

**MİKRODALGA DESTEKLİ VE DE KLASİK OLARAK
FERROSEN TEMELLİ İMİDAZOLLERİN SENTEZİ,
KARAKTERİZASYONU VE DNA KESİM ÇALIŞMALARI**

DİLAN TUBA KIZIL

OCAK 2025

DİYARBAKIR

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRODALGA DESTEKLİ VE DE KLASİK OLARAK FERROSEN
TEMELLİ İMİDAZOLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU ve DNA
KESİM ÇALIŞMALARI**

DİLAN TUBA KIZIL

DİCLE ÜNİVERSİTESİ LİSANSÜSTÜ EĞİTİM-ÖĞRETİM VE SINAV
YÖNETMELİĞİNİN BİR PARÇASI OLARAK
KİMYA ANA BİLİM DALINDA
YÜKSEK LİSANS TEZİ
OLARAK HAZIRLANMIŞTIR.

OCAK 2025

DIYARBAKIR

**MİKRODALGA DESTEKLİ VE DE KLASİK OLARAK FERROSEN
TEMELLİ İMİDAZOLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DNA
KESİM ÇALIŞMALARI**

Dilan Tuba KIZIL tarafından Dicle Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin bir parçası olarak hazırlanan bu çalışma, aşağıda bilgileri yazılı jüri üyeleri tarafından değerlendirilerek **Kimya Ana Bilim Dalı'nda Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Neslihan DALKILIÇ
Müdür, **Fen Bilimleri Enstitüsü**

Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK
Danışman, **Kimya Bölümü,**
Dicle Üniversitesi

Dr. Öğr. Üyesi Bircan ÇEKEN TOPTANCI
İkinci Danışman, **Tıbbi Hizmetler ve Teknikler**
Bölümü, Dicle Üniversitesi

Sınav Jürisi:

Prof. Dr. Nermin BİRİCİK (*)
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK (**)
Kimya Bölümü, Dicle Üniversitesi

Doç. Dr. İsmet MEYDAN
Sağlık Teknikerliği Bölümü,
Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi

ONAY

Savunma Tarihi: 27 / 01 / 2025

(*) Jüri Başkanı.

(**) Tez Danışmanı.

Prof. Dr. Murat KIZIL'a

Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tez çalışmasında yer alan tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu beyan ederim. Ayrıca, bahse konu bu kural ve ilkelerin gerektirdiği üzere, bu çalışmada özgün olmayan tüm bilimsel içerikleri kurallara uygun biçimde alıntılıyıp kaynak gösterdiğimi beyan ederim. Beyanımınla çelişen herhangi bir delil bulunduğu takdirde tüm sorumluluğu üstleneceğimi kabul ederim.

Dilan Tuba KIZIL

İmza:

TEŞEKKÜR

Öncelikle danışmanım Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK'e ve ikinci danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Bircan ÇEKEN TOPTANCI'ya çalışmanın daha fikir aşamasından, örnekleme, deney düzenekleri oluşturma, analizlerin yorumlanması ve tez taslağındaki düzeltmeler konularına kadar gösterdikleri destek ve sabırdan dolayı teşekkür ederim.

Prof. Dr. Nadir DEMİREL'e bilgi ve tecrübelerini paylaştığı için teşekkür ederim. Tez aşamasındaki katkılarından dolayı Prof. Dr. Nermin BİRİCİK'e çok teşekkür ederim. NMR spektrumlarının alımında yardımcı olan Sayın Cemal Azer USLU'ya teşekkür ederim. FTIR spektrumlarının alımında yardımcı olan Dr. Filiz KOYUNCU ve Prof. Dr. Mehmet BOĞA'ya teşekkür ederim.

Yüksek lisansa başlamanın için beni motive eden, hayatta ve akademide nasıl etik olunması gerektiğine dair her şeyi öğrettiği için sevgili babam Murat KIZIL'a, bana her zaman her konuda destek olan sevgili annem Göksel KIZIL'a teşekkürlerimi sunarım. Ne kadar uzakta olsa da bir telefonla yanımda olan sevgili kardeşim Barış KIZIL'a teşekkür ederim.

Sevgili çalışma arkadaşım Gökhan TEYMUR'a her türlü destek ve yardımları için çok teşekkür ederim. Bana her konuda her zaman destek olan sevgili dostum Derya Deniz ARSLAN ERDEM'e teşekkürü borç bilirim.

Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne (DÜBAP), bu tez çalışması için sağladıkları finansal destek için teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
TABLolar LİSTESİ.....	xi
EKLER LİSTESİ.....	xii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	xiii
ÖZET	xiv
ABSTRACT	xv
1. GİRİŞ	1
1.1 Ferrosen ve Yapısı	1
1.2 İmidazollerin Kimyası	2
1.3 Benzimidazoller	5
1.4 Mikrodalga ve Mikrodalgada Organik Sentezin Avantajları	7
1.5 İmidazollerin Sentezi	8
1.5.1 İmidazollerin klasik yöntemlerle sentezleri	8
1.5.2 İmidazollerin mikrodalga yöntemi ile sentezi	9
1.5.3 Benzimidazol sentezi	10
1.6 İmidazol ve Benzimidazolun Biyolojik Kullanım Alanları	10
1.6.1 Antikanser aktivitesi	11
1.6.2 Anti-İnflamatuar aktivite.....	11
1.6.3 Antioksidan aktivitesi	11
1.6.4 Antimikrobiyal aktivite	12
1.6.5 Diğer Aktiviteler	12
1.7 DNA ve Yapısı.....	13
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR	15
2.1 Benzimidazollerin Aldehitlerden Sentezi	15

2.2	Ferrosen Benzimidazol Sentezleri	18
2.3	Benzimidazollerin DNA Kesimi	20
3.	MALZEME VE YÖNTEM	24
3.1	Malzeme	24
3.1.1	Kullanılan kimyasallar	24
3.1.2	Kullanılan laboratuvar malzemeleri ve cihazlar	24
3.2	Yöntem	25
3.2.1	Klasik yöntemle 2-Ferrosenil benzimidazol (L ₁) sentezi	25
3.2.2	Klasik yöntemle 6-Kloro-2-ferrosenil benzimidazol (L ₂) sentezi	26
3.2.3	Klasik yöntemle 6-Bromo-2-ferrosenil benzimidazol (L ₃) sentezi	27
3.2.4	Mikrodalga ışıması yöntemiyle 2-Ferrosenil benzimidazol (L ₁) sentezi	27
3.2.5	Mikrodalga ışıması yöntemiyle 6-Kloro-2-ferrosenil benzimidazol (L ₂) sentezi	28
3.2.6	Mikrodalga ışıması yöntemiyle 6-Bromo-2-ferrosenil benzimidazol (L ₃) sentezi	28
3.3	DNA Kesim Çalışmaları	29
3.3.1	Agaroz jel elektroforezi	29
3.3.2	Agaroz jelin hazırlanması	29
3.3.3	Agaroz jel elektroforezi yapılması	30
4.	BULGULAR VE TARTIŞMA	31
4.1	Klasik Yöntemle 2-Ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₁) Sentezi ve Karakterizasyon	31
4.2	Klasik Yöntemle 6-Kloro-2-ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₂) Sentezi ve Karakterizasyonu	31
4.3	Klasik Yöntemle 6-Bromo-2-ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₃) Sentezi ve Karakterizasyonu	32
4.4	Mikrodalga Işıması Yöntemiyle 2-Ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₁) Sentezi ve Karakterizasyonu	33

4.5	Mikrodalga Işıması Yöntemiyle 6-Kloro-2-ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₂) Sentezi ve Karakterizasyonu	33
4.6	Mikrodalga Işıması Yöntemiyle 6-Bromo-2-ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₃) Sentezi ve Karakterizasyonu	34
4.7	Sentezlenen Ferrosenli Benzimidazollerin DNA Kesimi	35
5.	SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	38
5.1	Sonuçlar	38
5.2	Öneriler	40
	KAYNAKLAR.....	42
	EKLER.....	47
	ÖZGEÇMİŞ.....	53

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 Ferrosenin farklı yapıları	1
Şekil 1.2 Ferrosenin kullanıldığı alanlar	2
Şekil 1.3 İmidazol halkası	2
Şekil 1.4 İmidazol yapısının 4 ve 5 pozisyonundaki teutomerik formu	3
Şekil 1.5 İmidazolun rezonans yapıları.....	3
Şekil 1.6 İmidazolun ilk sentez yöntemi	3
Şekil 1.7 İmidazol halkasının biyolojik kullanım alanları	4
Şekil 1.8 Benzimidazol halkası	5
Şekil 1.9 B ₁₂ vitamini yapısı.....	6
Şekil 1.10 N-ribosil-dimetil benzimidazol	6
Şekil 1.11 2-(tiazol-4-il)benzimidazol	7
Şekil 1.12 Klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtması karşılaştırılması	8
Şekil 1.13 Radziszewski sentezi	8
Şekil 1.14 Marckwald yöntemi.....	9
Şekil 1.15 Benzilik asitten imidazol sentezi.....	9
Şekil 1.16 Trisüstitüe imidazolün sentezi	9
Şekil 1.17 Mikrodalga ile çözücü içermeyen olarak imidazol sentezi	10
Şekil 1.18 DNA yapısı	13
Şekil 1.19 DNA ve bazları	14
Şekil 2.1 Benzimidazol sentezi.....	15
Şekil 2.2 Weidenhagen yöntemi.....	15
Şekil 2.3 Benzimidazol sentezi.....	16
Şekil 2.4 Nitro benzen varlığında benzimidazol sentezi.....	16
Şekil 2.5 2 konumlu benzimidazol sentezi.....	16
Şekil 2.6 Fenilendiamin ve aldehitten benzimidazol sentezi	17
Şekil 2.7 Çözücüsüz koşullarda benzimidazol sentezi	17
Şekil 2.8 Klasik ve mikrodalga yöntemiyle benzimidazol sentezi	18
Şekil 2.9 İlk mikrodalga destekli benzimidazol sentezi.....	18
Şekil 2.10 1-ferrosenilmetil-2-ferrosenil-3-etilbenzimidazolyum sentezi	19
Şekil 2.11 Ferrosen temelli benzimidazol sentezi	20
Şekil 2.12 6-Kloro-2-ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol	20

Şekil 2.13 [CuLCl ₂] ve [Cu ₃ L'Cl ₆] kompleks yapıları.....	21
Şekil 2.14 Kompleksin CT-DNA'ya bağlanması	21
Şekil 2.15 Ferrosenil türevleri	22
Şekil 2.16 Polihidril-Cu(II) kompleksleri	23
Şekil 3.1 Elde edilen 2-Ferrosenil-1 <i>H</i> - benzimidazol (L ₁)	25
Şekil 3.2 2-Ferrosenil -1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₁).....	26
Şekil 3.3 Klasik yöntemle L ₁ sentezi	26
Şekil 3.4 Klasik yöntemle L ₂ sentezi	27
Şekil 3.5 Klasik yöntemle L ₃ sentezi	27
Şekil 3.6 Mikrodalga ışıması yöntemiyle L ₁ sentezi	28
Şekil 3.7 Mikrodalga ışıması yöntemiyle L ₂ sentezi.....	28
Şekil 3.8 Mikrodalga ışıması yöntemiyle L ₃ sentezi	29
Şekil 3.9 Agaroz yapısı	29
Şekil 3.10 Plazmid DNA'nın 3 farklı formu	30
Şekil 4.1 2-Ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₁).....	31
Şekil 4.2 6-Kloro-2-ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₂)	32
Şekil 4.3 6-Bromo-2-ferrosenil- <i>H</i> -benzimidazol (L ₃)	32
Şekil 4.4 Sentezlenen L ₁ , L ₂ , L ₃ ligandlarının DNA kesim fotoğrafı.....	36
Şekil 4.5 Sentezlenen L ₁ , L ₂ , L ₃ ligandlarının Cu ²⁺ varlığında DNA kesim fotoğrafı	37

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1 2-Ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazolün (L ₁) farklı mikrodalga koşullarında dönüşüm verimleri	33
Tablo 4.2 6-Kloro-2-ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazolün (L ₂) farklı mikrodalga koşullarında dönüşüm verimleri	34
Tablo 4.3 6-Bromo-2-ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazolün (L ₃) farklı mikrodalga koşullarında dönüşüm verimleri	35



EKLER LİSTESİ

Ek 1: 2-Ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₁) FT-IR spektrumu	48
Ek 2: 6-Kloro-2-ferrosenil-1 <i>H</i> - benzimidazol (L ₂) FT-IR spektrumu	49
Ek 3: 6-Bromo-2-ferrosenil-1 <i>H</i> - benzimidazol (L ₃) FT-IR spektrumu	50
Ek 4: 2-Ferrosenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (L ₁) ¹ H NMR spektrumu	51
Ek 5: 6-Kloro-2-ferrosenil-1 <i>H</i> - benzimidazol (L ₂) ¹ H NMR spektrumu.....	52
Ek 6: 6-Bromo-2-ferrosenil-1 <i>H</i> - benzimidazol (L ₃) ¹ H NMR spektrumu	53



SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simge	Açıklama
-------	----------

g	Gram
µm	Mikrometre
mL	Milimetre
mM	Milimolar
µg	Mikrogram

Kısaltma	Açıklama
----------	----------

CAN	Serrik Amonyum Nitrat
MnO ₂	Manganaz Dioksit
MW	Mikrodalga Isıtması
DMF	Dimetilformamid
[In(OTf) ₃]	İndiyum(III) Triflorometansülfonat
CT-DNA	Calf Thymus DNA
LaCl ₃	Lantan Klorür
SO ₃ Na	Sodyum Dodesil Sülfat
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik Asit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
FTIR	Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
Na ₂ S ₂ O ₅	Sodyum Metabisülfat
THF	Tetrahidrofur

ÖZET

MİKRODALGA DESTEKLİ VE DE KLASİK OLARAK FERROSEN TEMELLİ İMİDAZOLLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE DNA KESİM ÇALIŞMALARI

KIZIL, Dilan Tuba

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Danışman: Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK

İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Bircan ÇEKEN TOPTANCI

Ocak 2025, 70 sayfa

Bu çalışmada, biyolojik aktiviteleri öncelik alınarak Anorganik Kimya, Biyokimya ve Farmasötik Kimya alanında önemli bir kullanım alanı olan ferrosen benzimidazollerin sentezi yapılmıştır. Mikrodalga ışıını ve klasik olarak ferrosen karboksi aldehit ile sırasıyla *o*-fenilendiamin, 4-Klor-*o*-fenilendiamin ve 4-Brom-*o*-fenilendiamin kullanılarak ferrosen benzimidazoller sentezlenmiştir. Günümüzde daha yaygın olarak kullanılan sentez yöntemlerinden biri olan mikrodalga ile sentez gerek yeşil kimya gerekse klasik yöntemlere oranlara daha kısa sürede ve yüksek verimde sentez yapabilme imkânı sağladığı için tercih edilmiştir ve de böyle olduğu gözlemlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR ve erime noktası ile aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin (L₁, L₂, L₃), DNA kesim çalışmaları için farklı konsantrasyonları hazırlandı ve jel görüntüleme sisteminde incelendi.

Anahtar Kelimeler: Ferrosen, İmidazol, Benzimidazol, DNA Kesimi, Mikrodalga, Sentez

ABSTRACT

MICROWAVE-ASSISTED AND CLASSICAL SYNTHESIS, CHARACTERISATION AND DNA CLEAVAGE STUDIES OF FERROCENE BASED IMIDAZOLES

KIZIL, Dilan Tuba

Master of Science in Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK

Co-Supervisor: Assistan Professor Bircan ÇEKEN TOPTANCI

January 2025, 70 pages

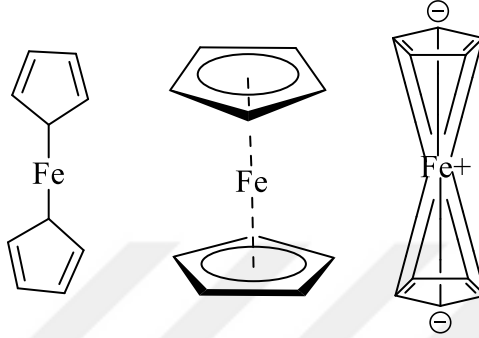
In this study, ferrocene benzimidazoles, which are an important area of use in the fields of Inorganic Chemistry, Biochemistry and Pharmaceutical Chemistry, were synthesized by prioritizing their biological activities. Ferrocene benzimidazoles were synthesized using microwave irradiation and classical ferrocene carboxy aldehyde, o-phenylenediamine, 4-Chloro-o-phenylenediamine and 4-Bromo-o-phenylenediamine. The microwave method, one of the widely used synthesis methods, has been proven to provide the opportunity to synthesize in a shorter time and with high efficiency compared to both green chemistry and classical methods. The structures of the synthesized compounds were elucidated by FT-IR, ¹H-NMR and melting point. Different concentrations of the compounds were prepared for DNA cleavage studies and examined in the gel imaging system.

Keywords: Ferrocene, Imidazole, Benzimidazole, DNA Cleavage, Microwave, Synthesis

1. GİRİŞ

1.1 Ferrosen ve Yapısı

Ferrosen merkezinde bir demir atomunun zıt taraflarına bağlanan iki siklopentadienil halkasından oluşan klasik bir metalosendir ve ayrıca organometalik bir bileşiktir. Bu tip bileşiklere sandviç bileşikler de denilmektedir (Şekil 1.1).

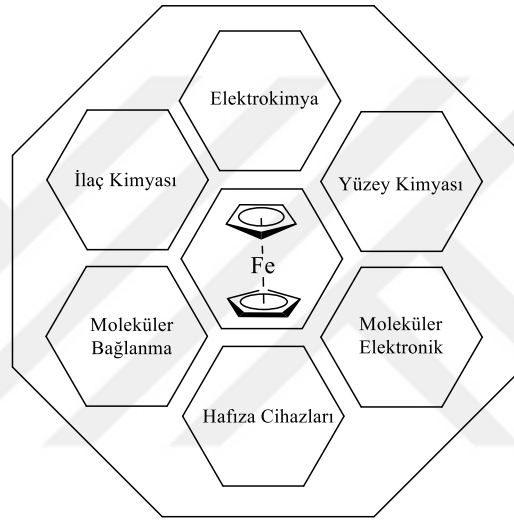


Şekil 1.1 Ferrosenin farklı yapıları

Fisher ve Wilkinson, genellikle sandviç bileşikler olarak bilinen organometalik bileşikler üzerine yaptıkları öncü çalışmalarından dolayı 1973 yılında Nobel Kimya ödülünü aldılar [4]. Ancak ilk sandviç bileşik olan ferrosen çok daha ortaya çıktı. Ferrosen kimyası, 1951'de tesadüfen Kealy ve Pauson tarafından keşfedildi [5]. Susuz eter içerisinde siklopentadienil magnezyum bromür ve demir (III) arasındaki oksidatif birleştirme reaksiyonu yoluyla 'fulvalen' sentezlemeye çalıştılar fakat bunun yerine reaksiyon sonucunda, disiklopentadienil demir ($C_{10}H_{10}Fe$) adını verdikleri turuncu renkli bir bileşik elde ettiler. Bu bileşiğin doğru yapısı ilk olarak 1952'de G. Wilkinson tarafından önerilmiştir [6]. O zamandan beri, ilk metalosen olarak da bilinen ferrosen, organometalik alanında önemli bir yer almaktadır.

Ferrosen, merkezi bir demir atomuna bağlı iki siklopentadienil halkasından oluşan organometalik bir bileşiktir. Eşsiz elektronik ve yapısal özellikleri nedeniyle ferrosen, performansı artırmak ve emisyonları azaltmak için yakıt katkı maddeleri olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, çözeltilerde glikoz, dopamin ve ağır metaller gibi çeşitli molekül ve iyonların varlığını belirlemek için elektrokimyasal sensörler olarak da kullanılabilirler.

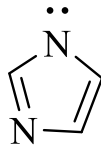
Çeşitli organik reaksiyonlarda katalizör olarak ve antimikrobiyal, antiviral ve antikanser ilaçların geliştirilmesinde önemli bir rol oynamıştır. Bunlar oksidasyon, hidrojenasyon ve çapraz bağlanma reaksiyonları dahildir. Ferrosen türevleri, sıvı kristaller, nanopartiküller ve polimerler gibi farklı elektronik ve manyetik özelliklere sahip çok çeşitli malzemeleri sentezlemek için de kullanılmıştır. Ferrosen, tersinir redoks davranışı ve yüksek stabilitesi nedeniyle redoks akışlı pillerde elektrot olarak kullanılabilir. Ayrıca endüstriyel makinelerin ve motorların ömrünü ve performansını artırmak için yağlayıcı olarak da kullanılabilir. (Şekil 1.2) [7].



Şekil 1.2 Ferrosenin kullanıldığı alanlar

1.2 İmidazollerin Kimyası

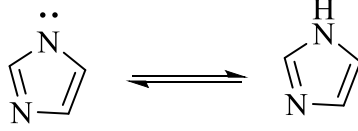
İmidazol, beş üyeli bir heterosiklik bileşiktir: üç karbon, iki azot, dört hidrojen ve iki çift bağ. 1,3 diazol olarak da bilinir (Şekil 1.3).



Şekil 1.3 İmidazol halkası

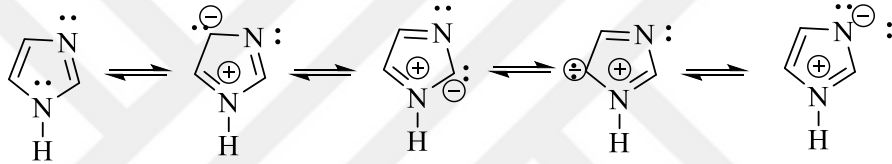
1,3-diazol, doğası gereği amfoterik bir bileşiktir, yani hem asidik hem de bazik özellikler gösterir. Suda ve diğer polar çözücülerde kolayca çözünebilen beyaz veya

renksiz bir katıdır. İki azot atomundan herhangi birinde pozitif yük bulunması nedeniyle iki eşdeğer tautomerik form gösterir (Şekil 1.4) [1].



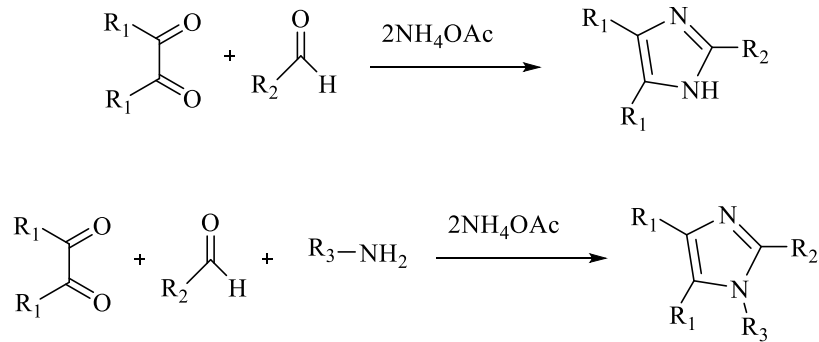
Şekil 1.4 İmidazol halkasının 4 ve 5 pozisyonundaki tautomerik formu

İmidazol, dipol momenti 3,67 olan oldukça polar bir kimyasaldır ve suda oldukça iyi çözünür. 6π elektronu içeren düzlemsel bir halka ve aromatik olarak sınıflandırılır [2].



Şekil 1.5 İmidazolun rezonans yapıları

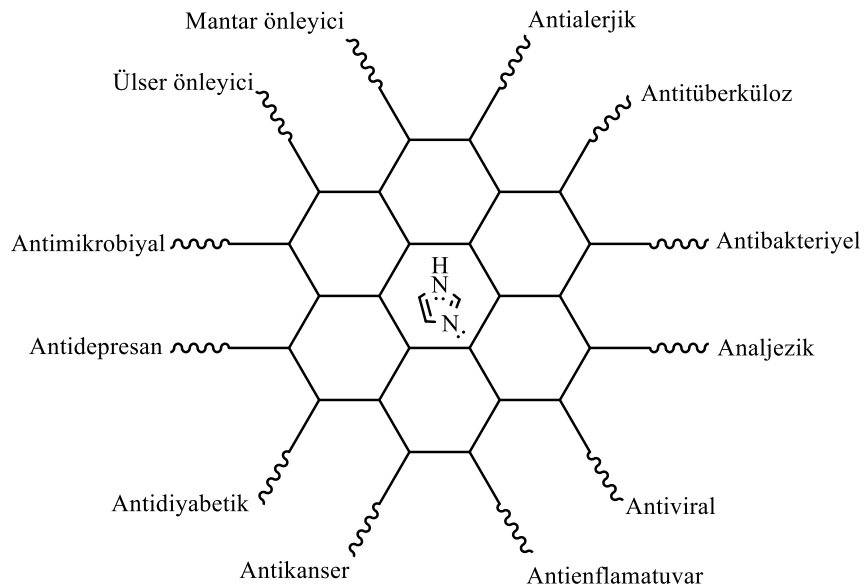
İmidazol sentezi birkaç farklı yöntemle gerçekleştirilebilir. 1858'de Debus tarafından sentezlenen ve 1882'de Radziszewski tarafından geliştirilen ünlü Debus-Radziszewski reaksiyonu, bir dizi imidazol türevinin sentezlenmesinde yaygın olarak kullanılır. Bir diketon, bir aldehit ve iki eşdeğer amonyanın dehidrasyonu tipik olarak meydana gelir. Bir eşdeğer amonyanın birincil amine alternatif olarak kullanılabileceği durumlarda 1,2,4,5-tetrasüstitüe imidazoller sentezlenebilir. (Şekil 1.6) [8,9].



Şekil 1.6 İmidazolun ilk sentez yöntemi

Fakat bu klasik yöntemin, sert reaksiyon koşulları, tehlikeli kimyasallar, pahalı asit katalizörleri, karmaşık çalışma ve saflaştırma teknikleri ayrıca düşük verimlerle gerçekleşen uzun reaksiyon süresi gerektiren dezavantajları olan bir yöntemdir [9].

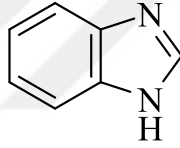
İmidazoller heterokimyada çok önemli bir yere sahiptir. İlk imidazol halkası, 1858 yılında Alman kimyager Heinrich Debus tarafından, formik asit ve amitten çıkılarak sentezlenmiştir. İmidazol, o zamandan beri birçok alanda kullanılan önemli kimyasal bileşikler arasında yer alır. Doğada doğal olarak oluşan beş üyeli imidazol türevleri, fizikokimyasal özelliklerin yanı sıra önemli biyolojik özellikler gösterdiğinden dolayı, farmasötik ve diğer biyolojik uygulamalarda yer edinmiştir. Araştırmacılar, çok fonksiyonlu imidazol moleküllerinin ilgi çekici biyolojik özellikleri ve yaygın kullanımlarının bir sonucu olarak, imidazol türevlerinin sentezi için yeni yöntemler aramaya başladı. İmidazol, yarı-ekzojen bir aminoasit olan histidin, adenin ve guanin gibi pürin bazlarında, ürik asitte, hidantoin gibi ilaçlarda ve B grubu vitaminler arasında yer alan biotin yapısında bulunur. Sonuç olarak, imidazol içeren ilaçların tedavi edici özellikleri nedeniyle çok sayıda yeni türev hala sentezleniyor. İmidazol bileşiklerinin biyolojik aktiviteleri, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antioksidan ve antikanser özelliklerini içerir (Şekil 1.7) [3].



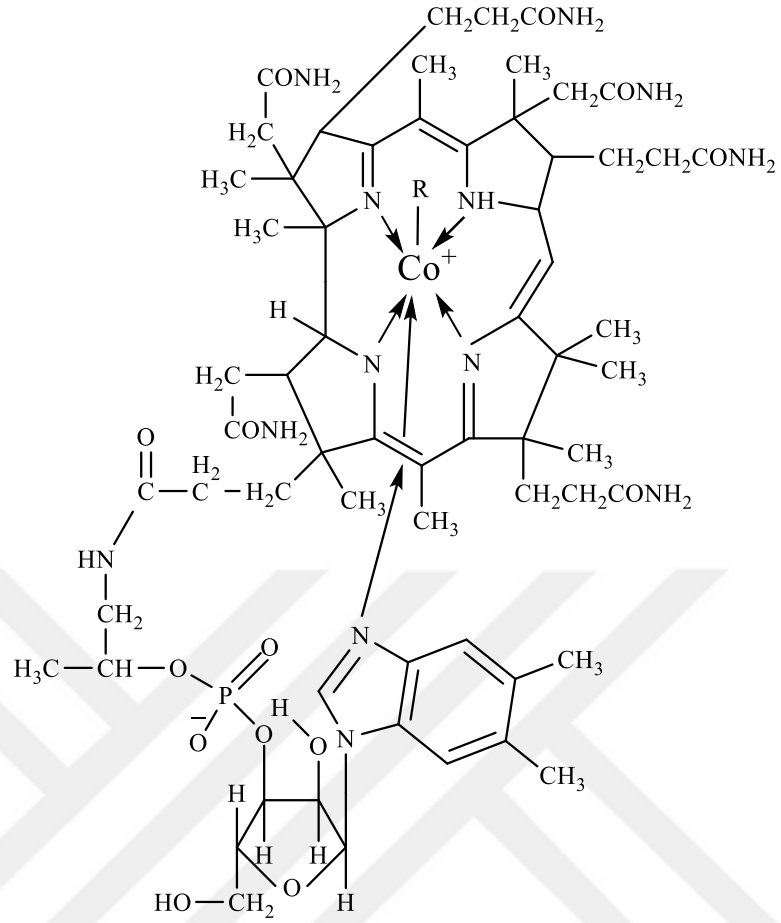
Şekil 1.7 İmidazol halkasının biyolojik kullanım alanları

1.3 Benzimidazoller

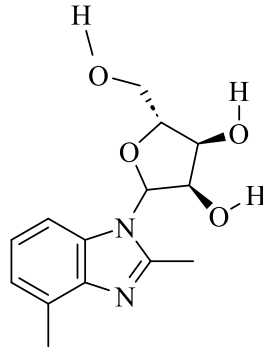
Benzimidazol, beyaz renkli katı ve aromatik heterosiklik olan bir organik bileşiktir. Aromatik benzen halkasının heterosiklik imidazol aromatik halkası ile birleşmesi sonucu oluşur. Aynı zamanda 1*H*-1,3-benzimidazol ve 1*H*-benzo[d]imidazol olarak da adlandırılır ve C₇H₆N₂ genel formülüne sahiptir [33]. Benzimidazol halkası (Şekil 1.7), biyolojik uygulamaları ve birçok önemli tıbbi özelliği nedeniyle, son yıllarda çalışmalarda ve uygulamalarda araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Doğada bulunan en belirgin benzimidazol formlarından biri, B₁₂ vitaminindeki (Şekil 1.8) kobalt elementine koordine kovalent bağ ile bağlı olan N-ribosil-dimetil benzimidazoldür (Şekil 1.9) [34]. Benzimidazol halkası; antifungal, antiinflamatuvar, antiviral, antihistamin, antimikrobiyal, antiülseratif, antioksidan, ve antikanser etkilerine ek olarak başka biyolojik aktivitelere de sahiptir. Bu özelliklerden dolayı benzimidazol türevlerinin sentezlenmesinde ve bu alanda büyük bir büyüme ve gelişme olduğu görülmektedir [35,36].



Şekil 1.8 Benzimidazol halkası



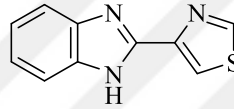
Şekil 1.9 B₁₂ vitamini yapısı



Şekil 1.10 N-ribosil-dimetil benzimidazol

Benzimidazol, eski çağlardan beri bilinen azotlu organik bir bileşiktir. 1872-1878 yılları arasında Hoebrecker, daha sonra Ladenberg ve Wundt tarafından sentezlenmiştir. Bu bileşiğin keşfi basittir fakat, bu bileşiğin etkinliği ve parazitlere karşı etkili tedavi edici potansiyeli yüksektir. Benzimidazolun parazitlere karşı tedavi edici özelliği ile ilgili çalışmalar keşfedildikten yaklaşık 80 yıl sonra farkedilmiştir.

Altmışlı yılların başında, 2-fenilbenzimidazol ile fenotiyazin'den oluşan ve koyunların antihelmintik tedavisinde faydalı olduğu ortaya çıkan bir bileşik hazırlanmıştır [36]. 1961'de Merck Sharp ve Dohme laboratuvarlarında 2-(tiazol-4-il)benzimidazolu (Şekil 1.11) keşfetmiş; hazırlanan bileşiğin geniş spektrumlu ve çok önemli bir antihelmintik olduğu düşünülmüşlerdir [39]. Bu özelliğin bulunması, hem insanlar hem de evcil hayvanlar için parazit solucanların tedavisinde kullanılmasının önemli bir işareti olarak kabul edilebilir ve yeni nesil ilaç tasarımlarının başlangıcı olarak kabul edilebilir. Benzimidazol ve türevlerinin sentezlenmesi yalnızca gelişmedi, aynı zamanda çok çeşitli kullanım alanları da gelişti. Bu maddeler, sığır, at, kümes hayvanları, koyun, keçi, kedi, köpek ve diğer hayvanların birçok hastalığını tedavi etmek için iyi bir ilaçtır. [40].

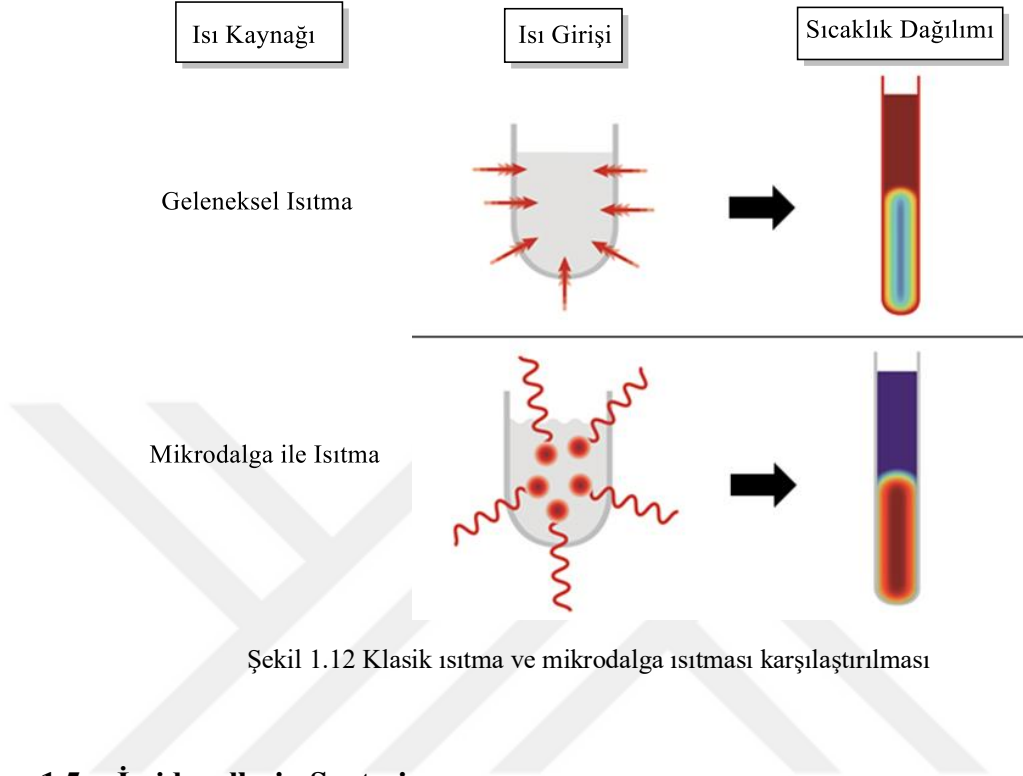


Şekil 1.11 2-(tiazol-4-il)benzimidazol

1.4 Mikrodalga ve Mikrodalgada Organik Sentezin Avantajları

Vakum dalga boyları 0,1 ile 100 cm arasında değişen veya eşdeğer olarak 0,3 ila 300 GHz arasında frekanslara sahip elektromanyetik dalgalar mikrodalga olarak tanımlanırlar. Mikrodalga yöntemi, organik sentezlerde uygun bir ısıtma aracı olarak yaygın olarak kullanılmaktadır. Mikrodalga destekli organik sentez, geleneksel reaksiyonlara göre çeşitli avantajlara sahiptir; reaksiyon hızında artışa, hızlı reaksiyon optimizasyonuna, berrak ürün oluşumuna, yüksek verimliliğe, kolay ayırma ve saflaştırmaya, enerji tasarrufuna, yeşil senteze ve tekrarlanabilirliğe olanak tanımaktadır [16,17]. Bu avantajlar mikrodalga yöntemini hem endüstride hem de akademide giderek daha çok kullanılan bir yöntem haline getirmiştir. Ayrıca birçok kimyacıya geleneksel ısıtma yönteminden mikrodalga destekli yöntemle geçiş yapma süresini hızlandırmıştır. Modern kimyasal sentez ve ilaç keşfinde de hızla tercih edilen yöntem haline gelmektedir. Mikrodalga destekli sentezde gözlemlenen temel mekanizmalar polarizasyon ve iletimdir. Mikrodalga ışıınımı, ısı iletkenliği geçerek sıcaklıkta hızlı bir artışa sebep olması ve reaksiyonda kullanılan molekül ile

doğrudan bağlanabilme yeteneği sebebiyle birçok organik sentezde kullanılmıştır [10].

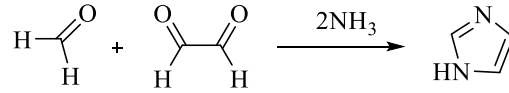


Şekil 1.12 Klasik ısıtma ve mikrodalga ısıtması karşılaştırılması

1.5 İmidazollerin Sentezi

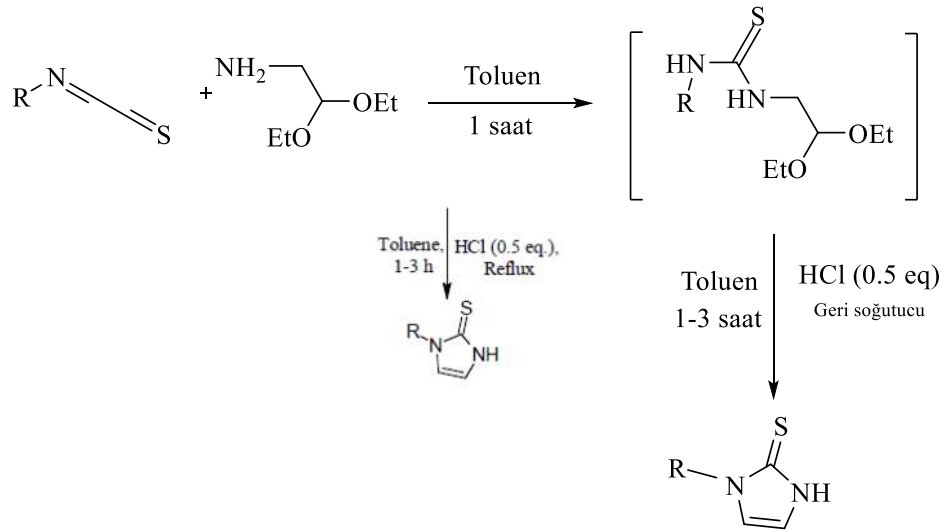
1.5.1 İmidazollerin klasik yöntemlerle sentezleri

İmidazol sentezinin en basit yöntemi Radziszewski'dir. 1,2-dikarbonil ve aldehit amonyak varlığında veya bir birincil aminde imidazollerin sentezi için kullanılan çok bileşenli bir reaksiyondur (Şekil 1.13) [11,12].



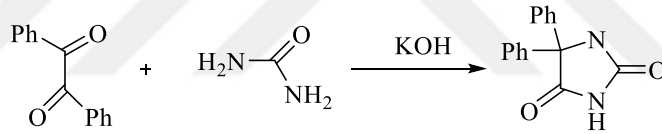
Şekil 1.13 Radziszewski sentezi

Marckwald'ın yöntemi uzun süredir imidazol-2-tiyon sentezi için genel bir yöntem olarak benimsenmiştir; burada amino asetal, ısıtıldığında bir tiyoüre türevi verir daha sonrada imidazol halkasına dönüşür (Şekil 1.14) [13].



Şekil 1.14 Marckwald yöntemi

İmidazol, benzilik asitin yeniden revize edilmesinden de elde edilebilir. Benzil asit ve üre bazik koşullar altında ısıtıldığında imidazol iyi bir sentezle elde edilir (Şekil 1.15) [14].



Şekil 1.15 Benzilik asitten imidazol sentezi

Uygun koşullar altında yüksek verimlerde katalitik miktarda serrik amonyum nitrat (CAN) varlığında hidroksi ketonlar, aldehitler ve amonyum asetat kullanılarak 2,4,5-trisüstitüe imidazolün sentezini gerçekleştirilmektedir (Şekil 1.16) [15].

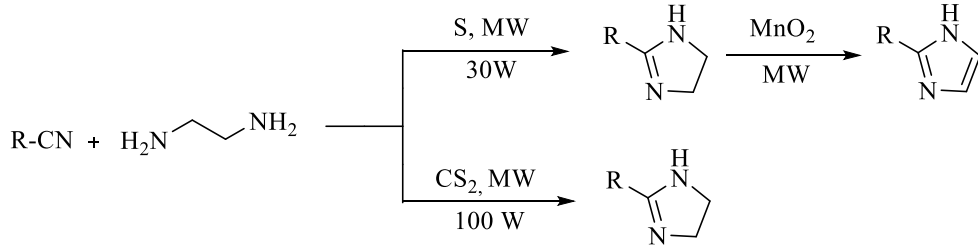


Şekil 1.16 Trisüstitüe imidazolun sentezi

1.5.2 İmidazollerin mikrodalga yöntemi ile sentezi

Hoz vd. 2006 yılında, mikrodalga yöntemiyle çözücüsüz ortamda imidazol türevlerinin sentezini gerçekleştirmişlerdir. Burada farklı nitril türevleri, etilendiamin ve kükürtle tepkimeye girmesi sonucu oluşan bileşiğin, MnO₂ ile oksidasyonu

sonucu iyi bir verimle imidazol türevleri verdiğini gözlemlediler [18]. Ayrıca bis-imidazol, etil-1,2-diaminin mikrodalga altında kükürt kullanarak sentezlendi ve MnO_2 ile daha fazla saflaştırma işlemine gerek kalmadan bisimidazol türevi önceliklere kıyasla daha yüksek verimle elde edilmiştir (Şekil 1.17) [20].



Şekil 1.17 Mikrodalga ile çözücü içermeyen olarak imidazol sentezi

Pathan vdadaşları aynı yıl benzer bir çalışma rapor etmiştir, ancak kükürt yerine karbon disülfid varlığında daha iyi verim elde etmişlerdir [19].

1.5.3 Benzimidazol sentezi

İlk benzimidazol, Hoebrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetanilitin indirgenmesi ve dehidrasyonu yoluyla gerçekleşti ve 2,5-dimetilbenzimidazol elde edildi [21]. Orto konumunda azot içeren fonksiyonlara sahip benzen türevleriyle benzimidazollerin sentezi başlar. Benzimidazollerin sentezi için birçok yöntem mevcuttur. Bunların çoğu orto fenilendiamin ve türevlerinin karboksilik asitler veya aldehitlerle reaksiyona girmesi sonucu gerçekleşir [22].

1.6 İmidazol ve Benzimidazolun Biyolojik Kullanım Alanları

Purin, nükleik asit, histamin, histidin ve imidazol halkası doğal olarak bulunan birçok önemli doğal ürünün bir parçasıdır. Polar bir bileşiktir ve iyonlaşabilir. İmidazol içeren bileşiklerin yapıları ve sentezi çok çeşitlidir. Tıbbi kimya alanında imidazollerin geniş bir yelpazesi vardır ve imidazol türevleri, anti-inflamatur, antioksidan, antimikrobiyal ve antikanser gibi birçok aktiviteye sahiptir. Benzimidazol, biyolojik açıdan önemli biyolojik aktiviteler gösteren bir yapı iskelesidir. Bu, antitümör, antienfektif, antiinflamatuar ve reseptör aktiviteleri gibi seçilmiş biyoaktivite içerir.

1.6.1 Antikanser aktivitesi

2023 Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre kanser, dünya çapında meydana gelen ölüm nedenlerinin ikincisidir. Bu sebeple kanser çalışan araştırmacılar etkinliği yüksek antikanser ilaçları hazırlamaya çalışmışlardır. Antikanser ilaçların etkili olabilmesi için, normal hücreleri etkilemeleri ve kanser hücreleri yüksek seçiciliğe sahip olmaları gerekmektedir. Antikanser ilaçların, kanser hücrelerine karşı yüksek toksisite göstermelerine rağmen normal hücreleri üzerinde de etkili olmaları sonucunda kanser hastalarında yan etkiler oluşmaktadır. Kanser hastalarından oluşan bu yan etkiler ve ilaç toksisitesi sebebiyle kanser hastalarında kemoterapinin durdurulması yönünde güçlü baskılar düşünülmüştür. Bütün bunlarla birlikte, heterosiklik bileşiklerin, yüksek seçiciliğe ve düşük yan etkilere sahip antikanser ilaçları olduğu defalarca keşfedilmiştir. Antikanser ilaçlarının bu faydaları, araştırmacıların önemli bir sorunla karşı karşıya olduğunu ve insanlık için acil bir gereklilik olduğunu göstermiştir. Benzimidazol türevlerinin bu konuda oldukça etkili olduğu gösterilmiştir [41]. Wang vd, krisin benzimidazol türevlerinin hazırlanışını ve bunların antikanser aktivitesini araştırmışlardır ve bu bileşikleri farelerde antikanser aktiviteleri açısından incelenmişlerdir. Bileşiklerin tümör büyümesini de inhibe ettiği de görülmüştür [42].

1.6.2 Anti-İnflamatuvar aktivite

Vücuttaki çeşitli iltihapların etkisini azaltan özelliklere sahip maddeler anti-inflamatuvarlar olarak adlandırılır. Analjezikler, özellikle de anti-inflamatuvar ilaçlar, iltihabı azaltarak ağrıyı durdurur. Benzimidazol türevleri, heterojen bir aromatik halkaya sahip bir benzen halkasıyla birleştirilmiş organik bileşiklerdir. Böyle olması tıbbi kimyada önemlidir. Farklı hedefler üzerinde etkili olan analjezik ve anti-inflamatuvar ajanlar oluşturmak için sıklıkla tercih edilen bir farmasötik bileşendir [43]. Gaba vd., standart ilaç olarak kullanılan bazı benzimidazol türevlerinin böbreklerde ve midede seçici COX-2 enzimini inhibe etmesini araştırdılar [44].

1.6.3 Antioksidan aktivite

Antioksidan, bir organizmanın vücudundaki hücrelere zarar verebilecek serbest radikallerin oksidasyonunu yavaşlatabilen veya önleyebilen bir moleküldür. Hava soluyan organizmalarda serbest radikaller, hayatta kalmaları için gerekli olan aerobik

oksidasyon sürecine bağlıdır. Bu serbest radikaller çok zararlıdır ve hücreleri öldürür, kötü huylu dönüştürür veya öldürür. Proteinlere, lipitlere ve DNA'ya oksidatif stres zarar verebilir. Ayrıca kromozom dizilişinde değişikliklere neden olabilir veya kanser tümörlerine, diyabete, nörodejenerasyona ve kardiyovasküler hastalıklara neden olabilir [45]. Bu nedenle, vücudu hastalıklara maruz bırakmadan önce bu serbest radikallerden kurtulmak için antioksidanların alınması gerekiyor. Antioksidanlar meyvelerde A, C ve E vitaminleri gibi vitaminler olarak bulunabilir, ancak bazı organik bileşikler de antioksidanları üretebilir [46]. Benzimidazol türevleri iki aromatik halkadan (benzen ve imidazol) oluştuğundan serbest radikal aromatik halkaların elektronları ile rezonans durumuna girerek olumsuz etkisini azaltmakta veya bitirmektedir [47,48].

1.6.4 Antimikrobiyal aktivite

Antimikrobiyal malzemeler, mikroorganizmaları (mantarlar ve zararlı bakteriler) öldürmek veya gelişmelerini durdurmak için kullanılan bir madde sınıfıdır. Antimikrobiyal ilaçlar, karşı çalışabilecekleri mikroorganizmalara göre çeşitli şekillerde bölünebilir. Bakterilere karşı antibiyotikler ve mantarlara karşı antifungaller gibi çeşitli tedaviler kullanılır. İşlevine göre de alt bölümlere bölünebilir. Mikropları öldüren maddeler mikrobisit olarak bilinir ve bakterilerin büyümesini durduran maddeler biyostatik olarak bilinir [49,50]. Benzimidazol, pürinin yapısını taklit ederek mikroplarda protein sentezini inhibe eder. Genellikle 2-süstitüe benzimidazoller daha güçlü farmakolojik aktivite gösterir [43,51].

1.6.5 Diğer aktiviteler

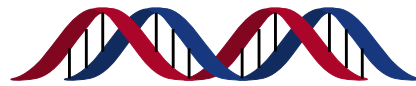
Benzimidazol türevleri, yukarıda belirtilen tıbbi uygulamalara ek olarak aşağıdaki biyolojik uygulamalarda da sıklıkla kullanılır: antihipertansif, antiprotozoal, antiviral, antelmintik, antidiyabetik, analjezik, antispazmodik, antidepresan, sfingozin kinaz 1 inhibitörü, anti-Alzheimer ve anti-HIV ajanları [55].

Sonuç olarak, benzimidazol türevlerinin, son zamanlarda yüksek biyolojik aktivite sergileyen sentetik heterosiklik bileşiklerin en önemli sınıflarından biri olarak kabul edildiği sonucuna varabiliriz. Bu bileşiklerin farmakolojik etkinliği çoğu çalışmada

kullanılan ilaçlarla karşılaştırıldığında, etkinliklerinin yukarıda gösterildiği gibi, günümüzdeki standart ilaçlarla kıyaslanabilir. Bu, benzimidazollerin kullanımlarında yüksek verimliliğinin göstergesidir. Bu sınıftaki organik bileşiklerin önemi, çeşitli hastalıklar için antibiyotik olarak benzimidazol türevlerinin geliştirilmesine yönelik daha önce ve şu anda yönlendirilen çok sayıda çalışmada da gösterilmiştir. Bu tez çalışmasında benzimidazollerin biyokimyası üzerine bu alanda çalışan araştırmacılara yardımcı olabilmesi amacıyla ferrosenli ligandlarının sentezi ve DNA kesimi çalışması yapılmıştır.

1.7 DNA ve Yapısı

Bir organizmanın gelişimi ve işleyişi için gerekli genetik bilgi, deoksiribonükleik asit (DNA) molekülünde bulunur. DNA, çift sarmal olarak adlandırılan, birbirinin etrafına bükülmüş bir merdivene benzer şekilde dolanan iki bağlantılı iplikten oluşur. Her iplikçik, fosfat grupları ve alternatif şeker olan deoksiribozdan oluşan bir omurgaya sahiptir. Adenin (A), sitozin (S), guanin (G) veya timin (T), her şekere dört bazdan biri eklenir. Bazlar, her iki iplik arasındaki kimyasal bağlarla bağlanır. Adenin timinle ve sitozin guaninle bağlanır. DNA'nın omurgası boyunca bulunan bazlar, bir protein veya RNA molekülünün nasıl yapılacağı gibi biyolojik bilgileri kodlar.

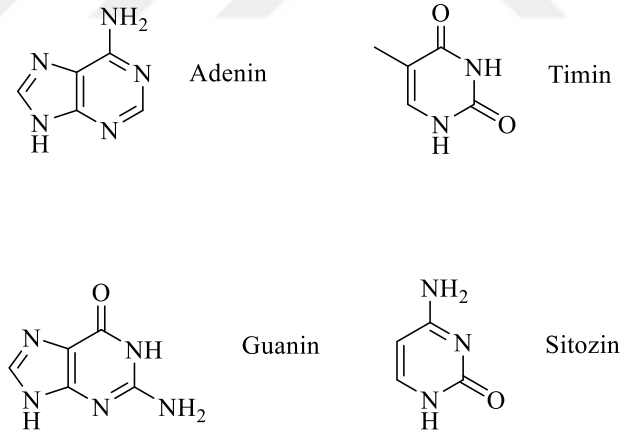


Şekil 1.18 DNA yapısı

DNA, her birimizi biz yapan muhteşem bir moleküldür. Bilim adamlarının bunu daha iyi anlaması, birbirimizi, kendimizi ve çevremizdeki dünyayı daha iyi anlamamızı sağlar. DNA, ebeveynlerden yavrulara genetik talimatların veya kalıtsal materyallerin taşınmasından ve iletilmesinden sorumlu bir molekül grubudur. Tüm canlılarda genetik bilginin kalıtımından sorumlu olduğu gibi, protein üretiminde de önemli bir rol oynamaktadır [58].

DNA ilk kez 1869 yılında İsviçreli biyolog Johannes Friedrich Miescher tarafından beyaz kan hücreleri üzerine yaptığı araştırmalar sırasında tanındı ve tanımlandı. Yaklaşık 71 yıl önce ise Watson ve Crick, DNA'nın yapısı üzerine molekülün 2 temel özelliği olan baz dizilerinin tamamlayıcılığı ve polimerin çift sarmal yapısını vurgulayan klasik makalelerini yayınladılar [52]. Adenin ile baz dizisi tamamlayıcısı timin ve sitozinin baz tamamlayıcısı olan guanin, daha önceki yirmi yılda Avery, McCarty ve Macleod tarafından keşfedildi. Chargaff'ın ise çift sarmallı DNA'daki Adenin ve Timin ile Guanin ve Sitozin bazlarının eşdeğerliğine ilişkin temel keşfini doğruladı [53].

Ancak günümüzde DNA'nın molekülü tanımlayan özelliği, iki ipliğin sağ yönlü çift sarmal şeklinde birbirine dolanmış olan DNA çift sarmalıdır. Her ne kadar bu çift sarmal karakter tamamlayıcılık açısından gerekli olmasa da (basit bir düz merdiven yapısı bu işlevi de yerine getirecektir), polimere çok önemli fiziksel ve kimyasal özellikler kazandırmaktadır. DNA'nın biyolojik fonksiyonunda önemli bir rol oynayan bu özelliklerdir [54].



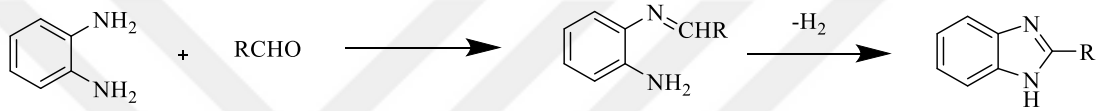
Şekil 1.19 DNA bazları

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Literatür çalışmalarında birçok benzimidazol sentezi mevcuttur. Literatür araştırması, *o*-fenilendiaminlerin çoğu karboksilik asitle, aldehitlerle, asit anhidrit, ester, amit gibi gruplarla reaksiyona girerek 2 konumunda ki benzimidazoller verdiğini ve genellikle verimlerin yüksek olduğunu ortaya çıkarmıştır.

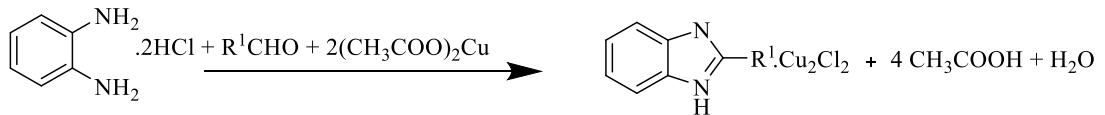
2.1 Benzimidazollerin Aldehitlerden Sentezi

Doğru koşullar altında aldehitler *o*-fenilendiaminlerle reaksiyona girerek 2 konumlu benzimidazoller verebilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 Benzimidazol sentezi

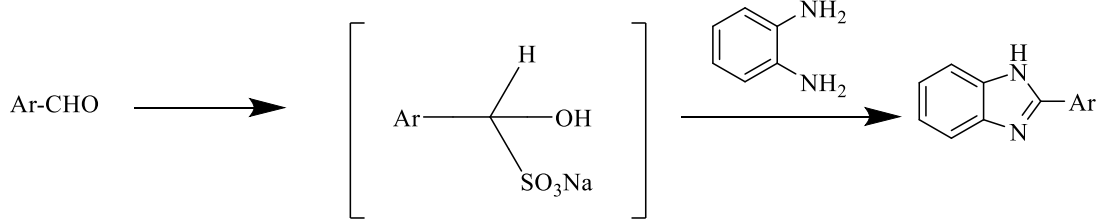
Bir oksidasyon söz konusu olduğundan reaksiyon en iyi şekilde oksidatif koşullar altında gerçekleştirilir. Bu oksidasyon hava yoluyla veya daha uygun bir şekilde bakır asetat gibi diğer oksitleyici maddelerin kullanılmasıyla gerçekleştirilebilir. Bu ikinci reaktif ilk olarak Weidenhagen tarafından tanıtıldı. Weidenhagen yöntemi diamin ve aldehitin su veya alkollü çözelti içinde bakır asetat veya benzer bir bakır tuzu varlığında reaksiyona sokulmasından oluşur. Benzimidazolün bakırlı tuzu ayrılır ve hidrojen sülfür aracılığıyla kolaylıkla serbest benzimidazol ve bakırlı sülfüre ayrıştırılabilir. Sülfür, filtreleme yoluyla kolaylıkla uzaklaştırılabilir [23]. Weidenhagen yöntemiyle 2 konumlu benzimidazolün çok yüksek verimlerle elde edilebilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2 Weidenhagen yöntemi

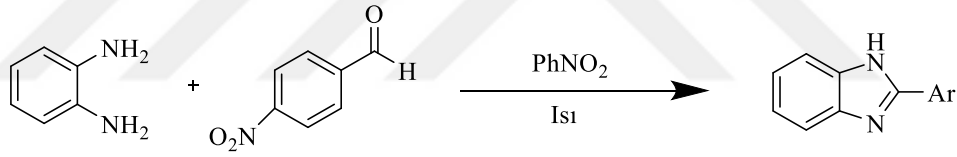
Süheyla vd. sodyum metabisülfid varlığında benzimidazol sentezlemek için aril aldehitin bisülfid ekleyerek bildirmişlerdir, burada aril aldehitin etanol içerisindeki çözeltisine sodyum metabisülfid çözeltisine ayrı olarak ilave edildi; reaksiyonda

oluşan katı madde filtrelendi ve kurutuldu. DMF içindeki o-fenilendiamin daha sonra oluşan katı maddeye ilave edildi ve karışım, benzimidazol verecek şekilde 130°C'de birkaç saat ısıtıldı (Şekil 2.3) [24].



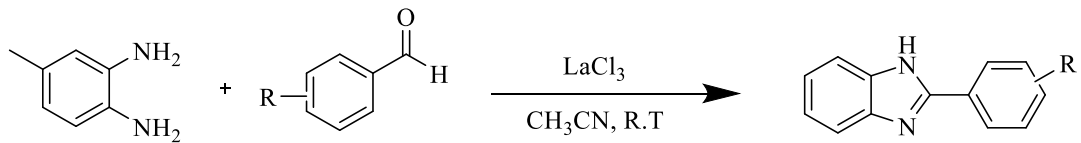
Şekil 2.3 Benzimidazol sentezi

Mann vd. nitro benzen varlığında 140°C'de ısıtılan nitrobenzene ilave edilmiş fenilendiamin ve uygun aldehit karışımı kullanılarak, karışım soğutuldu ve benzamidazol veren su ilave edildikten sonra süzülerek katısı kurutuldu (Şekil 2.4) [25].



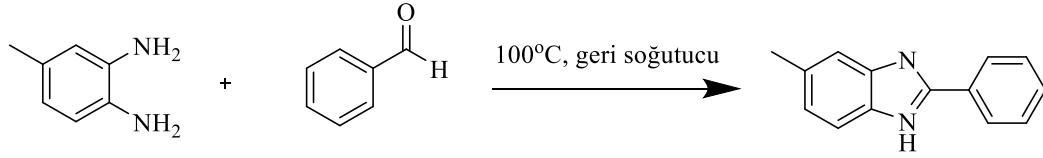
Şekil 2.4 Nitro benzen varlığında benzimidazol sentezi

Venkateswarlu vd. etkili bir katalizör olarak lantan klorür kullanarak benzimidazol türevlerinin sentezini rapor etmişlerdir. O-fenilendiamin ve çeşitli aldehitlerden 2-konumlu benzimidazol türevlerinin tek bir kaptaki sentezi, lantan klorür (%10 mol) oda sıcaklığında asetonitril içinde gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.5) [26].



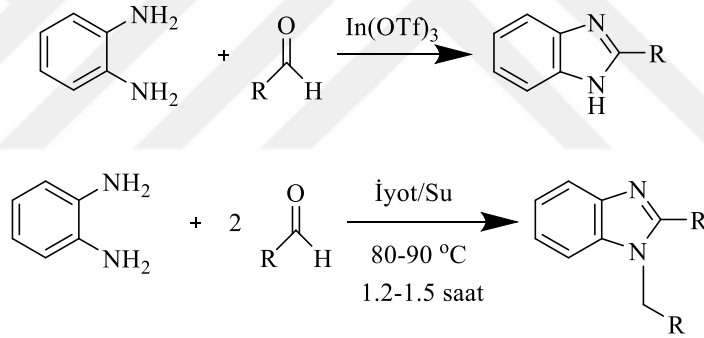
Şekil 2.5 2 konumlu benzimidazol sentezi

Lin vd. tarafından başka bir yöntemle daha benzimidazol sentezi gerçekleştirildi. Oksidan olarak hava içeren fenilendiaminler ve aldehyitlerden çeşitli benzimidazollerin doğrudan tek aşamalı sentezlendi (Şekil 2.6) [27] .



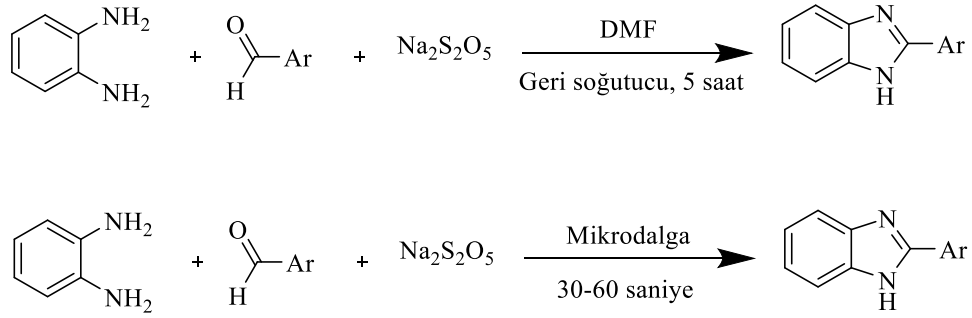
Şekil 2.6 Fenilendiamin ve aldehyitten benzimidazol sentezi

Rushi vd. 2-sübstitüe benzimidazollerin, oda sıcaklığında katalitik miktarda indiyum triflat [$\text{In}(\text{OTf})_3$] varlığında o-fenilendiamin ve aldehyitlerden çözücü içermeyen koşullar altında tek bir kapta çok iyi verimlerle sentezlendiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.7) [28].



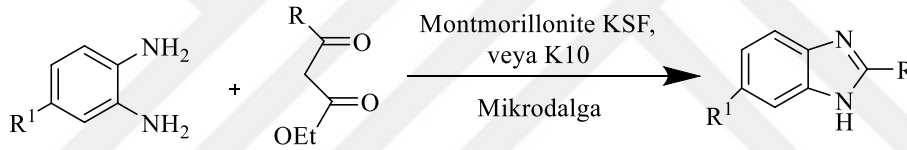
Şekil 2.7 Çözücüsüz koşullarda benzimidazol sentezi

Navarrete-Va'zquez vd. hem klasik hem de mikrodalgada $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katalizörlüğünde 1,2-fenilendiaminden bir dizi benzimidazol sentezlemişlerdir. Klasik yöntemle DMF varlığında 5 saat geri soğutucu altında, mikrodalga yöntemiyle de maksimum 60 saniye olacak şekilde çözücüsüz olarak sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.8) [29].



Şekil 2.8 Klasik ve mikrodalga yöntemiyle benzimidazol sentezi

İlk mikrodalga destekli benzimidazol sentezi 1995 yılında Bougrin ve Soufaoui tarafından yapılmıştır. 1,2-diaminobenzen veya 4 konumlu 1,2-diaminobenzen ve etil asetoasetat veya etil benzoilasetat kullanan bir benzimidazol sentez yöntemini ev tipi mikrodalga fırınlarda, kuru ortamda katı mineral destekler üzerinde rapor edilmiştir. (Şekil 2.9) [30].



Şekil 2.9 İlk mikrodalga destekli benzimidazol sentezi

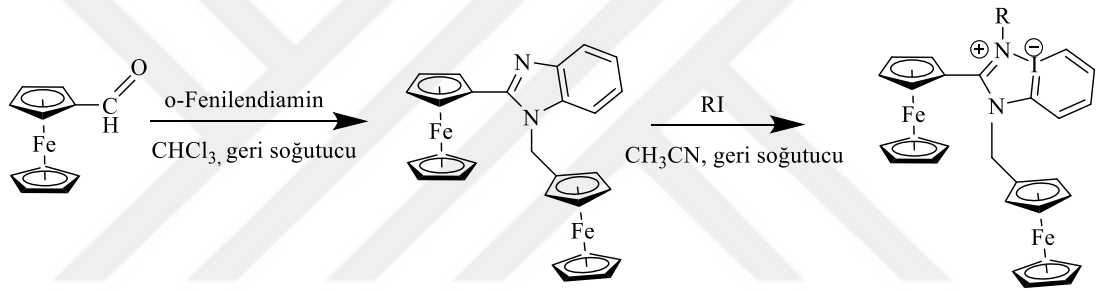
Getvoldsen vd. UV/Vis spektroskopisini kullanarak mikrodalgadaki reaksiyonlar için yerinde izleme yöntemi geliştirdiler. 1,2-diaminobenzen ve formik asitten oluşan benzimidazol sentetik reaksiyonu model reaksiyon olarak seçilmiştir. Yeni yöntemin, bir reaksiyonun ilerlemesini izlemek, son noktaları bulmak ve niceliksel ve kinetik veriler üretmek için mükemmel bir analitik araç olacağını bildirmişlerdir [31].

2.2 Ferrosen Benzimidazol Sentezleri

Benito vd. ferrosen karboksialdehit ve o-fenilendiamini, p-toluensülfonik asit varlığında kloroform içerisinde geri soğutucuda reaksiyona bırakmıştır. 3 saat sonunda çözücüyü vakum altında uzaklaştırıp ürünü diklorometan çözmüşlerdir. Sonrasında çözelti heksan içerisinde silika jel ile doldurulmuş bir kromatografi kolonuna aktarılıp 1:1 diklorometan/eter ile ayırmışlardır. Diklorometan içinde çözünen ve heksan ilavesiyle katı halinde elde geri edilen sarı-turuncu bir katı elde etmişlerdir[59].

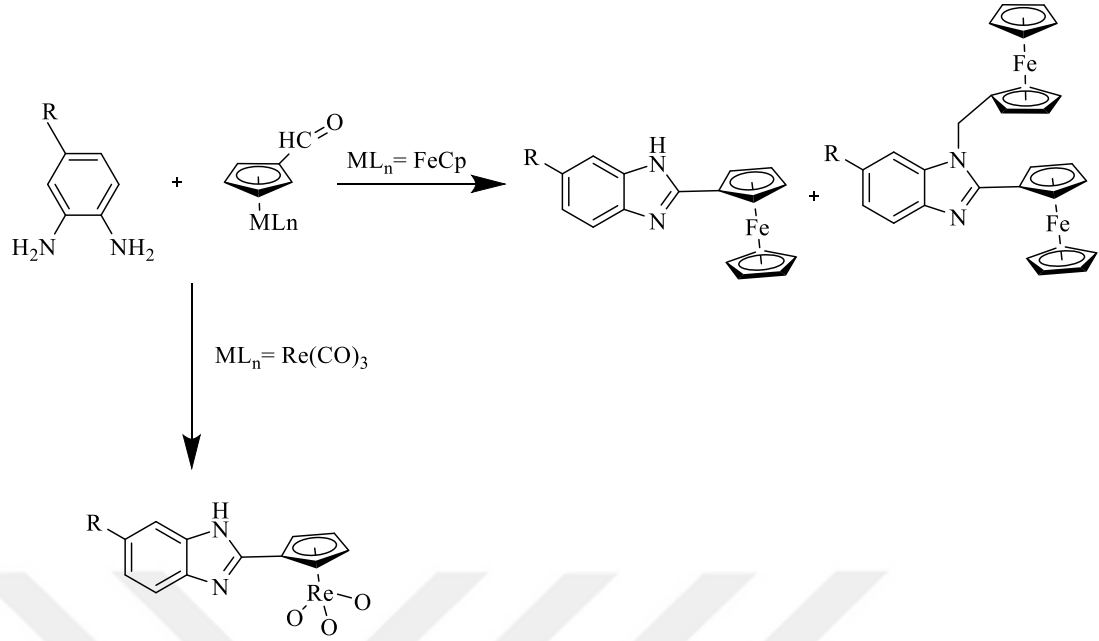
Quintal vd. ferrosen karboksi aldehit ve o-fenilendiaminle ferrosenil benzimidazolu 1:1 oranında diklorometan ve trietilamin (NEt_3) varlığında sentezlediklerini bildirmişlerdir[60].

Zheng-Mao Lai vd. 1-Ferrosenil metil-2-ferrosenil-3-metilbenzimidazolyum iyodür ve 1-ferrosenil metil-2-ferrosenil-3-etilbenzimidazolyum iyodür sentezlenmişler. Öncelikle kloroform içindeki bir ferrosen karboksialdehit, fenilendiamin ve p-toluensülfonik asit karışımı, geri soğutucuda 6 saat süreyle ısıtılmıştır. Daha sonra oluşan katı ile CH_3I ve asetonitril içerisinde 12 saat boyunca geri soğutucuda reaksiyona bırakmışlardır. Oluşan turuncu bir katı kromatografi ile ayrılmıştır (Şekil 2.10) [32].



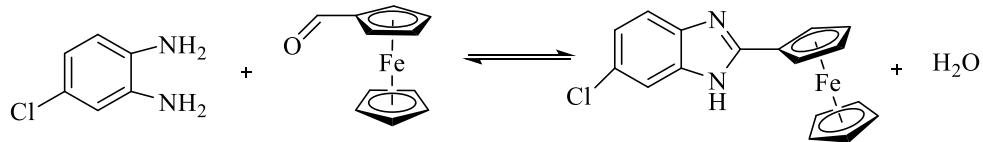
Şekil 2.10 1-ferrosenil metil-2-ferrosenil-3-etilbenzimidazolyum sentezi

Toro vd. 1,2 fenilendiamin ile ferrosen karboksilik aldehit arasında reaksiyon gerçekleştirmişler ve bu reaksiyonda iki ürün elde etmişlerdir (Şekil 2.11) [57].



Şekil 2.11 Ferrosenli benzimidazol sentezi

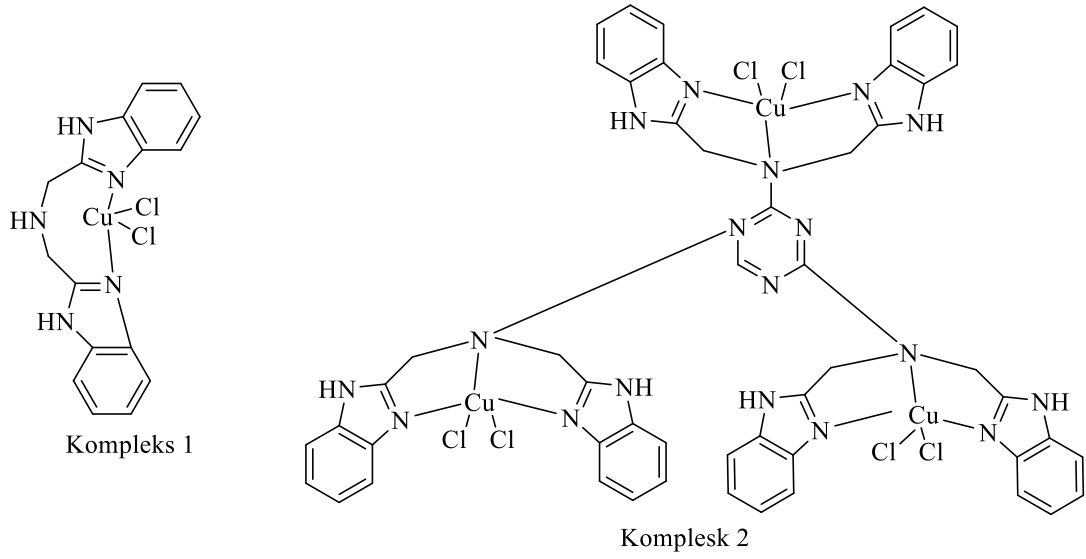
Ürgüt vd. ferrosen karboksialdehit ve 4-kloro-o-fenilendiamini etil alkol çözeltisinde H_3BO_3 (borik asit) katalizörlüğünde 1:1 mol oranında reaksiyona sokmuştur. %71 verimle 6-kloro-2-ferrocenil-1*H*-benzimidazole sentezlemişlerdir (Şekil 2.12) [55].



Şekil 2.12 6-kloro-2-ferrosenil-1*H*-benzimidazol

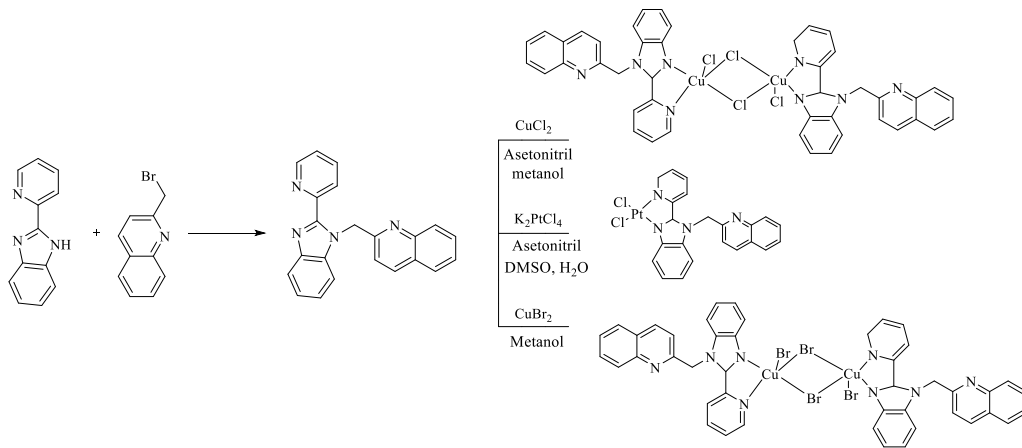
2.3 Benzimidazollerin DNA Kesimi

Chen vd. $[CuLCl_2]$ (1) ve $[Cu_3L'Cl_6]$ (2) (L = bis(2-benzimidazol metil) amin, L' = 2,4,6-tris[bis(2'-benzimidazol metil) amin]-1,3,5-triazin), $Cu(II)$ komplekslerini sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. İki kompleksinde, mikromolar konsantrasyonlarda ve fizyolojik koşullarda, DNA ya bağlandığı ve süpercoiled pUC19 plazmid DNA yı kestiğini tespit etmişlerdir. $[CuLCl_2]$ kompleksinin DNA bağlanma aktivitesi daha düşük olduğu halde, kesim etkisinin $[Cu_3L'Cl_6]$ 'den daha fazla olduğunu rapor etmişlerdir (Şekil 2.13) [62].



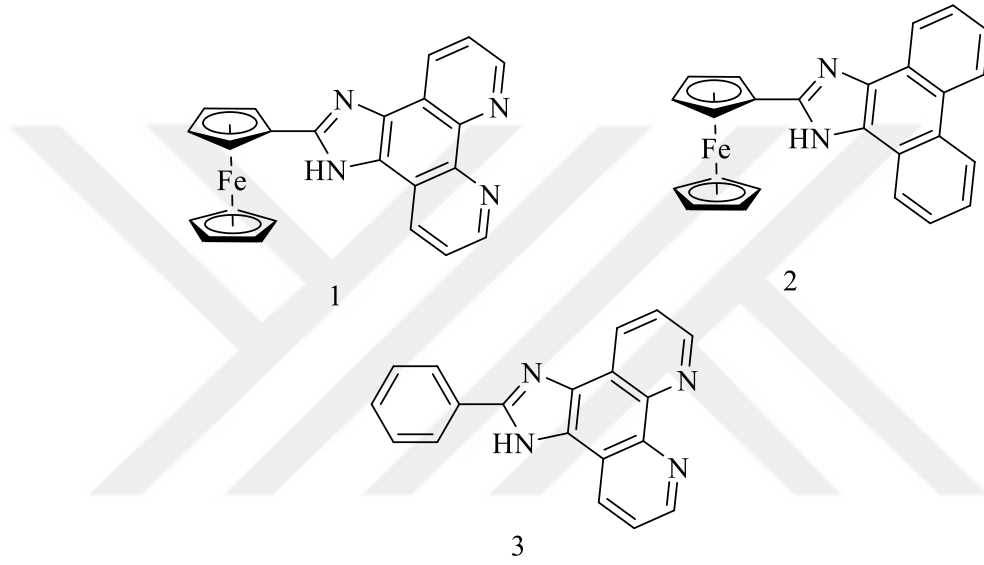
Şekil 2.13 $[\text{CuLCl}_2]$ ve $[\text{Cu}_3\text{L}'\text{Cl}_6]$ kompleks yapıları

Li ve vd. benzimidazol-quinoline ligant temelli, $[\text{Cu}(\text{pbmq})\text{Cl}_2]_2$ (1), $[\text{Cu}(\text{pbmq})\text{Br}_2]_2$ (2), ve $\text{Pt}(\text{pbmq})\text{Cl}_2$ (3) (pbmq = 2-((2-(pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)methyl)quinolone), geçiş metali bileşiklerini sentezlemiş ve karakterize etmişlerdir. Bileşiklerin, test edilen insan kanser hücre kültürleri üzerinde daha yüksek toksisiteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir. Floresans, CD spektroskopisi ve vizkozite çalışmaları (1) kompleksinin CT-DNA ya güçlü olarak bağlandığını göstermiştir (Şekil 2.14) [63].



Maity vd. 2-ferrosenil imidazol fenantrolin (1) ve 2-ferrosenil imidazol fenantren (2) ferrosenil türevlerini sentezlemiş, karakterize etmişler ve onların DNA kesim ve

fotositotoksik aktivitelerini çalışmışlardır. 2-Fenil İmidazol Fenantrolin (3) kontrol olarak kullanılmıştır (Şekil2.15). İki bileşik X-ray ile aydınlatılmış ve bileşiklerin çift zincirli CT-DNA ile etkileşimleri çalışılmıştır. Bileşiklerin iyi DNA bağlanma aktivitesi gösterdiği tespit edilmiştir. Termal denatürasyon sonuçları bileşiklerin DNA oluklarına bağlandığını göstermiştir. (1) bileşiği 476 ve 572 nm görünür ışıklarda kayda değer DNA fotoksesim aktivitesi göstermiştir. (3) sadece kısmi DNA kesim aktivitesi göstermiştir [64].



Şekil 2.15 Ferrosenil türevleri

Raman vd. Tarafından benzimidazol türevli Scihff bazlarını ve onların bakır(II), polihidril-Cu(II) komplekslerini (1-4) sentezlemişlerdir Şekil (2.16). Absorbans, viskometrik ve jel elektroforez çalışmaları sonucu 4 kompleksinin güçlü DNA bağlanma kapasitesi olduğu tespit edilmiştir [61].

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Malzeme

Kullanılan kimyasal maddeler Merck veya Aldrich'ten alınarak saflaştırılmadan kullanılmıştır.

3.1.1 Kullanılan kimyasallar

- 1) Ferrosen karboksi aldehit ($C_{11}H_{10}FeO$)
- 2) Fenilendiamin, 1,2-Diaminobenzen ($C_6H_8N_2$)
- 3) 4-Bromo-1,2-diaminobenzen ($C_6H_7BrN_2$)
- 4) 4-Kloro-1,2-diaminobenzen ($C_6H_7ClN_2$)
- 5) Etil alkol (C_2H_5OH)
- 6) Saf su (H_2O)
- 7) pBR 322 DNA
- 8) Tetrahidrofuran (THF)
- 9) Etil asetat
- 10) Sodyum metabisülfid ($Na_2S_2O_5$)

3.1.2 Kullanılan laboratuvar malzemeleri ve cihazlar

- 1) Isıtıcı
- 2) Geri soğutucu aparatı
- 3) Hassas terazi
- 4) Ayırma hunisi
- 5) Evaporatör
- 6) DNA jel elektroforez cihazı
- 7) Jel görüntüleyici
- 8) 1H NMR (BRUKER AV400 NMR)
- 9) Erime noktası cihazı (GALLENKAMP)
- 10) Otomatik pipet
- 11) FT-IR Cihazı
- 12) Mikrodalga Cihazı (The START labstation Mileston labstation for microwave enhanced chemistry)

3.2 Yöntem

3.2.1 Klasik yöntemle 2-Ferrosenil-1*H*-benzimidazol sentezi (L₁)

1.97 g ferrosen karboksi aldehit, 1.0 g fenilendiamin ve katalizör olarak 8.79 g sodyum metabisülfid tartıldı. 100 mL lik bir balona alındı ve üzerine çözücü olarak 45 mL etil alkol-5 mL saf su eklendi. Geri soğutucu altında 80 °C de 24 saat reaksiyona bırakıldı. Belirli saat aralıklarında TLC ile kontrol edildi. 24. saat sonunda başlangıç maddelerinin tükendiği görüldü. Reaksiyon tamamlandıktan sonra 3x50 mL olacak şekilde etil asetat ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Ayırma hunisiyle sentezlenen ligandın olduğu etil asetat kısmı alındı ve üzerine MgSO₄ eklendi ve çözelti berraklaşana kadar manyetik karıştırıcıya bırakıldı. Çözelti berraklaştıktan sonra MgSO₄'ı uzaklaştırmak için süzme işlemi yapıldı. Süzülen etil asetat kısmı evaporatörde uçuruldu (Şekil 3.1).



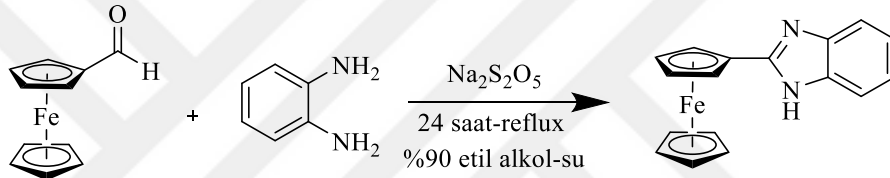
Şekil 3.1 Elde edilen 2-Ferrosenil-benzimidazol

Evaporatörde uçurulduktan sonra elde edilen katı madde ortamda bulunan tuzları ve kirlilikleri uzaklaştırmak için Nuche erleninde vakum altında saf su ile süzme işlemine tabii tutuldu. Süzülen kısım filtre kâğıdıyla desikatörde kurumaya bırakıldı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 2-Ferrosenil benzimidazol (L_1)

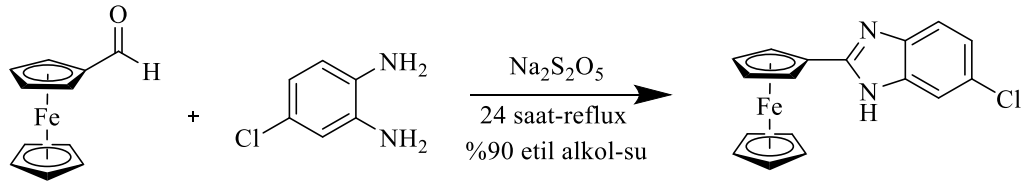
2-Ferrosenil-benzimidazol (L_1) reaksiyonu aşağıdaki gibidir (Şekil 3.3).



Şekil 3.3 Klasik yöntemle L_1 sentezi

3.2.2 Klasik yöntemle 6-Kloro-2-ferrosenil-1H-benzimidazol (L_2) sentezi

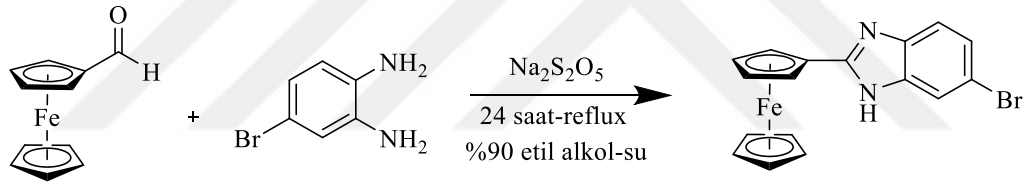
0.25 g ferrosen karboksi aldehit, 0.166 g 4-Kloro-1,2-fenilendiamin ve katalizör olarak 1.10 g sodyum metabisülfid tartıldı. 50 mL lik bir balona alındı ve üzerine çözücü olarak 27 mL etil alkol - 3 mL saf su eklendi. Geri soğutucu ile 80 °C de 24 saat reaksiyona bırakıldı. TLC ile kontrolleri yapıldıktan sonra 24. saatin sonunda 3x30 mL olacak şekilde etil asetat ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Sentezlenen ligandın olduğu etil asetat kısmı $MgSO_4$ eklenerek kurutuldu ve süzüldü. Etil asetat evaporatörde uçuruldu. Kalan katı vakum altında saf su ile yıkanarak desikatörde kurumaya bırakıldı. 6-Kloro-2-ferrosenil-benzimidazol (L_2) reaksiyonu aşağıdaki gibidir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4 Klasik yöntemle L₂ sentezi

3.2.3 Klasik yöntemle 6-Bromo-2-ferrosenil-1H- benzimidazol (L₃) sentezi

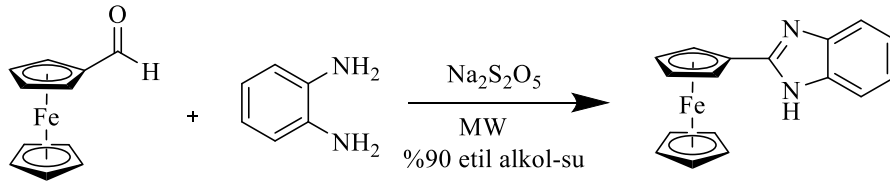
0.25 g ferrosen karboksi aldehit, 0.225 g 4-Bromo-1,2-fenilendiamin ve katalizör olarak 1.14 g sodyum metabisülfid tartıldı. 50 mL lik bir balona alındı ve üzerine çözücü olarak 27 mL etil alkol - 3 mL saf su eklendi. Geri soğutucu ile 80 °C de 24 saat reaksiyona bırakıldı. TLC ile kontrolleri yapıldıktan sonra 24. saatin sonunda 3x30 mL olacak şekilde etil asetat ve su ile ekstraksiyon yapıldı. Diğer sentezlenen ligandlardaki (L₁ ve L₂) işlemlerin aynısını yapılarak 6-Bromo-2-ferrosenil-benzimidazol (L₃) sentezlendi (Şekil 3.5).



Şekil 3.5 Klasik yöntemle L₃ sentezi

3.2.4 Mikrodalga ışıması yöntemiyle 2-Ferrosenil-1H-benzimidazol (L₁) sentezi

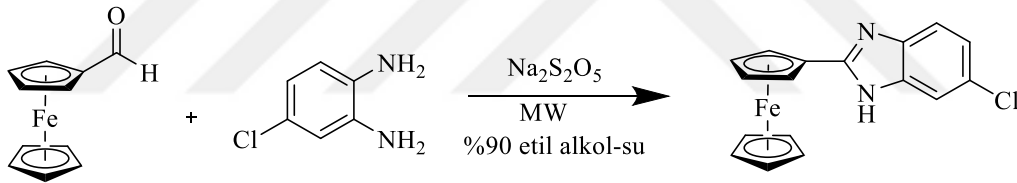
Mikrodalga cihazı ile en uygun koşulu bulabilmek için birçok denemeler yapıldı. 0.1 g ferrosen karboksi aldehit ve 0.050 g 1,2-Fenilendiamin ve katalizör olarak 0.44 g sodyum metabisülfid tartıldı ve mikrodalga tüpüne eklendi. Ardından mikrodalga tüpüne 9 mL etil alkol ve 1 mL saf su eklendi. Verimi en yüksek olan koşul belirlendikten sonra sentezlenen ligand 3x15 mL olacak şekilde etil asetat-su ile ekstrakte edildi. Ekstrakte edildikten sonra MgSO₄ ile kurutuldu ve etil asetat evaporatörde uçuruldu. Uçurma işleminden sonra vakum altında süzülerek 2-Ferrosenil-benzimidazol (L₁) desikatörde kurumaya bırakıldı. Sentezin mikrodalga ile reaksiyonu aşağıdaki gibidir (Şekil 3.6).



Şekil 3.6 Mikrodalga ısıması yöntemiyle L₁ sentezi

3.2.5 Mikrodalga ısıması yöntemiyle 6-Kloro-2-ferrosenil-1H-benzimidazol (L₂) sentezi

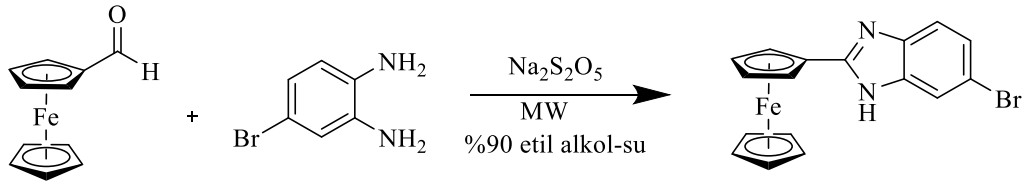
0.1 g ferrosen karboksialdehit ve 0.066 g 4-Kloro-1,2-fenilendiamin ve katalizör olarak 0.44 g sodyum metabisülfid tartıldı ve mikrodalga tüpüne eklendi. Ardından mikrodalga tüpüne 9 mL etil alkol ve 1 mL saf su eklendi. Mikrodalga tüpü mikrodalga cihazına yerleştirilerek çalıştırıldı. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenen ligandın (L₁) en iyi koşulları referans alınarak denemeler yapıldı. Verimi en yüksek koşul belirlendikten sonra sentezlenen madde (L₂), diğer sentezlenen liganların saflaştırma işlemlerine tabii tutuldu. Sentezin mikrodalga ile reaksiyonu aşağıdaki gibidir (Şekil 3.7).



Şekil 3.7 Mikrodalga ısıması yöntemiyle L₂ sentezi

3.2.6 Mikrodalga ısıması yöntemiyle 6-Bromo-2-ferrosenil-1H-benzimidazol (L₃) sentezi

0.1 g Ferrosen karboksialdehit ve 0.0873 g 4-Bromo-1,2-fenilendiamin ve katalizör olarak 0.44 g sodyum metabisülfid tartıldı ve mikrodalga tüpüne eklendi. Ardından mikrodalga tüpüne 9 mL etil alkol ve 1 mL saf su ilave edildi. Mikrodalga tüpü mikrodalga cihazına yerleştirilerek çalıştırıldı. Mikrodalga yöntemiyle sentezlenen L₁ ve L₂ ligandalarının en iyi koşulları referans alınarak denemeler yapıldı. Dönüşümün en iyi olduğu koşul belirlendikten sonra sentezlenen ligand (L₃), diğer sentezlenen ligandların saflaştırma işlemlerine tabii tutuldu. Sentezin mikrodalga ile reaksiyonu aşağıdaki gibidir (Şekil 3.8).



Şekil 3.8 Mikrodalga ısıması yöntemiyle L₃ sentezi

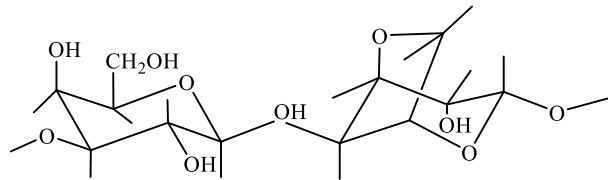
3.3 DNA Kesim Çalışmaları

DNA kesim çalışmaları için Çeken'in yüksek lisans tezi referans alınarak agaroz jel elektroforezi tekniği belirlendi [73].

3.3.1 Agaroz jel elektroforezi

Agaroz jel elektroforezi, DNA veya RNA nükleik asit fragmanlarının boyutlarını belirlemek için kullanılır. Elektrik akımı, şeker fosfat omurgasından dolayı negatif yüklü DNA/RNA'yı agaroz jelin gözeneklerinden pozitif yüklü jelin ucuna taşır. Ultraviyole (UV) ışık kullanılarak ortaya çıkan bantlar görülebilir.

Kırmızı alg türü olan agar agar'dan izole edilen doğrusal bir heteropolisakkarit olan agaroz, Şekil 3.6'da gösterildiği gibidir. Agaroz bir tamponda ısıldığında, süngere benzer katı bir jel yapısı oluşur. Bu oluşum geri dönüşümlüdür.



Şekil 3.9 Agaroz yapısı

3.3.2 Agaroz jelin hazırlanması

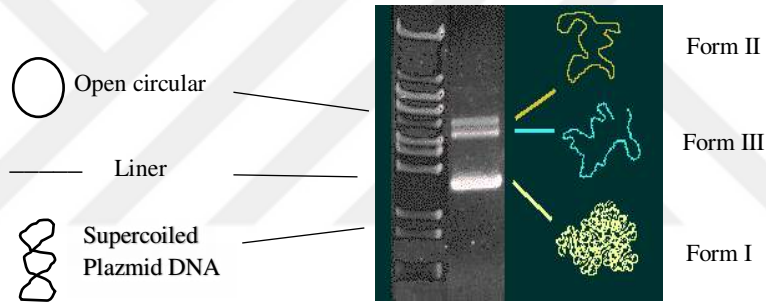
1.0 g agaroz tartıldı ve 100 mL Tris asetat tamponuna (40 mM tris asetat, 1 mM EDTA, pH 8.2) ilave edildi. Ev tipi mikrodalga fırında 2.5 dk kaynatıldı. 60°C' ye soğutuldu. 1.5 µL etidyum bromür (1 mg/mL) ilave edildi ve karıştırıldı. Hazırlanan jel cam tabakaya döküldü ve tarak yerleştirildi. Hazırlanan jel donması için oda sıcaklığında 45-50 dk bekletildi.

3.3.3 Agaroz jel elektroforezi yapılması

Jel kullanıma hazır hale geldikten sonra tarak çıkarıldı. Hazırlanan DNA karışımları uygun pipetle kuyucuklara aktarıldı. Jel 200 mL Tris asetat tamponu (40 mM tris asetat, 1 mM EDTA, pH 8.2) içeren elektroforez tankına yerleştirildi. Tankın kapağı kapatıldı ve elektrik bağlantıları yapıldı. Elektroforez 60 V'ta 500 mA akım uygulanarak 90 dakika süreyle yürütüldü. Süre bittikten sonra elektrik akımı kesildi, tel bağlantıları ve kapak çıkarıldı. Daha sonra jelin fotoğrafı çekildi.

Bu çalışmada plazmid DNA'nın üç farklı formu (Şekil 3.7) olmasından yararlanıldı.

- i) Supercoiled (süper kıvrımlı çembersel DNA; kırık yok, Form I);
- ii) Open circular (tek zincir kırığı içeren çembersel DNA; DNA zincirlerinden birinde kırık var, Form II);
- iii) Liner (doğrusal DNA, iki zincirde bir veya birden fazla kırık, Form III)



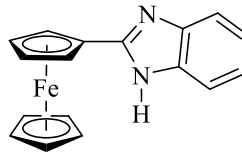
Şekil 3.10 Plazmid DNA'nın 3 farklı formu

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Ferrosenli benzimidazol sentezleri için klasik ve mikrodalga yöntemi kullanılmıştır. Klasik sentez yöntemi olarak Navarrete-Vazquez vd. sentez yöntemi referans alınmıştır [29]. Mikrodalga ile sentezde uygun koşullar çalışmayı yürütenler tarafından belirlenmiştir. Mikrodalga ile en uygun koşullar sağlandıktan sonra klasik ve mikrodalga yöntemleri karşılaştırılmıştır. Mikrodalga yönteminin avantajları bariz bir şekilde zaman, çözücü miktarı ve verim açısından üstünlüğünü göstermiştir. DNA kesim çalışmaları için Çeken'in yüksek lisans tezinden yararlanılmıştır [73].

4.1 Klasik Yöntemle 2-Ferrosenil-1*H*-benzimidazol (L₁) Sentezi ve Karakterizasyonu

Klasik yöntemle sentezlenen L₁ maddesinin verimi %63 olarak hesaplandı. Sentezlenen maddenin erime noktasına bakılmıştır ve erime noktası >300 görüldü. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı TLC yöntemiyle belirlendi. Giren ürünlerin tamamen tükendiği görüldükten sonra reaksiyona son verildi. Reaksiyon sonrası uygun saflaştırma işlemlerinden sonra sentezlenen L₁ maddesinin karakterizasyonu için FTIR ve ¹H NMR ına bakıldı. Kimyasal formülü: C₁₇H₁₄FeN₂, Molekül ağırlığı: 302.15 g/mol dür. ¹H-NMR (ppm, 400 MHz, DMSO-d₆): 12.18 s,br (1H, NH), 7.32 s,br (1H), 7.22 s,br (1H), 6.94 s,br (1H), 4.44 s (2H, H_b), 4.22 s (2H, H_c), 4.08 s (5H, H_d). FT-IR ν: 3049, 2937, 1565, 1420, 1226, 1103, 969, 741, 480 cm⁻¹.

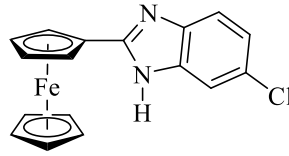


Şekil 4.1 2-Ferrosenil benzimidazol (L₁)

4.2 Klasik Yöntemle 6-Kloro-2-ferrosenil-1*H*-benzimidazol (L₂) Sentezi ve Karakterizasyonu

Klasik yöntemle sentezlenen L₂ maddesinin verimi %57 olarak hesaplandı. Sentezlenen maddenin maddenin benzer şekilde erime noktasına bakıldı. Erime noktası: 265-267 °C arası olarak görüldü. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı benzer şekilde TLC yöntemiyle belirlenmiştir. Giren ürünlerin tamamen tükendiği

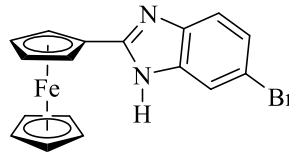
görüldükten sonra reaksiyona son verildi. Reaksiyon sonrası uygun saflaştırma işlemlerinden sonra sentezlenen L_2 maddesinin karakterizasyonu için FTIR ve 1H NMR ına bakıldı. Kimyasal formülü: $C_{17}H_{13}FeN_2Cl$, Molekül ağırlığı: 336.615 g/mol dür. 1H NMR(ppm, 400 MHz, DMSO- d_6) δH ppm 12.51 (1H, br), 7.68 (1H, m), 7.12 (1H, m), 6.46 (1H, m), 4.48 (2H, s), 4.22 (2H, s), 4.15 (5H, s). FT-IR v: 3019, 2937, 1565, 1423, 1230, 1107, 989, 741, 480 cm^{-1} .



Şekil 4.2 6-Kloro-2-ferrosenil-benzimidazol (L_2)

4.3 Klasik Yöntemle 6-Bromo-2-ferrosenil-1H-benzimidazol (L_3) Sentezi ve Karakterizasyonu

Klasik yöntemle sentezlenen L_3 maddesinin verimi %66 olarak hesaplandı. Sentezlenen maddenin maddenin benzer şekilde erime noktasına bakıldı. Erime noktası: 270-272 $^{\circ}C$ arası görüldü. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı yine aynı şekilde TLC yöntemiyle belirlendi. Giren ürünlerin tamamen tükendiği görüldükten sonra reaksiyona son verildi. Reaksiyon sonrası uygun saflaştırma işlemlerinden sonra sentezlenen L_3 maddesinin karakterizasyonu için FTIR ve 1H NMR ına bakıldı. Kimyasal formülü: $C_{17}H_{13}FeN_2Br$, Molekül ağırlığı: 381.066 g/mol dür. 1H NMR(ppm, 400 MHz, DMSO- d_6) δH ppm 12.63 (1H, br), 7.79 (1H, m), 7.15 (1H, m), 6.54 (1H, m), 4.54 (2H, s), 4.15 (2H, s), 4.07 (1H, s). FT-IR v: 3090, 2981, 1558, 1401, 1222, 1140, 894, 741, 480 cm^{-1} .



Şekil 4.3 6-Bromo-2-ferrosenil benzimidazol (L_3)

4.4 Mikrodalga Işıması Yöntemiyle 2-Ferrosenil-1*H*-benzimidazol (L₁) Sentezi ve Karakterizasyonu

Mikrodalga ile L₁ maddesinin optimum koşulları için birçok deneme yapıldı. Yapılan denemeler sonucunda en yüksek verim 5, 20 dk 600 watt 80°C olarak belirlendi. Mikrodalga ile sentez yapıldıktan sonraki saflaştırma işlemleri klasik yöntemle aynıdır. Saflaştırma işleminden sonra maddenin yine erime noktasına bakıldı. Erime noktası birebir aynı olmasa bile 1-2 °C derece farklılık gösterdi. Sentezlenen L₁ maddesinin aynı şekilde reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı her mikrodalga koşulu tamamlandıktan sonra TLC yöntemiyle belirlendi. Reaksiyon sonrası uygun saflaştırma işlemlerinden sonra sentezlenen L₁ maddesinin karakterizasyonu için FTIR ve ¹H NMR ına bakıldı. Farklı mikrodalga koşullarında L₁ yapılan dönüşümler aşağıda verilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 2-Ferrosenil-benzimidazolün (L₁) farklı mikrodalga koşullarında dönüşüm verimleri

Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	80	%52
5, 10	700	80	%52
5, 10	800	80	%45
5, 10	900	80	%43
5, 15	600	80	%60
5, 15	700	80	%58
5, 15	800	80	%55
5, 20	600	80	%75
5, 20	700	80	%70
5, 20	800	80	%68

4.5 Mikrodalga Işıması Yöntemiyle 6-Kloro-2-ferrosenil-1*H*-benzimidazol (L₂) Sentezi ve Karakterizasyonu

Mikrodalga ile L₂ maddesinin optimum koşulları için birçok deneme yapıldı. Yapılan denemeler sonucunda en yüksek verim 5, 20 dk 700 watt 80°C de %80 verimle elde edildi. Mikrodalga ile sentez yapıldıktan sonraki saflaştırma işlemleri klasik yöntemle aynıdır. Saflaştırma işleminden sonra maddenin yine erime noktasına bakıldı. Erime noktası 2-3 °C derece farklılık gösterdi. Sentezlenen L₂ maddesinin aynı şekilde Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı her mikrodalga koşulu

tamamlandıktan sonra TLC yöntemiyle belirlendi. Reaksiyon sonrası uygun saflaştırma işlemlerinden sonra sentezlenen L₂ maddesinin karakterizasyonu için FTIR ve ¹H NMR ına bakıldı. Farklı mikrodalga koşullarında L₂ yapılan dönüşümler aşağıda verilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 6-Kloro-2-ferrosenil-benzimidazolün(L₂) farklı mikrodalga koşullarında dönüşüm verimleri

Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	80	%60
5, 10	700	80	%72
5, 10	800	80	%69
5, 15	600	80	%66
5, 15	700	80	%74
5, 15	800	80	%71
5, 20	600	80	%70
5, 20	700	80	%80
5, 20	800	80	%77

4.6 Mikrodalga Işıması Yöntemiyle 6-Bromo-2-ferrosenil-1H-benzimidazol (L₃) Sentezi ve Karakterizasyonu

Mikrodalga ile L₃ maddesinin optimum koşulları için birçok deneme yapıldı. Yapılan denemeler sonucu en yüksek verim 5, 20 dk 700 watt 80°C de %82 verimle elde edildi. Mikrodalga ile sentez yapıldıktan sonraki saflaştırma işlemleri klasik yöntemle aynıdır. Saflaştırma işleminden sonra maddenin yine erime noktasına bakıldı. Erime noktası birebir aynı olmasa bile 1-2 °C derece farklılık gösterdi. Sentezlenen L₃ maddesinin aynı şekilde reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı her mikrodalga koşulu sağlandıktan sonra TLC yöntemiyle belirlendi. Reaksiyon sonrası uygun saflaştırma işlemlerinden sonra sentezlenen L₃ maddesinin karakterizasyonu için FTIR ve ¹H NMR ına bakıldı. Farklı mikrodalga koşullarında L₃ yapılan dönüşümler aşağıda verilmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.3 6-Bromo-2-ferrosenil-benzimidazolün (L₃) farklı mikrodalga koşullarında dönüşüm verimleri

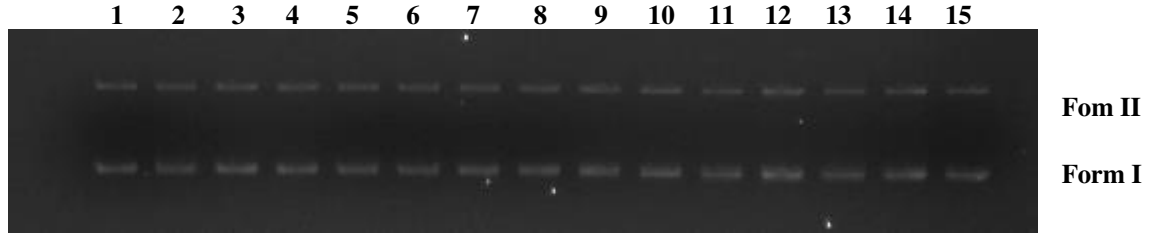
Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	80	%55
5, 10	700	80	%60
5, 10	800	80	%50
5, 15	600	80	%60
5, 15	700	80	%64
5, 15	800	80	%61
5, 20	600	80	%70
5, 20	700	80	%82
5,20	800	80	%77

4.7 Sentezlenen Ferrosenli Benzimidazollerin DNA Kesimi

Sentezlenen 2-Ferrosenil-benzimidazol, 6-Kloro-2-ferrosenil-benzimidazol ve 6-Bromo-2-ferrosenil-benzimidazol bileşiklerin DNA kesim etkileri elektroforez tekniği ile pBR 322 plazmid DNA kullanılarak Cu²⁺ varlığında ve yokluğunda belirlendi.

Tüm reaksiyonlar 0,5 mL Eppendorf tüp içerisinde, fosfat tamponunda (14.29 mM NaCl, 7.14 mM fosfat, pH 7.4) ve karanlıkta gerçekleştirildi. Tüm tüpler alüminyum folyo ile sarıldı ve reaksiyon oda sıcaklığında 24 saatte gerçekleştirildi. İnkübasyon süresinden sonra numunelere % 50 gliserollü yürütme tamponu (3 µL; % 0.1 brom fenol mavisi, 150 mM EDTA, 2 mM Tris içerisinde %1 SDS, 1 mM asetat, pH 8) ilave edildi ve sulu etidyum bromür çözeltisi (10 mg/mL) içeren agaroz jele (plazmid DNA için %1, Calf Thymus DNA için % 0.7) yüklendi. Elektroforez 60 V'ta TAE (40 mM Tris asetat, 1mM EDTA, pH 8.2) tamponu içerisinde 90 dakika yürütüldü. Jelin fotoğrafı Bio Rad Gel Doc XR görüntüleme sistemi ile çekildi.

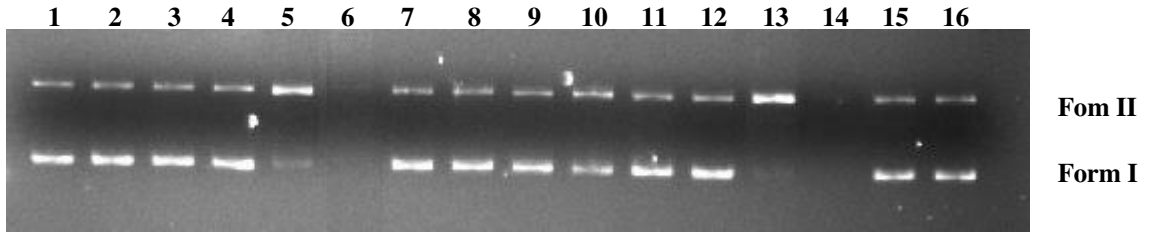
Sentezlenen ferrosenli ligantların (**L**₁), (**L**₂), (**L**₃) plazmid DNA kesim etkileri incelenirken kuyucuk içerikleri aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 4.4 Sentezlenen L₁, L₂ ve L₃ ligandlarının DNA kesim fotoğrafı

1. **Kuyucuk:** plazmid DNA
2. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 100 µg/mL L₁
3. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 250 µg/mL L₁
4. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 500 µg/mL L₁
5. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 1000 µg/mL L₁
6. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 100 µg/mL L₂
7. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 250 µg/mL L₂
8. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 500 µg/mL L₂
9. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 1000 µg/mL L₂
10. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 100 µg/mL L₃
11. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 250 µg/mL L₃
12. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 500 µg/mL L₃
13. **Kuyucuk:** plazmid DNA + 1000 µg/mL L₃
14. **Kuyucuk:** plazmid DNA + THF
15. **Kuyucuk:** plazmid DNA

DNA kesiminde reaktif oksijen türlerinin (ROS) etkisini analiz etmek için dizayn edilen deneyde, bakır yokluğunda yapılan deney Cu²⁺ varlığında tekrar edildi. Sentezlenen ferrosenli ligantların (**L**₁), (**L**₂), (**L**₃) CuCl varlığında DNA kesim etkisi elektroforez ile incelenirken kuyucuk içerikleri aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 4.5 Sentezlenen L₁, L₂ ve L₃ ligandlarının Cu⁺² varlığında DNA kesim fotoğrafı

1. **Kuyucuk:** plazmid DNA
2. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl
3. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 100 µg/mL L₁
4. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 250 µg/mL L₁
5. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 500 µg/mL L₁
6. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 1000 µg/mL L₁
7. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 100 µg/mL L₂
8. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 250 µg/mL L₂
9. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 500 µg/mL L₂
10. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 1000 µg/mL L₂
11. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 100 µg/mL L₃
12. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 250 µg/mL L₃
13. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 500 µg/mL L₃
14. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + 1000 µg/mL L₃
15. **Kuyucuk:** plazmid DNA + CuCl + THF
16. **Kuyucuk:** plazmid DNA

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Ferrosen organometalik bir bileşiktir. Klasik bir metalosendir ve merkezi bir demir atomunun zıt taraflarına bağlanan iki siklopentadienil halkasından oluşur. Sandviç tipi organometalik bileşikler grubuna girerler. Son zamanlarda ferrosen ve türevlerinin bilinen birçok kullanım alanlarından dolayı ferrosen benzimidazol ve farklı türevlerinin sentezine ilgi artmıştır. Bu çalışmada ilk olarak ferrosen temelli benzimidazoller sentezlendi. Ferrosen temelli benzimidazol bileşiklerini çok çeşitli farmakolojik etkilere sahip olduğu görülmüştür [70].

Farmakolojik olarak ferrosen içeren organometalik bileşiklerin geliştirilmesinde çeşitli stratejiler kullanıldığı yayınlarda görülmüştür. Günümüzde mikrodalga ile sentez yöntemi de çokça tercih edilmektedir. Mikrodalga ile sentezde sürenin oldukça düşmesi, çok daha az çözücü hatta bazen çözücüsüz olarak gerçekleşen reaksiyonlar ve daha yüksek verim gibi avantajlar olduğu için tercih edilmesi zaten çok olasıdır. Bu bağlamda bu çalışmada ferrosen temelli benzimidazoller (L₁, L₂, L₃) klasik ve mikrodalga koşullarında sentezlendi.

Benzimidazol ve türevleri; antidiyabetik, antikanser, antimikrobiyal, antiparazitik, analjezik, antiviral ve antihistamin vb. gibi çok çeşitli terapötik kullanımlarda yer alan çeşitli enzimlerin güçlü bir inhibitörü ile kapsamlı bir şekilde araştırılan ümit verici farmakolojik özellikler göstermektedir [69]. Bununla birlikte artan stabilite, biyoyararlanım ve önemli biyolojik aktivite gibi mükemmel özelliklere sahiptirler. 1990'dan itibaren stabilitesi, biyoyararlanımı ve önemli biyolojik aktivitesinden dolayı çok sayıda benzimidazol türevi sentezlenmiş ve rapor edilmiştir. Benzimidazol halkasına sahip ilaçlarda büyük potansiyel aktiviteye sahip omeprazol gibi çok sayıda benzimidazol türevi bulunmaktadır; bendamustin, albendazol ve mebendazol gibi [71]. Bu çalışmada sentezlenen ferrosen temelli benzimidazoller orto fenilendiamin türevleri ile ferrosen aldehitin reaksiyonuyla elde edilmişlerdir. Tıbbi kimyada güçlü biyolojik özellikler sergileyen heterosiklik organik bileşik benzimidazol benzenin imidazol halka sisteminin 4. ve 5. konumlarıyla birleşiminden oluşan yapısal karakteristik bir özelliğe sahiptir. Amfoterik yapıya sahiptirler. Benzimidazol halkasındaki amino grubu hem asidik hemde bazik

yapıdadır. Tuz oluşturma özelliğine sahiptir. Hayati önem taşıyan benzimidazol farmakolojik alt yapısı, farklı doğal aktiviteler için kilit bir rol göstermiştir. Benzimidazol halkası histidin, pürinler ve B₁₂ vitamini gibi birçok doğal üründe yaygın olarak bulunur. Benzimidazol türevleri antimikrobiyal, antiviral, antikanser, antiinflamatuvar, analjezik özellikler göstermektedir [69,72].

Ferrosen türevleri antifungal, antikanser ve antiparazitler özelliklerinden dolayı yaygın olarak çalışılmaktadır [65]. Heterosiklik aromatik bir organik bileşik olan benzimidazol, geniş etkinlik gösterdiği bilinen bir yapı olarak tanımlanmıştır. Ferrosenil benzimidazol, organometalik bir bileşik olan ferrosenin bulunduğu bir organik bileşiktir. Aromatik bir heterosiklik bileşik olan benzimidazolün 2-pozisyonuna bağlanır [66]. Ferrosen benzimidazol türevleri yeni bileşiklerin tasarımında büyük ilgi görmüştür. 2-ferrosenil benzimidazolün önemli farmakolojik etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. Antifungal, antikanser, antisitotoksik etkiler gibi çeşitli çalışmalar rapor edilmiştir ve bu kompleksin tıbbi kimyada geniş bir ilgi alanı vardır. Benzimidazolün artan stabilitesi ve biyoyararlanımı, ferrosen kısmı ile birleştirildiğinde güçlü bir farmakolojik etki üretmektedir. Ferrosenin biyolojik sistemlerde ve pi-konjuge sistemde lipofilitesi, düşük sitotoksitesi ve bunun sonucunda ortaya çıkan elektron transfer yeteneği, türevlerini biyolojik uygulamalarının araştırılması için iyi kompleksler haline getirmektedir. Ayrıca bu bileşikler iyi antibakteriyel, antitümör ve antifungal aktiviteler gösterirler.

Ferrosen kemotip içeren mono ve çoklu komplekslerin geliştirilmesi, organometaliklerin protein reseptörleri ile olumlu bağlanma etkileşimleri oluşturduğunu göstermiştir. Çok çekirdekli ferrosenil bileşiklerinin kenetlenme reaksiyonları, antikanser aktivitesi için potansiyel protein hedefleriyle artan bağlanma afinitesini göstermektedir [67,68].

Ferrosen yapı iskelesinde demirin varlığı ve siklopentadienil yapısı nedeniyle molekülün tıbbi etkisini daha güçlü hale getirmektedir [67]. Bu çalışmada ferrosen karboksi aldehit ile o-fenilendiaminden yola çıkarak 2-ferrosenil benzimidazol ve 6. pozisyonunda değişen sübstitüentlere sahip benzimidazoller (L₁, L₂, L₃) sentezlendi. 2-Ferrosenil benzimidazol klasik yöntemle 24 saatte %63 verimle elde edilirken

mikrodalga yöntemiyle 5, 20 dk 600 watt 80°C derecede %75 verimle elde edildi. 6-Kloro-2-ferrosenil benzimidazol klasik yöntemle 24 saatte %57 verimle elde edilirken mikrodalga yöntemiyle 5, 20 dk 700 watt 80 °C %80 verimle elde edildi. 6-Bromo-2-ferrosenil benzimidazol klasik yöntemle 24 saatte %66 verimle elde edilirken mikrodalga yöntemiyle 5, 20 dk 700 watt 80 °C %82 verimle elde edildi.

Saji vd. ferrosenin benzimidazol motifiyle konjugasyonu, mono ve trinükleer bazlı organometalik bileşikler verdiğini rapor etmişlerdir. Bilgisayar destekli moleküler kenetlenme yöntemi kullanılarak 2-ferrosenil benzimidazol ile onkolojik protein hedefleri etkileşimi üzerine çalışmışlardır. Bu çalışma sonucunda bu bileşiklerin meme kanseri hücrelerinde etkili olduğunu bildirmişlerdir [72].

Bu tez çalışmasında farmakolojik olarak aktif ferrosen içeren organometalik bileşiğin geliştirilmesinde çeşitli stratejiler kullanıldı. Elde edilen ferrosen türevli benzimidazol ile 6 pozisyonunda klor ve bromlu aktiviteleri karşılaştırıldı. Sentezlenen ferrosenli ligantların (L plazmid DNA kesim çalışmaları Cu^{2+} varlığında (Şekil 4.5) ve yokluğunda (Şekil 4.4) Agaroz jel elektroforezi ile pBR 322 plazmid DNA kullanılarak yapıldı. Ligantlar tek başına çok az DNA kesim etkisi gösterirken ve Cu^{2+} varlığında ligandların konsantrasyona bağlı olarak supercoiled plazmid DNA'yı open circular forma dönüştüğü gözlemlendi. Sentezlenen ligandların kesim çalışmaları, 100-1000 μM konsantrasyon aralığında, ligandlar (L_1 , L_2 , L_3) ile DNA 12 saat inkübasyona bırakıldıktan sonra elektroforez yapıldı ve kayda değer bir sonuç elde edilemeyince inkübasyon süresi arttırılarak (24 ve 48 saat) deney tekrarlandı. 24-48 saat inkübasyon süresi ile yapılan deney sonuçlarında anlamlı bir farklılık gözlenmedi, konsantrasyona bağlı olarak (100-1000 μM) DNA kesiminin arttığı gözlemlendi.

5.2 Öneriler

Sentezlenen bileşiklerin verimini arttırmak için daha uygun mikrodalga ışıması koşulları denenebilir. Bileşiklerin farklı konsantrasyonlarında DNA kesimi tekrar incelenebilir. Sentezlenen 2-Ferrosenil benzimidazol ve 6-Bromo-2-ferrosenil benzimidazol bileşiklerinin DNA kesim aktivitesi göstermelerinden dolayı 6 konumuna farklı sübstient grupları içeren ferrosen benzimidazoller sentezlenebilir.

Ayrıca sentezlenen bileşiklerin (L₁, L₂, L₃) protein oksidasyonu, antimikrobiyal, antioksidan, anktikanser gibi aktiviteleri incelenebilir. Bununla birlikte sentezlenen bileşiklerin floresans veya UV gibi farklı yöntemler kullanılarak DNA bağlanma modları araştırılabilir. Son olarak sentezlenen maddelerin yapı-aktivite ilişki çalışmaları önerilir.



KAYNAKLAR

- [1] A. Siwach ve P.K. Verma, "Synthesis and therapeutic potential of imidazole containing compounds," *BMC Chemistry*, 2021.
- [2] S.P. Katke, "Imidazole: Chemistry, Synthesis, Properties, Industrial Applications and Biological and Medicinal Applications," *Environmental Science: An Indian Journal*, Vol. 19, Iss. 0, 2022.
- [3] B.F.A. Wahab, G. E.A. Awad, F. A. Badria, Synthesis, antimicrobial, antioxidant, anti-hemolytic and cytotoxic evaluation of new imidazole-based heterocycles, *European Journal of Medicinal Chemistry*, Vol. 46, Iss 5, 2011, pp 1505-1511.
- [4] www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1973/press-release/. E.T:28.04.202
- [5] S.A. Miller, J.A. Tebbboth, J.F. Tremaine, Dicyclopentadienyliron, *J. Chem. Soc.* (1952) 632–635.
- [6] G. Wilkinson, M. Rosenblum, M.C. Whiting, R.B. Woodward, The structure of iron bis-cyclopentadienyl, *J. Am. Chem. Soc.* 74 (1952) 2125–2126.
- [7] U. Rauf, G. Shabir, S. Bukhari, F. Albericio, A.Saeed, Contemporary Developments in Ferrocene Chemistry: Physical, Chemical, Biological and Industrial Aspects, *National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information*, Vol. 28, Iss 15, 2023, pp 5765.
- [8] H. Debus, Ueber Die Einwirkung Des Ammoniaks Auf Glyoxal. *Justus Liebigs Ann. Chem.* 1858, 107, 199–208.
- [9] B. Radziszewski, *Ueber Glyoxalin Und Seine Homologe. Berichte Dtsch. Chem. Ges.* 1882, 15, 2706–2708.
- [10] S. Nain, R. Singh, Ravichandran S. Importance of Microwave Heating in Organic Chemistry, *Advanced Journal of Chemistry-Section A*, 2019, 2(2), 94-104.
- [11] L.M. Antherden, *Bentley and Driver's, Textbook of Pharmaceutical Chemistry*, Oxford University Press, 2007, 8th ed, pp 646.
- [12] Z. Wang, John Wiley and Sons, *Radziszewski Reaction Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*, Inc., 2009; pp. 2293-2297.
- [13] K. Matsuda, I. Yanagisawa, Y. Isomura, T. Mase, T. Shibanuma. One pot preparation of 1-substituted imidazole-2-thione from isothiocyanate and amino acetal. *Synth. Commun.*, 1997, 27(20), 3565-3571.
- [14] A.H. Sheth, P.M. Prajapati, Y.R. Shah, D.J. Sen, *Synthesis of bispyrimido imidazole fused ring heterocyclic adductwith ureas of mannich base for cns depression*, *Int. J. Drug Dev. Res.*, 2009.
- [15] A. Shaabani, A. Maleki, M. Behnam, *Tandem oxidation process using ceric ammonium nitrate: three-component synthesis of trisubstituted imidazoles under aerobic oxidation conditions*. *Synth. Commun.*, 2009, 1(39), 102-110.
- [16] Y. Xu, Q.X. Guo, Synthesis of heterocyclic compounds under Microwave irradiation, *Heterocycles*, 2004, 63, 4, 903-974.

- [17] N.N. Romanova, P.V. Kudan, A.G. Gravis, G.B. Yu, *The use of Microwave activation in the chemistry of Heterocyclic compounds: (REVIEW)*, Chem. Heterocycl. Compd., 2000, 36, 10, 1130-1140.
- [18] A. Hoz, A. Diaz-Ortiz, M.C. Mateo, M. Moral, A. Moreno, J. Elguero, C. Foces-Foces, M.L. Rodriguez, A. Sanchez-Migallona, *Microwave assisted synthesis and crystal structures of 2-imidazolines and imidazoles*. Tetrahedron, 2006, 62, 5868-5874.
- [19] Pathan, M.Y.; Paik, V.V.; Pachase, P.R.; More, S.P.; Ardhpure, S.S.; Pawar, R.P. Microwave-assisted facile synthesis of 2-substituted 2-imidazolines. ARKIVOC, 2006, 205-210.
- [20] Hoz, A.; Diaz-Ortiz, A.; Mateo, M.C.; Moral, M.; Moreno, A.; Elguero, J.; Foces-Foces, C.; Rodriguez M.L.; Sanchez-Migallona, A. Microwave assisted synthesis and crystal structures of 2-imidazolines and imidazoles. Tetrahedron, 2006, 62, 5868-5874.
- [21] F. Hoebecker, Ber. 5 (1872) 920–926.
- [22] John B. Wright, The chemistry of the Benzimidazoles, Research Laboratories, The Upjohn Company, Kalamazoo, Michigan, 1951.
- [23] C.P. Rathod, R.M. Rajurkar, S.S. Thont, Indo Am. J. Pharm. Res. 3 (2) (2013) 2323–2329.
- [24] O. Suheyla, F. Betul, K. Canan, G. Hakan, Acta Cryst. E58 (2002) 1062–1064.
- [25] J. Mann, A. Baron, Y. Opoku-Boahen, E. Johansson, G. Parkinson, L.R. Kelland, S. Neidle, J. Med. Chem. 44 (2001) 138–144.
- [26] Y. Venkateswarlu, S.R. Kumar, P. Leelavathi, Organ. Med. Chem. Lett. 3 (7) (2013) 2–8.
- [27] S. Lin, L. Yang, Tetrahedron Lett. 46 (2005) 4315–4319.
- [28] T. Rushi, K. De Surya, A.G. Richard, J. Mol. Catal. A: Chem. 245 (2006) 8–11.
- [29] Navarrete-Vázquez, G. Moreno-Díaz, H. Aguirre-Crespo, F. León-Rivera, I. Villalobos-Molina, R. Omar Muñoz-Mun, O. Estrada-Soto, S. Design, microwave-assisted synthesis, and spasmolytic activity of 2-(alkyloxyaryl)-1H-benzimidazole derivatives as constrained stilbene bioisosteres. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 16 (2006) 4169–4173.
- [30] Bougrin K, Soufiaoui M. Nouvelle voie de synthèse des arylimidazole sous irradiation micro-ondes en milieu sec. Tetrahedron Letters. 1995; 36: 3683-3686.
- [31] Getvoldsen GS, Elander N, Stone-Elander AA. UV monitoring of microwave-heated reactions-A feasibility study. Chemistry European Journal. 2002; 8: 2255-2260.
- [32] Lai, ZM. Ye, HM. Wan, Q.Xie, LL. Bai, S. Yuan, YF. Journal of Molecular Structure. Synthesis, crystal structure and properties of benzimidazole-bridged dinuclear ferrocenyl derivatives. Journal of Molecular Structure 1059 (2014) 33–39.

- [33] Grimmett, M. R. Imidazole and Benzimidazole Synthesis; Academic Press: New York, 1997.
- [34] Walia, R.; Hedaitullah, M.; Naaz, S. F.; Iqbal, K.; Lamba, H. S. *Int. J. Res. Pharm. Chem.* 2011, 1, 565.
- [35] Luo, Y.; Yao, J.-P.; Yang, L.; Feng, C.-L.; Tang, W.; Wang, G.-F.; Zuo, J.-P.; Lu, W. *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)* 2011, 344, 78.
- [36] Palit, R.; Kumar, R.; Saraswat, N.; Wal, A.; Upadhyaya, K. *Int. J. Res. Ayurveda Pharm.* 2017, 7, 68.
- [37] McFarland, J. W. *Progress in Drug Research / Fortschritte der Arzneimittelforschung / Progrès des recherches pharmaceutiques*, Vol. 16; Jucker, E., Ed.; Springer: Basel, 1972.
- [38] Brown, H. D.; Matzuk, A. R.; Ilves, I. R.; Peterson, L. H.; Harris, S. A.; Sarett, L. H.; Egerton, J. R.; Yakstis, J. J.; Campbell, W. C.; Cuckler, A. C. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1764.
- [39] Anand, N.; Sharma, S. *Approaches to Design and Synthesis of Antiparasitic Drugs*; Elsevier: Amsterdam, 1997.
- [40] Salahuddin; Shaharyar, M.; Mazumder, A. *Arabian J. Chem.* 2017, 10, S157.
- [41] Wang, Z.; Deng, X.; Xiong, S.; Xiong, R.; Liu, J.; Zou, L.; Lei, X.; Cao, X.; Xie, Z.; Chen, Y.; Liu, Y.; Zheng, X.; Tang, G. *Nat. Prod. Res.* 2018, 32, 2900.
- [42] Pathare, B.; Bansode, T. *Results Chem.* 2021, 3, 100200.
- [43] Gaba, M.; Singh, S.; Mohan, C. *Eur. J. Med. Chem.* 2014, 76, 494.
- [44] Kálai, T.; Balog, M.; Szabó, A.; Gulyás, G.; Jekő, J.; Sümegi, B.; Hideg, K. *J. Med. Chem.* 2009, 52, 1619.
- [45] Lourenço, S. C.; Moldão-Martins, M.; Alves, V. D. *Molecules* 2019, 24, 4132.
- [46] Brishty, S. R.; Saha, P.; Al Mahmud, Z.; Rahman, S. M. A. *Dhaka Univ. J. Pharm. Sci.* 2020, 19, 37.
- [47] Taha, M.; Mosaddik, A.; Rahim, F.; Ali, S.; Ibrahim, M.; Almandil, N. B. *J. King Saud Univ., Sci.* 2020, 32, 191.
- [48] Reygaert, W. C. *AIMS Microbiol.* 2018, 4, 482.
- [49] Asif, M. J. *Anal. Pharm. Res.* 2017, 4, 104.
- [50] Alheety, N. F.; Majeed, A. H.; Alheety, M. A. *J. Phys.: Conf. Ser.* 2019, 1294, 52026.
- [51] Watson JD & Crick FH (1953) Molecular structure of nucleic acids; a structure for deoxyribose nucleic acid. *Nature* 171, 737–738.
- [52] Chargaff E, Lipshitz R, Green C & Hodes ME (1951) The composition of the deoxyribonucleic acid of salmon sperm. *J Biol Chem* 192, 223–230.
- [53] Chadarevian S, Kamminga H (2002) *Representations of the Double Helix*. Whipple Museum of the History of Science, Cambridge, UK.

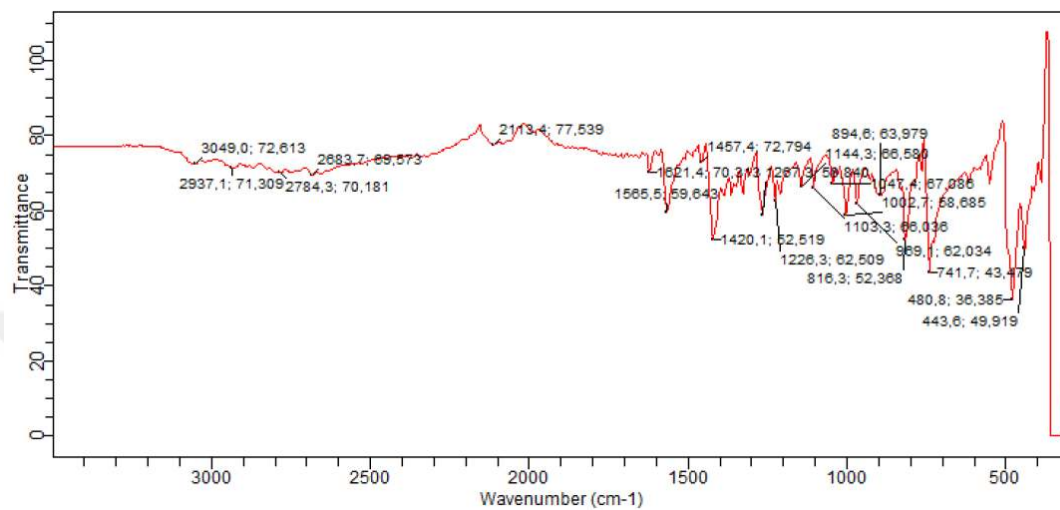
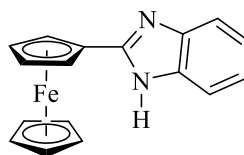
- [54] A.M. Leqaa, M.A. Farhan, S. A. Dadoosha, M.A. Alheety, A.H. Majeeda, A.S. Mahmood ve Z.H. Mahmoud. "A Review on Benzimidazole Heterocyclic Compounds: Synthesis and Their Medicinal Activity Applications," *SynOpen*, 2023, 7, 652–673.
- [55] O.S. Ürgüt, A. Tavman, M.G. Eser. Synthesis, "Characterization And Antibacterial Activity Of Ferrocene Ligands And Their Binuclear Complexes." *Chemistry Journal Of Moldova. General, Industrial and Ecological Chemistry*. 2022, 17(2), 73-83 ISSN (p) 1857-1727 ISSN (e) 2345-1688.
- [56] P. Toro, A.H. Klahn, B. Pradines, F. Lahoz, A. Pascual, C. Biot, R. Arancibia, "Organometallic benzimidazoles: Synthesis, characterization and antimalarial activity", *Inorganic Chemistry Communications*, 35, 126-129, 2013.
- [57] A. Travers and G. Muskhelishvili, "DNA structure and function", *The FEBS Journal*, 2015.
- [58] A. Benito, R. M. nez-Manez, J. Payfi, J. Soto, M.J.L. Tendero, E. Sinn, "Reaction of ferrocenecarbaldehyde with o-phenylenediamine, Crystal structure of N-ferrocenylmethyl-2-ferrocenyl-benzimidazole", *Journal of Organometallic Chemistry*, 503,259-263, 1995.
- [59] S.Quintal, J. Matos, I. Fonseca, V. Fe'lix, M.G.B. Drew, N. Trindade, M. Meireles, M.J. Calhorda,"Synthesis and properties of new trinuclear Mo(II) complexes containing imidazole and benzimidazole ferrocene units", *Inorganica Chimica Acta*, 36, 1584–1596, 2008.
- [60] Investigation of DNA binding mechanism, photoinduced cleavage activity, electrochemical properties and biological functions of mixed ligand copper(II) complexes with benzimidazole derivatives: synthesis and spectral characterizationNatarajan Raman and Abraham SelvanResearch Department of Chemistry, VHNSN College, Virudhunagar, India.
- [61] Comparison of DNA binding and cleavage abilities between mono- and trinuclear copper(II) complexes of benzimidazole derivatives.
- [62] Crystal structure, DNA interaction and *in vitro* anticancer activity of Cu(II) and Pt(II) compounds based on benzimidazole-quinoline derivatives.
- [63] Yadav R, Singh A, Kociok-Köhn G, Chauhan R, Kumar A, Gosavi S. *Ferrocenyl benzimidazole with carboxylic and nitro anchors as potential sensitizers in dyesensitized solar cells*. New J Chem. 2017 Jul 24;41(15):7312–21.
- [64] Welsh A, Mbaba M, Prince S, Smith G. Synthesis, molecular modeling and preliminary anticancer evaluation of 2- ferrocenylbenzimidazole metallofragments. *Journal of Molecular Structure*. 2021 Jul 1;1246:131122.
- [65] Werner H. At Least 60 Years of Ferrocene: The Discovery and Rediscovery of the Sandwich Complexes. *Angewandte Chemie International Edition*. 2012;51(25):6052–8.
- [66] Roux C, Biot C. Ferrocene-based antimalarials. *Future Medicinal Chemistry*. 2012 Apr;4(6):783–97.

- [67] Liu W yi, Xu Q hai, Ma Y xiang, Liang Y min, Dong N li, Guan D peng. Solvent-free synthesis of ferrocenylethene derivatives. *Journal of Organometallic Chemistry*. 2001 Apr 15;625(1):128–31.
- [68] Salahuddin, Shaharyar M, Mazumder A. Benzimidazoles: A biologically active compounds. *Arabian Journal of Chemistry*. 2017 Feb 1;10:157–73.
- [69] Yadav R, Singh A, Kociok-Köhn G, Chauhan R, Kumar A, Gosavi S. Ferrocenyl benzimidazole with carboxylic and nitro anchors as potential sensitizers in dyesensitized solar cells. *New J Chem*. 2017 Jul 24;41(15):7312–21.
- [70] Gajanan G, Shital S, Vipul T, Babar V, Dnyaneshwar J, Dhakane V, et al. A Review on Benzimidazole and it's Biological Activities. 2021 Mar 5.
- [71] Serafini M, Torre E, Aprile S, Grosso ED, Gesù A, Griglio A, et al. Discovery of Highly Potent Benzimidazole Derivatives as Indoleamine 2,3-Dioxygenase-1 (IDO1) Inhibitors: From Structure-Based Virtual Screening to in Vivo Pharmacodynamic Activity. *J Med Chem*. 2020 Mar 26;63(6):3047–65.
- [72] Saji S.S, Namitha K.N, Dharan S.S. Ferrocenyl Benzimidazole: A Promising Molecule, *International Journal of Research and Review* Vol. 9; Issue: 12; December 2022.
- [73] Çeken, Bircan. *Sentetik maddeler ile DNA kesimi*, Yüksek Lisans Tezi, Dicle Üniversitesi, 2005.

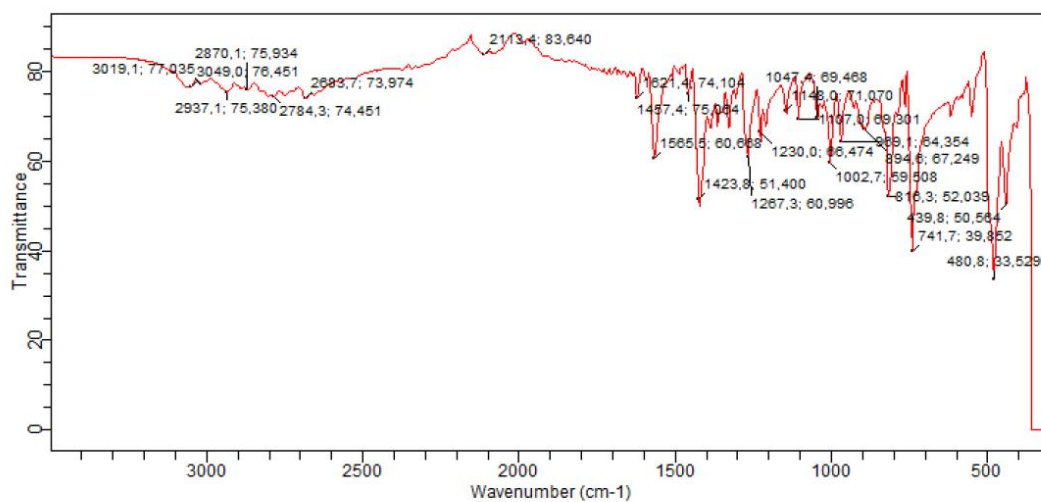
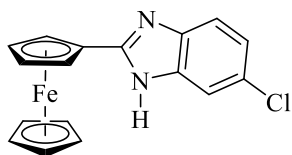


EKLER

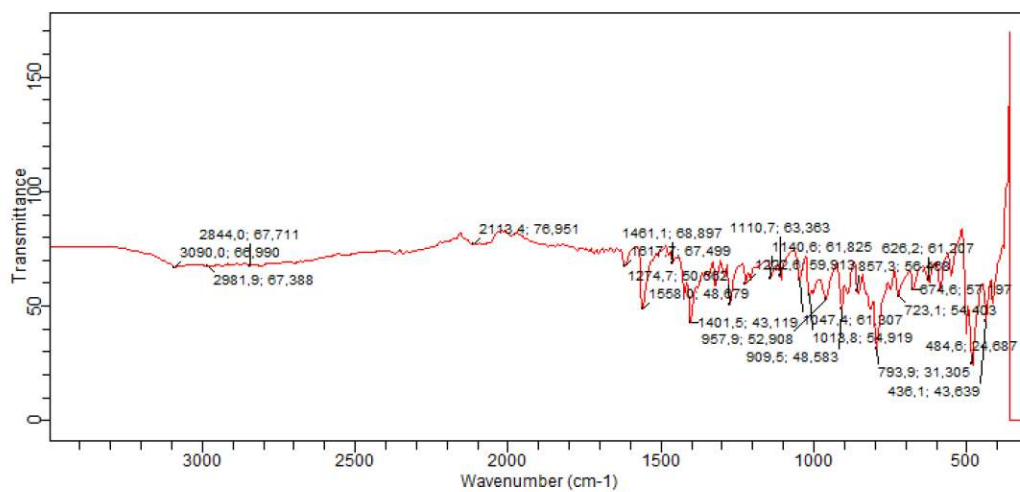
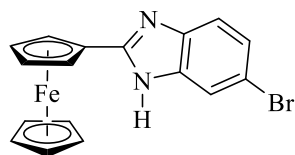
Ek 1: 2-Ferrosenil-1*H*-benzimidazol (L₁) FT-IR spektrumu



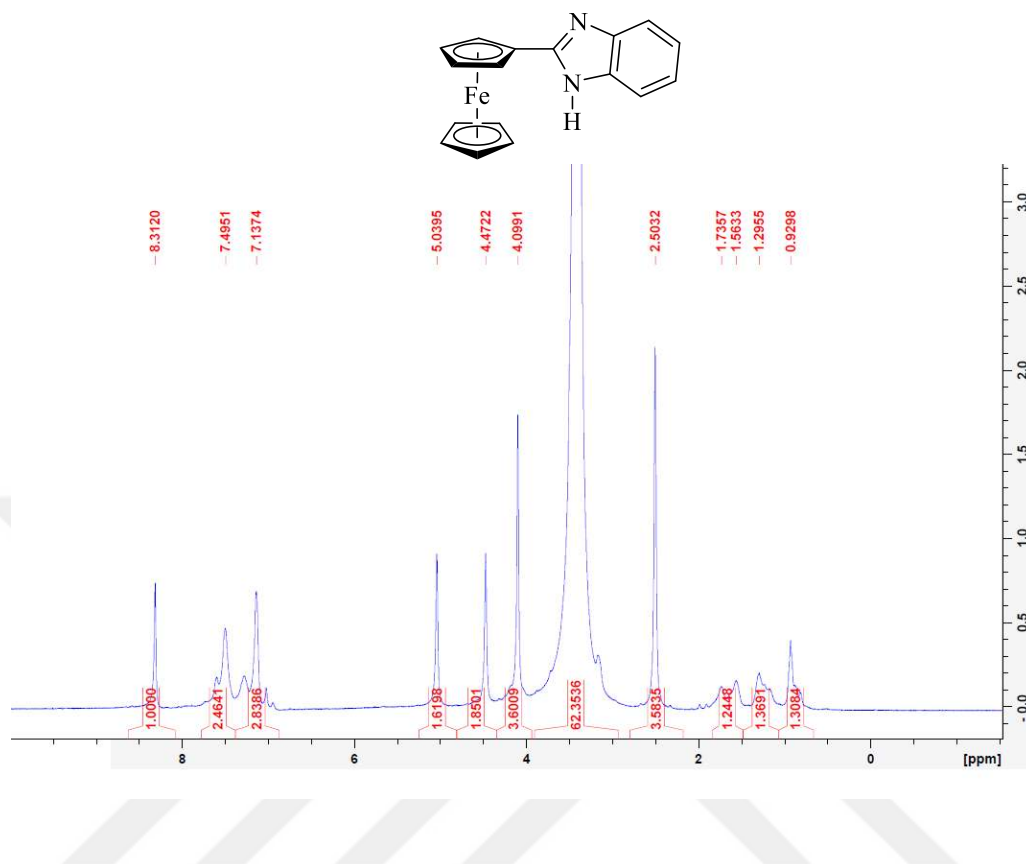
Ek 2: 6-Kloro-2-ferrosenil-1*H*-benzimidazol (*L*₂) FT-IR spektrumu



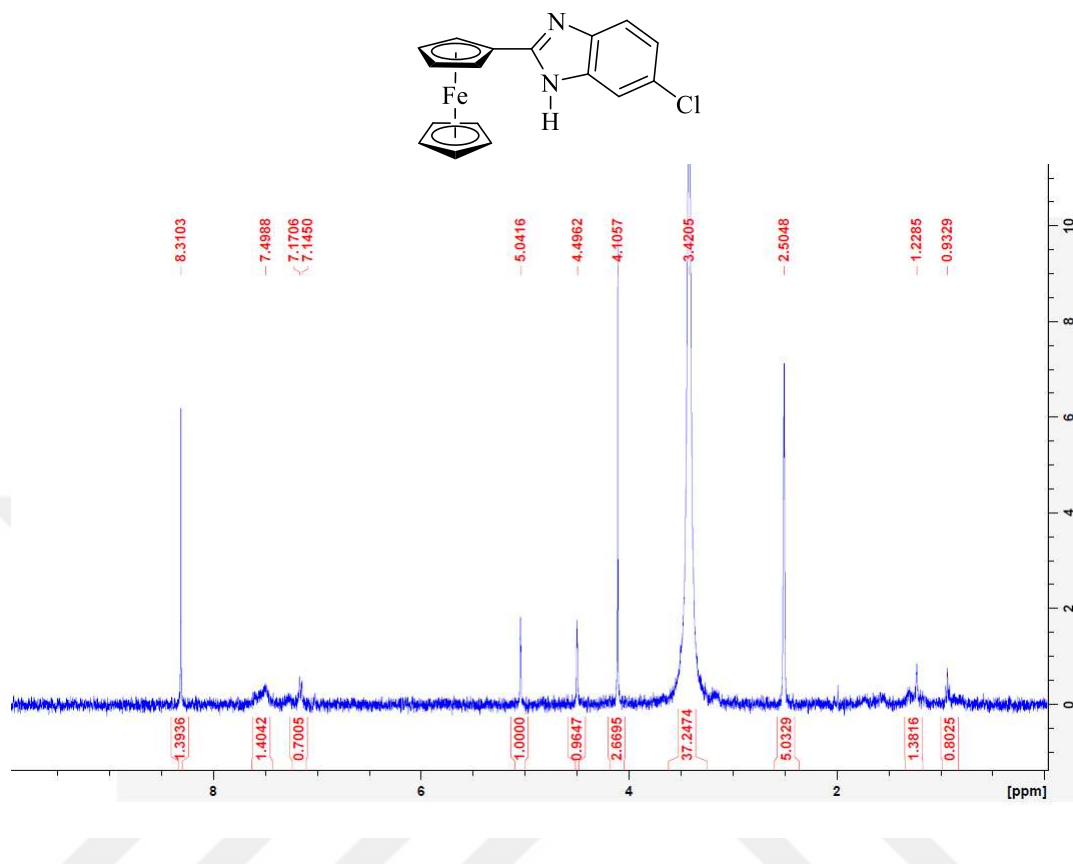
Ek 3: 6-Bromo-2-ferrosenil-1*H*-benzimidazol (L₃) FT-IR spektrumu



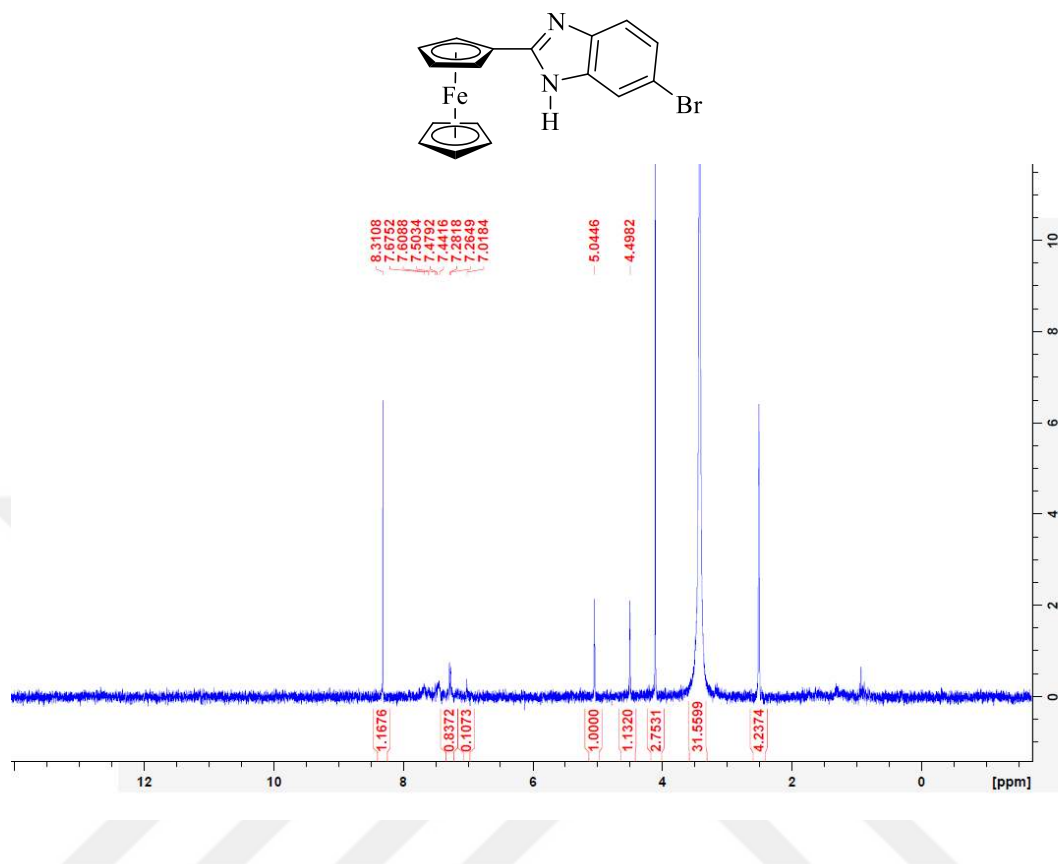
Ek 4: 2-Ferrosenil-1*H*- benzimidazol (L₁) ¹H NMR spektrumu



Ek 5: 6-Kloro-2-ferrosenil-1*H*-benzimidazol (*L*₂) ¹H NMR spektrumu



Ek 6: 6-Bromo-2-ferrosenil-1*H*-benzimidazol (L₃) ¹H NMR spektrumu



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyad, Ad

KIZIL, Dilan Tuba

Web sayfası

(Research Gate, Academia, vs.)

Eğitim Bilgileri

Derece

Kurum

Mezuniyet Yılı

Yüksek Lisans

Dicle Üniversitesi, Fen

Bilimleri Enstitüsü, 2025

Kimya Ana Bilim Dalı

Lisans

Dicle Üniversitesi, Kimya

Öğretmenliği 2020

Lise

Selehaddini Eyyübi

Anadolu Lisesi 2012

İş Deneyimi

Dönem (Yıl)

Şirket, Kurum

Görev

Yabancı Dil

Yayınlar

1.

2.

3.

4.

Özel İlgiler

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ BENZERLİK BİLDİRİMİ FORMU

Öğrencinin Adı, Soyadı	Dilan Tuba KIZIL		
Öğrenci No	21803004		
Ana Bilim Dalı	Kimya		
Program Türü	Proje ☐	Yüksek Lisans ☒	Doktora ☐
Tez Danışmanı (Ünvanı, Adı, Soyadı)	Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK		
II. Tez Danışmanı (Ünvanı, Adı, Soyadı)	Dr. Öğr. Üyesi Bircan ÇEKEN TOPTANCI		
Tez Başlığı	Mikrodalga Destekli ve de Klasik Olarak Ferrosen Temelli İmidazollerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Dna Kesim Çalışmaları		
RAPOR BİLGİLERİ			
Raporlama Aşaması	Tez Savunma Sınavı Sonrası		
Sayfa Sayısı	70		
Raporlama Tarihi	05.02.2025		
Benzerlik Oranı (%)	%14		

Yukarıda bilgileri verilen tez çalışmamın toplam 70 sayfalık kısmına ilişkin, 05/02/2025 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin isimli intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 14 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

X Başlangıç Bölümleri (Kabul ve Onay sayfası, Teşekkür sayfası, Özet/Abstract) hariç

X Kaynaklar hariç

☐ Alıntılar hariç/dâhil

☐ Diğer (Açıklayınız)

Tezimin benzerlik oranı, Dicle Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü İntihal Raporu Uygulama Esaslarında belirtilen üst sınır benzerlik oranını aşmamaktadır. Tez benzerlik oranı üst sınır benzerlik oranının altında olsa dahi aksinin tespit edilmesi durumunda her türlü yasal sorumluluğu kabul ettiğimi ve hukuki sonuçlarına razı olduğumu bildirir, gereğini arz ederim.

Öğrencinin Adı, Soyadı: Dilan Tuba KIZIL

Tarih: 05.02.2025

İmza:

Danışman Adı, Soyadı: Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK

İmza:

Tarih: 05.02.2025

Ana Bilim Dalı Başkanı Adı, Soyadı: Prof. Dr. Berrin

İmza:

ZİYADANOĞULLARI

Tarih: 05.02.2025