

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRODALGA DESTEKLİ 2-AMİNOİMİDAZOLİNLER'İN
SENTEZİ**

Murat GENÇ

DOKTORA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

ELAZIĞ, 2008

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRODALGA DESTEKLİ 2-AMİNOİMİDAZOLİNLER'İN
SENTEZİ**

Murat GENÇ

DOKOTRA TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu Tez, 24/01/2005 Tarihinde Aşağıda Belirtilen Jüri Tarafından Oy Birliği/Oy Çokluğu ile Başarılı/Başarısız Olarak Değerlendirilmiştir.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Süleyman SERVİ

Üye : Prof. Dr. Alaaddin ÇUKUROVALI

Üye : Prof. Dr. Fahrettin GÖKTAŞ

Üye : Doç. Dr. Hülya TUNCER

Üye : Doç. Dr. Murat KOCA

Bu tezin kabulü, Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun/...../..... tarih ve sayılı kararıyla onaylanmıştır.

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım süresince her konuda her zaman yakın ilgi, özveri ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Süleyman Servi'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım boyunca her türlü laboratuvar tecrübesini ve bilgisini benimle paylaşan, gösterdikleri hoşgörü ve yardımlarından dolayı değerli hocalarım Prof. Dr. Alaaddin Çukuravalı'ya, Prof Dr. Sinan Saydam'a, Doç. Dr. Murat Koca'ya, Doç. Dr. Hülya Tuncer'e, Yrd. Doç. Dr. Cumhuri Kırılmış'a,

Her türlü yardımını gördüğüm, bilgi ve tecrübesini sonuna kadar paylasan, bana her zaman destek olan sevgili arkadaşım Arş. Gör. Ersin Kılıç'a ve Arş. Gör. Ebru Murat'a

¹H ve ¹³C-NMR spektrumları için Akın Mumcu, Evin Erten, Bülent Durmaz'a (İnönü Üniversitesi, Malatya), Ayla Türkekel'a (Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul), Doç. Dr. Cavit Kazaz'a (Atatürk Üniversitesi, Erzurum), Yrd. Doç. Dr. Arif Baran (Sakarya Üniversitesi, Adapazarı) ve laborant Abdurrahman Öksüz'e ve Kimya Bölüm Şefi Mehmet Orhan'a

Doktora çalışmamda 105T419 nolu Proje ile mali desteğini sağlayan, TÜBİTAK'a

Lisans ve lisansüstü eğitimlerim süresince, değerli bilgi ve tecrübeleriyle yetişmemde pay sahibi olan bütün hocalarıma,

Büyük bir sabırla beni her koşulda destekleyen ve bugünlere gelmemi sağlayan aileme,

Tez'e Başladığım ilk günden itibaren, en umutsuz olduğum anlarda bile desteğini bir an olsun esirgemeyen varlığı ile yaşama sevincim olan arkadaşım Neslihan Çatak'a teşekkürü bir borç bilirim.

MURAT GENÇ

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no</u>
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	VII
TABLoların LİSTESİ.....	XIII
ŞEMALARIN LİSTESİ.....	XV
ÖZET.....	XVI
ABSTARCT.....	XVII
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 2-Aminoimidazolinler'in Sentezi Üzerine Yapılan Literatür Çalışmaları.....	3
2.2 Organik Sentezde Mikrodalga Kullanımı.....	6
2.2.1 Mikrodalga Işınlara Hakkında Genel Bilgi.....	6
2.2.2. Kimyasal Sentezde Kullanılan Mikrodalga Cihazları.....	8
2.2.2.1. Tek-mod mikrodalga cihazı.....	9
2.2.2.2. Çoklu-mod mikrodalga cihazı.....	10
2.2.3 Mikrodalga Işınlama (MWI) Sonuçları.....	11
2.2.4 Mikrodalga Isıtmanın Teorisi.....	12
2.2.4.1 Dipolar polarizasyon mekanizması.....	13
2.2.4.2 İletkenlik mekanizması.....	14
2.2.5. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler Ve Kayıp Açısı.....	15
2.2.6. Mikrodalga Niçin Kimyasal Reaksiyonları Hızlandırır?.....	16
2.3. Dinamik Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (DNMR).....	19
2.3.1. DNMR 'da Temel Teoriler.....	20
2.3.2. Dinamik Nmr İle İlgili Yapılan Bazı Çalışmalar.....	24
3. MATERYAL ve METOT.....	27
3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler.....	27
3.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	28

3.3	Sıcaklık ve Basınç Kontrollü Mikrodalga Fırın	30
4.	DENEYSEL KISIM.....	31
4.1.	2-Aminoimidazolinin Sentezi İçin Genel Yöntemler.....	31
4.1.1.	2-Metilmerkapt-4,5-dihidroimidazole hidroiyodür' ün (1) Sentezi.....	31
4.2.1	Akiral Aminlerden (1. Grup Aminler) 2-Aminoimidazolinlerin İçin Sentez Metodları.....	33
4.2.1.1.	Geleneksel Metot.....	33
4.2.1.2.	Atmosfer basıncında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot A).	33
4.2.1.3.	Çözücüsüz mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot B).....	34
4.2.1.4.	Basınç altında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot C).....	35
4.2.2.	Kiral Aminlerden (İkinci Grup) 2-Aminoimidazolinlerin Sentez Yöntemleri.....	36
4.2.2.1.	Geleneksel ısıtma aracıyla yapılan sentez yöntemi.....	36
4.2.2.2.	Atmosfer basıncında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot A).....	36
4.2.2.3.	Çözücüsüz mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot B).....	37
4.2.2.4.	Basınç altında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot C).....	37
4.3.	Optikçe Aktif 2- Aminoimidazolinlerin Çevirme Açılarının Ölçülmesi.....	37
4.4.	(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin ve Türevlerinin Sentezi...38	
4.4.1.	(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin Hidroiyodür'ün Sentezi..40	
4.4.1.1.	Geleneksel ısıtma aracı ile sentez yöntemi.....	40
4.4.1.2.	Atmosfer basıncında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot E).....	40
4.4.1.3.	Basınç altında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot F).....	41
4.4.2.	(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin' in sentezi.....	41
4.5	(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin'in Türevlerinin Sentezi 42	
4.5.1.	[1-(4-Metilpiperidin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il][1-(4-metilpiperidin-1-ilmetil)-4,5- dihidro-1H-imidazol-2-il] amin (32) ve [1-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol- 2-il][1-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il] amin (33) Bileşiklerinin Genel Sentezi.....	42
4.5.2	(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)[1-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2- il]amin hidroklorür; (34) Bileşiğinin Sentezi.....	44
4.5.3	35 No'lu Bileşiğin Sentezi.....	44
4.5.4	(4-Bromometilbenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-amin (36) Bileşiğinin Sentezi.....	44
4.5.5	[1-(2-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il][1-(2-klorobenzil)-4,5-dihidro-1H- imidazol- 2-il]amin (37) ve (1-Alil-1H-benzimidazol-2-il)(1-allil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin (38) Bileşiklerinin Sentezi.....	44

4.5.6. {2-[1-(Tiyofen-2-karbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino]benzimidazol-1-il}- tiyofen-2-il methanon (39) Bileşiminin Sentezi.....	45
5. SONUÇLAR.....	46
5.1. Benzil(4,5-dihidro-1H- imidazol-2-il)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	46
5.2. (2-Klor-benzil)(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	48
5.3. (4-Metoksi-benzil)(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	50
5.4. (4-metil-benzil)(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	52
5.5. (R)-(1-Sikloheksiletil)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)aminhidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	54
5.6. (S)-(1-Sikloheksiletil)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)aminhidroiyodür'ün Karakterizasyonu	56
5.7. (R)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il) (1-feniletil) aminhidroiyodür'ün Karakterizasyonu	58
5.8. (S)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)(1-feniletil)aminhidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	60
5.9. (R)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)(1-fenilpropil)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu	62
5.10. (R)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)[1-(4-metoksifenil)etil]aminhidroiyodür'ün Karakterizasyonu	64
5.11. (S)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)[1-(4-metoksifenil)etil]amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu	66
5.12. (R)-1-(4-Klorofenil)etil](4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	68
5.13. (R)- (4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)(1-naftalin-2-iletil)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	70
5.14. (S)- (4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)(1-naftalin-2-iletil)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	72
5.15. 1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu.....	74
5.16. (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in Karakterizasyonu.....	76
5.17. [1-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-[1-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)- 4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-amin'in Karakterizasyonu.....	79

5.18.	[1-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-[1-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-amin'in Karakterizasyonu.....	81
5.19.	(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-[1-(2-metilpiperidin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]amin hidroklorür 'ün Karakterizasyonu	83
5.20.	35 no'lu Bileşğin Karakterizasyonu.....	85
5.21.	[1-(4-Bromometilbenzil)-1H-benzimidazol-2-il](4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in Karakterizasyonu.....	87
5.22.	1-(2-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il][1-(2-klorobenzil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]amin'in Karakterizasyonu.....	89
5.23.	(1-Allil-1H-benzimidazol-2-il)(1-allil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in Karakterizasyonu	91
5.24.	{2-[1-(Tiyofen-2-karbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino]-benzimidazol-1-il}-tiyofen-2-il-methanon' un Karakterizasyonu	93
6.	TARTIŞMA.....	95
	(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin'in regioselektif reaksiyonlarının araştırılması.....	97

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

	Sayfa no
Şekil 2.1. Elektromanyetik spektrum	7
Şekil 2.2. Elektromanyetik dalga.....	7
Şekil 2.3. Mikrodalga ışınlar ile maddelerin etkileşimi.....	8
Şekil 2.4. Cihaz gelişimine paralel olarak mikrodalga ile organik sentezde yapılan yayınların sayısı.....	8
Şekil 2.5. Durağan dalga deseni.....	9
Şekil 2.6. Tek-mod mikrodalga sistemi.....	9
Şekil 2.7. (a) Kapalı basınç ve (b) atmosferik şartlar şartlarına göre sentez amaçlı üretilen tek-mod mikrodalga cihazı (CEM Discover Labmate tek-mod mikrodalga fırın)...	10
Şekil 2.8. Çoklu-mod mikrodalga sistemi.....	11
Şekil 2.9. (a) Atmosferik şartlarda çalışmak üzere üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı (b) Paralel sentez sistemi.....	11
Şekil 2.10. Mikrodalga ile ısıtmanın şematik gösterimi.....	12
Şekil 2.11. Dioksan ve suyun 150W mikrodalga cihazındaki sıcaklık değişimi.....	13
Şekil 2.12. Dipolar molekül salınım yapan elektriksel alanla aynı yöne yönelmeye çalışmaktadır.....	13
Şekil 2.13. Musluk suyu ve destile suyun 150W Mikrodalga'da sıcaklık artışı.	14
Şekil 2.14 Suda Klor iyonlarının mikrodalga elektriksel alanla etkileşimi.....	15
Şekil 2.15. Organik reaksiyonlarda MW etkisi'nin özeti.....	17
Şekil 2.16. 1,2,4-triazolün regioselektif fenil açilizasyonunun geleneksel ve MW sentez yöntemlerinin verimler açısından karşılaştırılması.....	18
Şekil 2.17. Polar mekanizmada temel durum (GS) ve geçiş durumu (TS) nun bağıl kararlılıkları.....	18
Şekil 2.18. Reaksiyon mekanizmasına göre MW etkisinin teorik olarak açıklanması .. .	18
Şekil 2.19. Yüksek sıcaklıktaki hızlı dönüşüm.....	21
Şekil 2.20. Düşük sıcaklıktaki yavaş dönüşüm.....	21
Şekil 2.21. Koalens sıcaklığındaki dönüşüm.....	22
Şekil 2.22. Dengede olan A ve B sisteminde, NMR sinyallerinin sıcaklığa bağlı olarak değişiminin şematik olarak gösterilişi.....	22

Şekil 2.23. N,N-Dimetilaseta midin farklı sıcaklıklarda alınmış 60 MHz ¹ H-NMR spektrumları.....	24
Şekil 2.24. 137 K’de molekülün geometrisi.....	25
Şekil 2.25. (a) Siklopropildifloroboranın düşük sıcaklıktaki ¹⁹ F NMR spektrumu.	
(b) Vinildifloroboranın düşük ¹⁹ F NMR spektrumu.....	25
Şekil 2.26. 1 ve 2 dianyonlarındaki yük dağılımları.....	26
Şekil 2.27. Sikloheksil-N,N-dimetilkarbomat’ın halka dönüşümü.....	26
Şekil 4.1. Benzil(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür bileşiğinin Metot A ’ya göre sentezinde güç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.....	34
Şekil.4.2. Benzil(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür bileşiğinin Metot B ’ya göre sentezinde güç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.....	35
Şekil 4.3. Benzil-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür bileşiğinin Metot C ’ye göre sentezinde güç, basınç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.....	36
Şekil 4.4. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür bileşiğinin Metot C ’ye göre sentezinde güç, basınç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.....	40
Şekil 4.5. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür bileşiğinin Metot F ’ye göre sentezinde güç, basınç ve sıcaklık parametrelerinin Zamanla değişimi.....	41
Şekil 5.1. 16 Bileşiğinin IR spektrumu.....	47
Şekil 5.2. 16 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 300 MHz).....	47
Şekil 5.3. 16 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu((DMSO-d ₆ , 300 MHz).....	47
Şekil 5.4. 17 Bileşiğinin IR spektrumu	49
Şekil 5.5. 17 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 300 MHz).....	49
Şekil5.6. 18 Bileşiğinin IR spektrumu	51
Şekil 5.7. 18 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 300 MHz)	51
Şekil5.8. 19 Bileşiğinin IR spektrumu.....	53
Şekil 5.9. 19 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d-6, 300 MHz).....	53
Şekil 5.10.20 Bileşiğinin IR spektrumu	55
Şekil 5.11.20 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 400 MHz).....	55
Şekil 5.12.20 Bileşiğinin D ₂ O değişim spektrumu (400 MHz).....	55
Şekil 5.13 20 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 400 MHz).....	55

Şekil 5.14. 21 Bileşiğinin IR spektrumu.....	57
Şekil 5.15. 21 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	57
Şekil 5.16. 21 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	57
Şekil 5.17. 22 Bileşiğinin IR spektrumu.....	59
Şekil 5.18. 22 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	59
Şekil 5.19. 22 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	59
Şekil 5.20. 23 Bileşiğinin IR spektrumu.....	61
Şekil 5.21. 23 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	61
Şekil 5.22. 24 Bileşiğinin IR spektrumu.....	63
Şekil 5.23. 24 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	63
Şekil 5.24. 24 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	63
Şekil 5.25. 25 Bileşiğinin IR spektrumu.....	65
Şekil 5.26. 25 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	65
Şekil 5.27. 25 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	65
Şekil 5.28. 26 Bileşiğinin IR spektrumu.....	67
Şekil 5.29. 26 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	67
Şekil 5.30. 26 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	67
Şekil 5.31. 27 Bileşiğinin IR spektrumu.....	69
Şekil 5.32. 27 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	69
Şekil 5.33. 27 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	69
Şekil 5.34. 28 Bileşiğinin IR spektrumu.....	71
Şekil 5.35. 28 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 400 MHz).....	71
Şekil 5.36. 28 Bileşiğinin D ₂ O değişimi (400 MHz).....	71
Şekil 5.37. 29 Bileşiğinin IR spektrumu.....	73
Şekil 5.38. 29 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 400 MHz).....	73
Şekil 5.39. 30 Bileşiğinin IR spektrumu	75
Şekil 5.40. 30 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 300 MHz).....	75
Şekil 5.41. 30 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 300 MHz).....	75
Şekil 5.42. 31 Bileşiğinin IR spektrumu	77
Şekil 5.43. 31 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 200 MHz).....	77
Şekil 5.44. 31 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 200 MHz).....	78
Şekil 5.45. 31 Bileşiğinin D ₂ O değişim spektrumu(DMSO-d ₆ , 200 MHz).....	78

Şekil 5.46. 32 Bileşiğinin IR spektrumu.....	80
Şekil.5.47. 32 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 400 MHz).....	80
Şekil.5.48. 32 Bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 400 MHz)	
Şekil 5.49. 33 Bileşiğinin IR spektrumu	82
Şekil 5.50. 33 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300 MHz).....	82
Şekil 5.51. 34 Bileşiğinin IR spektrumu.....	84
Şekil.5.52. 34 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ , 300 MHz.).....	84
Şekil 5.53. 35 Bileşiğinin IR spektrumu.....	86
Şekil.5.54.35 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 400 MHz).....	86
Şekil 5.55. 36 Bileşiğinin IR spektrumu.....	88
Şekil 5.56. 36 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO-d ₆ ,300 MHz).....	88
Şekil 5.57. 37 Bileşiğinin IR spektrumu	90
Şekil 5.58. 37 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d).....	90
Şekil 5.59. 38 Bileşiğinin IR spektrumu.....	92
Şekil 5.60. 38 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300MHz).....	92
Şekil 5.60. 39 Bileşiğinin IR spektrumu.....	94
Şekil 5.62. 39 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu (CHCl ₃ -d, 300MHz).....	94
Şekil 6.1 Mikrodalga destekli neat reaksiyonda sıcaklık, güç ve süre parametrelerinin değişiminin örnek bir reaksiyon için şematik gösterimi.....	98
Şekil 6.2 (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin 30 °C’de FID sinyali ve FT dönüştürülmüş spektrumu	102
Şekil 6.3. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin 0-13 ppm aralığındaki spektrumlarının sıcaklıkla değişimi.....	103
Şekil 6.4. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin tautomer formları.....	104
Şekil 6.5. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin bileşiğinin 1.9-4.9 ppm aralığındaki spektrumlarının sıcaklıkla değişimi.....	104
Şekil 6.6. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin bileşiğinin 6.0-13.5 ppm aralığındaki spektrumlarının sıcaklıkla değişimi.....	106
Şekil 6.7. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin CF ₃ COOH-d ve piridin-d ₅ ’deki NMR spektrumları.....	107

Şekil 6.8.	Şema 5.1'deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu.....	108
Şekil 6.9.	Şema 5.1'deki reaksiyonun, 16. dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı	109
Şekil 6.10.	Şema 5.2'deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu.....	110
Şekil 6.11.	Şema 5.2'deki reaksiyonun, 26.1 dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı.....	110
Şekil 6.12.	Şema 5.3'deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu.....	110
Şekil 6.13.	Şema 5.3'deki reaksiyonun, 28.4 dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı.....	111
Şekil 6.14.	Şema 5.4'deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu.....	111
Şekil 6.14.	Şema 5.4'deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu.....	112
Şekil 6.16.	Şema 5.5'deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu.....	113
Şekil 6.17.	Şema 5.5'deki reaksiyonun, 30 dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı.....	113

TABLOLARIN LİSTESİ

	<u>Sayfa no</u>
Tablo 2.1. Organik sentezle ilgili bazı çözücüler için kayıp aç (tanjant) değerleri.....	16
Tablo 3.1. Tez kapsamındaki bileşiklerin sentezlerinde reaktif olarak kullanılan kimyasal maddeler.....	28
Tablo 4.1. 2-Aminoimidazolinlerin mikrodalga destekli sentezi için kullanılan metotlara ait güç, sıcaklık, basınç ve süre parametreleri.....	37
Tablo 4.2. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür bileşiğinin mikro dalga destekli sentezi için kullanılan metotlara ait güç, sıcaklık, süre ve basınç parametreler.....	39
Tablo 5.1. 16 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	46
Tablo 5.2. 16 Bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları.....	46
Tablo 5.3. 17 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	48
Tablo 5.4. 17 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumunun sonuçları.....	48
Tablo 5.5. 18 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	50
Tablo 5.6. 18 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumunun sonuçları.....	50
Tablo 5.7. 19 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	52
Tablo 5.8. 19 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumunun sonuçları.....	52
Tablo 5.9. 20 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	54
Tablo 5.10. 20 Bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları.....	54
Tablo 5.11. 21 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	56
Tablo 5.12. 21 Bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları.....	56
Tablo 5.13. 22 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	58
Tablo 5.14. 22 Bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları.....	58
Tablo 5.15. 23 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	60
Tablo 5.16. 23 Bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumunun sonuçları.....	60
Tablo 5.17. 24 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	62
Tablo 5.18. 24 Bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları.....	62
Tablo 5.19. 25 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	64
Tablo 5.20. 25 Bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları.....	64
Tablo 5.21. 26 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	66
Tablo 5.22. 26 Bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları.....	66
Tablo 5.23. 27 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	68
Tablo 5.24. 27 bileşiğinin ¹ H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları.....	68
Tablo 5.25. 28 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	70

Tablo 5.26.	28 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	70
Tablo 5.27.	29 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	72
Tablo 5.28.	29 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	72
Tablo 5.29.	30 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	74
Tablo 5.30.	30 Bileşiğinin ^1H ve ^{13}C-NMR spektrumunun sonuçları.....	74
Tablo 5.31.	31 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	76
Tablo 5.32.	31 Bileşiğinin ^1H ve ^{13}C-NMR spektrumunun sonuçları.....	76
Tablo 5.33.	32 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	79
Tablo 5.34.	32 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	79
Tablo 5.35.	33 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	81
Tablo 5.36.	33 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	81
Tablo 5.37.	34 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	83
Tablo 5.38.	34 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	83
Tablo 5.39.	35 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	85
Tablo 5.40.	35 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	85
Tablo 5.41.	36 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	87
Tablo 5.42.	36 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	87
Tablo 5.43.	37 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	89
Tablo 5.44.	37 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	89
Tablo 5.45.	38 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	91
Tablo 5.46.	38 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	91
Tablo 5.47.	39 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları.....	93
Tablo 5.48.	39 Bileşiğinin ^1H-NMR spektrumunun sonuçları.....	93
Tablo 6.1.	Optikçe aktif olmayan 2-aminoimidazolinlere ait bazı fiziksel veriler.....	97
Tablo 6.2.	Neat reaksiyonlar için deneme reaksiyonları ve verim karşılaştırmaları.....	99
Tablo 6.3.	Optikçe aktif 2-aminoimidazolinlere ait bazı fiziksel veriler.....	100

ŞEMALARIN LİSTESİ

Sayfa no

Şema 1.1.	<i>Clonidine, moxonidine ve phentolamine</i> nin moleküler yapıları.....	1
Şema2.1.	2-metiltiyo(4,5-dihidroimidazol)’ün aromatik aminler ile reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	4
Şema 2.2.	Aril süstitüe izotiyosiyanatların etilendiaminle (EDA) reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	4
Şema 2.3.	Aromatik aminlerin imidazolin sülfonik asid ile reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	4
Şema 2.4.	Aromatik aminlerin 2-klor-2-imidazolin ile reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	5
Şema2.5.	Dimetil N-arilditiyoimidokarbonatların etilendiamin reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	5
Şema 2.6.	N-asetil-2-metiltiyo-2-imidazolin ile aromatik aminlerin reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	5
Şema 2.7.	1-Asetil-imdazolidin-2-on ile aminlerin reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	5
Şema 2.8.	Dimetil N-arilditiyoimidokarbonatların etilen diamin ile mikrodalga ortamında reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	6
Şema 2.9.	2-Metiltiyo-2-imidazolin ile aminlerin mikrodalga ortamında reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi.....	6
Şema 4.1.	Aminoimidazolinlerin sentezlerinin şematik gösterimi.....	32
Şema 4.2.	(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğin’in sentez şeması.....	39
Şema 4.3.	(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin’in türevlerinin (32-39) sentez şeması.....	43

ÖZET

Doktora Tezi

MİKRODALGA DESTEKLİ 2-AMİNOİMİDAZOLİNLER'İN SENTEZİ

Murat Genç
Fırat Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
2008; Sayfa:121

Bu tezde, 2-aminoimidazolinler kiral ve kiral olmayan amin bileşikleri ile 2-metilmerkapt-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür'ün nükleofilik süstitüsyon reaksiyonundan sentezlendi. Sentez, çözücülü, çözücüsüz ve basınçlı ortamlarda sıcaklık-basınç kontrollü mikrodalga cihazı kullanılarak gerçekleştirildi. İlk defa, 2-aminoimidazolinlerin mikrodalga destekli yeni bir sentezi neat şartlar altında mükemmel verimlerle başarıldı. (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür'ün sentezi hem geleneksel hemde mikrodalga destekli metodlarla gerçekleştirildi. (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin, (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür ile trietilamin'nin reaksiyonundan serbest baz olarak izole edildi. (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin'in Mannich türevleri amino metilleme reaksiyonu ile hazırlandı. Bu bileşiğin allil, benzil ve benzoil türevleri farklı halojen bileşiklerinin nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile elde edildi. Ayrıca, (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in regioselektif davranışı LC-MS tekniği kullanılarak araştırıldı. (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin'in ¹H-NMR spektrumları bazı fiziksel parametreleri hesaplamak için 223-333 K sıcaklık aralığında alındı.

Anahtar Kelimeler: 2-Aminoimidazolin, DNMR, mikrodalga, çözücüsüz sentez, regioselektif reaksiyon

ABSTRACT

PhD Thesis

MICROWAVE ASSISTED SYNTHESIS OF 2-AMINOIMIDAZOLINES

Murat Genç

Firat University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

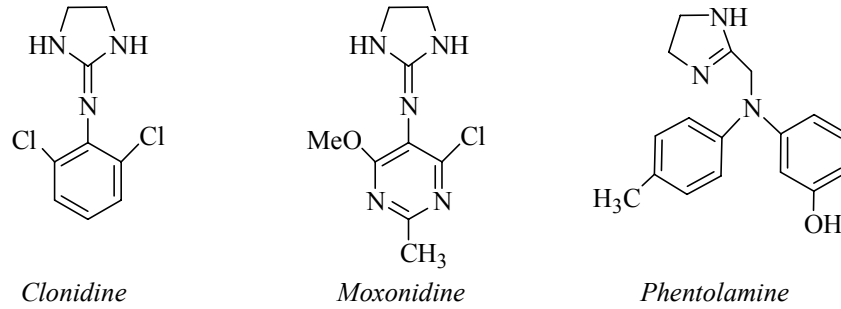
2008, Page:121

In this thesis, 2-aminoimidazolines were synthesized by the nucleophilic substitution reaction of 2-methyl mercapto-4,5-dihydroimidazole hydroiodide with chiral and achiral amine compounds. The synthesis were carried out by using temperature-pressure controlled microwave apparatus with various conditions such as, solvent, solvent-free and pressure mediums. For the first time, the new microwave-assisted synthesis of 2-aminoimidazolines has been achieved in excellent yield under neat reaction conditions. The synthesis of (1H-benzimidazole-2-yl)(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl) amine hydroiodide were carried out both conventional and microwave-assisted methods. (1H-benzimidazole-2-yl)(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl) amine was isolated as free base from the reaction (1H-Benzimidazole-2-yl)(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl) amine hydroiodide with triethylamine. The Mannich derivatives of (1H-benzimidazole-2-yl)(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl) amine were prepared with amino methylation reaction. Allyl, benzyl and benzoyl derivatives were obtained by the nucleophilic substitution reaction of various halogene compounds. The regioselective behaviour of (1H-benzimidazole-2-yl)(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl) amine was investigated by using LC-MS technique. ¹H-NMR spectra of compound (1H-Benzimidazole-2-yl)(4,5-dihydro-1H-imidazole-2-yl) amine were taken between 223-333 K temperatures to calculated some physical parameters.

Keywords: 2-Aminoimidazoline, DNMR, microwave irradiation, solvent-free synthesis, regioselective reaction.

1.GİRİŞ

Farmakolojide oldukça önemli fonksiyona sahip olan imidazolin halkası, imidazol halkasının kısmen doymuş halidir. İmidazol ve imidazolin bileşikleri tıpta ve veterinerlikte yaygın olarak kullanılan bileşiklerdir. İmidazol ve türevlerinin canlı metabolizmasında değişik görevler üstlendikleri yapılan çalışmalar sonucu ortaya konulmuştur. 2-(2,6-diklorofenil amino)-2-imidazolin'in (**Clonidine**) yüksek tansiyon hastalığının tedavisinde kullanıldığı literatürde çok yaygın bir şekilde yer almaktadır [1-5]. Ayrıca, **moxonidine** ve **phentolamine** gibi imidazol türevi bileşiklerinin merkezi sinir sistemi üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir. Bu bileşikler aynı zamanda α_1 ve α_2 adreneresepör aktiviteye sahip olup, özellikle **phentolamine** α_1 adreneresepör aktiviteye sahiptir. İmidazolin- I_2 reseptörleri insan dahil canlı beyinlerinde yaygın olarak dağıtılır. Bu reseptörler, Parkinson, Alzhemier ve Huntington gibi psikolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [4,5].



Şema 1.1. *Clonidine, moxonidine ve phentolamine nin moleküler yapıları*

İmidazol ve 2-aminoimidazolinler tıpta ve eczacılıkta yaygın olarak kullanılan önemli bir bileşik sınıfı olmasına rağmen, bu moleküllerin sentezlerindeki problem, bu alandaki sentez metodlarının yetersizliğidir.

Benzimidazol, imidazol halkasının benzo türevidir. Benzimidazol bileşikleri çok sayıda doğal maddenin (ferment, enzim, nükleik asit, alkaloid) yapısına girdiği için, bu bileşikler üzerine çok sayıda araştırma yapılmaktadır. 2-Aminobenzimidazol ve benzimidazol türevleri, antiparasitik, antifungal, antiviral, antibakteriel, antidiabetik antimikrobial antialerjik, antitümör, ve kalorimetrik anyon kemosensör etki gösterir. Ayrıca, HIV virüsüne, prostat ve akciğer kanser hücrelerine karşı aktivite gösterdiği saptanmıştır [6,7]. Bazı araştırmacılar benzimidazol bileşiklerinin antihipoksik etkiye sahip olduklarını ve vücudun akut oksijen azlığı durumunda oksijen oranını yükselttiğini belirlemişlerdir [8-20].

Organik Kimya'da mikrodalga teknolojisi 1980'li yılların ortasından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Ancak daha geniş anlamda kullanımı oldukça yavaş olmuştur. Sentez

ve teorik kimya ile bu teknik karşılaştırıldığında bu konudaki gelişmeler oldukça yavaştır. Mikrodalga tekniğinin yavaş gelişmesinde bazı faktörler etkili olmuştur. Bunlar;

- i) teknolojinin çoğaltılabilir ve denetlenebilirliği,
- ii) mikrodalga dielektrik ısıtmanın temellerinin anlaşılmasındaki düşük ilgi ve güvenli bakış açısındaki bazı eksiklikler olarak sıralanabilir.

1990'lı yılların ortasından beri Organik Kimya'da mikrodalga ile yapılan çalışmaların yer aldığı yayın sayısında önemli ölçüde artış vardır. Bu artışın sebebi, sentezlerde kullanılacak mikrodalga cihazlarının ticari olarak elde edilebilirliği ve çözücüsüz sentez tekniğinin geliştirilmesidir. Fakat bu tekniğe olan ilgi, sentezlerin değişik bir yöntemle yapılmasından ziyade, reaksiyon süresinin diğer yöntemlerden çok daha kısa olmasındandır.

Organik Kimya'da mikrodalga ile yapılan ilk sentez, ev mikrodalga fırını ve çözücü ortamında Gedye ve Giure tarafından 1986 yılında yapılmıştır [21]. Bilim adamlarının bu alandaki öncü çalışmalarından günümüze kadar çok sayıda çalışmanın yapılmış ve yayınlanmış olması, bu alandaki olağanüstü ilgiyi doğrulamaktadır. Genelde organik reaksiyonlarının çoğunda ısıtma amacıyla geleneksel ısı transfer cihazları (yağ, kum ve ısıtıcı manto vb) kullanılmaktadır. Bu ısıtma teknikleri oldukça yavaştır ve ısı artışı ya da yükseltilmesi örnek içinde yapılmaktadır. Üstelik aşırı ısıtma, ürün ve reaktiflerin bozulmasına neden olabilmektedir. Mikrodalga dielektrik ısıtmada, mikrodalga enerjisi reaksiyon düzeneğine uzaktan ve doğrudan enerji kaynağı tarafından iletilir. Mikrodalga ışını reaksiyon düzeneği boyunca geçer ve sadece reaktifleri ve çözücülerini ısıtırken, reaksiyon kabının kendisini ısıtmaz. Eğer cihaz özel olarak dizayn edilmişse sıcaklık artışı örnek boyunca baştan başa homojen olacaktır. Basınçlı sistemlerde sıcaklığı hızlı bir şekilde artırmak mümkündür ki bu çözücünün kaynama noktasının çok daha üzerinde ısıtma imkanı sağlamaktadır [22-24].

2-Aminoimidazolin bileşiklerinin sentezi için literatürde az sayıda yöntem bulunmaktadır. Bu metotlar birden fazla basamak ve kompleks çıkış maddeleri gerektirmektedir. 2-Aminoimidazolin sentezinde sıcaklık ve basınç kontrollü mikrodalga cihazının kullanıldığı ilk çalışmalar bu tezde yer almaktadır. Çalışmada yer alan bütün bileşiklerin çıkış maddesi 2-metilmerkaptö-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür olup bu bileşiğin, kiral ve kiral olmayan amin bileşikleri ve 2-aminobenzimidazol türevlerinin reaksiyonlarından geleneksel ve mikrodalga sentez metotları kullanılarak süstitüe 2-aminoimidazolin türevleri sentezlendi. Ayrıca, literatürde optikçe aktif 2-aminoimidazolinlerin sayılarının az olması ve bu konudaki eksikliğin giderilmesi amacıyla kiral 2-aminoimidazolinler farklı metotlarla ve yüksek verimle sentezlendi. Sıcaklık ve basınç kontrollü mikrodalga sentez cihazı kullanılarak geliştirilen bu

yöntemlerle reaksiyon süresi kısaltıldı ve yan ürün oluşumunun az olmasından dolayı, ürünler yüksek verimle sentezlendi.

Benzimidazol süstitüe 2-aminoimidazolinler ile ilgili literatürde çok az çalışmaya rastlanmıştır. Bu konudaki eksikliğin giderilmesi amacıyla (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğı ile farklı metodlar kullanılarak etkili ve kısa sürede sentezlenmesi için yeni metodlar geliştirildi. Elde edilen (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğindeki azot atomları üzerinden çeşitli reaktifler kullanılarak N-açıl, N-benzil ve amino metilleme reaksiyonlarıyla yeni türevleri sentezlendi. Bu türevlerin biyolojik aktivite potansiyellerinin yüksek olması bu bileşiklerin sentezinin önemini artırmıştır. Bu bileşikteki N-H fonksiyonel grubu ile alkilleme ve açilleme reaksiyonları yapıldı. Bu reaksiyonlarda reaktif oranları 1/1, 1/2 ve 1/3 olarak alınıp alkilleme ve açillemenin hangi NH üzerinde meydana geldiğı LC-MS kromatogramları kullanılarak araştırıldı.

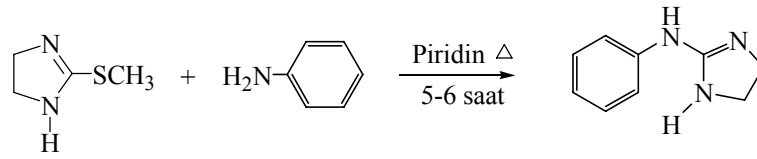
(1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin tautomerlik dengesi ve hidrojen bağı gibi bazı fiziksel özellikleri, farklı sıcaklıklarda çok sayıda NMR spektrumu alınarak, Dinamik-NMR spektroskopisi yardımıyla araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 2-Aminoimidazolinler'in Sentezi Üzerine Yapılan Literatür Çalışmaları

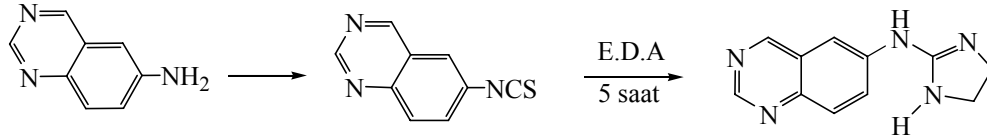
Aromatik veya alifatik aminler kullanılarak, 2-aminoimidazolin bileşiklerini sentezlemek için literatürde sınırlı sayıda yöntem bulunmaktadır. Son yıllarda bu bileşiklerin sentezinde kullanılan yöntemler aşağıda verilmiştir.

2.1.1 Piridin veya toluen ortamında 2-metiltiyo-(4,5-dihidroimidazol)'in aromatik aminlerle reaksiyonundan (reaksiyon süresi 2-6 saat, reaksiyon verimi % 15-62) [25-27];



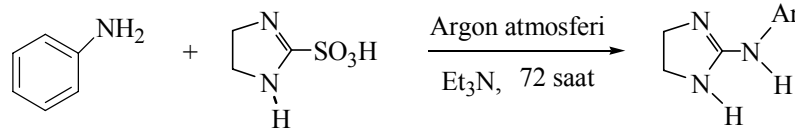
Şema 2.1. 2-metiltiyo(4,5-dihidroimidazol)'ün aromatik aminlerle reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.1.2 Aromatik aminlerden sentezlenebilen sübtitüe izotiyosiyanatların etilendiaminle (HgO veya Hg(AcO)₂ varlığında) reaksiyonundan (reaksiyon süresi 2-5 saat) [28,29];



Şema 2.2. Aril sübtitüe izotiyosiyanatların etilendiaminle (EDA) reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.1.3 Aromatik aminlerin imidazolin sülfonik asid ile reaksiyonundan (reaksiyon süresi 24-72 saat, reaksiyon verimi % 55-68) [30];



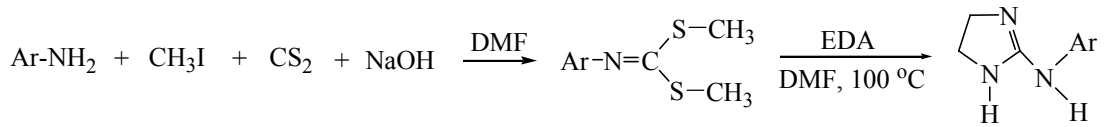
Şema 2.3. Aromatik aminlerin imidazolin sülfonik asid ile reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.1.4 Süstitüe amin bileşiklerinin 2-klor-2-imidazolin ile reaksiyonundan (reaksiyon süresi 2-12 saat, reaksiyon verimi % 23-74) [1-5];



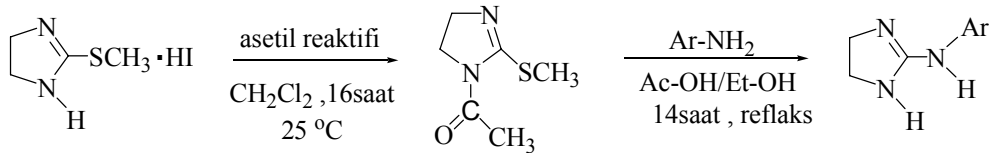
Şema 2.4. Aromatik aminlerin 2-klor-2-imidazolin ile reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.1.5 Dimetil N-arilditiyoimidokarbonatların etilendiamin ile reaksiyonundan (reaksiyon süresi 8-10 saat, reaksiyon verimi % 50-90) [31-35];



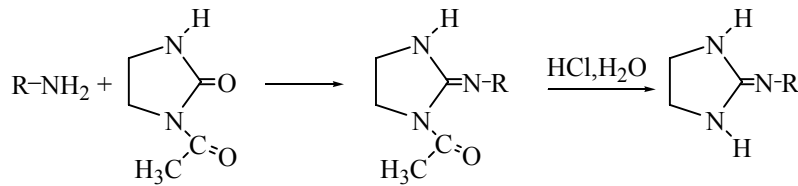
Şema2.5. Dimetil N-arilditiyoimidokarbonatların etilendiamin reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.1.6 N-asetil-2-metiltiyo-2-imidazolin ile aromatik aminlerin reaksiyonundan (reaksiyon süresi 16 saat, reaksiyon verimi % 67-81) [36];



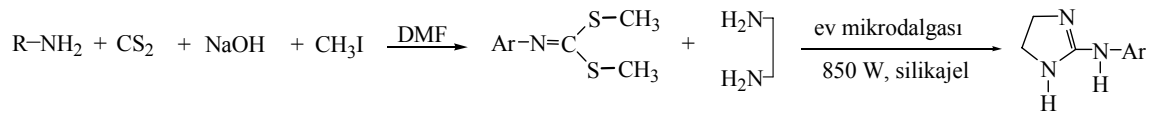
Şema 2.6. N-asetil-2-metiltiyo-2-imidazolin ile aromatik aminlerin reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.1.7 1-Asetil-imidazolidin-2-on ile aminlerin reaksiyonundan (reaksiyon süresi 3 saat, reaksiyon verimi %24-81) [37];



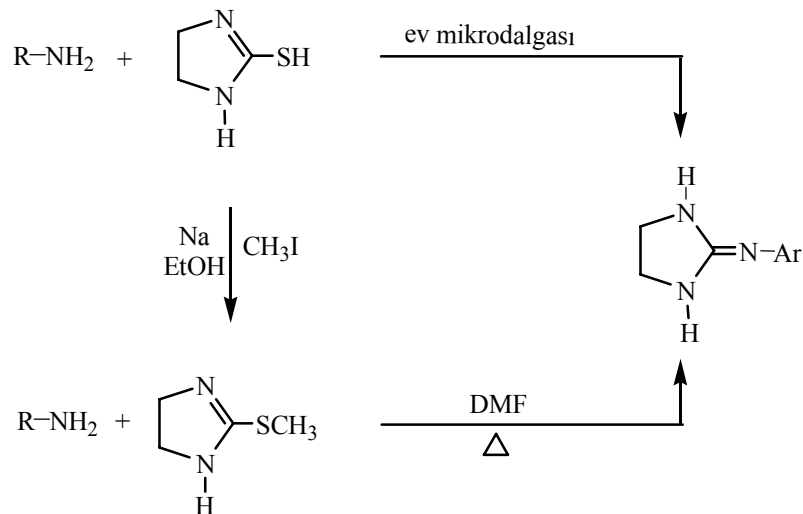
Şema 2.7. 1-Asetil-imdazolidin-2-on ile aminlerin reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.1.8 Dimetil N-arilditiyoimidokarbonatların etilendiamin ile mikrodalga ortamında etkileşiminden (reaksiyon süresi 3,5-4,5 dakika, reaksiyon verimi % 68-91) [38];



Şema 2.8. Dimetil N-arilditiyoimidokarbonatların etilen diamin ile mikrodalga ortamında reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.1.9. 2-metiltiyo-2-imidazolin ile aminlerin mikrodalga ortamında etkileşiminden (reaksiyon süresi 9,5-14 dakika, reaksiyon verimi % 67-79) [39];

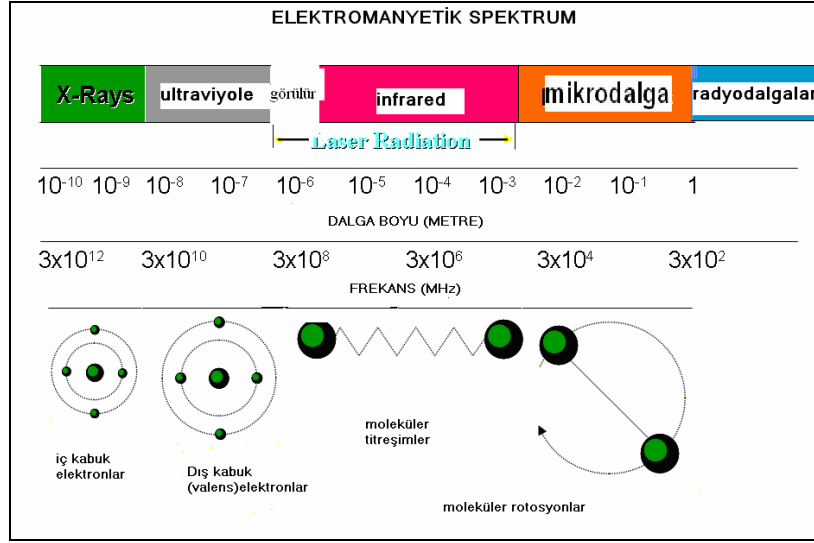


Şema 2.9. 2-Metiltiyo-2-imidazolin ile aminlerin mikrodalga ortamında reaksiyonundan 2-aminoimidazolin sentezi

2.2 Organik Sentezde Mikrodalga Kullanımı

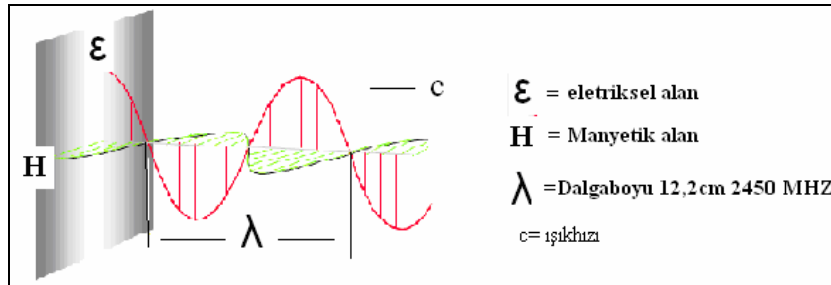
2.2.1 Mikrodalga Işımlar Hakkında Genel Bilgi

Elektromagnetik spektrumda mikrodalga (MW) bölgesi IR ve radyo dalgaları arasında yer alır.



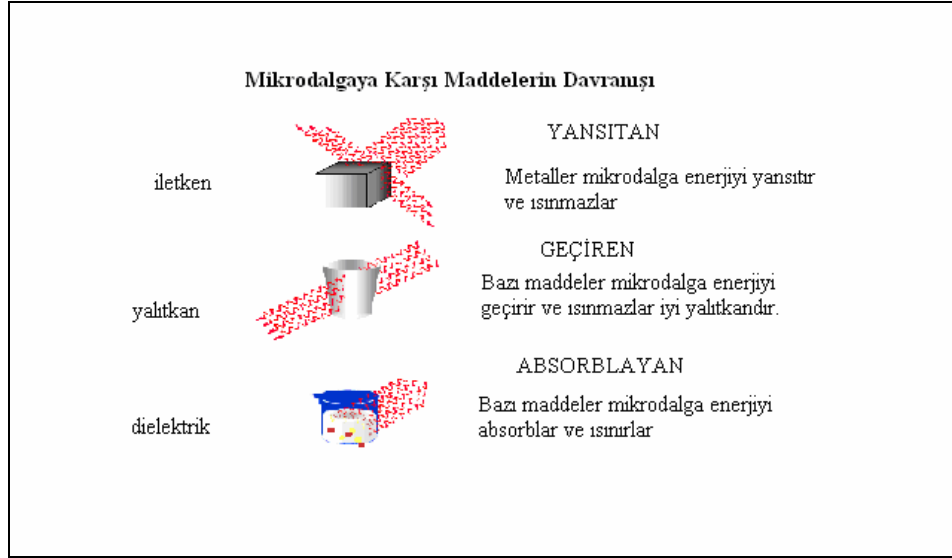
Şekil 2.1. Elektromanyetik spektrum.

Mikrodalgalar 1mm-1m dalga boyuna sahiptir ki bu dalga boyları 0,3-300 GHz frekansına karşılık gelmektedir [40]. Telekomünikasyon ve mikrodalga radar cihazları bu bölgedeki band frekanslarını kapsamaktadır. Genelde endüstri ve evlerde ısıtma amaçlı kullanılan mikrodalga cihazlarında, girişimlerden kaçınmak için dalga boyu 12,2 cm olan mikrodalgalar kullanılır. Bu dalga boyuna karşılık gelen frekans 2,450 (+/- 0,050) GHz dir [22-24].



Şekil 2.2. Elektromanyetik dalga

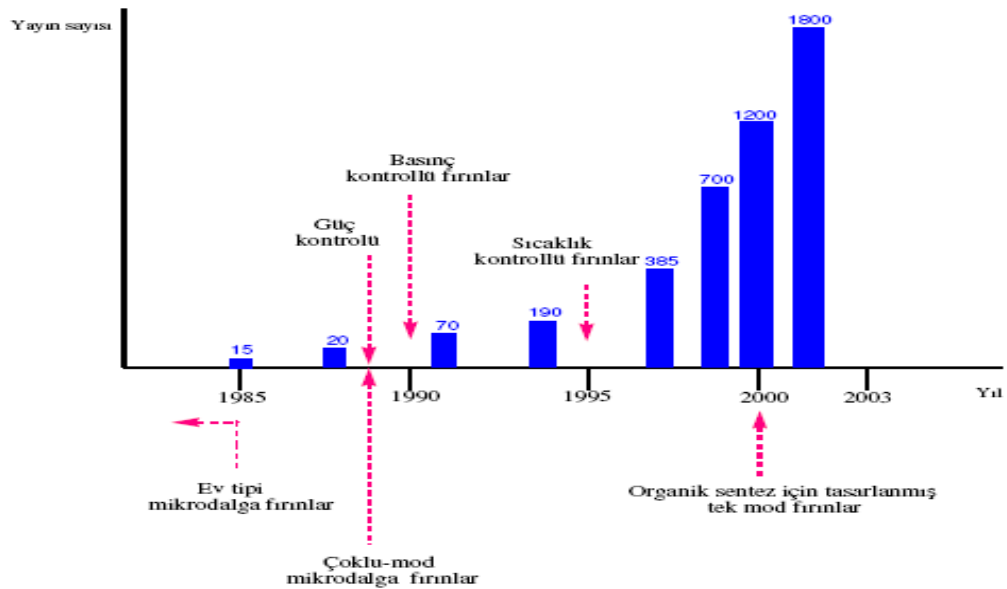
Mikrodalga ışınlarına karşı maddelerin davranışı farklıdır. Pek çok plastik türü, cam ya da seramik madde mikrodalga ışınlarını absorplamazken metaller mikrodalga ışınları yansıtır. Su, yağ ve şeker gibi moleküller ise mikrodalga ışınları absorplar.



Şekil 2.3. Mikrodalga ışınlar ile maddelerin etkileşimi

2.2.2. Kimyasal Sentezde Kullanılan Mikrodalga Cihazları

Mikrodalga ile organik sentezde ilk deneylerin çoğu ev tipi mikrodalga fırınlarda yapılmasına rağmen, şimdi sentez amaçlı tasarlanmış cihazlar kullanılmaktadır. Günümüzde mikrodalga cihazların çoğunda magnetik karıştırıcı, fiber-optik kablolar ile reaksiyon karışımının doğrudan sıcaklık kontrolü, mikrodalga güç verimini düzenleyici ve sıcaklık/basınç kontrolü sağlayan donanımlar bulunmaktadır [43]. Cihaz gelişimine paralel olarak mikrodalga ile organik sentezde yapılan yayınların artışı **Şekil 2.4’de** görülmektedir [44,45].

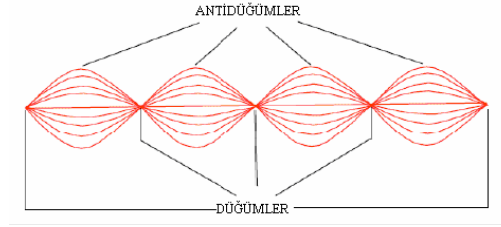


Şekil 2.4. Cihaz gelişimine paralel olarak mikrodalga ile organik sentezde yapılan yayınların sayısı

Günümüzde mikrodalga cihaz tasarımı açısından iki farklı yaklaşım vardı; Tek-mod ve çoklu-mod mikrodalga cihazları. Çoklu-mod olarak adlandırılan cihazlarda mikrodalga kaviteye girdiğinde duvarlardan yansır ve tipik olarak geniş kaviteli sistemlerde bu özellik kullanılır. Bu sistemlerde bir karıştırıcı ile ışınlar yansıtılarak mümkün olduğunca homojen dağıtılır. Tek-mod sistemlerde ise elektromagnetik dalga, ışın kaynağından sabit bir uzaklığa konulan reaksiyon kabına dalga kılavuzu yoluyla gönderilir [43].

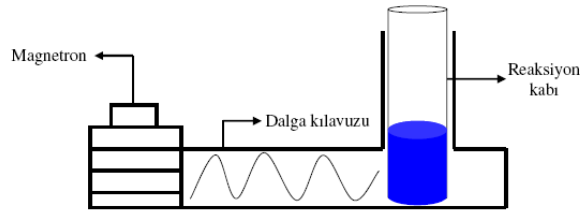
2.2.2.1. Tek-mod mikrodalga cihazı

Tek-mod mikrodalga cihazının en önemli özelliği içerisinde sabit duran bir dalga deseninin oluşmasıdır. Sabit duran dalga deseni aynı genişliğe sahip farklı yönlerde titreşen alanın engellenmesiyle gerçekleştirilir [45,46].



Şekil 2.5 Durağan dalga deseni

Bu dalga deseni mikrodalga enerji yoğunluğunun sıfır olduğu düğümler ve mikrodalga enerjinin en büyük olduğu anti düğümlerden oluşur [44]. Mikrodalga enerji, anti düğümlerde en büyük olduğundan, mikrodalga ışınlamaya maruz bırakılacak maddenin (çözücü karışımı, reaktifler) magnetrondan uzaklığı iyi ayarlanmalı ve cihaz madde anti düğümlerle etkileşecek şekilde tasarlanmalıdır.



Şekil 2.6 Tek-mod mikrodalga sistemi



(a)



(b)

Şekil 2.7. (a) Kapalı basınç ve (b) atmosferik şartlar şartlarına göre sentez amaçlı üretilen tek-mod mikrodalga cihazı (CEM Discover Labmate tek-mod mikrodalga fırın) [40,42].

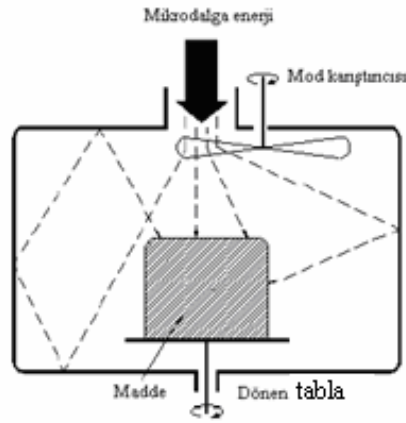
Tek-mod mikrodalga cihazları'nın bazı avantajları vardır:

- homojen enerji dağılımı sağlaması,
- yüksek güç yoğunluğu sağlayarak hızlı ısıtma sağlaması,
- küçük miktarlarla çalışma olanağı sağlaması,
- parametrelerin kontrolü (sıcaklık ve basınç) ve tekrarlanabilirlik şeklinde sıralanabilir.

Avantajlarının yanı sıra tek-mod mikrodalga cihazlarının dezavantajları da bulunmaktadır. Madde miktarı için hassastır ve küçük miktarlarla sınırlıdır. Bir defada sadece bir reaksiyon kabı ışınlara maruz bırakılabilir.

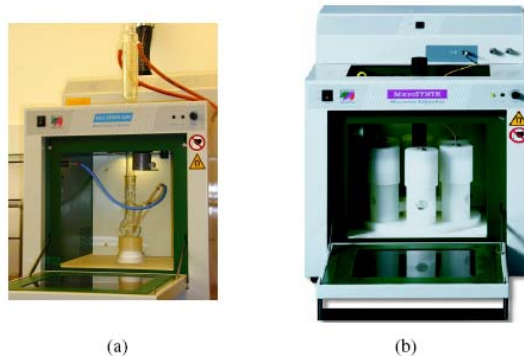
2.2.2.2. Çoklu-mod mikrodalga cihazı

Işın dağılımının düzensiz olduğu mikrodalga sistemleri çoklu-mod mikrodalga cihazı olarak adlandırılır. Bir çoklu-mod mikrodalga cihazında amaç, mümkün olduğu kadar ışın kaosu üretmektir. Oluşan bu kaos ne kadar büyük olursa mikrodalga ışın dağılımı okadar yüksek olur ve cihaz içinde ısıtma etkisine maruz kalan bölge sayısı o derece artar. Şekil 2.8 de bir çoklu-mod mikrodalga sistemi görülmektedir [42,44].



Şekil 2.8. Çoklu-mod mikrodalga sistemi [44]

Tek-mod mikrodalga cihazlarının aksine çoklu-mod mikrodalga cihazları ile aynı anda birden fazla reaksiyon kabı mikrodalga ışınlarla etkileştirilebilir. Gerektiğinde çoklu-mod sistemlerinde büyük miktarlarla çalışılabilir. Bu sistemlerde ısınan madde etrafında yayılan ısımanın kontrol edilememesi, düzensiz mikrodalga alan dağılımının sonucunda sıcak ve soğuk noktaların oluşumu dezavantaj oluşturmaktadır [40]. Kontrol ve tekrarlanabilirlikteki sorunlar sebebiyle çoklu-mod mikrodalga sistemleri daha çok analitik uygulamalar için kullanılmaktadır.



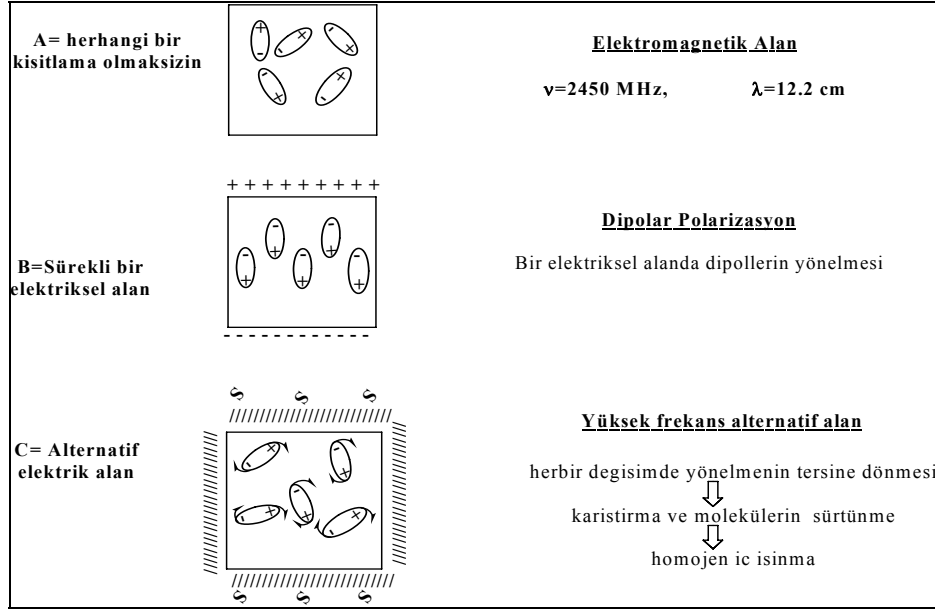
Şekil 2.9. (a) Atmosferik şartlarda çalışmak üzere üretilmiş çoklu-mod mikrodalga cihazı (b) Paralel sentez sistemi [47].

2.2.3 Mikrodalga Işınlama (MWI) Sonuçları

Organik sentezde kullanılan MW, elektromagnetik spektrumda 12.2 cm (=2450 MHz) uzunluğundaki dalga boyundan oluşur. Bu frekans endüstri, tıp ev ya da bilimsel çalışmalar için tahsis edilmiştir. Planck yasasına göre mikrodalga-madde etkileşiminde bu frekansa karşılık gelen enerji değeri yaklaşık 0,3 cal/mol'dür. Bu değer büyüklük olarak moleküllerin uyarılması için yeterli değildir ve ihmal edilebilir bir katkıya neden olur. MWI bu yüzden sadece polar sistemler için anlamlı bir madde-dalga boyu etkileşimine yol açar. Dalga boyuyla iyi bir uyuma

sahip olması için, maddenin içine MW'nın derinlere etki etmesi desimetre büyüklüğünde olmalıdır.

MW maruz kalan maddelerin ısınması, madde-dalga etkileşiminden kaynaklanır. Bu durum elektromagnetik dalganın enerji kapsamının sadece bir bölümünün ısıya dönüşümünden kaynaklanır [22-24].

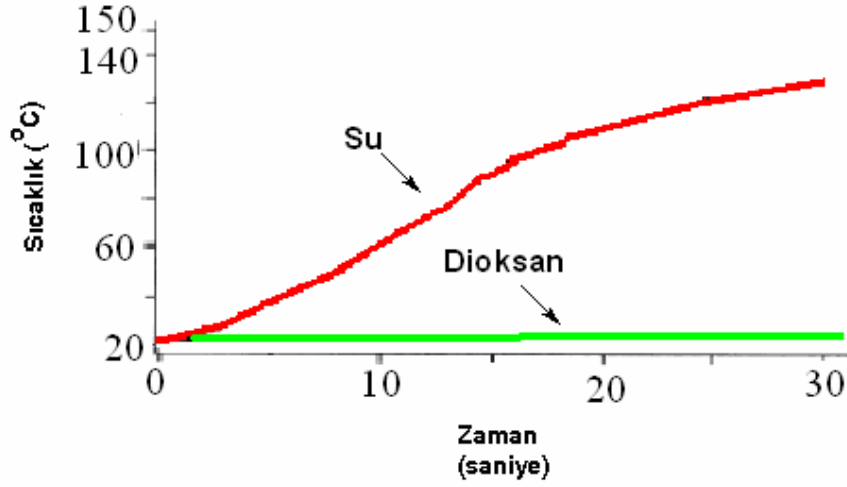


Şekil 2.10. Mikrodalga ile ısıtmanın şematik gösterimi

Polar moleküller elektriksel bir alan boyunca yönlenebilirler (Dipolar polarizasyon). Bunun yokluğunda dipoller rastgele yönlendirilir ve moleküller sadece Brown hareketleri yaparlar. Sürekli bir elektrik alanında bütün dipoller aynı yönde sıralanırlar. Alternatif bir elektrik alanının varlığında ise moleküller o alanla benzer şekilde yönelmek için hareket ederler (Şekil 2.10.) [22].

2.2.4 Mikrodalga Isıtmanın Teorisi

Dioksan ve su içeren iki farklı örnek mikrodalga cihazında, sabit enerji ve sabit bir sürede ısıtılırsa son sıcaklık suda daha yüksektir.



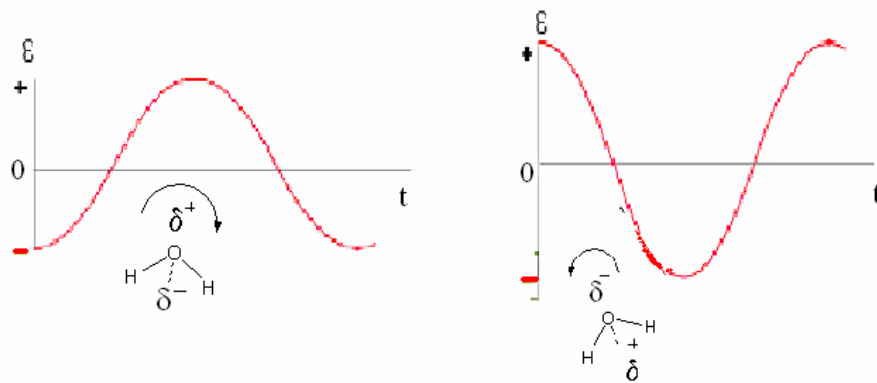
Şekil 2.11. Dioksan ve suyun 150W mikrodalga cihazındaki sıcaklık değişimi. (Üsteki eğri su, alttaki eğri dioksan'ı göstermektedir)

Bu olayın sebebini anlamak için mikrodalga dielektrik ısıtmanın mekanizmasını anlamak gerekir. Elektromagnetik spektrumun tamamında olduğu gibi, mikrodalga spektrum da elektrik alan bileşeni ve magnetik alan bileşeni olmak üzere iki bileşenden oluşmuştur. Elektrik alan dielektrik ısıtma için sorumlu olan bu iki önemli mekanizma tarafından etkilenir [22-24].

2.2.4.1 Dipolar polarizasyon mekanizması [22-24]

Elektrik alan bileşeninin matrisle etkileşmelerinden birisi dipolar polarizasyon mekanizması olarak isimlendirilir. Bir madde ısı üretmek için mikrodalga ile etkileştirildiğinde, su molekülünde olduğu gibi, bir dipol momente sahip olmalıdır. Bir dipol dış elektriksel alana karşı hassas ve duyarlıdır ve dönerek elektriksel alanla kendisini aynı hizada tutmaya çalışır. Bu dönme için gerekli enerji elektrik alan tarafından sağlanır.

Mikrodalga Elektriksel Alanla Su Molekülünün Etkileşimi

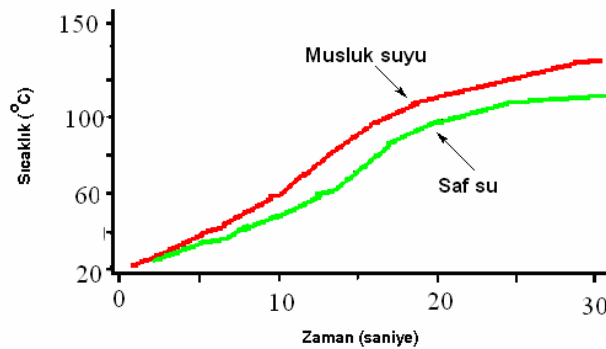


Şekil 2.12. Dipolar molekül salınım yapan elektriksel alanla aynı yöne yönelmeye çalışmaktadır.

Bu dönme için gerekli enerji uygulanan alan tarafından sağlanır. Gazlarda moleküller birbirinden oldukça uzaktadır. Uygulanan alanla gaz moleküllerinin düzenlenmesi bu yüzden hızlıdır; oysa sıvı moleküllerde ani düzenlenmeler diğer moleküllerin varlığından dolayı engellenir. Uygulanan elektrik alanla bir sıvı molekülünün düzenlenmesi sıvının viskozitesi ve farklı frekanslarla değişecektir. Düşük frekansta ısınlama altında molekül, salınım yapan alanla aynı fazda dönecektir. Bu tür bir davranış nedeniyle molekül enerji kazanacaktır, fakat aşırı ısıtma etkisinin bu enerji kazanımına etkisi çok küçüktür. Alternatif olarak yüksek frekanslı elektriksel alan altında dipoller salınım yapan alana cevap vermeye yetecek kadar zamanı yoktur. Bu nedenle yüksek frekanslı elektriksel alan, molekülde bir harekete sebep olmadığından enerji transferi meydana gelmez ve ısı oluşmaz. Eğer uygulanan alan mikrodalga radyasyon bölgesinde ise yine de bu iki uç arasında bir olay oluşur. Mikrodalga radyasyon bölgesinde dipoller, değişen elektrik alanına karşılık vermek için yeteri kadar zamana sahip olurlar ve bu yüzden dönerler. Frekans yine de alanı tam olarak takip edecek dönüş için yeteri kadar yüksek değildir. Bu yüzden dipol elektrik alanla kendisini aynı düzene sokmak için yeniden yönlendirmek suretiyle alan değişir ve dipolün yönlendirmesiyle elektrik alanın yönlendirmesi arasında bir faz farkı oluşur. Bu faz farkı moleküler sürtünme ve çarpışma vasıtasıyla enerjinin kaybolmasına ve dielektrik ısının yükselmesine neden olur. Böylece, daha önce verilen su-dioksan örneğinde, büyük bir dipole sahip olan su kolaylıkla ısınırken, dioksanın (dioksan'ın dipol karakteri dielektrik ısıtma için yeterli değildir) neden ısınmadığını net bir şekilde ortaya koyar. Benzer olarak bu niçin gazların mikrodalga ile ısıtılamayacağını da açıklamaktadır. Dönen iki gaz molekülü arasındaki mesafe elektrik alanı mükemmel şekilde izleyebilmek için yeteri kadar uzundur. Bu durumda faz farkı oluşmayacak ve gaz moleküllerinin mikrodalga ile dielektrik ısıtılması mümkün olmayacaktır.

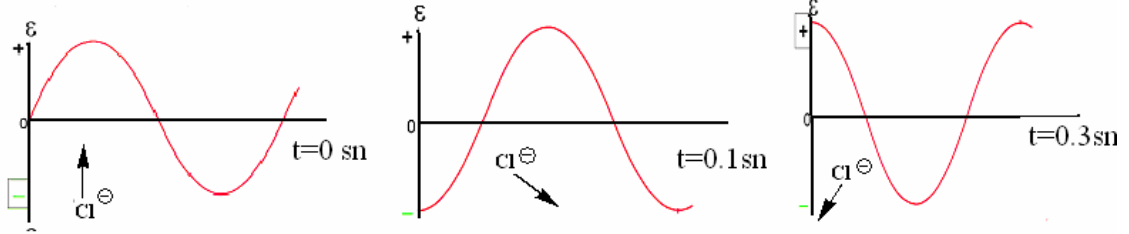
2.2.4.2 İletkenlik mekanizması [22-24]

Musluk suyu ve saf su içeren iki örnek eğer sırasıyla ayrı ayrı aynı mikrodalga cihazında sabit bir radyasyonda, sabit bir sürede ısıtıldıklarında son sıcaklık musluk suyunda daha fazla olacaktır.



Şekil 2.13. Musluk suyu ve destile suyun 150W Mikrodalga'da sıcaklık artışı. (Üsteki eğri musluk suyunu, alttaki eğri saf suyu göstermektedir.)

Bu olay, elektrik alan bileşeninin maddeyle olan ikinci büyük etkileşiminden dolayıdır. Etkileşimin bu türü iletkenlik mekanizması olarak bilinmektedir. Bu mekanizma şu şekilde açıklanabilir: İyonları içeren veya hidrojen bağlı kümeyle izole edilmiş iyon içeren bir çözelti, bu örnekte iyonlar, elektriksel alanın etkisi altında çözeltiye doğru hareket edecek, artan çarpışma oranından dolayı enerji harcanacak ve kinetik enerji ısı enerjisine dönüştürülecektir.



Şekil 2.14 Suda Klor iyonlarının mikrodalga elektriksel alanla etkileşimi

Isı üretme kapasitesi bakımından bir karşılaştırma yapıldığında iletkenlik mekanizması, dipolar mekanizmadan daha etkilidir. Yukarıda verilen örnekte, saf suyun ısınmasından sadece dipolar mekanizma sorumluyken, musluk suyunun ısınmasında hem dipolar ısınma hem de iletkenlik mekanizmasıyla oluşan ısı sorumludur. Bu yüzden musluk suyu saf sudan daha fazla ısınmaktadır.

2.2.5. Mikrodalga Ortamında Organik Çözücüler ve Kayıp Açısı [40-42]

Mikrodalga ısıma ile çözücülerin etkileşimi karşılaştırıldığında iki önemli faktör göze çarpmaktadır.

- (i) çözücünün mikrodalga enerjiyi soğurma (absorplama) yeteneği
- (ii) çözücünün soğurduğu (absorbladığı) enerjiyi ısıya dönüştürme yeteneği.

Mikrodalga ısıtma ile bir çözücünün etkileşimi çok karmaşıktır. Ayrıca bu etkileşim çözücünün dielektrik özelliklerine (dielektrik özellikler çözücünün sıcaklığına ve uygulanan alanın frekansına bağlıdır) bağlı olmanın yanı sıra çözücünün viskozitesine de bağlıdır. Farklı çözücülerin karşılaştırılması için en iyi yöntem çözücülerin kayıp tanjant değerlerinin karşılaştırılmasıdır. Kayıp tanjant ($\tan \delta$), kayıp açısının tanjantı olarak tanımlanmaktadır. Formülde ϵ' çözücünün dielektrik sabitini, ϵ'' ise (kayıp faktörü) soğurulmuş (absorblanmış) enerjiyi ısıya dönüştürme etkinliğini ifade eder. Bazı çözücülerin kayıp tanjant değerleri ve dielektrik sabitleri **Tablo 2.1**'de verilmiştir.

$$\tan \delta = \frac{\epsilon''}{\epsilon'} \quad (2.1)$$

Kayıp tanjant maddenin (çözücünün) bir özelliğini temsil etmektedir ve yüksek kayıp tanjantına sahip madde mikrodalga cihazında iyi ısınan, düşük kayıp tanjantına sahip madde ise

az ısınan madde şeklinde ifade edilir. Aseton ve etanol'un dielektrik sabitleri **Tablo 2.1.**'de görüldüğü üzere birbirine yakındır. Fakat etanol daha büyük kayıp tanjantına sahip olmasından dolayı mikrodalga ışınları ile daha iyi etkileşir ve sonuçta etanol de sıcaklık artışı daha hızlıdır.

Tablo 2.1. Organik sentezle ilgili bazı çözücüler için kayıp açısı (tanjant) değerleri ve dielektrik sabitleri
^a dielektrik sabiti ϵ_s , bağıl olarak statik elektriksel alanın etkisi altında ve oda sıcaklığında ϵ' eşittir, ^b değerler oda sıcaklığında ve 2,45 GHz de belirlenmiştir [40].

Çözücü	Dielektrik Sabiti (ϵ_s) ^a	Kayıp Açısı (tan δ) ^b
Hekzan	1,9	-
Benzen	2,3	-
Karbon Tetraklorür	2,2	-
Kloroform	4,8	-
Asetik Asit	6,1	0,091
Etil Asetat	6,2	0,174
THF	7,6	0,059
Metilen Klorür	9,1	0,047
Aseton	20,6	0,042
Etanol	24,6	0,054
Metanol	32,7	0,941
Asetonitril	36	0,659
Dimetilformamid	36,7	0,062
DMSO	47	0,161
Formik Asit	0,722	58
Su	80,4	0,123

2.2.6 Mikrodalga Niçin Kimyasal Reaksiyonları Hızlandırır? [22]

1986 yılında mikrodalga destekli organik sentez kullanılmaya başlandığından beri ana tartışma konusu *sentezin sonuçlarını neyin değiştirdiği* üzerinde yoğunlaşmıştır. Sentez sonuçlarının değişimi mikrodalga tarafından oluşturulan ısıya bir etkisi mi ya da mikrodalga ısıtma için özel bir etki midir? Bu ayrımı yapabilmek için spesifik mikrodalga etkisi tanımlanmıştır. Mikrodalga destekli organik sentezlerde mikrodalga kullanımının esas amacı reaksiyon süresini kısaltmasıdır. Reaksiyon hızı, Arrhenius eşitliği ile tanımlanabilir.

$$K = A e^{-\Delta G / RT} \quad (2.2)$$

Bu eşitlik göz önüne alındığında reaksiyon hızını artırmanın iki yolu vardır. Bunlardan birincisi **A** faktörüdür. Bu faktör, molekülün hareket yeteneğini tanımlar ve reaksiyon ara

yüzeyinde moleküllerin titreşim frekanslarıyla ilgili bir parametredir. Mikrodalga radyasyonu üstel ifadede, özellikle ΔG 'de değişikliğe neden olmaktadır.

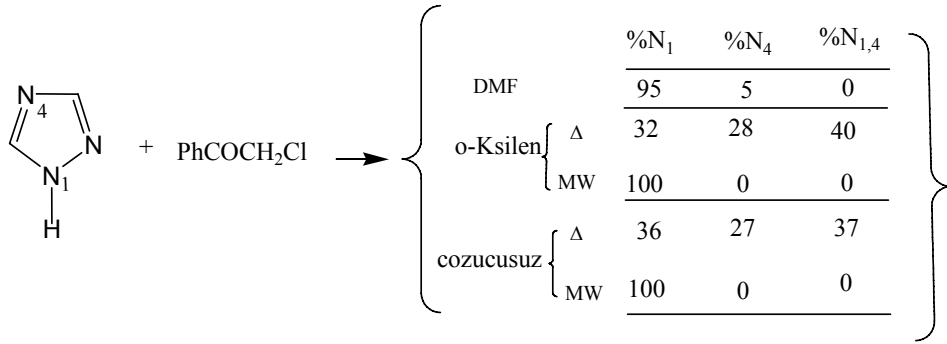
Pek çok örnekte, spesifik MW etkisi termal etkiye bir katkı yapmaktadır. MW ısıtması çok hızlıdır ve diğer ısıtma teknikleriyle kolaylıkla ulaşılamayacak yüksek ısı profiline sahiptir. Bu nedenle mikrodalga kullanılarak gerçekleştirilen organik sentezlerin sonuçları son sıcaklık aynı olsa bile klasik yöntemlerle sentezlerin sonuçlarından farklıdır. [22-24].

Benzer olarak reaksiyonlar ev mikrodalga fırınlarında çözücü ortamında gerçekleştirildiğinde beklenenden çok daha yüksek sıcaklıkla sonuçlanabilir. Bu etkiler bazen beklenmeyen sonuçların artmasına neden olacaktır. Ek olarak mikrodalga destekli organik sentez gerçekleştirildiğinde, sıcaklık ölçümündeki doğruluk kontrol edilemez gibi gözükmemektedir. Sıcaklık ölçümündeki bu hatalar evlerde kullanılan mikrodalga fırınlarda, katı bir destek üzerinde veya küçük deney kaplarında (bunlarda sıcaklığı doğru olarak ölçmek çok zordur) reaksiyon yapıldığında sıklıkla meydana gelir. Spesifik mikrodalga etkisi var olsa bile, etkisi daha önceki yayınlarda belirtilenden daha azdır [22].

MİKRODALGA TARAFINDAN ORGANİK REAKSİYONLARIN HIZLANDIRILMASI		
Madde-dalga etkileşimi	$\nu=2450$ MHz	$\lambda=12.2$ cm
TERMAL ETKİ		TERMAL OLMAYAN ETKİ
Dipolar polarizasyon	(sıvılar)	Aktivasyon parametrelerindeki değişme
Yüklü alan polarizasyonu	(katılar)	
İlgi : iç ısınma		$k = A e^{-\Delta G^*/RT}$ $\Delta G^* = \Delta H^*$
* sıcaklıkta daha iyi homojenlik		
* polar moleküller için çok spesifik		* çarpışma ihtimallerinde artış
		* aktivasyon enerjisinde azalış
		* sıcak noktalar

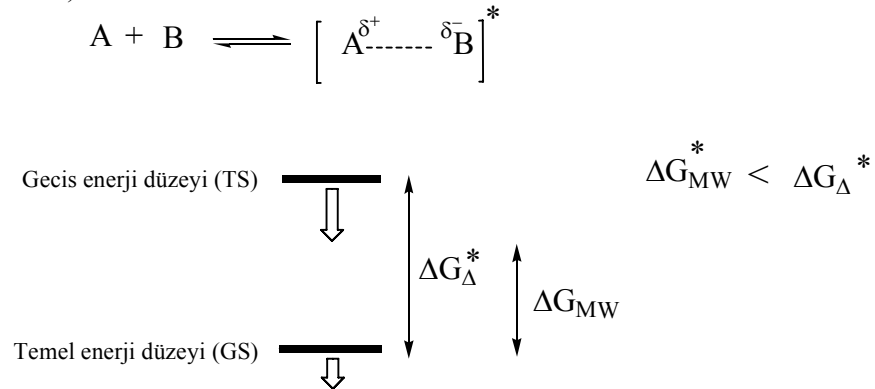
Şekil 2.15. Organik reaksiyonlarda MW etkisi'nin özeti

1,2,4-triazolün regioselektif fenil açilizasyon reaksiyonu gerçekleşirken reaksiyon N1 ve N4 atomları üzerinden gidebilir. Geleneksel ısıtma yöntemi ile bu reaksiyonda karışık ürünler oluşurken mikrodalga çözücülü ve çözücsüz yöntemlerinde ise sadece bir ürün oluşmaktadır. bu durumun aşağıda gösterilmiştir [22].



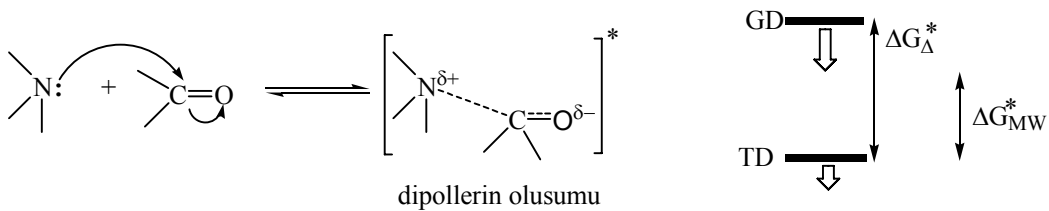
Şekil 2.16. 1,2,4-triazolün regioselektif fenil açilizasyonunun geleneksel ve MW sentez yöntemlerinin verimler açısından karşılaştırılması.

Reaksiyonun temel durumdan (ground state, GS), geçiş durumuna (transition state, TS) doğru polaritesi arttığında, polar mekanizması için mikrodalga etkisi beklenebilir. Aslında sonuç ortama ve reaksiyon mekanizmasına bağlıdır. Eğer geçiş durumunun kararlılığı temel durumunkinden daha etkiliyse, aktivasyon enerjisi düşer ve bunun sonucu olarak da reaktivite artar (**Şekil 2.17**).



Şekil 2.17. Polar mekanizmada temel durum (GS) ve geçiş durumu (TS) nun bağlı kararlılıkları

Çoğu reaksiyonlarda molekülün polaritesi temel halden geçiş haline gidilirken artar. Dipolar polarizasyon sebebiyle geçiş hali, enerjinin absorblanmasında daha uygun bir hal alır. Mikrodalgalar geçiş hali ile etkileşerek aktivasyon enerjisine (Ea) etki edebilir (**Şekil 2.18**).



Şekil 2.18. Reaksiyon mekanizmasına göre MW etkisinin teorik olarak açıklanması

2.3. Dinamik Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi (DNMR) [48]

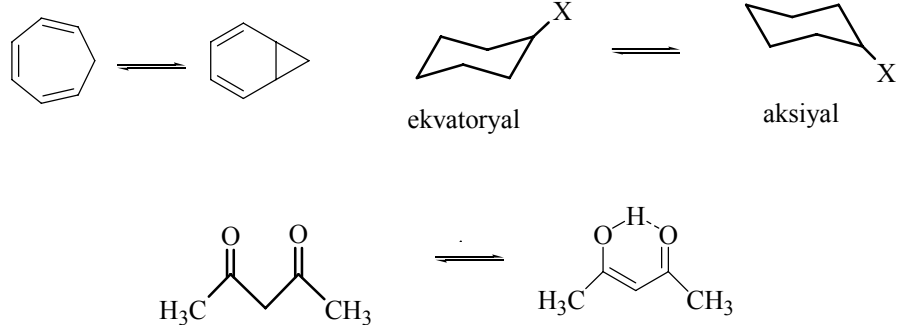
NMR spektroskopisi, yalnızca moleküllerin yapılarının incelenmesinde uygulanan bir yöntem değildir. Aynı zamanda molekül içerisinde mevcut olan dinamik dengelerin araştırılmasında, bu olayların doğrudan gözlenmesinde ve bu proseslere ait fiziksel verilerin (reaksiyon hızı, aktivasyon enerjisi vs. gibi) belirlenmesinde uygulanan bir yöntemdir. Dinamik bir proses (bağ dönmesi, halka çevrilmesi, proton tautomerisi) esnasında proton etrafında manyetik çevre değişmektedir. Bu değişim, NMR spektrumunda genel olarak kimyasal kaymada veya etkileşme sabitinde gözlenen bir değişiklik olarak ortaya çıkmaktadır. **A** ile **B** arasında var olan dinamik bir dengenin varlığını ortaya koymak için, bir sistemin NMR spektrumu farklı sıcaklıklarda kaydedilir ve spektrumda gözlenen değişimler analiz edilerek yorumlanır



Sıcaklık düşürüldüğü zaman molekül içi dinamik hareketler yavaşlarken, sıcaklık arttırıldığı zaman dinamik dengelerin hızı artar. Karşılıklı dönüşüm içinde bulunan bir sistemde, dönüşüm için gerekli serbest aktivasyon enerjisi 25 kcal.mol⁻¹ civarında ise, dengede olan **A** ve **B** molekülü, oda sıcaklığında NMR spektroskopisi aracılığıyla ayrı ayrı gözlenir. Böyle bir sistemin hızı oda sıcaklığında yaklaşık olarak 10⁻⁵ sn⁻¹ civarındadır. Bu değer, hiçbir zaman bu hızdan daha hızlı proseslerin belirlenmesinde, NMR spektroskopisinin yetersiz kaldığı anlamına gelmez. Reaksiyon hızı fazla olan dinamik dengelerin varlığı sistemin soğutulması ile belirlenir. Serbest aktivasyon enerjisi 5 kcal.mol⁻¹ civarında olan bir reaksiyon dahi kolayca aşağı sıcaklıklarda belirlenebilir. Bu aktivasyon enerjisine karşılık olan hız sabiti 10⁹ s⁻¹ civarındadır. Cihazın dinamik prosesleri belirleme özelliği, manyetik alan şiddetine de bağlıdır. Manyetik alan şiddeti yüksek olan cihazlarla, serbest aktivasyon enerjisi daha düşük prosesleri NMR aracılığı ile belirlemek mümkündür. Bu nedenle NMR spektroskopisinde bir zaman skalasından bahsetmek doğru olacaktır. NMR spektroskopisi ile her türlü dinamik prosesi belirlemek mümkün değildir. Serbest aktivasyon enerjisi çok düşük olan, başka bir deyimle dönüşüm hızı çok yüksek olan prosesleri belirlemek her zaman mümkün değildir. NMR spektroskopisinin, reaksiyon hızı ölçen diğer yöntemlere göre avantajı, moleküldeki değişimin direk olarak gözlenmesidir. Ayrıca, eşenerjili sistemlerin incelenmesi de dinamik NMR aracılığı ile mümkündür.

2.3.1. DNMR 'da Temel Teoriler

Bu teoride bir molekülün hızlı bir şekilde başka bir molekül ile dengede olduğu varsayılır. Bu denge aşağıda görüldüğü gibi elektrosiklik reaksiyon, halka inverziyonu, tautomeri vs. gibi bir prosesler olabilir.



Bu tür dengelerin varlığında, herhangi bir molekül, iki ayrı şekilde bulunmaktadır. Bu dengenin dönüşümlü ve kinetiğinin birinci derece olduğunu kabul edersek, dengeyi kısaca aşağıdaki gibi gösterebiliriz.



n_A = A molekülünün dengedeki mol oranı

n_B = B molekülünün dengedeki mol oranı

Bu denge, sağa ve sola kayabileceği gibi, tam ortada da olabilir. Dengenin yerini belirleyen prosesin serbest enerjisi ΔG dir. Bu değer,

$$n_A / n_B = e^{-\Delta G/RT} \quad (2.5)$$

ΔG : Serbest aktivasyon enerjisi, R: Gaz sabiti, T : Sıcaklık

formülü ile ifade edilir. Bu formülün geçerli olabilmesi için mol oranları toplamını

$$n_A + n_B = 1 \quad (2.6)$$

olması gerekir.

$$k = \frac{RT}{N.h} e^{-\frac{\Delta G}{RT}} \quad (2.7)$$

ΔG : Serbest aktivasyon enerjisi, N: Loschmidt sayısı, h: Planck sabiti

A'nın B'ye dönüşüm hızı k, Eyring eşitliği aracılığı ile belirlenir. Bu tür dengede olan sistemleri iki ayrı kategoride incelememiz gerekir.

- (i) yavaş dönüşümler
- (ii) hızlı dönüşümler

Eğer **A** ile **B** arasındaki dönüşüm, NMR zaman skalasına göre yavaş ise, NMR spektrumunda **A** ve **B** molekülleri için (ν_A ve ν_B) ayrı ayrı sinyal gözlenecektir. Gözlenen sinyallerin şiddeti (pik integrasyonu) doğrudan dengede bulunan **A** ve **B** moleküllerinin oranını verecektir. Buradan (2.5) aracılığı ile prosesin serbest enerji farkı kolayca belirlenir.

İki molekül arasında dönüşüm hızlı ise, **A** ve **B** moleküllerini artık ayrı ayrı gözleyemeyiz. **A** ve **B** molekülleri ortalama bir sinyal verir.

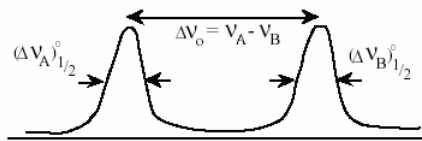


Şekil 2.19. Yüksek sıcaklıktaki hızlı dönüşüm.

Bu sinyalin kimyasal kayma değeri;

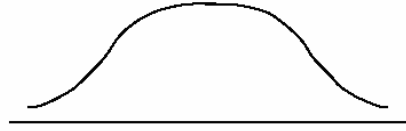
$$V_{\text{ort}} = n_A \cdot \nu_A + n_B \cdot \nu_B \quad (2.8)$$

formülü aracılığı ile belirlenir. Bu formülden faydalanarak, dengede olan bir sistemde **A** ve **B** moleküllerinin ayrı ayrı rezonans frekansları (ν_A ve ν_B) bilindiği takdirde, **A** ve **B** moleküllerinin oranları hesaplanabilir. Böylece dengenin hangi tarafa kaymış olduğu belirlenir. NMR spektrumları sıcaklık ile değişim göstermektedir. Düşük sıcaklıklarda yavaş dönüşüm meydana gelmektedir.



Şekil 2.20. Düşük sıcaklıktaki yavaş dönüşüm.

İki pikin tamamen ortadan kaybolup geniş bir pik verdiği an (sıcaklık T) **Koalens Sıcaklığı** (T_c) olarak adlandırılır.

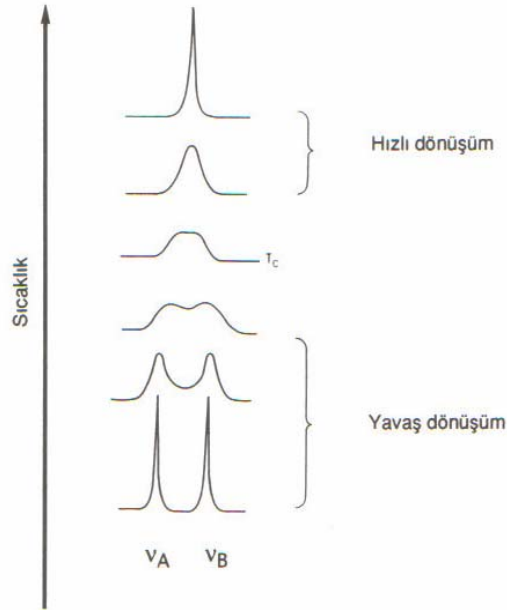


Şekil 2.21. Koalens sıcaklığındaki dönüşüm.

Şekil 2.22'de denge oluşturan iki sistemin (**A** ve **B**) NMR spektrumlarının sıcaklıkla değişimi görülmektedir. Alt spektrumlar dengenin yavaş olduğu bölgeyi, üst spektrumlar ise dengenin hızlı olduğu durumu göstermektedir. Yavaş ve hızlı dönüşüm arasında piklerin genişlediği gözlenmektedir. Bu sıcaklık için geçerli olan hız sabiti k ,

$$k_{T_c} = \frac{\pi}{\sqrt{2}}(\nu_A - \nu_B) \quad (2.9)$$

formülü ile ifade edilir. Bu formülden anlaşılacağı gibi, koalens sıcaklığında ölçülen hız sabitini etkileyen tek değişken, dengede bulunan moleküllerden **A** ile **B**'nin rezonans frekansları arasındaki farktır ($\nu_A - \nu_B$). Bu farkta manyetik alanın şiddetine bağlı olarak değiştiğinden, farklı cihazlarda incelenen sistemlerde, koalens sıcaklığı manyetik alanın şiddetine göre değişecektir.



Şekil 2.22. Dengede olan A ve B sisteminde, NMR sinyallerinin sıcaklığa bağlı olarak değişiminin şematik olarak gösterilişi.

(2.9)'dan elde edilen k_{T_c} değeri (2.7)'de yerine konulursa

$$\frac{\pi}{\sqrt{2}}(\nu_A - \nu_B) = \frac{RT}{Nh} e^{\frac{\Delta G}{RT}} \quad (2.10)$$

formülü elde edilir. Buradan serbest aktivasyon enerjisi ΔG ,

$$\Delta G = RT_c \cdot \ln \frac{RT_c \sqrt{2}}{\pi \cdot N \cdot h \cdot (\nu_A - \nu_B)} \quad (2.11)$$

formülü ile ifade edilir. Rezonans frekansları arasındaki fark Hz, koalsens sıcaklığı (T_c) Kelvin olarak alındığında serbest aktivasyon enerjisi ΔG ,

$$\Delta G = 19 \cdot 10^{-3} T_c \{ (9.97 + \log T_c - \log(\nu_A - \nu_B)) \} \quad (2.12)$$

formülü ile ifade edilir. Dönüşümün serbest aktivasyon enerjisi ΔG , (2.12) no'lu formül aracılığı ile hesaplanır. Koalsens sıcaklığında dönüşen sistemlerin belli bir yaşam süresi vardır ve bu süre,

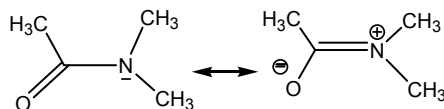
$$\tau = \frac{\sqrt{2}}{\pi \Delta \delta} \quad (2.13)$$

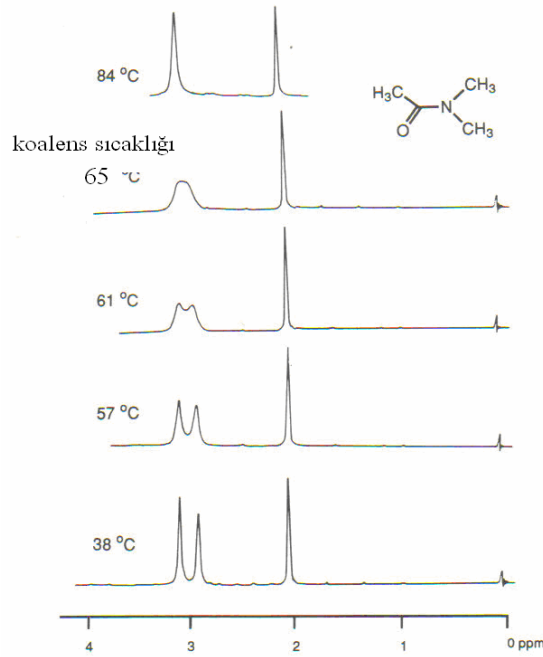
formülü ile ifade edilir. Buradan koalsens sıcaklığı için, herhangi bir dinamik proseste, **A** ile **B** arasındaki dönüşüm hız sabiti

$$k = \frac{1}{\tau} \quad (2.14)$$

şeklinde ifade edilir.

Yukarıdaki dengede bulunan sistemin karşılıklı dönüşümünü incelerken, hızlı ve yavaş dönüşüm üzerinde duruldu. Orta dönüşümlerde piklerde genişlemeler gözlenmektedir. Pik genişlemesinin spektrometrenin ayırım gücü ile hiçbir ilişkisi yoktur. N,N- Dimetilasetamidin çeşitli sıcaklıklarda alınmış 60 MHz ^1H -NMR spektrumları **Şekil 2.23.**'de verilmiştir. N,N- dimetilasetamidte bulunan C-N tek bağı, azot üzerinde bulunan serbest elektronların konjugasyonu nedeniyle kısmi çift bağ özelliği göstermektedir.



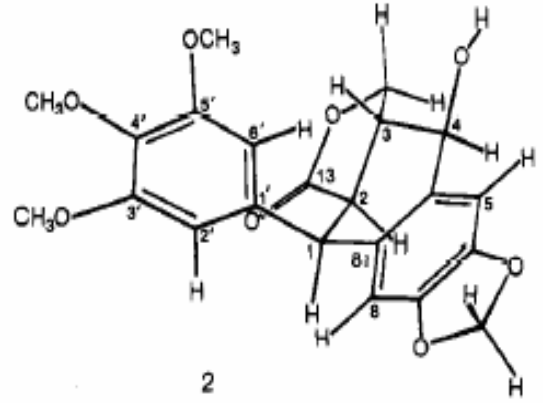
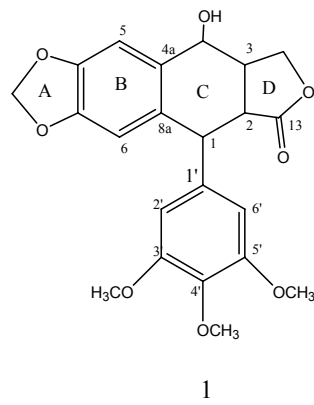


Şekil 2.23. N,N-Dimetilasetaidin farklı sıcaklıklarda alınmış 60 MHz ^1H -NMR spektrumları

Bu nedenle, C-N bağı etrafında serbest rotasyon hareketi engellenmiş olur. Sonuçta azot atomuna bağlı olan metil grupları rotasyon ile yerlerini değiştiremeyecek ve bir çift bağa bağlı metil grupları gibi davranacaklardır. Bu metil gruplarının biri, konum olarak karbonil grubuna daha yakın iken diğeri asetil metil grubuna yakındır. Azota bağlı metil grupları, sonuçta farklı kimyasal çevrelerde bulunduklarından, farklı yerlerde rezonansa gelirler. Halbuki sıcaklık arttırılınca, C-N bağının çifte bağ karakteri yavaş yavaş kaybolmakta ve tekrar ortaya çıkan serbest dönmeye dolaylı metil gruplarına ait olan sinyaller değişmekte ve belli bir sıcaklıktan sonra tekrar singlet olarak rezonans olmaktadır. Burada da serbest rotasyon hızı arttıkça önce piklerde genişlemeler gözlenmekte ve koalesans sıcaklığından sonra pikler tekrar daralmaktadır. Bu pik genişlemesinin cihazın ayırma gücü ile hiçbir ilişkisinin olmadığı, asetil metil grubuna ait olan pikte açıkça görülmektedir. Azota bağlı olan metil piklerinde sıcaklık arttıkça genişlemeler gözlenirken, asetil metil pikinde önemli bir değişiklik görülmemektedir.

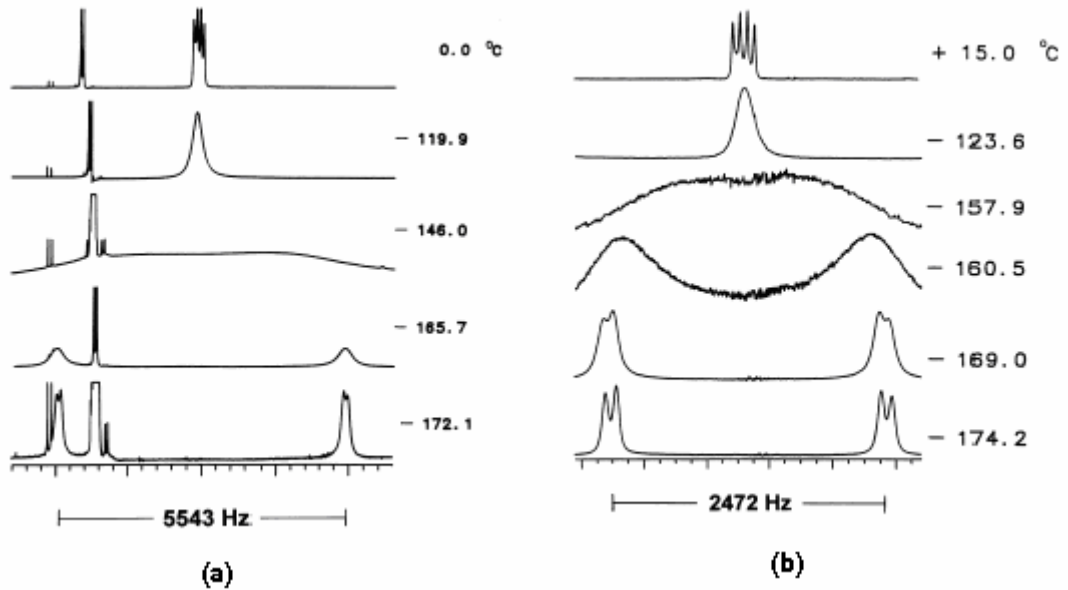
2.3.2. Dinamik NMR İle İlgili Yapılan Bazı Çalışmalar

Podofillotoksin halkası üzerinde yapılan bir çalışmada 137 K'de 2' ve 6' protonlarının bu sıcaklıkta farklı olduğu görülmüştür. Bu sıcaklıkta molekülün aldığı geometri ve bu protonların kimyasal ve manyetik çevrelerinin farklı olduğu açıkça görülmektedir [49].



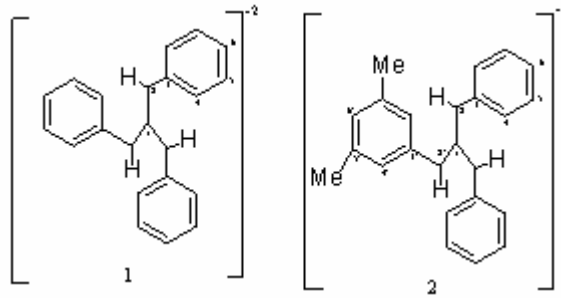
Şekil 2.24. 137 K'de *Podofillotoksin* molekülünün geometrisi

Bir başka çalışmada siklopropildifloroboran ve vinildifloroboran bileşiklerinin düşük sıcaklıklarda karbon-bor bağındaki dönme yüzünden iki farklı kimyasal kayma göstermiş ve bu bileşiklerin koalsens sıcaklığında serbest enerjileri hesaplanmıştır. Bu bileşikler için verilen NMR skalası aşağıda verilmiştir [50].



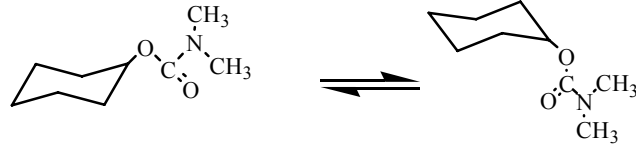
Şekil 2.25. (a) Siklopropildifloroboranın düşük sıcaklıktaki ^{19}F NMR spektrumu. (b) Vinildifloroboranın düşük ^{19}F NMR spektrumu.

Bir başka çalışmada ise, tribenzilidenmetan dianyonunun (1) ve dibenziliden-(3,5-dimetilbenziliden) metan dianyonunun (2) 185 K ile 300 K arasında NMR'leri alınıp bunların ΔG 'leri hesaplanmış ve çıkan sonuca göre metil gruplarının rezonansa ve ΔG 'ye olan etkisi incelenmiştir [51].



Şekil 2.26. 1 ve 2 dianyonlarındaki yük dağılımları.

Diğer bir çalışmada ise, sikloheksil-N,N-dimetilkarbomat ^1H ve ^{13}C dinamik NMR spektrumlarını inceleyerek, sonuçları teorik sonuçlarla karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada aksiyal ve ekvatoriyal konumların birbirinden farklılaştırılması için farklı sıcaklıklarda dinamik NMR analizi yapılmıştır[58].



Şekil 2.27. Sikloheksil-N,N-dimetilkarbomat'ın halka dönüşümü

3. MATERYAL ve METOT

3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Cam malzeme olarak, ayırma hunileri, termometreler, havan, mezürler, huniler, bütetler, erlenmayerler, beherler, bagetler, pipetler, pisetler, damlalıklar, petri kapları, süzgeç kağıtları ve küçük numune şişeleri,
- Karıştırma işlemi için magnetik karıştırıcılar,
- Soğutucu olarak tuz-buz banyosu ve ısıtma işlemleri için ısıtıcı mantolar kullanıldı.
- Tartımlar için Denver APX-200 model terazi,
- Heidolph 4001 model döner buharlaştırıcı,
- Kurutma işlemi için Nüve Ev 018 model vakumlu etüv,
- Buchi V-700 model vakum pompası,
- Erime noktası tayini için: Electrothermal IA 9100 model erime noktası tayin cihazı,
- Optikçe aktif 2-aminoimidazolinlerin çevrilme açılarının ölçümü için Perkin Elmer-341 model polarimetre kullanıldı. Ölçümler 589,6 nm (Na lambası)'de yapıldı
- ^1H ve ^{13}C -NMR spektrumları için BRUKER 300 MHz (İnönü Üniversitesi, Malatya), BRUKER 400 MHz (Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul, Dicle Üniversitesi, Diyarbakır), GEMINI VARIAN 200 MHz (Atatürk Üniversitesi, Erzurum)
- GS-MS ve LC-MS kromatogramları TÜBİTAK, Ankara Test ve Analiz Laboratuar'ından (TÜBİTAK-ATAL) alındı.
- IR spektrumları için PERKIN ELMER FT-IR Spektroskopisi
- Molekül çizimleri ve adlandırmalar için Chem Draw Ultra 7.0 programı kullanıldı.
- DNMR'daki FID sinyalleri MestRenova 5.1.0-2940 Manuel programında FT şekline dönüştürüldü.
- CEM DISCOVER LABMATE tek mod mikrodalga fırın (2450 MHz)

3.2 Kullanılan Kimyasal Maddeler

Reaktifler: Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan kimyasal maddelerin temin edildikleri yerler ve saflık dereceleri Tablo 3.1.'de verilmiştir. Bu maddeler saflaştırılmadan kullanılmıştır.

Tablo 3.1. Tez kapsamındaki bileşiklerin sentezlerinde reaktif olarak kullanılan kimyasal maddeler.

Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi	Saflık derecesi (%)
2-İmidazolidintiyon	Fluka	≥98
Metil iyodür	Fluka	≥99
Trietilamin	Merck	≥99
2-Klorbenzilamin	Fluka	≥95
4-Metilbenzilamin	Fluka	≥97
4-Metoksibenzilamin	Fluka	≥95
Benzilamin	Fluka	≥98
S(-)-1-(2-naftil)etilamin	Fluka	≥99 (enantiyomerik fazlalık)
R(+)-1-(2-naftil)etilamin	Fluka	≥99 (enantiyomerik fazlalık)
(R)-(+)- α -Etilbenzilamin	Fluka	≥99 (enantiyomerik fazlalık)
(R)-4-Kloro- α -metilbenzilamin	Fluka	≥95 (enantiyomerik fazlalık)
(S)-(-)- α -metilbenzilamin	Fluka	≥98 (enantiyomerik fazlalık)
(R)-(+)- α -metilbenzilamin	Fluka	≥98 (enantiyomerik fazlalık)
(S)-(-)- 4- Metoksi α -metilbenzilamin	Fluka	≥98 (enantiyomerik fazlalık)
(R)-(+)-4-metoksi- α -metilbenzilamin	Fluka	≥95 (enantiyomerik fazlalık)
(S)-(+)-1-Sikloheksiletilamin	Aldrich	≥98 (enantiyomerik fazlalık)
(R)-(-)-1-Sikloheksiletilamin	Aldrich	≥98 (enantiyomerik fazlalık)
2-Aminobenzimidazol	Aldrich	≥97
α,α' -Dibromo-p-ksilen	Fluka	≥98
2-Metil-piperazin	Fluka	≥98
N-etil-piperazin	Fluka	≥98
4-Metil-piperidin	Fluka	≥98
2-Metil-piperidin	Fluka	≥98
2-Klor-benzilklorür	Fluka	≥98
Tiyofen-2-karbonilklorür	Fluka	≥98
Allil bromür	Aldrich	≥98

Çözücüler:

Metanol, 1,4-dioksan, diklormetan, kloroform, tetrahidrofuran, toluen, aseton, etanol, dietileter, petrol eteri, n-hekzan, n-heptan, piridin, NMR spektrumlarının alımında CDCl_3 , DMSO-d_6 , ve D_2O gibi döteryumlu çözücüler kullanıldı.

Kurutucular:

CuCl_2 , MgCl_2 , P_2O_5 , metalik sodyum, Na_2SO_4 , MgSO_4

Saflaştırma:

Bazı reaktifler ve sentezlenen ürünler uygun çözücü ya da çözücülerden kristallendirme yoluyla, bazı ürünler çözüp çöktürme yoluyla bazıları da ince tabaka ve kolon kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı. Çalışmada kullanılan bütün çözücüler literatürde belirtildiği gibi saflaştırıldı [48].

(i) Etanol

Kurutulmuş CuCl_2 ilave edilip bir gece bekletildikten sonra metalik sodyum üzerinden damıtılarak kullanıldı.

(ii) Metanol

Kurutulmuş CuCl_2 ilave edilip bir gece bekletildikten sonra metalik sodyum üzerinden damıtılarak kullanıldı.

(iii) Aseton

Kurutulmuş MgSO_4 ilave edilip bir gece bekletildikten sonra P_2O_5 üzerinden damıtılarak kullanıldı.

Spektrumlar

^1H ve ^{13}C -NMR spektrumlarını almak için BRUKER 300 MHz (İnönü Üniversitesi, Malatya), BRUKER 400 MHz (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır), GEMINI VARIAN 200 MHz (Atatürk Üniversitesi, Erzurum) NMR cihazları kullanıldı. DNMR spektrumları için 400 MHz (Boğaziçi Üniversitesi, İstanbul) NMR cihazı kullanıldı. Infrared spektrumları PERKİN ELMER FT-IR cihazında alındı. GS-MS ve LC-MS kromatogramları ATAL-TÜBİTAK'da

alındı. Optikçe aktif bileşiklerin çevirme açıları Perkin Elmer 341 model polarimetre (Dicle Üniversitesi, Diyarbakır) kullanılarak belirlendi ve ölçümler 589,6 nm (Na lambası)'de yapıldı

Sıcaklık ve Basınç Kontrollü Mikrodalga Fırın

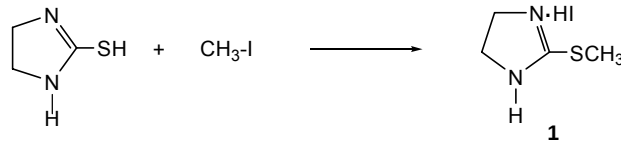
Organik sentezlerde kullanmak amacıyla özel olarak tasarlanmış DISCOVER LABMATE model, tek mod (2450 MHz) mikrodalga sentez cihazı, TÜBİTAK 105T419 no'lu projeden sağlanan maddi kaynakla (CEM, Amerika Bileşik Devletleri) alınmıştır. Cihaz, atmosfer basıncında (çözücünün kaynama noktasında), yüksek basınçta ve çözücüsüz/katı bir destek üzerinde sentez yapmaya yarayan donanım ve yazılıma da sahiptir. Cihaz kendi içinde homojen bir karışım oluşturmak amacıyla bir karıştırıcı da içermektedir. Ayrıca cihaz, sıcaklık ve basınç kontrol ünitelerine sahiptir ve bilgisayar yazılımı sayesinde, mikrodalga destekli sentezlerde kullanılan güç, sıcaklık, basınç ve süre gibi parametrelerin, reaksiyon esnasında değiştirilebilmesine ve kaydedilmesine imkân tanımaktadır.

4. DENEYSEL KISIM

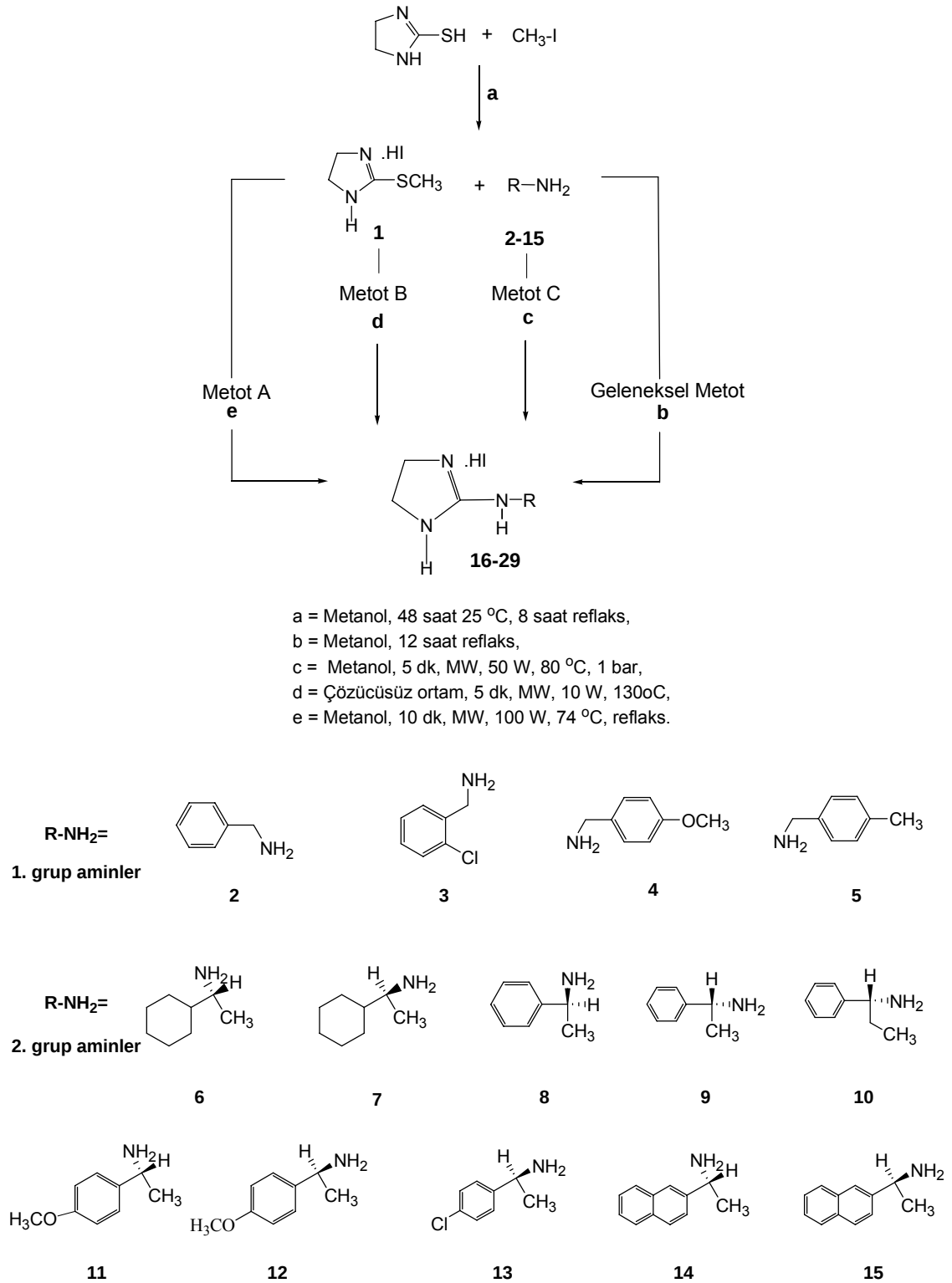
4.1. 2-Aminoimidazolinin Sentezi İçin Genel Yöntemler

2-Aminoimidazolinlerin sentezi önce geleneksel metotla, daha sonra mikrodalga destekli sentez metodları kullanılarak (çözücülü ve çözücüsüz ortamda) gerçekleştirildi. Başlangıç reaktifi olarak kullanılan 2-metilmerkpto–4,5-dihidroimidazole hidroiyodür (**Bileşik 1**) bileşiği, 2-imidazolidin tiyonun $\text{CH}_3\text{-I}$ ün reaksiyonundan sentezlendi [53, 54]. İlk yapılan test reaksiyonlarında ucuz ve miktar olarak fazla olmalarından dolayı optikçe aktif olmayan ve 1. grup olarak adlandırdığımız süstitüe amin bileşikleri (**Bileşik 2-5**) kullanıldı. Bu bileşikler kullanılarak 2-aminoimidazolinlerin sentezi 4 farklı metot kullanılarak gerçekleştirildi. Tezde örnek olarak sadece benzil amin bileşiği kullanılarak yapılan sentezlere ait şekiller parametrelerin değişimi şekil (**Şekil 4.1-3**) olarak verildi. Reaksiyon parametreleri ve yöntemler belirlendikten sonra miktar olarak daha az ve pahalı olan 2. grup olarak adlandırdığımız optikçe aktif aminler (**Bileşik 6-15**) kullanıldı. Mikrodalga ile çözücülü ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlarda hem mikrodalgayı iyi absorblamasından, hem de reaktiflerin her ikisini de iyi çözmesinden dolayı çözücü olarak metanol kullanıldı. Mikrodalga ile çözücüsüz ortamda gerçekleştirilen reaksiyonlarda ise her iki reaktif karıştırıldığı zaman mikrodalgayı iyi absorblamasından ve reaksiyon veriminin oldukça yüksek olmasından dolayı, ekstra katı destekler (silikajel, alümina, kil vs) kullanılmadı. Tüm mikrodalga sentez yöntemlerinde reaksiyon süresi İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile belirlendi. Sentezlenen bileşiklerden **16-19** nolu bileşikler etanolde, **20-27** nolu bileşikler kloroformda kristallendirilerek, **28,29** nolu bileşikleri ise İTK ve Kolon Kromatografisi kullanılarak saflaştırıldı.

4.1.1 2-Metilmerkpto–4,5-dihidroimidazol hidroiyodür' ün (1) Sentezi



0,5 mol imidazolidin-2-tiyon, 0,55 mol metil iyodür ve 250 mL susuz metanol 500 mL'lik tek ağızlı deney balonuna karıştırılarak eklendi ve iki gün oda sıcaklığında kendi haline bırakıldıktan sonra çözücünün kaynama noktasında, geri soğutucu altında 8 saat ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün çok az miktarda metanolde çözüldü, 500 mL eter kullanılarak çöktürüldü ve etanolden kristallendirildi.

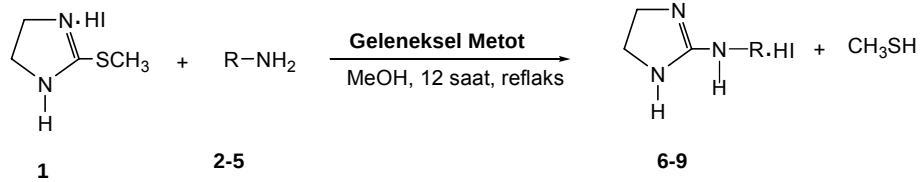


Şema 4.1. 2-Aminoimidazolinlerin sentezlerinin şematik gösterimi

4.2.1 Akiral Aminlerden (1. Grup Aminler) 2-Aminoimidazolinlerin İçin Sentez Metodları

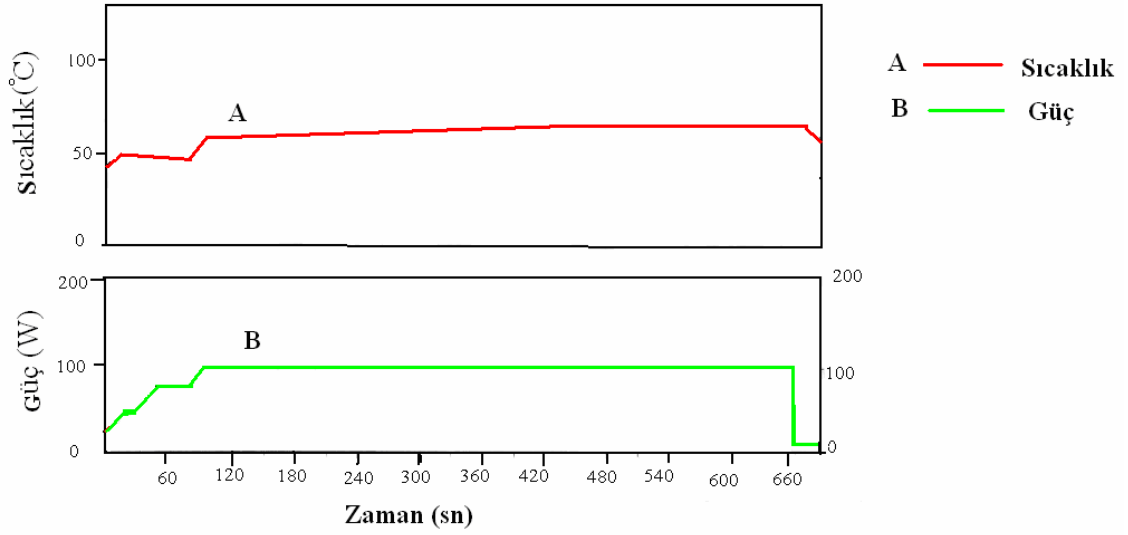
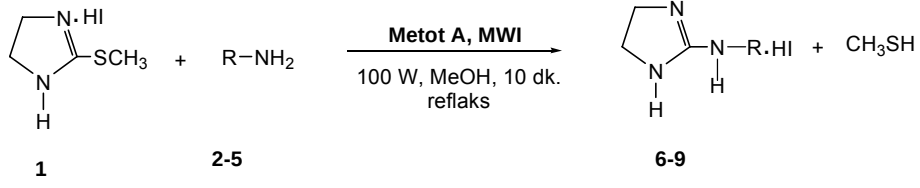
4.2.1.1. Geleneksel metot: 50 mL'lik tek ağızlı deney balonuna, 2 mmol süstitüe amin, 1 mmol 2-metilmerkpto-4,5-dihidroimidazole hidroiyodür (**1**) ve 15 mL metanol konuldu. Geri soğutucu altında 12 saat çözücünün kaynama sıcaklığında karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, metanol, döner buharlaştırıcıda çözelti viskoz sıvı elde edilinceye kadar uzaklaştırıldı. Bu viskoz sıvı 75 mL dietileter ile çöktürüldü. Çöken katı vakumda kurutuldu. Ham ürün uygun çözücüde kristallendirilerek saflaştırıldı.

UYARI: 2-Aminoimidazolinlerin sentezi esnasında zehirli CH_3SH gazı açığa çıkmaktadır. Bu gaz doygun sulu $NaOH$ çözeltisi ile tutulmalı ve daha sonra bu çözelti sodyum hipokloritle nötralleştirilmelidir [53].



4.2.1.2. Atmosfer basıncında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot A)

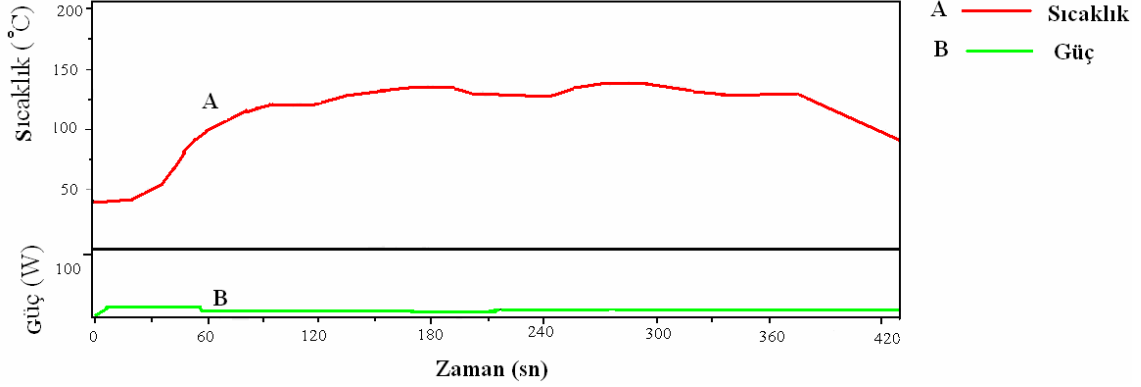
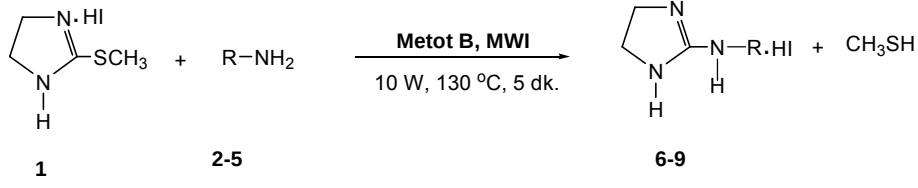
2 mmol süstitüe amin, 1 mmol 2-metilmerkpto-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür (**1**), 15 mL metanolde çözülerek 50 mL'lik tek ağızlı deney balonuna konuldu. Deney balonu mikrodalga sentez cihazına yerleştirilip geri soğutucu altında **Tablo 4.1**'deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerinin değişimi bilgisayar monitöründen, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon esnasındaki sıcaklık ve güç parametrelerinin süre ile değişimi **Şekil 4.1**'de verildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra reaksiyon karışımındaki metanol, döner buharlaştırıcı kullanılarak viskoz sıvı elde edilinceye kadar uzaklaştırıldı. Bu viskoz sıvı, 75 mL dietil eter ile çöktürüldü. Çöken katı vakumda kurutuldu. Ham ürün etanolden kristallendirilerek saflaştırıldı.



Şekil 4.1. Benzil(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür bileşiğinin **Metot A**'ya göre sentezinde güç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.

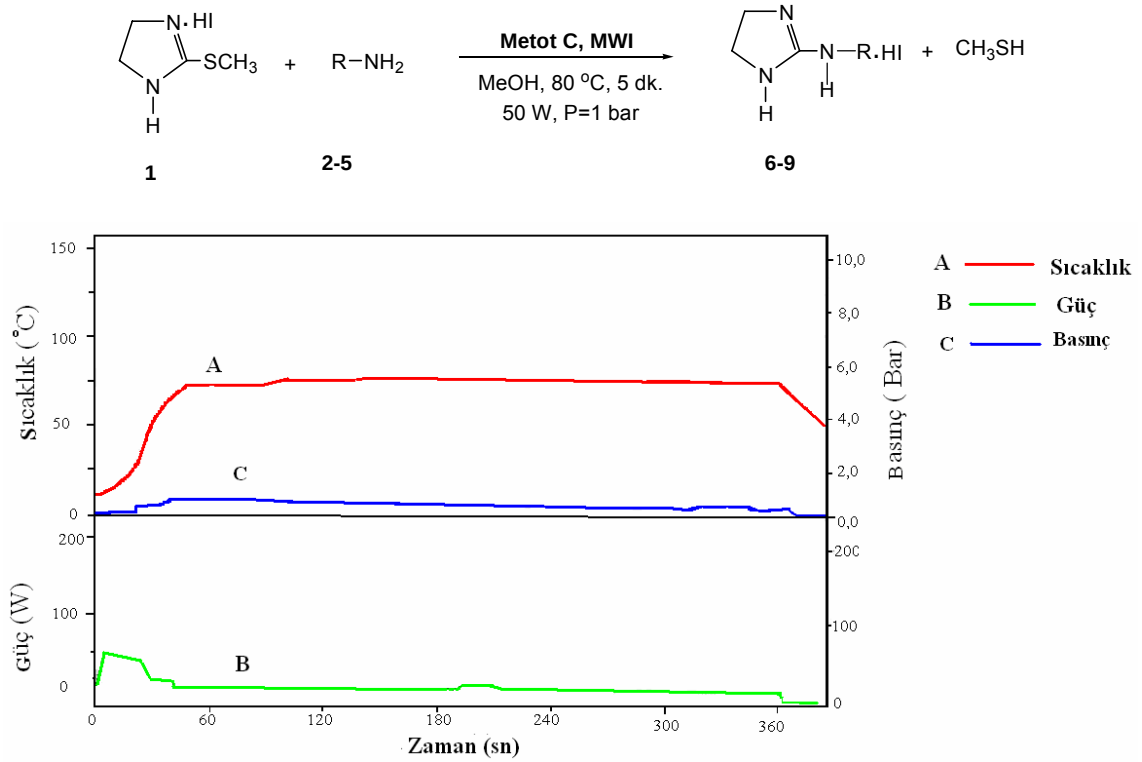
4.2.1.3 Çözücüsüz mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot B)

2 mmol süstitüe amin, 1 mmol 2-metilmerkaptö-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür 125 mL 'lık deney balonunda karıştırıldı. Deney balonu mikrodalga sentez cihazına yerleştirilip **Tablo 4.1**'deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerinin değişimi bilgisayar monitöründen, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon esnasındaki sıcaklık ve güç parametrelerinin süre ile değişimi **Şekil 4.2**'de verildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra, ürün 4 mL metanolde çözülüp 75 mL dietileterde çöktürüldü. Çöken katı vakumda kurutuldu. Ham ürün etanolden kristallendirildi.



Şekil.4.2. Benzil(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür bileşiğinin **Metot B**'ya göre sentezindeki güç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.

4.2.1.4. Basınç altında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot C) 10 mL'lik vial (yüksek basınca dayanıklı, mikrodalga sentez cihazı için özel olarak üretilmiş ağzı kapatılabilir vidalı cam malzeme) içerisine 2 mmol süstitüe amin, 1 mmol 2-metilmerkaptó-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür ve 2 mL metil alkol ile karıştırılarak konuldu ve vialin ağzı kapatıldı ve mikrodalga sentez cihazına yerleştirilip **Tablo 4.1**'deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar monitöründen, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon esnasındaki sıcaklık ve güç parametrelerin süre ile değişimi **Şekil 4.3**'de verildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra metanol, döner buharlaştırıcıda viskoz sıvı elde edilinceye kadar uzaklaştırıldı. 75 mL dietileter ilavesinden sonra oluşan katı süzöldü ve vakumlu etüvde kurutuldu. Ham ürün etanolden kristallendirildi.



Şekil 4.3. Benzil-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür bileşiğinin **Metot C**'ye göre sentezindeki güç, basınç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.

4.2.2. Kiral Aminlerden (İkinci Grup) 2-Aminoimidazolinlerin Sentez Yöntemleri

4.2.2.1. Geleneksel ısıtma aracıyla yapılan sentez yöntemi. 50 mL'lik tek ağızlı deney balonuna, 2 mmol süstitüe kiral amin, 1 mmol 2-metilmerkaptto-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür ve 10 mL metanol konuldu. 12 saat geri soğutucu altında çözücünün kaynama sıcaklığında ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra metanol, döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Ham ürün 4 mL kloroformda çözülüp, 75 mL heptan ile çöktürüldü. Çöken katı vakumda kurutuldu. Ham ürün kloroformdan kristallendirildi.

4.2.2.2. Atmosfer basıncında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot A). 50 mL'lik tek ağızlı deney balonuna, 2 mmol süstitüe amin, 1 mmol 2-metilmerkaptto-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür ve 10 mL metanol karıştırılarak konuldu. Deney balonu mikrodalga sentez cihazına yerleştirilip **Tablo 4.1**'deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar monitöründen, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra metanol, döner

buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Viskoz sıvı 4 mL kloroformda çözülüp 75 mL heptan ile çöktürüldü. Çöken katı vakumda kurutuldu. Ham ürün kloroformdan kristallendirildi.

4.2.2.3 Çözücüsüz mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot B). 2 mmol süstitüe kiral amin, 1 mmol 2-metilmerkaptö-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür karıştırılıp, 50 mL’lik deney balonuna yerleştirildi. Deney balonu mikrodalga sentez cihazına yerleştirildi ve **Tablo 4.1**’deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar monitöründen, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Ham ürün 4 mL kloroformda çözülüp 75 mL heptan ile çöktürüldü. Çöken katı vakumda kurutuldu. Ham ürün kloroformdan kristallendirildi.

4.2.2.4. Basınç altında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot C). 10 mL’lik vial içerisine 2 mmol süstitüe amin, 1 mmol 2-metilmerkaptö-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür ve 2 mL metanol ile karıştırılarak konuldu. Vialin ağzı kapatıldı ve mikrodalga sentez cihazına yerleştirildi. ve **Tablo 4.1**’deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar monitöründen, reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra metanol, döner buharlaştırıcıda kuruluğa kadar uzaklaştırıldı. Ürün 4 mL kloroformda çözülüp 75 mL heptan ile çöktürüldü. Çöken katı vakumda kurutuldu. Ham ürün kloroformdan kristallendirildi.

Tablo 4.1. 2-Aminoimidazolinlerin mikrodalga destekli sentezi için kullanılan metotlara ait güç, sıcaklık, basınç ve süre parametreleri

Metotlar	Güç(W)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Sıcaklığa ulaşma süresi (dk)	Sıcaklıkta bekleme süresi (dk)	Basınç (Bar)
Metot A	100	CH ₃ OH	74	1	10	0
Metot B	10	Yok	130	1	5	0
Metot C	50	CH ₃ OH	80	1	5	1

4.3 Optikçe Aktif 2- Aminoimidazolinin Çevirme Açılarının Ölçülmesi (20-29)

Optikçe aktif 2-aminoimidazolinlerin %1’lik, 5 mL hacmindeki çözeltileri CHCl₃ kullanılarak hazırlandı. Çevirme açılarının ölçümünde Perkin Elmer 341 model polarimetre kullanıldı. Ölçümler 25 °C’de, 589,6 nanometrede sodyum lambası kullanılarak yapıldı. Eşitlik 4.1 kullanılarak molar çevirme açıları, spesifik çevirme açılara dönüştürüldü.

$$[\alpha]_D^{25} = \frac{\alpha}{c.l} \quad (\text{Eşitlik 4.1})$$

α = Molar (gözenen) çevirme açısı

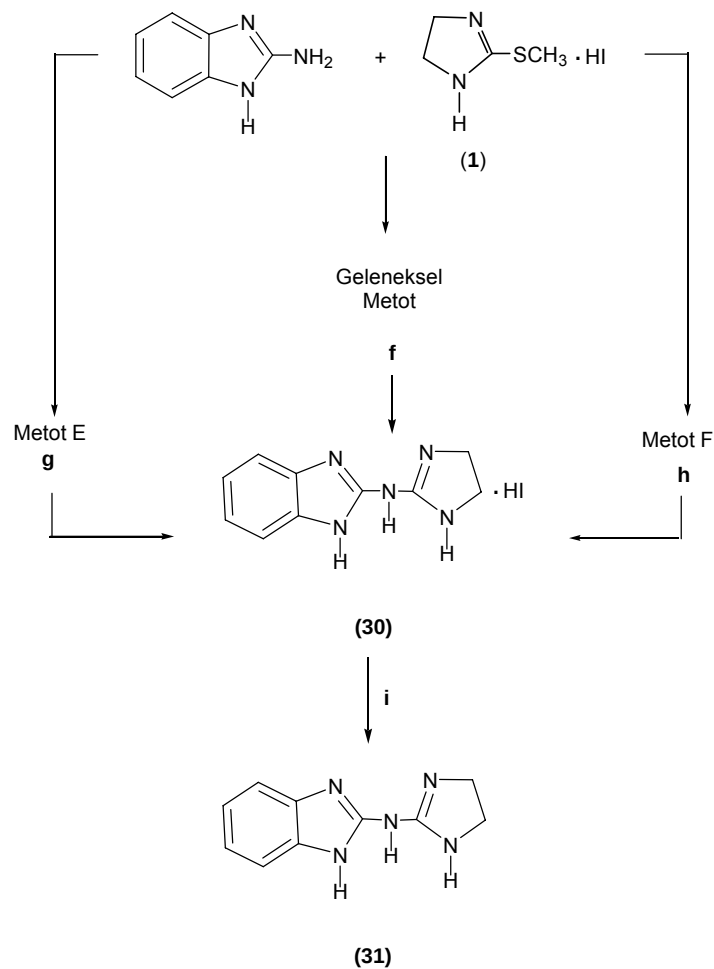
c = g/mL cinsinden derişim

l = Desimetre cinsinden tüpün uzunluğu

D = Sodyum lambası için D çizgisi ($\lambda = 589.6$ nm)

4.4. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin ve Türevlerinin Sentezi

Yapmış olduğumuz literatür araştırmasında (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşığının sentezi ile ilgili bir yöntem bulunamamıştır. Bu bileşğin sentezi, metanol, etanol, N,N-dimetilformamid (DMF) ve piridin gibi farklı çözücüler kullanılarak gerçekleştirilmeye çalışıldı, reaksiyon yalnızca piridin çözücüsünde ve bu bileşğin kaynama noktasındaki sıcaklıkta, 12 saat ısıtılmasıyla gerçekleşti. Ürün, (1H-benzimidazol-2-il)-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür tuzu olarak sentezlendi ve trietilamin ile THF’de 18 saat ısıtılarak serbest bazı olarak elde edildi. Bu serbest baz, etanol ile saflaştırıldı. (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşığının -40 °C ile + 60°C sıcaklık aralığında, DMF-d₇’ de ¹H-NMR spektrumları alınarak, bu bileşiğe ait farklı tautomer formları belirlendi. Ayrıca, bu bileşğin 2-klorbenzil klorür ve 4-metoksibenzoil klorür ile farklı reaktif oranları kullanılarak yapılan sentezlerle molekülün regioselektif davranışı LC-MS kromatogramları kullanılarak araştırıldı.



f: piridin, 12 saat reflux ,

g: piridin, 52 dk, MW, 100 W, 125 °C,

h: piridin, 15 dk, MW, 50 W, 130°C, 1 Bar,

i: THF, TEA, 18 saat reflaks.

Şema 4.2 : (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğ'in sentez şeması

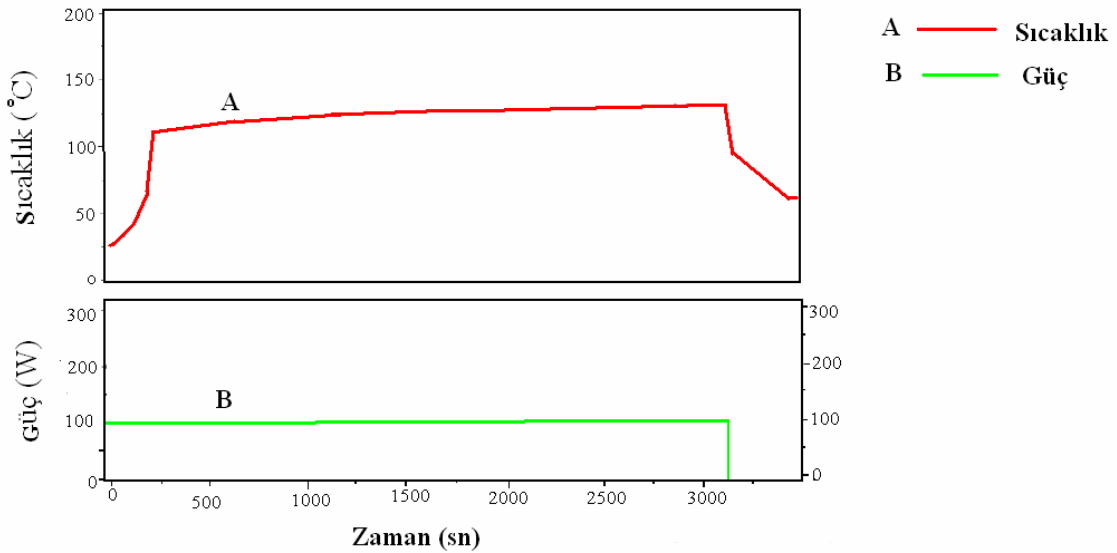
Tablo 4.2. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür bileşiğinin mikro dalga destekli sentezi için kullanılan metotlara ait güç, sıcaklık, süre ve basınç parametreler

Metotlar	Güç(W)	Çözücü	Sıcaklık (°C)	Sıcaklığa çıkma Süresi(dk)	Sıcaklıkta bekleme Süresi (dk)	Basınç(bar)
Metot E	100	Piridin	125	2	50	-
Metot F	50	Piridin	130	2	15	1

4.4.1. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin Hidroiyodür'ün Sentezi

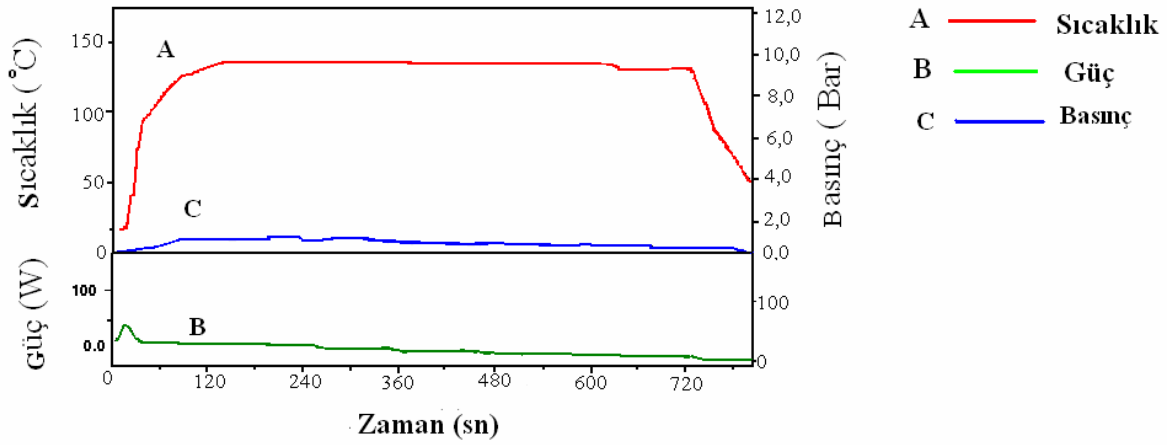
4.4.1.1. Geleneksel ısıtma aracı ile sentez yöntemi. 50 mL'lik tek ağızlı deney balonuna, 1 mmol 2-aminobenzimidazol, 1 mmol 2-metilmerkapt-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür ve 15 mL piridin konuldu. 12 saat geri soğutucu altında çözücünün kaynama sıcaklığında karıştırılarak ısıtıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra piridin, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Oluşan katı, 3 mL metanolde çözülüp 75 mL dietileter ile çöktürüldü. Çöken katı vakumlu etüvde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi. Erime noktası : 236-242°C, verim: % 75.

4.4.1.2. Atmosfer basıncında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot E). 50 mL'lik tek ağızlı deney balonuna, 1 mmol 2-aminobenzimidazol, 1 mmol 2-metilmerkapt-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür ve 15 mL piridin konuldu. Deney balonu mikrodalga sentez cihazına yerleştirilip geri soğutucu altında **Tablo 4.2'**deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar monitöründen (**Şekil 4.4**) reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra piridin, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ürün 3 mL metanolde çözülüp, 75 mL dietileter ile çöktürüldü. Çöken katı vakumlu etüvde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirildi, verim: % 90.



Şekil 4.4. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür bileşiğinin **Metot C'**ye göre sentezinde güç, basınç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.

4.4.1.3. Basınç altında mikrodalga destekli sentez yöntemi (Metot F). 10 mL'lik vial içerisine 1 mmol 2-aminobenzimidazol, 1 mmol 2-metilmerkapt-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür, 2 mL piridine çözüldü, vialin ağzı kapatıldı ve mikrodalga sentez cihazına yerleştirildi. **Tablo 4.2'**deki parametreler kullanılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresince parametrelerin değişimi bilgisayar monitöründen (**Şekil 4.5**), reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile takip edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra piridin, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ürün 3 mL metanolde çözülüp 75 mL dietileterde çöktürüldü. Çöken katı vakumlu etüvde kurutulduktan sonra etanol'dan kristallendirildi, verim: % 88



Şekil 4.5. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür bileşiğinin **Metot F'**ye göre sentezinde güç, basınç ve sıcaklık parametrelerinin zamanla değişimi.

4.4.2. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in Sentezi

1 mmol (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür, 15 mL THF, 3 mmol trietilamin karıştırıldı ve THF'in kaynama noktasında 18 saat ısıtıldı. THF fazı süzülerek ayrıldı. Kalan THF, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Ham ürün 100 mL buzlu suda çöktürülüp etanoldan kristallendirildi. Erime noktası: 246-248°C, verim: % 60.

4.5. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin'in Türevlerinin Sentezi

(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiği, nükleofilik yerdeğiştirme reaksiyonu yapmaya uygun 3 adet N-H fonksiyonel grubuna sahiptir ve uygun reaktiflerle kolaylıkla S_N reaksiyonları yapılabilir. Bu çalışmada, N-H fonksiyonel grubu ile 4 farklı tür reaktif ve değişik reaksiyon şartlarında S_N reaksiyonlar gerçekleştirildi.

a) amino metilleme reaksiyonu: bu reaksiyonlarda farklı mol oranlarında formaldehit ve farklı sekonder aminler kullanıldı. **34** no'lu bileşiğin sentezi, asit kataliz ortamda gerçekleştirildi ve ürün HCl tuzu olarak izole edildi [56]. **32**, **33** ve **35** no'lu bileşiklerin sentezinde herhangi bir katalizör kullanılmadı.

b) Benzil halojenürlerle reaksiyon: bazik ortamda değişik reaktif oranlarıyla (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin N-benzil türevleri sentezlendi (**Bileşik 36,37**). Ortamın bazikliği DMSO içinde NaOH'ın kısmen çözülmesiyle sağlandı. Bu reaksiyonlarda reaktif olarak α,α' -dibromo-p-ksilen ve 2-klor benzil klorür bileşikler kullanıldı.

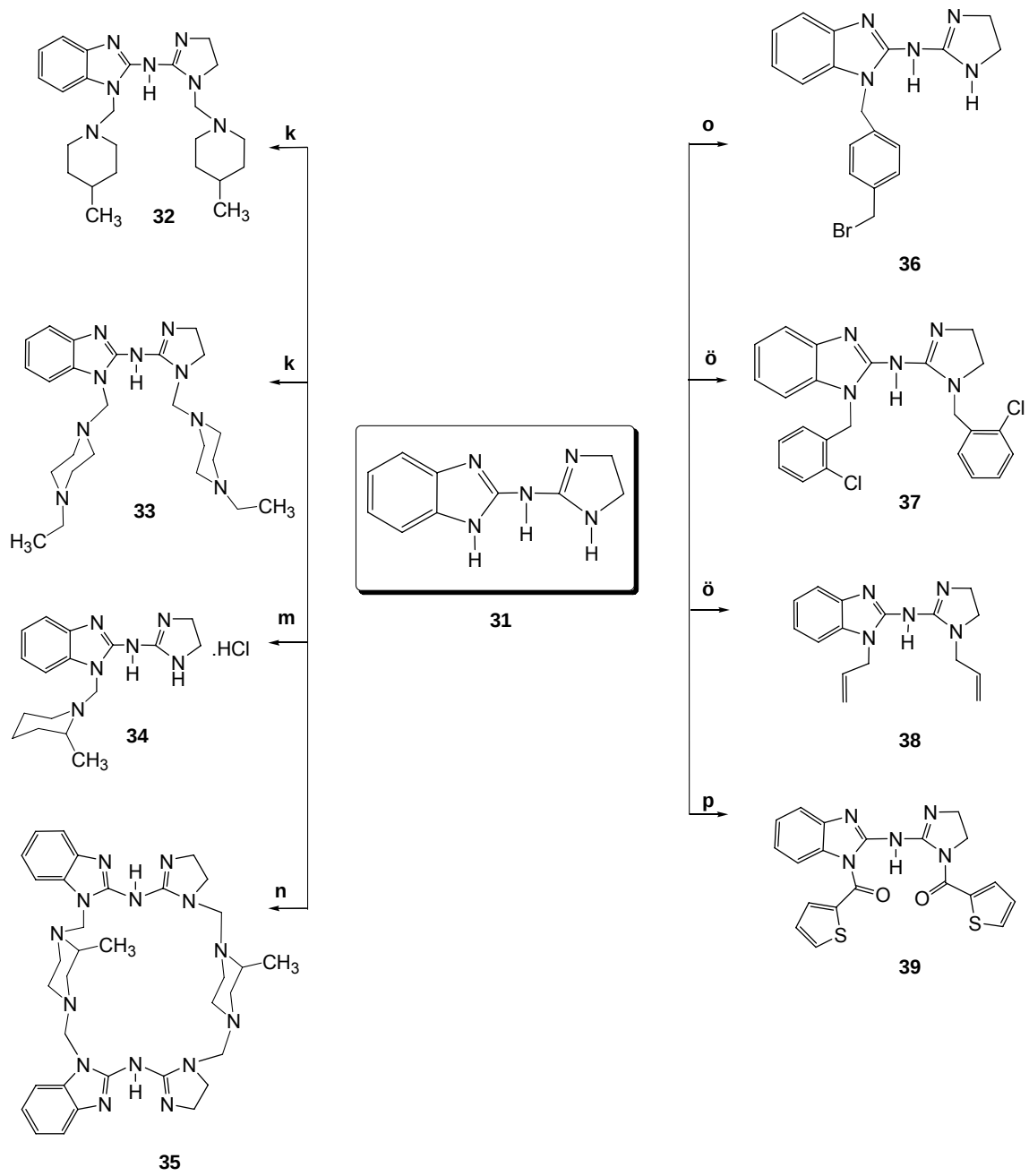
c) Allil bromür ile (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin N-allil türevi sentezlendi (**Bileşik 38**).

d) Benzoil halojenürlerle reaksiyonlar: TEA ile bazik yapılan THF ortamında reaktif olarak tiyofen-2-karbonilklorür (**Bileşik 39**) ve 4-metoksi benzoil klorür kullanıldı.

e) Ayrıca, benzil ve benzoil halojenürler farklı reaktif oranlarında kullanılarak **31** no'lu bileşiğin regioselektif davranışı LC-MS ve GC-MS kromatogramları yardımıyla araştırıldı ve sonuçlar Bölüm 5'de verildi.

4.5.1. [1-(4-Metilpiperidin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il][1-(4-metilpiperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il] amin (**32**) ve [1-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il][1-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il] amin (**33**) Bileşiklerinin Genel Sentezi

1 mmol (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin (**31**) 15 mL metanolde çözülüp buz banyosunda 10 dk karıştırıldı. Buz banyosu içerisinde karışan çözeltiye 10 dakika arayla, sırası ile 3 mmol formaldehit 2 mmol sekonder amin (N-etilpiperazin veya 4-Metilpiperidin) ilave edildi. Yarım saat bu sıcaklıkta karıştırdıktan sonra reaksiyona 35-40 °C de 2 saat devam edildi ve bir gece kendi haline bırakılıp çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Metanolden kristallendirildi. **32** no'lu bileşik için; Erime noktası: 162-165°C, verim: % 83, **33** nolu bileşik için; yağimsı, verim: % 75.



k = Metanol, 0 °C, formaldehit, N-etilpiperazin (veya 4-metilpiperidin), daha sonra 35-40 °C, 2 saat;

m = Etanol, HCl, formaldehit, 4-metilpiperidin, 2 saat;

n = Metanol, 0 °C daha sonra 35-40 °C 2 saat, formaldehit, 2-metilpiperazin;

o = DMSO, 35-40 °C, NaOH, α,α' -Dibromo-p-ksilen, 2 saat;

ö = DMSO, 35-40 °C, NaOH, 2-klor benzilklorür (veya allil bromür), 2 saat;

p = THF, TEA, tiyofen-2-karbonil klorür, 0 °C 5 dk. daha sonra reflaks, 12 saat.

Şema 4.3. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in türevlerinin (**32-39**) sentez şeması

4.5.2 (4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)[1-(2-metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]amin hidroklorür; (34) Bileşiğinin Sentezi

1 mmol 2-metil piperidin 3 mL susuz etanolde çözüldü. Üzerine soğukta sırası ile 1.2 mmol formaldehit ve 2 mL susuz etanolde çözülmüş HCl (0,5 mL) ilave edilip 5 dk karıştırıldıktan sonra bu karışım buz banyosu içerisine önceden yerleştirilen 10 mL susuz etanolde çözülmüş 1 mmol (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin (**31**) çözeltisine damla damla ilave edildi. Yarım saat bu sıcaklıkta karıştırdıktan sonra reaksiyona 35-40 °C de 2 saat devam edildi bir gece kendi haline bırakılıp çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Etanolden kristallendirildi. Erime noktası: 163-167°C, verim: % 86.

4.5.3. 35 No'lu Bileşiğin Sentezi

1 mmol 2-metil piperazin 3 mL metanolde çözüldü. Üzerine soğukta 1 mmol formaldehit ilave edilip 5 dk karıştırıldıktan sonra bu karışım buz banyosu içerisine önceden yerleştirilen 15 mL metanolde çözülmüş 1 mmol (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin (**31**) çözeltisine damla damla ilave edildi. Yarım saat bu sıcaklıkta karıştırdıktan sonra reaksiyona 35-40 °C de 2 saat devam edildi bir gece kendi haline bırakılıp çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Metanolden kristallendirildi. Erime noktası: 208-210°C, verim: % 65.

4.5.4. (4-Bromometilbenzil)-1H-benzimidazol-2-il]-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin (36) Bileşiğinin Sentezi

1 mmol NaOH 3 mL DMSO'da iyice ezildi. Üzerine 1 mmol (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin (**31**) eklendi. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 35-40 °C'de damla damla 1 mmol α,α' -dibromo-p-kilen eklendi. 2 saat reaksiyona aynı sıcaklıkta devam edildi. Karışım soğuk suya döküldü, oluşan katı süzülerek alındı. Ham ürün etanolden kristallendirildi. Erime noktası: 175-180°C, verim: % 78.

4.5.5. [1-(2-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il][1-(2-klorobenzil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]amin (37) ve (1-Allil-1H-benzimidazol-2-il)(1-allil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin (38) Bileşiklerinin Sentezi

4 mmol NaOH 3 mL DMSO'da iyice ezildi. Üzerine 1 mmol (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin (**31**) eklendi. Oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra 35-40 °C'de damla damla, 1 mmol 2-klor benzilklorür (veya allil bromür)eklendi. 2 saat reaksiyona aynı sıcaklıkta devam edildi. Karışım soğuk suya döküldü, oluşan katı süzülerek

alındı. Ham ürün etanolden kristallendirildi. **37** nolu bileşik için; Erime noktası: 159-161, verim: % 90, **38** no'lu bileşik için; yağimsı, verim: % 76

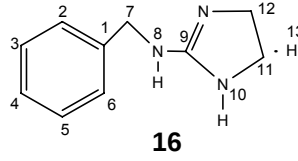
4.5.6. {2-[1-(Tiyofen-2-karbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino]benzimidazol-1-il}-tiyofen-2-il methanon (39) Bileşiğinin Sentezi

1 mmol (1H-benzimidazol-2-il)-(4,5-dihidro-1h-imidazol-2-il) amin (**31**) 15mL THF`de çözüldü. Buz banyosunda on dakika aralıkla sırası ile 1 mmol trietilamin 1 mmol tiyofen-2-karbonilklorür eklendi Yarım saat bu sıcaklıkta karıştırdıktan sonra reaksiyona 12 saat çözücünün kaynama noktasında devam edildi. THF fazı süzülerek ayrıldı çözücü vakumda uzaklaştırıldı. Etanolden kristallendirildi. Erime noktası: 211-213°C, verim: % 73.

5. SONUÇLAR

Çalışmada sentezlenen bileşikler, kristallendirme ve kolon kromatografisi yöntemleri kullanılarak saflaştırıldı. Bileşiklerin karakterizasyonları IR, ^1H ve ^{13}C -NMR, GS-MS, LC-MS analiz yöntemleri kullanılarak yapıldı. Bu bölümdeki sentezlenen bileşikler üzerindeki numaralandırma, sadece karbon ve proton sayılarının yerlerini belirlemek amacı ile yapılmıştır. Bileşiklerin adlandırılması ile ilgili bir numaralandırma değildir.

5.1. Benzil(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroyodür'ün Karakterizasyonu (16)

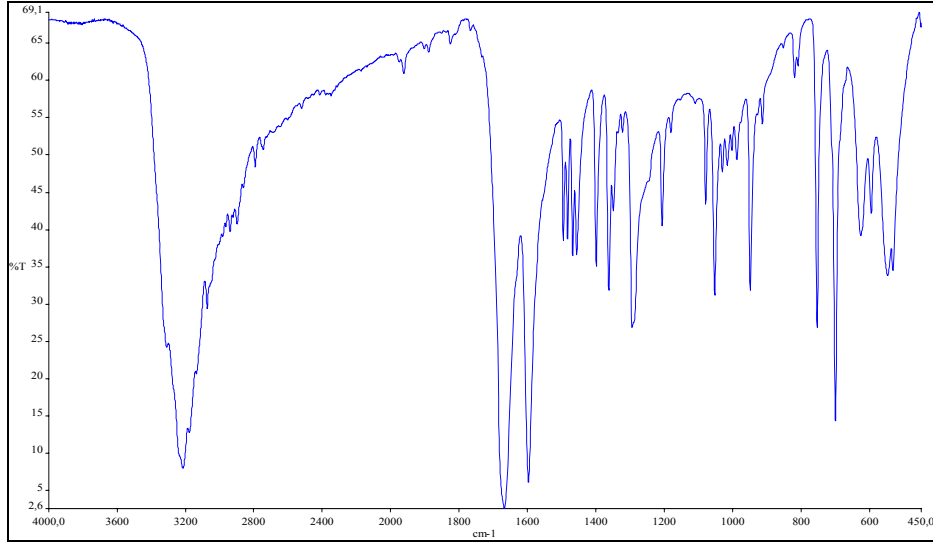


Tablo 5.1. 16 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

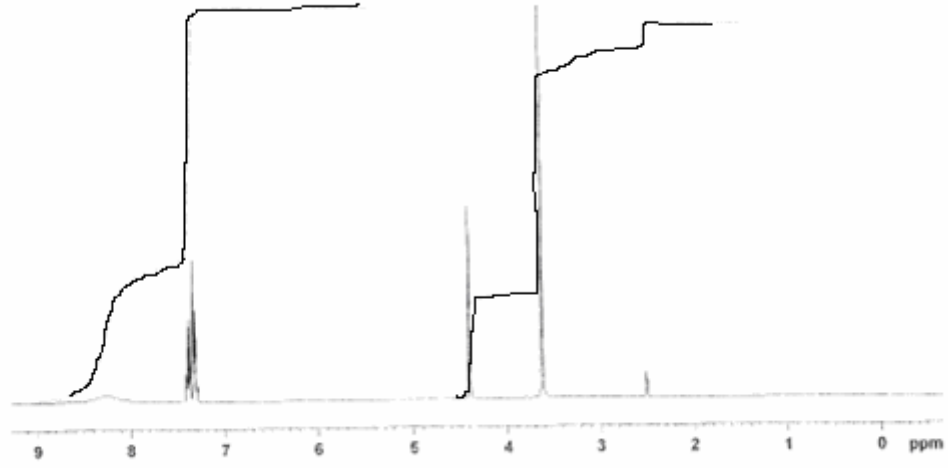
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm^{-1})
ν ($^+\text{N-H}$)	3310 $^+\text{N-H}$ gerilme titreşimi
ν ($-\text{N-H}$)	3211 N-H gerilme titreşimi
ν ($-\text{C-H}$)	3073 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν ($-\text{C-H}$)	2939-2986 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν ($^+\text{N}=\text{C}$)	1668 $^+\text{N}=\text{C}$ gerilme titreşimi
ν ($-\text{C}=\text{C}$)	1597 $\text{C}=\text{C}$ gerilme titreşimi
ν ($-\text{N-H}$)	1492 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.2. 16 Bileşiğinin ^1H ve ^{13}C - NMR spektrumunun sonuçları

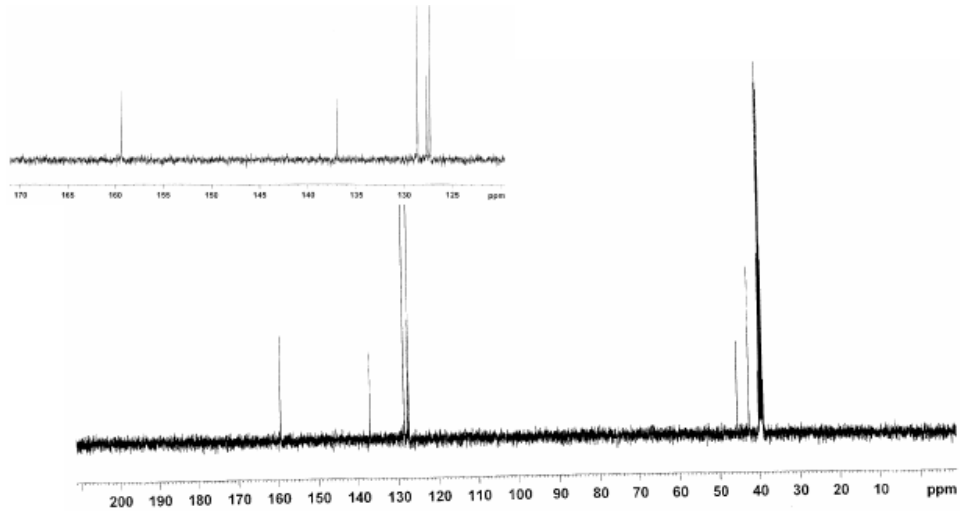
$^1\text{H-NMR}$ (ppm)									
$\text{H}_{8,10,13}$	8.25 (br, 3H)	$\text{H}_{2,3,4,5,6}$	7.29-7.42 (m, 5H)	H_7	4.4 (s, 2H)	$\text{H}_{11,12}$	3.63 (s, 4H)	*	2.51
*DMSO proton kalıntısı									
$^{13}\text{C-NMR}$ (ppm)									
C_1	136.97	C_3	127.266	C_5	127.266	C_7	45.76	C_{11}	42.54
C_2	128.57	C_4	127.588	C_6	128.57	C_9	159.33	C_{12}	42.54



Şekil5.1.16 Bileşiğinin IR spektrumu

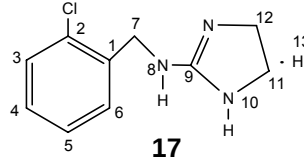


Şekil 5.2. 16 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d₆, 300 MHz)



Şekil 5.3.16 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu((DMSO-d₆, 300 MHz)

5.2. (2-Klor-benzil)(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu
(17)



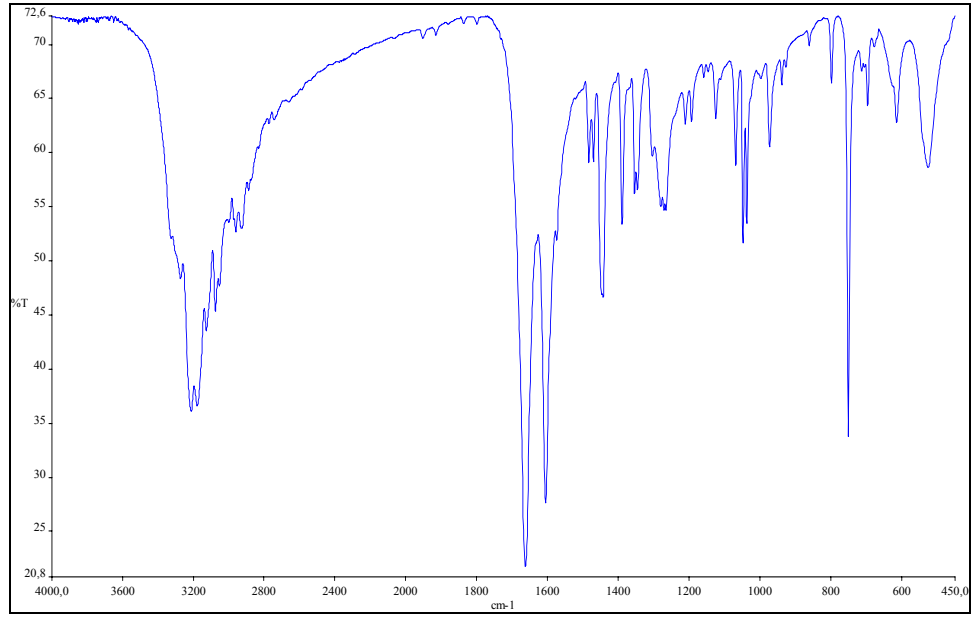
Tablo 5.3. 17 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3271 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3215-3185 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3077-3056 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2961-2921 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1660 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1604 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1481 N-H eğilme titreşimi
ν (=C-Cl)	750 =C-Cl eğilme titreşimi

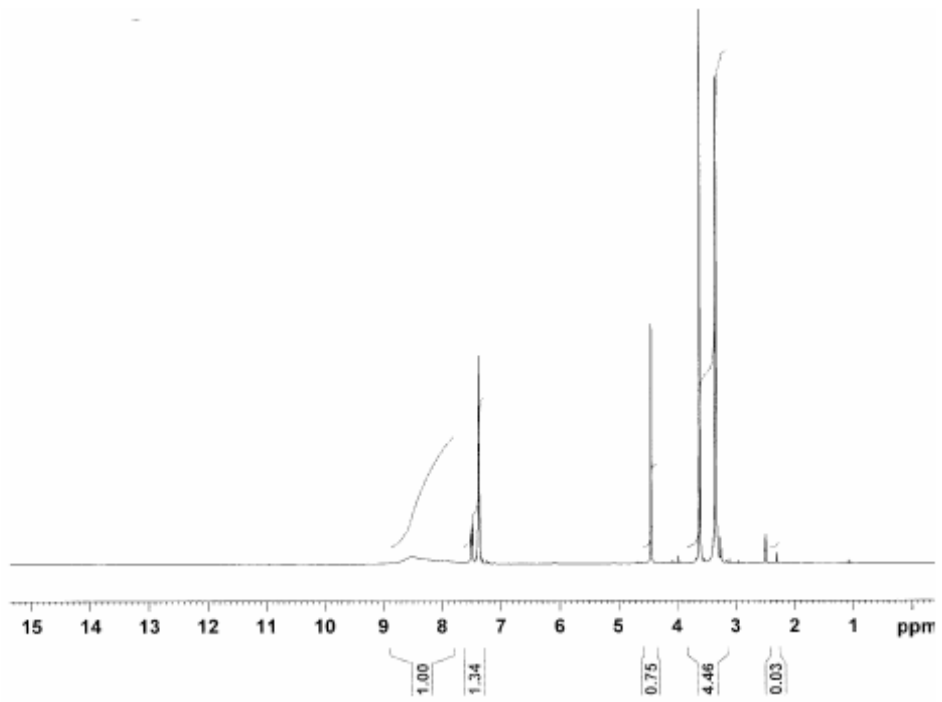
Tablo 5.4. 17 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H _{8,10,13}	8.51 (br, 3H)	H _{2,3,5,6}	7.51-7.33 (m,4H)	H ₇	4.44(s,2H)	H _{11,12}	3.62 (s, 4H)
H ₂ O *	3.36						

*DMSO su kalıntısı

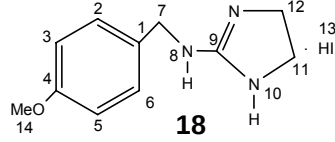


Şekil 5.4. 17 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.5. 17 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz)

5.3. (4-Metoksi-benzil)(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu (18)



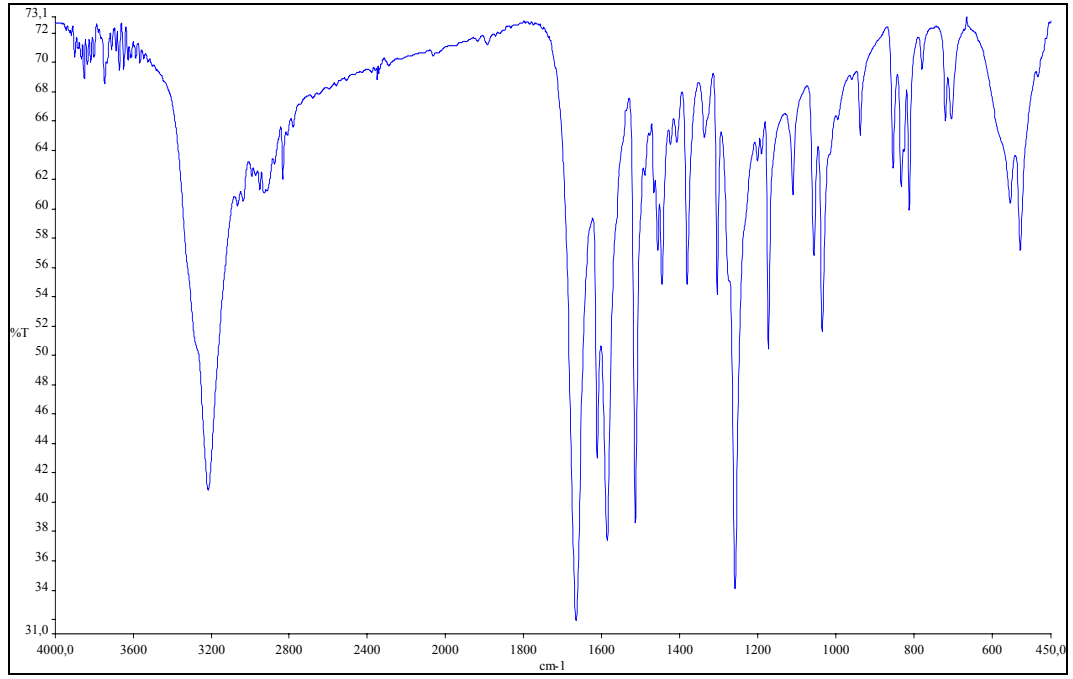
Tablo 5.5. 18 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3275 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3215 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3068-3033 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2991-2836 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1664 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1610 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1585 N-H eğilme titreşimi
ν (-O-C)	1258 O-C eğilme titreşimi

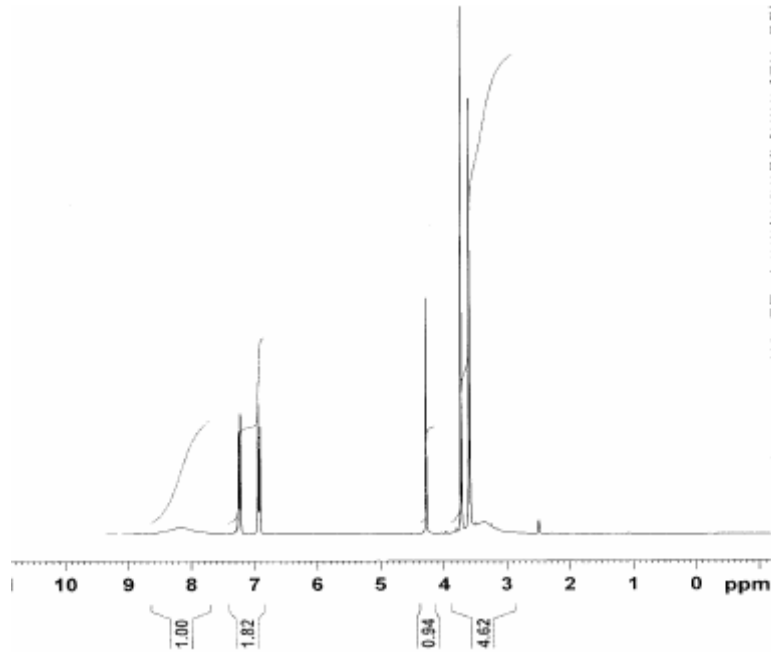
Tablo 5.6. 18 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H _{8,10,13}	8.16 (br, 3H)	H _{3,5}	7.25 (d, 2H, J=8.4 Hz)	H _{2,6}	6.94 (d, 2H, J=8.7 Hz)	H ₇	4.28 (s, 2H)
H ₁₄	3.79 (s, 3H)	H _{11,12}	3.59 (s, 4H)	*	2.51		

*DMSO proton kalıntısı

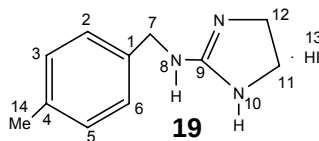


Şekil5.6. 18 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.7. 18 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz)

5.4. (4-Metil-benzil)(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il) amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu (19)



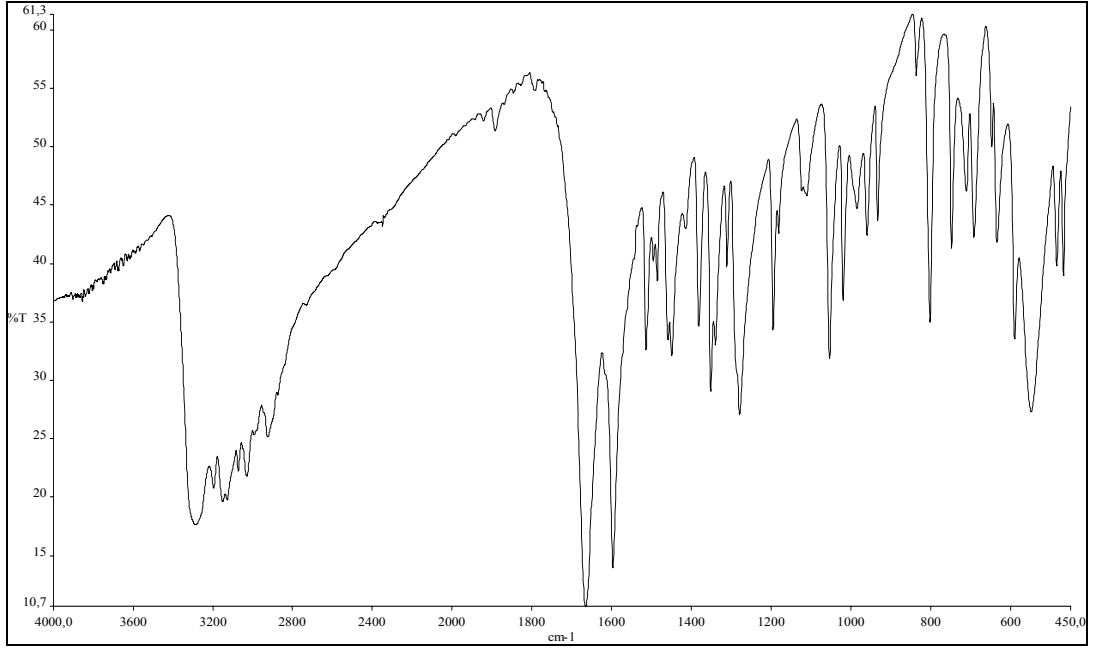
Tablo 5.7. 19 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3284 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3198-3129 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3073-3030 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2922 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1664 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1595 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1514 N-H eğilme titreşimi

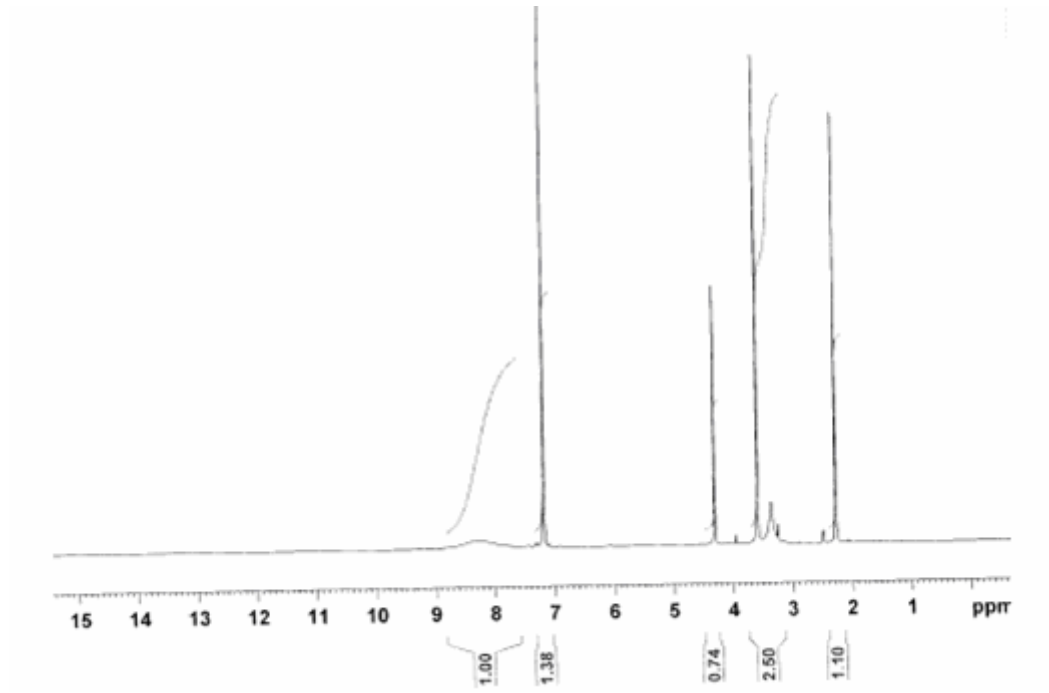
Tablo 5.8. 19 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H _{8,10,13}	8.50 (br,3H)	H _{2,3,5,6}	7.25 (s, 5H)	H ₇	4.31 (s, 2H)	H _{11,12}	3.59 (s, 4H)
H ₂ O *	3.36	H ₁₄ (s,3H)	2.27				

*DMSO su kalıntısı

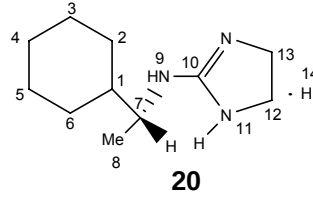


Şekil5.8. 19 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.9. 19 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (DMSO-d-6, 300 MHz)

5.5. (R)-(1-Sikloheksiletil)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)aminhidroiyodür'ün Karakterizasyonu (20)



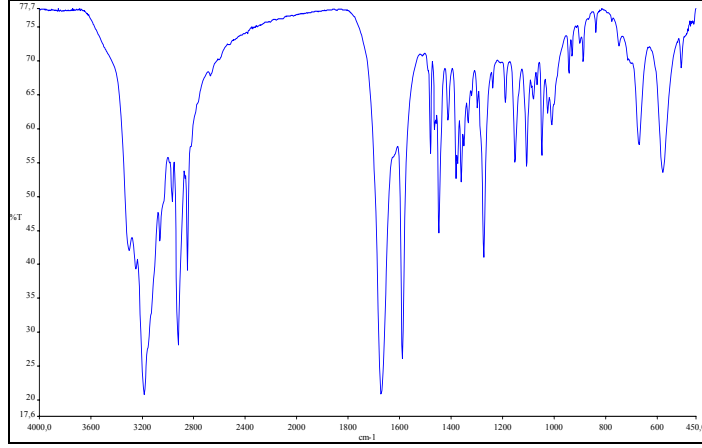
Tablo 5.9. 20 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3301 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3250-3185 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2969-2849 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(- ⁺ N=C)	1671 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1589 N-H eğilme titreşimi
ν (-C-H)	1378-1271 alifatik C-H eğilme titreşimi

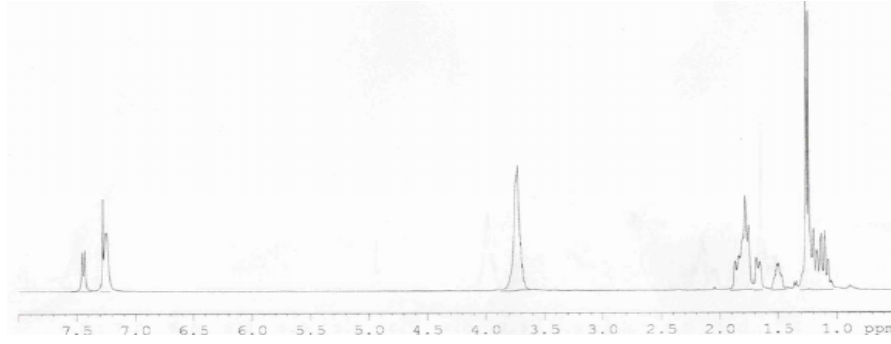
Tablo 5.10. 20 Bileşiğinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₄	7.45 (d, 1H, J=9.6 Hz)	H _{9,11}	7.35 (s, 2H)	H _{7,12,13}	3.74 (s, 5H)	H _{1,2,3,4,5,6}	1.86-1.17 (m, 11H)
H ₈	1.57 (d, 3H, J=6.8 Hz)						

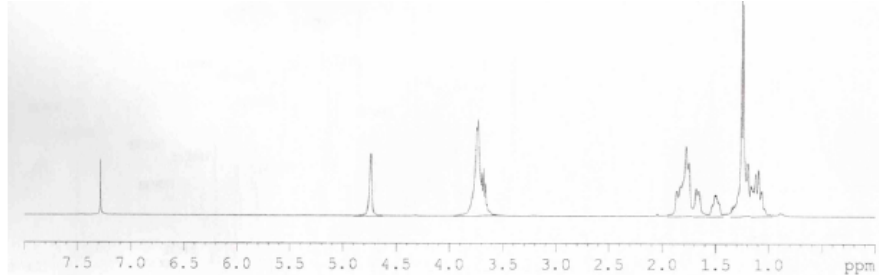
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	43.03	C ₃	28.62	C ₅	28.62	C ₇	42.40	C ₁₀	158.86
C ₂	26.00	C ₄	42.40	C ₆	26.12	C ₈	18.01	C ₁₂	55.45
C ₁₃	55.45								



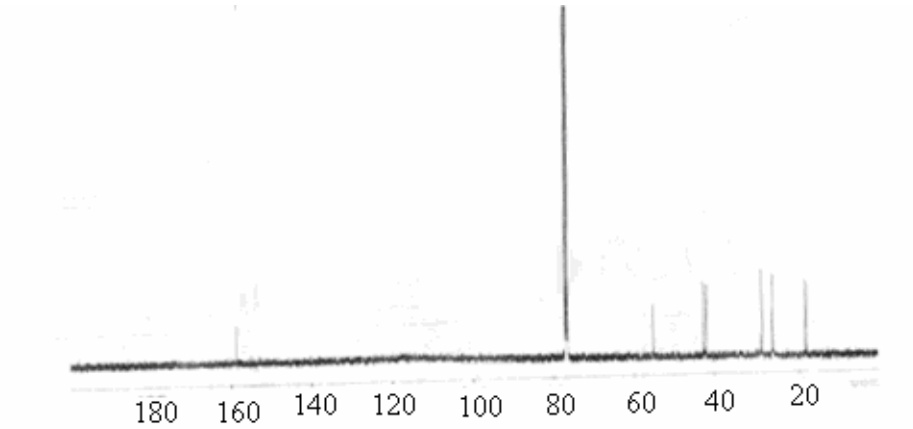
Şekil 5.10. 20 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.11. 20 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 400 MHz)

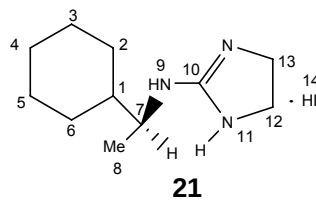


Şekil 5.12. 20 Bileşiğinin D₂O değişim spektrumu (400 MHz)



Şekil 5.13. 20 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 400 MHz)

5.6. (S)-(1-Sikloheksiletil)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)aminhidroiyodür'ün Karakterizasyonu (21)



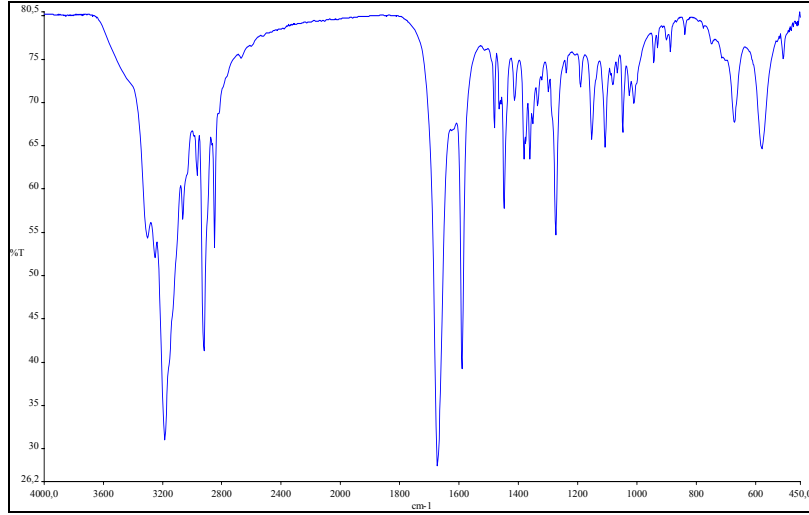
Tablo 5.11. 21 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (⁺ N-H)	3306 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3254-3181 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2969-2841 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1671 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1589 N-H eğilme titreşimi
ν (-C-H)	1378-1271 alifatik C-H eğilme titreşimi

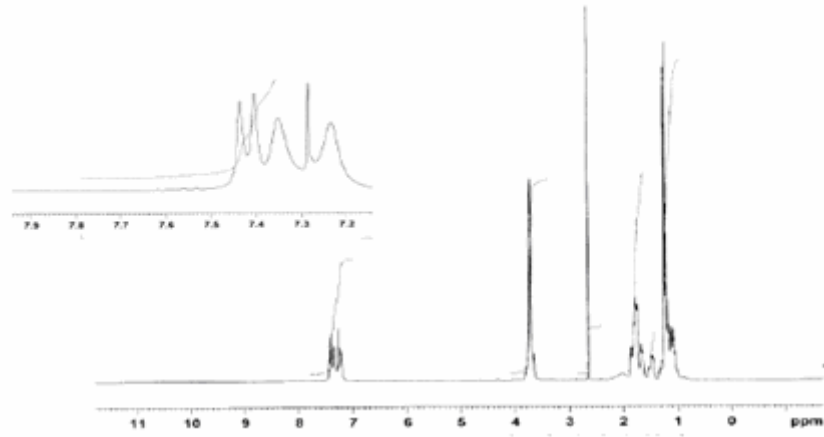
Tablo 5.12. 21 Bileşiğinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₄	7.43 (d, 1H, J=9.6 Hz)	H ₉	7.35 (s, 1H)	H ₁₁	7.23 (s, 1H)	H _{12,13}	3.72 (s, 1H)
H ₇	2.65 (s, 1H)	H _{1,2,3,4,5,6}	1.58-1.41 (m, 11H)	H ₈	1.24 (d, 3H, J=6.6 Hz)		

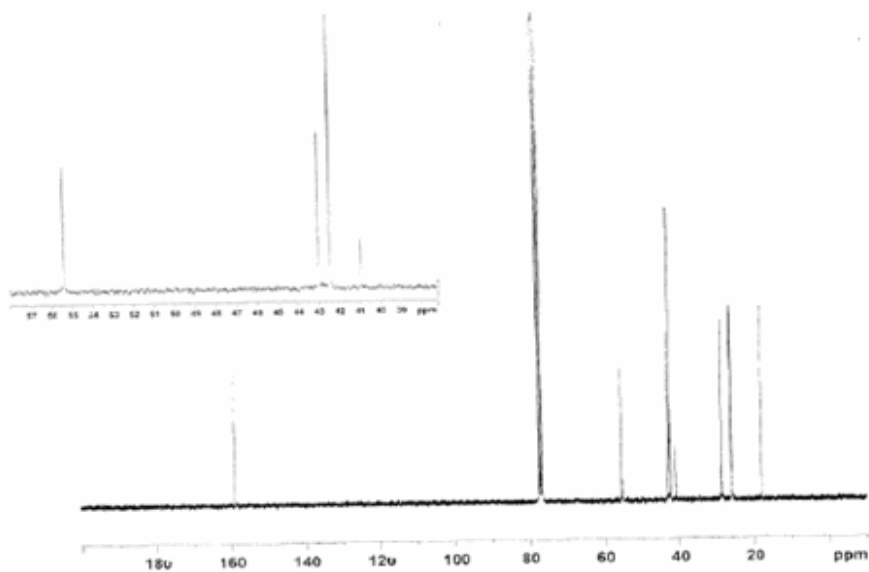
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	43.01	C ₃	28.62	C ₅	28.62	C ₇	42.46	C ₁₀	158.97
C ₂	26.00	C ₄	40.96	C ₆	26.00	C ₈	18.03	C ₁₂	55.44
C ₁₃	55.47								



Şekil 5.14. 21 Bileşiğinin IR spektrumu

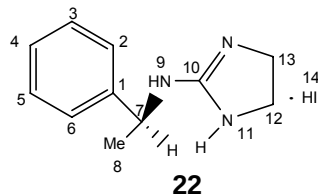


Şekil 5.15. 21 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz)



Şekil 5.16. 21 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz)

5.7. (R)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il) (1-feniletil) aminhidroyodür'ün Karakterizasyonu
(22)



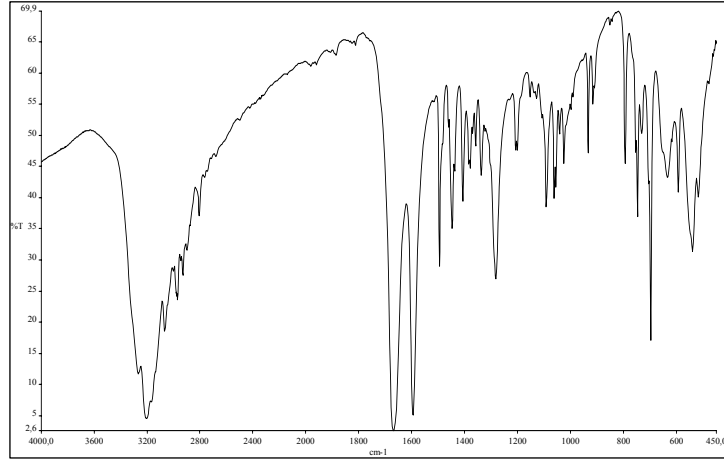
Tablo 5.13. 22 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3262 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3206-3168 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3064 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2974-2926 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1666 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1593 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1494 N-H eğilme titreşimi

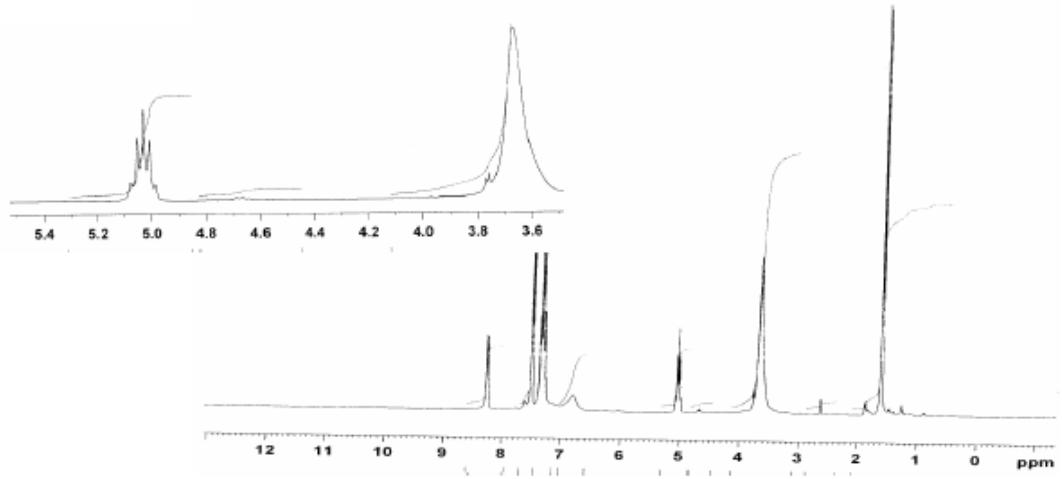
Tablo 5.14. 22 Bileşiğinin ¹H ve ¹³ C-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₄	8.24 (d, 1H, J=7.2 Hz)	H _{2,6}	7.49 (d, 2H, J=8.1 Hz)	H _{3,4,5}	7.32 (m, 3H)	H _{9,11}	6.8 (s, 2H)
H ₇	5.03 (p, 1H, J=6.9 Hz)	H _{12,13}	3.66 (s, 4H)	H ₈	1.6 (d, 3H, J=6.9 Hz)		

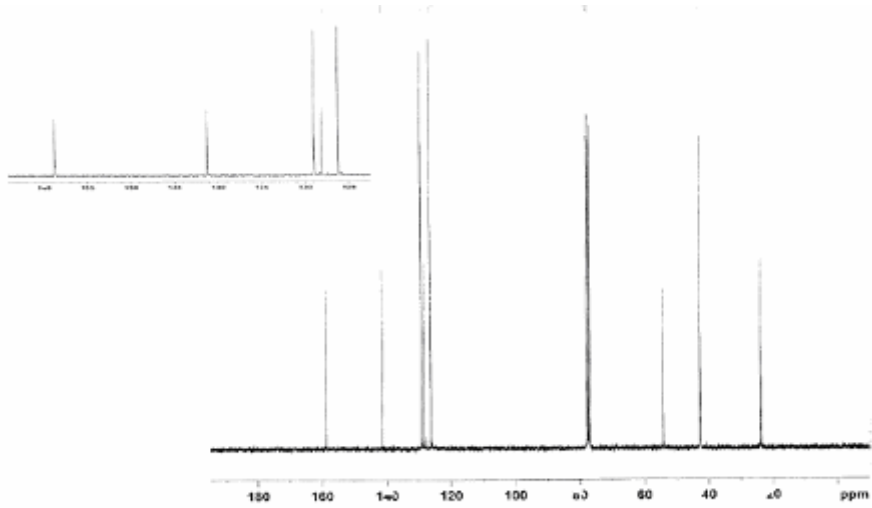
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	141.34	C ₃	128.99	C ₅	128.99	C ₇	42.59	C ₁₀	159.78
C ₂	125.35	C ₄	128.36	C ₆	125.35	C ₈	23.79	C ₁₂	54.12
C ₁₃	54.12								



Şekil 5.17. 22 Bileşiğinin IR spektrumu

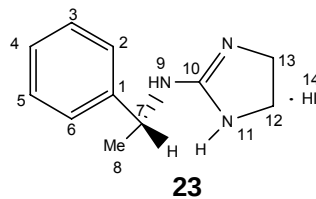


Şekil 5.18. 22 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 300 MHz)



Şekil 5.19. 22 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 300 MHz)

5.8. (S)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)(1-feniletil)aminhidroiyodür'ün Karakterizasyonu (23)

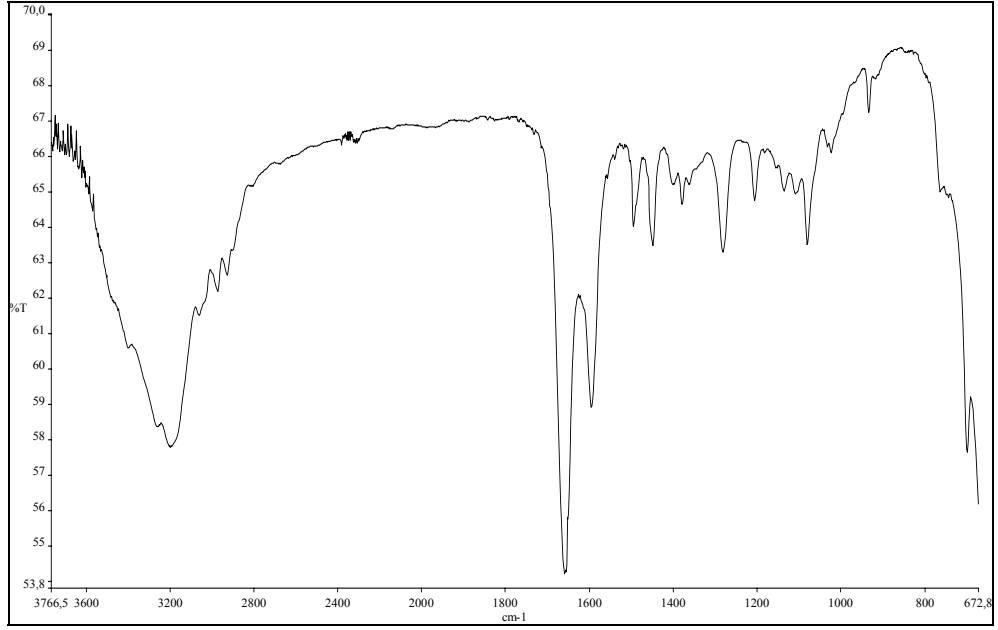


Tablo 5.15. 23 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

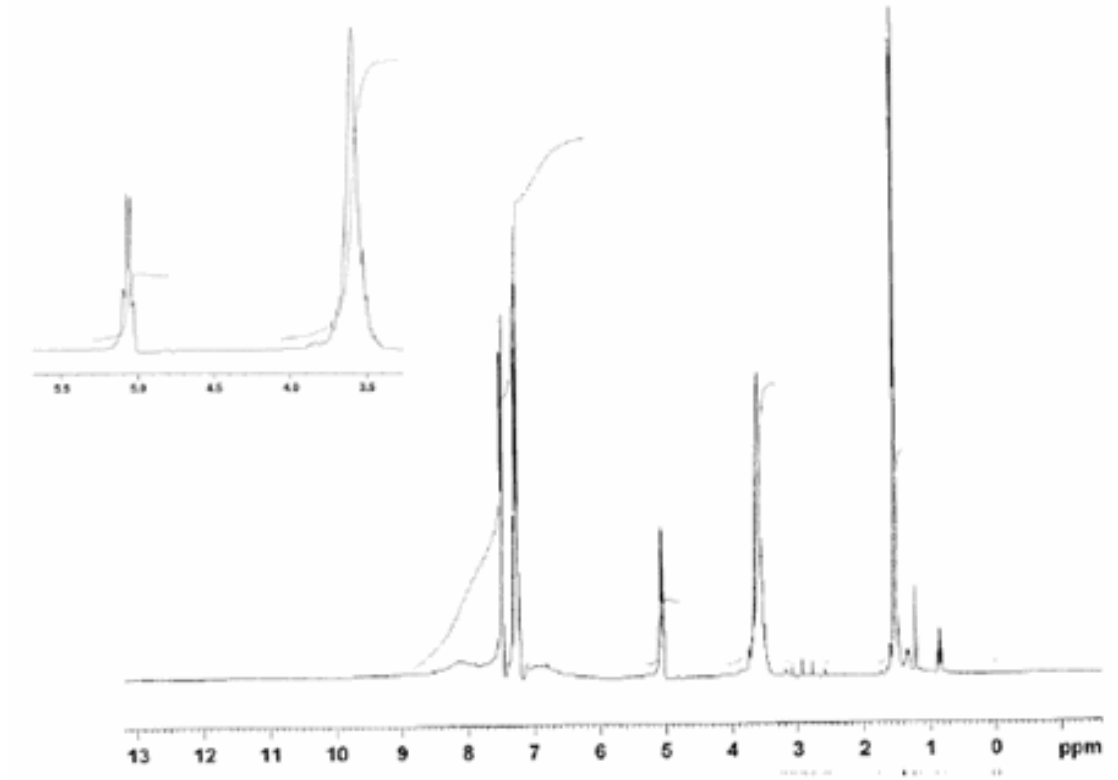
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3266 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3187 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3064 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2974-2926 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1657 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1593 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1492 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.16. 23 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₄	8.10 (s, 1H)	H _{2,6}	7.62 (d, 2H, J=6.6 Hz)	H _{3,4,5}	7.22 (m, 3H)	H _{9,11}	7.10 (s-2H)
H ₇	5.07 (q, 1H, J=6.6 Hz)	H _{12,13}	3.59 (s, 4H)	H ₈	1.54 (d, 3H, J=6.6 Hz)		



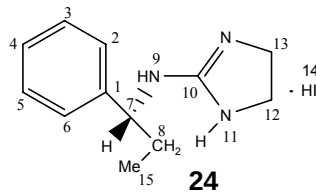
Şekil 5.20. 23 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.21. 23 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz)

5.9. (R)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)(1-fenilpropil)amin hidroyodür'ün

Karakterizasyonu (24)



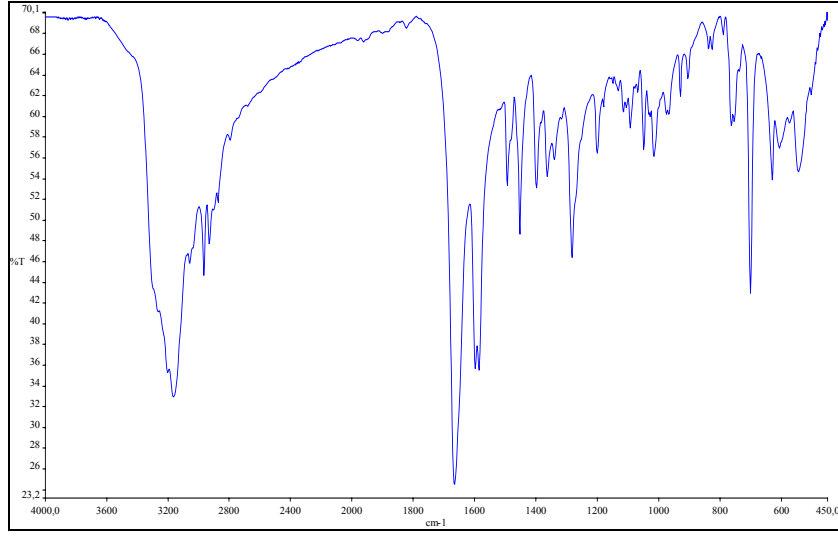
Tablo 5.17. 24 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3262 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3202-3168 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3060 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2965-2870 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1666 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1597 C=C gerilme titreşimi
ν (-N=C)	1587 N=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1490 N-H eğilme titreşimi

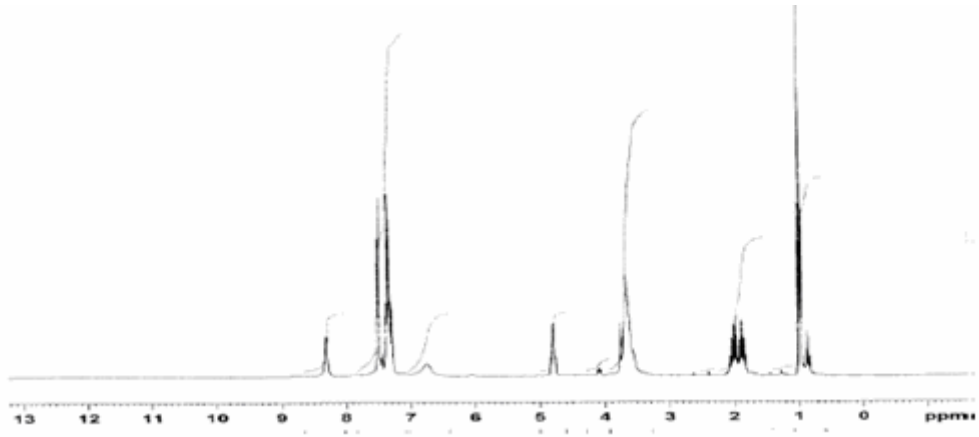
Tablo 5.18. 24 Bileşiğinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₄	8.28 (s, 1H)	H _{2,6}	7.64-7.58 (dd, 2H)	H _{3,4,5}	7.32-7.16 (m, 3H)	H _{9,11}	6.74 (s, 2H)
H ₇	4.08 (q, 1H, J=6,6 Hz)	H _{12,13}	3.67 (s, 4H)	H ₈	1.9 (m, 2H)	H ₁₅	0.97 (t, 3H, J=7.2 Hz)

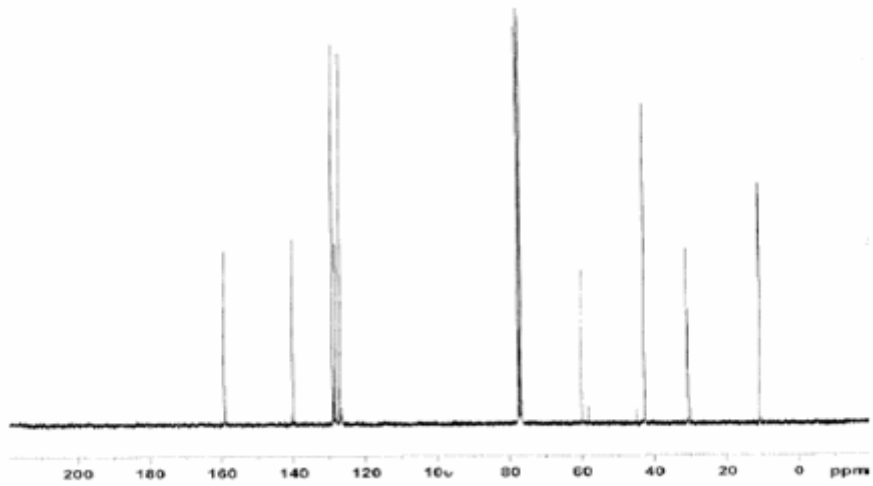
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	140.01	C ₃	128.86	C ₅	128.86	C ₇	42.58	C ₁₀	159.12
C ₂	126.79	C ₄	128.09	C ₆	126.79	C ₈	30.06	C ₁₂	59.95
C ₁₃	59.95	C ₁₅	10.70						



Şekil 5.22. 24 Bileşiğinin IR spektrumu

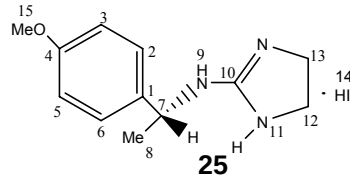


Şekil 5.23. 24 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz)



Şekil 5.24. 24 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz)

5.10. (R)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)[1-(4-metoksifenil)etil]amin hidroyodür'ün Karakterizasyonu (25)



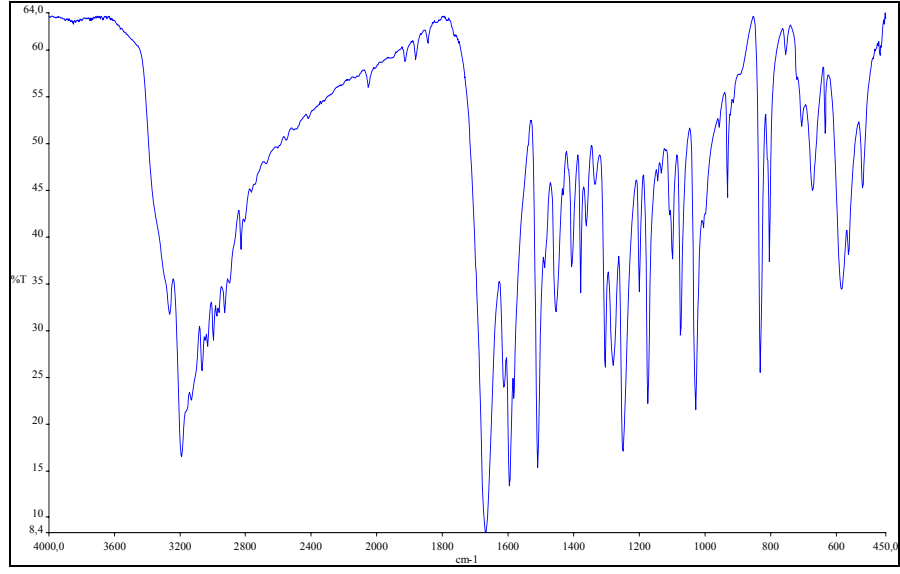
Tablo 5.19. 25 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3262 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3189-3129 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3068-3034 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3000-2831 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(- ⁺ N=C)	1666 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1610 C=C gerilme titreşimi
ν(-N=C)	1595 N=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1509 N-H eğilme titreşimi

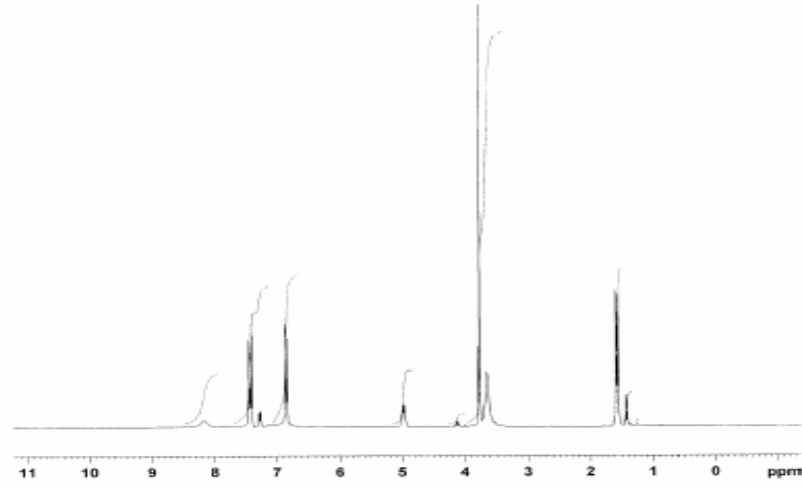
Tablo 5.20. 25 Bileşiğinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₄	8.17 (s, 1H)	H _{2,6}	7.4 (d,2H, J=8.7 Hz)	H _{3,,5,9,11}	6.86-6.78 (m, 4H)	H ₇	5.03, (q, 1H, J=6,6Hz)
H ₁₅	3.78 (s, 3H)	H _{12,13}	3.52 (s, 4H)	H ₈	1.58 (d, 3H, J=6.6 Hz)		

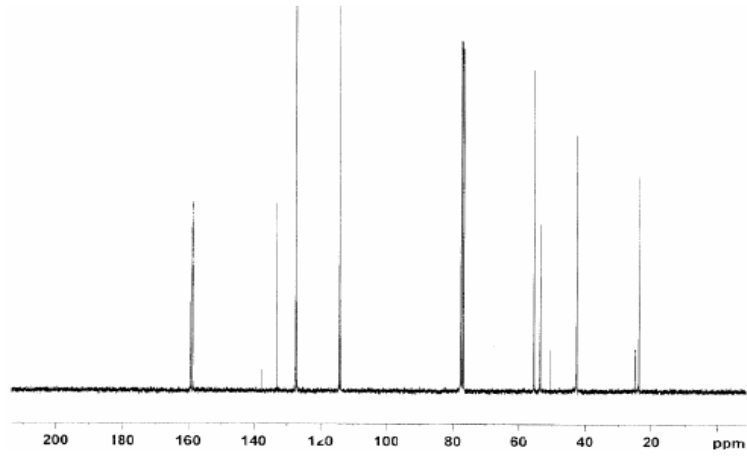
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	158.51	C ₃	114.07	C ₅	114.07	C ₇	42.56	C ₁₀	159.25
C ₂	127.24	C ₄	133.30	C ₆	127.24	C ₈	23.79	C ₁₂	53.58
C ₁₃	53.58	C ₁₅	55.38						



Şekil 5.25. 25 Bileşiğinin IR spektrumu



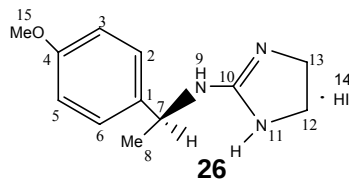
Şekil 5.26. 25 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CHCl_3 -d, 300 MHz)



Şekil 5.27. 25 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CHCl_3 -d, 300 MHz)

5.11. (S)-(4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)[1-(4-metoksifenil)etil]amin hidroyodür'ün

Karakterizasyonu (26)



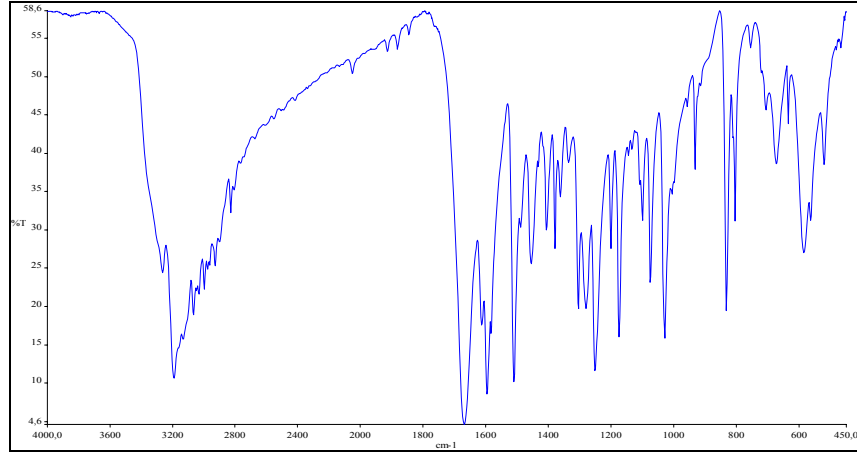
Tablo 5.21. 26 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3262 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3189-3129 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3068-3030 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3000-2831 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(- ⁺ N=C)	1668 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν(C=C)	1610 C=C gerilme titreşimi
ν(-N=C)	1593 N=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1509 N-H eğilme titreşimi

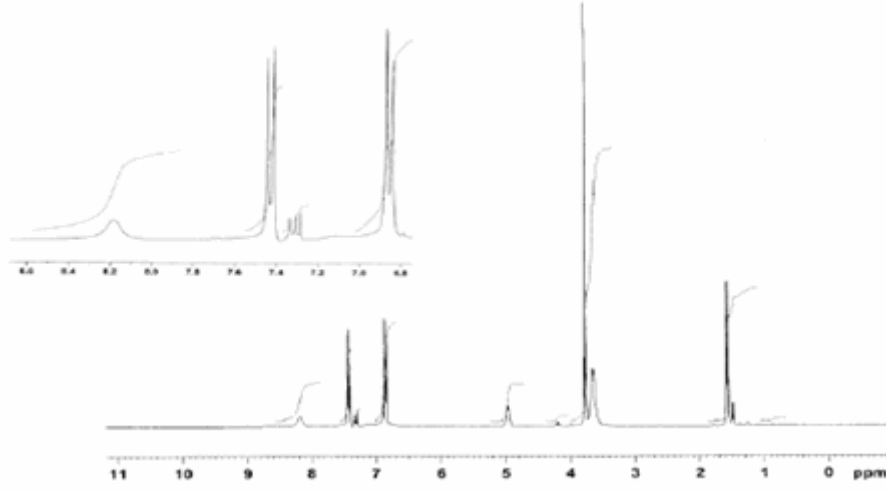
Tablo 5.22. 26 Bileşiğinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₄	8.18 (s, 1H)	H _{2,6}	7.4 (d, 2H, J=8.4 Hz)	H _{3,5,9,11}	6.87-6.78 (m, 4H)	H ₇	4.98 (q, 1H, J=6.3 Hz)
H ₁₅	3.78 (s, 3H)	H _{12,13}	3.65, s-4H	H ₈	1.58 (d, 3H, J=6.6 Hz)		

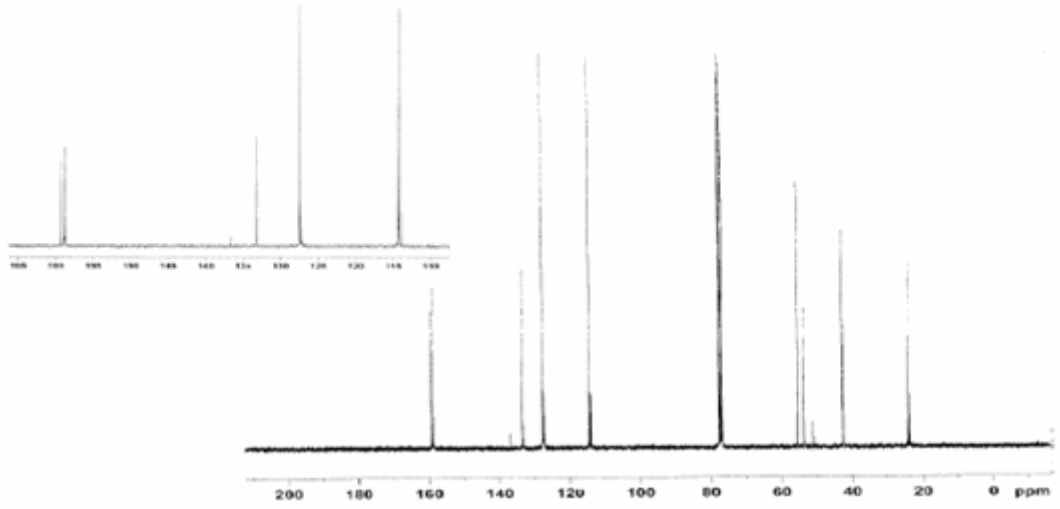
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	158.88	C ₃	114.31	C ₅	114.31	C ₇	42.57	C ₁₀	159.29
C ₂	127.33	C ₄	133.08	C ₆	127.33	C ₈	23.81	C ₁₂	53.63
C ₁₃	53.63	C ₁₅	55.39						



Şekil 5.28. 26 Bileşiğinin IR spektrumu

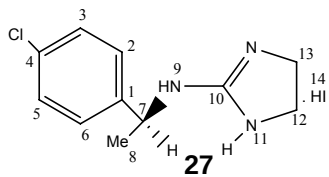


Şekil 5.29. 26 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz)



Şekil 5.30. 26 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz)

5.12. (R)-1-(4-Klorofenil)etil(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroyodür'ün Karakterizasyonu (27)



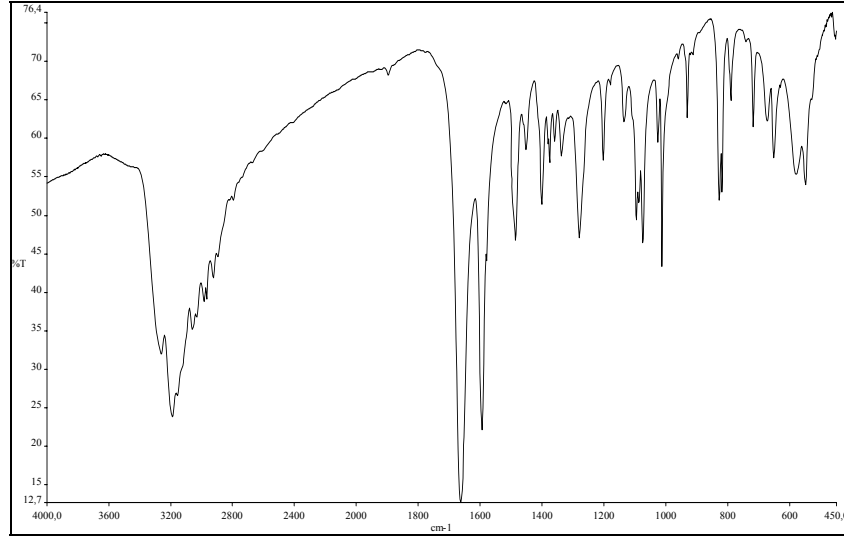
Tablo 5.23. 27 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3262 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3189-3159 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3060-3034 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2982-2876 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1664 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1593 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1486 N-H eğilme titreşimi

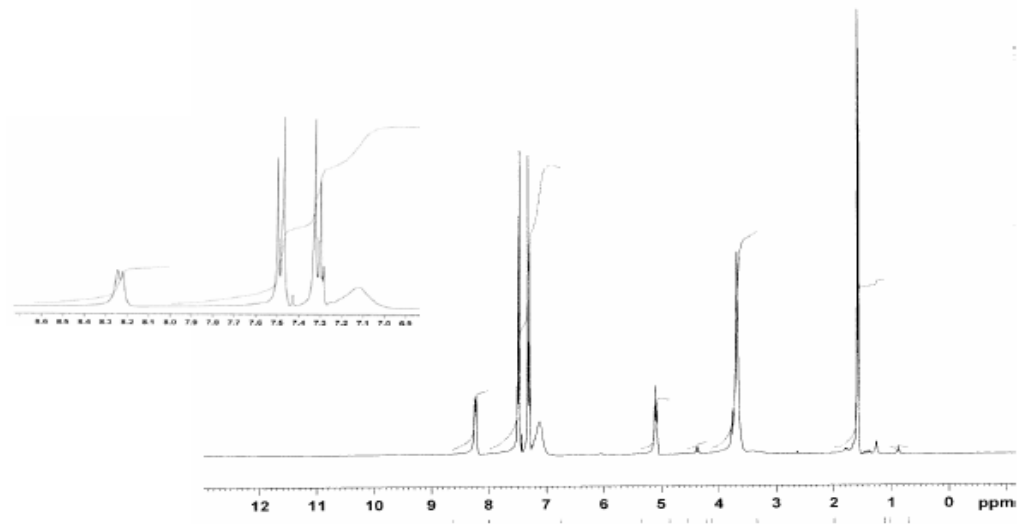
Tablo 5.24. 27 bileşiğinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₄	8.24 (d, 1H, J=7.2 Hz)	H _{2,3,5,6}	7.50-7.28 (m, 4H)	H _{9,11}	7.12 (s, 2H)	H ₇	5.09 (p, 1H, J=6.6 Hz)
H _{12,13}	3.69 (s, 4H)	H ₈	1.59 (d, 3H, J=6.6 Hz)				

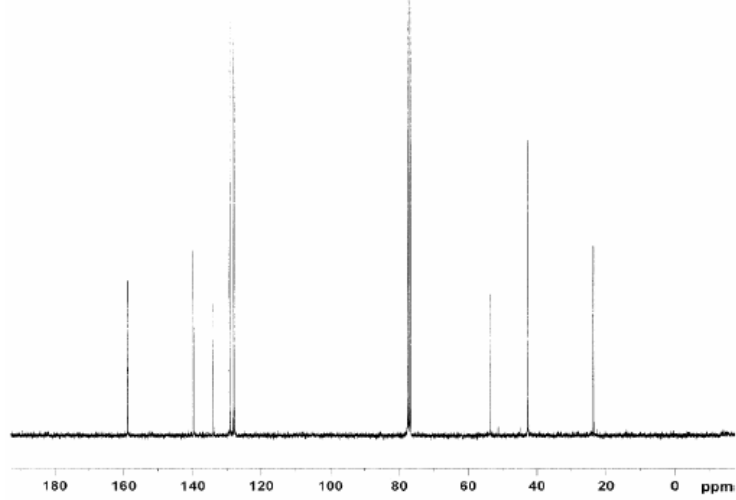
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	139.77	C ₃	128.86	C ₅	128.86	C ₇	42.59	C ₁₀	158.73
C ₂	127.81	C ₄	133.84	C ₆	127.81	C ₈	23.48	C ₁₂	53.51
C ₁₃	53.51								



Şekil 5.31. 27 Bileşiğinin IR spektrumu

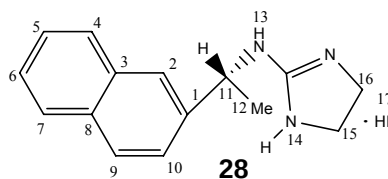


Şekil 5.32. 27 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz)



Şekil 5.33. 27 Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (CHCl₃-d, 300 MHz.)

5.13. (R)- (4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)(1-naftalin-2-iletil)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu (28)

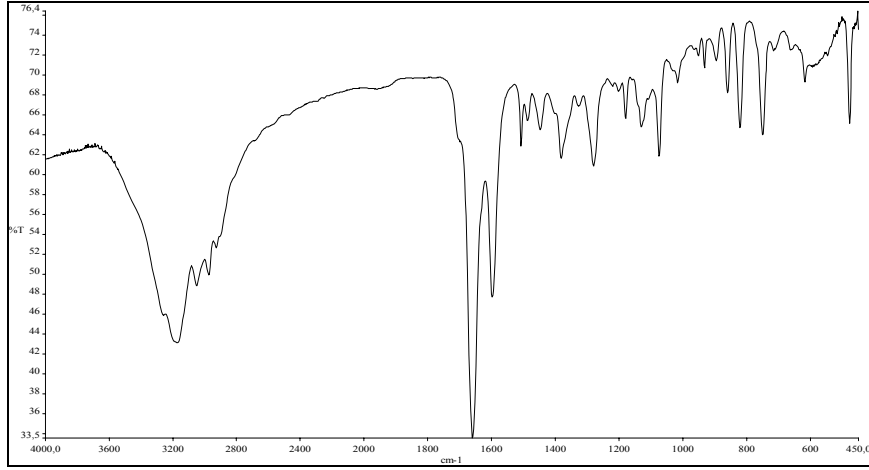


Tablo 5.25. 28 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

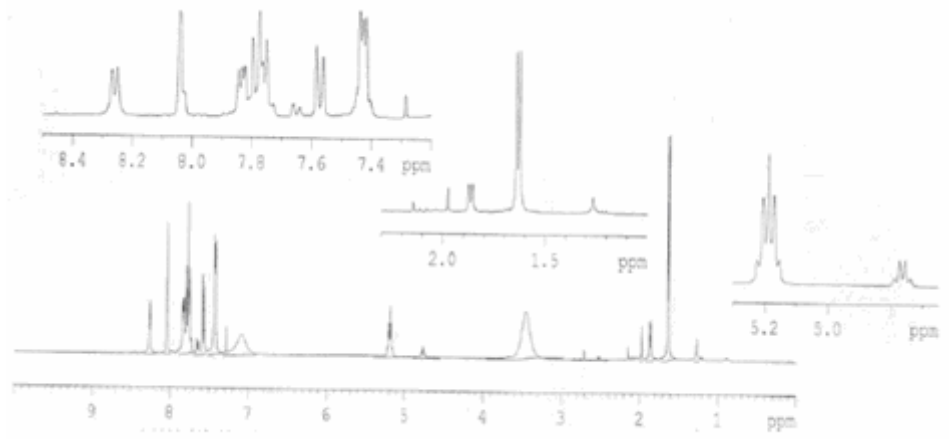
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3262 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3181 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3051 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2974-2926 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1660 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1597 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1507 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.26. 28 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

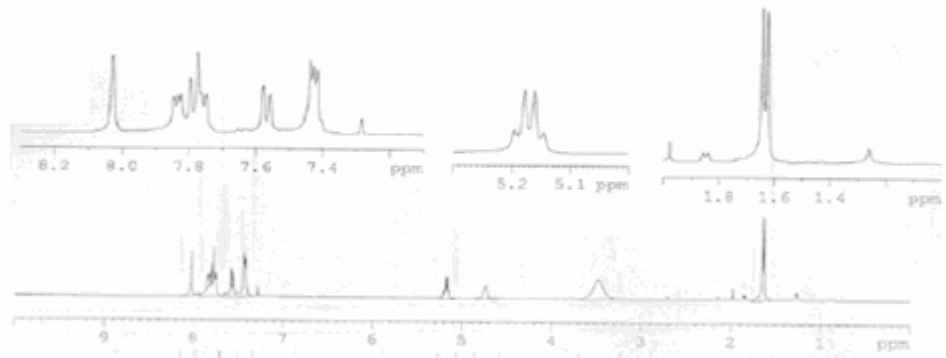
¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₇	8.27 (d, 1H, J=7.6 Hz)	H _{2,4,5,6,7,9,10}	8.1-7.28 (m, 7H)	H _{13,14}	7.16 (s, 4H)	H ₁₁	5.19 (q, 1H, J=6.8 Hz)
H _{15,16}	3.45 (s, 4H)	H ₁₂	1.64 (d, 3H, J=6.8 Hz)				



Şekil 5.34. 28 Bileşiğinin IR spektrumu

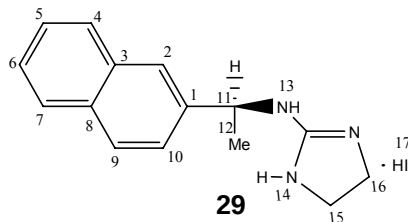


Şekil 5.35. 28 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 400 MHz)



Şekil 5.36. 28 Bileşiğinin D_2O değişimi (400 MHz)

5.14. (S)- (4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)(1-naftalin-2-iletil)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu (29)

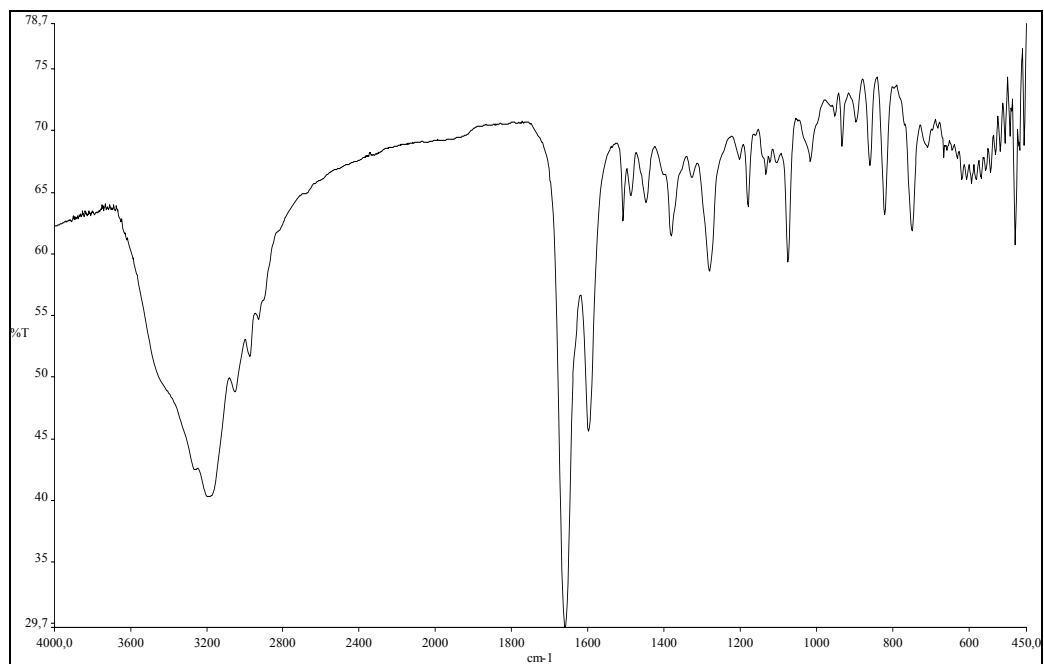


Tablo 5.27. 29 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

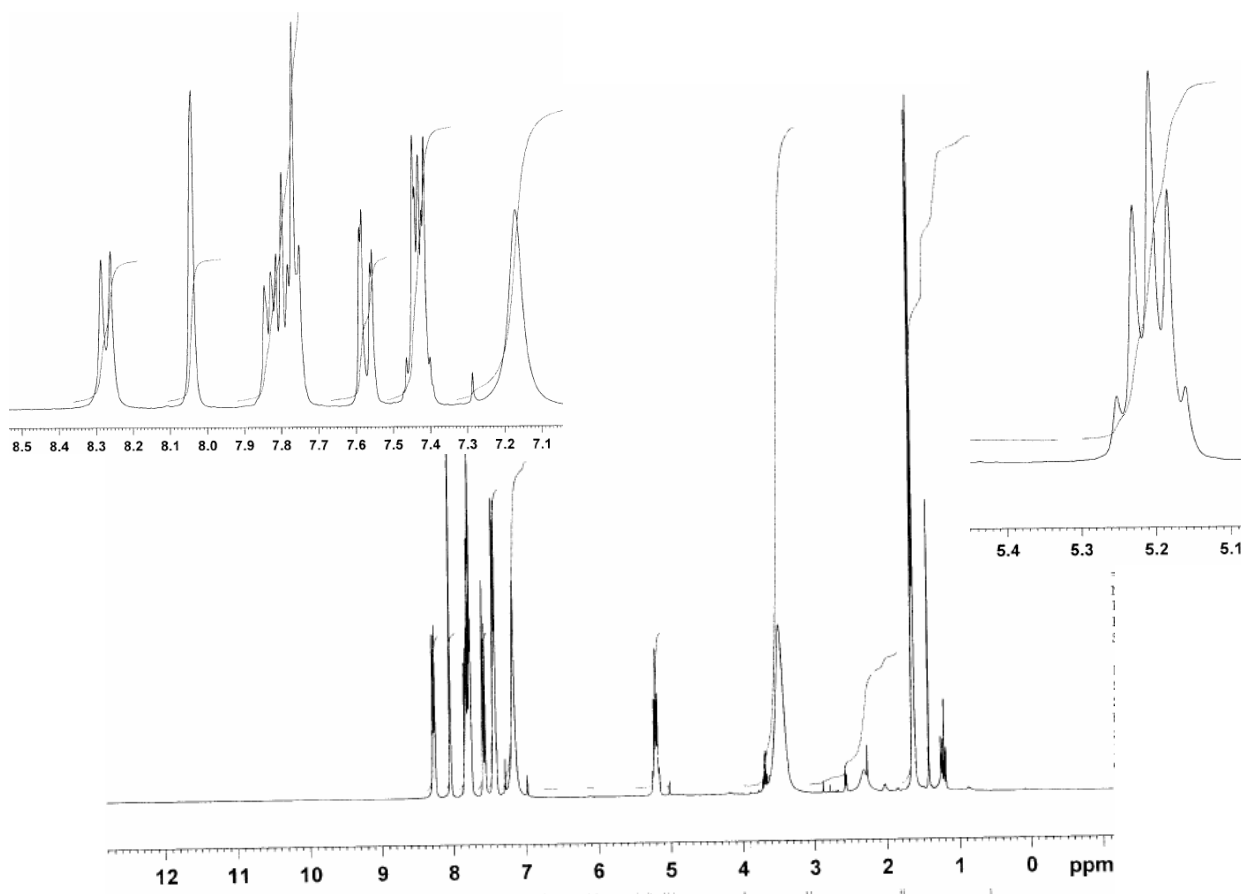
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3262 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3185 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3056 Aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2974-2926 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N=C)	1660 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν (-C=C)	1597 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1507 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.28. 29 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₇	8.26 (d, 1H, J=7.8 Hz)	H _{2,4,5,6,7,9,10}	8.1-7.28 (m, 7H)	H _{13,14}	7.16 (s, 4H)	H ₁₁	5.20 (q, 1H, J=6.9 Hz)
H _{15,16}	3.45 (s, 4H)	H ₁₂	1.65 (d, 3H, J=6.9 Hz)				

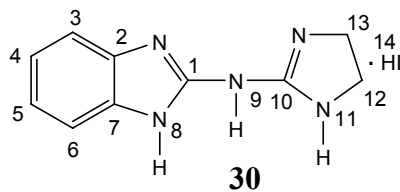


Şekil 5.37. 29 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.38. 29 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 400 MHz)

5.15. 1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin hidroiyodür'ün Karakterizasyonu (30)



Tablo 5.29. 30 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

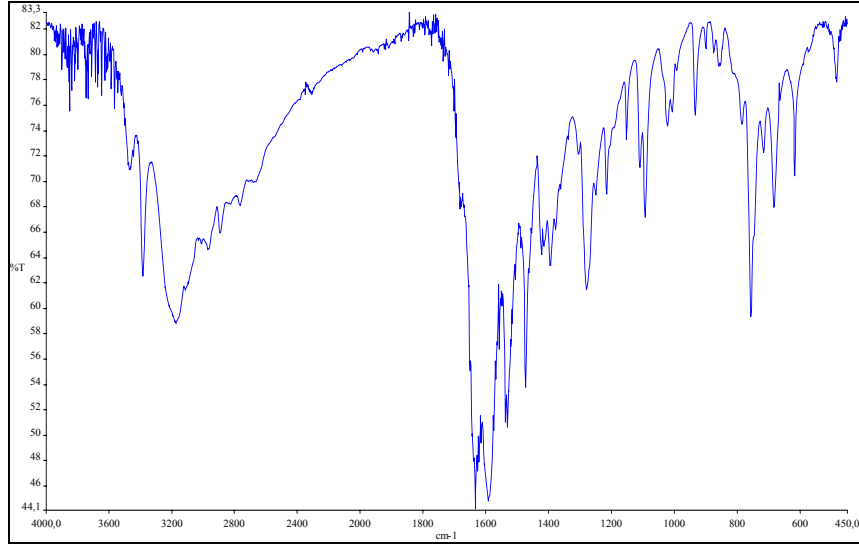
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3465 benzimidazol N-H gerilme titreşimi
ν (- ⁺ N-H)	3383 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3176 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3012-2965 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2892-2762 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(- ⁺ N=C)	1634 ⁺ N=C gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1591 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1535 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.30. 30 Bileşiğinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumunun sonuçları

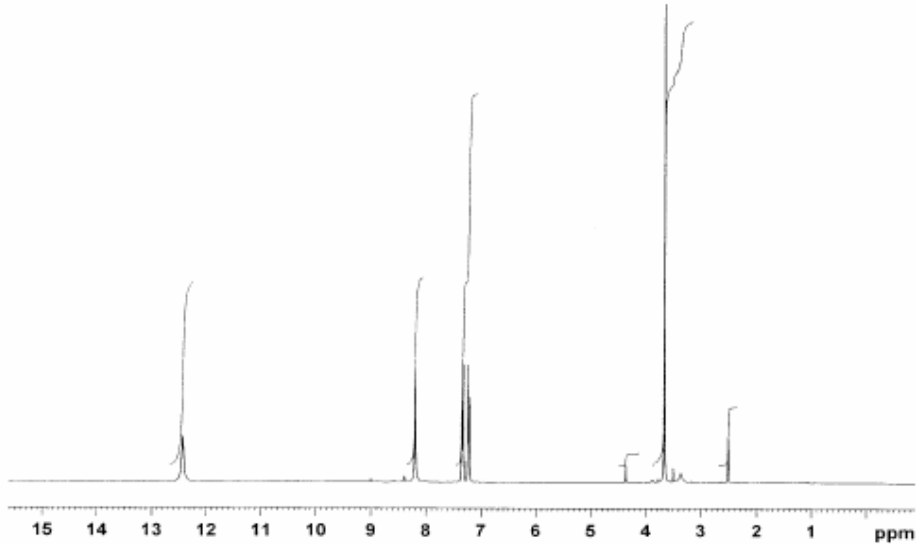
¹ H-NMR (ppm)							
H _{8,9}	12.43 (s, 2H)	H _{11,14}	8.38 (s, 2H)	H _{3,6}	7.37-7.30 (m, 2H)	H _{4,5}	7.25-7.19 (m, 2H)
H _{12,13}	3.65 (s, 4H)	*	2.51				

*DMSO proton kalıntısı

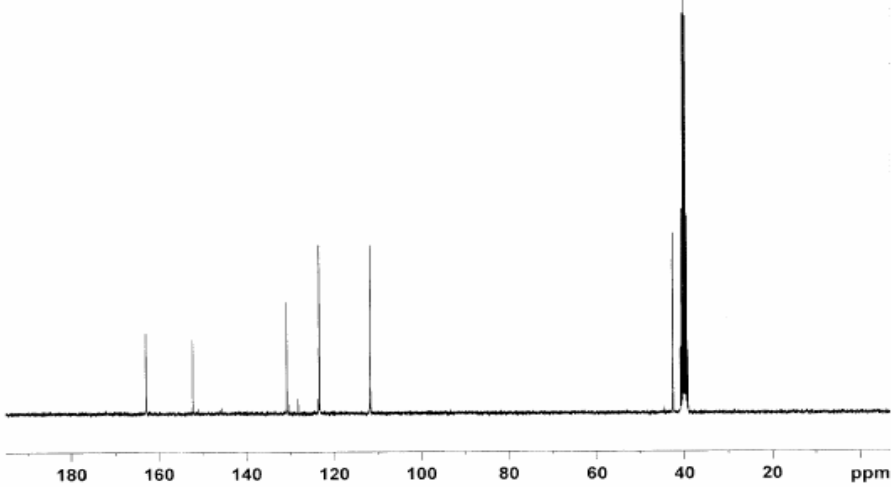
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	160.93	C ₃	111.83	C ₅	123.34	C ₇	130.72	C ₁₂	44.54
C ₂	130.72	C ₄	123.34	C ₆	111.83	C ₁₀	152.50	C ₁₃	44.54



Şekil 5.39. 30 Bileşiğinin IR spektrumu

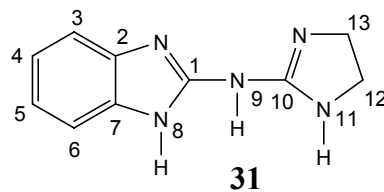


Şekil 5.40. 30 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz)



Şekil 5.41. 30 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz)

5.16. (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in Karakterizasyonu (31)



Tablo 5.31. 31 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

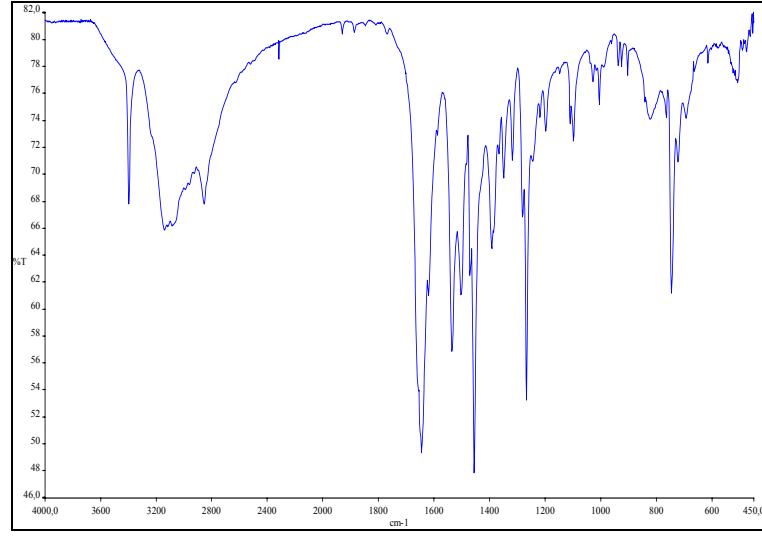
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3396 benzimidazol N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3142 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3068 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2857 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-N=C)	1643 N=C gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1617 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1533 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.32. 31 Bileşiğinin ¹H ve ¹³C-NMR spektrumunun sonuçları

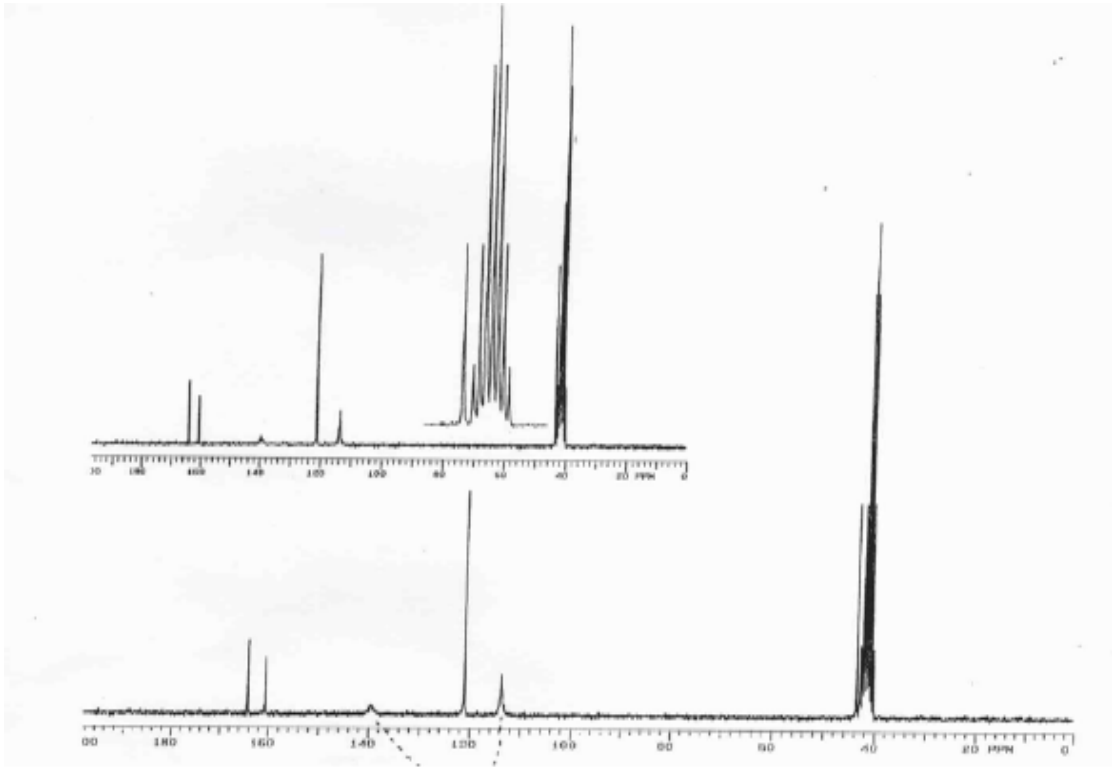
¹ H-NMR (ppm)							
H ₈	10.50 (s, 1H)	H _{9,11}	7.84 (s, 2H)	H _{3,6}	7.21-7.20 (m, 2H)	H _{4,5}	6.94-6.86 (m, 2H)
H _{12,13}	3.55 (s, 4H)	H ₂ O **	3.3	*	2.51		

*DMSO su kalıntısı, * DMSO proton kalıntısı

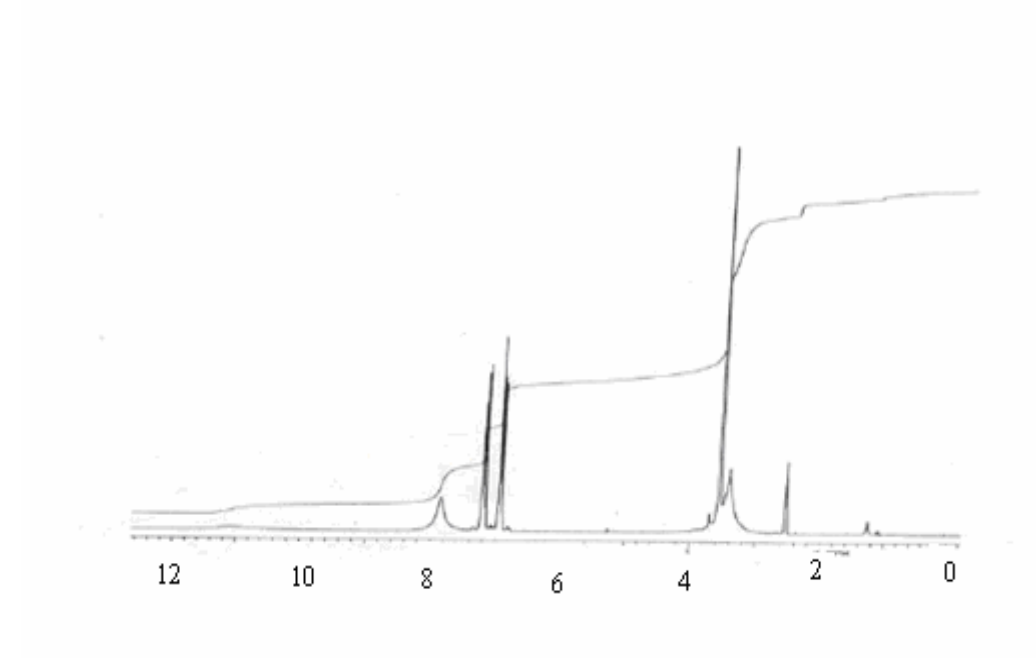
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	164.17	C ₃	113.48	C ₅	121.96	C ₇	139.51	C ₁₂	43.51
C ₂	139.51	C ₄	121.96	C ₆	113.48	C ₁₀	160.58	C ₁₃	43.51



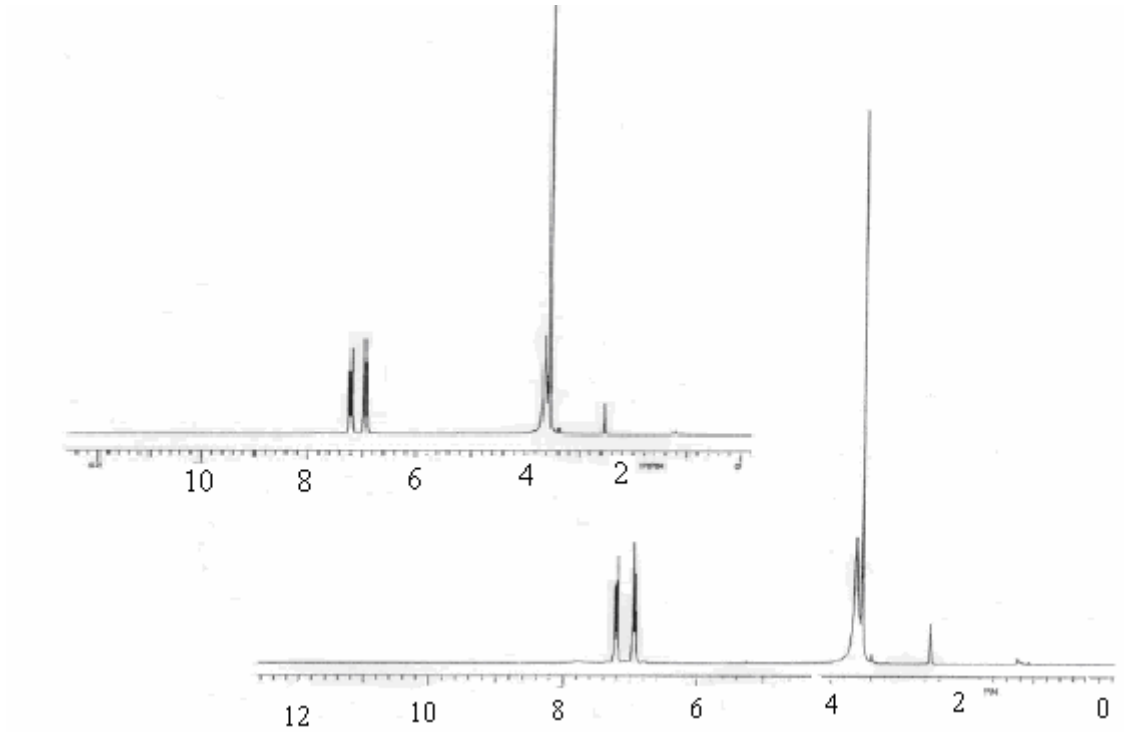
Şekil 5.42. 31 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.43. 31 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 200 MHz)

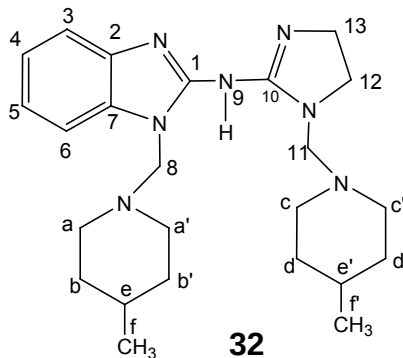


Şekil 5.44. 31 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (DMSO-d_6 , 200 MHz)



Şekil 5.45. 31 Bileşiğinin D_2O değişim spektrumu (DMSO-d_6 , 200 MHz)

5.17. [1-(4-Metil-piperidin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-[1-(4-metil-piperidin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-amin'in Karakterizasyonu (32)



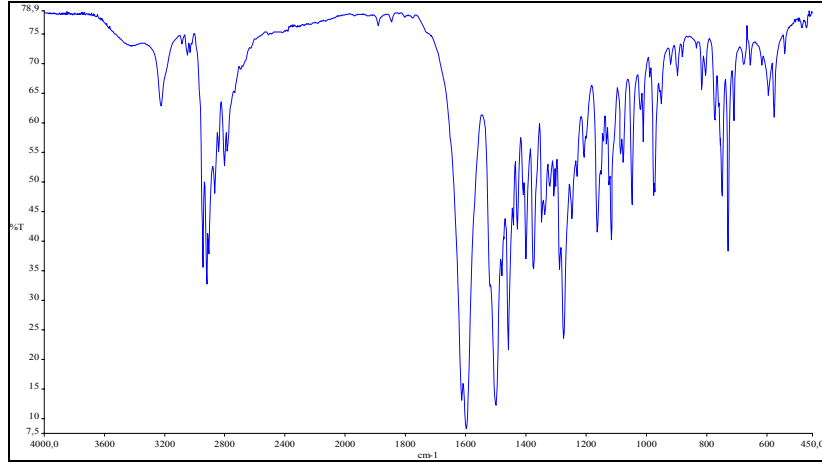
Tablo 5.33. 32 Bileşiminin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3224 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3047-3034 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2943-2784 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-C=N)	1610 C=N gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1597 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1499 N-H eğilme titreşimi
ν (-C-H)	1430-1232 alifatik C-H eğilme titreşimi

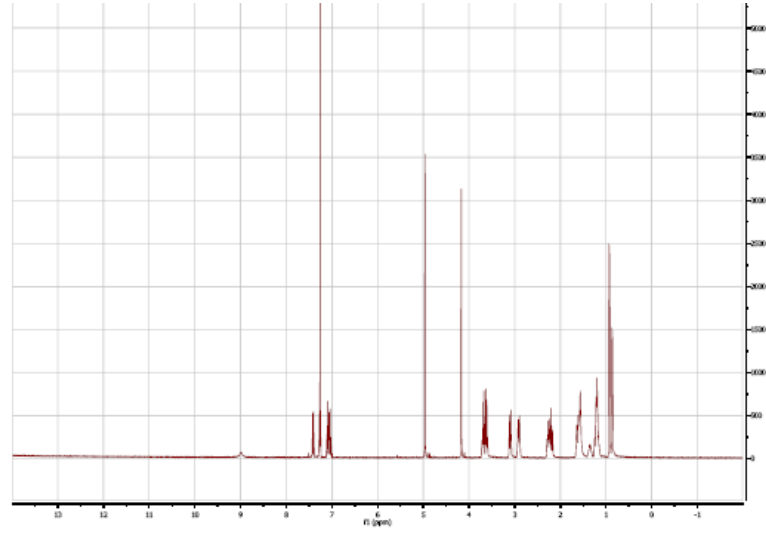
Tablo 5.34. 32 Bileşiminin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₉	8.98 (s, 1H)	H _{3,4,5,6}	7.42-7.04 (m, 4H)	H ₈	4.96 (s, 2H)	H ₁₁	4.17 (s, 2H)
H _{12,13}	3.69-3.61 (m, 4H)	H _a	3.11 (d, 2H, J=12 Hz)	H _{a'}	2.92 (d, 2H, J=12Hz)	H _{c,c'}	2.26-2.17 (m, 4H)
H _{b,b',e}	1.57(m, 5H)	H _{d,d',e'}	1.20 (m, 5H)	H _f	0.93 (d, 3H, J=4 Hz)	H _{f'}	0.86 (d, 3H, J=4Hz)

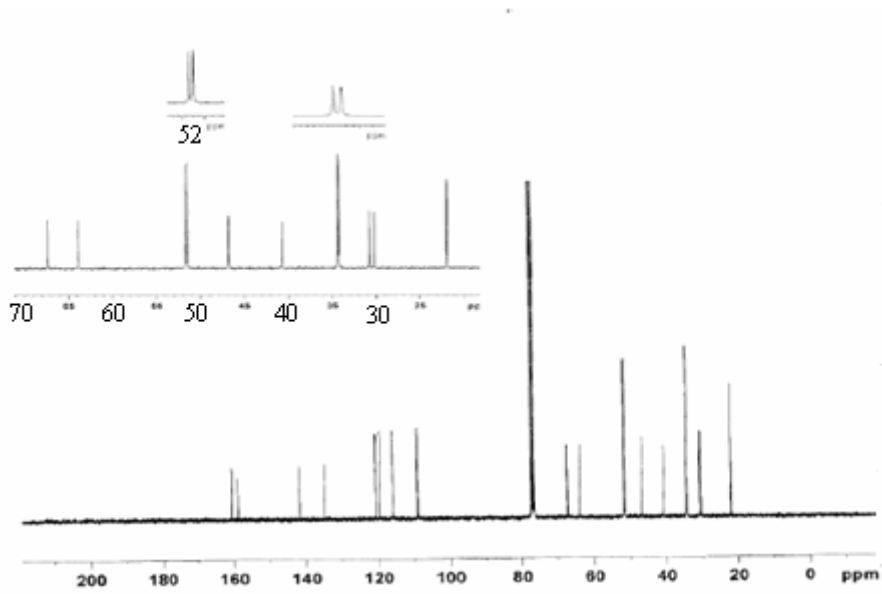
¹³ C-NMR (ppm)									
C ₁	160.58	C ₄	120.60	C ₇	134.86	C ₁₁	63.91	C _a	46.8
C ₂	141.71	C ₅	119.67	C ₈	67.31	C ₁₂	51.50	C _{a'}	46.8
C ₃	115.93	C ₆	109.06	C ₁₀	158.84	C ₁₃	51.70	C _f	21.96
C _b	31.41	C _c	40.71	C _d	34.29	C _e	30.78	C _{f'}	21.96
C _{b'}	31.41	C _{c'}	40.71	C _{d'}	34.29	C _{e'}	30.04		



Şekil 5.46. 32 Bileşiğinin IR spektrumu

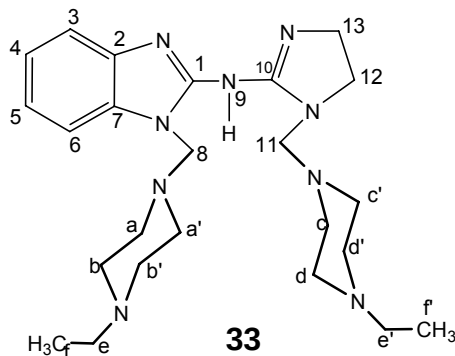


Şekil.5.47. 32 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CHCl_3 -d, 400 MHz)



Şekil.5.48. 32 Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu (CHCl_3 -d, 400 MHz)

5.18. [1-(4-Etilpiperazin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]-[1-(4-etilpiperazin-1-ilmetil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]-amin'in Karakterizasyonu (33)

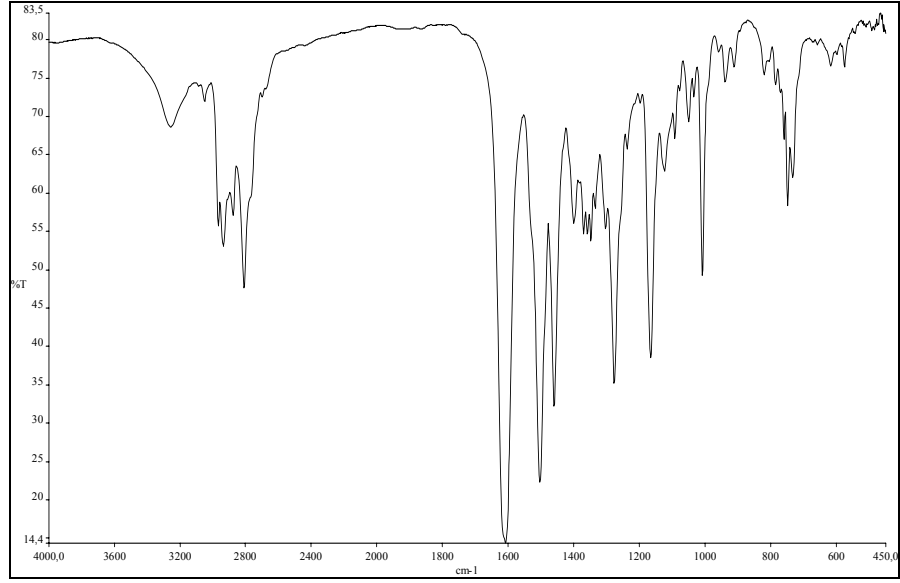


Tablo 5.35. 33 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

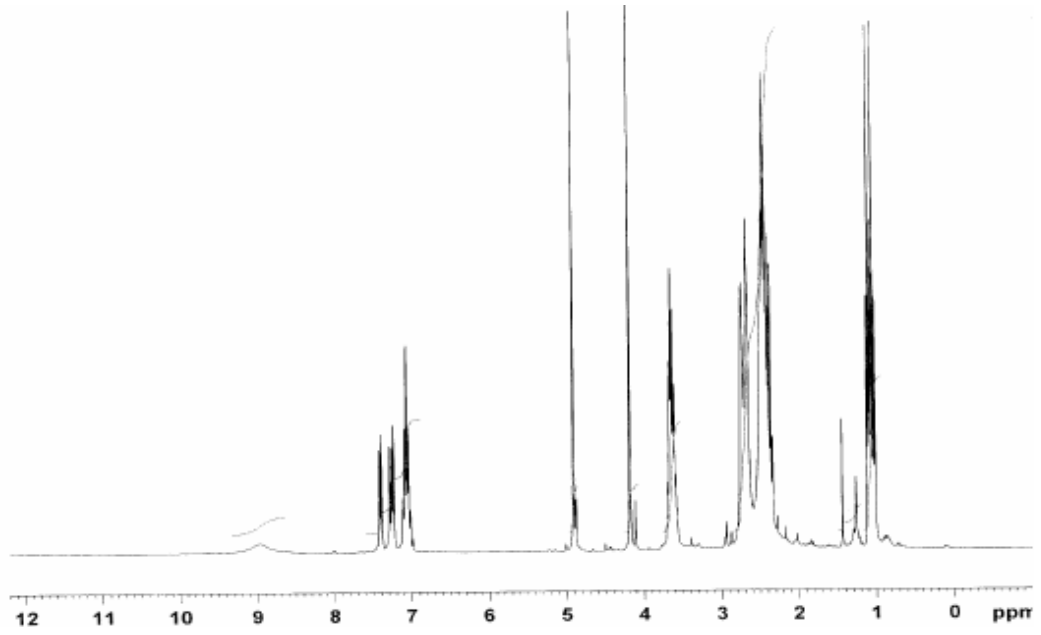
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3250 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3051 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2969-2850 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1618 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1503 N-H eğilme titreşimi
ν (-C-H)	1402-1168 alifatik C-H eğilme titreşimi

Tablo 5.36. 33 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₉	8,96 (s, 1H)	H ₆	7.44 (d, 1H)	H ₃	7.23 (m, 1H)	H _{4,5}	7.11-6.98 (m, 2H)
H ₈	4.91 (s, 2H)	H ₁₁	4.18 (s, 2H)	H _{12,13}	3.74-3.57 (m, 4H)	H _{a,a',b,b',c,c',d,d',e,e'}	2.92-2.13 (m, 20H)
H _{f,f'}	1.19-1.09 (m, 6H)						

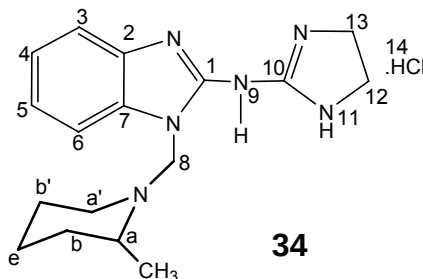


Şekil 5.49. 33 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.50. 33 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 300 MHz)

5.19. (4,5-Dihidro-1H-imidazol-2-il)-[1-(2-metilpiperidin-1-ilmetil)-1H-benzimidazol-2-il]amin hidroklorür 'ün Karakterizasyonu (34)

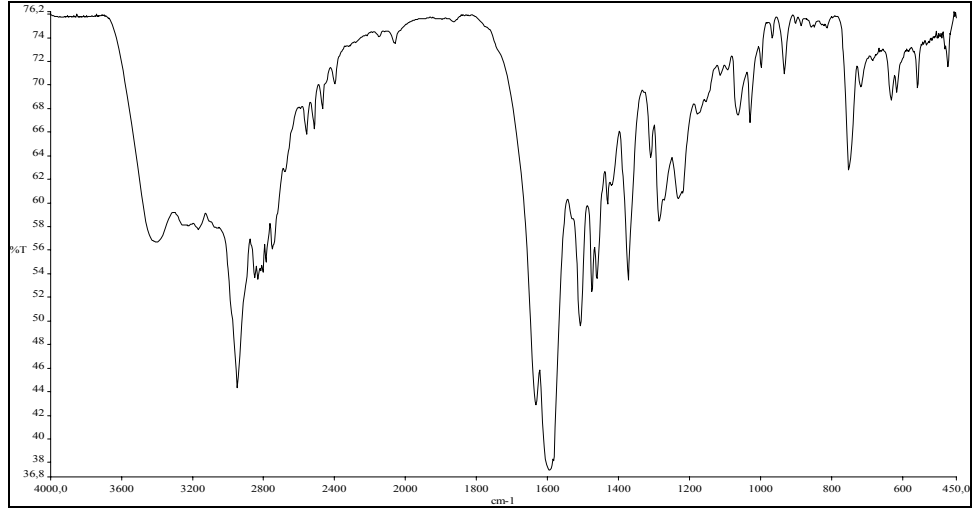


Tablo 5.37. 34 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

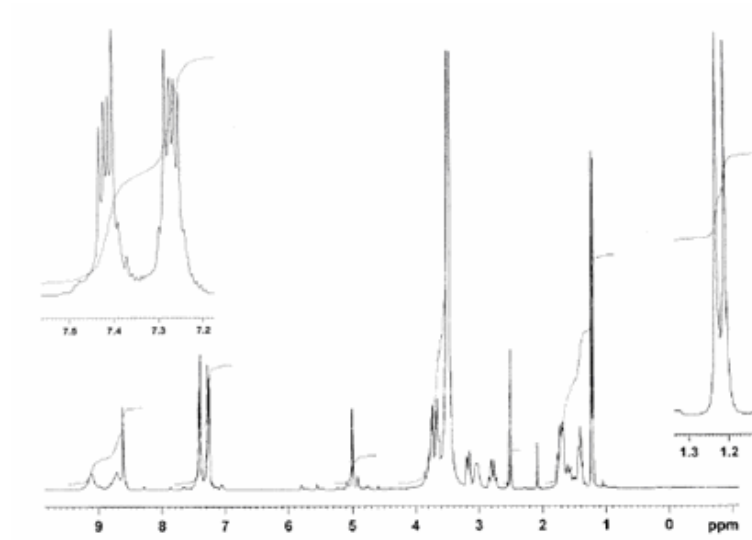
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (- ⁺ N-H)	3465 ⁺ N-H gerilme titreşimi
ν (-N-H)	3241-3163 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3073 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2948-2750 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-C=N)	1634 C=N ⁺ gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1597 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1507 N-H eğilme titreşimi
ν (-C-H)	1430-1232 alifatik C-H eğilme titreşimi

Tablo 5.38. 34 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₉	9.11, s -1H	H ₁₁	8.71, s-1H	H ₁₄	8.62, s -1H	H _{4, 5}	7.41-7.37, m-2H
H _{3,6}	7.29-7.26, m -2H	H _{12,13}	3.85-3.62, m -4H	H ₈	5.76, s-2H	H _{a, a'}	3.19-2.83, m-3H
H _b b',e	1.76-1.32, m -6H	H _f	1.23, d -3H J=6.6Hz				

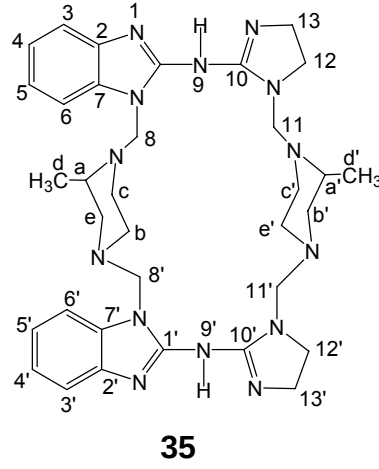


Şekil 5.51. 34 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil.5.52. 34 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6 , 300 MHz.)

5.20. 35 no'lu Bileşiğin Karakterizasyonu (35)

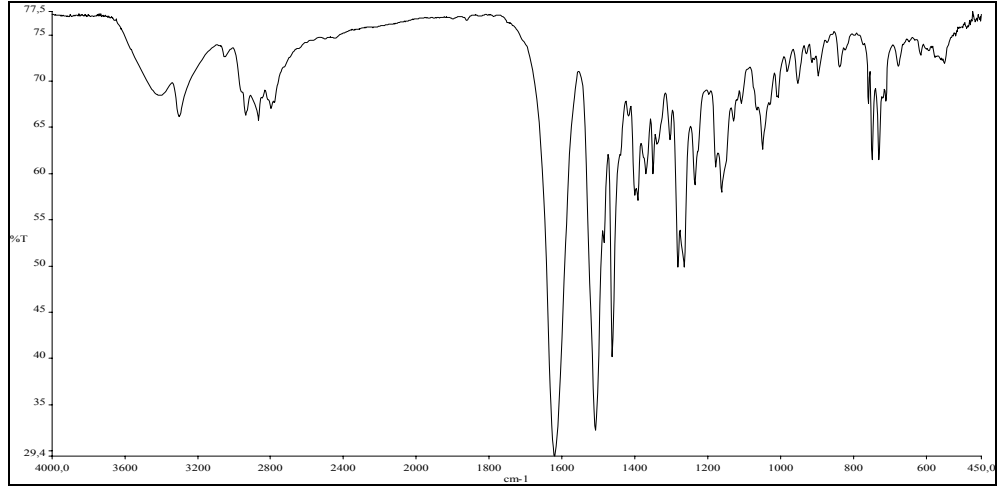


Tablo 5.39. 35 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

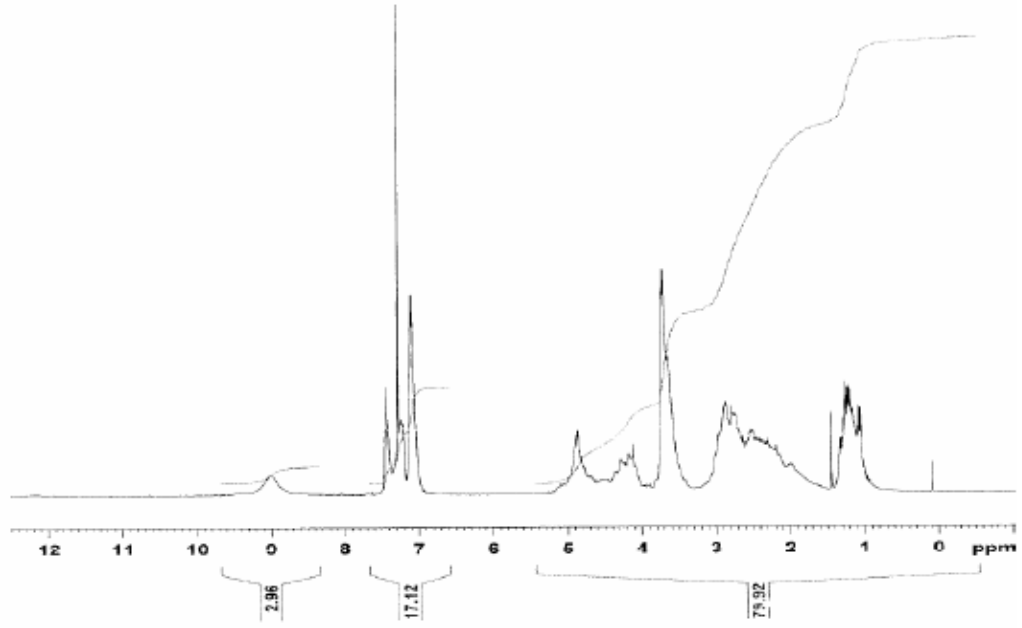
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3301 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3051 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2939-2780 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1619 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1507 N-H eğilme titreşimi
ν (-C-H)	1462-1234 alifatik C-H eğilme titreşimi

Tablo 5.40. 35 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)					
H _{9,9'}	9.00 (s, 2H)	H _{3,4,5,6,3',4',5',6'}	7.51-7.08 (m, 8H)	H _{8,8', 11,11',12,12', 13,13',a,a',b,b',c,c',d,d'}	4.84-1.30 (m- 34H)

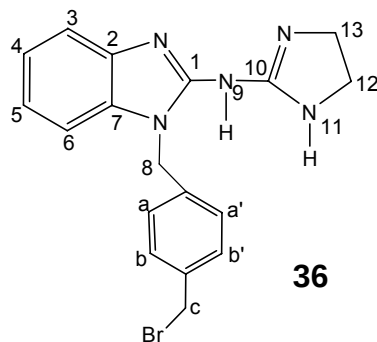


Şekil 5.53. 35 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil.5.54. 35 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (CHCl_3 -d, 400 MHz)

5.21 [1-(4-Bromometilbenzil)-1H-benzimidazol-2-il](4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in Karakterizasyonu (36)



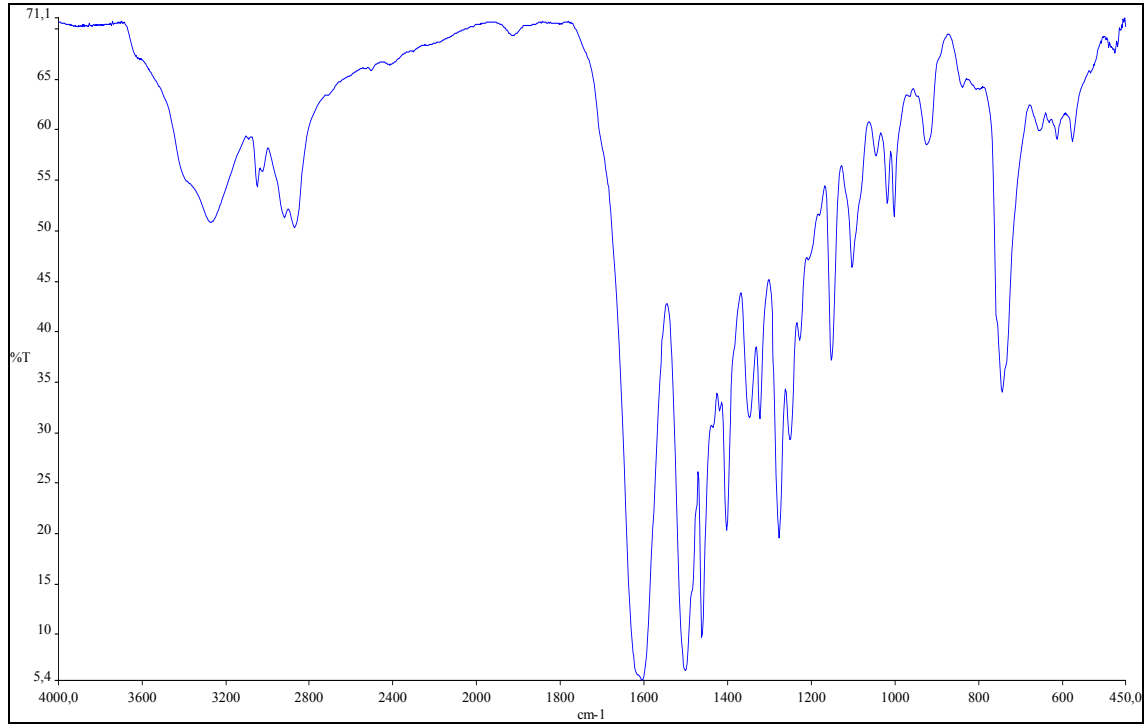
Tablo 5.41. 36 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3392-3275 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3051-3025 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2922-2875 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-C=N)	1617 C= C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1501 N-H eğilme titreşimi
ν (-C-H)	1348-1254 alifatik C-H eğilme titreşimi
ν (-C-H)	742 C-Br eğilme titreşimi

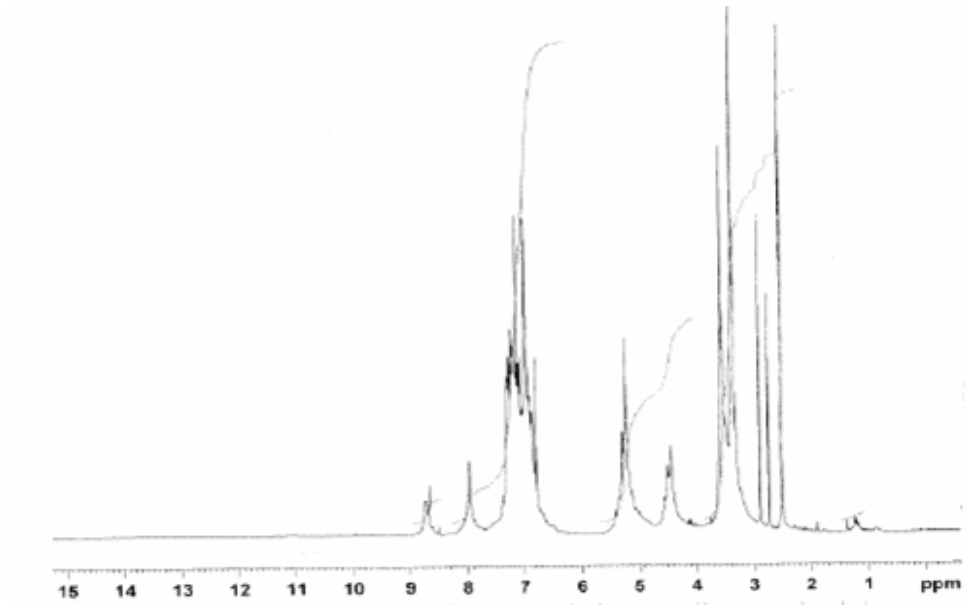
Tablo 5.42. 36 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₉	8,74 (s, 1H)	H ₁₁	7.96 (s,1H)	H _{3,4,5,6,a,a',b,b'}	7.36-6.48 (m, 8H)	H ₈	5.34 (m, 2H)
H _c	4.48 (m, 2H)	H _{12,13}	3.52 (s, 4H)	H ₂ O **	3.35	*	2.51

**DMSO su kalıntısı, * DMSO proton kalıntısı

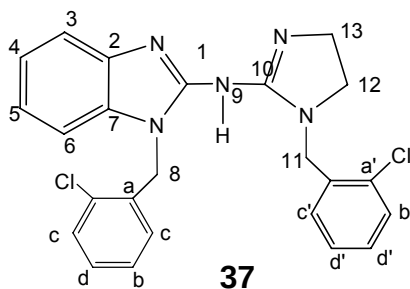


Şekil 5.55. 36 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.56. 36 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu (DMSO-d_6 ,300 MHz)

5.23 1-(2-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il[[1-(2-klorobenzil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il]amin'in Karakterizasyonu (37)

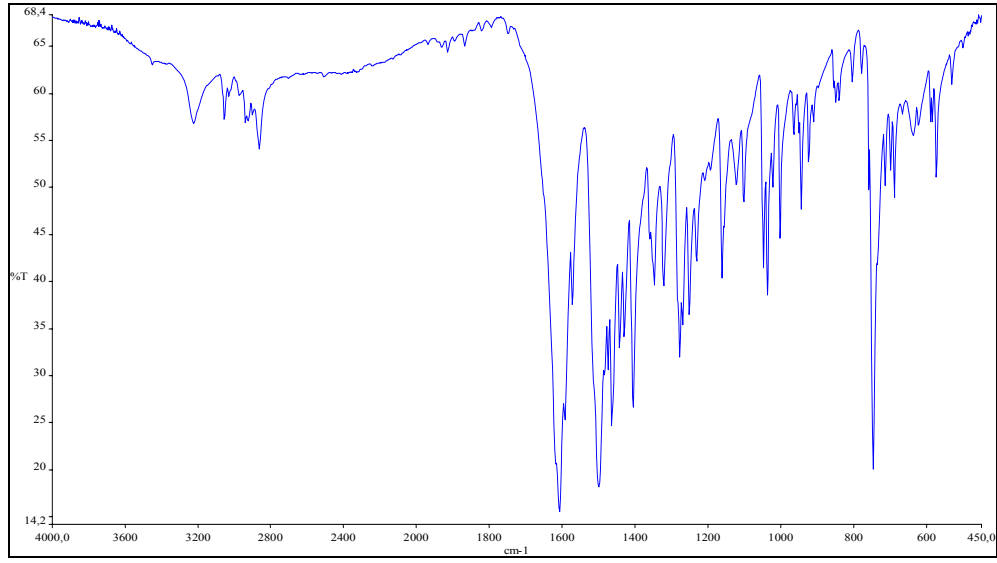


Tablo 5.43. 37 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

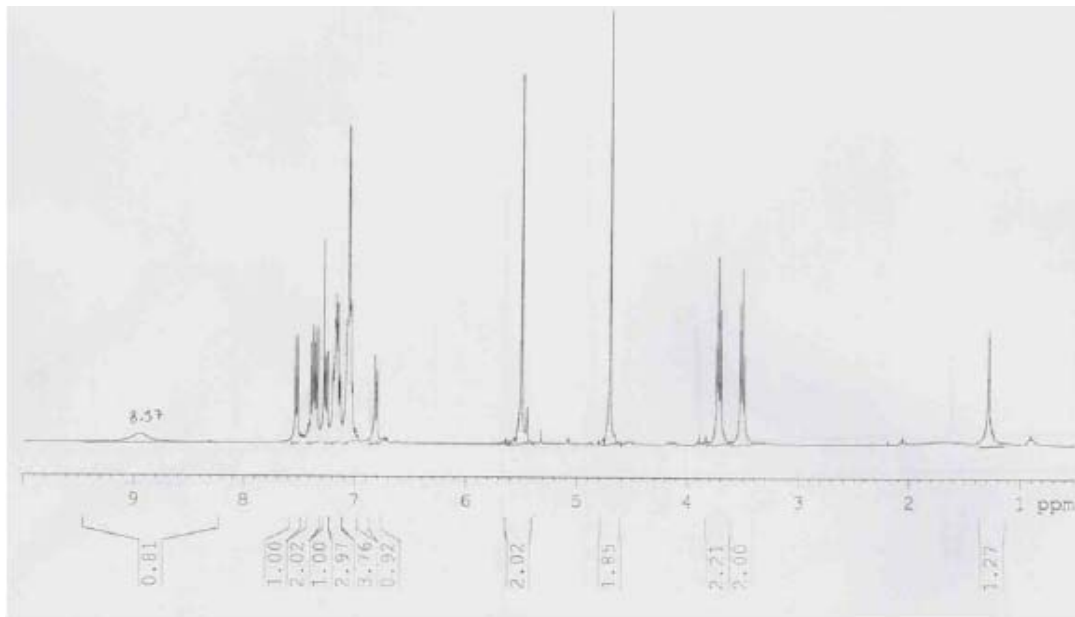
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3224 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3060-3025 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2935-2862 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-C=N)	1608 C=N gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1591 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1499 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.44. 37 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₉	8,93 (s, 1H)	H _{3,4,5,6,b,b',c,c',d,d'}	7.53-6.82 (m, 12H)	H ₈	5.50 (s, 1H)	H ₁₁	4.70 (s, 1H)
H ₁₃	3.73 (m, 3H)	H ₁₂	3.52 (m, 3H)				

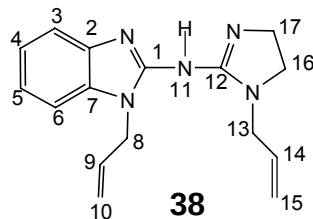


Şekil 5.57. 37 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.58. 37 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$)

5.24 (1-Allil-1H-benzimidazol-2-il)(1-allil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin 'in Karakterizasyonu (38)

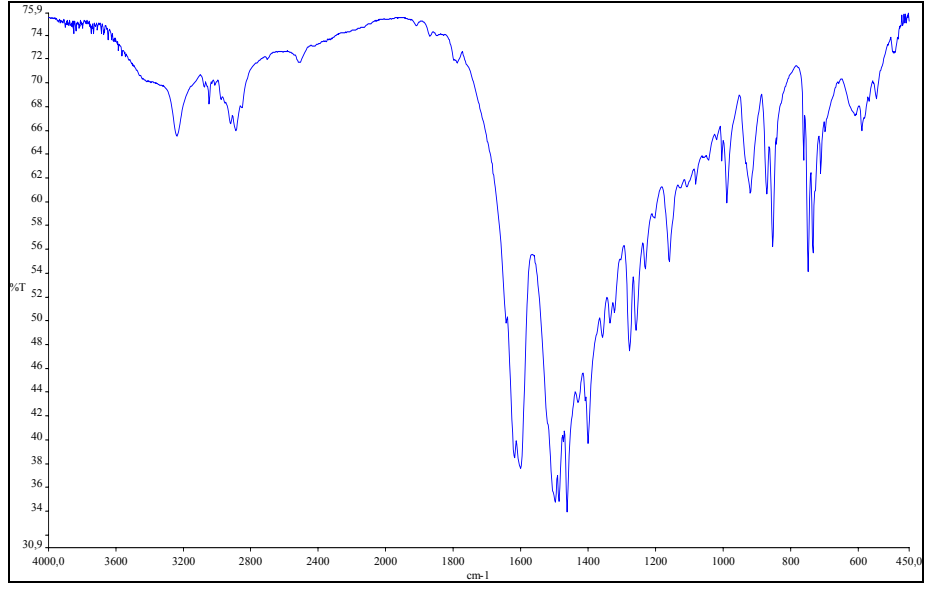


Tablo 5.45. 38 Bileşığının IR spektrumunun sonuçları

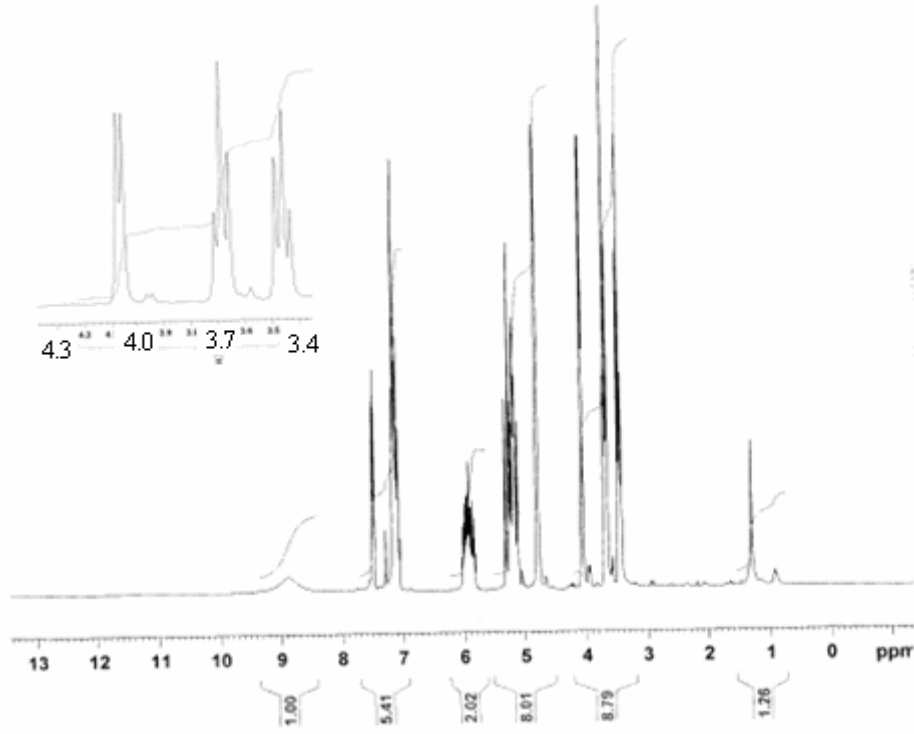
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3241 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3077-3047 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2974-2857 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-C=N)	1619 C=N gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1600 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1501 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.46. 38 Bileşığının ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H ₁₁	8,88 (s, 1H)	H ₃	7.55 (d, 1H)	H _{4,5,6}	7.16-7.053 (m, 3H)	H _{9,14}	6.03-5.82 (m, 2H)
H _{10,15}	5.31-5.02 (m, 4H)	H ₈	4.81 (d, 2H, J=5.4 Hz)	H ₁₃	4.072 (d, 2H, J=5.7 Hz)	H ₁₇	3.68 (t, 3H, J=7.2 Hz)
H ₁₈	3.48 (t, 3H, J=8.4 Hz)						

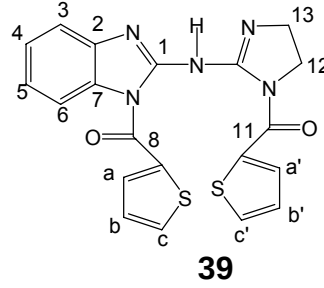


Şekil 5.59. 38 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.60. 38 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 300MHz)

**5.25 {2-[1-(Tiyofen-2-karbonil)-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-ilamino]-benzimidazol-1-il}-
tiyofen-2-il-methanon' un Karakterizasyonu (39)**

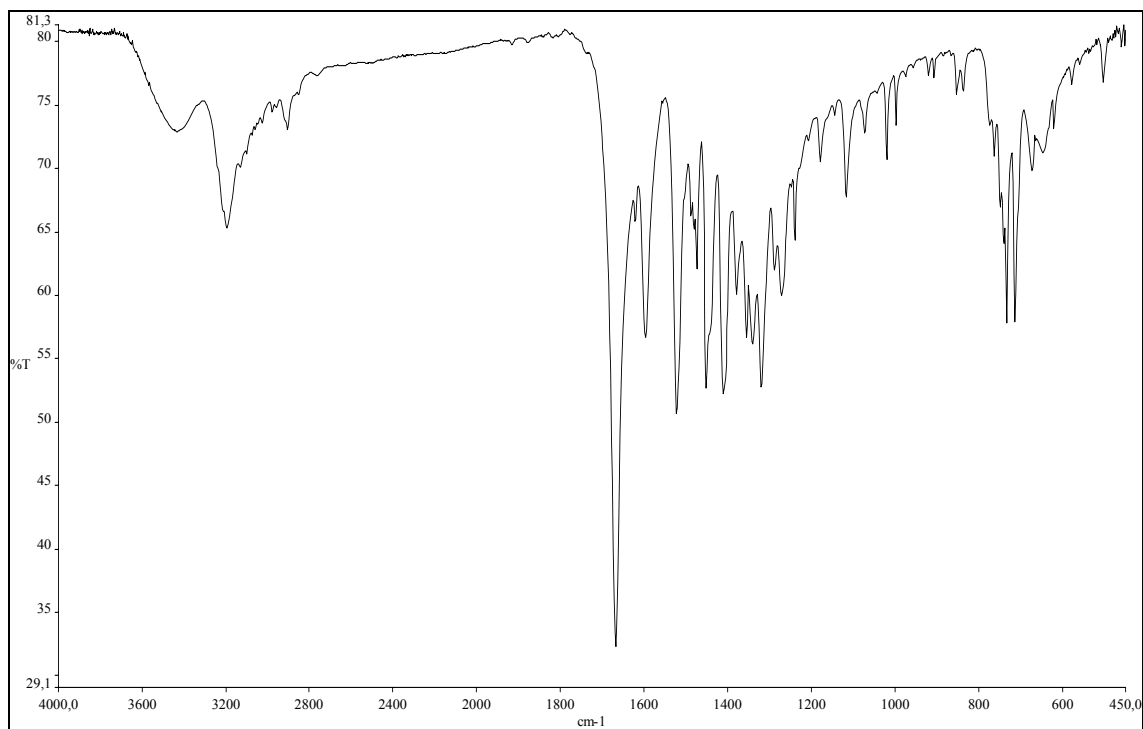


Tablo 5.47. 39 Bileşiğinin IR spektrumunun sonuçları

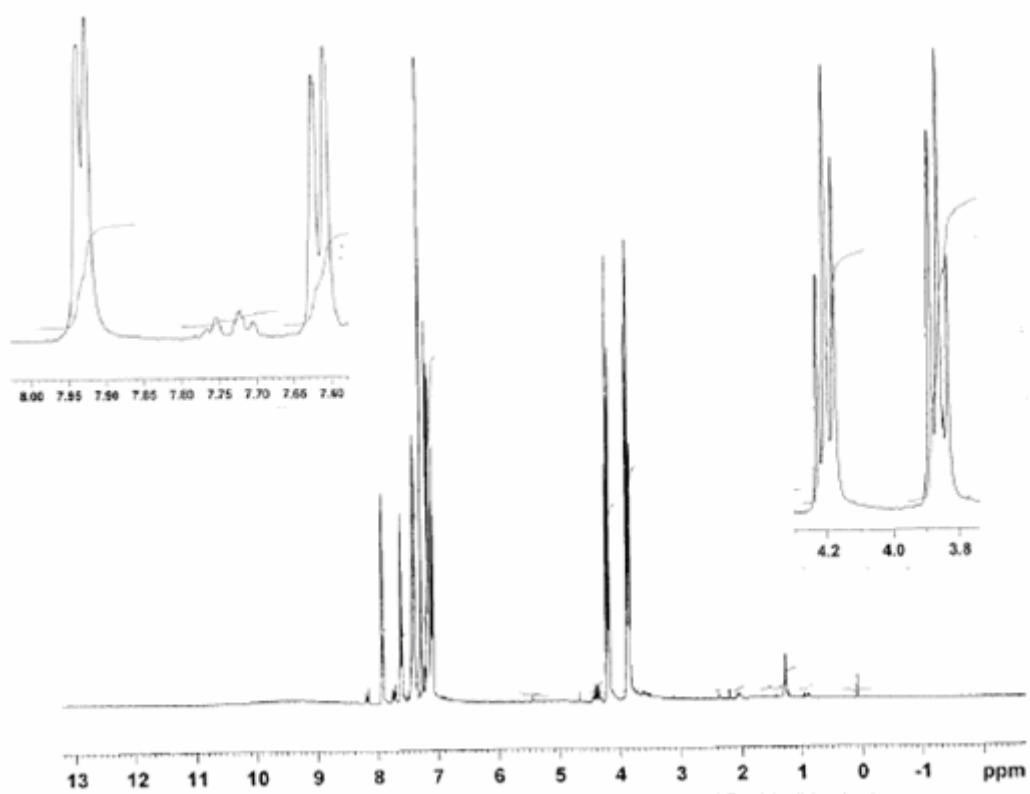
Fonksiyonel grup	IR verileri (cm ⁻¹)
ν (-N-H)	3193 N-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	3025 aromatik C-H gerilme titreşimi
ν (-C-H)	2978-2857 alifatik C-H gerilme titreşimi
ν(-C=N)	1666 C=O gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1619 C=N gerilme titreşimi
ν(-C=C)	1595 C=C gerilme titreşimi
ν (-N-H)	1520 N-H eğilme titreşimi

Tablo 5.48. 39 Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunun sonuçları

¹ H-NMR (ppm)							
H _{a,a'}	7.93 (d, 2H, J=3.3 Hz)	H _{c,c'}	7.62 (d, 2H, J=4.8 Hz)	H _{4,5,9}	7.46-7.44 (m, 3H)	H _{3,6}	7.17-7.13 (m, 2H)
H _{c,c'}	7.11-7.08 (m, 2H)	H ₁₂	4.20 (t, 2H, J=7.5 Hz)	H ₁₃	3.85 (t, 2H, J=7.2 Hz)		



Şekil 5.60. 39 Bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 5.62. 39 Bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu ($\text{CHCl}_3\text{-d}$, 300MHz)

6. TARTIŞMA

İmidazol, benzimidazol ve imidazolin türevleri farmakolojik özelliklerinden dolayı heterosiklik bileşiklerin önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Literatürde bu bileşiklerin sentezi ile ilgili bazı metotlar bulunmakla birlikte, bu metotlar verimlerinin düşük olması ve reaksiyon süresinin uzun olması gibi bazı olumsuzluklara sahiptir. Bu bileşiklerin sentezlenmesine yönelik yeni metotların geliştirilmesi bu alanda büyük bir boşluğu dolduracaktır.

Organik Kimya’da metot geliştirilmesi uzun süreli çalışmalar ve gayretlerin sonucu olarak ortaya çıkmaktadır. Son 20 yıl içerisinde mikrodalga ısınlama (MWI) ile gerçekleştirilen sentezler bu alanda önemli bir yer tutmaktadır. MWI diğer klasik ısıtma yöntemlerinden farklı olarak çok kısa sürede homojen ısı transferine imkân tanımaktadır. Bu durum, bir yandan istenmeyen ürün miktarlarının azalmasını sağlarken diğer yandan da reaksiyon veriminin artmasını sağlamakta ve reaksiyonlar çok kısa sürede tamamlanabilmektedir. Bunun bir sonucu olarak MWI ile sentez, Organik Kimya ve özellikle ilaç endüstrisinde büyük bir ilgiyle karşılanmış ve günümüzde bu ilgi giderek de artmaktadır. Halen kullanımı devam eden ya da yeni ilaçların bu yeni yöntemle kısa sürede ve ekonomik bir şekilde sentezlenmesi endüstri alanında bu yeni sentez yöntemine olan ilgiyi artırmıştır.

MWI’nın organik sentezlerde kullanılmaya başlaması bu alanda yeni tekniklerin ortaya çıkmasına ya da var olan tekniklerin geliştirilmesine imkân tanımıştır. Katı bir destek kullanılarak ya da hiçbir çözücü kullanmadan gerçekleştirilen sentez teknikleri MWI’nın getirdiği yenilikler olarak büyük ilgi görmektedir. Ayrıca son zamanlarda, organik sentezlerde çözücü olarak suyun kullanıldığı teknikler de ortaya çıkmıştır. Su, mikrodalgayı absorblama yeteneğine sahiptir. Isınan su moleküllerinden reaktiflere dolaylı olarak ısı transferiyle reaksiyonların yürümesi için gerekli sıcaklık sağlanabilmektedir. Bu teknikte çok bol ve ucuz olan suyun çözücü olarak kullanılması, çevre ve sağlık problemlerine sebep olmadığından bu alan da ciddi ilgi odağı olmaktadır.

Günümüzde endüstriyel ve teknolojik alanlardaki önemli gelişmeler, bir yandan daha iyi bir hayat standardı oluştururken, diğer yandan ciddi çevre kirliliğine ve sağlık problemlerine sebep olmaktadır. Organik Kimya’da klasik metotlarda kullanılan kimyasallar ve özellikle çözücüler bu açıdan bakıldığında çevre kirliliği ve insan sağlığı açısından büyük bir dezavantaj oluşturmaktadır.

Kimyacılar ve çevre bilimciler yeni bir terim olan **Yeşil Kimya** (*Green Chemistry*) terimi ile daha sık karşılaşmaktadır. Yeşil Kimya, sentezlerde çevre kirliliğine sebep olan ve canlıların sağlığını tehdit eden sentez metotları yerine daha sağlıklı ve çevre problemi oluşturmeyen yeni teknik ve metotların geliştirilmesi ve geliştirilen bu metodların endüstride

kullanılmasını ifade etmektedir. MWI ile ortaya çıkan çözücüsüz sentez metotları bu alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Çözücüsüz sentez metotunda 2 farklı teknik kullanılmaktadır.

(i) Reaktifler uygun çözücü/ çözücüler yardımıyla önce silikajel, alümina, kil ya da florosil gibi katı destek üzerine adsorblanması ve çözücü uzaklaştırıldıktan sonra, katı desteğin MWI'ya maruz bırakılmasıdır.

(ii) Reaksiyon tamamen çözücüsüz ortamda yapılmaktadır. Bu teknikte reaktiflerden biri ya da her ikisinin MW'ı iyi absorblama yeteneğine sahip olması gerekir. Bu tür reaksiyonlar literatürde “ **Neat Reaksiyon** ” olarak ifade edilmektedir. Sentezlerde çözücülerden kaynaklanan çevre ve sağlık problemlerine sebep olan olumsuzlukları ortadan kaldırması ve ekonomik olmasından dolayı daha çok ilgi görmektedir.

Bu tezde yapılan çalışmaları 5 ana başlık altında toplamak mümkündür.

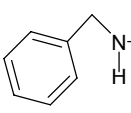
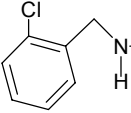
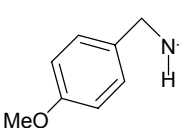
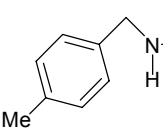
- MW destekli ve çevre dostu yeni bir sentez metodunun geliştirilmesi,
- Yeni ve optikçe aktif 2-aminoimidazolinlerin yüksek verimle ve kısa sürede sentezlenmesi,
- İmidazolin ve benzimidazol halkalarını tek bir molekülde birleştirerek potansiyel farmakolojik etkin yeni bileşiklerin sentezlenmesi,
- (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin'in regioselektif reaksiyonlarının araştırılması,
- (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin bileşiğinin tautomerlik formlarının dinamik NMR çalışması ile aydınlatılması.

2-Aminoimidazolin bileşiklerinin sentezi için metot geliştirme çabalarımız, önce bu bileşiklerin klasik metotlarla sentezlerinin gerçekleştirilmesiyle başlamıştır. Geleneksel metotla ilgili sentezler, kiral olmayan amin bileşiklerinin 2-metilmerkaptol-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür ile metanol ortamında 8 saat ısıtılmasıyla yapılmıştır (**Tablo 6.1**). Metanol burada kullanılan tüm reaktifleri çok iyi çözdüğünden, dielektrik sabiti (32.6) ve dielektrik kaybı (21.483) yüksek olduğundan dolayı MW'ı çok iyi absorblamaktadır. Bu nedenle tüm çözücülü sentezlerde çözücü olarak metanol kullanıldı.

Daha sonra klasik metodun mikrodalga destekli sentez metotlarına uyarlanması için bazı test reaksiyonları yapıldı. Geleneksel sentez metotlarında çözücü, sıcaklık, reaktif oranları

ve süre optimize edilmesi gereken parametreler iken MW destekli sentez metotlarında bu parametrelere ek olarak, uygulanan MWI'nın gücü ve süresi de eklenmektedir.

Tablo 6.1. Optikçe aktif olmayan 2-aminoimidazolinlere ait bazı fiziksel veriler

2-Aminoindazolinler	Verim (%)		Erime Noktası °C
	Metot A	Metot B	
 16	87	91	145-147*
 17	90	95	175-177
 18	86	93	147-149
 19	89	95	154-157

Literatürde **16** no'lu bileşik için ölçülen erime noktası 78,5 °C'dir. Bu verinin alındığı çalışmanın 1951 yılında yapılmış olması ve erime noktası tayininde günümüz modern cihazlarından yararlanma imkânının olmadığı düşünülürse verilen bu erime noktasının doğru ölçülmediği yada kaynakta verilen bileşiğin **16** no'lu bileşik olmadığı anlaşılmaktadır[57].

MWI'daki en önemli parametre uygulanan elektriksel alanın gücüdür. Uygulanan bu gücün büyüklüğü reaksiyon süresini değiştirmektedir. Düşük güçte reaksiyon süresi artarken, yüksek güçte azalmaktadır. Bu parametre aynı zamanda kullanılan MW cihazına da bağlıdır. Günümüzde sentezlerde 2 tür MW cihazı kullanılmaktadır.

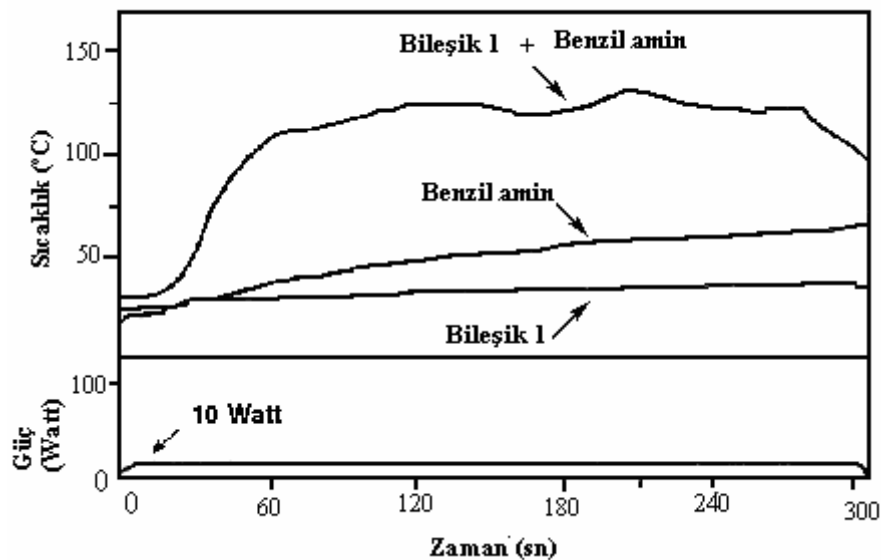
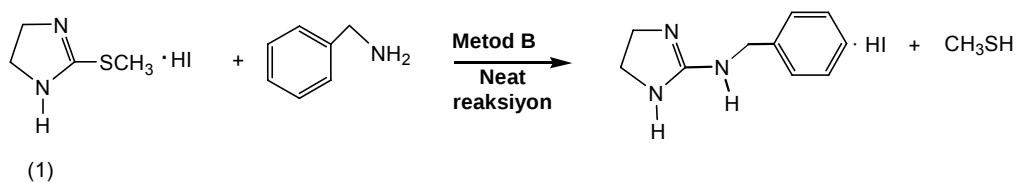
a) Ev tipi mikrodalga cihazı (çoklu mod): Cihaz içinde magnetrondan çıkan MW ışınların birbirini güçlendirmesi ve söndürmesi sonucu mikrodalgaların örnekle etkileşimi ve sıcaklık dağılımı istenilen düzeyde homojen değildir. Bu cihaz, dizaynı gereği sentez için çok önemli olan reaksiyon ortamındaki sıcaklık ve basınç parametrelerinin ölçümüne imkân tanımadığından reaksiyon esnasında patlama riskine sahiptir. Bu cihazlar ortalama olarak 1200 W maksimum güç üretmektedir.

b) Sentez amaçlı mikrodalga cihazı (tekli mod): Bu cihazlar özel olarak sentez amacıyla üretilmiş olup güç ve sıcaklık-basınç parametreleri sensörler yardımıyla takip edilebilmekte ve bu parametreler deney esnasında değiştirilebilmektedir. Cihaz 300 W maksimum güç üretmektedir.

Bu tezdeki sentezlerin tamamı sıcaklık-basınç kontrollü MW cihazında gerçekleştirilmiştir. Sentez çalışmalarımızda kullandığımız bu cihaz,

- çözücü ile atmosfer basıncında,
- kapalı deney ortamında, yüksek basınçta (1–20 bar),
- çözücüsüz sentezin her iki tekniği (katı destekli ve neat reaksiyon)

gibi üç farklı tür sentez yönteminin de kullanılmasına imkân tanımaktadır. Çözücülü ortamda yapılan reaksiyonlarda hem ürünleri saflaştırmak hem de nükleofilik gücü arttırmak için 2 mol amin ve 1 mol 2-metilmerkapt-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür kullanıldı. En yüksek ürün verimleri, bu reaktif oranlarında 100 W, 10 dakika, 74-76 °C şartlarında elde edildi. Amin/reaktif oranı 1/1 alındığında verim düşmekte ve ortamda reaksiyona girmemiş 2-metilmerkapt-4,5-dihidroimidazol hidroiyodür kalmaktadır. Bunun bir sonucu olarak, 2-aminoimidazolinler ile reaktif benzer tuz karakterinde olduğu için ürünlerin saf olarak elde edilmesinin zorlaştırdığı görüldü. Daha sonra çözücülü mikrodalga destekli sentez metodunun çözücüsüz ve katı desteksiz (neat) reaksiyon şartlarına uyarlanması için deneme reaksiyonları yapıldı. Bu amaçla önce tuz ve amin bileşiklerinin MW ışınlarına karşı davranışları araştırıldı ve bu bileşikler ayrı ayrı MWI maruz bırakıldı, fakat her iki reaktif de reaksiyon oluşumunu sağlayacak sıcaklığa ulaşmadı (MW çözücülü sentezde bu sıcaklık 74-76 °C). Her iki reaktif 1/2 oranında karıştırılıp ısıtıldığında ise çok kısa bir sürede sıcaklığın 130 °C'ye ulaştığı gözlemlendi (**Şekil 6.1**). Sıcaklığı, reaksiyon süresini ve reaktif oranlarını optimize etmek amacıyla, farklı güçte bir seri deney yapıldı. Bu deneylere ait veriler **Tablo 6.2**'de verildi. En yüksek veriminin alındığı parametreler 10 W, 5 dakika, 130-135°C olarak belirlendi. Bu çalışmanın temelini oluşturan araştırmamızda ilk defa, hiç bir katı destek, çözücü ve katalizör kullanmadan sadece reaktifler kullanılarak çok kısa sürede ve oldukça yüksek verimle 2-aminoimidazolinler sentezlendi.



Şekil 6.1. Mikrodalga destekli neat reaksiyonda sıcaklık, güç ve süre parametrelerinin değişiminin örnek bir reaksiyon için şematik gösterimi

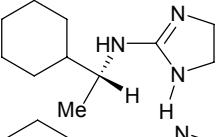
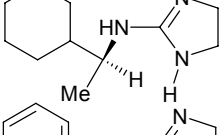
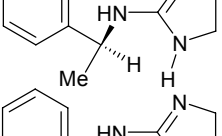
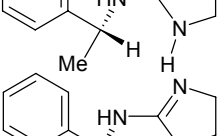
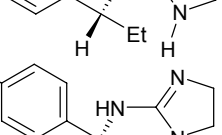
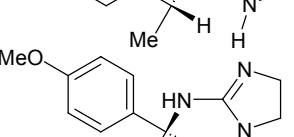
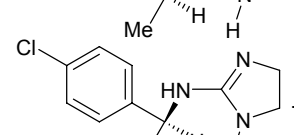
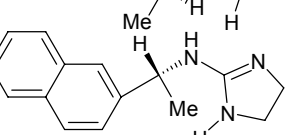
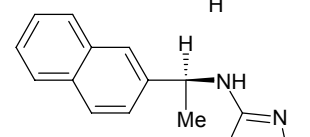
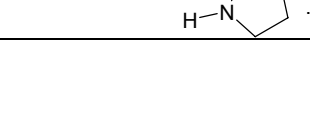
Ayrıca silikajel ve alümina gibi katı bir destek kullanılarak yapılan denemelerde verimin neat reaksiyondan daha az olduğu bulundu (%65-80). Bu sebeple katı destek kullanılarak çözücüsüz sentez metodunun geliştirilmesine gerek duyulmadı. Bu neat reaksiyonun parametreleri ve ürün verimleri **Tablo 6.2**'de verilmiştir.

Tablo 6.2. Neat reaksiyonlar için deneme reaksiyonları ve verim karşılaştırmaları.

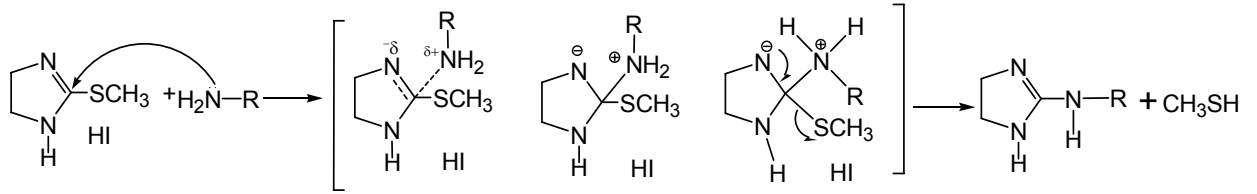
Güç (Watt)	Sıcaklık (°C)	Sıcaklığa Çıkma Süresi (dk)	Reaksiyon Süresi (dk)	Verim%
10	145-150	1	5	83
10	140-145	1	5	86
10	130-135	1	5	91
10	120-125	1	10	85
25	120-125	1	10	79
25	100-105	1	10	87

Deneyler, kapalı sistemde 1 bar'lık basınç ortamında yapıldığında, atmosfer basıncında yapılan deneydekilere benzer sonuçlar ve verimler elde edildi.

Tablo 6.3. Optikçe aktif 2-aminoimidazolinlere ait bazı fiziksel veriler

2-Aminoindazolinler	Verim (%)		$[\alpha]_D^{25}$	Erime Noktası °C
	Metot A	Metot B		
 . HI (R)-20	93	96	-2.7	143-146
 . HI (S)-21	90	95	+0.7	146-149
 . HI (R)-22	87	92	+7.4	95-98
 . HI (S)-23	80	87	-2.5	yağımsı
 . HI (R)-24	92	98	+2.5	90-93
 . HI (R)-25	90	94	+6.0	122-124
 . HI (S)-26	89	92	-2.8	122-124
 . HI (R)-27	91	95	+2.8	125-128
 . HI (R)-28	68	73	belirlenemedi	yağımsı
 . HI (S)-29	71	77	+7.7	yağımsı

Spesifik mikrodalga etkisi, polar mekanizmalar üzerinde etkilidir. 2-aminoimidazolinlerin sentezinde oluşan polar ara ürünler sebebiyle MW etkisi artmakta ve buna bağlı olarak eşik enerjisini aşan tanecik sayısı artmakta böylece reaksiyon süresi kısalmış ve reaksiyon verimi de artmaktadır. Bu durum aşağıda şematik olarak gösterilmiştir.



Reaksiyon sonunda oluşan, 2-aminoimidazolinleri, reaksiyon sonunda reaktiflerden tamamen ayırmak ve daha saf elde edebilmek için, reaksiyon karışımı hekzan içerisinde bir süre bekletildi. Reaktif olarak sıvı aminler kullanıldığında, ürünlerin izolasyonu hekzanla çöktürülerek, katı olduğunda (**28** ve **29** no'lu bileşikler) ise kolon kromatografisi (çözücü olarak 1/1 oranında asetonitril, diklormetan kullanıldı) ile gerçekleştirildi. Optikçe aktif 2-aminoimidazolinlerin çevirme açıları %1'lik, 5 mL CHCl_3 çözeltileri hazırlanarak ölçüldü, ancak **28** no'lu madde için çevirme açısı gözlenemedi (**Tablo 6.3**).

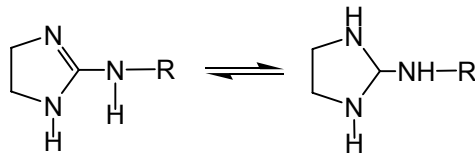
Çıkış maddeleri olan amin bileşiklerine ait $3300\text{-}3400\text{ cm}^{-1}$ deki NH_2 gerilme titreşimlerinin kaybolup bunun yerine 2-aminoimidazolinlerde $3310\text{-}3260\text{ cm}^{-1}$ de ^+NH ve $3250\text{-}3150\text{ cm}^{-1}$ aralığında NH gerilme titreşimlerinin çıkması ve $1665\text{-}1660\text{ cm}^{-1}$ de $\text{HN}^+=\text{C}$ gerilme titreşimlerinin çıkması FT-IR'de görülen en karakteristik bulgulardır.

2-Aminoimidazolinlerin ^1H NMR spektrumlarında;

- 8.2 ppm civarında HI pikinin çıkması,
- imidazolin halkasındaki endosiklik 2 NH pikinin yayvan bir pik olarak çıkması,
- imidazolin halkasındaki CH_2 piklerinin singlet olarak 3.5-3.8 ppm arasında gözlenmesi önemli bulgulardır.

Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumlarında ise, $158\text{-}159\text{ ppm}$ de $^+\text{N}=\text{C}$ pikinin çıkması, ayrıca imidazolin halkasındaki karbonların 50 ppm civarında çıkması, $0\text{-}50\text{ ppm}$ arasında alifatik karbonların çıkması ve aromatik yapı içeren ürünlerde 120 ppm civarında piklerin çıkması önemli bulgulardır.

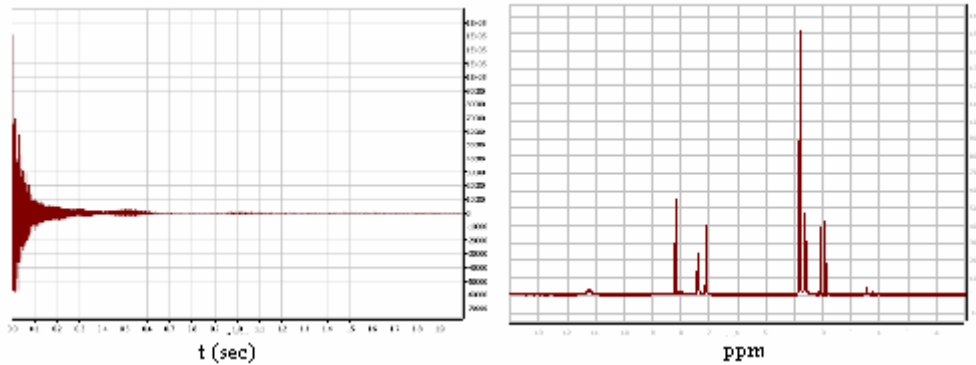
2-Aminoimidazolinler yapıları gereği imin-enamin tautomerlik formlarında bulunmakta ve bu formlar birbirlerine çok hızlı bir şekilde dönüşmektedir.



Ancak, bu dönüşüm hızı sıcaklık düşürüldükçe azalmakta ve sonuçta değişik sıcaklıklarda alınan ^1H -NMR spektrumları sayesinde bu tautomerlik dengesi araştırılıp bazı fiziksel parametreler hesaplanabilmektedir.

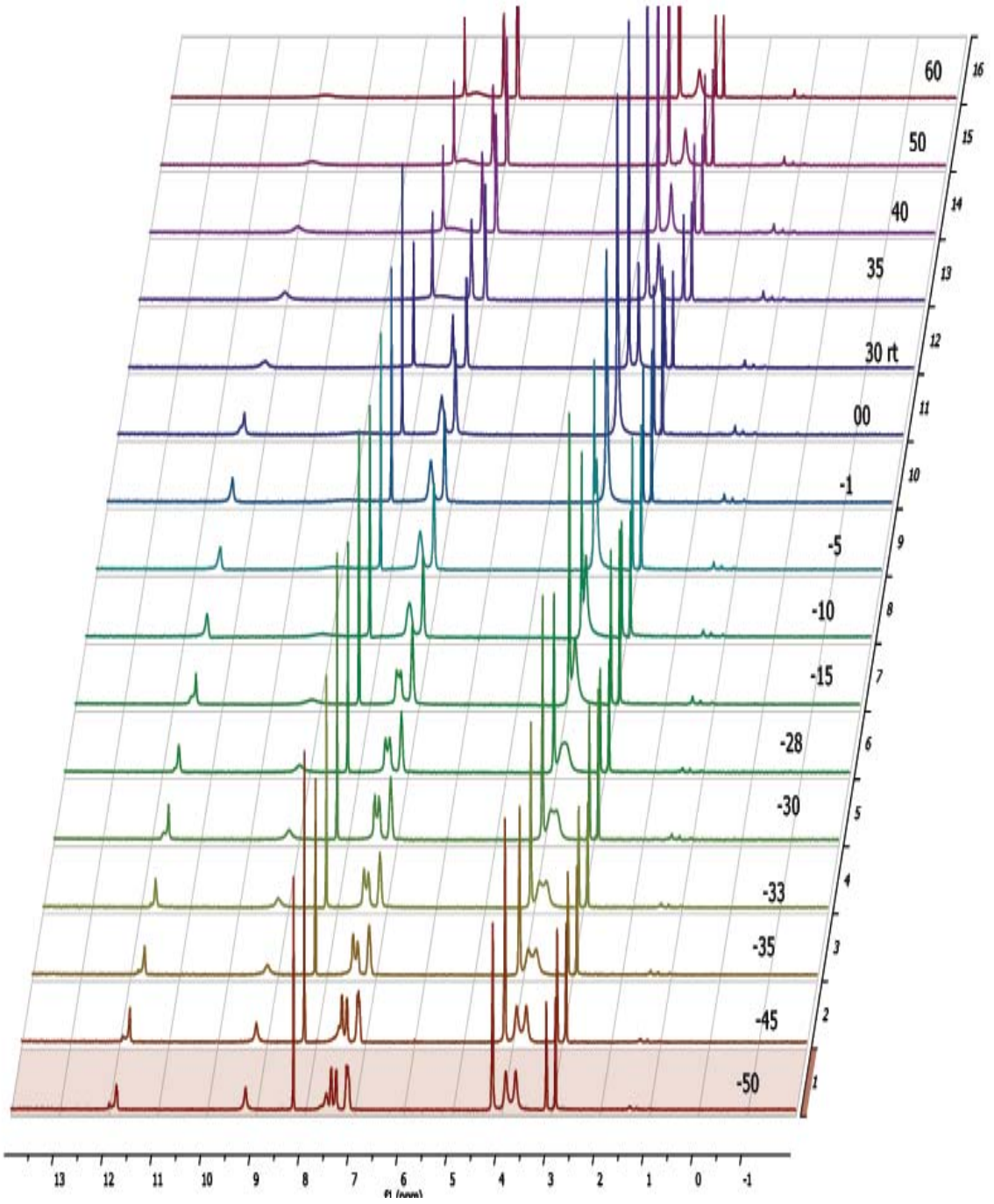
Bu tezde, (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin (**31**) no'lu bileşiğin sentezi/türevleri ve dinamik NMR çalışması önemli bir yer tutmaktadır. Ulaşabildiğimiz literatürler arasında yapmış olduğumuz araştırmalarda bu bileşiğe ve türevlerine rastlanmamıştır. Dolayısıyla, bu bileşikler orjinal olup bu açıdan önem arz etmektedir. Ayrıca 2-aminoimidazolinler farmakolojik etkileriyle ön plana çıktıklarından dolayı bu bileşikler üzerinde de şu ana kadar dinamik NMR çalışması da yapılmamıştır.

(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ve $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ aralığındaki ^1H -NMR spektrumları Boğaziçi Üniversitesinden 400 MHz NMR cihazı kullanılarak FID sinyalleri alınmıştır. Bu sıcaklık aralığında fiziksel özelliklerinin uygun olmasından dolayı çözücü olarak DMF- d_7 kullanıldı. Bu çözücünün seçilme sebebi çok düşük ve yüksek sıcaklıklarda kullanılabilecek pek çok çözücünün donma ve kaynama noktalarının uygun olmamasıdır. ^1H -NMR spektrumlarında bu çözücüye ait proton kalıntılarına ait pikleri 8.03, 2.92 ve 2.75 ppm'de gözlenmektedir. Bu cihazdan farklı sıcaklıklarda alınan FID sinyali MestRenova 5.1.0-2940 Manuel programı yardımıyla normal ^1H -NMR spektrumlarına dönüştürülmüştür (Şekil 6.2 ve Şekil 6.4-6).



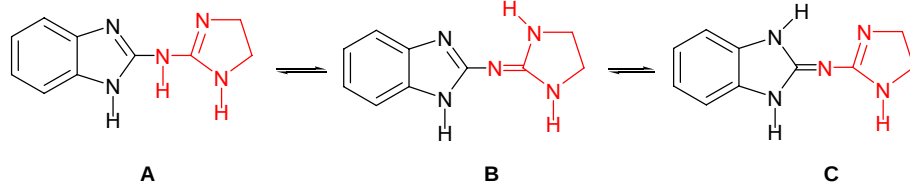
Şekil 6.2. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin $30\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de FID sinyali ve FT dönüştürülmüş spektrumu (400 MHz, Boğaziçi Üniversitesi)

$-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ ile $+60\text{ }^{\circ}\text{C}$ sıcaklık aralığında (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin 0-13 ppm aralığındaki kimyasal kaymaların değişimi Şekil 6.3'de gösterilmiştir. Bu bileşik için farklı sıcaklıklardaki ^1H -NMR spektrumlarında 2 farklı koalens sıcaklığı -10 ile $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ 'de görüldü (Şekil 6.3-6.). Düşük sıcaklıkta dinamik proseslerin statik proseslere dönüştüğü gözlemlendi.



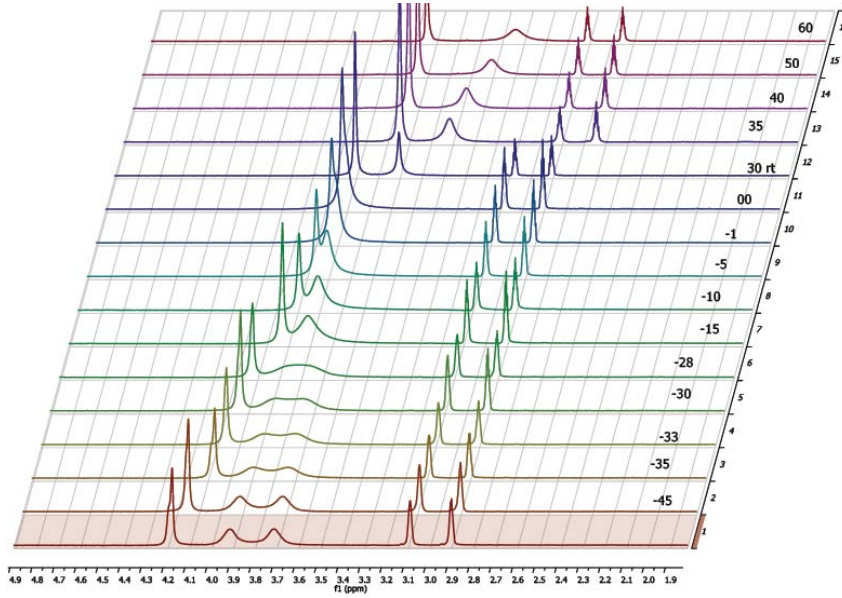
Şekil 6.3. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin 0-13 ppm aralığındaki spektrumlarının sıcaklıkla değişimi.

(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiği 3 tautomer formda bulunabilir ve değişik sıcaklıklarda birbirlerine dönüşebilmektedirler. Bu formlar **A**, **B**, **C** olarak gösterildi (Şekil 6.4).



Şekil 6.4. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin tautomer formları

-50 °C ile -28 °C sıcaklık aralığında **A** ve **B** tautomerlik formları denge halinde bulunmaktadır. 11.9 ppm’de benzimidazol halkasına ait NH piki ve 9.2 ppm’de ise imidazolin halkasındaki 2 protona eşdeğer endosiklik imidazolin halka NH’ları görülmektedir.



Şekil 6.5 .(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinde 1.9-4.9 ppm aralığındaki spektrumlarının sıcaklıkla değişimi.

Bu sıcaklıkta, bu protonun başka bir N atomuna göçme şansı olmadığından imidazolin halka CH₂ protonları ile dublet vermekte ve bu durum -28 °C sıcaklığına kadar gözlenmektedir. **A** ve **B** formlarındaki değişimler sadece imidazolin halkası üzerindedir. -50 °C’den -28°C sıcaklığına doğru 1.9 ile 4.9 ppm aralığında bu dinamik denge dönüşümlerinin hızlandığı ve 3,6 ppm’de dublet çıkan pikin (**B** formundaki imidazolin protonlarına ait olan) -28°C’de singlet pik olarak koalese sıcaklığına ulaştığı görüldü. Ayrıca oda sıcaklığı ve üzerindeki sıcaklıklarda alınan spektrumlarda benzimidazol halkasındaki aromatik protonlar AB spin sistemi oluştururken -50 °C ile -15 °C arasında 6.9-7,4 ppm aralığında farklı bir spin sistemine dönüştüğü ve çoklu yarılmalara gösterdiği gözlenmektedir. O zaman bu sıcaklık aralığında benzimidazol halkası **A** ve **B** formlarında gösterildiği gibidir. Bu nedenlerden dolayı **A** ve **B**

arasındaki denge için koalsens sıcaklığı -28 °C dır. Bu denge ile ilgili hesaplamalar'da bu veriler kullanılmıştır. Bu denge için $\Delta\delta$ 'yı bulmak için, -50 °C'de ¹H-NMR spektrumundaki imidazolin halkasındaki CH₂'lere ait dubletlerin 3.9 ppm ve 3.7 ppm'deki kimyasal kaymaları kullanıldı (Şekil 6.5).

B formu için hesaplamalar

$\Delta\delta = \nu_A - \nu_B$ formülünden

$$\Delta\delta = 3.9 - 3.7 = 0.2 \text{ ppm}$$

$$\Delta\delta = 80 \text{ Hz}$$

Koalsens sıcaklığındaki hız sabiti; $k = \frac{\sqrt{2}}{\pi \cdot \Delta\delta}$ formülünden

$$k = \frac{\sqrt{2}}{3,14 \cdot 80} = 5,62 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1};$$

$\Delta G = 4.58 \cdot T_c [9.97 + \log T_c \cdot \Delta\delta] \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1}$ formülünden

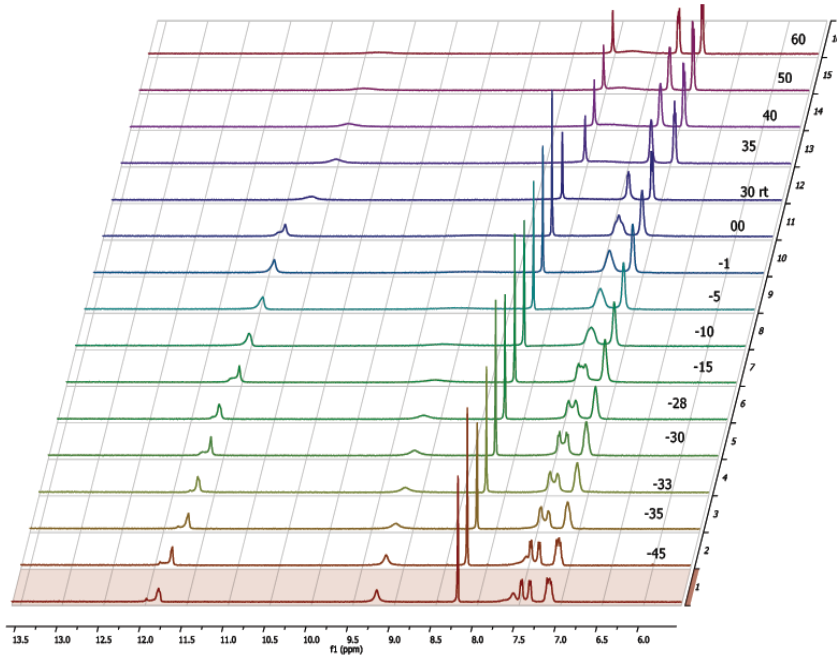
koalsens sıcaklığı -28 °C, 245 °K, olarak alınıp formülde yerine konulursa,

$$\Delta G = 4.58 \cdot 245 [9.97 + \log 245 \cdot 80] = 11732.762 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \approx 11.73 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1};$$

Yaşam süresi $\tau = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \cdot \Delta\delta$ formülünden

$$\tau = \frac{3.14}{\sqrt{2}} 80 = 177.93 \text{ s olarak bulunur.}$$

-50 °C'den ile -28 °C sıcaklıklarında **A** ve **B** formları arasındaki denge -28 °C ile -10 °C sıcaklık aralığında da varlığını sürdürmektedir. Bu dengeye ek olarak -28 °C ile -10°C sıcaklık aralığında **A** ile **C** arasında yeni bir denge kurulmaktadır. Bu yeni dengenin oluşmasının kanıtı **A** ve **B** formlarındaki 7.5-7.4 ppm'deki aromatik protonların spin sisteminin aşamalı olarak AB spin sistemine dönüşmesidir. -28 °C ile -10°C sıcaklık aralığında **A**, **B** ve **C** formları bir arada denge halinde bulunmaktadır ve **A** ile **C** arasındaki denge için koalsens sıcaklığı -10 °C dir. Bu denge ile ilgili hesaplamalarda bu veri kullanılmıştır. Bu denge de $\Delta\delta$ 'yı bulmak amacı ile, -28 °C de ¹H-NMR spektrumundaki aromatik bölgedeki kimyasal kayma farkları alınarak **A** formu için hesaplamalarda kullanıldı (Şekil 6.6).



Şekil 6.6. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)amin bileşiğinde 6.0-13.5 ppm aralığındaki spektrumlarının sıcaklıkla değişimi.

A formu için hesaplamalar

$\Delta\delta = \nu_A - \nu_B$ formülünden

$$\Delta\delta = 7.5 - 7.4 = 0.1 \text{ ppm}$$

$$\Delta\delta = 40 \text{ Hz}$$

Koalens sıcaklığındaki hız sabiti;

$$k = \frac{\sqrt{2}}{\pi \cdot \Delta\delta} \text{ formülünden}$$

$$k = \frac{\sqrt{2}}{3,14 \cdot 40} = 11 \cdot 10^{-3} \text{ s}^{-1};$$

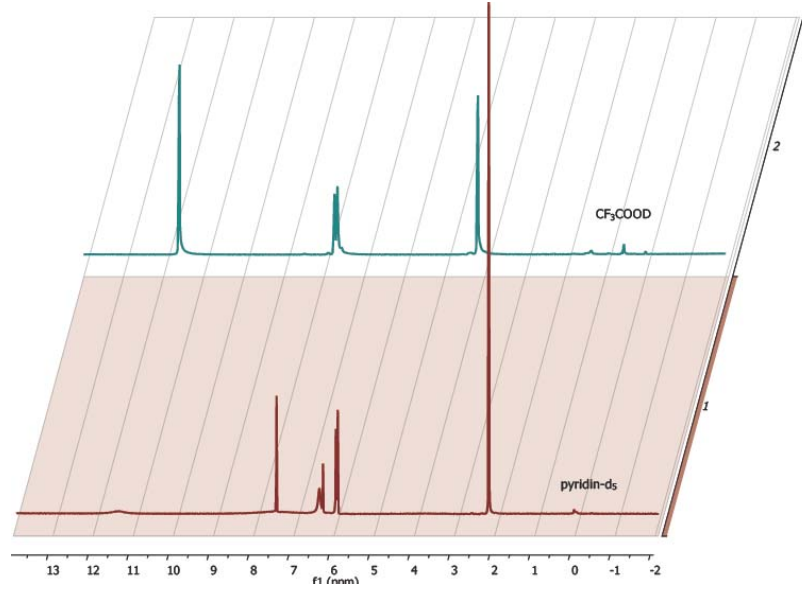
$$\Delta G = 4.58 \cdot T_c [9.97 + \log T_c \cdot \Delta\delta] \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \text{ formülünden}$$

koalens sıcaklığı -10 °C, 263 °K derece olarak alınıp formülde yerine konulursa

$$\Delta G = 4.58 \cdot 263 [9.97 + \log 263 \cdot 40] = 12994.45 \text{ cal} \cdot \text{mol}^{-1} \approx 12.99 \text{ kcal} \cdot \text{mol}^{-1};$$

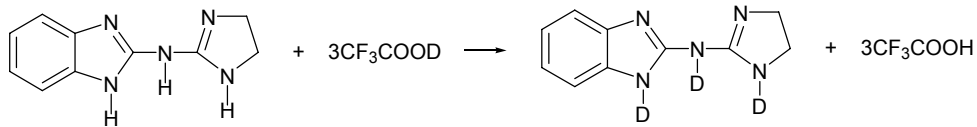
$$\text{Yaşam süresi } \tau = \frac{\pi}{\sqrt{2}} \cdot \Delta\delta \text{ formülünden}$$

$$\tau = \frac{3.14}{\sqrt{2}} \cdot 40 = 110.04 \text{ s olarak bulunur.}$$



Şekil 6.7. (1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğinin CF₃COOH-d ve piridin-d₅'deki NMR spektrumları.

CF₃COOH-d'de alınan spektrumlarda (1H-benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin bileşiğindeki 3 adet N-H hidrojeni döteryum ile yer değiştirmekte ve bu protonlara ait pikler kaybolmakta yerine 11.6 ppm de CF₃COOH-d'deki protona ait pik gözlenmektedir.



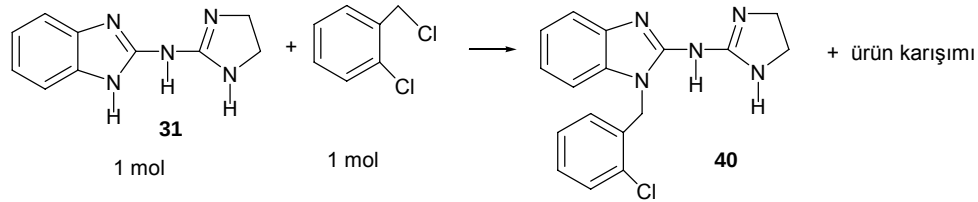
Bunun yanı sıra, CF₃COOH'daki asidik hidrojen 11.6 ppm'de gözlenmiştir. Bu N atomlarına döteryum bağlandığında ve DMSO ile alınan spektrumla karşılaştırıldığında, aromatik protonlar da 1 ppm, imidazolin halkasındaki protonlarda ise 0.65 ppm'lik kimyasal kayma farkı gözlemlendi. Aynı maddenin ¹H-NMR'ı piridin-d₅'de alındığında ve DMSO içinde alınan ¹H-NMR ile karşılaştırıldığında aromatik protonlarda 0.38 ppm ve imidazolin halkasındaki protonlarda ise 0.1 ppm'lik kimyasal kayma farkı gözlemlendi.

(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin'in regioselektif reaksiyonlarının araştırılması.

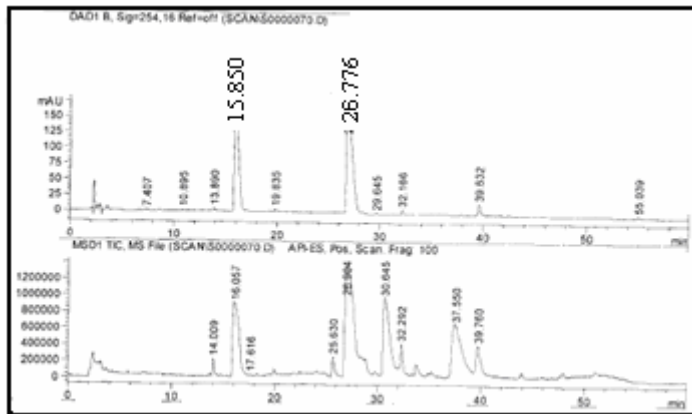
(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin'in regioselektif reaksiyonları 2-klorbenzilklorür ve 4-metoksibenzoilklorür ile reaktif oranları 1/1, 1/2, 1/4 alınarak gerçekleştirildi. Bu reaksiyonların analizleri ve oluşan ürün yüzdeleri önce GS-MS ile alınmaya çalışıldı, fakat ürünlerin mol kütleleri büyük ve gaz fazında bozundukları için GS-MS analizleri

yapılamadı. Her ne kadar sadece MS verileri ile molekül karakterizasyonu yapmak sağlıklı bir yol değilse de karışımdan bu bileşikleri izole edip IR ve NMR teknikleri ile belirleme çabalarımız olumlu sonuç vermemiştir. Bu nedenden dolayı bu reaksiyonların analizleri LC-MS ile yapıldığından ürün yüzdeleri belirlenemedi. Ayrıca sentezlenen türevlerde de gösterildiği gibi (**32-39** no'lu bileşikler) reaksiyona önce benzimidazol NH'ı girdiği için LC-MS deki mol kütleleri benzimidazolün azotuna bağlanarak formüle edildi. Deneyler **37** ve **39** no'lu bileşiklerin sentezinde kullanılan metota göre yapıldı. O metottan farklı olarak sadece 2-klorbenzilklorür ve 4-metoksibenzoilklorür'ün reaktif oranları değiştirildi. Reaksiyonlar tamamlandıktan sonra çözücü ortamından 1 mL'lik örneğin LC-MS kromatogramları alınarak karışım analiz edildi (Şekil 6. 8-17).

31 no'lu bileşiğin uygun reaktiflerle reaksiyona girecek 3 farklı N-H hidrojeni bulunmaktadır. Benzimidazol halkasının aromatik karakterinden dolayı bu N-H hidrojeni daha pozitifdir ve halojen taşıyan uygun reaktifler ile öncelikle ve kolaylıkla S_N reaksiyonu vermektedir. Bu tezde **31** no'lu bileşiği ve değişik oranlarda halojen bileşikleriyle olan reaksiyonlarından **37**, **40**, **41** bileşiklerinin oluştuğu LC-MS kromatogramlarından anlaşılmaktadır. Bu bileşiklerin ayrı ayrı izole edilmeleri için yapmış olduğumuz ayırma ve saflaştırma işlemlerinde sadece **37** bileşiği saf olarak elde edilmiş ve spektroskopik verilerle karakterize edilmiştir.



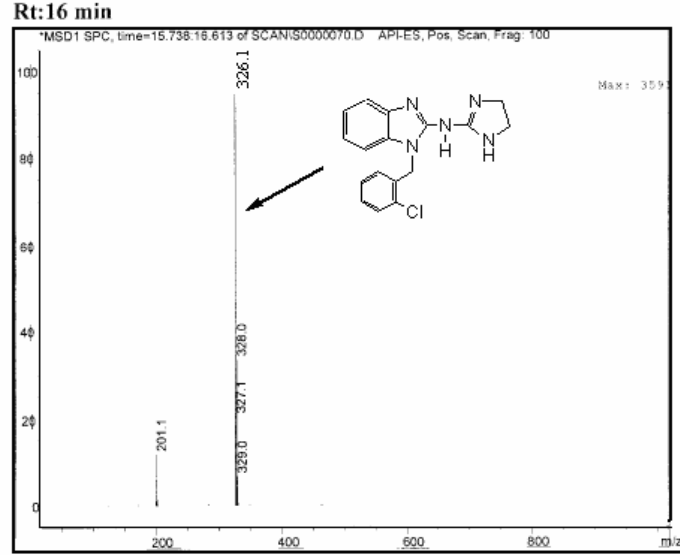
Şema 6.1.



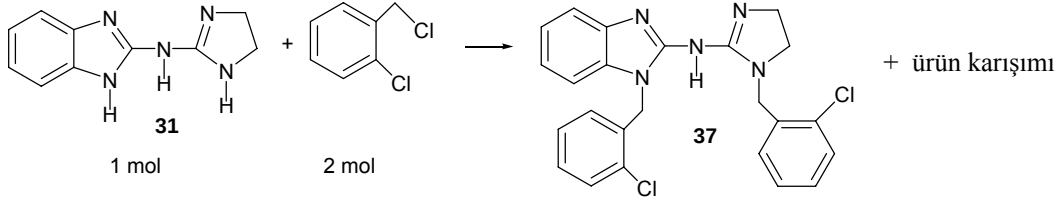
Alıkonma süresi (dk)	Mol kütlesi
15.850	326.1
26.776	450.1

Şekil 6.8. Şema 6.1'deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu

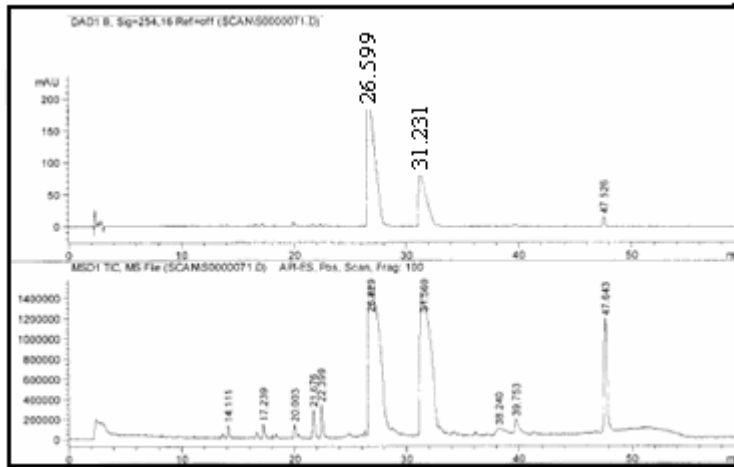
LC kromotogramlarında 15.850 ve 20.776 dakika alıkonma süresinde iki ana bileşen görülmektedir. Bu bileşenlerden alıkonma süresi 16 (15.850) dakika olan bileşenin mol kütlesi **40 no’lu** bileşik için, alıkonma süresi 26.7 (26.776) dakika olan bileşenin mol kütlesi ise **37 no’lu** bileşik için hesaplanan ile aynıdır.



Şekil 6.9. Şema 6.1’deki reaksiyonun, 16. dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı



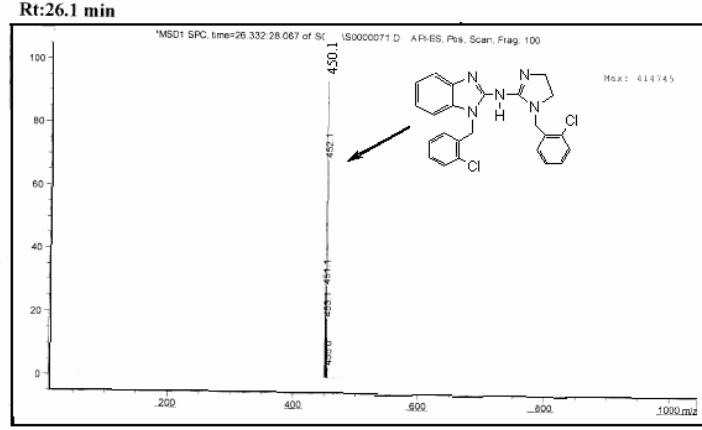
Şema 6.2.



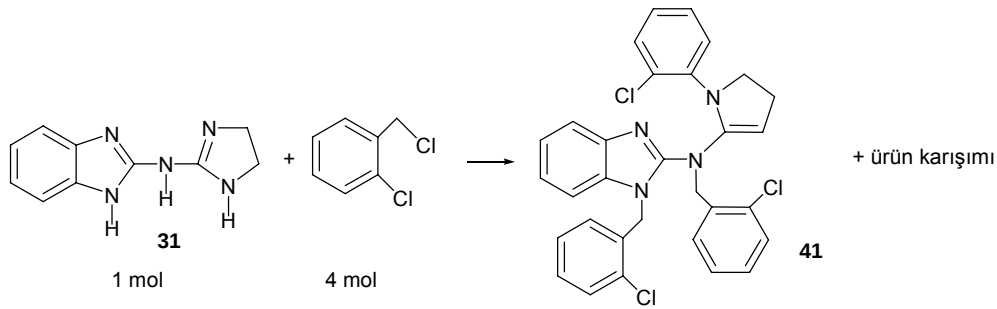
Alıkonma süresi (dk)	Mol kütlesi
26.599	450.1
31.231	576.1

Şekil 6.10. Şema 6.2’deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu

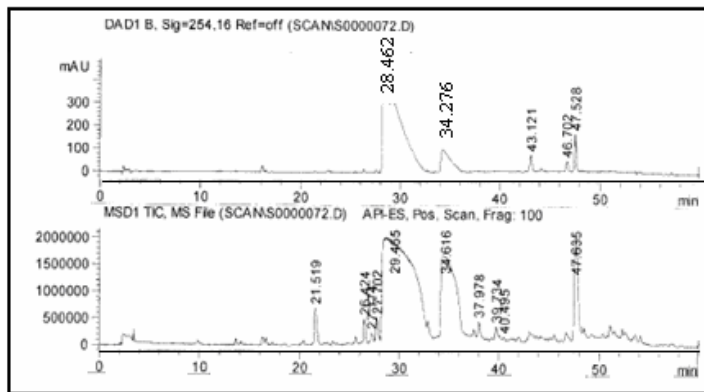
LC kromotogramlarında 26.690 ve 31.231 dakika alıkonma süresinde iki ana bileşen görülmektedir. Bu bileşenlerden alıkonma süresi 26.1 (26.690) dakika olan bileşenin mol kütlesi **37 no’lu** bileşik için, alıkonma süresi 31.2 (31.231) dakika olan bileşenin mol kütlesi ise **41 no’lu** bileşik için hesaplanan ile aynıdır.



Şekil 6.11. Şema 6.2’deki reaksiyonun, 26.1 dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı



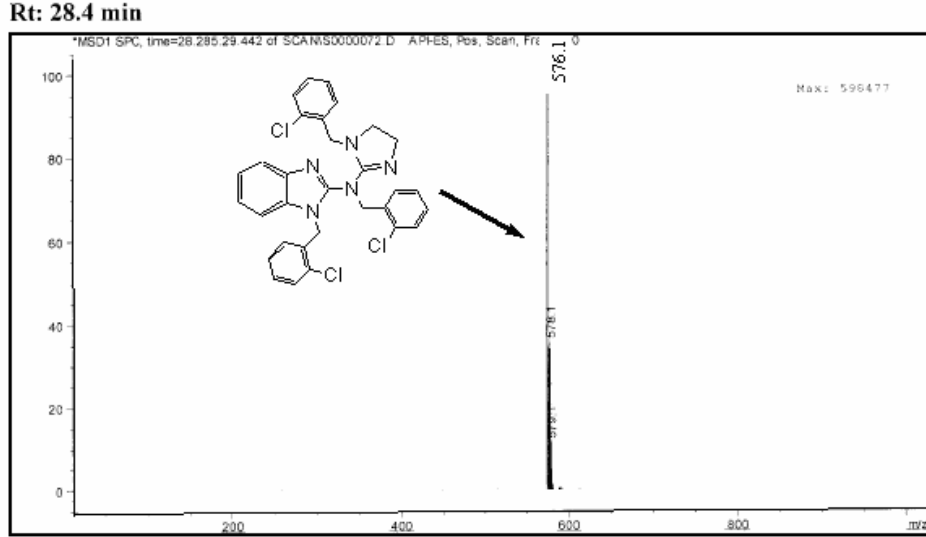
Şema 6.3.



Alıkonma süresi (dk)	Mol kütlesi
28.462	576.1
34.276	700

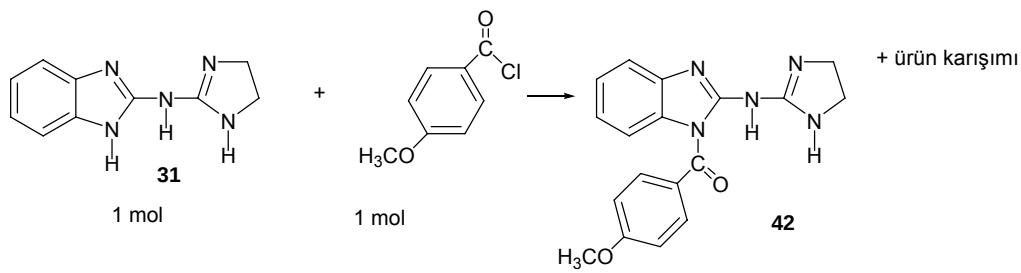
Şekil 6.12. Şema 6.3’deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu

LC kromotogramlarında 28.462 ve 34.276 dakika alıkonma süresinde iki ana bileşen görülmektedir. Bu bileşenlerden alıkonma süresi 28.4 (28.462) dakika olan bileşenin mol kütlesi **41 no’lu** bileşik için hesaplanan ile aynıdır.

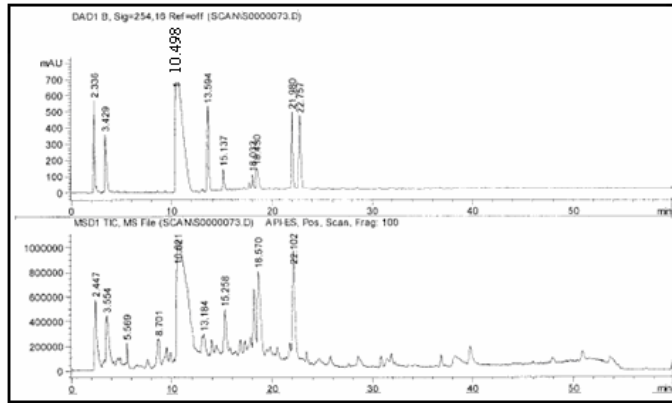


Şekil 6.13. Şema 6.3’deki reaksiyonun, 28.4 dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı

(1H-Benzimidazol-2-il)(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il) amin’in 4-metoksibenzoilklorür ile olan regioselektif reaksiyonları THF ortamında, 4-metoksibenzoilklorürün 1\1 ve 1\4reaktif oranlarında eşdeğer mol trietilamin baz olarak kullanılarak çözücünün kaynama noktasında gerçekleştirildi. Bu bileşiklerin ayrı ayrı izole edilmeleri için yapmış olduğumuz ayırma-safılaştırma işlemlerinde ürünler saf olarak izole edilememiştir.

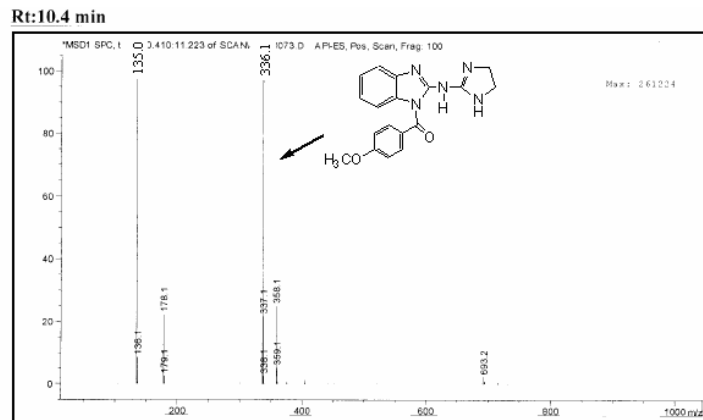


Şema 6.4.

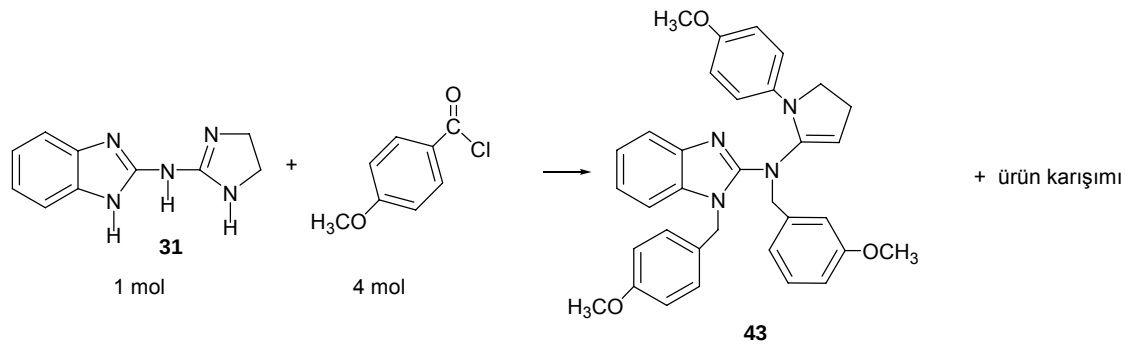


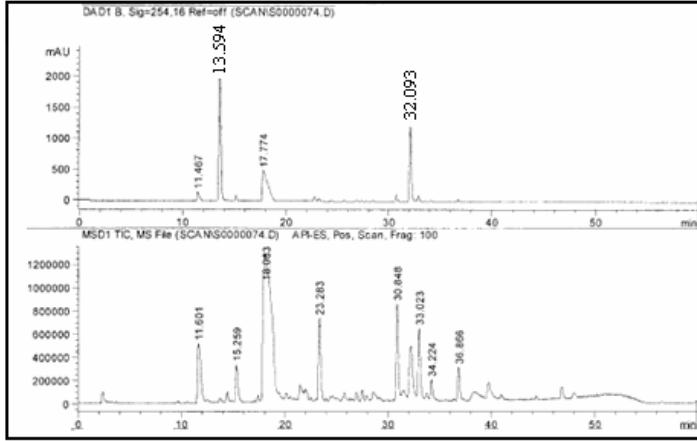
Şekil 6.14. Şema 6.4’deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu

LC kromatogramlarında 10.498 dakika alıkonma süresinde bir ana bileşen görülmektedir. Bu alıkonma süresinde olan bileşenin mol kütlesi **42 no'lu** bileşik için, alıkonma süresi 21.9(21.980) dakika olan bileşenin mol kütlesi ise **43 no'lu** bileşik için hesaplanan ile aynıdır.



Şekil 6.15. Şema 6.4'deki reaksiyonun, 10.4 dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı

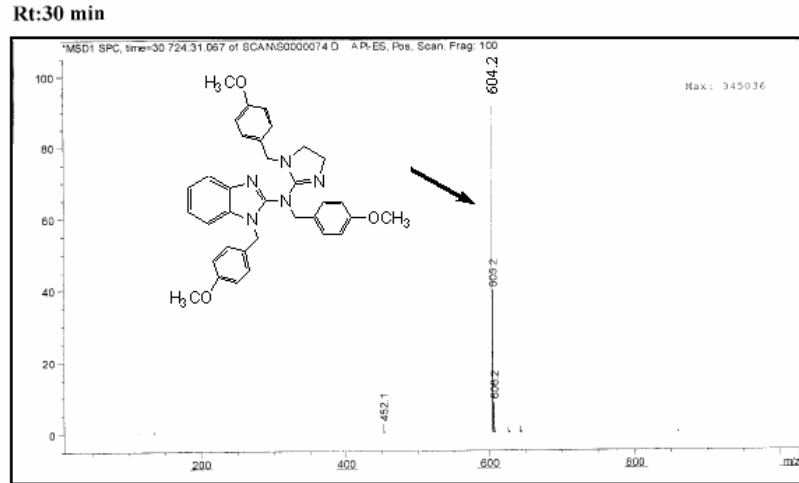




Alıkonma süresi (dk)	Mol kütlesi
17.774	470.1
32.093	309

Şekil 6.16. Şema 6.5'deki reaksiyonun LC-MS Kromotogramı ve alıkonma süresi ile mol kütlelerinin tablosu

LC kromotogramlarında 13.594 ve 32.093 dakika alıkonma süresinde iki ana bileşen görülmektedir. Bu bileşenlerden alıkonma süresi 30 (32.093) dakika olan bileşenin mol kütlesi **43 no'lu** bileşik için , alıkonma süresi 17.7(17.774) dakika olan bileşenin mol kütlesi ise **42 no'lu** bileşik için hesaplanan ile aynıdır.



Şekil 6.17. Şema 6.5'deki reaksiyonun, 30 dakika alıkonma süresindeki MS Kromotogramı

KAYNAKLAR

1. Saczewski, F., Debowski, T., Gdaniec, M., and Gdaniec, Z., 1996, Reactions of *N*-Aryl-*N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)hydroxylamines with Electron-Deficient Acetylenes. Synthesis and Structure of Novel Heterocyclic Ketene Aminals, *J. Org. Chem.*, 61, 5425-5429.
2. Saczewski, F., Debowski, T., Petruszewicz, J., Gdaniec, M., Debowski, R.K., and Nowakowska, E., 2000, Synthesis, structure and antiaggregatory effects of some *N*-(4,5-dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)indoles, *Il Farmaco*, 55, 56-64.
3. Saczewski, F., Hudson, A.L., Tyacke, R.J., Nutt, D.J., Man, J., Tabin, P., and Saczewski, J., 2003, 2-(4,5-Dihydro-1*H*-imidazol-2-yl)indazole (indazim) derivatives as selective I₂ imidazoline receptor ligands, *Eur. J. Pharm. Sci.*, 20, 201-208.
4. Saczewski, F., Saczewski, J., and Gdaniec, M., 2003, Synthesis, Molecular Structure, and Applications of 2-Hydroxylamino-4,5-dihydroimidazolium-*O*-sulfonate to the Synthesis of Novel Heterocyclic Ring Systems, *J. Org. Chem.*, 68, 4791.
5. Saczewski, F., Kobierska, E., Debowski, T., Charakciewa-Minol, S., Mokrozs, M., Gdaniec, M., and Nowak, E., 2002, Synthesis, Structure, and Binding of Some 2-Imidazolines to Rat Brain Alfa-1 and Alfa-2-Adrenergic Receptors, *Arch. Der. Pharmazie*, 333, 425-430.
6. Chimirri, A., Grasso, S., Monforte, A., Monforte, P., Rao, A., Zapala, M., Bruno, G., Nicolo, F., Pannecouque, C., withvrouw, M. and Clercq, E. D., 1998, Synthesis, structure and in vitro anti-human immunodeficiency virus activity of novel 3-methyl-1*H*,3*H*-thiazolo[3,4-*a*]benzimidazoles, *Antivir. Chem. Chemother.*, 9, 431-438.
7. Vinodkumar, R., Vaidya, S. D., Kumar, B. V. S., Bhise, U. N., Bhirut, S. B. and Mashelkar, U.C., 2007 Synthesis, anti-bacterial, anti-asthmatic and anti-diabetic activities of novel *N*-substituted-2-(4-phenylethynyl-phenyl)-1*H*-benzimidazoles and *N*-substituted 2[4-(4,4-dimethyl-thiochroman-6-yl-ethynyl)-phenyl]-1*H*-benzimidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, [doi:10.1016/j.ejmech.2007.06.013](https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2007.06.013).

8. Garuti, L., Roberti, M., and Clercq, E.D. , 2002, Synthesis and antiviral/antiproliferative activity of some N-sulphonylbenzimidazoles, *Bio&Med. Chem.Lett*, 12, 2707-2710.
9. Garuti, L., Roberti, M., and Cermelli, C., 1999, Synthesis and antiviral activity of some N-benzenesulphonylbenzimidazoles, *Bio&Med. Chem.Lett*, 9, 2525-2530.
10. . Mavrova, A. T., Anichina, K. K., Vuchev, D. I., Tsenov, J. A., Denkova, P. S., Kondeva, M.S. and Micheva, M.K., 2006, Antihelminthic activity of some newly synthesized 5(6)-(un)substituted-1H-benzimidazol-2-ylthioacetyl piperazine derivatives, *Eur. J. Med. Chem*, 41, 1412-1420.
11. Skibo, E. B. and Schulz, W. G., 1993, Pyrrolo[1,2-a]benzimidazole-based aziridinyl quinones., A new class of DNA cleaving agent exhibiting G and A base specificity, *J. Med. Chem.*, 36, 3050-3055.
12. Islam, I., and Skibo, E. B., 1990, Synthesis and physical studies of azamitosene and iminoazamitosene reductive alkylating agents. Iminoquinone hydrolytic stability, syn/anti isomerization, and electrochemistry, *J. Org. Chem.*, 55, 3195-3205.
13. Ramla, M. M., Omar, M. A., El-Khamry Abdel-Momen M. and El- Diwani H. I., 2006, Synthesis and antitumor activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles, *Bio&Med. Chem.*, 14, 7324-7332.
14. Ramla, M. M., Omar, M. A, Tokuda, H. and El- Diwani, H. I., 2007, Synthesis and inhibitory activity of new benzimidazole derivatives against Burkitt's lymphoma promotion, *Bio&Med. Chem.*, 15, 6489-6496.
15. Kazimierczuk, Z., Andrzejewska, M., Kaustova, J., Klimesova, V., 2005, Synthesis and antimycobacterial activity of 2-substituted halogenobenzimidazoles, *Eur. J. Med. Chem* 40, 203-208.
16. Sondhi, S. M., Singh, N., Kumar, A., Lozach, O. and Meijer, L., 2006, Synthesis, anti-inflammatory, analgesic and kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) inhibition activity evaluation of benzimidazole/benzoxazole derivatives and some Schiff's bases, *Bio&Med. Chem.* 14, 3758-3765.

17. Dahiya, R., Pathak, D., 2007, Synthetic studies on novel benzimidazolepeptides with antimicrobial, cytotoxic and anthelmintic potential, *Eur. J. Med. Chem.*, 42, 772-798.
18. Arienzo, R., Cramp, S., Dyke, H. J., Lockey, P. M., Norman, D., Roach, A. G., Smith, P., Wong, M. and Wren, S. P., 2007, Quinazoline and benzimidazole MCH-1R antagonists, *Bio&Med. Chem.Lett.*, 17, 1403-1407.
19. Moon, K. S., Singh, N., Lee, G. W. and Jang, D. O., 2007, Colorimetric anion chemosensor based on 2-aminobenzimidazole: naked-eye detection of biologically important anions, *Tetrahedron*, 63, 9106-9111.
20. Wang, R., Lu, X., Yu, X., Shi, L., Sun, Y., 2007, Acid-catalyzed solvent-free synthesis of 2-arylbenzimidazoles under microwave irradiation, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 266, 198-201.
21. Gedye, R., Smith, F., Westaway, K., Ali, H., Baldisera, L., Laberge L. ve Rousell, J., 1986, The use of microwave ovens for rapid organic synthesis, *Tetrahedron Lett*, 27, 279-282.
22. Loupy, A., 2004, Solvent-free microwave organic synthesis as an efficient procedure for green chemistry, *C. R. Chimie*, 7, 103-112.
23. Perreux, L., and Loupy, A., 2001, A tentative rationalization of microwave effects in organic synthesis according to the reaction medium, and mechanistic considerations *Tetrahedron*, 57, 9199-9223.
24. Loupy, A., Monteux, D., Petit A., Aizpurua, J.M., Palomo, C., and Dominguez, E., 1996, Towards the rehabilitation of the Leuckart reductive amination reaction using microwave technology, *Tetrahedron Lett.*, 37, 8177-8180.
25. Chapleo, C. B., Butler, R. C., England, D. C., Myers, P. L., Roach, A. G., Smith, C. F., Stillings, M. R., and Tulloch, I. F., 1989, Heteroaromatic analogs of the .alpha.2-adrenoreceptor partial agonist clonidine, *J. Med. Chem.*, 32, 1627-1630.

26. Szymanska E., and Kiec-Kononowicz, K., 2002, Antimycobacterial activity of 5-arylidene aromatic derivatives of hydantoin, *Il Farmaco* 57, 355-362.
27. Szymanska, E., Kononowicz, K.K., Bialecka, A., and Kasprowicz, A., 2002, Antimicrobial activity of 5-arylidene aromatic derivatives of hydantoin. Part 2, *Il Farmaco*, 57, 39-44.
28. Cupps, T. L., Bogdan, S. E., Nikolaides, N., Gilbert, S., Gazda, M., Dobson, R. L., and Cruze, C. A., 5-(2-imidazolinylamino)-benzimidazole derivatives, their preparation and their use as α -adrenoceptor agonists with improved metabolic stability, US Patent No 6486190.
29. Cupps, T. L., and Bogdan, S. E., 5-(2-imidazolinylamino) benzimidazole compounds useful as alpha-2 adrenoceptor agonists, US Patent No 5478858.
30. Munk, S. A., Harcourt, D., Ambrus, G., Denys, L., Gluchowski, C., Burke, J. A., Kharlamb, A. B., Manpalaz, C.A., Padillo, E.U., Runde, E., Williams, L., Wheeler, L. A., and Garst, M. E., 1996, Synthesis and Evaluation of 2-[(5-methylbenz-1-ox-4-azin-6-yl)imino]imidazoline, a potent, peripherally acting α_2 adrenoceptor agonist, *J. Med Chem.* 39, 3533-3538.
31. Garin, J., Melendez, E., Merchan, F., Merino, P., Orduna, J., and Tejero, T., 1990, Diheterocyclic Compounds From Dithiocarbamates And Derivatives Thereof .3. 3,3'-Arylenebis (2,4-Dioxo-1,2,3,4-Tetrahydroquinazolines *J.Heterocyclic Chem.*, 27, 1341-1344.
32. Melendez, E., Merchan, L. F., Marino, P., and Urchegui, R. J., 1991, Diheterocyclic Compounds From Dithiocarbamates And Derivatives Thereof .6. Unsymmetrical N1,N4-Bis(2-Benzazoly)Sulphanilamides *J. Heterocyclic Chem.*, 28, 653-656.
33. Sreenivasa R. Mundla, Larriy J.Wilson, Sean R. Klopfenstein, William L.Seibel and Nick N. Nikolaides, 2000, A novel method for the efficient synthesis of 2-arylamino-2-imidazolines, *Tetrahedron Lett*, 41, 6563-6566.

34. Servi, S., Genc, M., Gür, S., Koca M., 2005, The synthesis and antimicrobial activity of some new methyl N-arylthiocarbamates, dimethyl N-aryldithiocarbonimidates and 2-arylamino-2-imidazolines, *Eur. J. Med. Chem.*, 40, 687-693.
35. Servi, S., 2002, The efficient synthesis of 2-arylamino-2-imidazolines, 2-heteroaryl-substituted benzimidazoles, and their morpholin-4-ylmethyl derivatives, *South African Journal of Chemistry*, 55, 119-123.
36. Wasfy, A. A.F., Nassar, S. A., and Eissa, A. M. F., 1996, Heterocycles derived from 2-amino-5-[6-(dibenzothien-4-yl)-4,5-dihydropyridazin-3-yloxymethyl]-1,3,4-thiadiazole, *Ind. J. Chem.*, vol. 35, 1218-1220.
37. Chang-Fong, J., Benamour, K., Szymonski, B., Thomasson, F., Morand, J. and Cussac, M., 2000, Synthesis and ALPHA Adrenergic Binding Ligand Affinities of 2-Iminoimidazolidine Derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 48(5), 729-733.
38. Genç, M., Servi, S., 2005, Microwave-Assisted from Synthesis of 2-Arylamino-2-Imidazolines on a Solid Support, *Heteroatom Chem.*, 16(2), 142-147.
39. Servi, S. and Genc, M., 2007, One-Pot Synthesis of Iminoimidazolines under Microwave Irradiation in Solvent-Free Conditions, *Synthetic Communications*, 37, 3173-3179.
40. Hayes L. B., Microwave Synthesis Chemistry at the Speed of Light, CEM Publishing, USA, 2002, 1-194.
41. Wathey, B., Tierney, J., Lidström, P., Westman, J., 2002. The impact of microwave-assisted organic chemistry on drug discovery. Reviews. *D.D.T.*, vol. 7, 373-380.
42. Saral, H., 2007, Bazi imin türevlerinin mikrodalga yardımıyla sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 95sf.
43. Kappe, C. O., 2002. High-speed combinatorial synthesis utilizing microwave Irradiation, *Current Opinion in Chemical Biology*, vol. 6, 314-320.

44. Mavandadi, F., Lidström, P., 2004. Microwave–assisted Chemistry in Drug Discovery. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 4, 773–792.
45. Taylor, M., Atri, B., S., Minhas, S., 2005. Developments in microwave chemistry, *Evalueserve*, RSC.
46. Başarır, M., N-süstitüe pirol türevlerinin mikrodalga etkisi altında sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, 80 sf.
47. [http:// www.milestonesci.com](http://www.milestonesci.com)
48. Balcı, M., Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi, ODTÜ Geliştirme Vakfı Yayıncılık, Ankara, 2004, 221-226.
49. Christopher, D., Bushweller, H., 1983, Dynamic nuclear magnetic resonance and empirical force field studies of podophyllotoxin, *J.org.chem.*, 48, 1491-1495.
50. Pawar, D., M., Parks, R., 2000, Dynamic NMR studies of cyclopropyldifluoroborane and vinyl difluoroborane, *Journal of Molecular Structure*, 525, 209-214.
51. Roy Shenhar, Mordecai Rabinovitz, 1997, Aryl-substituted derivatives of trimethylenemethane dianion: a dynamic NMR study, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, (12), 2463-2464
52. Erdik, E., 1997, Genel Organik Kimya, Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi, Ankara
53. Short, J. H., Biermacher, U.; Dunnigan, D. A., Leth, T. D., 1963, Sympathetic Nervous System Blocking Agents. Derivatives of Guanidine and Related Compounds, *J. Med. Chem.*, 6, 275.
54. Aspinall, S.R., Bianco, E. J., 1951, A Synthesis of 2-Alkylamino-4,5-dihydroimidazoles *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 602.

55. Ramarajan, K. and Berlin, K.D., 1979, A DMR study of the ring reversal proses in 9-methylene-7oxa-1-thiaspiro[4.5]decan-8-one derivatives, *Proc. Okla. Acad. Sci.*, 59, 70-73
56. Mete, E., Gul, H.I., Kazaz, C., 2007, Synthesis of 1-aryl-3-phenetylamino-1-propanone hydrochloride as possible potent cytotoxic agents, *Molecules*, 12, 2579-2588
57. Aspinall, S.R., Bianco, E.J., 1958, A synthesis of 2-alkylamino-4,5-dihydroimidazoles, contribution from the chemical laboratory of Williams college, 73, 602-603
58. Basso, E.A., Olivera, P.R., Caetano, J., Selhuquel, I.T.A., 2001, Semiempirical and *ab initio* Calculations versus Dynamic NMR on Conformational Analysis of Cyclohexyl-N,N-dimethylcarbamate, *J. Braz. Chem. Soc.*, 12, 215-222.

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Elazığ'da doğdum. İlkokulu Elazığ 50.yıl İlkokulunda tamamladım. Orta ve Lise öğrenimimi Elazığ Fatih Lisesinde tamamladıktan sonra 1999 yılında Fırat Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümünü kazandım. 2003 yılının Haziran ayında **kimyager** olarak mezun oldum. Yine aynı yıl Eylül ayında F.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü **Kimya** Anabilim Dalı Tezli Yüksek Lisans programına kesin kayıt yaptırdım. 2005 yılının Şubat ayında Tezli Yüksek Lisans programını tamamladım. Aynı yıl Şubat ayında Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Doktora programına başladım. Halen Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı Doktora programında çalışmalarına devam etmekteyim.