



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BENZİMİDAZOLON KÖPRÜLÜ HETEROSİKLİK
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

(Doktora Tezi)

Okan GÜVEN

**Danışman
Prof. Dr. Emre MENTEŞE**

**RİZE
2022**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında, Prof. Dr. Emre MENTEŞE danışmanlığında, Okan GÜVEN tarafından hazırlanan *Benzimidazon Köprülü Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi* adlı bu tez çalışması, 30/06/2022 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliği/oy çokluğuyla başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı, Adı Soyadı	İmza
Başkan	: Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ	
Üye	: Prof. Dr. Emre MENTEŞE	
Üye	: Prof. Dr. Olcay BEKİRCAN	
Üye	: Doç. Dr. Nuri YILDIRIM	
Üye	: Dr. Öğr. Üyesi Yeşim AKTÜRK DİZMAN	

ETİK BEYAN

Kimya Doktora Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Benzimidazon Köprülü Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılabilecek bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

12/08/2022

Okan GÜVEN

ÖN SÖZ

Biyolojik aktiviteye sahip çoğu bileşiğin yapısında yer alan heterosiklik sistemler günümüze kadar başarıya ulaşmış çok sayıda araştırmanın konusu olmuştur. Bu sistemler arasında benzimidazolon türevi bileşikler ayrıcalıklı bir yere sahiptir. Yeni heterosiklik bileşiklerin sentezi, hibridizasyonu ve biyoaktivitelerinin belirlenmesi amacıyla yapılan “Benzimidazolon Köprülü Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tez çalışması Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında “Doktora Tezi” olarak hazırlanmıştır.

Tez danışmanlığımı üstlenip bu tez çalışmasının planlanması ve yürütülmesi sürecinde tüm bilgi birikimini ve tecrübelerini paylaşarak çalışmama ışık tutup beni yönlendiren, kendisi ile çalışmaktan onur duyduğum, değerli hocam Prof. Dr. Emre MENTEŞE’ye sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım. Doktora eğitimim boyunca desteğini ve ilgisini eksik etmeyen Prof. Dr. Selami ŞAŞMAZ’a ve çalışmamın bu noktaya gelmesinde her türlü desteği sağlayan Doç. Dr. Fatih YILMAZ’a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca biyolojik özelliklerin incelenmesindeki katkılarından dolayı Prof. Dr. Bahar Bilgin SÖKMEN’e teşekkür ederim. Çalışmalarımın deneysel sürecinde yardımını esirgemeyen Arş. Gör. Dr. Gülay AKYÜZ’e ve Nedime ÇALIŞKAN’a, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve doktora eğitimimde büyük pay sahibi olan Kimya bölümündeki tüm değerli hocalarıma teşekkürlerimi sunarım.

Hayatımın her anında yanımda olan ve güvenlerini her zaman hissettiğim değerli aileme, çalışmalarım boyunca desteğini ve yakın ilgisini hiçbir zaman eksik etmeyen kıymetli eşim Seher GÜVEN’e, varlıklarıyla bana güç veren canım oğullarım Oğuzhan ve Yavuz Selim’e minnettarlıklarımı sunarım.

“Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: FDK-2018-951” (“This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdogan University. Project Number: FDK-2018-951”)

Okan GÜVEN

2022/ RİZE

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN.....	II
ÖN SÖZ	III
İÇİNDEKİLER	IV
ÖZET	X
ABSTRACT.....	XI
KISALTMALAR.....	XII
TABLolar LİSTESİ.....	XIV
ŞEKİLLER LİSTESİ	XV
GİRİŞ	1
1. GENEL BİLGİLER	4
1.1. Benzimidazol Türevleri.....	4
1.1.1. Benzimidazol-2-on'un Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri	7
1.1.2. Benzimidazolonların Biyolojik Etkinliği	9
1.1.3. Benzimidazolonların Genel Sentez Metodları	19
1.2. Enzim İnhibisyonu	23
1.2.1. Üreaz	23
1.2.2. Lipaz.....	24
1.2.3. Asetilkolinesteraz	25
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	27
2.1. Materyal	27
2.2. Yöntem.....	27
2.2.1. 1a-c Bileşiklerinin Sentezi	27
2.2.1.1. 1,3-Dihidro-2H-benzimidazol-2-on (1a)	28
2.2.1.2. 5-Metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (1b).....	28
2.2.1.3. 5-Nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (1c)	28
2.2.2. 2a-f Bileşiklerinin Sentezi.....	29
2.2.2.1. 1,3-Bis((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2a)	29

2.2.2.2.	1,3-Bis((4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2b)	29
2.2.2.3.	5-Metil-1,3-bis((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2c)	30
2.2.2.4.	1,3-Bis((4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2d)	30
2.2.2.5.	5-Nitro-1,3-bis((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2e)	30
2.2.2.6.	1,3-Bis((4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2f)	31
2.2.3.	3a-c Bileşiklerinin Sentezi	31
2.2.3.1.	Dietil 2,2'-(2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetat (3a)	31
2.2.3.2.	Dietil 2,2'-(5-metil-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetat (3b)	32
2.2.3.3.	Dietil 2,2'-(5-nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetat (3c)	32
2.2.4.	4a-c Bileşiklerinin Sentezi	32
2.2.4.1.	2,2'-(2-Okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetohidrazit (4a)	33
2.2.4.2.	2,2'-(5-Metil-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetohidrazit (4b)	33
2.2.4.3.	2,2'-(5-Nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetohidrazit (4c)	33
2.2.5.	5a-f Bileşiklerinin Sentezi	33
2.2.5.1.	2,2'-(2-Okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(N'-((E)-furan-2-ilmetilen)asetohidrazid) (5a)	34
2.2.5.2.	2,2'-(2-Okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(N'-((E)-tiyofen-2-ilmetilen)asetohidrazid) (5b)	34
2.2.5.3.	2,2'-(5-Metil-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(N'-((E)-furan-2-ilmetilen)asetohidrazid) (5c)	34
2.2.5.4.	2,2'-(5-Metil-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(N'-((E)-tiyofen-2-ilmetilen)asetohidrazid) (5d)	35
2.2.5.5.	2,2'-(5-Nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(N'-((E)-furan-2-ilmetilen)asetohidrazid) (5e)	35
2.2.5.6.	2,2'-(5-Nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(N'-((E)-tiyofen-2-ilmetilen)asetohidrazid) (5f)	35

2.2.6. 6a-s Bileşiklerinin Sentezi	36
2.2.6.1. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil)) bis(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6a)	37
2.2.6.2. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil)) bis(6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6b)	37
2.2.6.3. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil)) bis(6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6c)	38
2.2.6.4. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil)) bis(8-metoksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6d)	38
2.2.6.5. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil)) bis(7-(dietilamino)-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6e)	38
2.2.6.6. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil)) bis(6-metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6f)	39
2.2.6.7. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil))bis(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6g)	39
2.2.6.8. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil))bis(6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6h)	39
2.2.6.9. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil))bis(6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6i)	39
2.2.6.10. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil))bis(8-metoksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6j)	40
2.2.6.11. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil)) bis(7-(dietilamino)-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3- karbohidrazid) (6k)	40
2.2.6.12. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil))bis(6-metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6l)	40
2.2.6.13. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil)) bis(2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6m)	41
2.2.6.14. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil))bis(6-kloro-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6n)	41
2.2.6.15. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil))bis(6-bromo-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6o)	41
2.2.6.16. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis (asetil))bis(8-metoksi-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6p)	41
2.2.6.17. <i>N',N'''</i> -(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis	

(asetil))bis(7-(dietilamino)-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6 <i>r</i>)	42
2.2.6.18. <i>N,N'</i> -(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(6-metil-2-okso-2 <i>H</i> -kromen-3-karbohidrazid) (6 <i>s</i>).42	
2.2.7. 7a-o Bileşiklerinin Sentezi	42
2.2.7.1. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -etilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>a</i>).....	43
2.2.7.2. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -fenilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>b</i>)	43
2.2.7.3. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>c</i>)	44
2.2.7.4. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-metoksifenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>d</i>).....	44
2.2.7.5. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-florofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>e</i>)	44
2.2.7.6. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -etilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>f</i>)	44
2.2.7.7. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -fenilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>g</i>)	45
2.2.7.8. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>h</i>)	45
2.2.7.9. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-metoksifenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>i</i>)	45
2.2.7.10. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-florofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>j</i>)	46
2.2.7.11. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -etilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>k</i>).....	46
2.2.7.12. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -fenilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>l</i>)	46
2.2.7.13. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>m</i>)...	46
2.2.7.14. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-metoksifenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>n</i>)	47
2.2.7.15. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1 <i>H</i> -benzimidazol-1,3(2 <i>H</i>)-diil)bis(asetil))bis(<i>N</i> -(4-florofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7 <i>o</i>) ...	47
2.2.8. 8a-o Bileşiklerinin Sentezi	48
2.2.8.1. 1,3-Bis((4-etil-5-merkpto-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-	

dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8a)	48
2.2.8.2. 1,3-Bis((5-merkapt-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8b)	48
2.2.8.3. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8c)	49
2.2.8.4. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-metoksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8d)	49
2.2.8.5. 1,3-Bis((4-(4-florofenil)-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8e)	49
2.2.8.6. 1,3-Bis((4-etil-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8f)	50
2.2.8.7. 1,3-Bis((5-merkapt-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8g)	50
2.2.8.8. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8h)	50
2.2.8.9. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-metoksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8i)	50
2.2.8.10. 1,3-Bis((4-(4-florofenil)-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8j)	51
2.2.8.11. 1,3-Bis((4-etil-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8k)	51
2.2.8.12. 1,3-Bis((5-merkapt-4-fenil-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8l)	51
2.2.8.13. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-nitrofenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8m)	52
2.2.8.14. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-metoksifenil)-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8n)	52
2.2.8.15. 1,3-Bis((4-(4-florofenil)-5-merkapt-4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (8o)	52
2.2.9. 9a-l Bileşiklerinin Sentezi	53
2.2.9.1. 1,3-Bis((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9a)	53
2.2.9.2. 1,3-Bis((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9b)	53
2.2.9.3. 1,3-Bis((5-((4-nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9c)	54
2.2.9.4. 1,3-Bis((5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9d)	54

2.2.9.5. 1,3-Bis((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9e)	54
2.2.9.6. 5-Metil-1,3-bis((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9f)	55
2.2.9.7. 5-Metil-1,3-bis((5-((4-nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9g)	55
2.2.9.8. 1,3-Bis((5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9h)	55
2.2.9.9. 1,3-Bis((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9i)	56
2.2.9.10. 5-Nitro-1,3-bis((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9j)	56
2.2.9.11. 5-Nitro-1,3-bis((5-((4-nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9k)	56
2.2.9.12. 1,3-Bis((5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2 <i>H</i> -benzimidazol-2-on (9l)	57
2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları	57
2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Üreaz İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi	57
2.3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Lipaz İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi	57
2.3.3. Sentezlenen Bileşiklerin Asetilkolinesteraz İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi	58
2.4. Bulgular	58
2.4.1. Kimyasal Bulgular	59
2.4.2. Biyolojik Bulgular	255
2.4.2.1. Üreaz İnhibisyon Sonuçları	255
2.4.2.2. Lipaz İnhibisyon Sonuçları	256
2.4.2.3. Asetilkolinesteraz İnhibisyon Sonuçları	257
3. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	259
3.1. Sonuç ve Tartışma	259
3.2. Öneriler	271
KAYNAKÇA	273

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Anabilim Dalı : Kimya
Tez Türü : Doktora Tezi
Danışman : Prof. Dr. Emre MENTEŞE
Hazırlayan : Okan GÜVEN
Yıl : 2022
Sayfa Sayısı : 284

ÖZET

BENZİMİDAZOLON KÖPRÜLÜ HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Bu tez çalışmasında çeşitli biyolojik etkilere sahip benzimidazolon yapısının köprü konumunda bulunduğu bazı heterosiklik bileşiklerin sentezi gerçekleştirildi ve önemli enzimlere karşı inhibisyon özellikleri incelendi. Sentez çalışmalarının ilk aşamasında o-fenilendiamin bileşiklerinin üre ile reaksiyonundan literatürde kayıtlı üç farklı benzimidazolon bileşiği (1a-c) elde edildi. 1a-c bileşiklerinin formaldehit eşliğinde piperazin türevleriyle tepkimesinden piperazin-benzimidazolon hibrit bileşikleri (2a-f) sentezlendi. 1a-c bileşiklerinin etilbromoasetat ile reaksiyonu sonucunda asetat türevleri (3a-c) elde edildi ve bu bileşikler hidrazin hidrat ile reaksiyona sokularak asetohidrazit türevlerine (4a-c) dönüştürüldü. 4a-c bileşiklerinin uygun aldehytler ile reaksiyonu sonucu furan ve tiyofen halkası içeren Schiff bazı türevleri (5a-f) sentezlendi. Yine 4a-c bileşiklerinin 3-(1H-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromen-2-on türevleri ile reaksiyonundan kumarin halkası içeren hibrit bileşikler (6a-s) ve çeşitli izotiyosiyanatlarla tepkimesinden ise tiyosemikarbazit türevi benzimidazolonlar (7a-o) sentezlendi. Sentez çalışmalarının son aşamasında ise 7a-o bileşiklerinin sırasıyla bazik ve asidik ortamda molekül içi halkalaşma reaksiyonu ile sırasıyla triazol (8a-o) ve tiyadiazol (9a-l) yapısı içeren benzimidazolon türevleri elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT ve kütle spektrumlarıyla aydınlatıldıktan sonra üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz enzim inhibisyon özellikleri incelendi. Elde edilen bileşikler çeşitli derecelerde her üç enzime karşı inhibisyon özelliği gösterdi.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazolon, Kumarin, Triazol, Tiyadiazol, Enzim inhibisyonu

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Chemistry
Thesis Type : Doctorate Thesis
Supervisor : Prof. Dr. Emre MENTEŞE
Author : Okan GÜVEN
Year : 2022
Pages : 284

ABSTRACT

**SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF BIOLOGICAL PROPERTIES OF
BENZIMIDAZOLONE BRIDGED HETEROCYCLIC COMPOUNDS**

In this thesis, the synthesis of some heterocyclic compounds with a benzimidazolone structure that has various biological effects was carried out and their inhibition properties against important enzymes were investigated. In the first stage of synthesis studies, three different benzimidazolone compounds (*1a-c*) were obtained from the reaction of *o*-phenylenediamine compounds with urea. Piperazine-benzimidazolone hybrid compounds (*2a-f*) were synthesized from the reaction of *1a-c* compounds with piperazine derivatives in the presence of formaldehyde. As a result of the reaction of *1a-c* compounds with ethylbromoacetate, acetate derivatives (*3a-c*) were obtained and these compounds were converted into acetohydrazide derivatives (*4a-c*) by reaction with hydrazine hydrate. As a result of the reaction of *4a-c* compounds with appropriate aldehydes, Schiff base derivatives (*5a-f*) containing furan and thiophene ring were synthesized. Again, from the reaction of *4a-c* compounds with 3-(1*H*-benzotriazol-1-ylcarbonyl)-2*H*-chromen-2-one derivatives, hybrid compounds containing coumarin ring (*6a-s*) and with various isothiocyanates, thiosemicarbazide derivative benzimidazolones (*7a-o*) were synthesized. In the last step of the synthesis studies, benzimidazolone derivatives containing triazole (*8a-o*) and thiadiazole (*9a-l*) structures were obtained by intramolecular cyclization reaction of *7a-o* compounds in basic and acidic medium, respectively. After elucidating the structures of the synthesized compounds with IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT and mass spectra, urease, lipase and acetylcholinesterase enzyme inhibition properties were investigated. The obtained compounds showed various degrees of inhibition against all three enzymes.

Keywords: Benzimidazolone, Coumarin, Triazole, Thiadiazole, Enzyme inhibition

KISALTMALAR

%	: Yüzde
°C	: Santigrat Derece
δ	: Kimyasal Kayma Değeri
&	: Ve
$\pm$	: Standart Sapma
AcOH	: Asetik Asit
APT	: Attached Proton Test
ATR	: Hafifletilmiş Toplam Yansıma
bs	: Broad Singlet
CDCl ₃	: Dötero Kloroform
cm ⁻¹	: 1/Santimetre
d	: Dublet
dd	: Dubletin Dubleti
D ₂ O	: Döteryum Oksit
dk	: Dakika
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil Sülfoksit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Dötero Dimetil Sülfoksit
DPL	: Domuz Pankreatik Lipazı
e.n.	: Erime Noktası
EtOH	: Etanol
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Infrared Spektrometresi
g	: Gram
Hz	: Hertz
IC ₅₀	: Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyonu
IR	: Infrared Spektrometresi
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
<i>J</i>	: Jiromanyetik Sabit
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi

Lit.	: Literatür
M	: Molarite
m	: Multiplet
mg	: Miligram
mL	: Mililitre
μ L	: Mikrolitre
mM	: Milimolar
μ M	: Mikromolar
m/z	: Kütle/Yük Oranı
N	: Normalite
nm	: Nanometre
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans
<i>o</i>	: Orto
pH	: Potansiyel Hidrojen
ppm	: Parts Per Million (Milyonda Bir Kısım)
q	: Quartet
s	: Singlet
t	: Triplet
TMS	: Tetrametilsilan
TOF-MS	: Uçuş Zamanlı Kütle Spektrometresi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin üreaz inhibisyon sonuçları.....	256
Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin lipaz inhibisyon sonuçları.....	257
Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz inhibisyon sonuçları.....	258



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Pürin, Adenin, Guanin, Benzimidazol ve Benzimidazonun yapısı	2
Şekil 2. B ₁₂ vitamininin yapısı.....	2
Şekil 3. Benzimidazon türevi bazı klinik ilaçlar	3
Şekil 4. Hoebrecker'in benzimidazol sentezi	4
Şekil 5. Oksadiazol türevi içeren α -glukozidaz inhibitörü benzimidazol türevi	5
Şekil 6. α -glukozidaz inhibitörü olan bazı benzimidazol türevleri.....	6
Şekil 7. Asetilkolinesteraz (a) ve lipaz (b) inhibisyon özelliği gösteren bazı benzimidazol türevleri	6
Şekil 8. Üreaz inhibisyon özelliği gösteren benzimidazol türevleri	7
Şekil 9. Benzimidazol-2-on molekül yapısı ve numaralandırma sistemi	8
Şekil 10. Benzimidazonun tautomerik formları; (a) keto, (b) enol	8
Şekil 11. Benzimidazon türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları	9
Şekil 12. HIV-1 inhibitörü olan bazı benzimidazol-2-on türevleri	10
Şekil 13. Androjen reseptör antagonist özellik gösteren benzimidazon türevleri ..	10
Şekil 14. Progesteron reseptör antagonisti olarak bazı benzimidazon türevleri.....	11
Şekil 15. Serotonin reseptörü olarak bazı benzimidazon türevleri.....	11
Şekil 16. Antifungal ve antitüberküloz aktivite gösteren benzimidazon türevleri .	12
Şekil 17. PTK6 inhibitörü özelliği gösteren benzimidazon türevleri	12
Şekil 18. Antimikrobiyal aktivite gösteren benzimidazon türevi	13
Şekil 19. Farnesiltransferaz (FTase) inhibitörü bazı benzimidazon türevleri	13
Şekil 20. Tübülün inhibitörü özelliği gösteren benzimidazon türevi	13
Şekil 21. HPPD inhibisyon özelliği gösteren benzimidazon türevi	14
Şekil 22. Histamin H ₃ -reseptör antagonisti özelliği gösteren benzimidazon türevi	14
Şekil 23. Potansiyel kimaz inhibitörü olan benzimidazon türevleri.....	15
Şekil 24. Antibakteriyel özellik gösteren bazı benzimidazon türevleri.....	15
Şekil 25. Potansiyel tip-2-diyabet terapötik ajanı olarak benzimidazon türevleri..	16
Şekil 26. Antiviral aktivite gösteren bazı benzimidazon türevleri	16
Şekil 27. NOP reseptör agonist özellik gösteren benzimidazon türevi	17
Şekil 28. Potasyum kanal etkinleştirici triazol-benzimidazon hibrit bileşikler.....	17

Şekil 29. Mikobakteri tüberküloz inhibitörü bazı benzimidazolon türevleri.....	18
Şekil 30. Antinosiseptif özellik gösteren bazı benzimidazolon türevleri	18
Şekil 31. Benzimidazolon boyalar.....	19
Şekil 32. Rudolph benzimidazolon sentezi.....	19
Şekil 33. o-Fenilendiamin ve üreden benzimidazolon sentezi	20
Şekil 34. o-Fenilendiamin ve karbonildiimidazolden benzimidazolon sentezi.....	20
Şekil 35. o-Fenilendiamin ve fosgenden benzimidazolon sentezi.....	21
Şekil 36. o-Fenilendiamin türevlerinin CO ₂ ile reaksiyonundan benzimidazolon sentezi	21
Şekil 37. Benzimidazolonun mikrodalga sentezi	21
Şekil 38. Benzimidazollerin oksidasyonu ile benzimidazolon sentezi.....	22
Şekil 39. 1,2-Dihaloaromatik sistemlerden benzimidazolon sentezi.....	22
Şekil 40. Ftalik anhidrit ile benzimidazolon sentezi.....	22
Şekil 41. Elektrokimyasal yöntem ile benzimidazolonların sentezi.....	23
Şekil 42. Orlistatin kimyasal yapısı.....	25
Şekil 43. Asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü ilaçların kimyasal yapıları.....	26
Şekil 44. 1a-c Bileşiklerinin sentezi	28
Şekil 45. 2a-f Bileşiklerinin sentezi.....	29
Şekil 46. 3a-c Bileşiklerinin sentezi	31
Şekil 47. 4a-c Bileşiklerinin sentezi	32
Şekil 48. 5a-f Bileşiklerinin sentezi.....	33
Şekil 49. 3-(1H-Benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromon-2-on türevi bileşiklerin sentezi	36
Şekil 50. 6a-s Bileşiklerinin sentezi	37
Şekil 51. 7a-o Bileşiklerinin sentezi.....	43
Şekil 52. 8a-o Bileşiklerinin sentezi.....	48
Şekil 53. 9a-l Bileşiklerinin sentezi.....	53
Şekil 54. 2a Bileşiğinin yapısı.....	59
Şekil 55. 2a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	60
Şekil 56. 2a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆)	60
Şekil 57. 2a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO-d ₆).....	61
Şekil 58. 2a Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	61

Şekil 59. 2b Bileşiğinin yapısı	62
Şekil 60. 2b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	62
Şekil 61. 2b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	63
Şekil 62. 2b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	63
Şekil 63. 2b Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	64
Şekil 64. 2c Bileşiğinin yapısı	64
Şekil 65. 2c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	65
Şekil 66. 2c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	65
Şekil 67. 2c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	66
Şekil 68. 2c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	66
Şekil 69. 2d Bileşiğinin yapısı	67
Şekil 70. 2d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	67
Şekil 71. 2d Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	68
Şekil 72. 2d Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, CDCl ₃)	68
Şekil 73. 2d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	69
Şekil 74. 2e Bileşiğinin yapısı	69
Şekil 75. 2e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	70
Şekil 76. 2e Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	70
Şekil 77. 2e Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	71
Şekil 78. 2e Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	71
Şekil 79. 2f Bileşiğinin yapısı.....	71
Şekil 80. 2f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	72
Şekil 81. 2f Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃).....	73
Şekil 82. 2f Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, CDCl ₃).....	73
Şekil 83. 2f Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	74
Şekil 84. 3a Bileşiğinin yapısı	74
Şekil 85. 3a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	75
Şekil 86. 3a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	75
Şekil 87. 3a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	76
Şekil 88. 3a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	76
Şekil 89. 3b Bileşiğinin yapısı	77

Şekil 90. 3b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	77
Şekil 91. 3b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	78
Şekil 92. 3b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	78
Şekil 93. 3b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	79
Şekil 94. 3c Bileşiğinin yapısı	79
Şekil 95. 3c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	80
Şekil 96. 3c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	80
Şekil 97. 3c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	81
Şekil 98. 3c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	81
Şekil 99. 4a Bileşiğinin yapısı.....	82
Şekil 100. 4a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	82
Şekil 101. 4a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	83
Şekil 102. 4a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	83
Şekil 103. 4a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	84
Şekil 104. 4b Bileşiğinin yapısı.....	84
Şekil 105. 4b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	85
Şekil 106. 4b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	85
Şekil 107. 4b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	86
Şekil 108. 4b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	86
Şekil 109. 4c Bileşiğinin yapısı	87
Şekil 110. 4c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	87
Şekil 111. 4c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	88
Şekil 112. 4c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	88
Şekil 113. 4c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	89
Şekil 114. 5a Bileşiğinin yapısı.....	89
Şekil 115. 5a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	90
Şekil 116. 5a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	90
Şekil 117. 5a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	91
Şekil 118. 5a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	91
Şekil 119. 5b Bileşiğinin yapısı	92
Şekil 120. 5b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	92

Şekil 121. 5b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	93
Şekil 122. 5b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	93
Şekil 123. 5b Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	94
Şekil 124. 5c Bileşiğinin yapısı	94
Şekil 125. 5c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	95
Şekil 126. 5c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	95
Şekil 127. 5c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	96
Şekil 128. 5c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	96
Şekil 129. 5d Bileşiğinin yapısı	97
Şekil 130. 5d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	97
Şekil 131. 5d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	98
Şekil 132. 5d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	98
Şekil 133. 5d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	99
Şekil 134. 5e Bileşiğinin yapısı	99
Şekil 135. 5e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	100
Şekil 136. 5e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	100
Şekil 137. 5e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	101
Şekil 138. 5e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	101
Şekil 139. 5f Bileşiğinin yapısı.....	102
Şekil 140. 5f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	102
Şekil 141. 5f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	103
Şekil 142. 5f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	103
Şekil 143. 5f Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	104
Şekil 144. 6a Bileşiğinin yapısı.....	104
Şekil 145. 6a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	105
Şekil 146. 6a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	105
Şekil 147. 6a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	106
Şekil 148. 6a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	106
Şekil 149. 6b Bileşiğinin yapısı	107
Şekil 150. 6b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	107
Şekil 151. 6b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	108

Şekil 152. 6b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	108
Şekil 153. 6b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	109
Şekil 154. 6c Bileşiğinin yapısı	109
Şekil 155. 6c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	110
Şekil 156. 6c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	110
Şekil 157. 6c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	111
Şekil 158. 6c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	111
Şekil 159. 6d Bileşiğinin yapısı	112
Şekil 160. 6d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	112
Şekil 161. 6d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	113
Şekil 162. 6d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	113
Şekil 163. 6d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	114
Şekil 164. 6e Bileşiğinin yapısı	114
Şekil 165. 6e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	115
Şekil 166. 6e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	115
Şekil 167. 6e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	116
Şekil 168. 6e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	116
Şekil 169. 6f Bileşiğinin yapısı.....	117
Şekil 170. 6f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	117
Şekil 171. 6f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	118
Şekil 172. 6f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	118
Şekil 173. 6f Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	119
Şekil 174. 6g Bileşiğinin yapısı	119
Şekil 175. 6g Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	120
Şekil 176. 6g Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	120
Şekil 177. 6g Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	121
Şekil 178. 6g Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	121
Şekil 179. 6h Bileşiğinin yapısı	121
Şekil 180. 6h Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	122
Şekil 181. 6h Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	123
Şekil 182. 6h Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	123

Şekil 183. 6h Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	124
Şekil 184. 6i Bileşiğinin yapısı.....	124
Şekil 185. 6i Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	125
Şekil 186. 6i Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	125
Şekil 187. 6i Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	126
Şekil 188. 6i Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	126
Şekil 189. 6j Bileşiğinin yapısı.....	126
Şekil 190. 6j Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	127
Şekil 191. 6j Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	128
Şekil 192. 6j Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	128
Şekil 193. 6j Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	129
Şekil 194. 6k Bileşiğinin yapısı	129
Şekil 195. 6k Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	130
Şekil 196. 6k Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	130
Şekil 197. 6k Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	131
Şekil 198. 6k Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	131
Şekil 199. 6l Bileşiğinin yapısı.....	131
Şekil 200. 6l Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	132
Şekil 201. 6l Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	133
Şekil 202. 6l Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	133
Şekil 203. 6l Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	134
Şekil 204. 6m Bileşiğinin yapısı	134
Şekil 205. 6m Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	135
Şekil 206. 6m Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	135
Şekil 207. 6m Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	136
Şekil 208. 6m Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	136
Şekil 209. 6n Bileşiğinin yapısı	136
Şekil 210. 6n Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	137
Şekil 211. 6n Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	138
Şekil 212. 6n Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	138
Şekil 213. 6n Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	139

Şekil 214. 6o Bileşiğinin yapısı	139
Şekil 215. 6o Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	140
Şekil 216. 6o Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	140
Şekil 217. 6o Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	141
Şekil 218. 6o Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	141
Şekil 219. 6p Bileşiğinin yapısı	141
Şekil 220. 6p Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	142
Şekil 221. 6p Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	143
Şekil 222. 6p Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	143
Şekil 223. 6p Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	144
Şekil 224. 6r Bileşiğinin yapısı	144
Şekil 225. 6r Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	145
Şekil 226. 6r Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	145
Şekil 227. 6r Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	146
Şekil 228. 6r Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	146
Şekil 229. 6s Bileşiğinin yapısı	146
Şekil 230. 6s Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR).....	147
Şekil 231. 6s Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	148
Şekil 232. 6s Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	148
Şekil 233. 6s Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	149
Şekil 234. 7a Bileşiğinin yapısı	149
Şekil 235. 7a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	150
Şekil 236. 7a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	150
Şekil 237. 7a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	151
Şekil 238. 7a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	151
Şekil 239. 7b Bileşiğinin yapısı	152
Şekil 240. 7b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	152
Şekil 241. 7b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	153
Şekil 242. 7b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	153
Şekil 243. 7b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	154
Şekil 244. 7c Bileşiğinin yapısı	154

Şekil 245. 7c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	155
Şekil 246. 7c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	155
Şekil 247. 7c Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	156
Şekil 248. 7c Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	156
Şekil 249. 7d Bileşiğinin yapısı	156
Şekil 250. 7d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	157
Şekil 251. 7d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	158
Şekil 252. 7d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	158
Şekil 253. 7d Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	159
Şekil 254. 7e Bileşiğinin yapısı	159
Şekil 255. 7e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	160
Şekil 256. 7e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	160
Şekil 257. 7e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	161
Şekil 258. 7e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	161
Şekil 259. 7f Bileşiğinin yapısı.....	162
Şekil 260. 7f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	162
Şekil 261. 7f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	163
Şekil 262. 7f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	163
Şekil 263. 7f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	164
Şekil 264. 7g Bileşiğinin yapısı	164
Şekil 265. 7g Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	165
Şekil 266. 7g Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	165
Şekil 267. 7g Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	166
Şekil 268. 7g Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	166
Şekil 269. 7h Bileşiğinin yapısı	167
Şekil 270. 7h Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	167
Şekil 271. 7h Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	168
Şekil 272. 7h Bileşiğine ait ^1H -NMR+D $_2$ O spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	168
Şekil 273. 7h Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	169
Şekil 274. 7h Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	169
Şekil 275. 7i Bileşiğinin yapısı.....	170

Şekil 276. 7i Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	170
Şekil 277. 7i Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	171
Şekil 278. 7i Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	171
Şekil 279. 7i Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	172
Şekil 280. 7j Bileşiğinin yapısı	172
Şekil 281. 7j Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	173
Şekil 282. 7j Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	173
Şekil 283. 7j Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	174
Şekil 284. 7j Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	174
Şekil 285. 7k Bileşiğinin yapısı	174
Şekil 286. 7k Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	175
Şekil 287. 7k Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	176
Şekil 288. 7k Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	176
Şekil 289. 7k Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	177
Şekil 290. 7l Bileşiğinin yapısı	177
Şekil 291. 7l Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	178
Şekil 292. 7l Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	178
Şekil 293. 7l Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	179
Şekil 294. 7l Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	179
Şekil 295. 7m Bileşiğinin yapısı	180
Şekil 296. 7m Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	180
Şekil 297. 7m Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	181
Şekil 298. 7m Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	181
Şekil 299. 7m Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	182
Şekil 300. 7n Bileşiğinin yapısı	182
Şekil 301. 7n Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	183
Şekil 302. 7n Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	183
Şekil 303. 7n Bileşiğine ait ^1H -NMR+D $_2$ O spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	184
Şekil 304. 7n Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	184
Şekil 305. 7n Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	185
Şekil 306. 7o Bileşiğinin yapısı	185

Şekil 307. 7o Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	186
Şekil 308. 7o Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	186
Şekil 309. 7o Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	187
Şekil 310. 7o Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	187
Şekil 311. 8a Bileşiğinin yapısı	187
Şekil 312. 8a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	188
Şekil 313. 8a Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	189
Şekil 314. 8a Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	189
Şekil 315. 8a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	190
Şekil 316. 8b Bileşiğinin yapısı	190
Şekil 317. 8b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	191
Şekil 318. 8b Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	191
Şekil 319. 8b Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	192
Şekil 320. 8b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	192
Şekil 321. 8c Bileşiğinin yapısı	193
Şekil 322. 8c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	193
Şekil 323. 8c Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	194
Şekil 324. 8c Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	194
Şekil 325. 8c Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	195
Şekil 326. 8d Bileşiğinin yapısı	195
Şekil 327. 8d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	196
Şekil 328. 8d Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	196
Şekil 329. 8d Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	197
Şekil 330. 8d Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	197
Şekil 331. 8e Bileşiğinin yapısı	197
Şekil 332. 8e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	198
Şekil 333. 8e Bileşiğine ait ¹ H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆)	198
Şekil 334. 8e Bileşiğine ait ¹³ C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆).....	199
Şekil 335. 8e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	199
Şekil 336. 8f Bileşiğinin yapısı.....	200
Şekil 337. 8f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	200

Şekil 338. 8f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	201
Şekil 339. 8f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	201
Şekil 340. 8f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	202
Şekil 341. 8g Bileşiğinin yapısı	202
Şekil 342. 8g Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	203
Şekil 343. 8g Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	203
Şekil 344. 8g Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	204
Şekil 345. 8g Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	204
Şekil 346. 8h Bileşiğinin yapısı	205
Şekil 347. 8h Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	205
Şekil 348. 8h Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	206
Şekil 349. 8h Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	206
Şekil 350. 8h Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	207
Şekil 351. 8i Bileşiğinin yapısı	207
Şekil 352. 8i Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	208
Şekil 353. 8i Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	208
Şekil 354. 8i Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	209
Şekil 355. 8i Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	209
Şekil 356. 8j Bileşiğinin yapısı	210
Şekil 357. 8j Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	210
Şekil 358. 8j Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	211
Şekil 359. 8j Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	211
Şekil 360. 8j Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	212
Şekil 361. 8k Bileşiğinin yapısı	212
Şekil 362. 8k Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	213
Şekil 363. 8k Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	213
Şekil 364. 8k Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	214
Şekil 365. 8k Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	214
Şekil 366. 8l Bileşiğinin yapısı	214
Şekil 367. 8l Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	215
Şekil 368. 8l Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	216

Şekil 369. 8l Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	216
Şekil 370. 8l Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	217
Şekil 371. 8m Bileşiğinin yapısı	217
Şekil 372. 8m Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	218
Şekil 373. 8m Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	218
Şekil 374. 8m Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	219
Şekil 375. 8m Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	219
Şekil 376. 8n Bileşiğinin yapısı	219
Şekil 377. 8n Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	220
Şekil 378. 8n Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	221
Şekil 379. 8n Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	221
Şekil 380. 8n Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	222
Şekil 381. 8o Bileşiğinin yapısı	222
Şekil 382. 8o Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	223
Şekil 383. 8o Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	223
Şekil 384. 8o Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	224
Şekil 385. 8o Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	224
Şekil 386. 9a Bileşiğinin yapısı	224
Şekil 387. 9a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	225
Şekil 388. 9a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	225
Şekil 389. 9a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	226
Şekil 390. 9a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	226
Şekil 391. 9b Bileşiğinin yapısı	227
Şekil 392. 9b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	227
Şekil 393. 9b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	228
Şekil 394. 9b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	228
Şekil 395. 9b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	229
Şekil 396. 9c Bileşiğinin yapısı	229
Şekil 397. 9c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	230
Şekil 398. 9c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	230
Şekil 399. 9c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	231

Şekil 400. 9c Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	231
Şekil 401. 9d Bileşiğinin yapısı.....	231
Şekil 402. 9d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	232
Şekil 403. 9d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	233
Şekil 404. 9d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	233
Şekil 405. 9d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	234
Şekil 406. 9e Bileşiğinin yapısı	234
Şekil 407. 9e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	235
Şekil 408. 9e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	235
Şekil 409. 9e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	236
Şekil 410. 9e Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	236
Şekil 411. 9f Bileşiğinin yapısı.....	236
Şekil 412. 9f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	237
Şekil 413. 9f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	238
Şekil 414. 9f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	238
Şekil 415. 9f Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	239
Şekil 416. 9g Bileşiğinin yapısı.....	239
Şekil 417. 9g Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	240
Şekil 418. 9g Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	240
Şekil 419. 9g Bileşiğine ait ^1H -NMR+D $_2$ O spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	241
Şekil 420. 9g Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	241
Şekil 421. 9g Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	242
Şekil 422. 9h Bileşiğinin yapısı.....	242
Şekil 423. 9h Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	243
Şekil 424. 9h Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	243
Şekil 425. 9h Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6).....	244
Şekil 426. 9h Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu.....	244
Şekil 427. 9i Bileşiğinin yapısı.....	244
Şekil 428. 9i Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	245
Şekil 429. 9i Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	245
Şekil 430. 9i Bileşiğine ait ^1H -NMR+D $_2$ O spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6).....	246

Şekil 431. 9i Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	246
Şekil 432. 9i Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu	247
Şekil 433. 9j Bileşiğinin yapısı	247
Şekil 434. 9j Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	248
Şekil 435. 9j Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	248
Şekil 436. 9j Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	249
Şekil 437. 9j Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	249
Şekil 438. 9k Bileşiğinin yapısı	249
Şekil 439. 9k Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	250
Şekil 440. 9k Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	251
Şekil 441. 9k Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	251
Şekil 442. 9k Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	252
Şekil 443. 9l Bileşiğinin yapısı	252
Şekil 444. 9l Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)	253
Şekil 445. 9l Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)	253
Şekil 446. 9l Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)	254
Şekil 447. 9l Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu	254
Şekil 448. Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşikler	260
Şekil 449. Benzimidazolon-piperazin hibrit bileşiklerinin (2a-f) sentez mekanizması	261
Şekil 450. Schiff bazı türevi benzimidazolonların (5a-f) sentez mekanizması	264
Şekil 451. Schiff bazı türevi benzimidazolonların (5a-f) E/Z ve cis/trans konformasyonları	265
Şekil 452. Kumarin-benzimidazolon hibrit bileşiklerinin (6a-s) sentez mekanizması	265
Şekil 453. Tiyosemikarbazit türevi benzimidazolonların (7a-o) sentez mekanizması	266
Şekil 454. Triazol-benzimidazolon hibrit bileşiklerinin (8a-o) sentez mekanizması	267
Şekil 455. Tiyadiazol-benzimidazolon hibrit bileşiklerinin (9a-l) sentez mekanizması	268

GİRİŞ

Heterosiklik halka sistemleri, canlı metabolizmasında bulunan biyolojik aktif bileşiklere benzerlikleri nedeniyle klinik araştırma alanında büyük öneme sahiptir ve ilaç olarak kullanılan moleküllerin çoğunun önemli birer parçasıdır. Doğal ve sentetik olarak elde edilen çeşitli heterosiklik bileşikler tıpta ve aynı zamanda ilaçlar, pestisitler, zirai kimyasallar, polimerler ve boyalar olmak üzere geniş kullanım alanı bulmuştur. Bu nedenle daha iyi veya en iyi aktiviteye sahip yeni heterosiklik moleküllerin sentezine yönelik araştırmalar yapılmaktadır (Wadhawa vd., 2016).

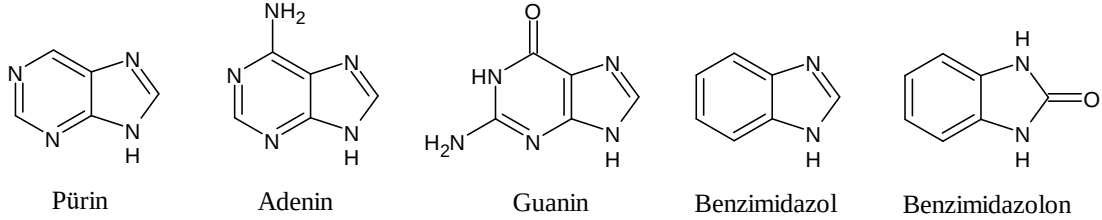
Tıbbi açıdan önemli sentetik bileşiklerin araştırılmasının başlangıcından bu yana, heterosiklik bileşikler, çeşitli biyolojik özelliklerinden dolayı her zaman cazibe noktası olarak kalmıştır. Heterosiklik bileşiklerin çeşitli konumlarında gerçekleştirilen süstitüsyon sonucunda, çok sayıda hastalığın tedavisinde kullanılan tıbbi olarak önemli analogları üretilmiştir (Semwal vd., 2013).

Moleküler hibridizasyon, ilaç tasarımlarında yaygın olarak kullanılan bir stratejidir ve biyolojik aktiviteyi arttırmak için iki veya daha fazla aktif bileşiği tek bir bileşikte birleştirme ilkesine dayanır. Doğal veya sentetik kaynaklı iki veya daha fazla bileşenin kombinasyonu, birbirinin gücünü arttıran ve etki dozunu azaltan hibrit moleküller elde edilebilir (Choudhary vd., 2018). Küçük molekül ağırlığı, heteroatomların ve aromatik yapıların varlığı gibi özellikler biyolojik aktivitenin gelişmesine öncülük eden endojen substratları taklit edebilir (Yılmaz, 2018).

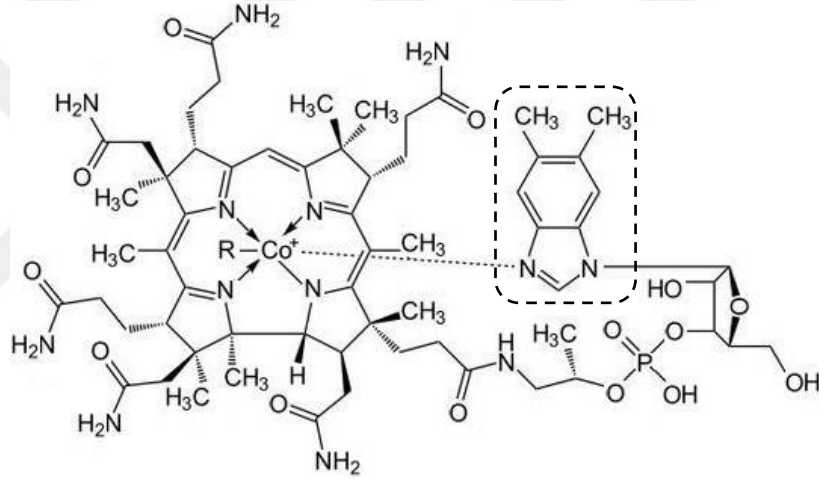
Azot atomu içeren heterosiklik bileşikler biyolojik aktivitelerindeki çeşitlilik göz önüne alındığında doğal ürünler, farmasötikler ve zirai kimyasallar içerisinde oldukça yaygın olmalarından dolayı en ayrıcalıklı heterosiklik sınıfını oluşturmaktadır (Langer and Doring, 2002; Truong and Ngo, 2020). Bu bileşiklerin içerisinde farmasötik ve diğer kimya endüstrileri açısından benzimidazol türevleri yıllardır kimyanın farklı alanlarında kapsamlı bir şekilde incelenmektedir. Çekirdeğinde bulunan çeşitli aktif bölgeler yeni heterosiklik bileşiklerin sentezinde benzimidazolleri mükemmel bir öncü yapar (Saber vd., 2019).

İnsan fizyolojisinin yabancı olmadığı pürin, adenin ve guanin yapılarına benzerliği olan (Şekil 1) ve B₁₂ vitaminin (Şekil 2) yapısında da yer alan benzimidazol türevi bileşikler ilk keşfinden itibaren günümüze kadar tıp ve biyoloji gibi alanlarda

geniş bir çalışma sahası edinmiştir. Benzimidazol türevleri içerisinde ayrıcalıklı bir yeri olan ve halkalı üre yapısına sahip benzimidazonlar da farmasötik olarak birçok bileşiğin temel unsuru olmuş önemli heterosiklik bileşikler arasındadır (Beyer vd., 2011).

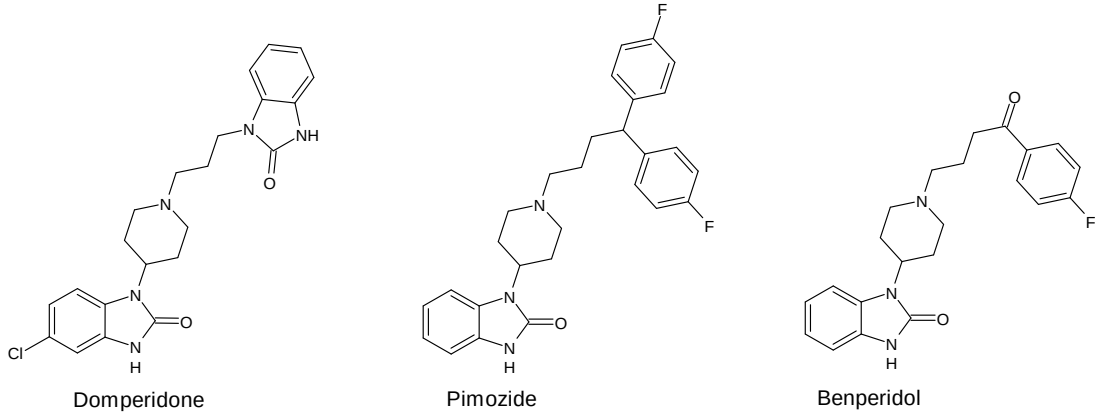


Şekil 1. Pürin, Adenin, Guanin, Benzimidazol ve Benzimidazonun yapısı



Şekil 2. B₁₂ vitamininin yapısı

Benzimidazon türevlerinin antiviral (Yu vd., 2006), anti-HIV (Ferro vd., 2017), antinosiseptif (Nacak vd., 1999), antibakteriyel (Wei vd., 2012), antifungal ve antitüberküloz (Karale vd., 2015) gibi sayısız farmakolojik özelliği bulunmaktadır. Ayrıca benzimidazon türevleriyle ilgili yapılan biyolojik çalışmalar içerisinde benzimidazon çekirdeği içeren birçok organik molekül klinik ilaçlar olarak başarılı bir şekilde geliştirilebilmiştir (Sun ve Scott, 2011) (Şekil 3).



Şekil 3. Benzimidazolon türevi bazı klinik ilaçlar

Bahsedilen bilgiler ışığında gerçekleştirilen bu çalışmada benzimidazol çekirdeğinin bir türevi olan benzimidazolon yapısını içeren bazı triheterosiklik bileşiklerin sentezlenmesi ve bu bileşiklerin enzim inhibisyon özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

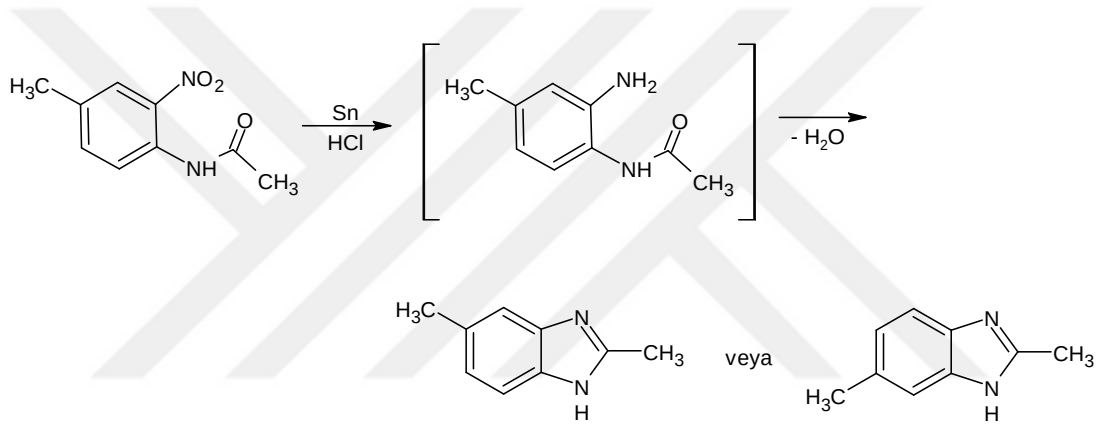
Yapılan bu tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşiklerin köprü konumunda benzimidazolon çekirdeği bulunmakla birlikte bu yapının 1 ve 3 nolu azot atomlarında yan grup olarak birçok doğal bileşiğin ve bazı ilaçların yapısında yer alan kumarin halkası, yine biyolojik etkinliği ispatlanmış piperazin, furan, tiyofen, triazol, tiyadiazol halkaları ve ester, hidrazit, tiyosemikarbazit yapıları kullanılmıştır. Çalışmada simetrik yapıya sahip çok sayıda benzimidazolon türevi sentezlenmiş olup literatürde bu türden bileşikler üzerine kısıtlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Son yıllarda üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz enzimleri üzerine yapılan birçok çalışmada, yukarıda belirtilen grupları da içeren benzimidazol türevi bileşiklerin bu enzimlere karşı inhibisyon aktivitesi gösterdiği rapor edilmiştir (Zhu vd., 2013; Alpan vd., 2013; Baltaş vd., 2016; Menteşe vd., 2017; Menteşe vd., 2018; Karaali, 2018). Benzimidazol türevleri arasında yer alan ve çeşitli biyolojik aktivitelere sahip olan benzimidazolon bileşikleri ile ilgili bu enzimlerin inhibisyonuna ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu bilgiler çerçevesinde yapılan tez çalışmasında sentezlenen benzimidazolon köprülü heterosiklik bileşiklerin üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyon özellikleri araştırılmıştır. Biyolojik çalışmalar kapsamında elde edilen veriler bileşiklerin ilgili enzimlere karşı inhibisyon özelliği sergilediğini ve sonuçların ümit verici olduğunu göstermiştir.

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Benzimidazol Türevleri

Benzimidazollerin ilk sentezi 1872 yılında Hoebrecker'in 2,5(veya 2,6)-dimetil benzimidazol bileşiğini elde etmesiyle gerçekleşmiştir (Wright, 1951) (Şekil 4). Bundan sonra özellikle pürine yapısal olarak benzerliğinin (Woolley, 1944) ve B₁₂ vitamininin bütünleyici parçası olduğunun (Brink ve Folkers, 1949) keşfi ile benzimidazollerin insan metabolizmasına yabancı olmayan moleküller olarak anlaşılması üzerine yapılan biyolojik çalışmalar giderek artmış ve benzimidazoller ilaç endüstrisinde de kullanılan en önemli heterosiklik bileşikler arasına girmiştir.



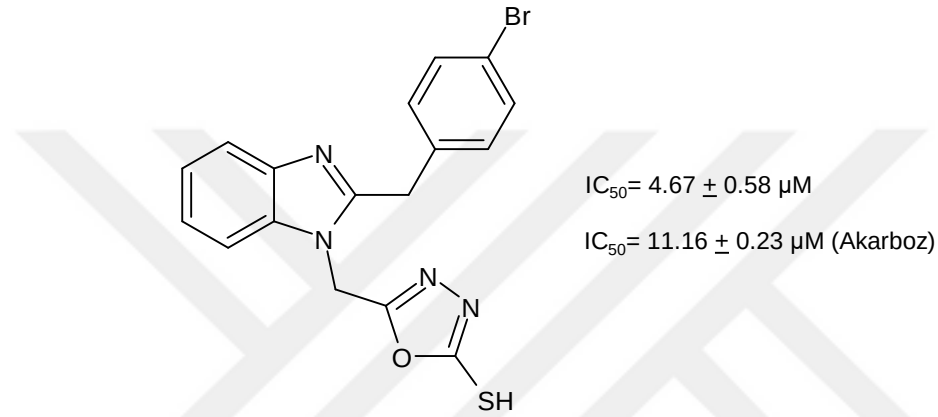
Şekil 4. Hoebrecker'in benzimidazol sentezi

Günümüzde çeşitli hastalık türlerini tedavi etmek için yaygın olarak çok sayıda benzimidazol bazlı ilaç kullanılmaktadır. Bu ilaçlar elektronca zengin yapısal özellikleri sayesinde geniş biyolojik aktivite sergilemektedir. Sahip olduğu tıbbi değer sayesinde benzimidazol içeren ilaçların araştırılması ve geliştirilmesi tıbbi kimyanın giderek daha aktif ve çekici bir konusu olmaktadır (Gaba ve Mohan, 2016).

Halka üzerindeki sübstitüe gruplar sayesinde benzimidazol türevleri ve benzimidazol içeren hibrit moleküller çok farklı farmakolojik aktiviteler ortaya çıkarmıştır. Bu aktiviteler arasında özellikle antibakteriyal (Nofal vd., 2002), antiülser (Patil vd., 2008), antikanser (Elhazabi, 2011), antiepileptik (Shingalapur vd., 2010), antidiyabetik (Aboul-Enein ve El Rashedy, 2015), antioksidan (Kuş vd., 2008) ve anti-enflamatuar (Savall vd., 2010) etkiler sayılabilir. Aynı zamanda bazı benzimidazol türevlerinin sitomegalo virüs, hepatit-B, hepatit-C, HIV, RNA ve HSV-1 (uçuk) gibi

çeşitli virüslere karşı etkinliği de ispatlanmıştır (Zhu vd., 2000; Migawa vd., 1998).

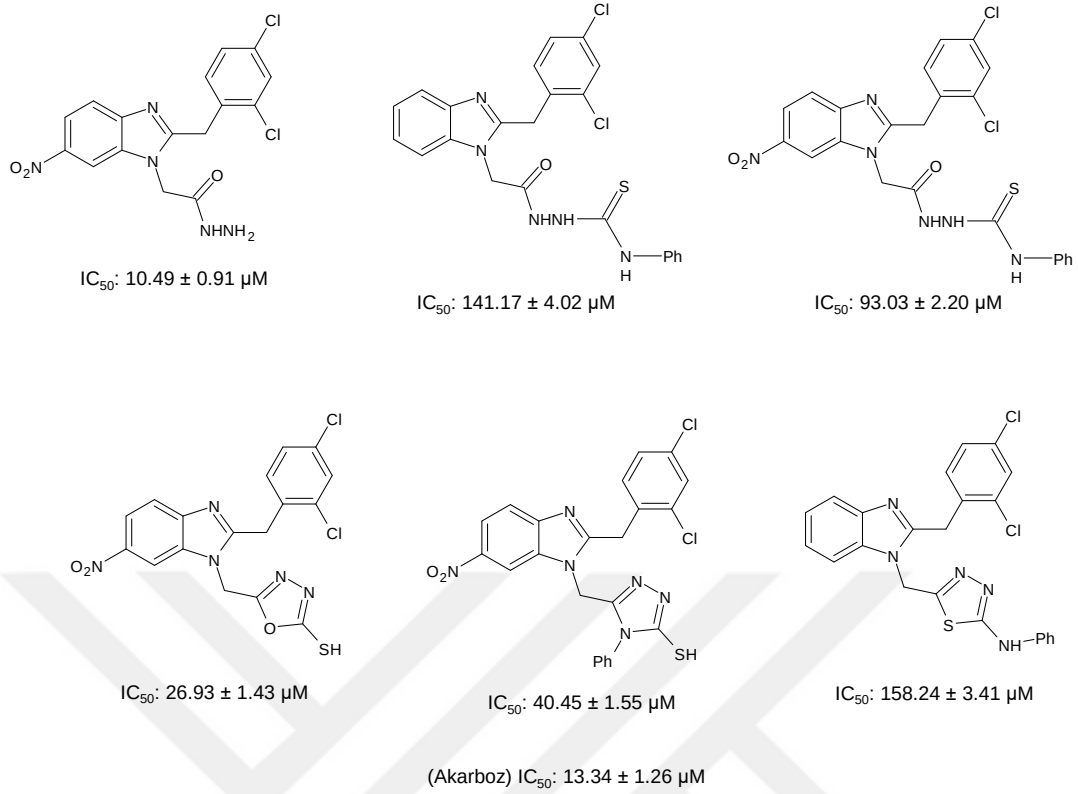
Benzimidazol türevi olan bileşiklerin biyolojik aktiviteleri üzerine yayınlanan çalışmalar arasında son yıllarda çeşitli enzimlere ait inhibisyon çalışmaları da ilgi çekmektedir. 2014 yılında yapılan bir çalışmada oksadiazol halkası içeren bir benzimidazol türevinin obezite ve obeziteye bağlı diyabet hastalıklarında kullanılan Akarboz'dan daha etkili α -glukozidaz enzim inhibisyonu gösterdiği rapor edilmiştir (Menteşe vd., 2014) (Şekil 5).



Şekil 5. Oksadiazol türevi içeren α -glukozidaz inhibitörü benzimidazol türevi

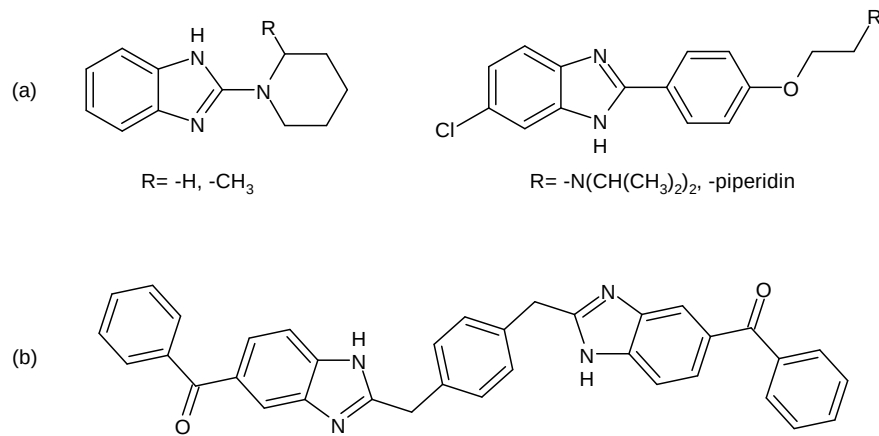
2016 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise karbotiyoamid, triazol ve oksadiazol yapıları içeren benzimidazol bileşikleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin α -glukozidaz enzimini inhibe ettiği rapor edilmiştir (Özil vd., 2016a) (Şekil 6).

Özil ve arkadaşlarının yine α -glukozidaz enzim inhibisyonu üzerine yaptığı diğer bir çalışmada ise tiyosemikarbazit ve triazol halkası içeren benzimidazol türevlerinin iyi derecede inhibisyon özelliği gösterdiği moleküler docking çalışmalarıyla rapor edilmiştir (Özil vd., 2016b).



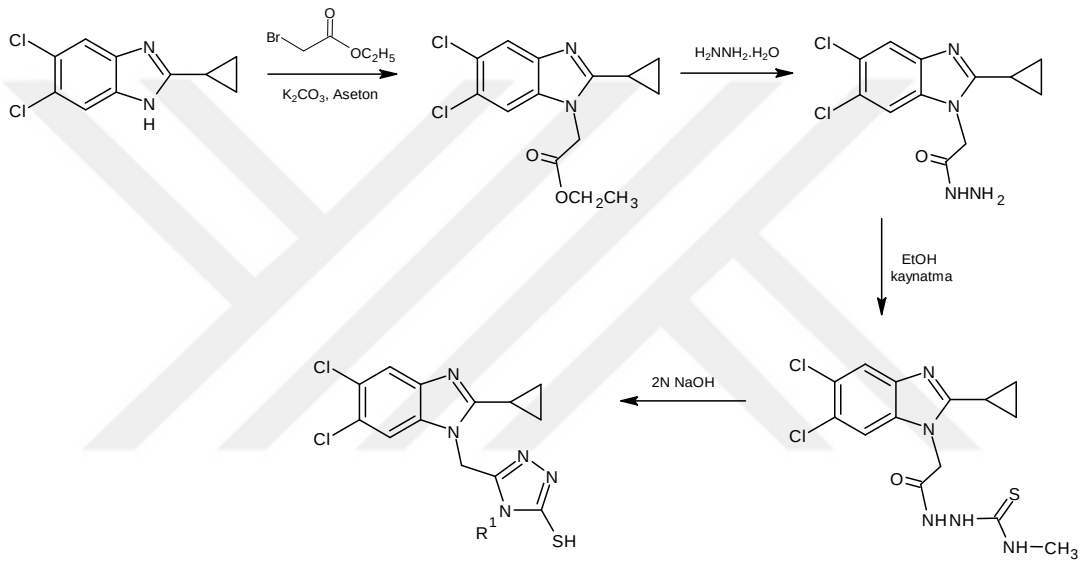
Şekil 6. α -glukozidaz inhibitörü olan bazı benzimidazol türevleri

Benzimidazol türevleri ile asetilkolinesteraz ve lipaz inhibisyonu üzerine de çalışmalar yapılmış ve bu moleküllerin iyi derecede inhibisyon özelliği gösterdikleri tespit edilmiştir (Zhu vd., 2013; Alpan vd., 2013; Menteşe vd., 2018). Şekil 7’de asetilkolinesteraz ve lipaz inhibisyon özelliği gösteren bazı benzimidazol türevlerinin yapıları verilmiştir.



Şekil 7. Asetilkolinesteraz (a) ve lipaz (b) inhibisyon özelliği gösteren bazı benzimidazol türevleri

Üreaz enzimi inhibisyonuna yönelik yayınlanan bir çalışmada tiyosemikarbazit ve triazol yapıları içeren benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin önemli enzim inhibisyonu gösterdiği belirtilmiştir (Baltaş vd., 2016). Üreaz enzim inhibisyonu üzerine 2017 yılında yapılan başka bir çalışmada ise moleküler docking sonuçları yine benzer triazol ve tiyosemikarbazit gruplar içeren benzimidazol türevlerinin enzim inhibisyonunda etkili bileşikler olduğunu ve hidrojen bağının üreaz inhibisyonunu arttıran önemli bir faktör olduğunu göstermiştir (Menteşe vd., 2017) (Şekil 8).



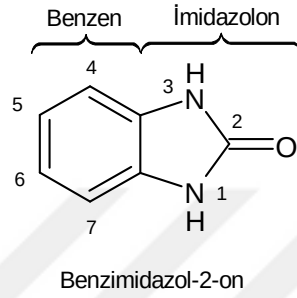
Şekil 8. Üreaz inhibisyon özelliği gösteren benzimidazol türevleri

Benzimidazol türevi olan önemli bir bileşik sınıfı da benzimidazolonlar (benzimidazol-2-on) dır. Literatürde benzimidazolon halkası taşıyan birçok bileşik sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin antifungal (Karale vd., 2015), antimikrobiyal (Messaoudi vd., 2004), antiviral (Yu vd., 2006) özellikler gibi önemli biyolojik aktiviteler gösterdiği belirtilmiştir.

1.1.1. Benzimidazol-2-on'un Molekül Yapısı ve Genel Özellikleri

Bisiklik yapıda bulunan benzimidazolon azotlu heterosiklik bileşikler arasında yer almakla birlikte, 1 ve 3 konumlarında iki azot atomu içeren beş üyeli imidazolon halkasının altı üyeli benzen birimiyle kaynaşmasına karşılık gelir (Ettahiri ve Essassi, 2019) (Şekil 9). Ayrıca imidazolon halkasında bulunan ve aynı karbonil grubunu

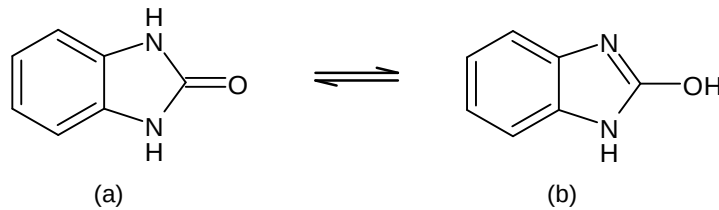
paylaşan iki amid grubundan dolayı siklik üre özelliği göstermektedir. Benzimidazol-2-on bileşiği iki tane donör N-H grubu ve akseptör özelliğe sahip C=O grubu sayesinde moleküller arası güçlü hidrojen bağları oluşturabilmektedir (Makeiff vd., 2021). Benali ve arkadaşları da yaptıkları spektroskopik çalışmalar ile bu bisiklik sistemin düzlemsel bir konformasyon benimsediğini ve NH-O bağları sayesinde kristal yapının moleküller arası hidrojen bağı ile stabilize edildiğini göstermiştir (Benali vd., 2015).



Şekil 9. Benzimidazol-2-on molekül yapısı ve numaralandırma sistemi

Benzimidazolon türevleri dayanıklı ve ışığa karşı dirençli kristal yapılarından dolayı uzun yıllardır organik ‘azo’ pigmentleri olarak kullanılmaktadırlar. Moleküller arası güçlü hidrojen bağları sayesinde özellikle polimer yüzeylerin renklendirilmesi için yaygın uygulanma alanı bulmuşlardır (Van de Streek vd., 2009).

Reaksiyon mekanizması ve kinetiği üzerine yapılan termodinamik çalışmalar benzimidazolon bileşiğinin okso (keto) ve hidroksi (enol) olmak üzere 2 tane tautomerik formunun var olduğunu göstermektedir (Şekil 10). Keto formunun daha kararlı olduğu ve polar protik çözücülerin bu kararlılığı arttırdığı birçok çalışmada vurgulanmaktadır (Mavrova vd., 2016; Abdeldjebar vd., 2019).



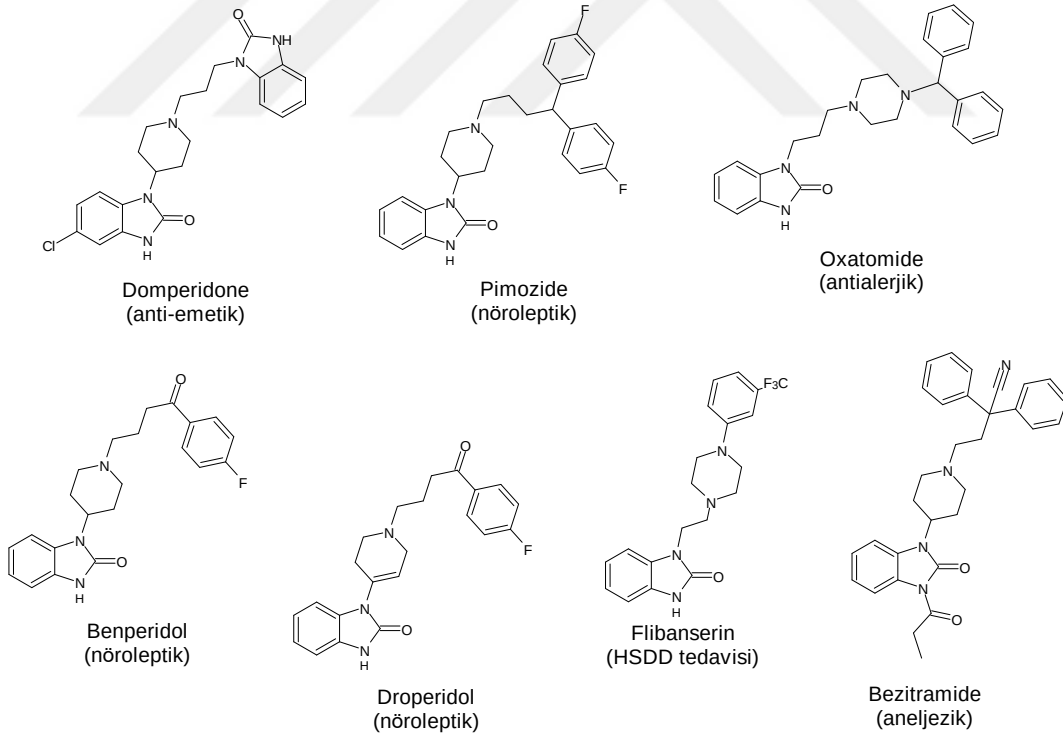
Şekil 10. Benzimidazolonun tautomerik formları; (a) keto, (b) enol

Pacios ve arkadaşları molekül üzerindeki elektron yoğunluğunun ölçülmesine dayalı teorik çalışmalarında benzimidazolon türevlerinin reaktivitesinin fenil ve

karbonil grubu arasındaki güçlü polarizasyondan ileri geldiğini belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada benzimidazol-2-on bileşiklerinin özellikle 1 ve 3 numaralı azot atomları ile 5 pozisyonundaki karbon atomuna bağlı grupların molekülün dipol momentini değiştirerek kimyasal reaktivitesini arttırılabileceği vurgulanmıştır (Pacios vd., 2002).

1.1.2. Benzimidazonların Biyolojik Etkinliği

Benzimidazon halkası çeşitli biyokimyasal ve farmakolojik özellik sergileyen ve klinik kullanımı olan bazı ilaçların yapısında aktif bir bileşen olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu ilaçlara Şekil 11’de molekül yapıları verilen narkotik aneljezik (ağrı kesici) özellik gösteren Bezitramide, antialerjik Oxatomide, anti-emetik (bulantı ve kusma azaltıcı) etkili Domperidone, kadınlarda cinsel istek bozukluğu (HSDD) tedavisi için Flibanserin, nöroleptik anestezide kullanılan Droperidol ve yine nöroleptik etkili Benperidol ve Pimozide örnek olarak verilebilir (Sun ve Scott, 2011; Patel vd., 2014; Zhang vd., 2017).

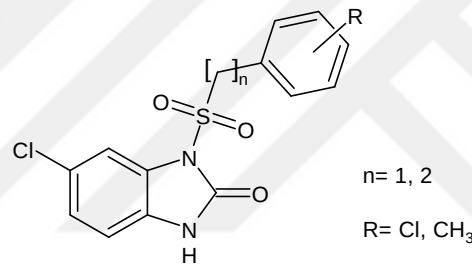


Şekil 11. Benzimidazon türevi bazı ilaçların kimyasal yapıları

Benzimidazon yapısı içeren ve tıbbi açıdan önemli değere sahip heterosiklik bileşiklerin yapıları incelendiğinde bu bileşiklerin çeşitli farmakofor grupları bir arada

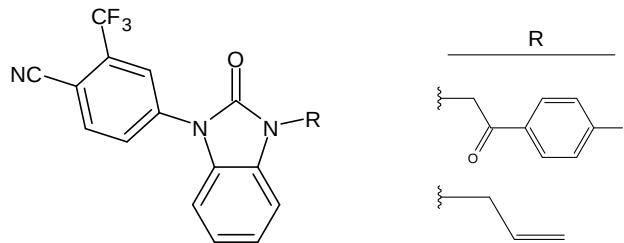
bulundurduğu görülmektedir. Şekil 11’de görülen ve ticari olarak kullanılan ilaçların yanı sıra göz tansiyonu tedavisi (Wayne vd., 1998), zihinsel bozuklukların giderilmesi (Raymond vd., 1996), obezite (Lynch vd., 2005) ve tip-2 diyabet hastalığının tedavisi (Liang ve Parmee, 2006) gibi birçok tıbbi çalışmada benzimidazol-2-on türevi bileşikler kullanılmaktadır.

Monforte ve arkadaşlarının farklı yıllarda yaptıkları çalışmalarda 1,3-dihidrobenzimidazol-2-on türevi bileşiklerin HIV-1 ters transkriptaz inhibitör özellikleri araştırılmış ve bu türden bileşiklerin anti-HIV ajanlar olarak etkili oldukları bildirilmiştir (Monforte vd., 2008; Monforte vd., 2009; Monforte vd., 2010). 2017 yılında yapılan bir çalışmada ise bazı benzimidazol-2-on türevi bileşiklerin antiretroviral tedavi için potansiyel HIV-1 inhibitörü özelliği gösterdiği rapor edilmiştir (Ferro vd., 2017) (Şekil 12).



Şekil 12. HIV-1 inhibitörü olan bazı benzimidazol-2-on türevleri

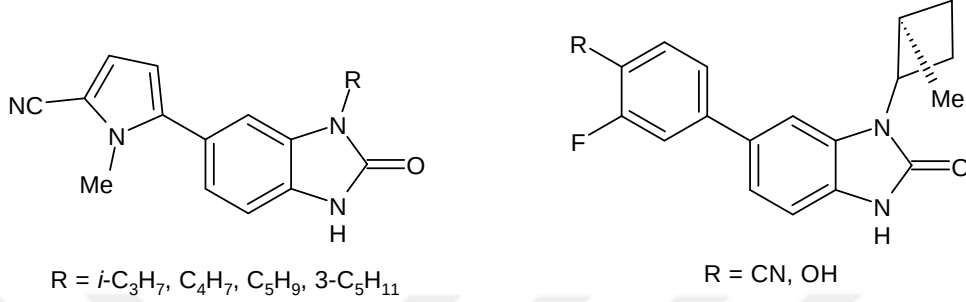
Mevcut anti-kanser ilaçlardan yola çıkılarak tasarlanan ve sentezi gerçekleştirilen bazı benzimidazol-2-on türevleri üzerine yapılmış bir başka çalışmada ise sentezlenen bileşiklerin antikanser ajan olarak androjen reseptör antagonist özellikleri incelenmiştir (Elancheran vd., 2016) (Şekil 13).



Şekil 13. Androjen reseptör antagonist özellik gösteren benzimidazol-2-on türevleri

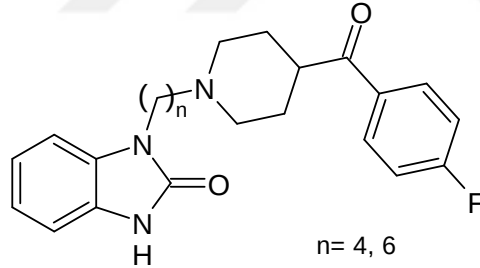
Benzimidazol-2-on türevlerinin progesteron reseptör antagonistleri (Şekil 14)

olarak da etkili rol oynadıkları çalışmalar literatürde mevcuttur (Terefenko vd., 2005; Wang vd., 2011). Elde edilen sonuçlar benzimidazolon halkasının 6 numaralı karbon atomuna bağlı aril ve pirol kısımlarının aktiviteyi önemli derecede etkilediğini göstermiştir.



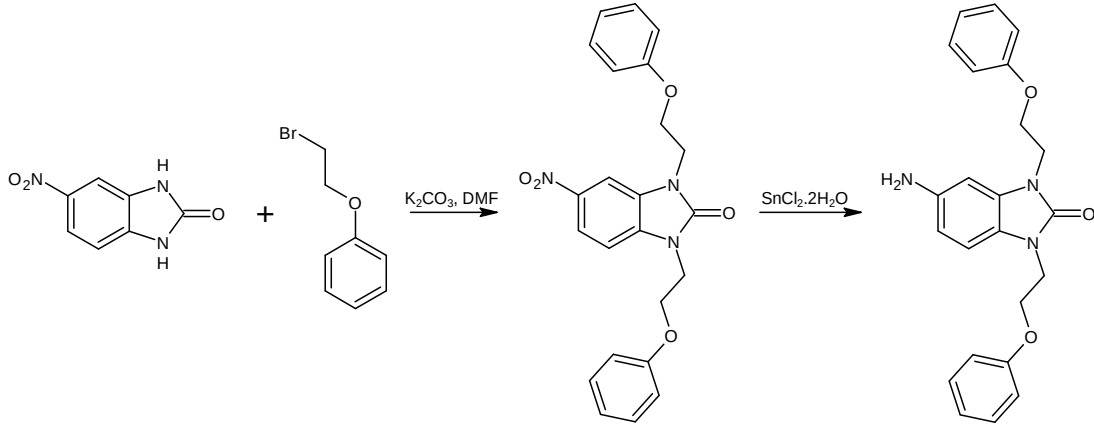
Şekil 14. Progesteron reseptör antagonisti olarak bazı benzimidazolon türevleri

2015 yılında yayınlanan bir çalışmada piperidin halkası içeren ve serotonin reseptörü özelliği gösteren bazı benzimidazolon türevleri sentezlenmiştir (Deau vd., 2015) (Şekil 15).



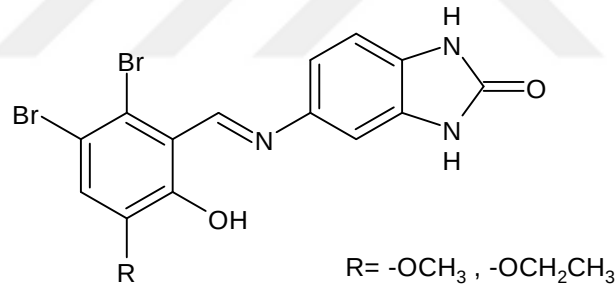
Şekil 15. Serotonin reseptörü olarak bazı benzimidazolon türevleri

2015 yılında rapor edilen başka bir çalışmada ise 1 ve 3 konumlarındaki azot atomlarına bağlı yan gruplar içeren bazı benzimidazolon türevleri sentezlenerek antifungal ve antitüberküloz aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin iyi derecede aktivite sergilediği bildirilmiştir (Karale vd., 2015) (Şekil 16).



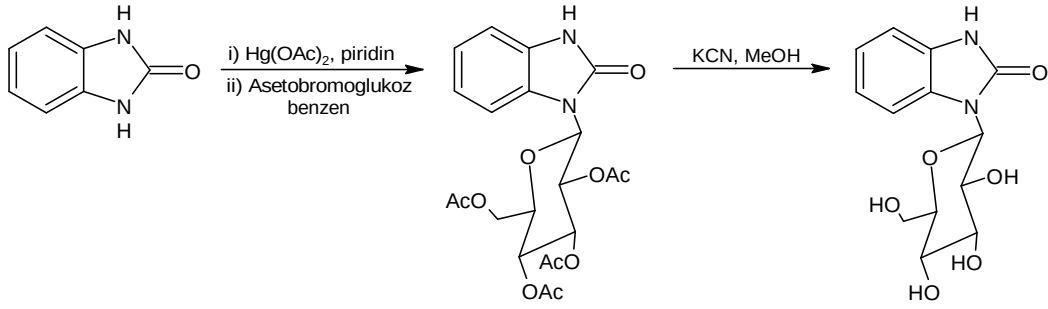
Şekil 16. Antifungal ve antitüberküloz aktivite gösteren benzimidazolon türevleri

2014 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada benzimidazolon-piperidin hibrit bileşikleri sentezlenmiş ve iyi derecede antimikrobiyal aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir (Patel vd., 2014). Aynı yıl yayınlanan bir başka çalışmada ise sentezlenen bazı benzimidazolon türevlerinin protein tirozin kinaz 6 (PTK6) inhibitörü özelliği gösterdiği bildirilmiştir (Shim vd., 2014) (Şekil 17).



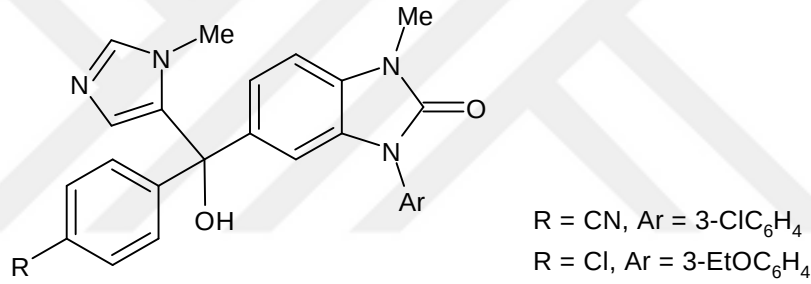
Şekil 17. PTK6 inhibitörü özelliği gösteren benzimidazolon türevleri

2004 yılında yapılan bir çalışmada da şeker yapısı içeren bir benzimidazolon türevi sentezlenerek (Şekil 18) mikroorganizmaların büyümesinde rol oynayan farklı kinaz enzimi türlerine karşı inhibisyon etkileri ve bazı gram-pozitif ve gram-negatif bakteri türlerine karşı etkili antimikrobiyal özellikleri bildirilmiştir (Messaoudi vd., 2004).



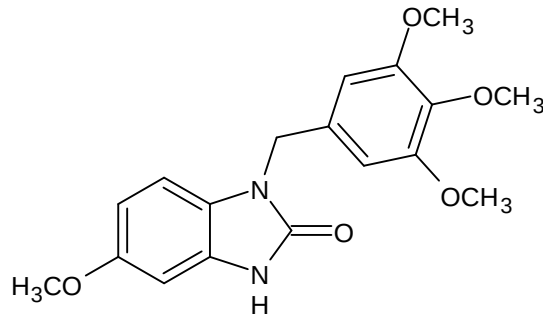
Şekil 18. Antimikrobiyal aktivite gösteren benzimidazolon türevi

Bazı kanser türlerinin tedavisinde etkili rolü olan farnesiltransferaz (FTase) inhibitörlerinin sentezi ve aktivitesine dayalı bir çalışmada sentezlenen benzimidazolon türevi bileşiklerin (Şekil 19) oldukça etkili farnesiltransferaz inhibisyonu gösterdiği kaydedilmiştir (Li vd., 2005).



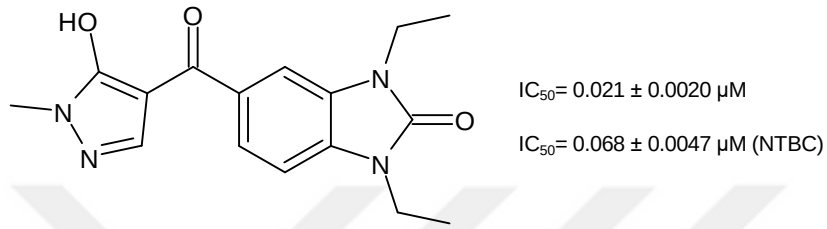
Şekil 19. Farnesiltransferaz (FTase) inhibitörü bazı benzimidazolon türevleri

Antikanser ilaçların keşfine yönelik çalışmalar içerisinde Sun ve arkadaşları tarafından sentezlenmiş ve tübülün polimerizasyonunu inhibe ederek hem prostat hem de meme kanseri hatlarında güçlü büyüme önleyici aktiviteler sergileyen bir benzimidazolon türevi de Şekil 20’de gösterilmektedir (Sun vd., 2013).



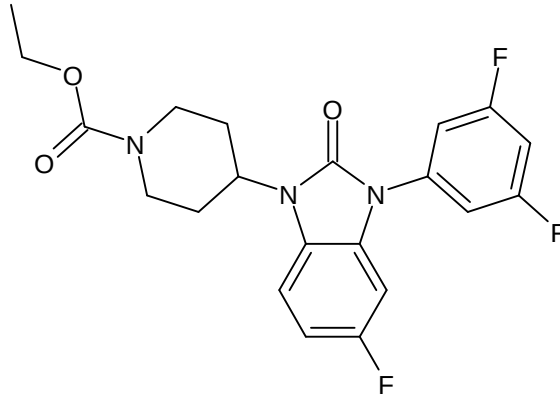
Şekil 20. Tübülün inhibitörü özelliği gösteren benzimidazolon türevi

İnhibisyon özelliklerine yönelik bir başka çalışmada ise tip-1 tirozinemi tedavisi için 4-hidroksifenilpiruvat dioksijenaz (HPPD) inhibitör özelliği güçlü olan bazı pirazol-benzimidazolon hibrit bileşikler rapor edilmiştir (Xu vd., 2015). Şekil 21’de gösterilen benzimidazolon türevi, çalışmada standart madde olan 2-(2-nitro-4-triflorometilbenzoil) sikloheksan-1,3-dion’dan (NTBC) daha iyi inhibisyon özelliği göstermiştir.



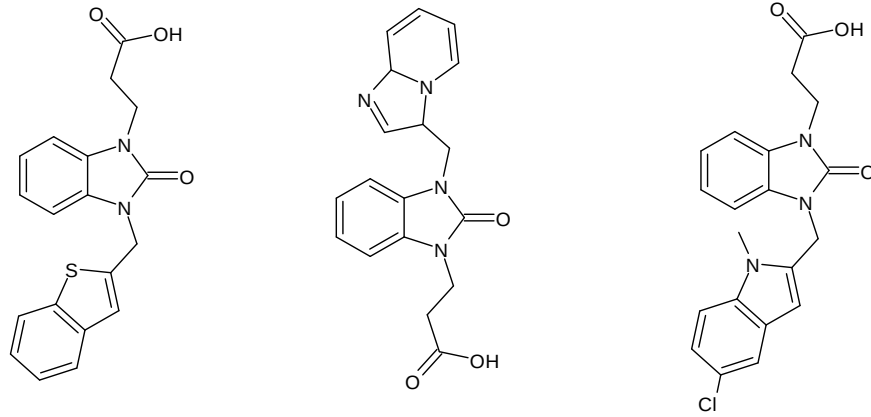
Şekil 21. HPPD inhibisyon özelliği gösteren benzimidazolon türevi

2013 yılında yapılan diğer bir çalışmada ise obezite ve merkezi sinir sistemi rahatsızlıklarından olan hiperaktivite, Alzheimer gibi hastalıkların tedavilerinde kullanılan histamin H₃-reseptör antagonistleri olarak etkinliği kanıtlanmış benzimidazolon türevi bileşikler sentezlenmiştir (Zeng vd., 2013) (Şekil 22).



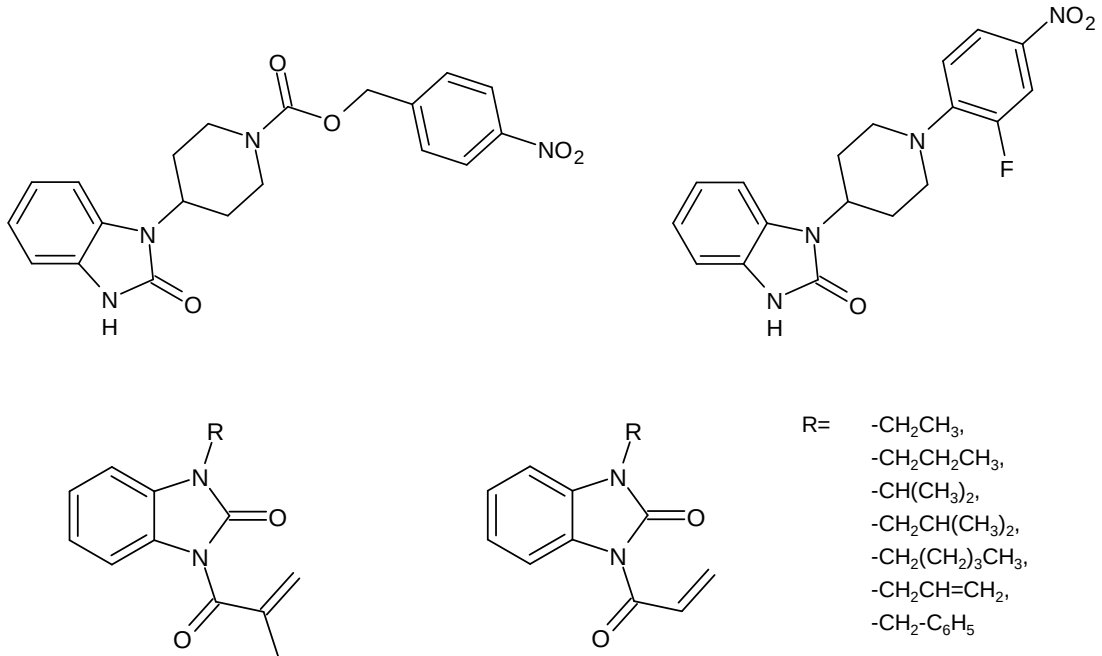
Şekil 22. Histamin H₃-reseptör antagonisti özelliği gösteren benzimidazolon türevi

2011 yılında yayınlanan başka bir çalışmada benzotiyofen, imidazopiridin ve indol gibi heterosiklik halkalar içeren benzimidazolon türevi bileşikler sentezlenmiş ve bu bileşiklerin potansiyel kimaz inhibitörleri oldukları bildirilmiştir (Lo vd., 2011) (Şekil 23).



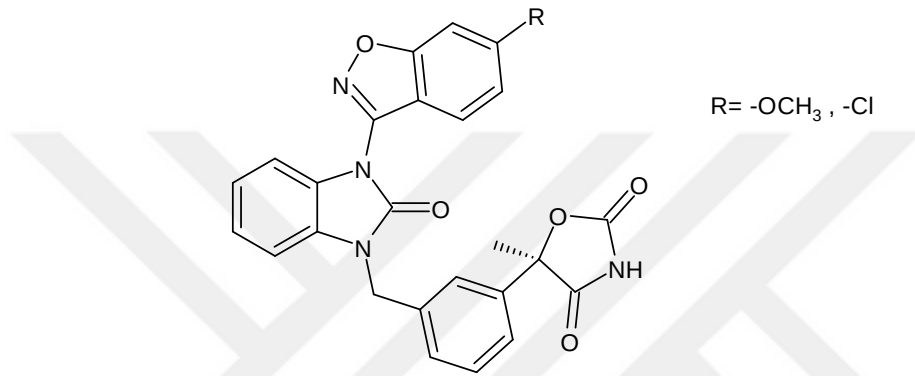
Şekil 23. Potansiyel kimaz inhibitörü olan benzimidazolon türevleri

Bakterilerin mevcut ilaçlara karşı zamanla direnç kazanması ve var olan ilaçların gösterdiği yan etkilerden dolayı farmasötik çalışmaların yeni bileşiklerin sentezine verdiği önemi vurgulayan bir çalışmada, piperidin halkası taşıyan benzimidazolon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiş ve iyi derecede antibakteriyel özellik gösterdikleri tespit edilmiştir (Vora vd., 2010). Wei ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada ise sentezlenen bazı 1,3-disubstitüe benzimidazolon bileşiklerinin antibakteriyel aktiviteleri rapor edilmiştir (Wei vd., 2012) (Şekil 24).



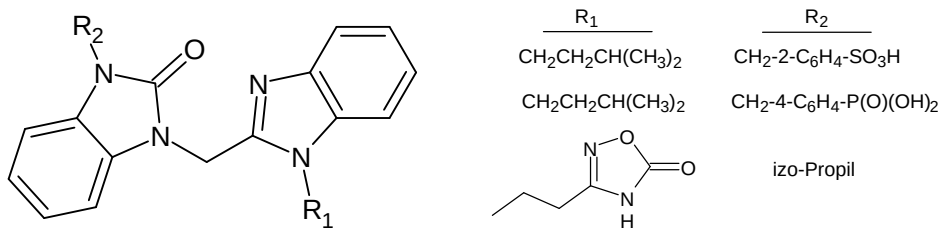
Şekil 24. Antibakteriyel özellik gösteren bazı benzimidazolon türevleri

2013 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada benzimidazolonların diyabet hastalığının tedavisi için potansiyel gösteren bileşiklerin sentezinde anahtar rol taşıdığı bildirilmiştir (Abbas vd., 2013). Liu ve arkadaşları tarafından 2011 yılında yayınlanmış bir başka çalışmada benzimidazolon çekirdeğinin 1 ve 3 numaralı konumlarında benzisoksazol ve oksazolidin yapıları içeren bileşikler (Şekil 25) sentezlenmiş ve tip-2-diyabet hastalığı için potansiyel terapötik (tedavi edici) ajanlar oldukları bildirilmiştir (Liu vd., 2011).



Şekil 25. Potansiyel tip-2-diyabet terapötik ajanı olarak benzimidazolon türevleri

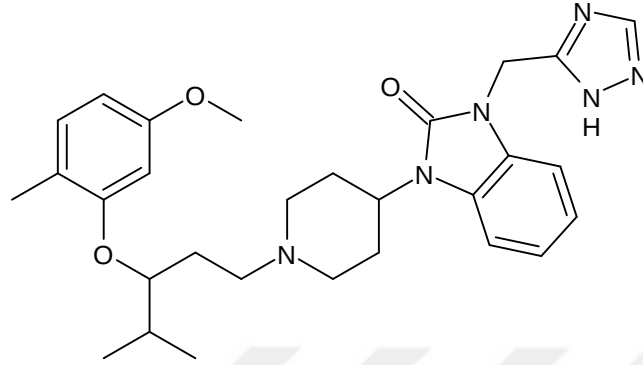
Yu ve arkadaşları 2006 yılında yayınladıkları çalışmada solunum sinsityal virüse karşı in vivo antiviral aktivite gösteren bir seri benzimidazolon türevi bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin ilgili virüsün enfeksiyonuna müdahale etme potansiyellerinin olduğunu ortaya koymuşlardır (Yu vd., 2006) (Şekil 26).



Şekil 26. Antiviral aktivite gösteren bazı benzimidazolon türevleri

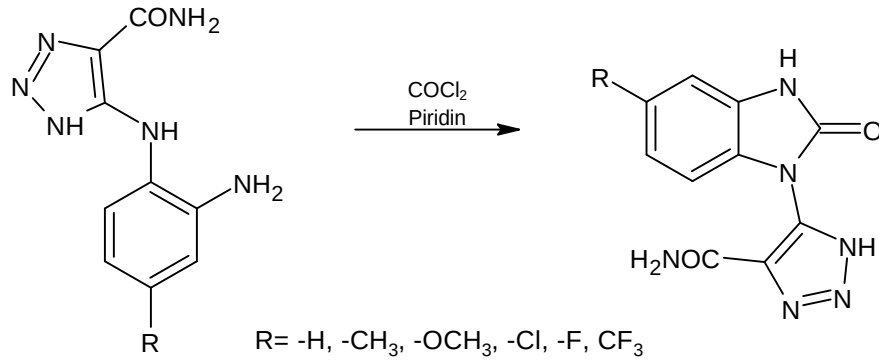
Palin ve arkadaşlarına ait diğer bir çalışmada triazol, oksadiazol ve piperidin heterohalkalarını içeren bazı benzimidazolon türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin NOP reseptör agonist özellikleri rapor edilmiştir. Yayımlanan bu çalışmada Şekil 27’da görülen bileşiğin yüksek afiniteli, güçlü bir NOP agonisti olduğu ve kemirgenlere

intravenöz (damar yoluyla) olarak uygulandığında hem antinosiseptif (kas, iskelet ve organ kökenli ağrı kesici) hem de antiallodinik (uyarı kaynaklı ağrı kesici) etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Palin vd., 2008).



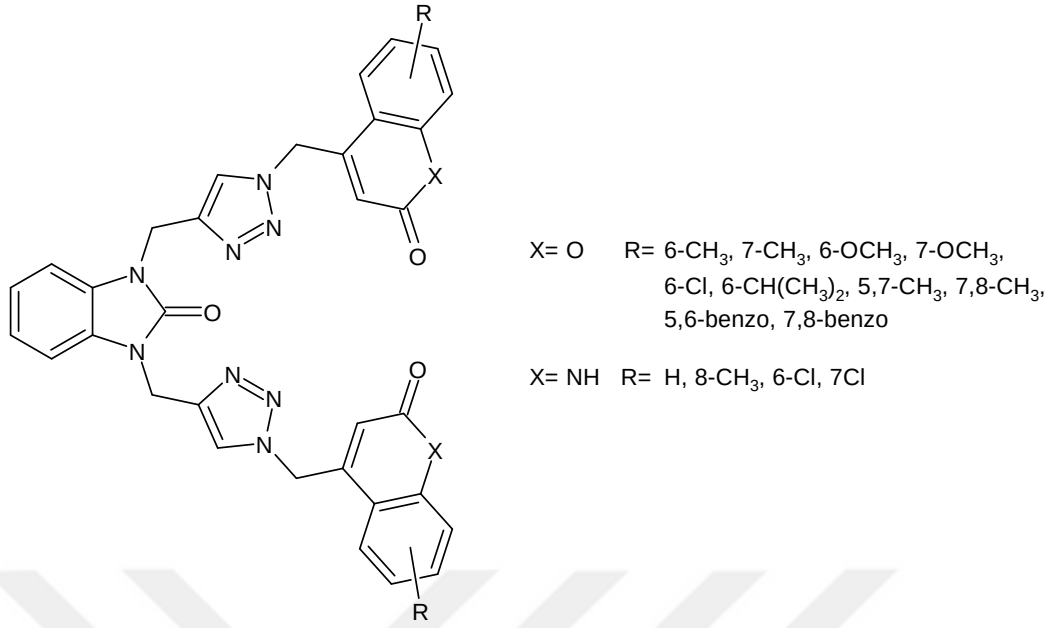
Şekil 27. NOP reseptör agonist özellik gösteren benzimidazolon türevi

2001 yılında yayınlanmış olan bir çalışmada benzimidazolon halkasının 5 numaralı karbon atomunda farklı gruplar taşıyan triazol-benzimidazolon hibrit bileşikleri sentezlenmiş ve potansiyel potasyum kanalı etkinleştiricileri olarak rapor edilmiştir (Biagi vd., 2001) (Şekil 28).



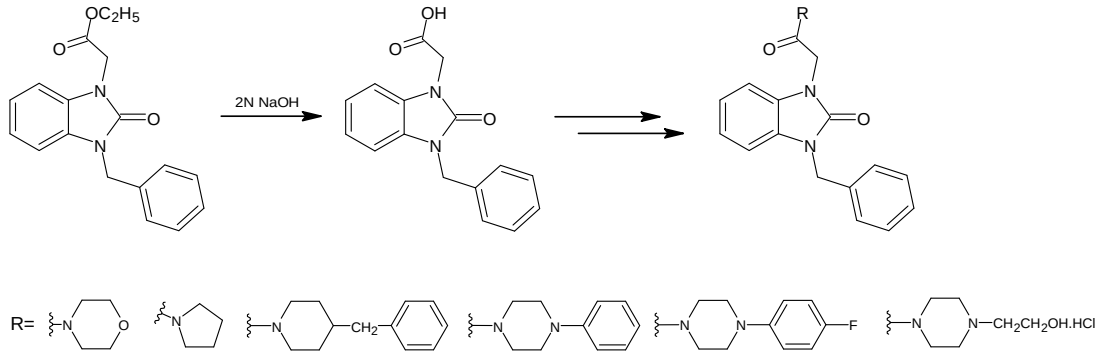
Şekil 28. Potasyum kanalı etkinleştirici triazol-benzimidazolon hibrit bileşikler

2019 yılında Khanapurmath ve arkadaşları tarafından benzimidazolonun köprü konumunda bulunduğu kumarinil ve 1-aza kumarinil 1,2,3-triazol yapısı içeren hibrit bileşikler sentezlenerek iyi derecede Mikobakteri tüberküloz inhibisyon özelliği gösterdikleri rapor edilmiştir (Khanapurmath vd., 2019) (Şekil 29).



Şekil 29. Mikobakteri tüberküloz inhibitörü bazı benzimidazolon türevleri

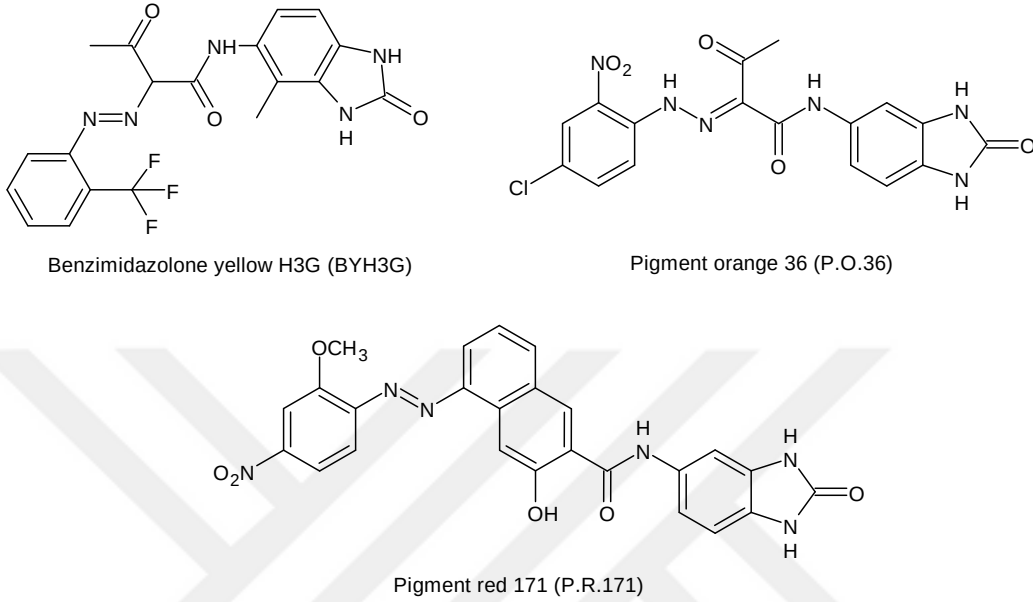
1999 yılında yapılan bir diğer çalışmada ise antinosiseptif aktivite gösteren bazı (1-benzil-2(3*H*)-benzimidazolon-3-il) asetik asit türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 30). Sentezlenen bileşiklerin aspirin ile karşılaştırılabilecek aktiviteye sahip oldukları bildirilmiştir (Nacak vd., 1999).



Şekil 30. Antinosiseptif özellik gösteren bazı benzimidazolon türevleri

Azot atomu içeren heterosiklik bileşikler arasında önemli bir sınıf olan benzimidazolon türevlerinin çeşitli biyolojik aktivitelerinin yanında ilgi çekici endüstriyel kullanım alanları da literatürde mevcuttur. 1960 yılında ilk patenti alınarak üretilmeye başlanan benzimidazolon boyalar yüksek verimli azo boyalar arasında yerini almıştır (Lewis, 1994). Mükemmel derecede kararlılığı, hava koşullarına

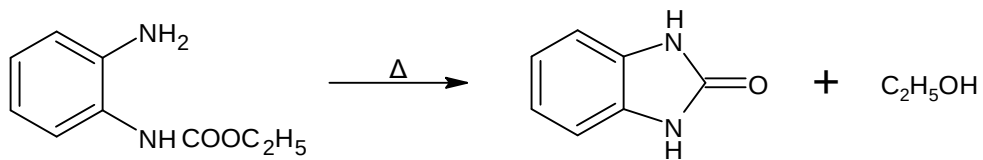
dayanıklılığı ve solvent direnci nedeniyle önde gelen ticari boyalar içerisinde (Hao ve Iqbal, 1997; Shang vd., 2013). Benzimidazolon türevi bazı boyalar Şekil 31’de gösterilmektedir.



Şekil 31. Benzimidazolon boyalar

1.1.3. Benzimidazolonların Genel Sentez Metodları

Süstitüe edilmemiş benzimidazol-2-on ilk kez 1879’da Rudolph tarafından (Şekil 32) sentezlenmiş olmasına rağmen özellikle son 20 yılda benzimidazolon ve türevlerine ilgi artmış ve sentezine yönelik geleneksel yöntemlerin geliştirilmesinin yanı sıra yeni yöntemlerin geliştirilmesine de büyük önem verilmiştir (Rudolph, 1879; Mostarda vd., 2019).

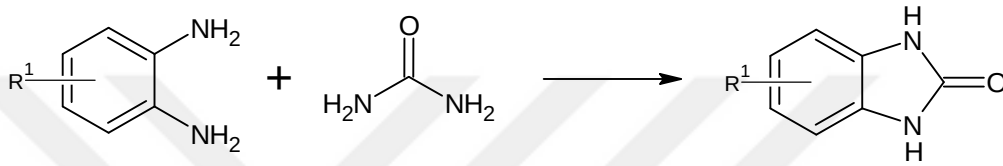


Şekil 32. Rudolph benzimidazolon sentezi

19. yüzyıldan beri benzimidazol-2-onların sentezi için literatürde kayıtlı birçok metod bulunmaktadır. Kullanılan metodların en yaygın olanları *o*-fenilendiamin ile gerçekleştirilen siklokarbonilasyon reaksiyonlarını içermektedir. Bu yöntemlerde *o*-

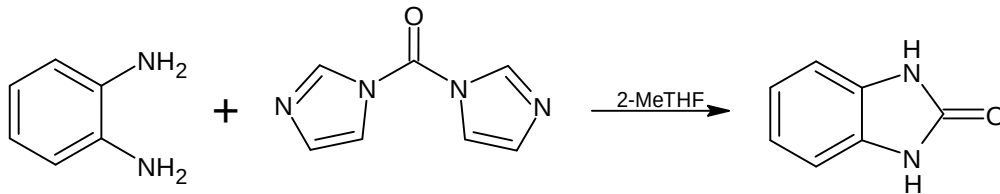
fenilendiaminlere eşlik eden diğer reaktifler içerisinde yaygın olarak fosgen, 1,1'-karbonildiimidazol ve en çok da üre yer almaktadır (Armenta ve Sanchez, 2016; Rohand ve Fondjo, 2017).

1930 yılında Mistry ve Guha *o*-fenilendiamin ve üreyi amil alkol içerisinde amonyak çıkışı bitene kadar ısıtıp yüksek verimle 2(3H)-benzimidazolon bileşiğini sentezlemiştir (Alaqeel, 2017). Aynı reaktantlar kullanılarak farklı çözücüler ile birçok kez benzimidazolon sentezi gerçekleştirilmiştir (Yang vd., 2009; Noguchi vd., 2012; Abbas vd., 2013; Rekunge vd., 2017) (Şekil 33).



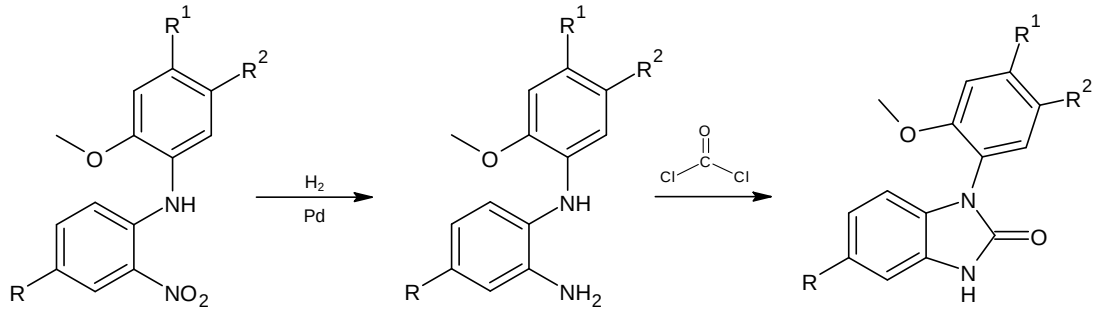
Şekil 33. *o*-Fenilendiamin ve üreden benzimidazolon sentezi

Benzimidazolon sentezini içeren bir başka çalışmada da *o*-fenilendiaminin karbonildiimidazol ile reaksiyonu (Şekil 34) rapor edilmiştir (Bonuga ve Nath, 2012).



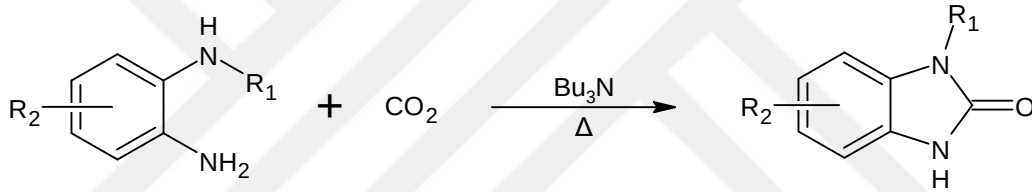
Şekil 34. *o*-Fenilendiamin ve karbonildiimidazolden benzimidazolon sentezi

Bruncko ve arkadaşları nitroanilinlerin hidrojenasyonu ve ardından fosgen ile muamele edilmesini içeren bir dizi reaksiyon (Şekil 35) sonucunda bazı N-aril-benzimidazolon bileşiklerini sentezlemişlerdir (Bruncko vd., 2010).



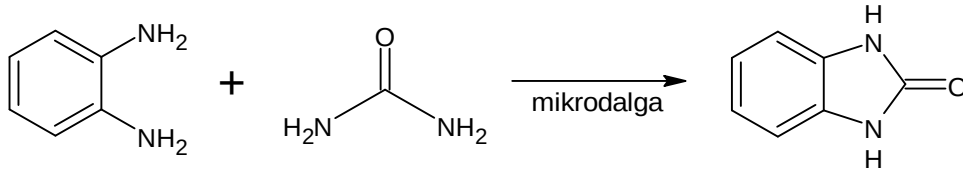
Şekil 35. *o*-Fenilendiamin ve fosgenden benzimidazolon sentezi

Brahmayya ve arkadaşları tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise yine *o*-fenilendiamin türevlerinin bu kez tribütülin (Bu₃N) katalizörlüğünde CO₂ ile karbonilasyonu (Şekil 36) sonucunda çeşitli 2-benzimidazolon türevi bileşikler sentezlenmiştir (Brahmayya vd., 2017).



Şekil 36. *o*-Fenilendiamin türevlerinin CO₂ ile reaksiyonundan benzimidazolon sentezi

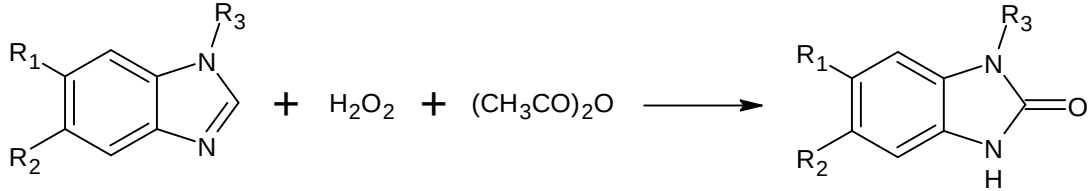
Benzimidazolon türevlerinin günümüzde sıklıkla kullanılan mikrodalga destekli sentezine ilişkin de literatürde çalışmalar bulunmaktadır (Lu vd., 2002; Kidwai vd., 2005) (Şekil 37).



Şekil 37. Benzimidazolonun mikrodalga sentezi

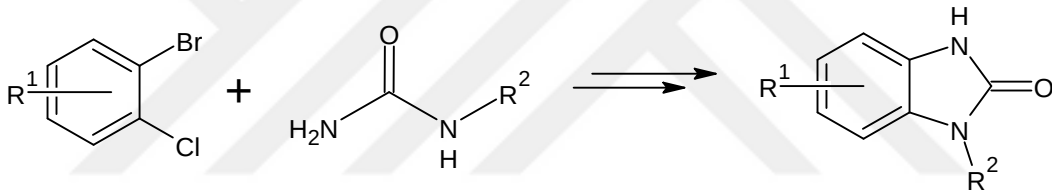
Benzimidazolon bileşiklerinin sentezinde reaktif olarak *o*-fenilendiamin türevlerinin dışında başka reaktiflerin kullanıldığı diğer yöntemler de mevcuttur. Khalikov ve arkadaşları yayınladıkları bir raporda benzimidazollerin asetik anhidrit

içerisinde hidrojen peroksit ile oksidasyonu sonucunda karşılık gelen sübstitüe benzimidazolon bileşiklerinin sentezini bildirmişlerdir (Khalikov vd., 1983) (Şekil 38).



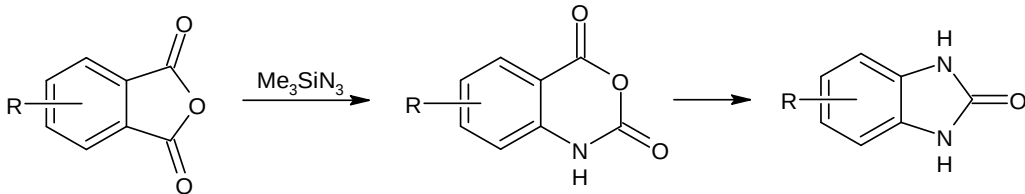
Şekil 38. Benzimidazollerin oksidasyonu ile benzimidazolon sentezi

Diğer bir çalışmada 1,2-dihaloaromatik sistemlerin monosübstitüe üre bileşikleri ile katalizör eşliğinde kademeli olarak yer seçimli reaksiyonu sonucunda benzimidazolon türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Ernst vd., 2014) (Şekil 39).



Şekil 39. 1,2-Dihaloaromatik sistemlerden benzimidazolon sentezi

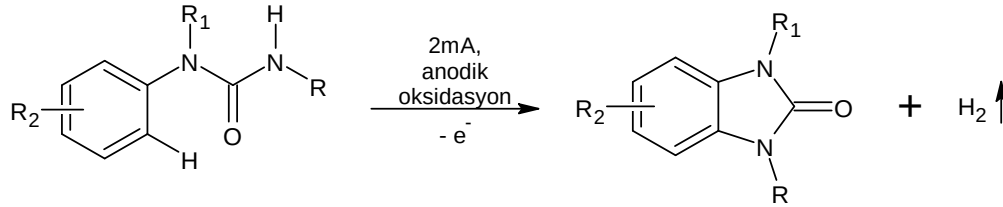
2016 yılında yapılan bir çalışmada Şekil 40’da gösterildiği gibi ftalik anhidrit türevlerinin trimetilsilil azid ile iki ardışık Curtius reaksiyonu sonucunda benzimidazol-2-on bileşiklerini verdiği rapor edilmiştir (Lopez vd., 2016).



Şekil 40. Ftalik anhidrit ile benzimidazolon sentezi

Beyer ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada benzimidazol-2-onları oluşturmak üzere DMSO ve KOH varlığında fenil ürelerin molekül içi N-arilasyonu yöntemi kullanılmıştır (Beyer vd., 2011). 2020 yılında yayınlanmış benzer başka bir

çalışmada ise Li ve arkadaşları tarafından *N,N'*-disüstitüe benzimidazolonların fenil ürelerden bu kez molekül içi anodik dehidrojenatif N-H/C-H eşleşmesi yoluyla elektrokimyasal sentezi geliştirilmiştir (Li vd., 2020) (Şekil 41).



Şekil 41. Elektrokimyasal yöntem ile benzimidazolonların sentezi

1.2. Enzim İnhibisyonu

Bazı önemli hastalıkların nedenleri incelendiğinde, bulgu ve belirtiler hastalığın normal bir enzimik reaksiyonun aşırı konsantrasyonda ürün vermesi sonucu ortaya çıktığını göstermektedir. Bahsedilen reaksiyona ve hastalığa yol açan enzimler inhibe edilirse ilgili enzimik reaksiyonun durdurulması ile hastalığın tedavisi mümkün olabilmektedir. İlaç olarak kullanılan bazı bileşiklerin etkilerini benzer şekilde göstermeleri de bu görüşü desteklemektedir (Nebioğlu, 1985). Canlı organizma için önemli reaksiyonlarda yer alan bazı enzimler ve bu enzimlerin inhibisyonuna yönelik çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

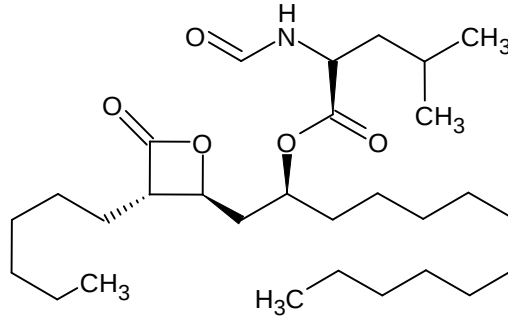
1.2.1. Üreaz

Fosforesterazlar ve amidohidrolazlar ailesine ait olan üreaz (üre amidohidrolaz E.C. 3.5.1.5), aktif bölgede üre hidrolizini katalize eden ve amonyak ve karbonik asit oluşumuna neden olan nikel içeren bir enzimdir (Holm ve Sander, 1997; Krajewska ve Zaborska, 2007). Aşırı miktarda üreaz ve kontrolsüz amonyak üretimi, insan hücrelerinde hasara ve çeşitli patolojik durumlara neden olur. Üreaz enzimi, insanlarda ve hayvanlarda on iki parmak bağırsığı ülseri, mide ülseri, mide kanseri, böbrek taşı, idrar sondası kabuklanması, karaciğer koması, piyelonefrit (böbrek enfeksiyonu) gibi çeşitli hastalıklarda öldürücü faktör olarak kabul edilmektedir (Mobley vd., 1995; Karplus vd., 1997). Ayrıca fazla miktarda üreaz üretilmesine sebep olan *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) enfeksiyonu insanlarda kronik gastrit, peptik ülser ve hatta mide kanseri gibi farklı klinik ve patolojik sonuçlara yol açar ve ortadan kaldırılması çoklu

ilaç tedavisine bağlıdır. En etkili tedavi hala bilinmemekle beraber insanları daha iyi ve daha modern doğal veya sentetik anti-*H. pylori* ajanları bulmak için büyük çaba sarf etmeye teşvik etmektedir. Bu nedenle, üreaz enziminin aktif bölgesinin inhibisyonuna yönelik çalışmalar, olumsuz etkileri önlemeye olan ilgiyi artırmıştır (Biglar vd., 2012). Schiff bazları (Saeed vd., 2015), dihidropirimidinler (Shamim vd., 2018), benzimidazoller (Aman vd., 2020), hidroksamik asit (Amtul vd., 2002) ve tiyosemikarbazonlar (Pervez vd., 2009) gibi bazı bileşiklerin üreaz inhibitör etkileri literatürde kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır.

1.2.2. Lipaz

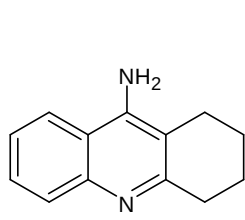
Lipaz (E.C. 3.1.1.3), trigliseritleri gliserol esterlerine, monogliseritlere, gliserol ve yağ asitlerine kademeli olarak hidroliz edebilen ve yüksek derecede kimyasal seçiciliğe sahip bir enzimdir. İnsanlarda lipaz enzimi grubunu gastrik, pankreatik, hepatik, endotelyal ve lipoprotein lipazları oluşturmaktadır. Pankreatik lipazın (PL) trigliseritlerin hidrolizinden ayrı olarak diyetle alınan yağın verimli bir şekilde sindirilmesinde de önemli bir rolü olduğu çok sayıda çalışmada kanıtlandığından dolayı lipaz sınıfının en önemli üyesidir. Bu enzimin inhibisyonu araştırmacıların küresel olarak ilgisini çekmektedir. Çünkü obezitenin önlenmesi, kontrol altına alınması ve tedavisinin etkili yollarından birinin pankreas lipaz aktivitesinin inhibisyonu yoluyla olduğu bildirilmiştir. Ayrıca gıda ve ilaç idaresi (FDA) tarafından onaylı en yaygın kullanılan antiobezite ilaç olan Orlistat (Şekil 42) bir pankreatik lipaz inhibitörüdür (Liu vd., 2020; Kumar ve Chauhan, 2021). Dünya çapında en çok satan ilaçlardan biri olmasına rağmen yağlı dışkı, yağlı lekelenme, şişkinlik gibi bazı hoş olmayan gastrointestinal yan etkileri vardır. Orlistat'ın başarısı, bu yan etkilerin bazılarından uzak olan daha yeni PL inhibitörlerinin tanımlanması için araştırmaları harekete geçirmiştir (Birari ve Bhutani, 2007). Pankreatik lipaz inhibisyonu ile ilgili çalışmalar benzimidazol, triazol, perimidin, karbazol, indol türevleri ve kinozolinon-kumarin hibritleri gibi pek çok heterohalkalı bileşiğin de etkili aktivite sergilediğini göstermiştir (Kumar ve Chauhan, 2021).



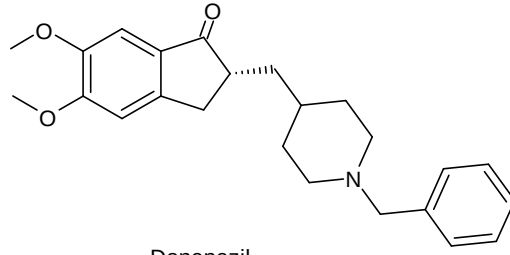
Şekil 42. Orlistatın kimyasal yapısı

1.2.3. Asetilkolinesteraz

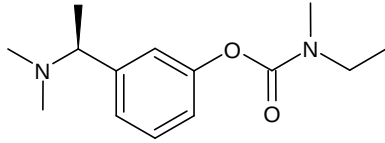
Alzheimer hastalığı, günlük yaşam aktivitelerini gerçekleştirme yeteneğinde bozulma ile birlikte hafıza ve bilişte ilerleyici eksiklikler şeklinde karakterize olmuş nörodejeneratif bir durumdur. Davranışsal bozukluklar da sıklıkla Alzheimer hastalığı ile ilişkilidir (Wilkinson vd., 2004). Beyinde nörofibriler dejenerasyon sonucu meydana gelen “senil plak” oluşumu, distrofik nöritler ve plaklar içinde bulunan apolipoprotein E (E4 alleli) oluşumu ve beyinde meydana gelen kolinerjik kayıp hastalığın başlıca sebepleri arasında gösterilmektedir (Namba vd., 1991; Poirier vd., 1993). 1970’lerde alzheimer hastalarında kolinerjik kavşak ve sinapslardan salınan asetilkolin miktarının azaldığının saptanması ile, asetilkolini hidroliz yoluyla parçalayan bir enzim olan asetilkolinesterazın inhibe edilerek asetilkolin miktarının artırılması şeklinde bir yaklaşım ortaya çıkmıştır (Quinn, 1987; Massoulie vd., 1993). Asetilkolineseraz esas olarak nöromüsküler kavşaklarda ve kolinerjik beyin sinapslarında bulunan bir serin hidrolazıdır. Başlıca biyolojik rolü, nörotransmitter asetilkolinin asetat ve koline hızlı bir şekilde hidrolizi ile kolinerjik sinapslarda dürtü iletiminin sonlandırılmasıdır (Colovic vd., 2013). Bu kolinerjik hipotez Alzheimer hastalığı tedavisi için yeni ajanların tasarımında yer alan en faydalı yaklaşımlardan birini temsil etmektedir. Bu konsept Alzheimer’ın semptomatik tedavisi için çeşitli ilaçların (Şekil 43) geliştirilmesine ve ticarileştirilmesine yol açmıştır. Takrin, Donepezil, Rivastigmin ve Galantamin gibi asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörleri, salınan nörotransmitterin degradasyonunu (iletimi sağlayan kimyasalın ayrışması) önleyerek beyin asetilkolin (ACh) seviyelerini yükseltir, böylece kolinerjik sinapslardaki nörotransmisyonu artırır (Jung vd., 2007).



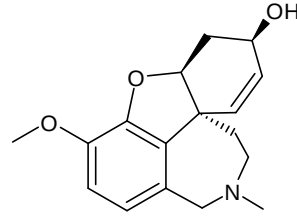
Takrin



Donepezil



Rivastigmin



Galantamin

Şekil 43. Asetilkolinesteraz (AChE) inhibitörü ilaçların kimyasal yapıları

Günümüzde Alzheimer hastalığının tedavisinde belli bir başarı oranının elde edildiği tek ilaç grubu AChE inhibitörleridir. Normal ve hasta bireylerin beyin asetilkolin düzeyleri karşılaştırıldığında aradaki farkın %50 dolaylarında olduğu tespit edilmiştir (Forette ve Boller, 2000).

Son yıllarda benzimidazolon türevleri, inhibe edici özellikleri nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Yapılan çalışmalarda bazı benzimidazolonlar potansiyel dioksijenaz (Xu vd., 2015), protein tirozin kinaz 6 (Shim vd., 2014), D-amino asit oksidaz (Berry vd., 2012), kimaz inhibitörleri (Lo vd., 2011) olarak rapor edilmiştir. Literatür taraması, benzimidazolon türevlerinin üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz inhibitör özellikleri hakkında herhangi bir literatür olmadığını ortaya koymaktadır. Bu çalışmada, bazı benzimidazolon köprülü heterosiklik bileşikler sentezlenmiş ve ilk kez üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz inhibisyon özellikleri araştırılmıştır.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

Bu tez çalışmasında Merck, Aldrich ve Alfa Aesar firmalarından sağlanan kimyasal maddeler kullanılmış olup çözücüler ise çeşitli yerli ve yurtdışı kaynaklardan temin edilmiştir.

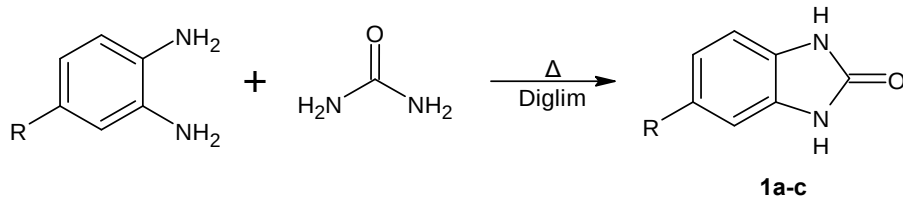
Sentezlenen maddelere ilişkin reaksiyon süreleri İnce Tabaka Kromatografisi plaka yardımıyla belirlenmiş ve saflık dereceleri kontrol edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edilmiştir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumları, Varian Mercury 400 MHz, Bruker Avance III 400 MHz ve Bruker Ultrashield Plus Avance III 400 MHz NMR cihazlarında DMSO- d_6 veya CDCl_3 çözücülerinde alınmıştır. Kütle spektrumları Agilent 1260 Infinity serisi LC-MS ve Agilent 6230 serisi TOF-MS cihazlarında alınmıştır. IR spektrumları ise Perkin Elmer 100 FT-IR spektrometresi kullanılarak ATR tekniğiyle alınmıştır.

Elde edilen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasına ait çalışmaların bir bölümü olan IR spektrumlarının alınması Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir. Yapısal tayinin bir başka bölümü olan bileşiklerin kütle ve NMR spektrumlarının alınması işlemleri Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Giresun Üniversitesi ve Mersin Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarlarında yapılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmaları olan enzim inhibisyon tayinleri ise Giresun Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü Biyokimya Araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

2.2. Yöntem

2.2.1. 1a-c Bileşiklerinin Sentezi

Başlangıç bileşikleri olarak kullanılan benzimidazolon bileşikleri (1a-c) o-fenilendiamin türevleri ile ürenin dietilen glikol dimetil eter (diglim) içerisinde reaksiyonundan yola çıkılarak elde edildi (Şekil 44).



R= 1a: H, 1b: CH₃, 1c: NO₂

Şekil 44. 1a-c Bileşiklerinin sentezi

2.2.1.1. 1,3-Dihidro-2H-benzimidazol-2-on (1a)

Bir balon içerisine 1,08 g (10 mmol) *o*-fenilendiamin, 0,90 g (15 mmol) üre ve 25 mL diglim ilave edilerek geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve çöken madde süzüldü, soğuk aseton ile yıkandıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Elde edilen *1a* bileşiğinin erime noktası literatürde verilenler ile karşılaştırıldı. Verim: 1,27 g (% 95), erime noktası: 315-317 °C (Lit. e.n. 320-322 °C, Ryu vd., 2015).

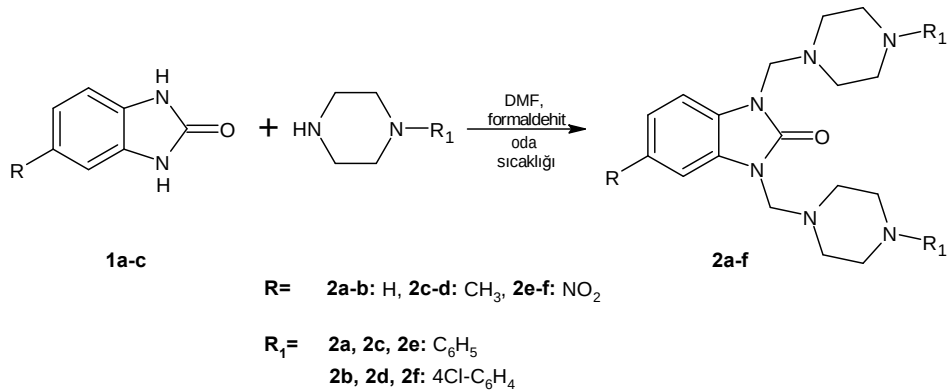
2.2.1.2. 5-Metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (1b)

Bir balon içerisine 1,22 g (10 mmol) 4-metil-*o*-fenilendiamin, 0,90 g (15 mmol) üre ve 25 mL diglim ilave edilerek geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve çöken madde süzüldü, soğuk aseton ile yıkandıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Elde edilen *1b* bileşiğinin erime noktası literatürde verilenler ile karşılaştırıldı. Verim: 1,20 g (% 81), erime noktası: 298-300 °C (Lit. e.n. 295-297 °C, Ryu vd., 2015).

2.2.1.3. 5-Nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (1c)

Bir balon içerisine 1,53 g (10 mmol) 4-nitro-*o*-fenilendiamin, 0,90 g (15 mmol) üre ve 25 mL diglim ilave edilerek geri soğutucu altında 4 saat kaynatıldı. Karışım oda sıcaklığına kadar soğutuldu ve çöken madde süzüldü, soğuk aseton ile yıkandıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Elde edilen *1c* bileşiğinin erime noktası literatürde verilenler ile karşılaştırıldı. Verim: 1,61 g (% 90), erime noktası: 312-314 °C (Lit. e.n. 308-309 °C, Ryu vd., 2015).

2.2.2. 2a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 45. 2a-f Bileşiklerinin sentezi

Başlangıç maddesi olarak sentezlenen benzimidazolon bileşiklerinin (1a-c), piperazin türevleriyle dimetil formamit (DMF) içerisinde formaldehit eşliğinde reaksiyonlarından benzimidazolon köprülü piperazin türevi bileşikler (2a-f) sentezlendi (Şekil 45). Reaksiyon süreleri ince tabaka kromatografi (etilasetat/hekzan 3:1) ile kontrol edildi.

2.2.2.1. 1,3-Bis((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2a)

2,2 mmol *N*-fenil piperazin, 5 mL DMF ve 2,5 mL % 37'lik formaldehit bir balon içerisine konulup oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Karışıma 0,134 g (1 mmol) 1a bileşiği ilave edildikten sonra bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışım su içerisine alınarak oluşan ürün çöktürüldü. Elde edilen ürün suyla yıkandıktan sonra etil asetatta kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,448 g (% 93), erime noktası: 225-226 °C.

2.2.2.2. 1,3-Bis((4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2b)

2,2 mmol 1-(4-klorofenil) piperazin, 5 mL DMF ve 2,5 mL % 37'lik formaldehit bir balon içerisine konulup oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Karışıma 0,134 g (1 mmol) 1a bileşiği ilave edildikten sonra bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışım su içerisine alınarak oluşan ürün çöktürüldü. Elde edilen

ürün suyla yıkandıktan sonra etil asetatta kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,495 g (% 90), erime noktası: 251-252 °C.

2.2.2.3. 5-Metil-1,3-bis((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2c)

2,2 mmol *N*-fenil piperazin, 5 mL DMF ve 2,5 mL % 37'lik formaldehit bir balon içerisine konulup oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Karışıma 0,148 g (1 mmol) *1b* bileşiği ilave edildikten sonra bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışım su içerisine alınarak oluşan ürün çöktürüldü. Elde edilen ürün suyla yıkandıktan sonra etil asetatta kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,456 g (% 92), erime noktası: 224-225 °C.

2.2.2.4. 1,3-Bis((4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2d)

2,2 mmol 1-(4-klorofenil) piperazin, 5 mL DMF ve 2,5 mL % 37'lik formaldehit bir balon içerisine konulup oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Karışıma 0,148 g (1 mmol) *1b* bileşiği ilave edildikten sonra bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışım su içerisine alınarak oluşan ürün çöktürüldü. Elde edilen ürün suyla yıkandıktan sonra etil asetatta kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,508 g (% 90), erime noktası: 256-257 °C.

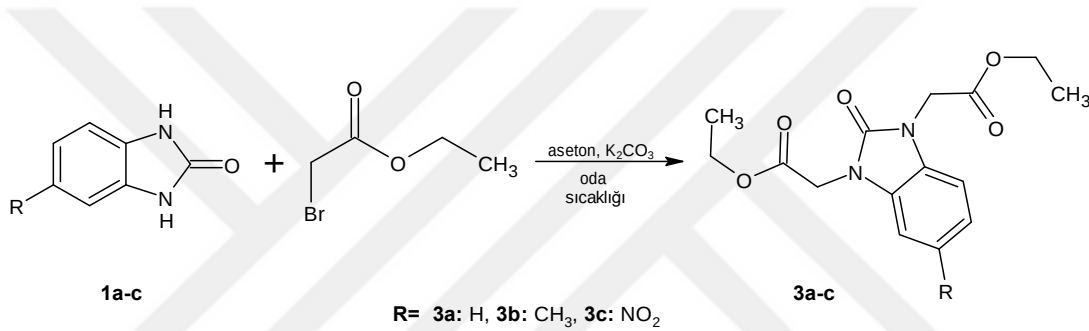
2.2.2.5. 5-Nitro-1,3-bis((4-fenilpiperazin-1-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2e)

2,2 mmol *N*-fenil piperazin, 5 mL DMF ve 2,5 mL % 37'lik formaldehit bir balon içerisine konulup oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Karışıma 0,179 g (1 mmol) *1c* bileşiği ilave edildikten sonra bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışım su içerisine alınarak oluşan ürün çöktürüldü. Elde edilen ürün suyla yıkandıktan sonra etil asetatta kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,490 g (% 93), erime noktası: 199-200 °C.

2.2.2.6. 1,3-Bis((4-(4-klorofenil)piperazin-1-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (2f)

2,2 mmol 1-(4-klorofenil) piperazin, 5 mL DMF ve 2,5 mL % 37'lik formaldehit bir balon içerisine konulup oda sıcaklığında 10 dk karıştırıldı. Karışıma 0,179 g (1 mmol) 1c bileşiği ilave edildikten sonra bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Nihai karışım su içerisine alınarak oluşan ürün çöktürüldü. Elde edilen ürün suyla yıkandıktan sonra etil asetatta kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,560 g (% 94), erime noktası: 227-228 °C.

2.2.3. 3a-c Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 46. 3a-c Bileşiklerinin sentezi

Benzimidazolon bileşiklerinin (1a-c) oda sıcaklığında aseton içerisinde K₂CO₃ ile etkileştirilmesi ile asidik protonlarının koparılması ve etil bromoasetat ile reaksiyonları sonucunda ester türevi benzimidazolonlar (3a-c) sentezlendi (Şekil 46).

2.2.3.1. Dietil 2,2'-(2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetat (3a)

Bir reaksiyon balonu içerisine 1.34 g (10 mmol) 1a bileşiği, 6,90 g (50 mmol) K₂CO₃ ve 50 mL aseton ilave edilip 15 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2,48 mL (22 mmol) etil bromoasetat ilave edilip oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Nihai karışıma su eklendikten sonra çöken madde süzüldü. Bol suyla yıkandı ve elde edilen ürün asetonda kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra desikatörde kurutuldu. Elde edilen bileşiğin erime noktası literatürde verilenler ile karşılaştırıldı. Verim: 2,91 g (% 95), e.n.: 170-171 °C (Lit. e.n. 169-170 °C, Clark ve Pessolano, 1958).

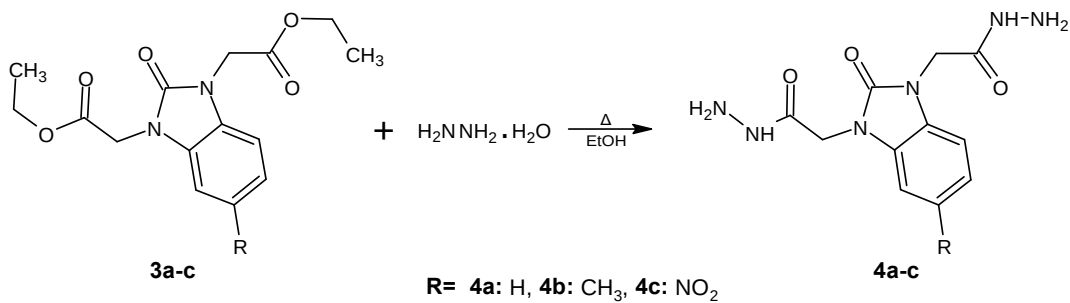
2.2.3.2. Dietil 2,2'-(5-metil-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetat (3b)

Bir reaksiyon balonu içerisine 1,48 g (10 mmol) **1b** bileşiği, 6,90 g (50 mmol) K_2CO_3 ve 50 mL aseton ilave edilip 15 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2,48 mL (22 mmol) etil bromoasetat ilave edilip oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Nihai karışıma su eklendikten sonra çöken madde süzüldü. Bol suyla yıkandı ve elde edilen ürün asetonda kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra desikatörde kurutuldu. Verim: 3,07 g (% 96), e.n.: 156-157 °C.

2.2.3.3. Dietil 2,2'-(5-nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)diasetat (3c)

Bir reaksiyon balonu içerisine 1,79 g (10 mmol) **1c** bileşiği, 6,90 g (50 mmol) K_2CO_3 ve 50 mL aseton ilave edilip 15 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2,48 mL (22 mmol) etil bromoasetat ilave edilip oda sıcaklığında bir gece karıştırıldı. Nihai karışıma su eklendikten sonra çöken madde süzüldü. Bol suyla yıkandı ve elde edilen ürün asetonda kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra desikatörde kurutuldu. Elde edilen bileşiğin erime noktası literatürde verilenler ile karşılaştırıldı. Verim: 3,23 g (% 92), e.n.: 122-124 °C (Lit. e.n. 128-129 °C).

2.2.4. 4a-c Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 47. 4a-c Bileşiklerinin sentezi

Bileşik **3a-c**'nin etanol içerisinde hidrazin hidrat ile kaynatılması sonucunda hidrazit türevi olan benzimidazolon bileşikleri (**4a-c**) elde edildi (Şekil 47). Reaksiyonların ilerleyişi ince tabaka kromatografi (etilasetat/hekzan 3:1) ile kontrol edildi.

2.2.4.1. 2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)diasetohidrazit (4a)

3,06 g (10 mmol) 3a bileşiği ve 50 mmol hidrazin hidrat bir balona konularak 50 mL mutlak etanol içerisinde geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzüldü. Elde edilen ürün etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,31 g (% 83), e.n.: 350 °C (bozunma).

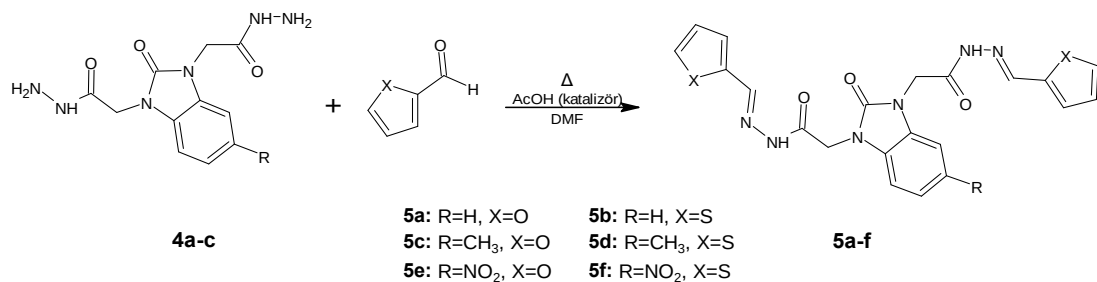
2.2.4.2. 2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)diasetohidrazit (4b)

3,20 g (10 mmol) 3b bileşiği ve 50 mmol hidrazin hidrat bir balona konularak 50 mL mutlak etanol içerisinde geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzüldü. Elde edilen ürün etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 2,83 g (% 97), e.n.: 350 °C (bozunma).

2.2.4.3. 2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)diasetohidrazit (4c)

3,51 g (10 mmol) 3c bileşiği ve 50 mmol hidrazin hidrat bir balona konularak 50 mL mutlak etanol içerisinde geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra karışım oda sıcaklığına soğutuldu ve çöken madde süzüldü. Elde edilen ürün etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 3,20 g (% 99), e.n.: 350 °C (bozunma).

2.2.5. 5a-f Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 48. 5a-f Bileşiklerinin sentezi

4a-c bileşiklerinin DMF içerisinde asetik asit katalizörlüğünde furfural veya tiyofen-2-karbaldehit bileşikleriyle kaynatılması sonucunda Schiff bazı türevi

bileşikler (5a-f) sentezlendi (Şekil 48).

2.2.5.1. 2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(*N'*-((*E*)-furan-2-ilmetilen)-asetohidrazid) (5a)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0,278 g (1 mmol) 4a bileşiğinin üzerine 10 mL DMF, 2,2 mmol furfural ve ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra su içerisine alınarak hedef madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldükten sonra etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,399 g (% 92), e.n.: 284-285 °C.

2.2.5.2. 2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(*N'*-((*E*)-tiyofen-2-ilmetilen)-asetohidrazid) (5b)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0,278 g (1 mmol) 4a bileşiğinin üzerine 10 mL DMF, 2,2 mmol tiyofen-2-karbaldehit ve ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra su içerisine alınarak hedef madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldükten sonra etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,433 g (% 93), e.n.: 330-331 °C.

2.2.5.3. 2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(*N'*-((*E*)-furan-2-ilmetilen)asetohidrazid) (5c)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0,292 g (1 mmol) 4b bileşiğinin üzerine 10 mL DMF, 2,2 mmol furfural ve ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra su içerisine alınarak hedef madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldükten sonra etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,443 g (% 99), e.n.: 262-263 °C.

2.2.5.4. 2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(*N'*-((*E*)-tiyofen-2-il-metilen)asetohidrazid) (5d)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0,292 g (1 mmol) *4b* bileşiğinin üzerine 10 mL DMF, 2,2 mmol tiyofen-2-karbaldehit ve ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra su içerisine alınarak hedef madde çöktürüldü. Çöken madde süzöldükten sonra etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,418 g (% 87), e.n.: 308-309 °C.

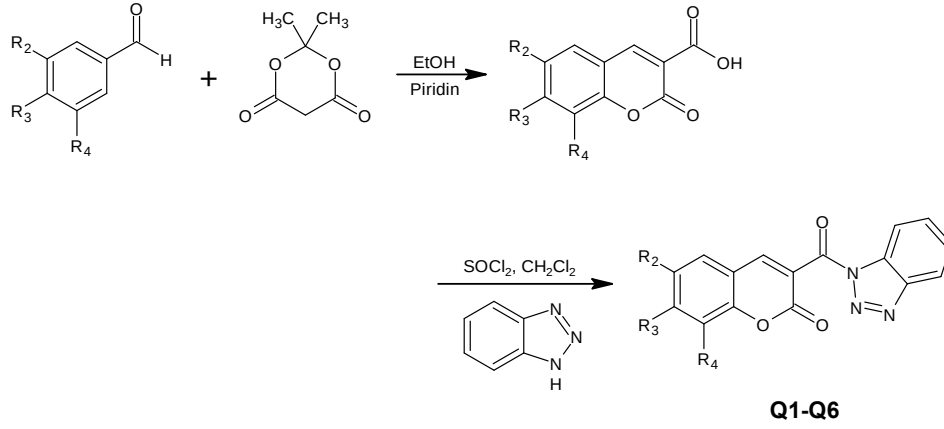
2.2.5.5. 2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(*N'*-((*E*)-furan-2-il-metilen)asetohidrazid) (5e)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0,323 g (1 mmol) *4c* bileşiğinin üzerine 10 mL DMF, 2,2 mmol furfural ve ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra su içerisine alınarak hedef madde çöktürüldü. Çöken madde süzöldükten sonra etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,441 g (% 92), e.n.: 289-290 °C.

2.2.5.6. 2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(*N'*-((*E*)-tiyofen-2-il-metilen)asetohidrazid) (5f)

Yuvarlak dipli bir balon içerisinde bulunan 0,323 g (1 mmol) *4c* bileşiğinin üzerine 10 mL DMF, 2,2 mmol tiyofen-2-karbaldehit ve ardından katalizör olarak birkaç damla asetik asit ilave edildikten sonra geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Nihai karışım oda sıcaklığına getirildikten sonra su içerisine alınarak hedef madde çöktürüldü. Çöken madde süzöldükten sonra etanol ile yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,460 g (% 90), e.n.: 338-339 °C.

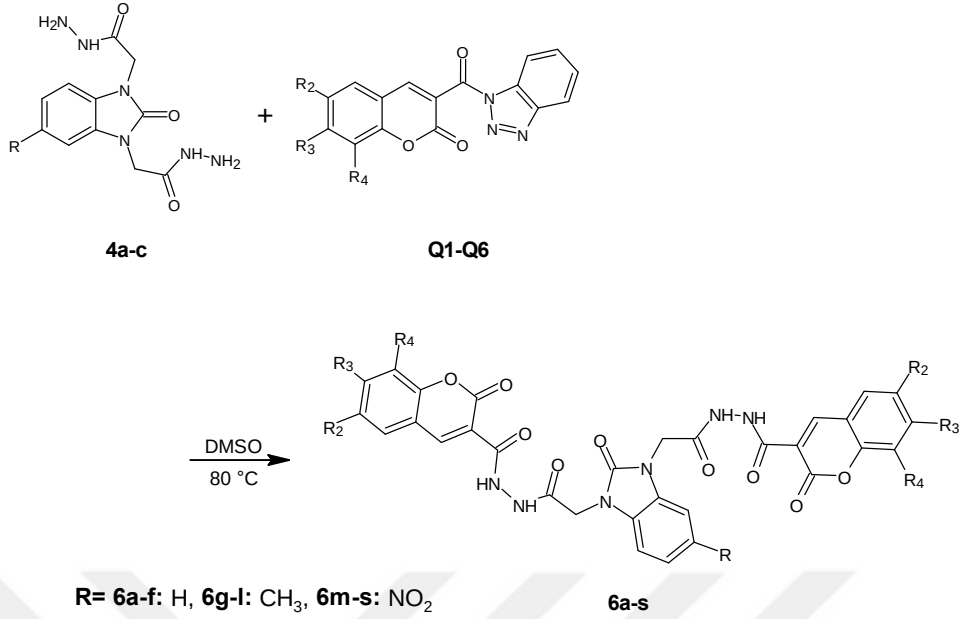
2.2.6. 6a-s Bileşiklerinin Sentezi



	R ₂	R ₃	R ₄
Q1	H	H	H
Q2	Cl	H	H
Q3	Br	H	H
Q4	H	H	OMe
Q5	H	N(Et) ₂	H
Q6	Me	H	H

Şekil 49. 3-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-2*H*-kromon-2-on türevi bileşiklerin sentezi

İlk olarak literatürdeki yönteme göre 2,2-dimetil-1,3-dioksan-4,6-dion ve salisilaldehit türevi bileşiklerin etanol içerisinde piridin katalizörlüğünde reaksiyonu sonucu kumarin-3-karboksilik asit türevleri elde edildi. Ardından bu bileşikler diklorometan içerisinde SOCl₂ varlığında benzotriazol ile etkileştirilerek 3-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-2*H*-kromon-2-on türevleri sentezlendi (Q1-Q6) (Yılmaz, 2018) (Şekil 49). Sentezlenen bileşiklere ait erime noktaları literatür ile karşılaştırıldı. Q1, e.n.: 176-177 °C (Lit. e.n. 179-180 °C); Q2, e.n.: 245-246 °C (Lit. e.n. 248-249 °C); Q3, e.n.: 250-251 °C (Lit. e.n. 250-251 °C); Q4, e.n.: 236-237 °C (Lit. e.n. 236-237 °C); Q5, e.n.: 209-210 °C (Lit. e.n. 210-211 °C) (Yılmaz, 2018); Q6, e.n.: 226-227 °C.



Şekil 50. 6a-s Bileşiklerinin sentezi

3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on türevlerinin (Q1-Q6), hidrazit türevi benzimidazolonlar (4a-c) ile DMSO içerisinde 80 °C’de reaksiyonu sonucunda benzimidazolon-kumarin hibrit bileşiklerinin (6a-s) sentezi gerçekleştirildi (Şekil 50). İnce tabaka kromatografi (etilasetat/hekzan 3:1) ile reaksiyon süreleri kontrol edildi.

2.2.6.1. *N',N'''*-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6a)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,278 g (1 mmol) 4a bileşiği ve 2,2 mmol Q1 bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,497 g (% 80), e.n.: 344-345 °C.

2.2.6.2. *N',N'''*-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(6-kloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6b)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,278 g (1 mmol) 4a bileşiği ve 2,2 mmol Q2 bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre

kariştırılıp geri şoğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karişıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,538 g (% 78), e.n.: 350 °C (bozunma).

2.2.6.3. *N',N'''*-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6c)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,278 g (1 mmol) 4a bileşiği ve 2,2 mmol Q3 bileşiği eklendi. Karişıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre kariştırılıp geri şoğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karişıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,602 g (% 77), e.n.: 347 °C (bozunma).

2.2.6.4. *N',N'''*-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(8-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6d)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,278 g (1 mmol) 4a bileşiği ve 2,2 mmol Q4 bileşiği eklendi. Karişıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre kariştırılıp geri şoğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karişıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,477 g (% 70), e.n.: 327 °C (bozunma).

2.2.6.5. *N',N'''*-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(7-(di-etilamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6e)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,278 g (1 mmol) 4a bileşiği ve 2,2 mmol Q5 bileşiği eklendi. Karişıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre kariştırılıp geri şoğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karişıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzüldükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,534 g (% 70), e.n.: 324 °C (bozunma).

2.2.6.6. *N',N'''*-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(6-metil-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6f)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,278 g (1 mmol) *4a* bileşiği ve 2,2 mmol *Q6* bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,591 g (% 91), e.n.: 345 °C (bozunma).

2.2.6.7. *N',N'''*-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6g)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,292 g (1 mmol) *4b* bileşiği ve 2,2 mmol *Q1* bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,559 g (% 88), e.n.: 343 °C (bozunma).

2.2.6.8. *N',N'''*-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(6-kloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6h)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,292 g (1 mmol) *4b* bileşiği ve 2,2 mmol *Q2* bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,599 g (% 85), e.n.: 345 °C (bozunma).

2.2.6.9. *N',N'''*-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(6-bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6i)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,292 g (1 mmol) *4b* bileşiği ve 2,2 mmol *Q3* bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave

edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,643 g (% 81), e.n.: 324-325 °C.

2.2.6.10. *N',N'''*-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil)) bis(8-metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6j)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,292 g (1 mmol) *4b* bileşiği ve 2,2 mmol *Q4* bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,605 g (% 87), e.n.: 340 °C (bozunma).

2.2.6.11. *N',N'''*-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil)) bis(7-(dietilamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6k)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,292 g (1 mmol) *4b* bileşiği ve 2,2 mmol *Q5* bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,661 g (% 95), e.n.: 270 °C (bozunma).

2.2.6.12. *N',N'''*-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil)) bis(6 -metil-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6l)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,292 g (1 mmol) *4b* bileşiği ve 2,2 mmol *Q6* bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,531 g (% 80), e.n.: 332 °C (bozunma).

2.2.6.13. *N',N'''*-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(2 -okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6m)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği ve 2,2 mmol Q1 bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,646 g (% 97), e.n.: 340 °C (bozunma).

2.2.6.14. *N',N'''*-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(6 -kloro-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6n)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği ve 2,2 mmol Q2 bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,559 g (% 76), e.n.: 340 °C (bozunma).

2.2.6.15. *N',N'''*-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(6 -bromo-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6o)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği ve 2,2 mmol Q3 bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzildükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,726 g (% 88), e.n.: 338 °C (bozunma).

2.2.6.16. *N',N'''*-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(8 -metoksi-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6p)

Bir balon içerisine hidrazit türevi 0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği ve 2,2 mmol Q4 bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C’de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave

edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzöldükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,610 g (% 84), e.n.: 330 °C (bozunma).

2.2.6.17. *N',N'''*-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil)) bis(7-(dietilamino)-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6r)

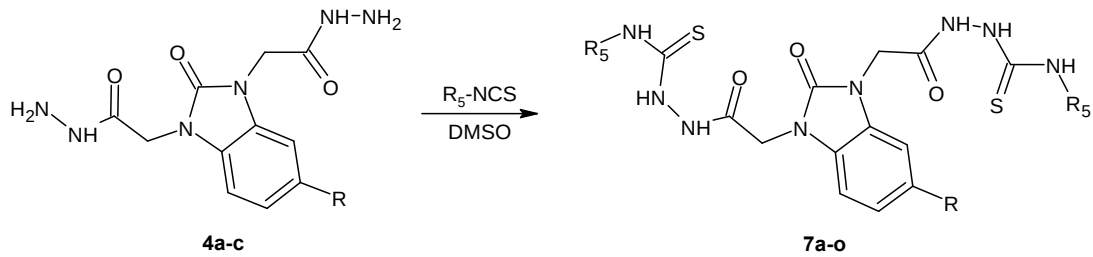
Bir balon içersine hidrazit türevi 0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği ve 2,2 mmol Q5 bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C'de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzöldükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,776 g (% 96), e.n.: 297 °C (bozunma).

2.2.6.18. *N',N'''*-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil)) bis(6 -metil-2-okso-2*H*-kromen-3-karbohidrazid) (6s)

Bir balon içersine hidrazit türevi 0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği ve 2,2 mmol Q6 bileşiği eklendi. Karışıma 5 mL DMSO ilave edildikten sonra oda sıcaklığında bir süre karıştırılıp geri soğutucu altında 80 °C'de 7 saat ısıtıldı. Oluşan nihai karışıma su ilave edilerek madde çöktürüldü. Çöken madde süzöldükten sonra su ve sıcak etanol ile birkaç kez yıkanarak saflaştırıldı. Vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,604 g (% 87), e.n.: 328 °C (bozunma).

2.2.7. 7a-o Bileşiklerinin Sentezi

Hidrazit türevi benzimidazolun bileşiklerinin (4a-c) izotiyosiyanatlar (R₅-NCS) ile DMSO içersinde geri soğutucu altında 60 °C'de ısıtılması sonucunda benzimidazolun köprölü tiyosemikarbazit türevi bileşikler (7a-o) elde edildi (Şekil 51). Reaksiyon süreleri ince tabaka kromatografî (etilasetat/hekzan 3:1) ile kontrol edildi.



	R	R ₅		R	R ₅		R	R ₅
7a	H	C ₂ H ₅	7f	CH ₃	C ₂ H ₅	7k	NO ₂	C ₂ H ₅
7b		C ₆ H ₅	7g		C ₆ H ₅	7l		C ₆ H ₅
7c		4NO ₂ -C ₆ H ₄	7h		4NO ₂ -C ₆ H ₄	7m		4NO ₂ -C ₆ H ₄
7d		4OCH ₃ -C ₆ H ₄	7i		4OCH ₃ -C ₆ H ₄	7n		4OCH ₃ -C ₆ H ₄
7e		4F-C ₆ H ₄	7j		4F-C ₆ H ₄	7o		4F-C ₆ H ₄

Şekil 51. 7a-o Bileşiklerinin sentezi

2.2.7.1. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-etil-hidrazin-1-karbotiyoamid) (7a)

0,278 g (1 mmol) *4a* bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol etil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C’de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,384 g (% 85), e.n.: 206-207 °C.

2.2.7.2. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-fenil-hidrazin-1-karbotiyoamid) (7b)

0,278 g (1 mmol) *4a* bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol fenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C’de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,487 g (% 89), e.n.: 232-233 °C.

2.2.7.3. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7c)

0,278 g (1 mmol) *4a* bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-nitrofenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C’de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzildükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,555 g (% 87), e.n.: 220-221 °C.

2.2.7.4. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-(4-metoksifenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7d)

0,278 g (1 mmol) *4a* bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-metoksifenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C’de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzildükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,553 g (% 91), e.n.: 213-214 °C.

2.2.7.5. 2,2'-(2,2'-(2-Okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-(4-florofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7e)

0,278 g (1 mmol) *4a* bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-florofenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C’de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzildükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,508 g (% 87), e.n.: 195-196 °C.

2.2.7.6. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-etilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7f)

0,292 g (1 mmol) *4b* bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol etil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C’de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su

içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,419 g (% 90), e.n.: 219-220 °C.

2.2.7.7. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7g)

0,292 g (1 mmol) *4b* bileşigi bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol fenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,545 g (% 97), e.n.: 200-201 °C.

2.2.7.8. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7h)

0,292 g (1 mmol) *4b* bileşigi bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-nitrofenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,638 g (% 98), e.n.: 219-220 °C.

2.2.7.9. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis(*N*-(4-metoksifenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7i)

0,292 g (1 mmol) *4b* bileşigi bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-metoksifenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,597 g (% 96), e.n.: 211-212 °C.

**2.2.7.10. 2,2'-(2,2'-(5-Metil-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(asetil))bis
(N-(4-florofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7j)**

0,292 g (1 mmol) 4b bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-florofenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 3,5 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Metanolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,556 g (% 93), e.n.: 232-233 °C.

**2.2.7.11. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(asetil))bis
(N-etilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7k)**

0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol etil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 4 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,452 g (% 91), e.n.: 225-226 °C.

**2.2.7.12. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(asetil))bis
(N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid) (7l)**

0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol fenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 4 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içerisine döküldü ve çöken madde süzöldükten sonra bol suyla yıkandı. Asetonda kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,509 g (% 86), e.n.: 179-180 °C.

**2.2.7.13. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1H-benzimidazol-1,3(2H)-diil)bis(asetil))bis
(N-(4-nitrofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7m)**

0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği bir balon içerisine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-nitrofenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 4 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına

getirilerek su içersine döküldü ve çöken madde süzüldükten sonra bol suyla yıkandı. Asetonda kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,635 g (% 93), e.n.: 199-200 °C.

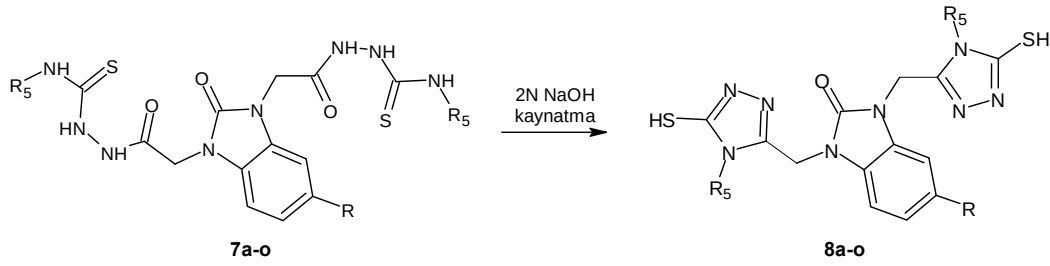
2.2.7.14. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis (N-(4-metoksifenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7n)

0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği bir balon içersine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-metoksifenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 4 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içersine döküldü ve çöken madde süzüldükten sonra bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,476 g (% 73), e.n.: 184-185 °C.

2.2.7.15. 2,2'-(2,2'-(5-Nitro-2-okso-1*H*-benzimidazol-1,3(2*H*)-diil)bis(asetil))bis (N-(4-florofenil)hidrazin-1-karbotiyoamid) (7o)

0,323 g (1 mmol) 4c bileşiği bir balon içersine konulup üzerine 10 mL DMSO ilave edildi. Ardından 2,2 mmol 4-florofenil izotiyosiyanat reaksiyon karışımına eklenerek 60 °C'de geri soğutucu altında 4 saat karıştırıldı. Çözelti oda sıcaklığına getirilerek su içersine döküldü ve çöken madde süzüldükten sonra bol suyla yıkandı. Metanolde kristallendirilerek saflaştırıldı ve vakumda CaCl₂ üzerinde kurutuldu. Verim: 0,553 g (% 88), e.n.: 178-179 °C.

2.2.8. 8a-o Bileşiklerinin Sentezi



	R	R ₅		R	R ₅		R	R ₅
8a	H	C ₂ H ₅	8f	CH ₃	C ₂ H ₅	8k	NO ₂	C ₂ H ₅
8b		C ₆ H ₅	8g		C ₆ H ₅	8l		C ₆ H ₅
8c		4NO ₂ -C ₆ H ₄	8h		4NO ₂ -C ₆ H ₄	8m		4NO ₂ -C ₆ H ₄
8d		4OCH ₃ -C ₆ H ₄	8i		4OCH ₃ -C ₆ H ₄	8n		4OCH ₃ -C ₆ H ₄
8e		4F-C ₆ H ₄	8j		4F-C ₆ H ₄	8o		4F-C ₆ H ₄

Şekil 52. 8a-o Bileşiklerinin sentezi

Sentezi gerçekleştirilen tiyosemikarbazit bileşiklerinin (7a-o) 2N NaOH veya 1N NaHCO₃ çözeltisi içerisinde kaynatılması sonucunda molekül içi halkalaşma ile 1,2,4-triazol halkası içeren benzimidazolon türevleri (8a-o) elde edildi (Şekil 52).

2.2.8.1. 1,3-Bis((4-etil-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8a)

Bir reaksiyon balonuna 0,452 g (1 mmol) 7a bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2N (10 mL) NaOH çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,382 g (% 92), e.n.: 349 °C (bozunma).

2.2.8.2. 1,3-Bis((5-merkapt-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8b)

Bir reaksiyon balonuna 0,548 g (1 mmol) 7b bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2N (10 mL) NaOH çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken

madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,460 g (% 90), e.n.: 330 °C (bozunma).

2.2.8.3. 1,3-Bis((5-merkpto-4-(4-nitrofenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on (8c)

Bir reaksiyon balonuna 0,638 g (1 mmol) 7c bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 1N (10 mL) NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,577 g (% 96), e.n.: 226-227 °C.

2.2.8.4. 1,3-Bis((5-merkpto-4-(4-metoksifenil)-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on (8d)

Bir reaksiyon balonuna 0,608 g (1 mmol) 7d bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2N (10 mL) NaOH çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,560 g (% 98), e.n.: 330-331 °C.

2.2.8.5. 1,3-Bis((4-(4-florofenil)-5-merkpto-4*H*-1,2,4-triazol-3-il)metil)-1,3-dihidro-2*H*-benzimidazol-2-on (8e)

Bir reaksiyon balonuna 0,584 g (1 mmol) 7e bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2N (10 mL) NaOH çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,504 g (% 92), e.n.: 333-334 °C.

2.2.8.6. 1,3-Bis((4-etil-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8f)

Bir reaksiyon balonuna 0,466 g (1 mmol) 7f bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2N (10 mL) NaOH çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,374 g (% 87), e.n.: 326-327 °C.

2.2.8.7. 1,3-Bis((5-merkapt-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8g)

Bir reaksiyon balonuna 0,562 g (1 mmol) 7g bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2N (10 mL) NaOH çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,310 g (% 59), e.n.: 311-312 °C.

2.2.8.8. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8h)

Bir reaksiyon balonuna 0,652 g (1 mmol) 7h bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 1N (10 mL) NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,505 g (% 82), e.n.: 217-218 °C.

2.2.8.9. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8i)

Bir reaksiyon balonuna 0,622 g (1 mmol) 7i bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2N (10 mL) NaOH çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan

sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,474 g (% 81), e.n.: 211-212 °C.

2.2.8.10. 1,3-Bis((4-(4-florofenil)-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8j)

Bir reaksiyon balonuna 0,598 g (1 mmol) 7j bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 2N (10 mL) NaOH çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,501 g (% 89), e.n.: 333 °C (bozunma).

2.2.8.11. 1,3-Bis((4-etil-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8k)

Bir reaksiyon balonuna 0,497 g (1 mmol) 7k bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 1N (10 mL) NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,410 g (% 89), e.n.: 309-310 °C.

2.2.8.12. 1,3-Bis((5-merkapt-4-fenil-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro -2H-benzimidazol-2-on (8l)

Bir reaksiyon balonuna 0,593 g (1 mmol) 7l bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 1N (10 mL) NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,434 g (% 78), e.n.: 291-292 °C.

2.2.8.13. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-nitrofenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3 -dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8m)

Bir reaksiyon balonuna 0,683 g (1 mmol) 7m bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 1N (10 mL) NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,362 g (% 56), e.n.: 350 °C (bozunma).

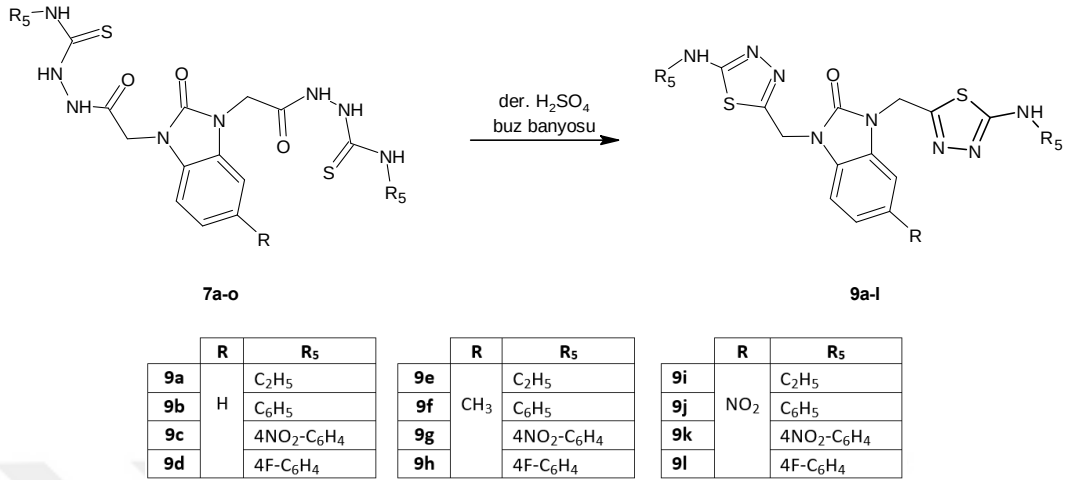
2.2.8.14. 1,3-Bis((5-merkapt-4-(4-metoksifenil)-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8n)

Bir reaksiyon balonuna 0,653 g (1 mmol) 7n bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 1N (10 mL) NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,475 g (% 77), e.n.: 216-217 °C.

2.2.8.15. 1,3-Bis((4-(4-florofenil)-5-merkapt-4H-1,2,4-triazol-3-il)metil)-5-nitro-1,3 -dihidro-2H-benzimidazol-2-on (8o)

Bir reaksiyon balonuna 0,629 g (1 mmol) 7o bileşiği ve 10 mL etanol eklenip 10 dk oda sıcaklığında karıştırıldıktan sonra üzerine 1N (10 mL) NaHCO₃ çözeltisi ilave edildi. Geri soğutucu altında 12 saat kaynatıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulduktan sonra reaksiyon karışımı su içerisine alınarak % 37'lik HCl ile pH 5'e ayarlandı. Çöken madde su ile yıkandı. Etil alkol ile kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,391 g (% 66), e.n.: 227-228 °C.

2.2.9. 9a-l Bileşiklerinin Sentezi



Şekil 53. 9a-l Bileşiklerinin sentezi

Tiyosemikarbazit türevi benzimidazolonların (7a-o) derişik H₂SO₄ ile buz banyosunda reaksiyonu sonucu 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren benzimidazolon türevi bileşikler (9a-l) sentezlendi (Şekil 53).

2.2.9.1. 1,3-Bis((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9a)

Bir balon içerisine 0,452 g (1 mmol) 7a maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,370 g (% 89), e.n.: 212-213 °C.

2.2.9.2. 1,3-Bis((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9b)

Bir balon içerisine 0,548 g (1 mmol) 7b maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2

saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,455 g (% 89), e.n.: 193-194 °C.

2.2.9.3. 1,3-Bis((5-((4-nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9c)

Bir balon içerisine 0,638 g (1 mmol) 7c maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,517 g (% 86), e.n.: 285 °C (bozunma).

2.2.9.4. 1,3-Bis((5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9d)

Bir balon içerisine 0,584 g (1 mmol) 7e maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,498 g (% 91), e.n.: 215-216 °C.

2.2.9.5. 1,3-Bis((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9e)

Bir balon içerisine 0,466 g (1 mmol) 7f maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla

yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,344 g (% 80), e.n.: 243 °C (bozunma).

2.2.9.6. 5-Metil-1,3-bis((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9f)

Bir balon içerisine 0,562 g (1 mmol) 7g maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,462 g (% 88), e.n.: 310 °C (bozunma).

2.2.9.7. 5-Metil-1,3-bis((5-((4-nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9g)

Bir balon içerisine 0,652 g (1 mmol) 7h maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,585 g (% 95), e.n.: 285-286 °C.

2.2.9.8. 1,3-Bis((5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-5-metil-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9h)

Bir balon içerisine 0,598 g (1 mmol) 7j maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,522 g (% 93), e.n.: 290 °C (bozunma).

2.2.9.9. 1,3-Bis((5-(etilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9i)

Bir balon içerisine 0,497 g (1 mmol) 7k maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,437 g (% 95), e.n.: 252-253 °C.

2.2.9.10. 5-Nitro-1,3-bis((5-(fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9j)

Bir balon içerisine 0,593 g (1 mmol) 7l maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,534 g (% 96), e.n.: 265-266 °C.

2.2.9.11. 5-Nitro-1,3-bis((5-((4-nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9k)

Bir balon içerisine 0,683 g (1 mmol) 7m maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içerisine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,601 g (% 93), e.n.: 304-305 °C.

2.2.9.12. 1,3-Bis((5-((4-florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-5-nitro-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on (9l)

Bir balon içersine 0,629 g (1 mmol) 7o maddesinden alınıp buz banyosuna yerleştirildi. Madde çözünene kadar üzerine soğuk sülfürik asit damla damla ilave edildi. Karışım bir saat buz banyosunda karıştırıldıktan sonra oda sıcaklığında da 2 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı buz konulmuş bir beherin içersine döküldü. Ardından % 34'lük NH₃ ile pH'ı 8 olarak ayarlandı. Çöken ürün süzülerek bol suyla yıkandı. Etil alkolde kristallendirilerek saflaştırıldıktan sonra vakum desikatöründe kurutuldu. Verim: 0,509 g (% 86), e.n.: 285 °C (bozunma).

2.3. Biyolojik Aktivite Çalışmaları

2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Üreaz İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi

DMSO içersinde çözünen benzimidazolon bileşiklerinin ve standardın (Tiyoüre) (1.0×10^{-5} - 1.0×10^{-2} µg/mL) üreaz inhibitör aktiviteleri Van Slyke ve Archibald'ın yöntemine göre spektrofotometrik olarak belirlendi (Van Slyke ve Archibald, 1944). 500 µL üreaz çözeltisi (100 mM pH 6.8 fosfat tamponunda 16 mg/mL üreaz çözeltisi hazırlandı), 500 µL bileşiklere ve standarda ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyondan sonra üre-fosfat tamponunda (pH= 6.8) hazırlanan 400 µL fenol kırmızısı solüsyon karışıma aktarıldı. Absorbans değerleri 570 nm'de okundu. Yapılan deneyler her bir madde için üç kez tekrar edilerek IC₅₀ değerleri hesaplandı.

2.3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Lipaz İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi

Lipaz inhibisyon tahlili, bazı değişikliklerle Bendicho ve arkadaşlarının yöntemi kullanılarak belirlendi (Bendicho vd., 2001). Tip II ham domuz pankreas lipazından bir solüsyon (5 mg/mL) hazırlandı. Standart olarak kullanılan Orlistat DMSO içersinde çözüldü. Daha sonra yine DMSO içersinde 5 mM 4-nitrofenil oktanoat (NPC) çözeltisi hazırlandı. 1 mL Tris-HCl tamponu (pH= 8.5), 50 µL inhibitör ve 50 µL enzim solüsyonu şeklinde hazırlanan reaksiyon karışımı içersine substrat (25 µL 5 mM NPC) eklenmeden önce 37 °C'de 25 dakika inkübe edildi. Karışım 37°C'de 15 dakika yeniden inkübe edilerek absorbans değerleri kuvvetlerde

412 nm'de ölçüldü. Her bileşik için enzim içermeyen boş bir numune ölçüldü. Yapılan deneyler her bir madde için üç kez tekrar edilerek IC₅₀ değerleri hesaplandı.

2.3.3. Sentezlenen Bileşiklerin Asetilkolinesteraz İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi

Asetilkolinesteraz (AChE) enzimatik inhibisyon aktivitesi, Ingkaninan ve diğerleri tarafından açıklanan yöntemle göre ölçüldü (Ingkaninan vd., 2003). 325 µL Tris-HCl tamponu (50 mM, pH=8), 100 µL inhibitör (1.0×10^{-4} - 1.0×10^{-1} µg/mL), farklı konsantrasyonlarda ve 0.28 U/ml içeren 25 µL enzim solüsyonu kullanıldı. 15 dakika boyunca inkübe edildi. Ardından 75 µL 15 mM asetilkolin iyodür (AChI) solüsyonu ve 475 µL 5-5'-ditiyobis[2-nitrobenzoik asit] (DTNB) (3 mM) solüsyonu eklendi ve son karışım oda sıcaklığında 30 dakika tekrar inkübe edildi. Absorbans değerleri 405 nm'de ölçüldü. İnhibitör eklenmeden bir kontrol karışımı gerçekleştirildi. Yapılan deneyler her bir madde için üç kez tekrar edilerek IC₅₀ değerleri hesaplandı. Elde edilen veriler standart madde olan Takrin'e ait değerlerle kıyaslandı.

2.4. Bulgular

Bu çalışmada, 76'sı orijinal olmak üzere toplam 81 adet bileşik sentezlenmiştir. Benzimidazolon türevleri olan 1a-c bileşikler literatürde de kayıtlı olan bileşiklerdir. Ester türevi (3a-c) benzimidazolonlardan 3a ve 3c bileşikler literatürde mevcut olup 3b bileşiği ilk kez sentezlenmiştir. Ayrıca bu tez çalışmasında, 3 adet hidrazit türevi (4a-c), 6 adet Mannich bazı olan piperazin türevi (2a-f), 6 adet Schiff bazı (5a-f), 18 adet kumarin fonksiyonel grubu içeren hibrit molekül (6a-s), 15 adet tiyosemikarbazit türevi (7a-o), 15 adet triazol (8a-o) halkası ve 12 adet tiyadiazol (9a-l) halkası içeren benzimidazolon türevi ilk kez sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır. Bileşik yapılarının aydınlatılmasına yönelik yapılan spektral çalışmalar ile elde edilen bulgular sentezi gerçekleştirilen her bileşiğin yapısını destekler niteliktedir. Sentezlenen bileşiklere ait spektrum verileri ve biyolojik bulgular aşağıda detaylı bir şekilde verilmiştir.

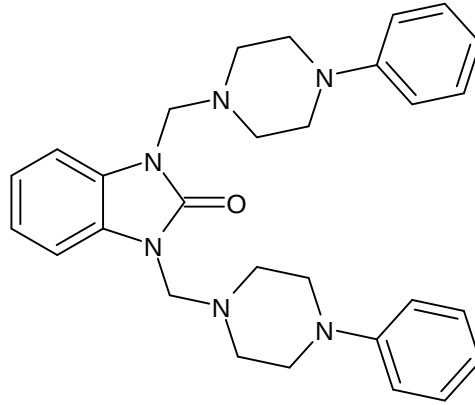
2.4.1. Kimyasal Bulgular

Sentezlenen bileşiklerin yapıları IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle doğrulandı. Tümü katı formda elde edilen bileşiklerin IR spektrumları ATR tekniğiyle alındı. NMR spektrumları ise $\text{DMSO}-d_6$ ve CDCl_3 çözücülerinde alındı.

^1H -NMR spektrumlarında $\text{DMSO}-d_6$ 'dan ileri gelen metil pikleri 2.47-2.56 ppm aralığında, su pikleri ise 3.23-3.44 ppm aralığında, CDCl_3 'den ileri gelen standart kloroform piki ise 7.26 ppm'de gözlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumlarında $\text{DMSO}-d_6$ 'dan ileri gelen metil pikleri 38.93-40.81 ppm aralığında, CDCl_3 'den ileri gelen standart kloroform pikleri ise 76.69-77.32 ppm aralığında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma noktası olarak dötoro çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır. Sentezlenen bileşiklere ait spektrum verileri aşağıdaki gibidir.

Orijinal olmayan bileşiklerin erime noktaları ve molekül yapılarına ait elde edilen spektrum verileri literatür ile karşılaştırılarak uyumlu olduğu görüldü.

2a Bileşiğine ait spektrum verileri

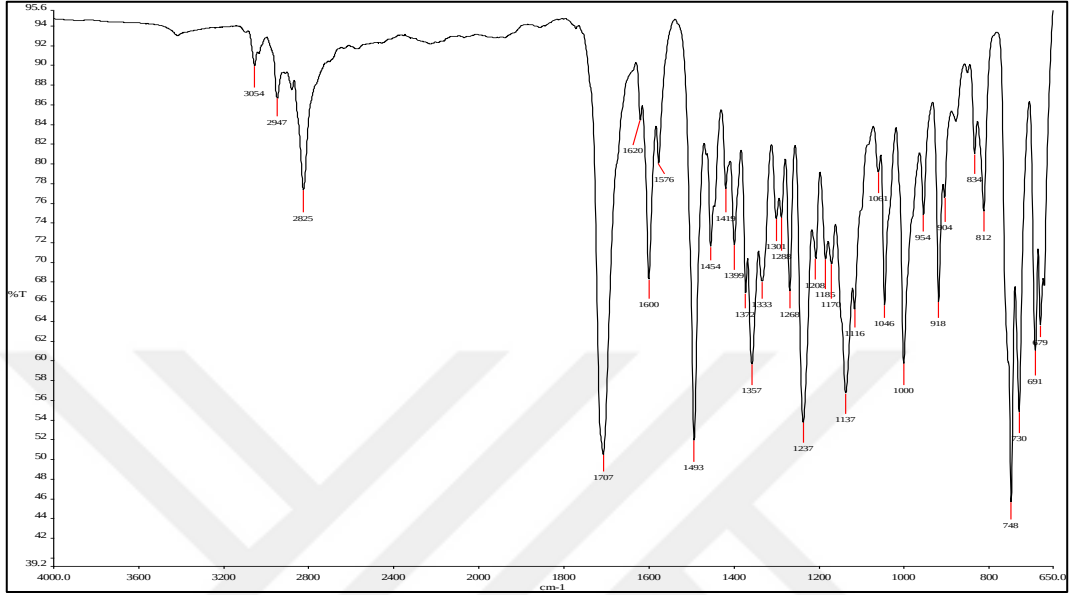


Şekil 54. 2a Bileşiğinin yapısı

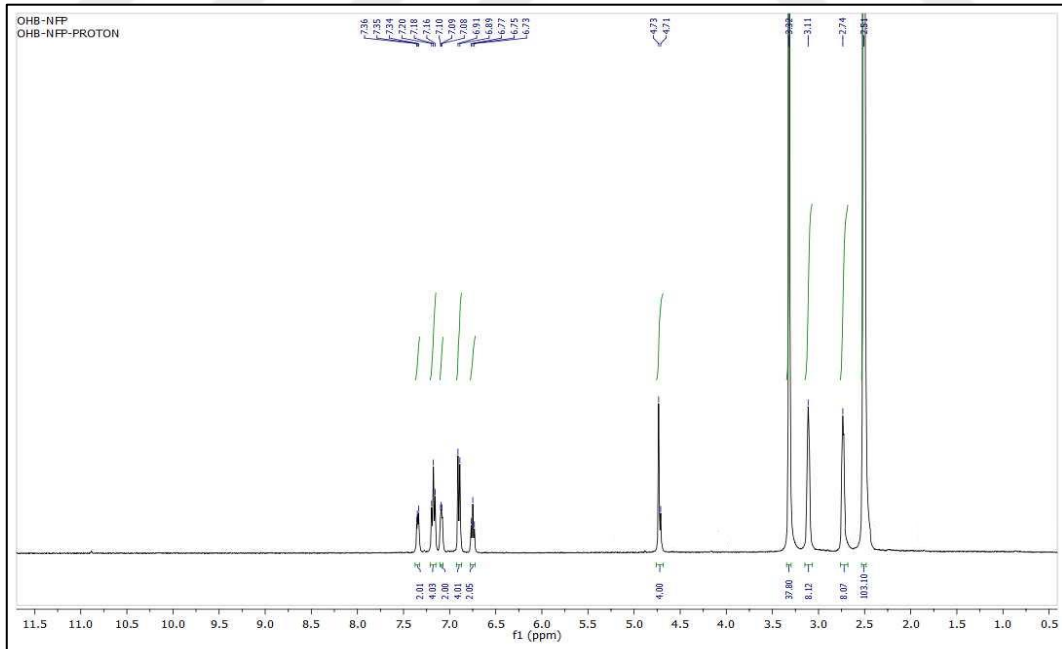
Kapalı formülü: $\text{C}_{29}\text{H}_{34}\text{N}_6\text{O}$, molekül ağırlığı: 482.61 g/mol

IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1707 (C=O). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.74 (8H, s, CH_2 , piperazin), 3.11 (8H, s, CH_2 , piperazin), 4.71 (2H, s, NCH_2), 4.73 (2H, s, NCH_2), 6.75 (2H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 6.90 (4H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.09 (2H, t, $J = 4$ Hz, ArH), 7.18 (4H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 7.35 (2H, t, $J = 4$ Hz, ArH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-$

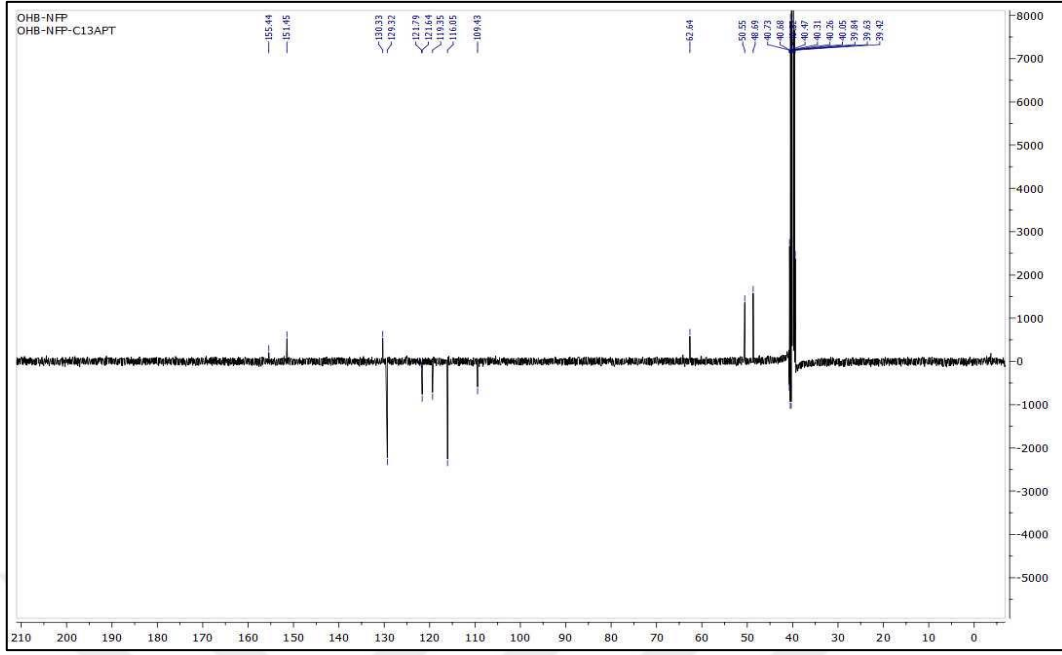
d_6), δ , ppm: 48.69, 50.55 (CH_2 , piperazin), 62.64 (NCH_2), 109.43, 116.05, 119.35, 121.64, 121.79, 129.32, 130.33, 151.45 (Ar-C), 155.44 (C=O , benzimidazolon). TOF-MS, m/z : 483.2862 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



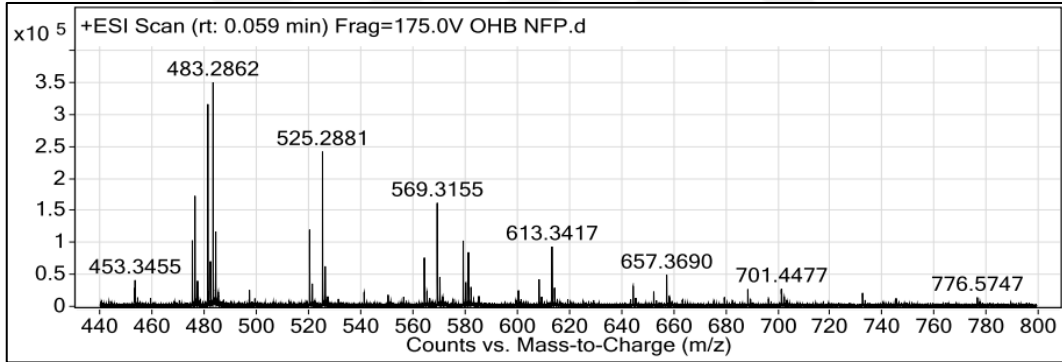
Şekil 55. 2a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 56. 2a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

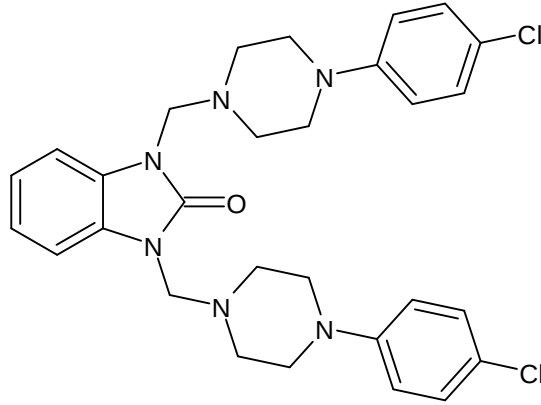


Şekil 57. 2a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 58. 2a Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

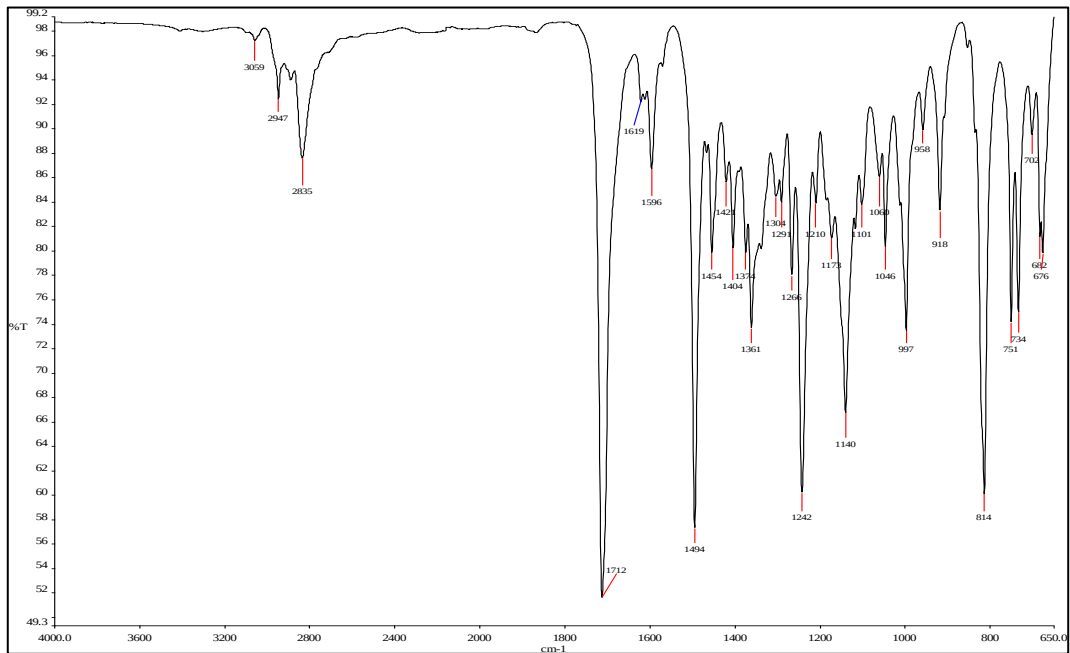
2b Bileşiğine ait spektrum verileri



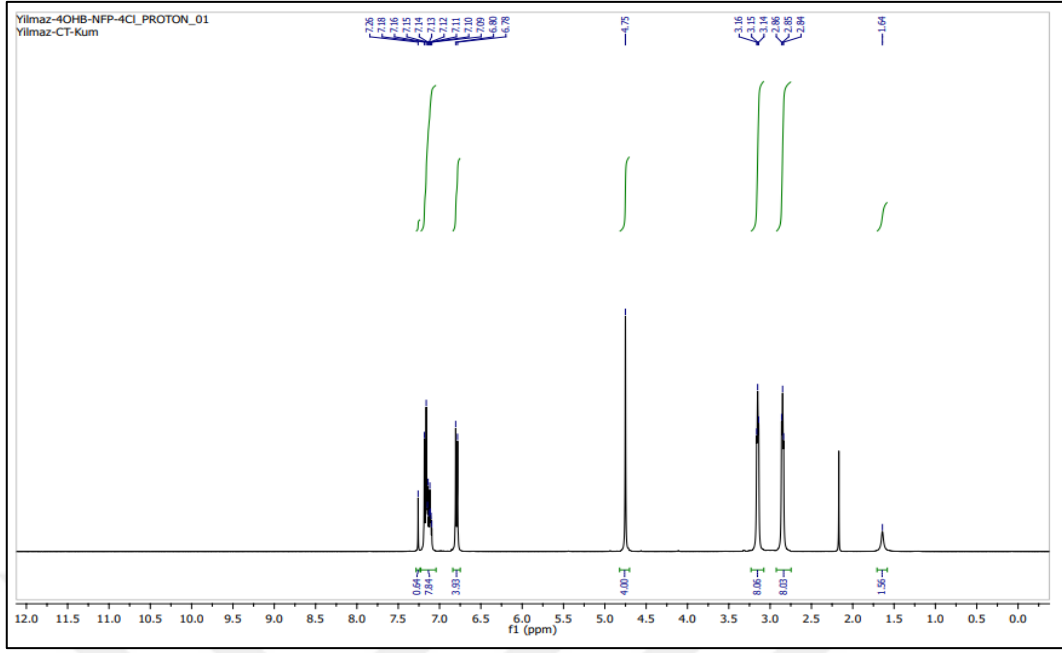
Şekil 59. 2b Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{29}H_{32}Cl_2N_6O$, molekül ağırlığı: 551.50 g/mol

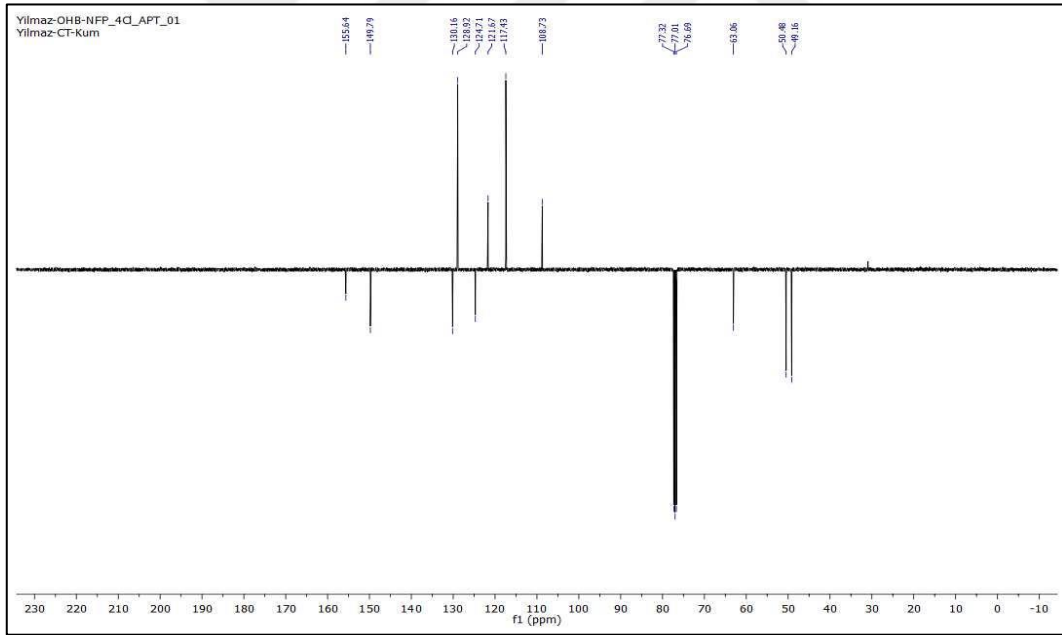
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1712 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.85 (8H, t, $J=4$ Hz, CH_2 , piperazin), 3.15 (8H, t, $J=4$ Hz, CH_2 , piperazin), 4.75 (4H, s, NCH_2), 6.79 (4H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.09-7.18 (8H, m, ArH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 49.16, 50.48 (CH_2 , piperazin), 63.06 (NCH_2), 108.73, 117.43, 121.67, 124.71, 128.92, 130.16, 149.79 (Ar-C), 155.64 (C=O, benzimidazolone). TOF-MS, m/z : 551.2122 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



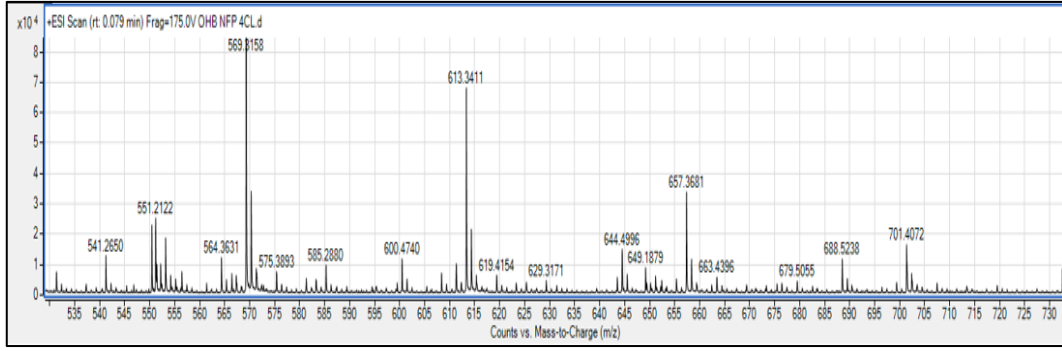
Şekil 60. 2b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 61. 2b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

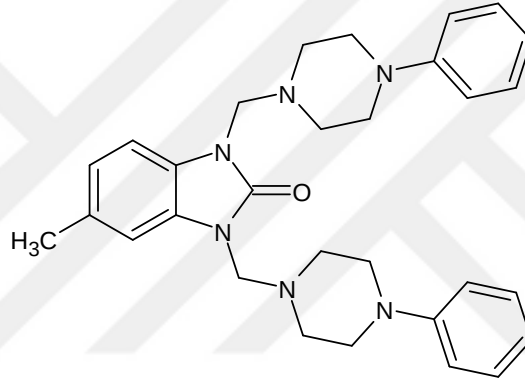


Şekil 62. 2b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



Şekil 63. 2b Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

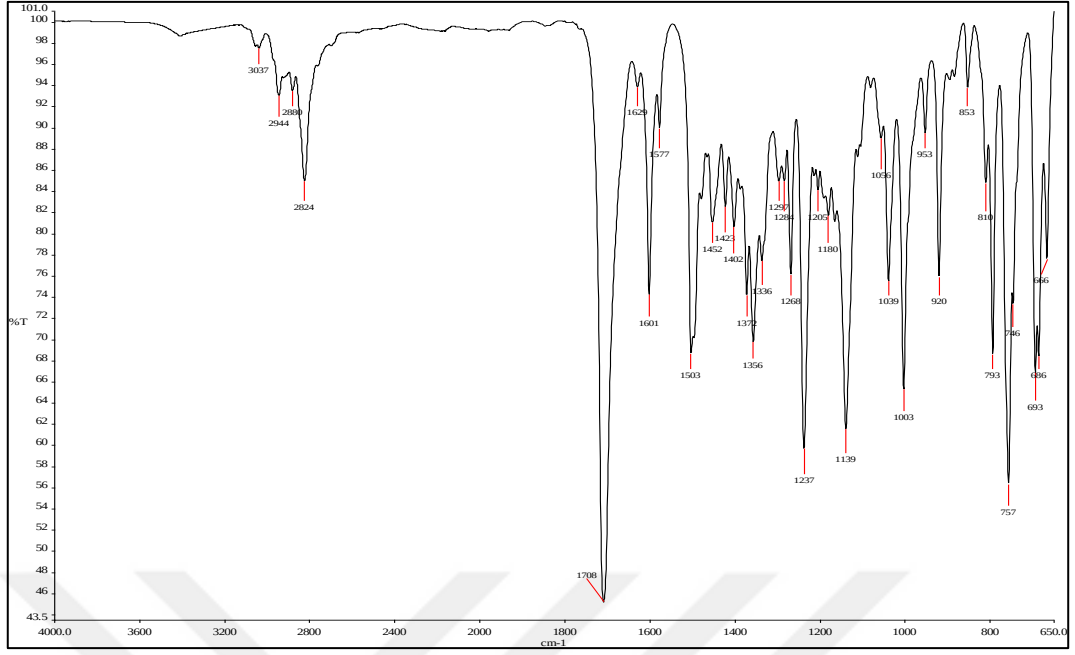
2c Bileşiğine ait spektrum verileri



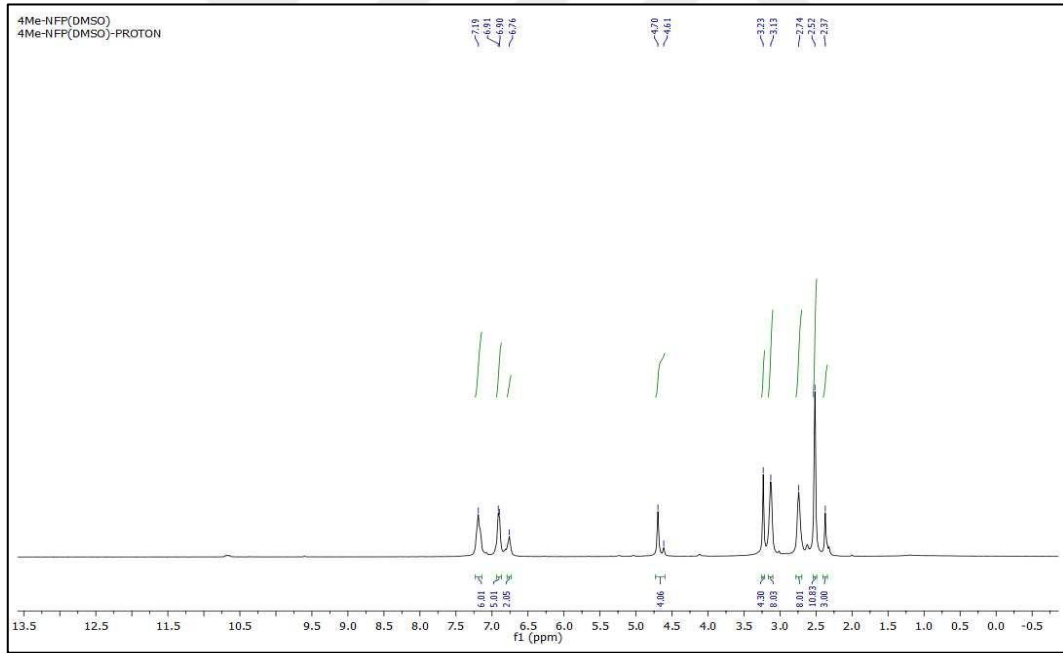
Şekil 64. 2c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{30}H_{36}N_6O$, molekül ağırlığı: 496.64 g/mol

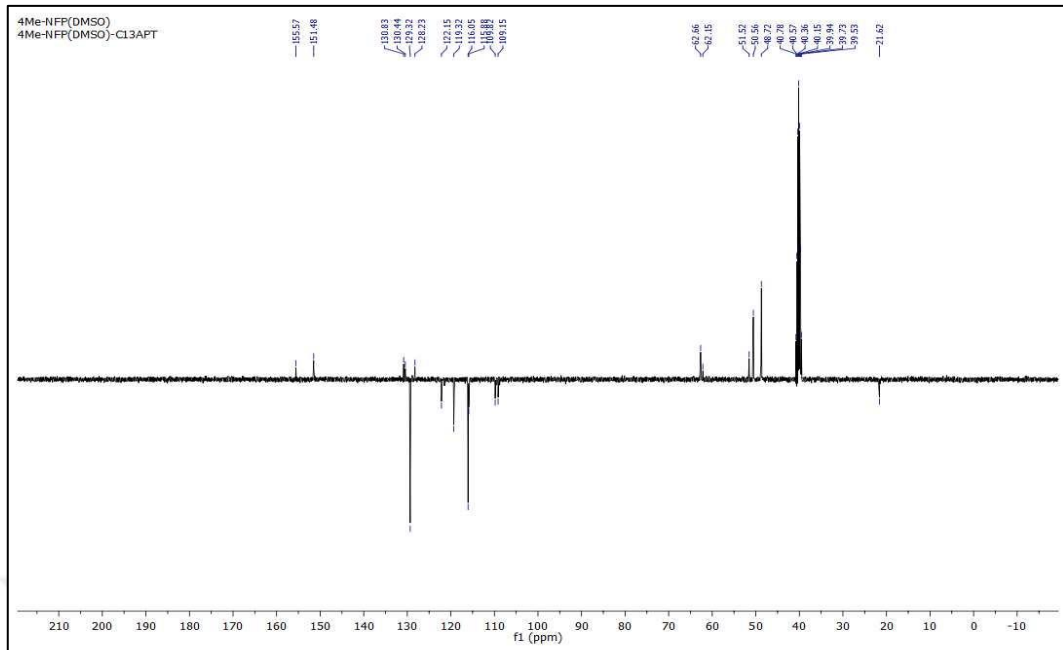
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1708 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.37 (3H, s, CH_3), 2.74 (8H, s, CH_2 , piperazin), 3.13 (8H, s, CH_2 , piperazin), 4.70 (4H, s, NCH_2), 6.76 (2H, bs, ArH), 6.91 (5H, d, $J = 4$ Hz, ArH), 7.19 (6H, bs, ArH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 21.62 (CH_3), 48.72, 50.56, 51.52 (CH_2 , piperazin), 62.15, 62.66 (NCH_2), 109.15, 109.82, 115.88, 116.05, 119.32, 121.47, 122.15, 128.23, 129.32, 130.44, 130.83, 151.48 (Ar-C), 155.57 (C=O, benzimidazolon). LC-MS, m/z : 496.93 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 519.05 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



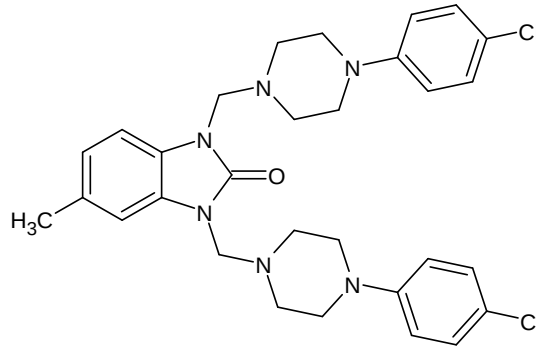
Şekil 65. 2c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 66. 2c Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)



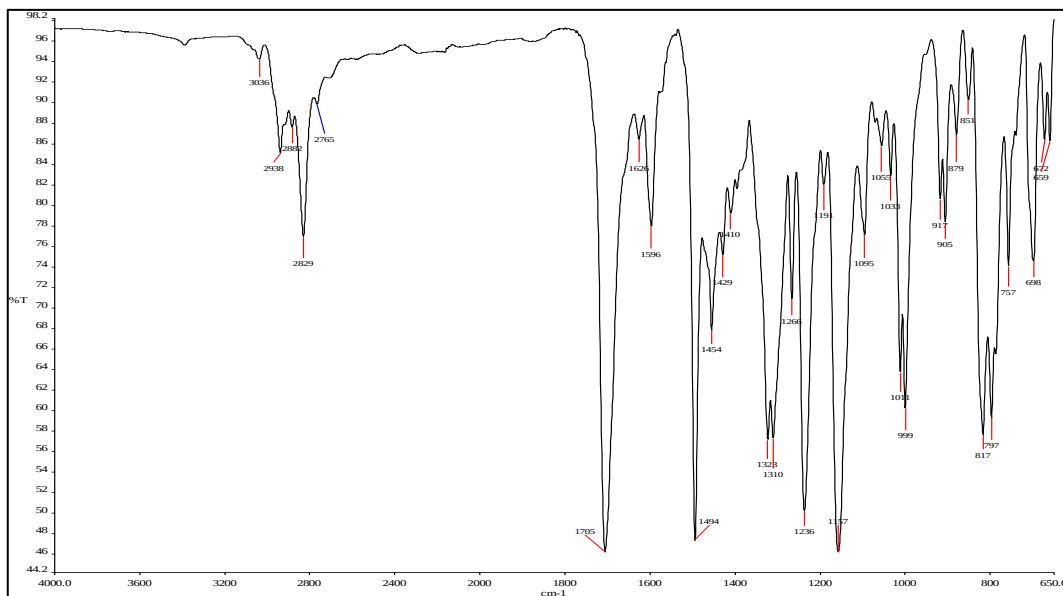
2d Bileşiğine ait spektrum verileri



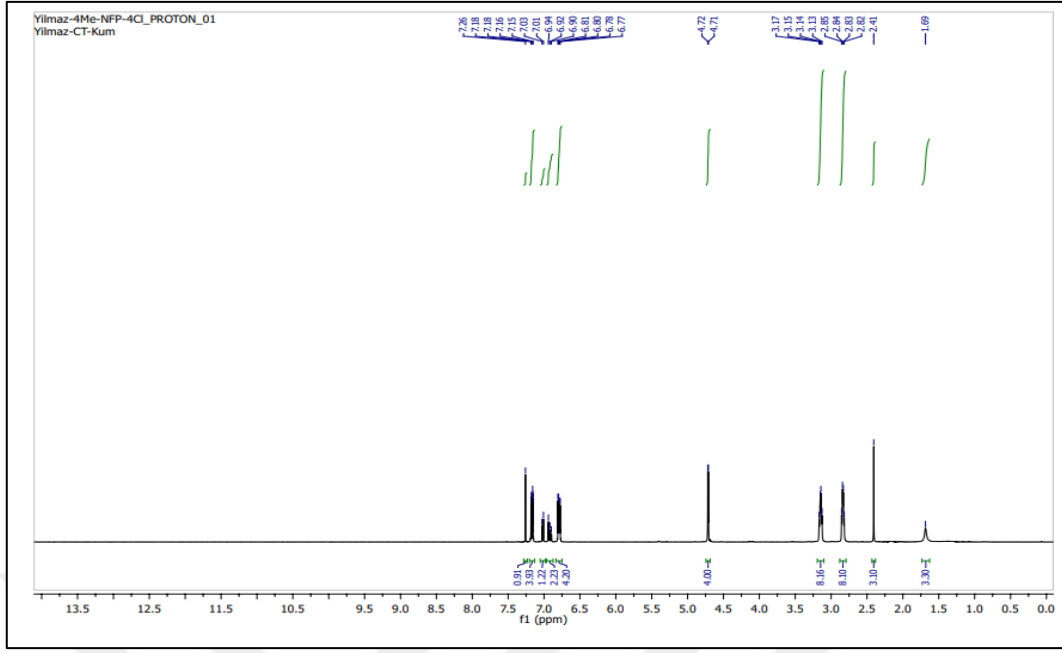
Şekil 69. 2d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{30}H_{34}Cl_2N_6O$, molekül ağırlığı: 565.53 g/mol

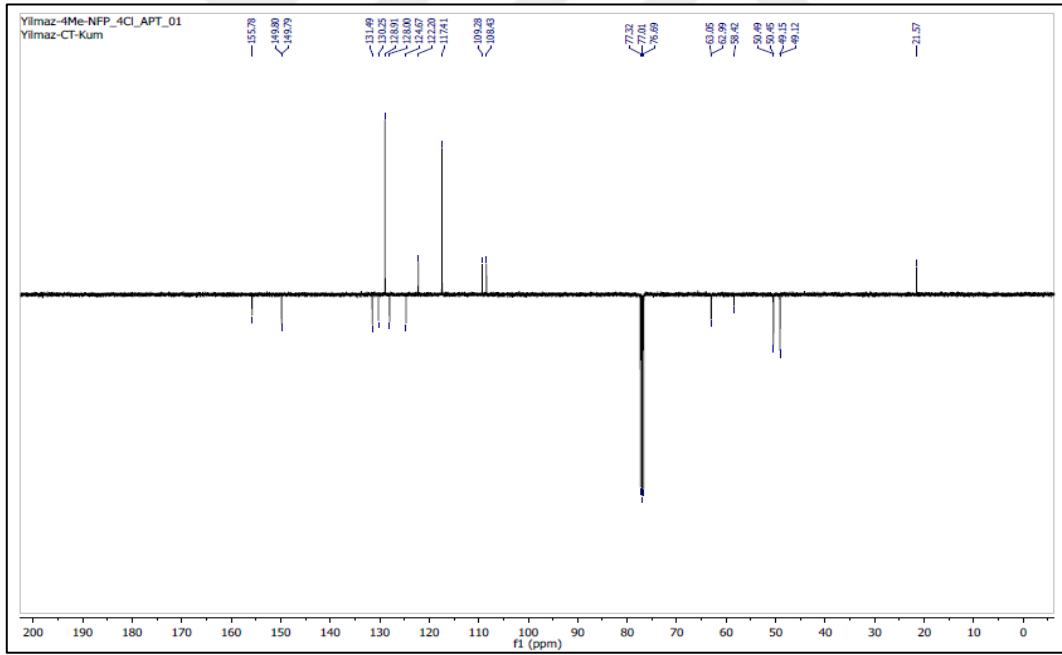
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1705 (C=O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.41 (3H, s, CH_3), 2.84 (8H, q, $J=4$ Hz, CH_2 , piperazin), 3.15 (8H, q, $J=4$ Hz, CH_2 , piperazin), 4.71 (2H, s, NCH_2), 4.72 (2H, s, NCH_2), 6.79 (4H, dd, $J=4$ Hz, ArH), 6.91 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 6.94 (1H, s, ArH), 7.02 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.17 (4H, dd, $J=8$ Hz, ArH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 21.57 (CH_3), 49.12, 49.15, 50.45, 50.49 (CH_2 , piperazin), 62.99, 63.05 (NCH_2), 108.43, 109.28, 117.41, 122.20, 124.67, 128.00, 128.91, 130.25, 131.49, 149.79, 149.80 (Ar-C), 155.78 (C=O, benzimidazolone). LC-MS, m/z : 565.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 586.95 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



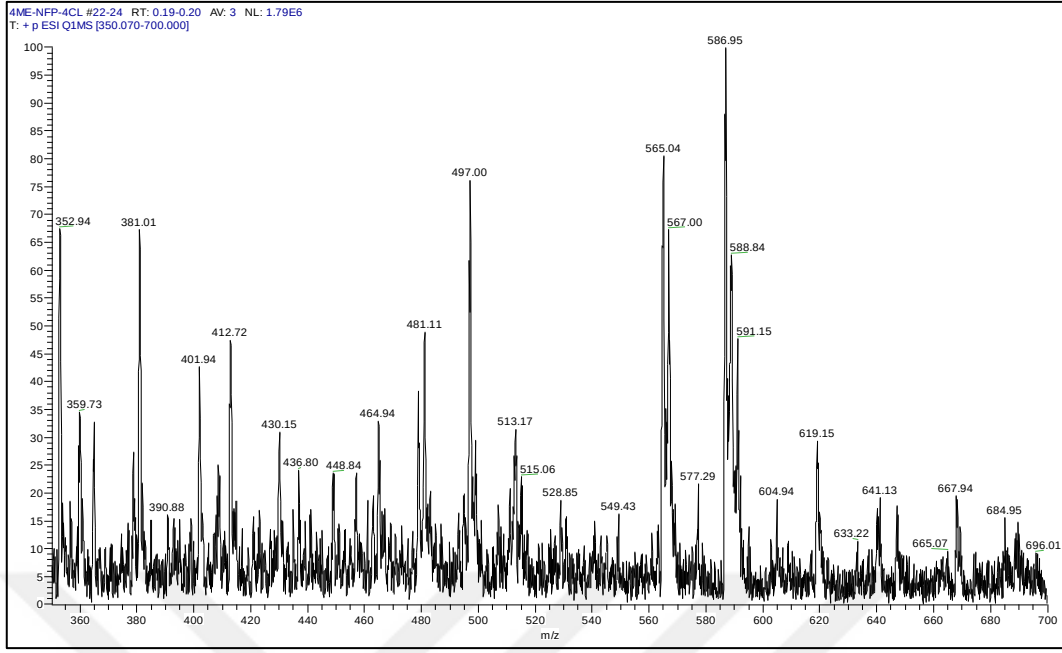
Şekil 70. 2d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 71. 2d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

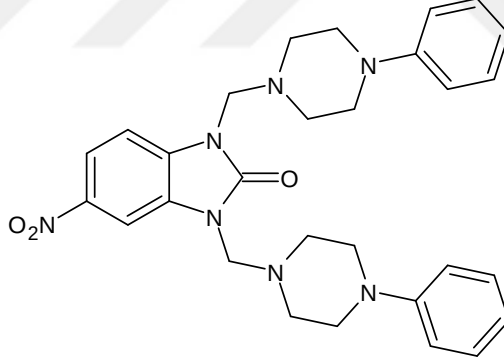


Şekil 72. 2d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



Şekil 73. 2d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

2e Bileşiğine ait spektrum verileri

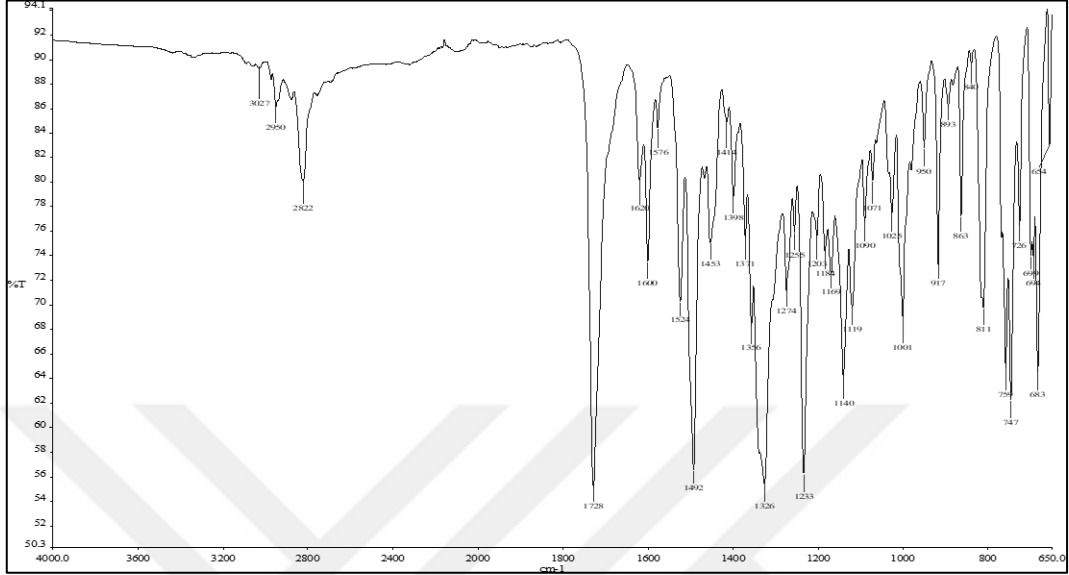


Şekil 74. 2e Bileşiğinin yapısı

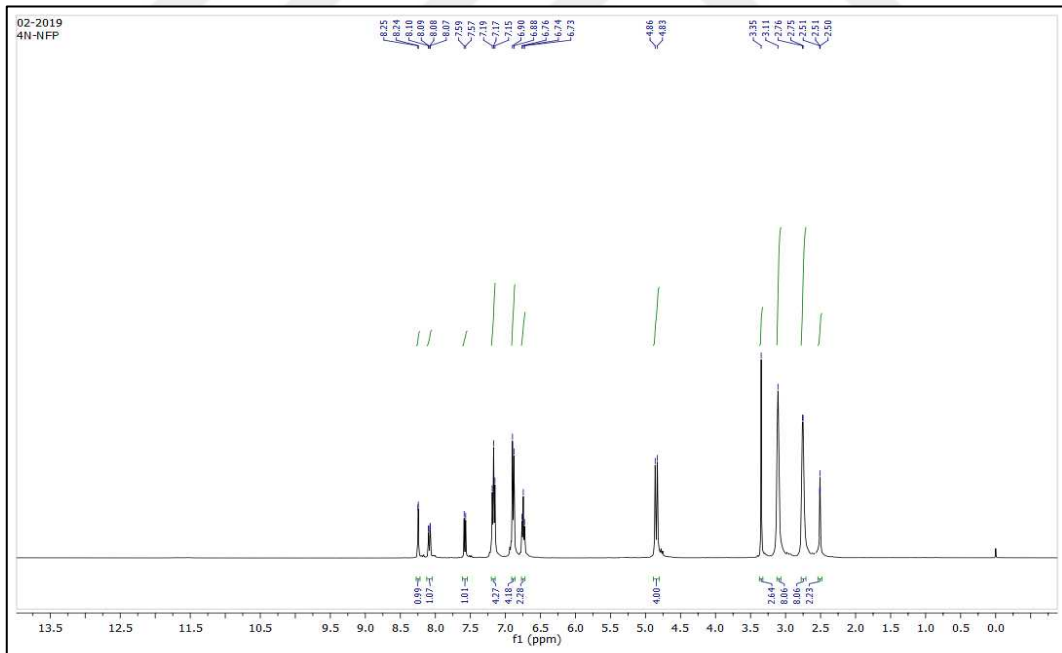
Kapalı formülü: $C_{29}H_{33}N_7O_3$, molekül ağırlığı: 527.61 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1728 (C=O), 1524, 1326 (NO_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.76 (8H, d, $J=4$ Hz, CH_2 , piperazin), 3.11 (8H, s, CH_2 , piperazin), 4.83 (2H, s, NCH_2), 4.86 (2H, s, NCH_2), 6.74 (2H, t, $J=8$ Hz, ArH), 6.89 (4H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.17 (4H, t, $J=8$ Hz, ArH), 7.58 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 8.09 (1H, dd, $J=4$ Hz, ArH), 8.25 (1H, d, $J=4$ Hz, ArH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 48.18, 49.18, 49.93, 51.02 (CH_2 , piperazin), 62.49, 62.63 (NCH_2), 104.55, 108.82, 115.37, 115.40,

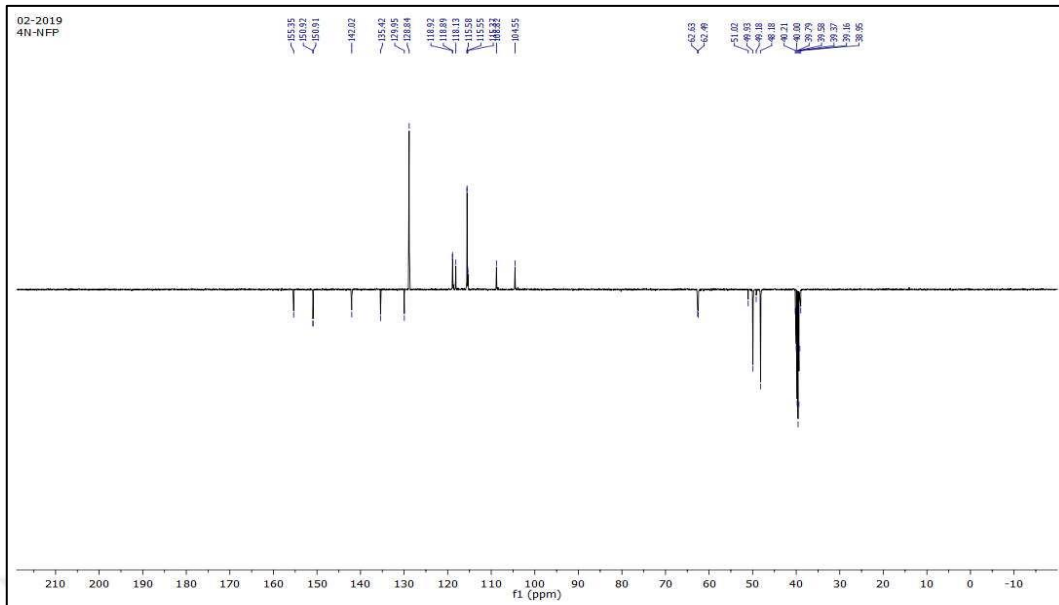
115.55, 115.58, 118.13, 118.89, 118.92, 128.84, 129.95, 135.42, 142.02, 150.91, 150.92 (Ar-C), 155.35 (C=O, benzimidazolon). TOF-MS, m/z : 528.2922 $[M+H]^+$.



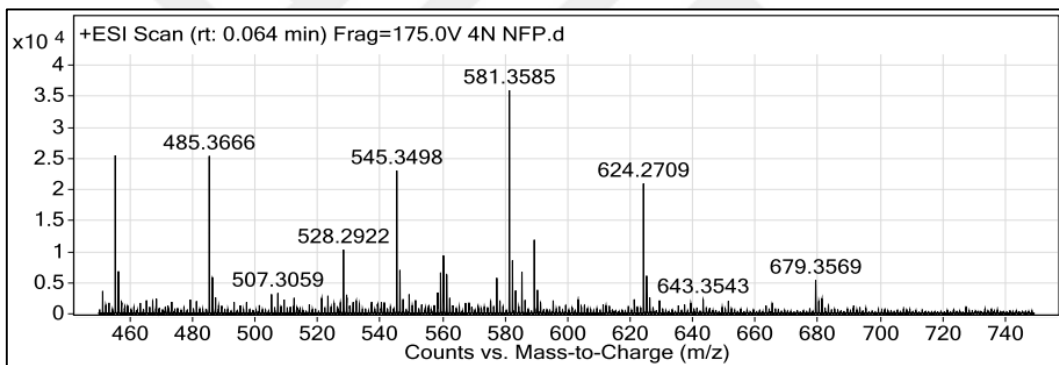
Şekil 75. 2e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 76. 2e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)

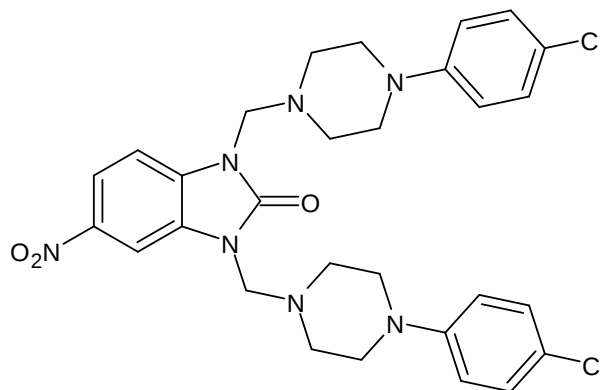


Şekil 77. 2e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)



Şekil 78. 2e Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

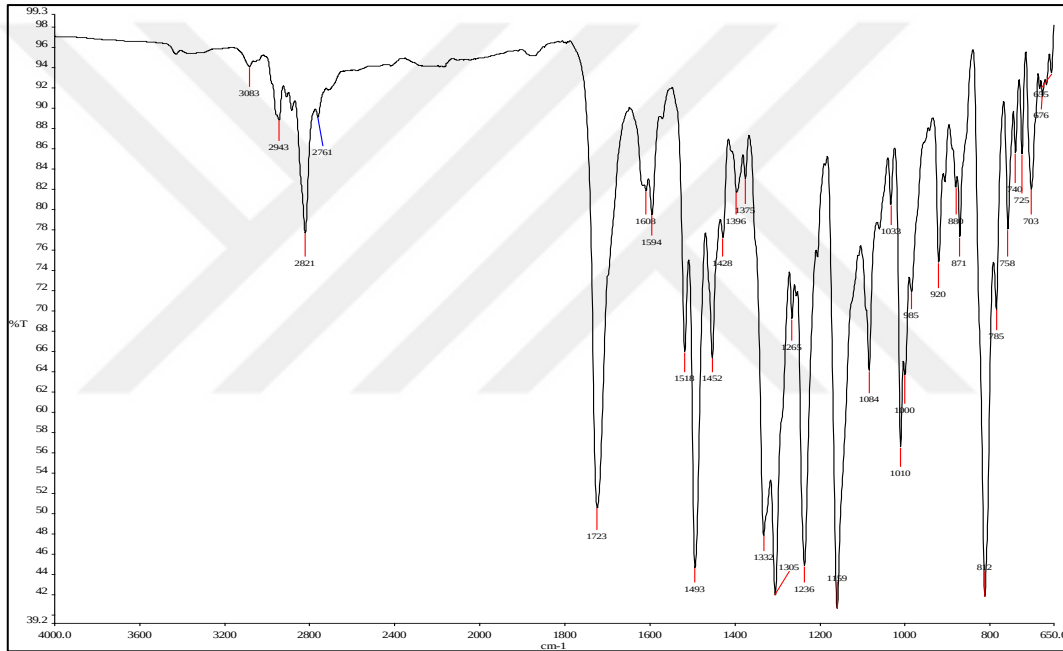
2f Bileşimine ait spektrum verileri



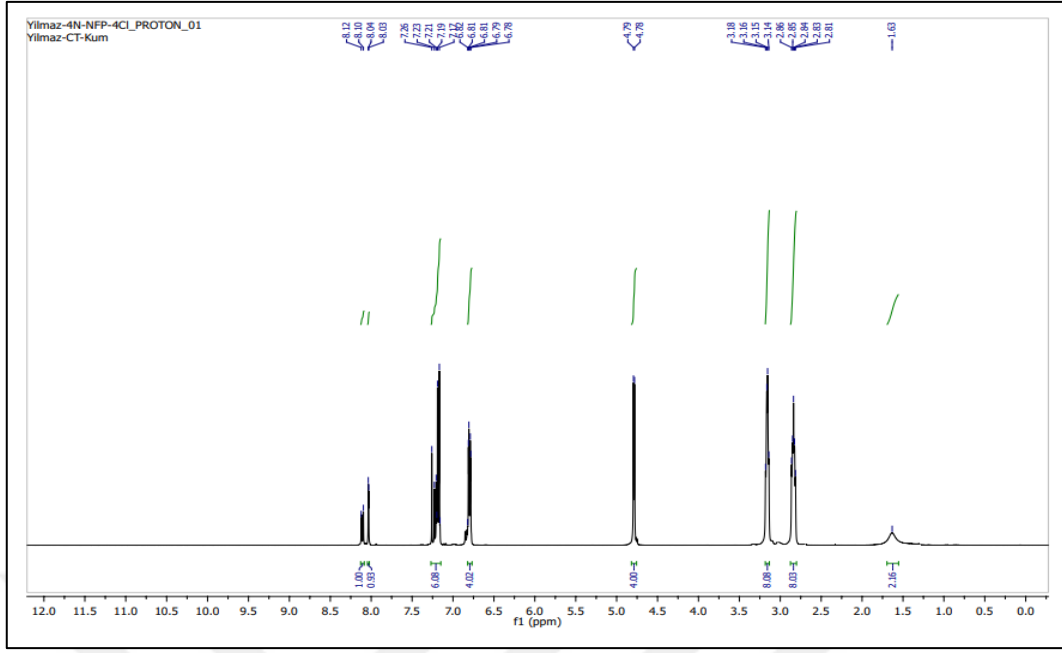
Şekil 79. $2f$ Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{29}H_{31}Cl_2N_7O_3$, molekül ağırlığı: 596.50 g/mol

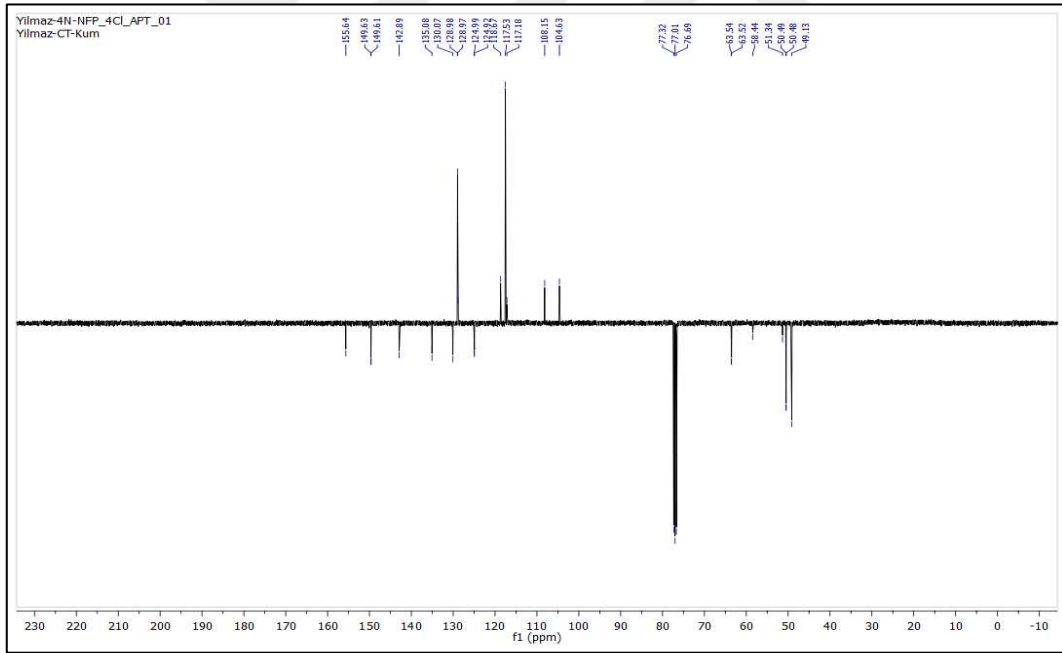
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1723 (C=O), 1518, 1332 (NO_2). ^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 2.81-2.86 (8H, m, CH_2 , piperazin), 3.16 (8H, q, $J=4$ Hz, CH_2 , piperazin), 4.78 (2H, s, NCH_2), 4.79 (2H, s, NCH_2), 6.80 (4H, dd, $J=4$ Hz, ArH), 7.18 (4H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.22 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 8.04 (1H, d, $J=4$ Hz, ArH), 8.11 (1H, dd, $J=8$ Hz, ArH). ^{13}C -APT (100 MHz, CDCl_3), δ , ppm: 49.13, 50.48, 50.49, 51.34 (CH_2 , piperazin), 63.52, 63.54 (NCH_2), 104.63, 108.15, 117.18, 117.27, 117.53, 118.67, 124.92, 124.99, 128.89, 128.97, 128.98, 130.07, 135.08, 142.89, 149.61, 149.63, 150.04 (Ar-C), 155.64 (C=O, benzimidazolon). TOF-MS, m/z : 597.2707 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



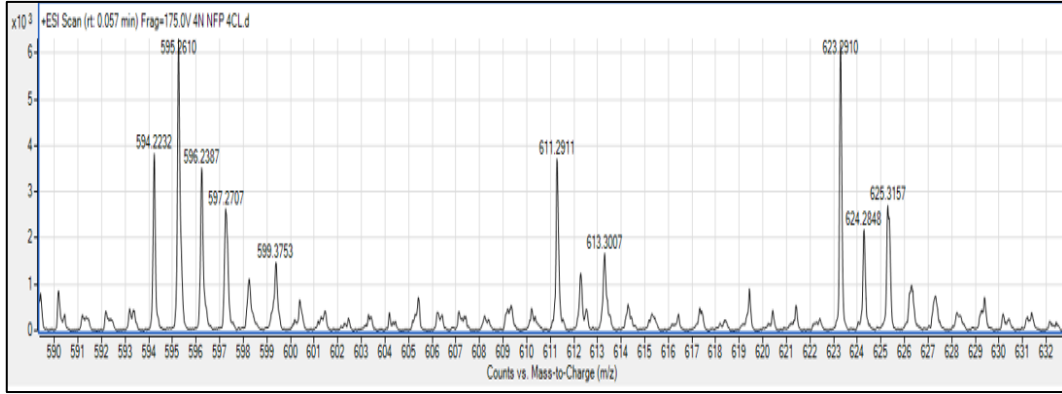
Şekil 80. 2f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 81. 2f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, CDCl_3)

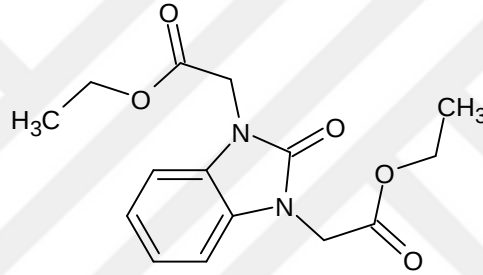


Şekil 82. 2f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, CDCl_3)



Şekil 83. 2f Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

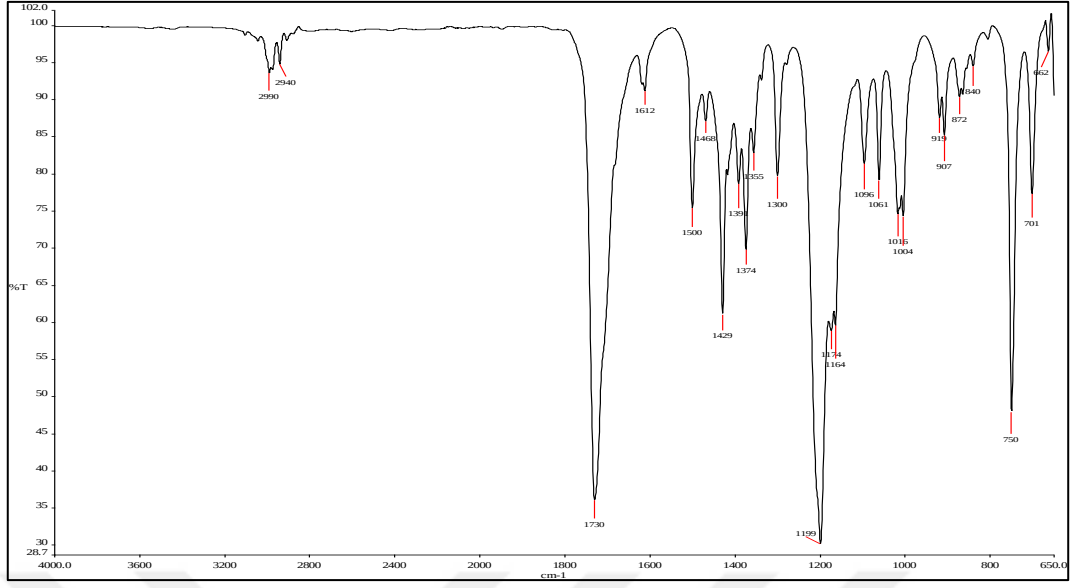
3a Bileşiğine ait spektrum verileri



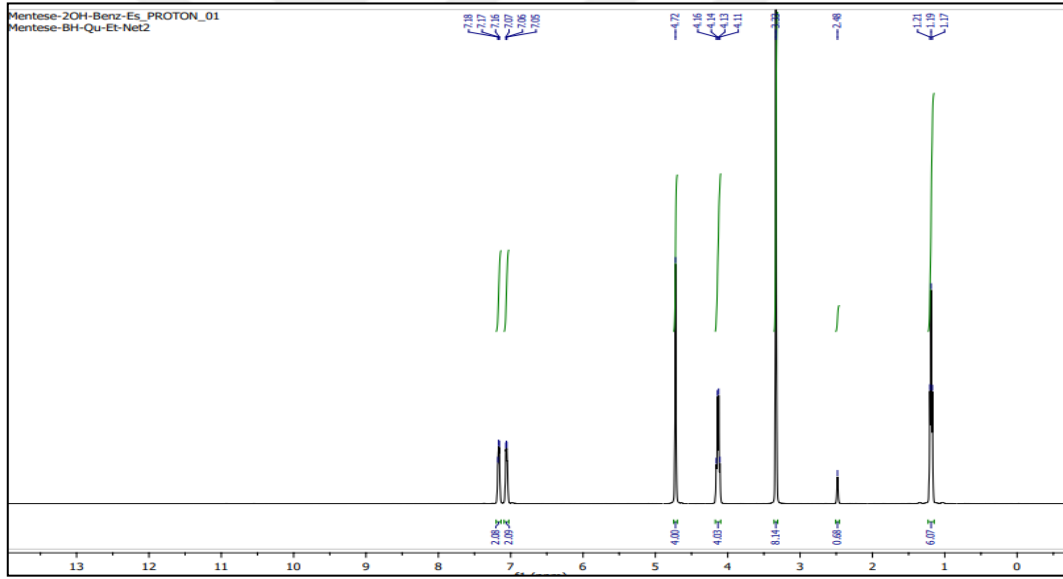
Şekil 84. 3a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{15}H_{18}N_2O_5$, molekül ağırlığı: 306.31 g/mol

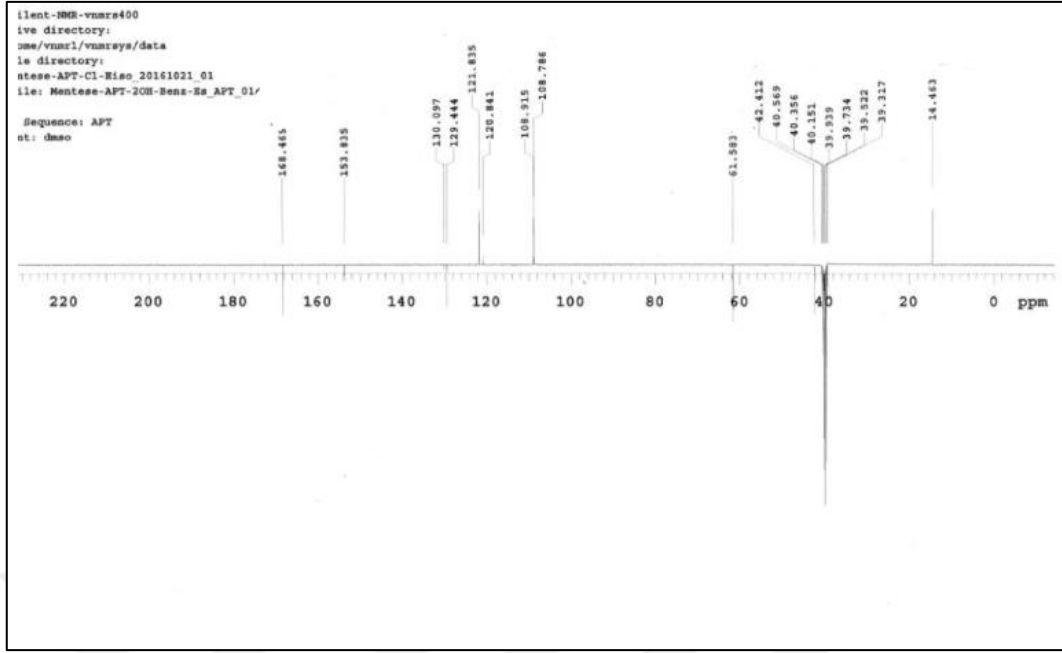
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1730 (C=O), 1199 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 1.19 (6H, t, $J=8$ Hz, CH_3), 4.14 (4H, q, $J=4$ Hz, OCH_2), 4.72 (4H, s, NCH_2), 7.06 (2H, t, $J=4$ Hz, ArH), 7.17 (2H, t, $J=4$ Hz, ArH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 14.46 (CH_3), 42.41 (NCH_2), 61.58 (OCH_2), 108.78, 108.91, 120.84, 121.83, 129.44, 130.0 (Ar-C), 153.83 (C=O, benzimidazolone), 168.46 (C=O). LC-MS, m/z : 306.79 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 328.98 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



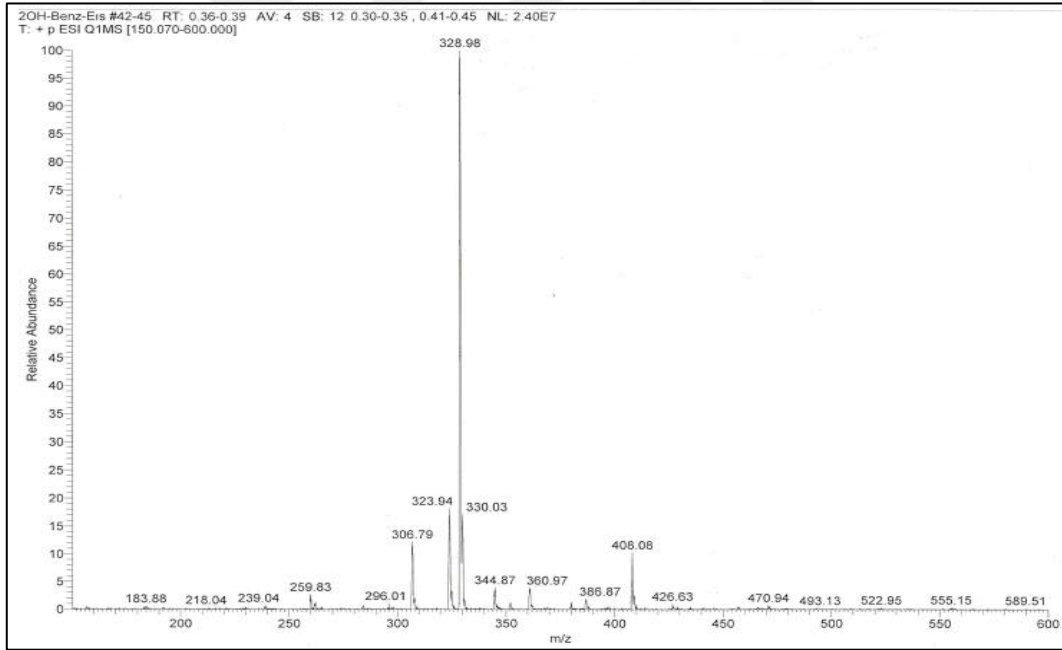
Şekil 85. 3a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 86. 3a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

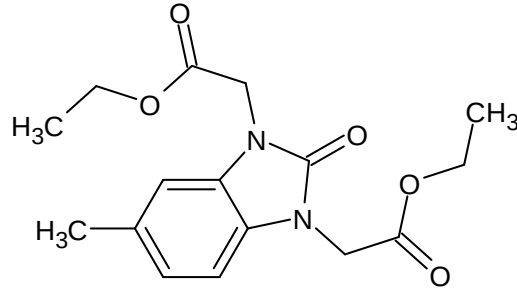


Şekil 87. 3a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 88. 3a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

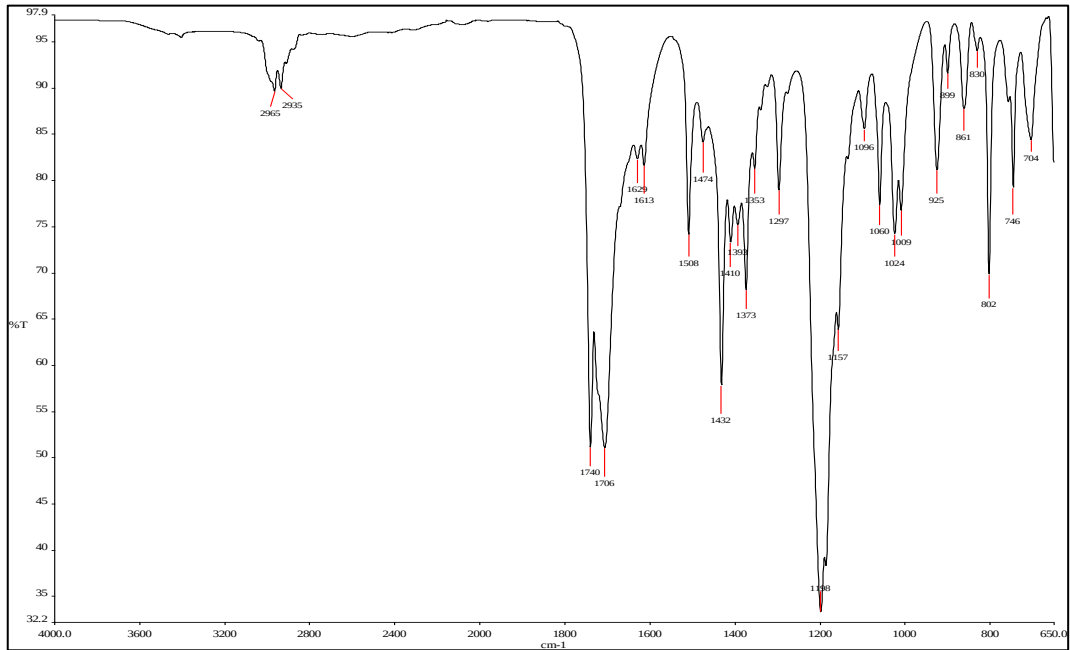
3b Bileşiğine ait spektrum verileri



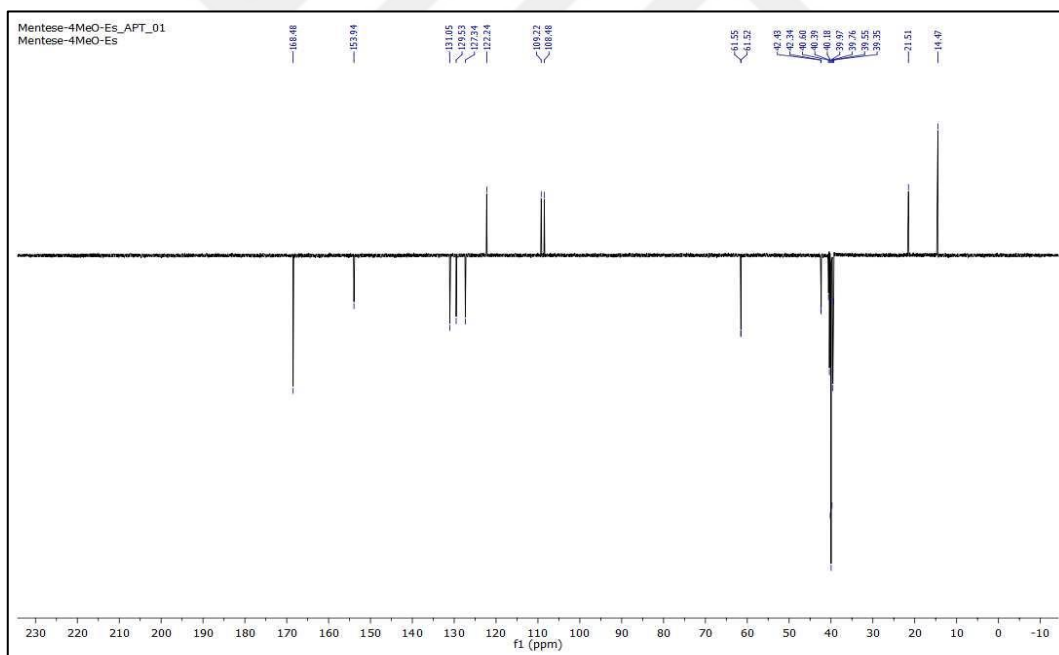
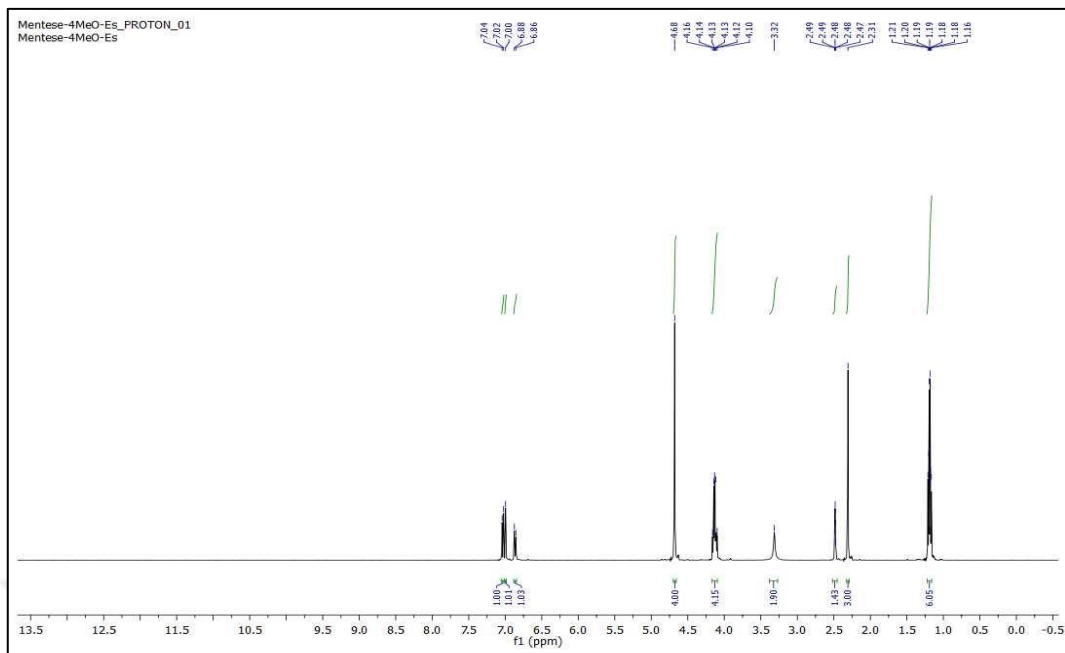
Şekil 89. 3b Bileşiğinin yapısı

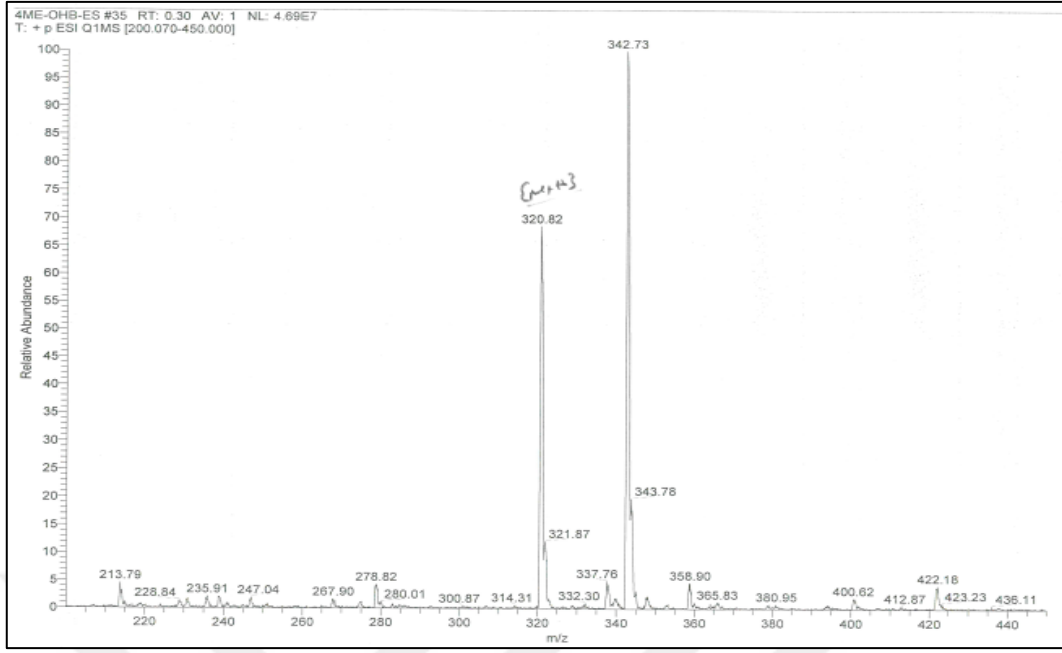
Kapalı formülü: $C_{16}H_{20}N_2O_5$, molekül ağırlığı: 320.34 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1740, 1706 (C=O), 1198 (C-O). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 1.16-1.21 (6H, m, CH_3), 2.31 (3H, s, CH_3), 4.10-4.16 (4H, m, OCH_2), 4.68 (4H, s, NCH_2), 6.87 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.00 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 14.47 (CH_3), 21.51 (CH_3), 42.34, 42.43 (NCH_2), 61.52, 61.55 (OCH_2), 108.48, 109.22, 122.24, 127.34, 129.53, 131.05 (Ar-C), 153.94 (C=O, benzimidazolone), 168.48 (C=O). LC-MS, m/z : 320.82 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 342.73 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



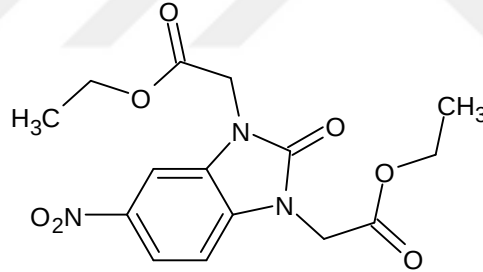
Şekil 90. 3b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)





Şekil 93. 3b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

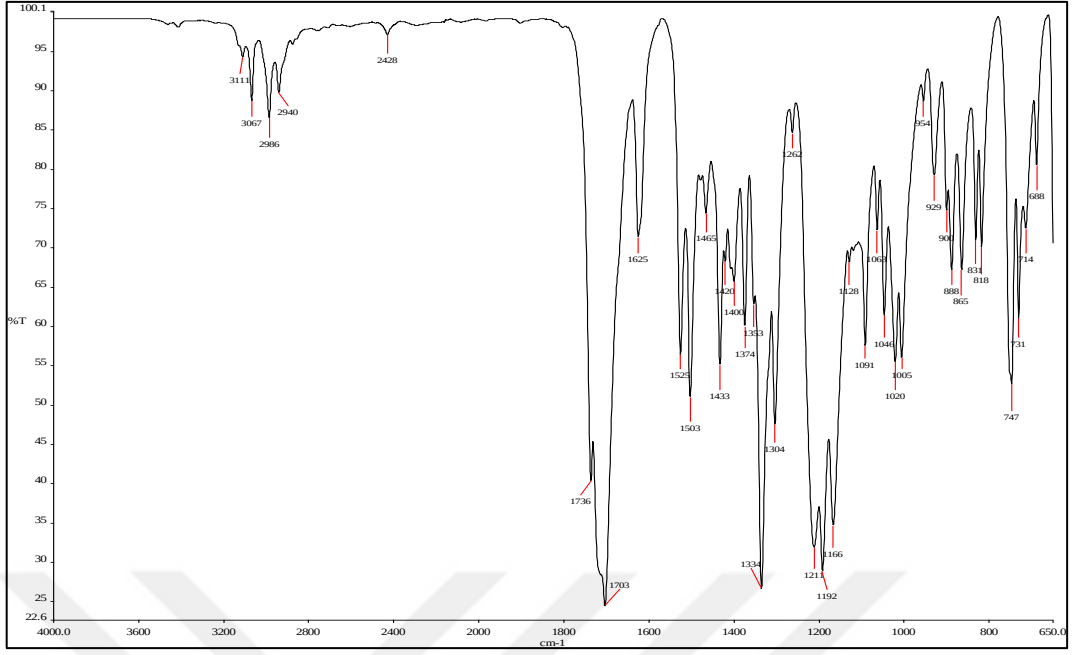
3c Bileşiğine ait spektrum verileri



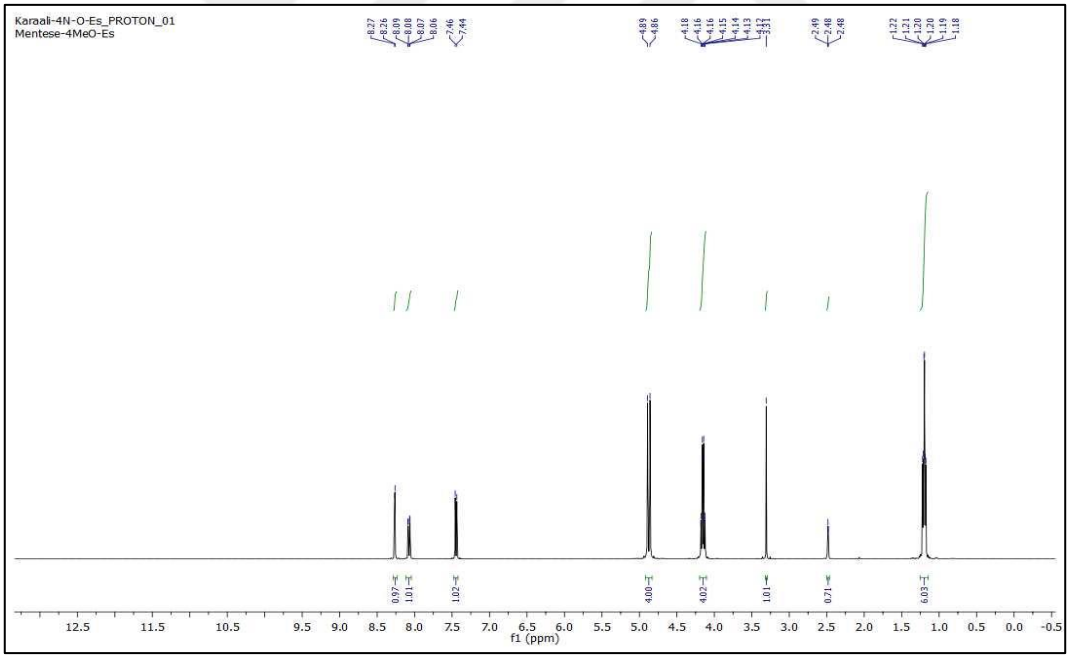
Şekil 94. 3c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{15}H_{17}N_3O_7$, molekül ağırlığı: 351.31 g/mol

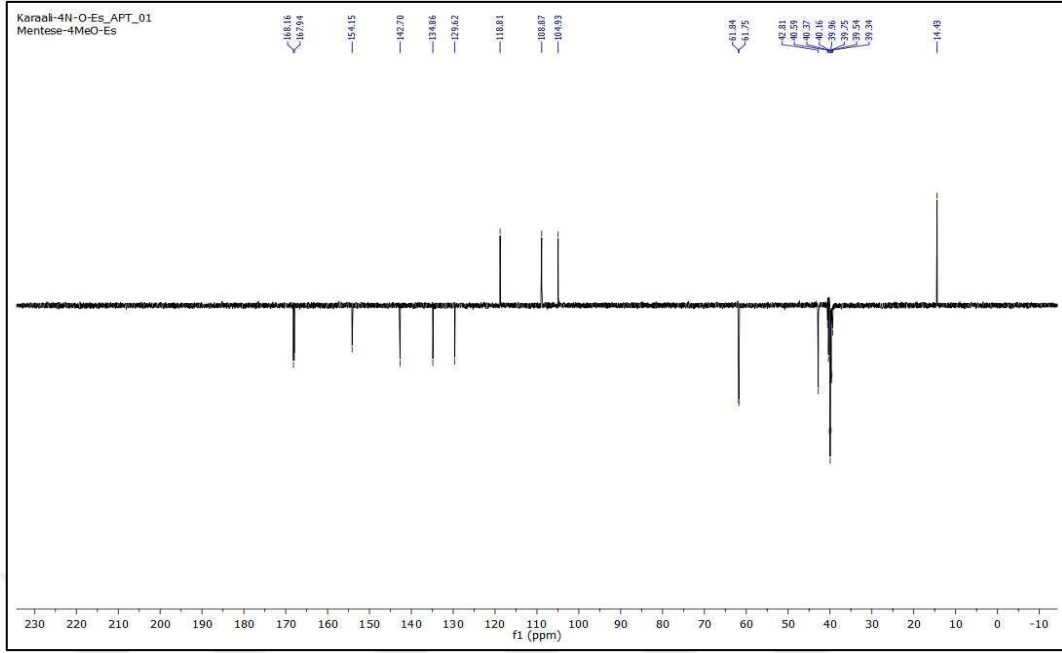
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 1736, 1703 (C=O), 1525, 1334 (NO_2), 1192 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 1.18-1.22 (6H, m, CH_3), 4.12-4.18 (4H, m, OCH_2), 4.86 (2H, s, NCH_2), 4.89 (2H, s, NCH_2), 7.45 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 8.07 (1H, dd, $J=8$ Hz, $J=2$ Hz, ArH), 8.27 (1H, d, $J=4$ Hz, ArH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 14.43 (CH_3), 42.81 (NCH_2), 61.75, 61.84 (OCH_2), 104.93, 108.87, 118.81, 129.62, 134.86, 142.70 (Ar-C), 154.15 (C=O, benzimidazolon), 167.94, 168.16 (C=O). LC-MS, m/z : 351.80 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 373.85 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



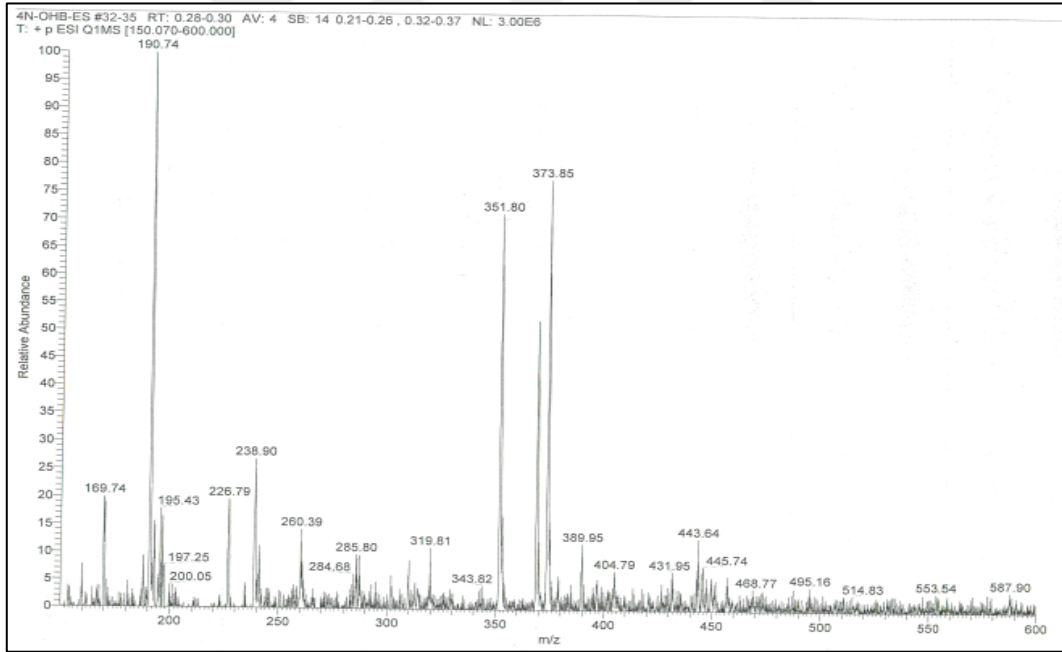
Şekil 95. 3c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 96. 3c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

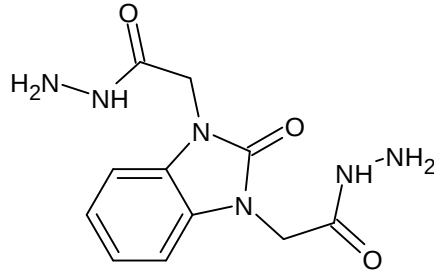


Şekil 97. 3c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 98. 3c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

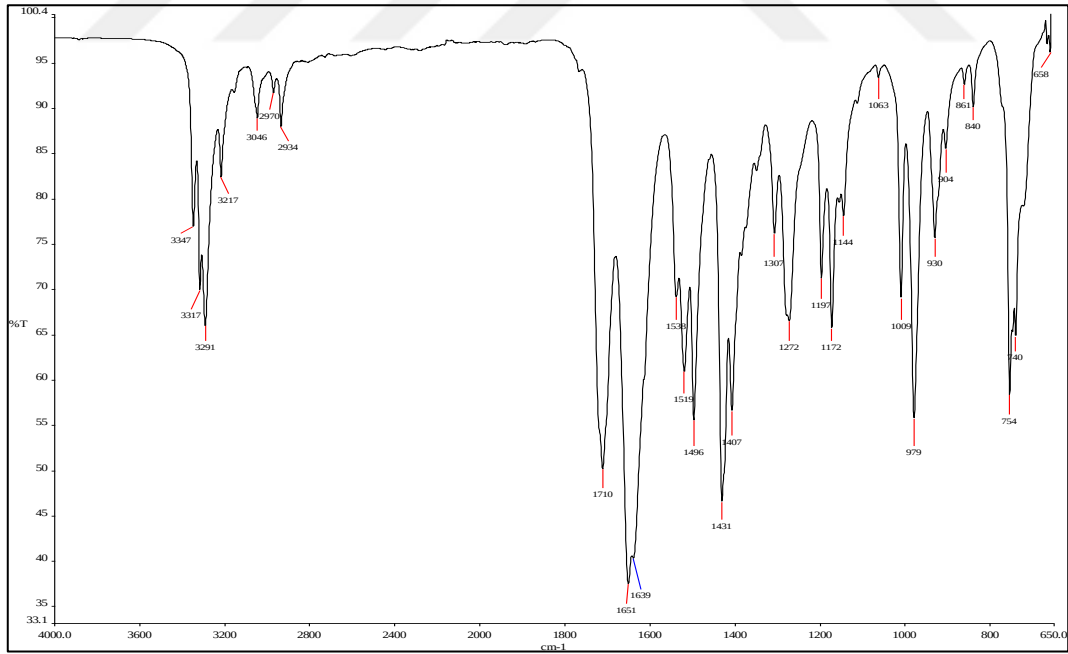
4a Bileşiğine ait spektrum verileri



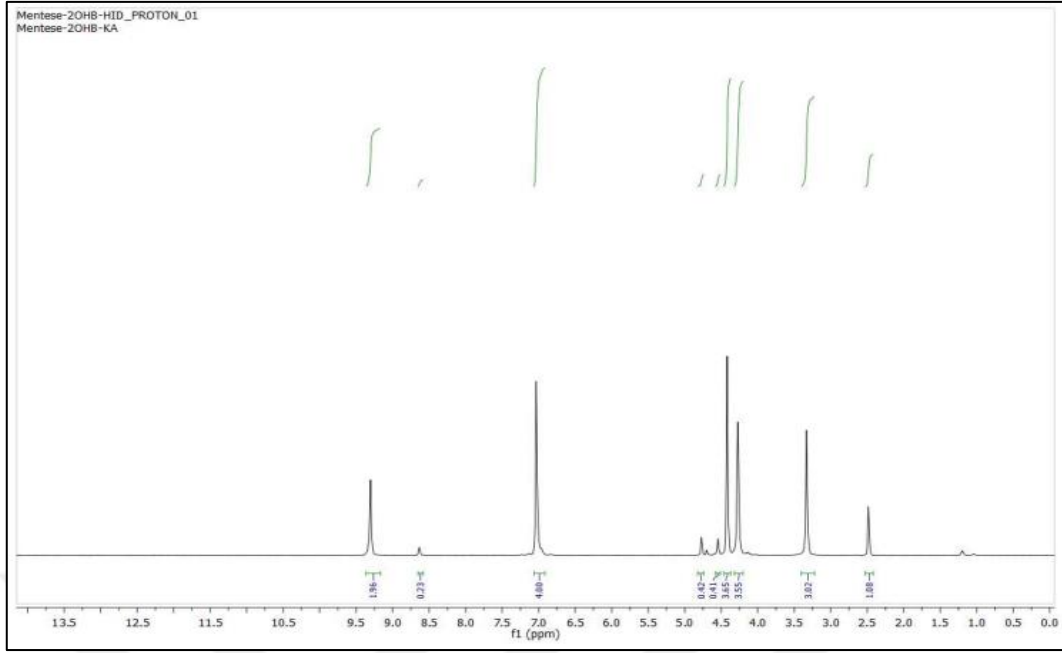
Şekil 99. 4a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{11}H_{14}N_6O_3$, molekül ağırlığı: 278.26 g/mol

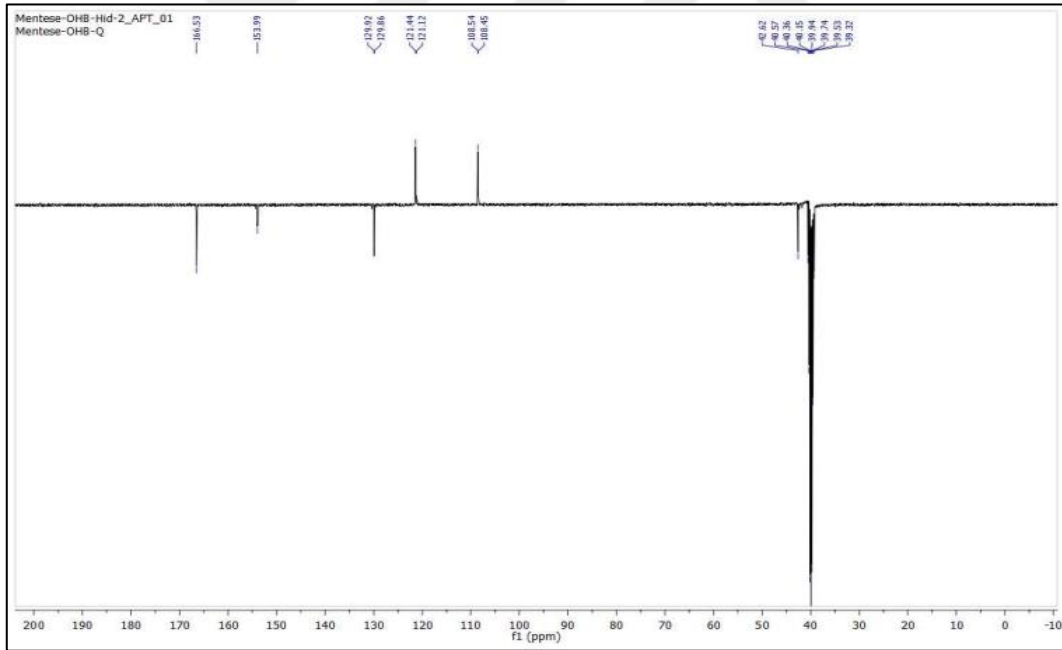
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3347, 3317, 3291, 3217 (NHNH₂), 1710, 1651, 1639 (C=O). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 4.27 (4H, s, NCH₂), 4.59 (4H, s, NH₂), 7.03 (4H, bs, ArH), 9.31 (2H, s, NH). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 42.62 (NCH₂), 108.45, 108.54, 121.12, 121.44, 129.86, 129.92 (Ar-C), 153.99 (C=O, benzimidazolon), 166.53 (C=O). LC-MS, *m/z*: 278.89 [M+H]⁺, 300.80 [M+Na]⁺.

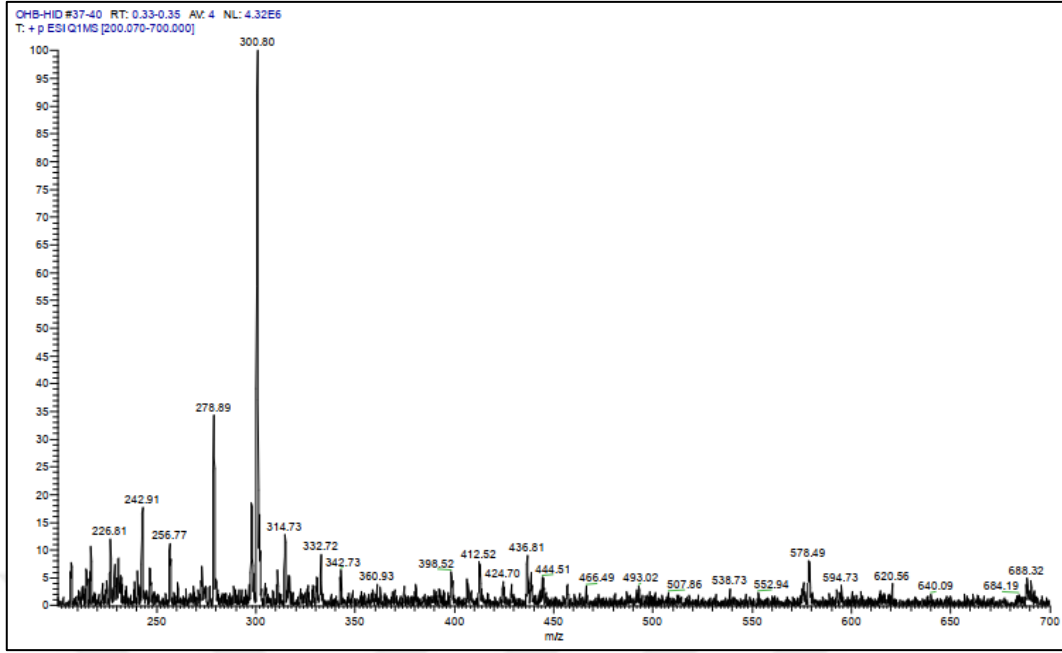


Şekil 100. 4a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



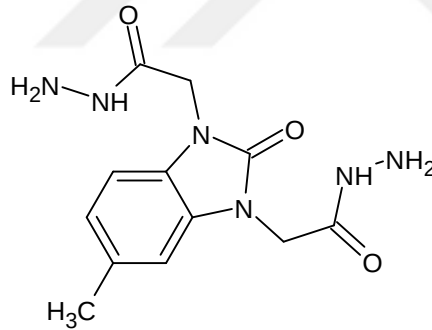
Şekil 101. 4a Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)





Şekil 103. 4a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

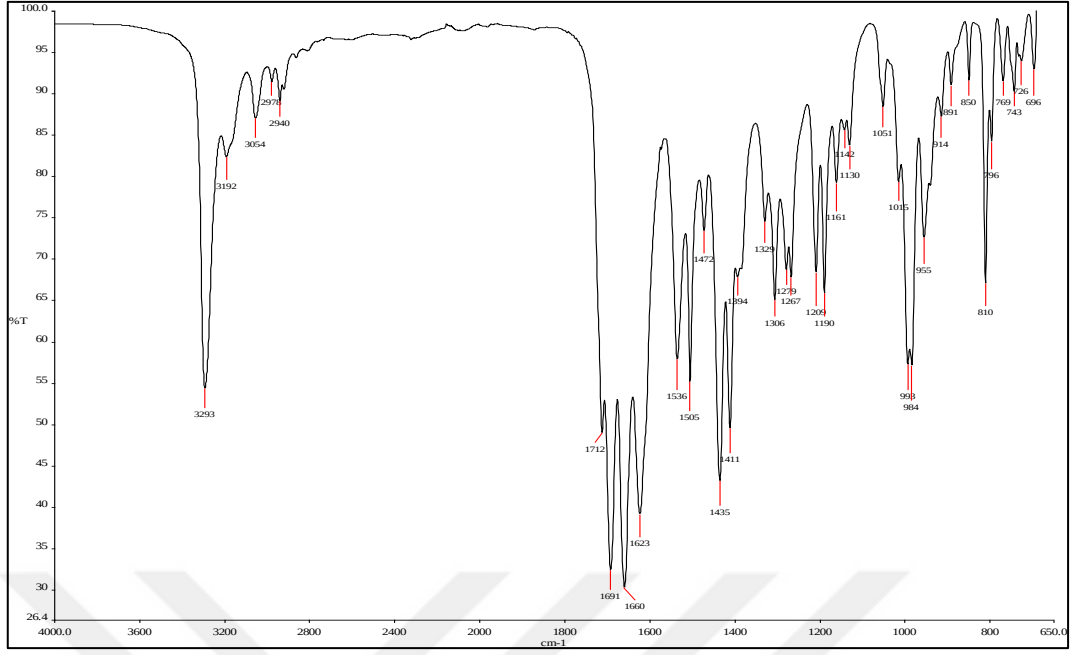
4b Bileşiğine ait spektrum verileri



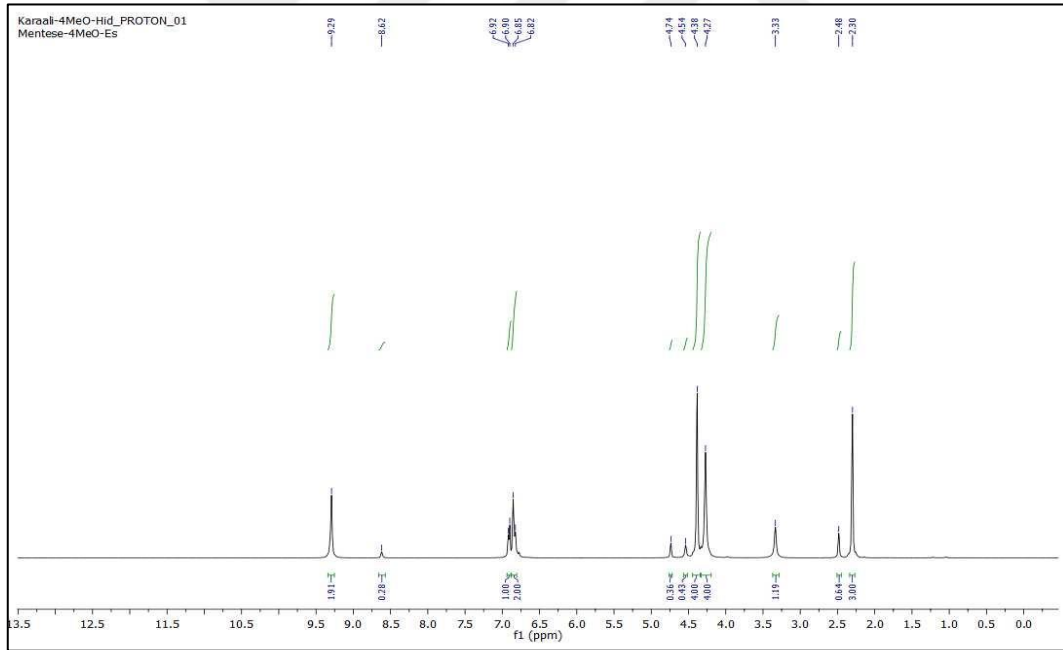
Şekil 104. 4b Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{12}H_{16}N_6O_3$, molekül ağırlığı: 292.29 g/mol

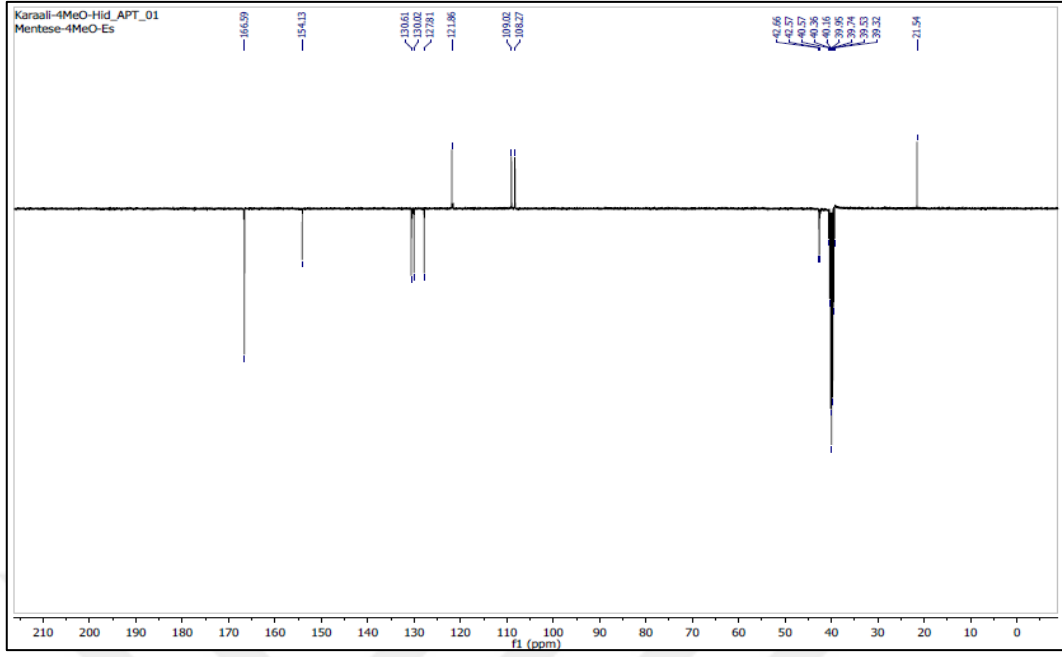
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3293, 3192 (NHNH₂), 1712, 1691, 1660 (C=O). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 2.30 (3H, s, CH₃), 4.27 (4H, s, NCH₂), 4.38 (4H, s, NH₂), 6.84 (2H, d, *J*= 12 Hz, ArH), 6.91 (1H, d, *J*= 8 Hz, ArH), 9.29 (2H, s, NH). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 21.54 (CH₃), 42.57, 42.66 (NCH₂), 108.27, 109.02, 121.86, 127.81, 130.02, 130.61 (Ar-C), 154.13 (C=O, benzimidazolon), 166.59 (C=O). LC-MS, *m/z*: 292.82 [M+H]⁺, 314.73 [M+Na]⁺.



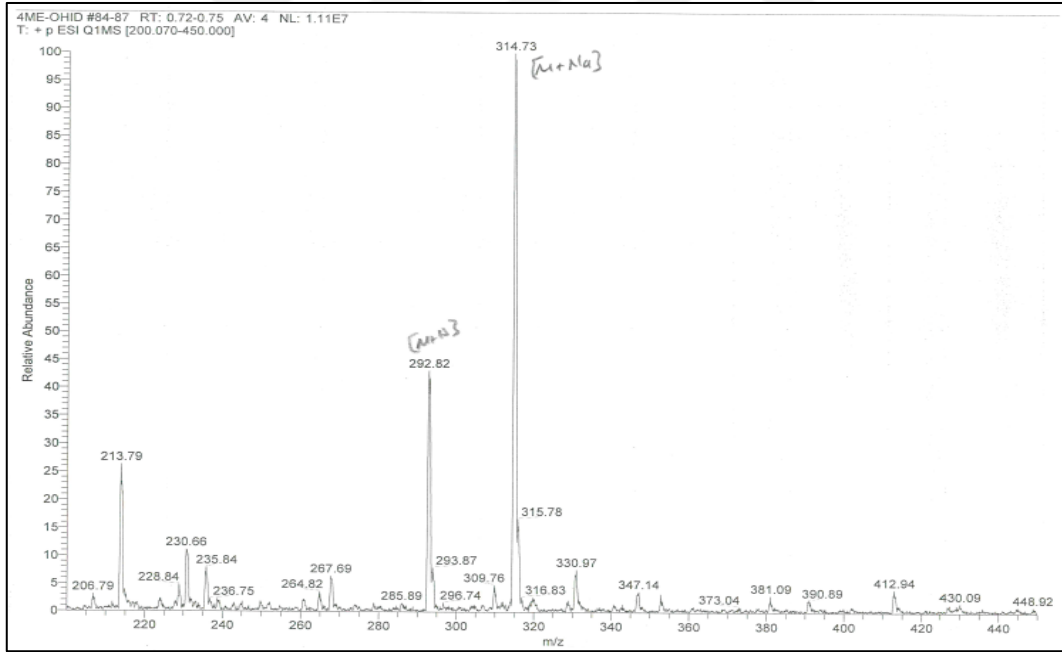
Şekil 105. 4b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 106. 4b Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

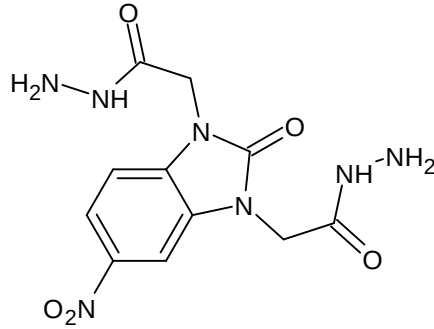


Şekil 107. 4b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 108. 4b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

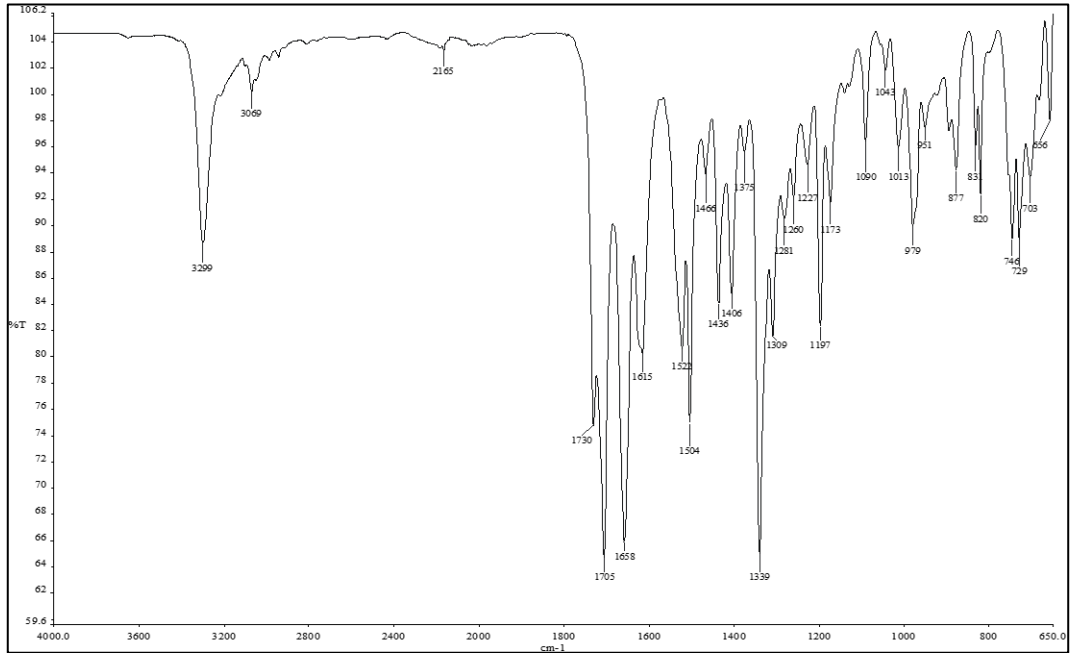
4c Bileşiğine ait spektrum verileri



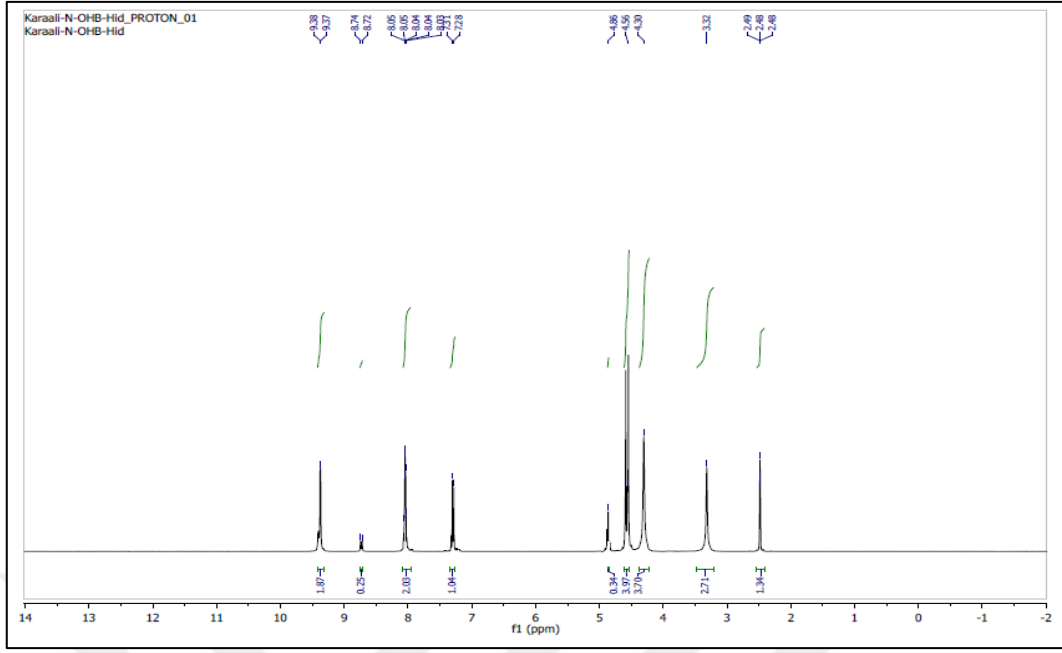
Şekil 109. 4c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{11}H_{13}N_7O_5$, molekül ağırlığı: 323.26 g/mol

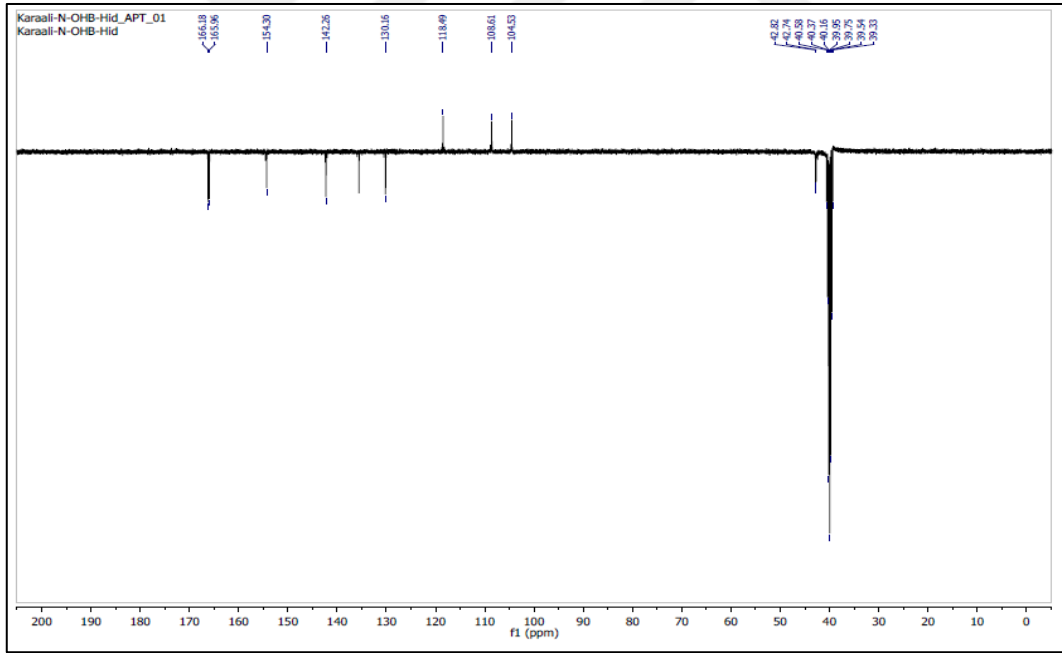
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3299 (NHNH₂), 1730, 1705, 1658 (C=O), 1522, 1339 (NO₂). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 4.30 (4H, s, NCH₂), 4.56 (2H, s, NH₂), 4.59 (2H, s, NH₂), 7.31 (1H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 8.05 (2H, m, ArH), 9.37 (1H, s, NH), 9.38 (1H, s, NH). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 42.74, 42.82 (NCH₂), 104.53, 108.61, 118.49, 130.16, 135.57, 142.26 (Ar-C), 154.30 (C=O, benzimidazolon), 165.96, 166.18 (C=O). LC-MS, *m/z*: 323.84 [M+H]⁺, 345.89 [M+Na]⁺.



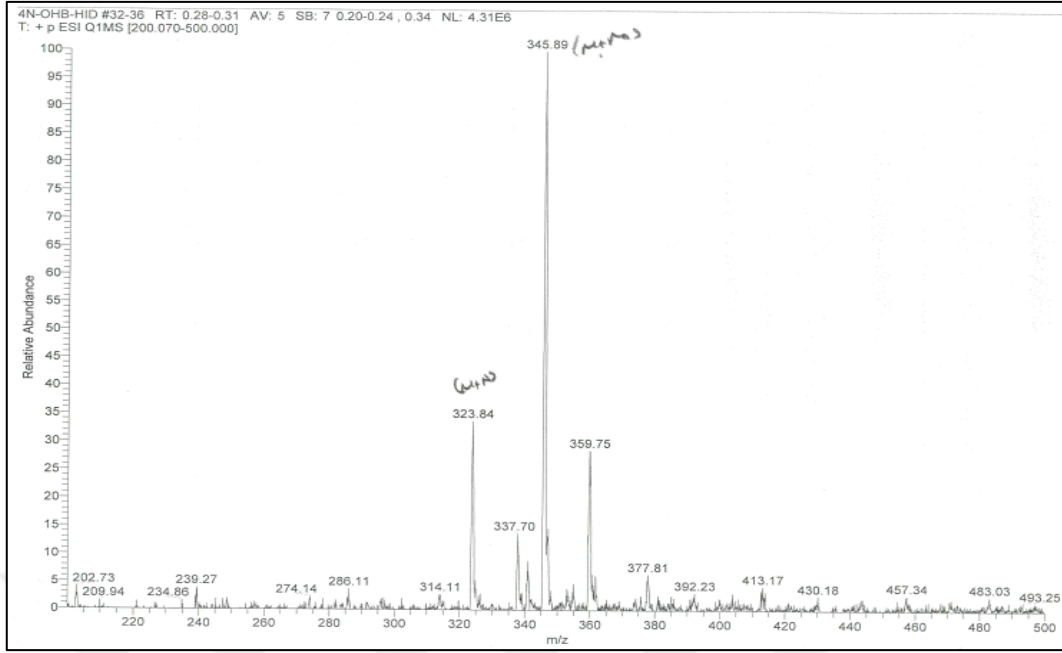
Şekil 110. 4c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 111. 4c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

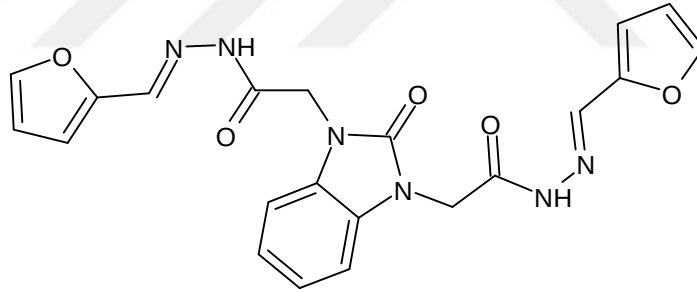


Şekil 112. 4c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 113. 4c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

5a Bileşiğine ait spektrum verileri

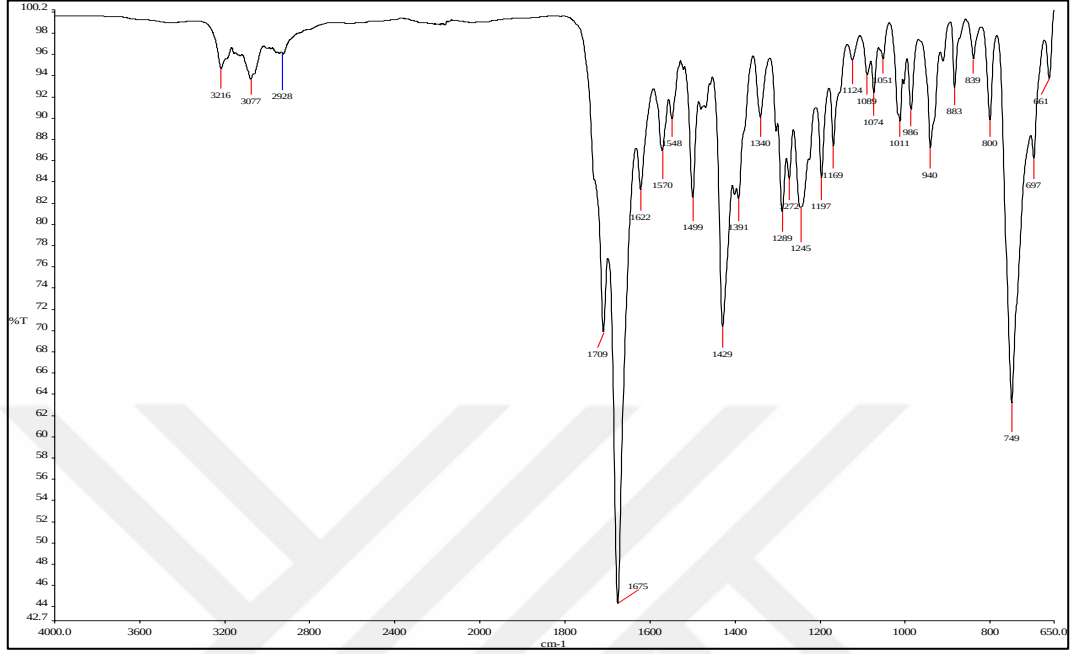


Şekil 114. 5a Bileşiğinin yapısı

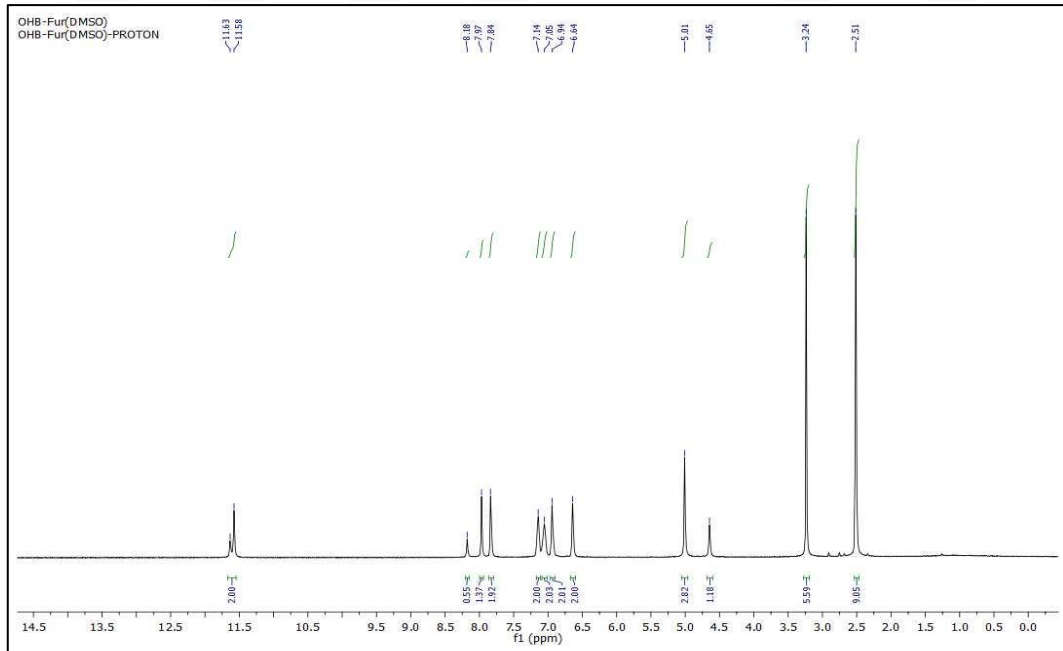
Kapalı formülü: $C_{21}H_{18}N_6O_5$, molekül ağırlığı: 434.40 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3216 (N-H), 1709, 1675 (C=O), 1622 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 4.65 ve 5.01 (4H, s, NCH_2 , cis/trans amid konformer, %70,5/29,5), 6.64 (2H, s, ArH), 6.94 (2H, s, ArH), 7.05 (2H, s, ArH), 7.14 (2H, s, ArH), 7.84 (2H, s, ArH), 7.97 ve 8.18 (2H, s, N=CH , E/Z amid konformer, %71,4/28,6), 11.58 ve 11.63 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 42.20, 43.04 (NCH_2), 108.75, 112.61, 113.88, 114.18, 121.35, 121.57, 130.00, 130.27, 134.72, 137.76, 149.59 (Ar-

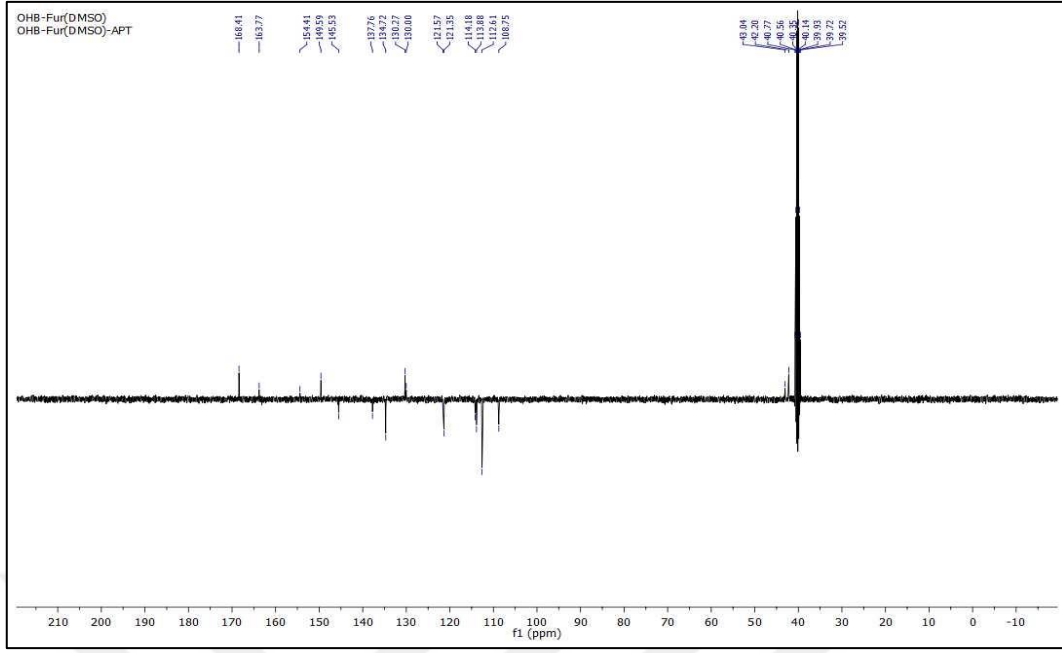
C), 145.53 (C=N), 154.41 (C=O, benzimidazon), 163.77, 168.41 (C=O). LC-MS, m/z : 435.05 $[M+H]^+$, 456.96 $[M+Na]^+$.



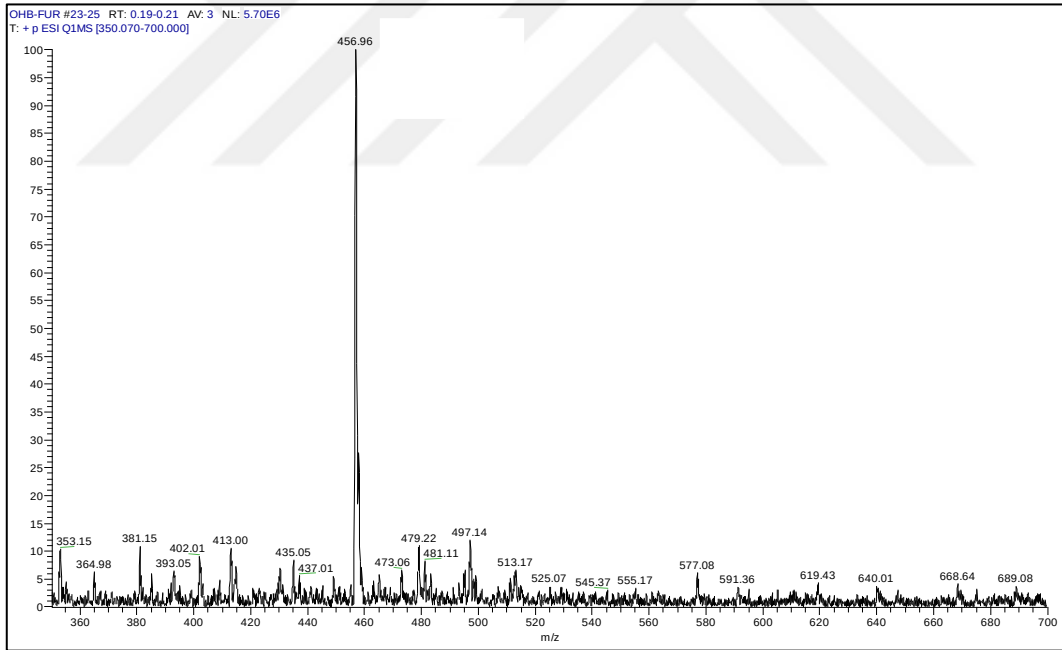
Şekil 115. 5a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 116. 5a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)

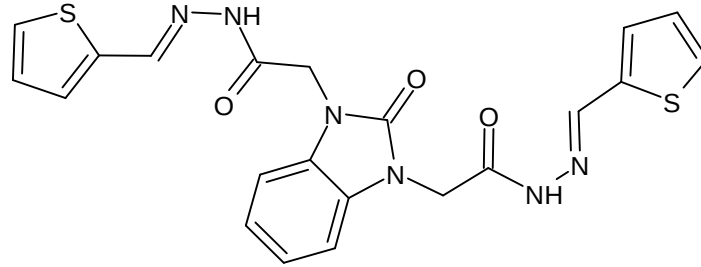


Şekil 117. 5a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)



Şekil 118. 5a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

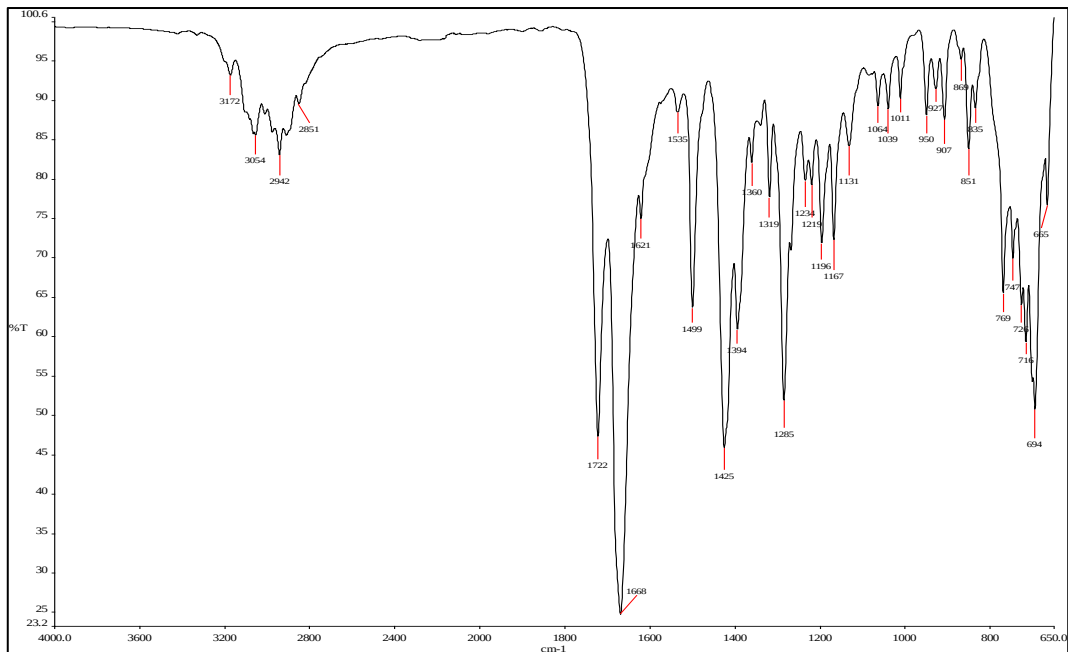
5b Bileşiğine ait spektrum verileri



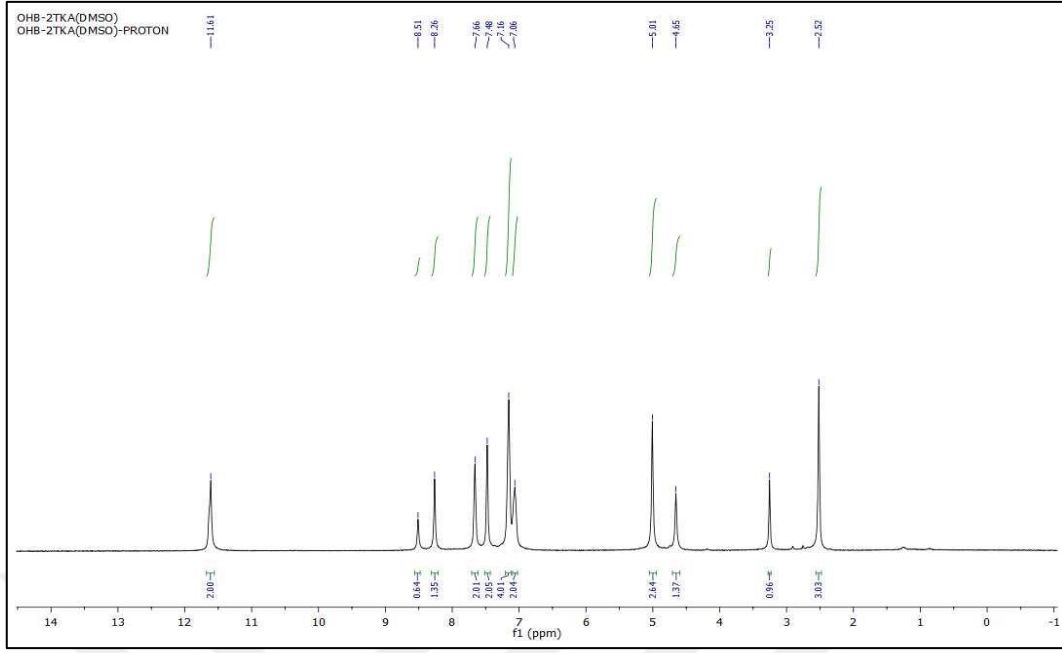
Şekil 119. 5b Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{21}H_{18}N_6O_3S_2$, molekül ağırlığı: 466.53 g/mol

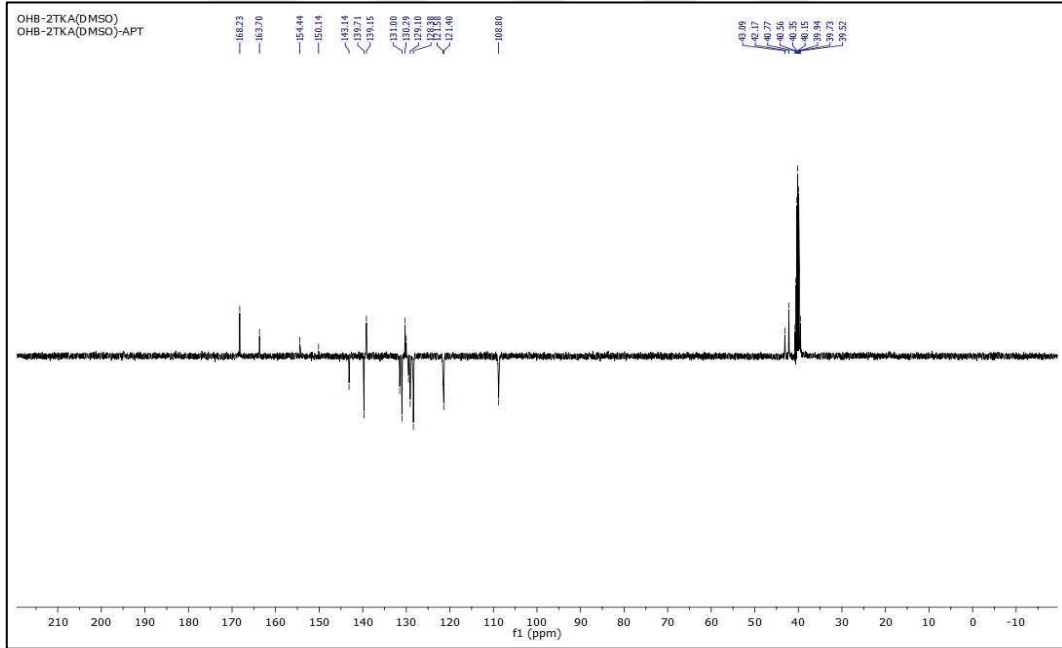
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3172 (N-H), 1722, 1668 (C=O), 1621 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 4.65 ve 5.01 (4H, s, NCH_2 , cis/trans amid konformer, %65,8/34,2), 7.06 (2H, s, ArH), 7.16 (4H, s, ArH), 7.48 (2H, s, ArH), 7.66 (2H, s, ArH), 8.26 ve 8.51 (2H, s, N=CH , E/Z amid konformer, %67,8/32,2), 11.61 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 42.17, 43.09 (NCH_2), 108.80, 121.40, 121.58, 128.38, 129.10, 129.48, 130.01, 130.29, 131.00, 131.51, 139.15, 139.71 (Ar-C), 143.14 (C=N), 154.44 (C=O, benzimidazolon), 163.70, 168.23 (C=O). TOF-MS, m/z : 467.0882 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 489.0713 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



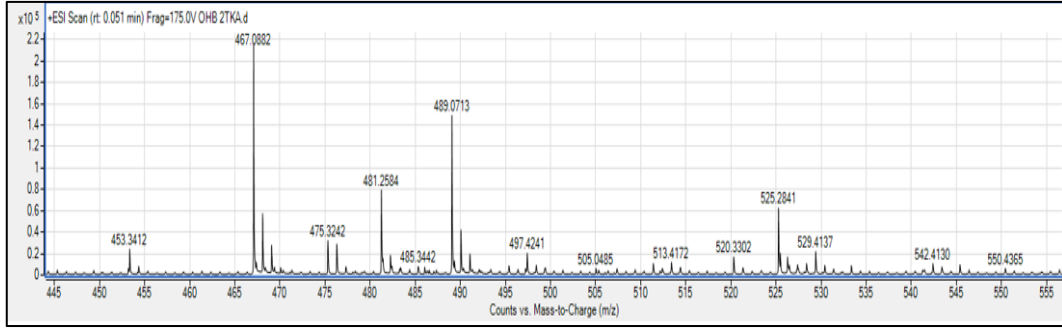
Şekil 120. 5b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 121. 5b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

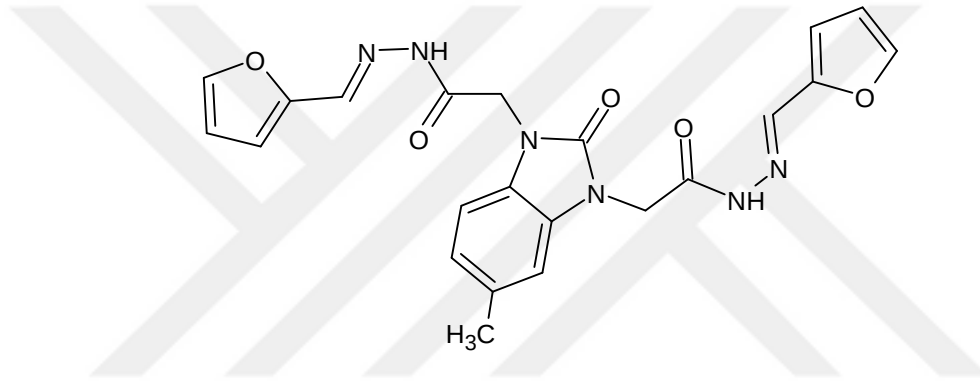


Şekil 122. 5b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 123. 5b Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

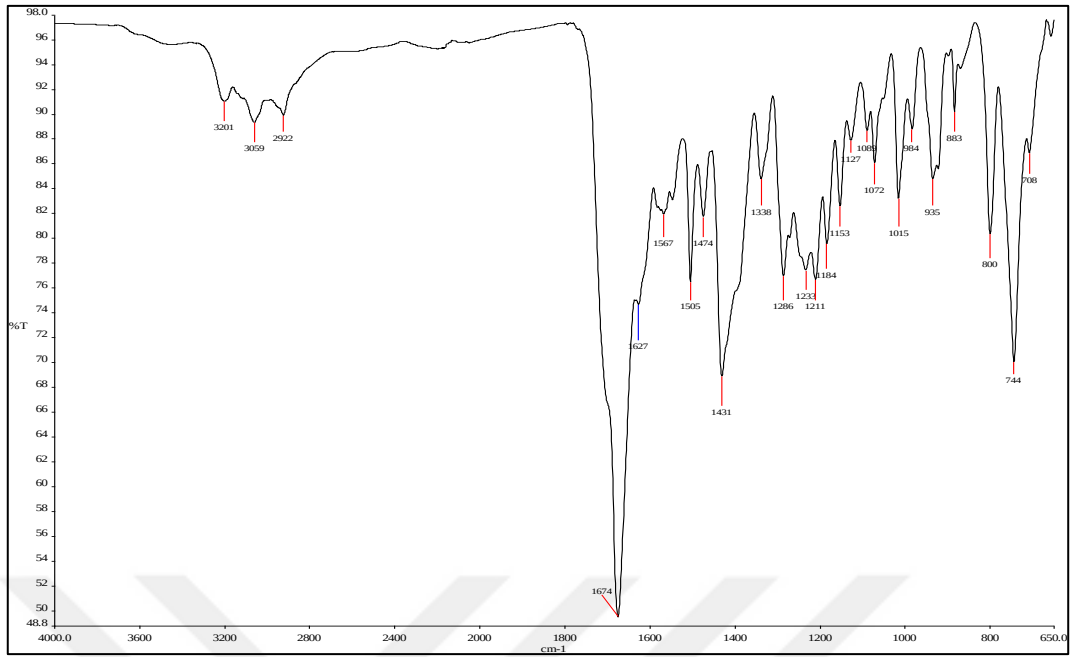
5c Bileşiğine ait spektrum verileri

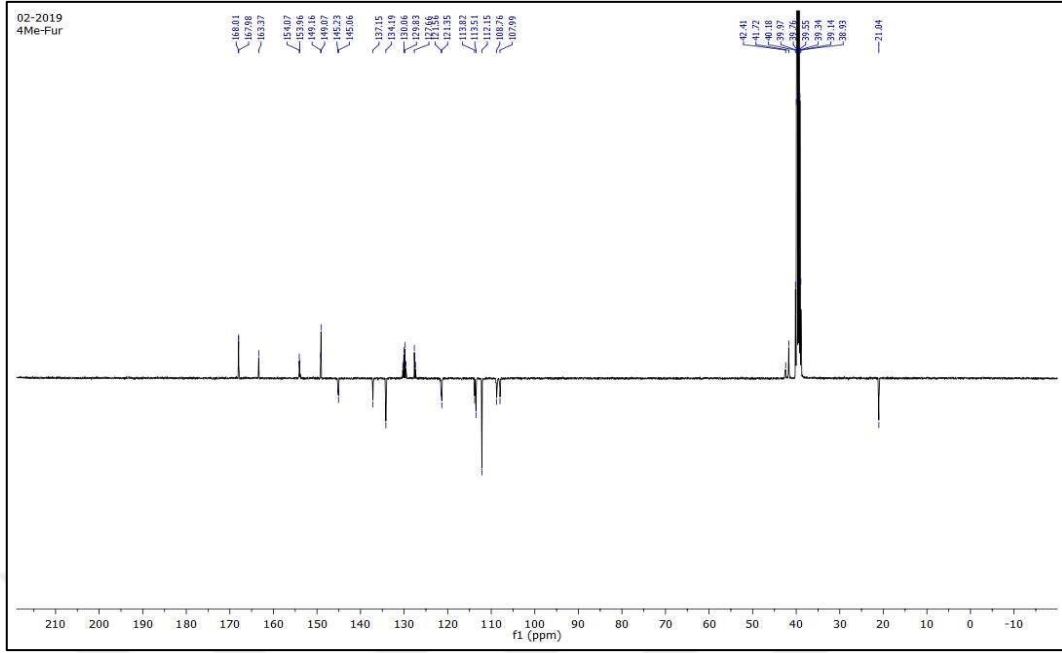


Şekil 124. 5c Bileşiğinin yapısı

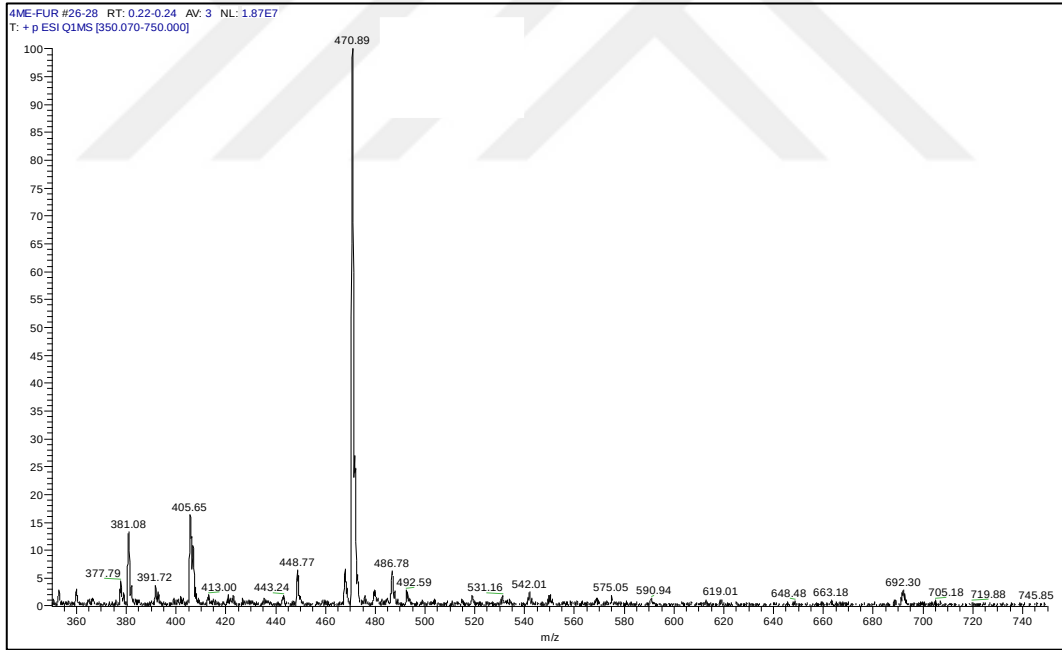
Kapalı formülü: $C_{22}H_{20}N_6O_5$, molekül ağırlığı: 448.43 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3201 (N-H), 1674 (C=O), 1627 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.32 (3H, d, $J = 4$ Hz, CH_3), 4.62 ve 4.97 (4H, s, NCH_2 , cis/trans amid konformer, %69,6/30,4), 6.64 (2H, s, ArH), 6.85 (1H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 6.93-7.05 (4H, m, ArH), 7.84 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.95 ve 8.13 (2H, s, N=CH , E/Z amid konformer, %72/28), 11.67 ve 11.73 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 21.04 (CH_3), 41.72, 42.41 (NCH_2), 107.99, 108.76, 112.15, 113.51, 113.82, 121.35, 121.56, 127.37, 127.66, 129.59, 129.83, 130.06, 130.31, 134.19, 137.15, 149.07, 149.16 (Ar-C), 145.06, 145.23 (C=N), 154.07 (C=O, benzimidazolone), 163.37, 168.01 (C=O). LC-MS, m/z : 448.77 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 470.89 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



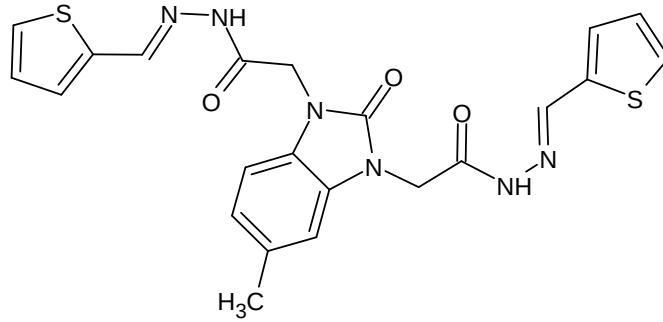


Şekil 127. 5c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 128. 5c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

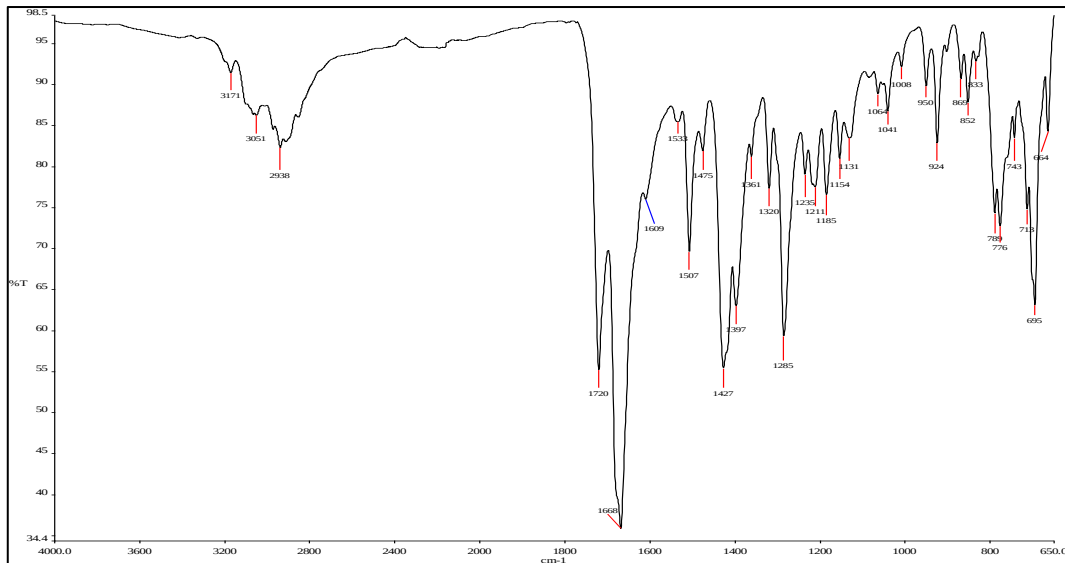
5d Bileşiğine ait spektrum verileri



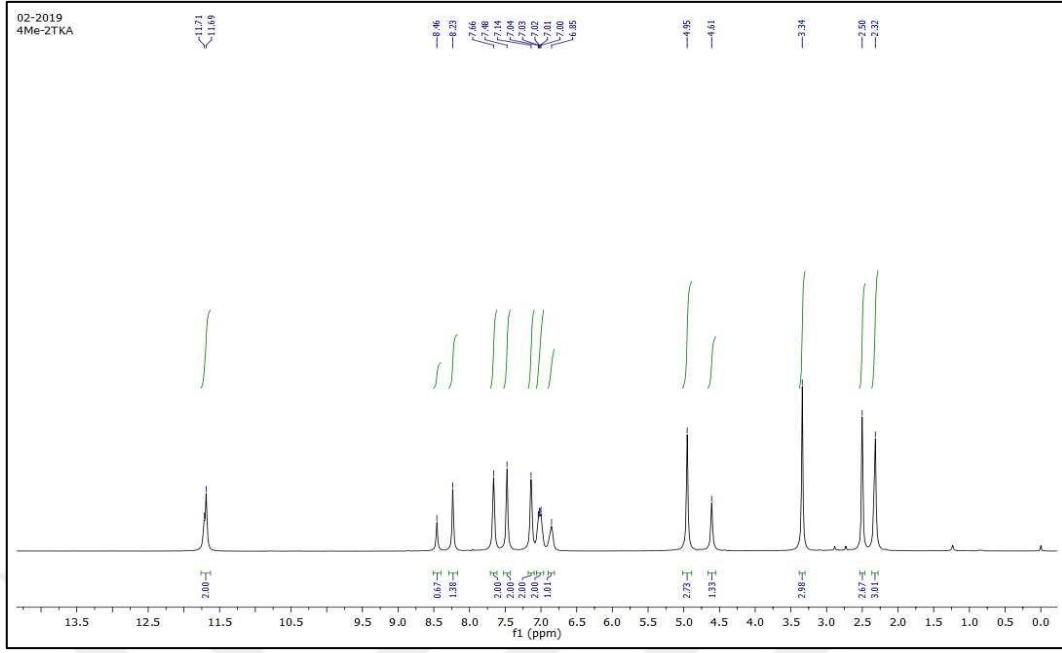
Şekil 129. 5d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{22}H_{20}N_6O_3S_2$, molekül ağırlığı: 480.56 g/mol

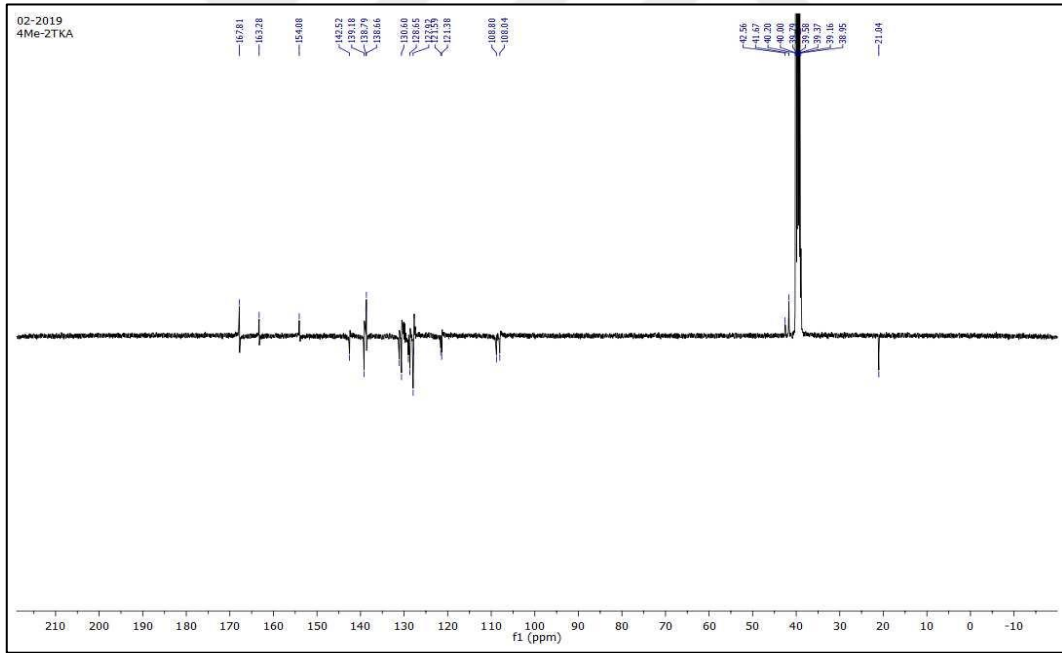
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3171 (N-H), 1720, 1668 (C=O), 1609 (C=N). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 2.32 (3H, s, CH_3), 4.61 ve 4.95 (4H, s, NCH_2 , cis/trans amid konformer, %67,2/32,8), 6.85 (1H, s, ArH), 7.00-7.04 (2H, m, ArH), 7.14 (2H, s, ArH), 7.48 (2H, s, ArH), 7.66 (2H, s, ArH), 8.23 ve 8.46 (2H, s, $\text{N}=\text{CH}$, E/Z amid konformer, %67,3/32,7), 11.69 ve 11.71 (2H, s, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21.04 (CH_3), 41.67, 42.56 (NCH_2), 108.04, 108.80, 121.38, 121.59, 127.84, 127.92, 128.65, 129.03, 130.60, 131.11, 138.66, 138.79, 139.18 (Ar-C), 142.52 (C=N), 154.08 (C=O, benzimidazolon), 163.28, 167.81 (C=O). LC-MS, m/z : 480.90 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 502.81 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



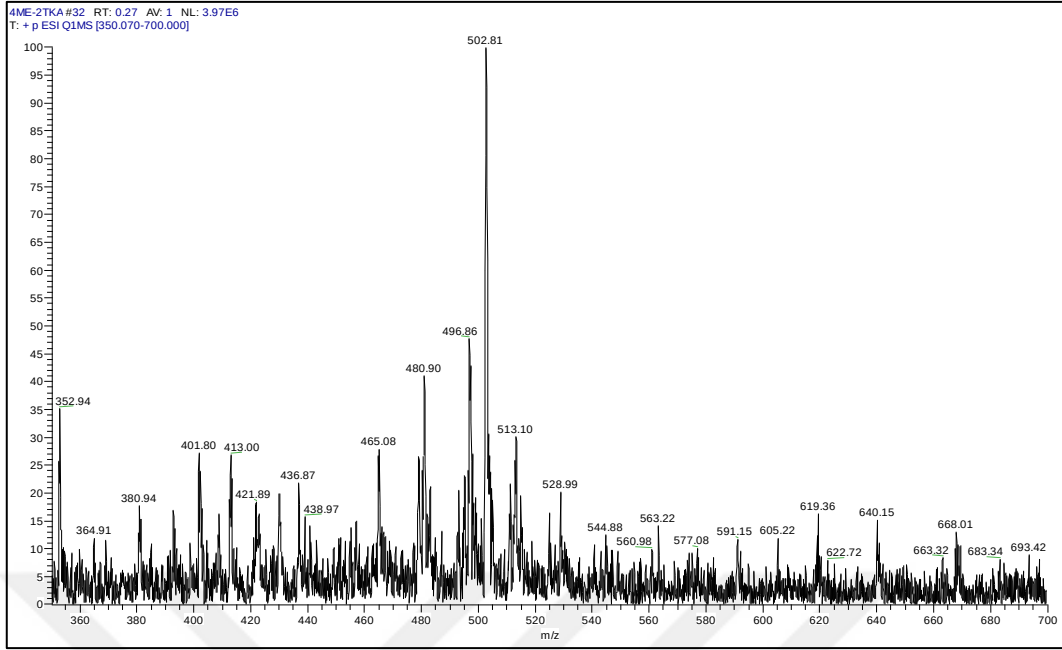
Şekil 130. 5d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 131. 5d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

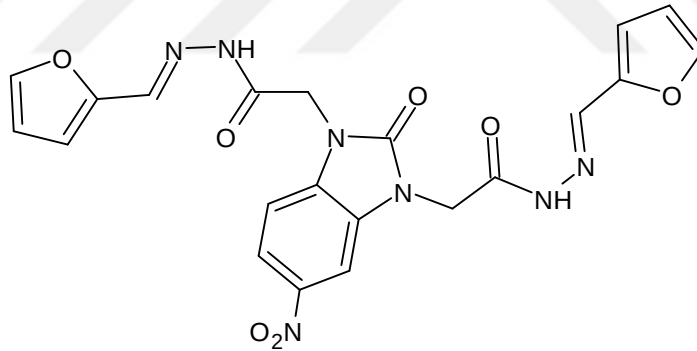


Şekil 132. 5d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 133. 5d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

5e Bileşiğine ait spektrum verileri



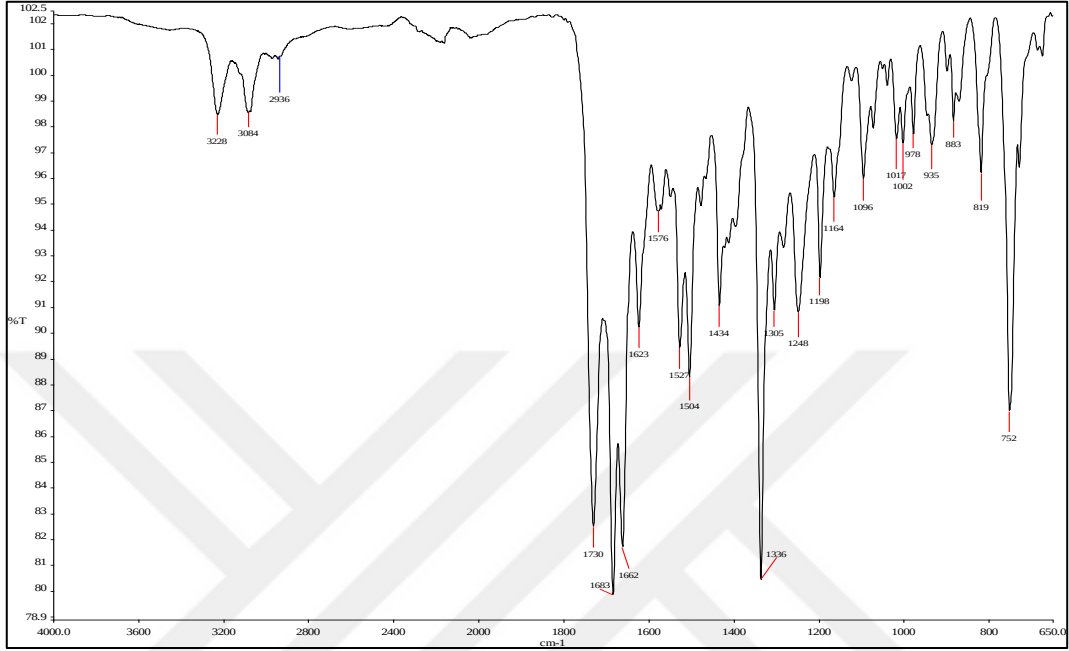
Şekil 134. 5e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{21}H_{17}N_7O_7$, molekül ağırlığı: 479.40 g/mol

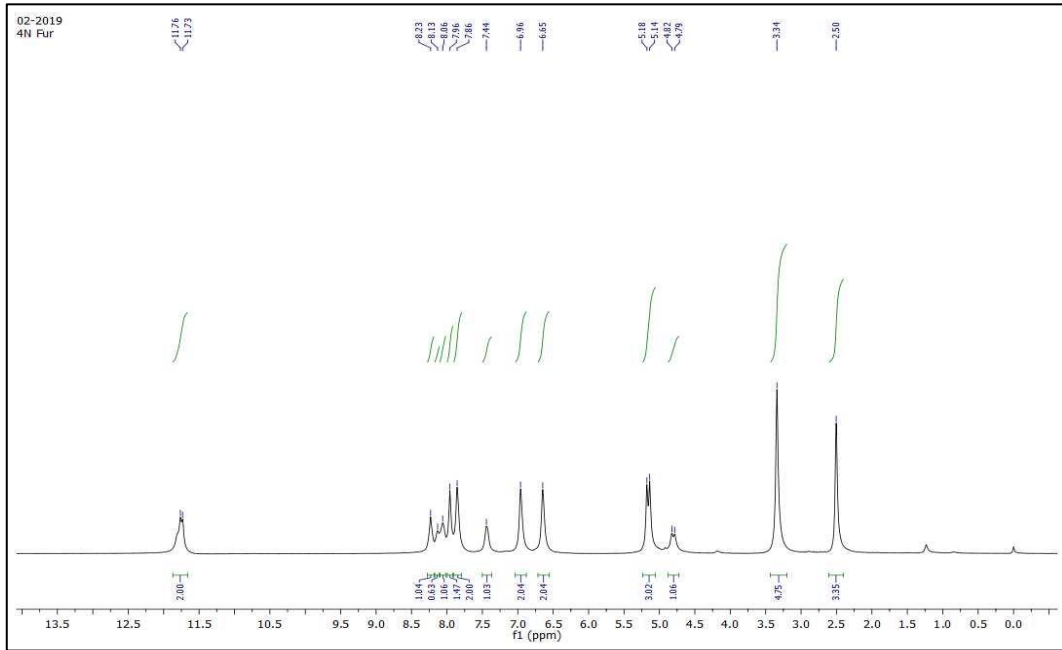
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3228 (N-H), 1730, 1683, 1662 (C=O), 1623 (C=N), 1527, 1336 (NO_2).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 4.81 ve 5.16 (4H, d, $J = 8$ Hz, NCH_2 , cis/trans amid konformer, %74/26), 6.65 (2H, s, ArH), 6.96 (2H, s, ArH), 7.44 (1H, s, ArH), 7.86 (2H, s, ArH), 8.06 (1H, s, ArH), 7.96 ve 8.23 (2H, s, N=CH , E/Z amid konformer, %58,5/41,5), 8.06-8.13 (2H, m, ArH), 11.73 ve 11.76 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 42.34, 42.81 (NCH_2), 104.54, 108.43, 112.17, 113.66,

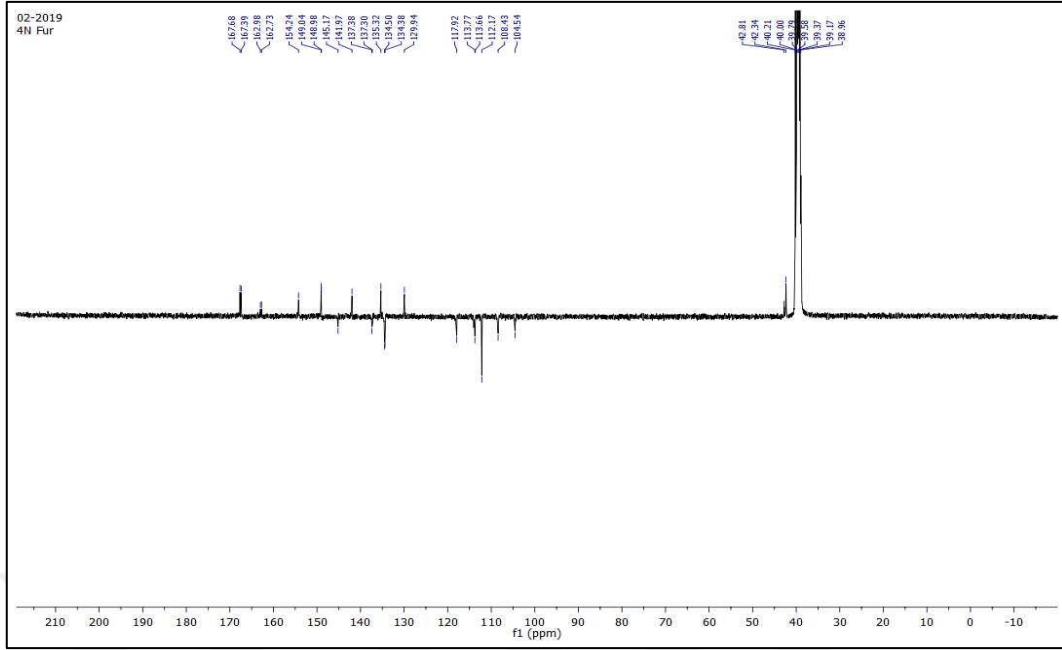
113.77, 117.92, 129.94, 134.38, 134.50, 135.32, 137.30, 137.38, 141.97, 148.98, 149.04 (Ar-C), 145.17 (C=N), 154.24 (C=O, benzimidazolon), 162.73, 162.98 (C=O), 167.39, 167.68 (C=O). LC-MS, m/z : 501.83 $[M+Na]^+$.



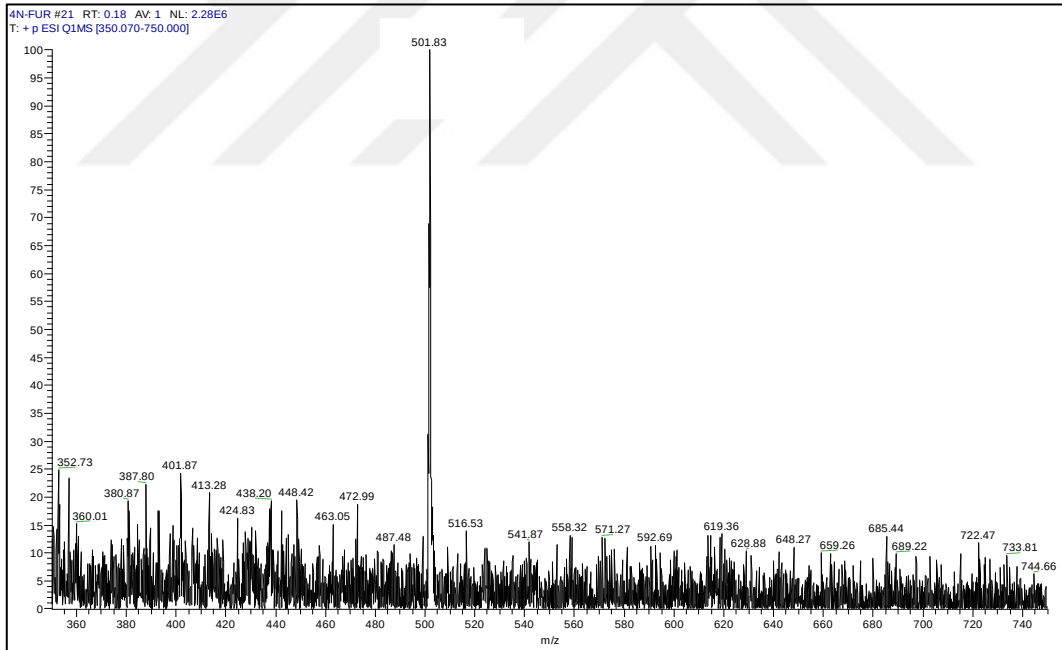
Şekil 135. 5e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 136. 5e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

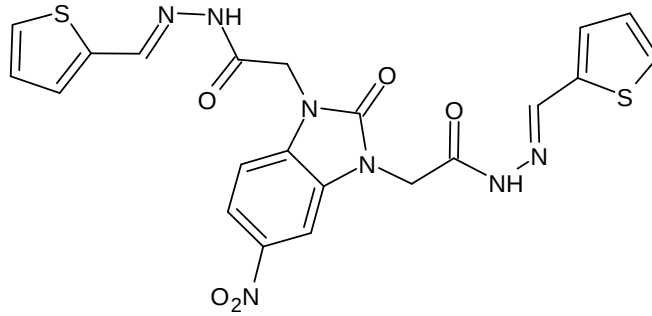


Şekil 137. 5e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 138. 5e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

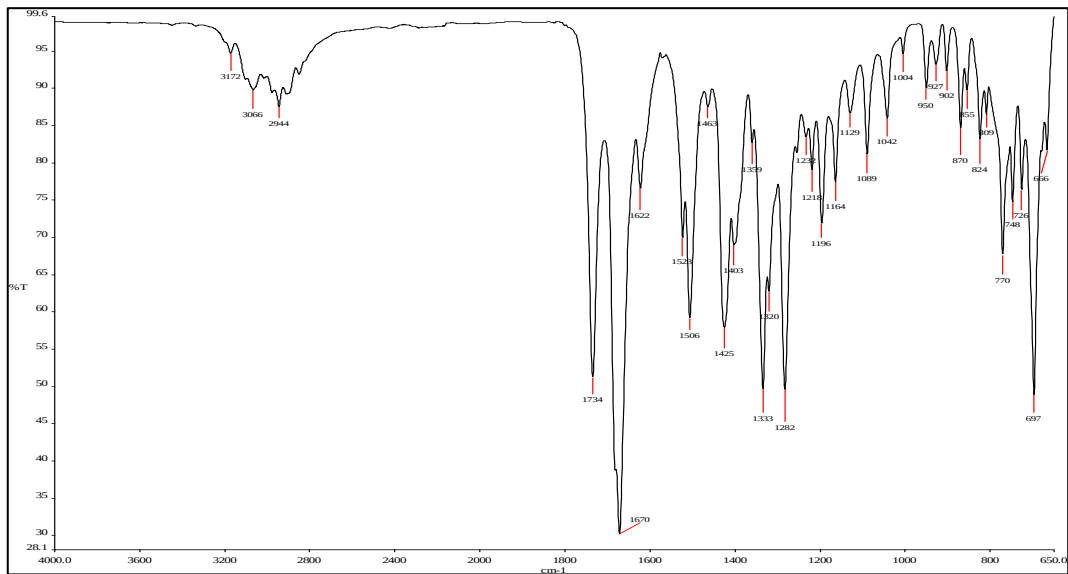
5f Bileşiğine ait spektrum verileri



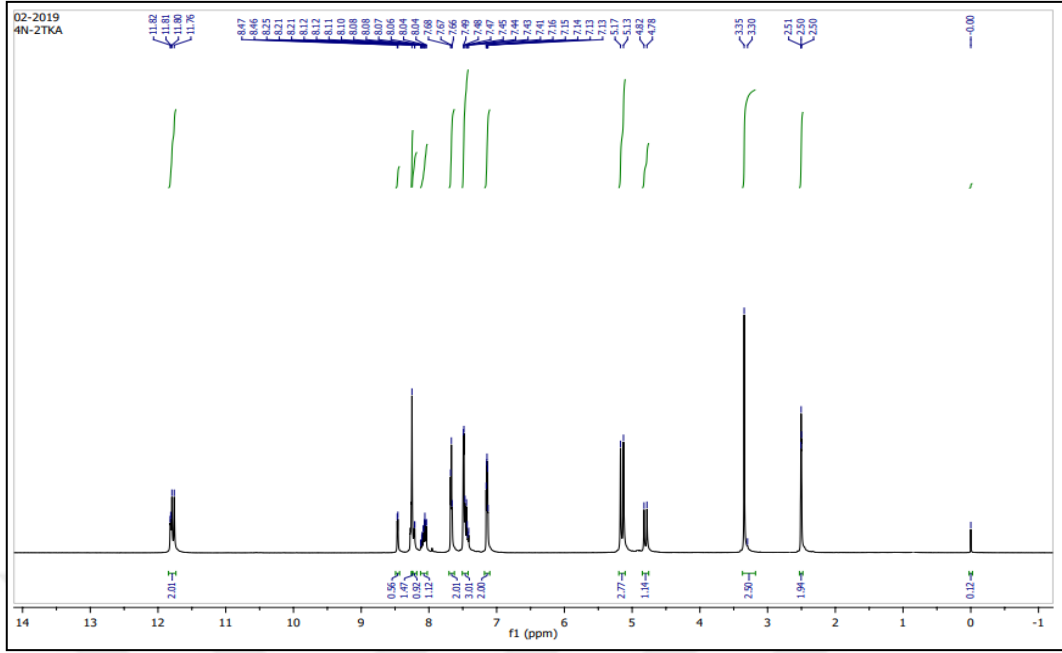
Şekil 139. 5f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{21}H_{17}N_7O_5S_2$, molekül ağırlığı: 511.53 g/mol

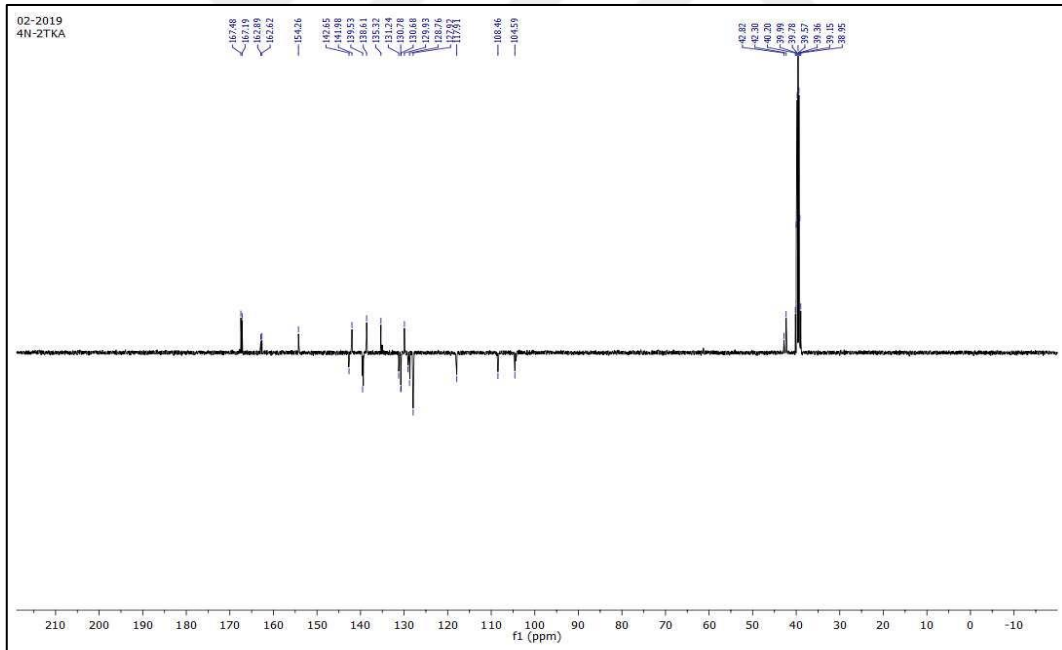
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3172 (N-H), 1734, 1670 (C=O), 1622 (C=N), 1523, 1333 (NO_2). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 4.78 ve 5.17 (4H, s, NCH_2 , cis/trans amid konformer, %70,8/29,2), 7.13-7.16 (2H, m, ArH), 7.41-7.49 (3H, m, ArH), 7.67 (2H, t, $J = 4$ Hz, ArH), 8.04-8.08 (1H, m, ArH), 8.21 (1H, s, ArH), 8.25 ve 8.46 (2H, s, $\text{N}=\text{CH}$, E/Z amid konformer, %72,4/27,6), 11.76 ve 11.82 (2H, m, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 42.30, 42.82 (NCH_2), 104.59, 108.46, 117.91, 127.92, 128.76, 129.09, 129.93, 130.68, 130.78, 131.24, 135.32, 138.61, 139.53, 141.98 (Ar-C), 142.65 ve 142.74 (C=N), 154.26 (C=O, benzimidazolon), 162.62 ve 162.89 (C=O), 167.19 ve 167.48 (C=O). TOF-MS, m/z : 512.0853 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 534.0661 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



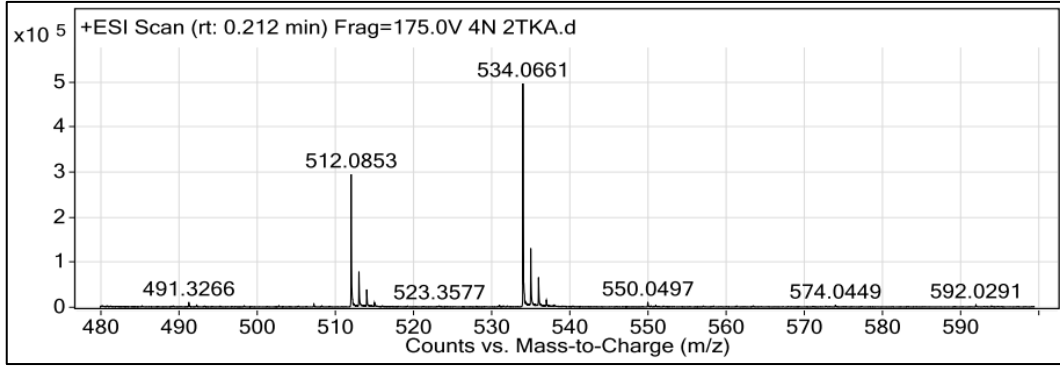
Şekil 140. 5f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 141. 5f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

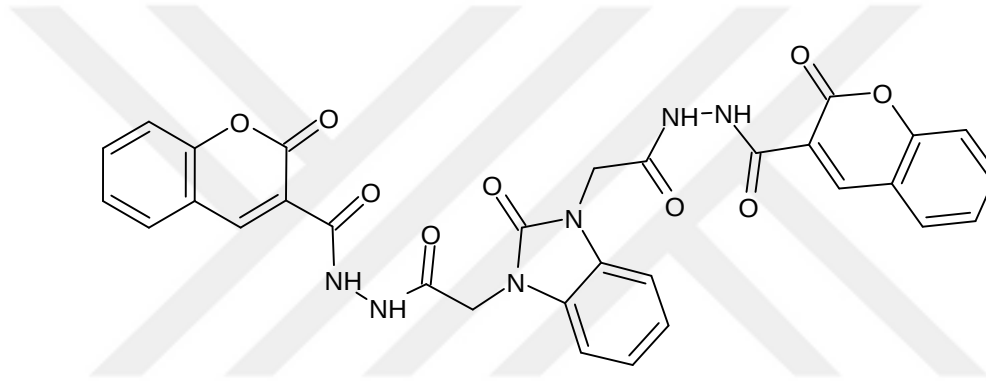


Şekil 142. 5f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



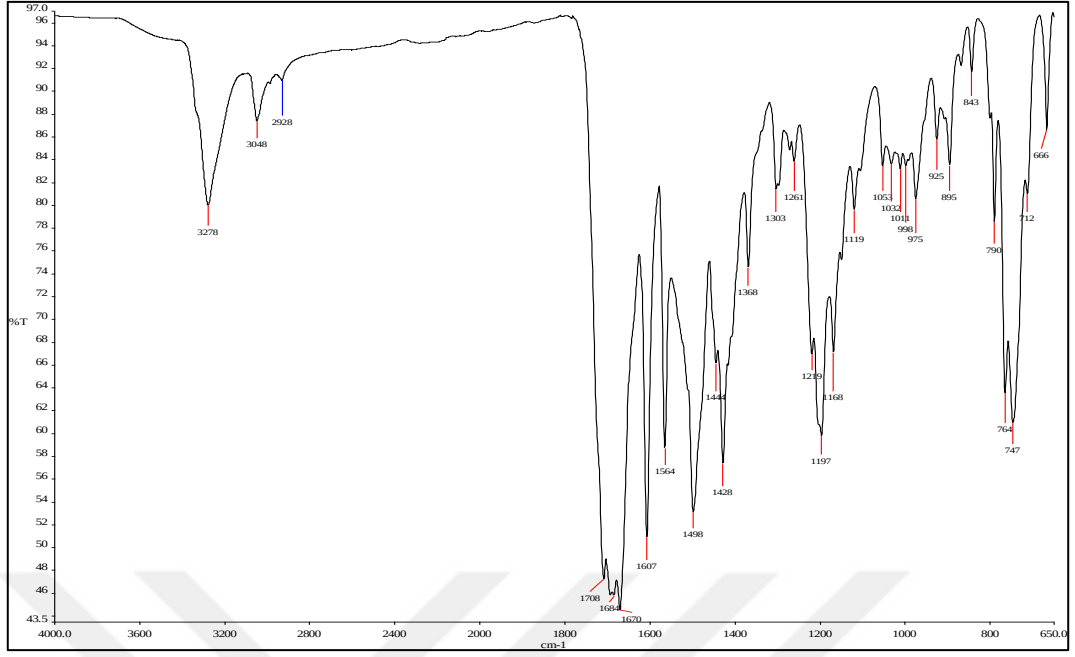
Şekil 143. 5f Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

6a Bileşiğine ait spektrum verileri

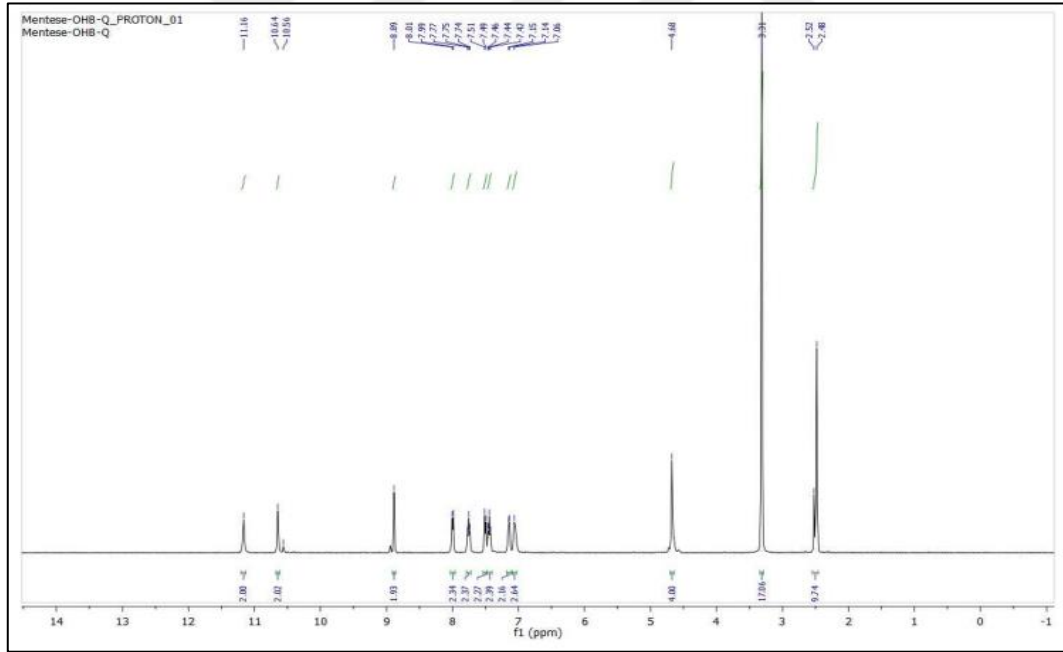


Şekil 144. 6a Bileşiğinin yapısı

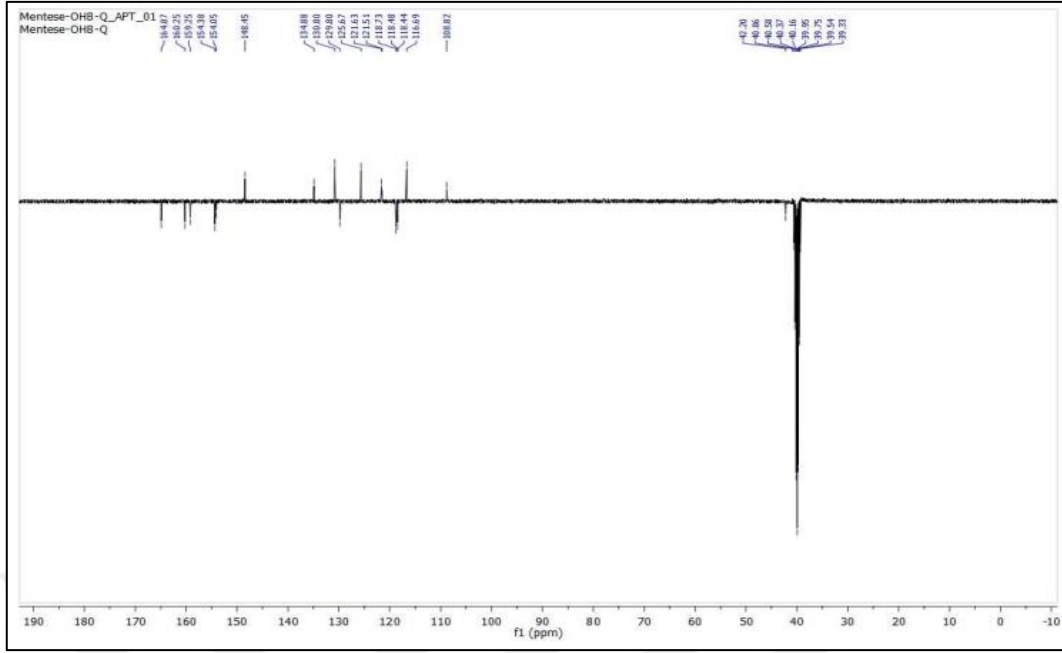
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3278 (NH), 1708, 1684, 1670 (C=O), 1197 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 4.68 (4H, s, NCH₂), 7.06 (2H, bs, ArH), 7.14 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7.43 (2H, t, J = 8 Hz, ArH), 7.50 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7.75 (2H, t, J = 8 Hz, ArH), 8.00 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8.89 (2H, s, H-4 kumarin), 10.64 (2H, s, NH), 11.16 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 42.20 (NCH₂), 108.82, 116.69, 118.44, 118.48, 118.73, 121.51, 121.63, 125.67, 129.80, 130.80, 134.88 (Ar-C), 148.45 (kumarin C-4), 154.02 (kumarin C-3), 154.38 (C=O, benzimidazolon), 159.25 (C=O), 160.25 (C=O, kumarin C-2), 164.87 (C=O). LC-MS, m/z : 622.95 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



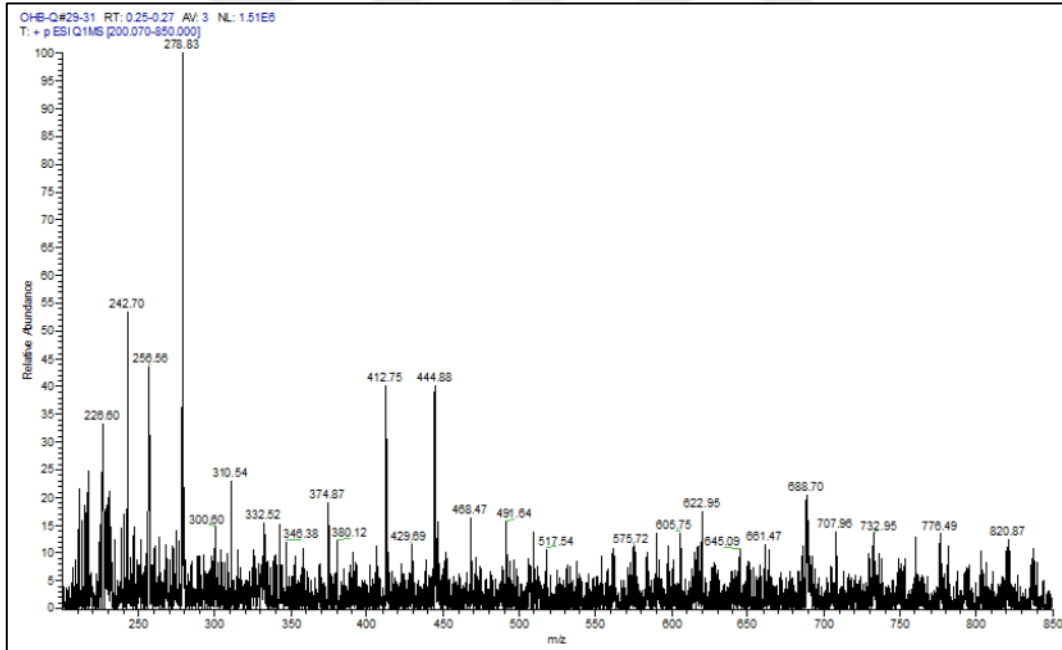
Şekil 145. 6a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 146. 6a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

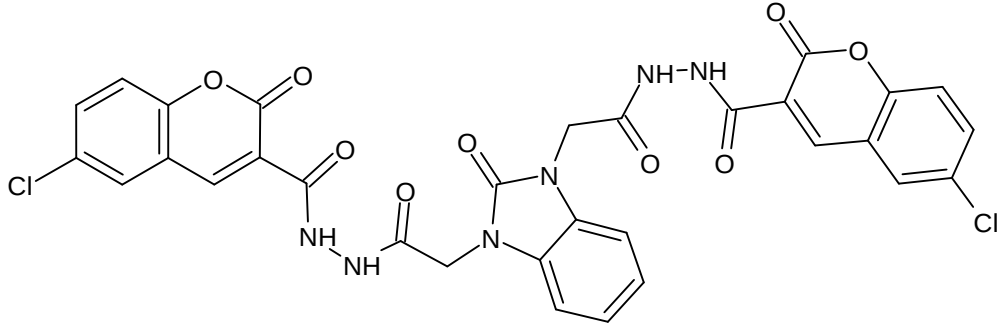


Şekil 147. 6a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



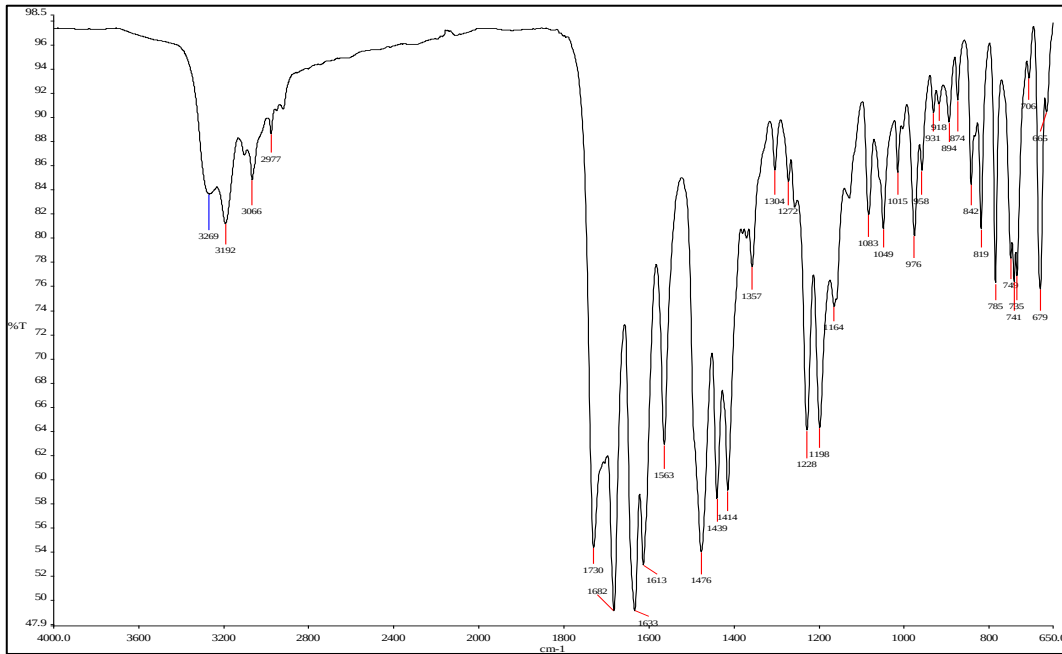
Şekil 148. 6a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

6b Bileşiğine ait spektrum verileri

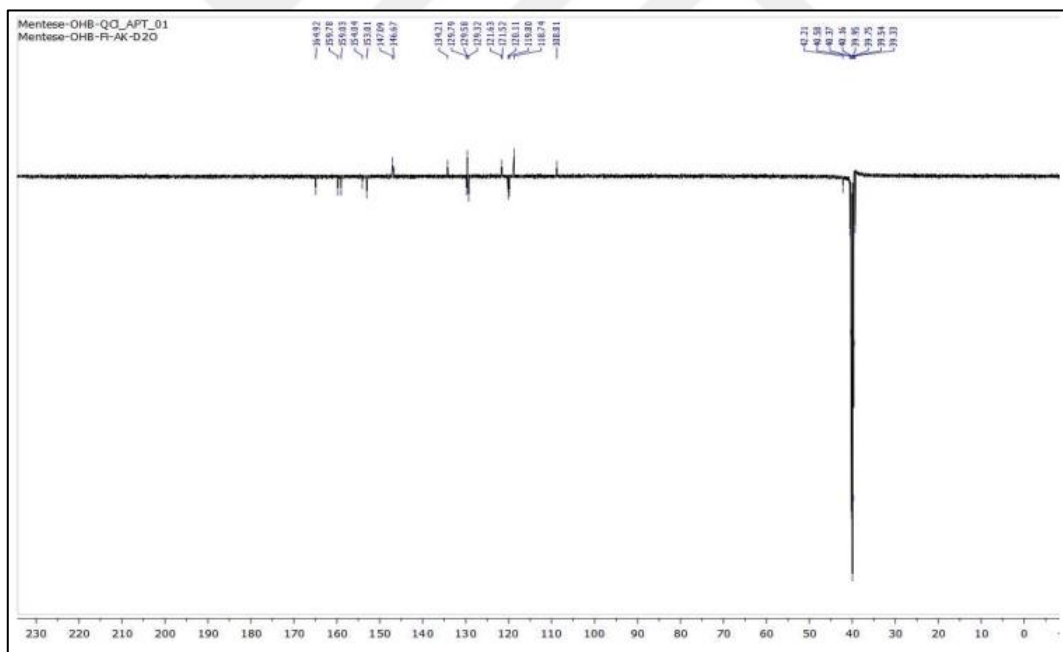
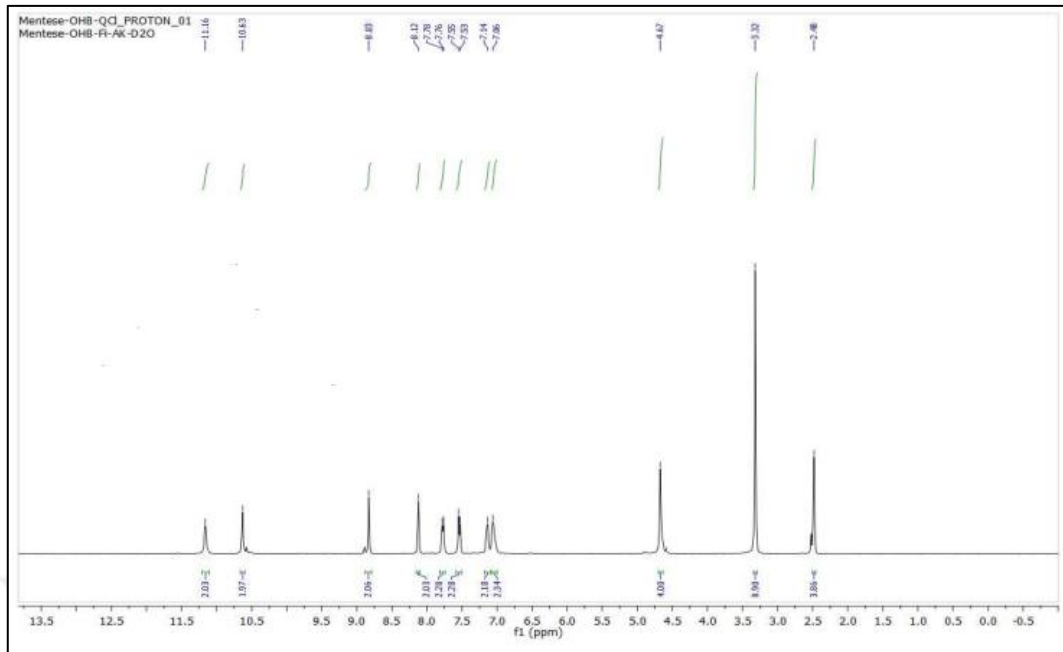


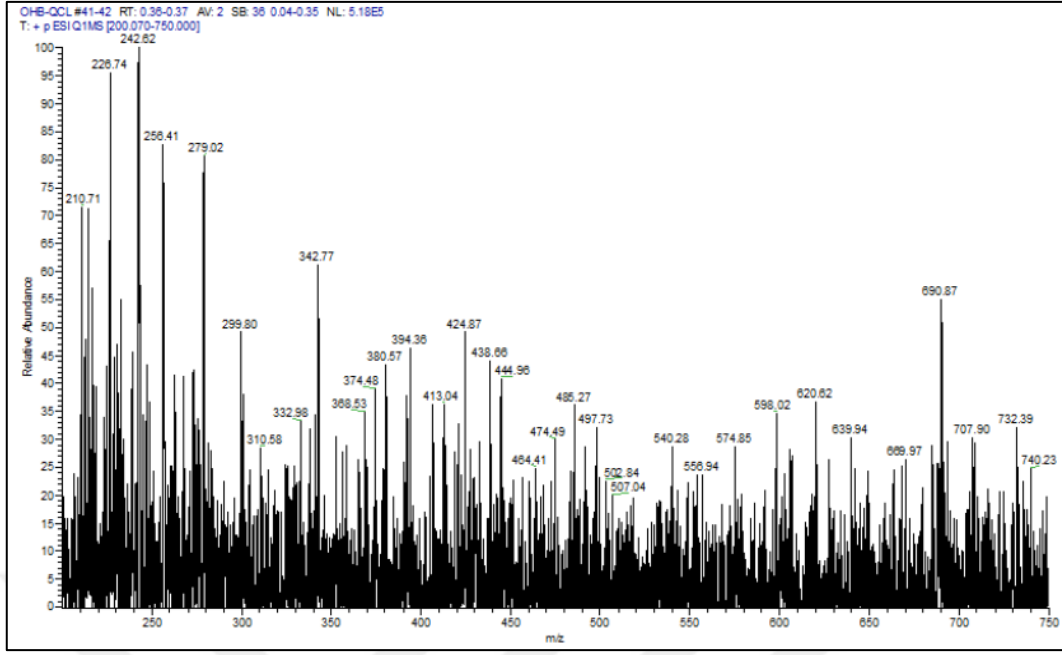
Şekil 149. 6b Bileşiğinin yapısı

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3269, 3192 (NH), 1730, 1682, 1633 (C=O), 1198 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 4.67 (4H, s, NCH_2), 7.06 (2H, bs, ArH), 7.14 (2H, bs, ArH), 7.54 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.77 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.12 (2H, s, ArH), 8.83 (2H, s, H-4 kumarin), 10.63 (2H, s, NH), 11.16 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 42.21 (NCH_2), 108.81, 118.74, 119.80, 120.11, 121.52, 121.63, 129.32, 129.58, 129.79, 134.21 (Ar-C), 147.09 (kumarin C-4), 153.01 (kumarin C-3), 154.04 (C=O, benzimidazolon), 159.03 (C=O), 159.78 (C=O, kumarin C-2), 164.92 (C=O). LC-MS, m/z : 690.87 [$\text{M}(\text{Cl}^{35})(\text{Cl}^{35}) + \text{H}]^+$.



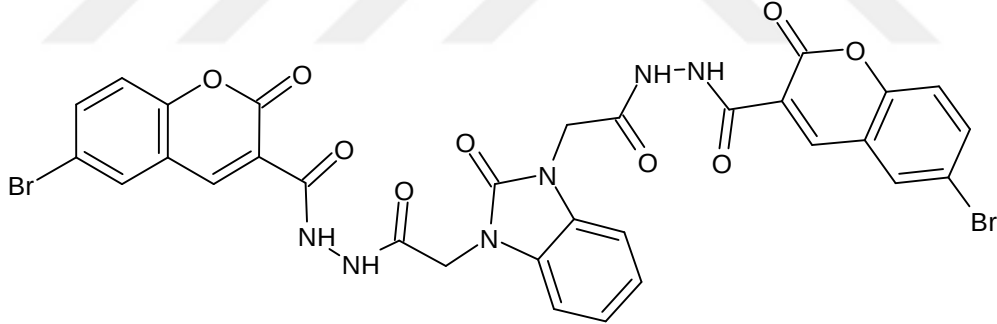
Şekil 150. 6b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)





Şekil 153. 6b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

6c Bileşiğine ait spektrum verileri

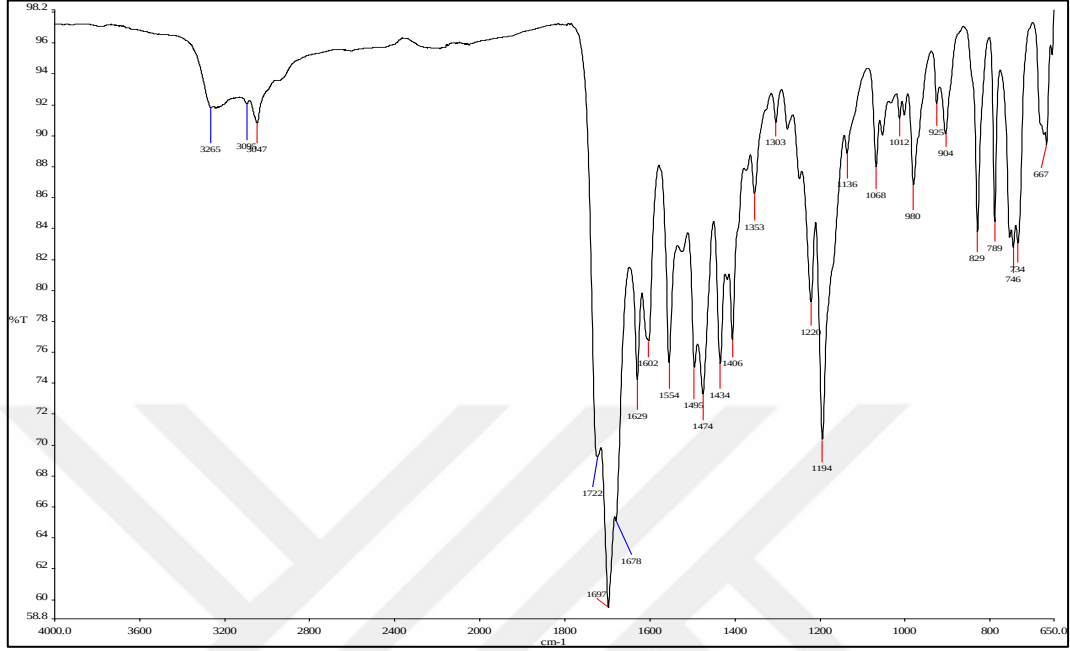


Şekil 154. 6c Bileşiğinin yapısı

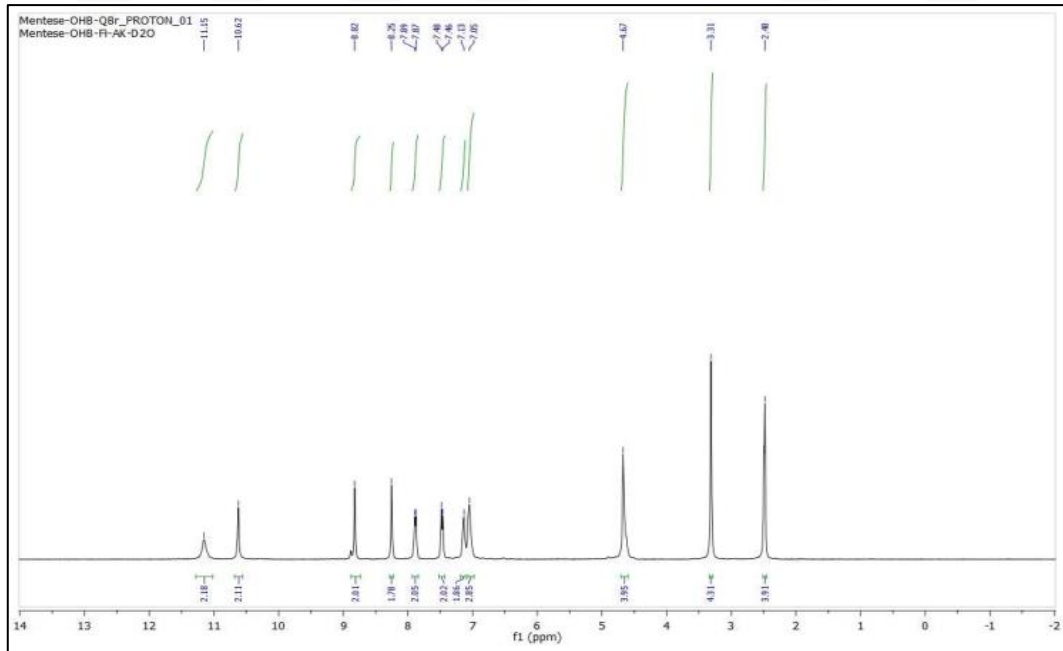
Kapalı formülü: $C_{31}H_{20}Br_2N_6O_9$, molekül ağırlığı: 780.33 g/mol

IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3265 (NH), 1722, 1697, 1678 (C=O), 1194 (C-O). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 4.67 (4H, s, NCH₂), 7.05 (2H, bs, ArH), 7.13 (2H, bs, ArH), 7.45 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 7.88 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8.25 (2H, s, ArH), 8.82 (2H, s, H-4 kumarin), 10.62 (2H, s, NH), 11.15 (2H, s, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 42.20 (NCH₂), 108.81, 117.16, 118.98, 119.71, 119.75, 120.60, 121.52, 121.64, 129.79, 132.59, 136.97 (Ar-C), 147.02 (kumarin C-4), 153.42 (kumarin C-3), 154.04

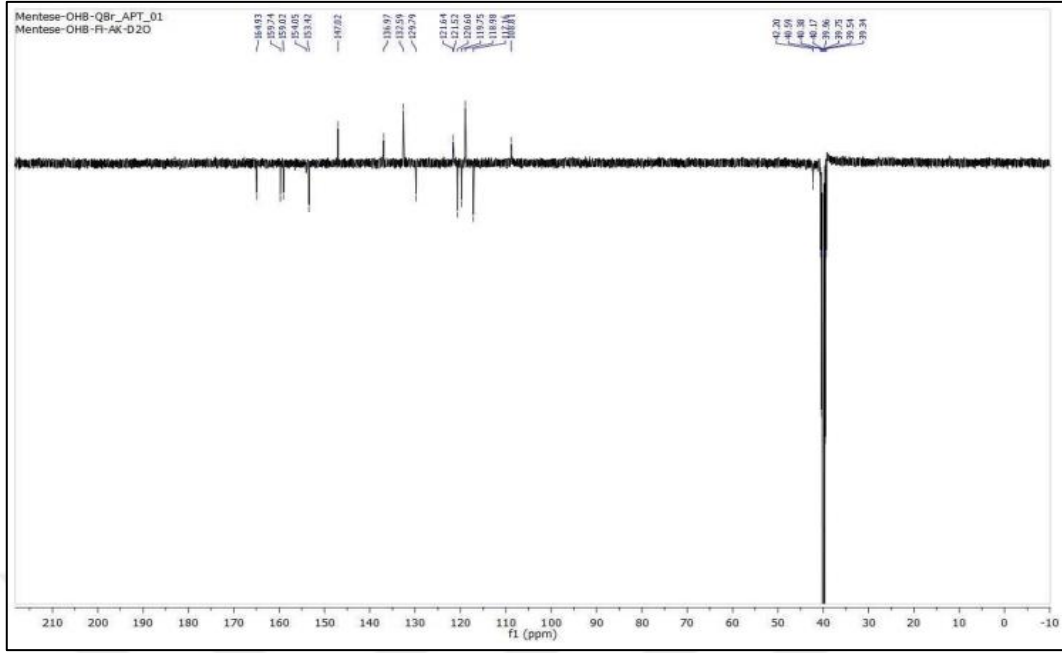
(C=O, benzimidazolon), 159.02 (C=O), 159.74 (C=O, kumarin C-2), 164.93 (C=O).
 LC-MS, m/z : 776.88 $[M(Br^{79})(Br^{79})+H]^+$, 779.89 $[M(Br^{81})(Br^{81})+H]^+$.



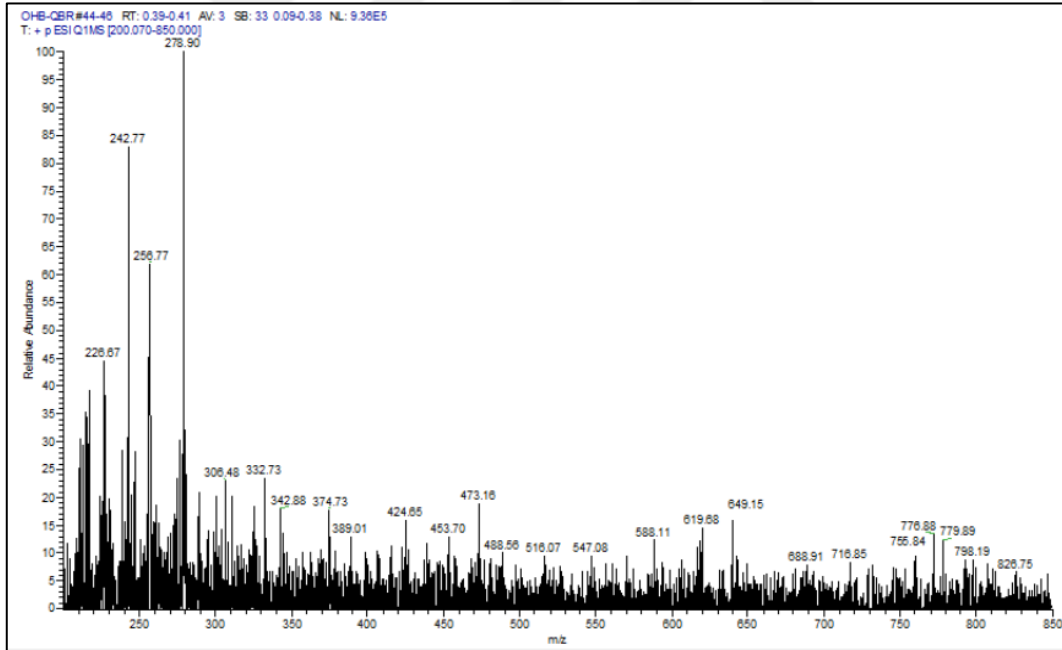
Şekil 155. 6c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 156. 6c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)

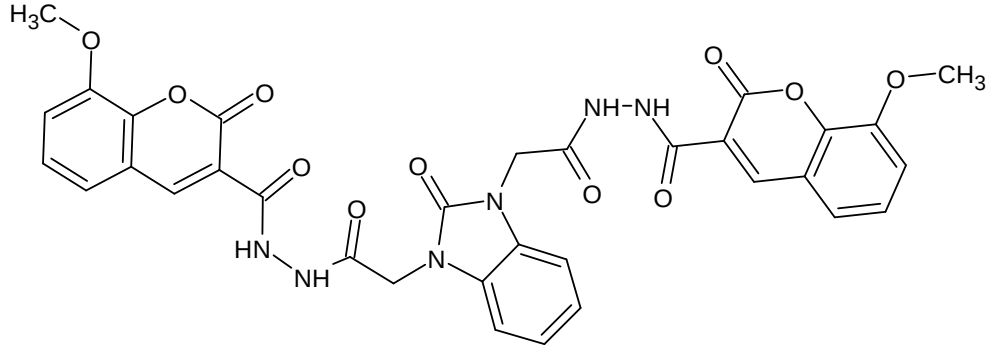


Şekil 157. 6c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 158. 6c Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

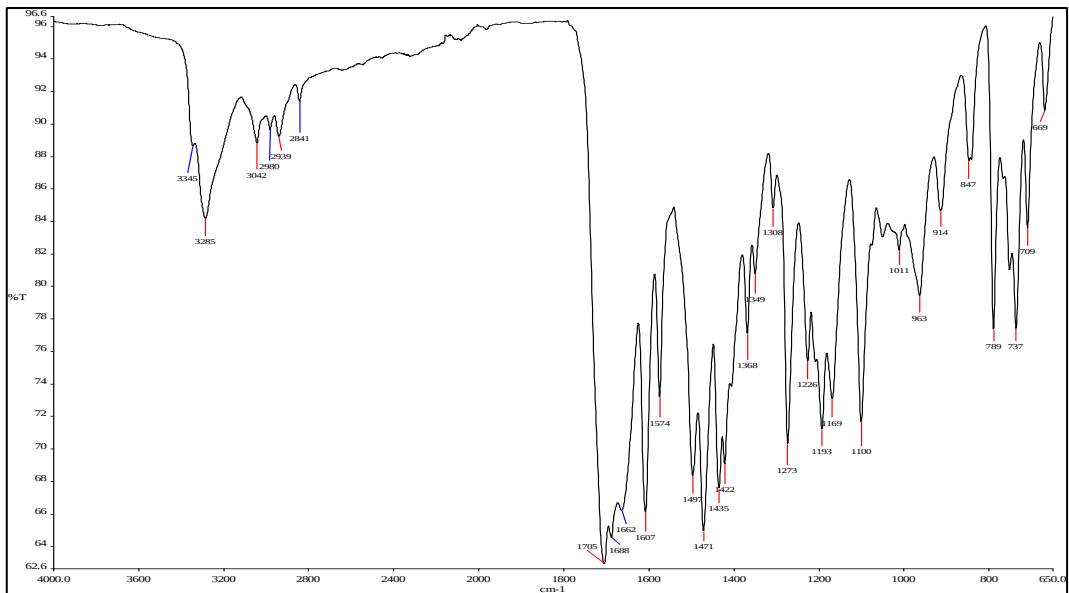
6d Bileşiğine ait spektrum verileri



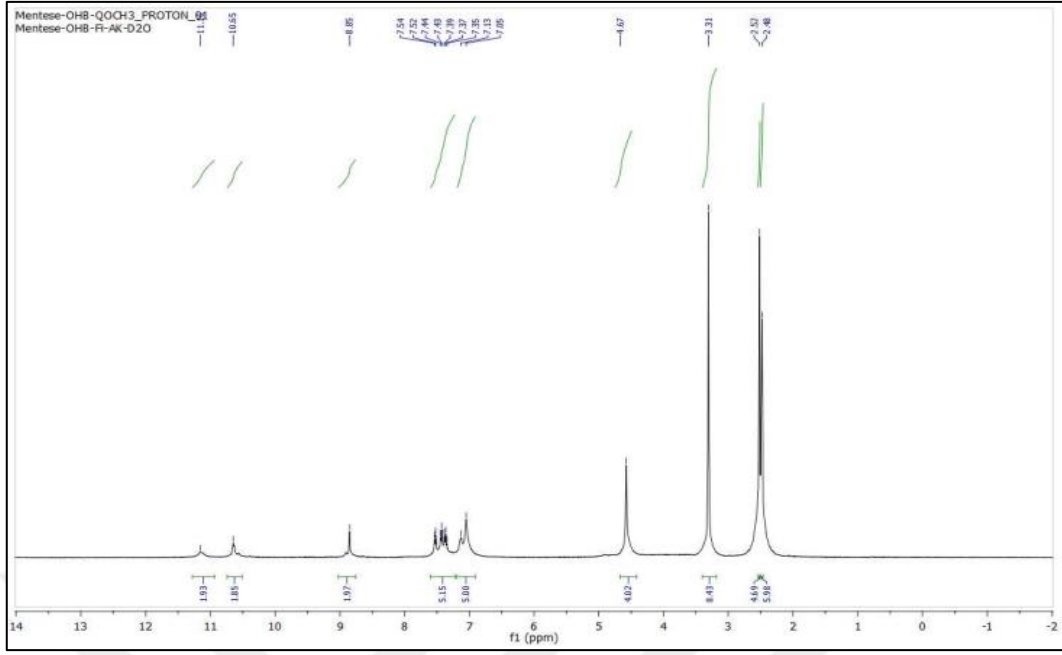
Şekil 159. 6d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{33}H_{26}N_6O_{11}$, molekül ağırlığı: 682.59 g/mol

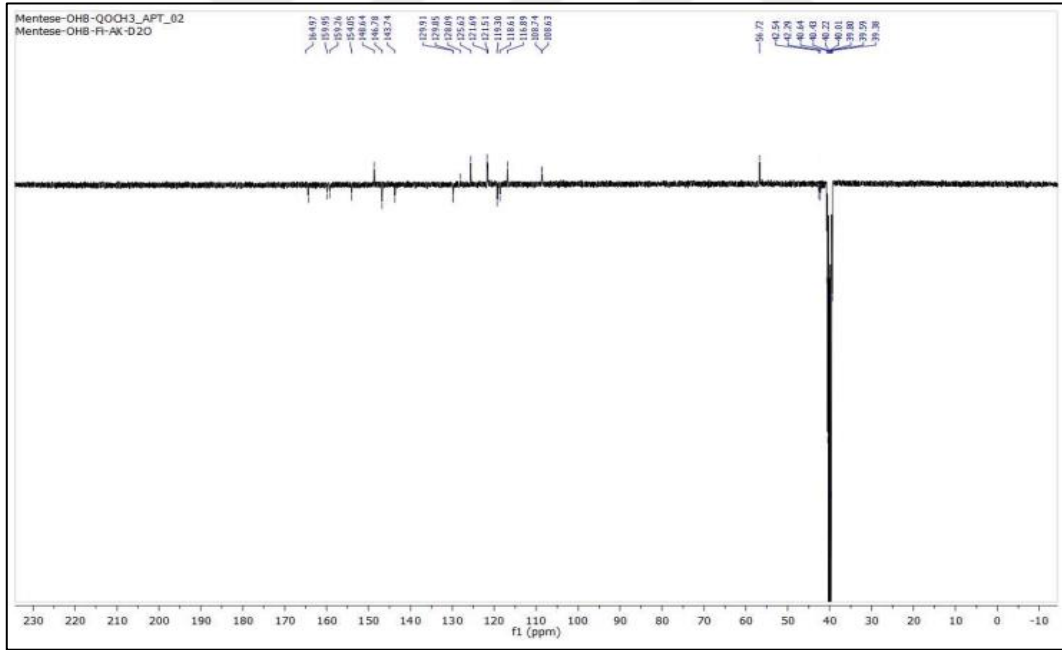
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3345, 3285 (NH), 1705, 1688, 1662 (C=O), 1193, 1100 (C-O). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.43 (6H, s, OCH_3), 4.67 (4H, s, NCH_2), 7.05-7.35 (5H, m, ArH), 7.37-7.54 (5H, m, ArH), 8.85 (2H, s, H-4 kumarin), 10.65 (2H, s, NH), 11.16 (2H, s, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 42.29, 42.54 (NCH_2), 56.72 (OCH_3), 108.63, 108.74, 116.89, 118.61, 119.30, 121.51, 121.69, 125.62, 129.85, 129.91, 143.74 (Ar-C), 146.78 (kumarin C-3), 148.64 (kumarin C-4), 154.05 (C=O, benzimidazolon), 159.26 (C=O), 159.95 (C=O, kumarin C-2), 164.97 (C=O). LC-MS, m/z : 683.08 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



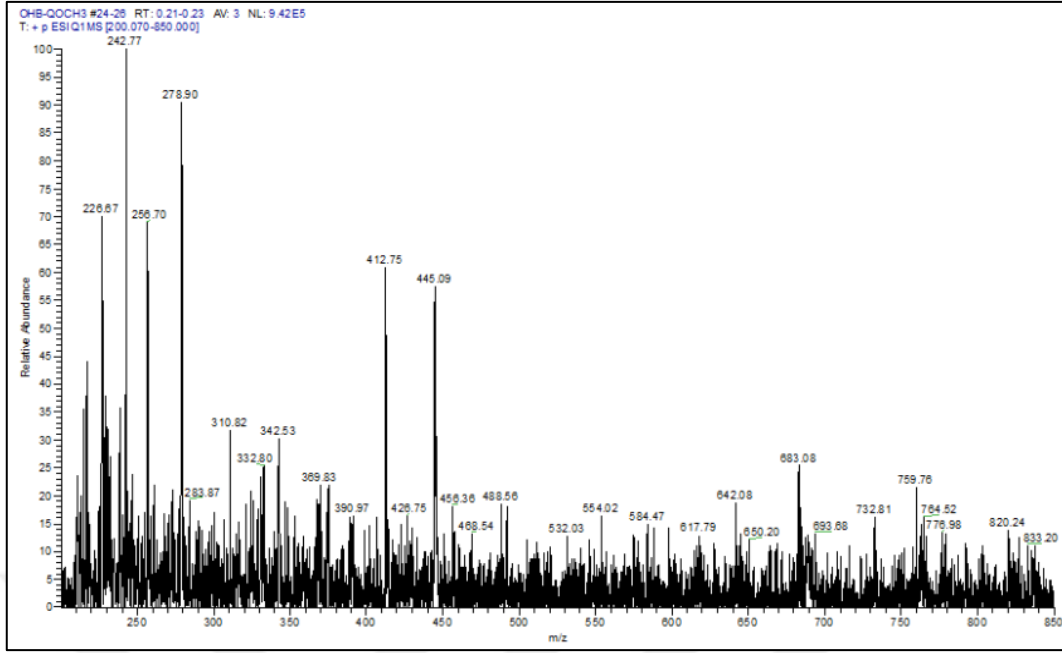
Şekil 160. 6d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 161. 6d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

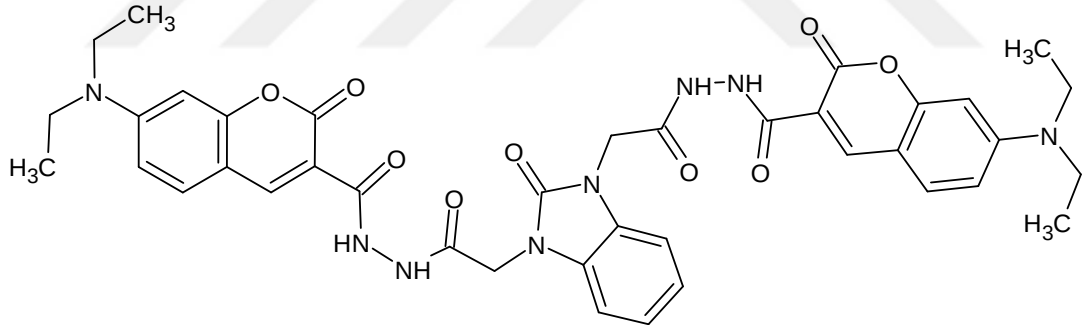


Şekil 162. 6d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 163. 6d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

6e Bileşiğine ait spektrum verileri

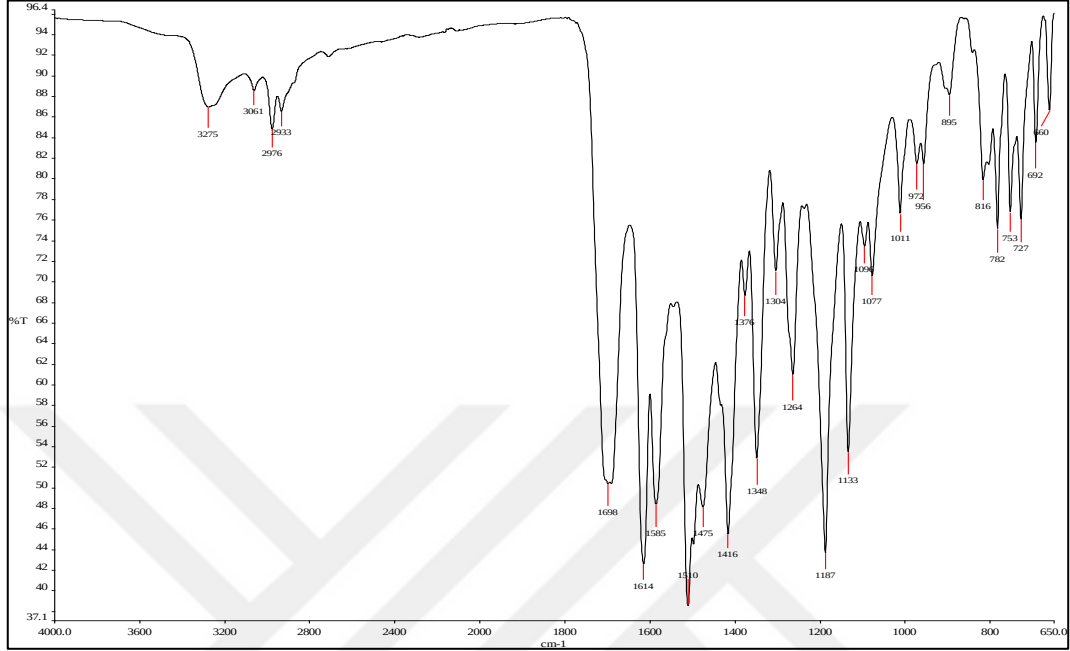


Şekil 164. 6e Bileşiğinin yapısı

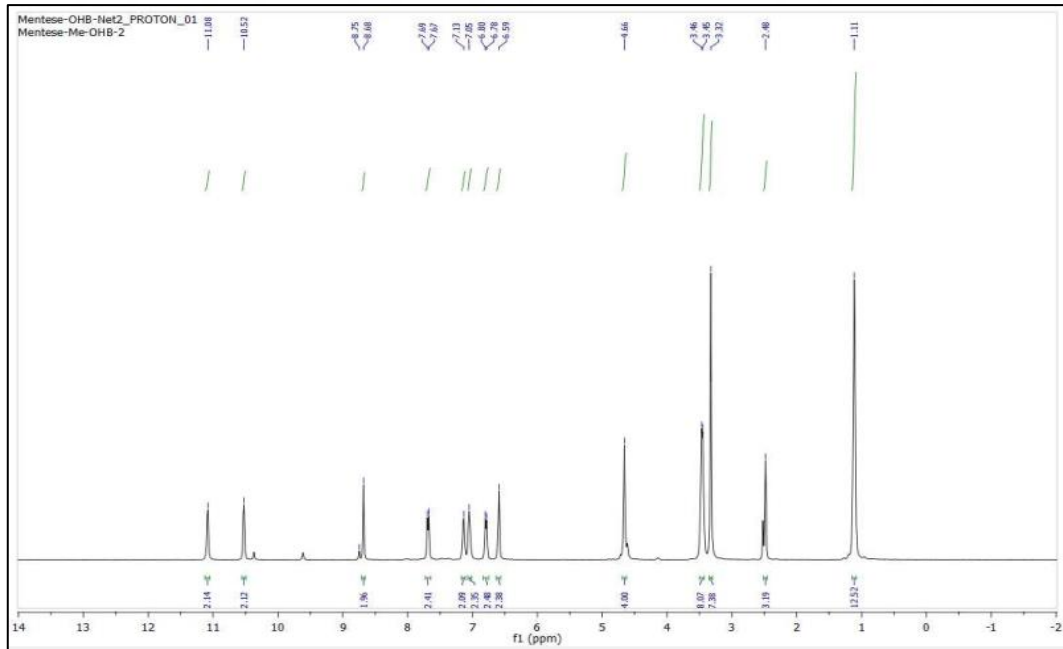
Kapalı formülü: $C_{39}H_{40}N_8O_9$, molekül ağırlığı: 764.78 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3275 (NH), 1707, 1698 (C=O), 1187 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 1.11 (12H, t, $J = 4$ Hz, CH_3), 3.45 (8H, q, $J = 4$ Hz, CH_2), 4.66 (4H, s, NCH_2), 6.59 (2H, s, ArH), 6.79 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.05 (2H, bs, ArH), 7.13 (2H, bs, ArH), 7.68 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.68 (2H, s, H-4 kumarin), 10.52 (2H, s, NH), 11.08 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 12.75 (CH_3), 42.19 (NCH_2), 44.85 (CH_2), 96.35, 96.46, 106.06, 108.02, 108.11, 108.81, 110.78, 121.61, 129.79, 132.25, 132.31 (Ar-C), 148.73 (kumarin C-4), 153.24 (kumarin C-3), 154.05

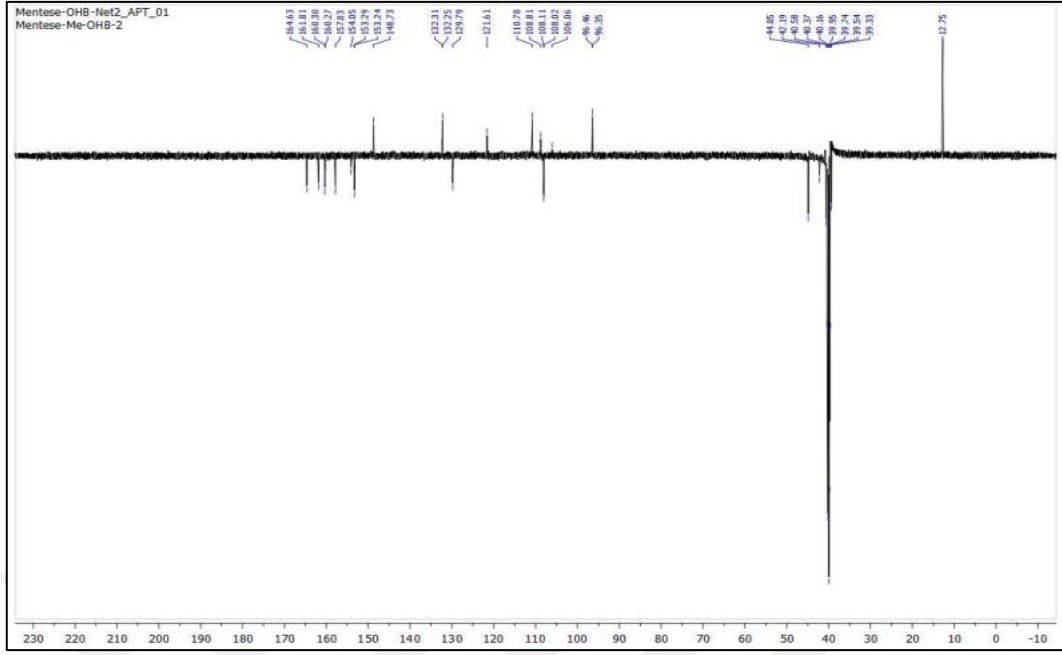
(C=O, benzimidazolon), 157.83 (C=O), 160.27, 161,81 (C=O, kumarin C-2), 164.63 (C=O). LC-MS, m/z : 765.24 $[M+H]^+$.



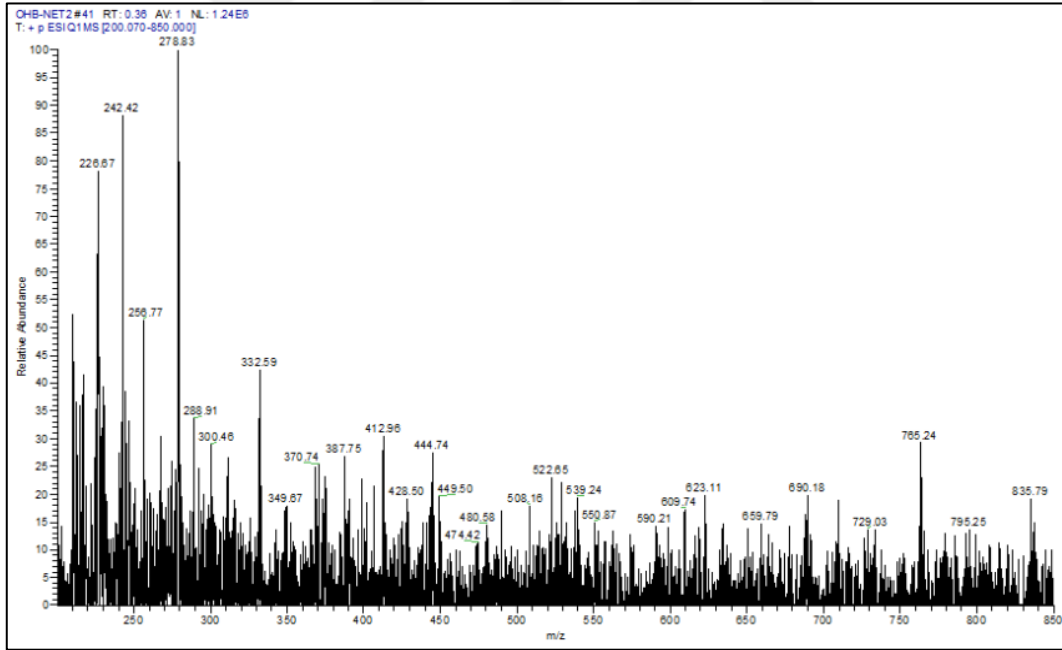
Şekil 165. 6e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 166. 6e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)

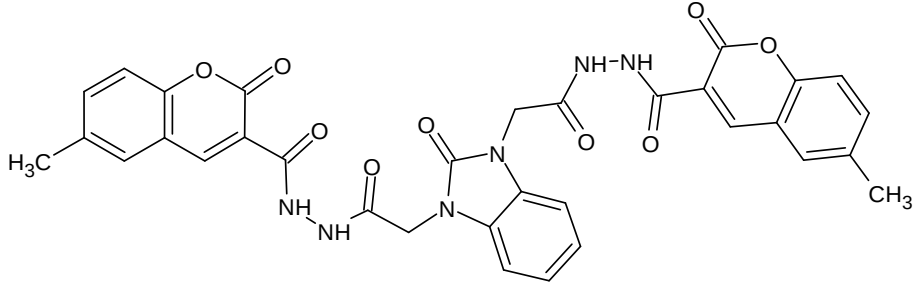


Şekil 167. 6e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 168. 6e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

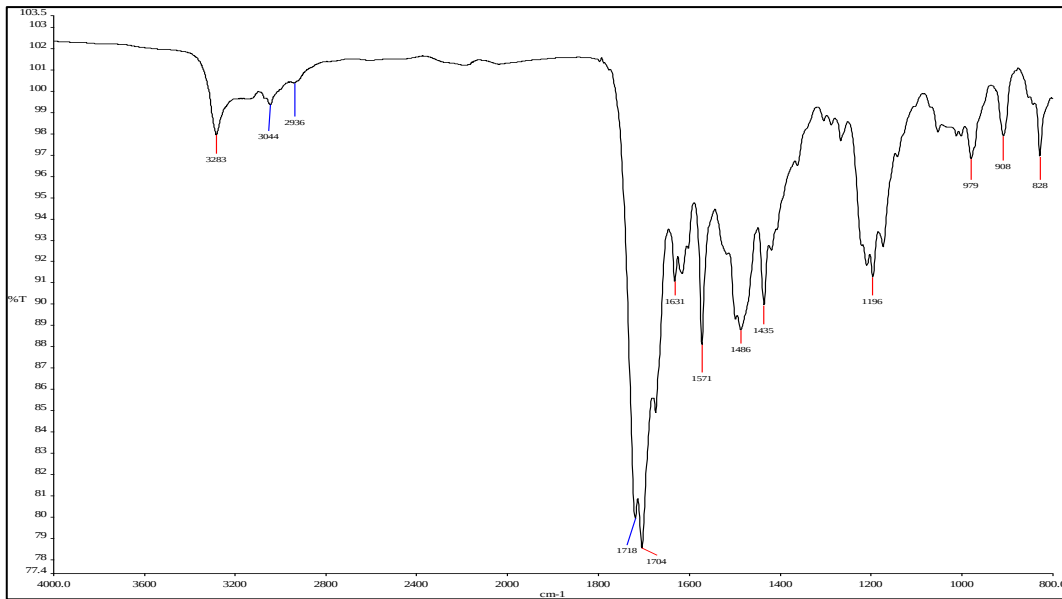
6f Bileşiğine ait spektrum verileri



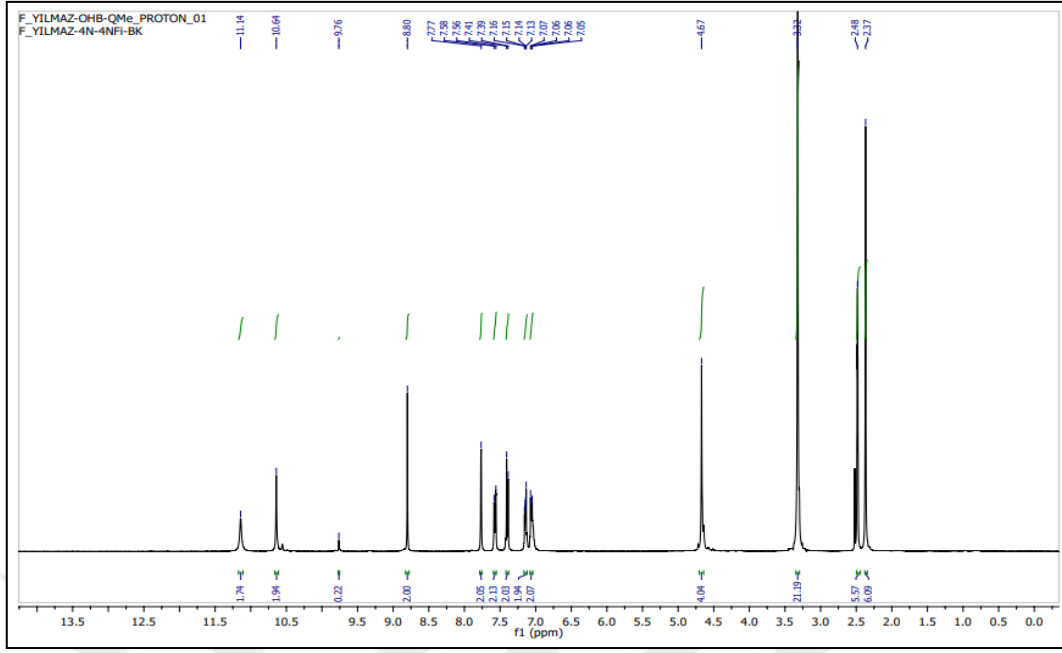
Şekil 169. 6f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{33}H_{26}N_6O_9$, molekül ağırlığı: 650.59 g/mol

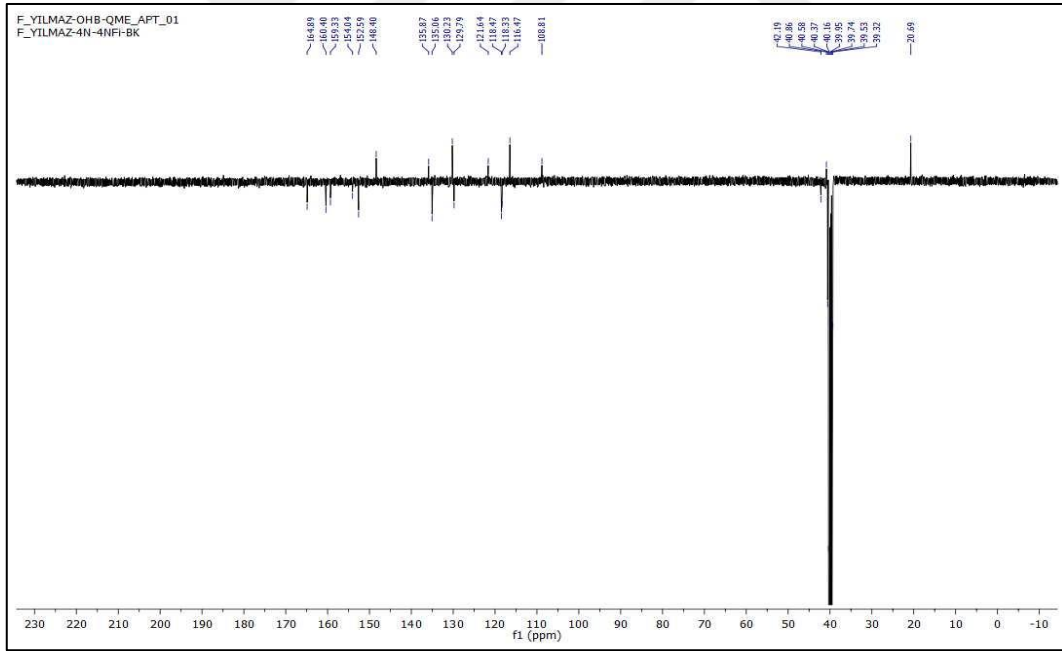
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3283 (NH), 1718, 1704 (C=O), 1196 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.37 (6H, s, CH_3), 4.67 (4H, s, NCH_2), 7.05-7.07 (2H, m, ArH), 7.13-7.16 (2H, m, ArH), 7.40 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.57 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.77 (2H, s, ArH), 8.80 (2H, s, H-4 kumarin), 10.64 (2H, s, NH), 11.14 (2H, bs, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 20.69 (CH_3), 42.19 (NCH_2), 108.81, 116.47, 118.33, 118.47, 121.64, 129.79, 130.23, 135.06, 135.87 (Ar-C), 148.40 (kumarin C-4), 152.59 (kumarin C-3), 154.04 (C=O, benzimidazolone), 159.33 (C=O), 160.40 (C=O, kumarin C-2), 164.89 (C=O). TOF-MS, m/z : 651.1905 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 673.1692 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



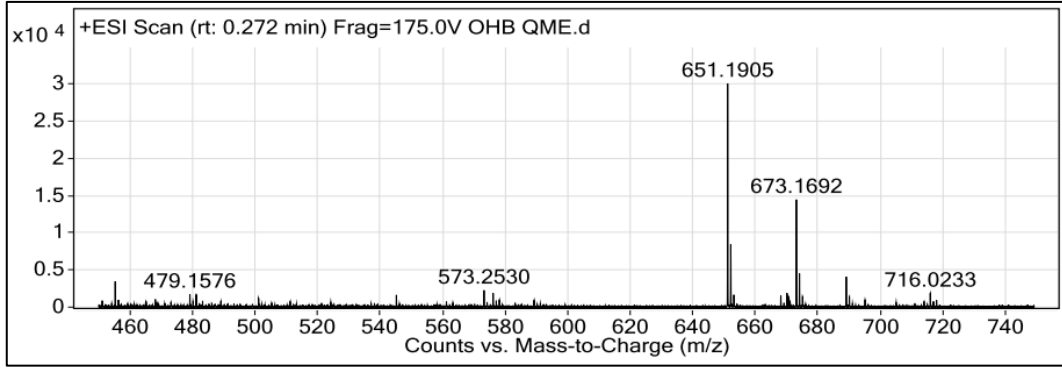
Şekil 170. 6f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 171. 6f Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

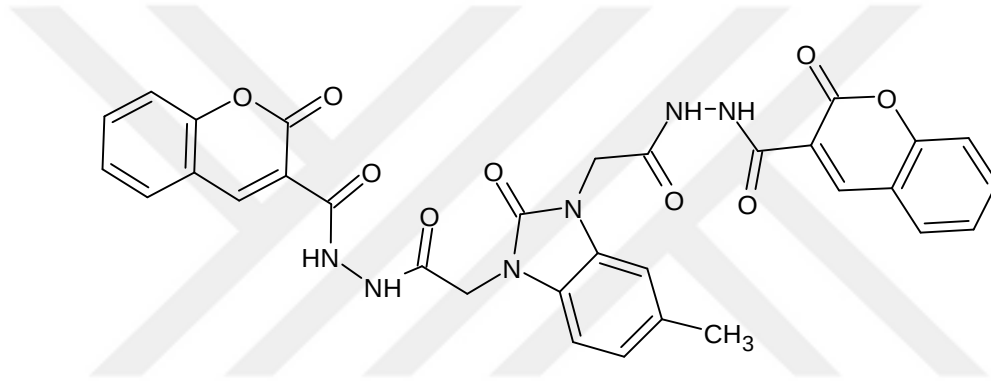


Şekil 172. 6f Bileşiğine ait ¹³C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆)



Şekil 173. 6f Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

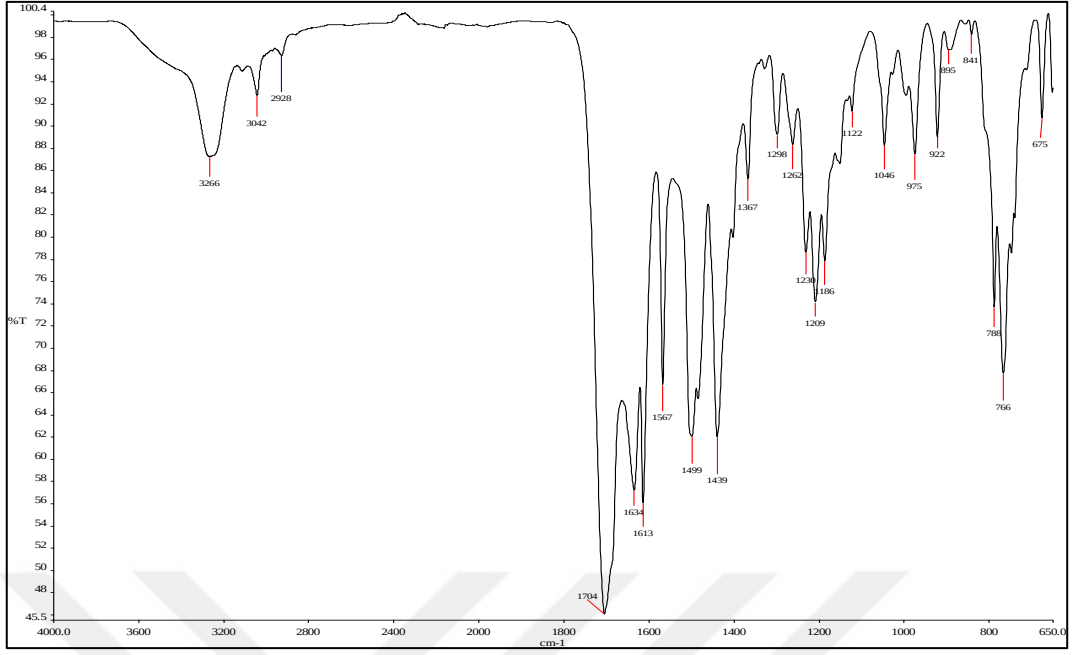
6g Bileşiğine ait spektrum verileri



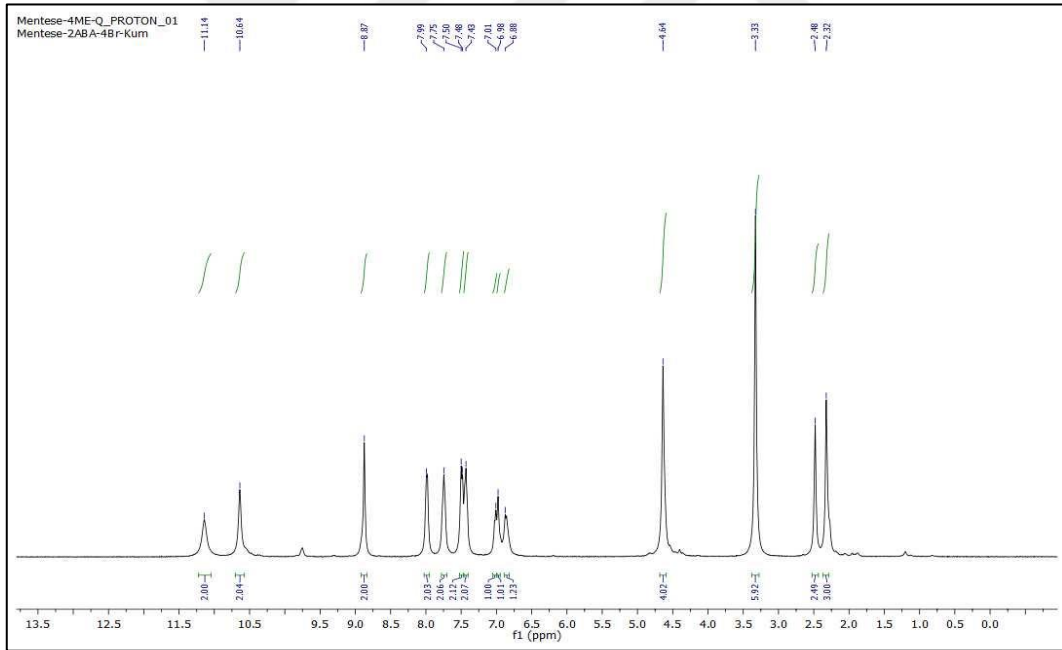
Şekil 174. 6g Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{32}H_{24}N_6O_9$, molekül ağırlığı: 636.56 g/mol

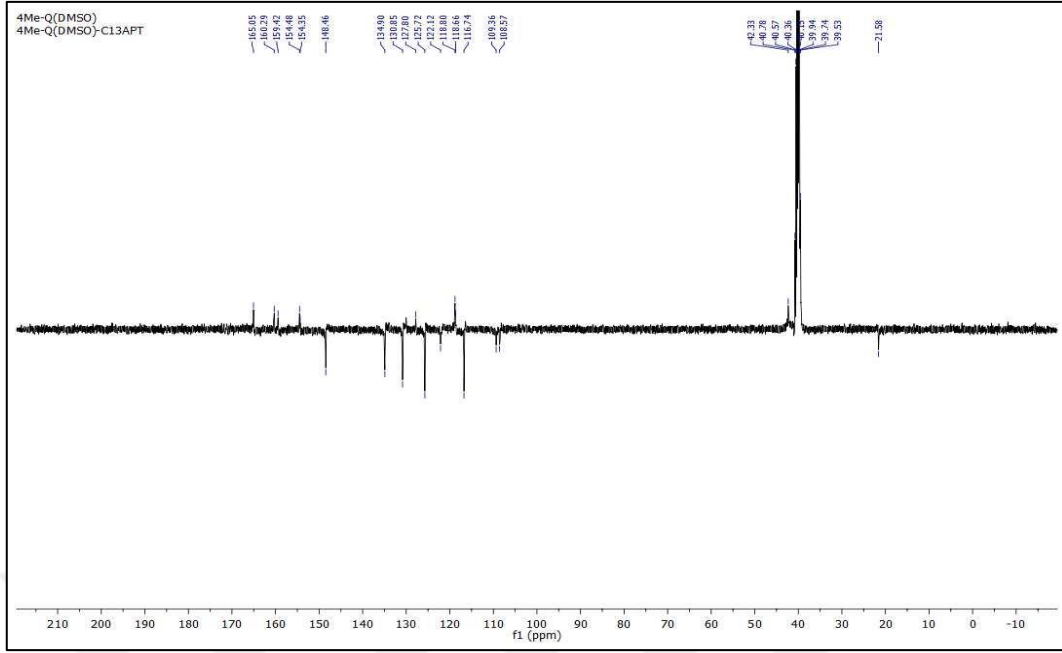
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3266 (NH), 1704 (C=O), 1209 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.32 (3H, s, CH_3), 4.64 (4H, s, NCH_2), 6.88 (1H, bs, ArH), 6.98 (1H, s, ArH), 7.01 (1H, bs, ArH), 7.43 (2H, bs, ArH), 7.49 (2H, d, $J = 8 \text{ Hz}$, ArH), 7.75 (2H, bs, ArH), 7.99 (2H, bs, ArH), 8.87 (2H, s, H-4 kumarin), 10.64 (2H, s, NH), 11.14 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 21.58 (CH_3), 42.33 (NCH_2), 108.57, 109.36, 116.74, 118.66, 118.80, 122.12, 125.72, 127.80, 130.85, 134.90, (Ar-C), 148.46 (kumarin C-4), 154.35 (C=O, benzimidazolon), 154.48 (kumarin C-3), 159.42 (C=O), 160.29 (C=O, kumarin C-2), 165.05 (C=O). TOF-MS, m/z : 637.1701 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 659.1520 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



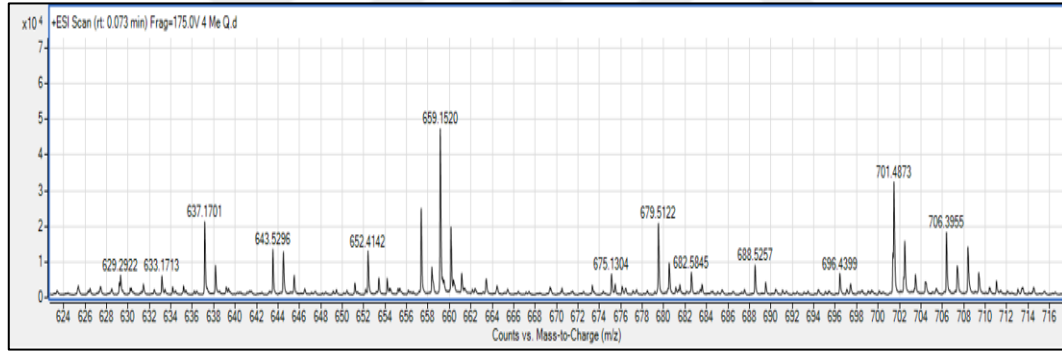
Şekil 175. 6g Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 176. 6g Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

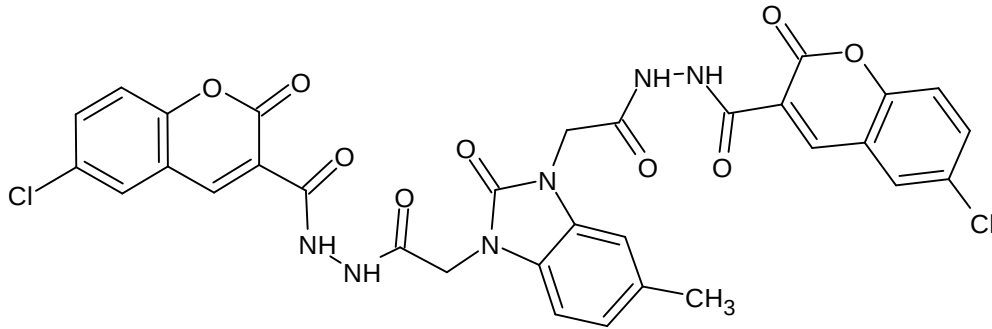


Şekil 177. 6g Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 178. 6g Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

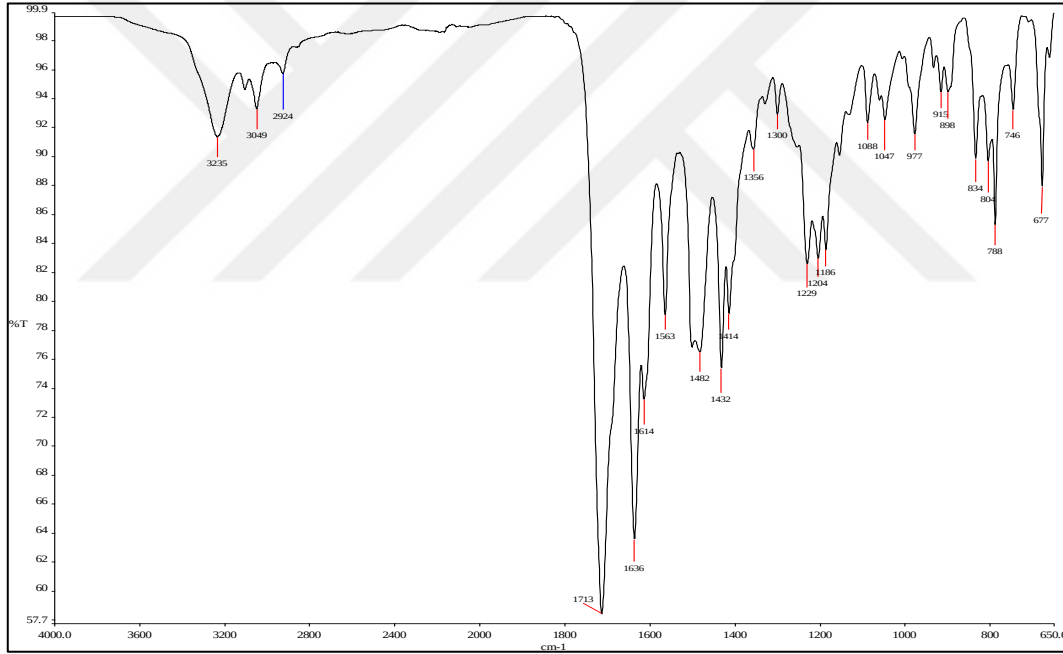
6h Bileşiğine ait spektrum verileri



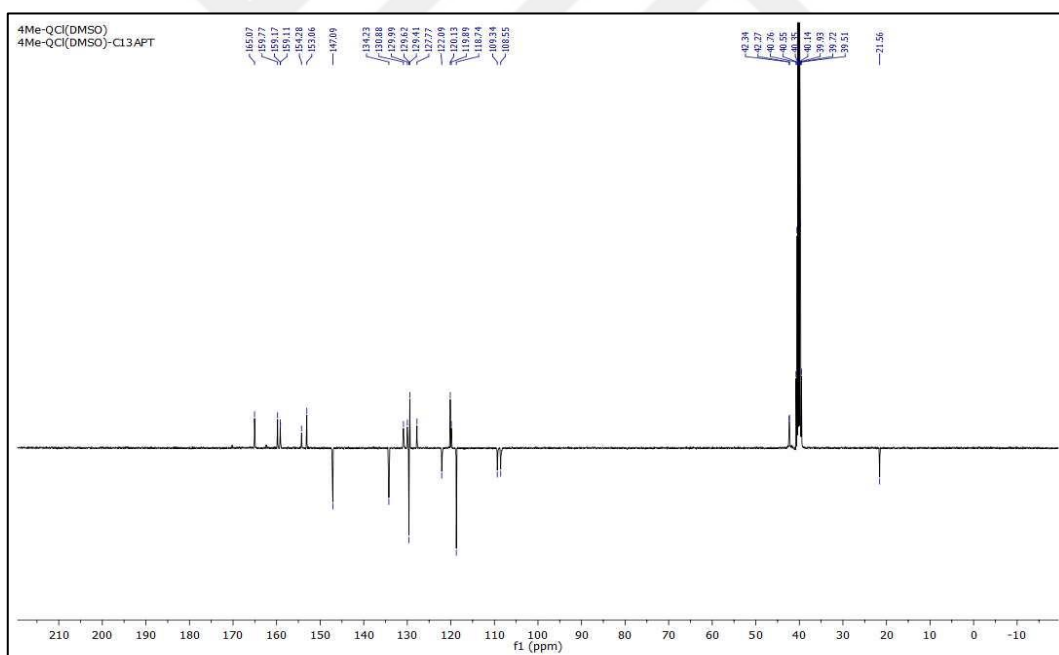
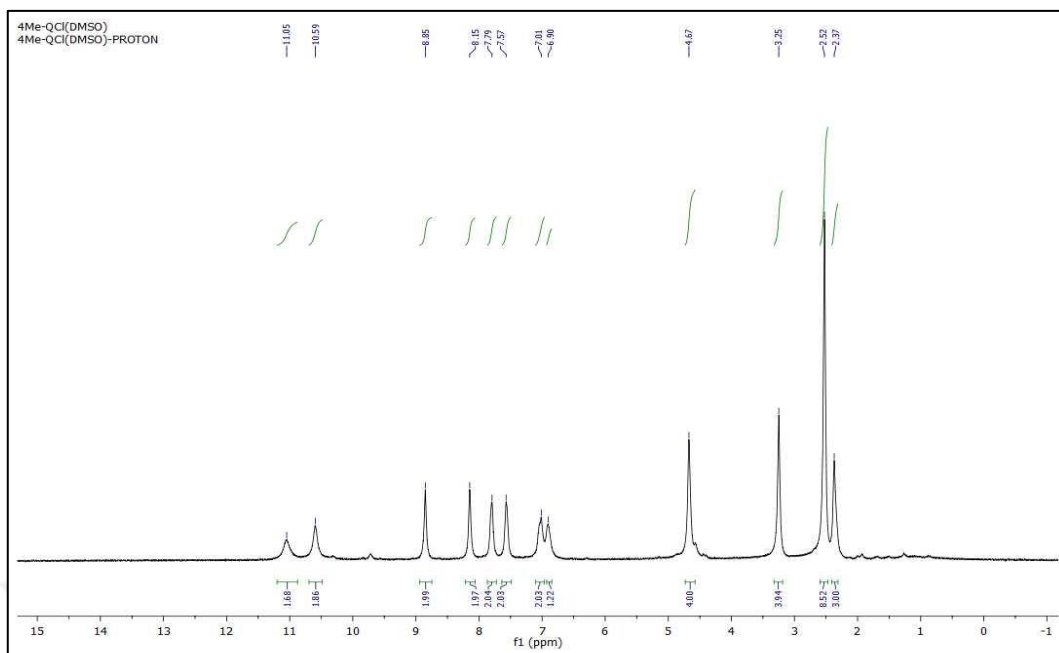
Şekil 179. 6h Bileşiğinin yapısı

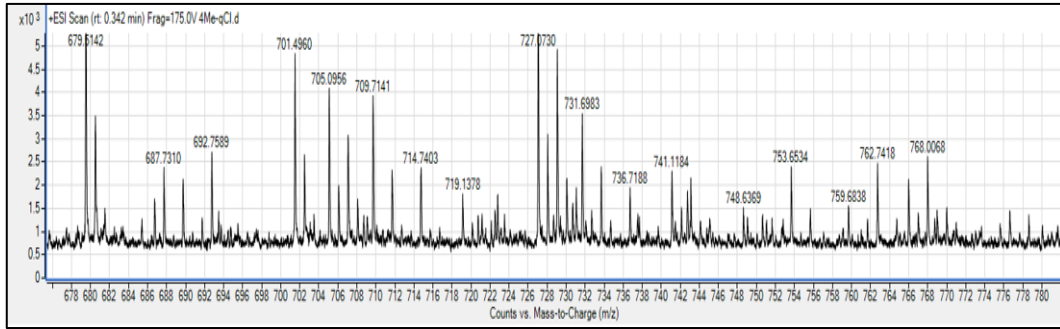
Kapalı formülü: $C_{32}H_{22}Cl_2N_6O_9$, molekül ağırlığı: 705.45 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3235 (NH), 1713 (C=O), 1229 (C-O). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 2.37 (3H, s, CH_3), 4.67 (4H, s, NCH_2), 6.90 (1H, bs, ArH), 7.01 (2H, bs, ArH), 7.57 (2H, s, ArH), 7.79 (2H, s, ArH), 8.15 (2H, s, ArH), 8.85 (2H, s, H-4 kumarin), 10.59 (2H, s, NH), 11.05 (2H, bs, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21.56 (CH_3), 42.27, 42.34 (NCH_2), 108.55, 109.34, 118.74, 119.89, 120.13, 122.09, 127.77, 129.41, 129.62, 129.99, 130.88, 134.23 (Ar-C), 147.09 (kumarin C-4), 153.06 (kumarin C-3), 154.28 (C=O, benzimidazolon), 159.11 (C=O), 159.17 (C=O, kumarin C-2), 159.77 (C=O), 165.07 (C=O). TOF-MS, m/z : 705.0956 [$\text{M}(\text{Cl}^{35})(\text{Cl}^{35})+\text{H}$] $^+$, 709.7141 [$\text{M}(\text{Cl}^{37})(\text{Cl}^{37})+\text{H}$] $^+$, 727.0730 [$\text{M}(\text{Cl}^{35})(\text{Cl}^{35})+\text{Na}$] $^+$, 731.6983 [$\text{M}(\text{Cl}^{37})(\text{Cl}^{37})+\text{Na}$] $^+$.

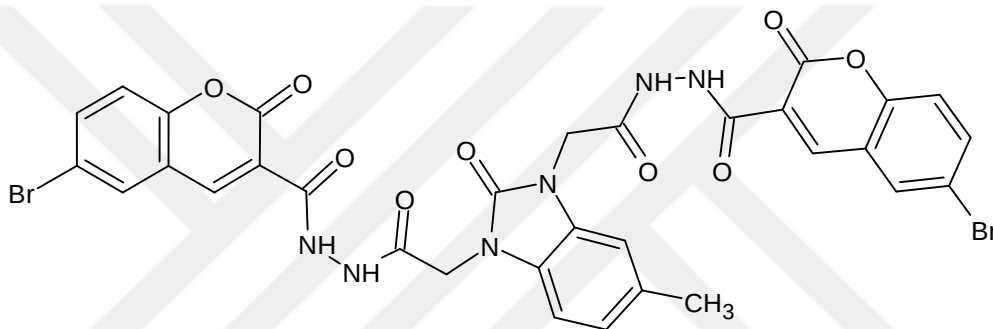


Şekil 180. 6h Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



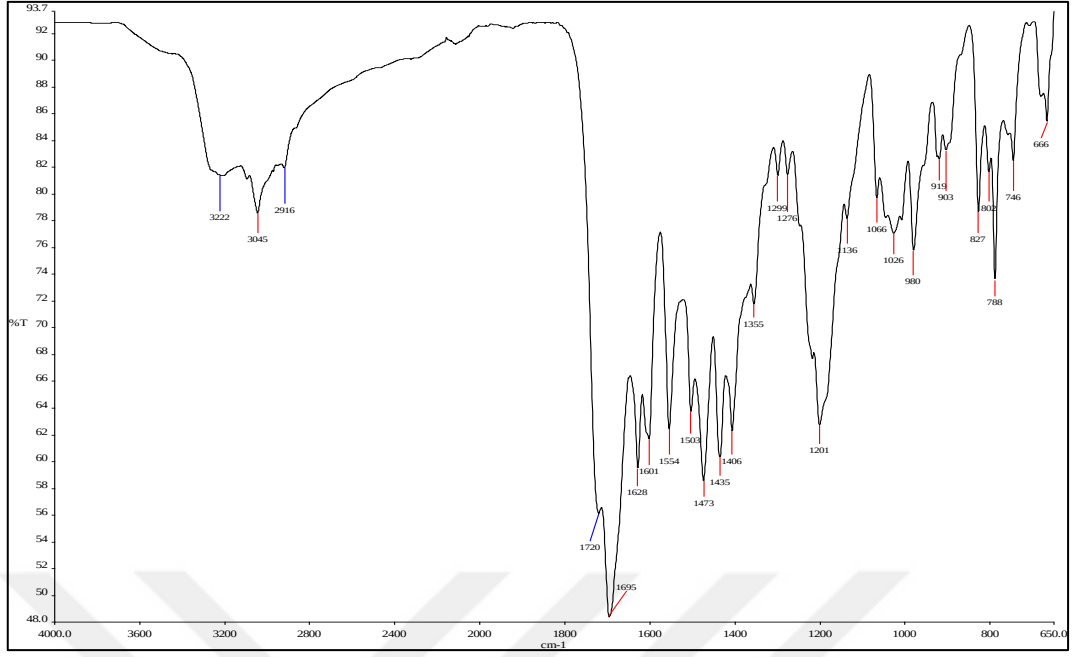


6i Bileşiğine ait spektrum verileri

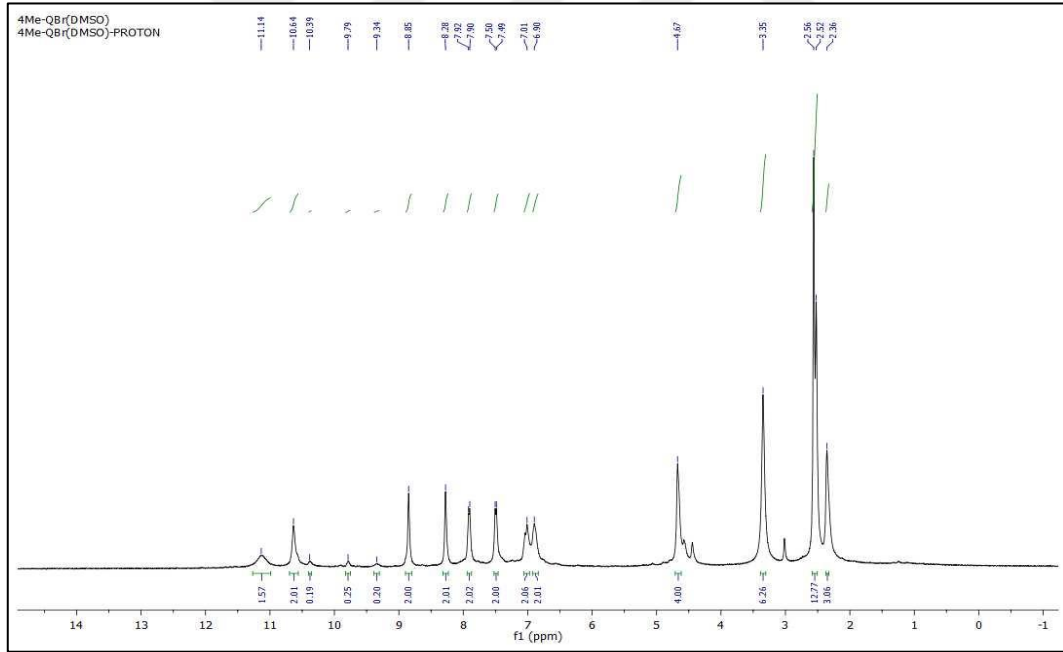


Kapalı formülü: $C_{32}H_{22}Br_2N_6O_9$, molekül ağırlığı: 794.35 g/mol

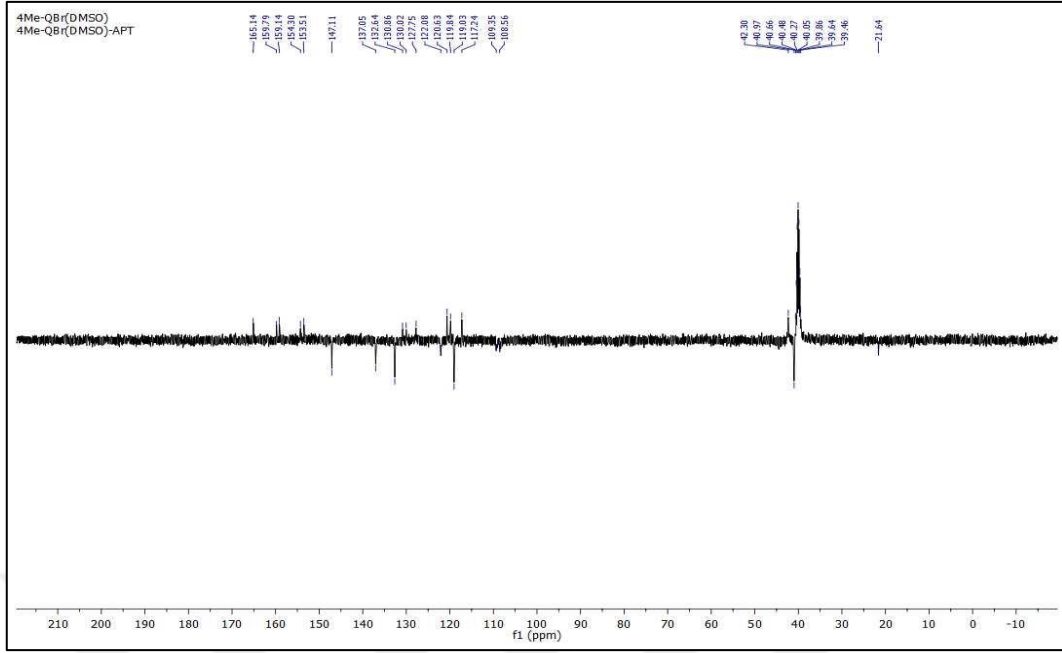
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3222 (NH), 1720, 1695 (C=O), 1201 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 2.36 (3H, s, CH₃), 4.67 (4H, s, NCH₂), 6.90 (2H, bs, ArH), 7.01 (2H, bs, ArH), 7.50 (2H, d, J = 4 Hz, ArH), 7.91 (2H, d, J = 8 Hz, ArH), 8.28 (2H, s, ArH), 8.85 (2H, s, H-4 kumarin), 10.64 (2H, bs, NH), 9.34, 9.79, 10.39, 11.14 (2H, bs, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 21.64 (CH₃), 42.30 (NCH₂), 108.56, 109.35, 117.24, 119.03, 119.84, 120.63, 122.08, 127.75, 130.02, 130.86, 132.64, 137.05 (Ar-C), 147.11 (kumarin C-4), 153.51 (kumarin C-3), 154.30 (C=O, benzimidazon), 159.14 (C=O), 159.79 (C=O, kumarin C-2), 165.14 (C=O). TOF-MS, m/z : 794.9809 [M(Br⁷⁹)(Br⁷⁹)+H]⁺, 816.9651 [M(Br⁷⁹)(Br⁷⁹)+Na]⁺.



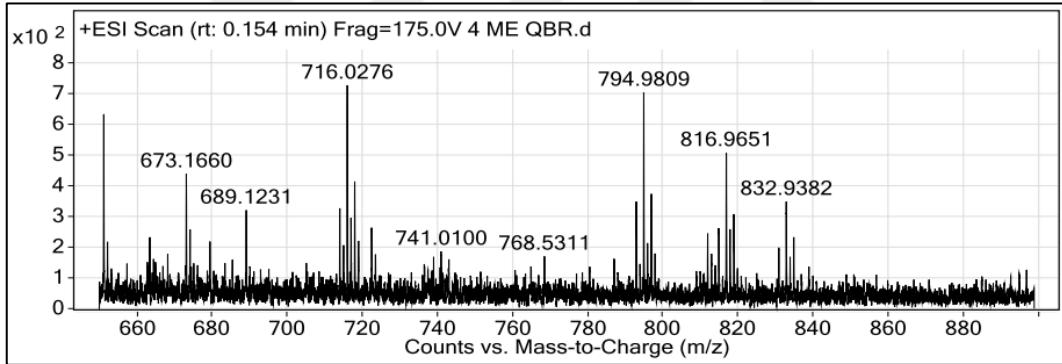
Şekil 185. 6i Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 186. 6i Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

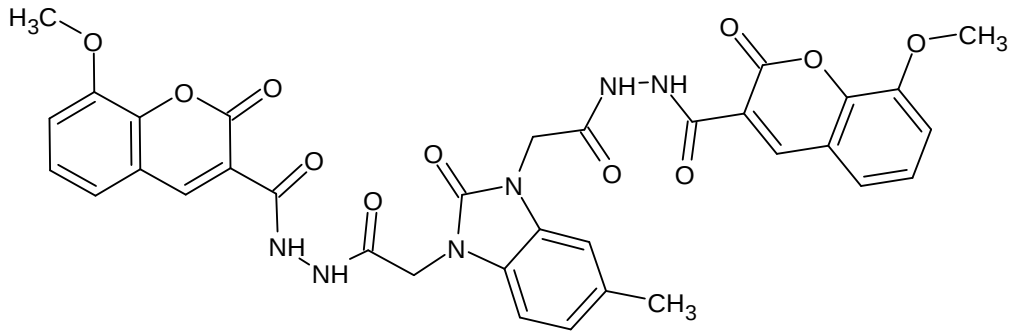


Şekil 187. 6i Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 188. 6i Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

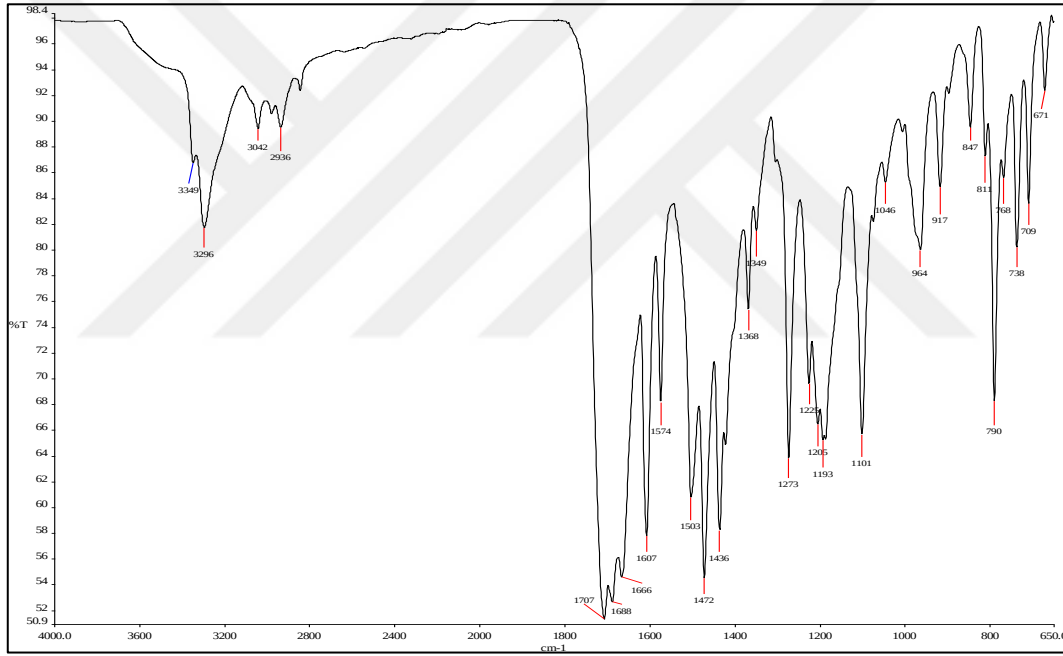
6j Bileşiğine ait spektrum verileri



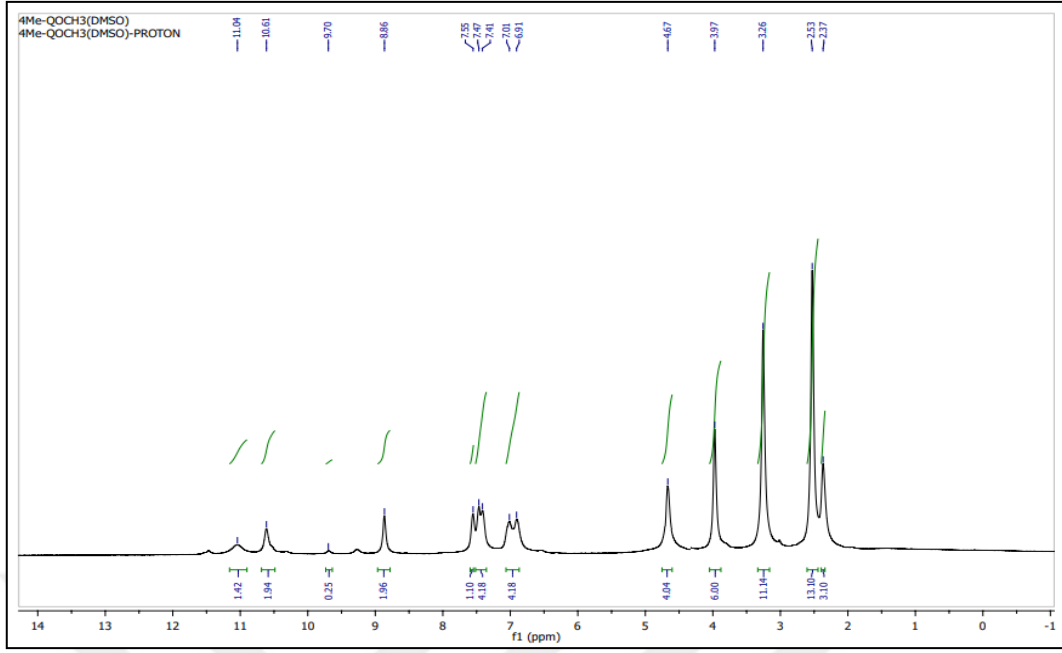
Şekil 189. 6j Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{34}H_{28}N_6O_{11}$, molekül ağırlığı: 696.61 g/mol

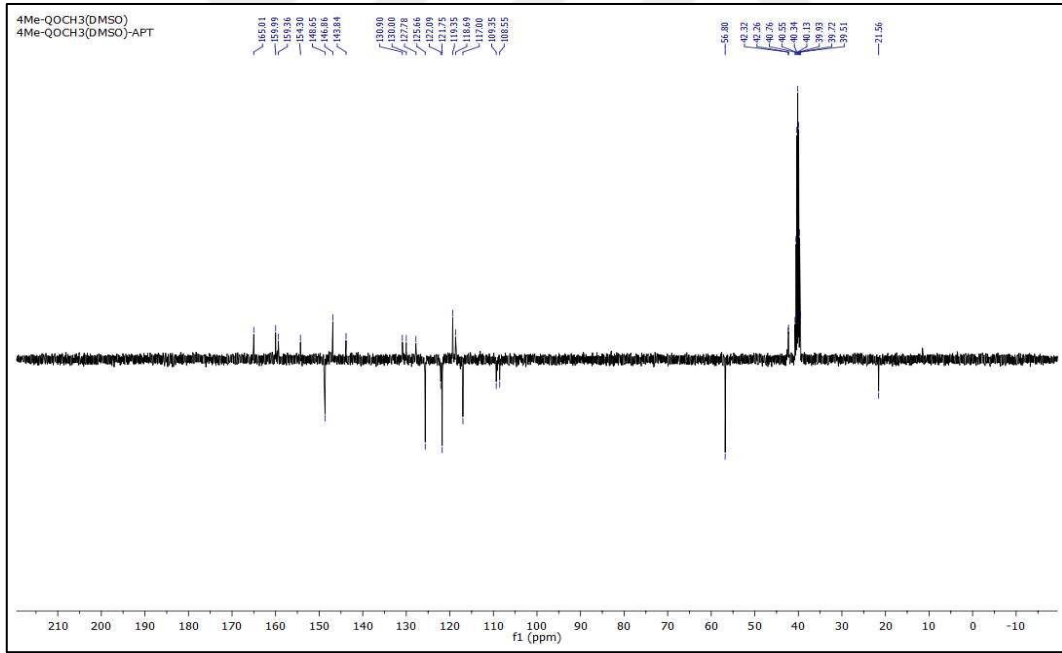
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3349, 3296 (NH), 1707, 1688, 1666 (C=O), 1193 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.37 (3H, s, CH_3), 3.97 (6H, s, OCH_3), 4.67 (4H, s, NCH_2), 6.91 (2H, bs, ArH), 7.01 (2H, bs, ArH), 7.41 (2H, bs, ArH), 7.47 (2H, bs, ArH), 7.55 (1H, bs, ArH), 8.86 (2H, s, H-4 kumarin), 10.61 (2H, s, NH), 11.04 (2H, bs, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 21.56 (CH_3), 42.26, 42.32 (NCH_2), 56.80 (OCH_3), 108.55, 109.35, 117.00, 118.69, 119.35, 121.75, 122.09, 125.66, 127.78, 130.00, 130.90, 143.84 (Ar-C), 146.86 (kumarin C-3), 148.65 (kumarin C-4), 154.30 (C=O, benzimidazolon), 159.36 (C=O), 159.99 (C=O, kumarin C-2), 165.01 (C=O). TOF-MS, m/z : 697.1908 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 719.1724 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, 736.4050 $[\text{M}+\text{K}]^+$.

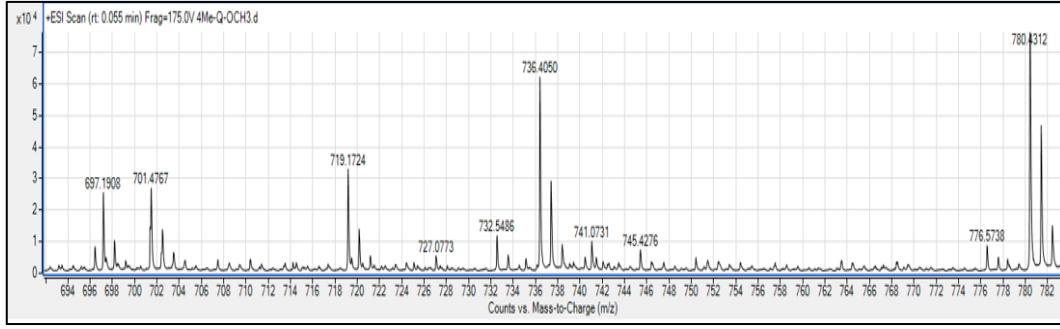


Şekil 190. 6j Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



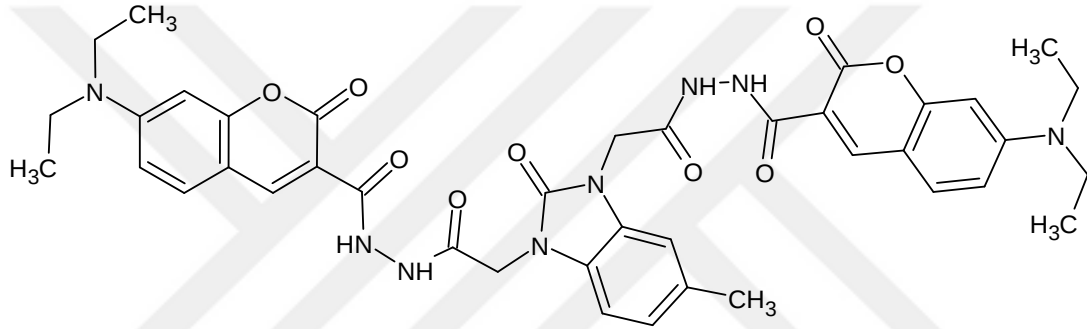
Şekil 191. 6j Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)





Şekil 193. 6j Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

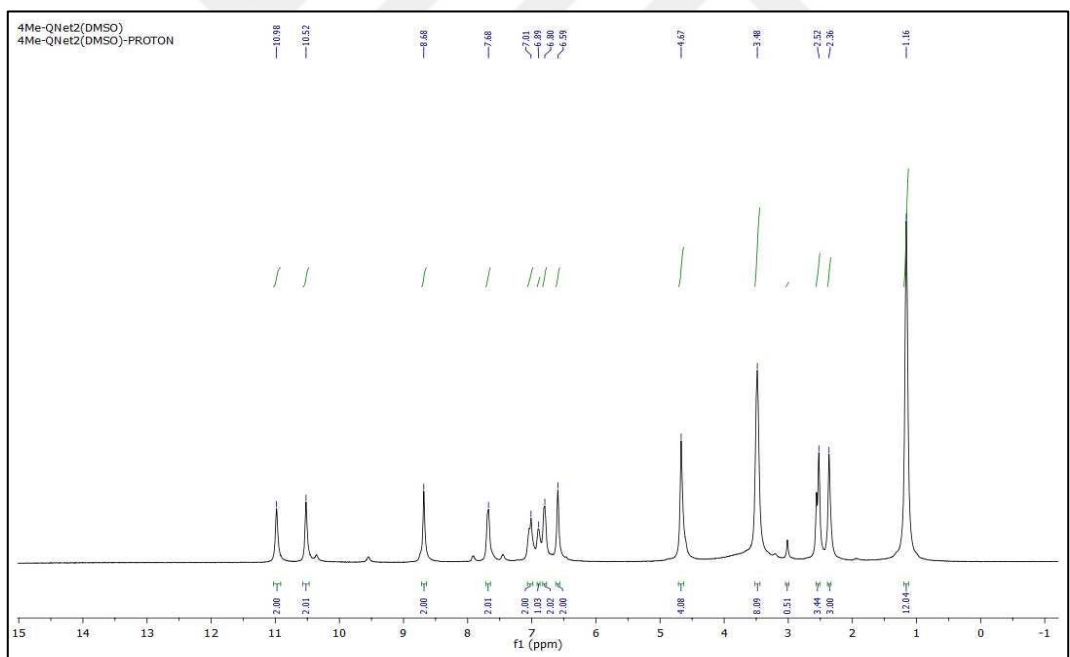
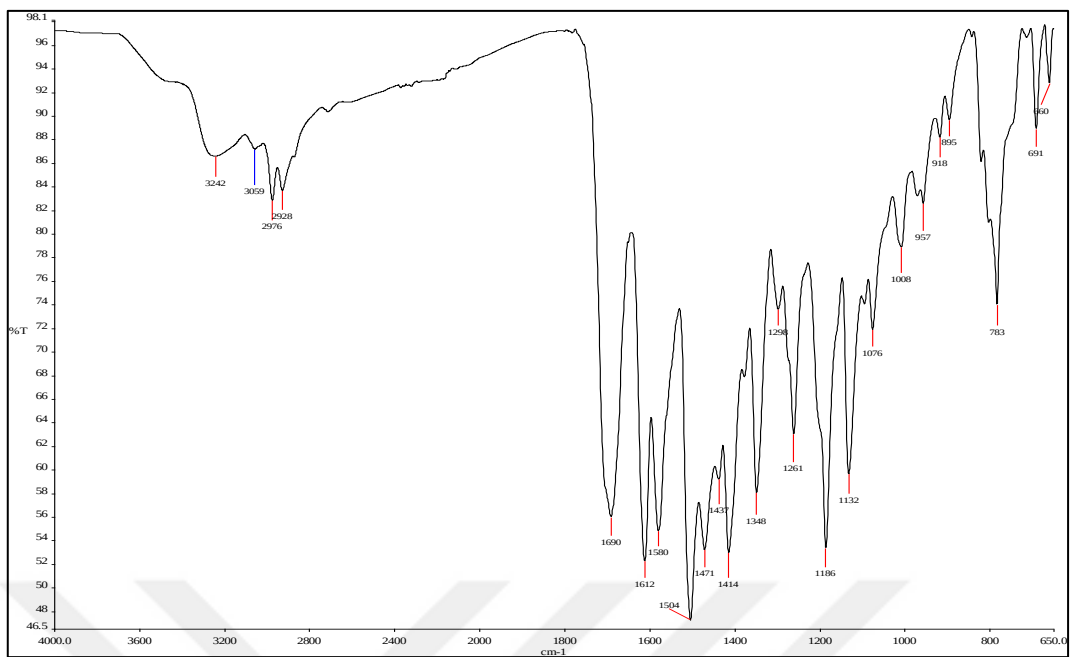
6k Bileşiğine ait spektrum verileri

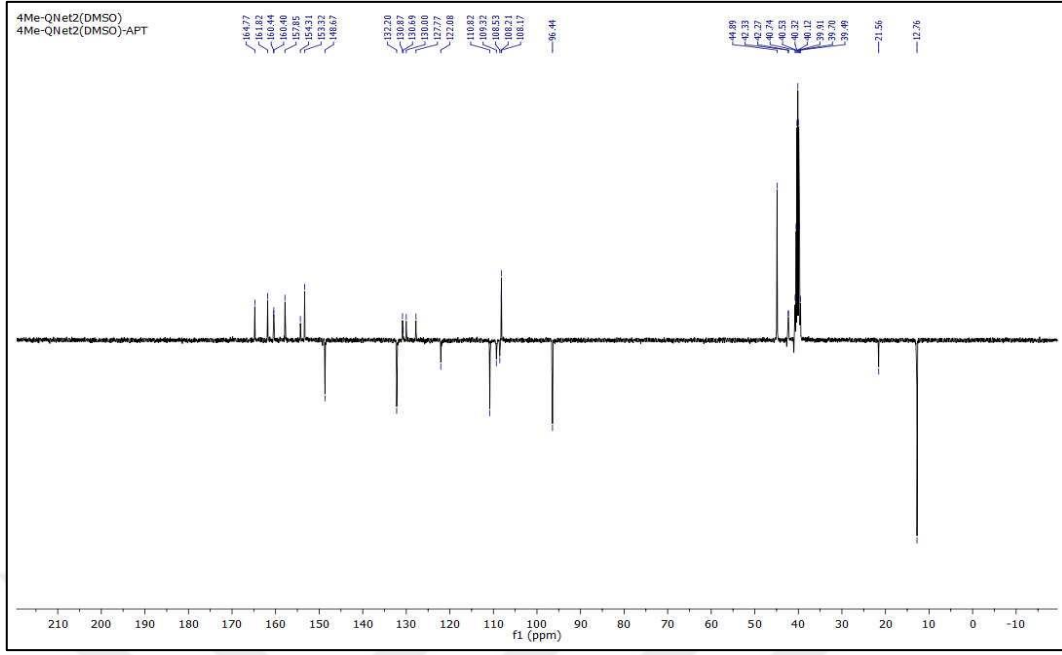


Şekil 194. 6k Bileşiğinin yapısı

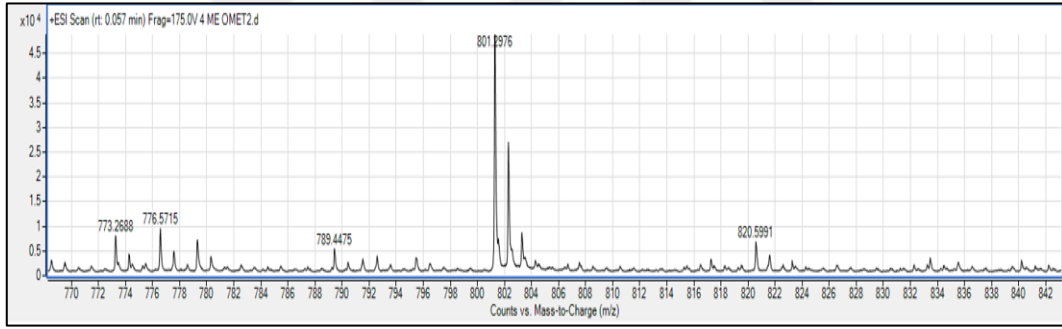
Kapalı formülü: $C_{40}H_{42}N_8O_9$, molekül ağırlığı: 778.80 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3242 (NH), 1690 (C=O), 1186 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 1.16 (12H, s, CH_3), 2.36 (3H, s, CH_3), 3.48 (8H, s, CH_2), 4.67 (4H, s, NCH_2), 6.59 (2H, s, ArH), 6.80 (2H, bs, ArH), 6.89 (1H, bs, ArH), 7.01 (2H, bs, ArH), 7.68 (2H, bs, ArH), 8.68 (2H, s, H-4 kumarin), 10.52 (2H, s, NH), 10.98 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 12.76 (CH_3), 21.56 (CH_3), 42.27, 42.33 (NCH_2), 44.89 (CH_2), 96.44, 108.17, 108.21, 108.53, 109.32, 110.82, 122.08, 127.77, 130.00, 130.69, 130.87, 132.20 (Ar-C), 148.67 (kumarin C-4), 153.32 (kumarin C-3), 154.31 (C=O, benzimidazolon), 157.85 (C=O), 160.40, 160.44 (C=O, kumarin C-2), 161.82, 164.77 (C=O). TOF-MS, m/z : 801.2976 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



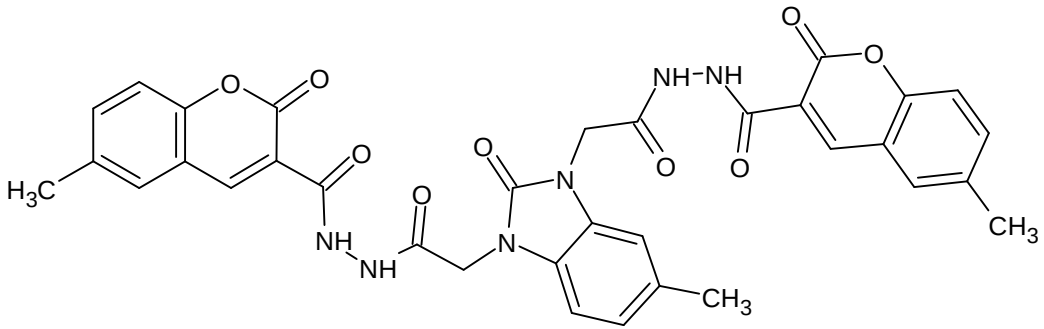


Şekil 197. 6k Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 198. 6k Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

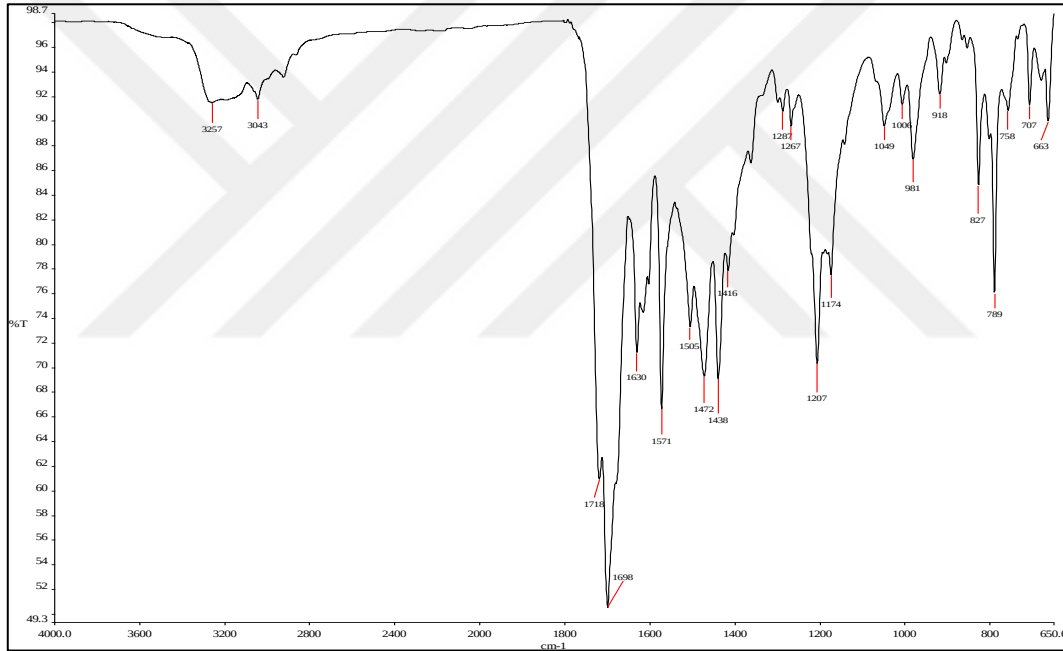
6l Bileşiğine ait spektrum verileri



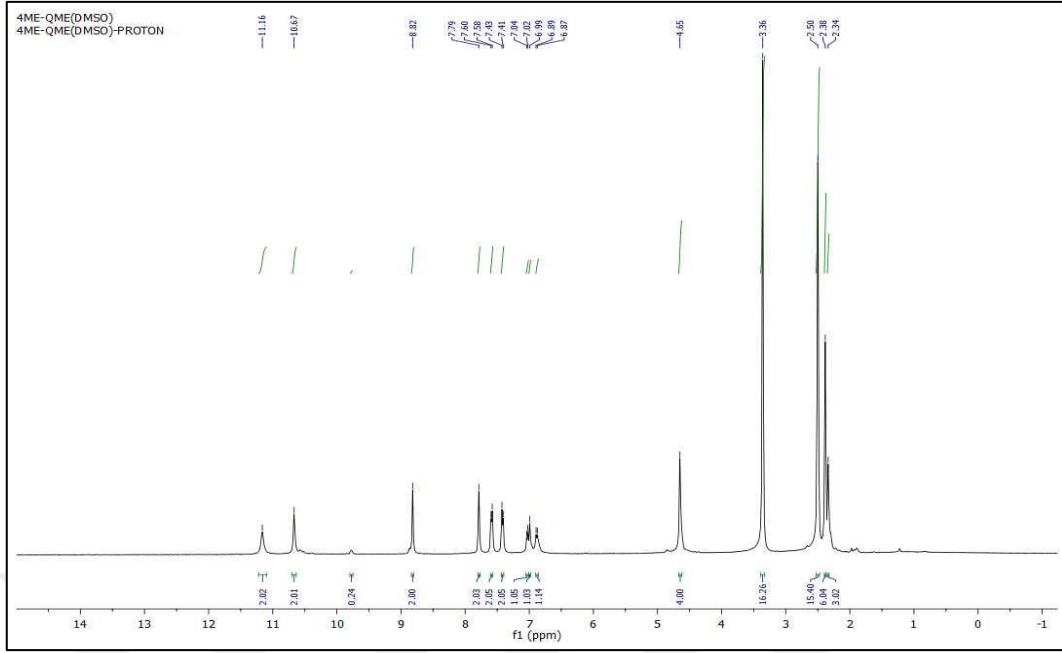
Şekil 199. 6l Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{34}H_{28}N_6O_9$, molekül ağırlığı: 664.62 g/mol

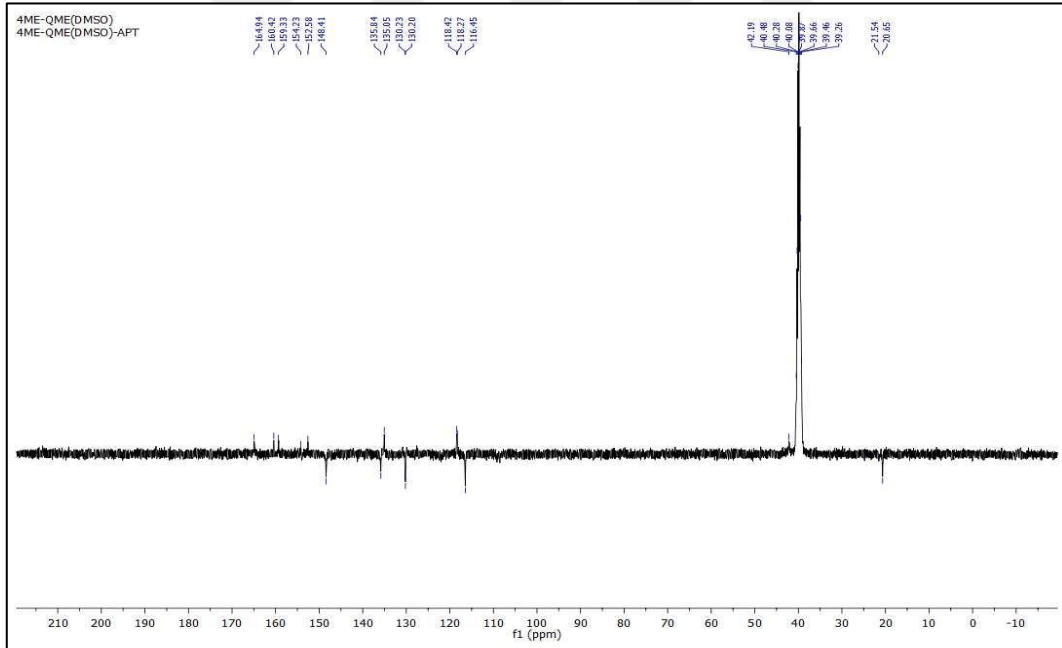
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3257 (NH), 1718, 1698 (C=O), 1207 (C-O). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.34 (3H, s, CH_3), 2.38 (6H, s, CH_3), 4.65 (4H, s, NCH_2), 6.88 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 6.99 (1H, s, ArH), 7.03 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.42 (2H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.59 (2H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.79 (2H, s, ArH), 8.82 (2H, s, H-4 kumarin), 10.67 (2H, s, NH), 11.16 (2H, bs, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 20.65, 21.54 (CH_3), 42.19 (NCH_2), 116.45, 118.27, 118.42, 130.20, 130.23, 135.05, 135.84 (Ar-C), 148.41 (kumarin C-4), 152.58 (kumarin C-3), 154.23 (C=O, benzimidazolon), 159.33 (C=O), 160.42 (C=O, kumarin C-2), 164.94 (C=O). TOF-MS, m/z : 665.1992 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



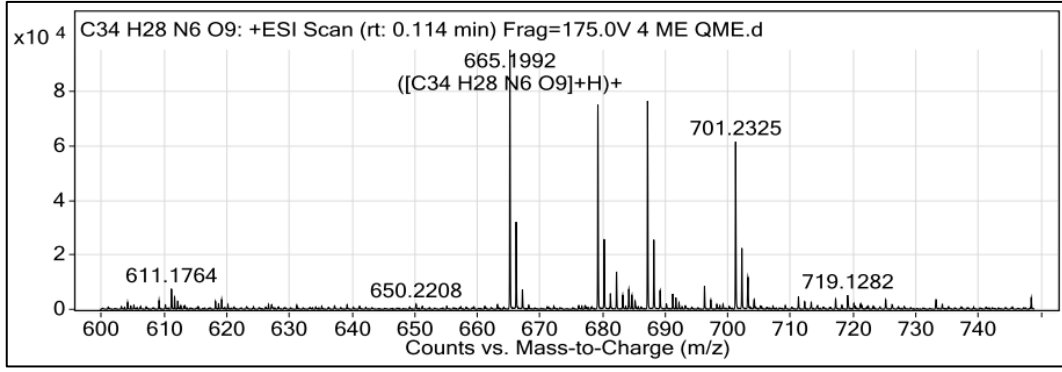
Şekil 200. 6l Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 201. 6l Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

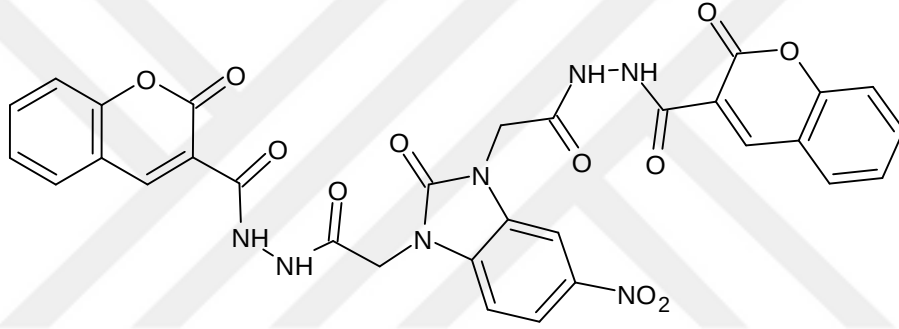


Şekil 202. 6l Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 203. 6l Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

6m Bileşiğine ait spektrum verileri

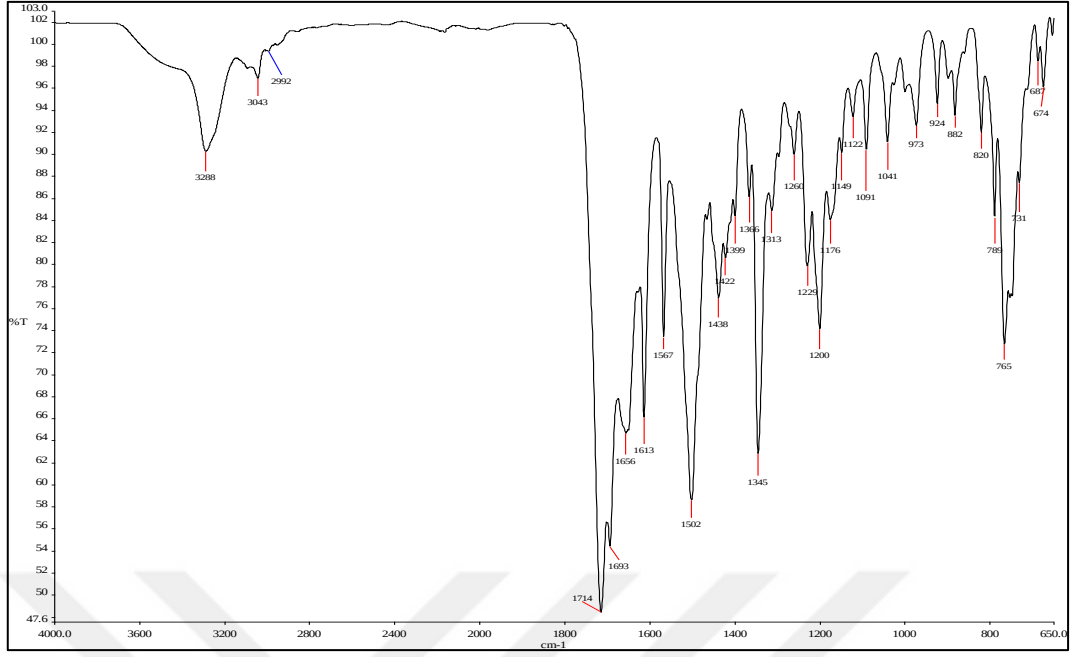


Şekil 204. 6m Bileşiğinin yapısı

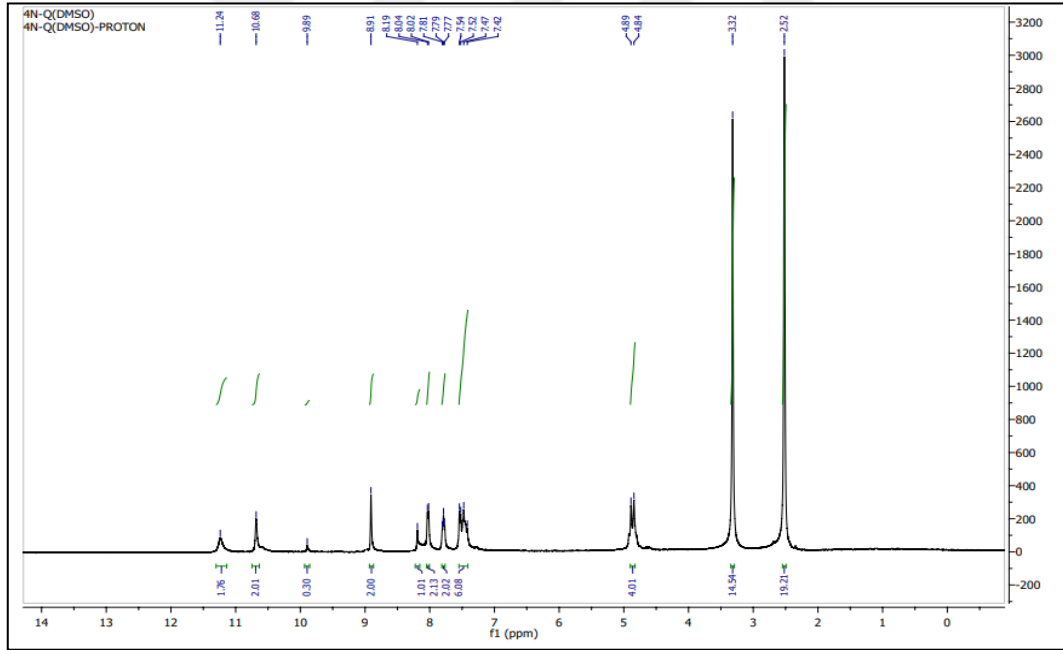
Kapalı formülü: $C_{31}H_{21}N_7O_{11}$, molekül ağırlığı: 667.53 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3288 (NH), 1714, 1693, 1656 (C=O), 1502, 1345 (NO_2), 1200 (C-O).

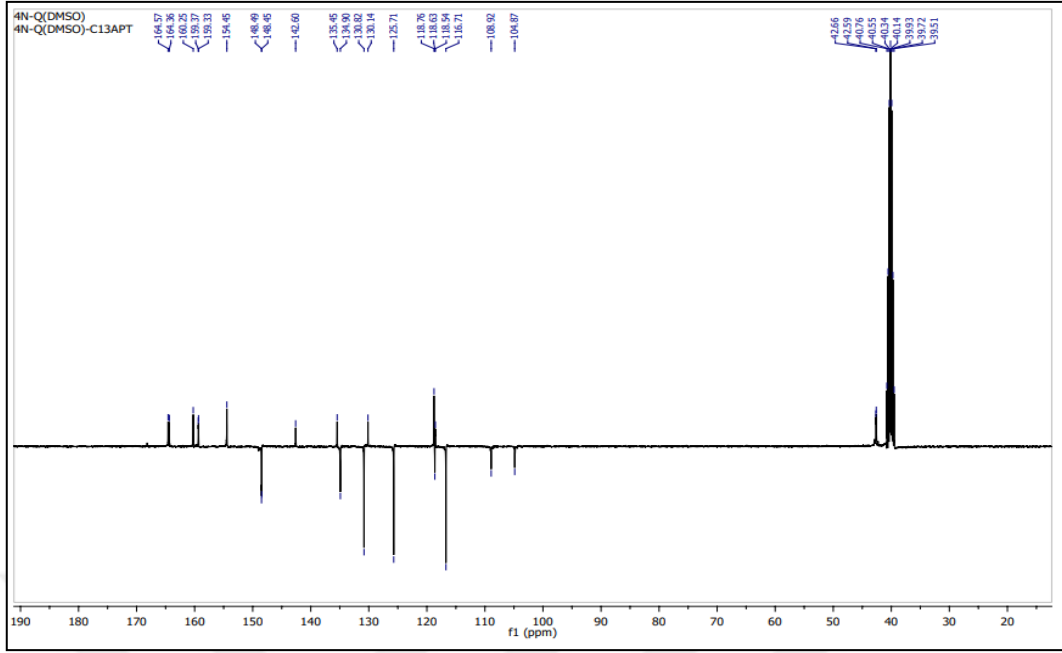
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 4.84 (2H, bs, NCH_2), 4.89 (2H, bs, NCH_2), 7.42-7.54 (6H, m, ArH), 7.79 (2H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 8.03 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.19 (1H, s, ArH), 8.91 (2H, s, H-4 kumarin), 10.68 (2H, s, NH), 11.24 (2H, bs, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 42.59, 42.66 (NCH_2), 104.87, 108.92, 116.71, 118.54, 118.63, 118.76, 125.71, 130.14, 130.82, 134.90, 135.45 (Ar-C), 142.60 (kumarin C-4), 148.45, 148.49 (kumarin C-3), 154.45 (C=O, benzimidazolon), 159.33, 159.37 (C=O), 160.25 (C=O, kumarin C-2), 164.36, 164.57 (C=O). TOF-MS, m/z : 668.1292 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 690.1131 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



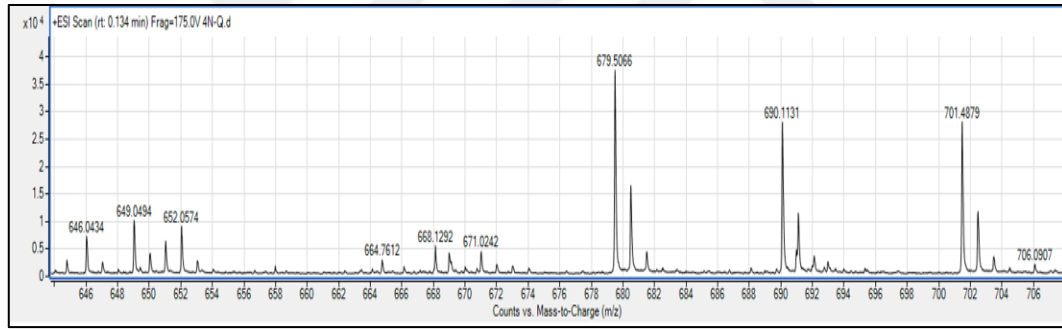
Şekil 205. 6m Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 206. 6m Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d_6)

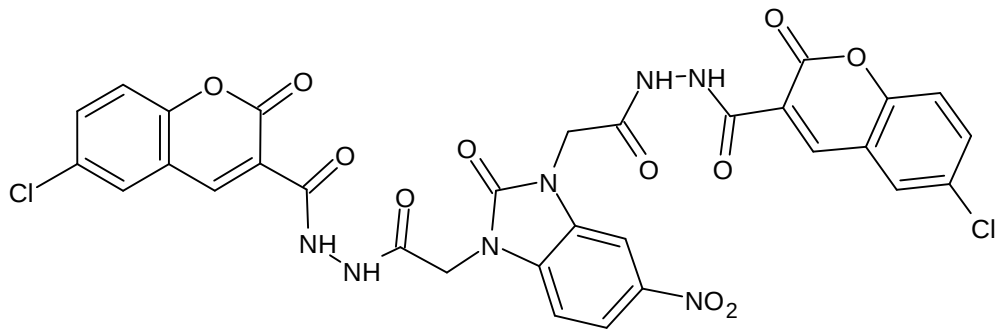


Şekil 207. 6m Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6)



Şekil 208. 6m Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

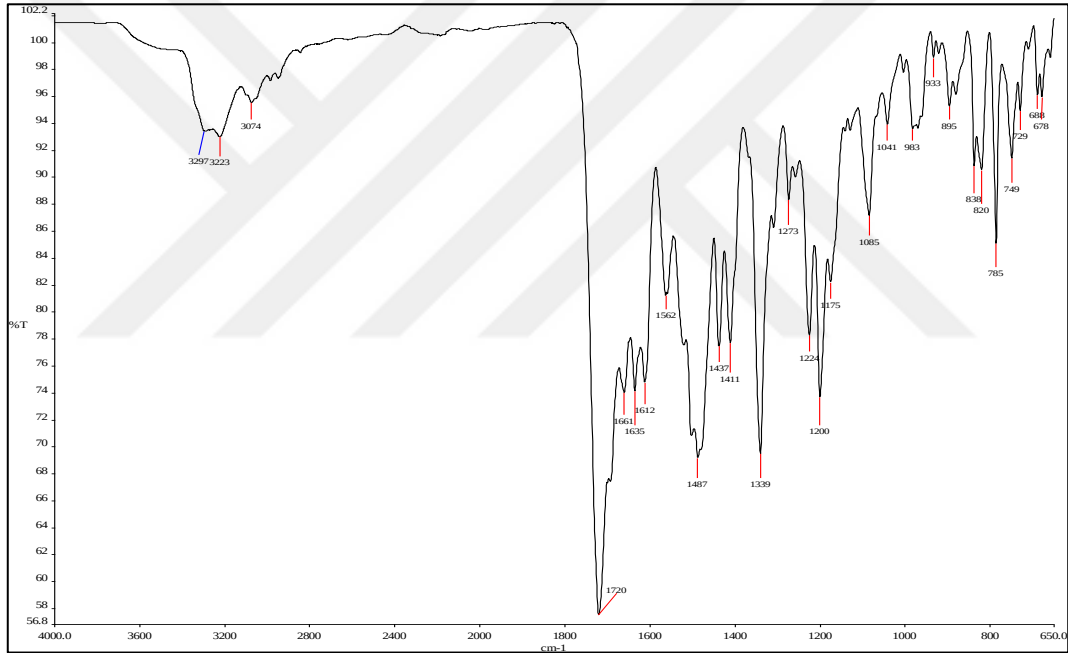
6n Bileşiğine ait spektrum verileri



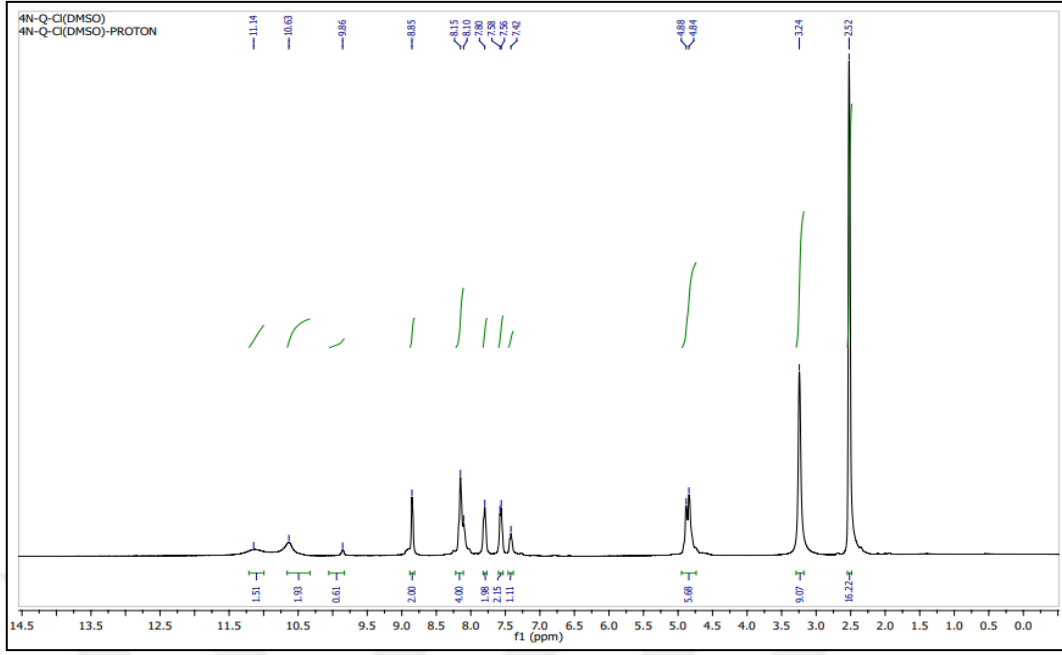
Şekil 209. 6n Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{31}H_{19}Cl_2N_7O_{11}$, molekül ağırlığı: 736.42 g/mol

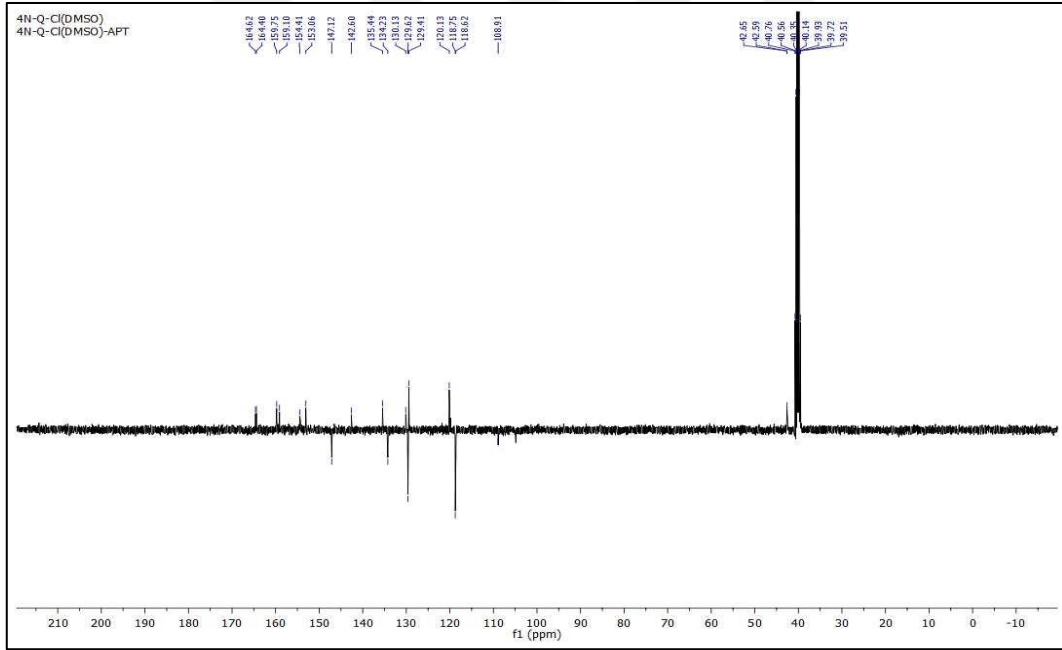
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3297, 3223 (NH), 1720, 1694, 1661, 1635 (C=O), 1487, 1339 (NO_2), 1200 (C-O). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 4.84 (2H, s, NCH_2), 4.88 (2H, s, NCH_2), 7.42 (1H, s, ArH), 7.57 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.80 (2H, s, ArH), 8.15 (4H, s, ArH), 8.85 (2H, s, H-4 kumarin), 10.63 (2H, bs, NH), 11.14 (2H, bs, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 42.59, 42.65 (NCH_2), 108.91, 118.62, 118.75, 120.13, 129.41, 129.62, 130.13, 134.23, 135.44, 142.60 (Ar-C), 147.12 (kumarin C-4), 153.06 (kumarin C-3), 154.41 (C=O, benzimidazolon), 159.10 (C=O), 159.75 (C=O, kumarin C-2), 164.40 (C=O), 164.62 (C=O). TOF-MS, m/z : 736.0619 [$\text{M}(\text{Cl}^{35})(\text{Cl}^{35})+\text{H}$] $^+$, 758.0412 [$\text{M}(\text{Cl}^{35})(\text{Cl}^{35})+\text{Na}$] $^+$.



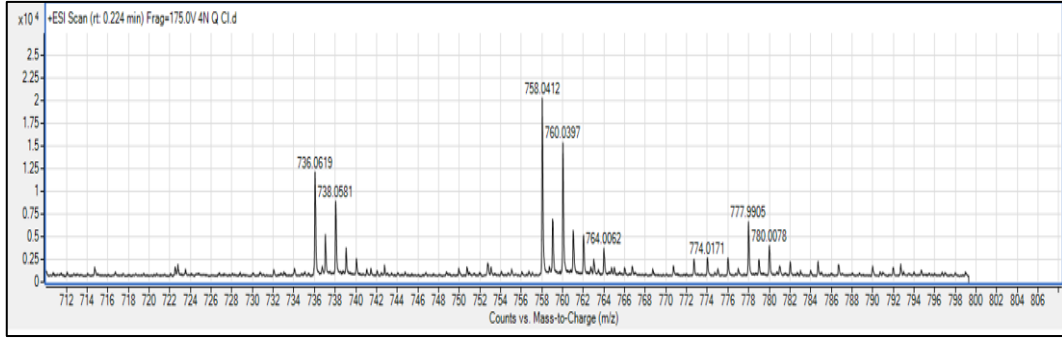
Şekil 210. 6n Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 211. 6n Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

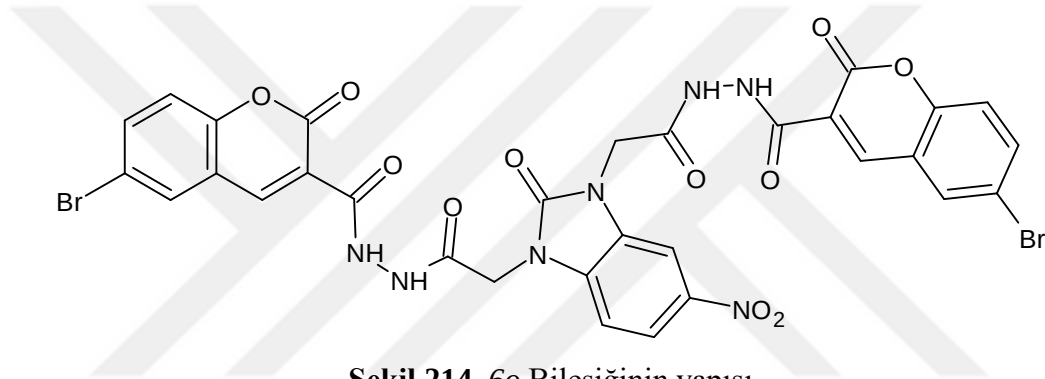


Şekil 212. 6n Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 213. 6n Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

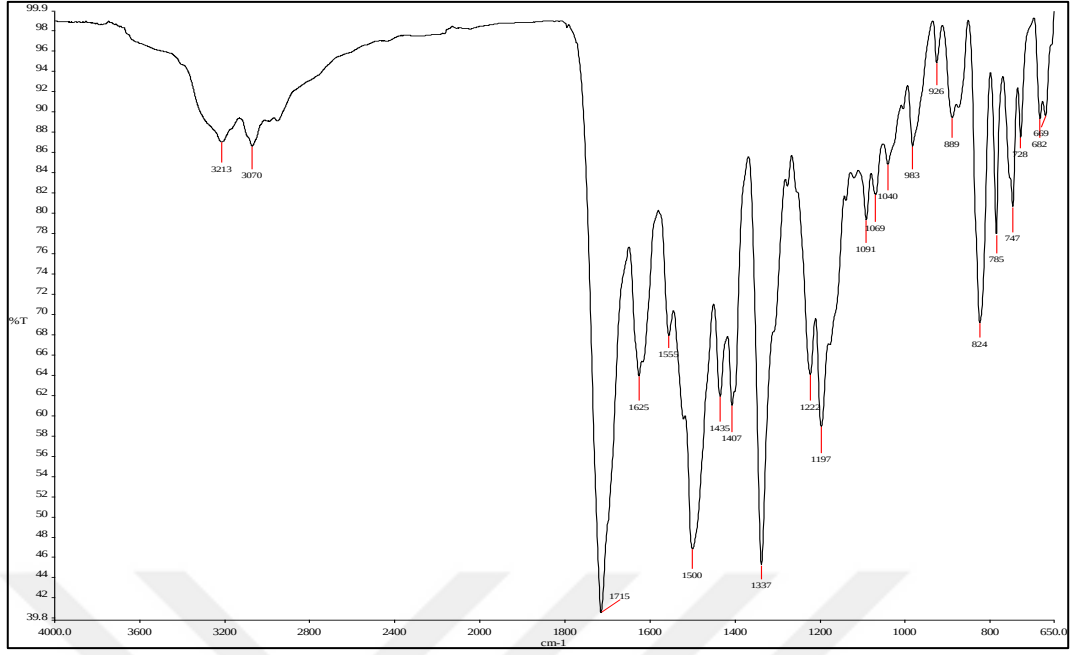
6o Bileşiğine ait spektrum verileri



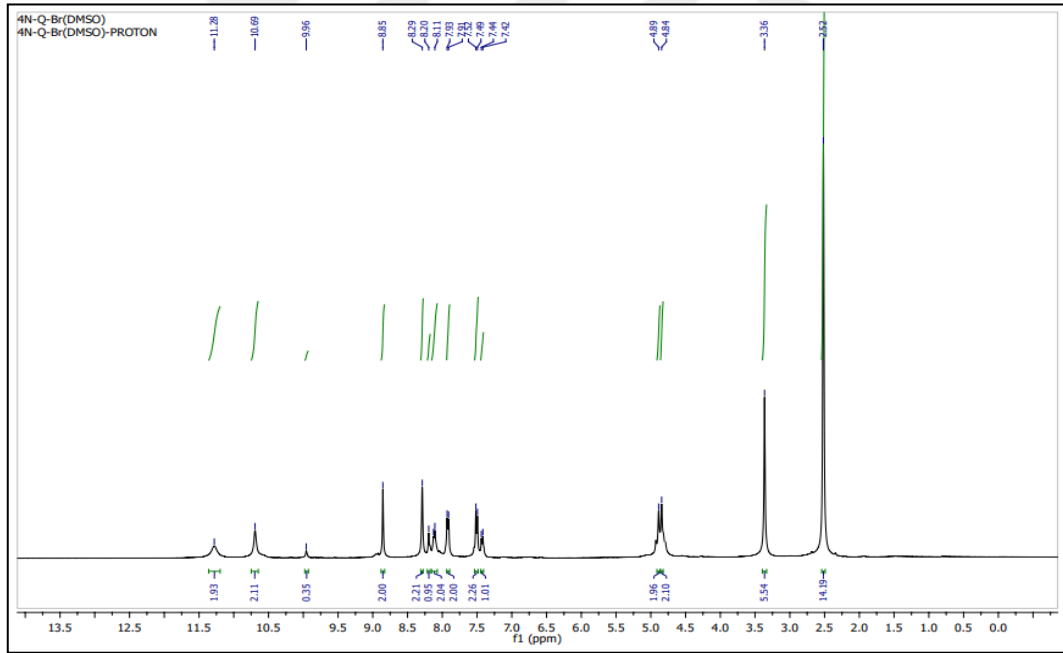
Şekil 214. 6o Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{31}H_{19}Br_2N_7O_{11}$, molekül ağırlığı: 825.33 g/mol

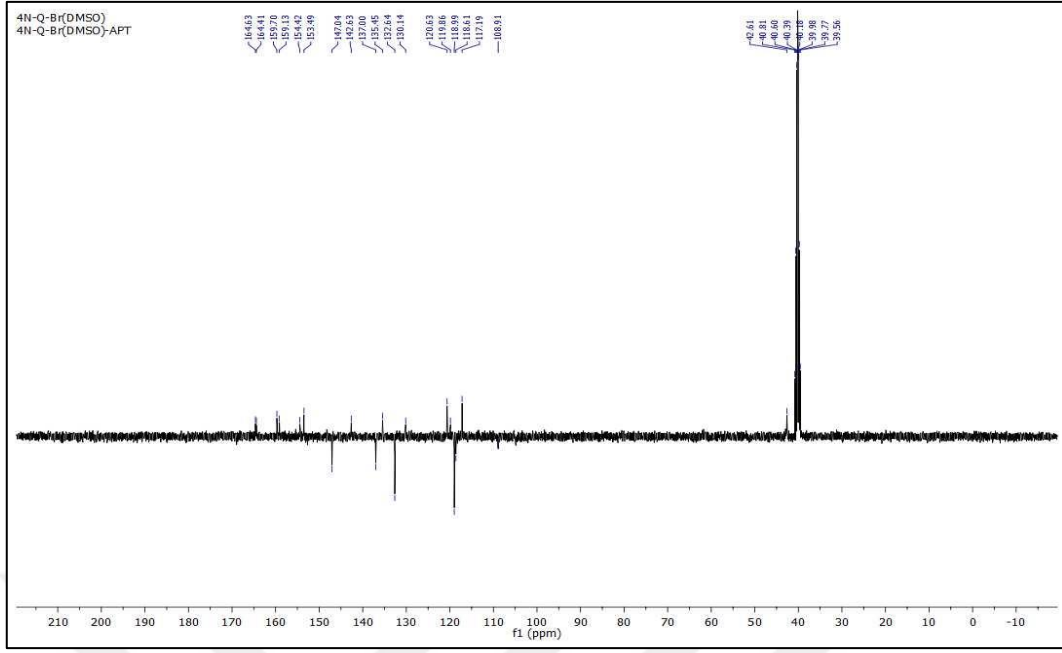
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3213 (NH), 1715 (C=O), 1500, 1337 (NO_2), 1197 (C-O). ^1H -NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$), δ , ppm: 4.84 (2H, bs, NCH_2), 4.89 (2H, bs, NCH_2), 7.43 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.51 (2H, d, $J=12$ Hz, ArH), 7.92 (2H, d, $J=8$ Hz, ArH), 8.12 (2H, d, $J=8$ Hz, ArH), 8.20 (1H, bs, ArH), 8.29 (2H, s, ArH), 8.85 (2H, s, H-4 kumarin), 10.69 (2H, s, NH), 11.28 (2H, bs, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, $DMSO-d_6$), δ , ppm: 42.61 (NCH_2), 108.91, 117.19, 118.61, 118.99, 119.86, 120.63, 130.14, 132.64, 135.45, 137.00, 142.63 (Ar-C), 147.04 (kumarin C-4), 153.49 (kumarin C-3), 154.42 (C=O, benzimidazolon), 159.13 (C=O), 159.70 (C=O, kumarin C-2), 164.41, 164.63 (C=O). TOF-MS, m/z : 825.9614 [$M(Br^{79})(Br^{79})+H$] $^+$, 847.9410 [$M(Br^{79})(Br^{79})+Na$] $^+$.



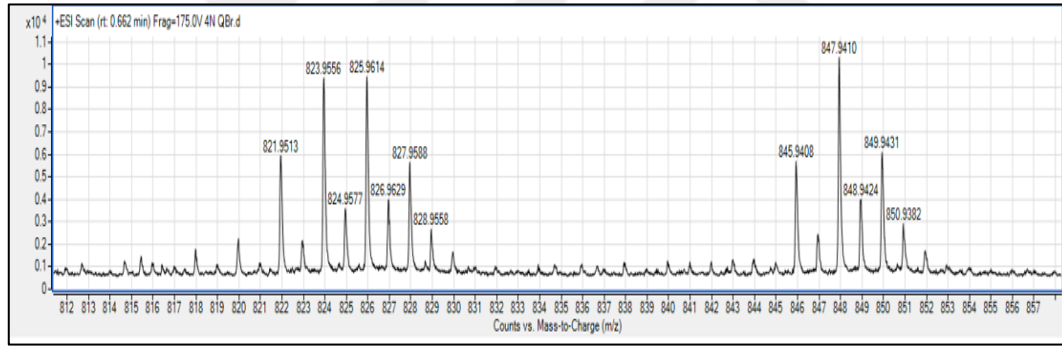
Şekil 215. 6o Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 216. 6o Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

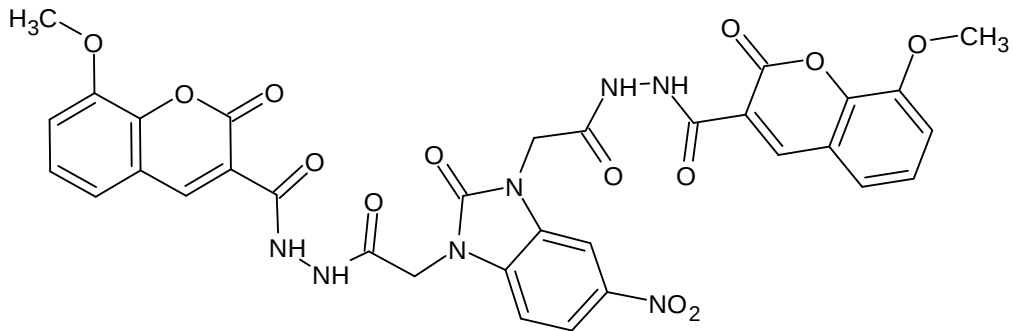


Şekil 217. 6o Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



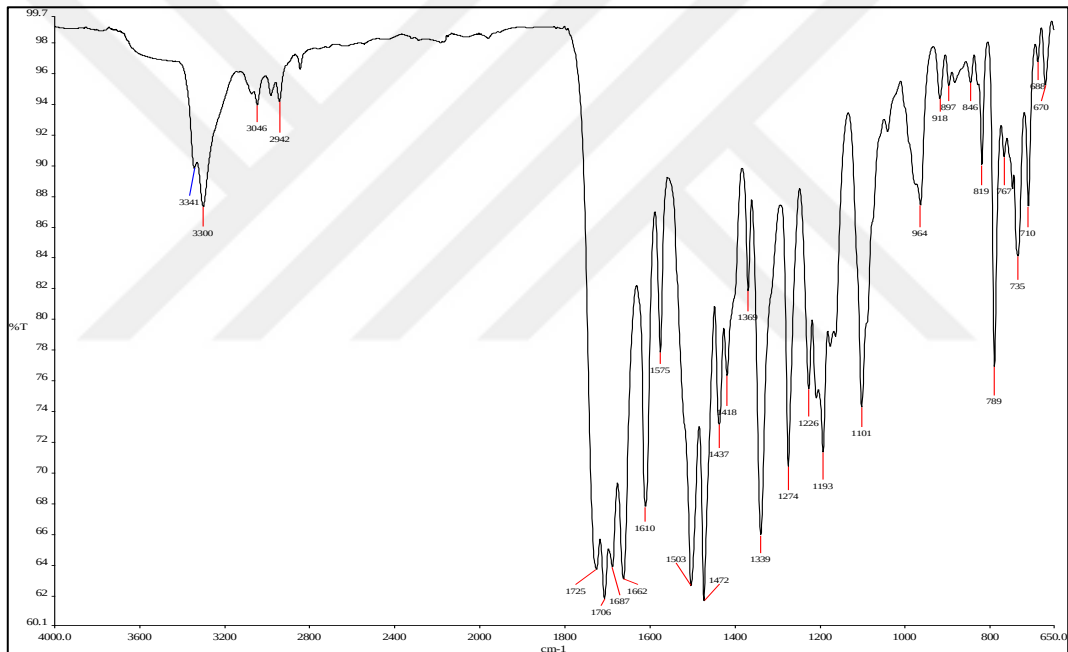
Şekil 218. 6o Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

6p Bileşiğine ait spektrum verileri

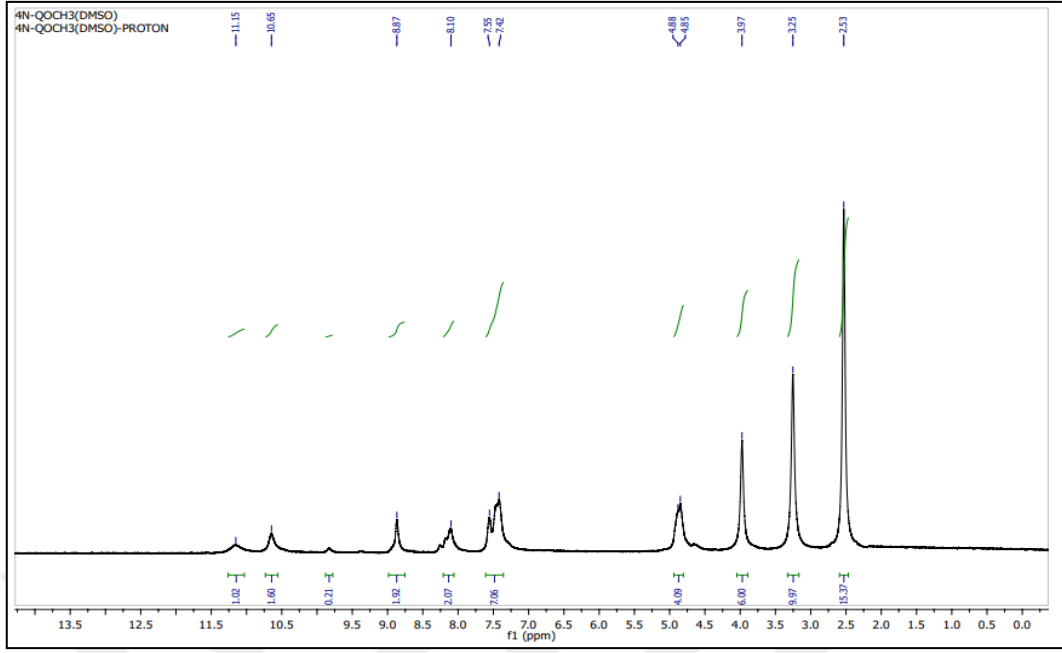


Şekil 219. 6p Bileşiğinin yapısı

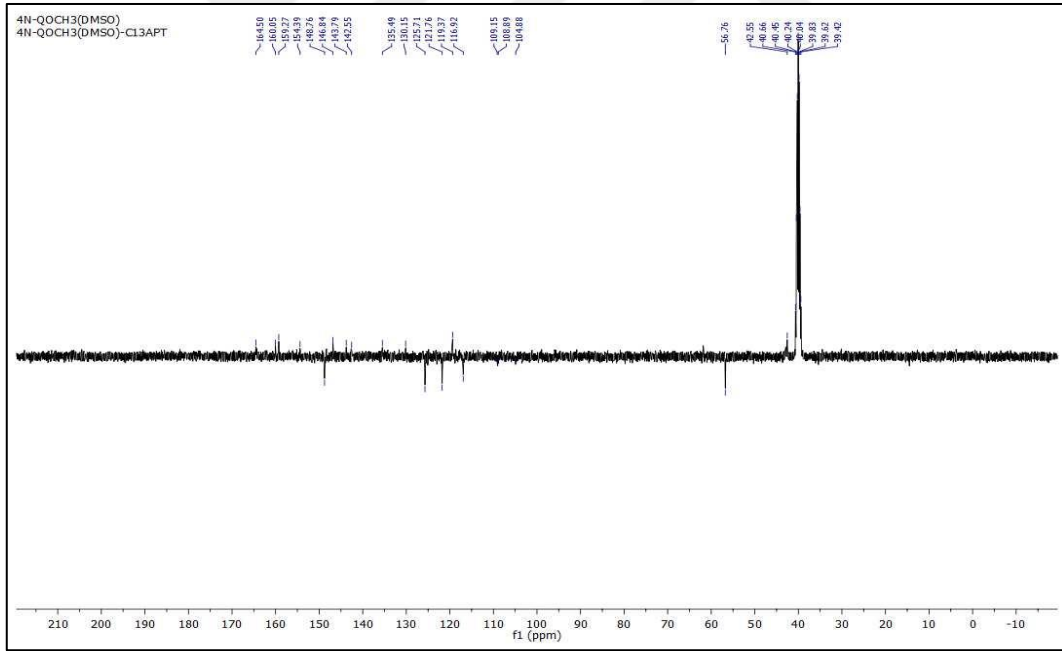
IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3341, 3300 (NH), 1725, 1706, 1687, 1662 (C=O), 1503, 1339 (NO₂), 1193 (C-O). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 3.97 (6H, s, OCH₃), 4.85 (2H, bs, NCH₂), 4.88 (2H, bs, NCH₂), 7.42-7.55 (7H, bsm, ArH), 8.10-8.27 (2H, m, ArH), 8.87 (2H, s, H-4 kumarin), 10.65 (2H, s, NH), 9.83, 11.15 (2H, bs, bs, NH). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 42.55 (NCH₂), 56.76 (OCH₃), 104.88, 108.89, 109.15, 116.92, 119.37, 121.76, 125.71, 130.15, 135.49, 142.55, 143.79 (Ar-C), 146.84 (kumarin C-3), 148.76 (kumarin C-4), 154.39 (C=O, benzimidazolone), 159.27 (C=O), 160.05 (C=O, kumarin C-2), 164.50 (C=O). TOF-MS, m/z : 728.1607 [M+H]⁺, 750.1408 [M+Na]⁺.



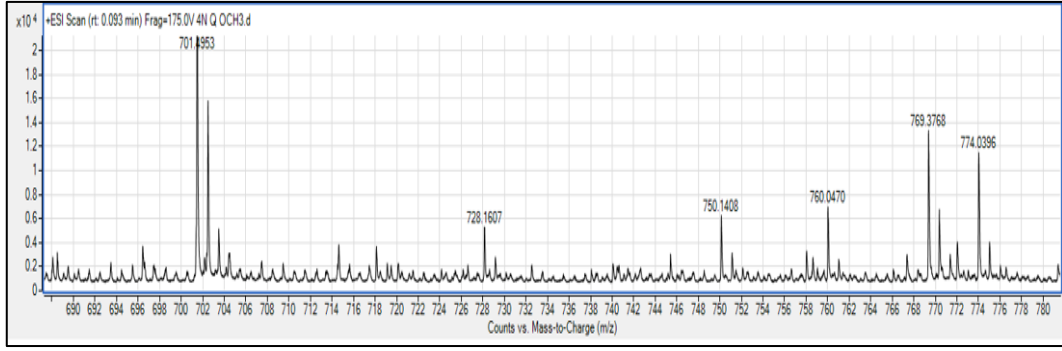
142



Şekil 221. 6p Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

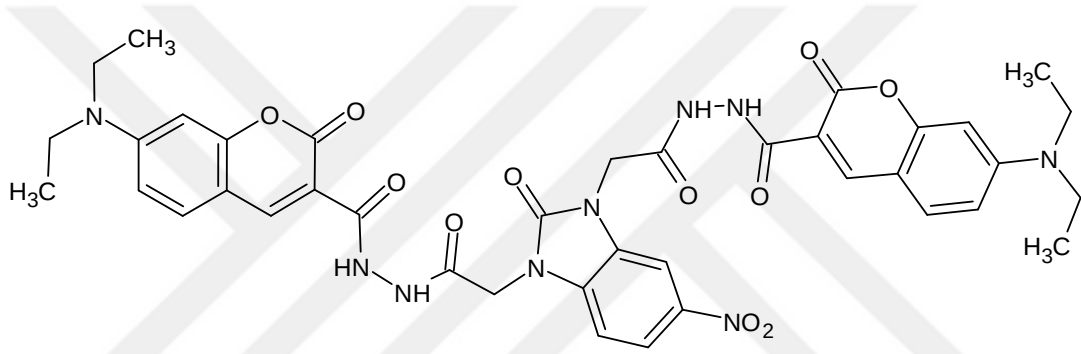


Şekil 222. 6p Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 223. 6p Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

6r Bileşiğine ait spektrum verileri

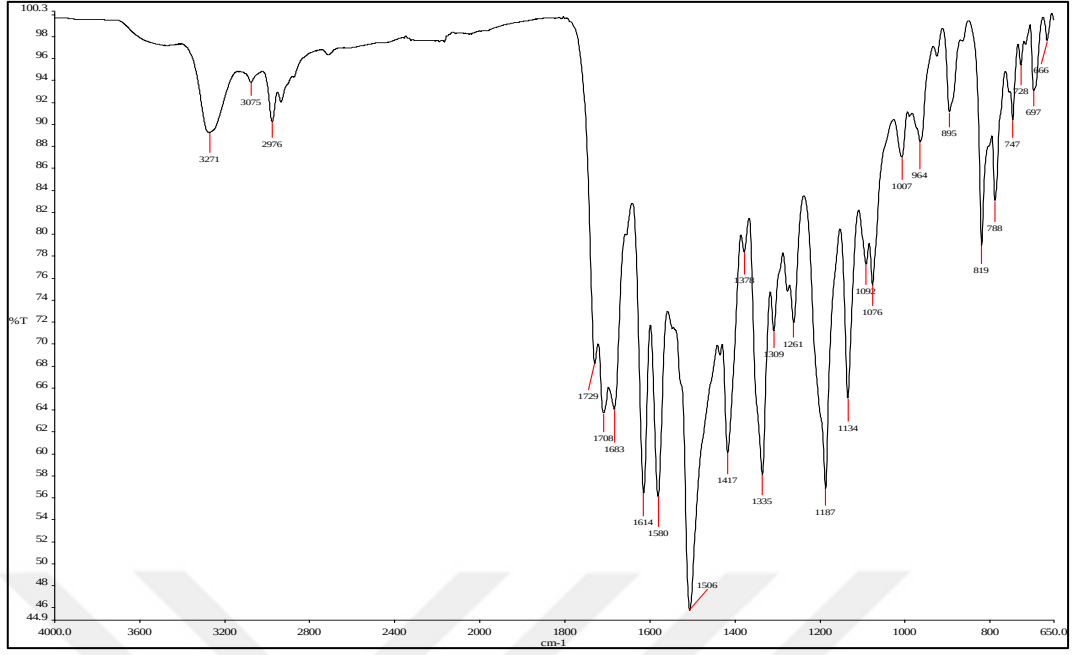


Şekil 224. 6r Bileşiğinin yapısı

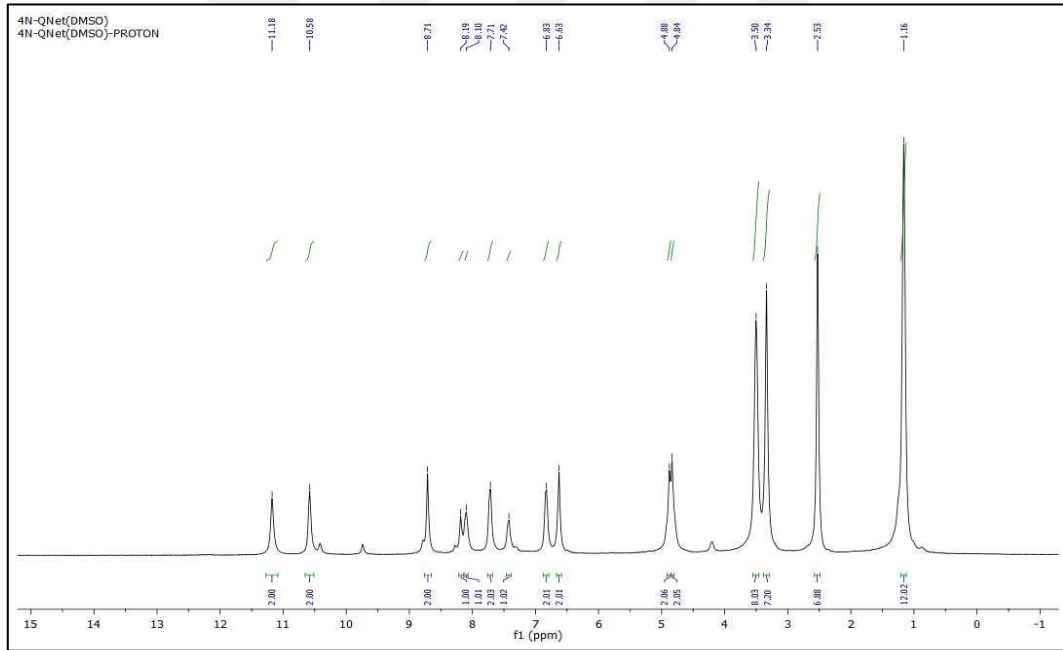
Kapalı formülü: $C_{39}H_{39}N_9O_{11}$, molekül ağırlığı: 809.78 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3271 (NH), 1729, 1708, 1683 (C=O), 1506, 1335 (NO_2), 1187 (C-O).

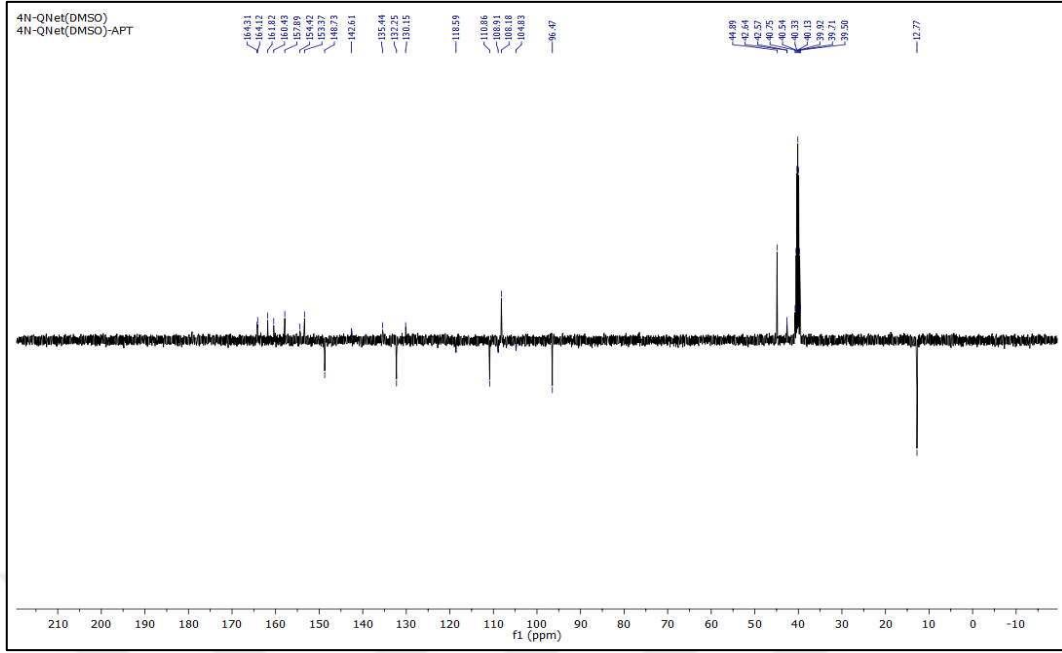
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 1.16 (12H, s, CH_3), 3.50 (8H, s, CH_2), 4.84 (2H, s, NCH_2), 4.88 (2H, s, NCH_2), 6.63 (2H, s, ArH), 6.83 (2H, s, ArH), 7.42 (1H, s, ArH), 7.71 (2H, s, ArH), 8.10 (1H, s, ArH), 8.19 (1H, s, ArH), 8.71 (2H, s, H-4 kumarin), 10.58 (2H, s, NH), 11.18 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 12.77 (CH_3), 42.57, 42.64 (NCH_2), 44.89 (CH_2), 96.47, 104.83, 108.18, 108.91, 110.86, 118.59, 130.15, 132.25, 135.44, 142.61 (Ar-C), 148.73 (kumarin C-4), 153.37 (kumarin C-3), 154.42 (C=O, benzimidazolon), 157.89 (C=O), 160.43 (C=O, kumarin C-2), 161.82, 164.12, 164.31 (C=O). TOF-MS, m/z : 810.4101 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 832.2614 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



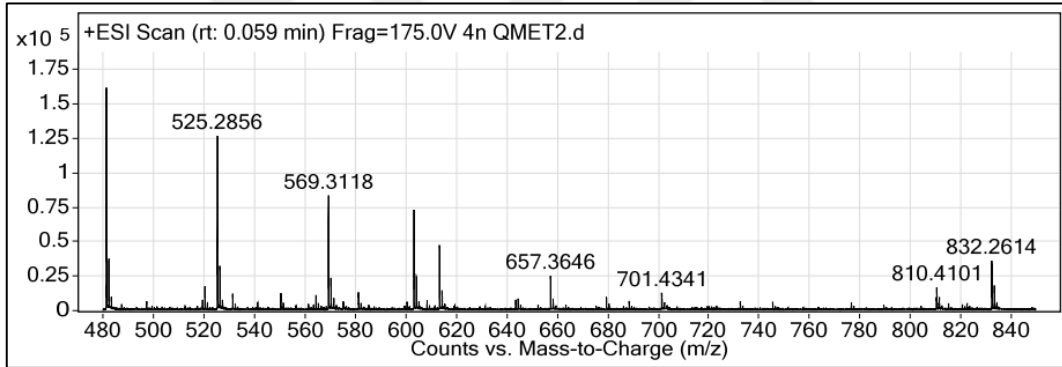
Şekil 225. 6r Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 226. 6r Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

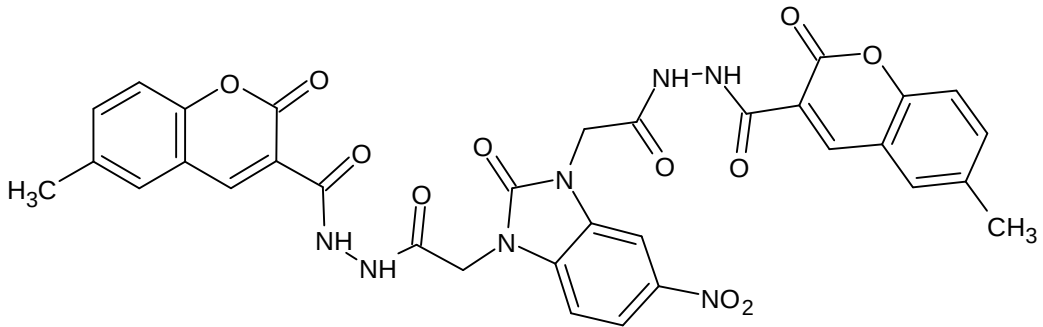


Şekil 227. 6r Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 228. 6r Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

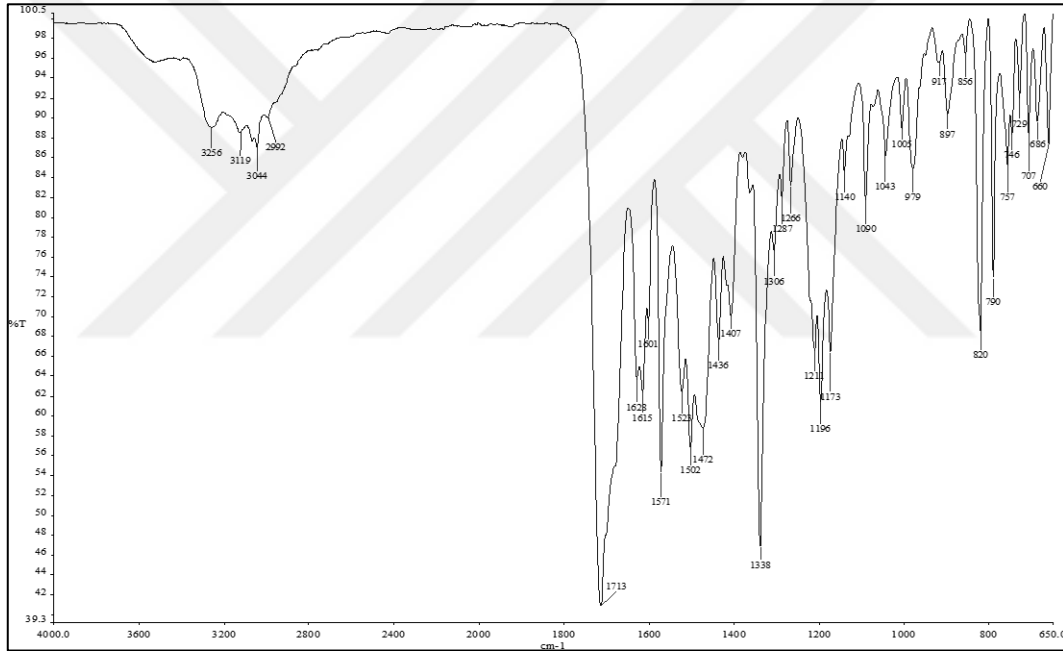
6s Bileşiğine ait spektrum verileri



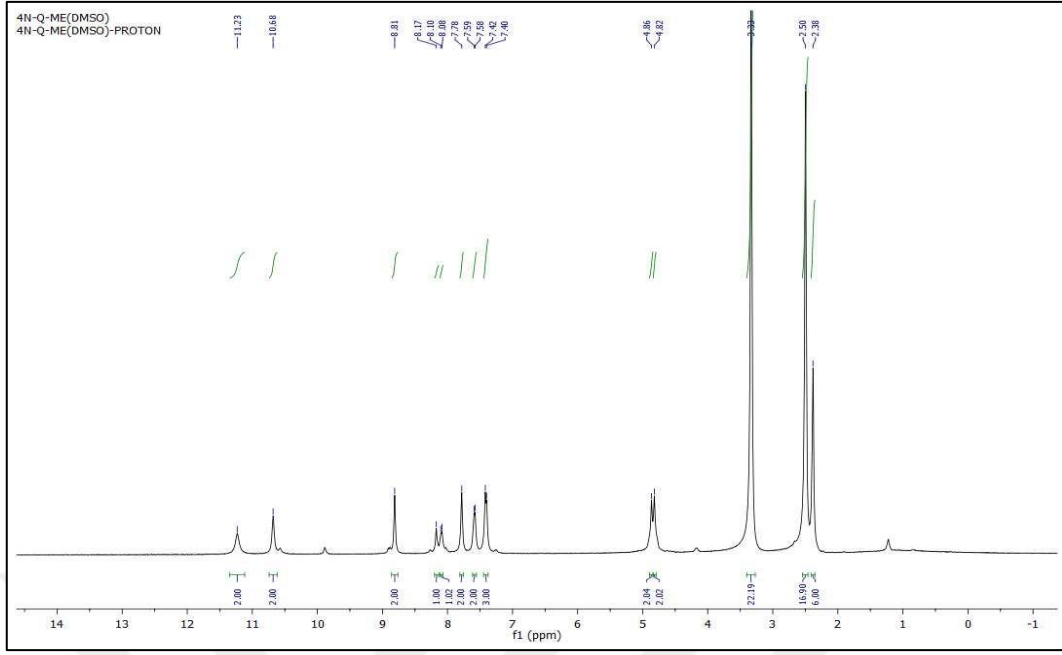
Şekil 229. 6s Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{33}H_{25}N_7O_{11}$, molekül ağırlığı: 695.59 g/mol

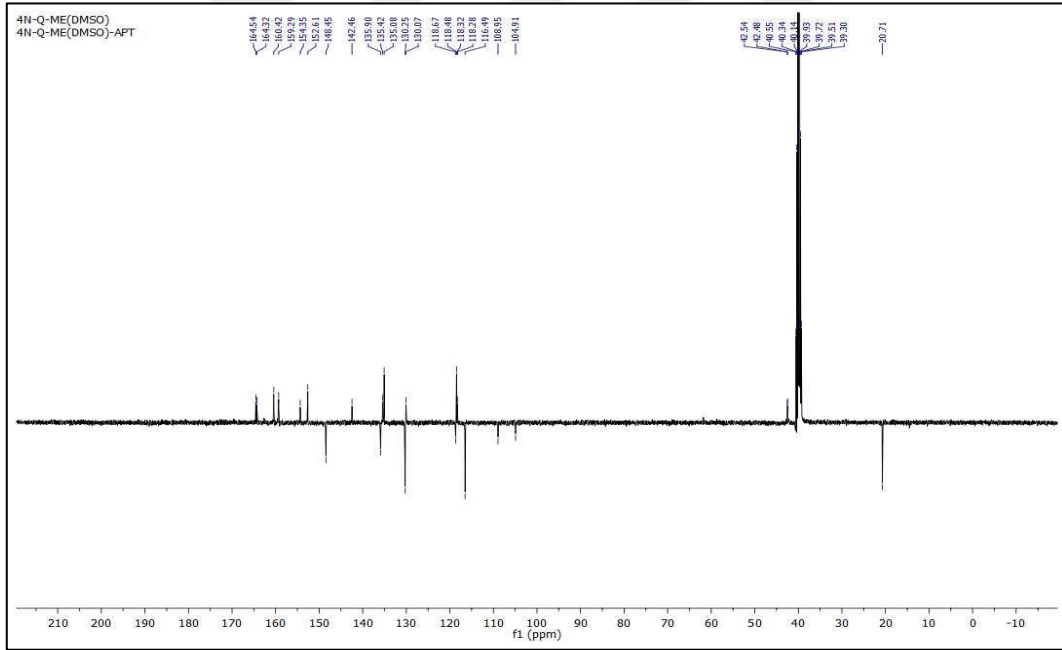
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3256, 3119 (NH), 1713 (C=O), 1502, 1338 (NO_2), 1196 (C-O). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.38 (6H, s, CH_3), 4.82 (2H, s, NCH_2), 4.86 (2H, s, NCH_2), 7.41 (3H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.59 (2H, d, $J = 4$ Hz, ArH), 7.78 (2H, s, ArH), 8.09 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.17 (1H, s, ArH), 8.81 (2H, s, H-4 kumarin), 10.68 (2H, s, NH), 11.23 (2H, s, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 20.71 (CH_3), 42.48, 42.54 (NCH_2), 104.91, 108.95, 116.49, 118.28, 118.32, 118.48, 118.67, 130.07, 130.25, 135.08, 135.42, 135.90, 142.46 (Ar-C), 148.45 (kumarin C-4), 152.61 (kumarin C-3), 154.35 (C=O, benzimidazolon), 159.29 (C=O), 160.42 (C=O, kumarin C-2), 164.32, 164.54 (C=O). TOF-MS, m/z : 696.1580 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 718.1468 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



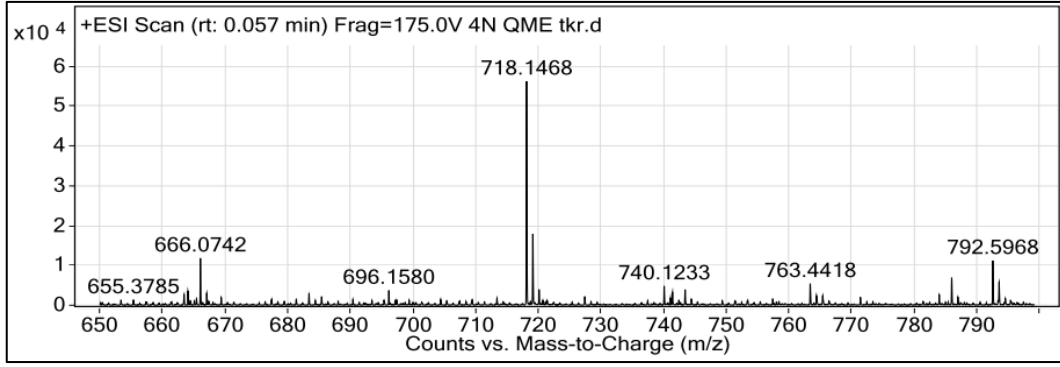
Şekil 230. 6s Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 231. 6s Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

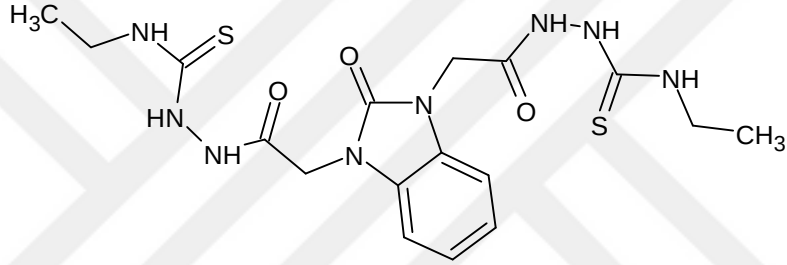


Şekil 232. 6s Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 233. 6s Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

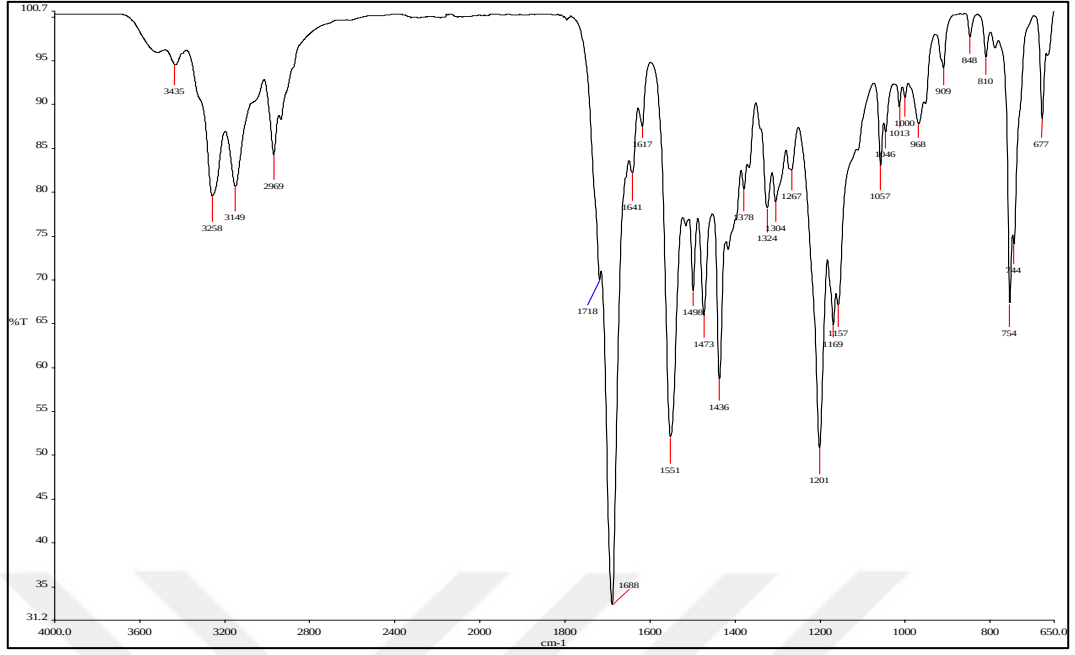
7a Bileşiğine ait spektrum verileri



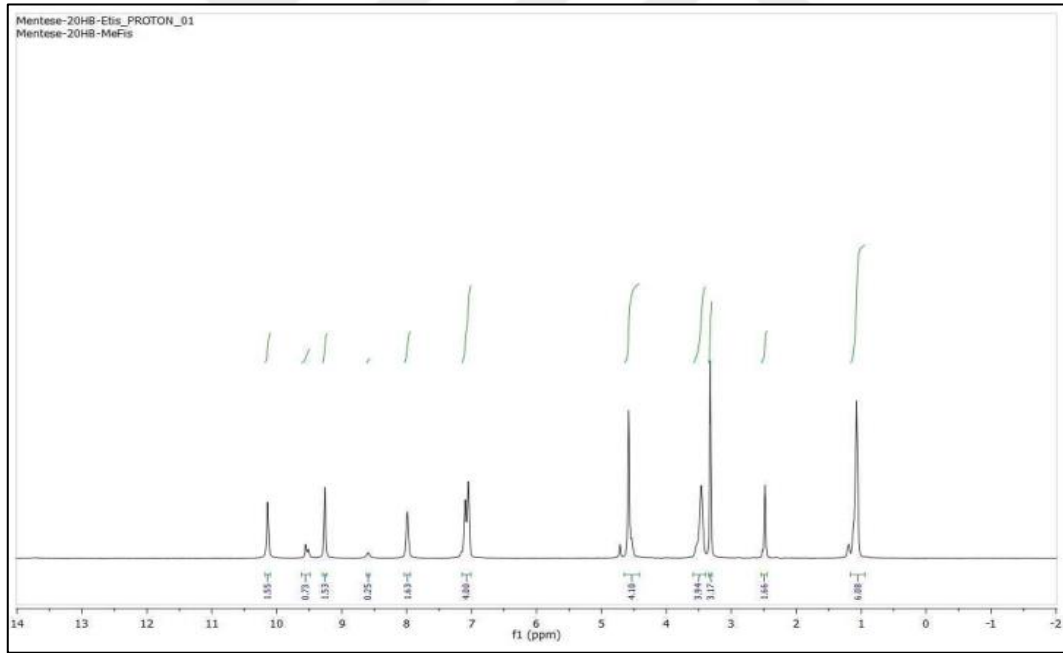
Şekil 234. 7a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{24}N_8O_3S_2$, molekül ağırlığı: 452.55 g/mol

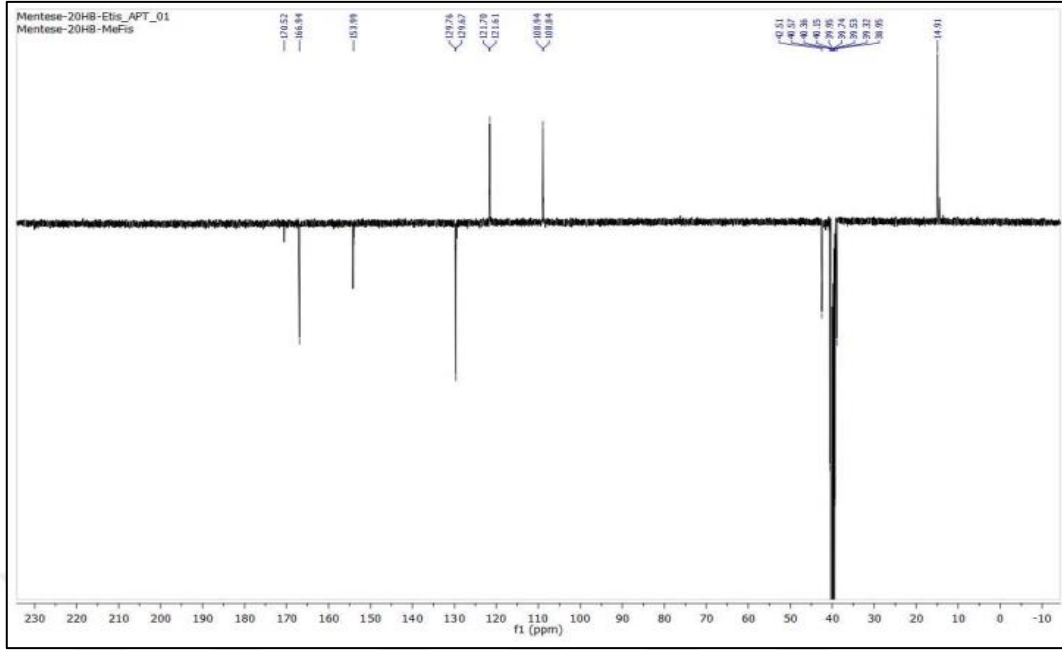
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3258, 3149 (NH), 1718, 1688 (C=O), 1201 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 1.07 (6H, bs, CH_3), 3.46 (4H, bs, NHCH_2), 4.55 (4H, s, NCH_2), 7.05-7.10 (4H, m, ArH), 7.99 (2H, s, NH), 9.26 (2H, s, NH), 10.14 (2H, s, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14.91 (CH_3), 38.95 (NHCH_2), 42.51 (NCH_2), 108.84, 108.94, 121.61, 121.70, 129.67, 129.76 (Ar-C), 153.99 (C=O, benzimidazolon), 166.94 (C=O), 170.53 (C=S). LC-MS, m/z : 452.84 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 474.61 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



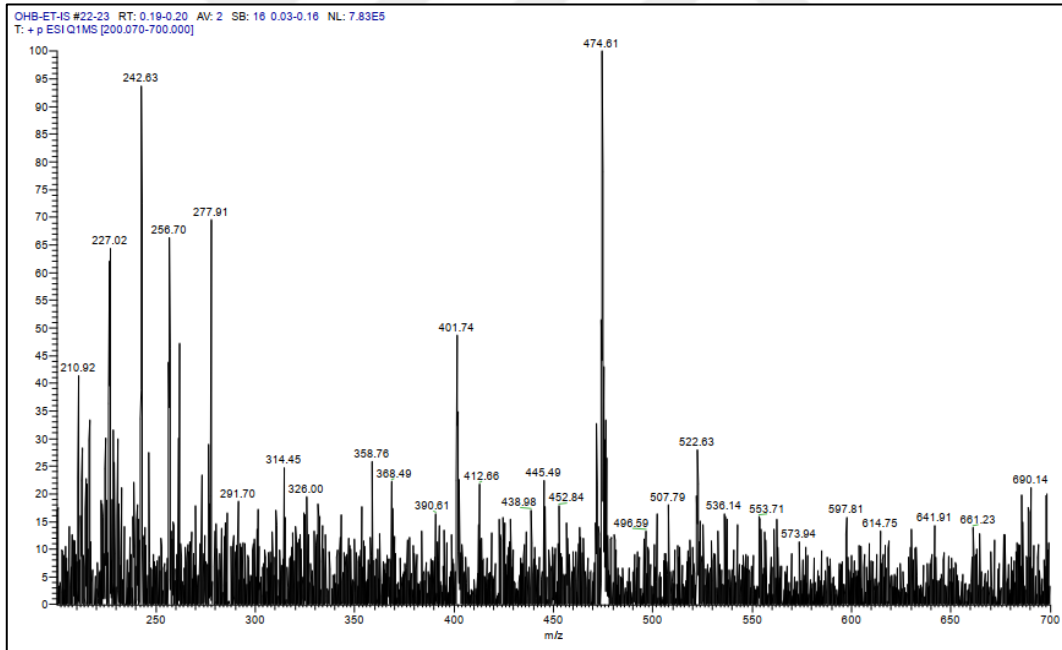
Şekil 235. 7a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 236. 7a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

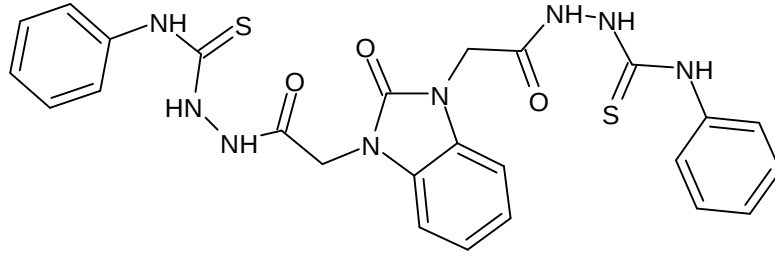


Şekil 237. 7a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 238. 7a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

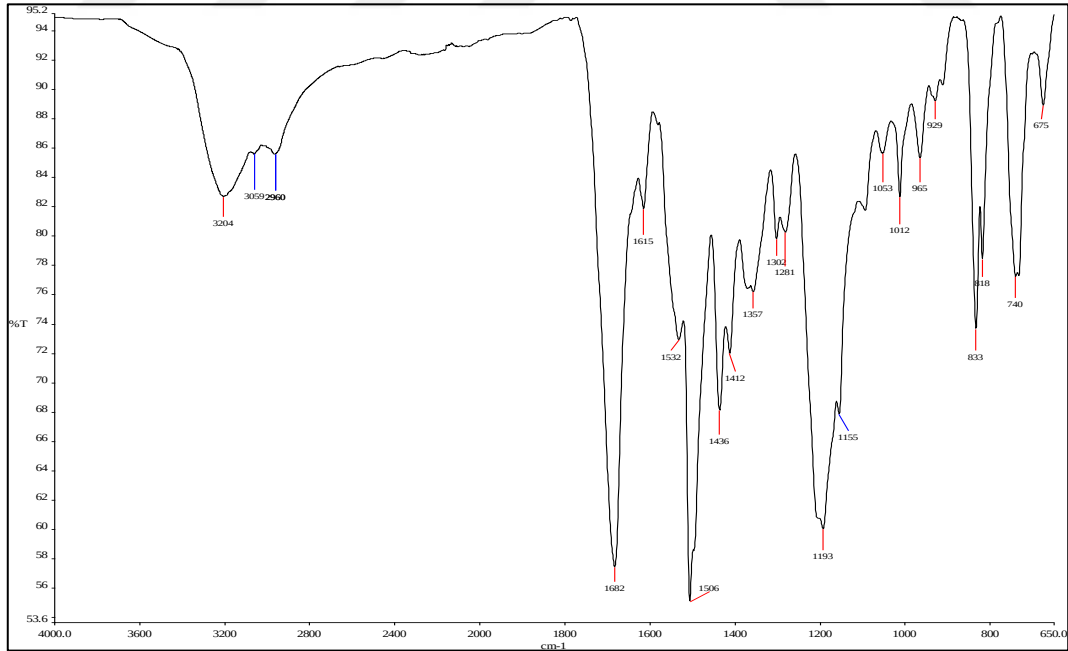
7b Bileşiğine ait spektrum verileri



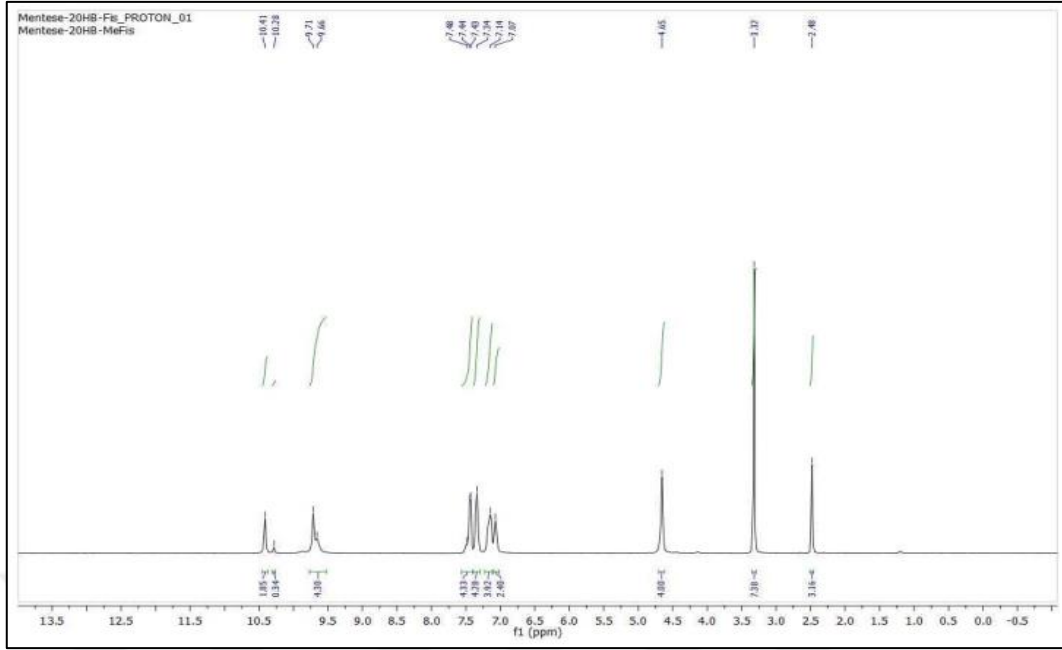
Şekil 239. 7b Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{24}N_8O_3S_2$, molekül ağırlığı: 548.63 g/mol

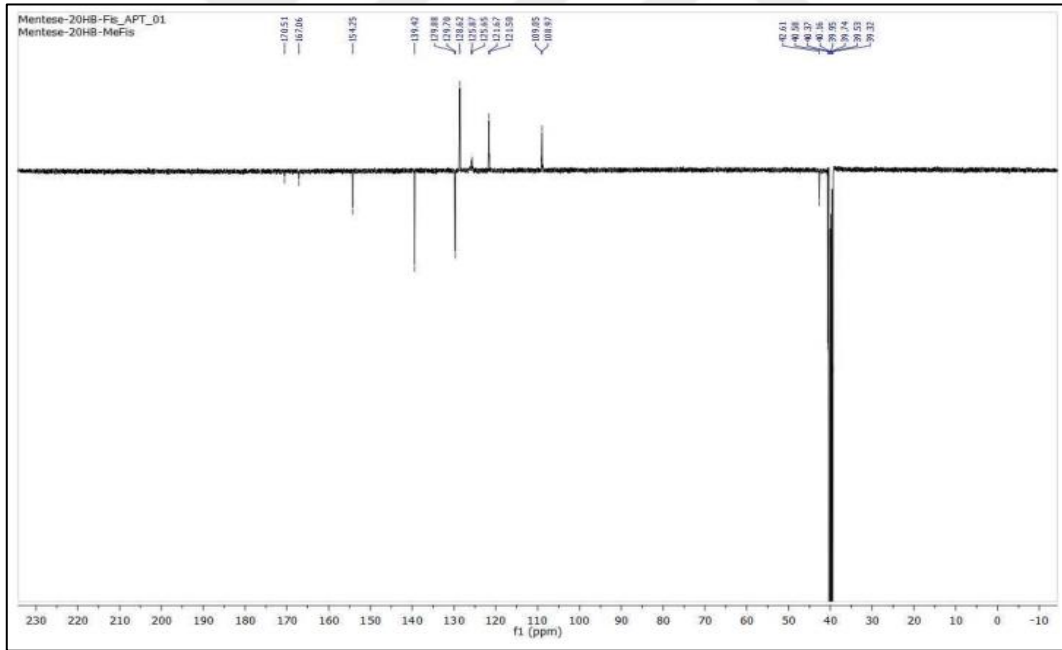
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3204 (NH), 1682 (C=O), 1193 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 4.65 (4H, s, NCH_2), 7.07-7.14 (6H, m, ArH), 7.43-7.48 (8H, m, ArH), 9.71 (4H, bs, NH), 10.41 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 42.61 (NCH_2), 108.97, 109.05, 121.50, 121.67, 125.65, 125.86, 128.62, 129.70, 129.88, 139.42 (Ar-C), 154.25 (C=O, benzimidazolon), 167.06 (C=O), 170.51 (C=S). LC-MS, m/z : 549.07 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



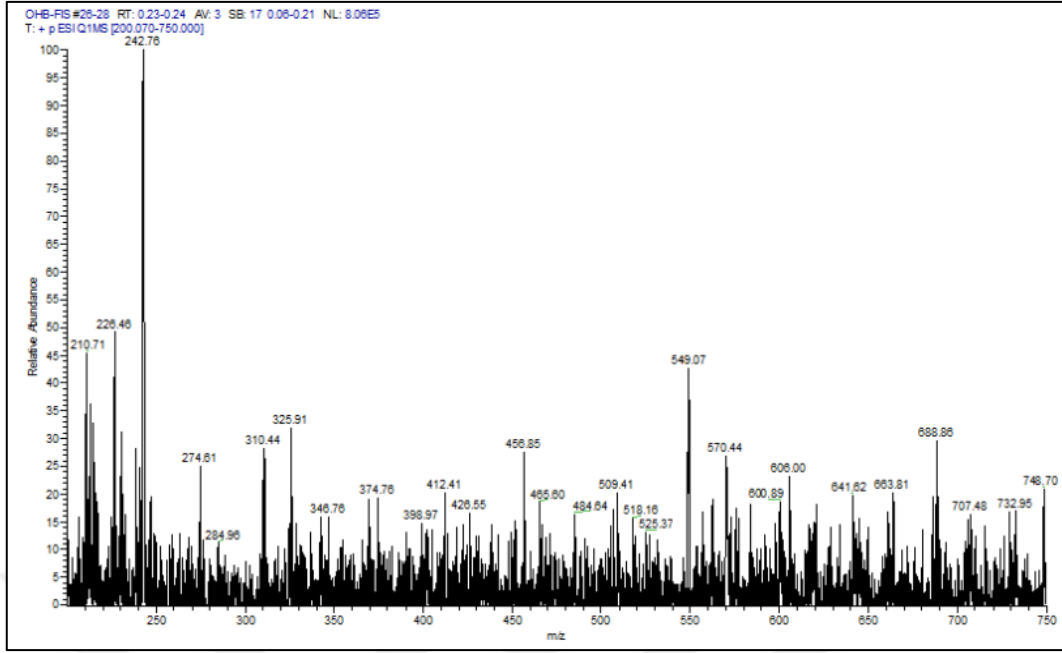
Şekil 240. 7b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 241. 7b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

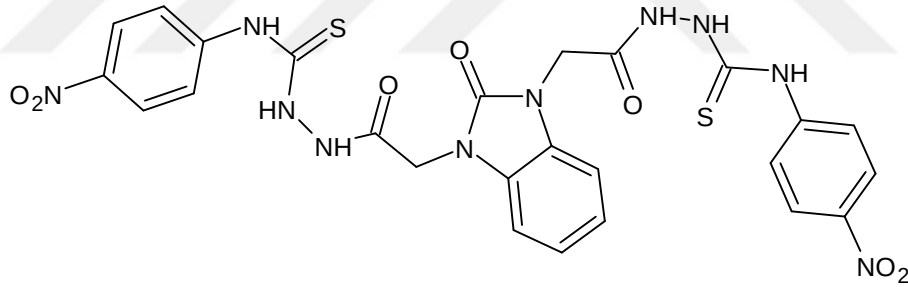


Şekil 242. 7b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 243. 7b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

7c Bileşiğine ait spektrum verileri



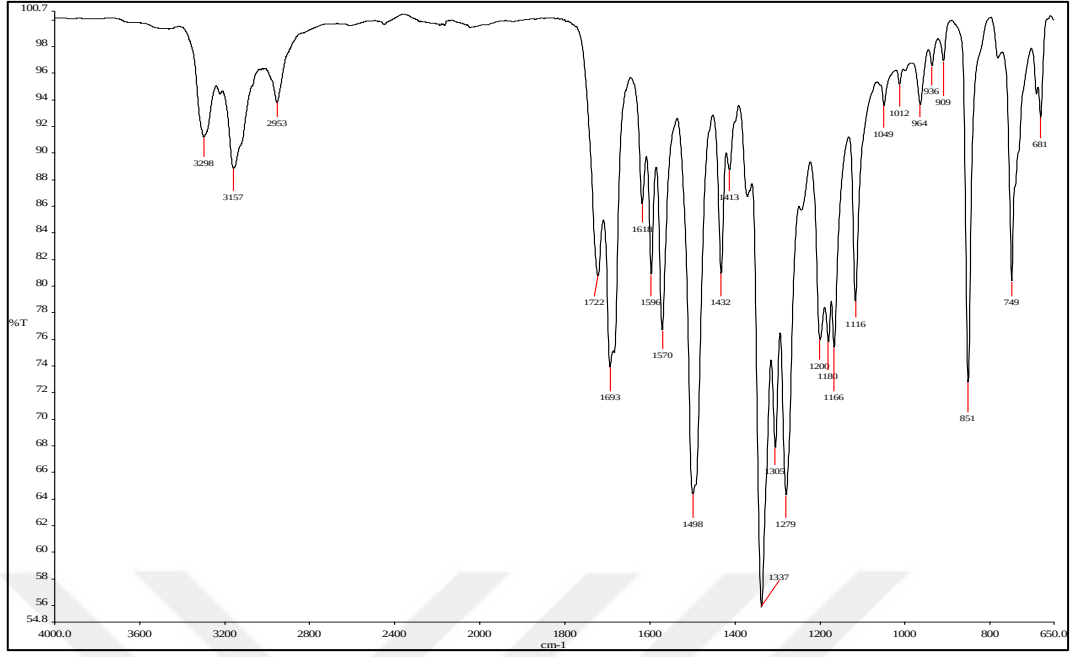
Şekil 244. 7c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{22}N_{10}O_7S_2$, molekül ağırlığı: 638.63 g/mol

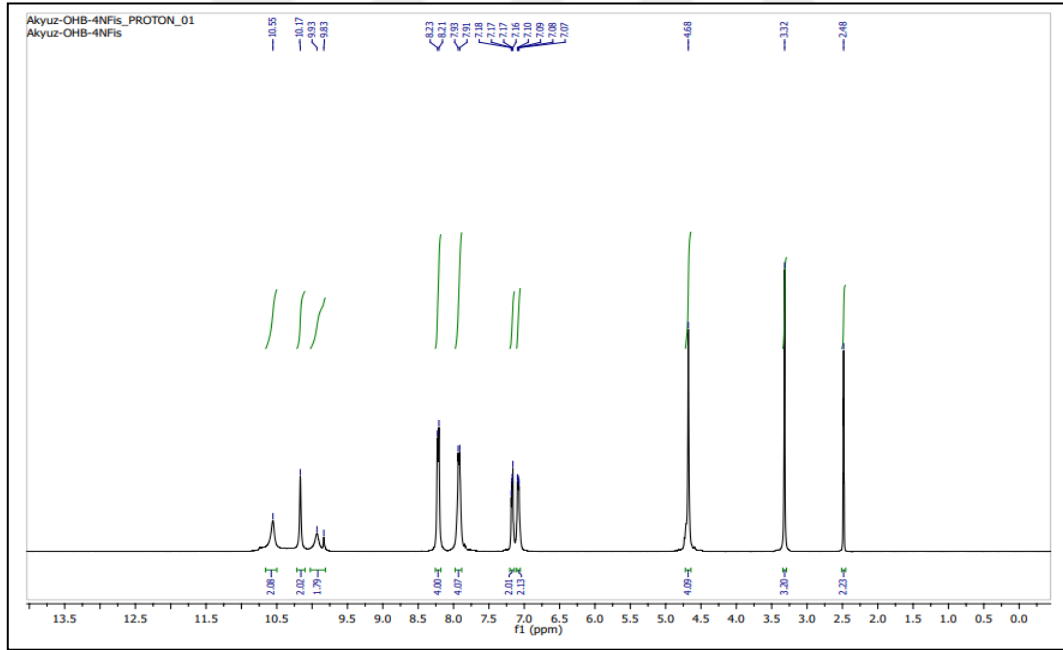
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3298, 3157 (NH), 1722, 1693 (C=O), 1498, 1337 (NO₂), 1200 (C=S).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 4.68 (4H, s, NCH₂), 7.07-7.10 (2H, q, *J* = 4 Hz, ArH), 7.16-7.18 (2H, q, *J* = 4 Hz, ArH), 7.92 (4H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 8.22 (4H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 9.83 ve 9.93 (2H, s, bs, NH), 10.17 (2H, s, NH), 10.55 (2H, bs, NH).

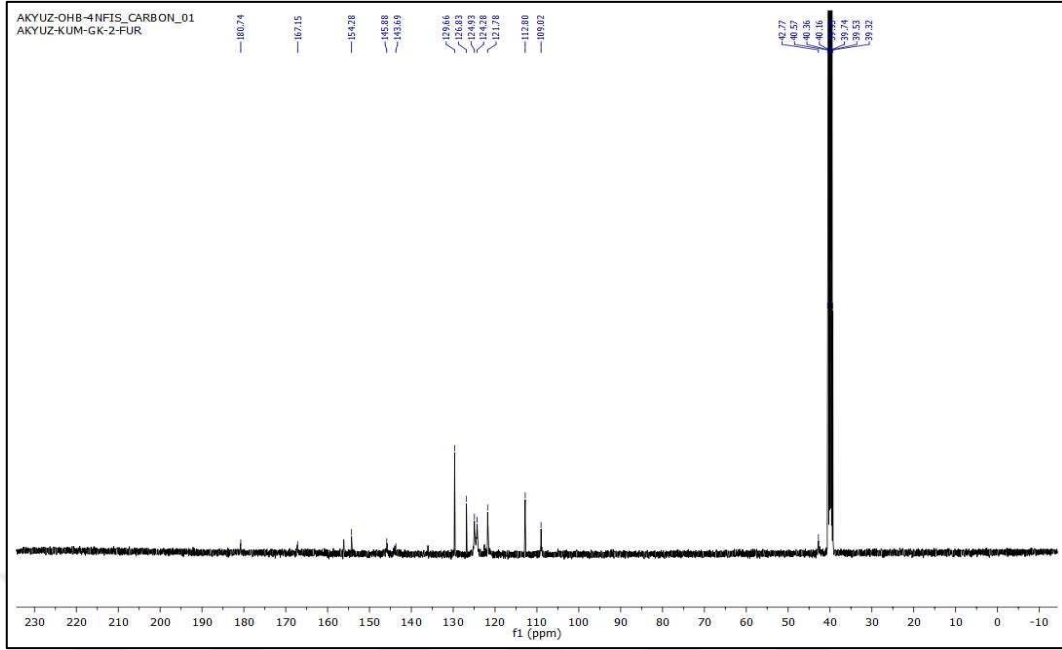
¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 42.77 (NCH₂), 109.02, 112.80, 121.78, 124.28, 124.93, 126.83, 129.66, 143.69, 145.88 (Ar-C), 154.28 (C=O, benzimidazolon), 167.15 (C=O), 180.74 (C=S). TOF-MS, *m/z*: 639.1196 [M+H]⁺, 661.1014 [M+Na]⁺.



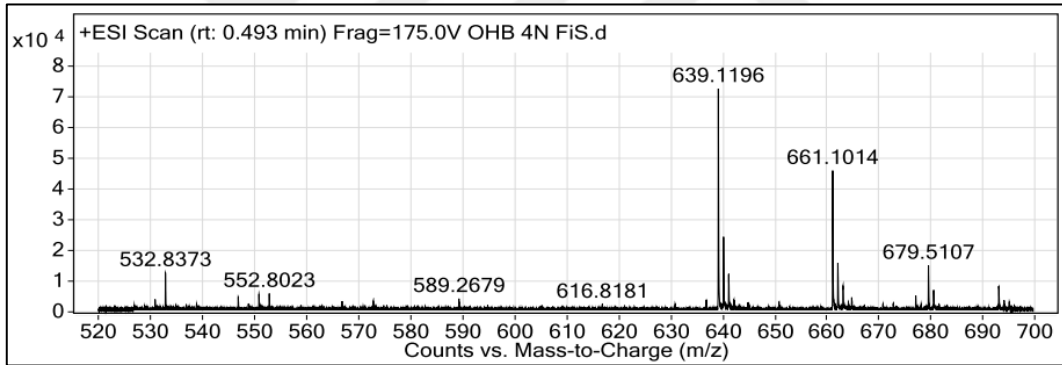
Şekil 245. 7c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 246. 7c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

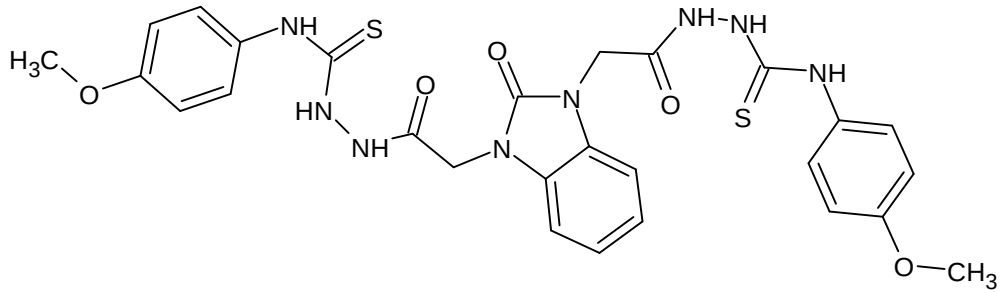


Şekil 247. 7c Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 248. 7c Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

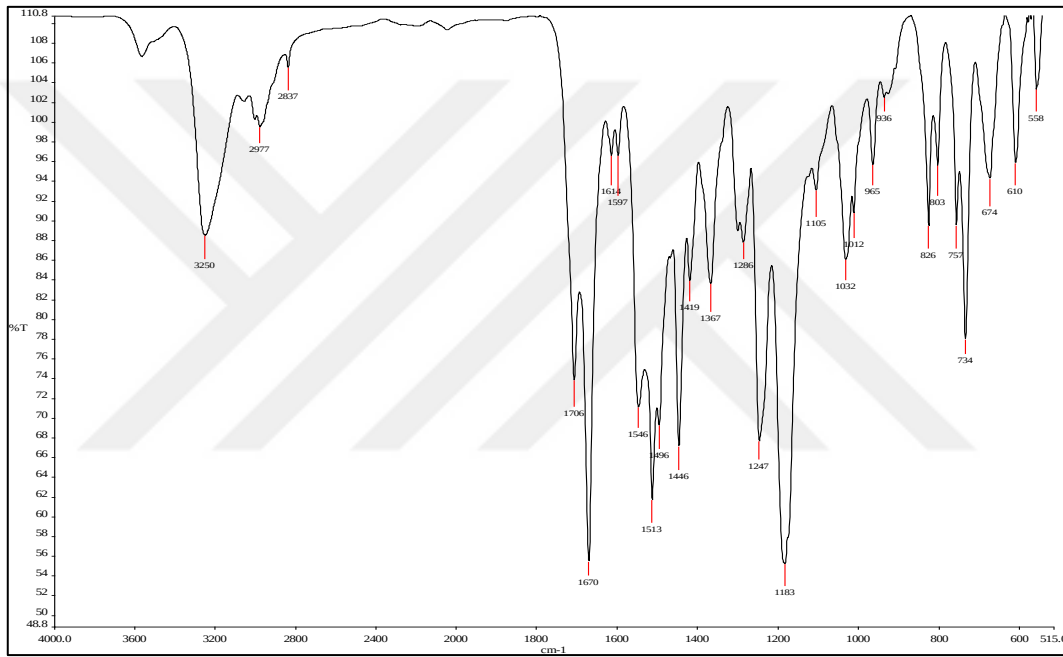
7d Bileşiğine ait spektrum verileri



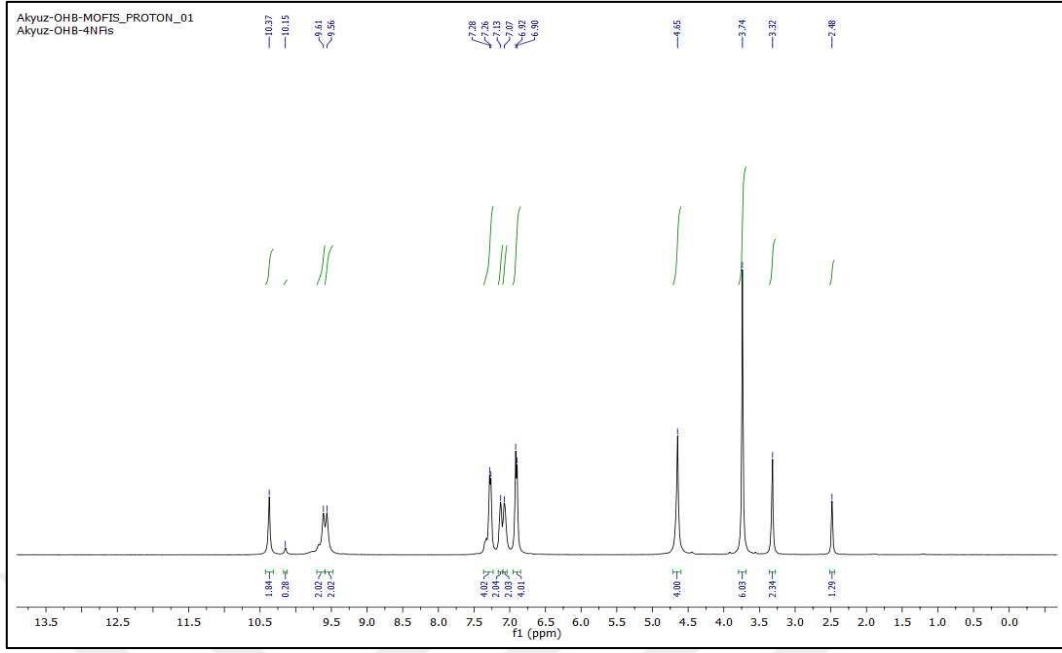
Şekil 249. 7d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{27}H_{28}N_8O_5S_2$, molekül ağırlığı: 608.69 g/mol

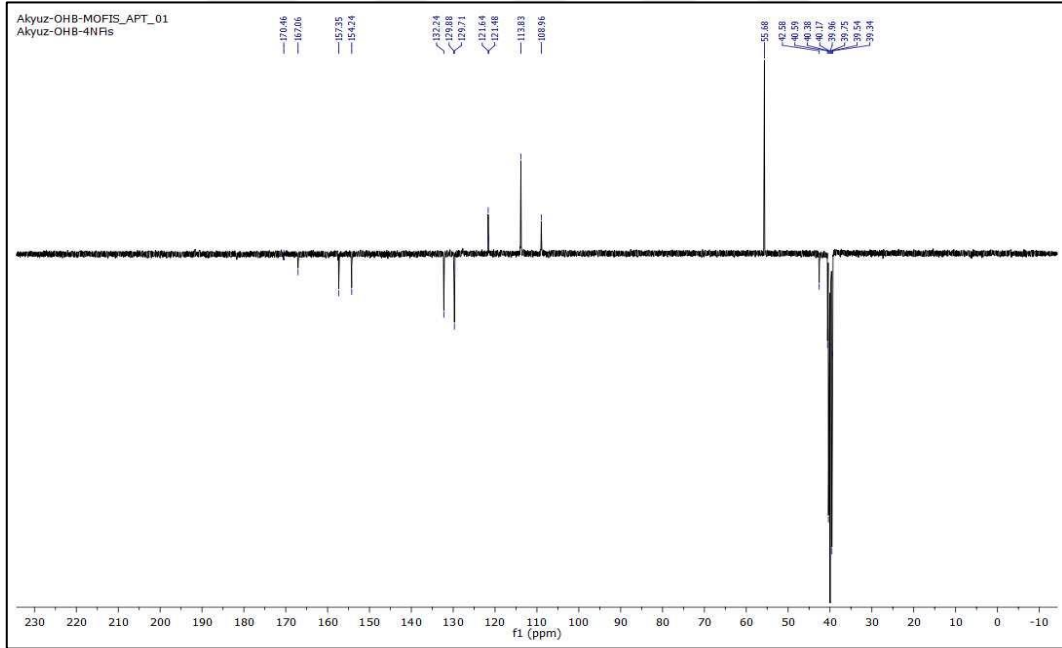
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3250 (NH), 1706, 1670 (C=O), 1247 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 3.74 (6H, s, OCH_3), 4.65 (4H, s, NCH_2), 6.91 (4H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.07 (2H, bs, ArH), 7.13 (2H, bs, ArH), 7.27 (4H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 9.56 (2H, bs, NH), 9.61 (2H, bs, NH), 10.15 ve 10.37 (2H, s, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 42.58 (NCH_2), 55.68 (OCH_3), 108.96, 113.83, 121.48, 121.64, 129.71, 129.88, 132.24 (Ar-C), 154.24 (C=O, benzimidazolon), 157.35 (C=O), 167.06 (C=O), 170.46 (C=S). TOF-MS, m/z : 609.1688 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 631.1517 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



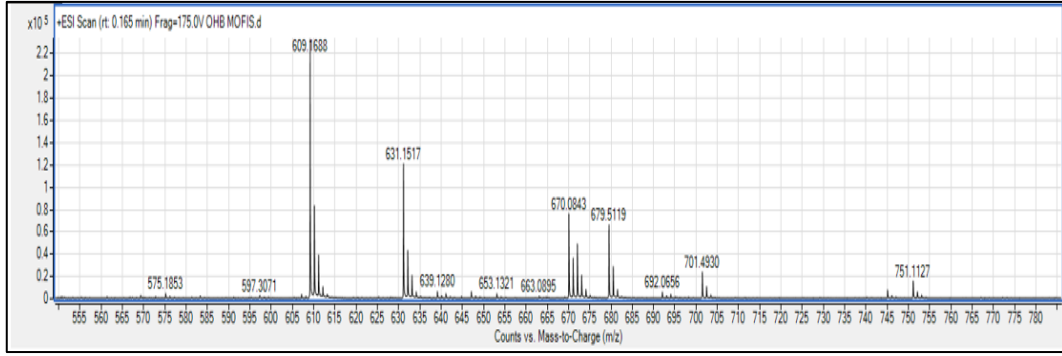
Şekil 250. 7d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 251. 7d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

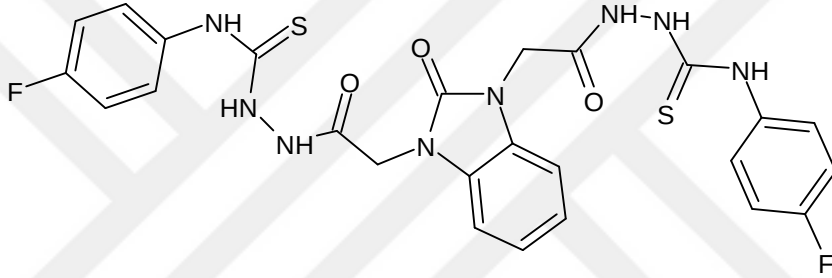


Şekil 252. 7d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 253. 7d Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

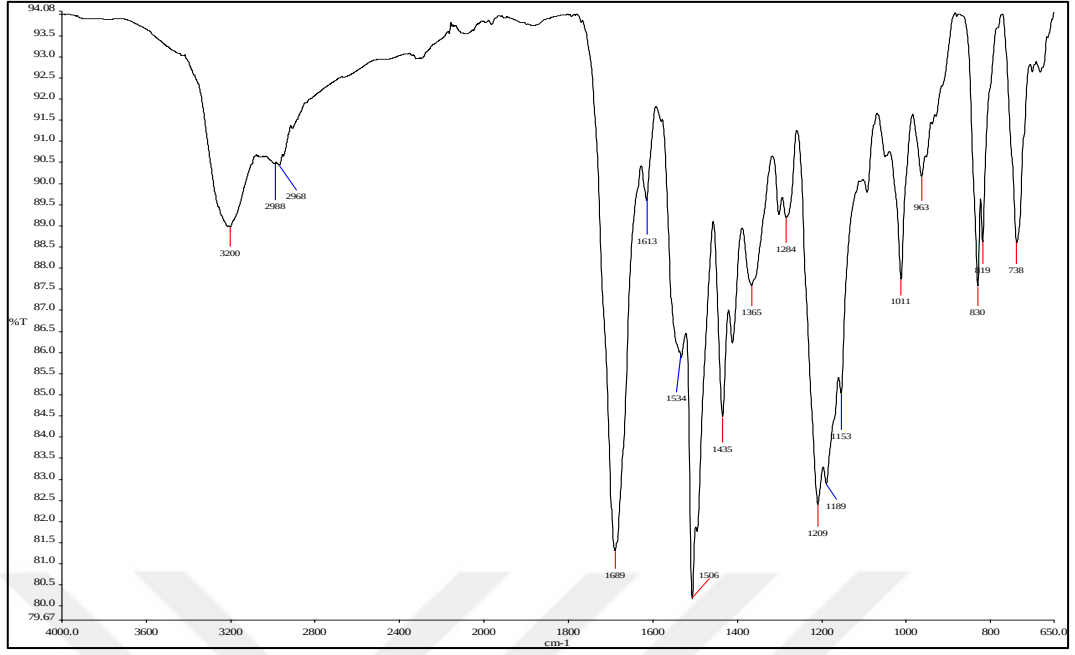
7e Bileşiğine ait spektrum verileri



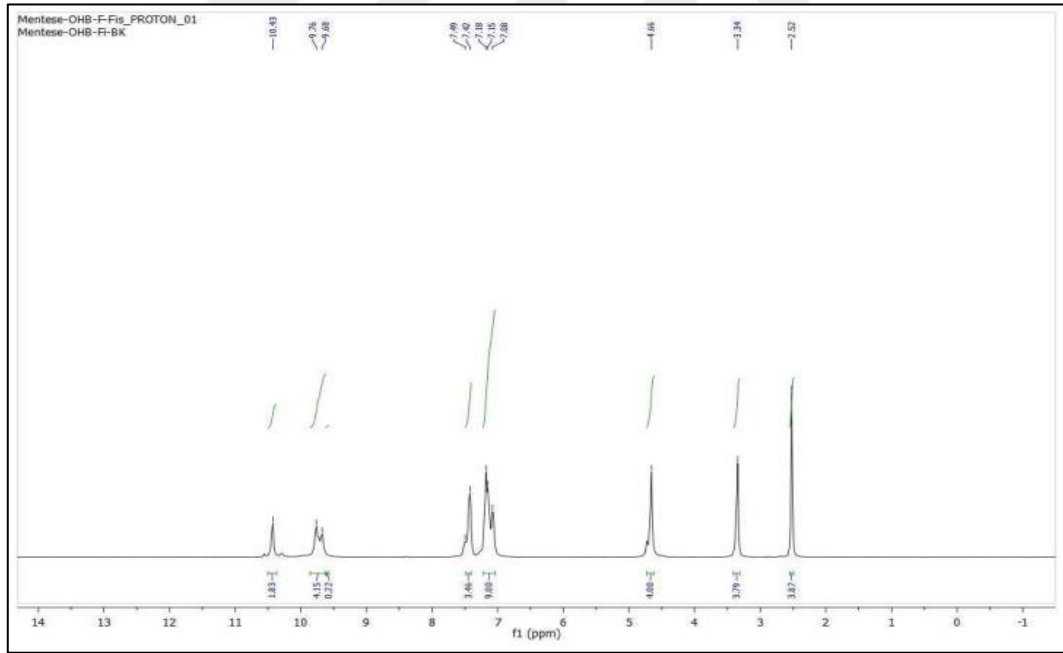
Şekil 254. 7e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{22}F_2N_8O_3S_2$, molekül ağırlığı: 584.62 g/mol

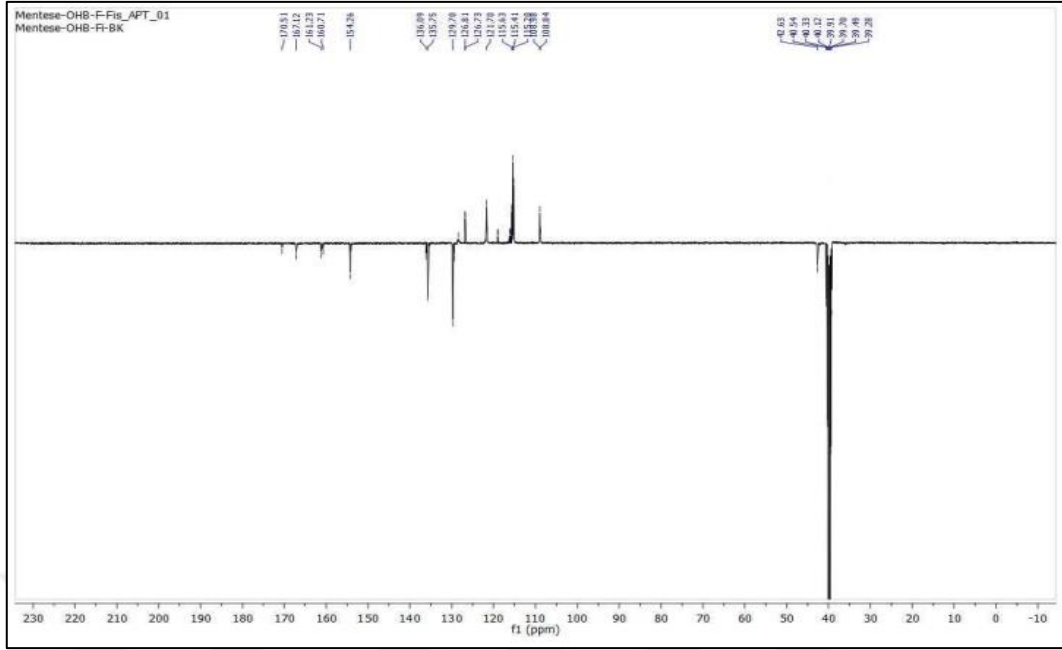
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3200 (NH), 1689 (C=O), 1209 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 4.66 (4H, s, NCH_2), 7.08-7.18 (9H, m, ArH), 7.42-7.49 (3H, m, ArH), 9.68 (2H, bs, NH), 9.76 (2H, s, NH), 10.43 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 42.63 (NCH_2), 108.84, 108.98, 115.20, 115.41, 115.63, 116.08 (d, $J_{\text{CF}} = 22$ Hz), 121.55, 121.70, 126.81, 126.73, 128.38, 129.43, 129.70, 135.75, 136.09 (Ar-C), 154.26 (C=O, benzimidazolone), 160.97 (C-F, $J_{\text{CF}} = 240$ Hz), 167.12 (C=O), 170.51 (C=S). LC-MS, m/z : 585.12 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



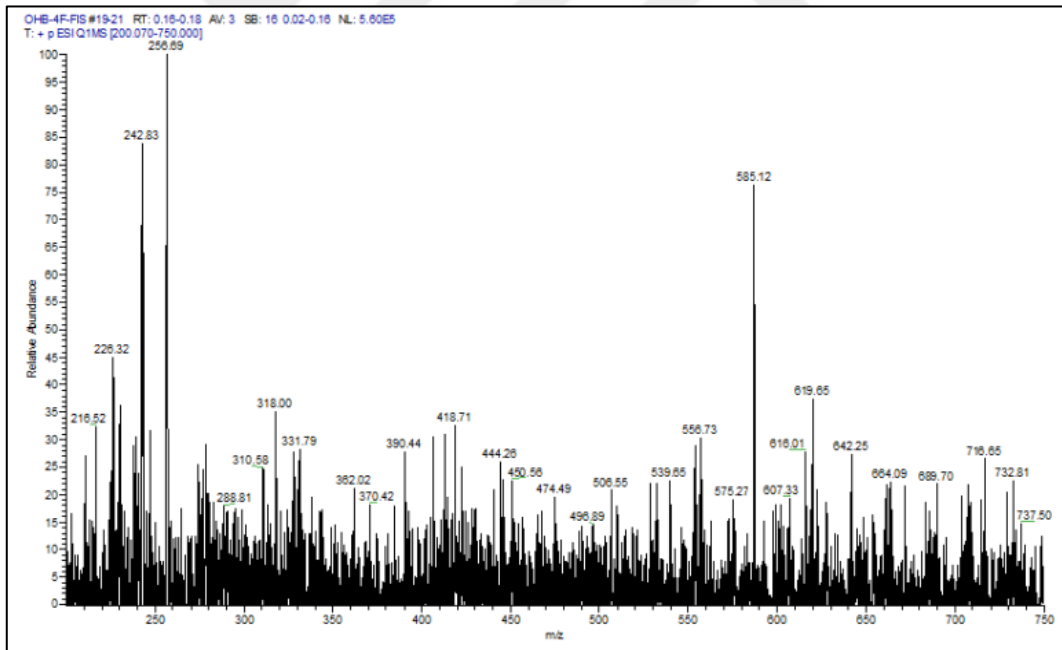
Şekil 255. 7e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 256. 7e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

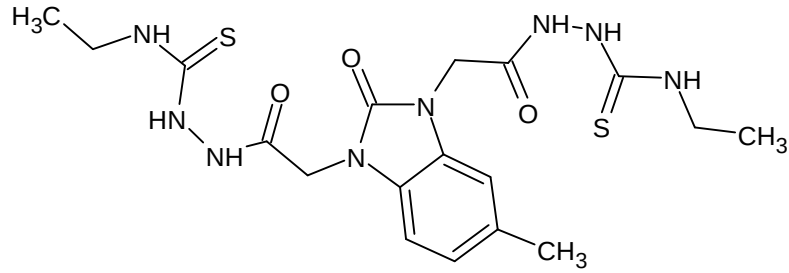


Şekil 257. 7e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 258. 7e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

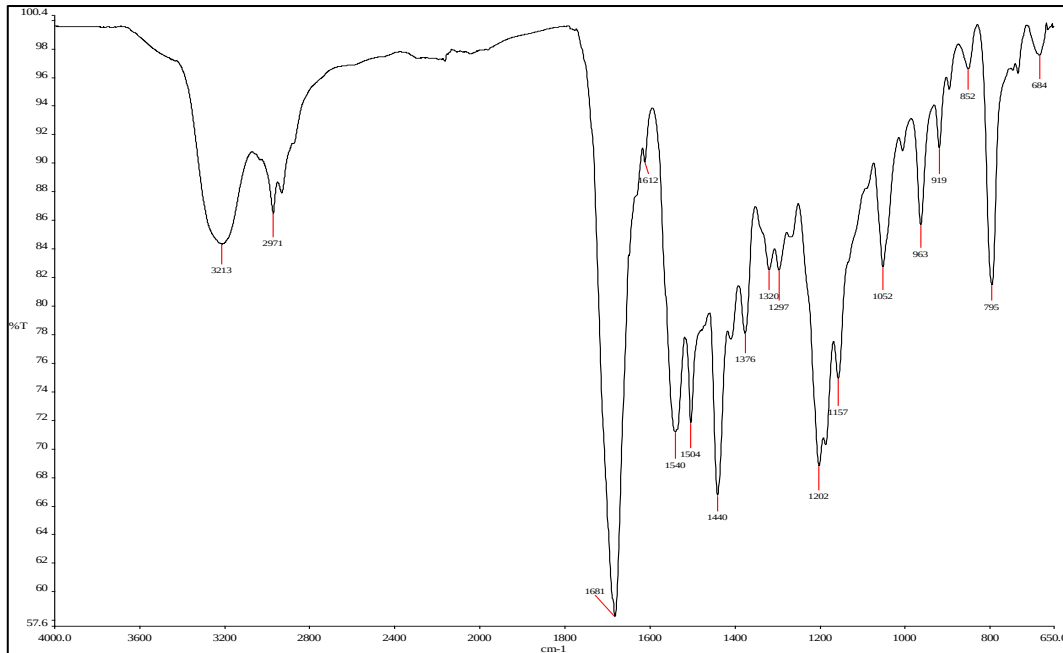
7f Bileşiğine ait spektrum verileri



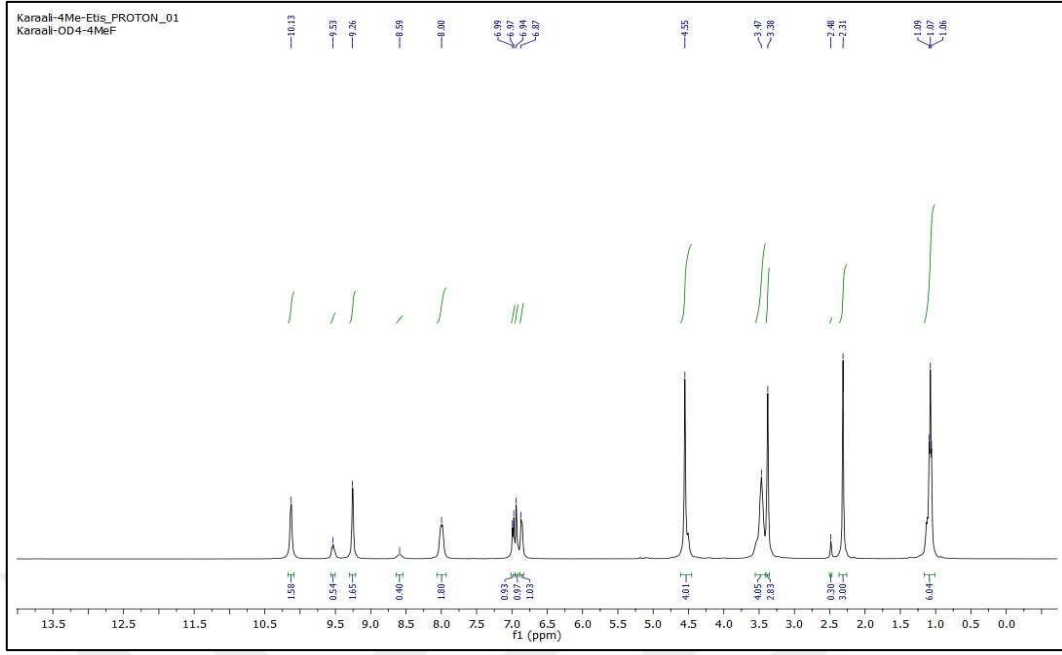
Şekil 259. 7f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{18}H_{26}N_8O_3S_2$, molekül ağırlığı: 466.58 g/mol

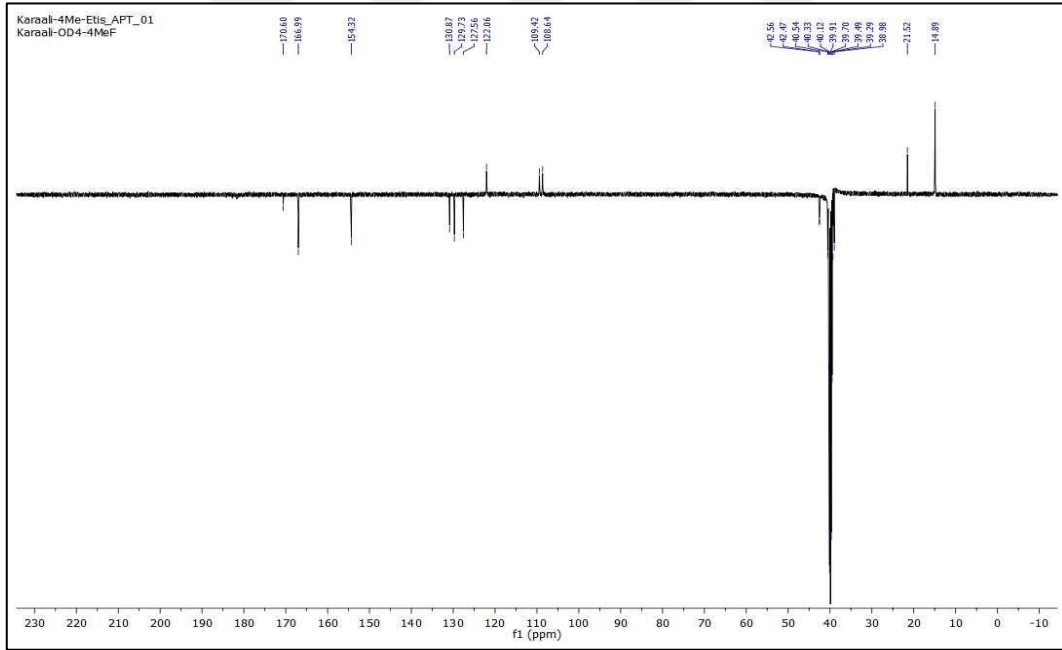
IR (ν_{max}/cm^{-1}): 3213 (NH), 1681 (C=O), 1202 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 1.07 (6H, t, J = 4 Hz, CH_3), 2.31 (3H, s, CH_3 , benzimidazolon), 3.47 (4H, bs, $NHCH_2$), 4.55 (4H, s, NCH_2), 6.87 (1H, bs, ArH), 6.94 (1H, s, ArH), 6.98 (1H, d, J = 8 Hz, ArH), 8.00, 8.59 (2H, bs, bs, NH), 9.26, 9.53 (2H, s, bs, NH), 10.13 (2H, s, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14.89 (CH_3), 21.52 (CH_3 , benzimidazolon), 38.98 ($NHCH_2$), 42.47, 42.56 (NCH_2), 108.64, 109.42, 122.06, 127.56, 129.73, 130.87 (Ar-C), 154.32 (C=O, benzimidazolon), 166.99 (C=O), 170.60 (C=S). LC-MS, m/z : 466.97 $[M+H]^+$, 489.09 $[M+Na]^+$.



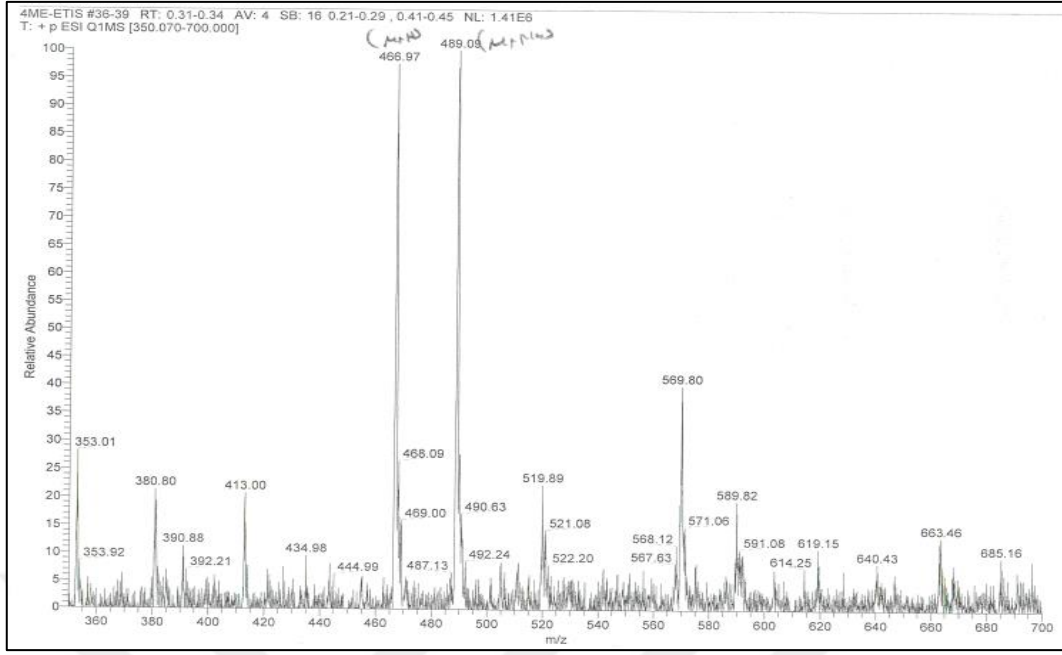
Şekil 260. 7f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 261. 7f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

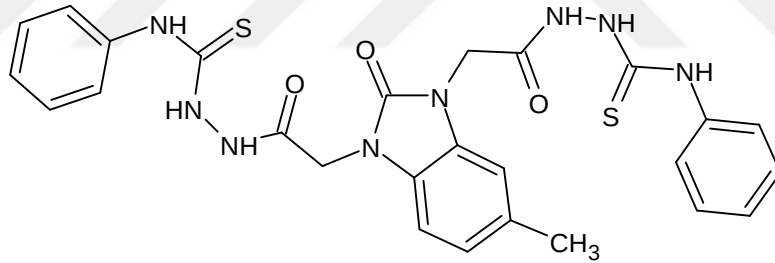


Şekil 262. 7f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 263. 7f Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

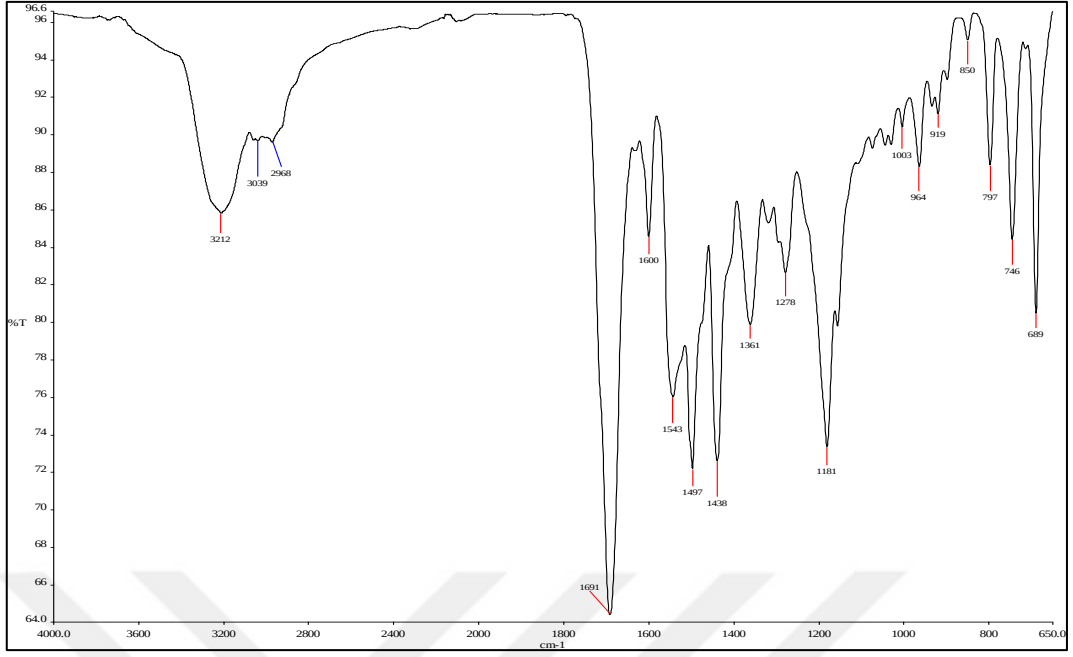
7g Bileşiğine ait spektrum verileri



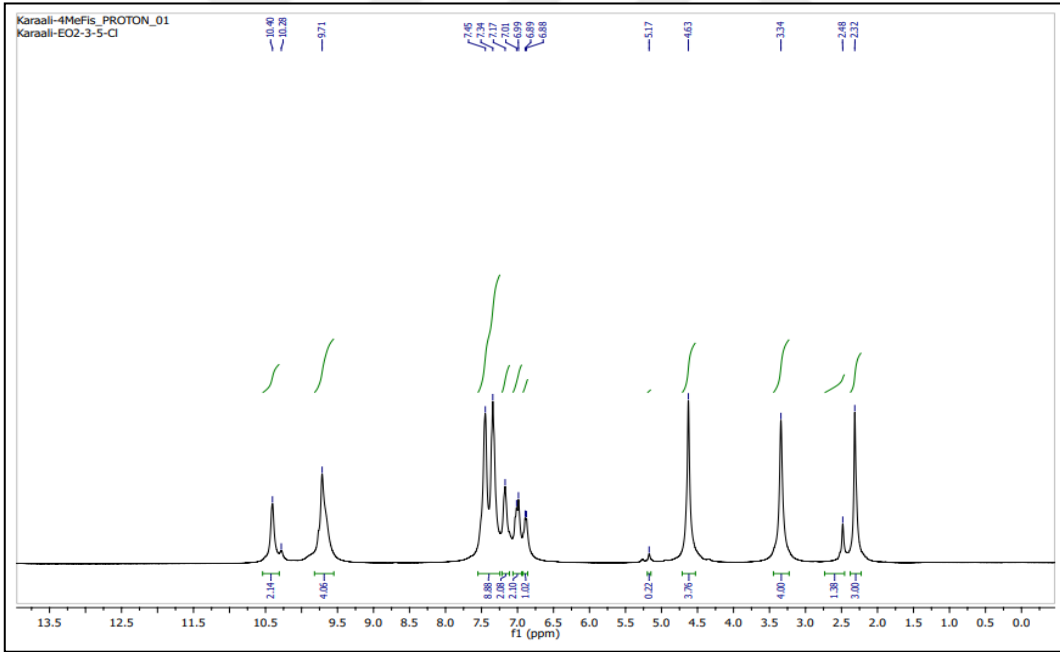
Şekil 264. 7g Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{26}H_{26}N_8O_3S_2$, molekül ağırlığı: 562.66 g/mol

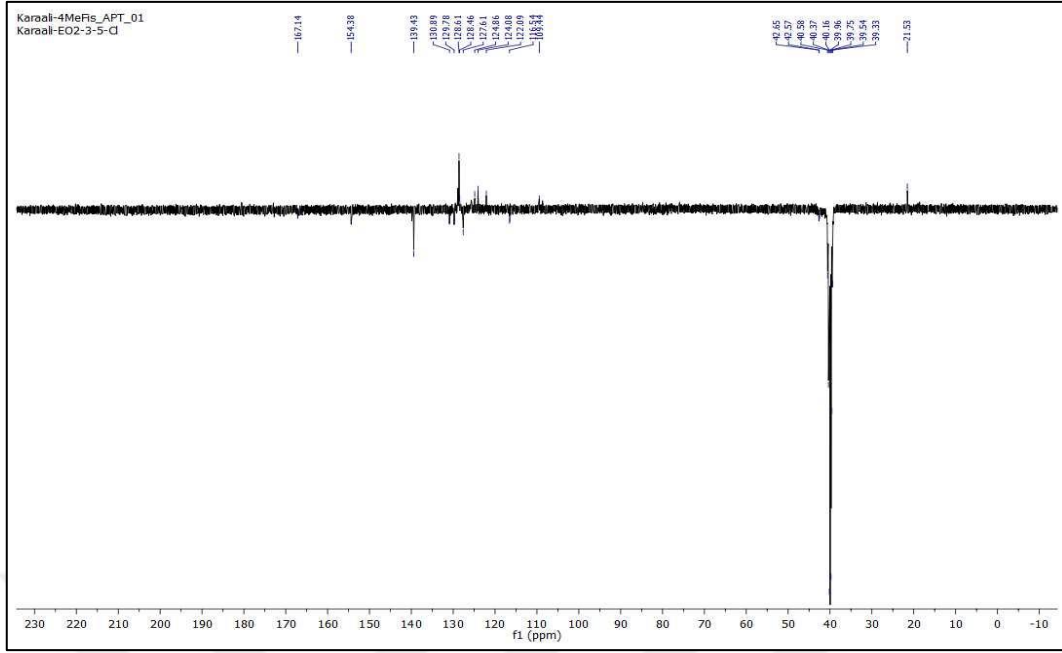
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3212 (NH), 1691 (C=O), 1181 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.32 (3H, s, CH_3), 4.63 (4H, s, NCH_2), 6.89 (1H, bs, ArH), 7.00 (2H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.17 (2H, bs, ArH), 7.34 (4H, bs, ArH), 7.45 (4H, bs, ArH), 9.71 (4H, s, NH), 10.40 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 21.53 (CH_3), 42.57, 42.65 (2x NCH_2), 109.44, 116.54, 122.09, 124.08, 124.86, 127.61, 128.46, 128.61, 129.78, 130.89, 139.43 (Ar-C), 154.38 (C=O, benzimidazolon), 167.14 (C=O), (C=S gözlenmedi). LC-MS, m/z : 563.03 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 585.01 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



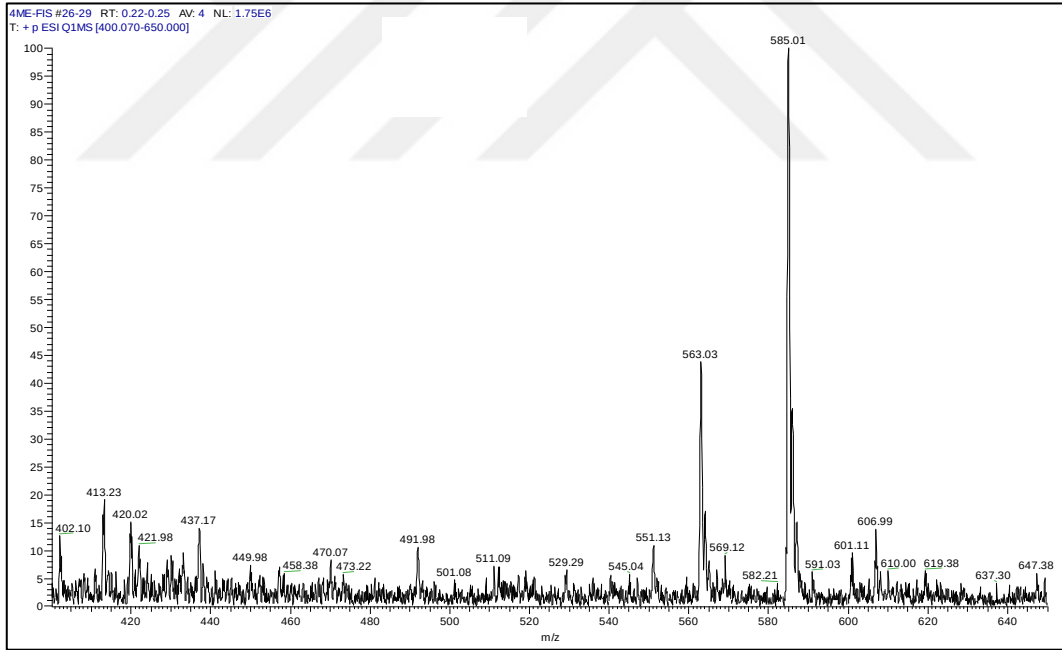
Şekil 265. 7g Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 266. 7g Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

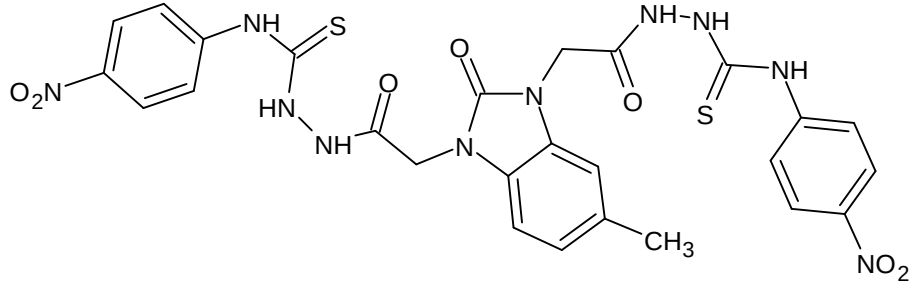


Şekil 267. 7g Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 268. 7g Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

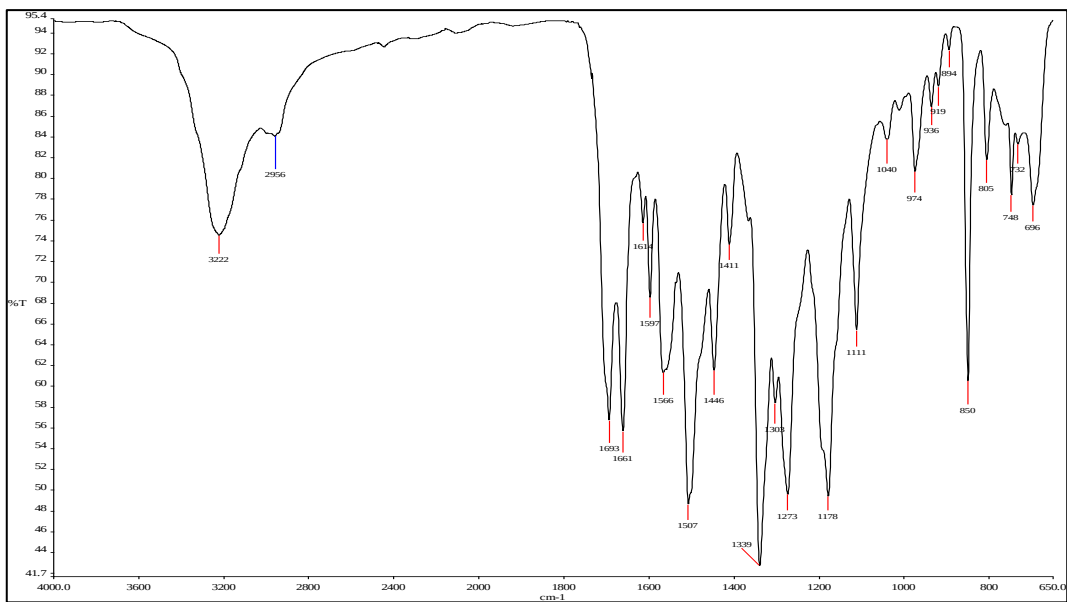
7h Bileşiğine ait spektrum verileri



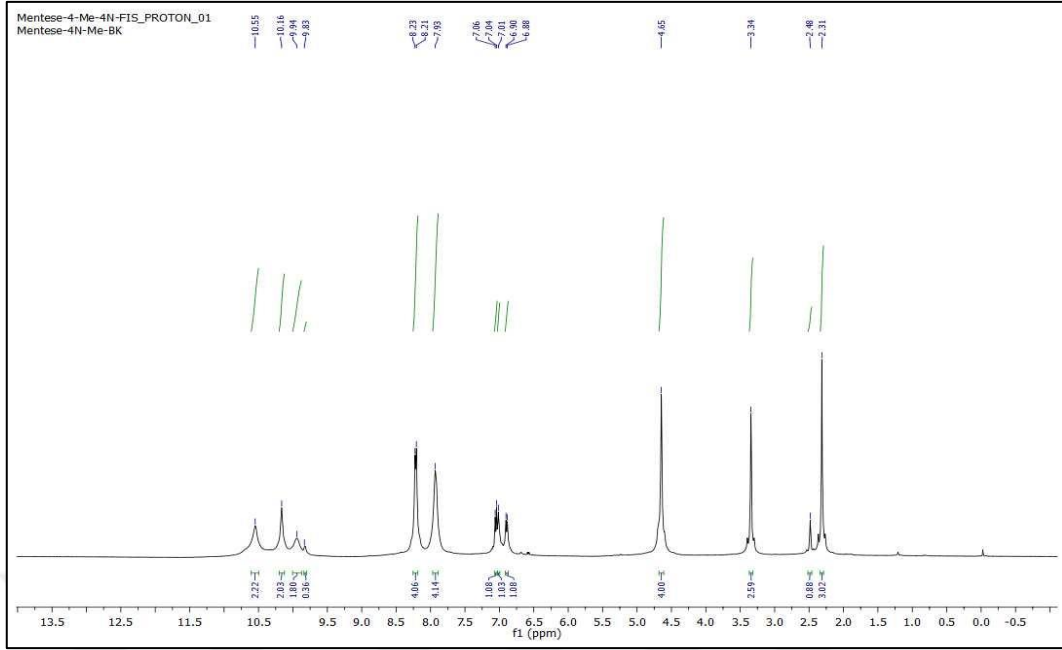
Şekil 269. 7h Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{26}H_{24}N_{10}O_7S_2$, molekül ağırlığı: 652.66 g/mol

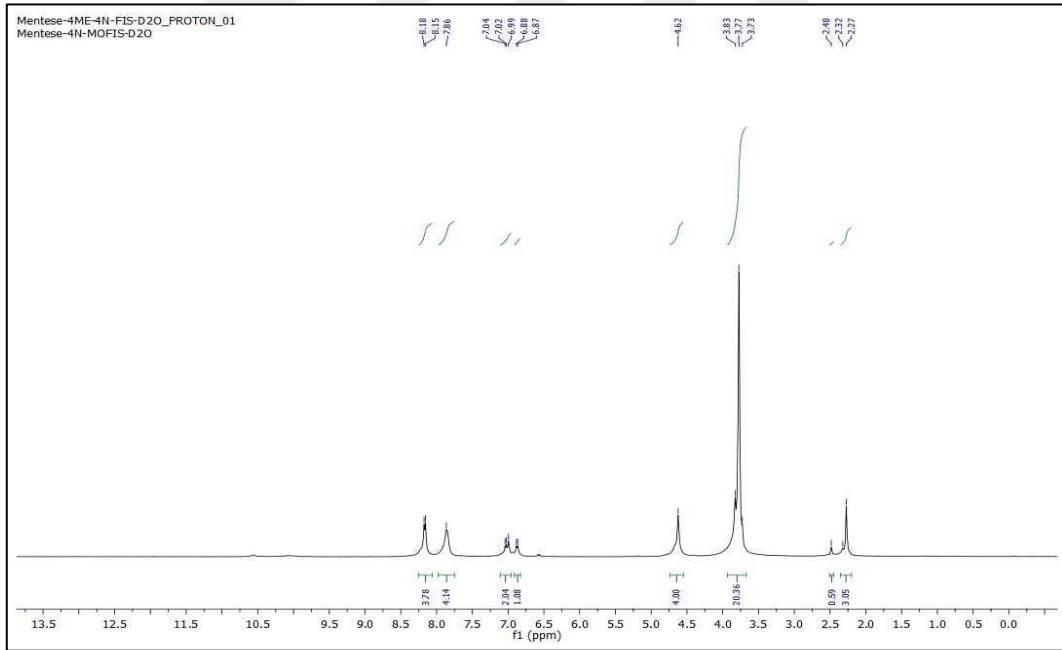
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3222 (NH), 1693, 1661 (C=O), 1507, 1339 (NO_2), 1178 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.31 (3H, s, CH_3), 4.65 (4H, s, NCH_2), 6.89 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.01 (1H, bs, ArH), 7.05 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.93 (4H, s, ArH), 8.22 (4H, d, $J=8$ Hz, ArH), 9.83, 9.94 (2H, d, $J=4$ Hz, bs, NH), 10.16 (2H, s, NH), 10.55 (2H, bs, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 21.53 (CH_3), 42.71, 42.82 (NCH_2), 108.58, 108.74, 109.49, 109.62, 112.81, 122.21, 124.32, 124.84, 126.82, 127.55, 129.71, 131.01, 143.43, 145.87 (Ar-C), 154.41 (C=O, benzimidazolon), 167.29 (C=O), 180.80 (C=S). LC-MS, m/z : 653.04 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 675.02 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



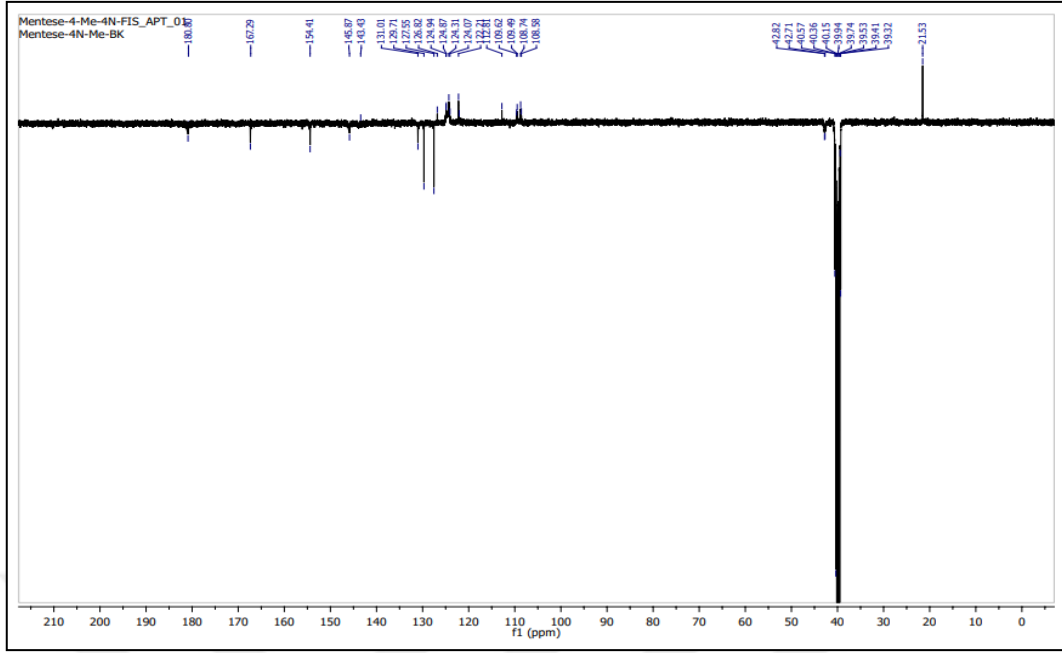
Şekil 270. 7h Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



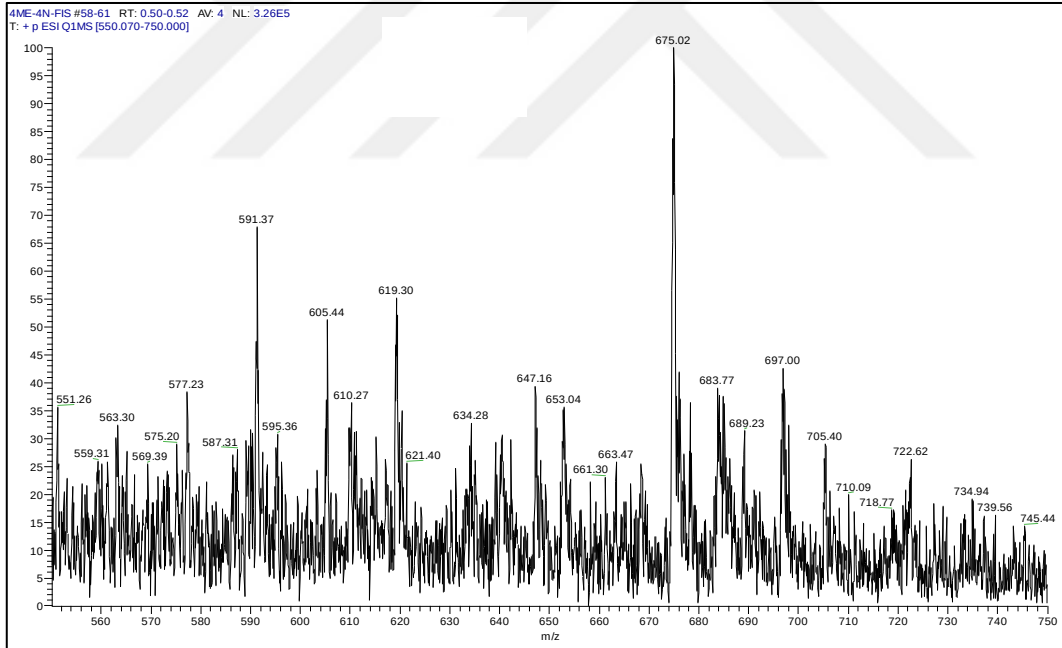
Şekil 271. 7h Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 272. 7h Bileşiğine ait ^1H -NMR+ D_2O spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

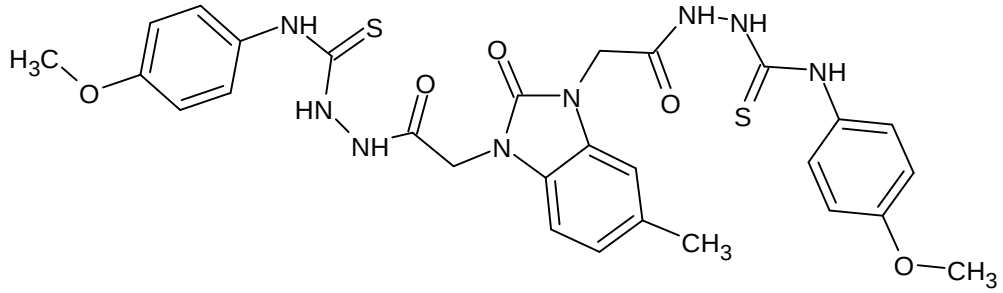


Şekil 273. 7h Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 274. 7h Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

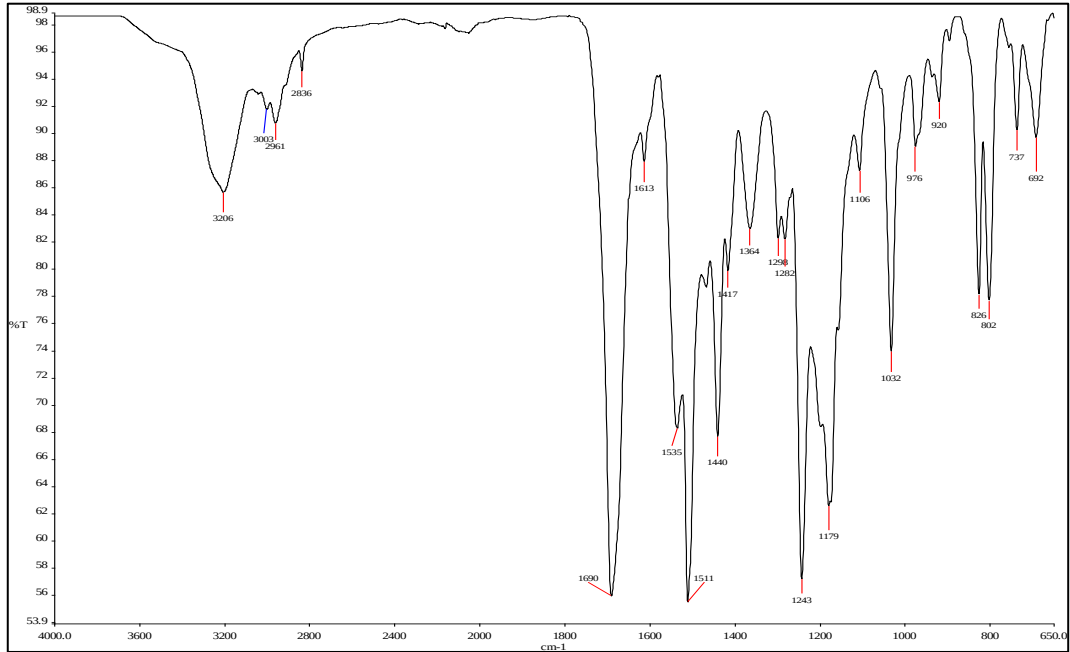
7i Bileşiğine ait spektrum verileri



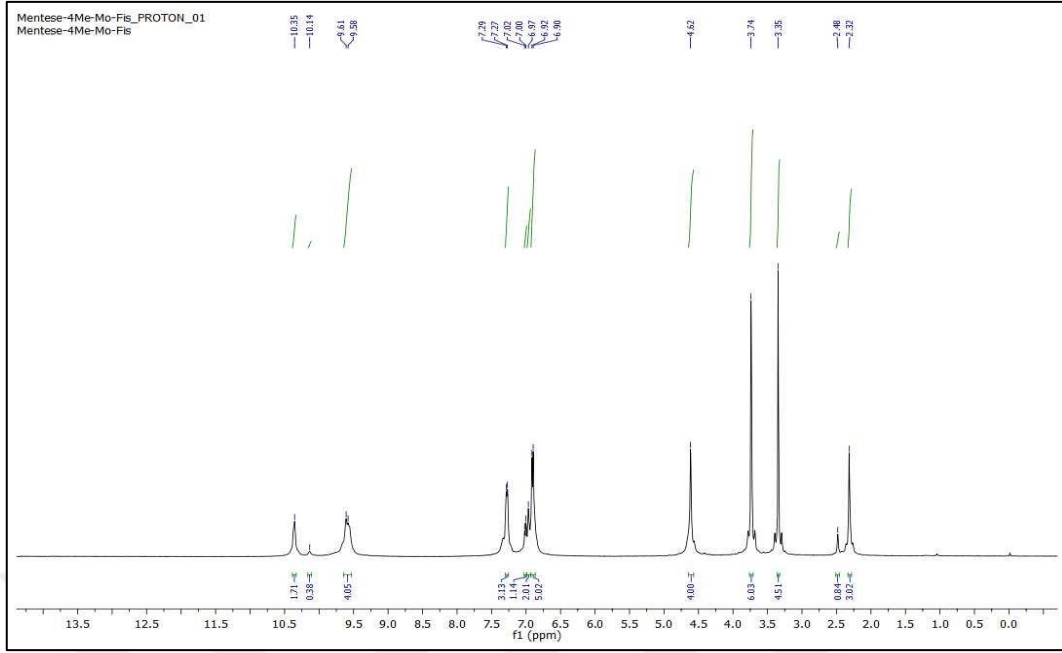
Şekil 275. 7i Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{28}H_{30}N_8O_5S_2$, molekül ağırlığı: 622.71 g/mol

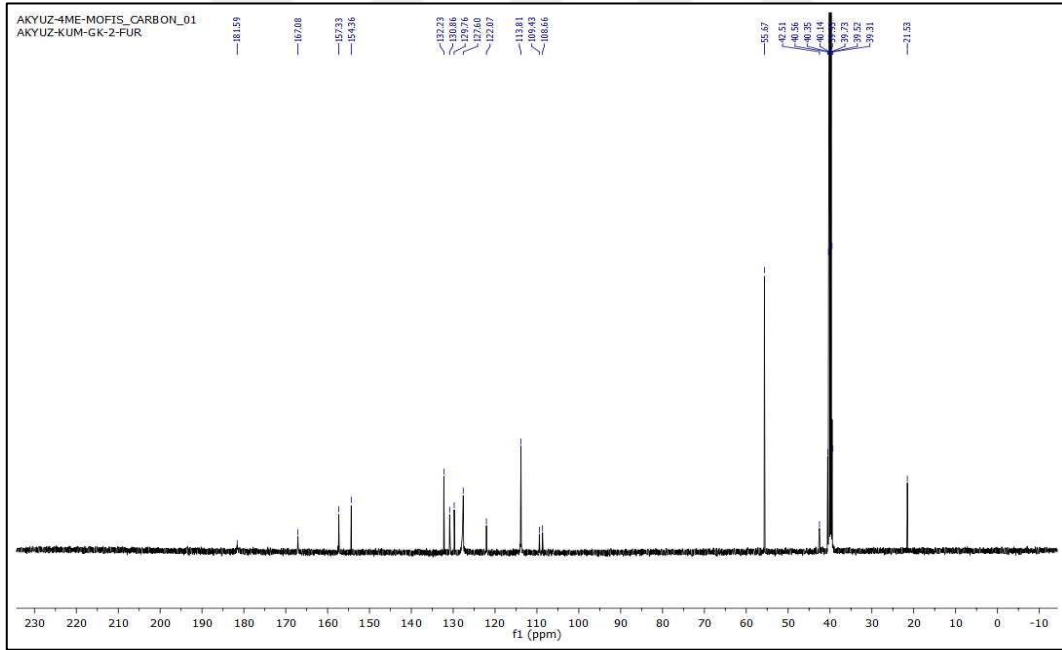
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3206 (NH), 1690 (C=O), 1243 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.32 (3H, s, CH_3), 3.74 (6H, s, OCH_3), 4.62 (4H, s, NCH_2), 6.91 (5H, d, $J=8$ Hz, ArH), 6.97 (2H, bs, ArH), 7.01 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.28 (3H, d, $J=8$ Hz, ArH), 9.60 (4H, d, $J=12$ Hz, NH), 10.35 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-NMR}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 21.53 (CH_3), 42.51 (NCH_2), 55.67 (OCH_3), 108.66, 109.43, 113.81, 122.07, 127.60, 129.76, 130.86, 132.23 (Ar-C), 154.36 (C=O, benzimidazolone), 157.33, 167.08 (C=O), 181.59 (C=S). LC-MS, m/z : 623.35 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 644.84 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



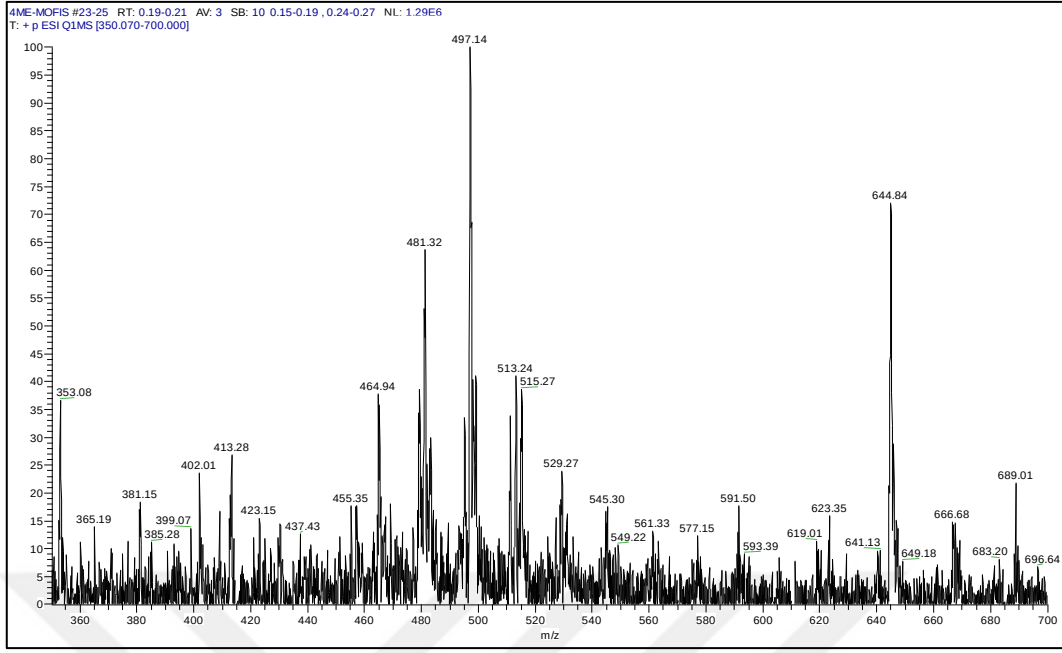
Şekil 276. 7i Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 277. 7i Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

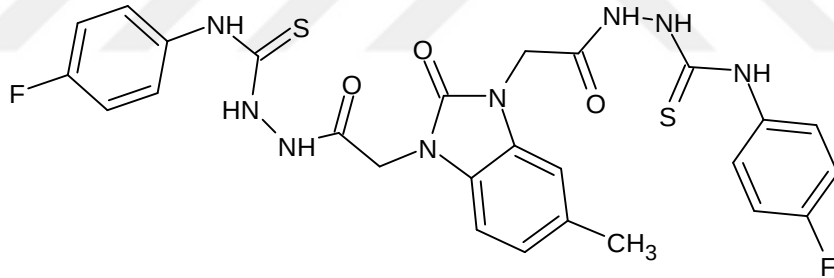


Şekil 278. 7i Bileşiğine ait ^{13}C -NMR spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 279. 7j Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

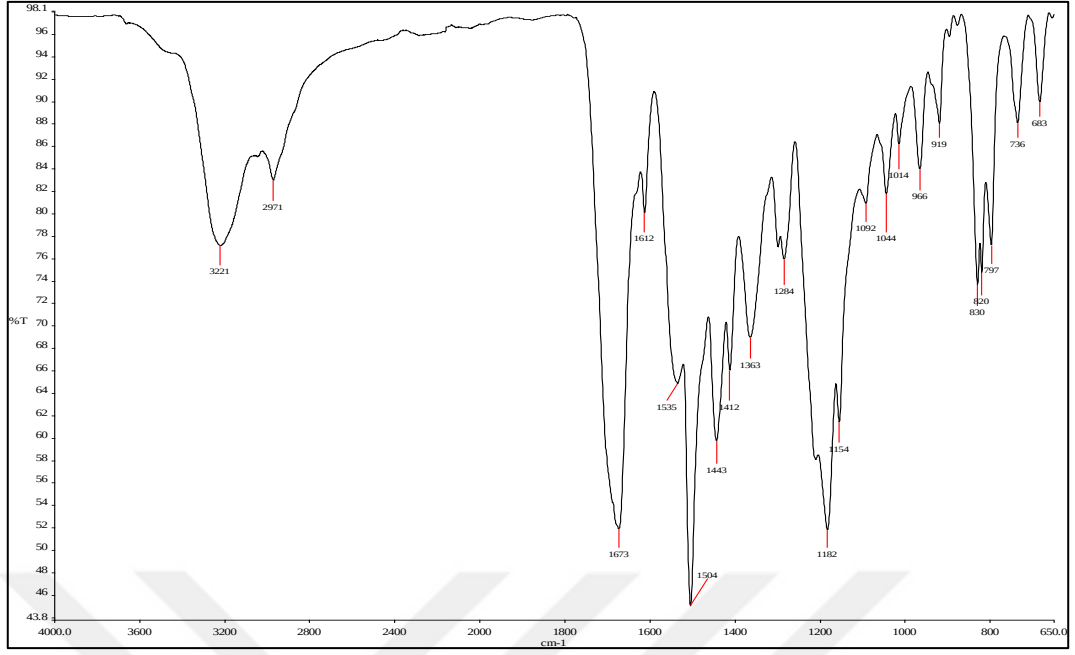
7j Bileşiğine ait spektrum verileri



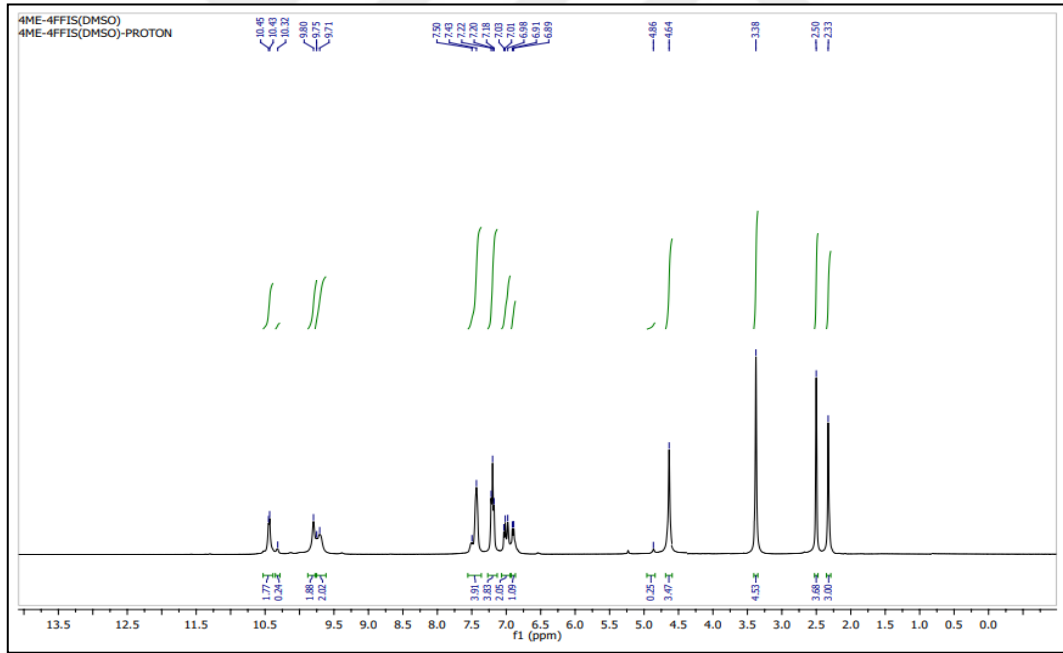
Şekil 280. 7j Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{26}H_{24}F_2N_8O_3S_2$, molekül ağırlığı: 598.64 g/mol

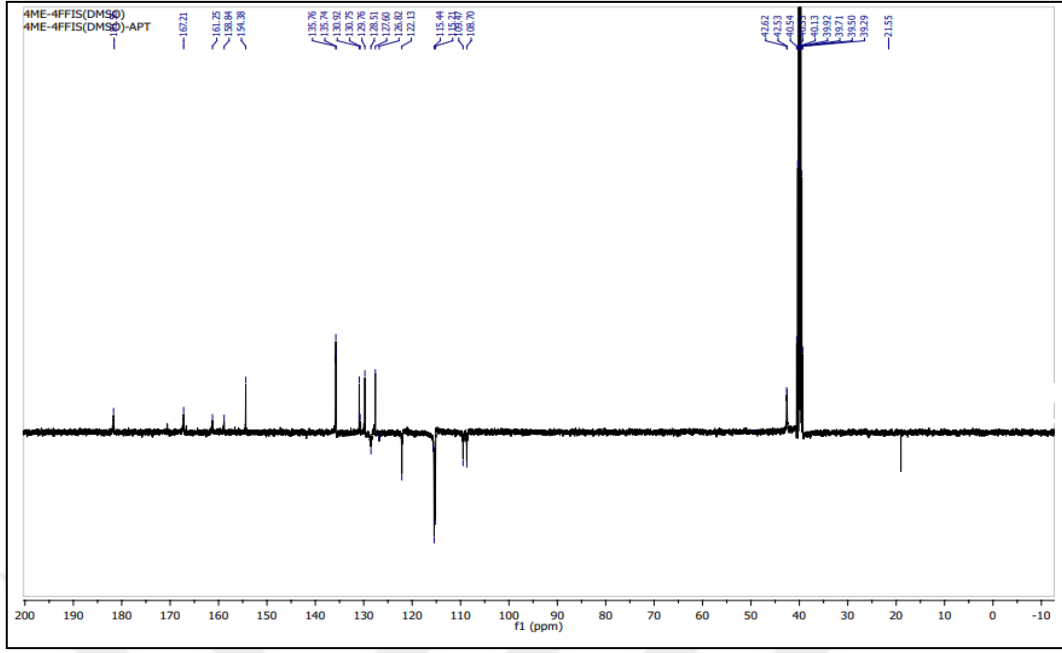
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3221 (NH), 1673 (C=O), 1182 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.33 (3H, s, CH_3), 4.64 (4H, s, NCH_2), 6.90 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 6.98 (1H, s, ArH), 7.02 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.20 (4H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 7.43 (4H, s, ArH), 9.71 (2H, bs, NH), 9.80 (2H, s, NH), 10.32 ve 10.44 (2H, s, d, $J = 8$ Hz, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 21.55 (CH_3), 42.53, 42.62 (2x NCH_2), 108.70, 109.47, 115.21, 115.44, 122.13, 126.82, 127.60, 128.51, 129.76, 130.75, 130.92, 135.74, 135.76 (Ar-C), 154.38 (C=O, benzimidazolone), 160.05 (C-F, $J_{\text{CF}} = 241$ Hz), 167.21 (C=O), 181.56 (C=S). TOF-MS, m/z : 599.1443 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 621.1278 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



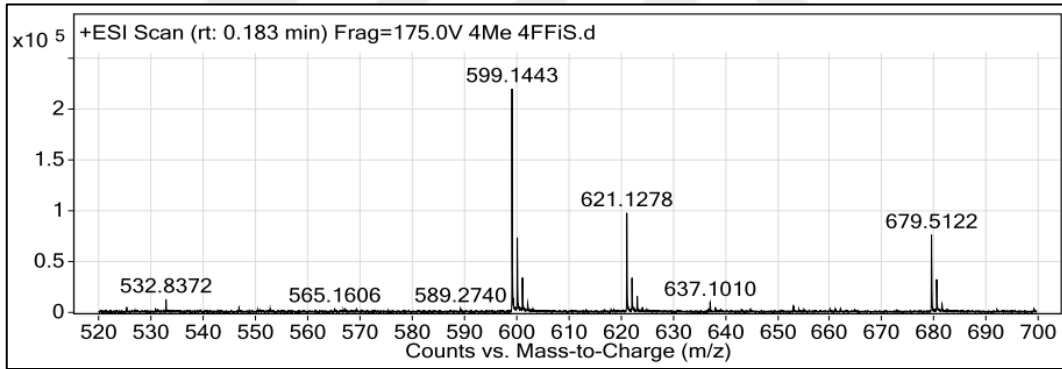
Şekil 281. 7j Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 282. 7j Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

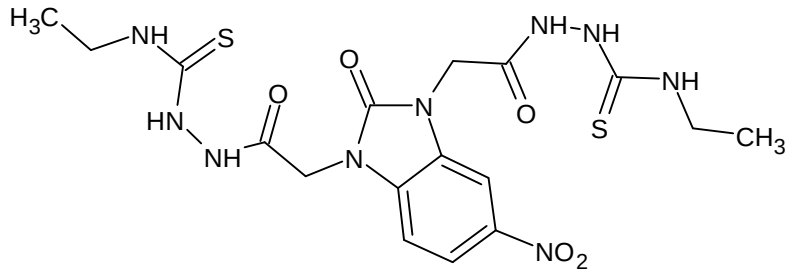


Şekil 283. 7j Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 284. 7j Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

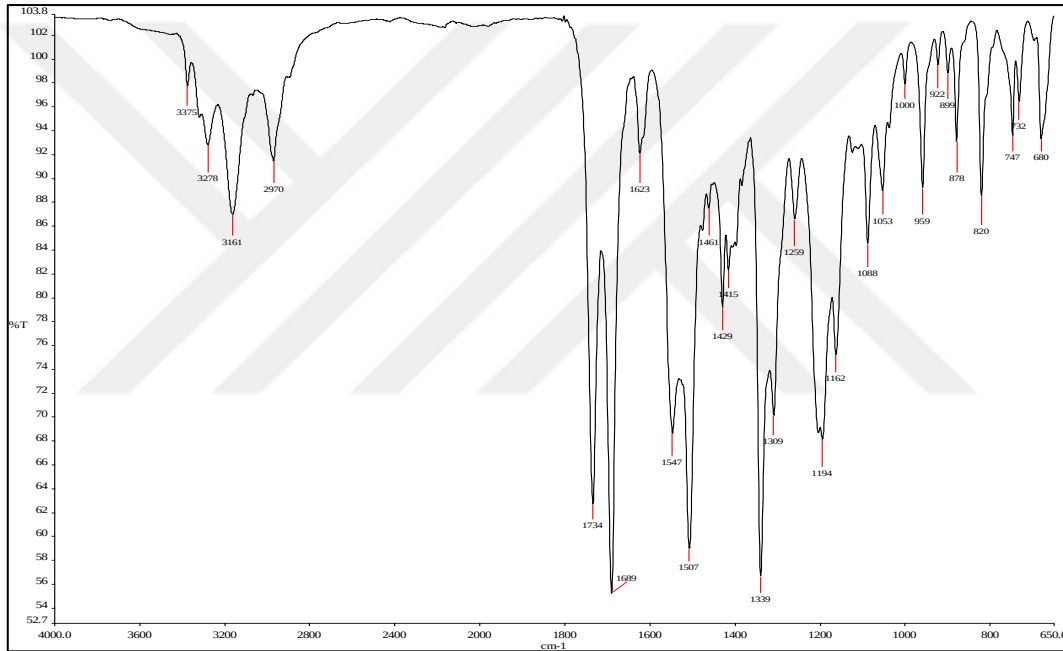
7k Bileşiğine ait spektrum verileri



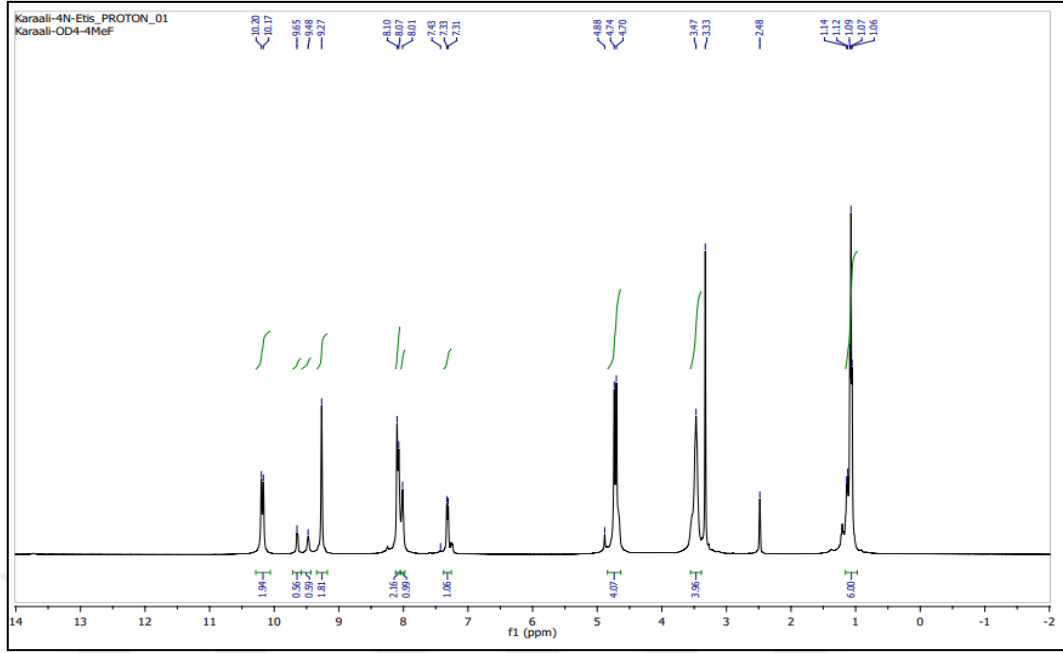
Şekil 285. 7k Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{23}N_9O_5S_2$, molekül ağırlığı: 497.55 g/mol

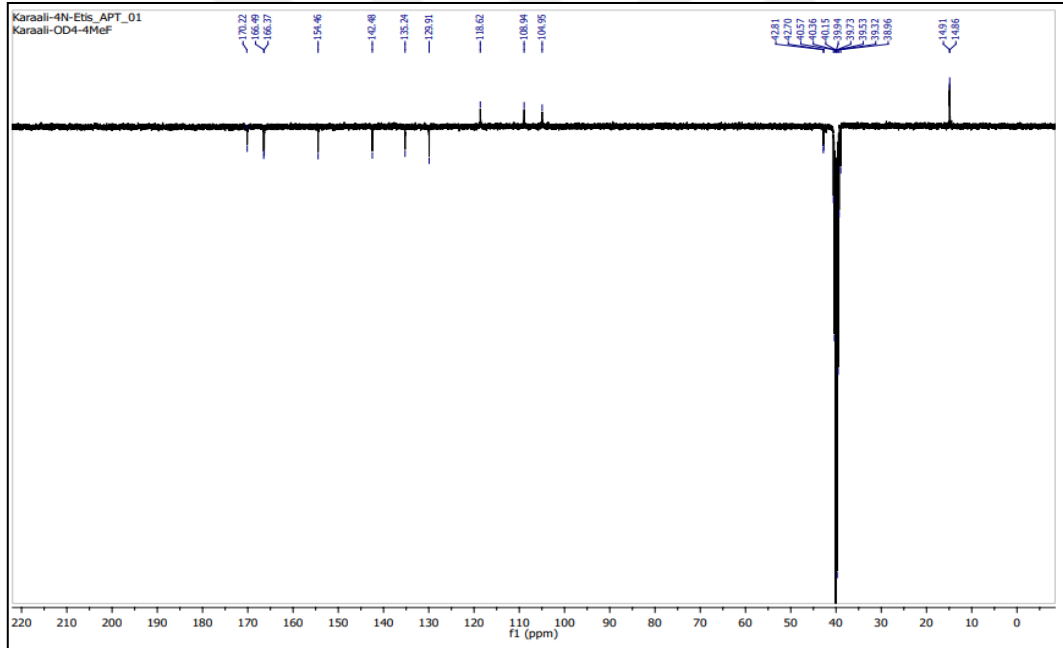
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3375, 3278, 3161 (NH), 1734, 1689 (C=O), 1507, 1339 (NO₂), 1194 (C=S). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 1.07 (6H, t, *J*= 8 Hz, CH₃), 3.47 (4H, bs, NHCH₂), 4.70 (2H, s, NCH₂), 4.74 (2H, s, NCH₂), 7.32 (1H, d, *J*= 8 Hz, ArH), 8.01 (1H, s, ArH), 8.07 (1H, s, ArH), 8.10 (2H, bs, NH), 9.27 (2H, s, NH), 10.19 (2H, d, *J*= 12 Hz, NH). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 14.86, 14.91 (CH₃), 38.96 (NHCH₂), 42.70, 42.81 (NCH₂), 104.95, 108.94, 118.62, 129.91, 135.24, 142.48 (Ar-C), 154.46 (C=O, benzimidazolon), 166.37, 166.49 (C=O), 170.22 (C=S). LC-MS, *m/z*: 497.70 [M+H]⁺, 519.96 [M+Na]⁺.



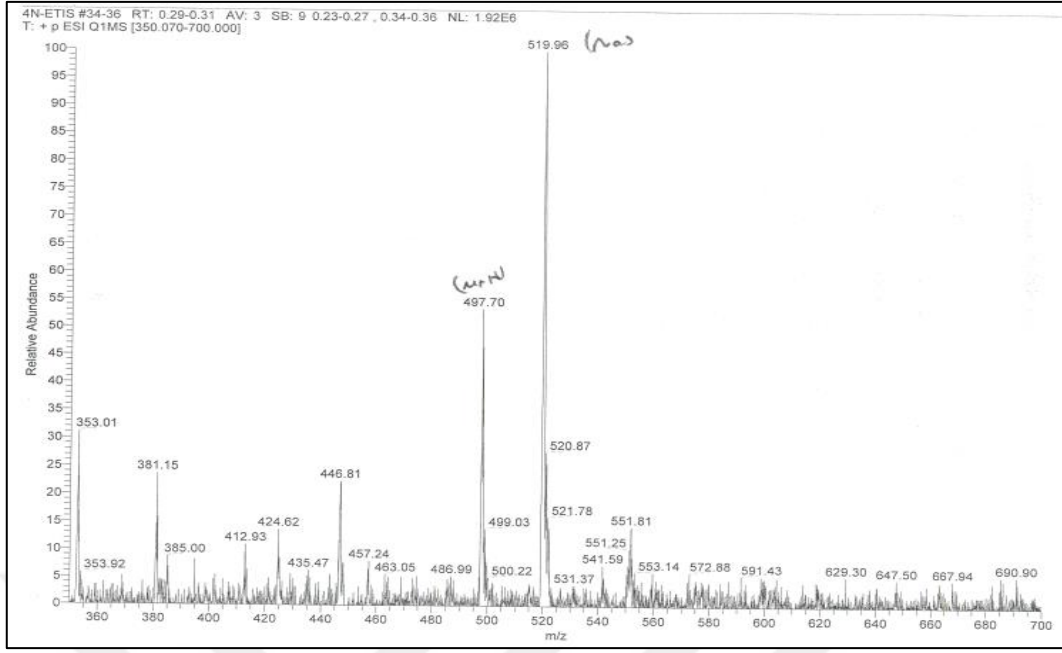
Şekil 286. 7k Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 287. 7k Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

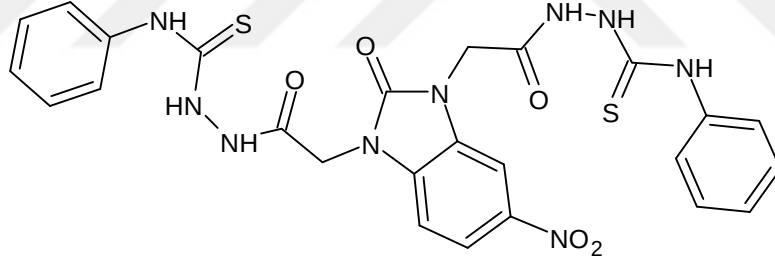


Şekil 288. 7k Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 289. 7k Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

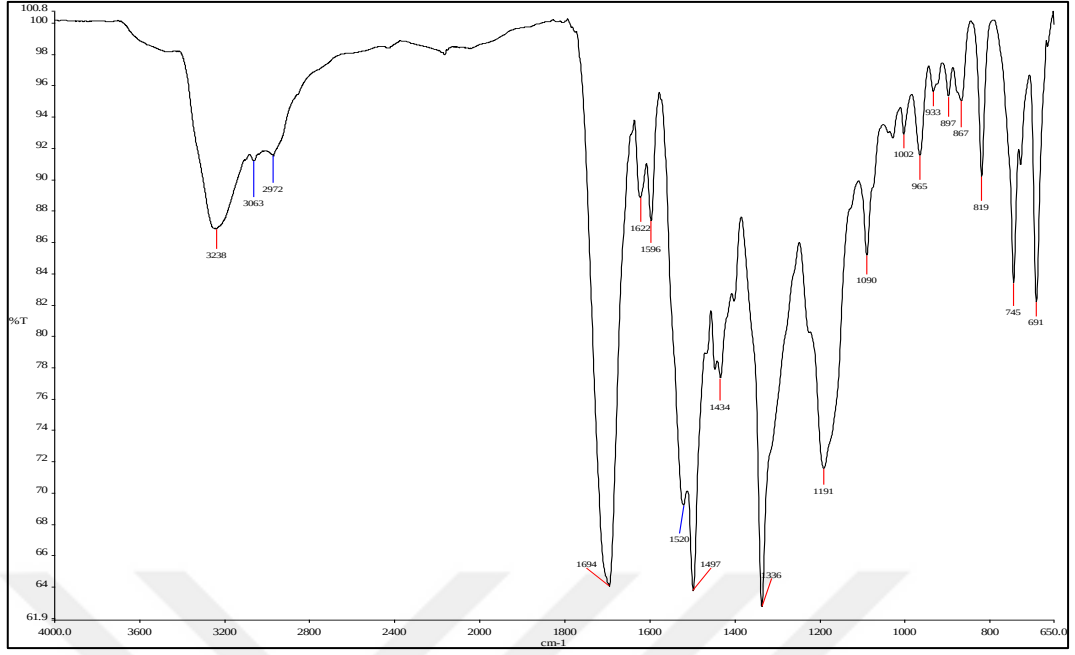
7l Bileşiğine ait spektrum verileri



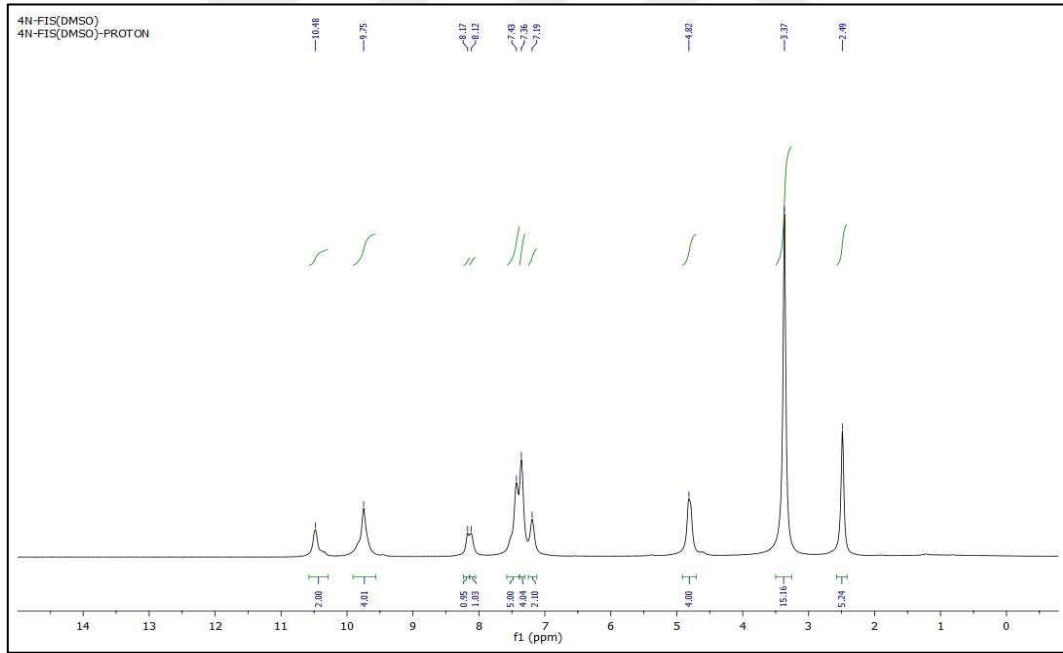
Şekil 290. 7l Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{23}N_9O_5S_2$, molekül ağırlığı: 593.63 g/mol

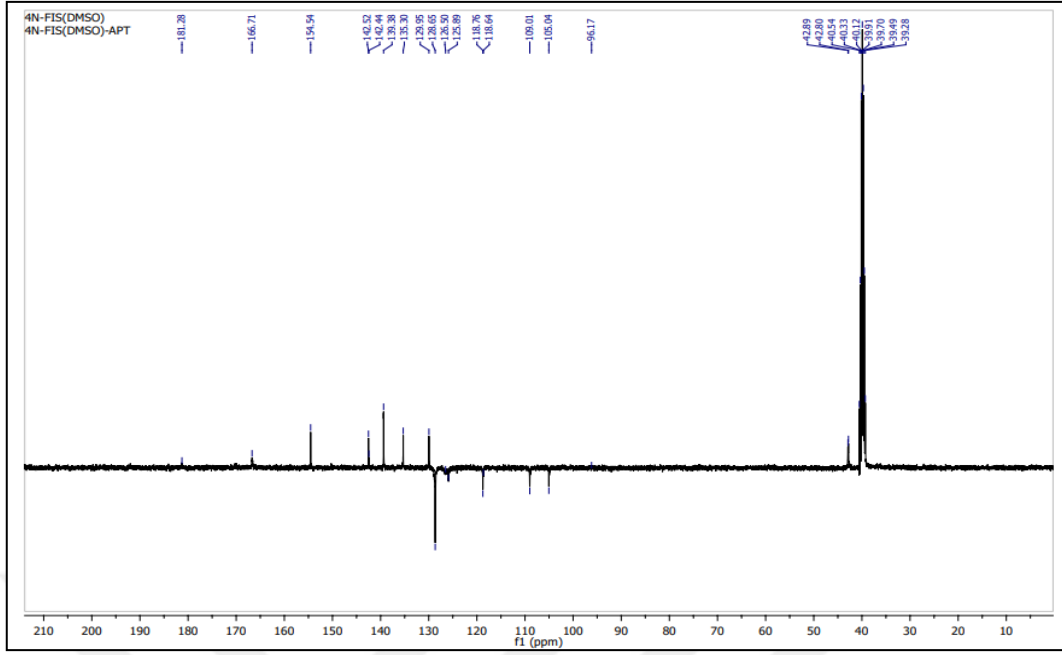
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3238 (NH), 1694 (C=O), 1520, 1336 (NO_2), 1191 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 4.82 (4H, s, NCH_2), 7.19 (2H, bs, ArH), 7.36 (4H, bs, ArH), 7.43 (5H, bs, ArH), 8.12 (1H, bs, ArH), 8.17 (1H, bs, ArH), 9.75 (4H, s, NH), 10.48 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 42.80, 42.89 (NCH_2), 105.04, 109.01, 118.64, 118.76, 125.89, 126.50, 128.65, 129.95, 135.30, 139.38, 142.44, 142.52 (Ar-C), 154.54 (C=O, benzimidazolon), 166.71 (C=O), 181.28 (C=S). LC-MS, m/z : 593.94 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 615.92 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



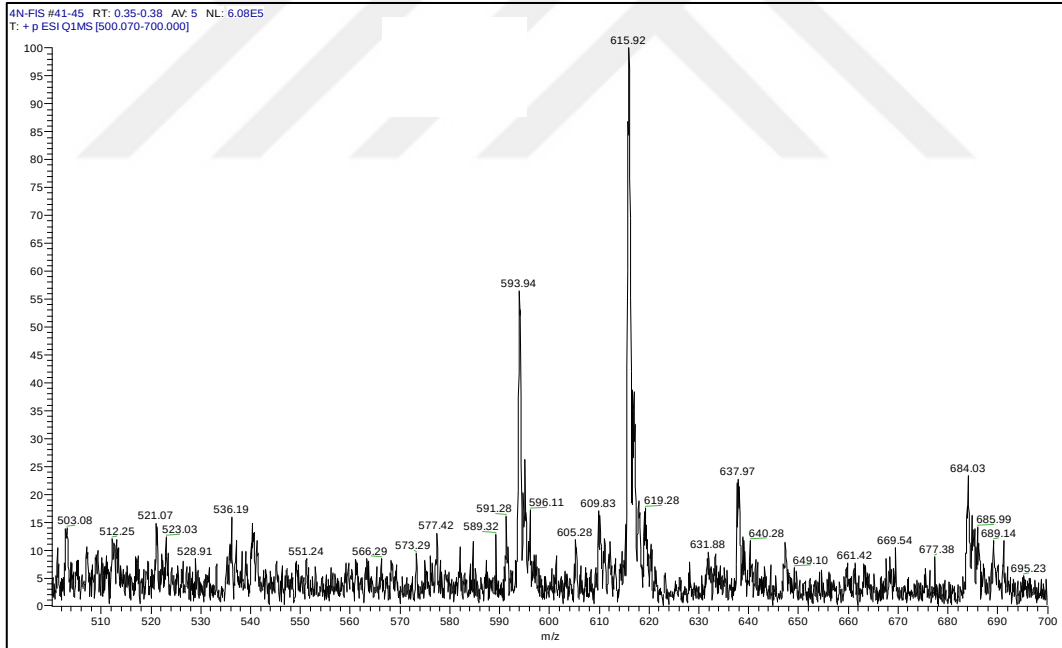
Şekil 291. 7I Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 292. 7I Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

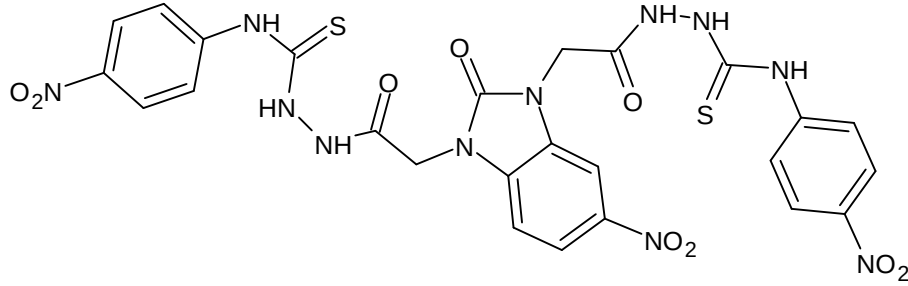


Şekil 293. 7l Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 294. 7l Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

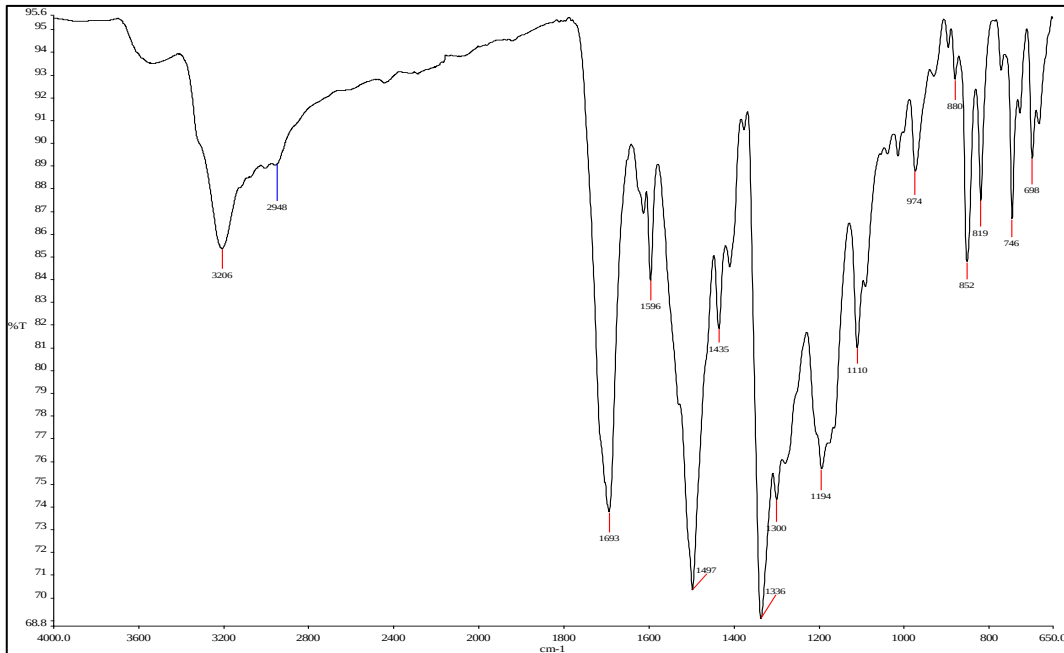
7m Bileşiğine ait spektrum verileri



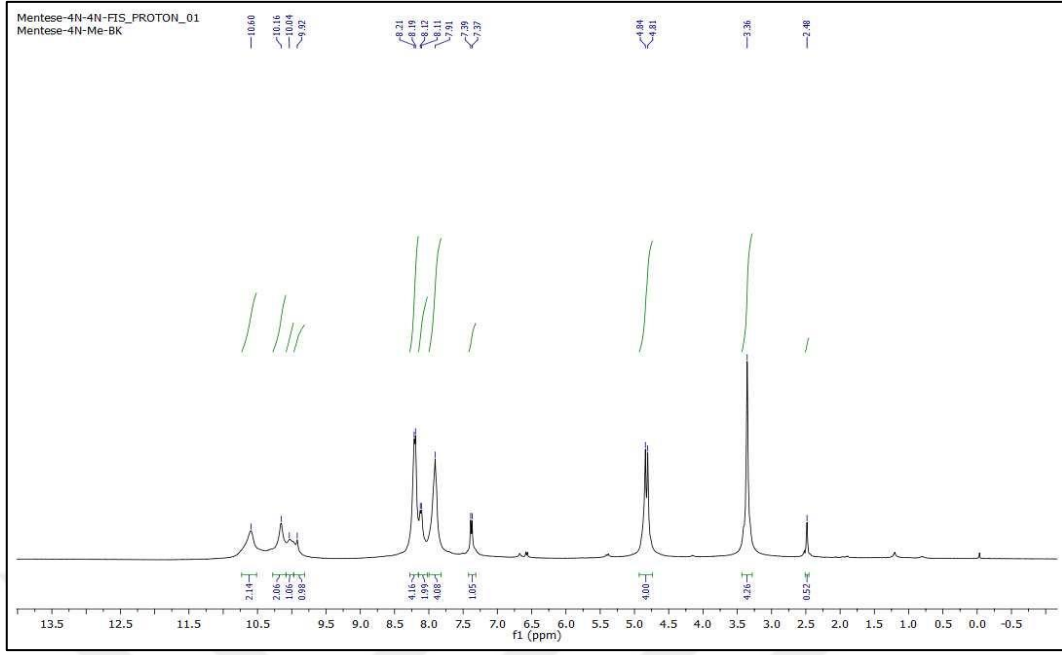
Şekil 295. 7m Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{21}N_{11}O_9S_2$, molekül ağırlığı: 683.63 g/mol

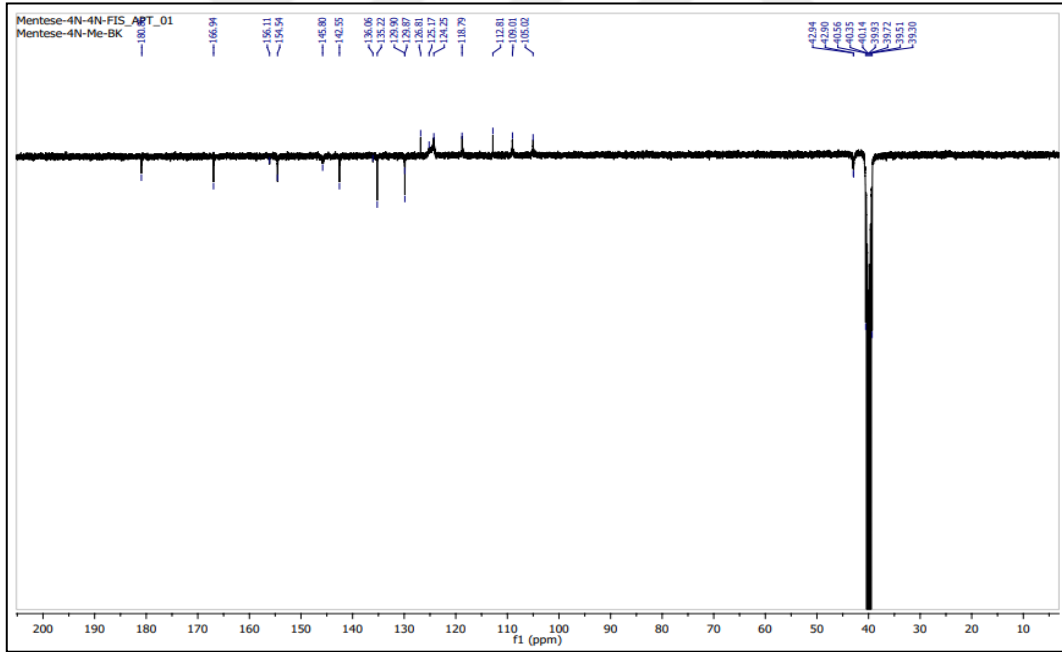
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3206 (NH), 1693 (C=O), 1497, 1336 (NO_2), 1194 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 4.81 (2H, s, NCH_2), 4.84 (2H, s, NCH_2), 7.38 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.91 (4H, s, ArH), 8.12 (2H, d, $J=4$ Hz, ArH), 8.20 (4H, d, $J=8$ Hz, ArH), 9.92 (1H, s, NH), 10.04 (1H, bs, NH), 10.16 (2H, s, NH), 10.60 (2H, bs, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 42.90, 42.94 (2x NCH_2), 105.02, 109.01, 112.81, 118.79, 124.25, 125.17, 126.81, 129.87, 129.90, 135.22, 136.06, 142.55, 145.80 (Ar-C), 154.54 (C=O, benzimidazolon), 166.94 (C=O), 180.80 (C=S). LC-MS, m/z : 684.00 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 705.98 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



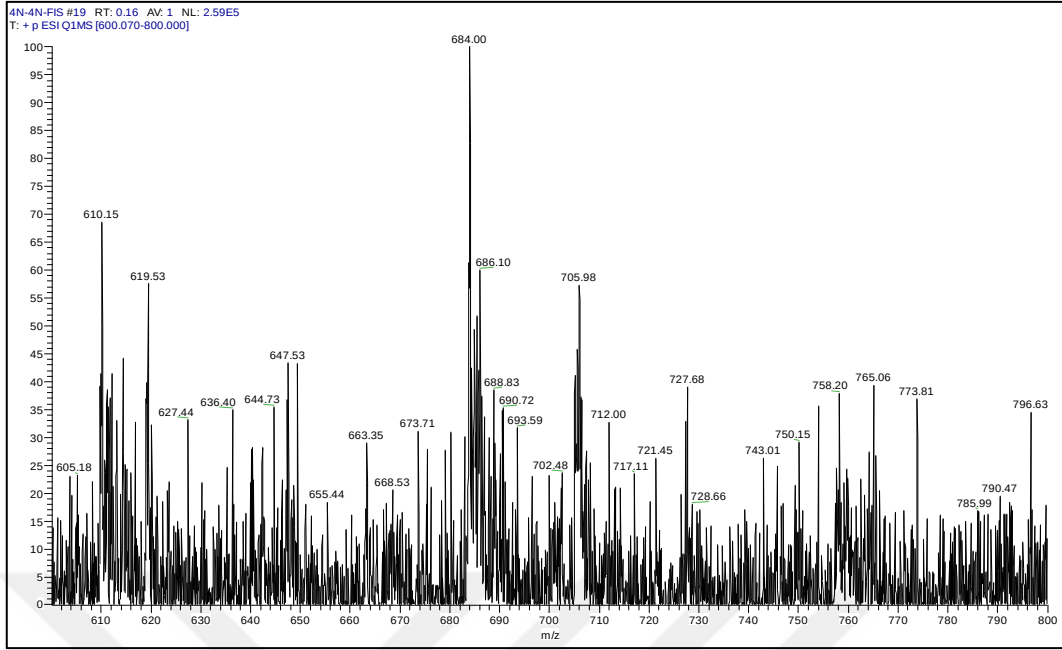
Şekil 296. 7m Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 297. 7m Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

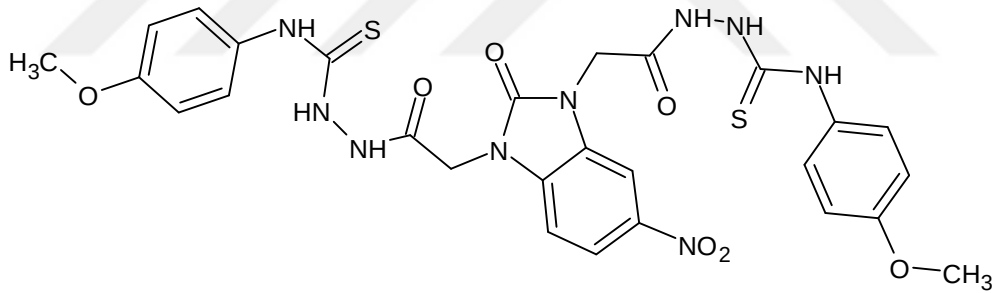


Şekil 298. 7m Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 299. 7m Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

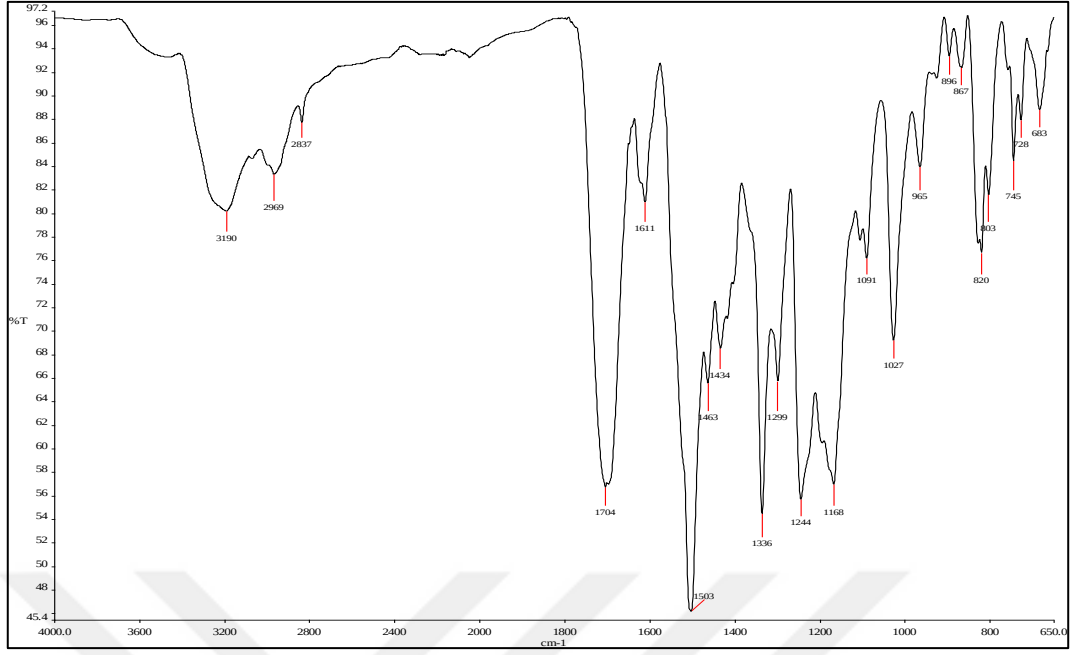
7n Bileşiğine ait spektrum verileri



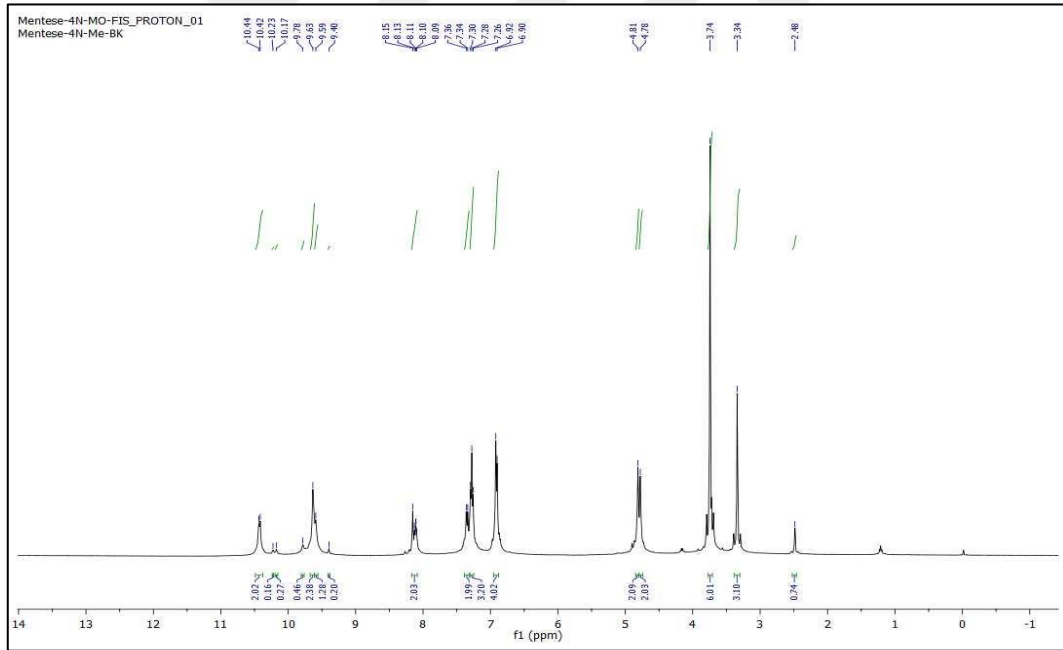
Şekil 300. 7n Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{27}H_{27}N_9O_7S_2$, molekül ağırlığı: 653.68 g/mol

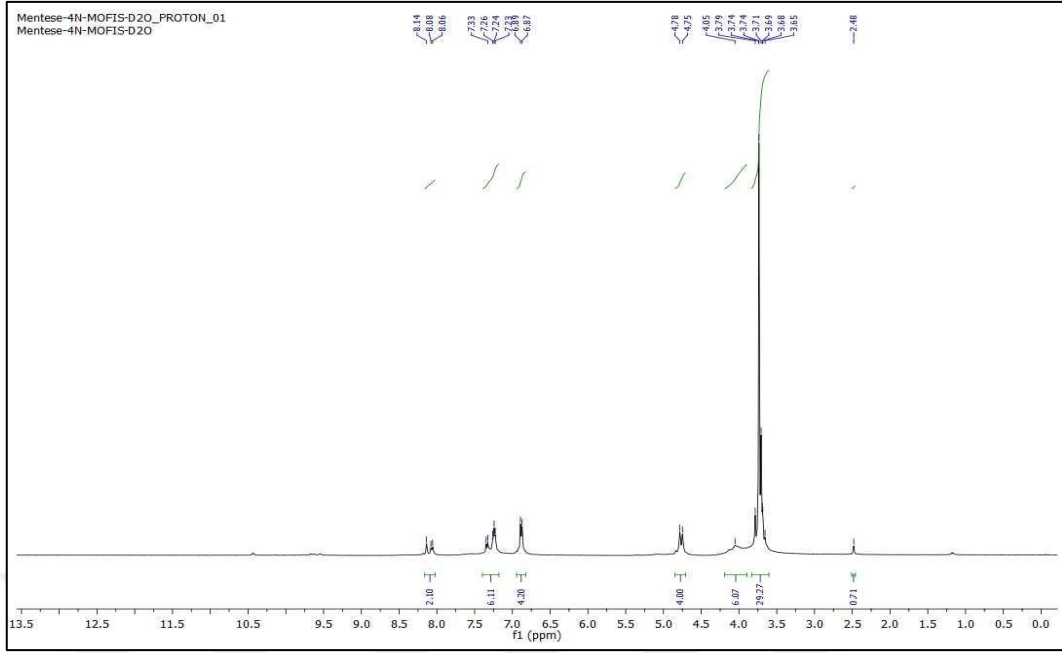
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3190 (NH), 1704 (C=O), 1503, 1336 (NO_2), 1244 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 3.74 (6H, s, OCH_3), 4.78 (2H, s, NCH_2), 4.81 (2H, s, NCH_2), 6.91 (4H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.28 (3H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 7.35 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.09-8.15 (2H, m, ArH), 9.40-10.23 (4H, m, NH), 10.43 (2H, d, $J = 8$ Hz, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 42.77, 42.88 (2x NCH_2), 55.68 (OCH_3), 105.00, 108.97, 113.86, 114.07, 118.70, 126.53, 129.96, 132.18, 132.66, 135.30, 142.51 (Ar-C), 154.51 (C=O, benzimidazolone), 157.40 (C=O), 166.52, 166.66 (C=O), 170.01 (C=S). LC-MS, m/z : 654.02 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 676.14 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



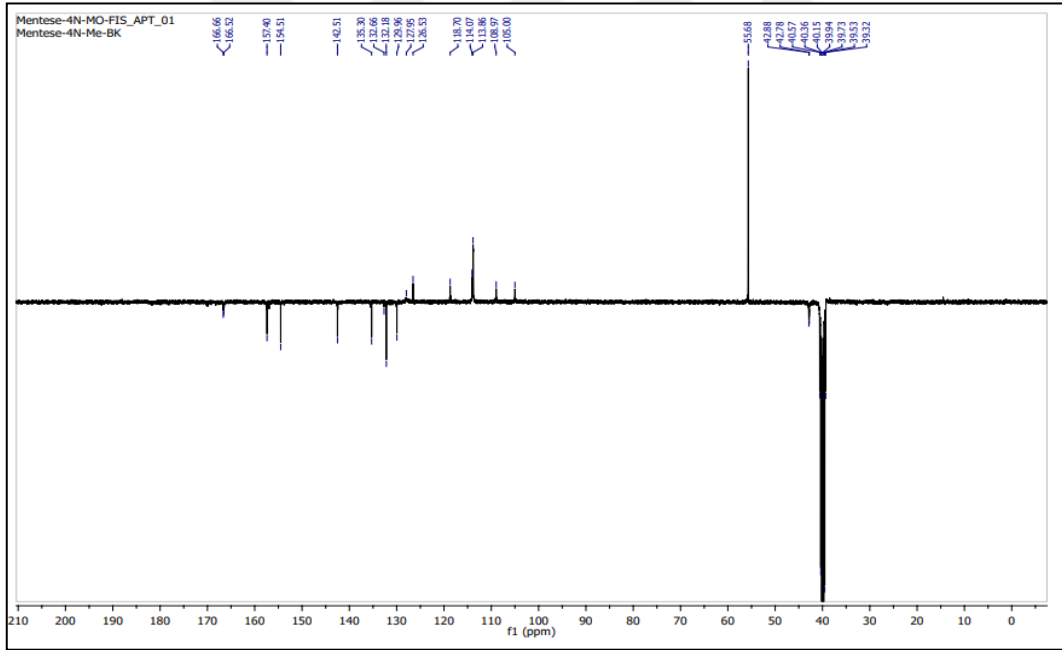
Şekil 301. 7n Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



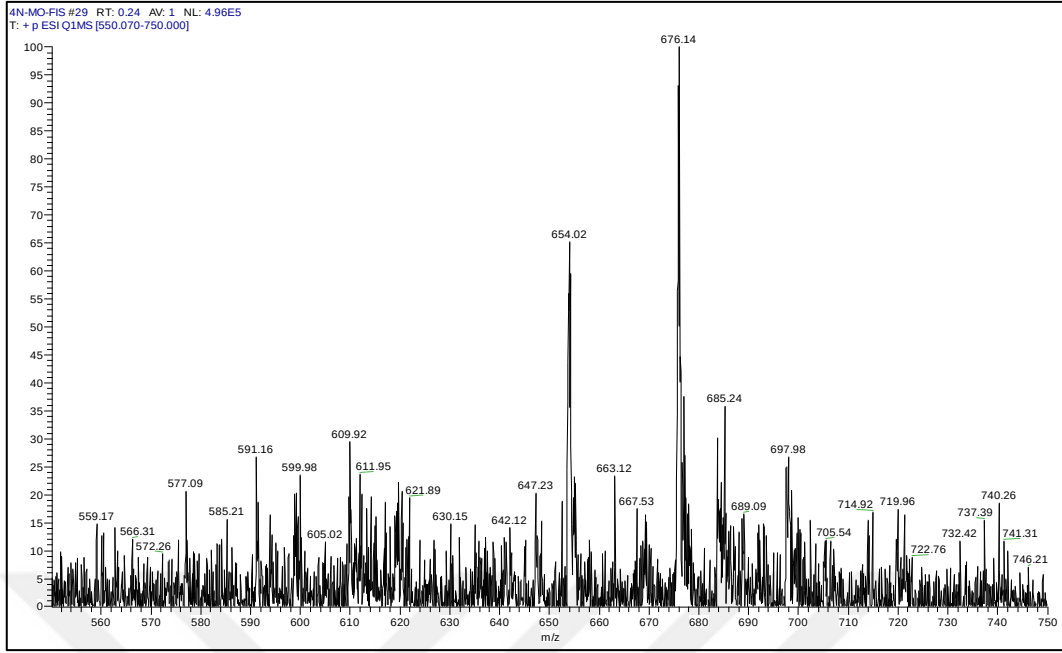
Şekil 302. 7n Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)



Şekil 303. 7n Bileşiğine ait ^1H -NMR+D₂O spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

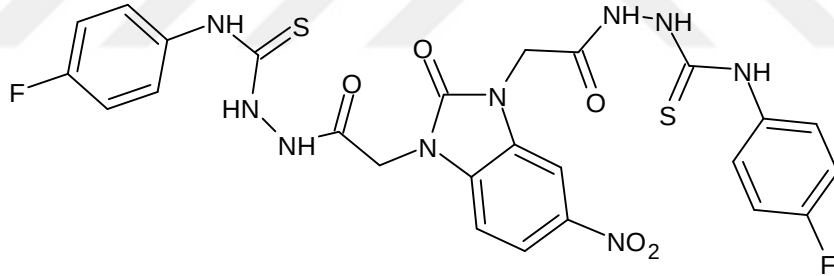


Şekil 304. 7n Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆)



Şekil 305. 7n Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

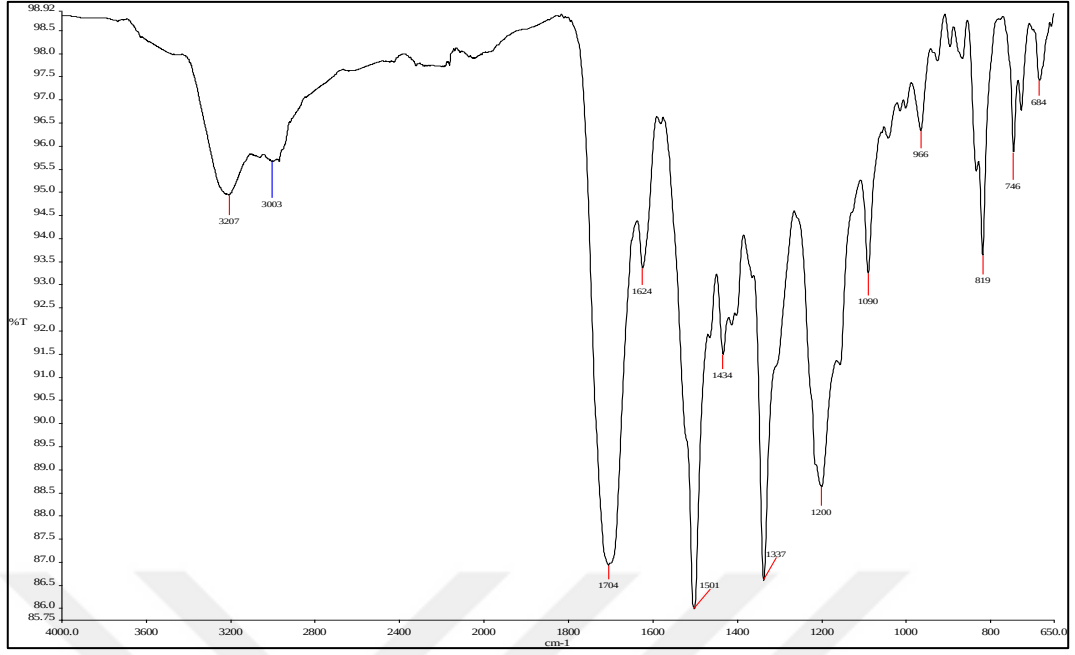
7o Bileşiğine ait spektrum verileri



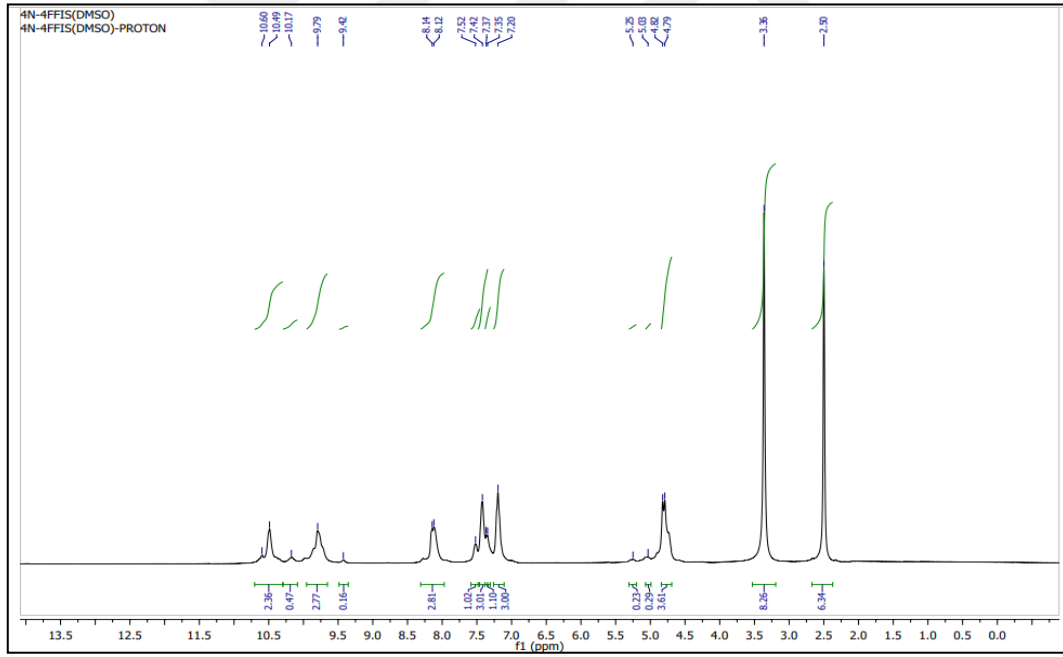
Şekil 306. 7o Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{21}F_2N_9O_5S_2$, molekül ağırlığı: 629.61 g/mol

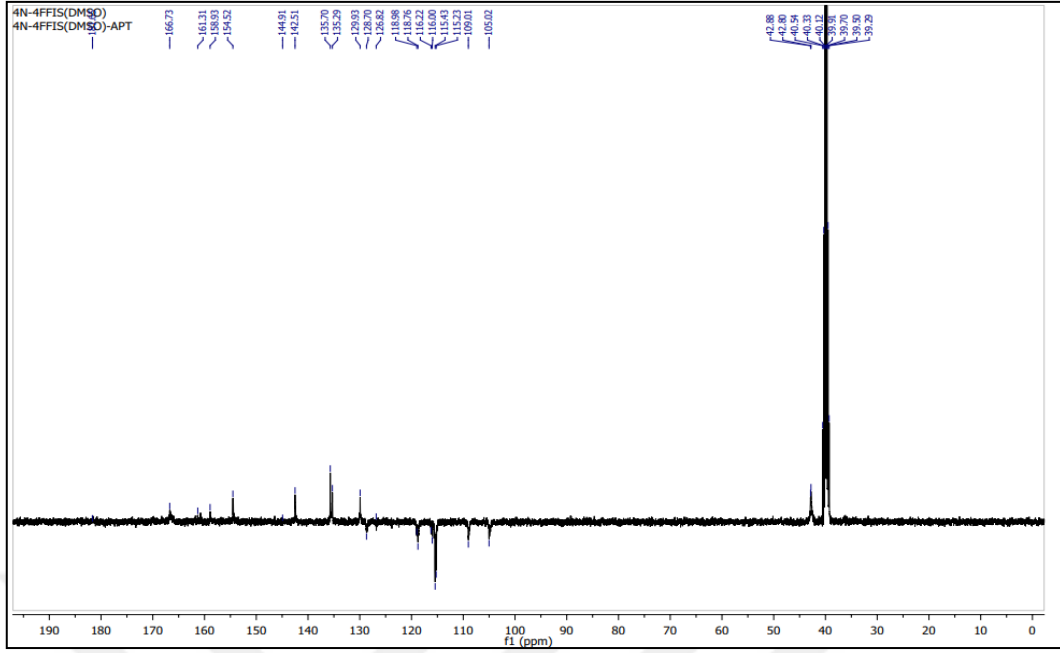
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3207 (NH), 1704 (C=O), 1501, 1337 (NO_2), 1200 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 4.79 (2H, s, NCH_2), 4.82 (2H, s, NCH_2), 7.20 (3H, s, ArH), 7.36 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.42 (3H, s, ArH), 7.52 (1H, s, ArH), 8.13 (3H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 9.42 ve 9.79 (3H, bs, NH), 10.17, 10.49, 10.60 (3H, bs, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 42.80, 42.88 (2x NCH_2), 105.02, 109.01, 115.23, 115.43, 116.00, 116.22, 118.76, 118.98, 126.82, 128.70, 129.93, 135.29, 135.70, 142.51, 144.91 (Ar-C), 154.52 (C=O, benzimidazolone), 159.62 (C-F, $J_{\text{CF}} = 238$ Hz), 166.73 (C=O), 181.65 (C=S). TOF-MS, m/z : 630.1078 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



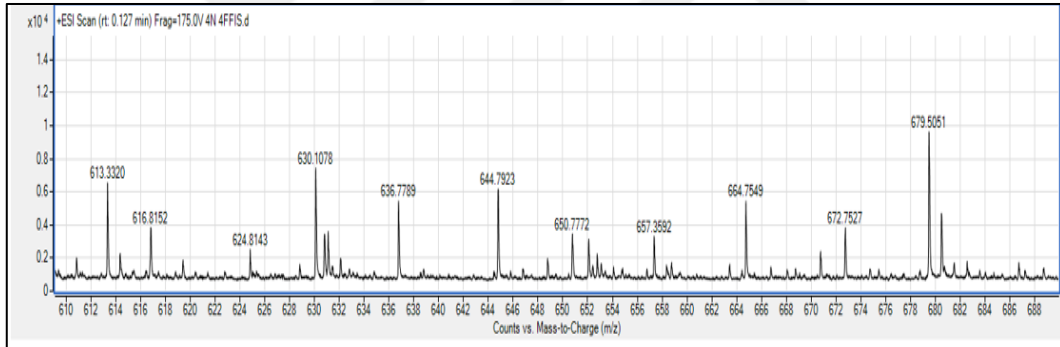
Şekil 307. 7o Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 308. 7o Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

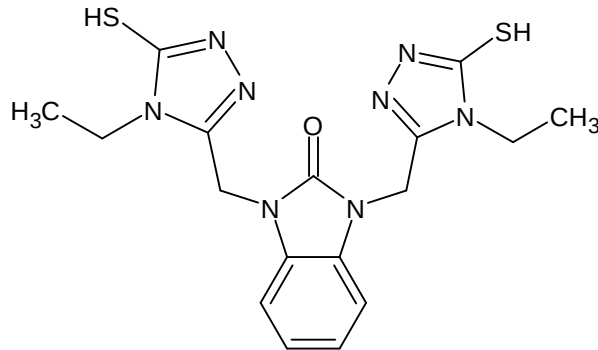


Şekil 309. 7a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 310. 7a Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

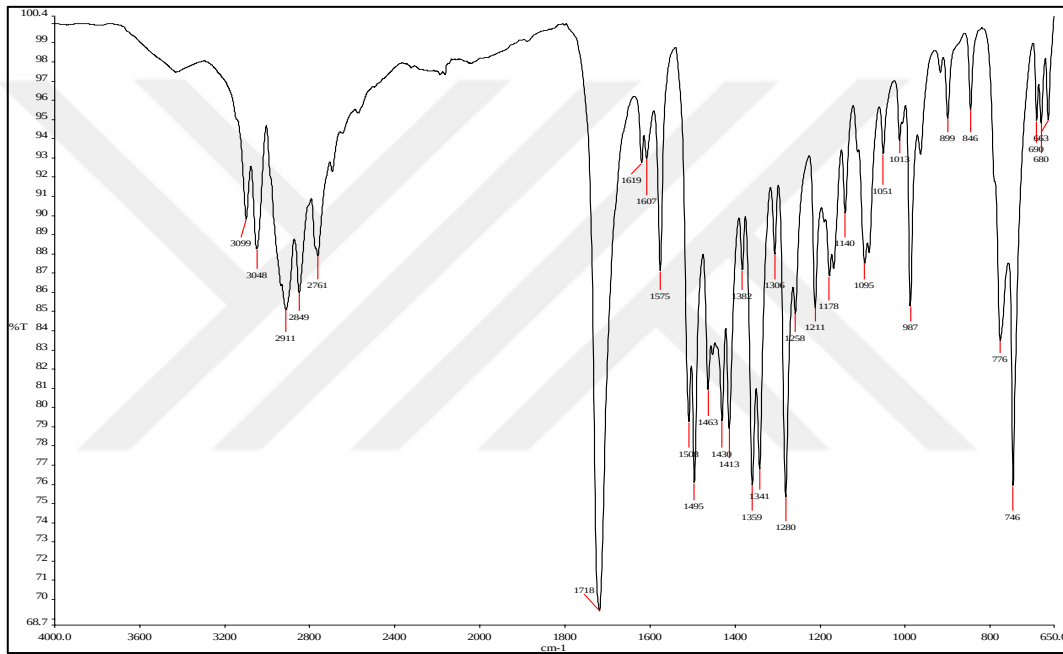
8a Bileşiğine ait spektrum verileri



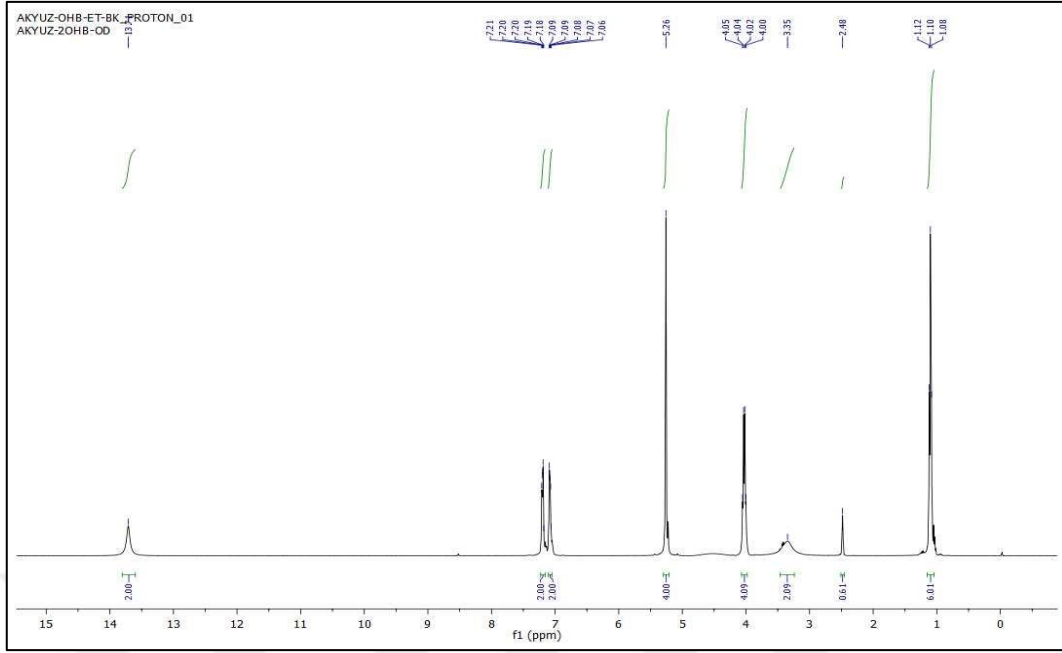
Şekil 311. 8a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{20}N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 416.52 g/mol

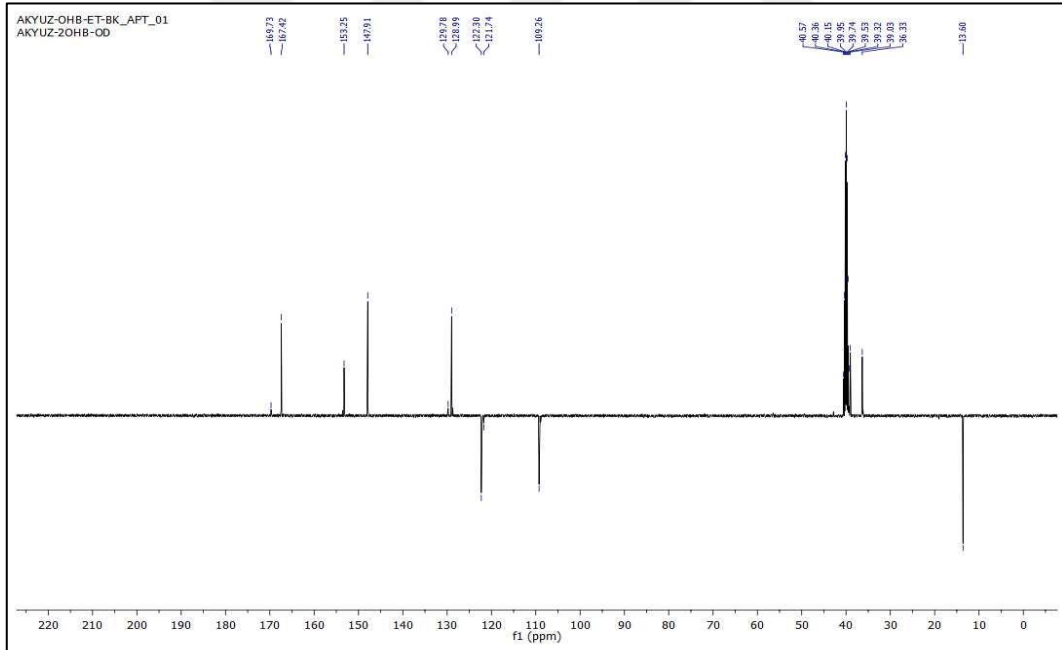
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3099 (NH), 2761 (SH), 1718 (C=O), 1619 (C=N), 1280 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 1.10 (6H, t, J = 8 Hz, CH_3), 4.03 (4H, q, J = 7 Hz, CH_2), 5.26 (4H, s, NCH_2), 7.06-7.09 (2H, m, ArH), 7.18-7.21 (2H, m, ArH), 13.71 (2H, s, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 13.60 (CH_3), 36.33 (NCH_2), 39.03 (CH_2), 109.26, 121.74, 122.30, 128.99, 129.78 (ArC), 147.91 (triazol C-2), 153.25 (C=O, benzimidazolon), 167.42, 169.73 (triazol C-5). LC-MS, m/z : 417.05 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



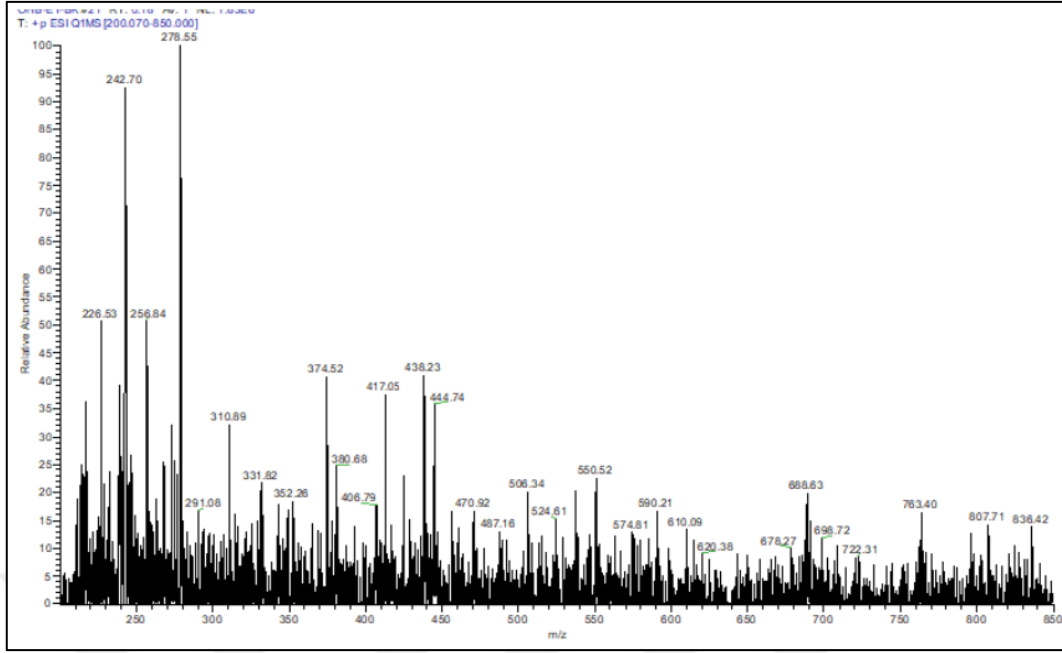
Şekil 312. 8a Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 313. 8a Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

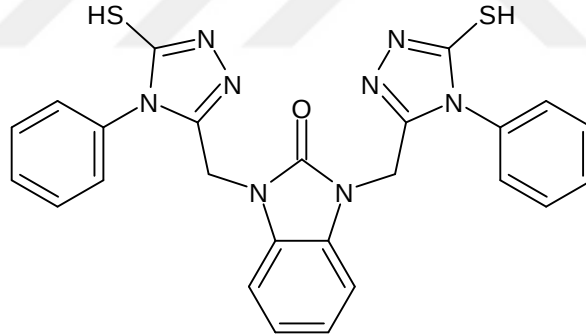


Şekil 314. 8a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 315. *8a* Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

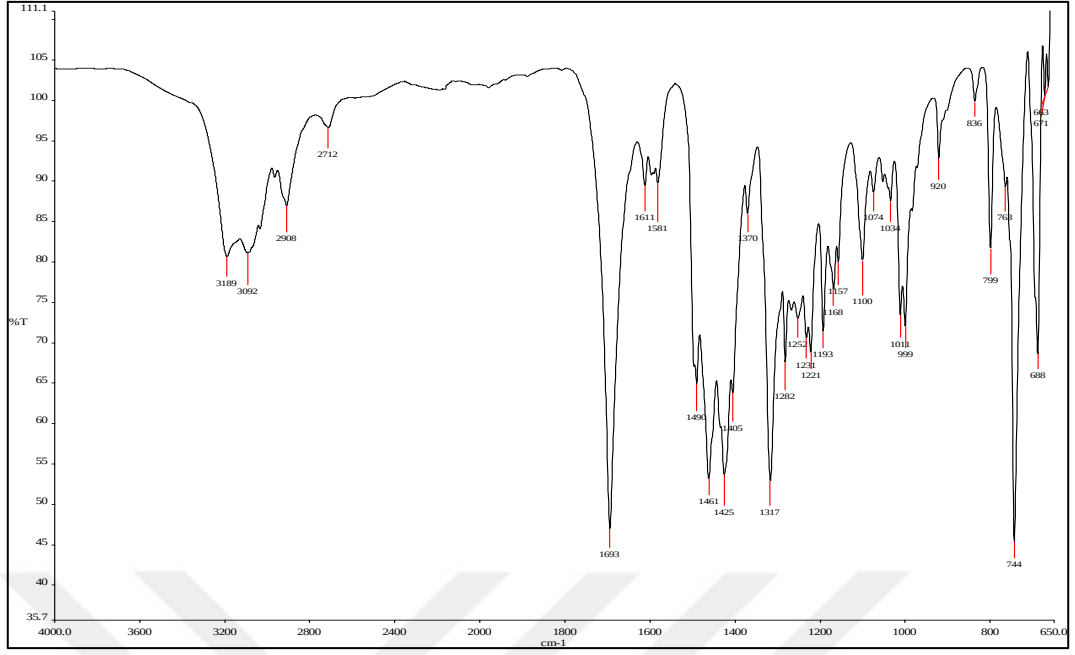
8b Bileşiğine ait spektrum verileri



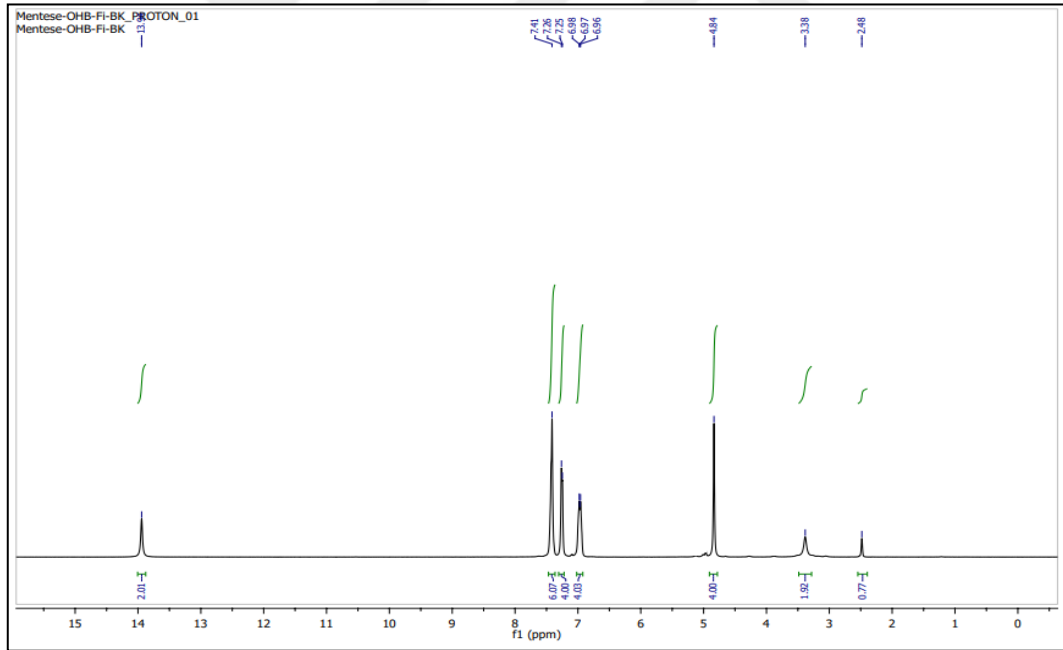
Şekil 316. *8b* Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{20}N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 512.60 g/mol

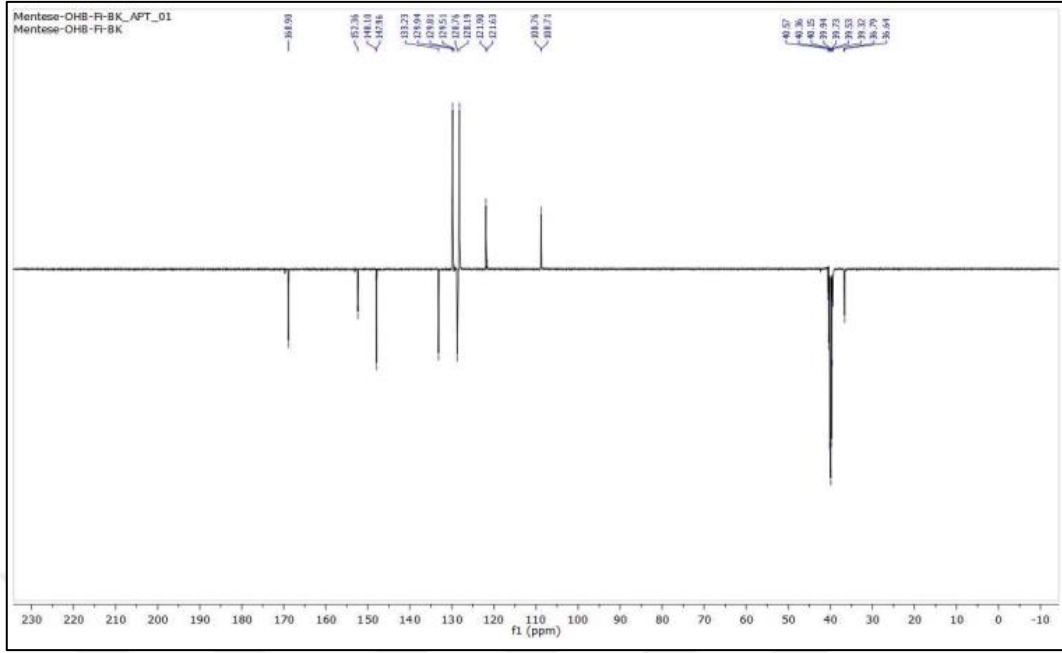
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3189 (NH), 1693 (C=O), 1611 (C=N), 1317 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 4.84 (4H, s, NCH_2), 6.96-6.98 (4H, m, ArH), 7.25-7.26 (4H, m, ArH), 7.41 (6H, s, ArH), 13.94 (2H, s, SH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 36.64, 36.79 (NCH_2), 108.71, 108.76, 121.63, 121.90, 128.29, 128.76, 129.51, 129.81, 129.94, 133.23 (Ar-C), 147.96 (triazol C-2), 152.36 (C=O, benzimidazolon), 168.90 (triazol C-5). LC-MS, m/z : 512.78 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



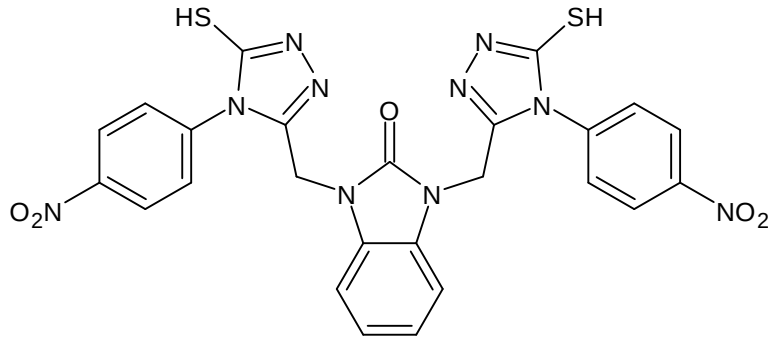
Şekil 317. 8b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 318. 8b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



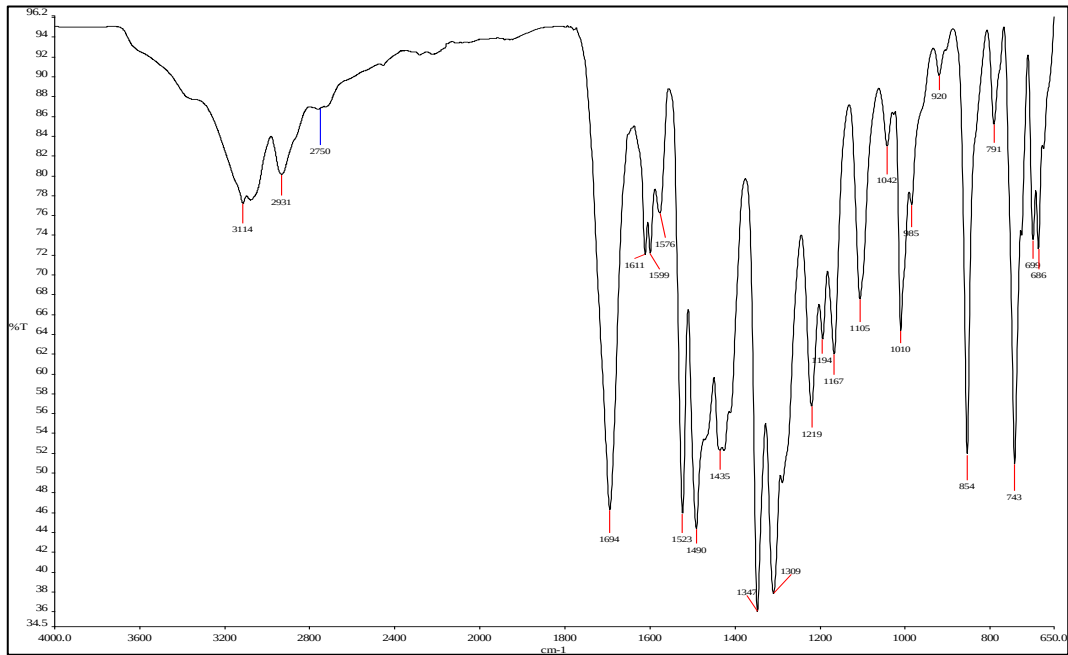
8c Bileşiğine ait spektrum verileri



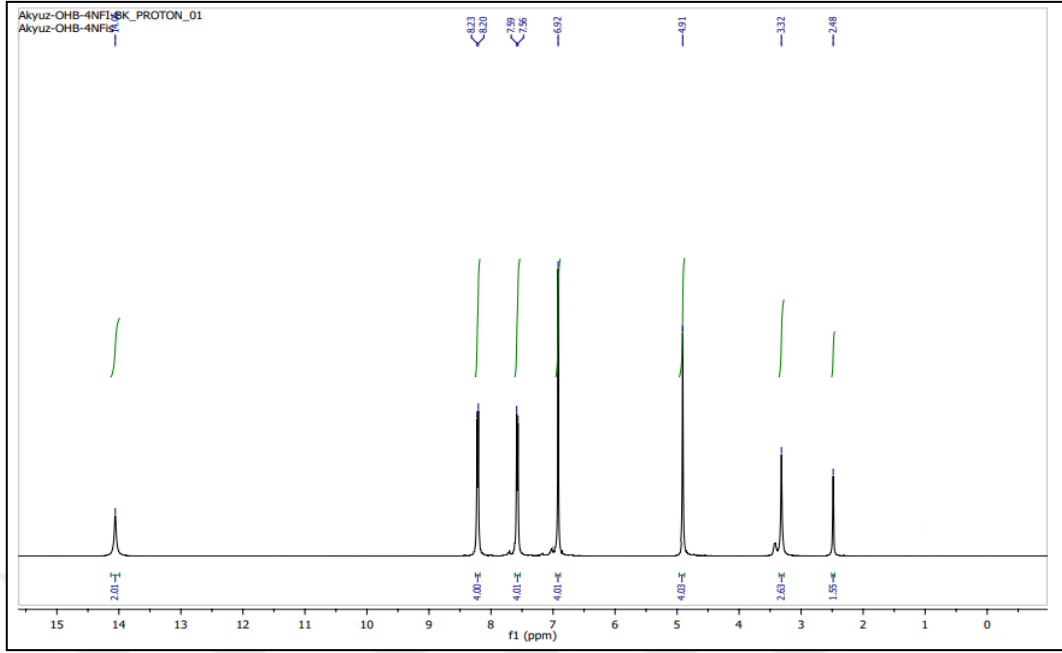
Şekil 321. 8c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{18}N_{10}O_5S_2$, molekül ağırlığı: 602.60 g/mol

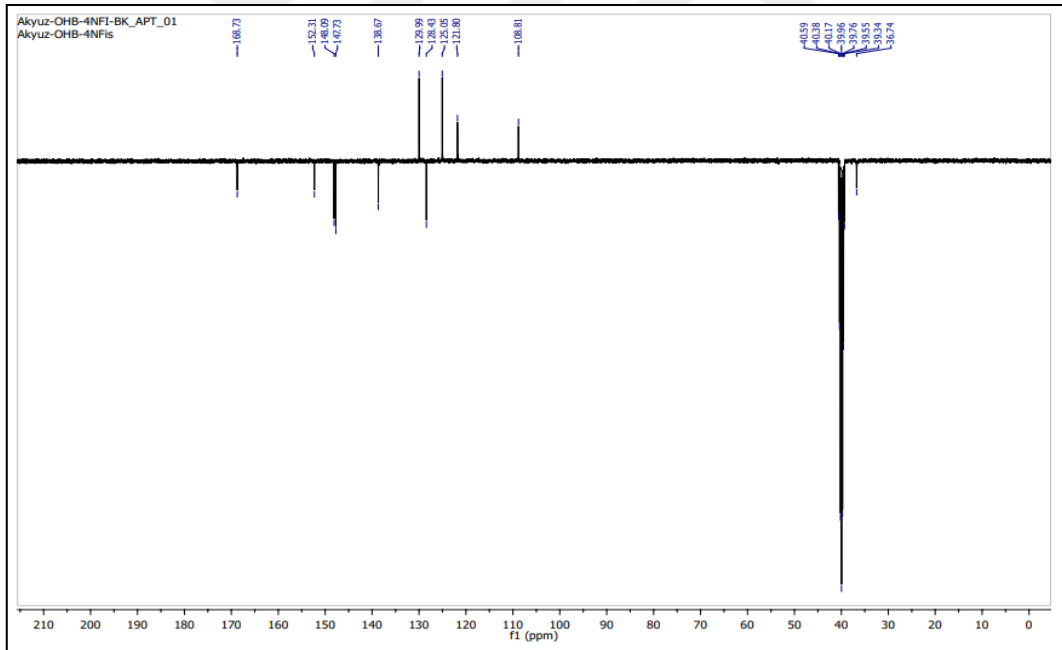
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3114 (NH), 2750 (SH), 1694 (C=O), 1611 (C=N), 1523, 1347 (NO_2), 1309 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 4.91 (4H, s, NCH_2), 6.92 (4H, s, ArH), 7.58 (4H, d, $J=12$ Hz, ArH), 8.22 (4H, d, $J=12$ Hz, ArH), 14.06 (2H, s, SH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 36.74 (NCH_2), 108.81, 121.80, 125.05, 128.43, 129.99, 138.67 (Ar-C), 147.73, 148.09 (triazol C-2), 152.31 (C=O, benzimidazolon), 168.73 (triazol C-5). TOF-MS, m/z : 603.0918 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



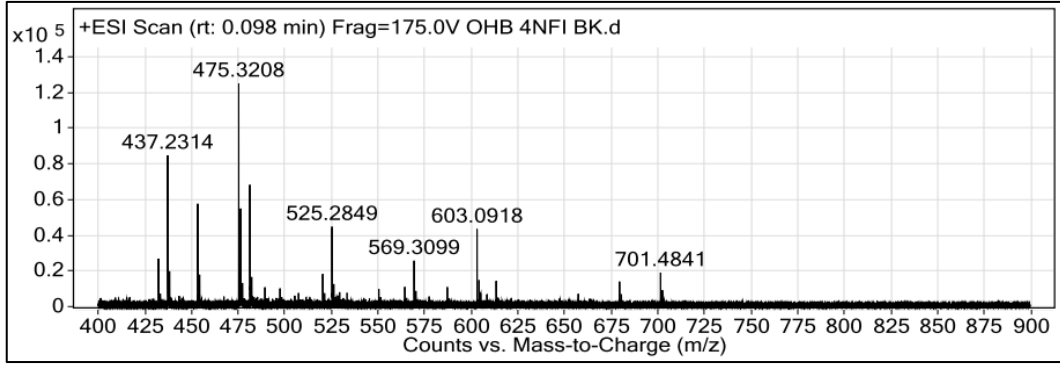
Şekil 322. 8c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 323. 8c Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d₆)

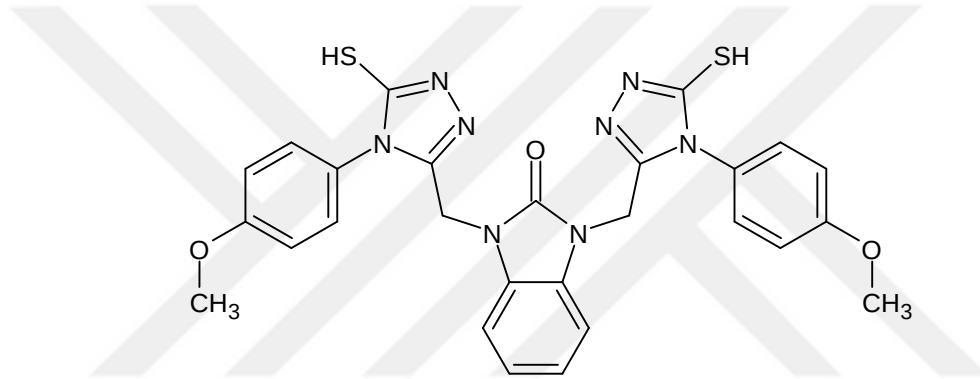


Şekil 324. 8c Bileşiğine ait ¹³C-APT spektrumu (100 MHz, DMSO-d₆)



Şekil 325. 8c Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

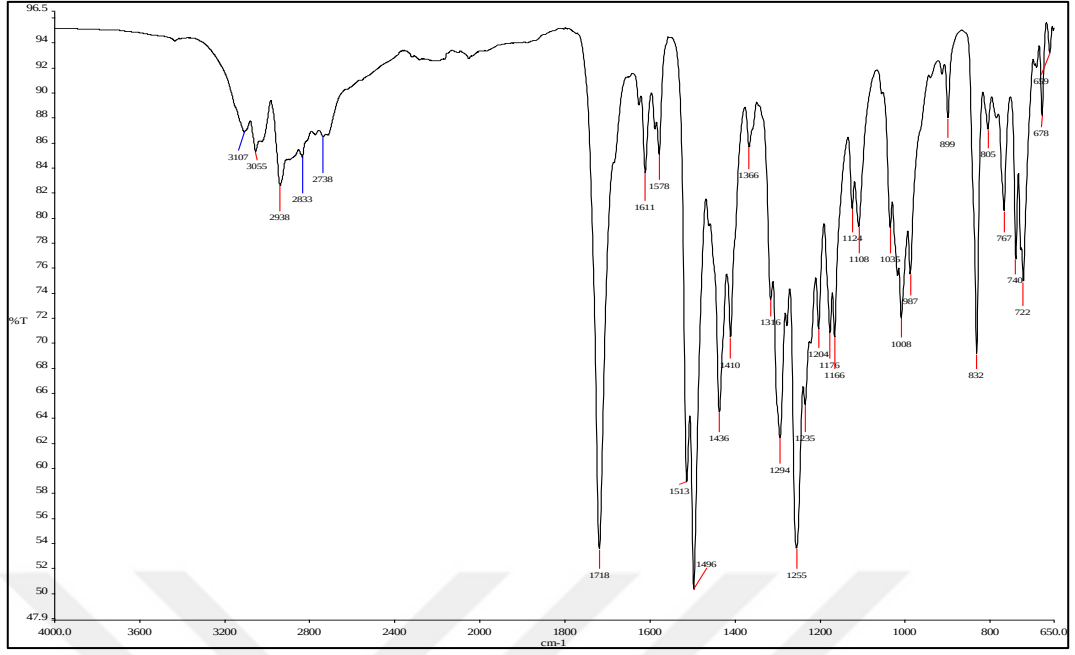
8d Bileşiğine ait spektrum verileri



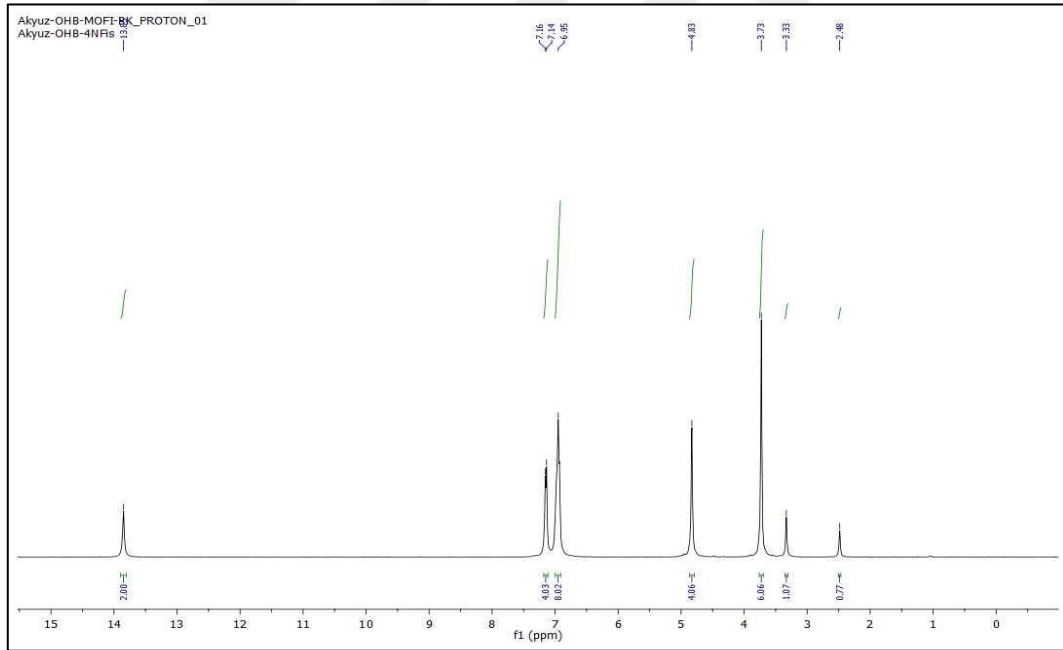
Şekil 326. 8d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{27}H_{24}N_8O_3S_2$, molekül ağırlığı: 572.66 g/mol

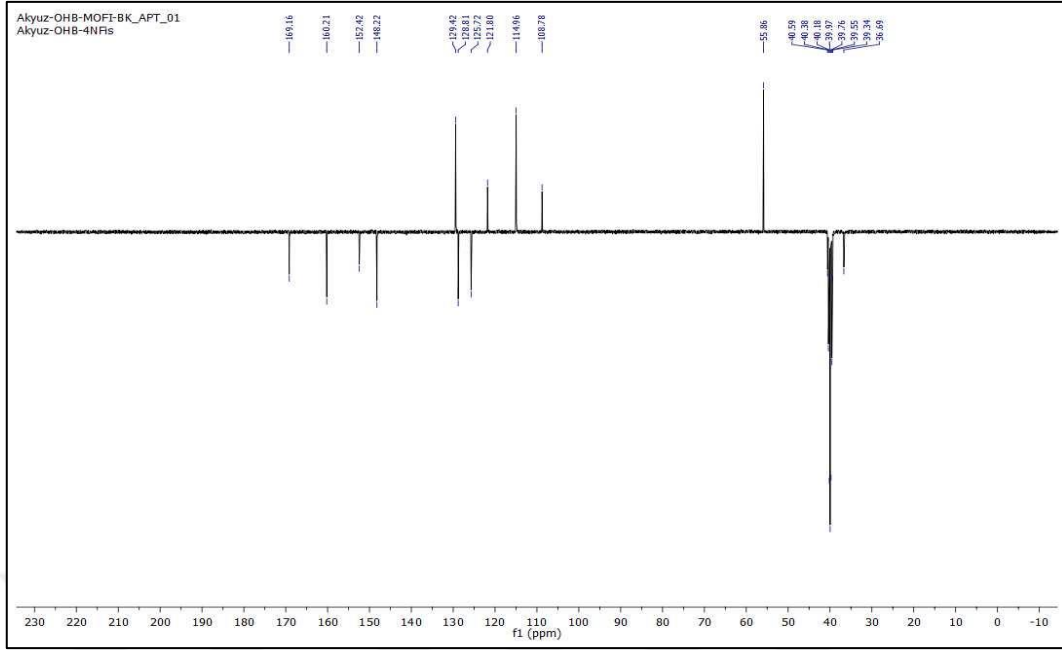
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3107 (NH), 2738 (SH), 1718 (C=O), 1611 (C=N), 1255 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 3.73 (6H, s, OCH_3), 4.83 (4H, s, NCH_2), 6.95 (8H, bs, ArH), 7.15 (4H, d, $J=8$, ArH), 13.85 (2H, s, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 36.69 (NCH_2), 55.86 (OCH_3), 108.78, 114.96, 121.80, 125.72, 128.81, 129.42 (Ar-C), 148.22 (triazol C-2), 152.42 (C=O, benzimidazolon), 160.21 (C- OCH_3), 169.16 (triazol C-5). TOF-MS, m/z : 573.1478 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 595.1336 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



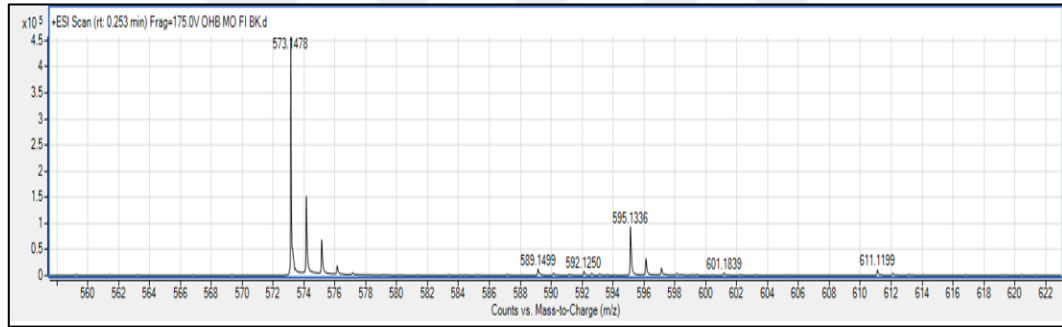
Şekil 327. 8d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 328. 8d Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

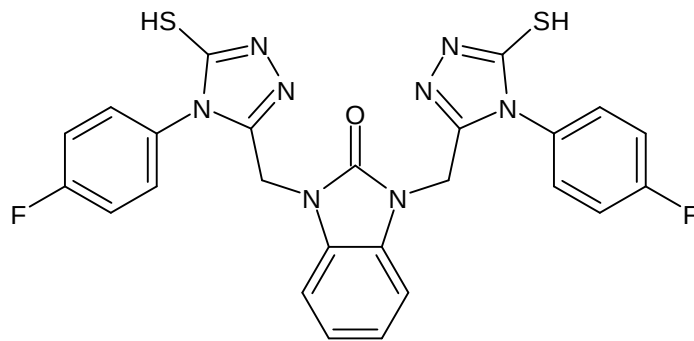


Şekil 329. 8d Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 330. 8d Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

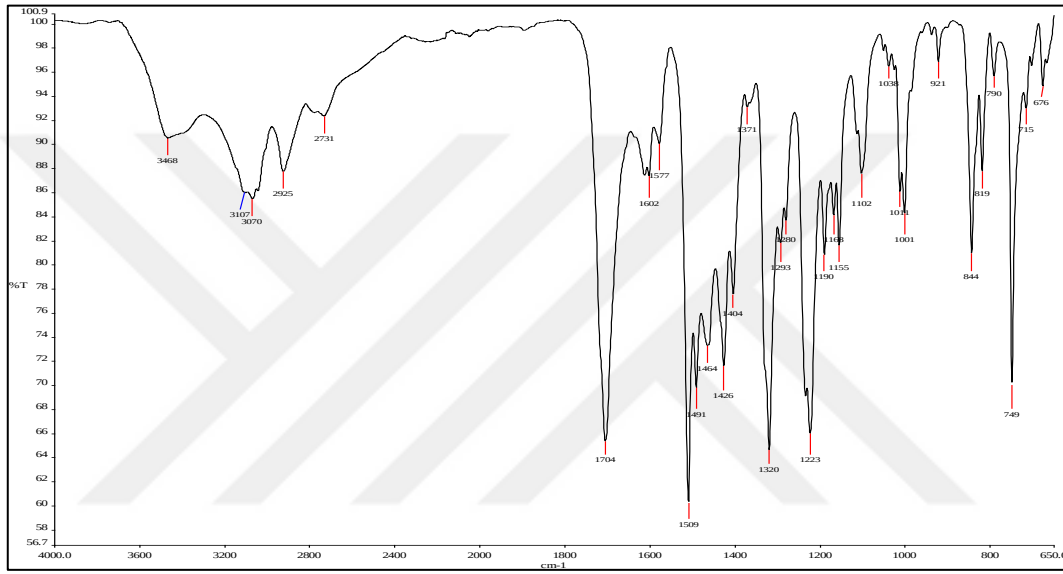
8e Bileşiğine ait spektrum verileri



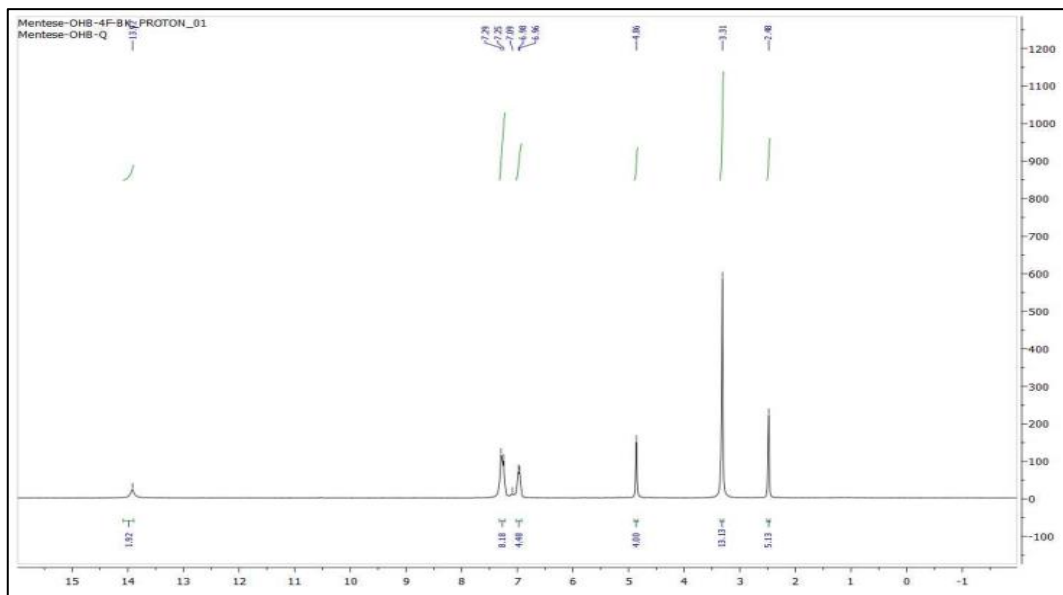
Şekil 331. 8e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{18}F_2N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 548.59 g/mol

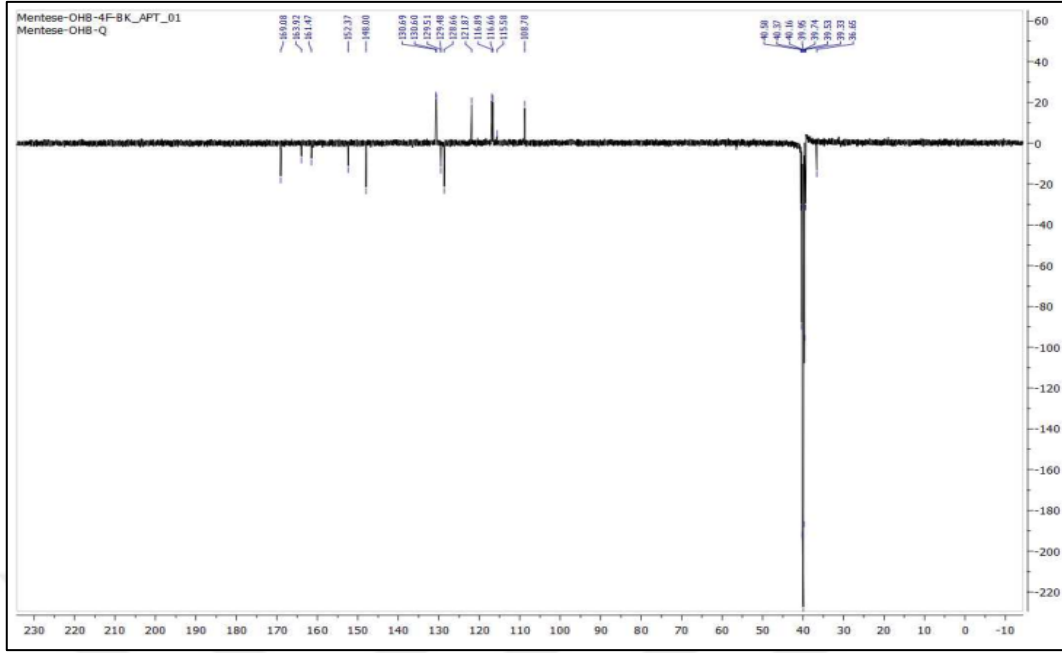
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3107 (NH), 1704 (C=O), 1602 (C=N), 1320 (C=S), 1223 (C-F). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 4.86 (4H, s, NCH_2), 6.96-6.98 (4H, m, ArH), 7.25-7.29 (8H, m, ArH), 13.92 (2H, s, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 36.65 (NCH_2), 108.78, 115.58, 116.77 (d, $J_{\text{CF}} = 23$ Hz), 121.87, 128.66, 129.48, 129.51, 130.60, 130.69 (Ar-C), 148.00 (triazol C-2), 152.37 (C=O, benzimidazolon), 162.69 (C-F, d, $J_{\text{CF}} = 245$ Hz), 169.08 (triazol C-5). LC-MS, m/z : 548.94 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



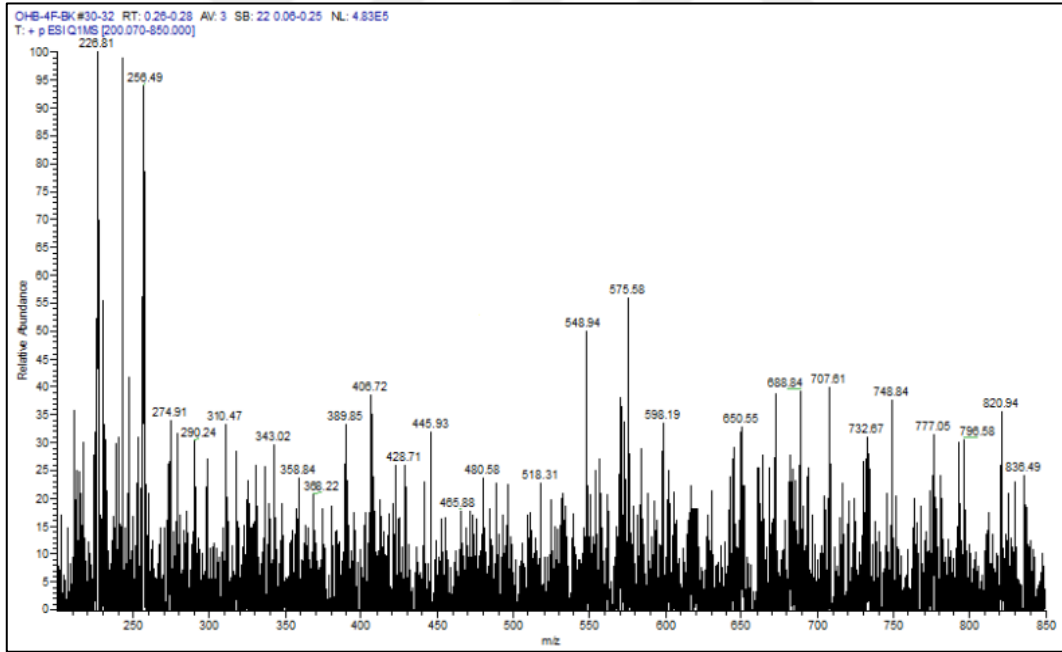
Şekil 332. 8e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 333. 8e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

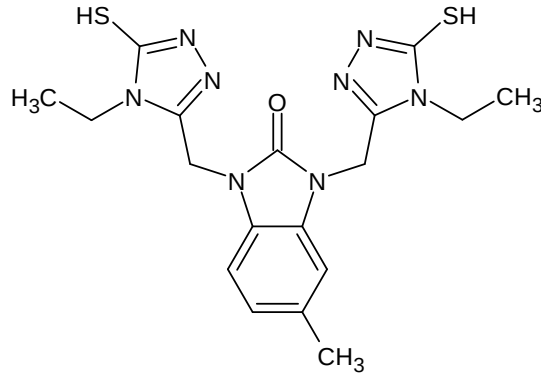


Şekil 334. 8e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 335. 8e Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

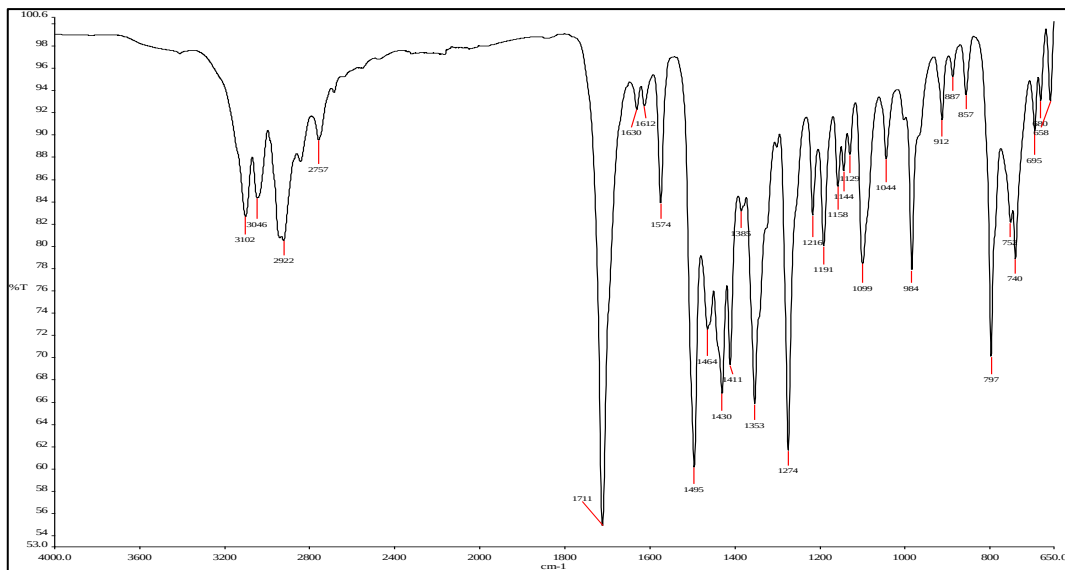
8f Bileşiğine ait spektrum verileri



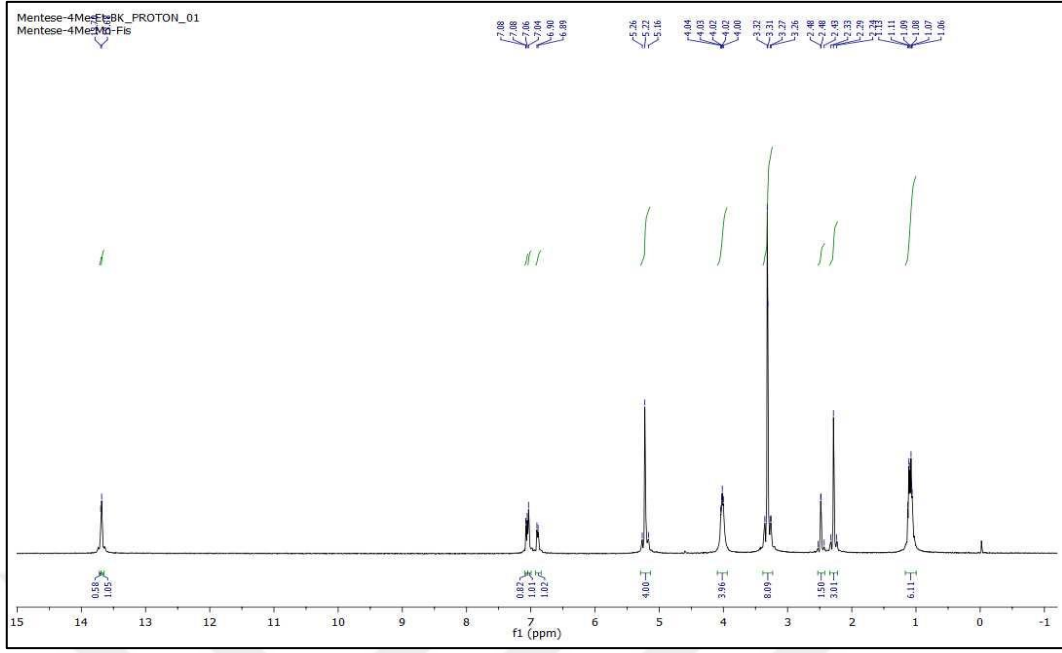
Şekil 336. 8f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{18}H_{22}N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 430.55 g/mol

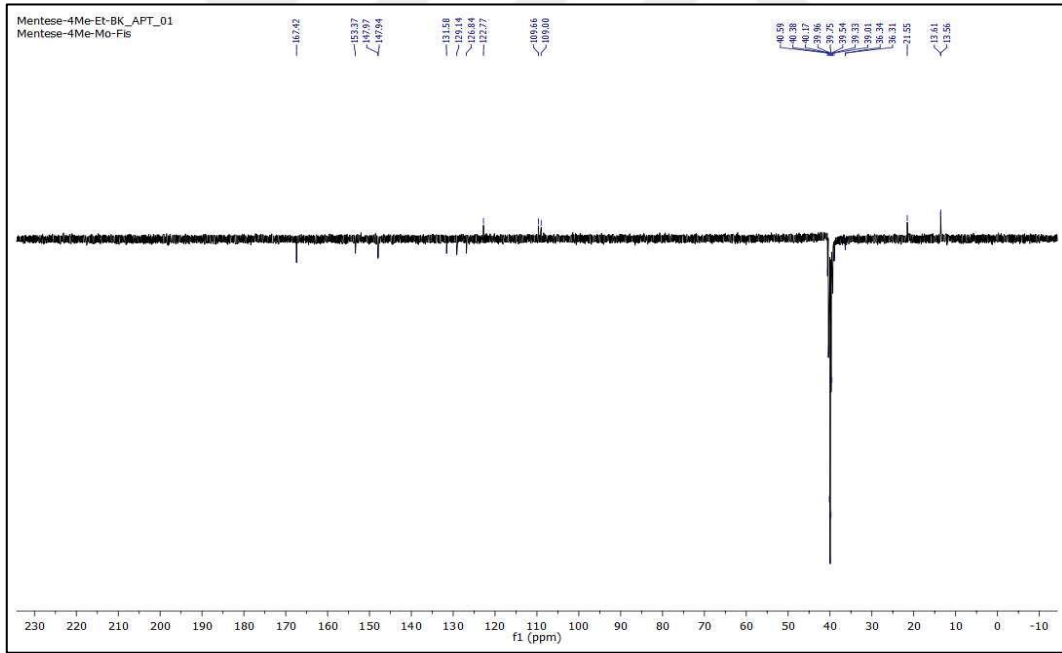
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3102 (NH), 2757 (SH), 1711 (C=O), 1574 (C=N), 1274 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 1.06-1.13 (6H, m, CH_3), 2.29 (3H, s, CH_3), 4.00-4.04 (4H, m, CH_2), 5.22 (4H, s, NCH_2), 6.90 (1H, d, $J = 4$ Hz, ArH), 7.04 (1H, bs, ArH), 7.07 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 13.68 (1H, bs, SH), 13.70 (1H, s, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 13.56, 13.61 (CH_3), 21.55 (CH_3 , benzimidazolone), 36.31, 36.34 (NCH_2), 39.01 (CH_2), 109.00, 109.66, 122.77, 126.84, 129.14, 131.58 (ArC), 147.94, 147.97 (triazol C-2), 153.37 (C=O, benzimidazolone), 167.42 (triazol C-5). LC-MS, m/z : 430.99 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 452.97 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



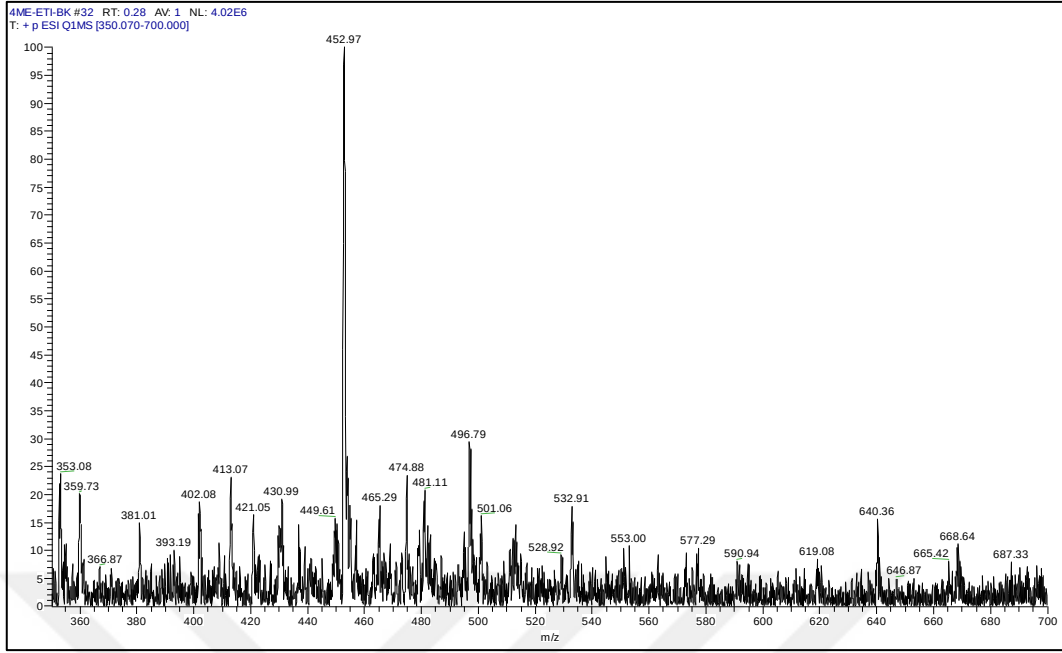
Şekil 337. 8f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 338. 8f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

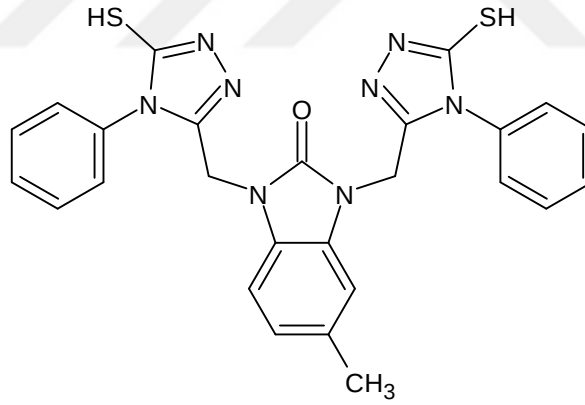


Şekil 339. 8f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 340. *8f* Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

8g Bileşiğine ait spektrum verileri

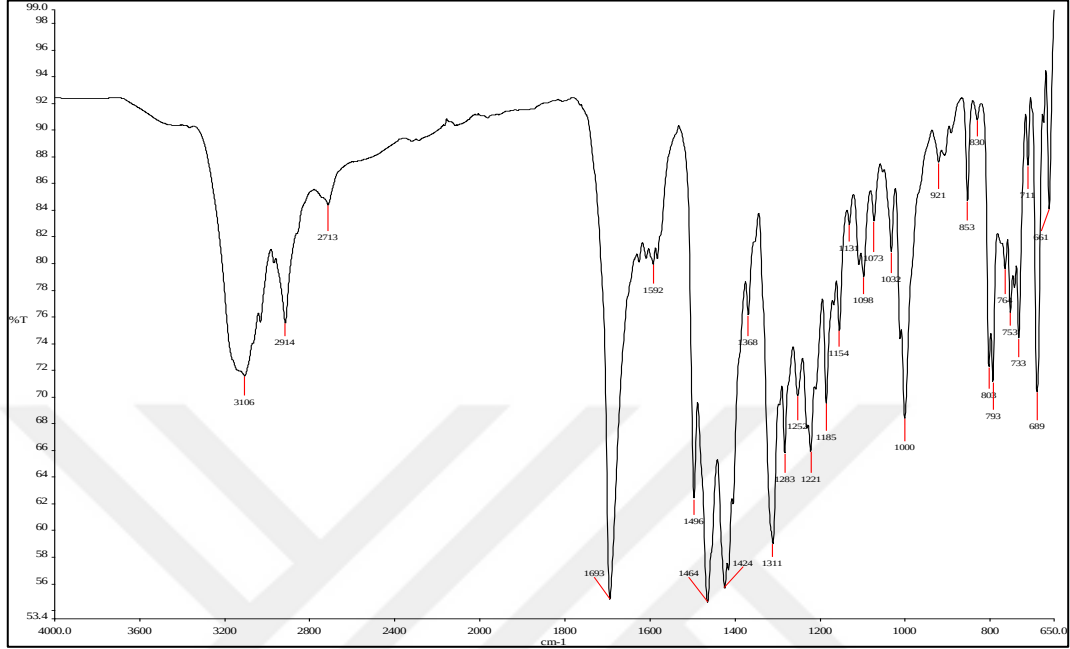


Şekil 341. *8g* Bileşiğinin yapısı

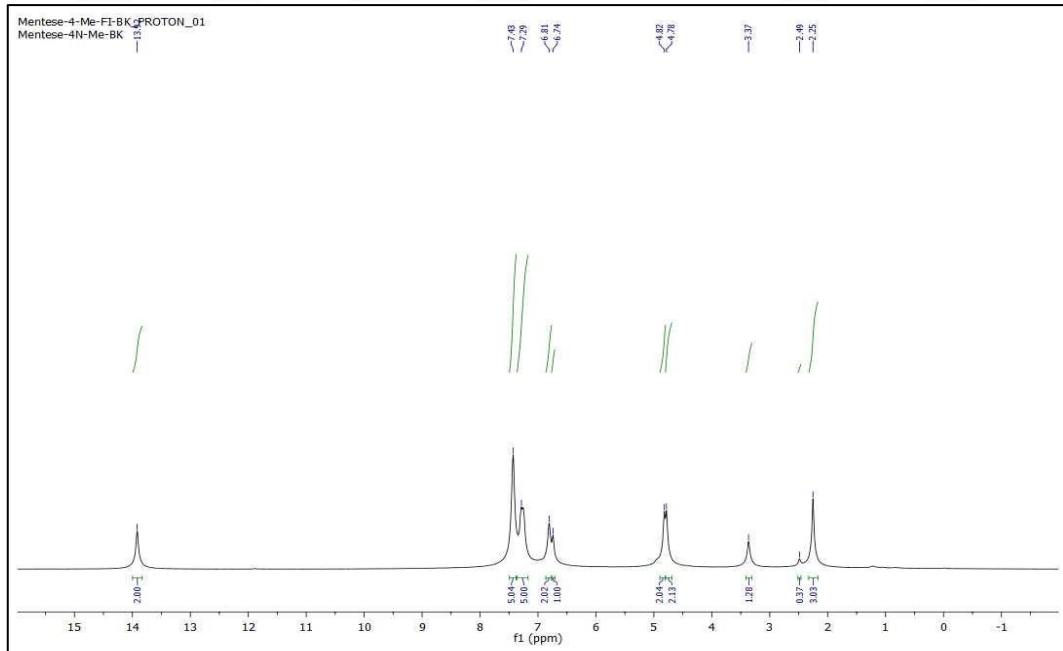
Kapalı formülü: $C_{26}H_{22}N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 526.63 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3106 (NH), 2713 (SH), 1693 (C=O), 1592 (C=N), 1311 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.25 (3H, s, CH_3), 4.78 (2H, s, NCH_2), 4.82 (2H, s, NCH_2), 6.74 (1H, bs, ArH), 6.81 (2H, bs, ArH), 7.29 (5H, bs, ArH), 7.43 (5H, s, ArH), 13.92 (2H, s, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 21.53 (CH_3), 36.55, 36.64 (NCH_2), 108.46, 109.17, 122.32, 126.61, 128.17, 128.32, 128.93, 129.81,

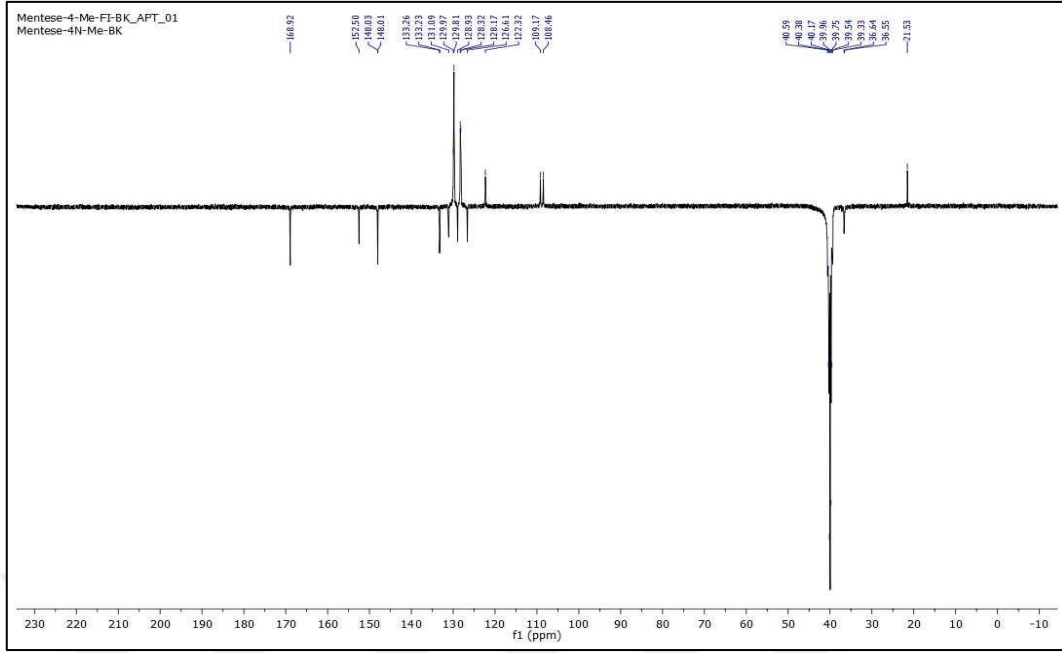
129.97, 131.09, 133.23, 133.26 (Ar-C), 148.01, 148.03 (triazol C-2), 152.50 (C=O, benzimidazolon), 168.92 (triazol C-5). LC-MS, m/z : 527.05 $[M+H]^+$, 549.17 $[M+Na]^+$.



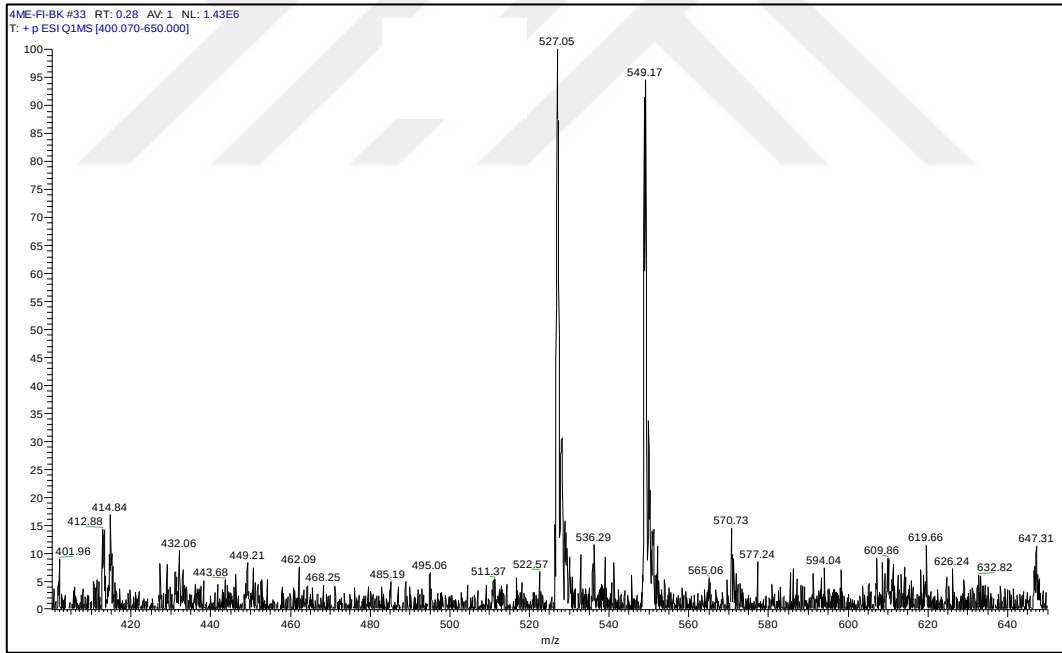
Şekil 342. 8g Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 343. 8g Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)

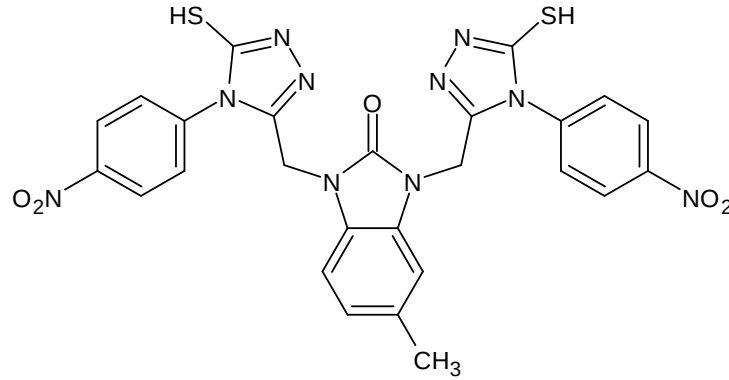


Şekil 344. 8g Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 345. 8g Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

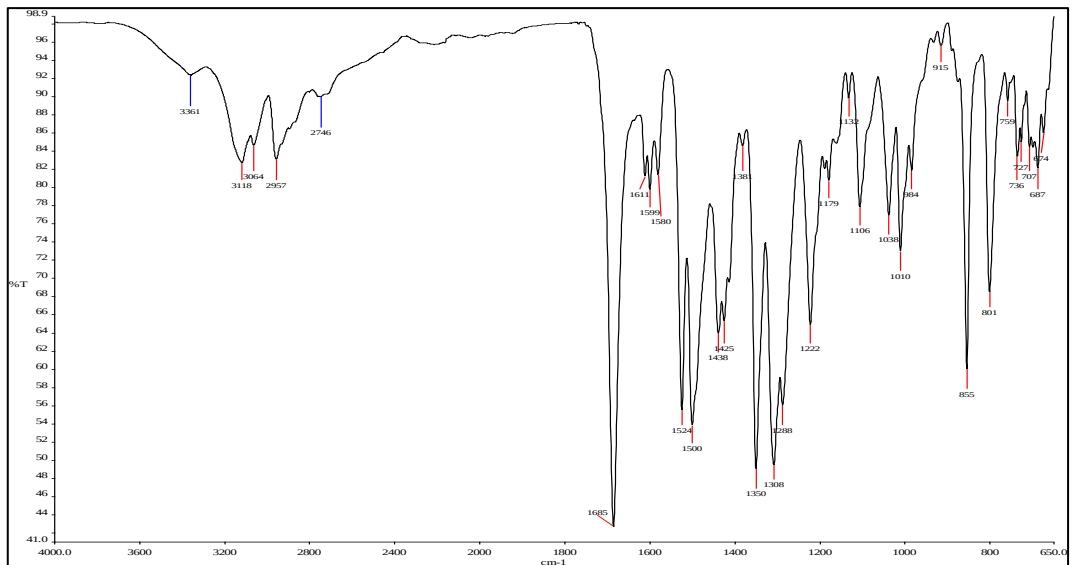
8h Bileşiğine ait spektrum verileri



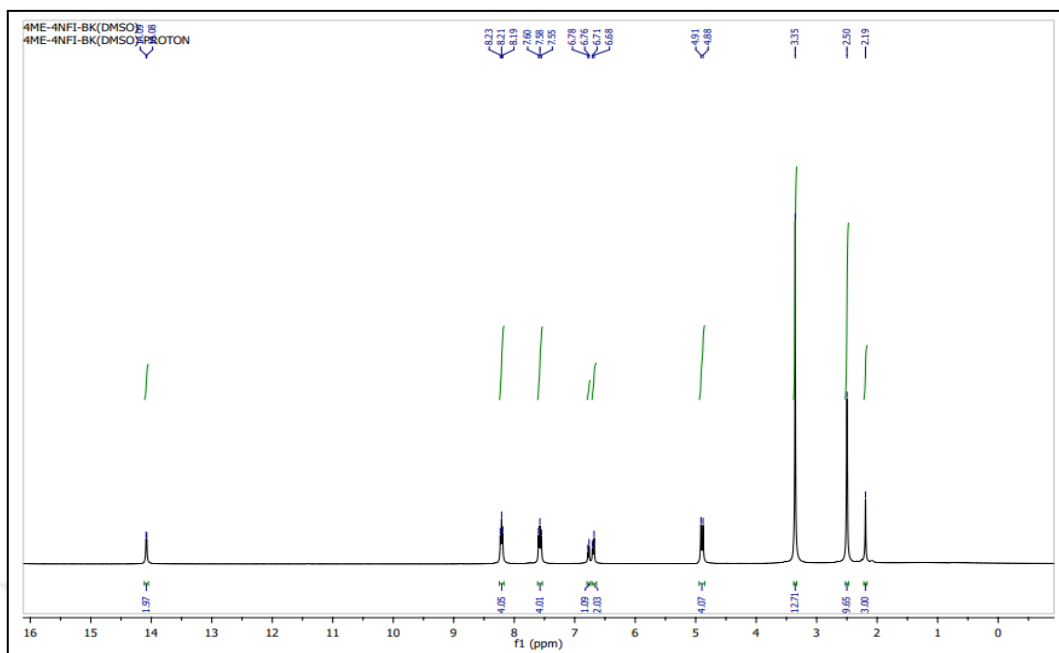
Şekil 346. 8h Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{26}H_{20}N_{10}O_5S_2$, molekül ağırlığı: 616.63 g/mol

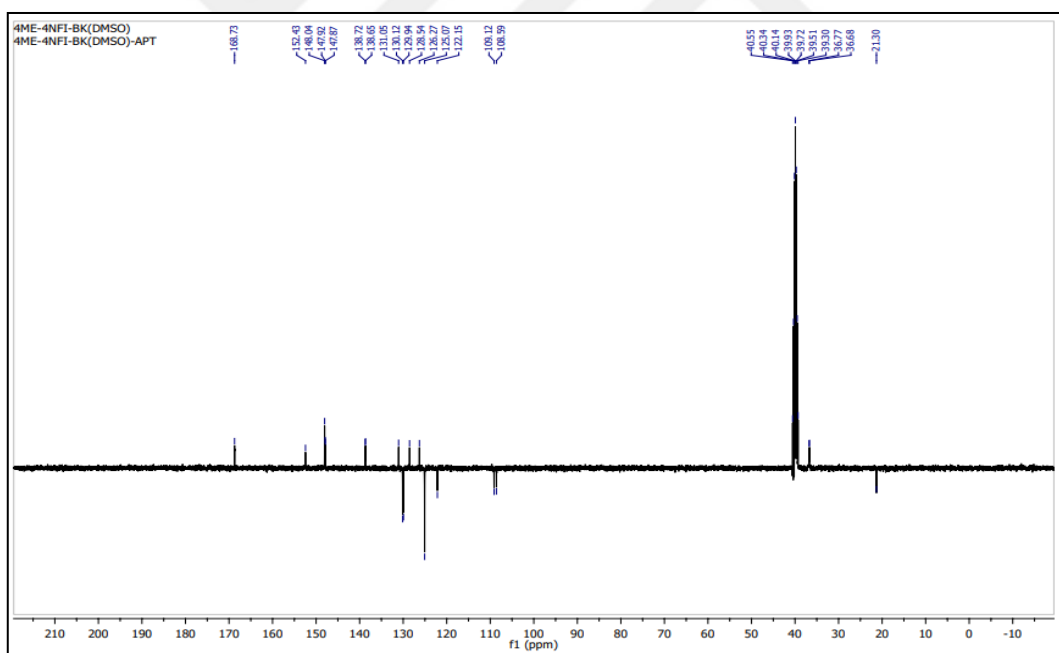
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3118 (NH), 2746 (SH), 1685 (C=O), 1611 (C=N), 1524, 1350 (NO_2), 1222 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.19 (3H, s, CH_3), 4.88 (2H, s, NCH_2), 4.91 (2H, s, NCH_2), 6.69 (2H, d, $J = 12$ Hz, ArH), 6.77 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.58 (4H, q, $J = 8$ Hz, ArH), 8.21 (4H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 14.08 (1H, s, SH), 14.09 (1H, s, SH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 21.30 (CH_3), 36.68, 36.77 (NCH_2), 108.59, 109.12, 122.15, 125.07, 126.27, 128.54, 129.94, 130.12, 131.05, 138.65, 138.72 (Ar-C), 147.87, 147.92, 148.04 (triazol C-2), 152.43 (C=O, benzimidazolone), 168.73 (triazol C-5). TOF-MS, m/z : 617.1136 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 639.0917 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



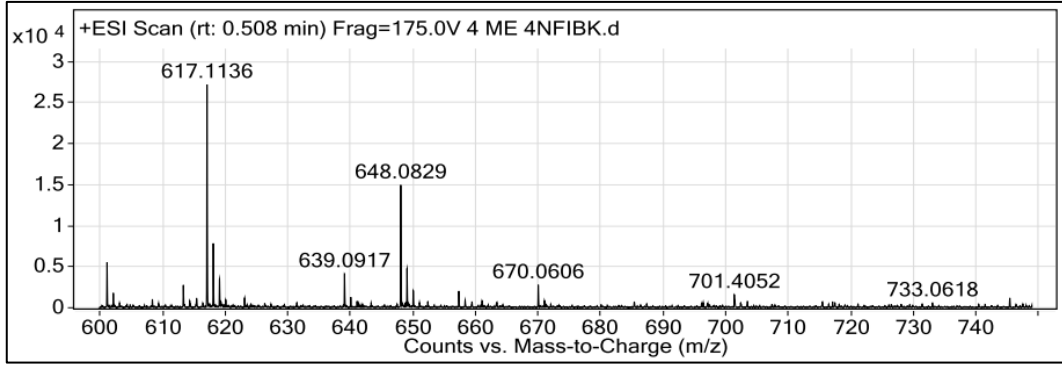
Şekil 347. 8h Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 348. 8h Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

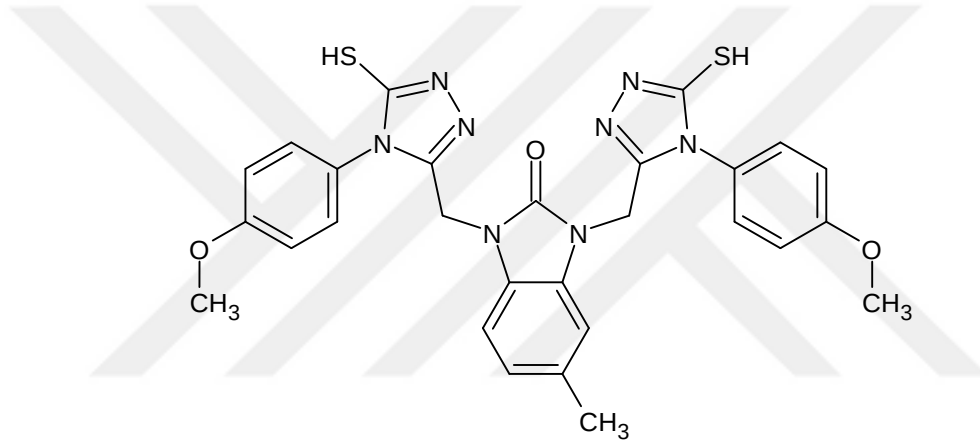


Şekil 349. 8h Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 350. 8h Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

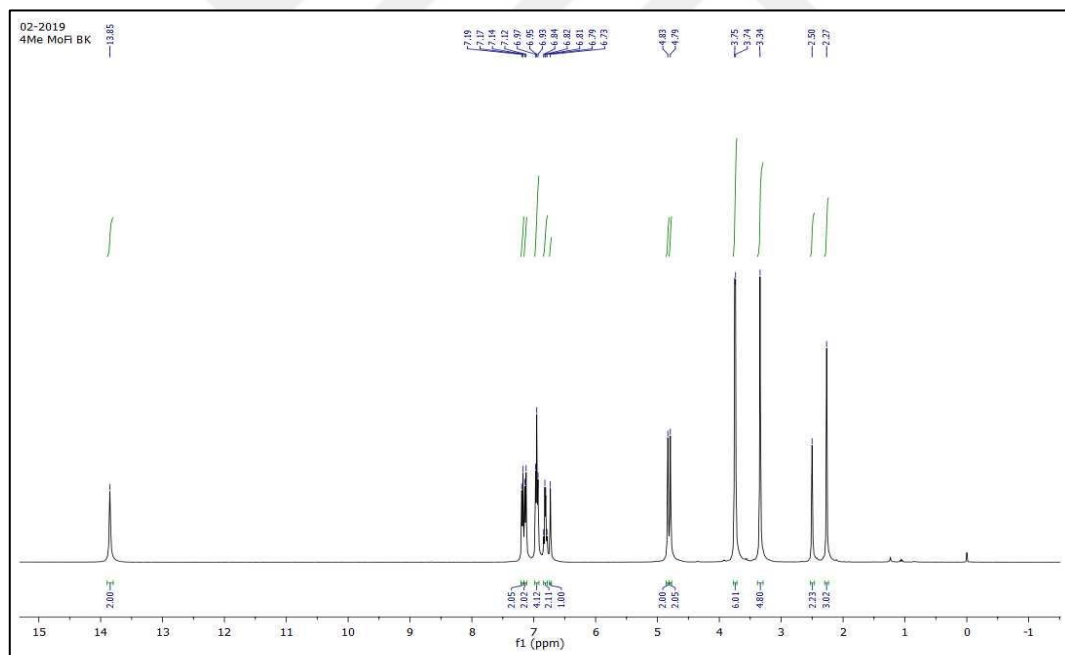
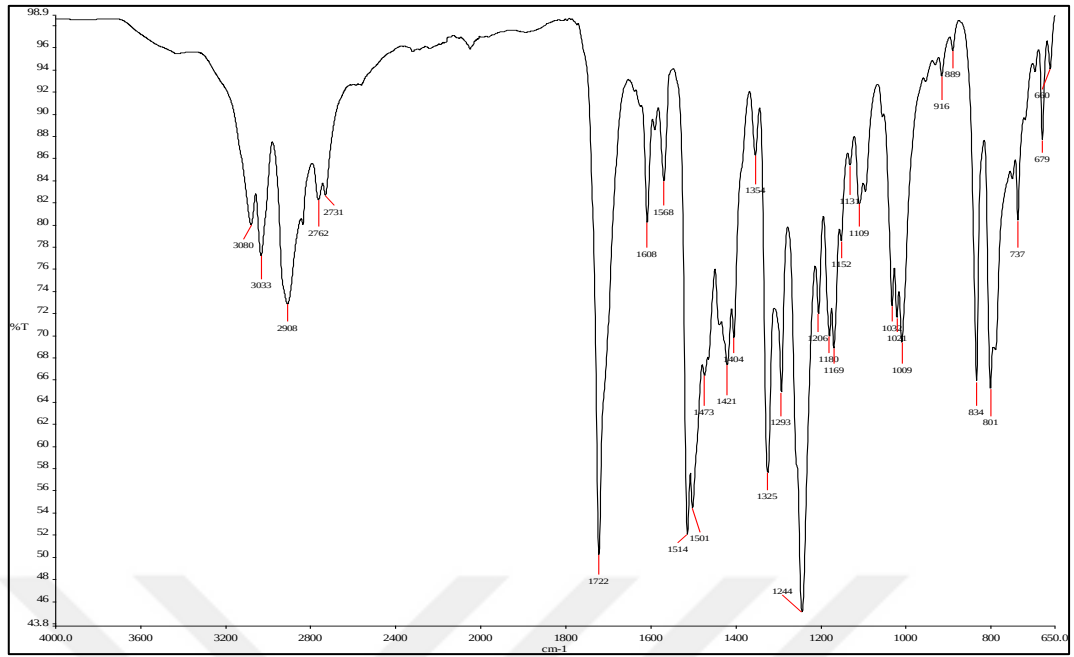
8i Bileşiğine ait spektrum verileri

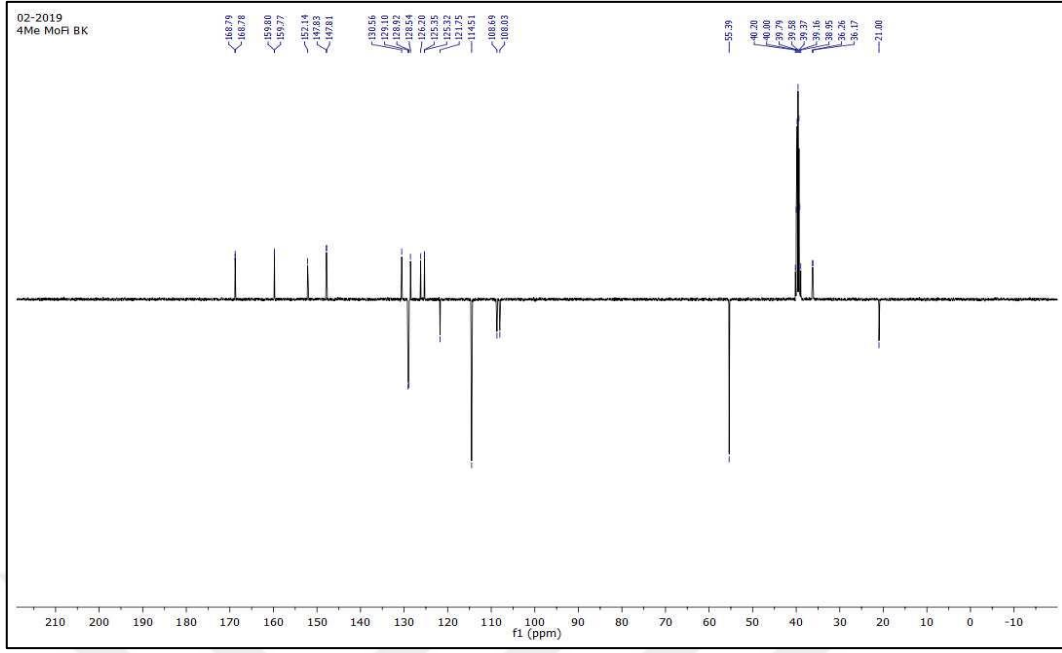


Şekil 351. 8i Bileşiğinin yapısı

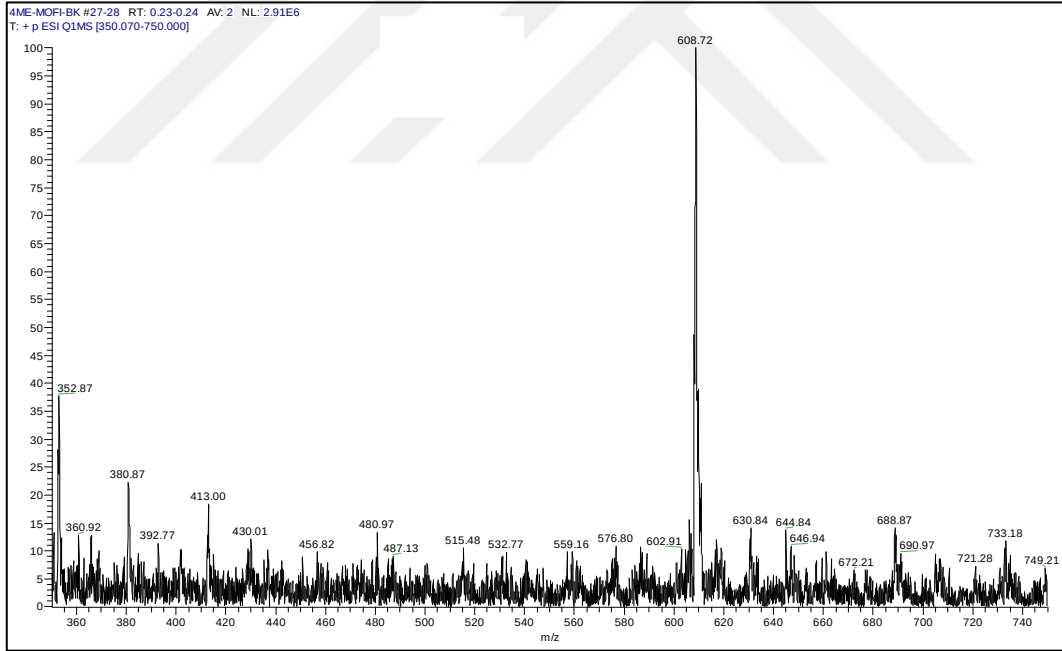
Kapalı formülü: $C_{28}H_{26}N_8O_3S_2$, molekül ağırlığı: 586.68 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3080 (NH), 2762 (SH), 1722 (C=O), 1608 (C=N), 1244 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 2.27 (3H, s, CH_3), 3.74 (3H, s, OCH_3), 3.75 (3H, s, OCH_3), 4.79 (2H, s, NCH_2), 4.83 (2H, s, NCH_2), 6.73 (1H, s, ArH), 6.79-6.84 (2H, m, ArH), 6.95 (4H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 7.13 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.18 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 13.85 (2H, s, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 21.00 (CH_3), 36.17, 36.26 (NCH_2), 55.39 (OCH_3), 108.03, 108.69, 114.51, 121.75, 125.32, 125.35, 126.20, 128.54, 128.92, 129.10, 130.56 (Ar-C), 147.81, 147.83 (triazol C-2), 152.14 (C=O, benzimidazolon), 159.80 (C- OCH_3), 168.78 (triazol C-5). LC-MS, m/z : 608.72 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



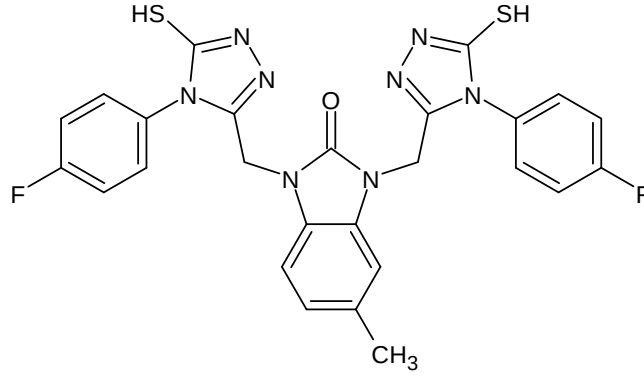


Şekil 354. 8i Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 355. 8i Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

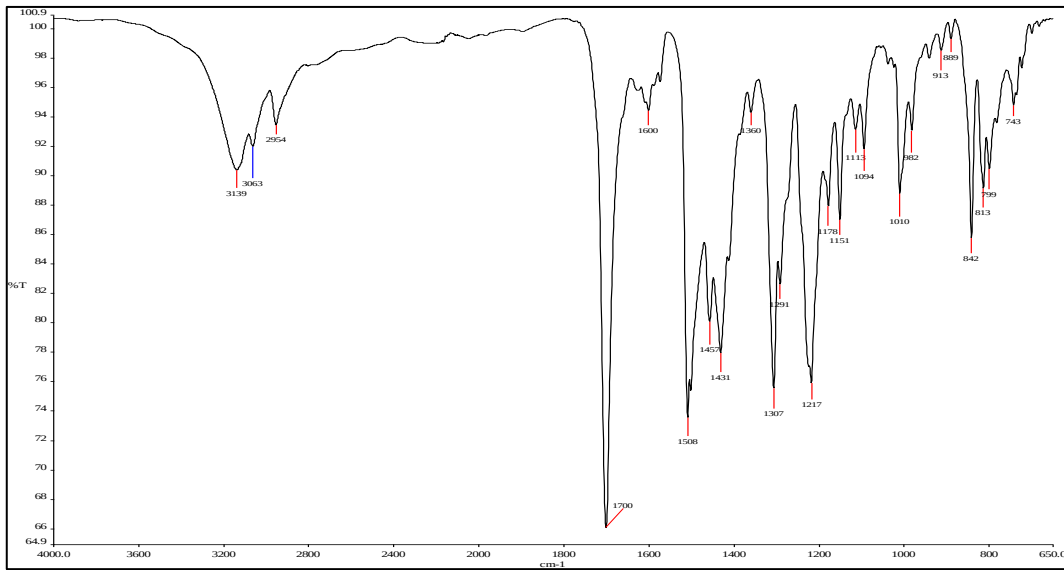
8j Bileşiğine ait spektrum verileri



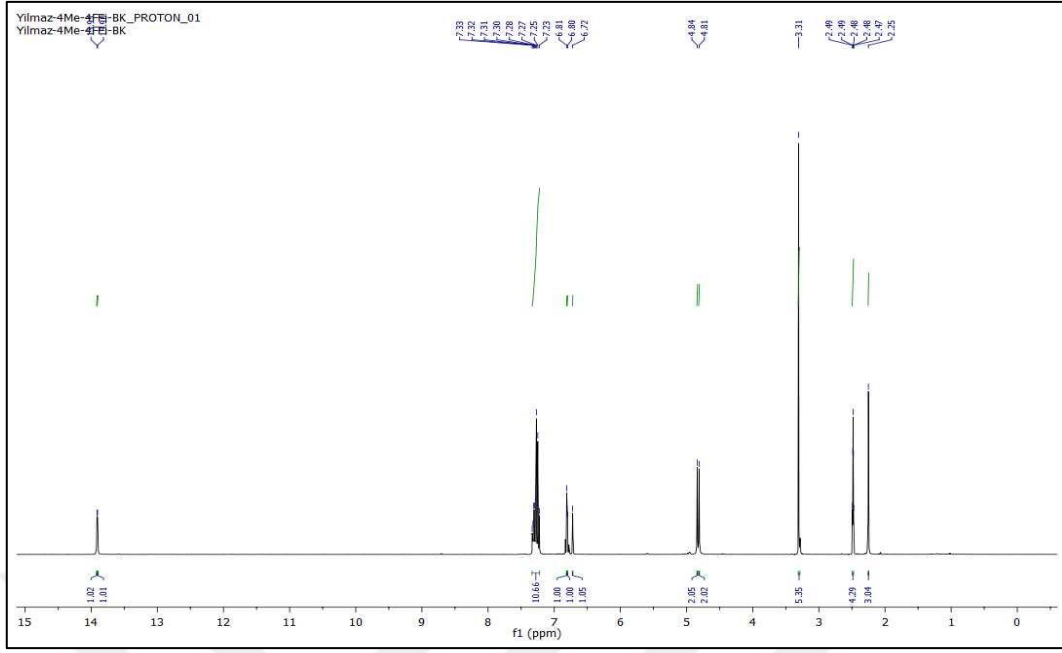
Şekil 356. 8j Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{26}H_{20}F_2N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 562.61 g/mol

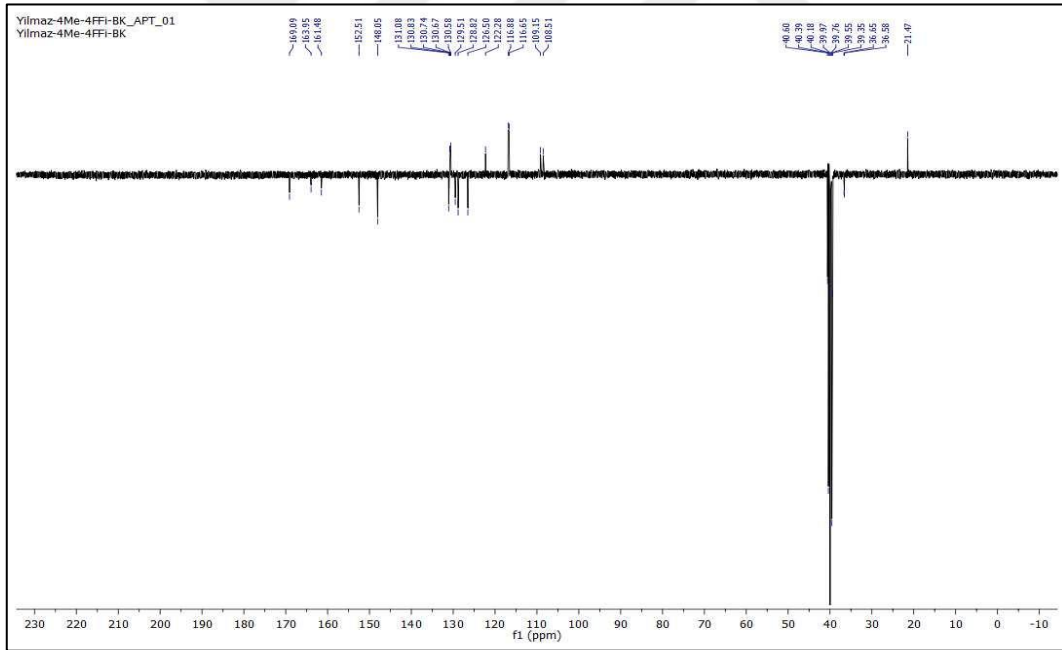
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3139 (NH), 1700 (C=O), 1600 (C=N), 1307 (C=S), 1217 (C-F). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.25 (3H, s, CH_3), 4.81 (2H, s, NCH_2), 4.84 (2H, s, NCH_2), 6.72 (1H, s, ArH), 6.80 (1H, bs, ArH), 6.81 (1H, s, ArH), 7.23-7.33 (10H, m, ArH), 13.90 (1H, s, SH), 13.91 (1H, s, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 21.47 (CH_3), 36.58, 36.65 (NCH_2), 108.83 (d, $J_{\text{CF}} = 64$ Hz), 116.77 (d, $J_{\text{CF}} = 23$ Hz), 122.28, 126.50, 128.82, 129.51, 130.58, 130.67, 130.74, 130.83, 131.08 (Ar-C), 148.05 (triazol C-2), 152.51 (C=O, benzimidazolone), 162.72 (C-F, d, $J_{\text{CF}} = 247$ Hz), 169.09 (triazol C-5). TOF-MS, m/z : 563.1293 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 585.1118 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



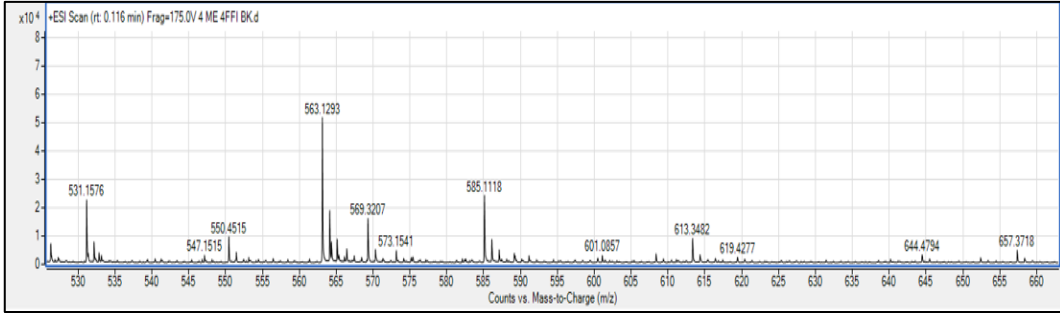
Şekil 357. 8j Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 358. 8j Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

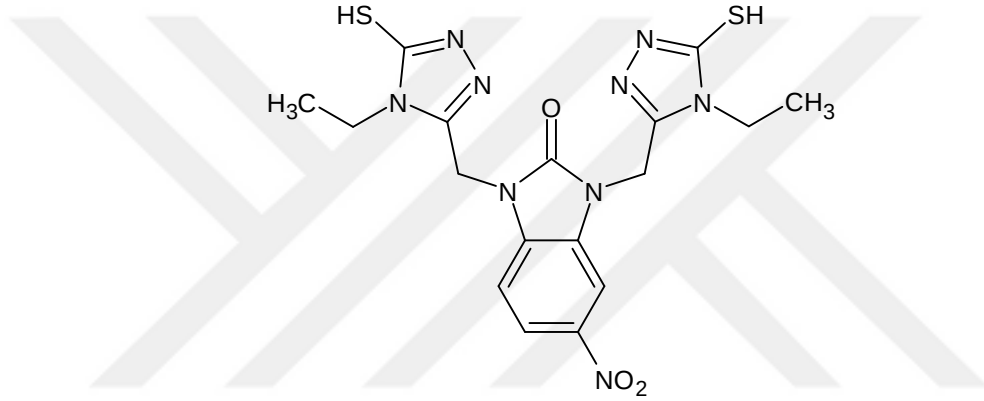


Şekil 359. 8j Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 360. 8j Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

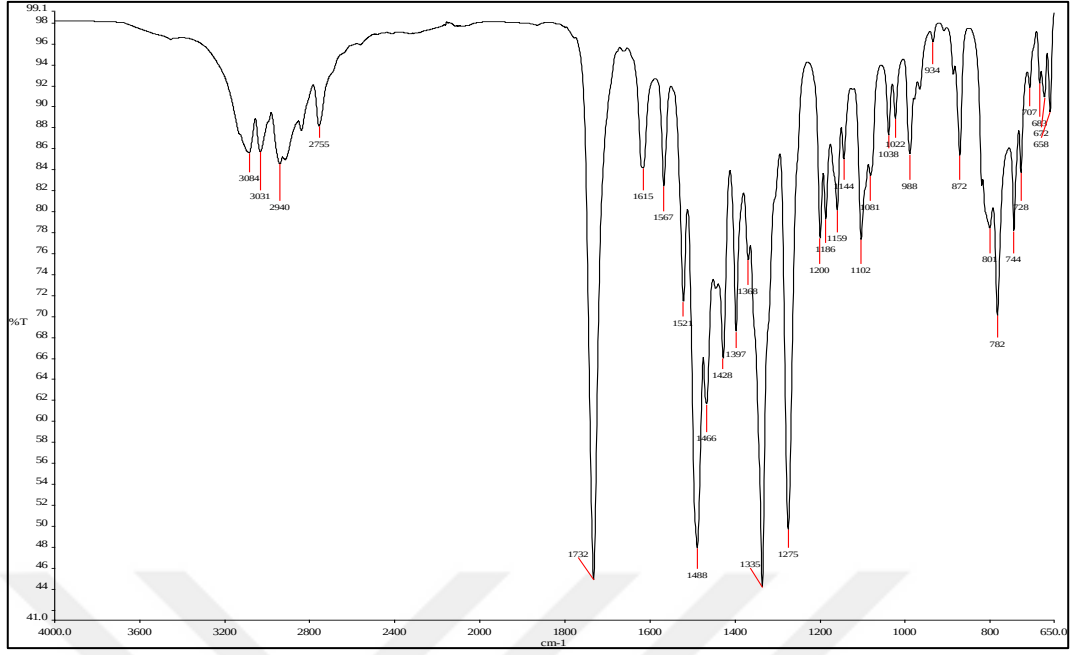
8k Bileşiğine ait spektrum verileri



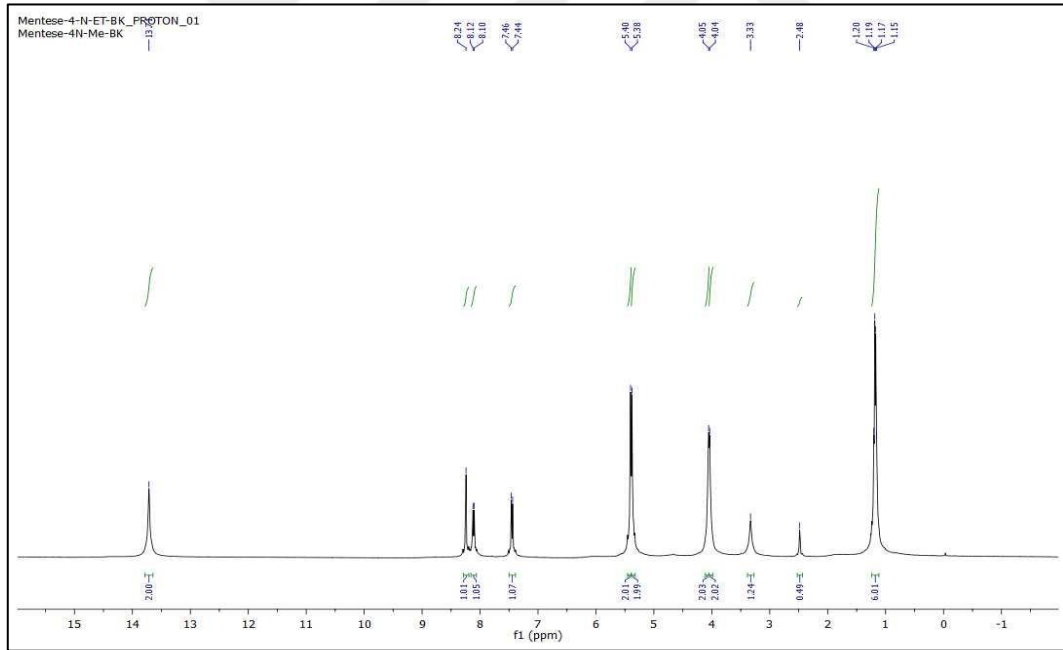
Şekil 361. 8k Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{19}N_9O_3S_2$, molekül ağırlığı: 461.52 g/mol

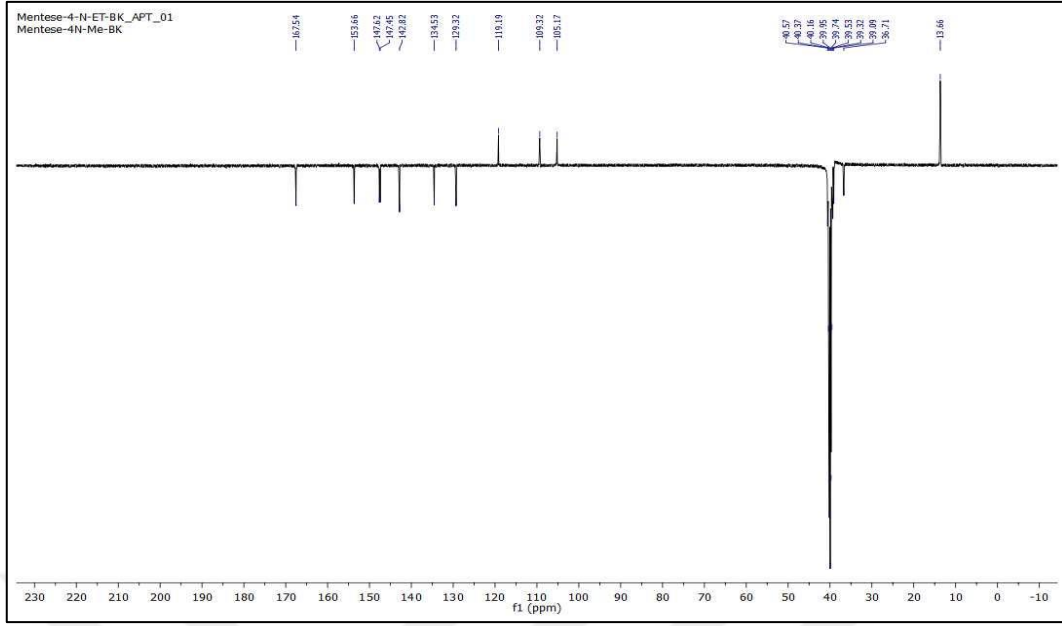
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3084 (NH), 2755 (SH), 1732 (C=O), 1567 (C=N), 1275 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 1.17 (6H, q, $J = 8$ Hz, NCH_3), 4.04 (2H, s, CH_2), 4.05 (2H, s, CH_2), 5.38 (2H, s, NCH_2), 5.40 (2H, s, NCH_2), 7.45 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.11 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.24 (1H, s, ArH), 13.71 (2H, s, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 13.66 (CH_3), 36.71 (NCH_2), 39.09 (CH_2), 105.17, 109.32, 119.19, 129.32, 134.53, 142.82 (ArC), 147.45, 147.62 (triazol C-2), 153.66 (C=O, benzimidazolone), 167.54 (triazol C-5). TOF-MS, m/z : 462.1125 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



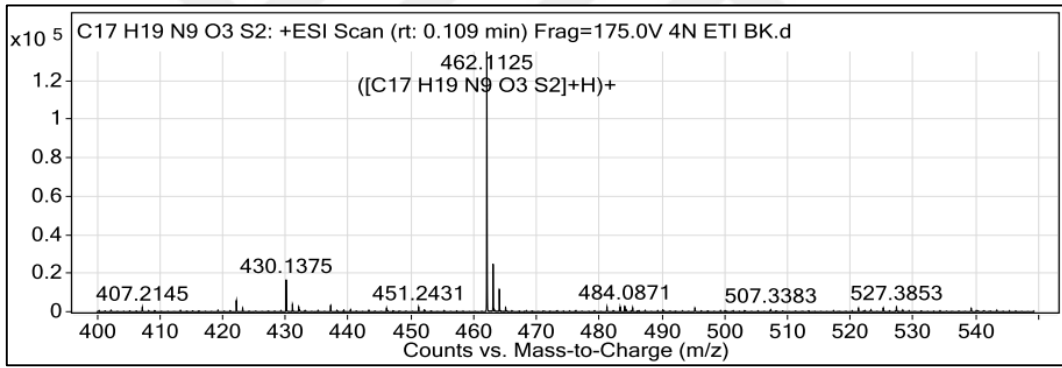
Şekil 362. 8k Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 363. 8k Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

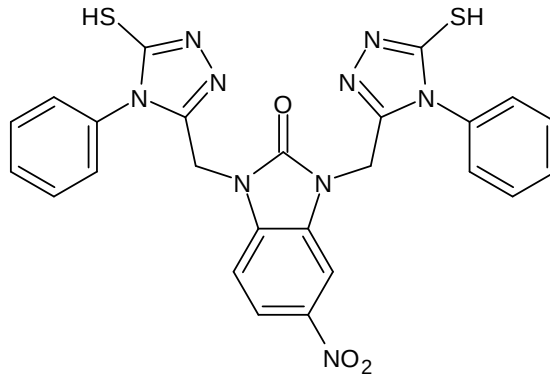


Şekil 364. 8k Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 365. 8k Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

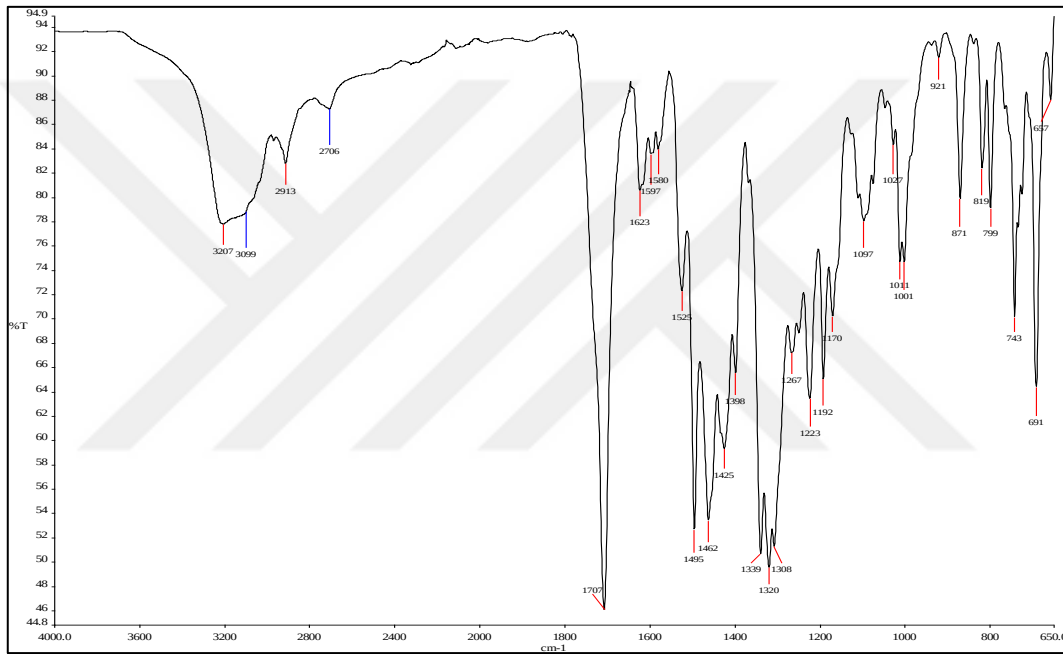
8l Bileşiğine ait spektrum verileri



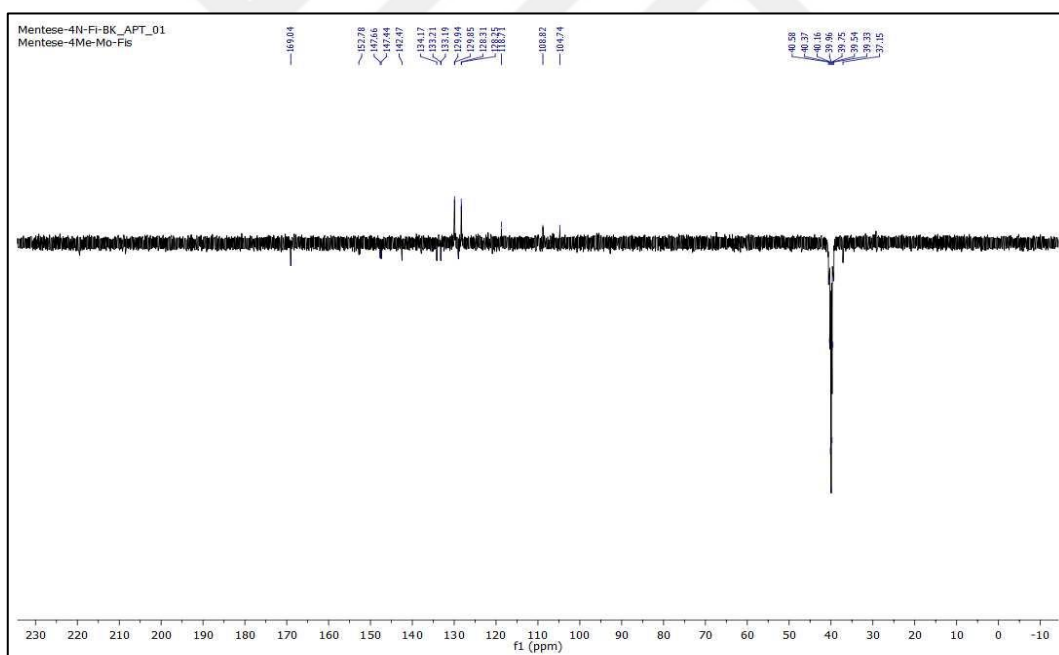
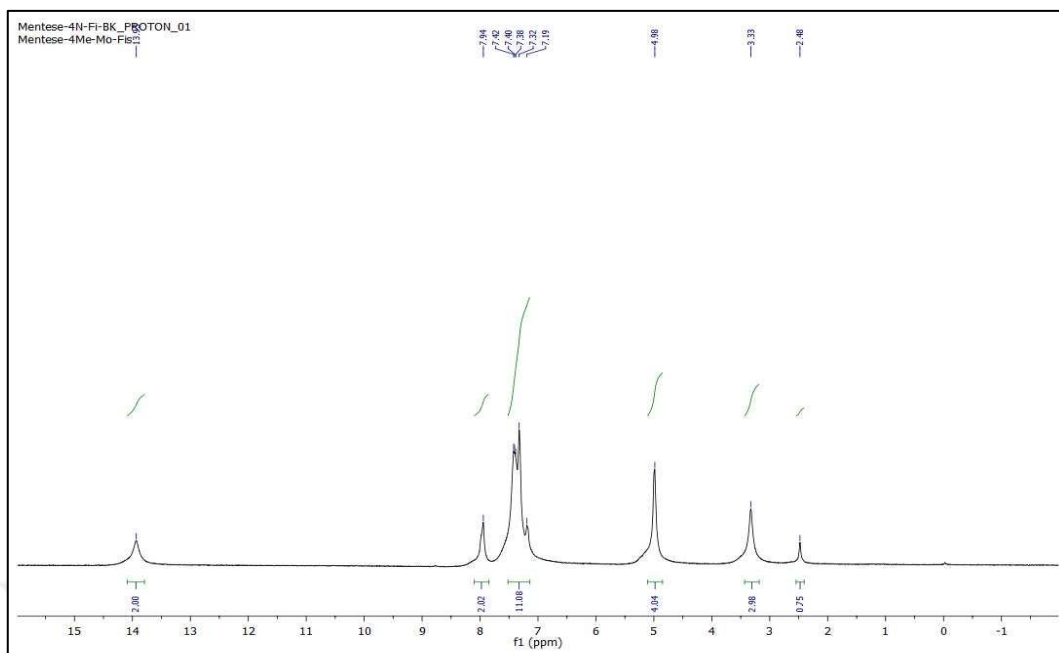
Şekil 366. 8l Bileşiğinin yapısı

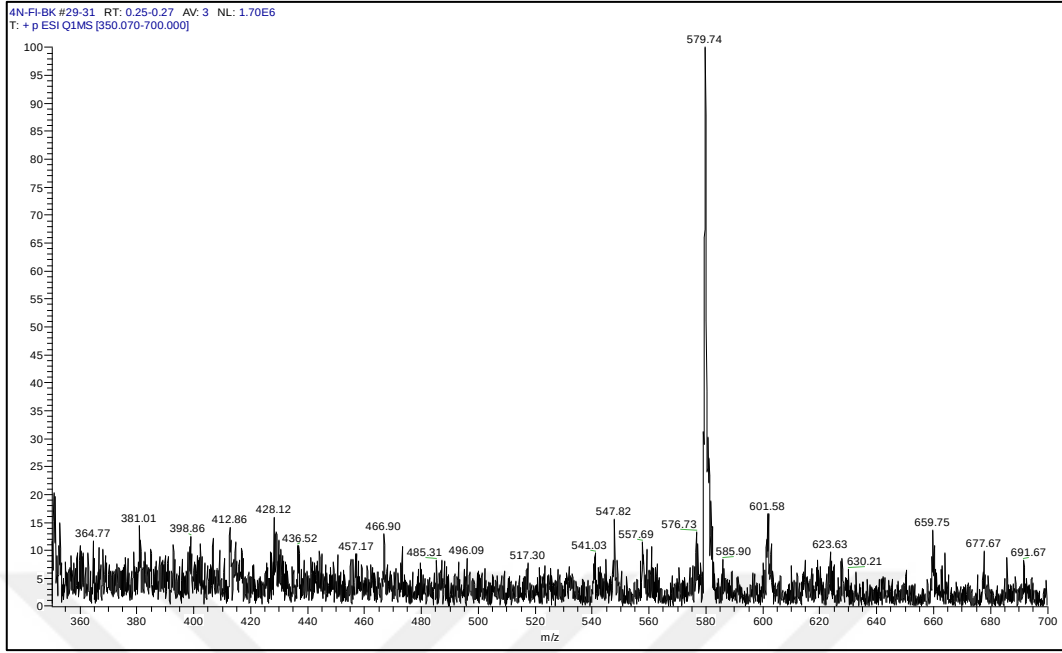
Kapalı formülü: $C_{25}H_{19}N_9O_3S_2$, molekül ağırlığı: 557.60 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3207 (NH), 2706 (SH), 1707 (C=O), 1623 (C=N), 1495, 1320 (NO_2), 1223 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 4.98 (4H, s, NCH_2), 7.19-7.42 (11H, m, ArH), 7.94 (2H, bs, ArH), 13.93 (2H, bs, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 37.15 (NCH_2), 104.74, 108.82, 118.71, 128.25, 128.31, 128.98, 129.85, 129.94, 133.19, 133.21, 134.17, 142.47 (Ar-C), 147.44, 147.66 (triazol C-2), 152.78 (C=O, benzimidazolon), 169.04 (triazol C-5). LC-MS, m/z : 557.69 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 579.74 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



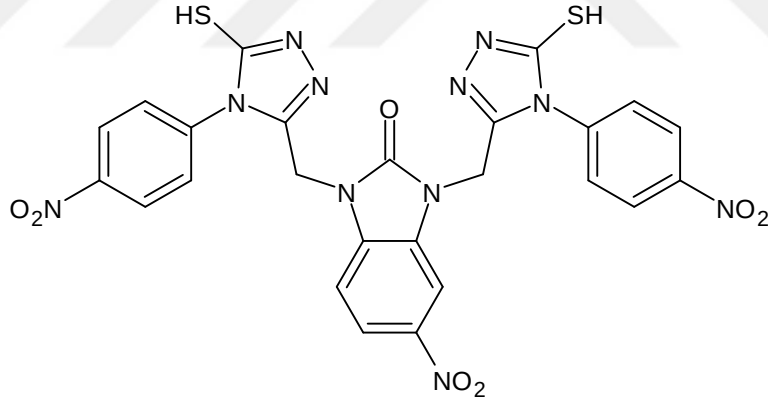
Şekil 367. 8I Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)





Şekil 370. 8l Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

8m Bileşiğine ait spektrum verileri

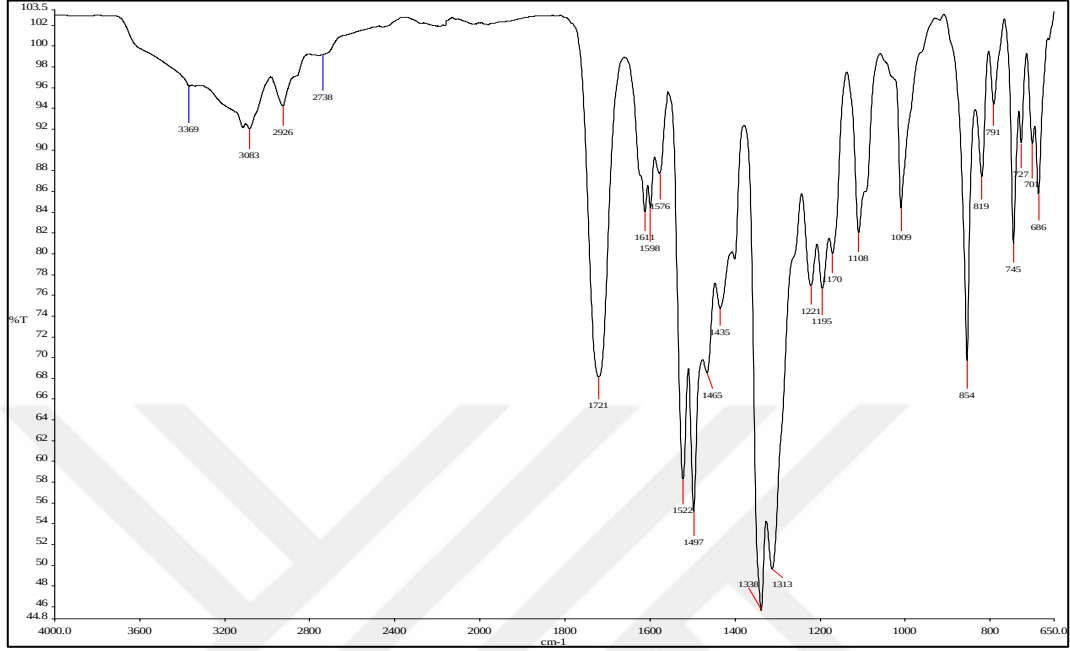


Şekil 371. 8m Bileşiğinin yapısı

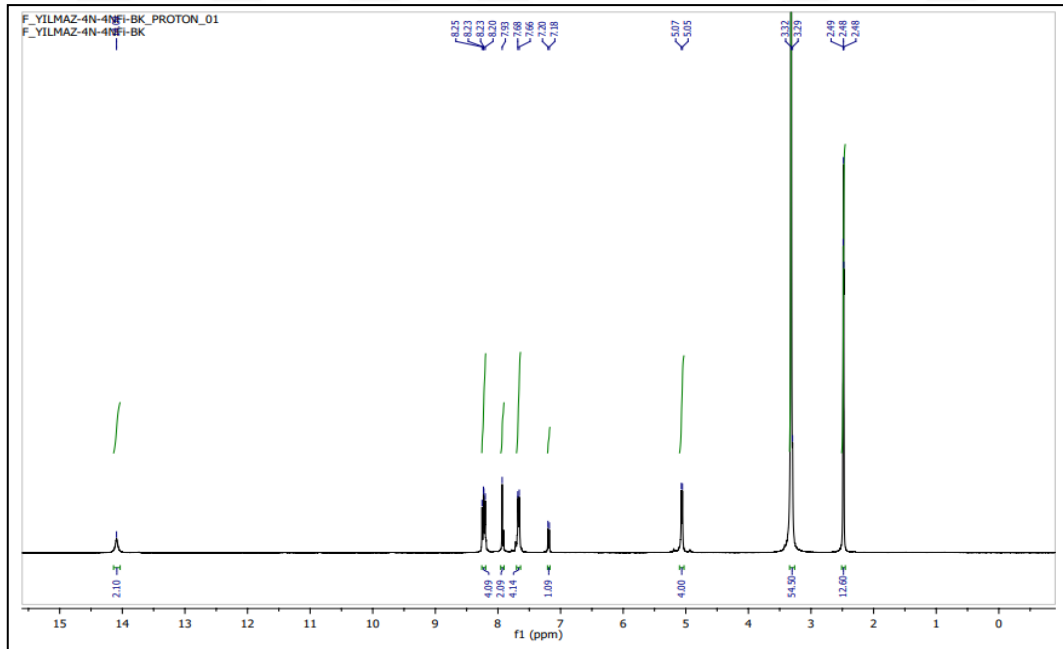
Kapalı formülü: $C_{25}H_{17}N_{11}O_7S_2$, molekül ağırlığı: 647.60 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3113 (NH), 2738 (SH), 1721 (C=O), 1611 (C=N), 1522, 1338 (NO_2), 1221 (C=S). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 5.05 (2H, s, NCH_2), 5.07 (2H, s, NCH_2), 7.19 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.67 (4H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.92 (2H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.20-8.25 (4H, m, ArH), 14.09 (2H, bs, SH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 37.15, 37.20 (NCH_2), 104.85, 109.03, 118.43, 125.09, 125.17, 128.74, 130.15,

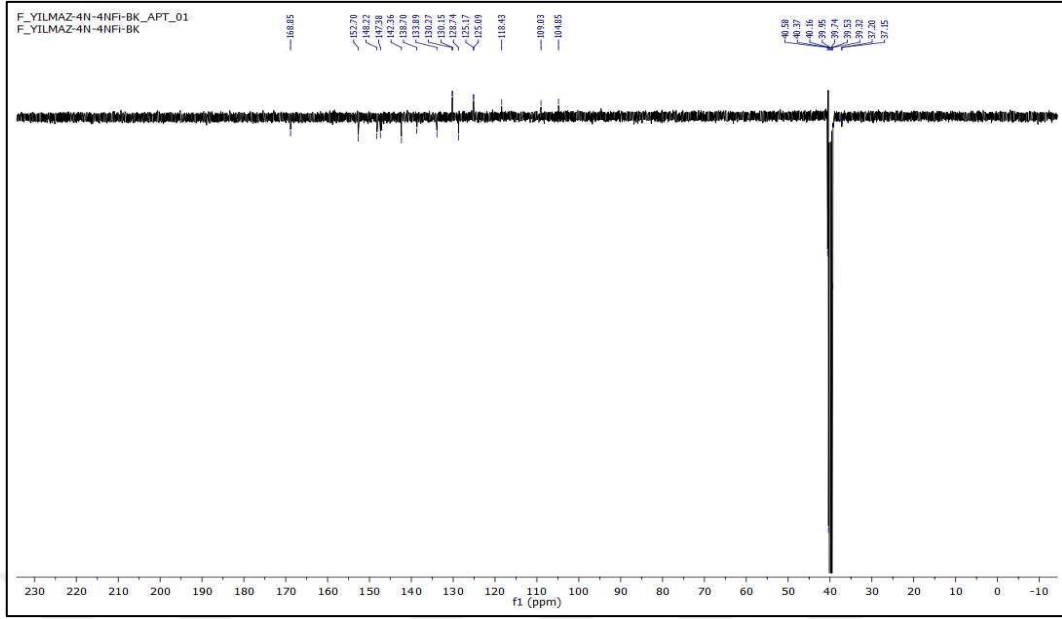
130.27, 133.89, 138.70, 142.36 (Ar-C), 147.38, 148.22 (triazol C-2), 152.70 (C=O, benzimidazon), 168.85 (triazol C-5). TOF-MS, m/z : 648.0840 $[M+H]^+$.



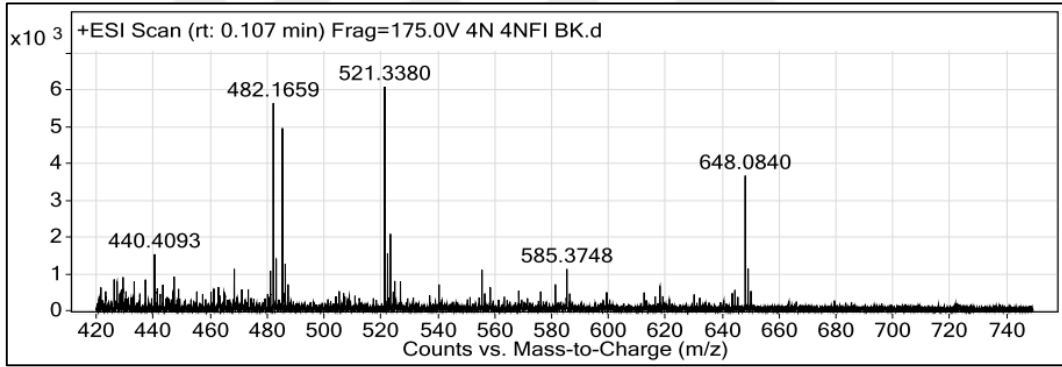
Şekil 372. 8m Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 373. 8m Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)

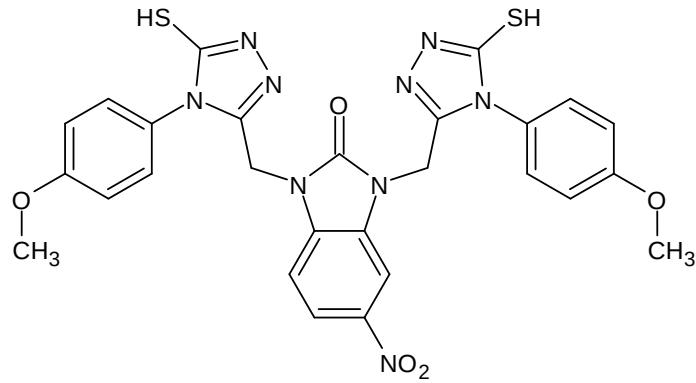


Şekil 374. 8m Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 375. 8m Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

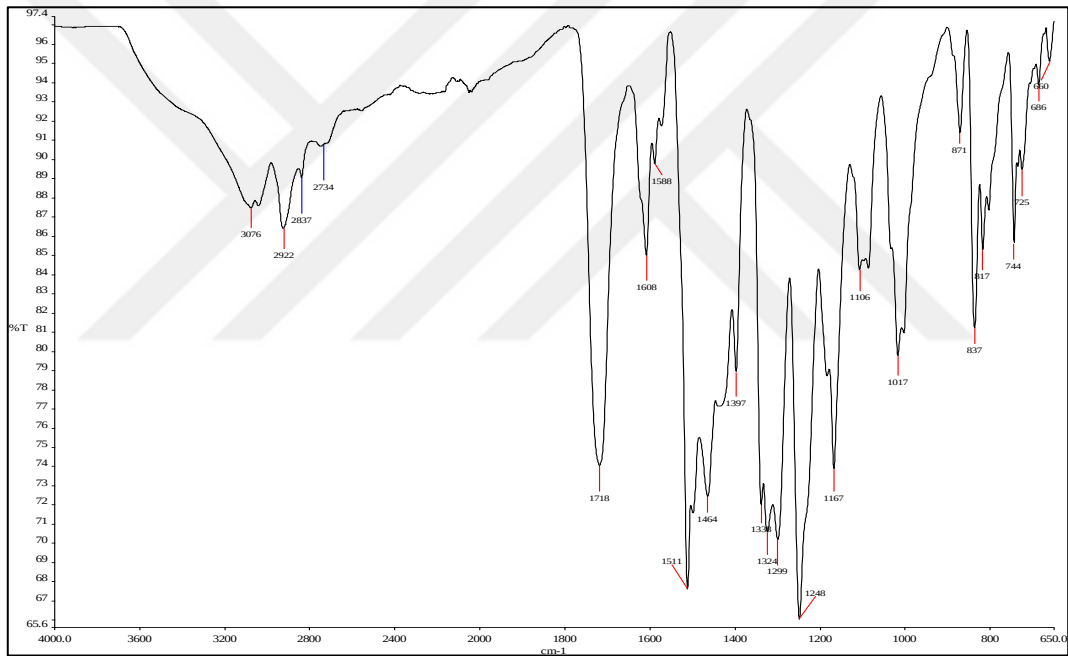
8n Bileşiğine ait spektrum verileri



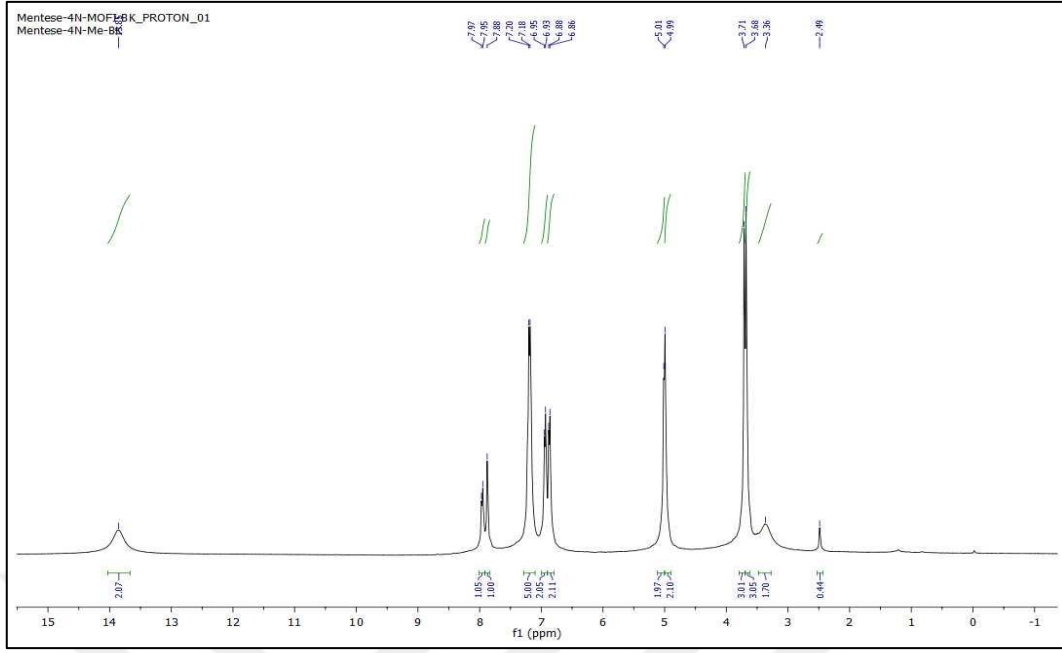
Şekil 376. 8n Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{27}H_{23}N_9O_5S_2$, molekül ağırlığı: 617.65 g/mol

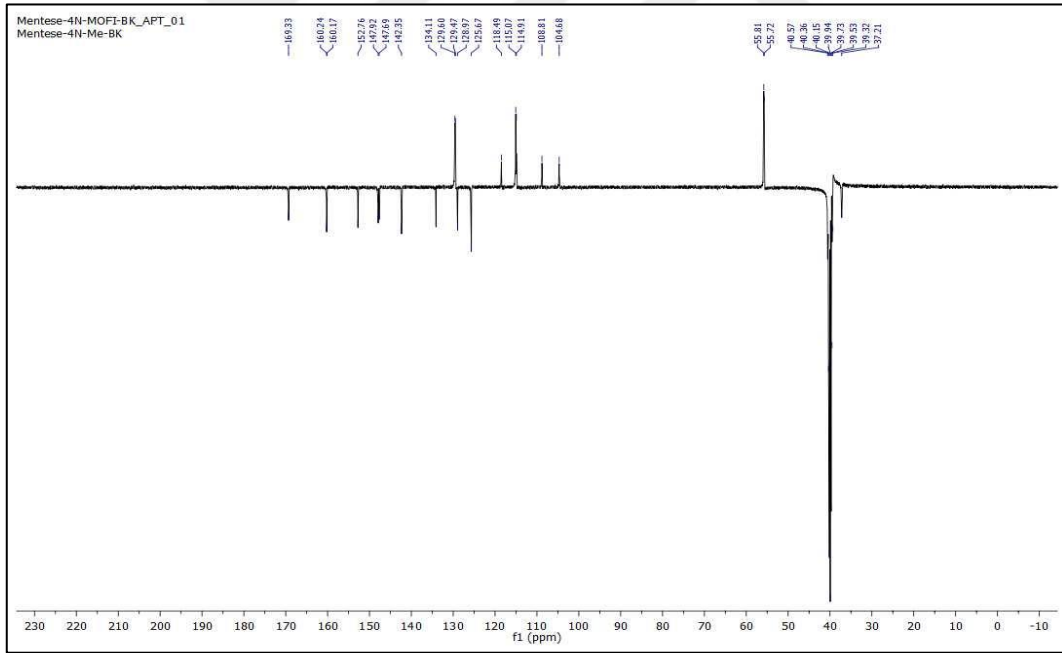
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3076 (NH), 2734 (SH), 1718 (C=O), 1608 (C=N), 1511, 1324 (NO_2), 1248 (C=S). ^1H -NMR (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 3.68 (3H, s, OCH_3), 3.71 (3H, s, OCH_3), 4.99 (2H, s, NCH_2), 5.01 (2H, s, NCH_2), 6.87 (2H, d, $J=8$ Hz, ArH), 6.94 (2H, d, $J=8$ Hz, ArH), 7.19 (5H, d, $J=8$, ArH), 7.88 (1H, s, ArH), 7.96 (1H, d, $J=8$ Hz, ArH), 13.85 (2H, bs, SH). ^{13}C -APT (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 37.21 (NCH_2), 55.72, 55.81 (OCH_3), 104.68, 108.81, 114.91, 115.07, 118.49, 125.67, 128.97, 129.47, 129.60, 134.11, 142.35 (Ar-C), 147.69, 147.92 (triazol C-2), 152.76 (C=O, benzimidazolon), 160.17, 160.24 (C- OCH_3), 169.33 (triazol C-5). LC-MS, m/z : 617.87 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 639.99 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



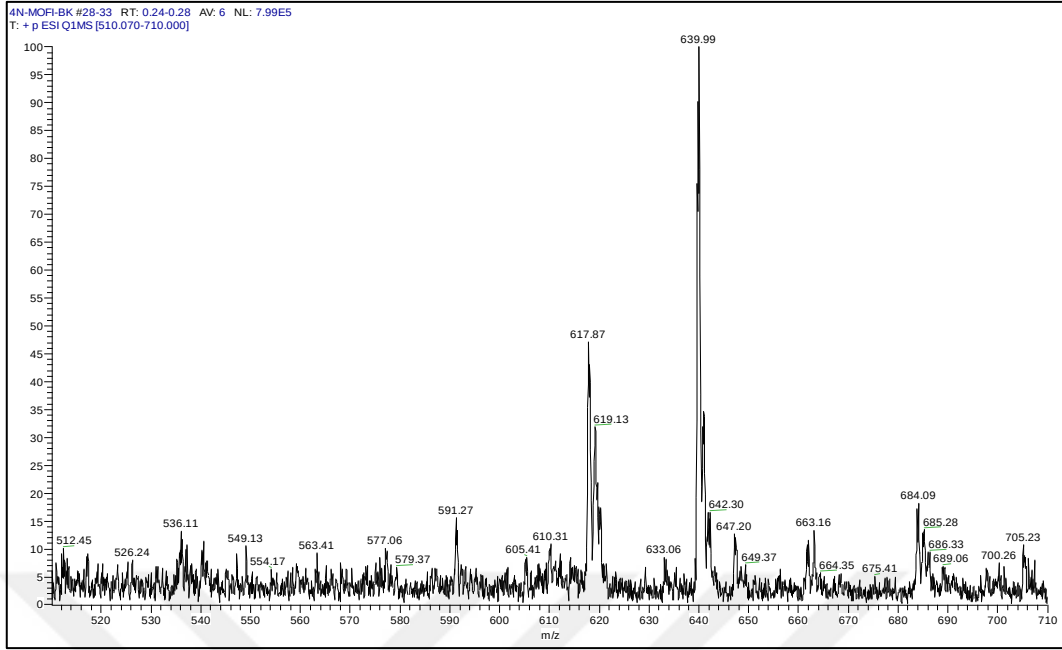
Şekil 377. 8n Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 378. 8n Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

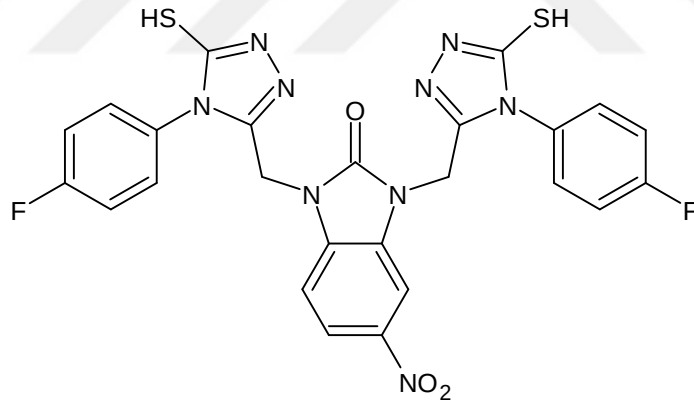


Şekil 379. 8n Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 380. 8n Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

8o Bileşiğine ait spektrum verileri



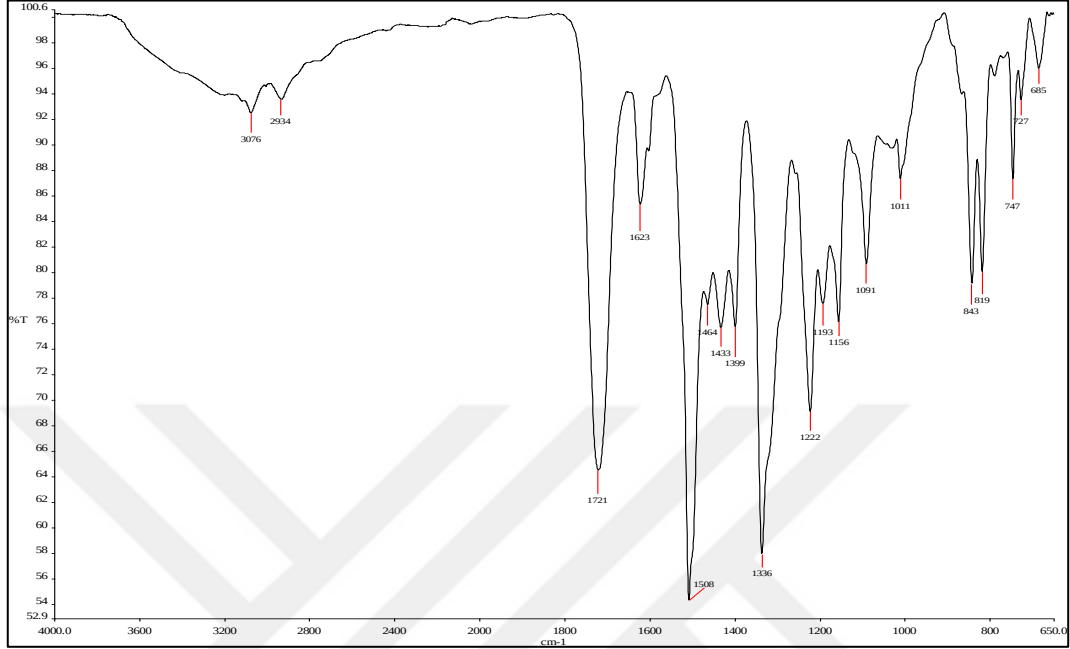
Şekil 381. 8o Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{17}F_2N_9O_3S_2$, molekül ağırlığı: 593.58 g/mol

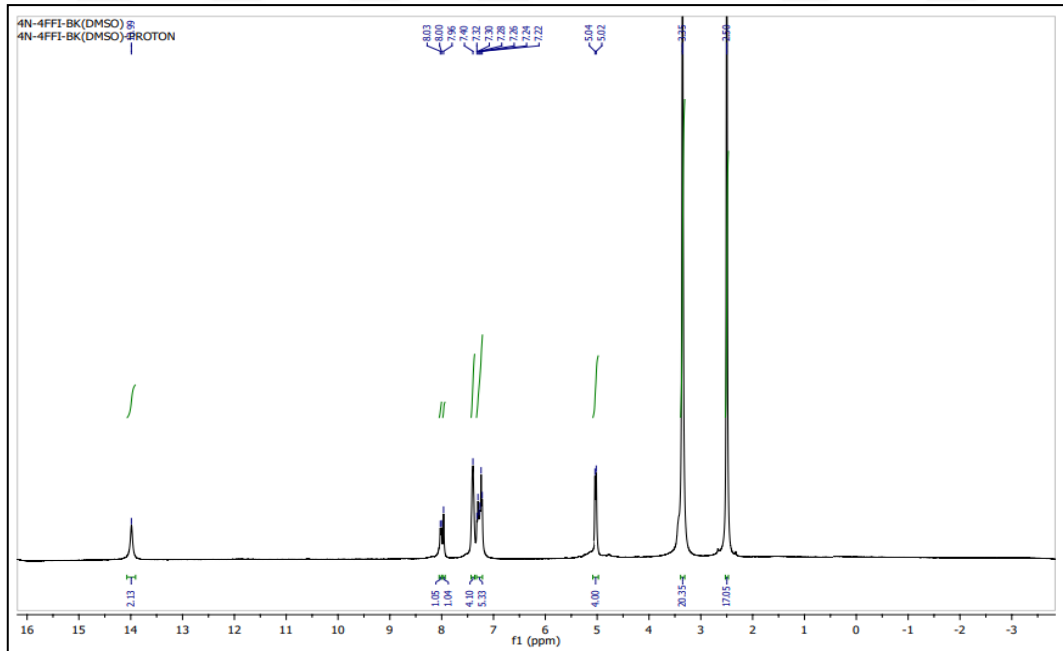
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3076 (NH), 1721 (C=O), 1623 (C=N), 1508, 1336 (NO₂), 1222 (C=S).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 5.02 (2H, s, NCH₂), 5.04 (2H, s, NCH₂), 7.22-7.32 (5H, m, ArH), 7.40 (4H, bs, ArH), 7.96 (1H, s, ArH), 8.02 (1H, d, *J*= 12 Hz, ArH), 13.99 (2H, s, SH). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 37.11 (NCH₂), 104.81, 108.95 (Ar-C), 116.78 (d, *J*_{CF}= 9 Hz), 117.00 (d, *J*_{CF}= 9 Hz), 118.70, 128.94, 129.48, 130.86, 134.11, 142.45 (Ar-C), 147.52, 147.71 (triazol C-2), 152.77 (C=O),

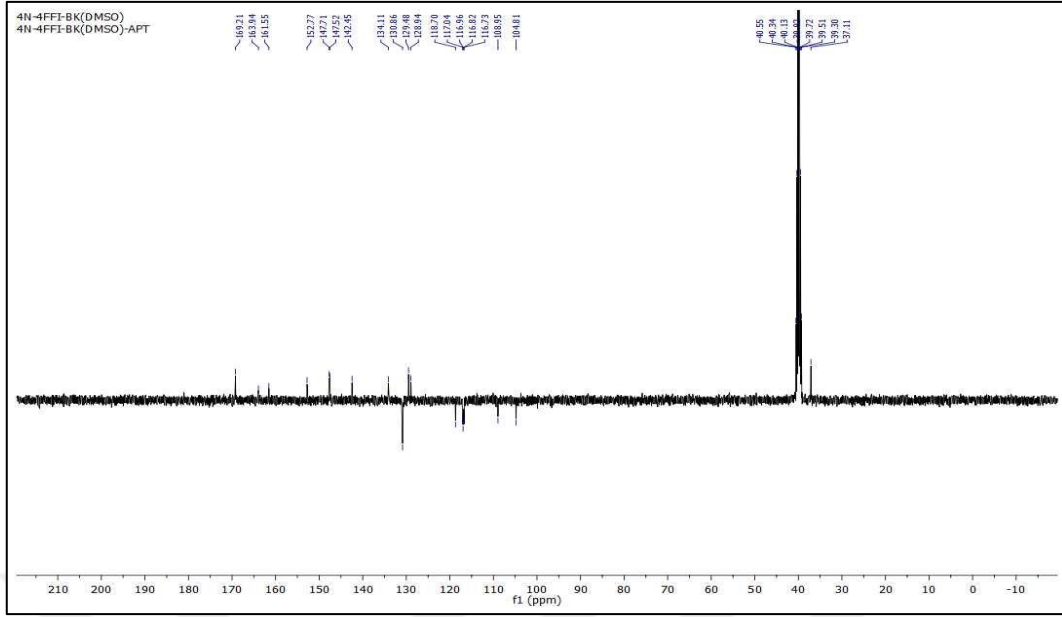
benzimidazon), 162.79 (C-F, d, J_{CF} = 249 Hz), 169.21 (triazol C-5). TOF-MS, m/z : 594.0973 $[M+H]^+$.



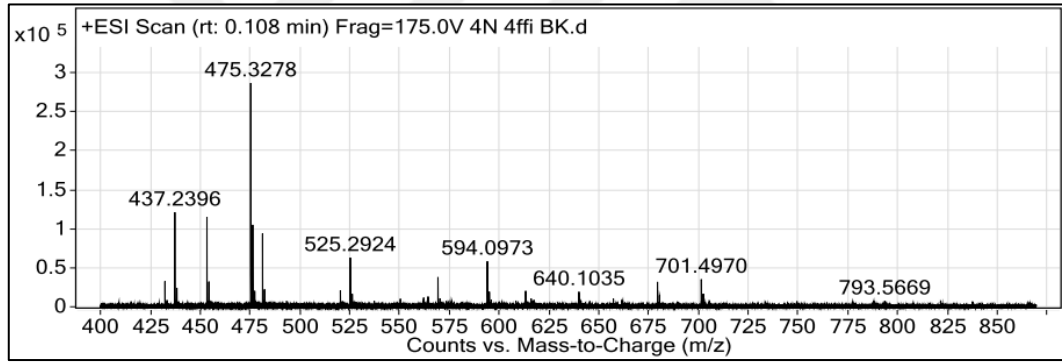
Şekil 382. 8o Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 383. 8o Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

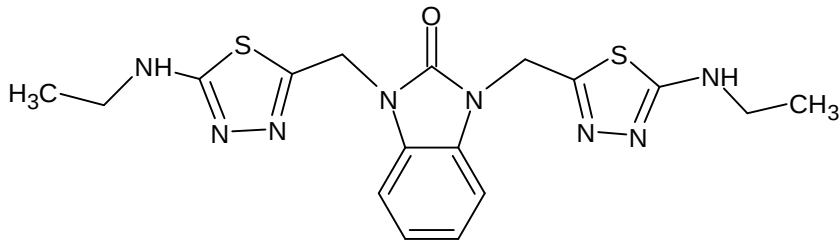


Şekil 384. 8a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 385. 8a Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

9a Bileşiğine ait spektrum verileri



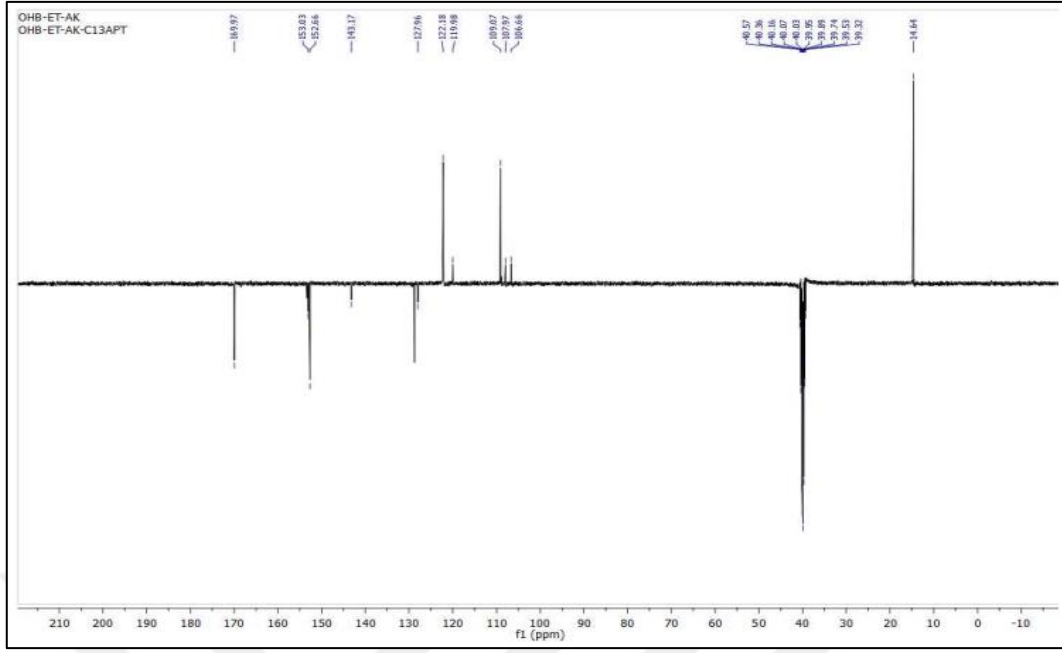
Şekil 386. 9a Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_8\text{OS}_2$, molekül ağırlığı: 416.52 g/mol

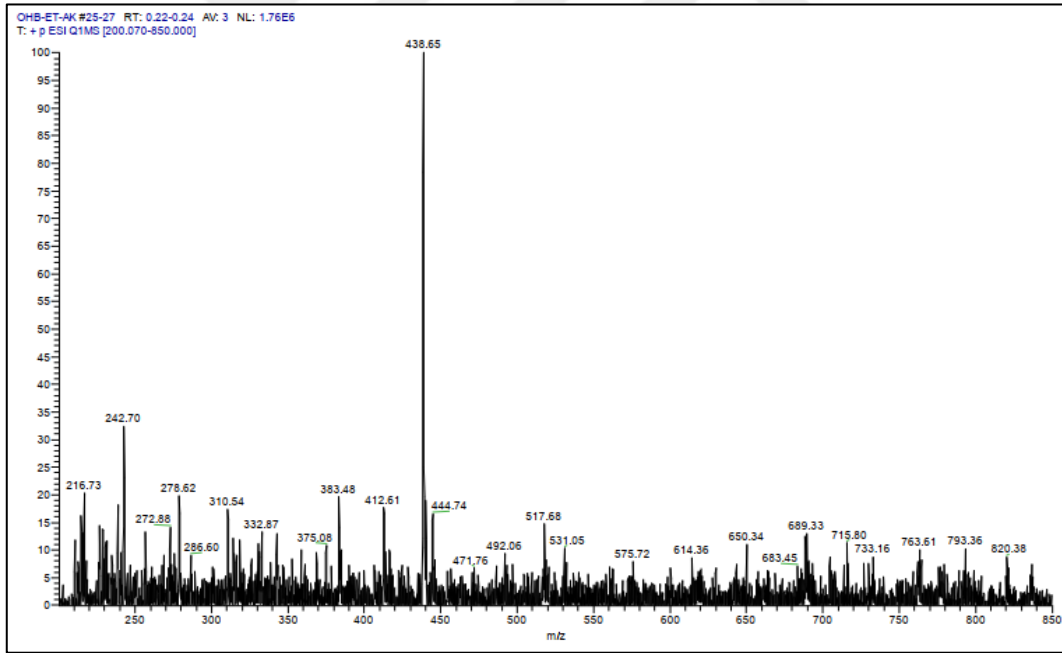
The infrared spectrum shows the following labeled peaks (Wavenumber in cm^{-1}):

Wavenumber (cm^{-1})
3189
2971
1715
1554
1490
1397
1344
1298
1025
827
746

225

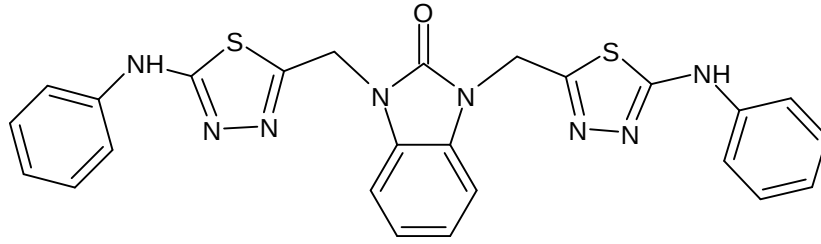


Şekil 389. 9a Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 390. 9a Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

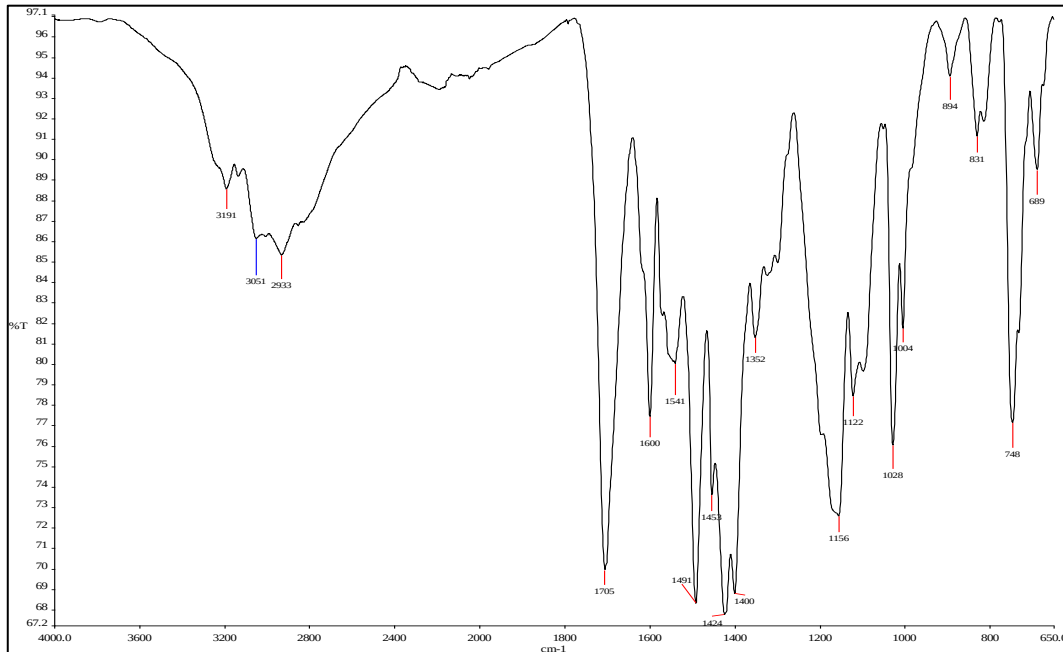
9b Bileşiğine ait spektrum verileri



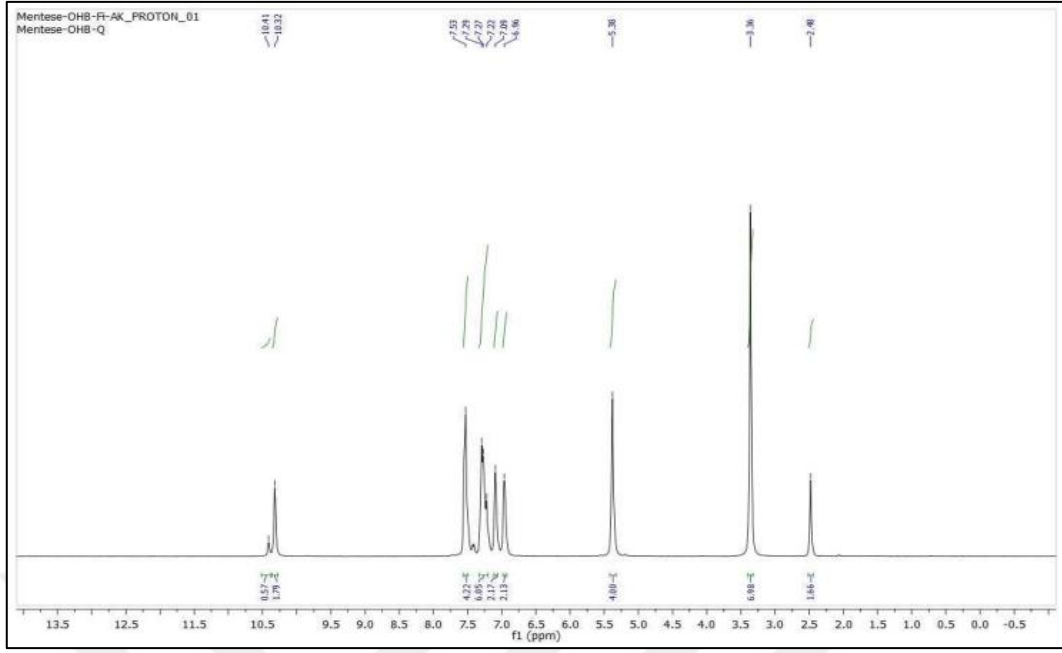
Şekil 391. 9b Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{20}N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 512.60 g/mol

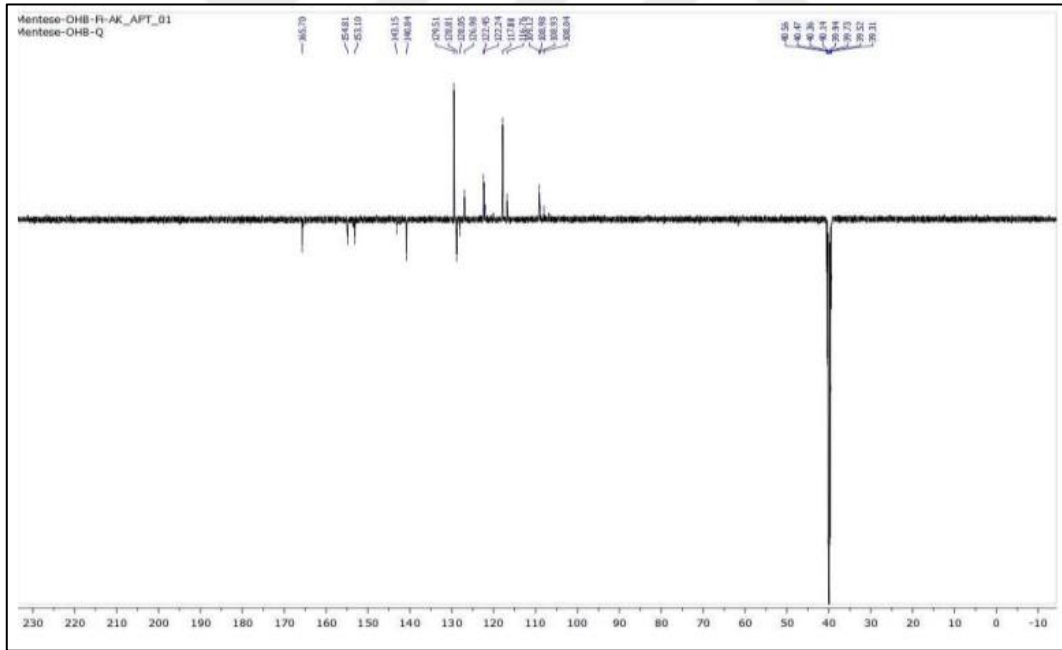
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3191 (NH), 1705 (C=O), 1600 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 5.38 (4H, s, NCH_2), 6.96 (2H, bs, ArH), 7.09 (2H, bs, ArH), 7.22-7.29 (6H, m, ArH), 7.51-7.54 (4H, m, ArH), 10.32 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 39.31 (NCH_2), 109.79, 108.05, 109.12, 116.77, 117.89, 122.24, 122.45, 126.98, 128.81, 129.51, 140.84 (ArC), 143.15 (tiyadiazol C-2), 153.10 (C=O, benzimidazolon), 165.70 (tiyadiazol C-5). LC-MS, m/z : 512.94 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 534.43 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



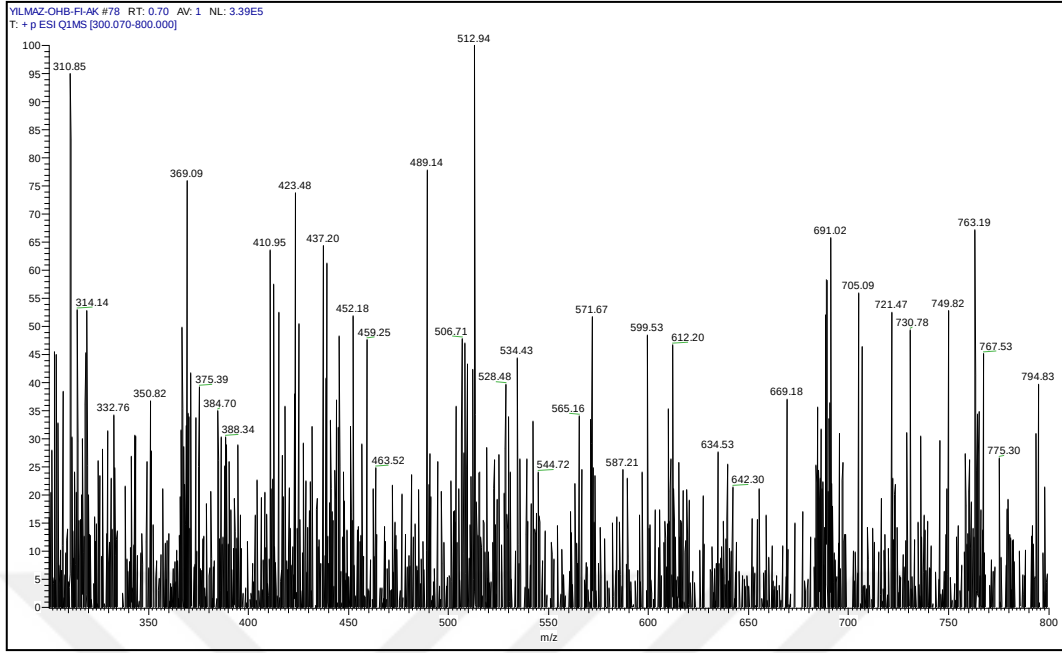
Şekil 392. 9b Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 393. 9b Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

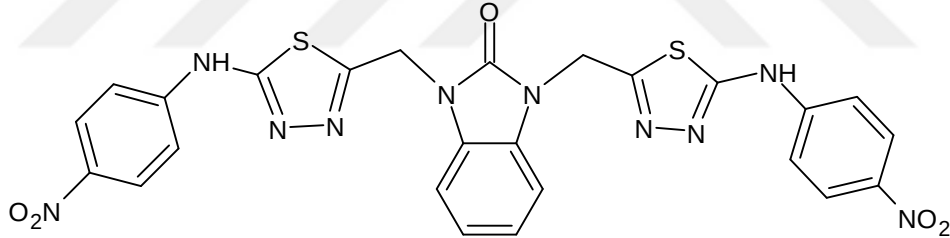


Şekil 394. 9b Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 395. 9b Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

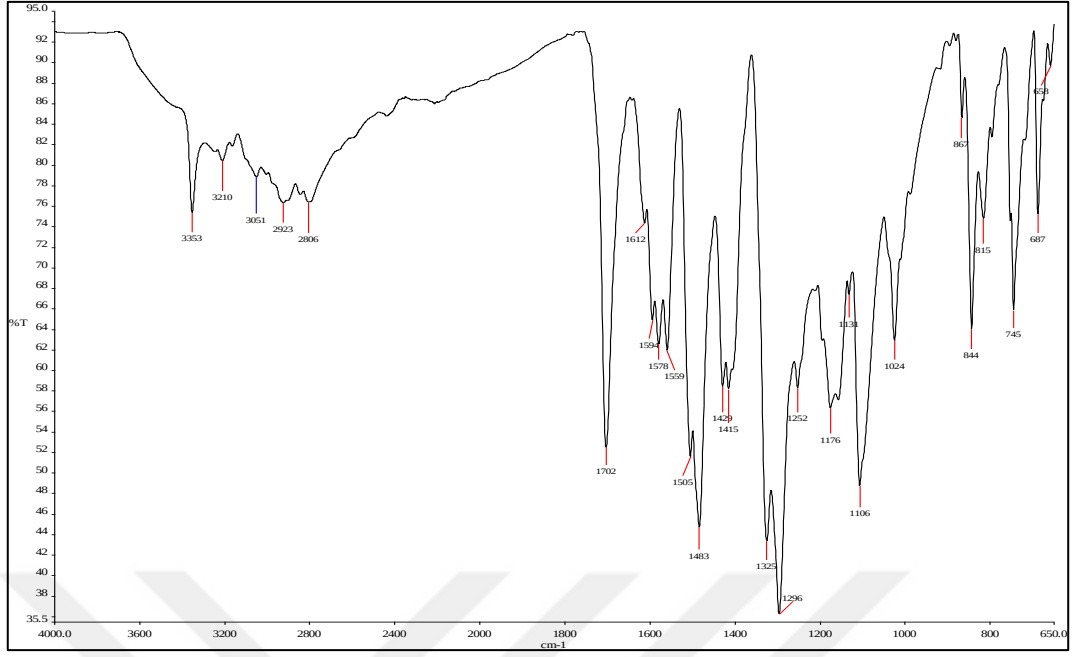
9c Bileşiğine ait spektrum verileri



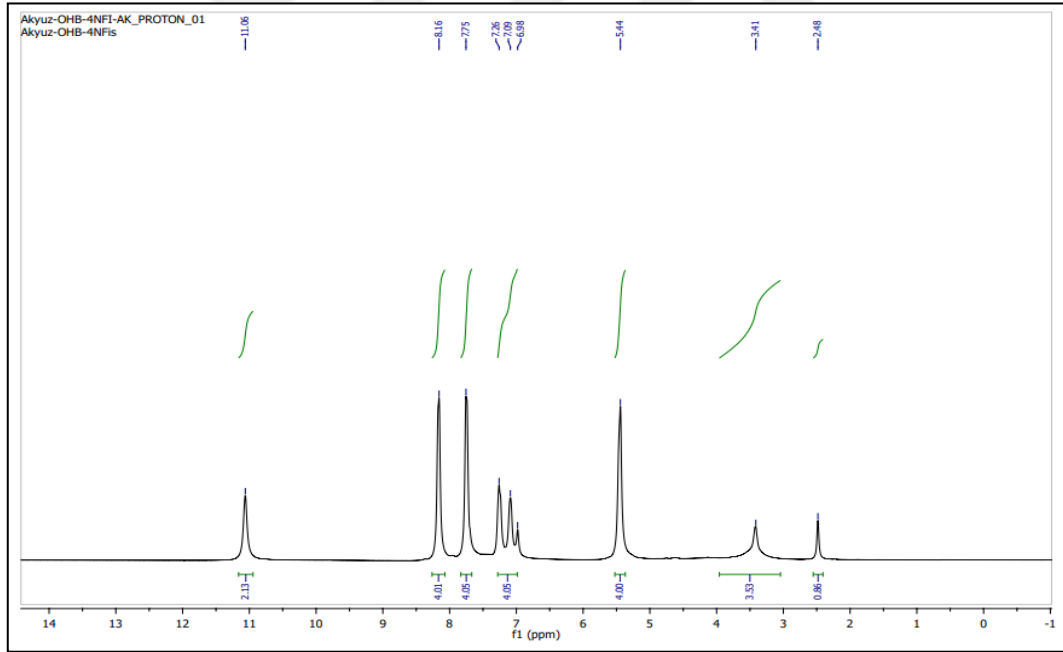
Şekil 396. 9c Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{18}N_{10}O_5S_2$, molekül ağırlığı: 602.60 g/mol

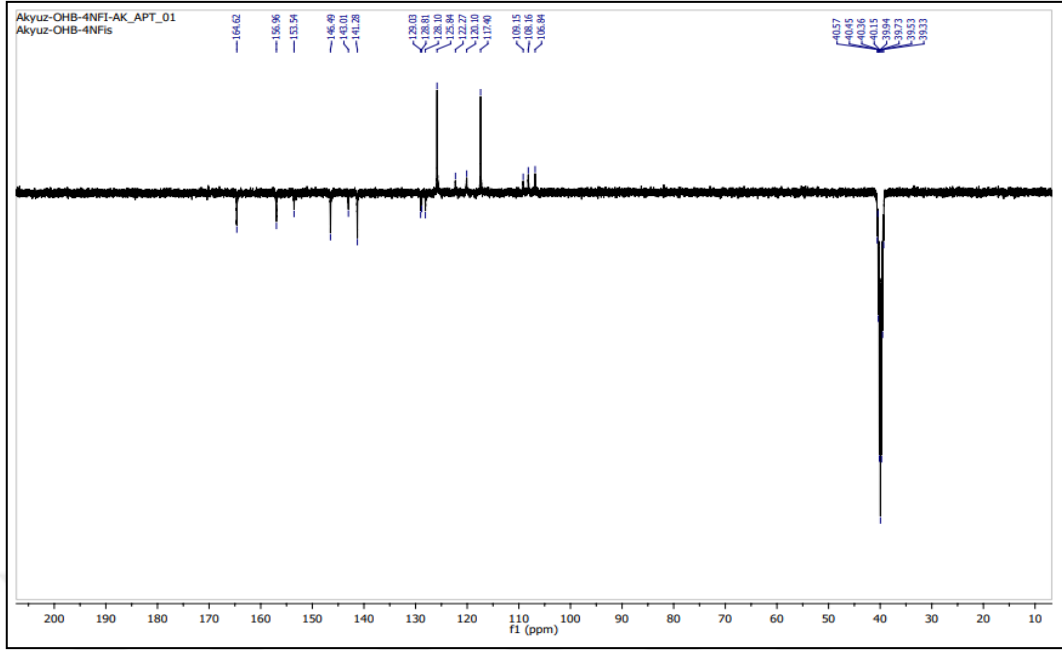
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3353, 3210 (NH), 1702 (C=O), 1612 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 5.44 (4H, s, NCH_2), 6.98-7.26 (4H, m, ArH), 7.46-7.75 (5H, m, ArH), 8.16 (3H, s, ArH), 11.06 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 40.36 (NCH_2), 106.84, 108.16, 109.15, 117.40, 120.10, 122.27, 125.84, 128.10, 128.81, 129.03, 141.28, 143.01, 146.49 (ArC), 153.54 (C=O, benzimidazolone), 156.96 (tiyadiazol C-2), 164.62 (tiyadiazol C-5). TOF-MS, m/z : 603.1027 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 625.0850 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



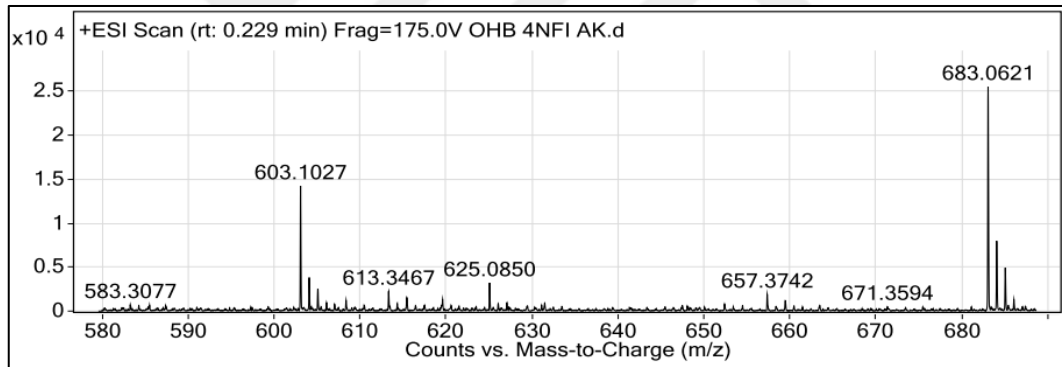
Şekil 397. 9c Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 398. 9c Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, DMSO- d_6)

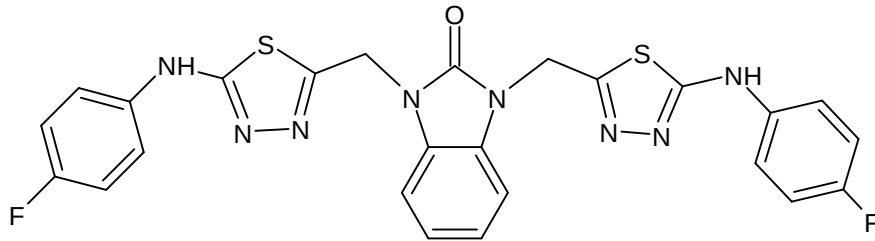


Şekil 399. 9c Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 400. 9c Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

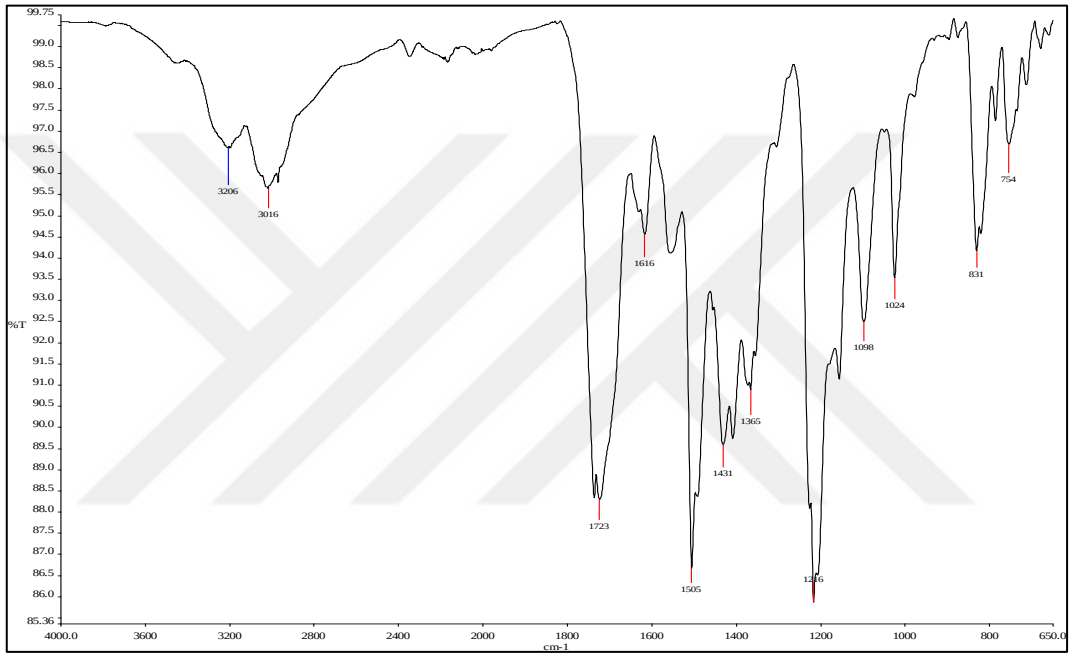
9d Bileşiğine ait spektrum verileri



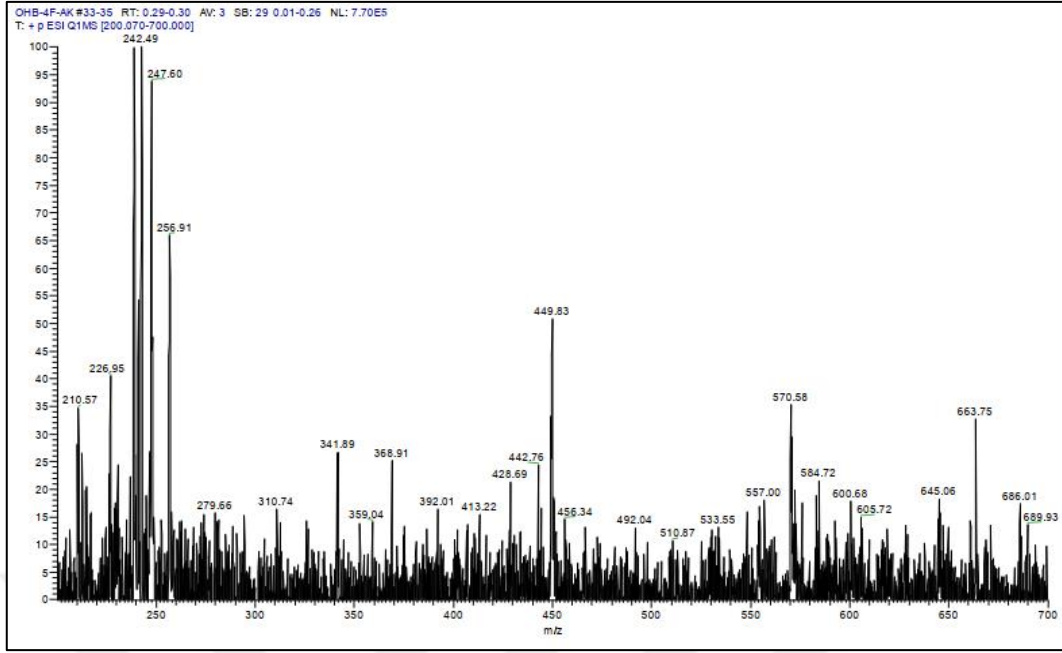
Şekil 401. 9d Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{18}F_2N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 548.59 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3206 (NH), 1723 (C=O), 1616 (C=N), 1216 (C-F). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 5.40 (4H, s, NCH_2), 7.15-7.35 (9H, m, ArH), 7.46-7.59 (5H, m, ArH), 10.37 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 39.92 (NCH_2), 106.79, 108.11, 108.95, 109.14, 115.95, 116.18, 119.64, 119.69, 128.09, 128.82, 128.99, 137.38 (Ar-C), 143.03 (tiyadiazol C-2), 153.49 (C=O, benzimidazolon), 157.91 (C-F, d, $J_{\text{CF}} = 237$ Hz), 165.84 (tiyadiazol C-5). LC-MS, m/z : 570.58 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.

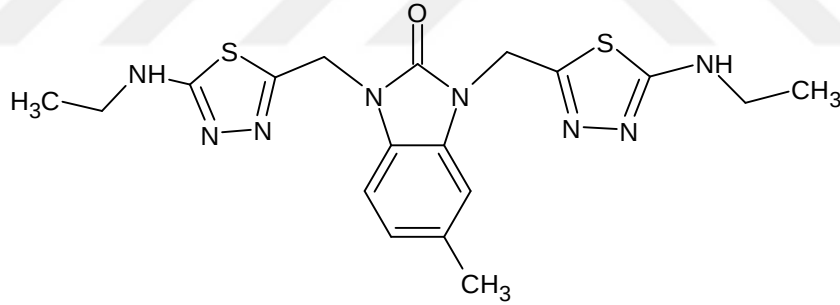


Şekil 402. 9d Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 405. 9d Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

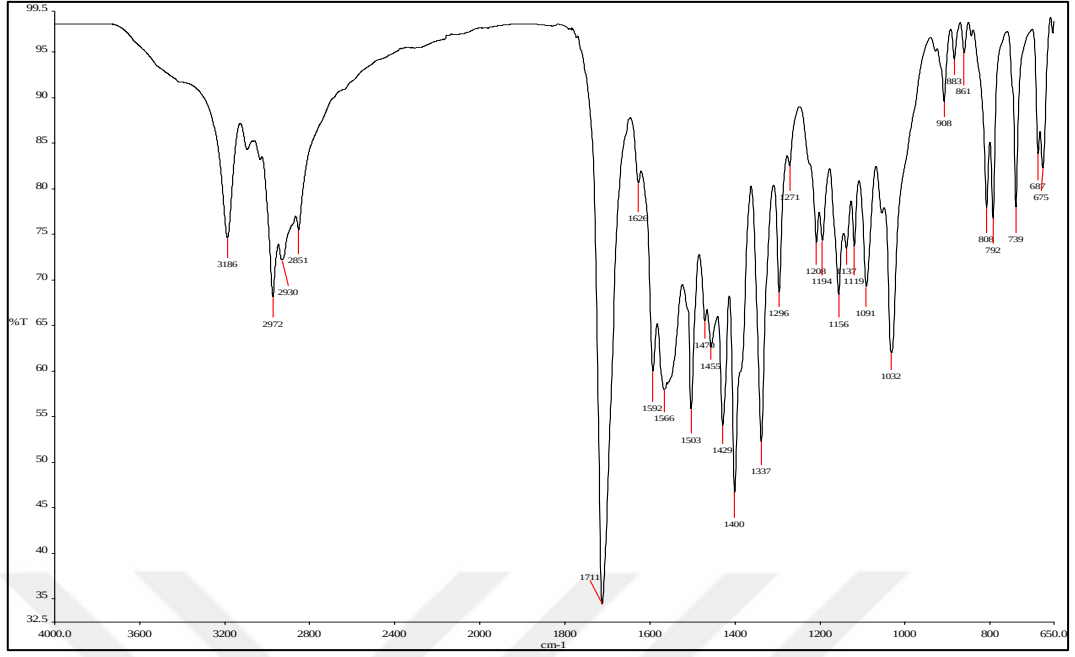
9e Bileşiğine ait spektrum verileri



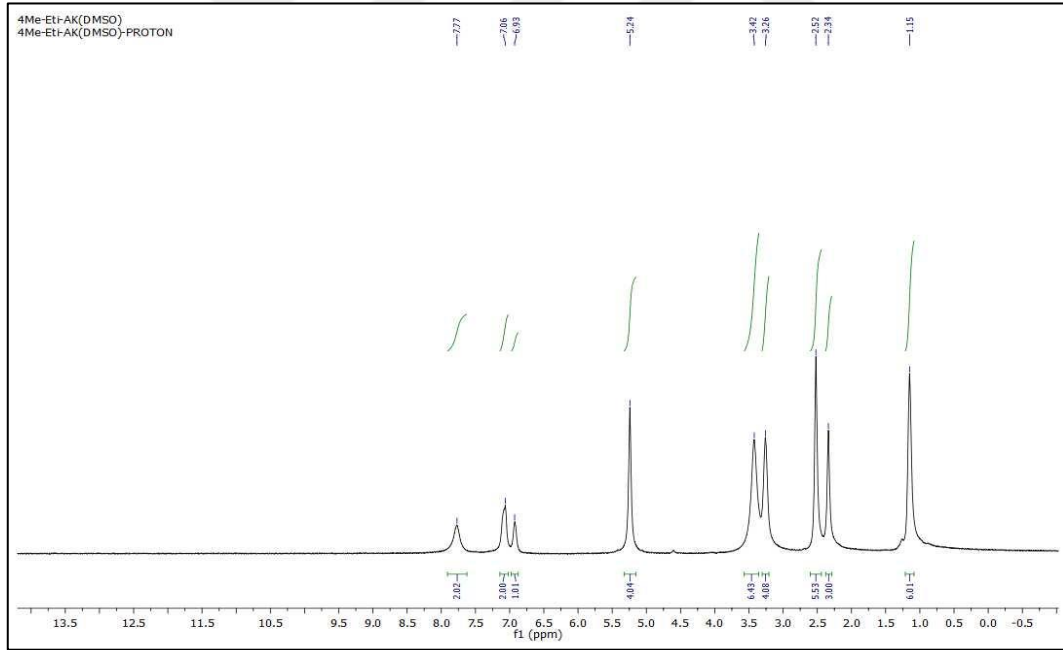
Şekil 406. 9e Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{18}H_{22}N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 430.55 g/mol

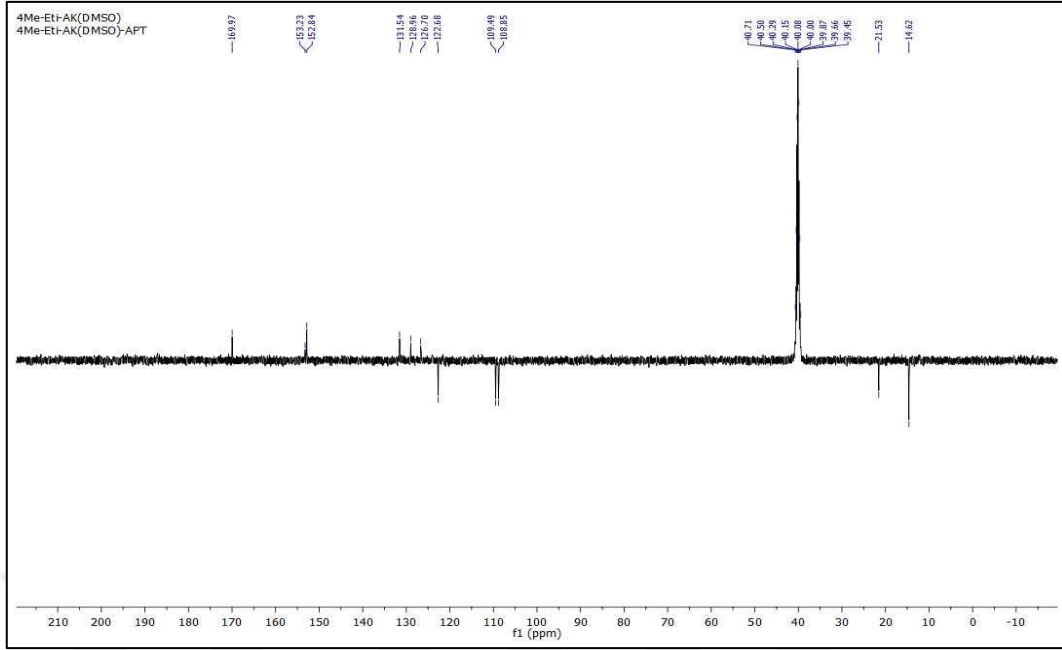
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3186 (NH), 1711 (C=O), 1592 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 1.15 (6H, s, CH_3), 2.34 (3H, s, CH_3), 3.26 (4H, s, CH_2), 5.24 (4H, s, NCH_2), 6.93 (1H, s, ArH), 7.06 (2H, bs, ArH), 7.77 (2H, bs, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO- d_6), δ , ppm: 14.62 (CH_3), 21.53 (CH_3), 40.00, 40.15 (NCH_2), 108.85, 109.49, 122.68, 126.70, 128.96, 131.54 (Ar-C), 152.84 (tiyadiazol C-2), 153.23 (C=O, benzimidazolon), 169.97 (tiyadiazol C-5). TOF-MS, m/z : 431.1534 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 453.1251 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



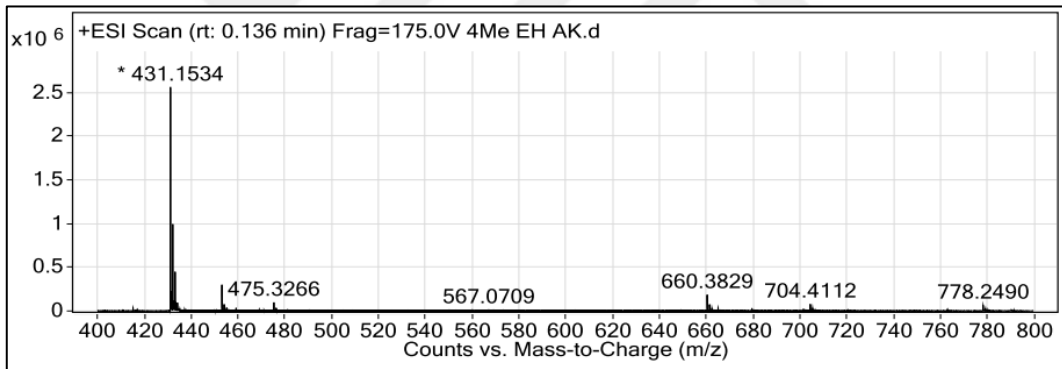
Şekil 407. 9e Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 408. 9e Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

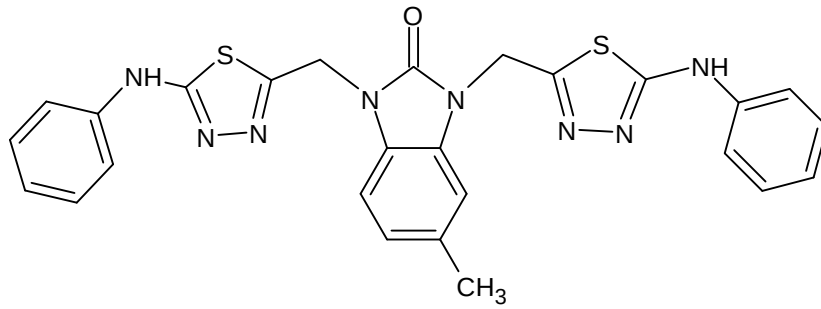


Şekil 409. 9e Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 410. 9e Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

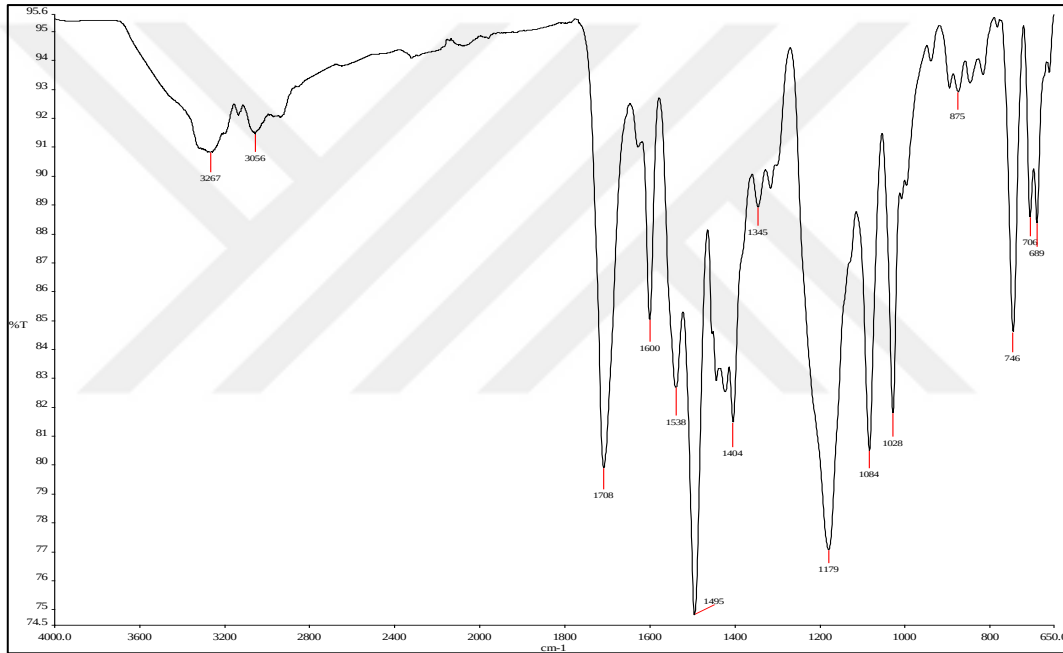
9f Bileşiğine ait spektrum verileri



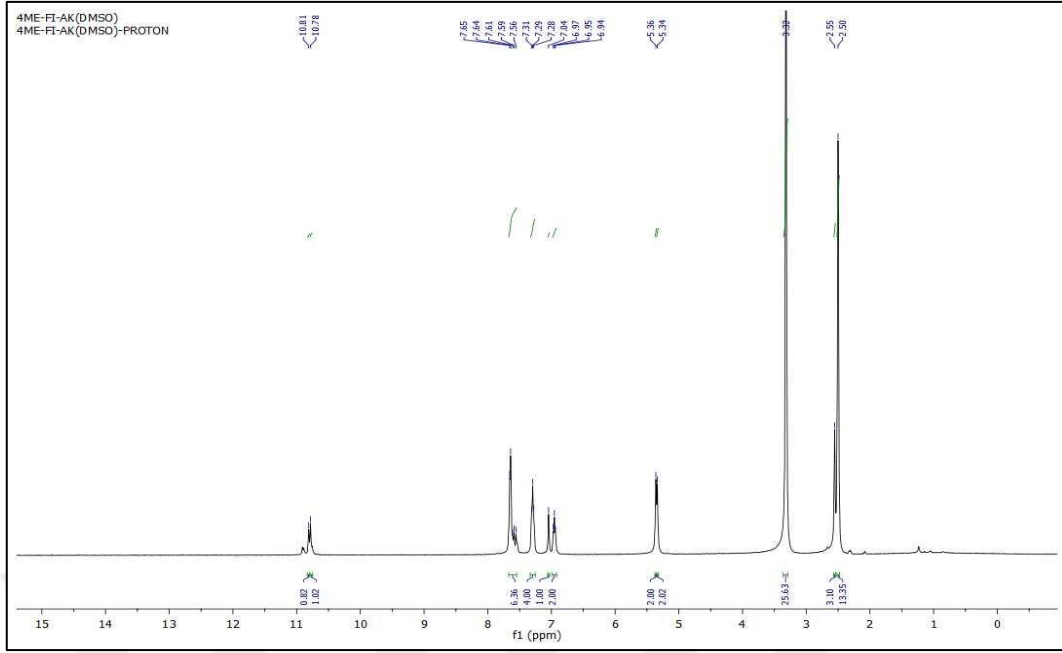
Şekil 411. 9f Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{26}H_{22}N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 526.63 g/mol

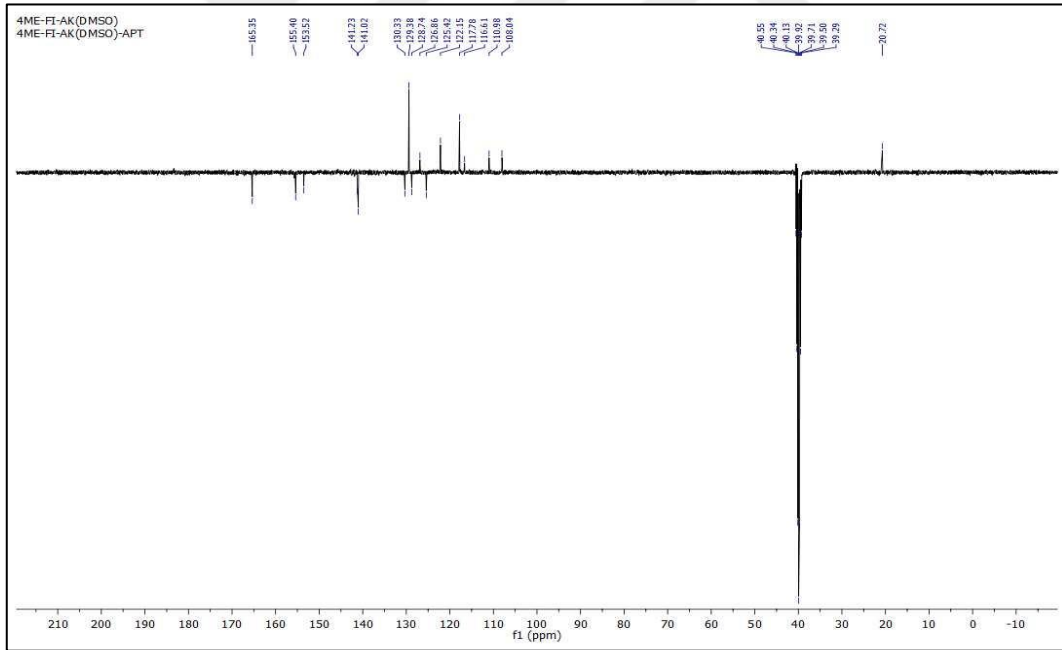
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3267 (NH), 1708 (C=O), 1600 (C=N). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.55 (3H, s, CH_3), 5.34 (2H, s, NCH_2), 5.36 (2H, s, NCH_2), 6.95 (2H, t, $J=8$ Hz, ArH), 7.04 (1H, s, ArH), 7.29 (4H, t, $J=8$ Hz, ArH), 7.56-7.65 (6H, m, ArH), 10.78 (1H, s, NH), 10.81 (1H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 20.72 (CH_3), 39.29-40.55 ($\text{DMSO-}d_6 + \text{NCH}_2$), 108.04, 110.98, 116.61, 117.78, 122.15, 125.42, 126.86, 128.74, 129.38, 130.33, 141.02, 141.23 (ArC), 153.52 (C=O, benzimidazolon), 155.40 (tiyadiazol C-2), 165.35 (tiyadiazol C-5). TOF-MS, m/z : 527.1428 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 549.1229 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



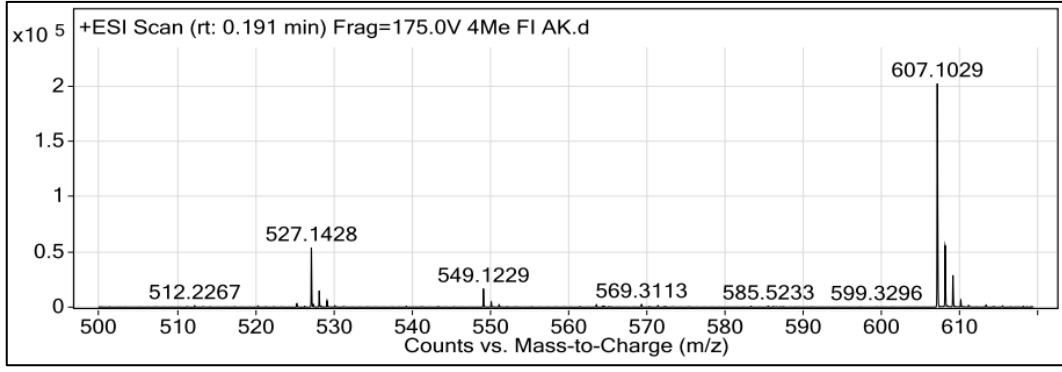
Şekil 412. 9f Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 413. 9f Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

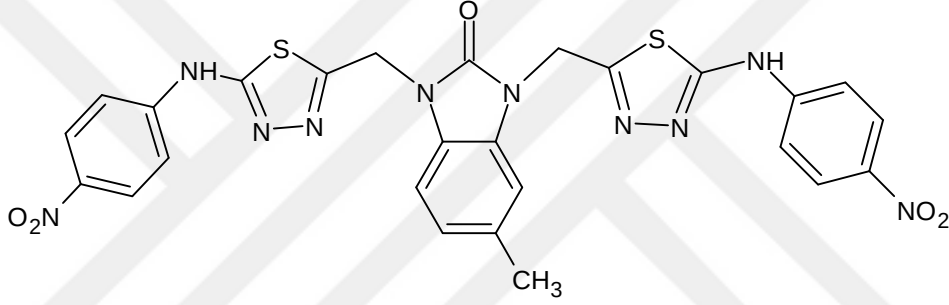


Şekil 414. 9f Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 415. 9f Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

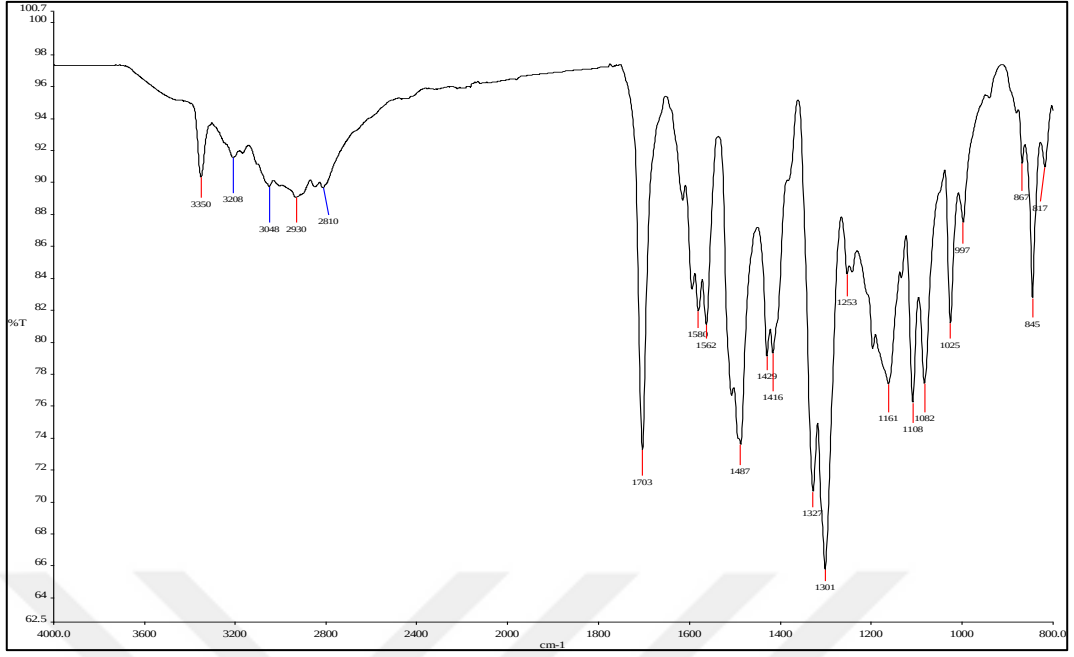
9g Bileşiğine ait spektrum verileri



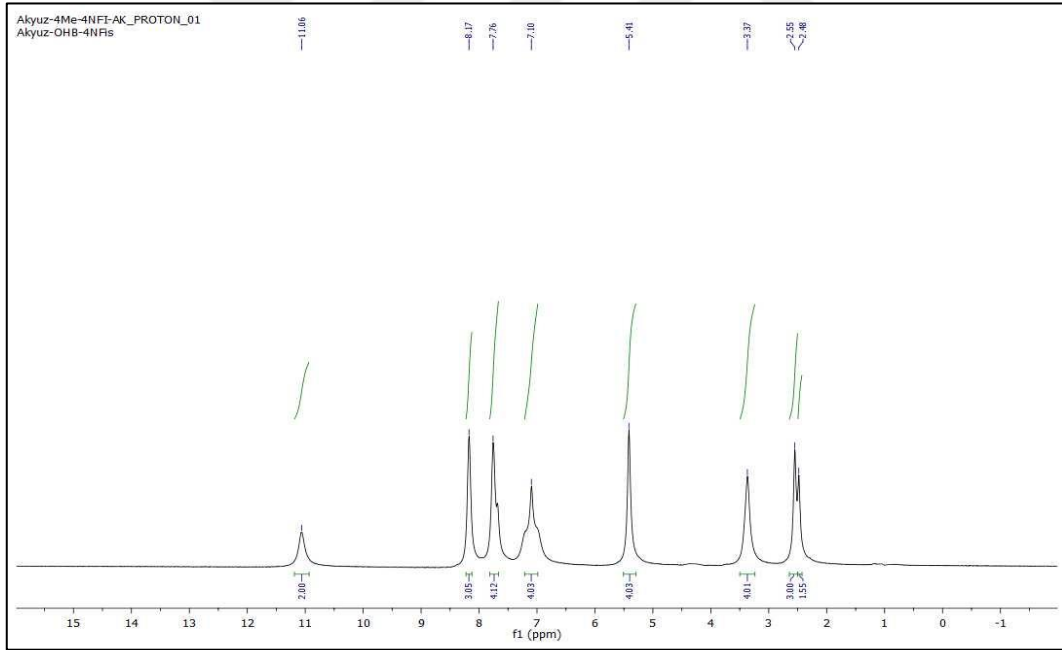
Şekil 416. 9g Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{26}H_{20}N_{10}O_5S_2$, molekül ağırlığı: 616.63 g/mol

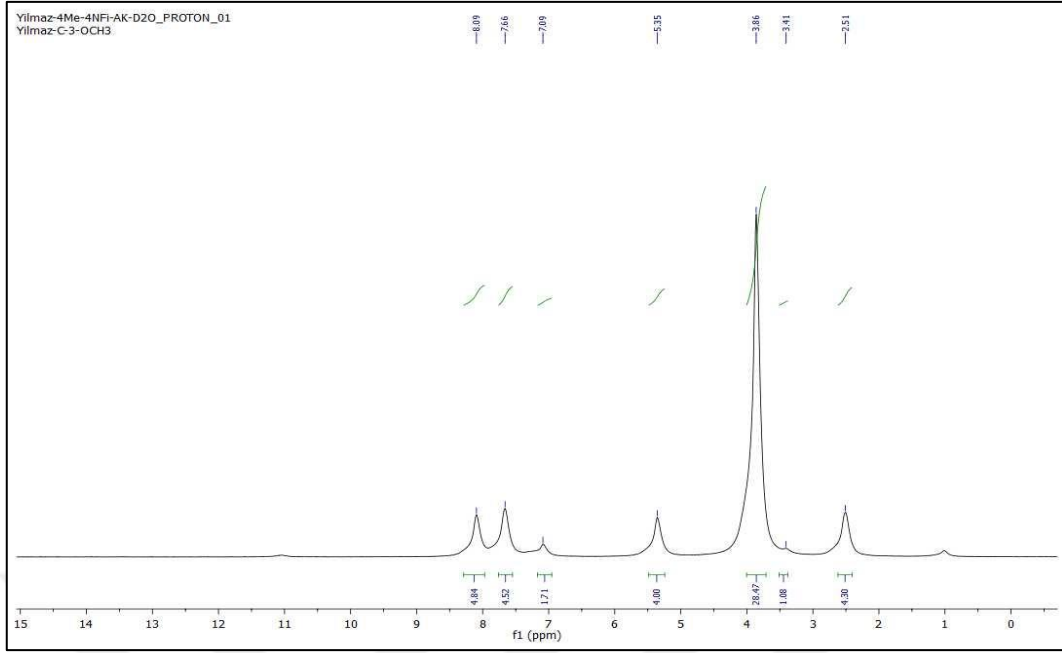
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3350, 3208 (NH), 1703 (C=O), 1612 (C=N), 1505, 1327 (NO_2). ^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 2.55 (3H, s, CH_3), 5.41 (4H, s, NCH_2), 7.10 (4H, bs, ArH), 7.76 (4H, bs, ArH), 8.17 (3H, s, ArH), 11.06 (2H, bs, NH). ^{13}C -APT (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$), δ , ppm: 20.70 (CH_3), 39.37-40.61 ($\text{DMSO}-d_6$ + NCH_2), 108.11, 111.06, 117.42, 125.59, 125.85, 128.90, 130.30, 141.28, 146.48 (ArC), 153.53 (C=O, benzimidazolon), 157.10 (tiyadiazol C-2), 164.59 (tiyadiazol C-5). TOF-MS, m/z : 617.1309 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 639.1060 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



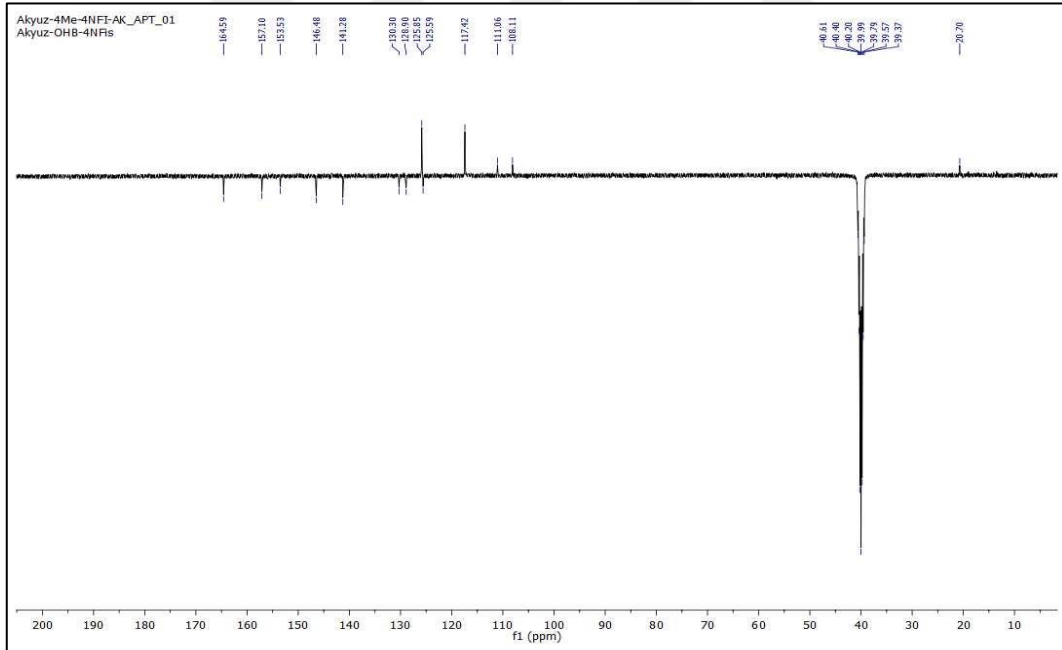
Şekil 417. 9g Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



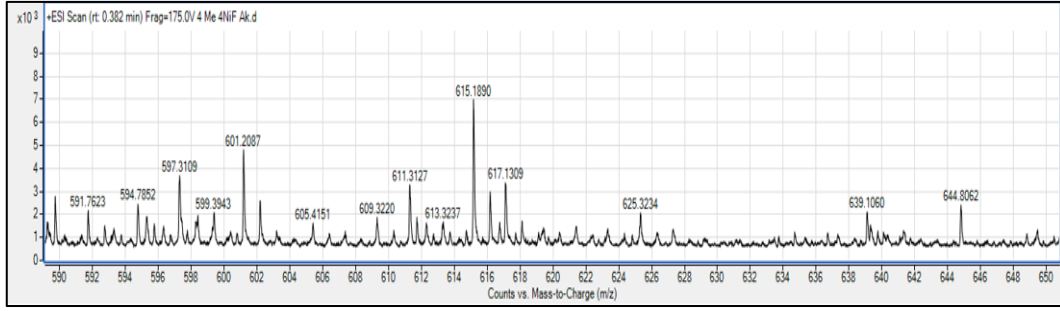
Şekil 418. 9g Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 419. 9g Bileşiğine ait ^1H -NMR+D₂O spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

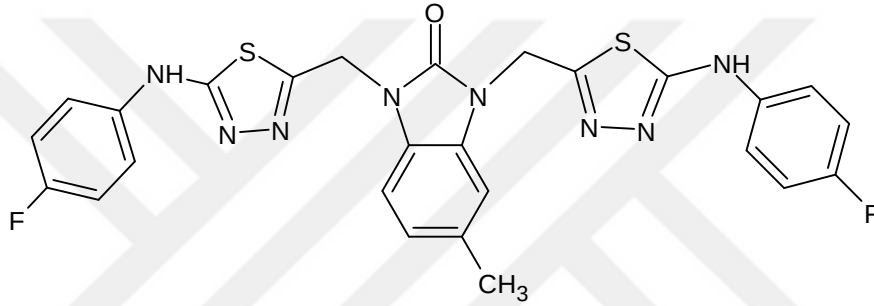


Şekil 420. 9g Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆)



Şekil 421. 9g Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

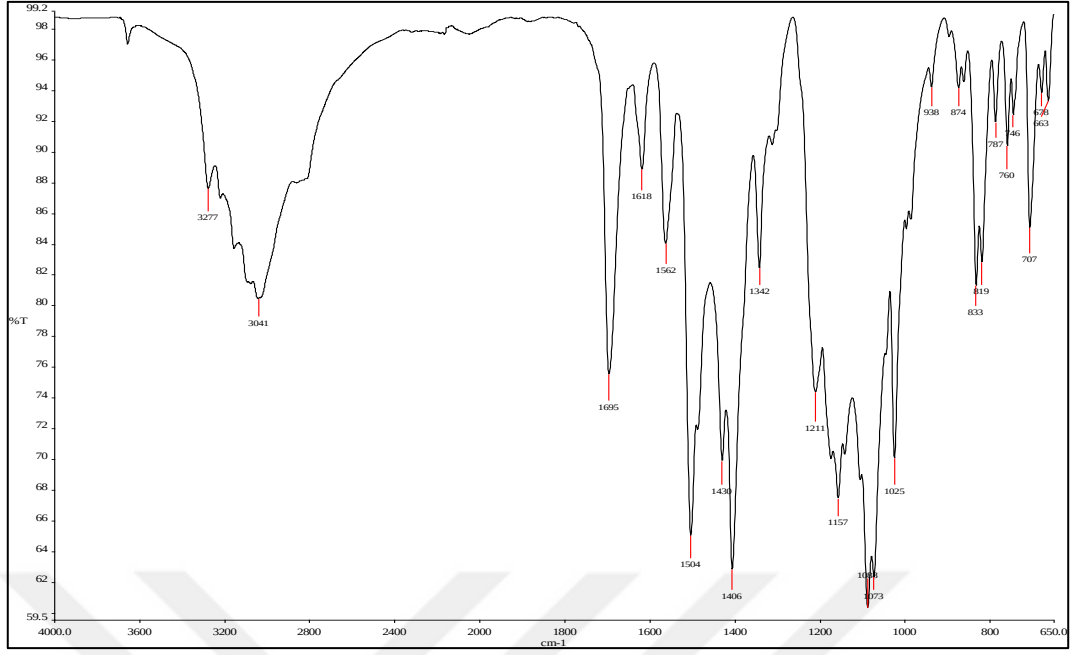
9h Bileşiğine ait spektrum verileri



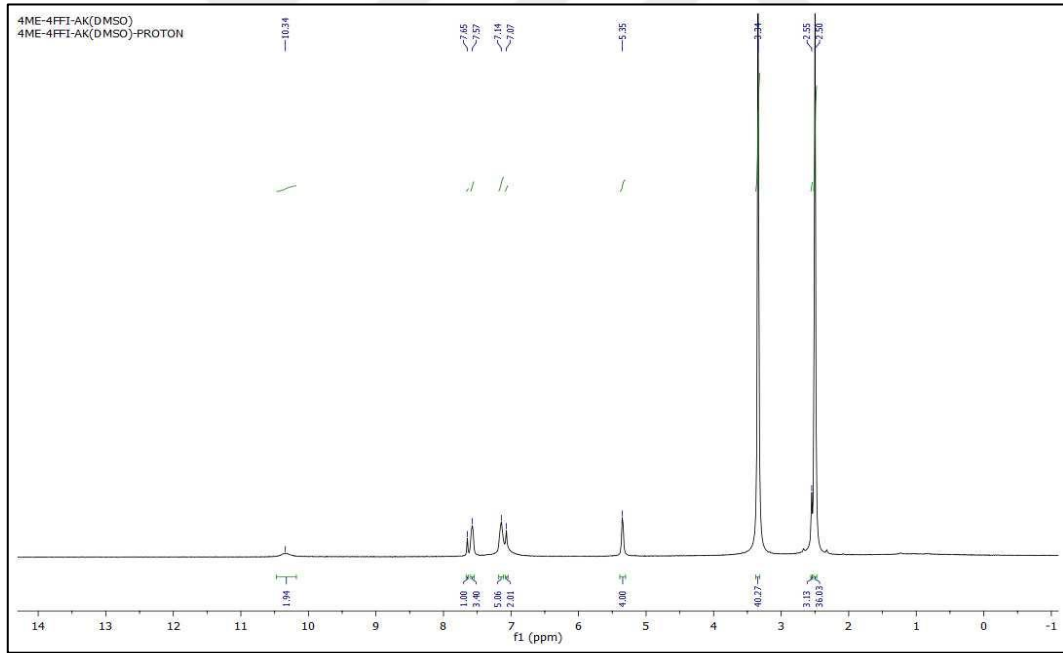
Şekil 422. 9h Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{26}H_{20}F_2N_8OS_2$, molekül ağırlığı: 562.61 g/mol

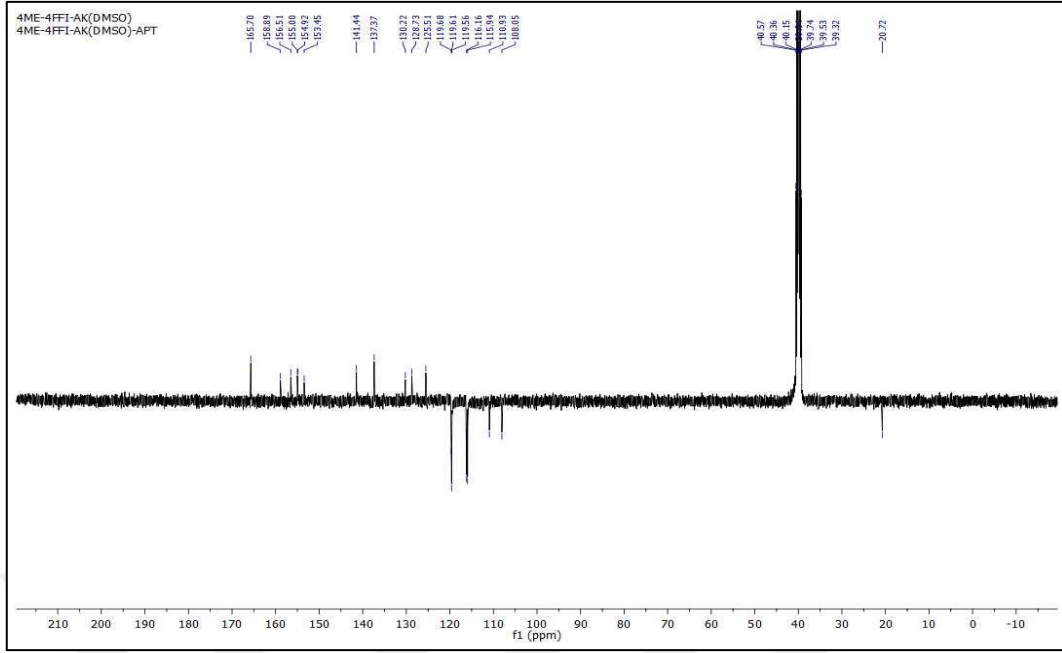
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3277 (NH), 1695 (C=O), 1618 (C=N), 1211 (C-F). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 2.55 (3H, s, CH_3), 5.35 (4H, s, NCH_2), 7.07 (2H, s, ArH), 7.14 (5H, bs, ArH), 7.57 (3H, bs, ArH), 7.65 (1H, s, ArH), 10.34 (2H, bs, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 20.72 (CH_3), 40.24 (NCH_2), 108.05, 110.93, 115.94, 116.16, 119.56, 119.61, 119.68, 125.51, 128.73, 130.22, 137.37, 141.44 (Ar-C), 153.45 (C=O, benzimidazolon), 154.92, 155.00 (tiyadiazol C-2), 157.70 (C-F, d, $J_{\text{CF}}=230$ Hz), 165.70 (tiyadiazol C-5). TOF-MS, m/z : 563.1289 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 585.1086 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



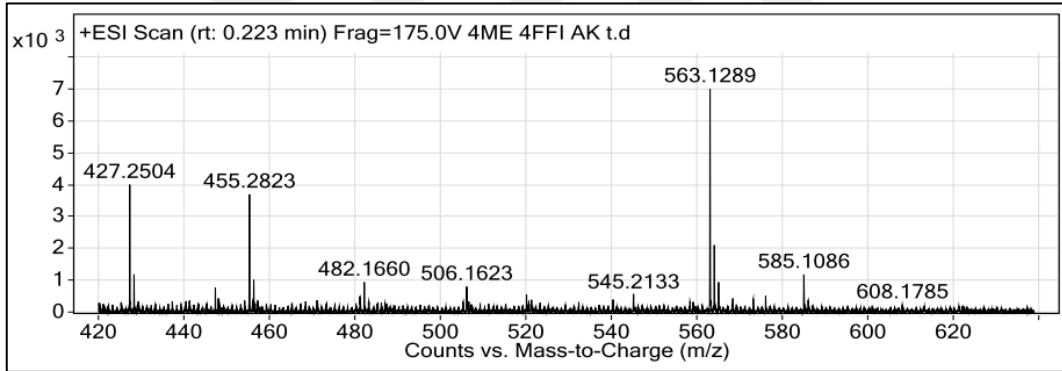
Şekil 423. 9h Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 424. 9h Bileşiğine ait ¹H-NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

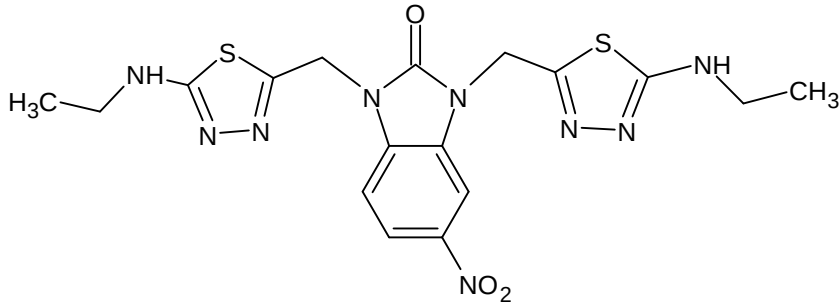


Şekil 425. 9h Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 426. 9h Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

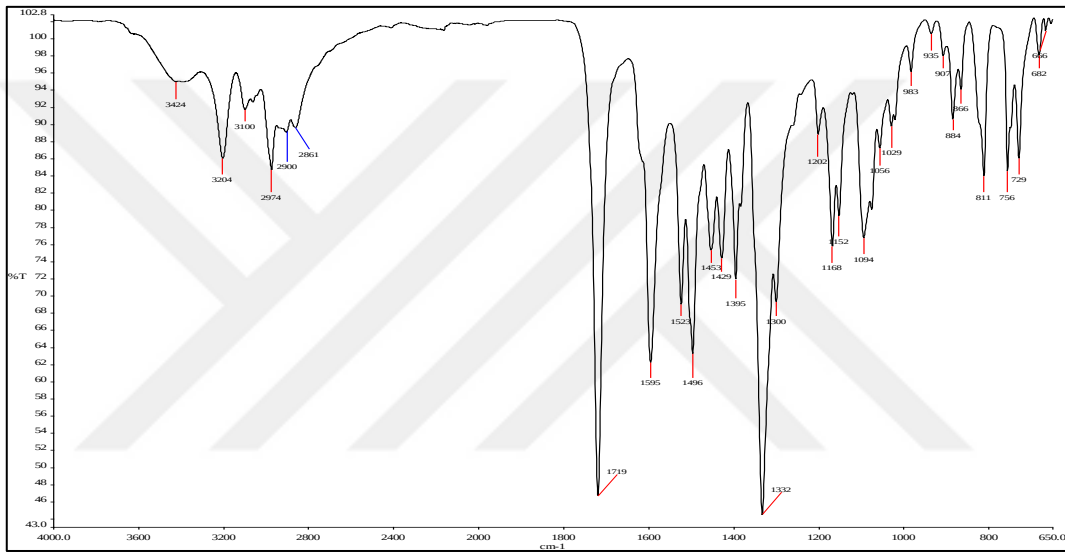
9i Bileşiğine ait spektrum verileri



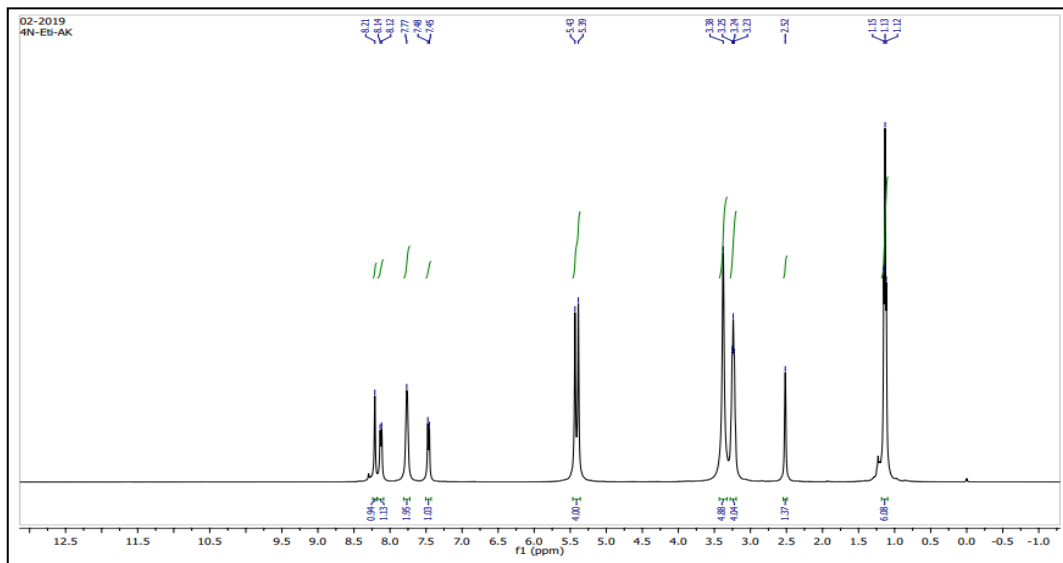
Şekil 427. 9i Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{17}H_{19}N_9O_3S_2$, molekül ağırlığı: 461.52 g/mol

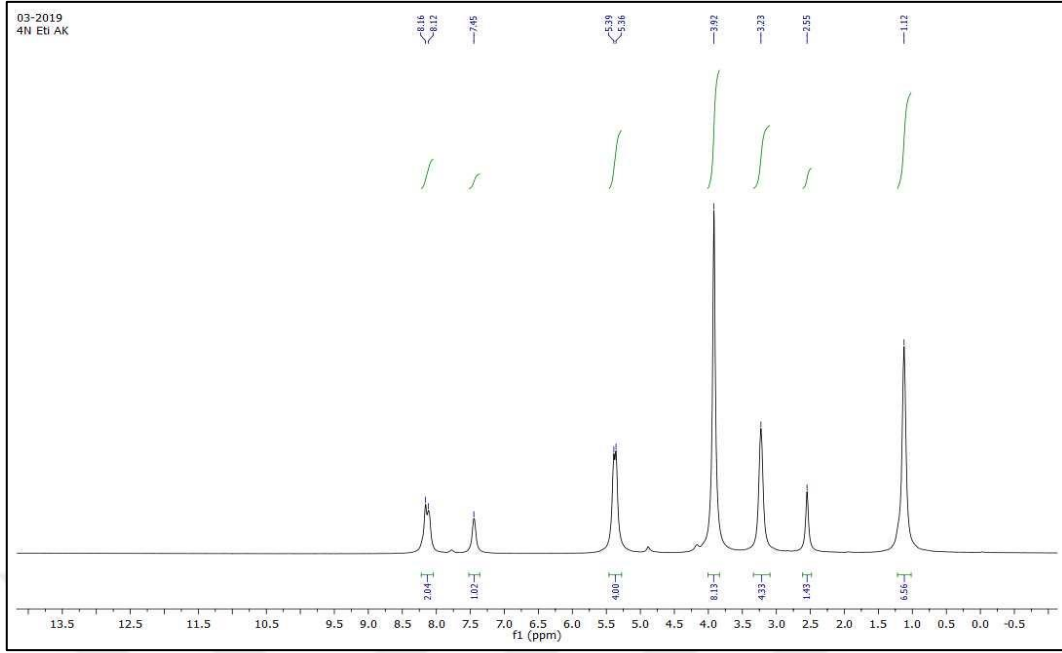
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3204 (NH), 1719 (C=O), 1595 (C=N), 1523, 1332 (NO_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 1.13 (6H, t, $J = 8$ Hz, CH_3), 3.24 (4H, t, $J = 4$ Hz, CH_2), 5.39 (2H, s, NCH_2), 5.43 (2H, s, NCH_2), 7.47 (1H, d, $J = 12$ Hz, ArH), 7.77 (2H, s, NH), 8.13 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 8.21 (1H, s, ArH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 14.15 (CH_3), 42.46 (NCH_2), 104.36, 108.56, 118.61, 128.62, 133.89, 142.25 (Ar-C), 151.21, 151.36 (tiyadiazol C-2), 153.01 (C=O, benzimidazolon), 169.57, 169.60 (tiyadiazol C-5). LC-MS, m/z : 461.79 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 483.91 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



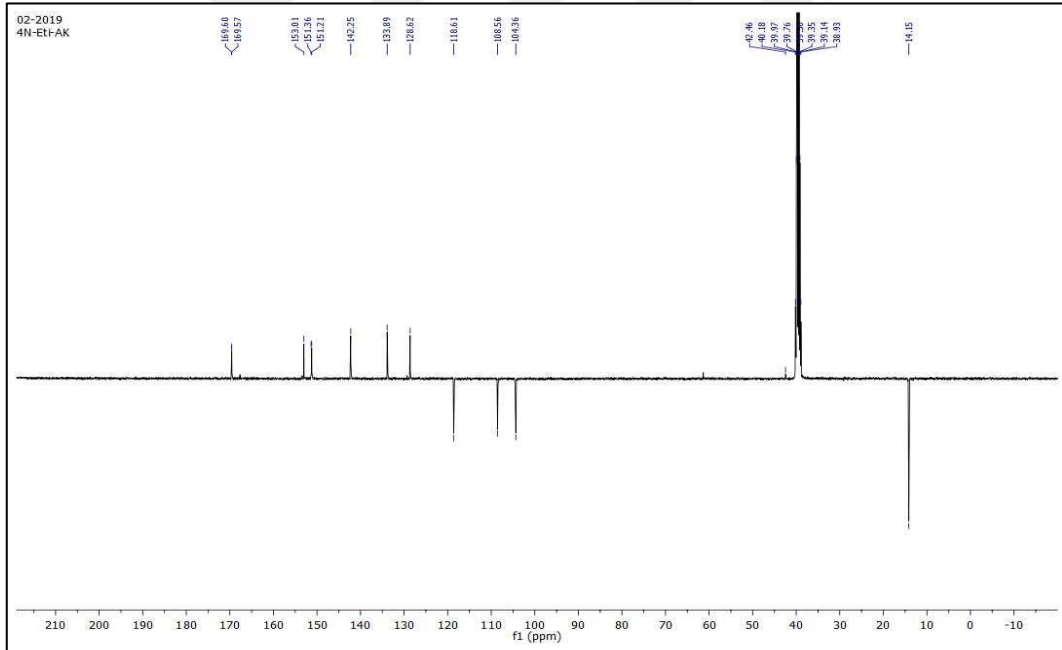
Şekil 428. 9i Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



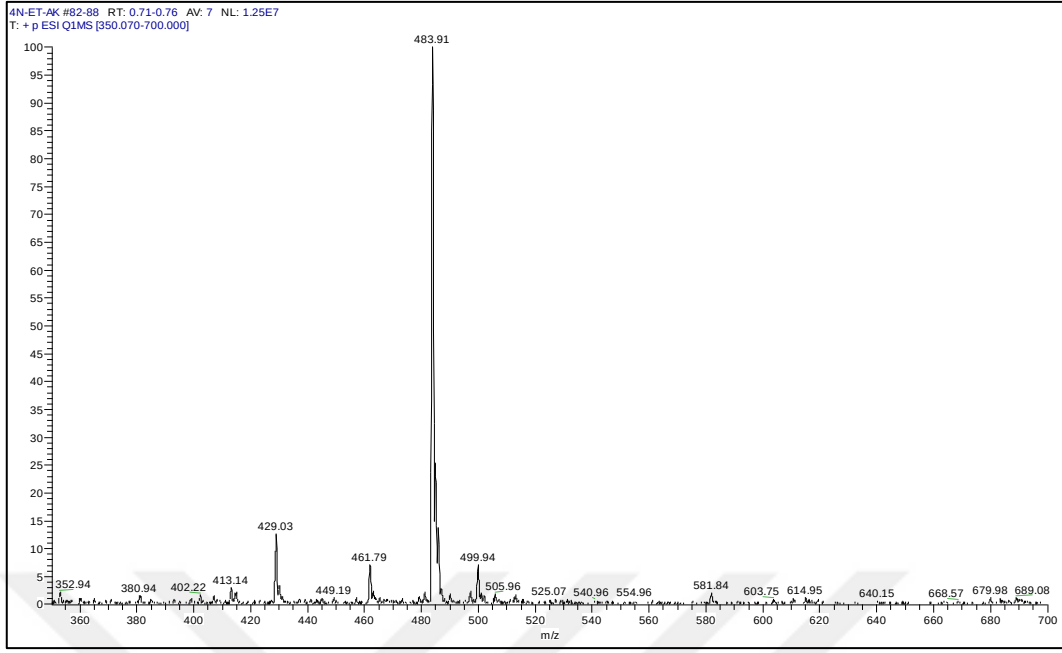
Şekil 429. 9i Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$)



Şekil 430. 9i Bileşiğine ait ^1H -NMR+D₂O spektrumu (400 MHz, DMSO-*d*₆)

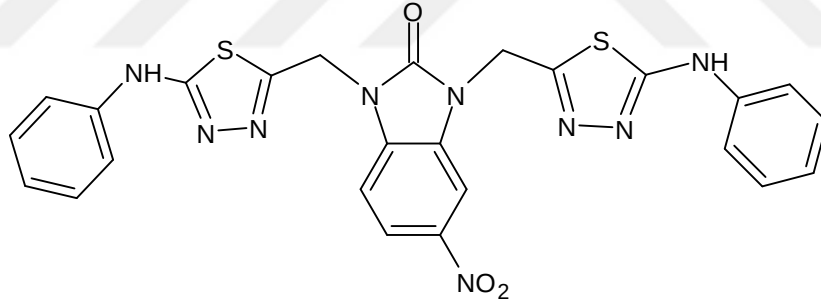


Şekil 431. 9i Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆)



Şekil 432. 9i Bileşiğine ait kütle (LC-MS) spektrumu

9j Bileşiğine ait spektrum verileri

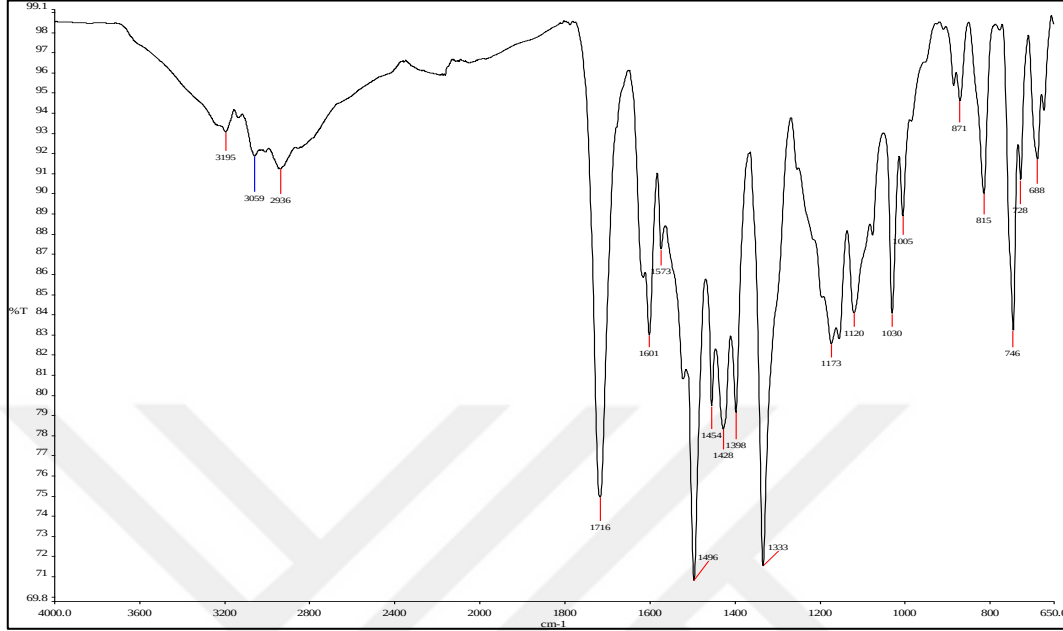


Şekil 433. 9j Bileşiğinin yapısı

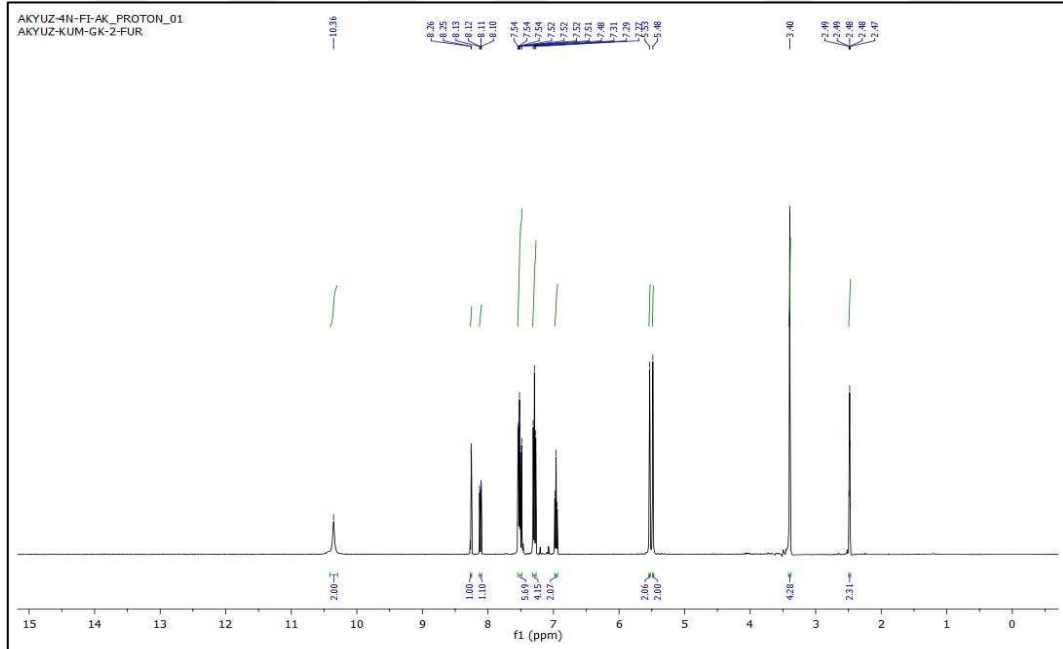
Kapalı formülü: $C_{25}H_{19}N_9O_3S_2$, molekül ağırlığı: 557.60 g/mol

IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3195 (NH), 1716 (C=O), 1601 (C=N), 1496, 1333 (NO_2). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 5.48 (2H, s, NCH_2), 5.53 (2H, s, NCH_2), 6.96 (2H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 7.29 (4H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 7.48-7.54 (5H, m, ArH), 8.11 (1H, dd, $J = 8$ Hz, $J = 2$ Hz, ArH), 8.26 (1H, d, $J = 2$ Hz, ArH), 10.36 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$), δ , ppm: 39.33-40.54 ($\text{DMSO-}d_6 + \text{NCH}_2$), 104.93, 109.10, 116.73, 117.85, 119.14, 122.46, 126.96, 129.13, 129.49, 134.40, 140.77, 142.70 (ArC),

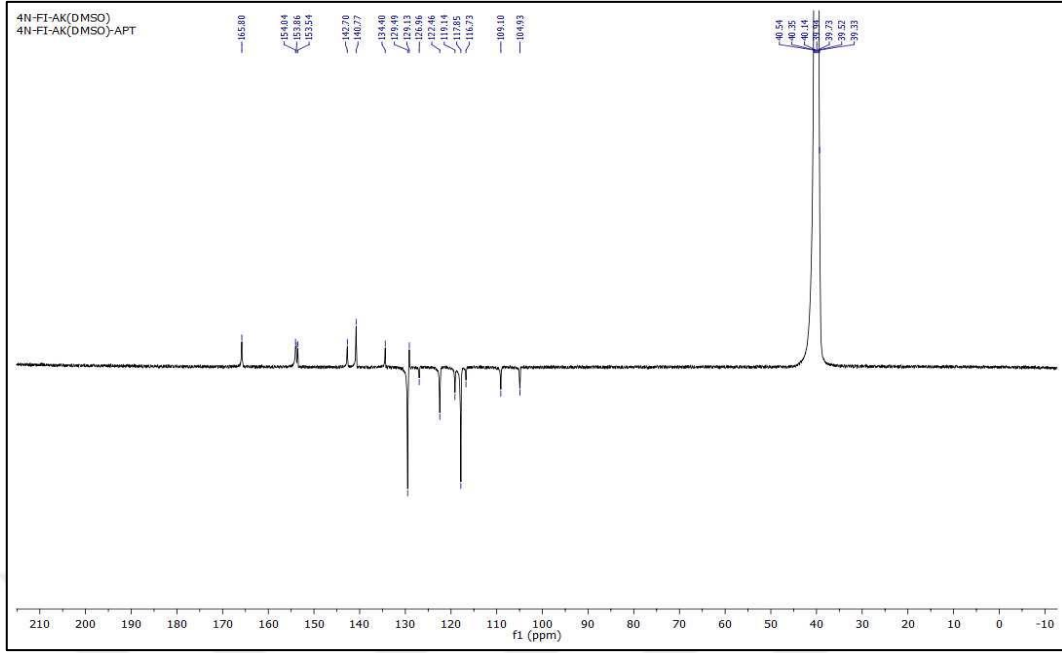
153.54, 153.86 (tiyadiazol C-2), 154.04 (C=O, benzimidazolon), 165.80 (tiyadiazol C-5). TOF-MS, m/z : 558.1033 $[M+H]^+$.



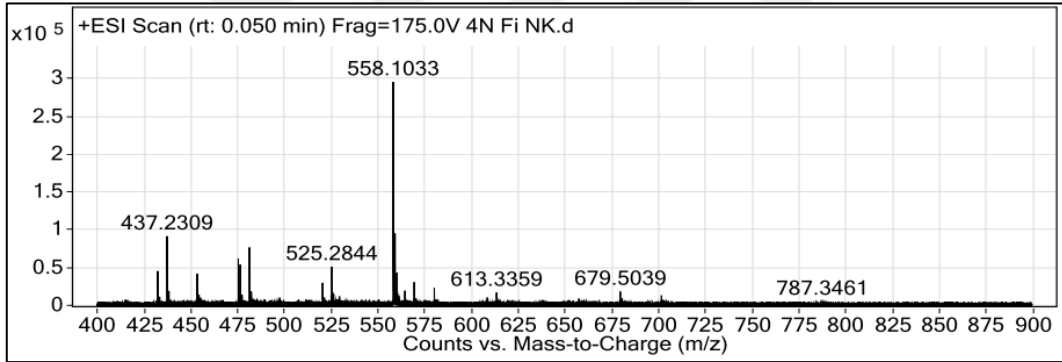
Şekil 434. 9j Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 435. 9j Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

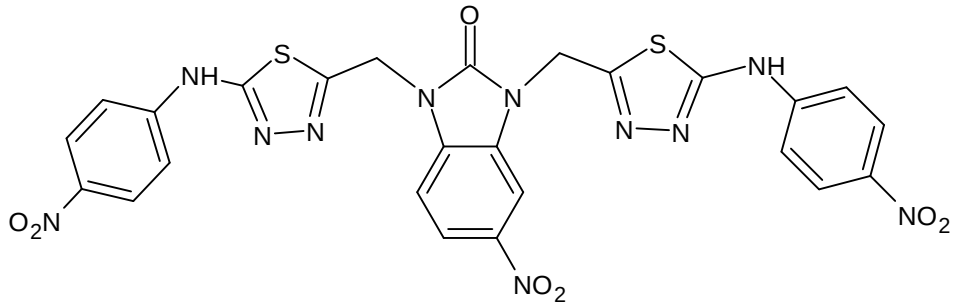


Şekil 436. 9j Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 437. 9j Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

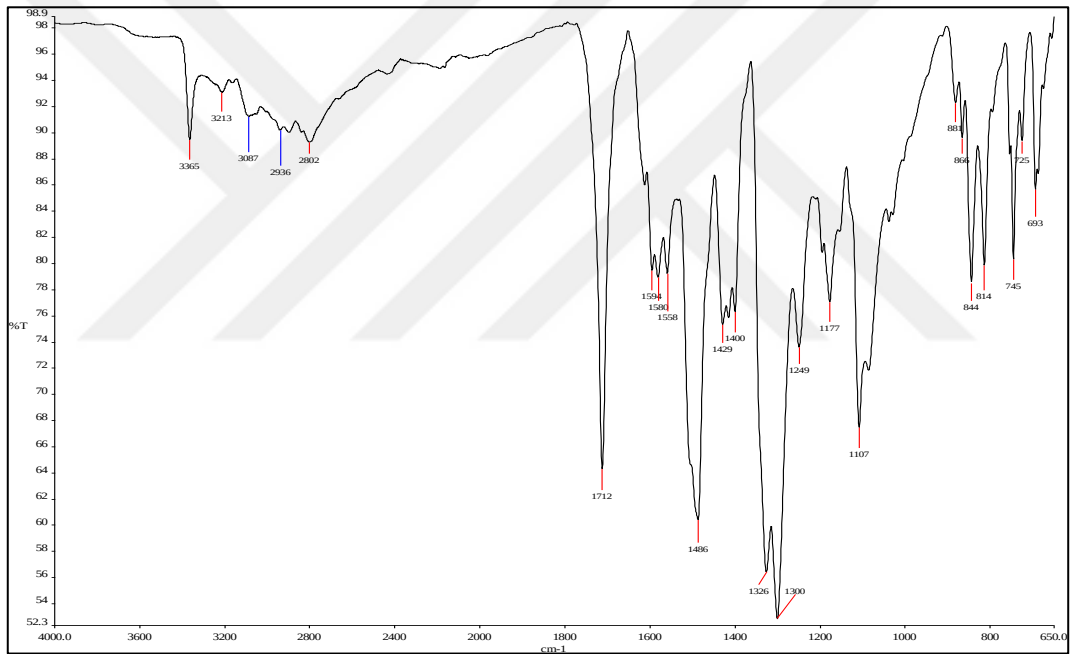
9k Bileşiğine ait spektrum verileri



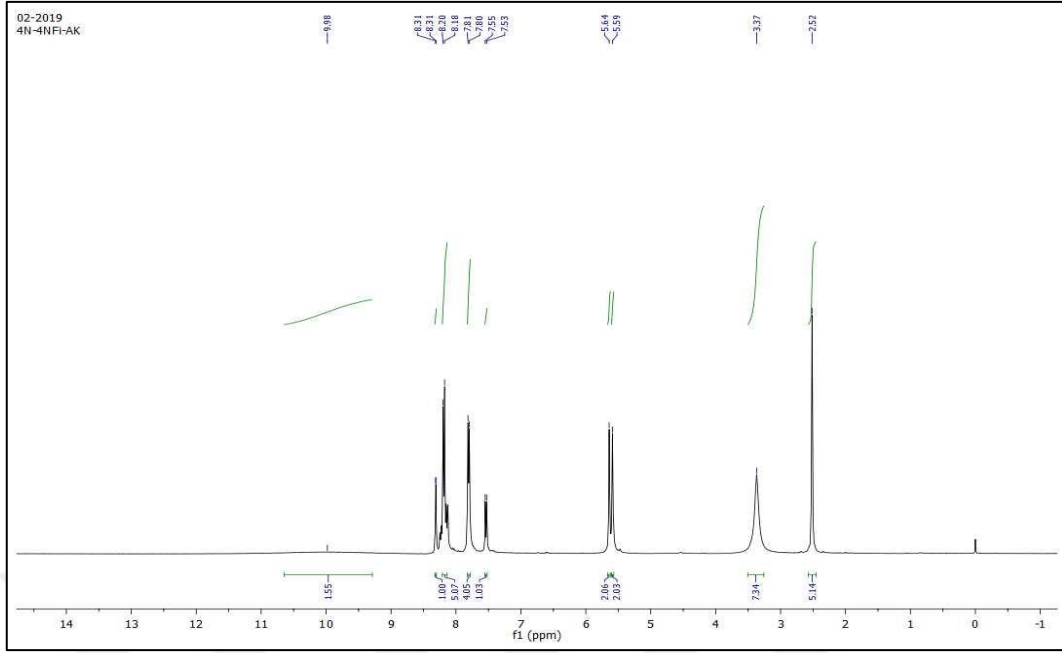
Şekil 438. 9k Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{17}N_{11}O_7S_2$, molekül ağırlığı: 647.60 g/mol

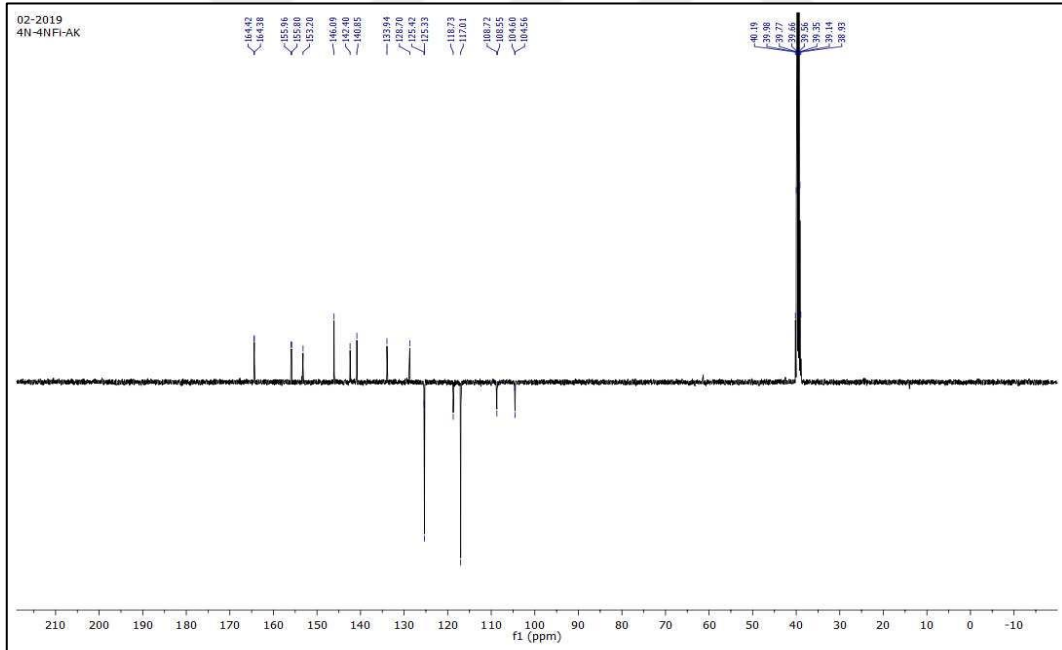
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3365, 3213 (NH), 1712 (C=O), 1610 (C=N), 1486, 1326 (NO₂). ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 5.59 (2H, s, NCH₂), 5.64 (2H, s, NCH₂), 7.54 (1H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 7.81 (5H, d, *J* = 4 Hz, ArH), 8.13 (1H, d, *J* = 2 Hz, NH), 8.15 (1H, d, *J* = 2 Hz, NH), 8.19 (4H, d, *J* = 8 Hz, ArH), 8.31 (1H, d, *J* = 2 Hz, ArH), 9.98 (2H, bs, NH). ¹³C-APT (100 MHz, DMSO-*d*₆), δ , ppm: 39.66 (NCH₂), 104.56, 104.60, 108.55, 108.72, 117.01, 118.73, 125.33, 125.42, 128.70, 133.94, 140.85, 142.40, 146.09 (ArC), 153.20 (C=O, benzimidazolon), 155.80, 155.96 (tiyadiazol C-2), 164.38, 164.42 (tiyadiazol C-5). TOF-MS, *m/z*: 648.0823 [M+H]⁺, 670.0602 [M+Na]⁺.



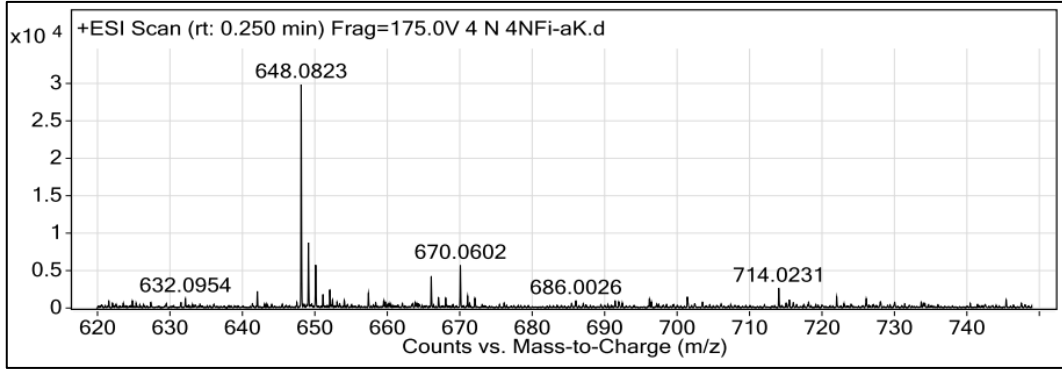
Şekil 439. 9k Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 440. 9k Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)

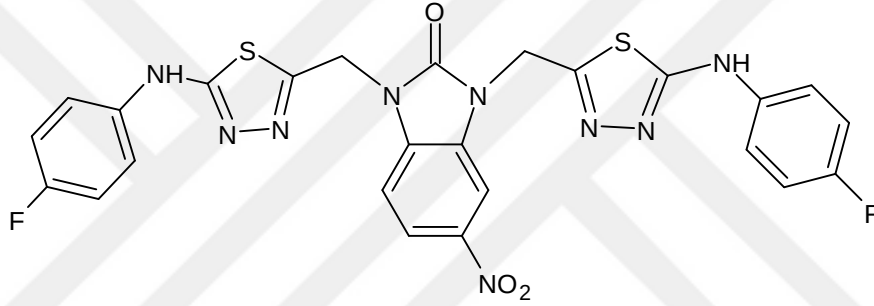


Şekil 441. 9k Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 442. 9k Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

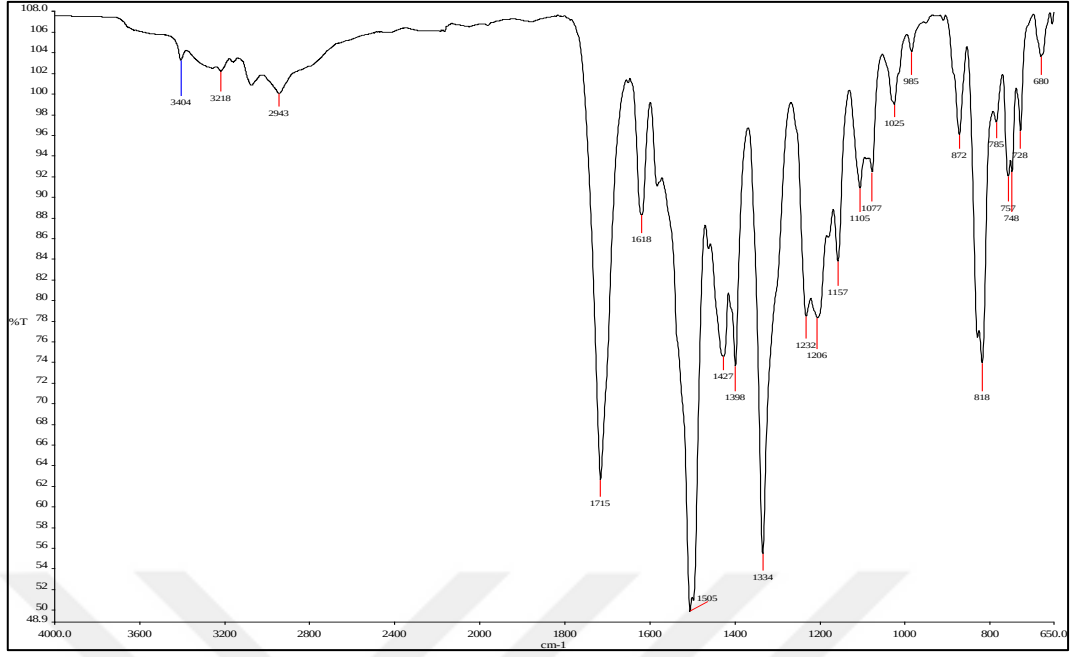
9l Bileşiğine ait spektrum verileri



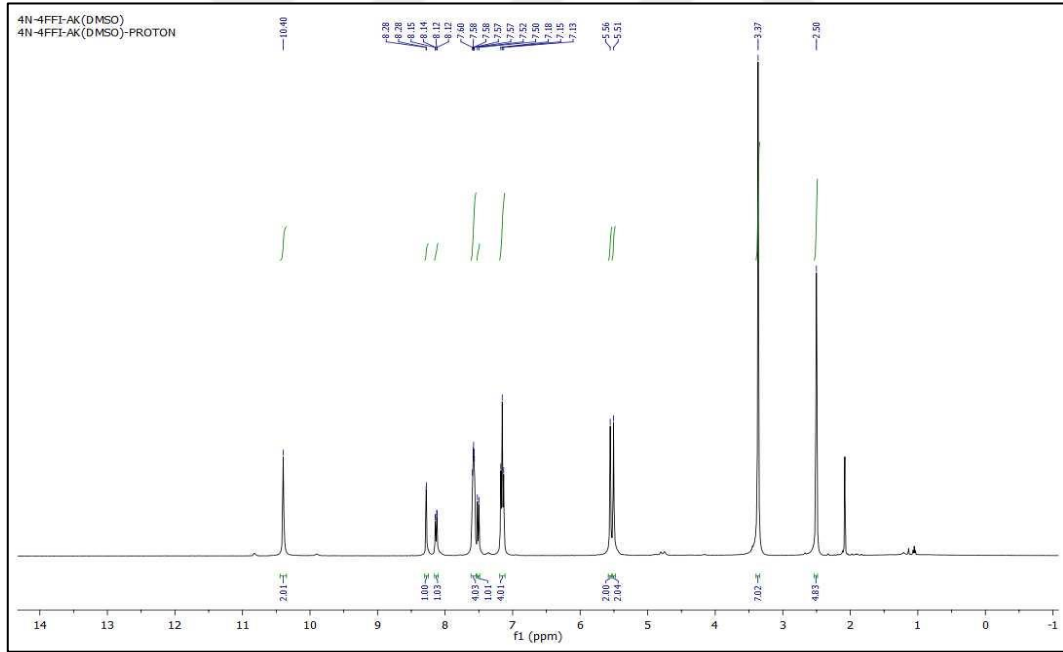
Şekil 443. 9l Bileşiğinin yapısı

Kapalı formülü: $C_{25}H_{17}F_2N_9O_3S_2$, molekül ağırlığı: 593.58 g/mol

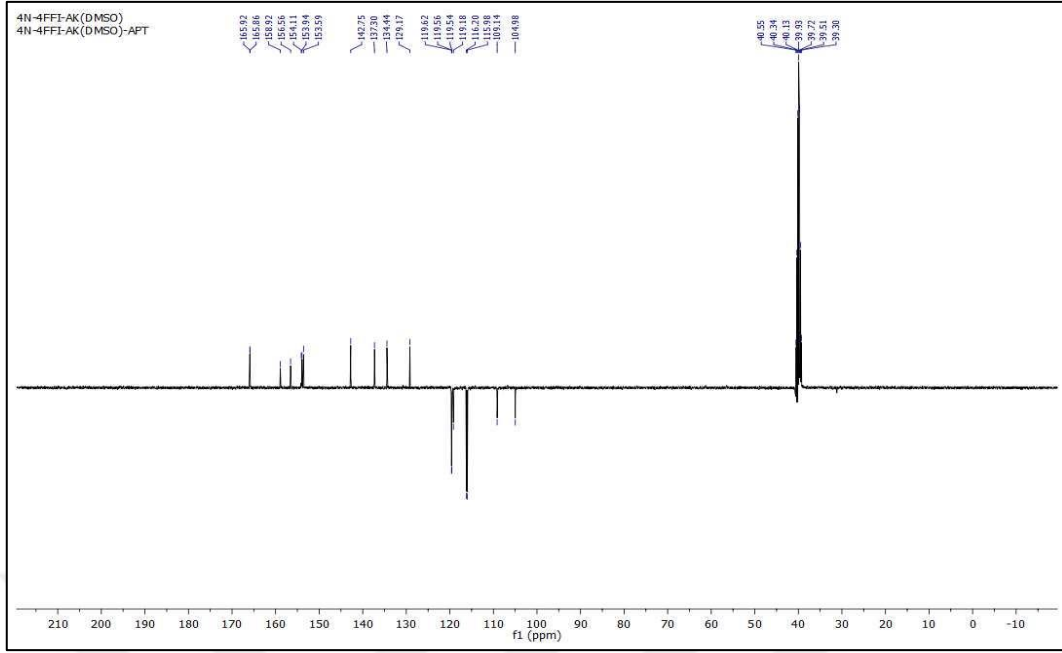
IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3404, 3218 (NH), 1715 (C=O), 1618 (C=N), 1505, 1334 (NO_2), 1206 (C-F). $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 5.51 (2H, s, NCH_2), 5.56 (2H, s, NCH_2), 7.15 (4H, t, $J = 8$ Hz, ArH), 7.51 (1H, d, $J = 8$ Hz, ArH), 7.57-7.60 (4H, m, ArH), 8.13 (1H, d, $J = 4$ Hz, ArH), 8.28 (1H, d, $J = 2$ Hz, ArH), 10.40 (2H, s, NH). $^{13}\text{C-APT}$ (100 MHz, DMSO-d_6), δ , ppm: 39.30-40.55 ($\text{DMSO-d}_6 + \text{NCH}_2$), 104.98, 109.14, 115.98, 116.20, 119.18, 119.54, 119.56, 119.62, 129.17, 134.44, 137.30, 142.75 (Ar-C), 153.59 (C=O, benzimidazolon), 153.94, 154.11 (tiyadiazol C-2), 157.74 (C-F, d, $J_{\text{CF}} = 236$ Hz), 165.86, 165.92 (tiyadiazol C-5). TOF-MS, m/z : 594.0877 $[\text{M}+\text{H}]^+$.



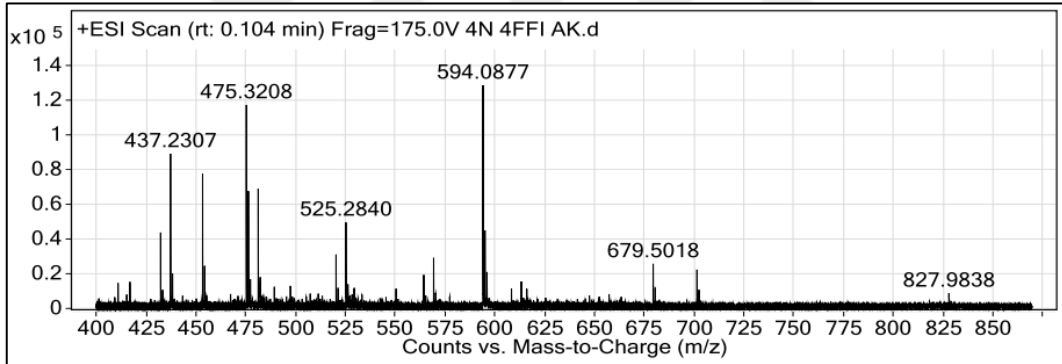
Şekil 444. 9I Bileşiğine ait IR spektrumu (ATR)



Şekil 445. 9I Bileşiğine ait ^1H -NMR spektrumu (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 446. 9I Bileşiğine ait ^{13}C -APT spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$)



Şekil 447. 9I Bileşiğine ait kütle (TOF-MS) spektrumu

2.4.2. Biyolojik Bulgular

Sentezlenen maddelerin üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyonları ölçüldü ve IC₅₀ değerleri µM cinsinden hesaplandı. Üreaz inhibisyonu için standart madde olarak Tiyoüre kullanılırken, lipaz inhibisyonu için Orlistat, asetilkolinesteraz inhibisyonu için ise Takrin maddesi kullanıldı.

IC₅₀, enzimin % 50'sini inhibe eden inhibitör konsantrasyonu olup düşük IC₅₀ yüksek inhibisyon değerini ifade etmektedir. Elde edilen değerler sentezlenen tüm bileşiklerin üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyon etkisine sahip olduğunu göstermektedir. Bileşikler üreaz enzimine karşı Tiyoüre'den daha yüksek inhibisyon sergilerken (9h hariç), lipaz enzimine karşı birçok bileşik Orlistat'tan daha iyi inhibisyon göstermiştir. Asetilkolinesteraz enzimine karşı 5e bileşiği standart madde Takrin'den daha yüksek inhibisyon göstermiştir. Elde edilen biyolojik bulgular aşağıda detaylandırılmıştır.

2.4.2.1. Üreaz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin üreaz enzimine karşı inhibisyon değerleri ölçüldü ve hesaplanan değerler µM cinsinden Tablo 1'de verilmiştir. Standart olarak kullanılan Tiyoüre'nin IC₅₀ değeri 0.51 ± 0.028 µM olarak hesaplanmıştır. Elde edilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri 0.05 ± 0.003 - 0.64 ± 0.099 µM aralığında olup tüm bileşiklerin üreaz enzimine karşı inhibisyon gösterdiği belirlenmiştir. 9h bileşiği hariç sentezlenen bileşiklerin hepsi standart inhibitör olarak kullanılan Tiyoüre'den daha yüksek aktivite gösterdiği görülmüştür. En yüksek antiüreaz aktivitesi gösteren bileşik ise IC₅₀ = 0.05 ± 0.003 µM aktivite ile benzimidazolon-kumarin hibrit sınıfında olan 6f bileşiği olmuştur. Kumarin halkası (6a-s) ve tiyosemikarbazit yapısı içeren (7a-o) benzimidazolon türevlerinin üreaz inhibisyon aktivitesinin diğer bileşiklere göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin üreaz inhibisyon sonuçları

Bileşik No	IC ₅₀ (μ M)	Bileşik No	IC ₅₀ (μ M)	Bileşik No	IC ₅₀ (μ M)
2a	0.32 $\pm$ 0.092	6i	0.27 $\pm$ 0.046	8b	0.17 $\pm$ 0.013
2b	0.37 $\pm$ 0.091	6j	0.28 $\pm$ 0.071	8c	0.16 $\pm$ 0.037
2c	0.11 $\pm$ 0.017	6k	0.21 $\pm$ 0.036	8d	0.26 $\pm$ 0.052
2d	0.19 $\pm$ 0.075	6l	0.17 $\pm$ 0.045	8e	0.30 $\pm$ 0.054
2e	0.42 $\pm$ 0.065	6m	0.19 $\pm$ 0.052	8f	0.41 $\pm$ 0.097
2f	0.38 $\pm$ 0.086	6n	0.37 $\pm$ 0.062	8g	0.26 $\pm$ 0.074
3a	0.37 $\pm$ 0.091	6o	0.12 $\pm$ 0.017	8h	0.39 $\pm$ 0.063
3b	0.28 $\pm$ 0.021	6p	0.14 $\pm$ 0.031	8i	0.26 $\pm$ 0.085
3c	0.39 $\pm$ 0.096	6r	0.33 $\pm$ 0.028	8j	0.41 $\pm$ 0.024
4a	0.30 $\pm$ 0.060	6s	0.20 $\pm$ 0.042	8k	0.2 $\pm$ 0.022
4b	0.15 $\pm$ 0.011	7a	0.32 $\pm$ 0.060	8l	0.27 $\pm$ 0.065
4c	0.34 $\pm$ 0.076	7b	0.24 $\pm$ 0.040	8m	0.18 $\pm$ 0.024
5a	0.26 $\pm$ 0.069	7c	0.24 $\pm$ 0.074	8n	0.28 $\pm$ 0.054
5b	0.24 $\pm$ 0.089	7d	0.26 $\pm$ 0.087	8o	0.23 $\pm$ 0.068
5c	0.31 $\pm$ 0.099	7e	0.23 $\pm$ 0.038	9a	0.31 $\pm$ 0.050
5d	0.29 $\pm$ 0.085	7f	0.17 $\pm$ 0.032	9b	0.30 $\pm$ 0.048
5e	0.28 $\pm$ 0.041	7g	0.25 $\pm$ 0.049	9c	0.25 $\pm$ 0.067
5f	0.27 $\pm$ 0.028	7h	0.22 $\pm$ 0.043	9d	0.37 $\pm$ 0.080
6a	0.29 $\pm$ 0.094	7i	0.2 $\pm$ 0.017	9e	0.39 $\pm$ 0.064
6b	0.16 $\pm$ 0.042	7j	0.28 $\pm$ 0.045	9f	0.28 $\pm$ 0.065
6c	0.19 $\pm$ 0.032	7k	0.34 $\pm$ 0.048	9g	0.26 $\pm$ 0.041
6d	0.18 $\pm$ 0.047	7l	0.25 $\pm$ 0.087	9h	0.64 $\pm$ 0.099
6e	0.19 $\pm$ 0.038	7m	0.17 $\pm$ 0.032	9i	0.28 $\pm$ 0.049
6f	0.05 $\pm$ 0.003	7n	0.18 $\pm$ 0.027	9j	0.26 $\pm$ 0.062
6g	0.25 $\pm$ 0.079	7o	0.24 $\pm$ 0.053	9k	0.24 $\pm$ 0.062
6h	0.33 $\pm$ 0.081	8a	0.35 $\pm$ 0.065	9l	0.21 $\pm$ 0.050
				Tiyoüre	0.51 $\pm$ 0.028

2.4.2.2. Lipaz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin lipaz enzimine karşı inhibisyon değerleri domuz pankreatik lipazı kullanılarak ölçüldü. Antiobezite için onaylanmış en yaygın ilaç olan ve çalışmada standart olarak kullanılan Orlistat'ın IC₅₀ değeri 0.25 $\pm$ 0.067 μ M olarak hesaplandı. Sonuçlar μ M cinsinden Tablo 2'de gösterildiği gibidir. Elde edilen verilere göre bileşiklerin IC₅₀ değerleri 0.003 $\pm$ 0.001 - 1.35 $\pm$ 0.503 μ M aralığında olup sentezlenen tüm bileşiklerin lipaz enzimine karşı inhibisyon aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir. Aynı zamanda bileşiklerin IC₅₀ değerleri çoğunlukla Orlistat'ın IC₅₀ değerine yakın olmakla beraber birçok bileşik Orlistat'tan bile daha yüksek aktivite sergilemiştir. En yüksek antilipaz aktivitesi gösteren bileşik ise tiyosemikarbazit türevi olan 7c bileşiği (IC₅₀= 0.003 $\pm$ 0.001 μ M) olmuştur. Tiyosemikarbazit yapısı içeren

7a-o bileşiklerinin diğer benzimidazolon türevlerine göre genel olarak daha aktif lipaz inhibisyonuna sahip olduğu görülmüştür.

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin lipaz inhibisyon sonuçları

Bileşik No	IC ₅₀ (μM)	Bileşik No	IC ₅₀ (μM)	Bileşik No	IC ₅₀ (μM)
2a	0.36 ± 0.093	6i	0.44 ± 0.071	8b	0.15 ± 0.007
2b	0.15 ± 0.061	6j	0.53 ± 0.050	8c	0.28 ± 0.038
2c	0.48 ± 0.055	6k	0.41 ± 0.072	8d	0.19 ± 0.014
2d	0.63 ± 0.157	6l	0.17 ± 0.015	8e	0.17 ± 0.008
2e	0.97 ± 0.151	6m	0.60 ± 0.084	8f	0.39 ± 0.048
2f	0.73 ± 0.101	6n	0.54 ± 0.116	8g	0.14 ± 0.007
3a	0.97 ± 0.012	6o	0.57 ± 0.078	8h	0.22 ± 0.019
3b	1.13 ± 0.286	6p	0.63 ± 0.140	8i	0.22 ± 0.029
3c	0.82 ± 0.134	6r	0.52 ± 0.078	8j	0.27 ± 0.006
4a	1.10 ± 0.041	6s	0.05 ± 0.014	8k	0.16 ± 0.026
4b	1.35 ± 0.503	7a	0.10 ± 0.005	8l	0.38 ± 0.076
4c	0.92 ± 0.240	7b	0.33 ± 0.040	8m	0.36 ± 0.047
5a	0.26 ± 0.085	7c	0.003 ± 0.001	8n	0.36 ± 0.092
5b	0.31 ± 0.034	7d	0.14 ± 0.02	8o	0.64 ± 0.034
5c	0.75 ± 0.121	7e	0.30 ± 0.060	9a	0.35 ± 0.023
5d	0.43 ± 0.079	7f	0.11 ± 0.004	9b	0.34 ± 0.013
5e	1.09 ± 0.161	7g	0.46 ± 0.038	9c	0.13 ± 0.018
5f	0.53 ± 0.103	7h	0.05 ± 0.002	9d	0.36 ± 0.009
6a	0.30 ± 0.099	7i	0.27 ± 0.036	9e	0.37 ± 0.026
6b	0.40 ± 0.063	7j	0.31 ± 0.016	9f	0.42 ± 0.023
6c	0.09 ± 0.016	7k	0.33 ± 0.062	9g	0.40 ± 0.021
6d	0.14 ± 0.038	7l	0.27 ± 0.062	9h	0.39 ± 0.015
6e	0.40 ± 0.076	7m	0.11 ± 0.016	9i	0.36 ± 0.053
6f	0.14 ± 0.033	7n	0.12 ± 0.012	9j	0.25 ± 0.038
6g	0.42 ± 0.047	7o	0.32 ± 0.062	9k	0.35 ± 0.039
6h	0.43 ± 0.078	8a	0.25 ± 0.019	9l	0.35 ± 0.036
				Orlistat	0.25 ± 0.067

2.4.2.3. Asetilkolinesteraz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen benzimidazolon türevi bileşiklerin asetilkolinesteraz enzimine karşı ölçülen inhibisyon değerleri μM cinsinden Tablo 3’de görüldüğü gibidir. Çalışmada standart olarak kullanılan Takrin’in IC₅₀ değeri 0.031 ± 0.013 μM olarak hesaplanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin IC₅₀ değerleri 0.018 ± 0.009 - 1.69 ± 0.134 μM aralığında olup tümünün asetilkolinesteraz enzimini inhibe ettiği tespit edilmiştir. Elde edilen veriler en yüksek asetilkolinesteraz inhibisyon değerine sahip 5e bileşiğinin (IC₅₀= 0.018 ± 0.009 μM) Takrin’den daha etkin aktivite sergilediğini göstermektedir. Schiff bazı 5a-f ve kumarin yapısına sahip 6a-s bileşiklerinin diğer

benzimidazolon türevlerine göre daha iyi inhibisyon değerine sahip olduğu açıkça görülmektedir.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin asetilkolinesteraz inhibisyon sonuçları

Bileşik No	IC ₅₀ (μ M)	Bileşik No	IC ₅₀ (μ M)	Bileşik No	IC ₅₀ (μ M)
2a	0.168 $\pm$ 0.083	6i	0.1 $\pm$ 0.016	8b	0.60 $\pm$ 0.034
2b	0.154 $\pm$ 0.063	6j	0.108 $\pm$ 0.027	8c	0.58 $\pm$ 0.063
2c	0.169 $\pm$ 0.081	6k	0.105 $\pm$ 0.019	8d	0.52 $\pm$ 0.059
2d	0.155 $\pm$ 0.061	6l	0.52 $\pm$ 0.035	8e	1.01 $\pm$ 0.070
2e	0.173 $\pm$ 0.076	6m	0.139 $\pm$ 0.039	8f	0.98 $\pm$ 0.062
2f	0.155 $\pm$ 0.055	6n	0.136 $\pm$ 0.029	8g	1.19 $\pm$ 0.166
3a	0.14 $\pm$ 0.040	6o	0.124 $\pm$ 0.017	8h	0.61 $\pm$ 0.055
3b	0.144 $\pm$ 0.040	6p	0.140 $\pm$ 0.031	8i	0.56 $\pm$ 0.046
3c	0.223 $\pm$ 0.151	6r	0.134 $\pm$ 0.020	8j	0.64 $\pm$ 0.084
4a	0.129 $\pm$ 0.022	6s	0.34 $\pm$ 0.051	8k	0.61 $\pm$ 0.058
4b	0.131 $\pm$ 0.022	7a	1.10 $\pm$ 0.10	8l	0.72 $\pm$ 0.057
4c	0.291 $\pm$ 0.064	7b	0.56 $\pm$ 0.045	8m	0.70 $\pm$ 0.041
5a	0.141 $\pm$ 0.079	7c	0.65 $\pm$ 0.056	8n	0.63 $\pm$ 0.037
5b	0.129 $\pm$ 0.066	7d	0.55 $\pm$ 0.069	8o	0.62 $\pm$ 0.034
5c	0.149 $\pm$ 0.080	7e	0.54 $\pm$ 0.046	9a	0.91 $\pm$ 0.070
5d	0.137 $\pm$ 0.068	7f	1.69 $\pm$ 0.134	9b	0.70 $\pm$ 0.041
5e	0.018 $\pm$ 0.009	7g	0.57 $\pm$ 0.040	9c	0.66 $\pm$ 0.047
5f	0.170 $\pm$ 0.078	7h	0.64 $\pm$ 0.059	9d	0.67 $\pm$ 0.040
6a	0.099 $\pm$ 0.033	7i	1.15 $\pm$ 0.086	9e	0.92 $\pm$ 0.070
6b	0.108 $\pm$ 0.028	7j	0.59 $\pm$ 0.048	9f	1.14 $\pm$ 0.188
6c	0.101 $\pm$ 0.018	7k	0.57 $\pm$ 0.056	9g	0.90 $\pm$ 0.074
6d	0.122 $\pm$ 0.033	7l	0.67 $\pm$ 0.060	9h	0.82 $\pm$ 0.064
6e	0.096 $\pm$ 0.018	7m	0.49 $\pm$ 0.034	9i	0.86 $\pm$ 0.066
6f	0.58 $\pm$ 0.053	7n	0.54 $\pm$ 0.051	9j	0.60 $\pm$ 0.036
6g	0.116 $\pm$ 0.037	7o	0.46 $\pm$ 0.058	9k	0.53 $\pm$ 0.036
6h	0.110 $\pm$ 0.027	8a	0.90 $\pm$ 0.050	9l	0.54 $\pm$ 0.043
				Takrin	0.031 $\pm$ 0.013

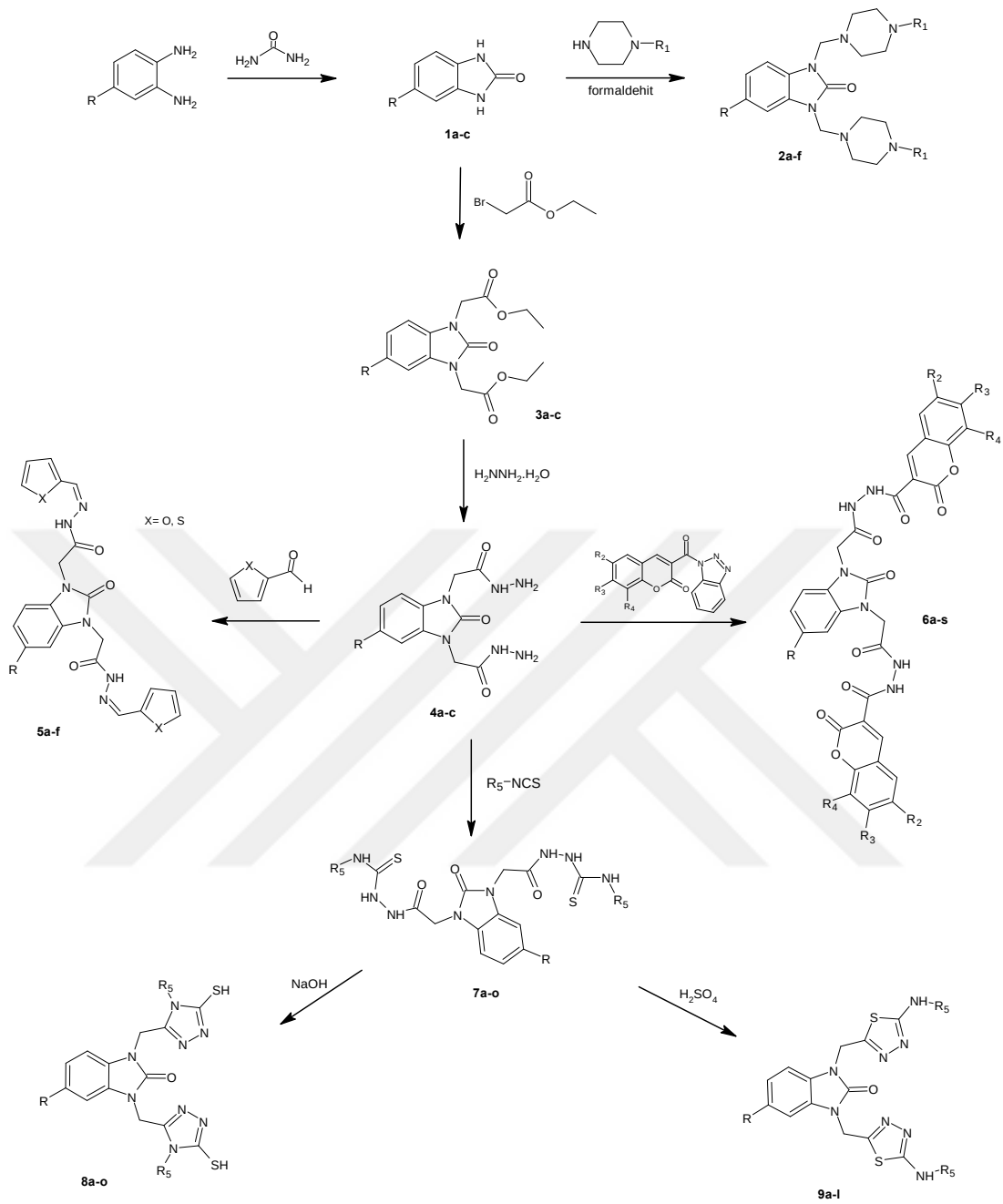
3. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

3.1. Sonuç ve Tartışma

Yapılan tez çalışmasında biyolojik etkinliği kanıtlanmış ve tıbbi kimyada önemli yeri olan, klinik olarak kullanılan bazı ilaçların da yapısında yer alan benzimidazolon çekirdeğinin piperazin, furan, tiyofen, kumarin, tiyosemikarbazit, triazol ve tiyadiazol gibi biyolojik etkinliği kanıtlanmış çeşitli farmakofor gruplarla tek bir yapıda bulunduğu benzimidazolon köprülü hibrit bileşiklerin sentezi, molekül yapılarının aydınlatılması ve önemli bazı enzimlerin inhibisyonu üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Literatürde benzimidazolon türevlerinin sentezi ve biyolojik aktivitelerine ait çok sayıda çalışma mevcut olmasına rağmen benzimidazolonun köprü konumunda bulunduğu simetrik moleküllerin sentezine yönelik yok denecek kadar az çalışma olduğu görülmüştür. Ayrıca literatürde biyolojik etkinliği kanıtlanmış birçok bileşiğin, yapısında birden fazla çeşit farmakofor grup taşıdığı ve bu yapıların birbirinin aktivitesini arttırabileceği pek çok çalışmada vurgulanmıştır.

Benzimidazolon türevi bileşiklerin çok çeşitli biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu bileşikler ile ilgili son yıllarda yapılan çalışmalar arasında enzim inhibisyon çalışmaları da etkili sonuçlar göstermiştir. Ancak, bu yönde yapılan çalışmaların sayısı çok fazla değildir. Ayrıca literatürde benzimidazolon türevlerine ait üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz enzimlerinin inhibisyonu ile ilgili herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır. Özellikle birçok hastalığın yok edilmesi veya etkisinin azaltılmasında sık kullanılan ilaca dayalı tedavilerin hızla geliştirilebilmesi açısından görülen bu eksikliklerin giderilebilmesine katkı sağlamak da bu tez çalışmasının hedefleri arasında yer almıştır.

Tez kapsamında yapılan sentez çalışmalarına Şekil 448’de özetlendiği gibi ilk olarak üç farklı *o*-fenilendiamin bileşiğinin üre ile diglim içerisinde kaynatılması sonucunda başlangıç bileşikleri olan benzimidazolonların (1a-c) elde edilmesiyle başlanmıştır. 1a-c bileşiklerinin literatürde farklı çözücü ve katalizörler eşliğinde sentezi mevcuttur. Ancak ilk kez diglim içerisinde sentezlenerek özellikle ürün saflığı bakımından daha etkili sonuçlar elde edilmiştir.

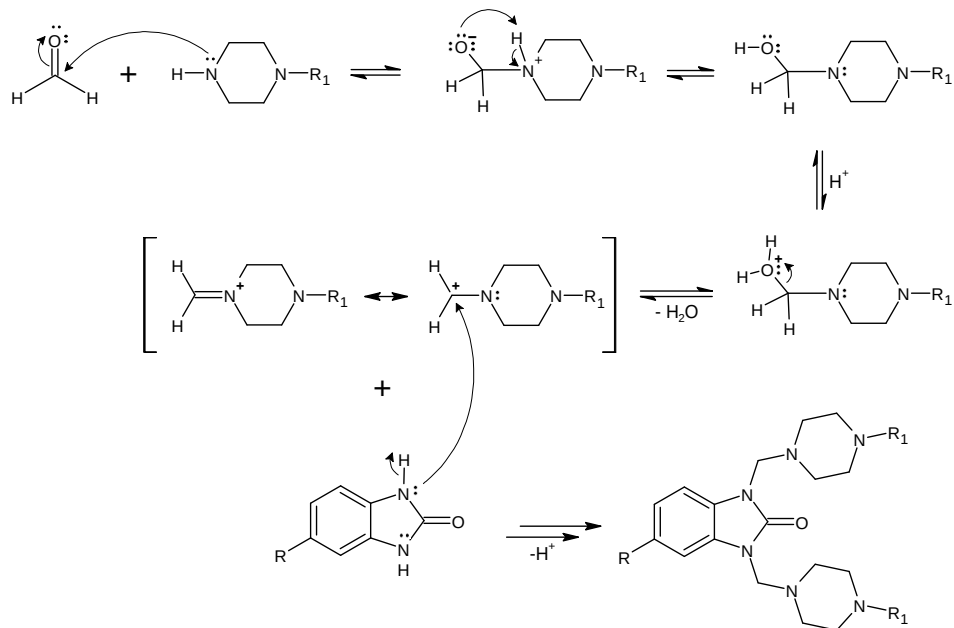


Şekil 448. Tez çalışması kapsamında sentezlenen bileşikler

Sentezlenen benzimidazolonların piperazin türevleriyle formaldehit eşliğinde reaksiyonu sonucunda benzimidazolon-piperazin hibrit bileşikleri (**2a-f**) elde edilmiştir. Yine başlangıç bileşikleri olan benzimidazolonların etilbromo asetat ile K_2CO_3 varlığında reaksiyona sokulmasıyla diasetat türevleri (**3a-c**) sentezlenmiş ve ardından bu bileşikler mutlak etanol içerisinde hidrazin hidrat ile kaynatılarak diasetohidrazid türevlerine (**4a-c**) dönüştürülmüştür. Çalışmanın sonraki basamağında

4a-c bileşiklerinin furfural ve tiyofen-2-karbaldehit ile reaksiyonları sonucunda Schiff bazı benzimidazolon türevlerinin (5a-f) sentezi gerçekleştirilmiştir. Literatürde kayıtlı olan 3-(1H-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2H-kromon-2-on türevleri (Q1-Q6) mevcut yönetime göre (Yılmaz, 2018) sentezlendikten sonra bu bileşiklerin 4a-c bileşikleriyle reaksiyonu sonucu kumarin halkası içeren benzimidazolon hibrit molekülleri (6a-s) sentezlenmiştir. Çeşitli izotiyosiyanatların 4a-c bileşikleriyle reaksiyonu sonucunda triazol ve tiyadiazol halkası içeren hibrit moleküllerin sentezinde de kullanılacak olan tiyosemikarbazit türevleri (7a-o) elde edilmiştir. Sentez çalışmalarının son adımında 7a-o bileşiklerinin NaOH ve H₂SO₄ ile ayrı ayrı reaksiyonları sonucunda sırasıyla triazol ve tiyadiazol halkaları içeren benzimidazolon köprümlü heterosiklik bileşikler (8a-o, 9a-l) elde edilmiştir. Bu şekilde 5'i literatürde kayıtlı, 76 tane orijinal olmak üzere toplam 81 tane benzimidazolon türevi sentezlenmiş ve yapıları IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır. Benzimidazolon köprümlü bis-piperazin, bis-kumarin, bis-triazol ve bis-tiyadiazol bileşiklerinin sentezi bakımından da bir ilk olan bu çalışma yeni benzimidazolon türevlerinin sentezine de katkı sağlayacaktır.

2a-f tipi piperazin türevlerinin sentezi, başlangıç bileşiklerinin (1a-c) DMF içerisinde formaldehit ve piperazin türevleriyle benzimidazolon halkasının N₁ ve N₃ konumlarında Şekil 449'de gösterilen mekanizma eşliğinde gerçekleştirilmiştir.



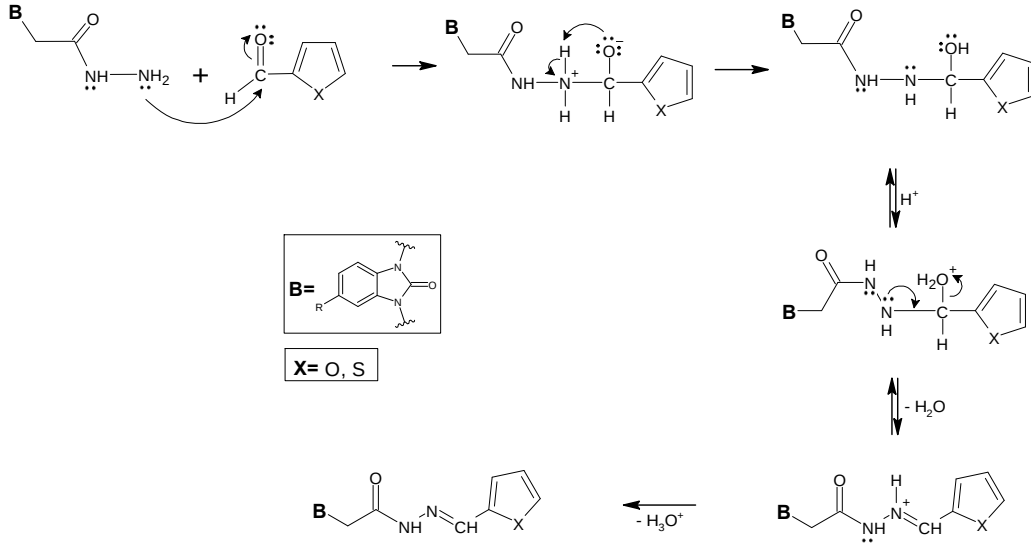
Şekil 449. Benzimidazolon-piperazin hibrit bileşiklerinin (2a-f) sentez mekanizması

2a-f türevi benzimidazolonların IR spektrumları incelendiğinde başlangıç bileşiklerine (1a-c) ait 3100 cm⁻¹ civarındaki NH grubuna ait piklerin kaybolduğu gözlenmektedir. Benzimidazolon halkasında bulunan C=O grubuna ait gerilme titreşimlerinin 1705-1728 cm⁻¹ aralığında sinyal verdiği görülmektedir. Bu bileşiklerin ¹H-NMR spektrumlarında piperazin halkasında bulunan CH₂ gruplarına ait sinyallerin 2.74-2.85 ppm ve 3.11-3.16 ppm aralığında, NCH₂ gruplarına ait sinyallerin 4.71-4.86 ppm aralığında olduğu görülmüştür. Aromatik protonlara ait sinyallerin ise bileşiklerin yapısını destekler nitelikte olduğu belirlenmiştir. ¹³C-APT spektrumları incelendiğinde ise benzimidazolon halkasındaki C=O grubuna ait sinyaller 155 ppm civarında görülmektedir. Bu bileşiklerin piperazin halkasında bulunan CH₂ yapılarına ait sinyallerin 48.18-51.52 ppm aralığında, NCH₂ yapısına ait sinyallerin ise 62.15-63.54 ppm aralığında sinyal oluşturduğu gözlemlenmektedir. Diğer aromatik ve alifatik karbonların ise bileşiklerin yapılarına uyumlu sayıda ve uygun bölgede sinyaller verdiği tespit edilmiştir.

3a-c bileşikleri, aseton içerisinde başlangıç benzimidazolonlarının önce 1 ve 3 numaralı azot atomlarındaki asidik protonların K₂CO₃ tarafından koparılması ve ardından etilbromoasetat ile oda sıcaklığında yer değiştirme reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. 3a-c bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde başlangıç bileşiklerinin (1a-c) NH yapısına ait 3100 cm⁻¹ civarındaki piklerin kaybolduğu gözlenmektedir. Bu bileşiklerde bulunan C=O grubuna ait sinyallerin 1703-1740 cm⁻¹ aralığında, C-O grubuna ait sinyallerin ise 1190-1198 cm⁻¹ aralığında sinyal gösterdiği görülmüştür. ¹H-NMR spektrum verileri incelendiğinde OCH₂CH₃ grubuna ait piklerin 1.10-1.22 ppm (CH₃) ve 4.15-4.18 ppm (OCH₂) aralıklarında ortaya çıktığı görülmektedir. NCH₂ yapısına ait sinyaller ise 4.68-4.89 ppm aralığında görülmektedir. Aromatik bölgede görülen sinyaller ise bileşiklerin yapısını destekleyen niteliğe sahiptir. ¹³C-APT spektrumları benzimidazolon yapısında bulunan C=O grubunun 153.83-154.15 ppm ve ester yapısındaki C=O grubunun 167.94-168.48 ppm aralığında sinyal verdiğini göstermektedir. Bu grup bileşiklerde bulunan CH₃ grubuna ait sinyaller 14.43-14.47 ppm, NCH₂ grubuna ait sinyaller 42.34-42.81 ppm ve OCH₂ grubundan kaynaklanan sinyaller 61.52-61.84 ppm aralıklarında pik oluşturmuştur. Diğer aromatik ve alifatik karbonların verdiği sinyaller uyumlu sayıda olup bileşiklerin yapılarını destekler niteliktedir.

Diasetat türevi *3a-c* bileşiklerinin hidrazin hidrat ile mutlak etanol içerisinde kaynatılması sonucu *4a-c* tipi diasetohidrazit türevi benzimidazonlar elde edilmiştir. *4a-c* bileşiklerinin IR spektrumlarına bakıldığında hidrazit yapısından kaynaklı NH-NH₂ grubuna ait 3190-3348 cm⁻¹ aralığında değişen gerilme bandlarının varlığı beklenen yapıları desteklemektedir. Bileşiklerdeki C=O gruplarına ait sinyaller ise 1652-1730 cm⁻¹ aralığında görülmektedir. ¹H-NMR spektrum verileri incelendiğinde *3a-c* bileşiklerine özgü OCH₂CH₃ sinyallerinin kaybolduğu ve yerine hidrazit grubuna ait 4.38-4.59 ppm aralığında NH₂ ve 9.29-9.38 ppm aralığında NH sinyallerinin olduğu gözlenmiştir. Bu sinyallerin NH-NH₂ grubuna ait oldukları D₂O kullanılarak ispatlanmıştır. Bunların yanında NCH₂ grubuna ait sinyaller ise 4.27 ve 4.33 ppm de gözlemlenmektedir. Aromatik bölgedeki sinyaller bileşiklerin yapısındaki protonlarla uyumlu integrasyon değeri göstermiştir. Bileşiklere ait ¹³C-APT spektrumları incelendiğinde yine OCH₂CH₃ grubu sinyallerinin kaybolduğu, benzimidazon halkasındaki C=O grubunun 154 ppm civarında ve hidrazide ait C=O grubunun ise 166 ppm civarında pik oluşturduğu görülmektedir. Ayrıca bu bileşiklerdeki NCH₂ grubuna ait sinyaller de 42.57-42.82 ppm aralığında gözlenmektedir. *4a-c* bileşiklerine ait diğer aromatik ve alifatik karbonların verdiği sinyaller uyumlu sayıda olup bileşiklerin yapılarını desteklemektedir.

4a-c bileşiklerinin asetik asit katalizörlüğünde furfural ve tiyofen-2-karbaldehit ile reaksiyonları sonucunda Schiff bazı türevi benzimidazonlar (*5a-f*) sentezlenmiştir. Reaksiyon, *4a-c* bileşiklerinin benzimidazon çekirdeğindeki 1 ve 3 numaralı azot atomlarına bağlı hidrazit grupları üzerinden gerçekleşmiştir (Şekil 450).

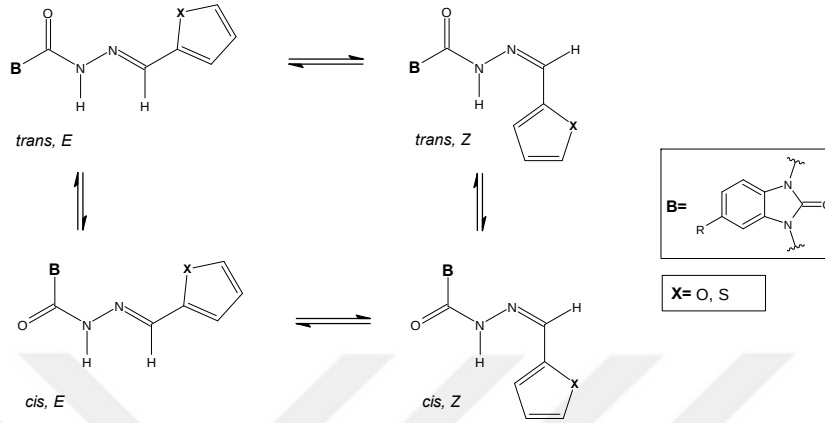


Şekil 450. Schiff bazı türevi benzimidazolonların (5a-f) sentez mekanizması

5a-f bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde NH gruplarına ait gerilme titreşimlerinin $3171\text{-}3228\text{ cm}^{-1}$ aralığında sinyal verdiği görülmüştür. Benzimidazolon halkasında yer alan C=O grubuna ait sinyaller $1709\text{-}1734\text{ cm}^{-1}$, diğer C=O gruplarına ait sinyaller ise $1662\text{-}1675\text{ cm}^{-1}$ aralığında görülmektedir. $1609\text{-}1627\text{ cm}^{-1}$ aralığındaki pikler ise Schiff bazına ait C=N grubunun verdiği sinyalleri göstermektedir.

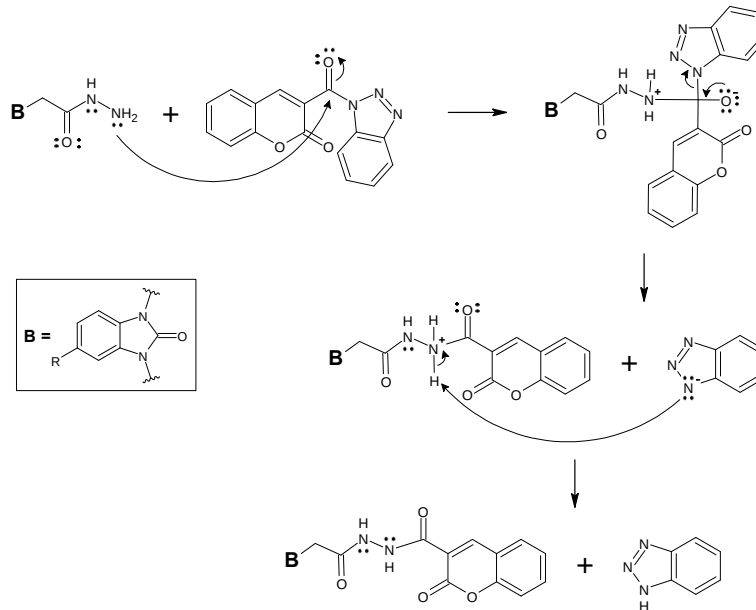
Literatürde benzer şekilde elde edilen Schiff bazlarının C=N çift bağının etrafında *E/Z* geometrik izomeri sergilediği ve amid tekli bağının etrafında serbest dönmeden kaynaklanan *cis/trans* konformerleri olarak bulunabileceği belirtilmiştir (Şekil 451). Ayrıca DMSO- d_6 çözücüsü içerisinde ve büyük gruplar içeren bileşiklerde sterik engelden dolayı *E* izomerinin baskın olduğu ve bununla birlikte *cis* konformerinin daha büyük oranda oluştuğu vurgulanmıştır (Aouad vd., 2015; Wyrzykiewicz ve Prukala, 1998). 5a-f bileşiklerinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde NCH_2 grubu sinyallerinin *cis/trans* konformasyonu şeklinde 4.61 ppm (*trans*) ve 5.17 ppm (*cis*) aralığında, N=CH grubuna ait *E/Z* konformasyon sinyallerinin ise 7.95-8.26 ve 8.13-8.51 ppm aralığında ikili setler halinde oluştuğu görülmektedir. Ayrıca bileşiklere ait NH grupları 11.58-11.82 ppm aralığında rezonans olmuştur. Aromatik bölgede görülen sinyaller ise bileşiklerin yapısı ile uyumlu özelliğe sahiptir. Bileşiklerin $^{13}\text{C-APT}$ spektrumlarında NCH_2 gruplarına ait sinyallerin 41.67-43.09 ppm aralığında, C=N grubu sinyallerinin ise 142.52-145.53 ppm aralığında pikler oluşturduğu gözlenmiştir. Ayrıca benzimidazolon halkasındaki

C=O grubuna ait sinyaller 154 ppm civarında görülürken bileşiklerdeki diğer C=O gruplarına ait sinyaller 162.62-168.41 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Diğer aromatik ve alifatik karbon atomlarına ait sinyaller uyumlu sayıda ve bölgelerde gözlenmiştir.



Şekil 451. Schiff bazı türevi benzimidazolonların (5a-f) *E/Z* ve *cis/trans* konformasyonları

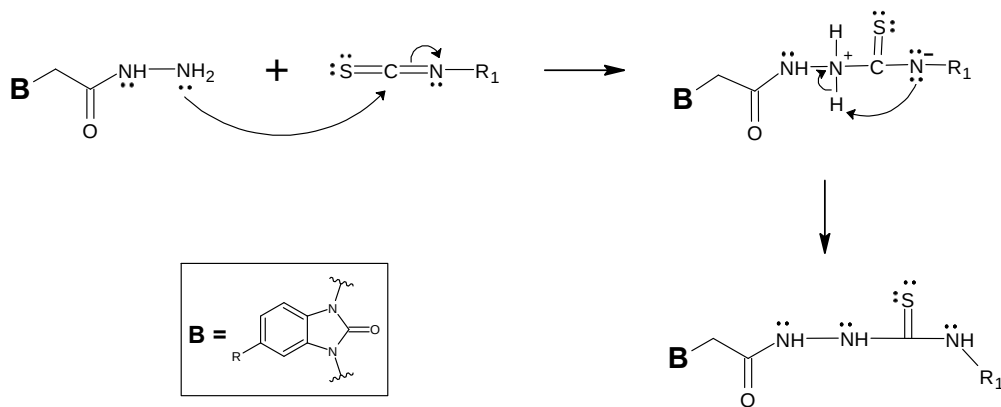
Hidrazit türevi benzimidazolon bileşiklerinin (4a-c) 3-(1*H*-benzotriazol-1-ilkarbonil)-2*H*-kromon-2-on türevleri ile (Q1-Q6) DMF içerisinde geri soğutucu altında reaksiyonu sonucunda kumarin halkası içeren benzimidazolon hibrit bileşikleri (6a-s) sentezlenmiştir. Benzimidazolon halkasına bağlı hidrazit yapıları üzerinden gerçekleşen reaksiyonun mekanizması Şekil 452'deki gibidir.



Şekil 452. Kumarin-benzimidazolon hibrit bileşiklerinin (6a-s) sentez mekanizması

6a-s bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde gerilme titreşimlerinden dolayı NH gruplarının 3119-3349 cm^{-1} aralığında, C=O gruplarının 1634-1729 cm^{-1} aralığında ve kumarin halkasındaki C-O bağının ise 1186-1229 cm^{-1} aralığında sinyal verdiği görülmektedir. Bu bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde bileşiklerin yapısındaki NH gruplarının 10.52-11.28 ppm aralığında sinyal verdiği görülmektedir. Kumarin iskeletinde bulunan H₄ protonuna ait sinyal 8.68-8.91 ppm aralığında singlet şeklinde görülmüştür. 4.64-4.89 ppm aralığındaki sinyaller ise bileşiklerdeki NCH₂ gruplarına aittir. Aromatik bölgede görülen sinyaller de bileşiklerin yapısını destekler niteliktedir. ^{13}C -APT spektrumlarına bakıldığında ise bu bileşiklerin yapısında bulunan 4 farklı C=O grubundan benzimidazolon halkasına ait olanın 154 ppm civarında, kumarin halkasında yer alanın 160 ppm civarında, diğerlerinin ise 159 ve 164 ppm civarında sinyal oluşturduğu görülmektedir. Kumarin halkası üzerinde bulunan C₃ ve C₄ atomlarının sırasıyla 154 ve 148 ppm civarında sinyal verdiği gözlemlenmiştir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır. Ayrıca kütle spektrumlarına bakıldığında 6b, 6g ve 6n bileşiklerinde bulunan ^{35}Cl ve ^{37}Cl izotopları ile 6c, 6h ve 6o bileşiklerinde bulunan ^{79}Br ve ^{81}Br izotoplarından kaynaklanan sinyaller uygun oranlarda görülmüştür.

4a-c türünden benzimidazolonlara ait hidrazit grupları üzerinden çeşitli izotiyosiyanatlar ile gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda tiyosemikarbazit türevi benzimidazolon bileşikleri (7a-o) elde edilmiştir (Şekil 453).

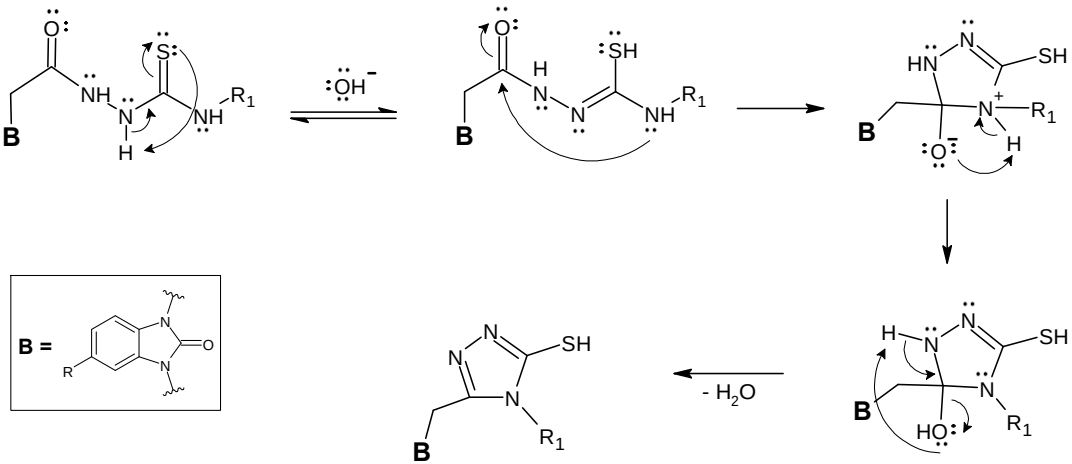


Şekil 453. Tiyosemikarbazit türevi benzimidazolonların (7a-o) sentez mekanizması

7a-o bileşiklerinin IR spektrumlarına bakıldığında 3150-3375 cm^{-1} aralığında görülen gerilme bandları NH gruplarının varlığına işaret etmektedir. Ayrıca 1661-

1734 cm^{-1} aralığında C=O ve 1178-1247 cm^{-1} aralığında C=S yapılarına ait titreşimler görülmektedir. Bileşiklerin ^1H -NMR spektrumları incelendiğinde hidrazit yapısındaki NH_2 grubuna ait piklerin kaybolduğu görülmektedir. Bunun yerine tiyosemikarbazit yapısındaki üç ayrı NH grubuna ait 8, 9 ve 10 ppm civarında sinyallerin oluşumu gözlemlenmiştir. Bu sinyallerin NH gruplarına ait oldukları NMR çözücüsü içerisine D_2O ilave edilmesiyle kanıtlanmıştır. Aromatik protonlara ait sinyaller ise bileşiklerle uyumlu niteliktedir. ^{13}C -APT spektrumları incelendiğinde ise benzimidazolon çekirdeğine ait C=O grubu sinyalleri 154 ppm civarında görülmektedir. Diğer C=O gruplarına ait sinyallerin 157.35-167.29 ppm aralığında, C=S grubuna ait sinyallerin ise 170.01-181.65 ppm aralığında olduğu gözlenmiştir. Ayrıca 7e, 7j ve 7o bileşiklerine ait C-F grubuna bağlı sinyallerin 159.62-161.23 ppm aralığında dublet (7e, $J = 240$ Hz; 7j, $J = 240$ Hz; 7o, $J = 238$ Hz) şeklinde oluştuğu tespit edilmiştir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıdadır.

Tiyosemikarbazit türevi benzimidazolonların (7a-o) bazik ortamda etanol içerisinde kaynatılması, benzimidazolon çekirdeğine bağlı her iki yan zincirin molekül içi halkalaşması ile sonlanmış ve yan zincirdeki karbon ile azot atomlarının kaynaşması ile 1,2,4-triazol türevleri (8a-o) elde edilmiştir (Şekil 454).

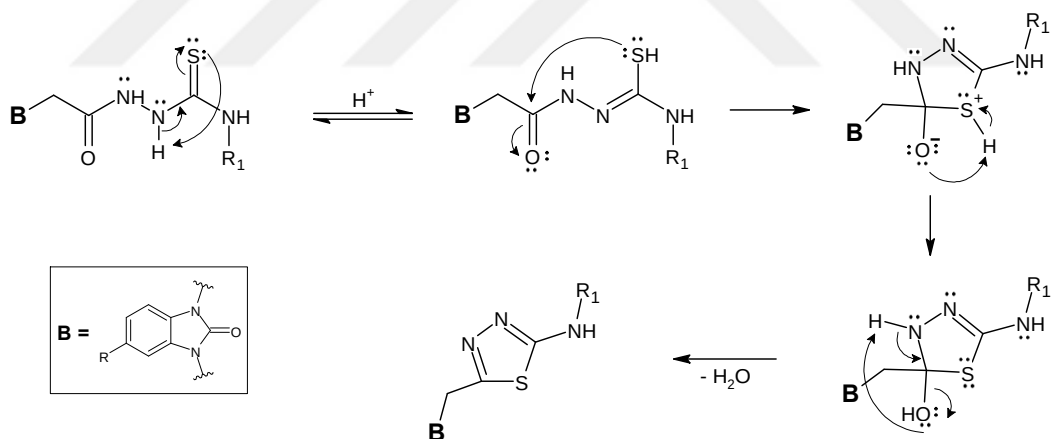


Şekil 454. Triazol-benzimidazolon hibrit bileşiklerinin (8a-o) sentez mekanizması

8a-o bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde NH grubuna ait gerilme bandlarının 3080-3207 cm^{-1} aralığında sinyal verdiği görülmektedir. C=O grubuna ait sinyaller ise 1685-1732 cm^{-1} aralığındadır. Triazol halkasındaki C=N yapısına ait sinyallerin 1527-1567 cm^{-1} , C=S yapısından kaynaklanan sinyallerin ise 1244-1320

cm^{-1} aralığında olduğu görülmüştür. Bu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları incelendiğinde triazol halkasında bulunan SH grubu 13.68-14.09 ppm aralığında sinyal vermiştir. Spektrumda diğer protonlara ait sinyaller de bileşiklerin oluşumunu desteklemektedir. Bileşiklerin $^{13}\text{C-APT}$ spektrumları incelendiğinde, C=O grubuna ait 152.14-153.66 ppm civarında sinyaller görülmektedir. Triazol halkasında yer alan C_2 ve C_5 atomlarına ait sinyaller ise sırasıyla 147.19-148.22 ve 167.42-169.33 ppm aralıklarında görülmüştür. Ayrıca 8e, 8j ve 8o bileşiklerinde bulunan C-F yapısının 162.69-162.79 ppm aralığında dublet olarak ($J= 245\text{-}249\text{ Hz}$) sinyal verdiği tespit edilmiştir. Diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıda olup bileşiklerin yapısını desteklemektedir.

Sentez çalışmalarının son aşamasında tiyosemikarbazit türevi benzimidazolonların bu kez asidik ortamda molekül içi halka oluşumuyla karşılık gelen 1,3,4-tiyadiazol-benzimidazolon hibrit bileşikleri (9a-l) sentezlenmiştir. Benzimidazolon çekirdeğinin N_1 ve N_3 atomlarına bağlı yan zincirlerinde C-S bağının oluşumuyla sonuçlanan halkalaşma mekanizması Şekil 455’de gösterilmektedir.



Şekil 455. Tiyadiazol-benzimidazolon hibrit bileşiklerinin (9a-l) sentez mekanizması

9a-l bileşiklerinin IR spektrumları incelendiğinde NH gerilme titreşimlerinin $3186\text{-}3404\text{ cm}^{-1}$ aralığında, C=O grubunun $1695\text{-}1723\text{ cm}^{-1}$ aralığında ve tiyadiazol halkasındaki C=N yapısının $1592\text{-}1616\text{ cm}^{-1}$ aralığında sinyal oluşturduğu görülmektedir. Bu bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları gözden geçirildiğinde triazol halkasına bağlı NH grubunun 9a, 9e ve 9i bileşiklerinde 7.73-7.77 ppm, 9k bileşiğinde 8.13-8.15 ppm, diğer bileşiklerde ise 10.30-11.06 ppm aralıklarında sinyal verdiği

görülmüştür. Bu sinyallerin NH gruplarına ait olduğu NMR çözücüsü içerisinde D₂O ilave edilmesiyle ispatlanmıştır. Aromatik bölgedeki sinyaller ise bileşiklerin sahip olduğu aromatik protonlarla uyumluluk göstermektedir. ¹³C-APT spektrumlarına baktığımızda ise benzimidazolona ait C=O yapısının 153 ppm civarında sinyal verdiği görülmektedir. Triazol halkasındaki C₂ ve C₅ atomlarına ait sinyaller ise sırasıyla 143.03-157.10 ve 164.38-169.97 ppm aralığında gözlemlenmektedir. Ayrıca 9d, 9h ve 9l bileşiklerinde bulunan C-F grubuna ait sinyaller 157.70-157.91 ppm aralığında dublet olarak (*J*= 230-237 Hz) ortaya çıkmaktadır. Bileşiklere ait diğer aromatik ve alifatik karbon sinyalleri ise yapıyla uyumlu sayıda ve bölgelerde görülmektedir.

Sentezlenen benzimidazolon türevlerinin üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz enzimlerine karşı inhibisyon etkileri incelenmiştir. Bileşiklerin tümü bu üç enzim karşısında inhibisyon özelliği göstermiştir.

Üreaz inhibisyonu için elde edilen veriler tüm bileşiklerin bu enzime karşı oldukça aktif inhibitör özellik sergilediğini göstermiştir. Hesaplanan IC₅₀ değerleri incelendiğinde 9h bileşiği (IC₅₀: 0.64 ± 0.099 µM) hariç tüm bileşiklerin standart inhibitör olan tiyoüreden (IC₅₀: 0.51 ± 0.028 µM) bile daha yüksek inhibisyon sağladığı görülmektedir. Üreaz inhibisyon sonuçları kumarin türevi benzimidazolon bileşiği olan 6f'nin en iyi inhibisyon (IC₅₀: 0.05 ± 0.003 µM) sağladığını göstermektedir. Bunun yanında piperazin türevi 2c-d, hidrazit türevi 4b, kumarin türevi 6b-e, 6l-m ve 6o-p, tiyosemikarbazit türevi 7f, 7m ve 7n, triazol türevi 8b, 8c, 8m bileşiklerinin de oldukça düşük IC₅₀ değerine sahip olmaları sentezlenen diğer benzimidazolon türevlerine göre daha iyi anti-üreaz özellik sergiledikleri anlamına gelmektedir.

Lipaz enzimi inhibisyon sonuçlarına bakıldığında sentezlenen bütün bileşiklerin inhibisyon sergilediği görülmektedir. Hesaplanan IC₅₀ değerleri çoğu bileşikte obezite tedavisinde ilaç olarak kullanılan Orlistatin IC₅₀ değerine (0.25 ± 0.067 µM) yakın olmakla beraber piperazin türevi 2b, kumarin türevi 6c, 6d, 6f, 6l ve 6s, tiyosemikarbazit türevi 7a, 7c, 7d, 7f, 7h, 7m ve 7n, triazol türevi 8b, 8d, 8e, 8g-i ve 8k, tiyadiazol türevi 9c bileşiklerinin 0.003 ± 0.001 ve 0.22 ± 0.029 µM aralığındaki IC₅₀ değerleriyle Orlistattan daha iyi inhibisyon gösterdiği görülmektedir. Elde edilen sonuçlar, benzimidazolon halkasının N₁ ve N₃ atomlarına bağlı yan grubunda 4-nitrofenil-tiyosemikarbazit yapısı içeren 7c bileşiğinin (IC₅₀: 0.003 ± 0.001 µM) lipaz enzimine karşı en iyi ve Orlistattan oldukça üstün inhibisyon özelliğine sahip olduğunu

göstermektedir. En düşük lipaz inhibisyonu ise hidrazit türevi *4b* bileşiğine aittir (IC_{50} : $1.35 \pm 0.503 \mu M$).

Asetilkolinesteraz (AChE) enzimine karşı ölçülen inhibisyon değerleri sentezlenen benzimidazolon türevi bileşiklerin potansiyel birer AChE inhibitörü olduğunu göstermektedir. En iyi asetilkolinesteraz inhibitörü özelliği en düşük IC_{50} değeriyle ($0.018 \pm 0.009 \mu M$) furan halkası ve Schiff bazı yapısı içeren benzimidazolon türevi *5e* bileşiğine ait olup Alzheimer hastalığı tedavisi için kullanılan ve çalışmada standart olan Takrinden (IC_{50} : $0.031 \pm 0.013 \mu M$) daha iyi inhibisyon göstermiştir. En düşük inhibisyon özelliği ise tiyosemikarbazit türevi *7f* bileşiğine (IC_{50} : $1.69 \pm 0.134 \mu M$) aittir. Bunun yanında kumarin-benzimidazolon hibrit bileşikler (*6a-s*) iyi derecede enzim inhibisyonu gösterirken sentezlenen bileşikler arasında tiyosemikarbazit (*7a-o*), triazol (*8a-o*) ve tiyadiazol (*9a-l*) türevi benzimidazolonların diğer bileşiklere göre daha düşük AChE inhibisyon özelliğine sahip olduğu tespit edilmiştir.

Enzim inhibisyon sonuçlarına bakıldığında benzimidazolon türevi bileşiklerin iyi derecede anti-üreaz, anti-lipaz ve anti-asetilkolinesteraz özellik sergilediği görülmektedir. Benzimidazolon çekirdeğinin 1 ve 3 numaralı azot atomlarına bağlı yan gruplarında meydana gelen farklılıkların enzim inhibisyon aktivitesine değişken oranlarda etki etmesi ile birlikte tüm bileşikler her üç enzime karşı inhibisyon göstermiştir. Ayrıca benzimidazolon çekirdeğinin 5 numaralı karbon atomunda değişen elektron çekici (NO_2) ve itici (CH_3) süstitüentlerin varlığı da enzim inhibisyonuna azaltıcı veya arttırıcı yönde etki etmiştir.

Benzimidazolon halkasının 5 numaralı karbon atomunda konumlanan CH_3 grubu piperazin, ester ve hidrazit türevi bileşiklerde (*2a-f*, *3a-c*, *4a-c*) üreaz enzim inhibisyonuna olumlu yönde etki ederken NO_2 grubu bu bileşiklerde inhibisyonu azaltıcı yönde etki göstermiştir. Benzimidazolon halkası üzerindeki bu gruplar üreaz enzim inhibisyonuna sentezlenen diğer bileşikler için karışık olarak pozitif veya negatif yönde etki etmiştir. Lipaz inhibisyon değerleri incelendiğinde piperazin türevlerinin (*2a-f*) inhibisyonuna CH_3 grubu olumlu etki yaparken NO_2 grubu inhibisyonu azaltıcı etki göstermiştir. Ester ve hidrazit türevi benzimidazolon bileşiklerinin (*3a-c*, *4a-c*) lipaz inhibisyonuna CH_3 grubu pozitif etki yaparken NO_2 grubu negatif etki yapmıştır. Diğer bileşiklerin lipaz enzimine karşı gösterdikleri

inhibisyon değerleri benzimidazolon halkasının C₅ atomunda yer alan CH₃ ve NO₂ gruplarından genel olarak olumsuz yönde etkilenmiştir. Bu grupların varlığı asetilkolinesteraz enzim inhibisyonu üzerinde de genel olarak inhibisyonu azaltıcı yönde etki göstermiştir. Ester ve hidrazit türevi benzimidazolon bileşiklerinin (3a-c, 4a-c) asetilkolinesteraz inhibisyonunda NO₂ grubunun pozitif etkisi olmuştur.

Tüm inhibisyon sonuçları değerlendirildiğinde bu tez çalışmasında sentezi gerçekleştirilen benzimidazolon türevi bileşiklerin potansiyel birer üreaz, lipaz ve asetilkolinesteraz inhibitör özelliği taşıdığı görülmektedir. Sentezlenen tüm maddelerin yapısında ortak olarak bulunan köprü konumundaki benzimidazolon çekirdeğinin, her üç enzime karşı gösterilen inhibisyon özelliklerinde aktif rol oynadığı açıkça dşnlebilir.

3.2. neriler

Birçok hastalığın tedavisinde günümüzde en sık tercih edilen yöntemlerin başında ilaca dayalı tedavi yöntemleri gelmektedir. Bu amaçla yapılan farmakolojik çalışmalar mevcut ilaçların etkilerinin iyileştirilmesi veya yeni ilaç etken maddelerinin keşfi yönünde araştırılmaları kapsamaktadır. Bir bileşiğin ilaç etken maddelerine veya canlı yapısındaki kimyasallara benzerliği, ilaç keşif aşamalarında kilit bir faktördür. Bu amaçla günümüze kadar sentezlenmiş birçok bileşik çeşitli hastalıkların tedavisinde başarılı bir şekilde kullanım imknı bulabilmiştir.

Bu tez çalışması kapsamında benzimidazolon halkasının çeşitli farmakofor gruplarla birleştiği çok sayıda yeni bileşik sentezlenmiş ve üreaz, lipaz, asetilkolinesteraz enzimlerine karşı etkin inhibisyon özellikleri keşfedilmiştir. Bu enzimlerin eşlik ettiği biyokimyasal reaksiyonlarda yüksek konsantrasyonda ürün oluşumuna yol aması önemli hastalıkların ortaya çıkmasına sebep olmaktadır. Bundan dolayı ilgili hastalığın tedavisinde en etkili yol enzimin inhibe edilmesidir. Bu düşünceyle yapılan çalışmalar sonucunda literatüre etkin inhibisyon özelliği gösteren bileşikler kazandırılmıştır. Ancak sentezlenen bileşiklerin klinik kullanım öncesi güvenirlilik testlerine tabi tutularak yapay koşullarda ve organizmada biyoyumluluk çalışmalarının tamamlanması gerekmektedir.

Sentezlenen bileşiklerdeki -NH, -NH₂, -SH gibi aktif grupların varlığı bu gruplar üzerinden yeni reaksiyonların gerçekleştirilebilmesini mümkün kılmaktadır.

Bu sebeple sentezi gerçekleştirilen benzimidazolon turevi bileşikler yeni biyoaktif molekullerin sentezi için de birer ara urun olma ozelligi taşımaktadır. Bu ozellikleri sayesinde yeni araştırma çalışmaları için reaktif olma açısından etkin bileşiklerdir. Farklı o-fenilendiamin bileşiklerinden yola çıkılarak veya benzimidazolon halkasına bağlı yan gruplardaki değişiklikler ile benzer benzimidazol-2(3*H*)-on turevleri sentezlenebilir.

İki veya daha fazla biyolojik aktif grubun tek bir yapıda birleştiği hibrit molekullerin sentezi yaygın bir çalışma alanıdır. Benzimidazolon halkası da bu turden çalışmalar içerisinde aktif rol almaktadır. Ancak literatürde benzimidazolon halkasının 1 ve 3 numaralı azot atomlarına aynı grupların bağlı olduğu bileşikler yok denecek kadar azdır. Bu tez çalışmasında sentezi gerçekleştirilen benzimidazolon köprülü heterosiklik bileşikler sergiledikleri etkin inhibisyon ozellikleri ile ileride bu yönde yapılacak olan çalışmalara ilginin daha da artmasını sağlayacaktır. Bu yönüyle bakıldığında gerçekleştirilen çalışma bir kat daha önem kazanmaktadır.

Benzimidazolon turevi bileşiklerin kimyasal yapıları ve literatür kayıtları dikkate alındığında bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin, etkili enzim inhibisyon ozelliklerinin yanında farklı farmakolojik ozellikler de (antifungal, antimikrobiyal, antikanser, antialerjik, vb.) sergileyebilecek potansiyele sahip oldukları düşünölebilir. Bundan dolayı sentezlenen benzimidazolon turevlerinin direk ya da modifiye edilerek biyolojik aktivite alanının genişletilebilmesi için çalışmalar başlatılabilir.

KAYNAKÇA

- Abbas, M.A., Hameed, S. ve Kressler, J. (2013). Preparation of 2(3H)-benzimidazolone and its derivative under aqueous condition as a potential agent for antidiabetic compounds. *Asian Journal of Chemistry*, 25(1), 509-511. <http://dx.doi.org/10.14233/ajchem.2013.13372>
- Abdeldjebar, H., Belmiloud, Y., Djitli, W., Achour, S., Brahimi, M. ve Tangour, B. (2019). Proton transfer in the benzimidazolone and benzimidazolthione tautomerism process catalyzed by polar protic solvents. *Progress in Reaction Kinetics and Mechanism*, 44(2), 143-156. <https://doi.org/10.1177/1468678319825740>
- Aboul-Enein, H.Y. ve El Rashedy, A.A. (2015). Benzimidazole derivatives as antidiabetic agents. *Medicinal Chemistry*, 5(7), 318-325. <https://doi.org/10.4172/2161-0444.1000280>
- Alaqeel, S.I. (2017). Synthetic approaches to benzimidazoles from o-phenylenediamine: A literature review. *Journal of Saudi Chemical Society*, 21(2), 229-237. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jscs.2016.08.001>
- Alpan, A.S., Parlar, S., Carlino, L., Tarikogullari, A.H., Alptüzün, V. ve Güneş, H.S. (2013). Synthesis, biological activity and molecular modeling studies on 1H-benzimidazole derivatives as acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(17), 4928-4937. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.06.065>
- Aman, H., Rashid, N., Ashraf, Z., Bibi, A., Chen, H. ve Sathishkumar, N. (2020). Synthesis, density functional theory (DFT) studies and urease inhibition activity of chiral benzimidazoles. *Heliyon*, 6(10), e05187. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e05187>
- Amtul, Z., Rahman, A., Siddiqui, R.A. ve Choudhary, M.I. (2002). Chemistry and mechanism of urease inhibition. *Current Medicinal Chemistry*, 9(14), 1323-1348. <https://doi.org/10.2174/0929867023369853>
- Aouad, M.R., Messali, M., Rezki, N., Ali, A.A. ve Lesimple, A. (2015). Synthesis and characterization of some novel 1,2,4-triazoles, 1,3,4-thiadiazoles and Schiff bases incorporating imidazole moiety as potential antimicrobial agents. *Acta Pharmaceutica*, 65(2), 117-132. <https://doi.org/10.1515/acph-2015-0011>
- Armenta, R. ve Sanchez, J.I.S. (2016). Synthesis of 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones (microreview). *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 52(12), 1002-1004. <https://doi.org/10.1007/s10593-017-1999-7>
- Baltaş, N., Yılmaz, F. ve Menteşe, E. (2016). Synthesis, antioxidant, xanthine oxidase and urease inhibitory activities of some chlorine containing benzimidazoles. *Hacettepe Journal of Biology & Chemistry*, 44(3), 293-305.

- Benali, B., El Assyry, A., Boucetta, A., Lazar, Z. ve Lakhrissi, B. (2015). Thermal, structural, and conformational study of the benzimidazolone molecule. *Research on Chemical Intermediates*, 41(2), 821-830. <https://doi.org/10.1007/s11164-013-1234-9>
- Bendicho, S., Trigueros, M.C., Hernandez, T. ve Martin, O. (2001). Validation and comparison of analytical methods based on the release of p-nitrophenol to determine lipase activity in milk. *Journal of Dairy Science*, 84(7), 1590-1596. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(01\)74592-4](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(01)74592-4)
- Berry, J.F., Ferraris, D.V., Duvall, B., Hin, N., Rais, R., Alt, J., Thomas, A.J., Rojas, C., Hashimoto, K., Slusher, B.S. ve Tsukamoto, T. (2012). Synthesis and SAR of 1-hydroxy-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ones as inhibitors of D-amino acid oxidase. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 3(10), 839-843. <https://doi.org/10.1021/ml300212a>
- Beyer, A., Reucher, C.M.M. ve Bolm, C. (2011). Potassium hydroxide/dimethyl sulfoxide promoted intramolecular cyclization for the synthesis of benzimidazol-2-ones. *Organic Letters*, 13(11), 2876-2879. <https://doi.org/10.1021/ol2008878>
- Biagi, G., Calderone, V., Giorgi, I., Livi, O., Scartoni, V., Baragatti, B. ve Martinotti, E. (2001). Some structural changes on triazolyl-benzotriazoles and triazolyl-benzimidazolones as potential potassium channel activators. III. *Il Farmaco*, 56(11), 841-849. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(01\)01148-X](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(01)01148-X)
- Biglar, M., Soltani, K., Nabati, F., Bazl, R., Mojab, F. ve Amanlou, M. (2012). A preliminary investigation of the Jack-bean urease inhibition by randomly selected traditionally used herbal medicine. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 11(3), 831-837.
- Birari, R.B. ve Bhutani, K.K. (2007). Pancreatic lipase inhibitors from natural sources: unexplored potential. *Drug Discovery Today*, 12(19-20), 879-889. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2007.07.024>
- Bonuga, Y.R. ve Nath, A.R. (2012). Synthesis and antibacterial activity of some novel 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-one analogs. *Der Pharma Chemica*, 4(6), 2396-2401.
- Brahmayya, M., Dai, S.A. ve Suen, S. (2017). Facile synthesis of 2-benzimidazolones via carbonylation of o-phenylenediamines with CO₂. *Journal of CO₂ Utilization*, 22, 135-142. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcou.2017.09.006>
- Brink, N.G. ve Folkers, K. (1949). Vitamin B₁₂. VI. 5, 6-dimethylbenzimidazole, a degradation product of vitamin B₁₂. *Journal of the American Chemical Society*, 71(8), 2951. <https://doi.org/10.1021/ja01176a532>
- Bruncko, M., Tahir, S.P., Song, X., Chen, J., Ding, H., Huth, J.R., Jin, S., Judge, R.A., Madar, D.J., Park, C.H., Park, C., Petros, A.M., Tse, C., Rosenberg, S.H. ve

- Elmore, S.W. (2010). N-Aryl-benzimidazolones as novel small molecule HSP90 inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20(24), 7503-7506. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.10.010>
- Clark, R.L. ve Pessolano, A.A. (1958). Synthesis of some substituted benzoxazolones. *Journal of the American Chemical Society*, 80(7), 1662-1664. <https://doi.org/10.1021/ja01540a038>
- Colovic, M.B., Krstic, D.Z., Lazarevic-Pasti, T.D., Bondzic, A.M. ve Vasic, V.M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: pharmacology and toxicology. *Current Neuropharmacology*, 11(3), 315-335. <https://doi.org/10.2174/1570159X11311030006>
- Choudhary, S., Singh, P.K., Verma, H., Singh, H. ve Silakari, O. (2018). Success stories of natural product-based hybrid molecules for multifactorial diseases. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 151, 62-97. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2018.03.057>
- Deau, E., Robin, E., Voinea, R., Percina, N., Satała, G., Finaru, A.L., Chartier, A., Tamagnan, G., Alagille, D., Bojarski, A.J., Morisset-Lopez, S., Suzenet, F. ve Guillaumet, G. (2015). Rational design, pharmacomodulation, and synthesis of dual 5-hydroxytryptamine 7 (5-HT₇)/5-hydroxytryptamine 2A (5-HT_{2A}) receptor antagonists and evaluation by [¹⁸F]-PET imaging in a primate brain. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(20), 8066-8096. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00874>
- Elancheran, R., Saravanan, K., Choudhury, B., Divakar, S., Kabilan, S., Ramanathan, M., Das, B., Devi, R. ve Kotoky, J. (2016). Design and development of oxobenzimidazoles as novel androgen receptor antagonists. *Medicinal chemistry Research*, 25(4), 539-552. <https://doi.org/10.1007/s00044-016-1504-3>
- Elzahabi, H.S.A. (2011). Synthesis, characterization of some benzazoles bearing pyridine moiety: search for novel anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(9), 4025-4034. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2011.05.075>
- Ernst, J.B., Tay, N.E.S., Jui, N.T. ve Buchwald, S.L. (2014). Regioselective synthesis of benzimidazolones via cascade C-N coupling of monosubstituted ureas. *Organic Letters*, 16(14), 3844-3846. <https://doi.org/10.1021/ol501531q>
- Ettahiri, W. ve Essassi, E.M. (2019). Benzimidazolone derivatives: synthesis, reactivity and biological properties. *Moroccan Journal of Heterocyclic Chemistry*, 18(4), 48-73. <https://doi.org/10.48369/IMIST.PRSM/jmch-v18i4.20403>
- Ferro, S., Buemi, M.R., De Luca, L., Agharbaoui, F.E., Pannecouque, C. ve Monforte, A.M. (2017). Searching for novel N₁-substituted benzimidazol-2-ones as non-nucleoside HIV-1 RT inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 25(14), 3861-3870. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.05.040>

- Forette, F. ve Boller, F. 2000. Alzheimer hastalığında ilaç geliştirilmesi: Tarihçesine bakış ve geleceğine ilişkin öngörüler In: Alzheimer Hastalığının Farmakoterapisi, (Gauthier, S., Ed.), Yelkovan Yayıncılık, İstanbul, 1-15.
- Gaba, M. ve Mohan, C. (2016). Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions. *Medicinal Chemistry Research*, 25, 173-210. <https://doi.org/10.1007/s00044-015-1495-5>
- Hao, Z. ve Iqbal, A. (1997). Some aspects of organic pigments. *Chemical Society Reviews*, 26(3), 203-213. <https://doi.org/10.1039/CS9972600203>
- Holm, L. ve Sander, C. (1997). An evolutionary treasure: unification of a broad set of amidohydrolases related to urease. *Proteins: Structure, Function and Genetics*, 28(1), 72-82. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0134\(199705\)28:1<72::AID-PROT7>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0134(199705)28:1<72::AID-PROT7>3.0.CO;2-L)
- Ingkaninan, K., Temkitthawon, P., Chuenchom, K., Yuyaem, T. ve Thongnoi, W. (2003). Screening for acetylcholinesterase inhibitory activity in plants used in Thai traditional rejuvenating and neurotonic remedies. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(2-3), 261-264. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2003.08.008>
- Jung, M., Tak, J., Lee, Y. ve Jung, Y. (2007). Quantitative structure–activity relationship (QSAR) of tacrine derivatives against acetylcholinesterase (AChE) activity using variable selections. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(4), 1082-1090. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.11.022>
- Karaali, N. (2018). Synthesis of some new benzimidazole derivatives containing chlorine and investigation of their antioxidant and anti-urease activities. *Journal of the Turkish Chemical Society*, 5(2), 971-980. <https://doi.org/10.18596/jotcsa.440202>
- Karale, B.K., Rindhe, S.S. ve Rode, M.A. (2015). Synthesis and biological activities of some benzimidazolone derivatives. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 77(2), 230-236.
- Karplus, P.A., Pearson, M.A. ve Hausinger, R.P. (1997). 70 Years of crystalline urease: what have we learned?. *Accounts of Chemical Research*, 30(8), 330-337. <https://doi.org/10.1021/ar960022j>
- Khalikov, S.S., Molchanov, L.V. ve Kadyrov C.H. (1983). Oxidation of benzimidazoles to benzimidazolones. *Chemistry of Natural Compounds*, 19(1), 124-125. <https://doi.org/10.1007/BF00580000>
- Khanapurmath, N., Kulkarni, M.V., Joshi, S.D. ve Kumar, G.N.A. (2019). A click chemistry approach for the synthesis of cyclic ureido tethered coumarinyl and 1-aza coumarinyl 1,2,3-triazoles as inhibitors of *Mycobacterium tuberculosis*

- H37Rv* and their in silico studies. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 27(20), 115054-115067. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2019.115054>
- Kidwai, M., Saxena, S. ve Mohan, R. (2005). A new method for the synthesis of heterocycles from *o*-phenylenediamine. *Journal of the Korean Chemical Society*, 49(3), 288-291. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2005.49.3.288>
- Krajewska, B. ve Zaborska, W. (2007). Double mode of inhibition-inducing interactions of 1,4-naphthoquinone with urease: arylation versus oxidation of enzyme thiols. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15(12), 4144-4151. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.03.071>
- Kumar, A. ve Chauhan, S. (2021). Pancreatic lipase inhibitors: the road voyaged and successes. *Life Sciences*, 271, 119115. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2021.119115>
- Kuş, C., Kılıçgil, G.A., Özbey, S., Kaynak, F.B., Kaya, M., Çoban, T. ve Eke, B.C. (2008). 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. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 16(8), 4294-4303. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.02.077>
- Langer, P. ve Döring, M. (2002). Efficient synthesis of nitrogen heterocycles by cyclization of bis(nucleophiles) with oxaldiimidoyl dichlorides. *European Journal of Organic Chemistry*, 2002(2), 221-234.
- Lewis, P.A. (1994). Colored organic pigments for coating fabrics. *Journal of Industrial Textiles*, 23(3), 166-201. <https://doi.org/10.1177/152808379402300301>
- Li, J., Yang, P., Xie, X., Jiang, S., Tao, L., Li, Z., Lu, C. ve Liu, W. (2020). Catalyst-free electrosynthesis of benzimidazolones through intramolecular oxidative C-N coupling. *Advanced Synthesis & Catalysis*, 362(10), 1977-1981. <https://doi.org/10.1002/adsc.202000198>
- Li, Q., Li, T., Woods, K.W., Gu, W., Cohen, J., Stoll, V.S., Galicia, T., Hutchins, C., Frost, D., Rosenberg, S.H. ve Sham, H.L. (2005). Benzimidazolones and indoles as non-thiol farnesyltransferase inhibitors based on tipifarnib scaffold: synthesis and activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(11), 2918-2922. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.03.049>
- Liang, R. ve Parmee, E.R. (2006). Glucagon Receptor Antagonist Compounds, Composition Containing such Compounds and Methods of Use. WO/2006/104826
- Liu, T., Liu, X., Chen, Q. ve Shi, Y. (2020). Lipase inhibitors for obesity: a review. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 128, 110314. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110314>
- Liu, W., Lau, F., Liu, K., Wood, H.B., Zhou, G., Chen, Y., Li, Y., Akiyama, T.E.,

- Castriota, G., Einstein, M., Wang, C., McCann, M.E., Doebber, T.W., Wu, M., Chang, C.H., McNamara, L., McKeever, B., Mosley, R.T., Berger, J.P. ve Meinke, P.T. (2011). Benzimidazolones: a new class of selective peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ) modulators. *Journal of Medicinal Chemistry*, 54(24), 8541-8554. <https://doi.org/10.1021/jm201061j>
- Lo, H.Y., Nemoto, P.A., Kim, J.M., Hao, M.H., Qian, K.C., Farrow, N.A., Albaugh, D.R., Fowler, D.M., Schneiderman, R.D., August, E.M., Martin, L., Hill-Drzewi, M., Pullen, S.S., Takahashi, H. ve De Lombaert, S. (2011). Benzimidazolone as potent chymase inhibitor: Modulation of reactive metabolite formation in the hydrophobic (P₁) region. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 21(15), 4533-4539. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2011.05.126>
- Lopez, H.S., Enciso, J.E., Ochoa-Teran, A., Velazquez, J.I. ve Sarmiento, J.I. (2016). An easy one-step synthesis of imidazolin-2-ones from phthalic anhydrides and their antioxidant evaluation. *Mendeleev Communications*, 26(1), 69-71. <https://doi.org/10.1016/j.mencom.2016.01.027>
- Lu, J., Yang, B. ve Bai, Y. (2002). Microwave irradiation synthesis of 2-substituted benzimidazoles using ppa as a catalyst under solvent-free conditions. *Synthetic Communications*, 32(24), 3703-3709. <https://doi.org/10.1081/SCC-120015381>
- Lynch, J.K., Collins, C.A., Freeman, J.C., Gao, J., Iyengar, R.R., Judd, A.S., Kym, P.R., Mulhern, M.M., Sham, H.L. ve Souers, A.J. (2005). Antagonists of Melanin Concentrating Hormone Effects on the Melanin Concentrating Hormone Receptor. United States Patent, US2005/0209274.
- Makeiff, D.A., Cho, J.-Y., Godbert, N., Smith, B., Azyat, K., Wagner, A., Kulka, M. ve Carlini, R. (2021). Supramolecular gels from alkylated benzimidazolone derivatives. *Journal of Molecular Liquids*, 339, 116723. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2021.116723>
- Massoulie, J., Pezzementi, L., Bon, S., Krejci, E. ve Valette, F.M. (1993). Molecular and cellular biology of cholinesterases. *Progress in Neurobiology*, 41(1), 31-91. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(93\)90040-Y](https://doi.org/10.1016/0301-0082(93)90040-Y)
- Mavrova, A., Dimov, S. ve Izevbekhai, O. (2016). Synthesis of some novel benzimidazol-2-one derivatives. *World Science*, 3, 2(6), 13-15.
- Menteşe, E., Ülker, S. ve Kahveci, B. (2014). Synthesis and study of α -glucosidase inhibitory, antimicrobial and antioxidant activities of some benzimidazole derivatives containing triazole, thiadiazole, oxadiazole, and morpholine rings. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 50(12), 1671-1682. <https://doi.org/10.1007/s10593-015-1637-1>
- Menteşe, E., Bektas, H., Sökmen, B.B., Emirik, M., Çakır, D. ve Kahveci, B. (2017). 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. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27(13), 3014-3018. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.019>
- Menteşe, E., Yılmaz, F., Emirik, M., Ülker, S. ve Kahveci, B. (2018). Synthesis, molecular docking and biological evaluation of benzimidazole derivatives as potent pancreatic lipase inhibitors. *Bioorganic Chemistry*, 76, 478-486. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.12.023>
- Messaoudi, S., Sancelme, M., Polard-Housset, V., Aboab, B., Moreau, P. ve Prudhomme, M. (2004). Synthesis and biological evaluation of oxindoles and benzimidazolinones derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(5), 453-458. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.01.001>
- Migawa, M.T., Girardet, J.L., Walker, J.A., Koszalka, G.W., Chamberlain, S.D., Drach, J.C. ve Townsend, L.B. (1998). Design, synthesis, and antiviral activity of α -nucleosides: D- and L-isomers of lyxofuranosyl- and (5-deoxylyxofuranosyl)benzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41(8), 1242-1251. <https://doi.org/10.1021/jm970545c>
- Mobley, H.L.T., Island, M.D. ve Hausinger, R.P. (1995). Molecular biology of microbial ureases. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 59(3), 451-480. <https://doi.org/10.1128/mr.59.3.451-480.1995>
- Monforte, A.M., Rao, A., Logoteta, P., Ferro, S., De Luca, L., Barreca, M.L., Iraci, N., Maga, G., De Clercq, E., Pannecouque, C. ve Chimirri, A. (2008). Novel N1-substituted 1,3-dihydro-2H-benzimidazol-2-ones as potent non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(15), 7429-7435. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.06.012>
- Monforte, A.M., Logoteta, P., Ferro, S., De Luca, L., Iraci, N., Maga, G., De Clercq, E., Pannecouque, C. ve Chimirri, A. (2009). Design, synthesis, and structure-activity relationships of 1,3-dihydrobenzimidazol-2-one analogues as anti-HIV agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17(16), 5962-5967. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.06.068>
- Monforte, A.M., Logoteta, P., De Luca, L., Iraci, N., Ferro, S., Maga, G., De Clercq, E., Pannecouque, C. ve Chimirri, A. (2010). Novel 1,3-dihydro-benzimidazol-2-ones and their analogues as potent non-nucleoside HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 18(4), 1702-1710. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.12.059>
- Mostarda, S., Maz, T.G., Piccinno, A., Cerra, B. ve Banoglu, E. (2019). Optimisation by design of experiment of benzimidazol-2-one synthesis under flow conditions. *Molecules*, 24(13), 2447. <https://doi.org/10.3390/molecules24132447>
- Nacak, S., Doğruer, D.S. ve Şahin, M.F. (1999). Synthesis and antinociceptive activity of (1-benzyl-2(3H)-benzimidazolon-3-yl) acetic acid derivatives. *Il Farmaco*,

54(11-12), 768-772. [https://doi.org/10.1016/S0014-827X\(99\)00100-7](https://doi.org/10.1016/S0014-827X(99)00100-7)

- Namba, Y., Tomonaga, M., Kawasaki, H., Otomo, E. ve Ikeda, K. (1991). Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain Research*, 541(1), 163-166. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91092-F](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91092-F)
- Nebioğlu, D. (1985). İlaç geliştirmede, enzim inhibitörlerinin katkısı ne olabilir? *FABAD Journal of Pharmaceutical Sciences*, 10(4), 287-298.
- Nofal, Z.M., Fahmy, H.H. ve Mohamed, H.S. (2002). Synthesis, antimicrobial and molluscicidal activities of new benzimidazole derivatives. *Archives of Pharmacal Research*, 25(1), 28-38. <https://doi.org/10.1007/BF02975257>
- Noguchi, M., Fujieda, T., Huang, W.C., Ishihara, M., Kobayashi, A. ve Shoda, S. (2012). A practical one-step synthesis of 1,2-oxazoline derivatives from unprotected sugars and its application to chemoenzymatic β -N-acetylglucosaminidation of disialo-oligosaccharide. *Helvetica Chimica Acta*, 95(10), 1928-1936. <https://doi.org/10.1002/hlca.201200414>
- Özil, M., Emirik, M., Etlik, S.Y., Ülker, S. ve Kahveci, B. (2016a). A simple and efficient synthesis of novel inhibitors of alpha-glucosidase based on benzimidazole skeleton and molecular docking studies. *Bioorganic Chemistry*, 68, 226-235. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2016.08.011>
- Özil, M., Emirik, M., Beldüz, A. ve Ülker, S. (2016b). Molecular docking studies and synthesis of novel bisbenzimidazole derivatives as inhibitors of α -glucosidase. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 24(21), 5103-5114. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2016.08.024>
- Pacios, L.F., Lazar, Z. ve Benali, B. (2002). Theoretical study of molecular properties depending on the electron density of benzimidazolone derivatives. *Journal of Molecular Structure: Theochem*, 594(1-2), 89-100. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(02\)00368-8](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(02)00368-8)
- Palin, R., Clark, J.K., Evans, L., Houghton, A.K., Jones, P.S., Prosser, A., Wishart, G. ve Yoshiizumi, K. (2008). Structure-activity relationships and CoMFA of N-3 substituted phenoxypropyl piperidine benzimidazol-2-one analogues as NOP receptor agonists with analgesic properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16(6), 2829-2851. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2008.01.005>
- Patel, V., Bhat, N., Bhat, P. ve Joshi, H.D. (2014). Synthesis and pharmacological evaluation of novel 1-(piperidin-4-yl)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-one derivatives as potential antimicrobial agents. *Medicinal Chemistry Research*, 23(4), 2133-2139. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0799-6>
- Patil, A., Ganguly, S. ve Surana, S. (2008). A systematic review of benzimidazole derivatives as an antiulcer agent. *Rasayan Journal of Chemistry*, 1(3), 447-460.

- Pervez, H., Chohan, Z.H., Ramzan, M., Nasim, F. ve Khan, K.M. (2009). Synthesis and biological evaluation of some new N⁴-substituted isatin-3-thiosemicarbazones. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 24(2), 437-446. <https://doi.org/10.1080/14756360802188420>
- Poirier, J., Davignon, J., Bouthillier, D., Kogan, S., Bertrand, P. ve Gauthier, S. (1993). Apolipoprotein E polymorphism and Alzheimer's disease. *The Lancet*, 342(8873), 697-699. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91705-Q](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91705-Q)
- Quinn, D.M. (1987). Acetylcholinesterase: enzyme structure, reaction dynamics and virtual transition states. *Chemical Reviews*, 87(5), 955-979. <https://doi.org/10.1021/cr00081a005>
- Raymond, A.S., Willems, J.J.W. ve Luyckx, M.G.M. (1982). 1-(4-Aryl-cyclohexyl) Piperidine Derivatives, Method of Use Thereof and Pharmaceutical Compositions Thereof. United States Patent, US4329353.
- Rekunge, D.S., Khatri, C.K. ve Chaturbhuji, G.U. (2017). Sulfated polyborate-catalyzed efficient and expeditious synthesis of (un) symmetrical ureas and benzimidazolones. *Tetrahedron Letters*, 58(45), 4304-4307. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.10.001>
- Rohand, T. ve Fondjo, E.S. (2017). Synthesis and structural elucidation of novel heterocyclic compounds from benzimidazol-2-one. *Heterocyclic Letters*, 7(2), 281-285.
- Rudolph, C. (1879). Ueber einige derivate des-orthonitranilins. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 12(2), 1295-1297. <https://doi.org/10.1002/cber.18790120214>
- Ryu, K.E., Kim, B.R., Sung, G.H., Yoon, H.J. ve Yoon, Y.-J. (2015). Facile synthesis of benzo[d]azol-2(3H)-ones using 2-phenoxy carbonyl-4,5-dichloropyridazin-3(2 H)-one as green CO source. *Synlett*, 26(14), 1985-1990. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1378783>
- Saber, A., Sebbar, N.K., Sert, Y., Alzaqri, N., Hökelek, T., Ghayati, L.E., Talbaoui, A., Mague, J.T., Baba, Y.F., Urrutigoity, M. ve Essassi, E.M. (2019). Syntheses of N-substituted benzimidazolone derivatives: DFT calculations, Hirshfeld surface analysis, molecular docking studies and antibacterial activities. *Journal of Molecular Structure*, 1200(127174). <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2019.127174>
- Saeed, A., Imran, A., Channar, P.A., Shahid, M., Mahmood, W. ve Iqbal, J. (2015). 2-(Hetero(aryl)methylene)hydrazine-1-carbothioamides as potent urease inhibitors. *Chemical Biology and Drug Design*, 85(2), 225-230. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12379>
- Savall, B.M., Edwards, J.P., Venable, J.D., Buzard, D.J., Thurmond, R., Hack, M. ve McGovern, P. (2010). Agonist/antagonist modulation in a series of 2-aryl

- benzimidazole H₄ receptor ligands. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(11), 3367-3371. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.04.017>
- Semwal, A., Chaudhary, B., Singh, R. ve Bagchi, A. (2013). Report on biological activities of thiadiazole derivatives: A review. *International Journal of Recent Advances in Pharmaceutical Research*, 3(1), 1-13.
- Shamim, S., Khan, K.M., Salar, U., Ali, F., Lodhi, M.A., Taha, M., Khan, F.A., Ashraf, S., Ul-Haq, Z., Ali, M. ve Perveen, S. (2018). 5-Acetyl-6-methyl-4-aryl-3,4-dihydropyrimidin-2(1H)-ones: as potent urease inhibitors; synthesis, in vitro screening, and molecular modeling study. *Bioorganic Chemistry*, 76, 37-52. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2017.10.021>
- Shang, X., Li, B., Li, C., Wang, X., Zhang, T. ve Jiang, S. (2013). Preparation and enhanced visible light catalytic activity of TiO₂ sensitized with Benzimidazolone Yellow H3G. *Dyes and Pigments*, 98(3), 358-366. <http://dx.doi.org/10.1016/j.dyepig.2013.03.009>
- Shim, H.J., Yang, H.R., Kim, H.I., Kang, S., No, K.T., Jung, Y.H. ve Lee, S.T. (2014). Discovery of (*E*)-5-(benzylideneamino)-1*H*-benzo[*d*]imidazol-2(3*H*)-one derivatives as inhibitors for PTK6. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 24(19), 4659-4663. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.08.036>
- Shingalapur, R.V., Hosamani, K.M., Keri, R.S. ve Hugar, M.H. (2010). Derivatives of benzimidazole pharmacophore: synthesis, anticonvulsant, antidiabetic and DNA cleavage studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(5), 1753-1759. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.01.007>
- Sun, H. ve Scott, D.O. (2011). Metabolism of 4-aminopiperidine drugs by cytochrome P450s: molecular and quantum mechanical insights into drug design. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 2(8), 638-643. <https://doi.org/10.1021/ml200117z>
- Sun, Y., Pandit, B., Chettiar, S.N., Etter, J.P., Lewis, A., Johnsamuel, J. ve Li, P. (2013). Design, synthesis and biological studies of novel tubulin inhibitors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 23(15), 4465-4468. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.04.078>
- Terefenko, E.A., Kern, J., Fensome, A., Wrobel, J., Zhu, Y., Cohen, J., Winneker, R., Zhang, Z. ve Zhang, P. (2005). SAR studies of 6-aryl-1,3-dihydrobenzimidazol-2-ones as progesterone receptor antagonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15(15), 3600-3603. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.05.082>
- Truong, C.C. ve Ngo, H.L. (2020). Sustainable synthesis of nitrogen heterocycles from carbon dioxide and aromatic amines over heterogeneous catalysts. *Journal of CO₂ Utilization*, 42. <https://doi.org/10.1016/j.jcou.2020.101325>
- Van de Streek, J., Brünig, J., Ivashkevskaya, S.N., Ermrich, M., Paulus, E.F., Bolte,

- M. ve Schmidt, M.U. (2009). Structures of six industrial benzimidazolone pigments from laboratory powder diffraction data. *Acta Crystallographica*, B65, 200-211. <https://doi.org/10.1107/S0108768108041529>
- Van Slyke, D.D. ve Archibald, R.M. (1944). Manometric, titrimetric and colorimetric methods for measurement of urease activity. *Journal of Biological Chemistry*, 154, 623-642.
- Vora, J.J., Patel, D.R., Bhimani, N.V. ve Ajudia, P.V. (2010). Synthesis and biological evaluation of potent benzimidazolone derivatives. *Der Pharma Chemica*, 2(5), 178-183.
- Wadhawa, G.C., Shivankar, V.S., Patil, D.D., Gaikwad, Y.A., Gavali, L.V. ve Gill, C.H. (2016). Review on synthesis of benzinimidazharaole using green protocol. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 5(9), 624-656. <https://doi.org/10.20959/wjpps20169-7568>
- Wang, J.H., Hou, Q.Q., Tang, K., Cheng, X.L., Dong, L.H., Liu, Y.J. ve Liu, C.B. (2011) Receptor-based QSAR study for a series of 3,3-disubstituted-5-aryl oxindoles and 6-aryl benzimidazol-2-ones derivatives as progesterone receptor inhibitors. *SAR and QSAR in Environmental Research*, 22(7-8), 775-799. <https://doi.org/10.1080/1062936X.2011.623324>
- Wayne, J.T. (1998). "Muscarine Agonists", United States Patent, US5718912.
- Wei, S., Wu, W. ve Ji, Z. (2012). Synthesis and antibacterial activities of 1-alkyl-3-methacryloyl (acryloyl) of benzimidazolone (thione) derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), 4819-4830. <https://doi.org/10.3390/ijms13044819>
- Wilkinson, D.G., Francis, P.T., Schwam, E. ve Payne-Parrish, J. (2004). Cholinesterase inhibitors used in the treatment of Alzheimer's disease the relationship between pharmacological effects and clinical efficacy. *Drugs Aging*, 21(7), 453-478. <https://doi.org/10.2165/00002512-200421070-00004>
- Woolley, D.W. (1944). Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *Journal of Biological Chemistry*, 152(2), 225-232. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)72045-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)72045-0)
- Wright, J.B. (1951). The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews*, 48(3), 397-541. <https://doi.org/10.1021/cr60151a002>
- Wyrzykiewicz, E. ve Prukala, D. (1998). New isomeric N-substituted hydrazones of 2-, 3- and 4-pyridinecarboxaldehydes. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 35(2), 381-387. <https://doi.org/10.1002/jhet.5570350221>
- Xu, Y., Lin, H., Ruan, X., Yang, S., Hao, G., Yang, W. ve Yang, G. (2015). Synthesis and bioevaluation of pyrazole-benzimidazolone hybrids as novel human 4-Hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 92, 427-438.

<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.01.018>

- Yang, Z., Wang, J., Li, L., Ye, C. ve Liu, H. (2009). Synthesis and characteristic of 5,6-dinitro and 5,6-diaminobenzimidazolone-2. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 46(4), 788-790. <https://doi.org/10.1002/jhet.104>
- Yılmaz, F. (2018). Synthesis and characterisation of some new hybrid molecules containing thiophene, triazole and coumarin rings under microwave conditions. *Journal of Chemical Research*, 42(7), 361-365. <https://doi.org/10.3184/174751918X15314831778603>
- 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. ve Meanwell, N.A. (2006). Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 3: Water-soluble benzimidazol-2-one derivatives with antiviral activity in vivo. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(5), 1115-1122. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2005.11.109>
- Zeng, Q., Rosenblum, S.B., Yang, Z., Jiang, Y., McCormick, K.D., Aslanian, R.G., Duguma, L., Kozlowski, J.A., Shih, N., Hey, J.A., West Jr., R.E., Korfmacher, W.A., Berlin, M. ve Boyce, C.W. (2013). Synthesis and SAR studies of benzimidazolone derivatives as histamine H₃-receptor antagonists. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(21), 6001-6003. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.08.012>
- Zhang, H., Huang, D., Wang, K., Li, J., Su, Y. ve Hu, Y. (2017). Synthesis of benzimidazolones via one-pot reaction of hydroxylamines, aldehydes, and trimethylsilyl cyanide promoted by diacetoxyiodobenzene. *The Journal of Organic Chemistry*, 82(3), 1600-1609. <https://doi.org/10.1021/acs.joc.6b02781>
- Zhu, J., Wu, C., Li, X., Wu, G., Xie, S., Hu, Q., Deng, Z., Zhu, M.X., Luo, H. ve Hong, X. (2013). Synthesis, biological evaluation and molecular modeling of substituted 2-aminobenzimidazoles as novel inhibitors of acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 21(14), 4218-4224. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2013.05.001>
- Zhu, Z., Lipka, B., Drach, J.C. ve Townsend, L.B. (2000). Design, synthesis, and biological evaluation of tricyclic nucleosides (dimensional probes) as analogues of certain antiviral polyhalogenated benzimidazole ribonucleosides. *Journal of Medicinal Chemistry*, 43(12), 2430-2437. <https://doi.org/10.1021/jm990290y>