

**MİKRODALGA VE KLASİK KOŞULLARDA (R)-(-)-(S)-(+)-
MANDELİK ASİT İLE İMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİNİN ARAŞTIRILMASI VE MOLEKÜL
TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

PINAR AKÇİÇEK

EYLÜL 2025

DİYARBAKIR

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**MİKRODALGA VE KLASİK KOŞULLARDA (R)-(-)-(S)-(+)-
MANDELİK ASİT İLE İMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİNİN ARAŞTIRILMASI VE MOLEKÜLER
TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**



PINAR AKÇİÇEK

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

EYLÜL 2025

DİYARBAKIR

**MİKRODALGA VE KLASİK KOŞULLARDA (R)-(-)-(S)-(+)- MANDELİK
ASİT İLE İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİNİN ARAŞTIRILMASI
VE MOLEKÜLER TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

Pınar AKÇİÇEK 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

Sınav Jürisi:

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

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

Dr. Öğr. Üyesi Sevil ŞEKER AZİZOĞLU
Kimya Teknolojisi Programı, Batman Üniversitesi

ONAY

Savunma Tarihi: 25 / 09 / 2025

(*) Jüri Başkanı.

(**)Tez Danışmanı.

Hasan Ali ve Mustafa Baran'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.

Ad, Soyad: Pınar AKÇİÇEK

İmza:

TEŞEKKÜR

Öncelikle bu çalışmanın her aşamasında bana destek olan ve bilgi birikimiyle bana yol gösteren, akademik deneyimiyle bana ilham kaynağı olan, sabır ve anlayışıyla her koşulda desteğini esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK'e içten teşekkürlerimi sunarım.

Tez aşamasında tanıştığım ve bu yolculuk boyunca yanımda olan, bana her konuda destek olan, bilgi ve tecrübesini esirgemeyen, çalışma esnasında moral ve rehber olan sevgili arkadaşım Dilan Tuba KIZIL 'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca tez sürecimde yaşadığım zor zamanlarda yanımda olması, moral ve motivasyonumu artırmasından dolayı kuzenim İsmail ÇİFTÇİ 'ye çok teşekkür ederim.

Tez çalışması esnasında bilgi birikimiyle bana yol gösteren ve yardımını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Nermin BİRİCİK'e teşekkür ederim. NMR spektrumlarının alımında yardımcı olan Sayın Cemal Azer USLU'ya Sayın Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ'e ve Sayın Doç. Dr. Emine Özge KARACA'ya teşekkür ederim. Ayrıca FTIR spektrumlarının alımında yardımcı olan Sayın Prof. Dr. Mehmet BOĞA'ya teşekkür ederim.

Tez aşamasında katkılarını esirgemeyen yardımlarından çok faydalandığım Zülfikar SİYAH'a teşekkür ederim.

Tez sürecim boyunca her anlamda yanımda olan, desteğiyle bana güç katan başta eşim Enver AKÇİÇEK olmak üzere, annem, babam ve ailemin her bir bireyine çok teşekkür ederim. Zorluklar karşısında motivasyonumu kaybetmeden ilerlememi sağlayan varlıkları benim için en büyük ilham kaynağı olmuştur.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ	x
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
EKLER LİSTESİ	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ	xv
ÖZET.....	xvi
ABSTRACT.....	xvii
1. GİRİŞ	1
1.1 Mikrodalga Nedir?	1
1.2 Mikrodalga Teknolojisinin Temelleri.....	2
1.2.1 Dipolar polarizasyon	3
1.2.2 Yüzeysel polarizasyon.....	4
1.3 Mikrodalga Teknolojisinin Kullanım Alanları.....	4
1.3.1 Telekomünikasyon	4
1.3.2 Gıda sanayisinde mikrodalga kullanımı	4
1.3.3 Kimya ve malzeme bilimi uygulamaları	4
1.3.4 Tıp ve biyomedikal uygulamalar	5
1.3.5 Mikrodalga ile kurutma ve ekstraksiyon	5
1.4 İmidazol.....	6
1.4.1 Kimyasal özellikler ve yapı	6
1.4.2 İmidazol halkasının kimyasal davranışı	7
1.4.3 İmidazol sentezi.....	8
1.4.3.1 Radiszewski sentezi.....	8
1.4.3.2 İmidazolun dehidrojenasyonu	9
1.4.3.3 Alfa-halo keton ile imidazol sentezi.....	9

1.4.3.4 Wallach sentezi ile imidazol sentezi.....	10
1.4.4 İmidazolun özellikleri.....	10
1.4.4.1 Reaktivite.....	10
1.5 Benzimidazol Türevlerinin Yapısı, Reaktivitesi ve Uygulamaları.....	11
1.5.1 Benzimidazol ve türevlerinin çevre dostu üretim yöntemleri	13
1.5.2 Benzimidazol sentezinde katalizör kullanımı.....	14
1.5.3 Benzimidazol bazlı bileşiklerin farmakolojik önemi	16
1.5.3.1 Antikanser aktivite.....	16
1.5.3.2Antiviral aktivite.....	18
2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR.....	21
2.1 Benzimidazol Sentezi	21
2.1.1 Mikrodalga ile benzimidazol sentezi	22
2.1.2 Asit klorürleri reaksiyon ile benzimidazol sentezi	24
3. MALZEME VE YÖNTEM	25
3.1 Malzeme	25
3.1.1 Kullanılan kimyasallar.....	25
3.1.2 Kullanılan laboratuvar malzemeleri ve cihazlar.....	25
3.2 Yöntem	26
3.2.1 Klasik yöntem ile (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenil metanol sentezi.....	26
3.2.2 Klasik yöntem ile (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenil metanol sentezi	27
3.2.3 Mikrodalga yöntemi ile (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi.....	28
3.2.4 Mikrodalga yöntemi ile (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi.....	28
3.2.5 Klasik yöntem ile (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol sentezi.....	29

3.2.6 Klasik yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol sentezi.....	29
3.2.7 Klasik yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol sentezi.....	30
3.2.8 Klasik yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol sentezi.....	31
3.2.9 Mikrodalga yöntem ile (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol sentezi.....	31
3.2.10 Mikrodalga yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol sentezi.....	32
3.2.11 Mikrodalga yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol sentezi.....	32
3.2.12 Mikrodalga yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol sentezi.....	33
3.3 UV-Vis Titrasyonu.....	34
4. BULGULAR VE TARTIŞMA	35
4.1 Klasik Yöntem ile (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	35
4.2 Klasik Yöntem ile (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	36
4.3 Mikrodalga Yöntem ile (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	37
4.4 Mikrodalga Yöntem ile (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	38
4.5 Klasik Yöntem ile (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	38
4.6 Mikrodalga Yöntem ile (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	39

4.7 Klasik Yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	40
4.8 Mikrodalga Yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	41
4.9 Klasik Yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	42
4.10 Mikrodalga Yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	42
4.11 Klasik Yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	43
4.12 Mikrodalga Yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu.....	44
4.13 UV-VİS Titrasyonu.....	45
5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER.....	47
5.1 Sonuçlar.....	47
5.2 Öneriler.....	50
KAYNAKLAR	51
EKLER.....	60
ÖZGEÇMİŞ	76

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1 İmidazol yapısı.....	6
Şekil 1.2 İmidazollerin rezonans yapısı	7
Şekil 1.3 İmidazol sentezi	8
Şekil 1.4 Radiszewski yöntemi ile imidazol sentezi	9
Şekil 1.5 İmidazolun dehidrojenasyonu	9
Şekil 1.6 2,4-Deifenil imidazolün oluşumu	10
Şekil 1.7 5-Kloral imidazolün sentezi.....	10
Şekil 1.8 İmidazol yapısında asidik ve bazik özelliklerin göstergeleri.....	11
Şekil 1.9 İntramoleküler hidrojen bağ yapısı	11
Şekil 1.10 Benzimidazol yapısı.....	12
Şekil 1.11 İmidazol ve benzimidazolün çekirdeklerinin numaralandırılması.....	12
Şekil 1.12 Katalizör olarak lewis asitleri ile etanol içinde benzimidazol sentezi	14
Şekil 1.13 Elektronca zayıflamış olefinlerin transfer-hidrojenasyonu ile benzimidazol Elde edilmesi.....	15
Şekil 1.14 Silika destekli benzimidazol türevlerinin sentezi	15
Şekil 1.15 Er(OTf) ₃ katalizörü kullanarak benzimidazol türevlerinin sentezi	16
Şekil 1.16 Benzimidazol türevini 2-konumuna N-metilpiperazin grubu eklenerek optimizasyonu.....	17
Şekil 1.17 1-(4-metoksifenetil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit.....	17
Şekil 1.18 Benzimidazol-pirol ve tetrasiklin konjugatlarını içeren yeni bileşikler....	17
Şekil 1.19 2-(fenil)-3H-benzo[d]imidazol-5-karboksilik asit	17
Şekil 1.20 Antitümör etkiler sergileyen yeni benzimidazol.....	18
Şekil 1.21 1,2,3,4-tetrahidro[1,2,4]triazino[4,5-a]benzimidazol	18
Şekil 1.22 Geliştirilen 2-aril sübstitüe 2-bis-1H-benzimidazol.....	18
Şekil 1.23 Lu ve arkadaşları yeni benzimidazolün hepatit B üzerine etkisi	19
Şekil 1.24 N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-8-amin.....	19
Şekil 1.25 N-sübstitüe benzimidazol bileşikleri.....	20
Şekil 1.26 Benzimidazol bazlı allosterik inhibitör	20
Şekil 1.27 Oksadiazol, tiyadiazol ve triazol gibi heterosiklik halkalar taşıyan bir dizi Benzimidazol türevi	20
Şekil 1.28 N-1-aril-benzimidazol 2-substitüe analogları	20

Şekil 2.1 2-nitro-4-metilasetonilid bileşiğinin indirgenmesi	21
Şekil 2.2 Klasik Phillips yöntemi	21
Şekil 2.3 2-triklorometil benzimidazol	22
Şekil 2.4 2-sunstitüe benzimidazol türevleri.....	22
Şekil 2.5 Vishvanath benzimidazol sentezi.....	22
Şekil 2.6 Bougrin ve Soufaoui sentezi	23
Şekil 2.7 Mikrodalga yöntem ile benzimidazol sentezi	23
Şekil 2.8 Navarrete-Va'zquez vd. sentezi	24
Şekil 2.9 Asit klorürlerinden benzimidazol sentezi	24
Şekil 3.1 Geri soğutucu sonucu.....	26
Şekil 3.2 Klasik yöntemle (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2il)-1-fenilmetanol sentezi ...	27
Şekil 3.3 Kristallendirilen ürün	27
Şekil 3.4 Klasik olarak (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi	28
Şekil 3.5 Mikrodalga ile (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2il)-1-fenilmetanol sentezi.....	28
Şekil 3.6 Mikrodalga ile (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2il)-1-fenilmetanol sentezi	29
Şekil 3.7 Klasik yöntem ile (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il metanol sentezi.....	29
Şekil 3.8 Klasik yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il metanol sentezi.....	30
Şekil 3.9 Klasik yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol sentezi.....	30
Şekil 3.10 Klasik yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol sentezi.....	31
Şekil 3.11 Mikrodalga yöntem ile (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il metanol sentezi.....	32
Şekil 3.12 Mikrodalga yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il metanol sentezi.....	32
Şekil 3.13 Mikrodalga yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol sentezi.....	33
Şekil 3.14 Mikrodalga yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol sentezi.....	33
Şekil 4.1 (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenil metanol.....	36
Şekil 4.2 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenil metanol	36

Şekil 4.3 (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol.....	39
Şekil 4.4 (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol.....	39
Şekil 4.5 (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol.....	42
Şekil 4.6 (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol.....	44



TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 4.1	(<i>R</i>)-(1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1-fenil metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹ H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri.....	37
Tablo 4.2	(<i>S</i>)-(1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1-fenil metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹ H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri.....	38
Tablo 4.3	(<i>R</i>)-5-kloro-2-fenil-1-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il-metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹ H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri.....	40
Tablo 4.4	(<i>S</i>)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il-metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹ H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri.....	41
Tablo 4.5	(<i>R</i>)-2-(4-bromo-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2-fenil metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹ H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri.....	43
Tablo 4.6	(<i>S</i>)-2-(4-bromo-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2-fenil metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹ H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri.....	44
Tablo 4.7	(<i>R</i>)-Benzimidazol-(<i>R</i>)-aMBA UV-Vis titrasyon sonuçları.....	46

EKLER LİSTESİ

Ek 1: (<i>R</i>)-(1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1-fenil metanol FT-IR spektrumu...	61
Ek 2: (<i>S</i>)-(1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1-fenil metanol FT-IR spektrumu.....	62
Ek 3: (<i>R</i>)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il-metanol FT-IR spektrumu.....	63
Ek 4: (<i>S</i>)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il-metanol FT-IR spektrumu.....	64
Ek 5: (<i>R</i>)-2-(4-bromo-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2-fenil metanol FT-IR spektrumu....	65
Ek 6: (<i>S</i>)-2-(4-bromo-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2-fenil metanol FT-IRspektrumu.....	66
Ek 7 : (<i>R</i>)-(1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol ¹ H NMR spektrumu.....	67
Ek 8 : (<i>S</i>)-(1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol ¹ H NMR spektrumu.....	68
Ek 9: (<i>R</i>)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il-metanol ¹ H NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumu.....	69
Ek 10: (<i>S</i>)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il-metanol ¹ H NMR ve ¹³ C-NMR Spektrumu.....	70
Ek 11 : (<i>R</i>)-2-(4-bromo-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol ¹ HNMR ve ¹³ C-NMR Spektrumu.....	71
Ek 12 : (<i>S</i>)-2-(4-bromo-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol ¹ HNMR ve ¹³ C-NMR Spektrumu	72
Ek 13 : UV-VİS Spektrumu (<i>R</i>)-(1H-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol (host) ve (<i>S</i>)-(-)- α -Metilbenzilamin (guest) arasındaki titrasyon verileri ve grafiği.....	73
Ek 14 : UV-VİS spektrumu (<i>R</i>)-2-(4-bromo-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol (host) ve (<i>R</i>)-(-)- α -Metilbenzilamin(guest) arasındaki titrasyon verileri ve grafiği...74	
Ek 15 : UV-VİS spektrumu (<i>S</i>)-2-(4-bromo-benzo[<i>d</i>]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol (host) ve (<i>R</i>)-(-)- α -Metilbenzilamin(guest) arasındaki titrasyon verileri ve grafiği...75	

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

Simge	Açıklama
-------	----------

g	Gram
µm	Mikrometre
mL	Mililitre
mM	Milimolar
µg	Mikrogram

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

HBB	Hidroksi Benzil Benzimidazol
MANDELİK ASİT	α-Hidroksi fenil Asetik Asit
MAOS	Mikrodalga Destekli Organik Sentez
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
IR	Infrared (Kızılötesi Işınım)
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
RNA	Ribonükleik Asit
IMAC	İmmobilize Metal Anfinite Kromatografisi
LOFİN	2,4,5-trifenilimidazol
BaMnO ₄	Baryum Manganat

ÖZET

MİKRODALGA VE KLASİK KOŞULLARDA (R)-(-)-(S)-(+)- MANDELİK ASİT İLE İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİNİN ARAŞTIRILMASI VE MOLEKÜLER TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

AKÇİÇEK, Pınar

Yüksek Lisans, Kimya Bölümü

Danışman: Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK

Eylül 2025, 94 sayfa

Benzimidazol türevleri, geniş farmakolojik yöntemleri ve biyolojik aktivite çeşitlikleri nedeniyle Anorganik Kimya, Farmasötik Kimya ve Biyokimya alanlarında önemli araştırma konularından biri olarak öne çıkmaktadır. Aynı zamanda sentez yöntemi olarak mikrodalga destekli benzimidazollerin sentezi yayınlarda öne çıkmaktadır. Sentez yöntemleri olarak, hem mikrodalga destekli hem de klasik yöntem araştırıldı. Bu çalışmada hedef olarak (R)-(-)-Mandelic acid, 98% , (S)-(+)-Mandelic acid, 98% ile sırasıyla *o*-fenilendiamin, 4-Klor-*o*-fenilendiamin ve 4-Brom-*o*-fenilendiamin reaktanları kullanılarak benzimidazoller sentezlenmesi amaçlandı. (R)-(-)-Mandelic acid, (S)-(+)-Mandelic acid ve *o*-fenilendiamin türevleri kullanılarak farklı benzimidazol bileşikleri hem mikrodalga destekli yöntem hem de klasik yöntem ile yapıldı. Klasik koşullarda yürütülen sentezde, 70 °C de 24 saatte (%93) verimle elde edilirken, mikrodalga yöntemiyle 20 dk 700watt 80 °C (%95) nispeten daha yüksek bir verimle elde edildi. Her iki yöntem ile elde edilen verimler ve reaksiyon süreleri karşılaştırıldı ve her iki yöntem ile elde edilen verimlerin oldukça iyi olduğu görüldü. Mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen reaksiyonlar, klasik yöntemle göre daha kısa sürede tamamlandı ve daha yüksek ürün verimi ile yöntemin etkinliğini gösterdi.

Ayrıca sentezlenen kiral benzimidazol türevinin (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2il)-1-fenilmetanol'ün (R)-(-)-a-metilbenzilamin ile yapılan UV-Vis spektroskopik titrasyon çalışmaları incelendi. UV-vis analizleri, kompleks oluşumu sırasında karakteristik absorbans değişimlerinin meydana geldiğini ve etkileşimin 1:1 stokiyometriye sahip olduğunu gösterdi. Buna karşın (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol ile (R)-(-)-a-metilbenzilamin arasında yapılan UV-Vis spektroskopik ölçümlerden elde edilen veriler doğrultusunda, iki molekül arasında anlamlı bir bağlanma veya kompleks oluşumunun gerçekleşmediği görüldü.

Sentezlenen bileşiklerin yapısı, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve FT-IR gibi yöntemler ile aydınlatıldı. Bu araştırma, benzimidazol türevlerinin alternatif sentez yöntemlerini değerlendirmenin yanı sıra, kiral yapılarının biyolojik etkileşimleri üzerindeki etkilerini anlamaya yönelik katkılar sunmayı amaçlamaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mandelik asit, İmidazol, Benzimidazol, Mikrodalga, UV-Vis

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE SYNTHESIS OF IMIDAZOLE DERIVATIVES WITH (R)-(-)-(S)-(+)- MANDELIC ACID UNDER MICROWAVE AND CLASSICAL CONDITIONS AND EXAMINATION OF THEIR MOLECULAR RECOGNITION PROPERTIES

AKÇİÇEK, Pınar

Master of Science in Department of Chemistry

Supervisor: Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK

September 2025, 94 pages

Benzimidazole derivatives are at the forefront of research in Inorganic Chemistry, Pharmaceutical Chemistry and Biochemistry due to their broad pharmacological methods and diverse biological activities. As synthesis methods, both microwave assisted and classical methods were investigated. In this study, the aim was to synthesize benzimidazoles using (R)-(-)- Mandelic acid, 98 % and (S)-(+)- Mandelic acid, 98 %, as targets with o-phenylenediamine, 4-chloro-o-phenylenediamine and 4-bromo-o-phenylenediamine as reactants respectively. Different benzimidazole compounds were synthesized using (R)-(-)-Mandelic acid, (S)-(+)-Mandelic acid and o-phenylenediamine derivatives via both microwave assisted and classical methods. In the synthesis carried out under classical conditions, it was obtained with 93 % yield in 24 hours at 70 °C, while the microwave method yielded 95 % 20 minutes at 700 watts and 80 °C, a relatively higher yield. The yield and reaction times obtained with both methods were quite good. Reactions carried out using the microwave method were completed in a shorter time than the classical method and demonstrated the method's effectiveness with higher product yield.

Furthermore, UV-Vis spectroscopic titration studies of the synthesized chiral benzimidazole derivative (R)-(1H-benzo[d]imidazole-2-yl)-1-phenylmethanol with (R)-(-)-α-methyl benzylamine were examined, UV-Vis analyses indicated that characteristic absorbance changes occurred during complex formation and that the interaction had a 1:1 stoichiometry in contrast, UV-Vis spectroscopic measurements between the two molecules. In contrast, UV-Vis spectroscopic measurement between (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-phenylmethanol and (R)-(-)-α-methyl benzylamine showed that no significant binding or complex formation occurred between the two molecules.

The structure of the synthesized compounds was elucidated using methods such as ¹H-NMR, ¹³C-NMR and FT-IR.

This research aims to evaluate alternative synthesis methods for benzimidazole derivatives and to contribute to understanding the effects of their chiral structures on biological interactions.

Keywords: Mandelic acid, Imidazole, Benzimidazole, Microwave, UV-Vis

1. GİRİŞ

Mandelik asit (α -hidroksi fenilasetik asit), farmasötik ve kozmetik alanlarda yaygın olarak kullanılan bir bileşiktir. Aynı zamanda organik sentezlerde kiral çözünür olarak da değerlendirilmektedir. İmidazol ve türevleri ise biyolojik ve farmakolojik açıdan önemli heterosiklik bileşiklerdir. Geleneksel sentez yöntemleri genellikle uzun reaksiyon süreleri ve düşük verimler gibi sınırlamalar taşırken, mikrodalga destekli sentez yöntemi bu sınırlamaları ortadan kaldırma potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada, mandelik asit ile farklı imidazol bileşiklerinin sentezi, mikrodalga ve klasik koşullar altında gerçekleştirilerek sentez yöntemlerinin etkinlikleri karşılaştırılmıştır.

1.1 Mikrodalga Nedir?

Mikrodalga kimyası, kimyasal reaksiyonların gerçekleştirilmesinde geleneksel ısıtma yöntemlerine göre avantaj sağlar ve kısa zamanda, ilaç ve biyoteknoloji şirketlerinde öncü bileşik geliştirme ile ilgili kimyasal sentezlerin gerçekleştirilmesinde tercih edilen bir teknoloji olarak öne çıkmaktadır. Mikrodalga kimyasının endüstriyel üretimdeki potansiyeli de oldukça ümit vericidir, zira mikrodalga destekli reaksiyonların miligram düzeyinden kilogram ölçeğine taşınabilmesi için çalışmalar hali hazırda başlatılmıştır.

Son otuz yılda, mikrodalga kimyası, bu alandaki yoğunlaşan araştırmalar sayesinde yerleşik bir bilim dalı hâline gelmiştir. Gelecekte mikrodalga kimyasının, laboratuvarlarda analitik ve sentetik reaksiyonların gerçekleştirilmesinde tercih edilen bir yöntem olması beklenmektedir. Bu durum, alandaki yayın sayısındaki artışla da doğrulanmaktadır. 1997 yılında yaklaşık 500 olan yayın adedi, 2004 yılına gelindiğinde 2000'in üstüne çıkmıştır [1]. Günümüzde ise dünya genelinde yaklaşık 25.000–30.000 kimyager [2], kimyasal reaksiyonları gerçekleştirmek için mikrodalga teknolojisini kullanmaktadır.

Başlangıçta, mikrodalga kimyası, küllendirme, sindirim, ekstraksiyon, yağ analizi ve protein hidrolizi gibi analitik süreçleri gerçekleştirmek için kullanılmıştır. Mikrodalga ile kimyasal sentez ilerledikçe, organometalik bileşikler, koordinasyon bileşikleri, interkalasyon bileşenleri ve nanoparçacıklar gibi alanlarda da kullanımı genişlemiştir.

Mikrodalga teknolojisi ayrıca kimyagerlerin, geleneksel ısıtma yöntemlerine kıyasla daha temiz ve daha verimli kimyasal reaksiyonlar gerçekleştirerek daha yüksek verimler elde etmelerini sağlar.

Organik sentezde yeni yöntemlerin geliştirilmesi, hem verimlilik hem de çevresel faktörler açısından büyük önem taşımaktadır. Mikrodalga destekli organik sentez (MAOS) klasik yöntemdeki uzun reaksiyon süreleri düşük ürün verimi gibi dezavantajları minimize eden alternatif bir yaklaşımdır. Mikrodalga enerjisi, polar moleküllerin hızlı hareketlenmesini sağlayarak reaksiyon süresini önemli ölçüde kısaltır ve seçiciliği artırır.

Elektromanyetik spektrumda 0,3–300 GHz frekans aralığında tanımlanan mikrodalga bölgesi, kızılötesi ışınlar ile radyo dalgaları arasında yer almaktadır [3]. Mikrodalgalar, iletişim, uzaktan algılama, navigasyon, gıda işleme ve elektron paramanyetik rezonans spektroskopisi gibi birçok alanda yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak günlük hayatta en bilinen kullanımı, ticari ve ev tipi ısıtmadır. Bunun yanı sıra, son zamanlarda geleneksel laboratuvar ısıtması, giderek mikrodalga ısıtmasıyla değiştirilmektedir. Kimyagerlerin mikrodalga ısıtmasına ilgi duymasını sağlayan avantajlar arasında; daha yüksek ısıtma hızlarıyla daha kısa sürede işlem yapma, reaktanlarla enerji kaynağı arasında doğrudan temas olmaması ve temiz, seçici ve uzaktan kontrol edilebilen bir ortamda ısıtma imkânı bulunmaktadır. Ayrıca, mikrodalgaların ısıl olmayan kullanım alanları arasında kauçuk, ahşap, kâğıt, cam, sentetik polimerler ve tarımsal ürünler gibi çeşitli malzemelerin dielektrik özelliklerinin belirlenmesi de bulunmaktadır [4].

1.2 Mikrodalga Teknolojisinin Temelleri

Mikrodalgalar, elektromanyetik dalga spektrumunda radyo ve kızılötesi bölgesinde arasında yer alır ve genellikle yönlendirilmiş dalgalar olarak kullanılır. Mikrodalga frekansları, yüksek hızda bilgi iletimi ve ısıtma süreçleri için oldukça elverişlidir. Mikrodalga ısıtma, özellikle su moleküllerinin dipol momenti nedeniyle elektromanyetik dalgalarla etkileşime girmesi sonucu gerçekleşir ve geleneksel iletken ısıtmaya kıyasla daha hızlı ve eşit bir ısıtma sağlar.

Mikrodalga ile ısınmanın temel mekanizması, polar moleküllerin ya da iyonların salınım yapan bir elektrik veya manyetik alan etkisiyle titreşime geçmesidir. Osilatör alanı varlığında, parçacıklar kendilerini alanla uyumlu bir şekilde yönlendirmeye çalışır veya alana faz uyumu sağlamak isterler. Ancak, bu parçacıkların hareketi,

parçacıklar arasındaki etkileşimler ve elektriksel direnç gibi karşı koyan kuvvetler tarafından sınırlandırılır; bu durum, parçacıkların hareketinin kısıtlanmasına ve rastgele hareketler sonucunda ısıнын ortaya çıkmasına neden olur.

Çeşitli materyallerin mikrodalga radyasyonuna verdiği yanıt farklı olduğundan, tüm materyaller mikrodalga ile ısıtılmaya uygun değildir. Mikrodalgalara verdikleri yanıtlarına göre materyaller geniş bir şekilde şu şekilde sınıflandırılabilir: Mikrodalgalara şeffaf olan materyaller, örneğin kükürt, Mikrodalgaları yansıtan materyaller, örneğin bakır, Mikrodalgaları soğuran materyaller, örneğin su. Mikrodalga radyasyonunu soğuran yalnızca materyaller mikrodalga kimyasıyla ilgilidir. Bu materyaller, ısıtmanın üç ana mekanizmasına göre kategorize edilebilir: dipolar polarizasyon, iletim mekanizması, yüzeysel polarizasyon.

1.2.1 Dipolar Polarizasyon

Dipolar polarizasyon, polar moleküllerde ısı üretilen bir süreçtir. Uygun frekansta salınan elektromanyetik bir alana maruz kaldığında, polar moleküller alanı takip etmeye çalışır ve kendilerini alana faz uyumu sağlayacak şekilde hizalarlar. Ancak, moleküller arası kuvvetlerin etkisiyle polar moleküller atalet (hareketsizlik) gösterir ve elektrik alanının değişimini tam olarak takip edemezler. Bu durum, parçacıkların düzensiz hareketlerine yol açar ve bu rastlantısal etkileşimler sonucunda ısı oluşur. Dipolar polarizasyon, polar çözücü moleküller (örneğin su, metanol ve etanol) arasındaki etkileşimler, Polar çözücü moleküller (örneğin amonyak ve formik asit) arasındaki etkileşimler biri ya da her ikisi aracılığıyla ısı üretebilir. Dipolar polarizasyonun verimli bir şekilde gerçekleşebilmesi için, uygulanan osilatör alanının frekans aralığının, yeterli düzeyde parçacıklar arası etkileşime imkân tanıyacak bir uygunlukta olması gereklidir. Frekans çok yüksek olduğunda, moleküller arası kuvvetler polar moleküllerin alanı takip edebilmesinden önce hareketlerini kısıtlar ve bu durum, parçacıklar arası etkileşimin yetersiz kalmasına neden olur. Buna karşılık, frekansın düşük olması durumunda ise, polar moleküller alana uyum sağlayacak yeterli zaman bulabilirler. Bu durumda, komşu parçacıklar arasında rastgele etkileşim gerçekleşmez. Mikrodalga radyasyonu, polar parçacıkları osilatör frekansında titreştirecek uygun frekansa (0,3-30 GHz) sahip olup, yeterli parçacıklar arası etkileşimi sağlar. Bu, polar çözümleri ısıtmak için mikrodalgayı ideal bir seçenek yapar. Ayrıca, bir mikrodalga fotonundaki enerji (0.037 kcal/mol) oldukça düşüktür,

bu da moleküler bağları kırmak için gereken tipik enerjiye (80-120 kcal/mol) kıyasla çok daha düşüktür.

1.2.2 Yüzeysel Polarizasyon

Yüzeysel polarizasyon yöntemi, iletim ve dipolar polarizasyon türlerinin birleşimiyle etki gösterir. Bu yöntem, iletken bir materyalin iletken olmayan bir materyal içinde dağılmış olduğu ısıtma sistemleri için etkilidir. Örneğin, metal parçacıklarının kükürt içinde dağılmasını ele alalım. Kükürt mikrodalgalara tepki vermez ve metaller, maruz kaldıkları mikrodalga enerjisinin büyük bir kısmını yansıtır, ancak bu ikisinin birleştirilmesi, onları iyi bir mikrodalga emici malzeme yapar. Ancak, bunun gerçekleşebilmesi için metallerin toz formunda kullanılması gerekmektedir. Çünkü metal yüzeyinin aksine, metal tozu mikrodalga radyasyonunu iyi şekilde soğurur. Radyasyonu emer ve dipolar polarizasyon gibi bir yöntemle ile ısınır. Metal tozunun çevresi, polar moleküller için bir çözücü gibi davranır ve iyonların hareketini, polar çözücülerdeki parçacıklar arası etkileşimlere denk kuvvetlerle kısıtlar. Bu kısıtlayıcı kuvvetler, salınan bir alanın etkisi altında, iyonların hareketinde bir faz gecikmesi oluşturur. Faz gecikmesi, iyonların rastgele hareketini üretir ve sistemin ısınmasına yol açar [5].

1.3 Mikrodalga Teknolojisinin Kullanım Alanları

1.3.1 Telekomünikasyon

Mikrodalga teknolojisi, kablosuz iletişim sistemlerinde önemli bir yere sahiptir. Cep telefonları, uydu haberleşmesi, radar sistemleri ve Wi-Fi ağları gibi modern iletişim sistemleri mikrodalga frekanslarını kullanmaktadır.

1.3.2 Gıda Sanayisinde Mikrodalga Kullanımı

Mikrodalgalar, gıda işleme ve ısıtma teknolojilerinde yaygın olarak kullanılır. Mikrodalga pişirme ve kurutma sistemleri, gıdaların besin değerlerini koruyarak daha hızlı işlenmesini sağlamaktadır. Konak ve Helhel tarafından yapılan bir araştırmaya göre, mikrodalga kullanımıyla gıda ürünlerinde daha eşit sıcaklık dağılımı ve hijyen sağlanmaktadır [6].

1.3.3 Kimya ve Malzeme Bilimi Uygulamaları

Mikrodalga enerjisi, kimyasal sentez ve malzeme mühendisliğinde kullanılarak reaksiyon sürelerini kısaltmakta ve enerji verimliliğini artırmaktadır. Akkaş (2018)

tarafından yapılan çalışmada, terahertz teknolojisinin mikrodalga spektrumunda önemli bir yenilik sunduğu belirtilmiştir [7].

1.3.4 Tıp ve Biyomedikal Uygulamalar

Mikrodalgalar, kanser tedavisinde hipertermi uygulamaları, tıbbi görüntüleme ve doku mühendisliği alanlarında da kullanılmaktadır. Özellikle tümör hücrelerinin mikrodalga ışınlamı ile hedeflenerek yok edilmesi üzerine yapılan çalışmalar, kanser tedavisinde umut vaat etmektedir.

1.3.5 Mikrodalga ile Kurutma ve Ekstraksiyon

Mikrodalga teknolojisi, bitkisel bileşenlerin ekstraksiyonunda ve gıda kurutma sistemlerinde kullanılmaktadır. Yılmaz ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, mikrodalga kullanımıyla bitkisel dokulardan makro ve mikro bileşenlerin daha verimli şekilde ekstrakte edildiği belirtilmiştir [8].

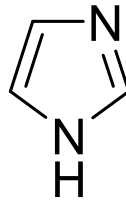
1.4 İmidazol

İmidazol çalışmalarının tarihsel bağlamı, bu heterosiklik bileşiğin anlaşılması ve uygulanmasında önemli bir evrimi yansıtır. İmidazol, benzimidazol gibi türevleriyle birlikte, özellikle DNA(Deoksiribo nükleik asit) ve RNA(Ribonükleik asit) gibi önemli hücresel bileşenlerde bulunması nedeniyle, biyokimyasal süreçlerdeki çeşitli rolleri nedeniyle dikkat çekmiştir. Bu heterosiklikler için çeşitli sentetik yöntemlerin geliştirilmesi, hem organik kimyanın hem de malzeme biliminin ilerlemesinde önemli olmuştur. İmidazol, beş üyeli halkasında iki azot atomu bulunduran bir heterosiklik bileşiktir. İmidazol türevleri, geniş bir biyolojik aktivite yelpazesi ve kimyasal reaktiviteye sahip olmaları nedeniyle önemli bileşiklerdir. Bu bileşikler, ilaç endüstrisi, tarım kimyasalları, petrokimya ve malzeme bilimlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. İmidazolün biyolojik ve farmasötik uygulamalarındaki önemi, farmasötik kimya ve biyoteknolojinin çeşitli alanlarında yoğun araştırmalara yol açmıştır [9]. İmidazol türevleri, birçok biyomolekülün temel yapı taşlarını oluşturdukları için heterosiklik kimyada önemli bir yere sahiptir. Bu sebeple, imidazoller ve türevlerinin sentezine yönelik yapılan araştırmalar giderek artmaktadır; özellikle de imidazollerin farmasötik ve tıbbi alanlardaki potansiyel uygulamaları nedeniyle. Sürdürülebilirliği göz önünde bulundurarak, araştırmacılar imidazol ve türevlerinin sentezi için yeşil kimya araçlarını içeren teknikler kullanarak sentez yolları geliştirmektedir, bu da sürdürülebilir süreçlerin ortaya çıkmasını

sağlamaktadır. İmidazolun senteziyle ilgili olarak literatürde farklı geleneksel yöntemlere yer verilmiştir [10-15].

1.4.1 Kimyasal özellikler ve yapı

İmidazol halkası, üç karbon (C) ve iki azot (N) atomu içeren beş üyeli bir halkadır. Azot atomları birinci ve üçüncü pozisyonlarda yer alır; halka, bir hidrojen bağlanma küresi ve elektron veren bir azot sistemi içerir [16]. İmidazol içeren ilaçlar, klinik tıpta farklı hastalıkların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. 1858 yılında Heinrich Debus, imidazolü ilk kez sentezlenmiş, bazı imidazol türevleri ise 1840'lı yıllarda keşfedilmiştir. Debus, imidazol sentezinde glikoksal ve formaldehit'i amonyak ile birlikte kullanmıştır. İmidazol; antikanser, β -laktamaz inhibitörleri, karboksipeptidaz inhibitörleri, hem oksijenaz inhibitörleri, yaşlanma karşıtı ajanlar, pıhtılaşma önleyiciler, antibakteriyel, mantar öldürücü, antiviral, verem önleyici, diyabet önleyici ve sıtma karşıtı etkiler de dâhil olmak üzere çok sayıda biyolojik aktiviteye sahiptir. İmidazol, yaklaşık 3.61 Debye dipol momentine sahip olan son derece polar bir yapıdır ve suda tamamen çözünebilir [17]. Halkadaki protonlanmış azot atomundan kaynaklanan iki elektron ile geri kalan dört molekülden her birinin sağladığı birer elektron olmak üzere toplamda altı elektronlu bir sekstetin varlığı, bu bileşiğin aromatik özellik göstermesini sağlar. İmidazol, amfiprotik bir bileşiktir; yani hem asidik hem de bazik özellikler gösterebilir. Temel reaksiyon merkezi ise N-3 pozisyonudur (Şekil 1.1).



Şekil 1.1 imidazol yapısı

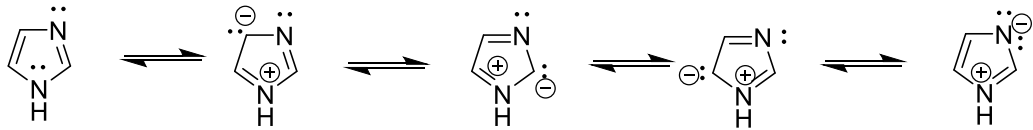
İmidazol, birçok temel genetik bileşikte gözlemlenen bir yapıdır. En yaygın amino asitlerden biri olan histidin, yan zincirinde bir imidazol halkası taşır [18]. Histidin, birçok protein ve enzimin yapısal bileşeni olup, hemoglobinin şekli ve oksijen bağlama kapasitesi için önemlidir. Ayrıca, histidin dekarboksilasyon yoluyla yaygın bir biyolojik molekül olan histamine dönüşebilir. İmidazol, His-etiketli proteinlerin

saflaştırılmasında, İmmobilize Metal Afinite Kromatografisi (IMAC) yöntemiyle dekontaminasyon amacıyla kullanılır.

1.4.2 İmidazol halkasının kimyasal davranışı

İmidazol, $C_3N_2H_4$ formülüne sahip bir kimyasal bileşiktir. Suda çözüldüğünde, hafif bazik özellik gösteren beyaz veya renksiz bir madde oluşturur. Aromatik bir heterosiklik bileşik olup, kimyada di-azol olarak sınıflandırılır ve meta-substitüe (ardışık olmayan) konumlarda iki azot atomu içerir. İmidazol halkası, özellikle alkaloidler gibi pek çok organik bileşiğin yapısında bulunur. Bu imidazol yapısı, aynı 1,3- C_3N_2 halkasına sahip olup, farklı yan gruplar (substitüentler) barındırır. Bu halka yapısı; histidin ve onunla ilişkili olan hormon histamin gibi, biyolojik olarak önemli pek çok bileşiğin yapısında da bulunur. Ayrıca; antifungal ilaçlar, nitroimidazol grubu antibiyotikler ve sedatif bir ilaç olan midazolam gibi çeşitli farmasötik ürünler de imidazol halkası içermektedir [21].

İmidazol, düzlemsel (planar) bir beş üyeli halka yapısına sahiptir ve bu yapı, hidrojenin azot atomlarından birine ya da her ikisine bağlanabilmesi nedeniyle iki paralel tautomerik forma sahiptir. İmidazol, 3.67 Debye dipol momentine sahip, yüksek oranda polar bir bileşiktir ve su içinde son derece iyi çözünür. Düzlemsel halkada yer alan 6π elektronu, bu bileşiğin aromatik olarak sınıflandırılmasını sağlar. Aşağıda bazı imidazol rezonans yapıları verilmiştir (Şekil 1.2).



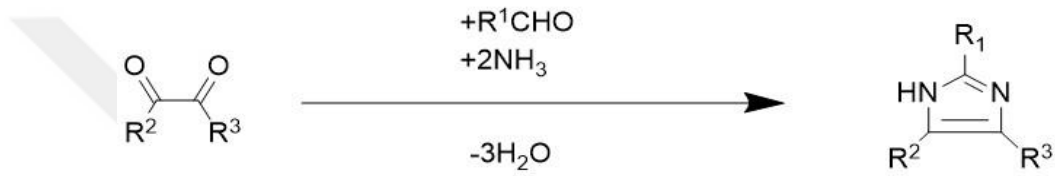
Şekil 1.2 İmidazollerin rezonans yapısı

imidazol, amfiprotik bir bileşiktir; yani hem bir asit hem de bir baz gibi davranabilir. İmidazolün pK_a değeri 14.5 olup, bu da onu karboksilik asitler, fenoller ve imidlerden biraz daha az asidik, ancak alkollerden biraz daha asidik yapar. Azot atomuna bağlı olan proton, asidik protondur. Bu protonun ayrılması (deprotonasyon), imidazolür anyonu simetrik oluşturur [22]. Konjuge asidin, bir baz olarak pK_a 'sı (pK_{BH^+}) olarak ifade edilir; karışıklığı önlemek için, yaklaşık 7'dir. Bu durum, imidazolu piridinden

yaklaşık 60 kat daha bazık yapar. Lone pair (yalnız elektron çifti) içeren azot atomu, bazık merkezdir. Bu azotun protonlanmasıyla, simetrik imidazolium katyonu oluşur [23].

1.4.3 İmidazol sentezi

İmidazol ilk olarak 1858 yılında bilim insanı Heinrich Debus tarafından sentezlenmiş, ancak bazı imidazol ürünleri 1840'lı yıllarda tanımlanmıştı [24]. Gloksal, formaldehit ve amonyak birleşerek imidazol (eski adıyla gloksalin) oluşturdukları keşfedilmiştir. Veriminin düşük olmasına rağmen, bu yöntem hâlâ C-substitüe imidazol üretmek için kullanılmaktadır (Şekil 1.3).

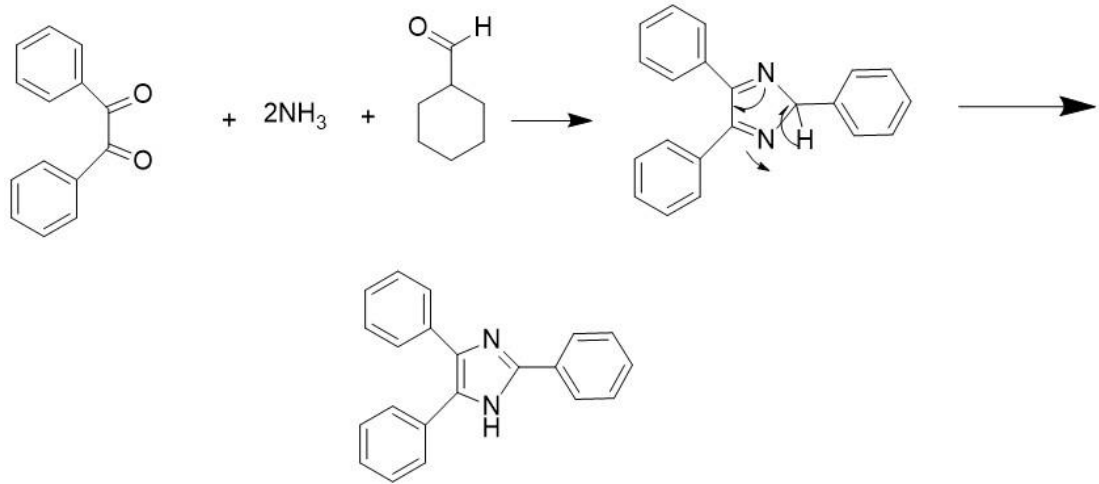


Şekil 1.3 İmidazol sentezi

Mikrodalga sentez yönteminde, reaktanlar benzil, benzaldehit ve amonyaktır; buzlu asetik asit içinde reaksiyona girerek 2,4,5-trifenilimidazol (“lofin”) elde edilir. Debus yönteminin yanı sıra, imidazol sentezi için birçok alternatif yöntem mevcuttur. Reaktanlardaki fonksiyonel grupların modifikasyonu sayesinde, bu yöntemler çoğunlukla diğer substitüe imidazoller ve imidazol türevlerinin üretiminde de kullanılabilir. Bu yaklaşımlar genellikle, imidazol halkasının oluşumu için hangi bağların ve kaç bağın kurulduğuna göre sınıflandırılır [25]. İmidazol sentezi için Radiszewski yöntemi, imidazolinlerin dehidrojenasyonu, alfa-haloketonlarla gerçekleştirilen reaksiyonlar ve Wallach yöntemi gibi çeşitli üretim yöntemleri bulunmaktadır.

1.4.3.1 Radiszewski sentezi

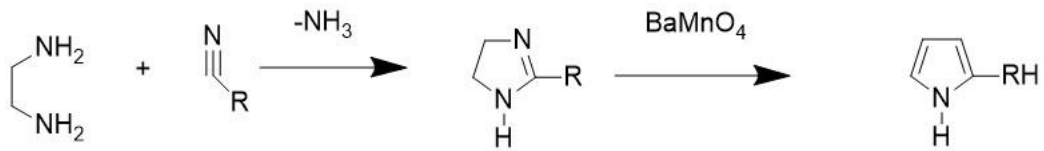
Bu yöntem, gloksal, α -keto aldehit veya α -diketon gibi bir dikarbonil bileşiğinin, amonyak varlığında bir aldehit ile reaksiyonunda imidazol sentezlenir. Örneğin, benzil, benzaldehit ve iki molekül amonyanın birlikte kullanılmasıyla bu işlem gerçekleştirilir. Amonyak yerine genellikle formamid de kullanılabilir (Şekil 1.4).



Şekil 1.4 Radiszewski yöntemi ile imidazol sentezi

1.4.3.2 İmidazolin dehidrojenasyonu

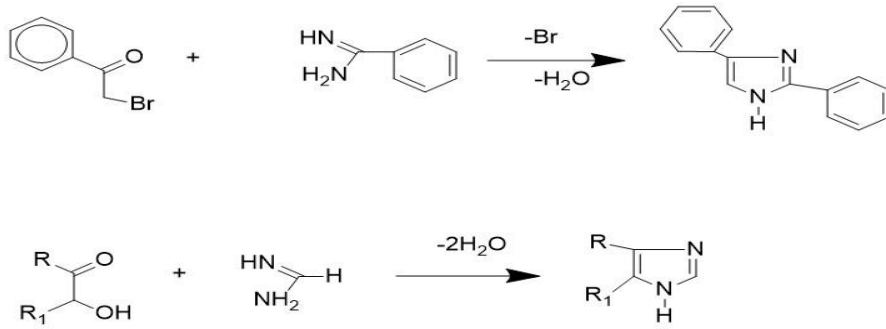
Knapp ve çalışma arkadaşları, imidazolinlerin sülfür varlığında imidazole dönüşümünde daha nazik bir bileşen olan baryum manganat kullanmışlardır. BaMnO_4 ile reaksiyona girdiklerinde, alkil nitritler ve 1,2-etandiamin türevlerinden elde edilen imidazolinler, 2-substitüe imidazol oluşumunu sağlar (Şekil 1.5).



Şekil 1.5 İmidazolin dehidrojenasyonu

1.4.3.3 Alfa-halo keton ile imidazol sentezi

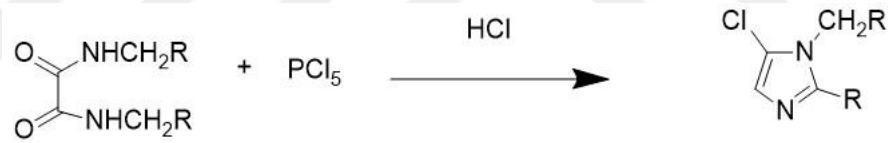
Bu yöntem, bir imidinin alfa-halo ketonlarla etkileşimini içerir. Bu yöntem, 2,4- veya 2,5-bifenil imidazol, fenasil bromür ve benzamidin sentezinde etkili bir şekilde kullanılmaya devam etmektedir. Ayrıca 2,4-difenil imidazol da elde edilir. Benzer şekilde, amidin asilozin veya alfa-halo ketonlarla etkileştiğinde de imidazol oluşur (Şekil 1.6).



Şekil 1.6 2,4-Difenil imidazolün oluşumu

1.4.3.4 Wallach sentezi ile imidazol sentezi

N,N'-dimetil okzamidin fosfor pentaklorür ile reaksiyona sokulduğunda, klor içeren bir molekül oluşur ve bu molekül, hidroiyodik asit ile indirgenerek N-metil imidazol oluşur. Benzer koşullar altında, N,N'-dietil okzamid, klorlu bir bileşiğe dönüşür ve bu bileşik indirgendikten sonra 1-etil-2-metil imidazol oluşur. Oluşan klorlu bileşik, 5-klor imidazol olarak tanımlanmıştır (Şekil 1.7).



N,N- Dimetilokzamid

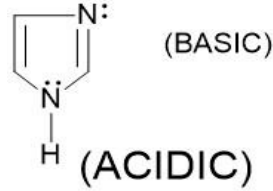
Şekil 1.7 5-Kloral imidazolün sentezi

1.4.4 İmidazolün özellikleri

1.4.4.1 Reaktivite

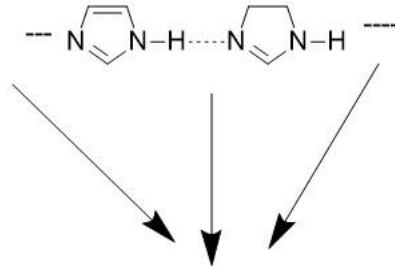
İmidazol, reaktivite açısından hem pirol hem de piridin ile benzer özellikler gösterir. Aromatik altılı sistemin (aromatic sextet) bir parçası olduğundan, elektrofilik bileşen genellikle N-3 üzerindeki eşleşmemiş elektron çiftine saldırır, ancak 'pirol' tipi azot üzerinde böyle bir etkileşim gerçekleşmez. İmidazol halkası, annüle (halka bağlı) karbonlar üzerinde elektrofilik saldırılara karşı hassastır. Ancak halka üzerinde güçlü elektron çeken gruplar (örneğin nitro grubu gibi) bulunmadığı sürece, nükleofilik yer değiştirme reaksiyonlarına katılması pek olası değildir. Böyle elektron çekici grupların

eksikliğinde, C-2 karbonu, nükleofilik saldırıya karşı en hassas noktadır. Benzimidazoller söz konusu olduğunda ise, yapıya kaynaşmış olan benzen halkası, yeterli elektron çekici etkiye sahiptir ve bu sayede C-2 konumunda nükleofilik yer değiştirme tepkimelerine uygun ortam sağlar (Şekil 1.8).



Şekil 1.8 İmidazol yapısında asidik ve bazik özelliklerin göstergeleri

İmidazol'un, etkili bir su itici madde (su itici ajan) olarak da işlev gördüğü keşfedildi. Serbest baz formunda ya da asidik formunun sulu süspansiyonu şeklinde kullanılan imidazo; ahşap, beton, polimerler ve alaşımlar gibi yüzeylere su geçirmezlik özelliği kazandırır. Bu madde, intermoleküler H-bağları (Şekil 1.9) ve molekülün doğrusal yapısı sayesinde, diğer 5 üyeli heterosiklik bileşiklere kıyasla 256°C'lik daha yüksek bir kaynama noktasına sahip renksiz bir sıvıdır.

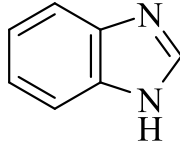


İntermoleküler Hidrojen Bağının Yapısı

Şekil 1.9 İntermoleküler hidrojen bağ yapısı

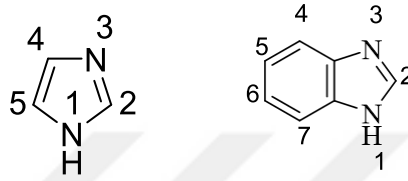
1.5 Benzimidazol Türevlerinin Yapısı, Reaktivitesi ve Uygulamaları

Benzimidazol, benzen ve imidazol halkasından oluşur. Kristalin bir bazdır. $C_7H_6N_2$ formülüne sahiptir. Benzimidazol heterosiklik aromatik organik bir bileşiktir (Şekil 1.10).



Şekil 1.10 Benzimidazol yapısı

Benzimidazol çekirdeği, benzen halkası ile imidazol halkasının kaynaşmasıyla oluşur. Benzimidazol, heterosiklik bir iskelet olup, benzen ve imidazol halkalarının 4. ve 5. pozisyonlardan kaynaşmasıyla meydana gelir (Şekil 1.11).



Şekil 1.11 İmidazol ve benzimidazolün çekirdeklerinin numaralandırılması

18.yüzyılda organik kimyanın gelişimiyle birlikte heterosiklik bileşiklerin tarihi de şekillenmeye başlamıştır. Heterosiklik kimya, organik kimyanın en geniş ve önemli alt dallarından biridir. Heterosiklik yapılar, yüksek derecede yapısal çeşitliliğe sahiptir ve biyolojik olarak aktif bileşiklerin çoğunda yer almaktadır. Gupta ve arkadaşlarına göre organik kimyadaki verilerin %65'inden fazlası heterosiklik bileşik kimyasına dayanmaktadır [26]. Literatürde histamin, prolin ve triptofan gibi birçok heterosiklik bileşik ile riboflavin, B₁₂ vitamini, E vitamini ve folik asit gibi çeşitli vitaminler ve koenzimlerin varlığı rapor edilmiştir. Günümüzde ise Pathan ve çalışma arkadaşları, heterosiklik bileşiklerin tıbbi araştırmalar ve uygulamalarda önemli bir yer tuttuğunu vurgulamıştır [27].

Klinik alanda kullanılan ilaçların büyük bir çoğunluğu, %90'ı aşkın oranla, heterosiklik çekirdek yapılarına sahiptir. Bu durum, Wang ve arkadaşlarının da çalışmasında belirttiği gibi, heterosiklik bileşiklerin farmasötik ve tıbbi kimyada merkezi bir konuma sahip olduğunu göstermektedir [28]. Azot ve kükürt içeren heterosiklik bileşiklerin geniş farmasötik etkilere sahip olduğu bilinmektedir. Azot bazlı heterosiklik yapılar, doğada yaşam için önem taşımaktadır. Elektron bakımından zengin yapısal çeşitlilikleri sayesinde birçok tıbbi hedefe bağlanabilme yeteneğine sahiptirler ve bu nedenle biyoloji ve kimya alanında geniş kapsamlı olarak incelenmektedirler. Sentetik azot içeren heterosiklik bileşikler, farmasötik, tarımsal ve endüstriyel alanlardaki geniş kullanım potansiyelleri sayesinde büyük ilgi

görmektedir. Bu bileşikler arasında benzimidazol, birçok klinik ilacın temel yapı taşı olarak dikkat çekmektedir. Yapısal benzerliği nedeniyle, benzimidazol ve pürin bazı nükleik asitler birbirinin izosterleri olarak kabul edilmektedir. Benzimidazol, geniş bir farmasötik aktivite yelpazesi gösterdiği için farmasötik araştırmalarda önemli bir yapı birimi olarak öne sürülmüş ve bu nedenle türevlerinin sentezi organik ve medikal kimyacıların ilgi alanı haline gelmiştir [29-31]. Benzimidazolün farmasötik profili ilk kez 1944 yılında Woolley'in benzimidazolün pürinler gibi davranarak bazı biyolojik tepkiler oluşturabileceğini öne sürmesiyle dikkat çekmiştir [32]. Bunun yanı sıra, benzimidazol tarım, sentetik organik kimya, polimer kimyası, koordinasyon kimyası ve malzeme bilimi gibi birçok alanda geniş bir kullanım alanına sahiptir. Dolayısıyla, heterosiklik bileşikler yalnızca farmasötik açıdan değil, aynı zamanda endüstriyel olarak da büyük öneme sahiptir.

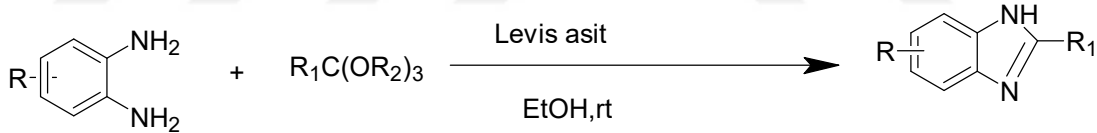
1.5.1 Benzimidazol ve türevlerinin çevre dostu üretim yöntemleri

Benzimidazol ve türevlerinin sentezsel önemi ile sergiledikleri geniş biyolojik aktiviteler göz önünde bulundurulduğunda, bu bileşiklerin kütüphanelerinin oluşturulması için önemli bir çaba sarf edilmiştir. 1990'ların başlarında, flor, propen, tetrahidrokinolin ve siklize molekül gibi gruplarla türevlendirilmiş birçok benzimidazol türevi sentezlenmiş ve bu bileşikler, yüksek stabilite ve iyi biyolojik aktivite özellikleriyle elde edilmiştir [33-34]. Örneğin, omeprazol gibi Elektron verici gruplar içeren sentetik benzimidazol türevlerinin, etkili antiülser ilaçları olarak kullanılabileceği kanıtlanmıştır [35-36]. Öte yandan, diğer benzimidazol türevleri iskemik-reperfüzyon hasarı ve hipertansiyon gibi hastalıkların tedavisinde iyileştirici etkiler göstermiştir [37]. Literatürde bildirilen ilk sentez yöntemleri, o-fenilendiaminin, karboksilik asitler veya bunların türevleri ile reaksiyona girerek benzimidazol türevlerin imeydana getirdiğini göstermiştir [38-39]. o-fenilenediaminin monoasillit türevleri, başlangıç bileşiklerinin erime noktasının üzerinde bir sıcaklıkta, oksidasyonu engellemek amacıyla azot gazı atmosferinde, ilgili benzimidazol bileşiklerine dönüştürülür [40]. Daha sonra, sentez yöntemlerinde karboksilik asitler yerine aldehitler kullanılarak 2-substitüe ve 1,2-substitüe benzimidazol türevleri elde edilmiştir. Ancak bu sentez yöntemlerinin uzun reaksiyon süreleri, zorlu işlem koşulları ve toksik çözücülerin kullanımı gibi çeşitli dezavantajlar vardır [41-42]. Buna ek olarak, atık üretimi, geri kazanılamayan ve verimsiz yeşil ve seçici katalizörlerin sıkça kullanılması söz konusudur. Zehirli çözücülerin kullanılması ve

yüksek miktarda sanayi atığı oluşumu, çevre ve insan sağlığı üzerinde ciddi tehditler oluşturmaktadır. Son dönemde, yeşil kimya ilkeleri, çevresel çözümler kullanımını teşvik ederek, ilaç endüstrisi üzerinde etkili olmuştur [43-44]. Ayrıca Seçici reaksiyon yöntemleri ve yeniden kullanılabilir reaktifler aracılığıyla atık üretiminin azaltıldığı görülmüştür, akademik çevreler ve sanayi dünyasını, alternatif sentez yöntemlerinin geliştirilmesi yönünde önemli çabalar göstermeye teşvik ettiği görülüyor [45-46]

1.5.2 Benzimidazol sentezinde katalizör kullanımı

Potansiyel ilaç moleküllerinin elde edilmesine yönelik yenilikçi sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, önemli bir araştırma alanı haline gelirken, benzimidazol sentezi için daha uygun ve pratik yöntemlerin araştırılması hâlâ aktif bir konu olmaktadır. Ayrıca, katalizör kullanımı giderek daha büyük bir önem kazanmaktadır. Lewis asitlerinin, farklı dönüşümlerde etkili katalizörler olarak kullanımı, benzimidazol türevlerinin sentezi için daha yeşil bir alternatif yöntem sunduğunu ortaya koymuştur. O-fenilenediaminler ve ortoesterler kullanılarak oda sıcaklığında yapılan benzimidazol türevlerinin basit sentezi (Şekil 1.12), bu bileşiklerin elde edilmesinde ilk örneklerden biridir [47].

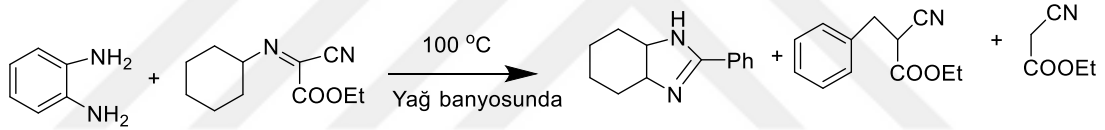


Şekil 1.12 Katalizör olarak lewis asitleri ile etanol içinde benzimidazol sentezi

(R=H, Me, Cl, NO₂) (R₁= H, Me, Et, CH₃(CH₂)₃) (R₂= Me, Et)

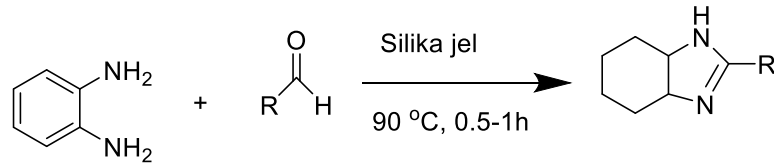
HFCl₄, SnCl₄.5H₂O, ZrOCl₂.8H₂O ve TiCl₄ gibi diğer metal tuzları, yüksek verimli katalizörler olarak reaksiyonda önemli ölçüde etkinlik göstermelerine rağmen ZnCl₂, Zn(ClO₄)₂, NiCl₂.6H₂O, CoCl₂.6H₂O, LiCl, LiBr.H₂O, Ti(SO₄)₂, SiCl₄, BF₃.Et₂O, BCl₃, Zr(SO₄)₂.4H₂O gibi diğer metal tuzları ya düşük katalitik aktivite gösterdiği ya da reaksiyonu hiç katalize etmediği görülmüştür. Bunun yanında Katalizör kullanılmadan gerçekleştirilen reaksiyonda ise ürün oluşumu gözlemlenmemiştir. Özellikle ZrCl₄'ün (%10 molar oranında), susuz etanol (EtOH) ortamında, oda sıcaklığında gösterdiği yüksek etkinlik dikkat çekici olmuştur. Bu koşullarda reaksiyon hızlı ve yüksek verimle tamamlanmıştır. CuI/L-proline [48], TMS [49], amberlite IR-120 [50], SiO₂/ZnCl₂ [51], Dowex-50 W [52], SDS micelles [53], silika sülfürik asit [54], FePO₄ [55], CAN [56], Cu(NO₃)₂.3H₂O [57], ve FeCl₃/Al₂O₃ [58]

gibi katalizörler kullanılmış, ancak çoğu durumda, reaksiyon N-1 substitüsyonu açısından düşük seçicilik göstererek, 1,2-disubstitüe ve 2-substitüe benzimidazol karışımlarının oluşmasına neden olmuştur. Ayrıca, mevcut yöntemlerin en önemli dezavantajları arasında pahalı reaktiflerin kullanımı, uzun reaksiyon süreleri ve tehlikeli organik çözücülerin kullanımı bulunmaktadır. Bu konuda, substitüe benzimidazoller, o-fenilenediamin ve etil-a-siyanosinamat kullanılarak transfer-hidrojasyon süreciyle sentezlenmiştir. Kappo ve arkadaşları, in situ üretilen benzimidazolinler ile aktive edilmiş olefinler üzerinde metal-free ve son derece verimli bir transfer-hidrojasyon süreci önerdiler. Reaksiyonu, çözücü ve katalizör kullanılmadan gerçekleştirdiler. Etil-a-siyano sinamat ile o-Fenilendiamin, eş mol oranında 100°C'de reaksiyona konuldu ve başlangıç materyali, üç yeni bileşiğin oluşumu sırasında tamamen tükendiği görüldü. En polar bileşik çöktürme yöntemiyle izole edilirken, diğer bileşikler saflaştırılarak ilgili benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Şekil 1.13) [59].



Şekil 1.13 Elektronca zayıflamış olefinlerin transfer-hidrojasyonu ile benzimidazol elde edilmesi

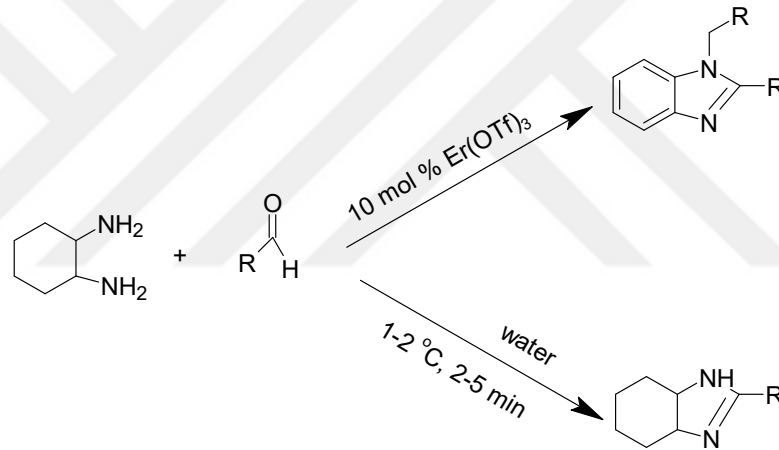
Benzimidazol türevlerinin sentezi, arilaldehitler veya arilmethylene-malononitriller kullanılarak, çözücü ve katalizörsüz koşullarda gerçekleştirilmiştir. Başlangıç malzemelerinin emilmesi için silika jel kullanılmıştır [60]. Reaksiyon, aralıklı öğütme yöntemiyle veya mikrodalga destekli teknikle gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.14).



Şekil 1.14 Silika destekli benzimidazol türevlerinin sentezi

Lantanid triflatları, benzimidazol türevlerinin katalitik sentezinde Lewis asidi katalizörleri olarak son derece başarılı bir şekilde uygulanmıştır. Zn(OTf)₂, yeni benzimidazol ile bağlı triazol türevlerinin sentezinde kullanılmak üzere tercih edilmiştir [61]. Benzimidazoller yanı sıra triazoller de çeşitli biyolojik aktiviteler

sergileyerek, farmasötik ve tarım kimyasalları olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Benzimidazol ve 1,2,3-triazollerinin biyolojik önemi göz önüne alındığında, bu iki yapı grubunun birleşik etkisini araştırmak faydalı kabul edilmiştir. Bu sebeple, benzimidazol ve 1,2,3-triazol farmakoforlarını tek bir molekülde birleştiren yeni kimyasal bileşiklerin sentezi hedeflenmiştir. Reaksiyon, 2-(4-azidofenil)-1H-benzo[d]imidazol ile çeşitli terminal alkün'lerin n-BuOH/H₂O ortamında, sodyum askorbat ve Zn(OTf)₂ kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Er(OTf)₃'ün ticari olarak temin edilebilen ve kolayca geri dönüştürülebilen bir katalizör olarak kullanımı ile 1,2-disüstitüe benzimidazol türevlerinin sentezini desteklemiştir [62]. Ayrıca, 2-süstitüe benzimidazoller, sulu ortamda 1-2 °C veya 80 °C'de (elektronce yetersiz aldehytler için) yüksek verim ve kısa reaksiyon sürelerinde seçici olarak elde edilmiştir (Şekil 1.15).



Şekil 1.15 Katalizör olarak levis asitleri ile etanol içinde benzimidazol sentezi

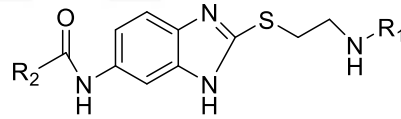
1.5.3 Benzimidazol bazlı bileşiklerin farmakolojik önemi

1.5.3.1 Antikanser aktivite

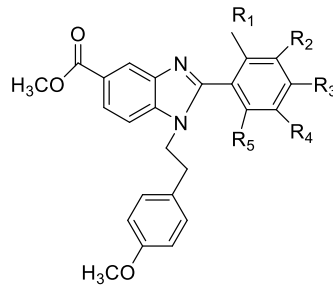
Son yıllarda yapılan çalışmalar, benzimidazol çekirdeği taşıyan bileşiklerin çeşitli yapısal modifikasyonlarla çok yönlü biyolojik aktivitelere sahip olabileceğini göstermektedir. Yang ve arkadaşları, düşük çözünürlük sorunu gösteren öncü bir benzimidazol türevini, 2-konumuna N-metilpiperazin grubu ekleyerek optimize etmiş (Şekil 1.16). Ve bu modifikasyon sonucunda bileşiğin in vitro antikanser etkiler gösterdiğini raporlamıştır [63]. Raghavan ve ekibi ise 1-(4-metoksifenetil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit türevlerini sentezlemiş (Şekil 1.17). Ve bu bileşiklerden birinin, mikromolar konsantrasyonda lösemik hücrelerde yüksek oranda

hücre ölümüne yol açtığını ortaya koymuştur [64]. Benzer şekilde, Omar ve arkadaşları benzimidazol-pirol ve tetrasiklin konjugatlarını içeren yeni bileşikler sentezleyerek (Şekil 1.18) Bu moleküllerin A549(humansal akciğer adenokarsinomu) akciğer ve MCF-7 meme kanseri hücre hatlarında, standart ajanlardan daha güçlü antikanser aktiviteye sahip olduğunu göstermiştir [65].

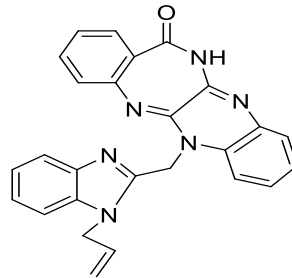
Karthikeyan ve çalışma arkadaşları, meme kanseri tedavisi potansiyeli taşıyan 2-(fenil)-3H-benzo[d]imidazol-5-karboksilik asit ve onun metil ester türevlerini geliştirmiştir (Şekil1.19) [66]. Yoon ve ekibi ise, sirtuin ailesine ait SIRT1 ve SIRT2 enzimlerini inhibe eden, dolayısıyla antitümör etkiler sergileyen yeni benzimidazol türevlerini tanımlamıştır (Şekil1.20) [67]. El-Nassan ve grubunun sentezlediği 1,2,3,4-tetrahidro [1,2,4]triazino[4,5-a]benzimidazol (Şekil1.21) yapısındaki aril ve heteroaril türevlerinin, MCF-7 hücre hattında kayda değer antitümör aktivite gösterdiği bildirilmiştir [68]. Ayrıca Singh ve Tandon tarafından geliştirilen 2-aril substitüe 2-bis-1H-benzimidazol (Şekil 1.22) türevlerinin topoizomerez-I enzimini inhibe ettiği gösterilmiş ve bu bileşiklerin, yeni nesil ilaç adaylarının geliştirilmesinde umut verici yapılar sunduğu vurgulanmıştır [69, 70].



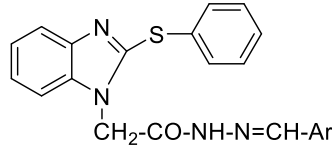
Şekil 1.16 Benzimidazol türevini, 2-konumuna N-metilpiperazin grubu eklenerek optimizasyonu



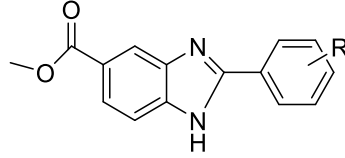
Şekil 1.17 1-(4-metoksifenetil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit



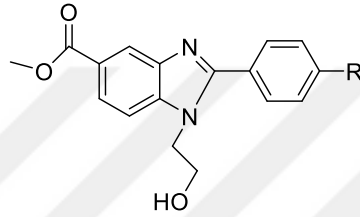
Şekil 1.18 Benzimidazol-pirol ve tetrasiklin konjugatlarını içeren yeni bileşikler



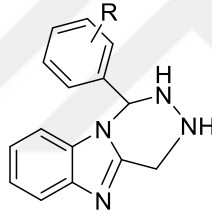
Şekil 1.19 2-(fenil)-3H-benzo[d]imidazol-5-karboksilik asit



Şekil 1.20 Antitümör etkiler sergileyen yeni benzimidazol



Şekil 1.21 1,2,3,4-tetrahidro[1,2,4]triazino[4,5-a]benzimidazol

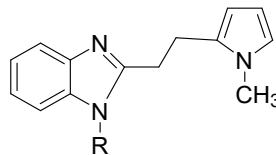


Şekil 1. 22 Geliştirilen 2-aril substitüe 2-bis-1H-benzimidazol

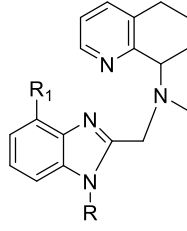
1.5.3.2 Antiviral aktivite

Benzimidazol ve türevleri, farklı virüs partikülleriyle etkileşime girerek antiviral etkinlik sergilemektedir. Bu virüsler arasında insan sitomegalovirüsü (HCMV), insan herpes simpleks virüsü (HSV-1), insan immün yetmezlik virüsü (HIV), ve hepatit B ile C virüsleri (HBV ve HCV) bulunmaktadır. Luo ve arkadaşları'nın gerçekleştirdiği bir çalışmada, yeni benzimidazol türevlerinin hepatit B virüsü (HBV) üzerindeki etkileri incelenmiştir (Şekil 1.23). Bu araştırma, HepG2.2.15 hücre hattı üzerinde yapılan testlerde, benzimidazol türevlerinin HBV'nin replikasyonunu baskıladığını ve potansiyel bir tedavi alternatifi sunabileceğini ortaya koymuştur [71]. Bu bulgu, benzimidazol türevlerinin antiviral etkilerinin, özellikle hepatit gibi virüs kaynaklı hastalıkların tedavisinde önemli bir tedavi seçeneği olabileceğini göstermektedir. Bu tür çalışmalar, benzimidazol türevlerinin, virüslerin çoğalmasını engelleme potansiyeli sayesinde yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine olanak sağlayabilir.

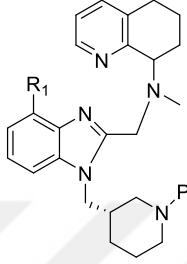
Gudmundsson ve arkadaşları, alkil ve siklik alkil amin grupları ile sübstitüe edilmiş olan ve N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinamin türevlerini keşfetmişlerdir (Şekil 1.24). Bu bileşikler, CXCR4 antagonistleri olarak anti-HIV-1 etkinliği açısından taranmış ve test edilmiştir. Yapılan taramalar, bu bileşiklerin HIV-1'e karşı etkili olabileceğini ve CXCR4 reseptörünü hedefleyerek HIV enfeksiyonunun engellenmesinde potansiyel bir yol sunabileceğini ortaya koymuştur [72]. Miller ve arkadaşları, siklik alkil amin yan zincirleri taşıyan stereokimyasal olarak tanımlanmış N-sübstitüe benzimidazol bileşiklerini sentezlemişler (Şekil 1.25). Bu bileşikler ve SAR analogları, CXCR4 antagonistleri olarak anti-HIV ajanları olarak etkinlik gösterdiği saptanmıştır. Araştırmalar, bu bileşiklerin HIV tedavisinde potansiyel bir seçenek sunabileceğini ve CXCR4 reseptörünü hedef alarak HIV'in yayılmasını engellemeye yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur [73]. Beaulieu ve arkadaşları, benzimidazol bazlı birkaç allosterik inhibitör keşfetmişlerdir (Şekil 1.26). Bu bileşikler, HCV NS5B polimerazının parmak cephesi I bölgesine bağlanarak HCV NS5B'yi inhibe etmektedir. Yapılan bu çalışma, benzimidazol türevlerinin hepatit C virüsü tedavisinde potansiyel bir yaklaşım sunduğunu ortaya koymaktadır [74]. Wubulikasimu ve arkadaşları, oksadiazol, tiyadiazol ve triazol gibi heterosiklik halkalar taşıyan bir dizi benzimidazol türevini incelemişlerdir (Şekil 1.27). Bu bileşiklerin, Coxsackievirus B₃ ve B₆'ya karşı inhibisyon etkinlikleri Vero hücre hattında test edilmiştir. Çalışma, bu benzimidazol türevlerinin söz konusu virüsler üzerinde potansiyel bir antiviral etki gösterdiğini ortaya koymuştur [75]. Monforte ve arkadaşları, N-1-aril-benzimidazol 2-substitüe analoglarını rapor ettiler (Şekil 1.28). Bu bileşiklerin, HIV-1 nonnükleozid ters transkriptaz inhibitörleri (NNRTI) olarak HIV-1 üzerinde inhibisyon etkisi gösterdiği belirtilmiştir. Bu bulgu, benzimidazol türevlerinin HIV tedavisinde potansiyel bir tedavi seçeneği sunduğunu göstermektedir [76].



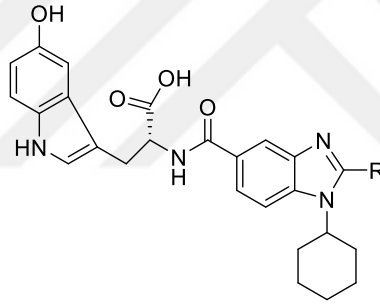
Şekil 1.23 Luo ve arkadaşları yeni benzimidazolun hepatit B üzerine etkisi



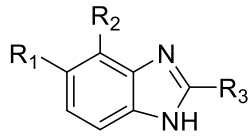
Şekil 1.24 N-(1H-benzimidazol-2-ilmetil)-5,6,7,8-tetrahidrokinolin-8-amin



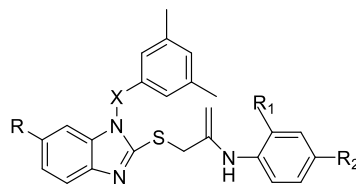
Şekil 1.25 N-süstitüe benzimidazol bileşikleri



Şekil 1.26 Benzimidazol bazlı allosterik inhibitör



Şekil.1.27 Ksadiazol, tiyadiazol ve triazol gibi heterosiklik halkalar taşıyan bir dizi benzimidazol türevi



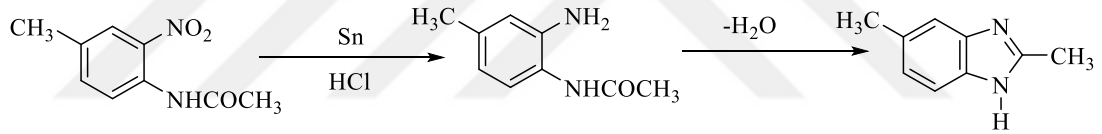
Şekil 1.28 N-1-aryl-benzimidazol 2-substitüe analoglar

2. ÖNCEKİ ÇALIŞMALAR

Literatürde, benzimidazol sentezi için çok sayıda yöntem rapor edilmiş olup, bu yöntemlerin çoğu, fenilendiamin ve türevlerinin karboksilik asitler veya aldehitler ile kondenzasyon reaksiyonlarına dayanmaktadır.

2.1 Benzimidazollerin Sentezi

Benzimidazol türevlerinin çeşitli katalizörlü sentez yöntemleri literatürde bilinmektedir. Örneğin, o-fenilendiamin ile orto esterlerin, çeşitli Lewis asidi katalizörleri eşliğinde kondenzasyonu iyi bilinen bir yöntemdir. Bu amaçla kullanılan katalizörler arasında $ZrCl_4$, $SnCl_4$, $TiCl_4$, $ZrOCl_2 \cdot 9H_2O$ ve $HFCl_4$ gibi bileşikler yer almaktadır. İlk benzimidazol bileşiği, Hoebrecke tarafından sentezlenmiş olup, bu keşif önemli bir adım olmuştur [77]. Hoebrecke, 2-nitro-4-metilasetanilid bileşiğini indirgedikten sonra dehidrojenasyon ile 2,5-dimetilbenzimidazolü elde etti (Şekil 2.1).



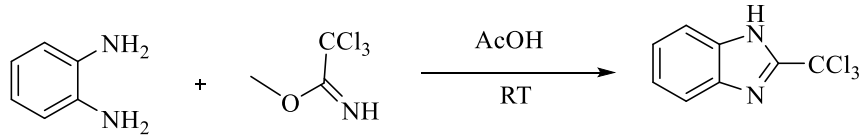
Şekil 2.1 2-Nitro-4-metilasetanilid bileşiğinin indirgenmesi

Benzimidazol sentezinde en yaygın kullanılan yöntem, Phillips yöntemi (şekil 2.2) olarak bilinir [78]. Bu yöntem, o-diaminobenzenlerin karboksilik asitler veya türevleri ile konsantre hidroklorik asit varlığında ısıtılarak kondenzasyonuna dayanır. En yaygın kullanılan klasik yöntem stratejisidir.



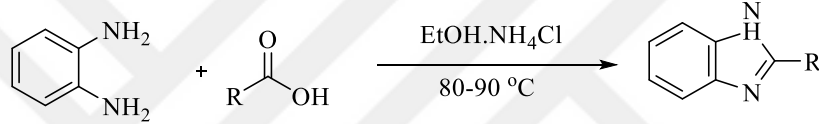
Şekil 2.2 Klasik phillips yöntemi

Hollan ve arkadaşları, uygun imidat esterinin (örneğin trikloroasetamidat) o-fenilendiamin veya tuzu ile oda sıcaklığında tepkimeye girmesiyle 2-triklorometil benzimidazol oluştuğunu yayınladılar (Şekil 2.3).



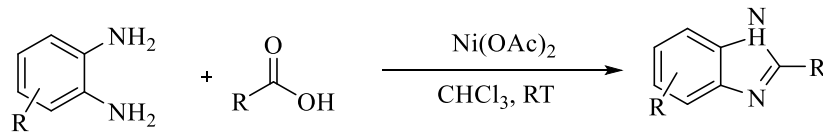
Şekil 2.3 2-triklorometil benzimidazol

Bu bileşik, 2-karboksilik benzimidazol türevleri için önemli bir öncül olarak kabul edilmektedir [79]. Rithe ve arkadaşları, çeşitli 2-substitüe benzimidazol türevlerini, tek kapta (one-pot) gerçekleştirilen bir reaksiyonla, orta ila iyi verimler arasında elde ettiklerini bildirdiler. Bu yöntem, o-fenilendiamin (0.01 mol) ile farklı aromatik asitlerin (0.01 mol), katalizör olarak amonyum klorür varlığında 80–90 °C sıcaklıkta kondenzasyonu esasına dayanmaktadır (Şekil 2.4). Bu reaksiyon yöntemi, çevre dostu ve ekonomik olarak uygulanabilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır[80].



Şekil 2.4 2-substitüe benzimidazol türevleri

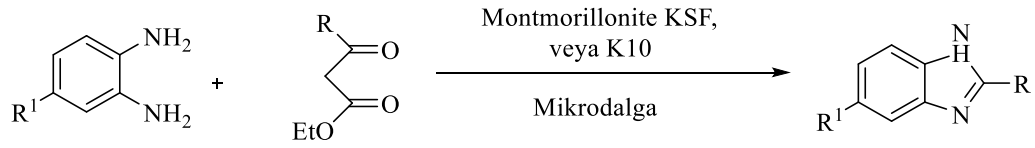
Vishvanath ve arkadaşları, benzimidazol türevlerinin sentezinde, nikel asetatın etkili bir katalizör olarak kullanıldığını rapor ettiler [81]. Bu yöntemde, benzaldehit (1mmol) ve o-fenilendiamin (1 mmol) karışımı, nikel asetat (0,1 mmol) varlığında, kloroform (CHCl₃) içinde oda sıcaklığında manyetik karıştırıcı ile karıştırılarak yapılmıştır (Şekil 2.5).



Şekil 2.5 Vishvanath benzimidazol sentezi

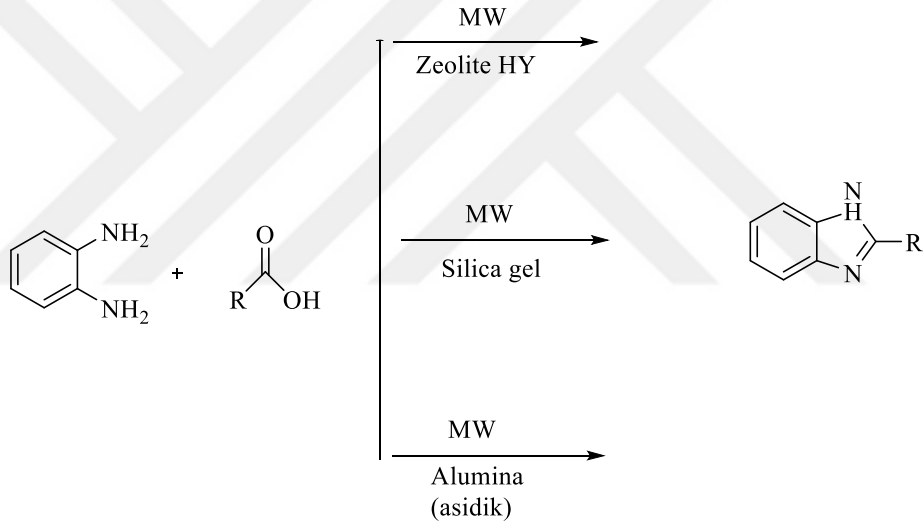
2.1.1 Mikrodalga İle Benzimidazol Sentezi

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 kullanılarak benzimidazollerin ev tipi mikrodalga fırınlarda, kuru ortamda katı mineral destekler üzerinde sentezledikleri rapor edilmiştir (Şekil 2.6) [82].



Şekil 2.6 Bougrin ve Soufaoui Sentezi

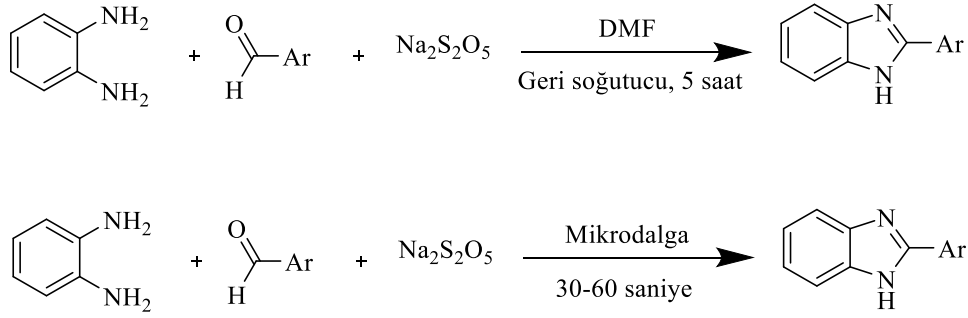
Saberi, yakın zamanda mikrodalga ışıınımlı altında ve çözücüsüz koşullarda gerçekleştirilen 2-benzimidazollerin sentez yöntemini rapor ettiler (Şekil2.7). Bu yöntem, alümina, silika jel ve zeolit HY gibi katı asit katalizörleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şema da gösterildiği üzere, o-fenilendiamin (2 mmol) ile aromatik, alifatik ve heterosiklik karboksilik asitler (2 mmol) ve 50 mg alümina, silika jel veya zeolit, havanda iyice karıştırılmıştır. Elde edilen reaksiyon karışımı, ev tipi bir mikrodalga fırında, 160–560 W güçte ve 5–9 dakika süreyle ışıınlanmıştır [83].



Şekil 2.7 Mikrodalga tabanlı 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

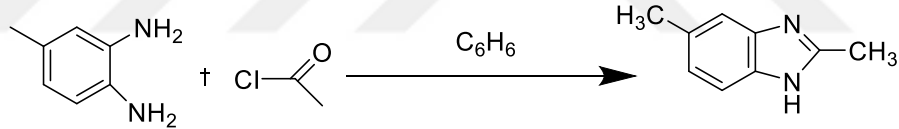
saniye olacak şekilde çözücüsüz olarak sentezlemişlerdir (Şekil2.8) [84].



Şekil 2.8 Navarrete-Va'zquez vd. sentezi

2.1.2 Asit Klorür İle Benzimidazol Sentezi

Asit klörürlerinin o-fenilendiaminler üzerindeki etkisi, deneysel koşullara bağlı olarak benzimidazoller veya monoasilatlanmış ya da diasilatlanmış o-fenilendiaminler ile sonuçlanır. Asetil klorür ile 3,4-diaminotoluene benzol çözeltisinde yapılan reaksiyon, soğutma yapılmadan gerçekleştirilirse 2,5 (veya 2,6)-dimetilbenzimidazol verir (Şekil 2.9), ancak reaksiyon soğutulursa diasetil-o-fenilendiamin elde edilir.



Şekil 2.9 Asit klörürlerinden benzimidazol sentezi

o-Fenilendiaminler ve asit klörürleri arasındaki çoğu reaksiyon, Aroil klörürleri ile yapılmıştır. Reaksiyonlar genellikle bileşenlerin yaklaşık 200–220°C'de ısıtılarak, geri soğutucu altında veya piridin veya benzer bir bazik madde varlığında buhar banyosunda ısıtarak gerçekleştirilmiştir.

3. MALZEME VE YÖNTEM

3.1 Malzeme

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

3.1.1 Kullanılan Kimyasallar

- 1) Mandelik Asit ($C_8H_8O_3$)
- 2) (*S*)-(+)-Mandelik Asit %98
- 3) (*R*)-(-)-Mandelik Asit %98
- 4) o-Fenilendiamin($C_6H_8N_2$)
- 5) Hidroklorik Asit (HCl)
- 6) Saf su (H_2O)
- 7) Etil alkol (C_2H_5OH)
- 8) Etil asetat
- 9) Hidroklorik Asit (HCl)
- 10) 4-kloro-o-fenilendiamin
- 11) 4-Bromo-1,2-diaminobenzen ($C_6H_7BrN_2$)
- 12) (*R*)-(-)- α -Metilfenilamin ($C_8H_{11}N$)
- 13) Tetrahidrofuran (THF)

3.1.2 Kullanılan laboratuvar malzemeleri ve cihazlar

- 1) Geri Soğutucu Aparatı
- 2) Isıtıcı
- 3) Hassas Terazî
- 4) Ayırma Hunisi
- 5) Evaporatör
- 6) 1H NMR (BRUKER AV400 NMR)
- 7) Erime noktası cihazı (GALLENKAMP)
- 8) Otomatik pipet
- 9) FT-IR Cihazı (AGILENT)

10) Mikrodalga Cihazı (The START labstation Mileston labstation for microwave enhanced chemistry)

11) UV-vis titrasyon çalışmaları CARY 100 BİO UV-vis

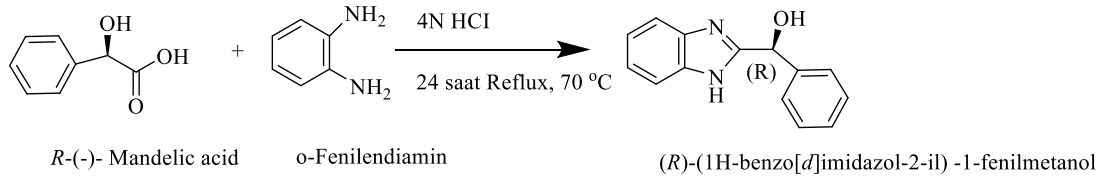
3.2 Yöntem

3.2.1 Klasik olarak (*R*)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) -1-fenilmetanol sentezi

50 ml'lik bir balona (0,5g; 3,28 mmol) (*R*)-(-)-mandelik asit ve (0,36g; 3,33 mmol) o-fenilendiamin konuldu. Üzerine çözücü olarak 4N 8,36 ml HCl ilave edildi. Daha sonra içerisine magnet atılarak geri soğutucuda 70 °C de 24 saat boyunca reflux edildi (Şekil 3.1). Reaksiyon ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Çöken kısım nuçe hunisi ile filtre edildi. Elde edilen katı % 20 Na₂CO₃ çözeltisi ile bir gece manyetik karıştırıcıya bırakıldı ve nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzöldü ve ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi.



Şekil 3.1 (*R*)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il) -1-fenilmetanol



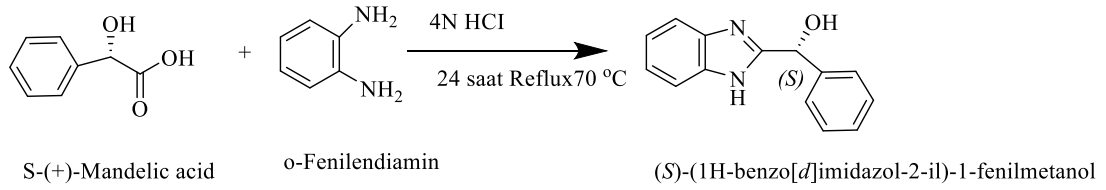
Şekil 3.2 klasik yöntemle (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2il)-1-fenilmetanol sentezi

3.2.2 Klasik olarak (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi

(0,5 g; 3,28 mmol) (S)-(+)-mandelik asit ve (0,36 g; 3,33 mmol) o-fenilendiamin tartıldı, 50 ml’lik bir balona konuldu. Üzerine çözücü olarak 4N 8,36 ml HCl konuldu. Daha sonra içerisine magnet atılarak geri soğutucuda 70 °C de 24 saat boyunca reflux edildi. Reaksiyon ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Çöken kısım nuçe hunisi ile filtre edildi. Elde edilen katı % 20 Na₂CO₃ çözeltisi ile bir gece manyetik karıştırıcıya bırakıldı ve nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü. Ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.3). Reaksiyon sentezi aşağıdaki gibidir (Şekil 3.4).



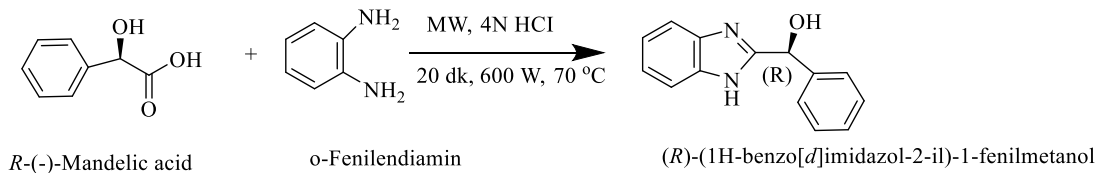
Şekil 3.3 Kristallendirilen ürün



Şekil 3.4 Klasik olarak (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi

3.2.3 Mikrodalga yöntem ile (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi

En iyi verim için bu reaksiyon farklı mikrodalga koşullarında denendi ve optimum koşullar saptandı (20 dk, 600 w, 70 °C). (0,5 g; 3,28mmol) (R)-(-)-mandelik asit ve (0,36 g; 3,33 mmol) o-fenilendiamin, çözücü olarak 4 N HCl eklenerek mikrodalga reaksiyon kabına alındı. Karışım, mikrodalga reaktörüne yerleştirilerek 600 watt güçte, 70 °C sıcaklıkta, 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyon süresince sıcaklık ve basınç kontrol altında tutuldu. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra, reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Elde edilen katı, %20'lik Na₂CO₃ ile bir gece karıştırılarak nötralleştirme işlemi yapıldı. Ürün Vakum altında süzüldü. Ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.5).

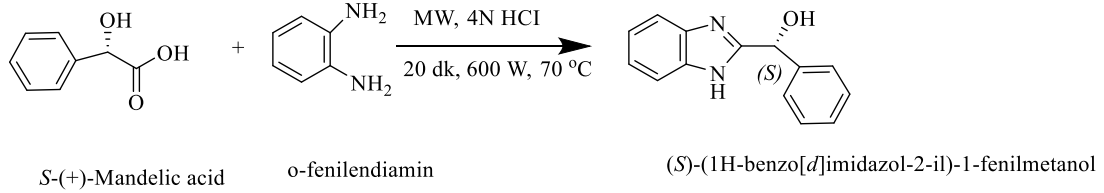


Şekil 3.5 Mikrodalga yöntem ile (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi

3.2.4 Mikrodalga yöntem ile (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi

En iyi verim için bu reaksiyon farklı mikrodalga koşullarında denendi ve optimum koşullar saptandı. (20 dk, 600 w, 70 °C) (0,5 g; 3,28 mmol) (S)-(+)-mandelik asit ve (0,36 g; 3,33 mmol) o-fenilendiamin, çözücü olarak 4 N HCl eklenerek mikrodalga reaksiyon kabına alındı. Karışım, mikrodalga reaktörüne yerleştirilerek 600 watt güçte, 70 °C sıcaklıkta, 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyon

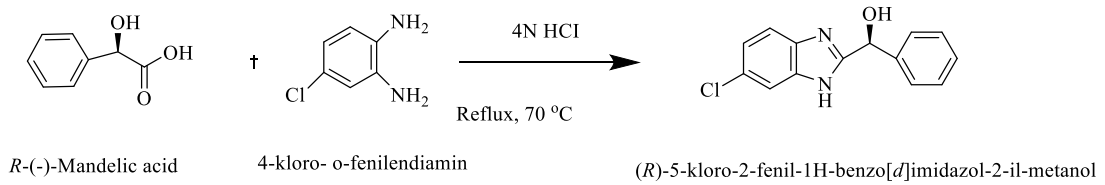
süresince sıcaklık ve basınç kontrol altında tutuldu. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra, reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Elde edilen katı, %20'lik Na₂CO₃ ile bir gece karıştırılarak nötralleştirme işlemi yapıldı. Ürün Vakum altında süzüldü. Ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.6).



Şekil 3.6 Mikrodalga yöntem ile (*S*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi

3.2.5 Klasik yöntem ile (*R*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol sentezi

(0,5 g; 3,28 mmol) (*R*)-(-)-mandelik asit ve (0,47 g; 3,296 mmol) 4-kloro-o-fenilendiamin tartıldı, 50 ml'lik bir balona konuldu. Üzerine çözücü olarak 4N 8,36 ml HCl ilave edild. Daha sonra içerisine magnet atılarak geri soğutucuda 70 °C de 24 saat boyunca reflux edildi. Reaksiyon ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Çöken kısım nuçe hunisi ile filtre edildi. Elde edilen katı % 20 Na₂CO₃ çözeltisi ile bir gece manyetik karıştırıcıya bırakıldı ve nötralleştirme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü. Ve ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.7).

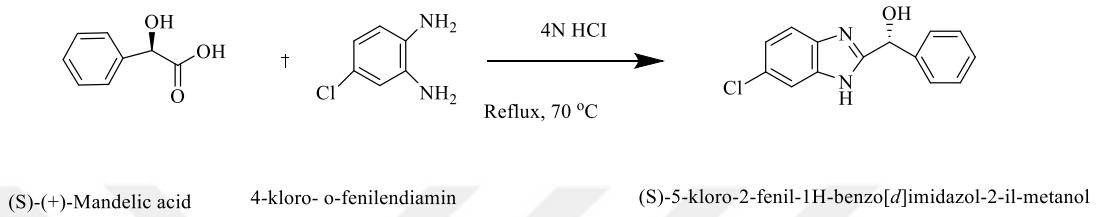


Şekil 3.7 Klasik yöntem ile (*R*)-5-kloro-2-fenil -1H-benzo[*d*]imidazol-2-il metanol sentezi

3.2.6 Klasik yöntem ile (*S*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol sentezi

(0,5 g; 3,28 mmol) (*S*)-(+)-mandelik asit ve (0,47 g; 3,296 mmol) 4-kloro-o-fenilendiamin tartıldı, 50 ml'lik bir balona konuldu. Üzerine çözücü olarak 4N 8,36

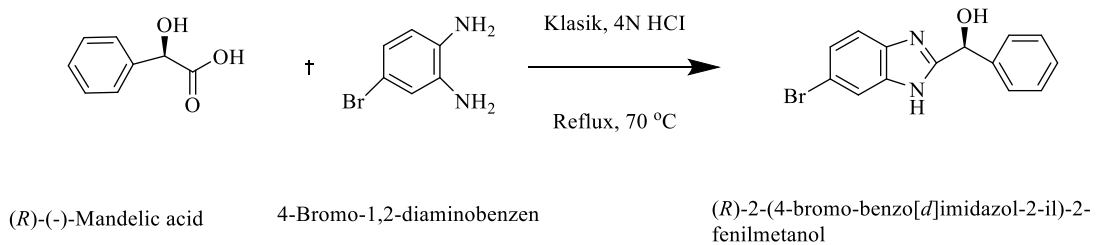
ml HCl ilave edildi. Daha sonra içerisine magnet atılarak geri soğutucuda 70 °C de 24 saat boyunca reflux edildi. Reaksiyon ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Çöken kısım nüce hunisi ile filtre edildi. Elde edilen katı % 20 Na₂CO₃ çözeltisi ile bir gece manyetik karıştırıcıya bırakıldı ve nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü ve ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.8).



Şekil 3.8 Klasik yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol sentezi

3.2.7 Klasik yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol sentezi

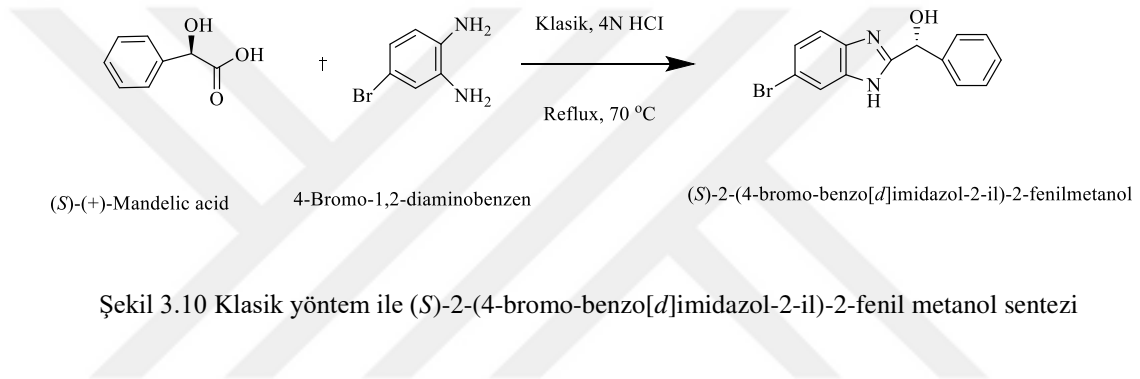
(0,5 g; 3,28 mmol) (R)-(-)- mandelik asit ve (0,62 g 3,31 mmol) 4-Bromo-1,2-diaminobenzen tartıldı. 50 ml'lik bir balona konuldu. Üzerine çözücü olarak 4N 7,5 ml HCl ilave edildi. Daha sonra içerisine magnet atılarak geri soğutucuda 70 °C de 24 saat boyunca reflux edildi. Reaksiyon ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Çöken kısım nüce hunisi ile filtre edildi. Elde edilen katı % 20 Na₂CO₃ çözeltisi ile bir gece manyetik karıştırıcıya bırakıldı ve nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü ve ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.9).



Şekil 3.9 Klasik yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol sentezi

3.2.8 Klasik yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol sentezi

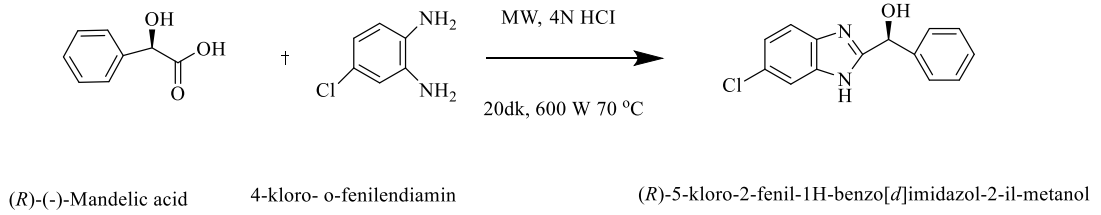
(0,5 g; 3,28 mmol) (S)-(+)- mandelik asit ve (0,62 g; 3,31 mmol) 4-Bromo-1,2-diaminobenzen tartıldı. 50 ml'lik bir balona alındı. Üzerine çözücü olarak 4N 7,5 ml HCl ilave edildi. Daha sonra içerisine magnet atılarak geri soğutucuda 70 °C de 24 saat boyunca reflux edildi. Reaksiyon ortamı TLC ile kontrol edildi. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Çöken kısım nuçe hunisi ile filtre edildi. Elde edilen katı % 20 Na₂CO₃ çözeltisi ile bir gece manyetik karıştırıcıya bırakıldı ve nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü ve ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.10).



Şekil 3.10 Klasik yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol sentezi

3.2.9 Mikrodalga yöntem ile (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol

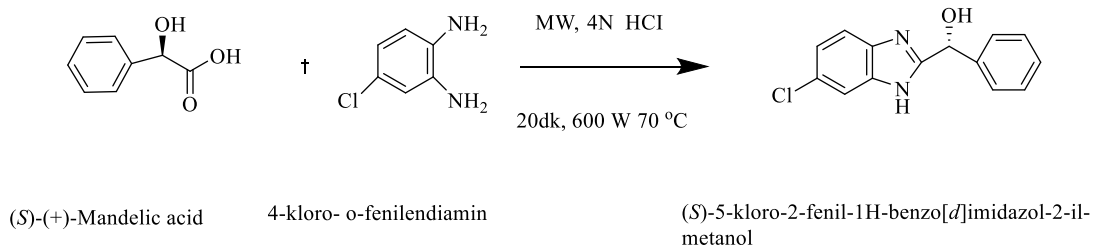
En iyi verim için bu reaksiyon farklı mikrodalga kşullarında denendi ve optimum koşullar saptandı (20 dk, 600 w, 70 °C). 0,5 g (3,28 mmol) (R)-(-)- mandelik asit ve (0,47 g; 3,31 mmol) 4-kloro- o-fenilendiamin, çözücü olarak 4 N HCl eklenerek mikrodalga reaksiyon kabına alındı. Karışım, mikrodalga reaktörüne yerleştirilerek 600 watt güçte, 70 °C sıcaklıkta, 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyon süresince sıcaklık ve basınç kontrol altında tutuldu. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra, reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Elde edilen katı, %20'lik Na₂CO₃ ile bir gece karıştırılarak nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü. Ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.11).



Şekil 3.11 Mikrodalga yöntem ile *(R)*-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol sentezi

3.2.10 Mikrodalga yöntem ile *(S)*-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol -2-il-metanol sentezi

En iyi verim için bu reaksiyon farklı mikrodalga koşullarında denendi ve optimum koşullar (20 dk, 600 w, 70 °C) (0,5 g; 3,28mmol) *(S)*-(+)- mandelik asit ve (0,47 g; 3,31 mmol) 4-kloro- o-fenilendiamin, çözücü olarak 4 N HCl eklenerek bir mikrodalga reaksiyon kabına alındı. Karışım, mikrodalga reaktörüne yerleştirilerek 600 watt güçte, 70 °C sıcaklıkta, 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyon süresince sıcaklık ve basınç kontrol altında tutuldu. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra, reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Elde edilen katı, %20'lik Na₂CO₃ ile bir gece karıştırılarak nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü. Ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.12).

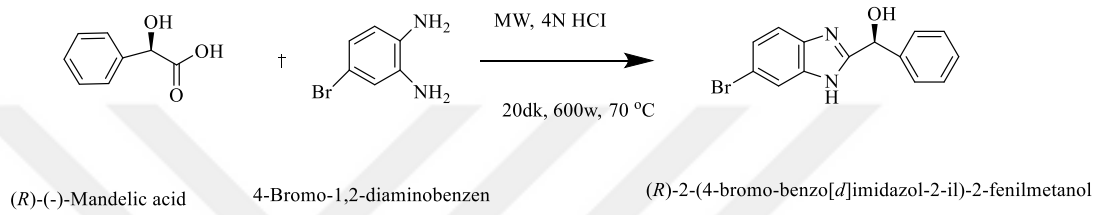


Şekil 3.12 Mikrodalga yöntem ile *(S)*-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol sentezi

3.2.11 Mikrodalga yöntem ile *(R)*-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol sentezi

En iyi verim için bu reaksiyon farklı mikrodalga koşullarında denendi ve optimum koşullar saptandı. (20 dk, 600 w, 70 °C) (0,5 g; 3,28 mmol) *(R)*-(-)- mandelik asit ve

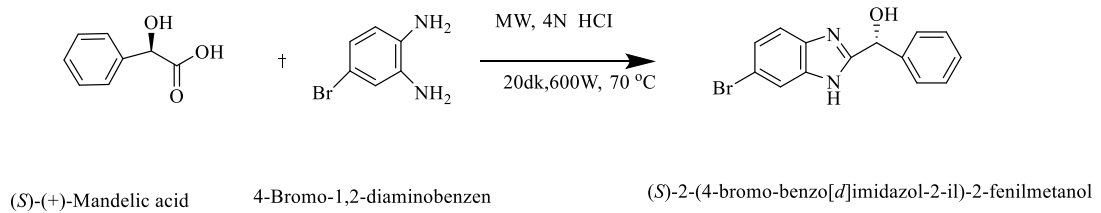
(0,62 g; 3,31 mmol) 4-Bromo-1,2-diaminobenzen çözücü olarak 4 N HCl eklenerek mikrodalga reaksiyon kabına alındı. Karışım, mikrodalga reaktörüne yerleştirilerek 600 watt güçte, 70 °C sıcaklıkta, 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyon süresince sıcaklık ve basınç kontrol altında tutuldu. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra, reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Elde edilen katı, %20'lik Na₂CO₃ ile bir gece karıştırılarak nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü. Ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.13).



Şekil 3.13 Mikrodalga yöntem ile *(R)*-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-phenylmethanol sentezi

3.2.12 Mikrodalga yöntem ile *(S)*-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-phenylmethanol sentezi

En iyi verim için bu reaksiyon farklı mikrodalga koşullarında denendi ve optimum koşullar saptandı. (20 dk, 600 w, 70 °C) (0,5 g; 3,28mmol) *(S)*-(+)- mandelik asit ve (0,62 g; 3,31mmol) 4-Bromo-1,2-diaminobenzen çözücü olarak 4 N HCl eklenerek mikrodalga reaksiyon kabına alındı. Karışım, mikrodalga reaktörüne alınarak 600 watt güçte, 70 °C sıcaklıkta, 20 dakika boyunca mikrodalga uygulandı. Reaksiyon süresince sıcaklık ve basınç kontrol altında tutuldu. Reaksiyonun tamamlandığı gözlemlendikten sonra, reaksiyon karışımı üzerine buzlu su ilave edildi. Elde edilen katı, %20'lik Na₂CO₃ ile bir gece karıştırılarak nötralleşme işlemi yapıldı. Ürün vakum altında süzüldü ve Ham ürün 4:1 Hekzan-Etilasetat ile kristallendirildi (Şekil 3.14).



Şekil 3.14 Mikrodalga yöntem ile *(S)*-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-yl)-2-phenylmethanol sentezi

3.3 UV-VİS TİTRASYON

UV-Vis spektroskopisi, iyonik olmayan bağlanmalar sonucu oluşan etkileşimleri incelemek için kullanılan bir yöntemdir. UV-vis spektroskopisi bağlanma durumunun anlaşılması için kullanılan uygun ve yaygın bir yöntemdir. UV-Vis titrasyonu yöntemi kullanılarak (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol (host) ve (*R*)-(-)- α -Metilfenilamin (guest) arasındaki kompleksleşme incelendi. Host sabit olarak 250 μ L alınmış ve guest, başlangıçta 0 μ L'den başlayarak her seferinde 50 μ L artırılarak maksimum 500 μ L'ye kadar eklendi; toplam çözelti hacmi her ölçümde 3000 μ L olarak korundu.

Spektroskopik ölçümler, 20 ± 0.1 °C'de termostat donanımlı UV-Vis spektrofotometre kullanılarak THF çözücü ortamında gerçekleştirildi. (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol için maksimum dalga boyları 251, 260, 288 ve 298 nm olarak belirlenmiş, analizlerde özellikle 260 nm'deki absorbans değişimleri dikkate alındı. Ölçümlerde reseptör konsantrasyonu sabit tutuldu (1×10^{-3} mol dm⁻³), guest türleri ise artan konsantrasyonlarda ($0-1 \times 10^{-3}$ mol dm⁻³) çözeltiye ilave edilmiştir. Tüm deneylerde toplam çözücü (THF) hacmi 3000 μ L şekilde hazırlanmış ve uygun kör çözelti ile karşılaştırmalar yapıldı.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

Mikrodalga destekli sentez yöntemiyle (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenil metanol bileşiği, mikrodalga koşullarında 600 watt, 70 °C ve 20 dakika sürede katı formunda %95 verimle elde edildi. Aynı reaksiyon klasik ısıtma yöntemiyle gerçekleştirildiğinde ürün verimi %93 olarak belirlendi. Mikrodalga destekli yöntemin, reaksiyon süresini önemli ölçüde kısaltmasının yanı sıra ürün veriminde hafif bir artış sağlaması dikkat çekicidir. Ayrıca mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen sentezde yan ürün oluşumu gözlemlenmedi. Bu durum, mikrodalga ışınlarının reaksiyon karışımına hızlı ve homojen bir ısıtma sağlayarak daha kontrollü bir reaksiyon ortamı oluşturmasıyla açıklanabilir. Elde edilen sonuçlardan mikrodalga destekli sentez yönteminin hem verim hem de zaman açısından klasik yöntemlere göre önemli avantajlar sunduğu gözlemlenildi. Mikrodalga koşullarının sağladığı enerji tasarrufu ve reaksiyon hızlandırması, bu yöntemi özellikle zaman ve kaynak açısından ideal bir alternatif haline getirmektedir.

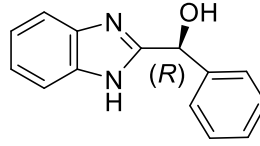
4.1 Klasik yöntemle (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezi ve karakterizasyonu

Klasik yöntemle sentezlenen (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol (Şekil 4.1) bileşiğinin verimi %93 olarak hesaplandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı ince tabaka kromatografisi (TLC) yöntemiyle kontrol edildi; başlangıç maddelerinin tamamen tükendiği gözlemlendikten sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası ürün, kristal formda elde edildi. Bileşiğin erime noktası alındı ve 198 °C olarak belirlendi. Sentezlenen bileşiğin karakterizasyonu için FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopi analizleri kullanıldı. Maddenin kimyasal formülü: C₁₄H₁₂N₂O olup, molekül ağırlığı: 224,26g/mol dür.

¹H-NMR (ppm, 400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.30 (s, 1H, CH-OH), 7.62–7.50 (m, 5H, Ar-H), 7.42-7.32 (t, 2H, Ar-H), 7.3-7.03 (t, 2H, Ar-H), 5.90 (s, 1H, CH).

FT-IR (ν, cm⁻¹): 3201 (geniş, νO-H), 3058, 3028 (aromatik νC-H), 2888, 2765 (alifatik νC-H), 1621 (νC=N, imidazol), 1528, 1502 (aromatik νC=C), 1431 (aromatik halka titreşimleri), 1334, 1271 (νC-N), 1189, 1047 (νC-O, benzil alkol). Spektrumda

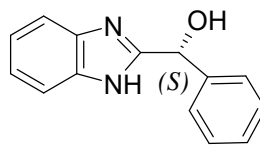
gözlenen bantlar, bileşiğin yapısındaki imidazol halkası, fenil grubu ve benzil alkol fonksiyonunu desteklemektedir.



Şekil 4.1 (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol

4.2 Klasik Yöntemle (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Klasik yöntemle sentezlenen (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenil metanol (Şekil 4.2) bileşiğinin verimi %64 olarak hesaplandı. Reaksiyon kontrolü aynı şekilde ince tabaka kromatografisi (TLC) yöntemiyle kontrol edilmiş olup; başlangıç maddelerinin tamamen tükendiği gözlemlendikten sonra reaksiyon sonlandırılmıştır. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası ürün, kristal formda elde edilmiştir. Sentezlenen maddenin erime noktasına bakıldı. Ürünün erime noktası 198 °C olarak belirlendi. Elde edilen ürünün kimyasal yapısı FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopi yöntemleriyle doğrulandı. FT-IR spektrumunda bileşiğe özgü karakteristik bantlar gözlemlenmiştir. ¹H-NMR spektrumunda, aromatik protonlara ve hidroksil grubuna ait sinyaller açık şekilde tespit edilmiştir. Maddenin kimyasal formülü: C₁₄H₁₂N₂O olup, molekül ağırlığı: 224.26g/mol dür. (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenil metanol bileşiği için ¹H-NMR (ppm,400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.30 (s, 1H, H), 7.62–7.50 (m, 5H, Ar–H), 7.42–7.32(t, 2H, Ar–H),7.3–7.03 (t, 2H, Ar–H), 5.90(s,1H,CH-OH). FTIR(v,cm⁻¹):3421, 3339 (geniş, νO–H), 3028 (aromatik νC–H), 2877, 2872 (alifatik νC–H), 1617 (νC=N, imidazol), 1591, 1506 (aromatik νC=C), 1435 (halka titreşimleri), 1310–1274 (νC–N), 1173, 1080, 1051 (νC–O), 924, 812, 745, 715, 607 (aromatik C–H oop).



Şekil 4.2 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol

4.3 Mikrodalga Yöntem ile (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Mikrodalga tabanlı sentez için optimum koşulların belirlenmesi amacıyla çeşitli deneysel çalışmalar yapıldı. Yapılan denemelerde en iyi sonuç ile 600 watt, 70 °C, 20 dk olarak belirlendi ve uygulanan koşulda bileşik % 95 verimle elde edildi. Mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen sentez sonrasında uygulanan saflaştırma basamakları klasik yöntem ile yapılan işlemlerle benzer şekilde yürütüldü. Saflaştırma işlemi sonrasında ürünün erime noktası alındı ve ürünün erime noktası 198 °C olarak belirlendi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından uygun saflaştırma işlemleri uygulandı ve elde edilen ürünün karakterizasyonu için FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopik analizleri gerçekleştirildi. Sentezlenen (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol bileşiğinde reaksiyonun verimi her mikrodalga koşulu sonrasında ¹H-NMR yöntemi ile belirlendi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1 (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenil metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri

Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	70	54%
5, 10	700	70	54%
5, 10	800	70	45%
5, 10	900	70	43%
5, 15	600	70	60%
5, 15	700	70	50%
5, 15	800	70	55%
5, 20	600	70	95%
5, 20	700	70	70%
5, 20	800	70	65%

4.4 Mikrodalga Yöntem ile (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Mikrodalga tabanlı sentez için optimum koşulların belirlenmesi amacıyla çeşitli deneysel çalışmalar yapıldı. Yapılan denemelerde en iyi sonuç ile 600 watt, 70 °C, 20 dk olarak belirlendi ve uygulanan koşulda bileşik % 75 verimle elde edildi. Mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen sentez sonrasında uygulanan saflaştırma basamakları klasik yöntem ile yapılan işlemlerle benzer şekilde yürütüldü. Saflaştırma işlemi sonrasında ürünün erime noktası alındı ve ürünün erime noktası 198 °C olarak belirlendi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından uygun saflaştırma işlemleri uygulandı ve elde edilen ürünün karakterizasyonu için FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopik analizleri gerçekleştirildi. Sentezlenen (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol bileşiğinde reaksiyonun verimi her mikrodalga koşulu sonrasında ¹H-NMR yöntemi ile belirlendi (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenil metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri

Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	70	54%
5, 10	700	70	54%
5, 10	800	70	45%
5, 10	900	70	43%
5, 15	600	70	60%
5, 15	700	70	50%
5, 15	800	70	55%
5, 20	600	70	75%
5, 20	700	70	70%
5, 20	800	70	65%

4.5 Klasik Yöntem İle (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Klasik yöntem ile sentezlenen (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol (Şekil 4.3) aromatik ve konjugedir. 5-kloro-2-fenilbenzimidazol madde verimi % 78 olarak hesaplandı. Reaksiyon kontrolü aynı şekilde ince tabaka kromatografisi (TLC) yöntemiyle kontrol edildi; başlangıç maddelerinin tamamen tükendiği

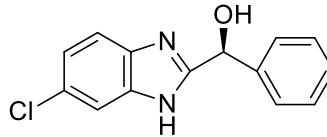
gözlemlendikten sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası ürün, kristal formda elde edildi. Erime noktası 235 °C olarak kaydedildi. Molekül formülü; C₁₃H₉ClN₂ olup, molekül ağırlığı;228,67 g/mol dür. Elde edilen ürünün kimyasal yapısı FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopi yöntemleriyle doğrulandı. (*R*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol için

FTIR(ν ,cm⁻¹):3235 (geniş, ν O–H), 3083, 3000 (aromatik ν C–H), 2944, 2817 (alifatik ν C–H), 1617 (ν C=N, imidazol), 1589, 1520 (aromatik ν C=C), 1446 (halka titreşimleri), 1289–1207 (ν C–N, imidazol halkası), 1150, 1058 (ν C–O, alkol grubu), 924, 760, 730, 697 (aromatik C–H oop), 525 (ν C–Cl).

¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ /ppm): 8.36 (s, 1H, Ar- H), 7.92–7.14 (m, 8H, Ar- H), 6.16 (s, 1H, CH–OH), 5.94 (br s, 1H, CH,)

¹³C-NMR (DMSO-d₆, 100 MHz, δ /ppm):125.9–142.5 (Ar–C), 55.3 (CH–OH), 77.0 (çözücü sinyali, CDCl₃).

Elde edilen bantlar, bileşiğin yapısında imidazol halkası, fenil grubu, benzil alkol fonksiyonu ve klor substitüentinin varlığını desteklemektedir.



Şekil 4.3 (*R*)- 5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol

4.6 Mikrodalga Yöntem ile (*R*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Mikrodalga tabanlı sentez için optimum koşulların belirlenmesi amacıyla çeşitli deneysel çalışmalar yapıldı. Yapılan denemelerde en iyi sonuç 5, 20 dk 600 watt 70°C'e olarak belirlendi ve uygulanan koşulda bileşik %82 verimle elde edildi. Mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen sentez sonrasında uygulanan saflaştırma basamakları, klasik yöntemle ile yapılan işlemlerle benzer şekilde yürütüldü. Saflaştırma işleminden sonra maddenin erime noktasına bakıldı. Ürünün erime noktası 235 °C olarak belirlendi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından uygun saflaştırma işlemleri uygulandı ve elde edilen (*R*)- 5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-

metanol bileşiğinin karakterizasyonu için FT-IR ve ¹H-NMR Spektroskopik analizleri gerçekleştirildi. Sentezlenen bileşikte reaksiyonun verimi her mikrodalga koşulu sonrasında ¹H-NMR yöntemi ile belirlendi. Farklı mikrodalga koşullarında yapılan dönüşümler aşağıda verilmiştir (Tablo 4.3).

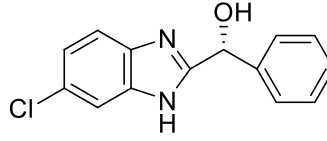
Tablo 4.3 (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri

Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	70	54%
5, 10	700	70	54%
5, 10	800	70	45%
5, 10	900	70	43%
5, 15	600	70	60%
5, 15	700	70	50%
5, 15	800	70	55%
5, 20	600	70	75%
5, 20	00	70	82%
5, 20	800	70	65%

4.7 Klasik Yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Klasik yöntemle sentezlenen (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol (Şekil 4.4) bileşiğinin verimi % 70 olarak hesaplandı. Reaksiyon kontrolü ince tabaka kromatografisi (TLC) yöntemiyle kontrol edildi. Başlangıç maddelerinin tamamen tükendiği gözlemlendikten sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası ürün, kristal formda elde edildi. Erime noktası 238 °C olarak kaydedildi. Molekül formülü; C₁₃H₉ClN₂ olup, molekül ağırlığı; 228,67 g/mol dür. Elde edilen ürünün kimyasal yapısı FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopi yöntemleriyle doğrulandı. FT-IR(v,cm⁻¹): 3227,3063(br, O-H ve N-H),3030-3060(Ar-C-H), 2784-2702 (alifatik C-H), 1607,1577,1490,1446 (Ar-C=C,C=N), 1289-1207 (C-N), 1133-1058 (C-O),846-726 (Ar-C-H bending), 957-585 (C-Cl). ¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ/ppm): 8.36 (s, 1H, Ar- H), 7.92–7.14 (m, 8H, Ar-H), 6.16 (s, 1H, CH-OH),

5.94 (br s, 1H, CH,) ^{13}C -NMR(DMSO- d_6 , 400MHz, δ /ppm): 125.9–142.5 (Ar–C), 55.3 (CH–OH), 77.0 (çözücü sinyali, DMSO- d_6 ,)



Şekil 4.4 (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol

4.8 Mikrodalga Yöntem ile (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol Sentezi ve Karakterizasyonu

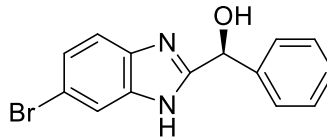
Mikrodalga destekli sentez için optimum koşulların belirlenmesi amacıyla çeşitli deneysel çalışmalar yapıldı. Yapılan denemelerde en iyi sonuç 5 dakika, 600 W güç ve 70 °C' e olarak belirlendi ve uygulanan koşulda bileşik %75 verim ile elde edildi. Mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen sentez sonrasında uygulanan saflaştırma basamakları, klasik yöntem ile yapılan işlemlerle benzer şekilde yürütüldü. Saflaştırma sonrası ürünün erime noktası alındı ve ürünün erime noktası 238 °C olarak belirlendi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından uygun saflaştırma işlemleri uygulanmış ve elde edilen ürünün karakterizasyonu FT-IR ve ^1H -NMR spektroskopik analizleri gerçekleştirildi. Sentezlenen (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol bileşiğinde reaksiyonunun verimi her mikrodalga koşulu sonrasında ^1H -NMR yöntemi ile belirlendi. Farklı mikrodalga koşullarında elde edilen dönüşüm ve verim değerleri aşağıda verilmiştir (Tablo 4.4)

Tablo 4.4 (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanolün farklı mikrodalga koşullarında ^1H -NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri

Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	70	54%
5, 10	700	70	54%
5, 10	800	70	45%
5, 10	900	70	43%
5, 15	600	70	60%
5, 15	700	70	50%
5, 15	800	70	55%
5, 20	600	70	60%
5, 20	600	70	75%
5, 20	800	70	65%

4.9 Klasik Yöntem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Klasik yöntem ile sentezlenen (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol (Şekil 4.5) maddesinin verimi % 65 olarak hesaplandı. Reaksiyon kontrolü aynı şekilde ince tabaka kromatografisi (TLC) yöntemiyle kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası ürün, kristal formda elde edilmiştir. Erime noktası 220-225 °C olarak kaydedildi. Molekül formülü;C₁₄H₁₁BrN₂O olup, molekül ağırlığı;319,15 g/mol dür. Elde edilen ürünün kimyasal yapısı FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopi yöntemleriyle doğrulandı. FT-IR (v,cm⁻¹): 3626–3080 (O–H ve N–H gerilmeleri), 3026–2817 (C–H gerilmeleri), 1617 (Benzimidazol halkasına ait C=N gerilmesi), 1442–1274 (C–N gerilmeleri ve aromatik iskelet titreşimleri), 1189–1047 (C–O ve C–N gerilmeleri), 622–428 (C–Br titreşimler) ¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz, δ/ppm): 7.90–7.80 (m, 2H, Ar–H), 7.75–7.60 (m, 2H, Ar–H), 7.65(m, 1H, Ar–H), 7.50 (m, 1H, Ar–H), 7.40 (m, 1H, Ar–H), 7.35 (m,1H,Ar–H), 7.30 (s, 1H, NH), 5.10 (s, 1H, CH–OH), 4.80–5.20 (br s,1H,OH) ¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 143.2, 137.2, 132.8, 130.5, 129.8, 129.2, 128.6, 127.9, 126.8, 124.6, 122.1, 119.8 (aromatik karbonlar), 73.1 (CH–OH).



Şekil 4.5 (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol

4.10 Mikrodalga Yötem ile (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Mikrodalga tabanlı sentez için optimum koşulların belirlenmesi amacıyla çeşitli deneysel çalışmalar yapıldı. Yapılan denemelerde en iyi sonuç 5, 20 dk 600 watt 70°C'e olarak belirlendi ve uygulanan koşulda bileşik %70 verim ile elde edildi. Mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen sentez sonrasında uygulanan saflaştırma basamakları klasik yöntem ile yapılan işlemlerle benzer şekilde yürütüldü. Saflaştırma sonrası ürünün erime noktası alındı ve ürünün erime noktası 228 °C olarak belirlendi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından uygun saflaştırma işlemleri uygulandı ve

elde edilen ürünün karakterizasyonu için FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopik analizleri gerçekleştirildi. Sentezlenen (*R*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenil metanol bileşiğinde reaksiyonun verimi her mikrodalga koşulu sonrasında ¹H-NMR yöntemi ile belirlendi. Farklı mikrodalga koşullarında yapılan dönüşümler aşağıda verilmiştir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 (*R*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanolün farklı mikrodalga koşullarında ¹H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri

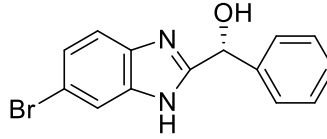
Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	70	54%
5, 10	700	70	54%
5, 10	800	70	45%
5, 10	900	70	43%
5, 15	600	70	60%
5, 15	700	70	50%
5, 15	800	70	55%
5, 20	600	70	58%
5, 20	600	70	70%
5, 20	800	70	65%

4.11 Klasik Yöntem ile (*S*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Klasik yöntemle sentezlenen (*S*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol (Şekil 4.6) verimi % 68 olarak hesaplandı. Reaksiyonun tamamlanıp tamamlanmadığı benzer şekilde TLC yöntemiyle belirlendi. Başlangıç maddelerinin tamamen tükendiği gözlemlendikten sonra reaksiyona sonlandırıldı. Reaksiyon tamamlandıktan sonra kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemleri uygulandı ve saflaştırma işlemi sonrası ürün, kristal formda elde edildi. Ürünün erime noktası alındı ve 238 °C olarak kaydedildi. Molekül formülü;C₁₄H₁₁BrN₂O olup, molekül ağırlığı;319,15 g/mol dür. Elde edilen ürünün kimyasal yapısı FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopi yöntemleriyle doğrulandı.

FT-IR (v,cm⁻¹): 3626–3080 (O–H ve N–H), 3026–2817 (C–H g), 1617 (C=N), 1442–1274 (C–N), 1189–1047 (C–O ve C–N), 622–428 (C–Cl titreşimleri). ¹H-NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz, δ/ppm): 7.90–7.80 (m, 2H, Ar–H), 7.75–7.60 (m, 2H, Ar–H), 7.65(m, 1H, Ar–H), 7.50 (m, 1H, Ar–H), 7.40 (m, 1H, Ar–H), 7.35 (m,1H,Ar–H), 7.30 (s, 1H, NH), 5.10 (s, 1H, CH–OH), 4.80–5.20 (br s,1H,OH)

¹³C-NMR (400 MHz, DMSO-d₆,): δ 143.2, 137.2, 132.8, 130.5, 129.8, 129.2, 128.6, 127.9, 126.8, 124.6, 122.1, 119.8 (aromatik karbonlar), 73.1 (CH-OH)



Şekil 4.6 (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol

4.12 Mikrodalga Yöntem ile (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol Sentezi ve Karakterizasyonu

Mikrodalga tabanlı sentez için optimum koşulların belirlenmesi amacıyla çeşitli deneysel çalışmalar yapıldı. Yapılan denemelerde en iyi sonuç 5, 20 dk 600 watt 70°C'e olarak belirlendi ve uygulanan koşulda bileşik %70 verim ile elde edildi. Mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilen sentez sonrasında uygulanan saflaştırma basamakları klasik yöntem ile yapılan işlemlerle benzer şekilde yürütüldü. Saflaştırma sonrası ürünün erime noktası alındı ve ürünün erime noktası 238 °C olarak belirlendi. Reaksiyonun tamamlanmasının ardından uygun saflaştırma işlemleri uygulandı ve elde edilen ürünün karakterizasyonu için FT-IR ve ¹H-NMR spektroskopik analizleri gerçekleştirildi. Sentezlenen (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenil metanol bileşiğinde reaksiyonun verimi her mikrodalga koşulu sonrasında ¹H-NMR yöntemi ile belirlendi. Farklı mikrodalga koşullarında yapılan dönüşümler aşağıda verilmiştir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6 (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşiğinin farklı mikrodalga koşullarında ¹H-NMR yöntemi ile % dönüşüm verimleri

Zaman (dk)	Güç (watt)	Sıcaklık (°C)	Dönüşüm
5, 10	600	70	54%
5, 10	700	70	54%
5, 10	800	70	45%
5, 10	900	70	43%
5, 15	600	70	60%
5, 15	700	70	50%
5, 15	800	70	55%
5, 20	600	70	58%
5, 20	600	70	70%
5, 20	800	70	65%

4.13 UV-VİS TİTRASYON

UV-Vis spektroskopisi, moleküller arasındaki bağlanma durumunun belirlenmesinde yaygın ve etkili bir analiz yöntemidir. UV-Vis spektroskopisi, iyonik olmayan bağlanmalar sonucu oluşan etkileşimleri incelemek için kullanılan bir yöntemdir. Eğer bir molekül serbest halde ya da başka bir molekülle kompleksleşmiş haldeyse, ışığı farklı dalga boylarında soğurur. Bu değişim özellikle maksimum absorpsiyon dalga boyu değerinde ölçülür. Hildebrand-Benesi kullanılarak hesaplamalar yapıldı. Hildebrand-Benesi Denklemi: $[G]_0 * [H]_0 / \Delta A = 1/K \Delta \epsilon + [G]_0 \Delta \epsilon [H]_0$: Host'un başlangıç derişimi, $[G]_0$: Guest'in başlangıç derişimi, ΔA : Guest eklendikçe UV-vis te gözlenen absorbans değişimi, K: Bağlanma sabiti, $\Delta \epsilon$: Molar Ekstinksiyon katsayısı farkı.

UV-Vis spektroskopisi ile elde edilen kalibrasyon eğrisi incelendiğinde, doğrusal ilişki yüksek uyum göstermektedir. Hesaplanan determinasyon katsayısı ($R^2 = 0,9814$), elde edilen verilerin regresyon denkleminde istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde uyduğunu ve yöntemin doğruluğunu ortaya koymaktadır. (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol ile (R)-(-)- α -Metilfenilamin arasında yapılan UV-Vis spektroskopik ölçümlerden elde edilen veriler doğrultusunda, R-4-bromo benzimidazol ile R-aMBA arasındaki olası etkileşim incelenmiştir. Elde edilen doğrusal regresyon denklemi ($y = 3,8192x - 4,2039$) için hesaplanan korelasyon katsayısı ($R^2 = 0,4769$) oldukça düşük bulunmuştur. Bu sonuç, iki molekül arasında anlamlı bir bağlanma veya kompleks oluşumunun gerçekleşmediğini göstermektedir. Spektroskopik analizler sonucunda, incelenen iki molekül arasında anlamlı bir etkileşim veya kompleks oluşumuna işaret eden bir bağlanma gözlenmemiştir. Ölçülen absorbans değerleri ve elde edilen regresyon katsayıları, sistemin yalnızca konuk ve konak moleküllerin bireysel özelliklerini yansıttığını, herhangi bir bağlanma ya da yeni tür oluşumunun gerçekleşmediğini göstermektedir (Tablo 4.7).

Tablo 4.7 (R)-Benzimidazol-(R)-aMBA UV-Vis titrasyon sonuçları

H (hacim)	G (hacim)	[G] _o	[H] _o	[G] _o *[H] _o	A	DA	[G] _o	[G] _o *[H] _o Δ
250	0	0,00E+00	8,30E-06	0,00E+00	0,822	0	0,00E+00	0,00E+00
250	50	6,02E+01	8,30E-06	5,00E-04	1,021	0,199	6,02E+01	4,90E+00
250	100	3,00E+01	8,30E-06	2,49E-04	1,28	0,259	3,00E+01	1,95E+00
250	150	2,00E+01	8,30E-06	1,66E-04	1,45	0,17	2,00E+01	1,14E+00
250	200	1,50E+01	8,30E-06	1,25E-04	1,55	0,1	1,50E+01	8,06E+00
250	250	1,00E+01	8,30E-06	8,30E-05	1,68	0,23	1,00E+01	4,94E+00
250	300	8,57E+00	8,30E-06	7,12E-05	1,91	0,05	8,57E+00	3,13E+00
250	350	7,46E+00	8,30E-06	6,19E-05	1,96	0,02	7,46E+00	2,78E+00
250	400	6,67E+00	8,30E-06	5,54E-05	1,98	0,01	6,67E+00	2,50E+00
250	450	5,99E+00	8,30E-06	4,97E-05	1,99	0,01	5,99E+00	2,50E+00

5. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

5.1 Sonuçlar

Bu çalışmada, hem klasik hem de mikrodalga destekli sentez koşullarında imidazol türevleri olan (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol, (*S*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol ve (*R*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol, (*S*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol ile (*R*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol, (*S*)-5-kloro-2-fenil-1Hbenzo[*d*]imidazol-2-il-metanol sentezlendi. Mandelik asit gibi kiral öncüllerin kullanımı, elde edilen ürünlerin farmakolojik etkilerini artırabilme potansiyele sahip olabileceği düşünülmektedir. Gelecekte bu tür yapıların biyolojik testlerinin yapılmasıyla, yeni ilaç adaylarının geliştirilmesine katkı sağlanabilir. Bu bilgiler, bu alandaki kimyagerler ve araştırmacılar için oldukça faydalı olup, benzimidazol türevlerinin büyük ölçekli üretimi için protokoller geliştirmeye katkı sağlayacaktır. Ayrıca bu yöntemler, her yıl geliştirilerek ekonomik ve çevre dostu yeni protokoller aracılığıyla, benzimidazol bazı önemli farmakoforların büyük ölçekli üretimini mümkün kılabilirler. Benzimidazol-2-il fenil-metanol türevlerinin sentezine ilişkin literatür incelendiğinde, özellikle *o*-fenilendiamin türevleri ile aromatik aldehytlerin yoğunlaştırılması yoluyla gerçekleştirilen yöntemlerin yüksek seçicilik ve pratiklik sunduğu rapor edilmiştir [85]. Bu çalışma kapsamında sentezlenen (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol bileşiği ile (*S*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol bileşiği kullanılan koşullar ve elde edilen verim açısından literatürde bildirilen benzer yöntemlerle uyum göstermektedir [86].

Bu durum, uygulanan sentez stratejisinin doğruluğunu ve literatürle olan uyumunu desteklemektedir. Benzimidazol çekirdeği farmasötik kimya alanında önemli bir farmakofor olarak kabul edilmektedir [87]. Son yıllarda yapılan çalışmalar, benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal, antikanser, antiviral ve çeşitli enzim inhibitörlüğü aktiviteleri açısından dikkate değer biyolojik etkilere sahip olduğunu ortaya koymuştur [88]. Bu bağlamda sentezlenen (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol yapısının farmakolojik açıdan potansiyel taşıdığı ve yeni türevlerin geliştirilmesinde başlangıç noktası olabileceği düşünülmektedir [89]. Ayrıca bu bileşiğin ticari tedarikçilerde referans madde olarak bulunması ve kristal yapı ile

spektroskopik verilerinin literatürde tanımlanmış olması, elde edilen karakterizasyon sonuçlarının güvenilirliğini desteklemekte ve literatür karşılaştırmalarına olanak sağlamaktadır [90]. Sentezlenen (*R*)- ve (*S*)-enantiyomerler, hem yapısal hem de spektroskopik analizler ile doğrulanmış olup, sentezlenen her iki enantiyomerin yapısal özellikleri başarıyla aydınlatılmış ve bu bulgular, benzimidazol türevlerinin kimyasal çeşitliliğine katkı sağlamıştır. Bu çalışma ile, (*R*)- ve (*S*)-benzimidazol türevi fenilmetanol bileşiklerinin sentezi optimize edilerek gerçekleştirilmiş, karakterizasyon verileri de söz konusu bileşiklerin beklenen yapıya sahip olduğunu kanıtlamıştır. Günümüzde mikrodalga destekli sentez yöntemleri, reaksiyon sürelerini önemli ölçüde kısaltması, çözücü kullanımını minimize etmesi veya tamamen ortadan kaldırması ve yüksek ürün verimi sağlaması gibi avantajları nedeniyle kimya araştırmalarında giderek daha fazla tercih edilmektedir. Bu çalışmada, mandelik asit temelli benzimidazol türevleri hem geleneksel klasik yöntemler hem de mikrodalga destekli koşullar altında sentezlenmiştir. Elde edilen sonuçlar, klasik koşullarda (*R*)-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol sentezinin %93 verim ile gerçekleştiğini, mikrodalga destekli yöntemin ise verimi %95'e yükselttiğini göstermektedir. Yine aynı şekilde (*S*)-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol klasik yöntem ile %64 verim ile elde edilirken, mikrodalga yöntemi ile %75 daha iyi bir verimle elde edildi. Bu bulgular, mikrodalga destekli sentez yönteminin hem verim hem de pratiklik açısından önemli avantajlar sunduğunu doğrulamaktadır.

(*R*)-2-(4-Bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşiği, benzimidazol türevleri arasında önemli bir yere sahiptir. Ve aynı şekilde sentezlenen (*S*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşiği de benzimidazol türevleri arasında dikkate değer bir öneme sahiptir. 4-Bromo substitüenti, bileşiğin biyolojik aktivitesini artıran bir grup olarak tanımlanmıştır. Bu tür substitüentler, moleküler etkileşimleri güçlendirerek hedef proteinlerle daha güçlü bağlar kurabilir [91]. Fenilmetanol grubu ise, bileşiğin lipofilik özelliklerini artırarak hücre zarından geçişini kolaylaştırır ve biyolojik hedeflere ulaşmasını sağlar. Bu özellik, bileşiğin etkinliğini ve biyoyararlanımını olumlu yönde etkileyebilir [92].

Sonuç olarak, (*R*)-2-(4-Bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşiği, benzimidazol türevlerinin biyolojik aktivitelerini taşıyan ve halojenli substitüent ile

fenilmetanol grubunun sinerjik etkilerini içeren bir yapıdır. Bu özellikleri, bileşiği potansiyel farmasötik uygulamalar için değerli bir aday hâline getirmektedir [93].

(*R*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol ve (*S*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşikleri başarılı şekilde sentezlenmiş, karakterizasyonları titizlikle yapılmış ve yapısal doğrulukları kanıtlanmıştır. Bu çalışma, yalnızca sentez aşamasının optimizasyonu açısından değil, aynı zamanda optik izomerlerin elde edilmesi ve karakterizasyonu bakımından da önem taşımaktadır. Bulgular, enantiyomerik benzimidazol türevlerinin kimya ve biyoloji alanındaki potansiyel uygulamaları için yeni bir yol açabileceğini göstermektedir. Mikrodalga'nın teknolojisinin öncülüğü elde edilen verim farkı ile doğrulanmıştır. Klasik koşullarda sentezlenen (*R*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşiği % 65 verimle elde edilirken, mikrodalga yönteminde % 70 olarak üstünlük sağlamıştır. (*S*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşiği klasik yöntemle %68, mikrodalga yöntemiyle % 70 verimle elde edilmiştir.

Yapılan çalışma neticesinde, (*R*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol ve (*S*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol bileşikleri başarıyla sentezlenmiş ve karakterizasyon verileri, sentezlenen ürünlerin beklenen yapıya sahip olduğunu açıkça göstermiştir. (*R*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol ve (*S*)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[*d*]imidazol-2-il-metanol bileşikleri, 5-konumunda bulunan klor atomu sayesinde biyolojik aktivitelerini artırmaktadır. Literatür, halojenli substitüentlerin moleküler etkileşimleri güçlendirerek hedef proteinlerle bağlanma etkinliğini artırdığını göstermektedir [94-95]. Klor grubu, özellikle antitümör ve antimikrobiyal aktivitelerde bileşiğin etkinliğini olumlu yönde etkilemekte, hücre içi hedeflere erişimi kolaylaştırmakta ve molekülün lipofilik özelliklerini optimize etmektedir. Bu bileşiklerin sentezi, optik izomerlerin farmakolojik aktiviteleri üzerine yapılacak ilerideki çalışmalara ışık tutacak niteliktedir. Ayrıca, klor süstitüsüyonu ile elde edilen bu türevlerin kimyasal reaktivite ve biyolojik etkileşim açısından potansiyel avantajlar sağlayabileceği düşünülmektedir.

(*R*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşiği klasik yöntem ile %78, mikrodalga yöntemi ile %82'lik bir verimle elde edildi. Yine (*S*)-2-(4-bromo-benzo[*d*]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol bileşiği klasik yöntemle %70 bir verimle elde

edilirken, mikrodalga yöntemi ile %75 gibi bir verimle elde edildi. Mikrodalga yöntemi, üstünlüklerini bir kez daha göstermiş ve günümüzde vazgeçilmez bir teknik olduğunu ortaya koymuştur.

5.2 Öneriler

Sentezlenen bileşikler yeni reaksiyonlar için başlangıç maddesi olarak kullanılabilir. Farklı substituentler eklenerek daha çeşitli imidazol türevleri üretilebilir. Bileşiğin biyolojik aktiviteleri üzerinde araştırmalar önerilebilir.



KAYNAKLAR

- [1] R. England, "Microwave synthesis: A new wave of synthetic organic chemistry," *LabPlus International*, Apr./May 2003. [Online]. Available: <http://pns.phosworks.se/general/graphics/599.pdf> [Accessed: Nov. 6, 2003].
- [2] A. Lewis and R. England, "Microwave synthesis for everyone," *Chemistry in Britain*, June 2003. [Online]. Available: <http://pns.phosworks.se/general/graphics/1010.pdf> [Accessed: Nov. 6, 2003].
- [3] S. F. Adam, *Microwave theory and applications: 21 laboratory experiments*. Englewood Cliffs, NJ: Prentice-Hall, 1969. [Online]. Available: <https://uspas.fnal.gov/resources/books/MicrowaveTheory.pdf>
- [4] A. J. Baden Fuller, *Microwaves: An introduction to microwave theory and techniques*, 3rd ed. Oxford, UK: Pergamon Press, 1990. [Online]. Available: <https://archive.org/details/microwavesintrod0000ajba>
- [5] M. J. Collins, "Interview – Michael Collins," *The Wall Street Transcript*, Apr. 2003. CEM Corporation. [Online]. Available: <http://www.cemsynthesis.com/graphics/CEM.pdf> [Accessed: Nov. 10, 2003].
- [6] Ü. İ. Konak, M. Certel, and S. Helhel, "Gıda sanayisinde mikrodalga uygulamaları," *Gıda Teknolojileri Elektronik Dergisi*, vol. 4, no. 3, pp. 20–23, 2009.
- [7] M. A. Akkaş, "Terahertz teknolojisi uygulamaları ve terahertz dalgalarının kablosuz haberleşme için elektromanyetik modellenmesi," *Afyon Kocatepe Üniversitesi Fen ve Mühendislik Bilimleri Dergisi*, vol. 18, no. 1, pp. 190–200, 2018.
- [8] F. M. Yılmaz, P. Özer, and A. Görgüç, "Mikrodalga teknolojinin bitkisel dokulardan makro ve mikro bileşenlerin özütlenmesinde kullanımı," *Gıda*, vol. 43, no. 5, pp. 765–775, 2018. [Online]. Available: <https://doi.org/10.15237/gida.GD18060>
- [9] J. Wang, H. Zheng, and S. Chen, "Role of imidazole derivatives in pharmaceutical chemistry," *Current Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 8, pp. 1181–1192, 2015. [Online]. Available: <https://doi.org/10.2174/0929867322666150319105450>
- [10] L. M. Antherden, *Bentley and Driver's Textbook of Pharmaceutical Chemistry*, 8th ed. London, UK: Oxford University Press, 2007.
- [11] Z. Wang, Ed., *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents*. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2009.
- [12] K. Matsuda, I. Yanagisawa, Y. Isomura, T. Mase, and T. Shibamura, "One pot preparation of 1-substituted imidazole-2-thione from isothiocyanate and amino acetal," *Synth. Commun.*, vol. 27, no. 20, pp. 3565–3571, Mar. 1997.
- [13] A. Shaabani, A. Maleki, and M. Behnam, "Tandem oxidation process using ceric ammonium nitrate: three-component synthesis of trisubstituted imidazoles under

- aerobic oxidation conditions,” *Synth. Commun.*, vol. 39, no. 1, pp. 102–110, Jun. 2008.
- [14] A. H. Sheth, P. M. Prajapati, Y. R. Shah, and D. J. Sen, “Synthesis of bispyrimido imidazole fused ring heterocyclic adduct with urea of Mannich base for CNS depression,” *Int. J. Drug Dev. Res.*, vol. 1, no. 1, pp. 75–80, Sep.–Dec. 2009.
- [15] P. Molina, C. López-Leonardo, J. Llamas-Botía, C. Foces-Foces, and A. L. Llamas-Saiz, “Preparation of highly functionalized imidazoles from α -azidoacetonitrile: X-ray crystal structure of 4-methoxy-2-methylamino-5-methylthiocarbamoylimidazole,” *Synthesis*, no. 4, pp. 449–452, 1995.
- [16] N. Kerru, S. V. Bhaskaruni, L. Gummidi, et al., “Recent advances in heterogeneous catalysts for the synthesis of imidazole derivatives,” *Synth. Commun.*, vol. 49, no. 19, pp. 2437–2459, 2019.
- [17] D. G. Daraji, N. P. Prajapati, and H. D. Patel, “Synthesis and applications of 2-substituted imidazole and its derivatives: A review,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 56, no. 9, pp. 2299–2317, 2019.
- [18] M. Henary, C. Kananda, L. Rotolo, et al., “Benefits and applications of microwave-assisted synthesis of nitrogen containing heterocycles in medicinal chemistry,” *RSC Adv.*, vol. 10, no. 24, pp. 14170–14197, 2020.
- [19] P. Kumar, V. Bansal, A. K. Paul, et al., “Biological applications of zinc imidazole framework through protein encapsulation,” *Appl. Nanosci.*, vol. 7, no. 6, pp. 951–957, 2015.
- [20] P. Nieri, S. Carpi, S. Fogli, et al., “Cholinesterase-like organocatalysis by imidazole and imidazole-bearing molecules,” *Sci. Rep.*, vol. 8, p. 45760, 2017.
- [21] M. Kazemi, “Reusable nanomagnetic catalysts in synthesis of imidazole scaffolds,” *Synth. Commun.*, vol. 50, no. 14, pp. 2095–2113, 2020.
- [22] P. B. Yang, M. G. Davidson, K. J. Edler *et al.*, “Synthesis, properties and applications of bio-based cyclic aliphatic polyesters,” *Biomacromolecules*, vol. 22, no. 9, pp. 3649–3666, 2021.
- [23] G. Kumar, N. K. Mogha, M. Kumar *et al.*, “NiO nanocomposites/rGO as a heterogeneous catalyst for imidazole scaffolds with applications in inhibiting the DNA binding activity,” *Dalton Transactions*, vol. 49, no. 6, pp. 1963–1974, 2020.
- [24] M. Al Kobaisi, S. V. Bhosale, K. Latham *et al.*, “Functional naphthalene diimides: Synthesis, properties and applications,” *Chemical Reviews*, vol. 116, no. 19, pp. 11685–11796, 2016.
- [25] N. Arshad, M. Rafiq, R. Ujan *et al.*, “Synthesis, X-ray crystal structure elucidation and Hirshfeld surface analysis of N-((4-(1H-benzo[d]imidazole-2-yl)phenyl)carbamothioyl)benzamide: Investigations for elastase inhibition, antioxidant and DNA binding potentials for biological applications,” *RSC Advances*, vol. 10, no. 35, pp. 20837–20851, 2020.

- [26] R. R. Gupta, M. Kumar, and V. Gupta, *Heterocyclic Chemistry*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1999, pp. 357–486.
- [27] S. I. Pathan, N. S. Chundawat, N. P. S. Chauhan, and G. P. Singh, “A review on synthetic approaches of heterocycles via insertion-cyclization reaction,” *Synthetic Communications*, vol. 50, no. 9, pp. 1251–1285, 2020, doi: 10.1080/00397911.2020.1712609.
- [28] M. Wang, M. Gao, B. H. Mock, K. D. Miller, G. W. Sledge, G. D. Hutchins, and Q.-H. Zheng, “Synthesis of carbon-11 labeled fluorinated 2-arylbenzothiazoles as novel potential PET cancer imaging agents,” *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 14, no. 24, pp. 8599–8607, 2006, doi: 10.1016/j.bmc.2006.08.026.
- [29] Z. M. M. Alzhrani, M. M. Alam, and S. Nazreen, “Recent advancements on benzimidazole: A versatile scaffold in medicinal chemistry,” *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 2, pp. 365–386, 2022, doi: 10.2174/1389557521666210331163810
- [30] M. Faheem, A. Rathaur, A. Pandey, V. K. Singh, and A. K. Tiwari, “A review on the modern synthetic approach of benzimidazole candidate,” *ChemistrySelect*, vol. 5, no. 13, pp. 3981–3994, 2020, doi: 10.1002/slct.201904832.
- [31] A. Patel, D. Shah, N. Patel, K. Patel, N. Soni, A. Nagani, V. Parikh, H. Shah, and T. Bambharoliya, “Benzimidazole as ubiquitous structural fragment: An update on development of its green synthetic approaches,” *Mini-Reviews in Organic Chemistry*, vol. 18, no. 8, pp. 1064–1085, 2021, doi: 10.2174/1570193X17999201211194908.
- [32] D. W. Woolley, “Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines,” *Journal of Biological Chemistry*, vol. 152, no. 2, pp. 225–232, 1944, doi: 10.1016/S0021-9258(18)72045-0.
- [33] K. Kubo, K. Oda, T. Kaneko, H. Satoh, and A. Nohara, “Synthesis of 2-(4-fluoroalkoxy-2-pyridyl)methyl sulfinyl-1H-benzimidazoles as antiulcer agents,” *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 38, no. 10, pp. 2853–2858, 1990, doi: 10.1248/cpb.38.2853.
- [34] M. Uchida, M. Chihiro, S. Morita, H. Yamashita, K. Yamasaki, T. Kanbe, Y. Yabuuchi, and K. Nakagawa, “Synthesis and antiulcer activity of 4-substituted 8-[(2-benzimidazolyl)sulfinylmethyl]-1,2,3,4-tetrahydroquinolines and related compounds,” *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 38, no. 5, pp. 1575–1586, 1990, doi: 10.1248/cpb.38.1575.
- [35] A. Grassi, J. Ippen, M. Bruno, and G. Thomas, “BAY P 1455, a thiazolylamino benzimidazole derivative with gastroprotective properties in the rat,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 195, no. 2–3, pp. 251–259, 1991, doi: 10.1016/0014-2999(91)90459-7.
- [36] Y. Ozkay, Y. Tunalı, H. Karaca, and I. Isikdag, “Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety,” *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 8, pp. 3293–3298, 2010, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.04.030.

- [37] O. Algul, A. Karabulut, N. Canacankatan, A. Gorur, N. Sucu, and O. Vezir, "Apoptotic and anti-angiogenic effects of benzimidazole compounds: Relationship with oxidative stress mediated ischemia/reperfusion injury in rat hind limb," *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry*, vol. 11, no. 3, pp. 267–275, 2012, doi: 10.2174/187152312803476646.
- [38] H. Thakuria and G. Das, "An expeditious one-pot solvent-free synthesis of benzimidazole derivatives," *Arkivoc*, no. 15, pp. 321–328, 2008, doi: 10.3998/ark.5550190.0009.c30.
- [39] S. R. Rithe, R. S. Jagtap, and S. S. Ubarhande, "One-pot synthesis of substituted benzimidazole derivatives and their characterization," *RASAYAN Journal of Chemistry*, vol. 8, no. 2, pp. 213–217, 2015.
- [40] C. F. Kelly and A. R. Day, "Preparation of 2-phenylnaphth[1,2]imidazole and 2-methylnaphth[1,2]imidazole," *Journal of the American Chemical Society*, vol. 67, no. 6, p. 1074, 1945, doi: 10.1021/ja01222a034.
- [41] A. Saberi, "Efficient synthesis of benzimidazoles using zeolite, alumina, and silica gel under microwave irradiation," *Iranian Journal of Science and Technology*, vol. 39, no. A1, pp. 7–10, 2015.
- [42] A. Mobinikhaledi, A. Hamta, M. Kalhor, and M. Shariatzadeh, "Simple synthesis and biological evaluation of some benzimidazoles using sodium hexafluoroaluminate (Na_3AlF_6) as an efficient catalyst," *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, vol. 13, no. 1, pp. 95–101, 2014.
- [43] M. W. Nelson, *Green solvents for chemistry: Perspectives and practice*. Oxford: Oxford University Press, 2003.
- [44] K. Mikami and J. J. Jodry, "Green reaction media in organic synthesis," in *Green Reaction Media in Organic Synthesis*, K. Mikami, Ed. Wiley-Blackwell, 2005, pp. 9–15.
- [45] J. H. Clark and S. J. Tavener, "Alternative solvents: Shades of green," *Organic Process Research & Development*, vol. 11, no. 2, pp. 149–155, 2007, doi: 10.1021/op060300p.
- [46] S. Bonacci, M. L. Di Gioia, P. Costanzo, L. Maiuolo, S. Tallarico, and M. Nardi, "Natural deep eutectic solvent as extraction media for the main phenolic compounds from olive oil processing wastes," *Antioxidants*, vol. 9, no. 6, p. 513, 2020, doi: 10.3390/antiox9060513.
- [47] Z. H. Zhang, L. Yin, and Y. Wang, "An expeditious synthesis of benzimidazole derivatives catalyzed by Lewis acids," *Catalysis Communications*, vol. 8, no. 7, pp. 1126–1131, 2007, doi: 10.1016/j.catcom.2007.01.005.
- [48] S. Perumal, S. Mariappan, and S. Selvaraj, "A microwave-assisted synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-benzimidazoles in the presence of montmorillonite K-10," *Arkivoc*, no. 8, pp. 46–51, 2004, doi: 10.3998/ark.5550190.0008.c07.
- [49] B. Zou, Q. Yuan, and D. Ma, "Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles by a Cu-catalyzed cascade aryl amination/condensation process," *Angewandte*

Chemie International Edition, vol. 46, no. 16, pp. 2598–2601, 2007, doi: 10.1002/anie.200700287.

- [50] M. A. Pasha and A. Nizam, “Amberlite IR-120 catalyzed, microwave-assisted rapid synthesis of 2-aryl-benzimidazoles,” *Journal of the Saudi Chemical Society*, vol. 16, no. 3, pp. 237–240, 2012, doi: 10.1016/j.jscs.2011.09.002.
- [51] R. G. Jacob, L. G. Dutra, C. S. Radatz, S. R. Mendes, G. Perin, and E. J. Lenardao, “Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles using $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$,” *Tetrahedron Letters*, vol. 50, no. 8, pp. 1495–1497, 2009, doi: 10.1016/j.tetlet.2009.01.073.
- [52] C. Mukhopadhyay, A. Datta, R. J. Butcher, B. K. Paul, N. Guchhait, and R. Singha, “Water-mediated expeditious and highly selective synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-1,3-benzimidazoles by Dowex 50W: Fluorescence properties of some representative compounds,” *Arkivoc*, no. 8, pp. 1–22, 2009, doi: 10.3998/ark.5550190.0008.c01.
- [53] K. Bahrami, M. M. Khodaei, and A. Nejati, “Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles, 2-substituted benzimidazoles and 2-substituted benzothiazoles in SDS micelles,” *Green Chemistry*, vol. 12, no. 7, pp. 1237–1241, 2010, doi: 10.1039/c0gc00108g.
- [54] P. Salehi, M. Dabiri, M. A. Zolfigol, S. Otokesh, and M. Baghbanzadeh, “Selective synthesis of 2-aryl-1-arylmethyl-1H-1,3-benzimidazoles in water at ambient temperature,” *Tetrahedron Letters*, vol. 47, no. 14, pp. 2557–2560, 2006, doi: 10.1016/j.tetlet.2006.02.019.
- [55] F. K. Behbahani and Z. Parisa, “A green route for the one-pot synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazoles using iron(III) phosphate under solventless conditions,” *Chinese Journal of Chemistry*, vol. 30, no. 1, pp. 65–70, 2012, doi: 10.1002/cjoc.201200053.
- [56] K. U. Sadek, F. Al-Qalaf, R. A. Mekheimer, and M. H. Elnagdi, “Cerium (IV) ammonium nitrate-mediated reactions: Simple route to benzimidazole derivatives,” *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 5, no. 1, pp. 63–65, 2012, doi: 10.1016/j.arabjc.2011.09.004.
- [57] G. A. N. K. Durgareddy, R. Ravikumar, S. Ravi, and S. R. Adapa, “A $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ catalysed facile synthesis of substituted 4(3H)-quinazolinones and benzimidazoles,” *Journal of Chemical Sciences*, vol. 125, no. 2, pp. 175–182, 2013, doi: 10.1007/s12039-013-0433-9.
- [58] G. Chen and X. Y. Dong, “Facile and selective synthesis of 2-substituted benzimidazoles catalyzed by $\text{FeCl}_3/\text{Al}_2\text{O}_3$,” *E-Journal of Chemistry*, vol. 9, no. 4, pp. 289–293, 2012, doi: 10.1155/2012/824715.
- [59] S. Kumar and K. K. Kapoor, “Unprecedented reaction between ethyl α -cyanocinnamate and o-phenylenediamine: Development of an efficient method for the transfer hydrogenation of electronically depleted olefins,” *Synlett*, no. 18, pp. 2809–2814, 2007, doi: 10.1055/s-2007-1005775.

- [60] Y. Chuanming, G. Peng, J. Can, and S. Weike, "The synthesis of benzimidazole derivatives in the absence of solvent and catalyst," *Journal of Chemical Research*, no. 5, pp. 333–336, 2009, doi: 10.1177/1747510909340189.
- [61] K. J. Harkala, L. Eppakayala, and T. C. Maringanti, "Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-linked 1,2,3-triazole congeners as agents," *Organic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 4, p. 14, 2014, doi: 10.1186/s40535-014-0014-5.
- [62] N. Herrera Cano, J. G. Uranga, M. Nardi, A. Procopio, D. A. Wunderlin, and A. N. Santiago, "Selective and eco-friendly procedures for the synthesis of benzimidazole derivatives: The role of the $\text{Er}(\text{OTf})_3$ catalyst in the reaction selectivity," *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, vol. 12, pp. 2410–2419, 2016, doi: 10.3762/bjoc.12.234.
- [63] Y. Yang, Y. Wang, Y. Liu, and Y. Zhang, "Novel benzothiazole, benzimidazole and benzoxazole derivatives as potential antitumor agents: Synthesis and preliminary in vitro biological evaluation," *Molecules*, vol. 17, no. 1, pp. 873–893, 2012, doi: 10.3390/molecules17010873.
- [64] N. R. Gowda, C. V. Kavitha, K. K. Chiruvella, O. Joy, K. S. Rangappa, and S. C. Raghavan, "Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 19, no. 17, pp. 4594–4600, 2009, doi: 10.1016/j.bmcl.2009.06.103.
- [65] M. A. Omar, Y. M. Shaker, S. A. Galal, M. M. Ali, S. M. Kerwin, J. Li, and M. A. El-Sherbeny, "Synthesis and docking studies of novel antitumor benzimidazoles," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 20, no. 24, pp. 6989–7001, 2012, doi: 10.1016/j.bmc.2012.10.010.
- [66] T. Liu, C. Sun, X. Xing, L. Jing, R. Tan, Y. Luo, W. Huang, H. Song, Z. Li, and Y. Zhao, "Synthesis and evaluation of 2-[2-(phenylthiomethyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl]acetohydrazide derivatives as antitumor agents," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 22, no. 9, pp. 3122–3125, 2012, doi: 10.1016/j.bmcl.2012.03.061.
- [67] C. Karthikeyan, V. R. Solomon, H. Lee, and P. Trivedi, "Synthesis and biological evaluation of 2-phenyl-3H-benzo[d]imidazole-5-carboxylic acids and its methyl esters as potent anti-breast cancer agents," *Arabian Journal of Chemistry*, vol. 10, Suppl. 2, pp. S1788–S1794, 2017, doi: 10.1016/j.arabjc.2013.07.003.
- [68] Y. K. Yoon, M. A. Ali, A. C. Wei, T. S. Choon, H. Osman, K. Parang, and A. N. Shirazi, "Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as sirtuin inhibitors with antitumor activities," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 2, pp. 703–710, 2014, doi: 10.1016/j.bmc.2013.12.029.
- [69] H. B. El-Nassan, "Synthesis, antitumor activity and SAR study of novel [1,2,4]triazino[4,5-a]benzimidazole derivatives," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 53, pp. 22–27, 2012, doi: 10.1016/j.ejmech.2012.03.028.

- [70] M. Singh and V. Tandon, "Synthesis and biological activity of novel inhibitors of topoisomerase I: 2-aryl-substituted 2-bis-1H-benzimidazoles," *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 46, no. 2, pp. 659–669, 2011, doi: 10.1016/j.ejmech.2010.11.046.
- [71] Y. Luo, J.-P. Yao, L. Yang, C.-L. Feng, W. Tang, G.-F. Wang, J.-P. Zuo, and W. Lu, "Design and synthesis of novel benzimidazole derivatives as inhibitors of hepatitis B virus," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 18, no. 14, pp. 5048–5055, 2010, doi: 10.1016/j.bmc.2010.05.076
- [72] K. S. Gudmundsson, P. R. Sebahar, L. D. Richardson, J. F. Miller, E. M. Turner, J. G. Catalano, A. Spaltenstein, W. Lawrence, M. Thomson, and S. Jenkinson, "Amine substituted N-(1H-benzimidazol-2-ylmethyl)-5,6,7,8-tetrahydro-8-quinolinamines as CXCR4 antagonists with potent activity against HIV-1," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 19, no. 17, pp. 5048–5052, 2009, doi: 10.1016/j.bmcl.2009.07.037.
- [73] J. F. Miller, E. M. Turner, K. S. Gudmundsson, S. Jenkinson, A. Spaltenstein, and M. Thomson, "Novel N-substituted benzimidazole CXCR4 antagonists as potential anti-HIV agents," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 20, no. 7, pp. 2125–2128, 2010, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.02.053.
- [74] P. L. Beaulieu, N. Dansereau, J. Duan, M. Garneau, J. Gillard, G. McKercher, and M. Parvez, "Benzimidazole thumb pocket I finger-loop inhibitors of HCV NS5B polymerase: Improved drug-like properties through C-2 SAR in three sub-series," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 20, no. 7, pp. 1825–1829, 2010, doi: 10.1016/j.bmcl.2010.02.003.
- [75] R. Wubulikasimu, Y. Yang, F. Xue, X. Luo, D. Shao, Y. Li, and L. Wang, "Synthesis and biological evaluation of novel benzimidazole derivatives bearing a heterocyclic ring at 4/5 position," *Bulletin of the Korean Chemical Society*, vol. 34, no. 8, pp. 2297–2304, 2013, doi: 10.5012/bkcs.2013.34.8.2297.
- [76] A.-M. Monforte, S. Ferro, L. D. Luca, G. L. Surdo, F. Morreale, C. Pannecouque, and A. Chimirri, "Design and synthesis of N1-aryl benzimidazoles 2-substituted as novel HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors," *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 22, no. 4, pp. 1459–1467, 2014, doi: 10.1016/j.bmc.2013.12.045.
- [77] F. Hoebrecker, "Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft," *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, vol. 5, pp. 920–926, 1872.
- [78] M. Phillip, *J. Chem. Soc. C: Organic*, pp. 1143–1145, 1971.
- [79] G. Hollan, L. Samuel, B. Ennis, and R. Hinde, *J. Chem. Soc. C: Organic*, pp. 20–26, 1967.
- [80] S. R. Rithe, R. S. Jagtap, and S. S. Ubarhande, "Rasayan Journal of Chemistry," *Rasayan J. Chem.*, vol. 8, no. 2, pp. 213–217, 2015.
- [81] D. P. Vishvanath and P. P. Ketan, "International Journal of ChemTech Research," *Int. J. ChemTech Res.*, vol. 8, no. 11, pp. 457–465, 2014.

- [82] K. Bougrin and M. Soufiaoui, "Nouvelle voie de synthèse des arylimidazole sous irradiation micro-ondes en milieu sec," *Tetrahedron Letters*, vol. 36, pp. 3683–3686, 1995.
- [83] A. Saberi, *Iranian Journal of Science and Technology*, vol. 39A, no. 1, pp. 7–10, 2015.
- [84] G. Navarrete-Vázquez, H. Moreno-Díaz, F. Aguirre-Crespo, I. León-Rivera, R. Villalobos-Molina, O. Omar Muñoz-Muñoz, and S. Estrada-Soto, "Design, microwave-assisted synthesis, and spasmolytic activity of 2-(alkyloxyaryl)-1H-benzimidazole derivatives as constrained stilbene bioisosteres," *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, vol. 16, pp. 4169–4173, 2006.
- [85] A. R. Katritzky and C. W. Rees, Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, vol. 3. Oxford, UK: Pergamon Press, 1996.
- [86] R. S. Keri, M. R. Patil, S. A. Patil, and S. Budagumpi, "A comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry," *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 86, no. 1, pp. 19–65, 2015, doi: 10.1111/cbdd.12482
- [87] W. Akhtar, M. F. Khan, G. Verma, M. Shaquizzaman, M. A. Rizvi, S. H. Mehdi, and M. M. Alam, "Therapeutic evolution of benzimidazole derivatives in the last quinquennial period," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 126, pp. 705–753, 2017, doi: 10.1016/j.ejmech.2016.12.045.
- [88] I. Ali, M. N. Lone, and H. Y. Aboul-Enein, "Imidazoles as potential anticancer agents," *Med. Chem. Commun.*, vol. 8, no. 9, pp. 1742–1773, 2017, doi: 10.1039/C7MD00264C.
- [89] R. S. Keri, M. R. Patil, S. A. Patil, and S. Budagumpi, "A comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry," *Chem. Biol. Drug Des.*, vol. 86, no. 1, pp. 19–65, 2015, doi: 10.1111/cbdd.12482
- [90] Sigma-Aldrich, "Productin formation: 2-(1H-benzimidazol-2-yl)phenylmethanol [CAS No. 50-97-5]," Sigma-Aldrich, 2023. [Online]. Available: <https://www.sigmaaldrich.com>. [Accessed: Aug. 29, 2025].
- [91] P. Sharma and K. Verma, "Recent advances in benzimidazole-based pharmacophores," *Eur. J. Pharm. Sci.* vol. 173, p. 106141, 2022, doi: 10.1016/j.ejps.2022.106141.
- [92] S. Kumar, R. Joshi, and S. Choudhary, "Impact of halogen substituents on the bioactivity of benzimidazole derivatives," *Bioorg. Chem.*, vol. 114, p. 105067, 2021, doi: 10.1016/j.bioorg.2021.105067.
- [93] D. Singh and R. Gupta, "Role of phenylmethanol substituents in drug design: Lipophilicity and pharmacokinetic effects," *Med. Chem. Res.*, vol. 29, pp. 1221–1233, 2020, doi: 10.1007/s00044-020-02567-1.

[94] L. Racané, “Biological activity of newly synthesized benzimidazole derivatives,” *Molecules*, vol. 26, no. 16, p. 4935, 2021. [Online]. Available: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/16/4935>

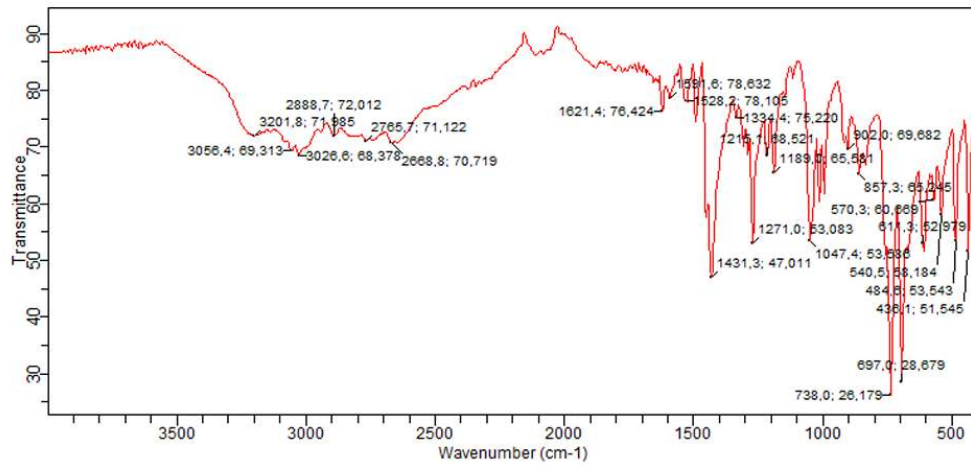
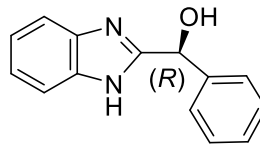
[95] P. Li, X. Zhang, Y. Wang, and J. Chen, “Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole–rhodanine conjugates as topoisomerase II inhibitors,” *Molecules*, vol. 23, no. 10, p. 2491, 2018. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6072309/>



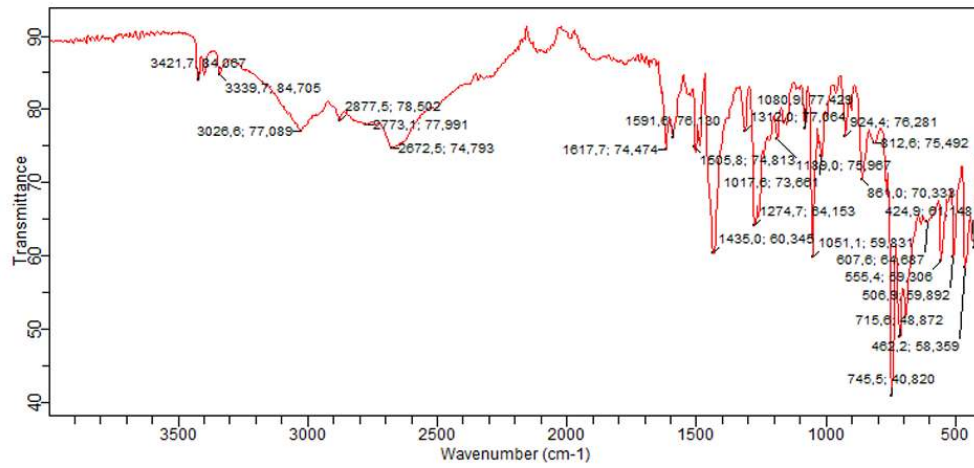
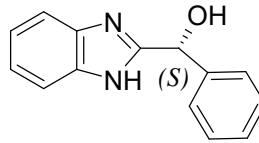


EKLER

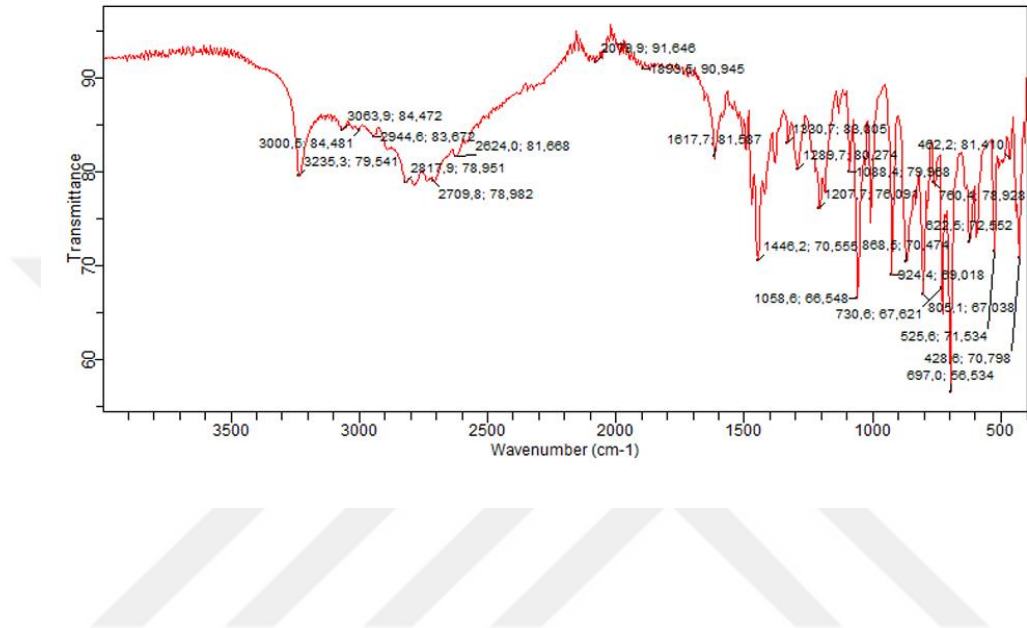
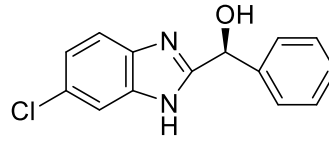
Ek 1: (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1-fenilmetanol FT-IR Spektrumu



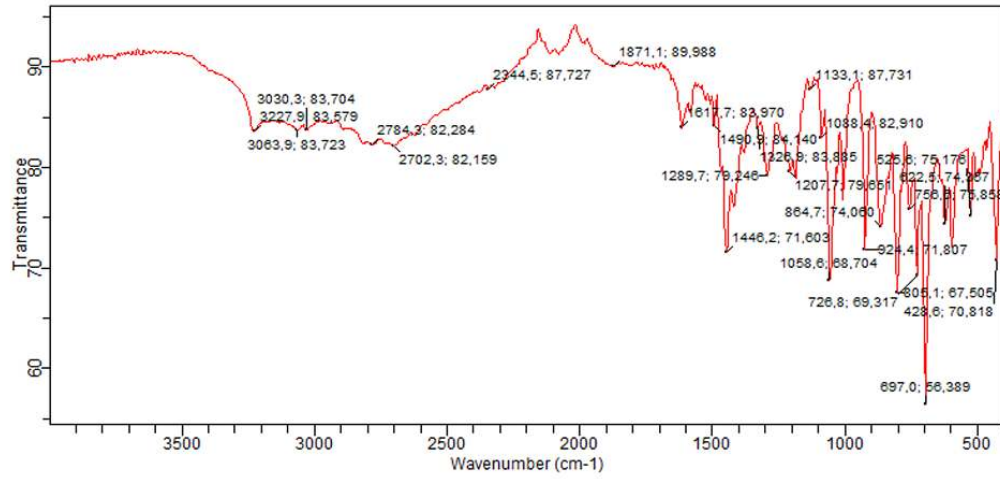
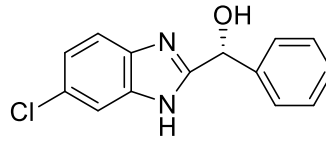
Ek 2: (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)-1-fenilmetanol FT-IR Spektrumu



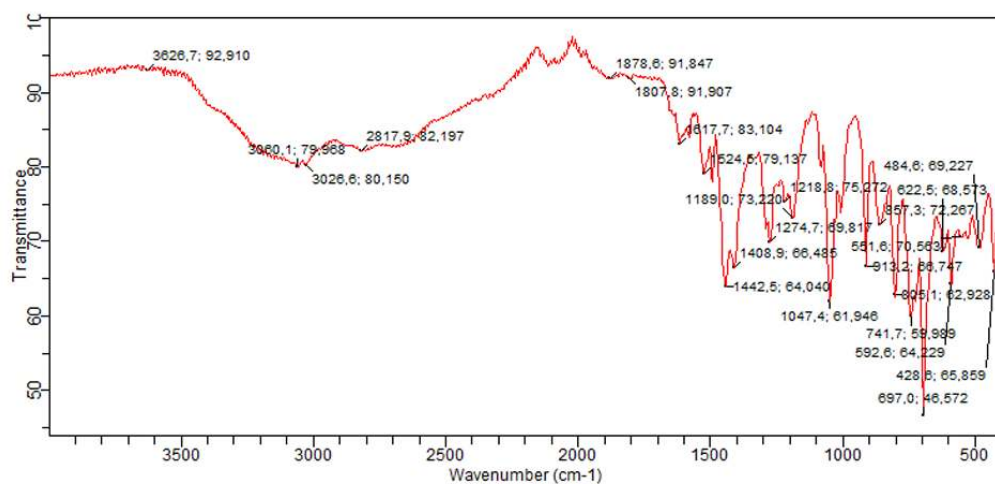
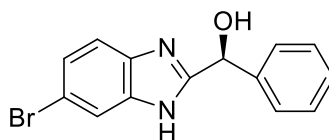
Ek 3: (R)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol FT-IR Spektrumu



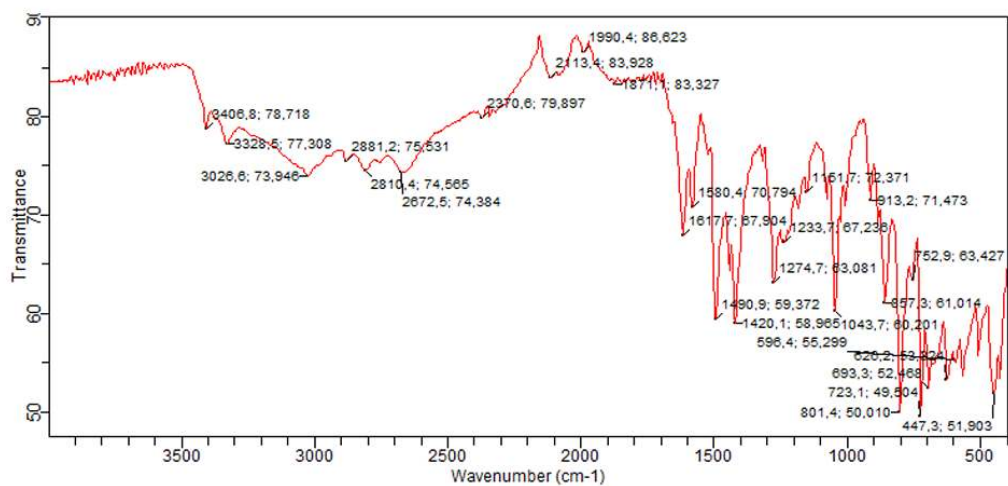
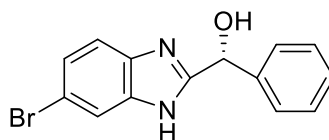
Ek 4: (S) 5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol FT-IR Spektrumu



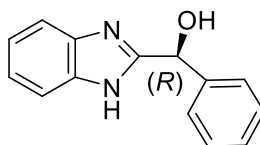
Ek 5: (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol FT-IR Spektrumu



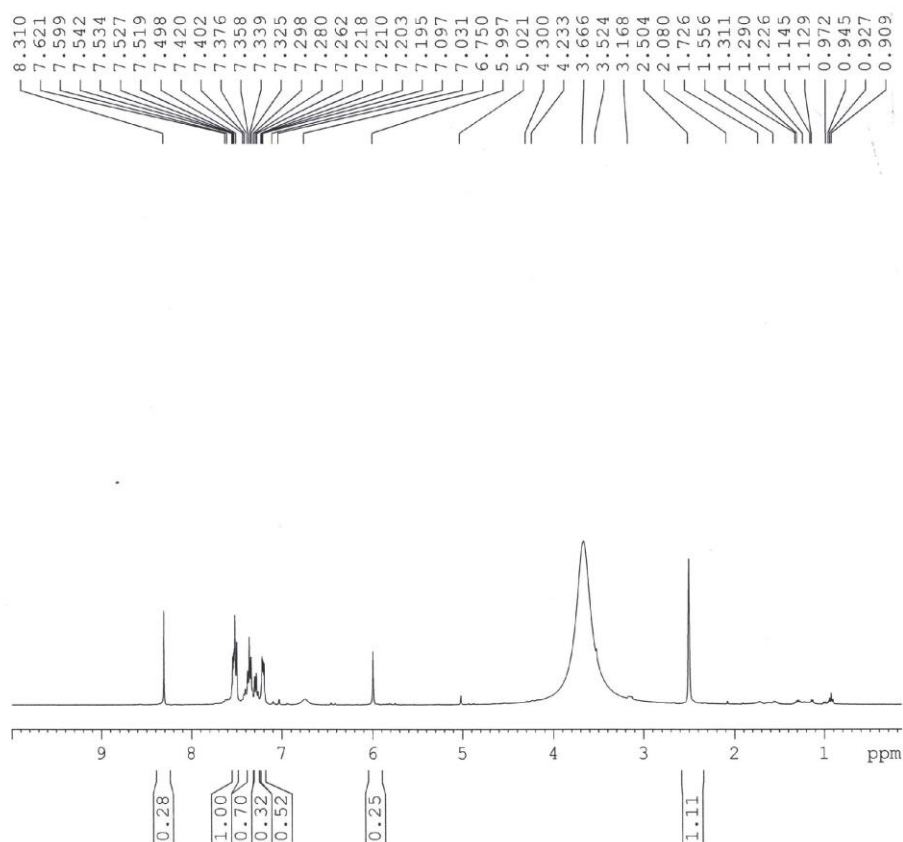
Ek 6: (S)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol FT-IR Spektrumu



Ek 7 : (R)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol ¹H NMR spektrumu



R-Mandelik Asit2



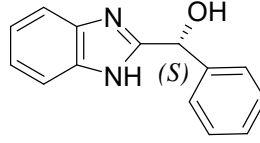
Current Data Parameters
NAME Gulsen Hoca
EXPNO 112
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20250312
Time 13.58
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 8278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 20.2
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TDO 1

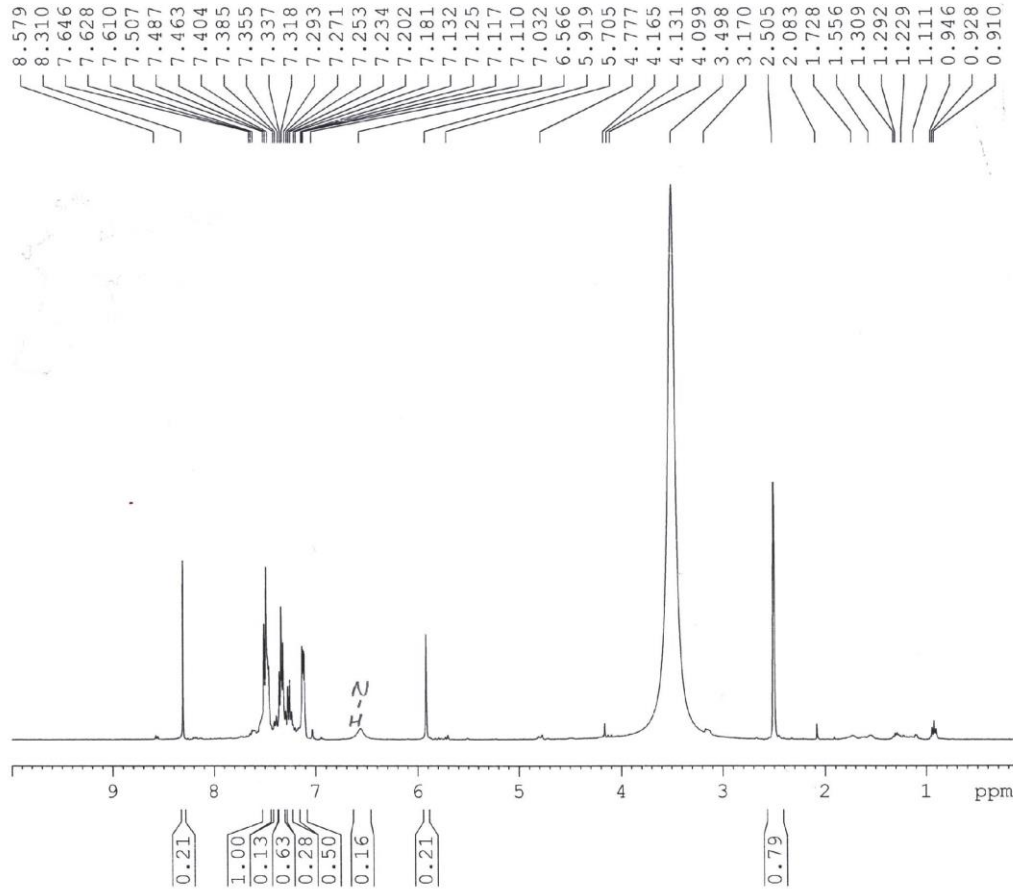
----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 9.75 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

Ek 8 : (S)-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol ¹H NMR spektrumu



S-Mandelik Asit2

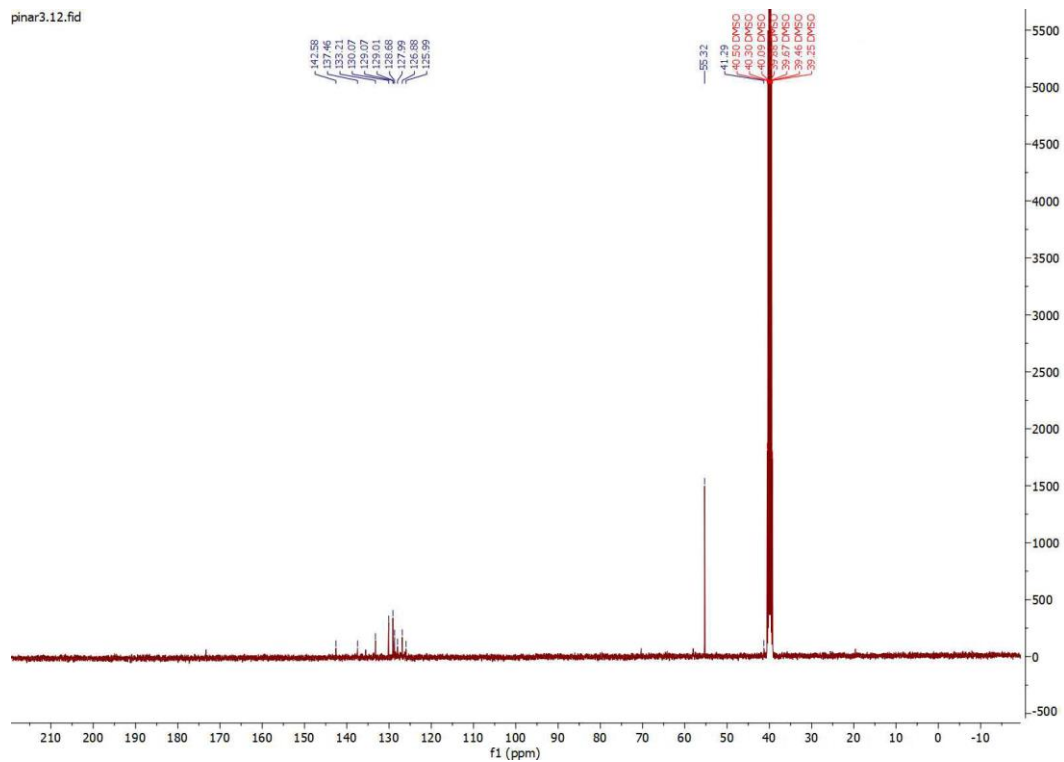


Current Data Parameters
NAME Gulsen Hoca
EXNO 113
PROCNO 1

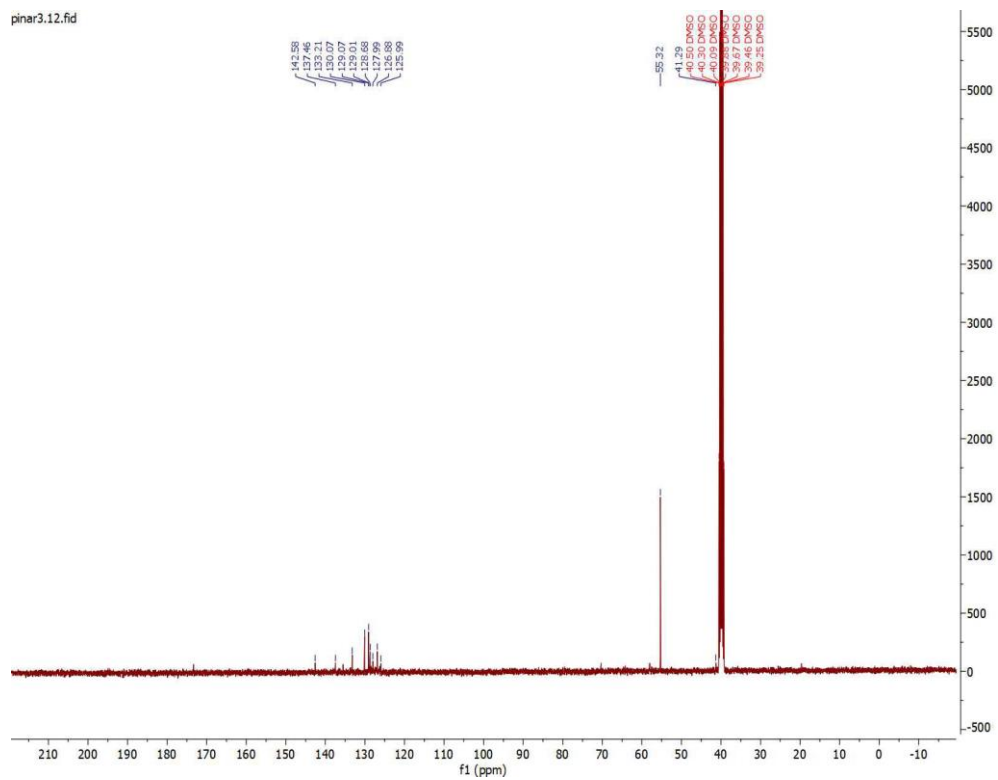
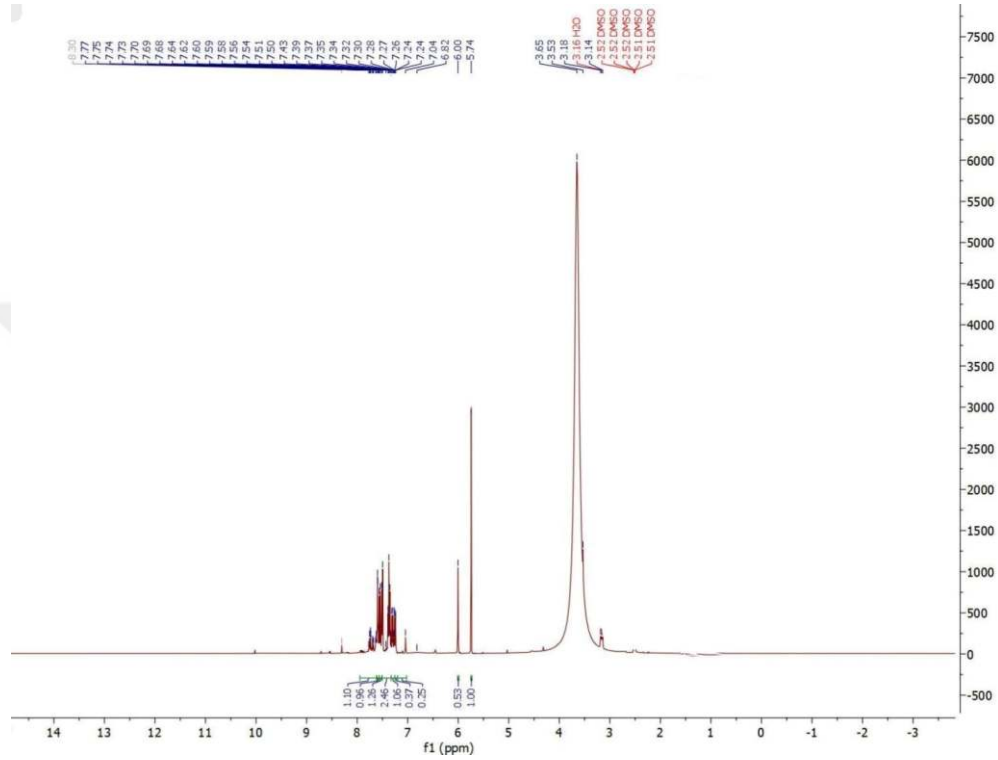
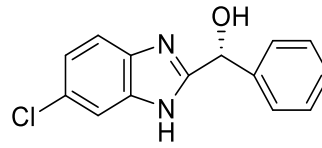
F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20250312
Time 14.08
INSTRUM spect
PROBHD 5 mm PABBI 1H-
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWE 3278.146 Hz
FIDRES 0.126314 Hz
AQ 3.9584243 sec
RG 20.2
DW 60.400 usec
DE 6.00 usec
TE 300.0 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1

----- CHANNEL f1 -----
NUC1 1H
P1 9.75 usec
PL1 5.00 dB
SFO1 400.1324710 MHz

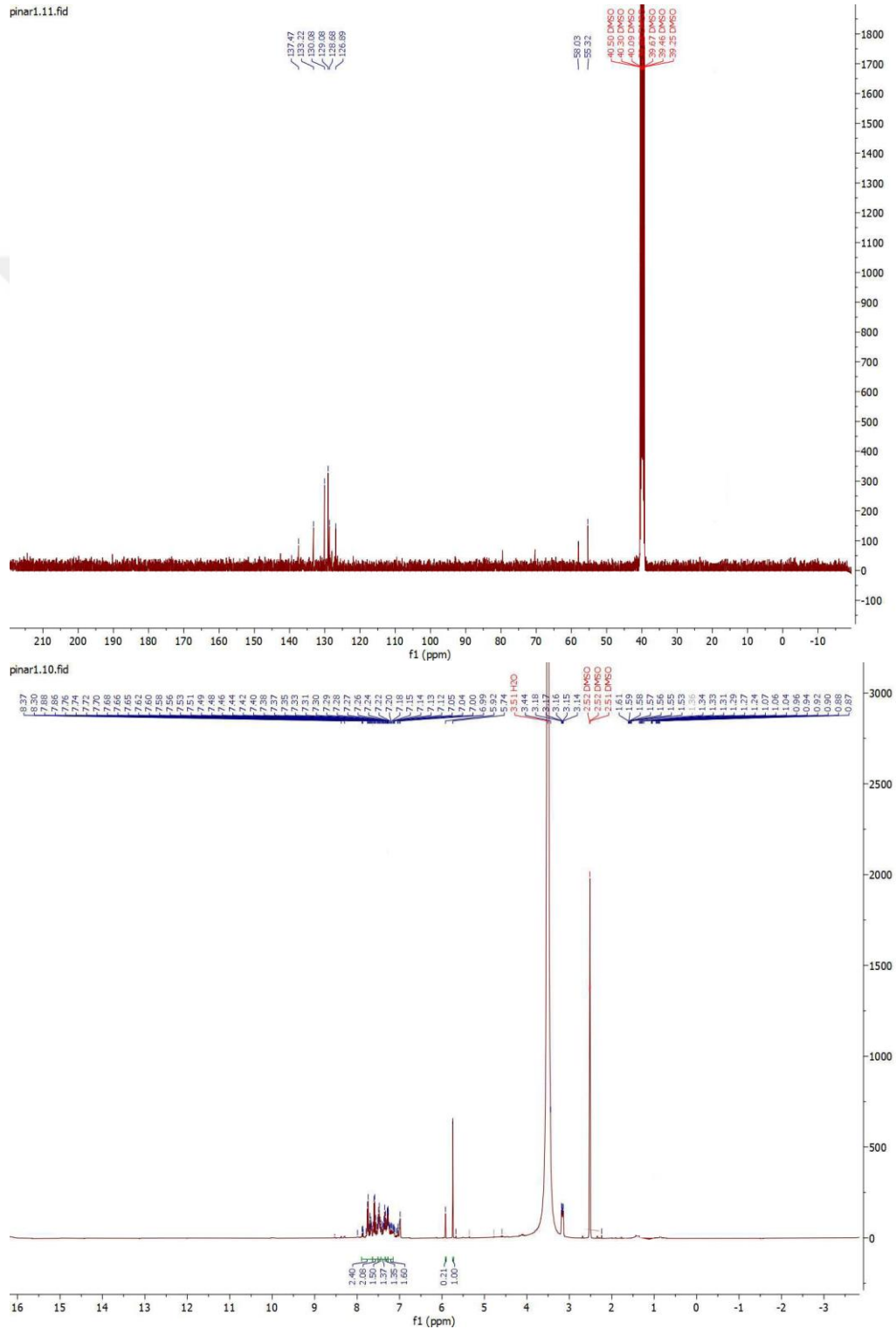
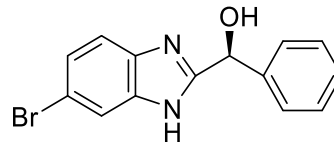
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 400.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00

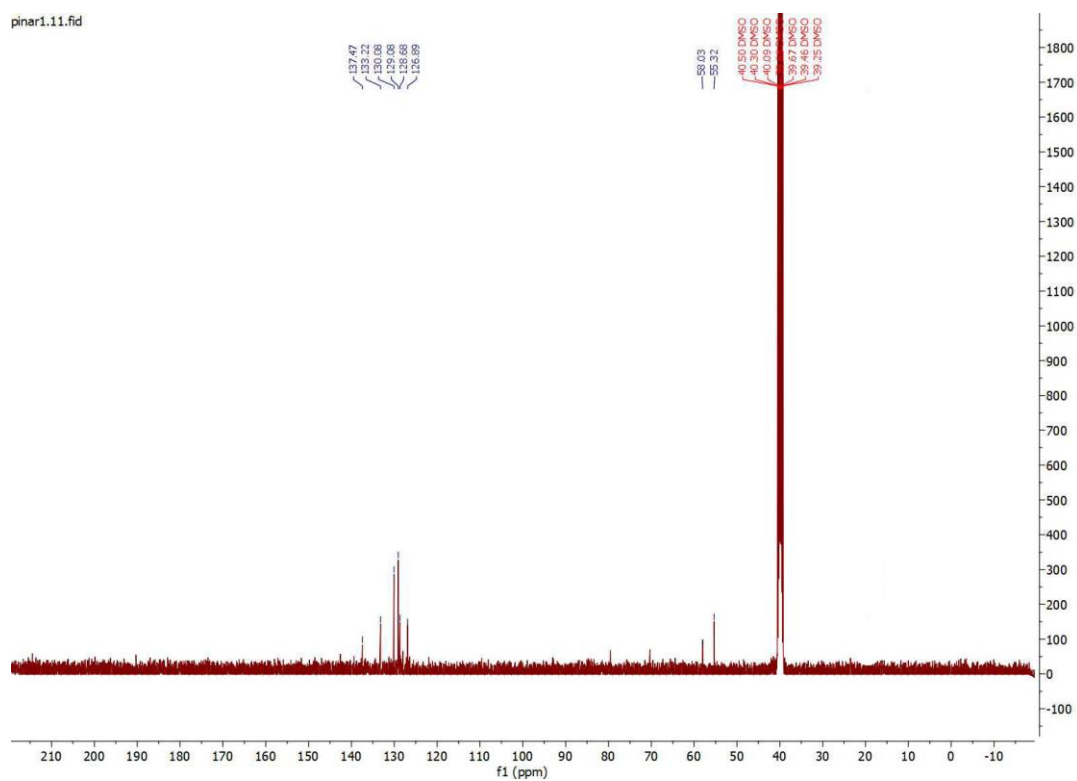
O[C@H](c1ccccc1)Cc2ccc(Cl)cc2

Ek 10: (S)-5-kloro-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-2-il-metanol ^1H NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumu

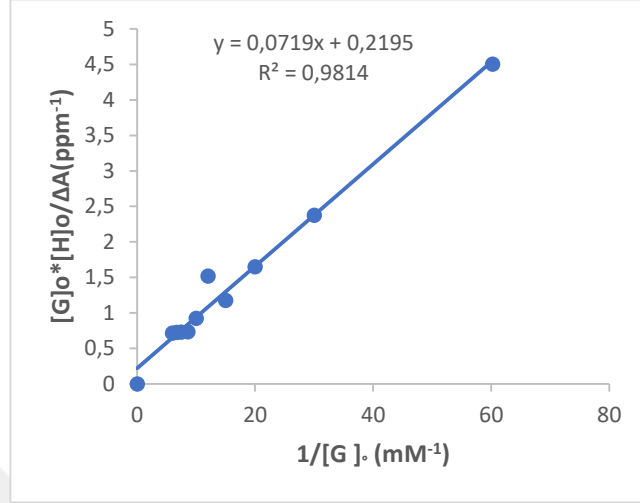


Ek 11 : (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol ^1H NMR ve ^{13}C -NMR Spektrumu

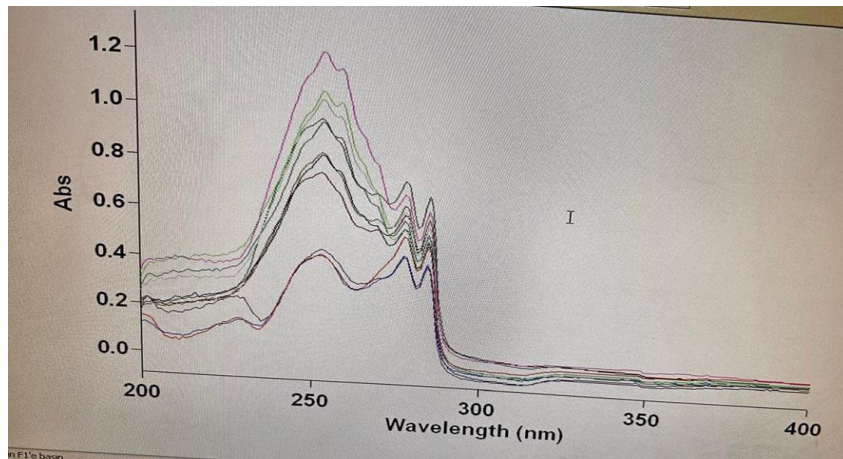
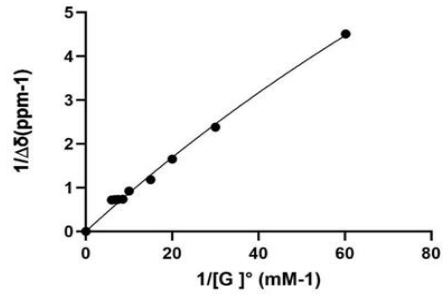


Oc1c2ccccc2n1C3=CC=CC=C3Br

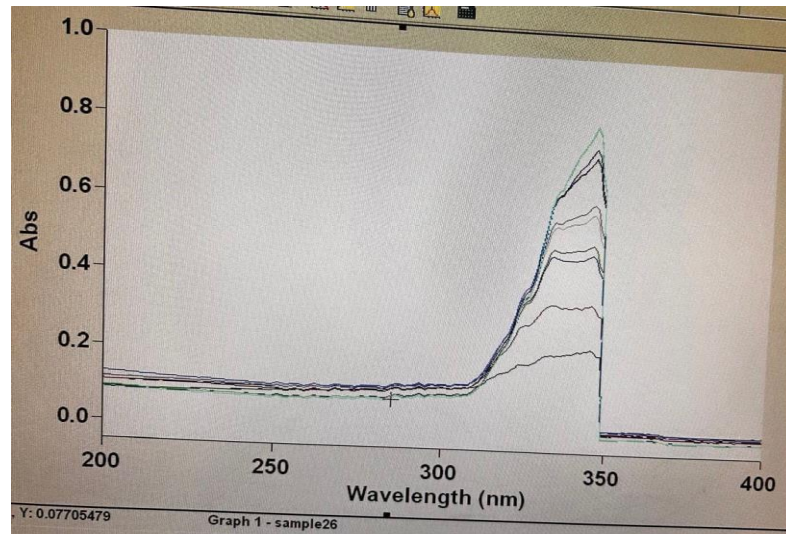
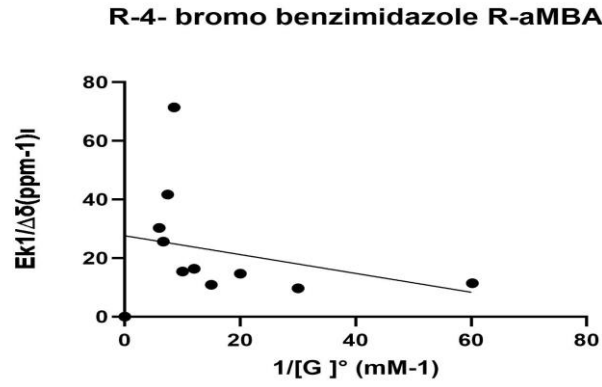
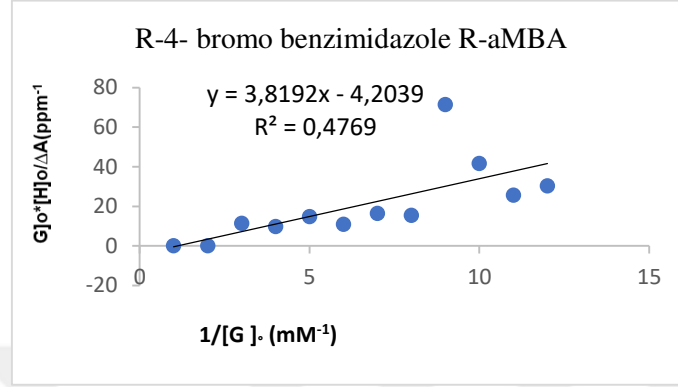
Ek 13: UV-VİS Spektrumu (*R*)-(1H-benzo[*d*]imidazol-2-il)-1-fenilmetanol (host) ve (*R*)-(-)- α -Methylbenzilamin (guest) arasındaki titrasyon verileri ve grafiği



(*R*)-benzimidazole 1/(*R*)- α MBA

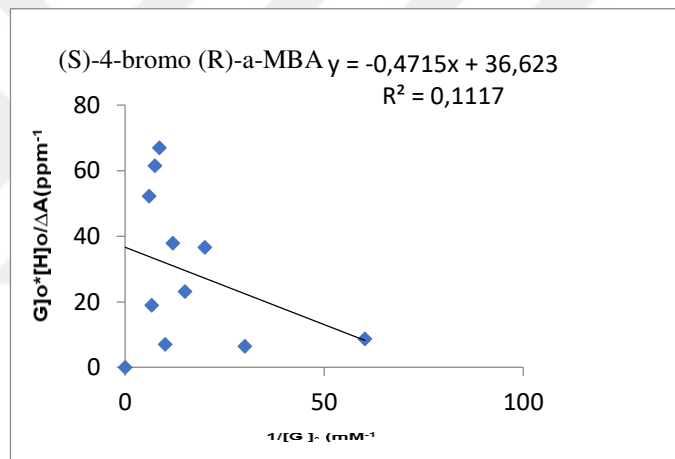


Ek 14:UV-VİS spektrumu (R)-2-(4-bromo-benzo[d]imidazol-2-il)-2-fenilmetanol (host) ve (R)-(-)-a-Metilbenzilamin(guest) arasındaki titrasyon verileri ve grafiği



(S)-4-bromo (R)-a-MBA $y = -0,4715x + 36,623$
 $R^2 = 0,1117$

[T]o/[T]i	*[T]o/ΔA(ppm⁻¹)
0.25	52
0.30	62
0.35	66
0.65	38
0.75	36
0.80	35
0.85	34
0.90	33



ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyad, Ad

AKÇİÇEK, PINAR

Web sayfası

(Research Gate, Academia, vs.)

Eğitim Bilgileri

Derece	Kurum	Mezuniyet Yılı
Yüksek Lisans	Dicle Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Ana Bilim Dalı	2025
Lisans	Mersin Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya	2015
Lise	Mustafa Kemal Lisesi	2017

İş Deneyimi

Dönem (Yıl)	Şirket, Kurum	Görev
2015-2018	Final Eğitim Kurumları	Öğretmen
2018-2019	İzan OSGB	İş güvenliği uzmanı

Yabancı Dil

Yayınlar

- 1.
- 2.
- 3.
- 4.

Özel İlgiler

DİCLE ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEZ BENZERLİK BİLDİRİMİ FORMU

Öğrencinin Adı, Soyadı	Pınar AKÇİÇEK		
Öğrenci No	15803012		
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)			
Tez Başlığı	MİKRODALGA VE KLASİK KOŞULLARDA (R)-(-)-(S)-(+)-MANDELİK ASİT İLE İMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİNİN ARAŞTIRILMASI VE MOLEKÜLER TANIMA ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ		
RAPOR BİLGİLERİ			
Raporlama Aşaması	Tez Savunma Sınavı Sonrası		
Sayfa Sayısı	94		
Raporlama Tarihi	20.10.2025		
Benzerlik Oranı (%)	%15		

Yukarıda bilgileri verilen tez çalışmamın toplam 94 sayfalık kısmına ilişkin, 20/10/2025 tarihinde şahsım/tez danışmanım tarafından turnitin isimli intihal tespit programından aşağıda belirtilen filtrelemeler uygulanarak alınmış olan intihal raporuna göre, tezimin benzerlik oranı % 15 olarak tespit edilmiştir.

Uygulanan filtrelemeler:

- ☐ Başlangıç Bölümleri (Kabul ve Onay sayfası, Teşekkür sayfası, Özet/Abstract) hariç
☒ 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: Pınar AKÇİÇEK

Tarih: 20.10.2025

İmza:

Danışman Adı, Soyadı: Prof. Dr. Gülşen ÖZTÜRK

İmza:

Tarih: 20.10.2025

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

İmza:

ZİYADANOĞULLARI

Tarih: 20.10.2025