

28148

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI HETEROSİKLİK BİLEŞİKLERİN  
FOSFOR İÇEREN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

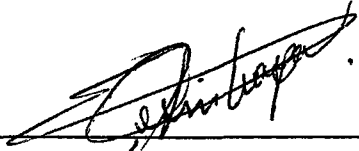
Şadiye Nalan ŞENER

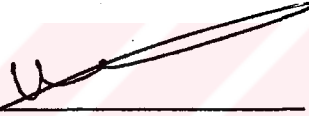
DOKTORA TEZİ  
KİMYA ANABİLİM DALI

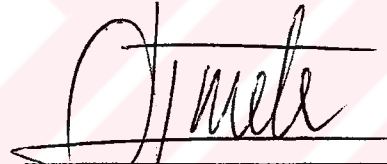
RETİM K.  
ŞAYON MEEKE

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğüne,

İşbu çalışma, Jürimiz tarafından KİMYA Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Başkan   
Prof. Dr. Engin Çetinkaya

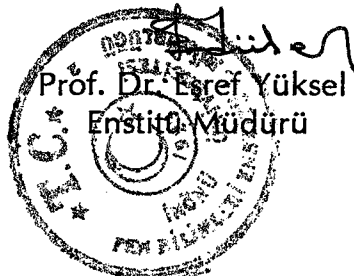
Üye   
Prof. Dr. Eyüp Özdemir

Üye   
Yrd. Doç.Dr. Ahmet Mete

Onay

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylım.

11./04./1995



## ÖZET

Morfolin, piperidin, pirolidin ve bazı benzimidazollerin fosfor içeren türevlerinin sentezinin amaçlandığı bu çalışmada, fosforillenmesi düşünülen azotlu heterosiklik bileşiklerde S-P, N-P, O-P ve C-P bağları oluşturmada kullanılmak üzere, önce dialkil fosfitler sentezlenmiş, sonra bunlar dialkil klorfosfatlara dönüştürülmüştür. Tüm çalışma boyunca fosforilleme aracı olarak öncelikle bu dialkil klorfosfatlar kullanılmakla birlikte, fosfitlerden türetilmiş diğer bazı fosforlu bileşikler de kullanılmıştır.

Morfolin, piperidin ve pirolidin dialkil klorfosfatlarla fosforillenmesi tepkimeleri hemen hemen pürüzsüz olarak yürümüş olup, oldukça iyi verimlerle beklenen ürünler elde edilmiştir. Benzimidazollerin dialkil klorfosfatlar ve diğer fosforlu reaktiflerle fosforillenmelerinde ise değişik sonuçlarla karşılaşmıştır. Dialkil klorfosfatlarla S-P ve N-P bağı oluşturma tepkimeleri nispeten kolay cereyan ettiği ve tatminkar sayılabilecek verimlerle ürünler elde edildiği halde, O-P ve C-P bağı oluşturma çalışmalarında istenen doğrultuda sonuçlar elde edilmesi mümkün olmamıştır.

**ANAHTAR KELİMELELER :** Fosforilleme, azotlu heterosiklik bileşikler; Bağ oluşumu, kükürt-fosfor; Bağ oluşumu, azot-fosfor ; Benzimidazoller, fosforillenmiş; Benzimidazoller, fosfor içeren.

## ABSTRACT

The aim of this work was to synthesize phosphorus containing derivatives of morpholine, piperidine, pyrrolidine and some benzimidazoles. Initially dialkyl phosphites were prepared, which were subsequently converted into dialkyl chlorophosphates to be used as S-P, N-P, O-P and C-P bond forming reagents in the phosphorylation of nitrogenous heterocyclics. Although primarily dialkyl chlorophosphates were used as phosphorylating agents throughout the work, some phosphorus containing compounds derived from phosphites were also employed.

Phosphorylation reactions of morpholine, piperidine, pyrrolidine with dialkyl chlorophosphates proceeded almost smoothly and expected products were obtained in good yields. In the phosphorylation of benzimidazoles however, differing results were obtained. While S-P and N-P bond formation reactions which make use of dialkyl chlorophosphates could proceed without much difficulty and the products were obtained with satisfactory yields, attempts to form O-P and C-P bonds did not produce the desired results.

**KEYWORDS :** Phosphorylation, nitrogenous heterocyclics; Bond, sulphur-phosphorus formation; Bond, nitrogen-phosphorus formation; Phosphorylated, benzimidazoles; benzimidazoles, containing phosphorus.

## TEŞEKKÜR

Çalışma konumu öneren, araç ve gereç eksiklerimi gidermeme yardımcı olan ve bilimsel yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd.Doç.Dr. Ahmet Mete'ye sonsuz teşekkür ederim.

Ayrıca tezin yazımı sırasındaki değerli katkıları için sevgili eşim Yrd.Doç.Dr. Engin Şener'e içten teşekkürlerimi sunarım.

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	10
2.1. Örneklerle Organofosfor Bileşiklerinin Adlandırılması .....	10
2.2. Organofosfor Bileşikleri .....	14
2.2.1. Fosfor Bileşiklerinin Yapısı.....	14
2.2.2. Organofosfor Bileşiklerinin Bağ Enerjileri.....	15
2.2.3. Trivalent Fosfor Bileşikleri .....	16
2.3. Fosfor Trihalojenürlerin Alkollerle Tepkimeleri .....	17
2.4. Fosfonik Asitler ve Esterleri.....	19
2.4.1. Arbusov Tepkimesi .....	19
2.4.2. MichaelisTepkimesi .....	20
2.4.3. Dialkil Fosfitler .....	21
2.4.3.1. Dialkil Fosfitlerin Metal Türevleri.....	24
2.4.4. Trialkil Fosfitler.....	27
2.4.4.1. Trialkil Fosfitlerin Tepkimeleri .....	27
2.5. Organofosfitlerin Uygulamaları.....	32
2.6. Dialkil Klorfosfatlar .....	32
2.7. Benzimidazoller.....	36
2.7.1. Adlandırma .....	36
2.7.2. Genel Özellikler.....	37
2.7.2.1. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları ve Asosiyasyon Derecesi.....	37
2.7.2.2. Psödoasidik Karakter .....	38
2.7.2.3. Bazik Güç ve Elektronik Yapı .....	38
2.7.2.4. Tautomerik Karakter .....	40
2.7.3. Kimyasal Özellikler .....	40
2.7.3.1. o-Fenilendiaminler ve Karboksilik Asitler, Asit Anhidritleri, Esterler ya da Amitlerden Oluşum.....	41
2.7.3.2. o-Fenilendiaminler ve Nitrillerden Oluşum .....	43

2.7.4. Benzimidazollerin Fizyolojik Etkileri .....	43
2.8. 2-Merkaptobenzimidazoller.....	44
2.8.1. Özellikler.....	45
2.8.2. Molekül Yapısı.....	46
2.8.3. Asitlik ve Bazlık .....	46
2.8.4. Hazırlanmaları.....	47
2.8.5. Tepkimeleri.....	47
2.8.5.1. Tipik Tiyol Tepkimeleri .....	48
2.8.5.2. Diğer tepkimeler .....	49
2.9. 2-Merkaptoalkilbenzimidazoller.....	49
2.10. 2-( $\alpha$ -Hidroksialkil)benzimidazoller .....	50
2.11. 2-Aminobenzimidazoller .....	50
2.12. 2-Kloralkilbenzimidazoller .....	52
2.13. Morfolin .....	54
2.14. Piperidin.....	55
2.15. Prolidin.....	56
2.16. o-Fenilendiaminler.....	57
2.17. Fosforillenmiş Benzimidazollerin Hazırlanması .....	57
3. MATERYAL VE YÖNTEM.....	62
3.1. Hazır Olarak Alınıp Kullanılan Organik Çıkış Maddeleri.....	63
3.2. Sentez Edilen Organik Çıkış Maddeleri .....	63
3.2.1. Dialkil Fosfitlerin Hazırlanması.....	64
3.2.2. Trialkil Fosfitlerin Hazırlanması .....	65
3.2.3. Dialkil Klorfosfatların Hazırlanması .....	66
3.2.4. 2-Merkaptobenzimidazollerin Hazırlanması.....	67
3.2.5. 2-Merkaptoalkilbenzimidazollerin Hazırlanması.....	67
3.2.6. 2-( $\alpha$ -Hidroksialkil)benzimidazollerin Hazırlanması .....	68
3.2.7. 2-Aminobenzimidazolün Hazırlanması .....	68
3.2.8. 2-Kloralkilbenzimidazollerin Hazırlanması .....	69
3.2.9. 2-Benzamidometilbenzimidazolün Hazırlanması.....	69
3.2.10. Dietil 2-Brometilfosfonatın Hazırlanması .....	70

3.2.11. Dietil Klorasetilfosfonatın Hazırlanması .....	70
3.2.12. 1,2-Dibrometanın Hazırlanması.....	71
3.3. Morfolin, Piperidin ve Pirolidin Fosforillenmesi .....	71
3.4. Benzimidazollerin Fosforillenmesi .....	72
3.5. o-Fenilendiaminlerin Fosforillenmesi .....	72
4. DENEYSEL BÖLÜM .....	73
4.1. Dialkil Fosfitlerin ve Trialkil Fosfitlerin Sentezi.....	73
4.1.1. Dietil Fosfitin Sentezi .....	73
4.1.2. Di-n-propil Fosfitin Sentezi .....	75
4.1.3. Diizopropil Fosfitin Sentezi.....	75
4.1.4. Di-n-bütül Fosfitin Sentezi.....	75
4.1.5. Diizobütül Fosfitin Sentezi .....	78
4.1.6. Trietil Fosfitin Sentezi .....	78
4.2. Dialkil Klorfosfatların Sentezi .....	81
4.2.1. Dietil Klorfosfatın Sentezi.....	81
4.2.2. Di-n-propil Klorfosfatın Sentezi.....	83
4.2.3. Diizopropil Klorfosfatın Sentezi .....	83
4.2.4. Di-n-bütül Klorfosfatın Sentezi.....	86
4.2.5. Diizobütül Klorfosfatın Sentezi .....	86
4.3. 2-Merkaptobenzimidazollerin Sentezi.....	89
4.3.1. 2-Merkaptobenzimidazolün Sentezi.....	89
4.3.2. 5,6-Dimetil -2-merkaptobenzimidazolün Sentezi.....	90
4.4. 2-Merkaptoalkilbenzimidazollerin Sentezi.....	90
4.4.1. 2-Merkaptometilbenzimidazolün Sentezi .....	90
4.4.2. 5,6-Dimetil-2-merkaptometilbenzimidazolün Sentezi .....	91
4.5. 2-( $\alpha$ -Hidroksialkil)benzimidazollerin Sentezi.....	92
4.5.1. 2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazolün Sentezi .....	92
4.5.2. 5,6-Dimetil-2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazolün Sentezi .....	92
4.6. 2-Aminobenzimidazolün Sentezi.....	93
4.7. 2-Klormetilbenzimidazolün Sentezi .....	93



4.8. 2-Benzamidometilbenzimidazolün Sentezi.....	94
4.9. Dietil 2-Brometilfosfonatın Sentezi.....	94
4.10. Dietil Klorasetilfosfonatın Sentezi.....	96
4.11. 1,2-Dibrometanın Sentezi.....	96
4.12. Fosforillenmiş Morfolinlerin Sentezi.....	98
4.12.1. Dietil Morfolinofosfonatın Sentezi.....	98
4.12.2. Di-n-propil Morfolinofosfonatın Sentezi.....	98
4.12.3. Diizopropil Morfolinofosfonatın Sentezi.....	100
4.12.4. Di-n-bütil Morfolinofosfonatın Sentezi.....	100
4.12.5. Diizobütil Morfolinofosfonatın Sentezi.....	103
4.13. Fosforillenmiş Piperidinlerin Sentezi.....	103
4.13.1. Dietil Piperidinofosfonatın Sentezi.....	103
4.13.2. Di-n-propil Piperidinofosfonatın Sentezi.....	106
4.13.3. Diizopropil Piperidinofosfonatın Sentezi.....	106
4.13.4. Di-n-bütil Piperidinofosfonatın Sentezi.....	109
4.13.5. Diizobütil Piperidinofosfonatın Sentezi.....	109
4.14. Fosforillenmiş Pirolidinlerin Sentezi.....	112
4.14.1. Dietil Pirolidinofosfonatın Sentezi.....	112
4.14.2. Di-n-propil Pirolidinofosfonatın Sentezi.....	115
4.14.3. Diizopropil Pirolidinofosfonatın Sentezi.....	115
4.14.4. Di-n-bütil Pirolidinofosfonatın Sentezi.....	118
4.14.5. Diizobütil Pirolidinofosfonatın Sentezi.....	118
4.15. 2-Merkaptobenzimidazollerin Fosforillenmesi.....	121
4.15.1. O,O-Dietil S-(Benzimidazol-2-il) Fosforotiyoatın Sentezi....	121
4.15.2. O,O-Dietil S-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il) Fosforotiyoatın Sentezi.....	123
4.15.3. O,O-Di-n-propil S-(Benzimidazol-2-il) Fosforotiyoatın Sentezi.....	123
4.15.4. O,O-Diizobütil S- (Benzimidazol -2-il) Fosforotiyoatın Sentezi.....	126

4.15.5. 2-Merkaptobenzimidazolün Dietil 2-Brometilfosfonatla Tepkimesi .....	126
4.15.6. 2-Merkaptobenzimidazolün Dietil Klorasetilfosfonatla Tepkimesi .....	127
4.16. 2-Merkaptometilbenzimidazollerin Fosforillenmesi .....	127
4.16.1. O,O-Dietil S-[(Benzimidazol -2-il) metil] Fosforotiyoatın Sentezi .....	128
4.16.2. 5,6-Dimetil- 2-merkaptometilbenzimidazolün Dietil Klorofosfatla Tepkimesi .....	128
4.17. O,O-Dietil N-(Benzimidazol-2-il) Fosforamidatın Sentezi .....	129
4.18. 2-( $\alpha$ -Hidroksialkil)benzimidazollerin Fosforillenmesi .....	129
4.19. 2-Klormetilbenzimidazolün Fosforillenmesi .....	130
4.20. 2-Benzamidometilbenzimidazolün Fosforillenmesi .....	131
4.21. o-Fenilendiaminin Dietil Siyanofosfonatla Tepkimesi .....	131
4.22. O,O-Dietil N-(2-Furfurilidenaminofenil) Fosforamidatın Sentezi .....	132
4.23. O,O-Dietil N-(4,5-Dimetil-2-Furfurilidenaminofenil) Fosforamidatın Sentezi .....	133
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA .....	134
5.1. Fosforillenmiş Morfolin, Piperidin ve Prolidinlerin Sentezi .....	136
5.2. 2-Merkapto- ve 2-Merkaptometilbenzimidazollerin Fosforillenmesi .....	139
5.3. Diğer Bazı Benzimidazollerin Fosforillenmesi Çalışmaları .....	143
5.4. o-Fenilendiaminlerin Fosforillenmesi Çalışmaları .....	145
6. KAYNAKLAR .....	147

## ŞEKİLLER LİSTESİ

	sayfa
Şekil 4.1. Dietil Fosfitin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	74
Şekil 4.2. Di-n-propil Fosfitin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	76
Şekil 4.3. Diizopropil Fosfitin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	77
Şekil 4.4. Di-n-bütil Fosfitin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	79
Şekil 4.5. Diizobütil Fosfitin $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	80
Şekil 4.6. Dietil Klorfosfatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	82
Şekil 4.7. Di-n-propil Klorfosfatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	84
Şekil 4.8. Diizopropil Klorfosfat ın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	85
Şekil 4.9. Di-n-bütil Klorfosfat ın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	87
Şekil 4.10. Diizobütil Klorfosfatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	88
Şekil 4.11. Dietil 2-Brometilfosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	95
Şekil 4.12. Dietil Klorasetilfosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	97
Şekil 4.13. Dietil Morfolinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	99
Şekil 4.14. Di-n-propil Morfolinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	101
Şekil 4.15. Diizopropil Morfolinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	102
Şekil 4.16. Di-n-bütil Morfolinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	104
Şekil 4.17. Diizobütil Morfolinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	105
Şekil 4.18. Dietil Piperidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	107
Şekil 4.19. Di-n-propil Piperidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	108
Şekil 4.20. Diizopropil Piperidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	110
Şekil 4.21. Di-n-bütil Piperidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	111
Şekil 4.22. Diizobütil Piperidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	113
Şekil 4.23. Dietil Pirolidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	114
Şekil 4.24. Di-n-propil Pirolidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	116
Şekil 4.25. Diizopropil Pirolidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	117
Şekil 4.26. Di-n-bütil Pirolidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	119
Şekil 4.27. Diizobütil Pirolidinofosfonatın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	120
Şekil 4.28. O,O-Dietil S-(Benzimidazol-2-il) Fosforotiyoaın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu .....	122
Şekil 4.29. O,O-Dietil S-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il) Fosforotiyoaın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	124
Şekil 4.30. O,O-Di-n-propil S-(Benzimidazol-2-il) Fosforotiyoaın $^1\text{H}$ NMR Spektrumu.....	125

**ÇİZELGELER LİSTESİ**

	sayfa
Çizelge 2.1. Fosfor Bileşiklerinde Bağ Enerjileri .....	16
Çizelge 2.2. Dialkil Fosfitlerin Bazı Tepkimeleri .....	23
Çizelge 2.3. Sodyum Dietil Fosfitin Bazı Tepkimeleri .....	26
Çizelge 2.4. Trialkil Fosfitlerin Bazı Tepkimeleri .....	30
Çizelge 2.5. Dialkil Klorfosfatların Bazı Tepkimeleri .....	35
Çizelge 5.1. Sentezlenen Dialkil Fosfitler .....	135
Çizelge 5.2. Sentezlenen Dialkil Klorfosfatlar .....	136
Çizelge 5.3. Dialkil Morfolinofosfonatlar .....	137
Çizelge 5.4. Dialkil Piperidinofosfonatlar .....	138
Çizelge 5.5. Dialkil Pirolidinofosfonatlar .....	138
Çizelge 5.6. S-P Bağı İçeren Fosforillenmiş 2-Merkaptobenzimidazoller .....	139

## SİMGELER VE KISALTMALAR

boz.	: Bozunur
Bu <sup>n</sup>	: Normal Bütil
Bu <sup>i</sup>	: İzobütil
Bu <sup>t</sup>	: Tersiyer Bütil
d	: Dublet
DSS	: Sodyum 2,2-Dimetil-2-silapentan-5-sülfonat
en	: Erime Noktası
Et	: Etil
FAO	: Birleşmiş Milletler Gıda ve Tarım Örgütü
k	: Kuartet
kn	: Kaynama Noktası
m	: Multiplet
Me	: Metil
mm	: mm Hg
mmol	: Milimol
o-FDA	: Orto-fenilendiamin
Ph	: Fenil
Pr <sup>n</sup>	: Normal Propil
Pr <sup>i</sup>	: İzopropil
s	: Singlet
t	: Triplet
TFA	: Trifluorasetik Asit
THF	: Tetrahidrofuran
TMS	: Tetrametilsilan
°	: °C
δ	: Kimyasal Kayma Değeri

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Günümüzde devletleri uğraştıran en önemli sorunlardan biri hızla artan dünya nüfusunu besleyebilmektir. Çünkü dünya nüfusu gittikçe artmakta fakat dünyanın yüzölçümü değişmemektedir. Hatta erozyon, yeni yerleşim yerleri açılması, yeni fabrikalar kurulması ve bu arada artan araç sayısına paralel olarak mevcut yolların genişletilmesi, yeni yollar açılması gibi sebeplerle tarıma elverişli alanlar giderek azalmaktadır. Diğer taraftan FAO 'nun raporlarına göre, halihazırdaki dünya nüfusunun % 40'ı yeterli derecede beslenememekte, hatta açlığa bağlı sebeplerle her yıl 20 milyon insan ölmektedir. Bunun 14 milyonu çocuk olup maalesef her gün ortalama 4000 çocuk hayatını kaybetmektedir. Yine FAO 'nun raporlarına göre her yıl, başta tahıl olmak üzere bu insanlara 15-20 milyon ton gıda maddesi iletilebilse, yaşam için gerekli besini alabileceklerdir.

Dünyanın yüzölçümü sınırlı olduğundan bu ihtiyacı karşılayacak üretim için yeni alanların tarıma açılması mümkün değildir. O halde yapılacak iş, birim alandan elde edilecek ürün miktarını artırmaktır. Bunun için de modern tekniklerin ve girdilerin kullanılması bir zorunluluktur. Tarım ilacı da bu girdilerin başında gelmektedir. Bugün tarım ilacı kullanılmadan üretim yapılması halinde, ürün miktarında ortalama % 65 oranında kayıp olacağı tahmin edilmektedir.

Bazı hastalık ve zararlılara karşı son yıllarda bulunan dayanıklı türler yine de gerekli sonucu sağlayamamıştır. Ayrıca gübreleme, sulama, toprak işleme vb. verimi artırıcı kültürel yöntemler bazı bitkilerde hastalık ve zararlıların daha da artmasına sebep olmuştur. Bu sebeplerden dolayı, tarım ilaçları bugün bütün dünyada kullanılmasından vazgeçilemeyecek maddeler olarak kabul edilmektedir. Bugün halen kullanılmakta olan pestisitlerden bazılarının ilk kullanılışı yüzyıllar öncesine kadar uzanır. Örneğin

kükürdün fungusit ve insektisit özelliğine sahip olduğu yaklaşık 3000 yıl öncesinden bilinmekteydi. Organik fosfor bileşikleri ise 1930 yılı sonrasında Bayer (Leverkusen) firmasında çalışan Alman kimyageri G. Schrader tarafından bulunmuş olup, bunların insektisit özelliği 1945 yılına kadar anlaşılmamıştır. Bu grup ilaçlar genellikle yüksek etki özelliğine ve ani etkiye sahiptir. Organik fosfor bileşiklerine örnek olarak paratyon, kloratyon, diazinon, malatyon, triklorfon, fenkaptan vb. gösterilebilir. Klortiyon Bayer firmasınınca geliştirilmiştir. Diazinon 1952 yılında Geigy (İsviçre) firması tarafından, malatyon 1950 yılında Cyanamid Co. (ABD) firmasınınca, triklorfon ise 1952 yılında Bayer firmasınınca geliştirilmiştir. Bugün hala kullanılan birçok ilacın etkili maddeleri 1940-1945 yıllarında bulunmuştur. Bu buluşların bu yıllara rastlamasının temel sebeplerinden en önemlisi II. Dünya Savaşı sırasında savaş sanayii için geliştirilen kimyasal silahların teknolojilerindeki gelişmelerden tarım ilaçlarının bulunmasında faydalanılmasıdır. Bugün kimyasal mücadele yöntemi bulunmayan zararlı veya hastalık yok gibidir. Buna rağmen kimya sanayii sürekli araştırma içindedir. Bu araştırmaların yani yeni maddeler bulunmasının gerekçesi aşağıdaki şekilde özetlenebilir.

1. Halihazırda kullanılan ilaçlara karşı hastalık ve zararlılarda oluşan direnci kırabilecek yeni maddelerin bulunması
2. İnsan ve çevre sağlığına daha az zararlı olacak maddelerin geliştirilmesi
3. Mevcut ilaçlardan daha ucuz ve kullanım kolaylığı olan geniş spektrumlu maddelerin geliştirilmesi

Üç maddede özetlenen bu amaçlara erişmek için her yıl binlerce sentez yapılmakta, ancak on bin sentezden bir tanesi ruhsatlanabilmektedir. On bin sentezden ancak bir tanesinin ruhsatlanabilecek aşamaya gelmesinin sebebi, özellikle son yıllarda insan ve çevre sağlığına daha fazla önem verilmesi ve bu esri doğrultusunda bu maddelerin çoğunun toksikolojik testlerde başarılı olamamasıdır.

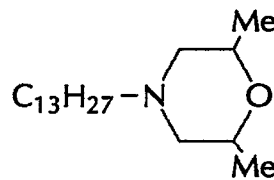
Bitkilerdeki hastalık ve zararlılarla mücadelede kullanılan; ev, otel vb. yerlerdeki böcekleri öldüren veya onlardan koruyan kimyasal maddeler veya bunlardan yapılan ilaçlara pestisit denmektedir. İlaç içindeki biyolojik etkinliğe sahip kimyasal maddeye de etkili madde denir. Bir ilacın geliştirilmesi için çalışmaya önce etkili maddenin senteziyle başlanır. Sentezi yapılan maddenin pestisit özelliği olup olmayacağı hususu ile, bilinen savaş yöntemlerine göre daha fazla ekonomi sağlayıp sağlamayacağı veya toksikolojik özelliklerinin ne olacağı önceden saptanamaz.

Türkiye'de yaklaşık 1100 ruhsatlı tarım ilacı vardır. Bunların içinde 270 dolayında etkili madde bulunmakta olup bunlardan 10 tanesi ülkemizde üretilmekte, diğerleri ithal edilmektedir.

Pestisitler çeşitli şekillerde sınıflandırılabilir. Kullanıldıkları zararlılara göre sınıflandırmada; böcekleri öldürenlere insektisitler, fungusları öldürenlere fungusitler, yabancı otları öldürenlere de herbisitler denir. Bileşimindeki etkili madde grubuna göre bir sınıflandırma ise en bilimsel olanıdır. Ülkemizde, 1990 yılı itibarıyla ruhsatlı olan tüm ilaçlardaki etkili maddelere göre sınıflandırmada, organik fosforular insektisitler; benzimidazoller, ftalimitler ve morfolinler ise fungusitler sınıfında yer almaktadır. Bu sınıflardaki etken maddeler aşağıda gösterilmiştir.

### Morfolinler

#### Tridemorf

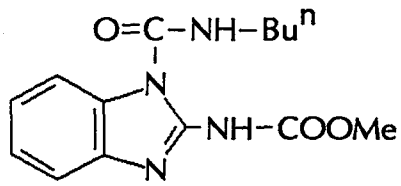


2,6-Dimetil-4-tridesilmorfolin



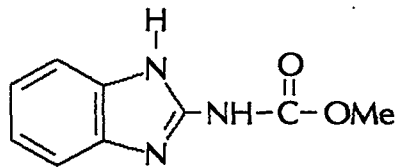
## Benzimidazoller

## Benomil



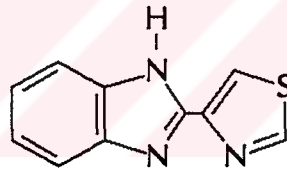
1-(N-Bütilkarbamoil)-2-(metoksikarboksamido)benzimidazol

## Karbendiazin



2-(Metoksikarbonilamino)benzimidazol

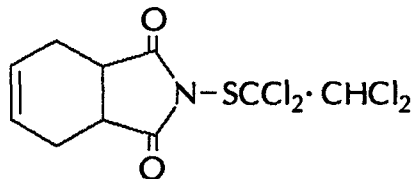
## Tiyabendazol



2-(4-Tiyazolil)benzimidazol

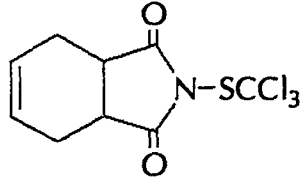
## Ftalimitler

## Kaptafol



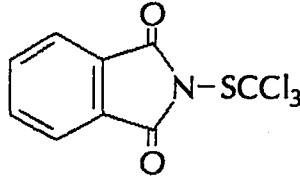
3a,4,7,7a-Tetrahidro-N-(1,1,2,2-tetrakloretansülfenil)ftalimit

Kaptan



N-(Triklormetiltiyo)-4-sikloheksen-1,2-dikarboksimit

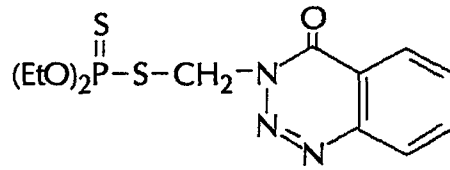
Folpet



N-(Triklormetansülfenil)ftalimit

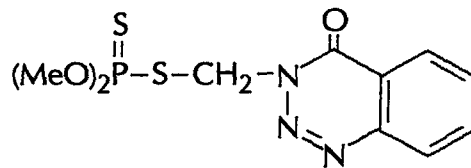
Ülkemizde ruhsatlı tarım ilaçlarının içerdiği etken maddeler incelendiğinde, bu 270 etken maddeden 60' ının fosfor içerdiği, 108' inin heterosiklik yapıda olduğu, 15' inin ise fosfor da içeren azotlu heterosiklik yapıda olduğu görülmektedir. Hepsi de insektisit olarak etki gösteren, fosfor içeren azotlu bu 15 heterosiklik bileşik aşağıda gösterilmiştir.

Azinfos



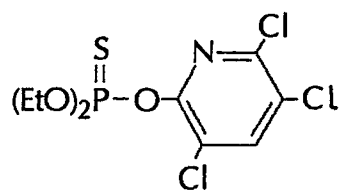
O,O-Dietil S-[(4-Okso-3H-1,2,3-benzotriazin-3-il)metil] Ditiyofosfat

Azinfos-Metil



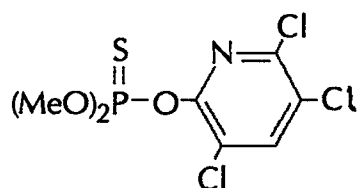
O,O-Dimetil S-[(4-Okso-3H-1,2,3-benzotriazin-3-il)metil] Ditiyofosfat

## Klorpirifos



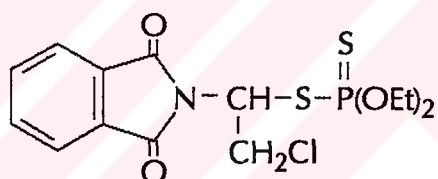
O,O-Dietil O-(3,5,6-Triklor-2-piridil) Fosforotiyoat

## Klorpirifos-Metil



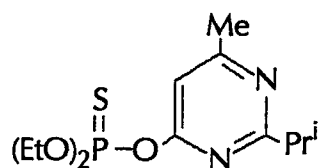
O,O-Dimetil O-(3,5,6-Triklor-2-piridil) Fosforotiyoat

## Dialifos



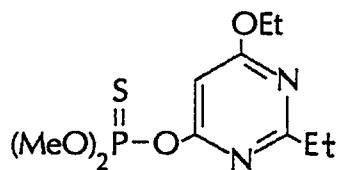
O,O-Dietil S-(2-Klor-1-ftalimidoetil) Ditiyofosfat

## Diazinon



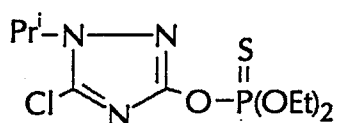
O,O-Dietil O-(2-İzopropil-6-metilpirimidin-4-il) Fosforotiyoat

## Etrimfos



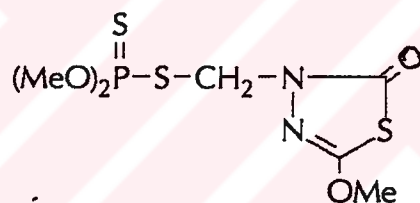
O,O-Dimetil O-(6-Etoksi-2-etilpirimidin-4-il) Fosforotiyoat

## İsazofos



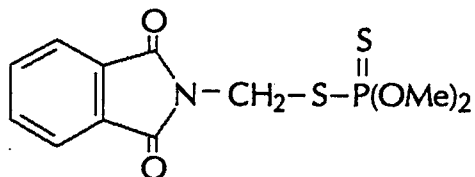
O,O-Dietil O-(5-Klor-1-izopropil-1H-1,2,4-triazol -3-il) Fosforotiyoat

## Metidatiyon



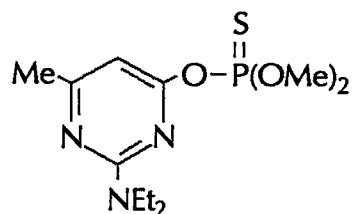
O,O-Dimetil S-[(2,3-Dihidro-5-metoksi-2-okso-1,3,4-tiyadiazol-3-il)metil]  
Fosforoditiyoat

## Fosmet



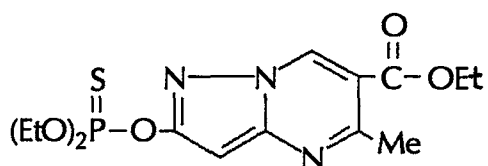
O,O-Dimetil S- Ftalimidometil Fosforoditiyoat

### Pirimifos-Metil



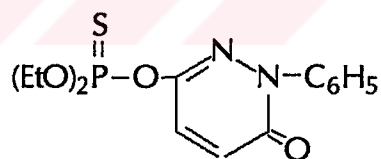
O,O-Dimetil O-(2-Dietilamino-6-metilpirimidin-4-il) Fosforotiyoat

### Pirazofos



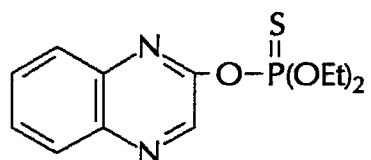
O,O-Dietil O-(6-Etoksikarbonil-5-metilpirazolo[1,5-a]pirimidin-2-il)  
Fosforotiyoat

### Piridafentiyon



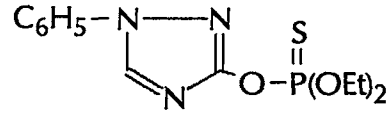
O,O-Dietil O-(3-Okso-2-fenil-2H-piridazin-6-il) Fosforotiyoat

### Kinalfos



O,O-Dietil O-(Kinoksalin-2-il) Fosforotiyoat

### Triazofos



### O,O-Diethyl O-(1-Fenil-1,2,4-triazol-3-il) Fosforotiyoat

Görüldüğü üzere fosfor da içeren azotlu heterosiklik bileşiklerin sayısı toplam sayı yanında azdır. Bu yüzden bu gruptan bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır. Hedeflenen sentezler iki başlık altında toplanabilir:

1. Azotlu heterosiklik bileşiklerden olan morfolin, piperidin ve piro lidinin fosfor içeren türevlerinin sentezi
2. Fosfor içeren benzimidazollerin sentezi

## 2. GENEL BİLGİLER

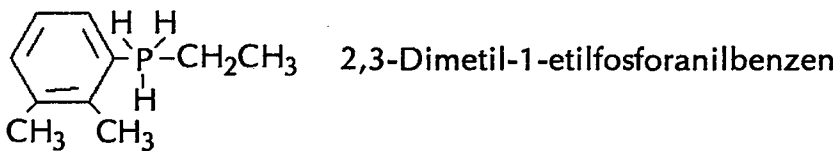
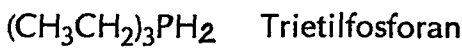
### 2.1. Örneklerle Organofosfor Bileşiklerinin Adlandırılması

Organofosfor bileşiklerinin adlandırılması sistematik değildir. Bununla birlikte 1952'de American Chemical Society ve Chemical Society (London) tarafından yayınlanan bir adlandırma sistemi İngilizce konuşulan ülkelerde kabul edilmiştir. Bu adlandırma sistemi organofosfor bileşiklerini, fosforun hidrür, oksiasit ve oksitlerinin türevleri olarak kabul eder [1].

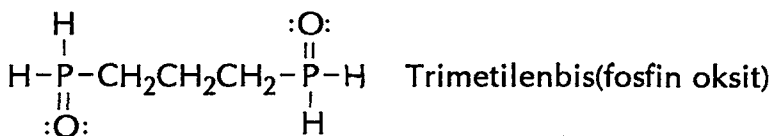
Fosfinler,  $RPH_2$ ,  $R_2PH$ ,  $R_3P$  ve  $RPO$



Fosforanlar,  $R_5P$



Fosfin Oksitler,  $RPH_2(O)$ ,  $R_2PH(O)$  ve  $R_3P(O)$



Fosfin İmitler,  $R_3PNH$

$(Ph)_3P=N-H$  P,P,P-Trifenilfosfin İmit

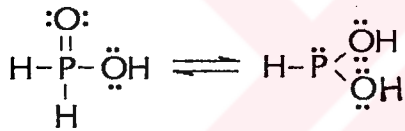
Fosfatlar,  $(RO)_3PO$

$(CH_3\ddot{O})_3P=\ddot{O}$  Trimetil Fosfat

$(CH_3CH_2CH_2\ddot{O})_2P(=O)-\ddot{O}H$  Di-n-propil Hidrojen Fosfat

$CH_3CH_2\ddot{O}-P(=O)(\ddot{O}H)_2$  Etil Dihidrojen Fosfat

Fosfinik Asit (hipofosforöz asit),  $H_2P(O)OH$

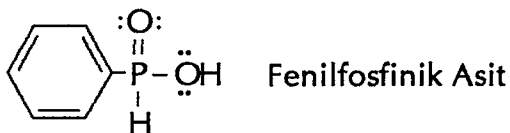


Fosfinik Asit      Fosfonöz Asit

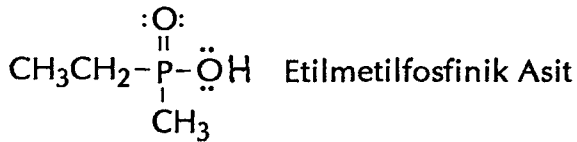
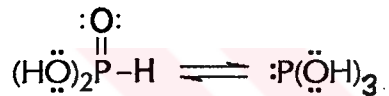
Alkil veya Aril Fosfonöz Asitler,  $RP(OH)_2$

$CH_3CH_2-\ddot{P} < \begin{array}{l} \ddot{O}H \\ \ddot{O}H \end{array}$  Etilfosfonöz Asit

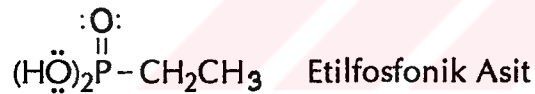
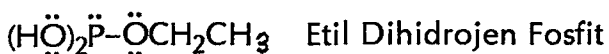
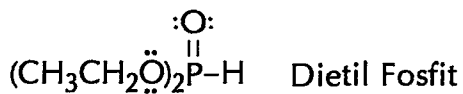
Alkil veya Aril Fosfinik Asitler,  $RPH(O)OH$

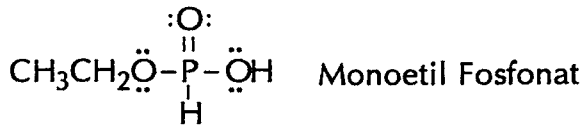




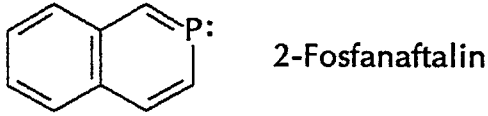
Dialkil veya Diaril Fosfinik Asitler,  $R_2P(O)OH$ Dialkil veya Diaril Fosfinöz Asitler,  $R_2POH$ Fosfonik Asit,  $HP(O)(OH)_2$ 

Fosfonik asit      Fosforöz asit

Alkil veya Aril Fosfonik Asitler,  $RP(O)(OH)_2$ Fosfitler,  $(RO)_3P$ 



### Heterosiklik Fosfor Bileşikleri



### Halofosfor Bileşikleri



### Organofosfor Asit Amitleri



## Organofosfor Tiyoasitler



## Fosfonyum Tuzları, $\text{R}_4\text{P}^+\text{X}^-$



## 2.2. Organofosfor Bileşikleri [2]

### 2.2.1. Fosfor Bileşiklerinin Yapısı

Fosfor periyodik sistemin 5. grup ve 3. sıra elementidir. Dış kabuğundaki elektron konfigürasyonu azotunkine benzer. O halde bu iki elementin organik kimyadaki davranışında bir benzerlik beklenebilir. Ancak gerçekte pek çok çarpıcı farklılıklar vardır. Azot atomunun dörtten fazla kovalent bağ yaptığı bileşik yoktur. Fosfor ise bileşiklerinde 3, 4, ve 5 kovalent bağ yapabilir. Öte yandan fosfor ; oksijen, azot ve karbonla, nitro, nitrozo, azo, diazo, azido, nitril ve imino gruplarını içeren bileşiklere karşılık gelecek, kararlı, doymamış bileşikler oluşturmaz. Benzer şekilde fosfor, pirol ve piridine karşılık gelecek kararlı, aromatik heterosiklik bileşikler de oluşturmaz.

Fosforun pentafenilfosforanda olduğu gibi  $(C_6H_5)_5P$ , beş kovalent bağlı bileşik oluşturması, bu elementin dış kabuğundaki boş 3d orbitallerini kullanarak 10 elektron barındırdığını gösterir. Azotun aynı şekilde 5 kovalent bağ yapmaması ise 3d orbitallerinin çok yüksek enerjili olmasına bağlanır.

### 2.2.2. Organofosfor Bileşiklerinin Bağ Enerjileri

Fosfor-hidrojen bağları azot-hidrojen bağlarından daha zayıftır. Bu nedenle polar ya da serbest radikal tepkimelerinde organofosfor bileşiklerindeki P-H bağı kolayca kırılır.

Fosfor-oksijen tek bağı C-O tek bağından daha sağlam olurken  $P=O$  ikili bağı P-O tek bağından 45 kcal kadar daha sağlamdır. Fosforil grubunun ( $P=O$ ) oluşum enerjisi, fosfor bileşiklerinin pek çok tepkimesi için itici g¼¼ç olarak kullanılır.

Fosfor-halojen bağları azot-halojen bağlarına göre daha sağlamdır ve karbon-halojen bağlarının sağlamlığı ile karşılaştırılabilir. Oldukça kararlı fakat reaktif bileşikler olması bakımından fosfor halojen¼¼rler alkil halojen¼¼rlere benzerler.

Fosfor-karbon bağları sağlamlıkları bakımından karbon-karbon bağları ile karşılaştırılabilirler ve bu bağların kopmasını i¼¼eren tepkimeler pek sık g¼¼r¼¼lmez.

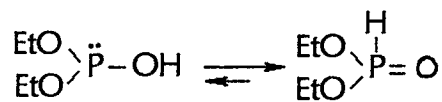
Çizelge 2.1 Fosfor Bileşiklerinde Bağ Enerjileri

Bağ	Bağ enerjisi (kcal/mol)
P-H (PH <sub>3</sub> 'te)	77
P-C [P(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> 'te]	63
P-O	95
P=O	140
P-Cl (PCl <sub>3</sub> 'te)	78
P-P (P <sub>4</sub> 'te)	48

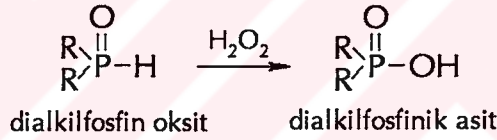
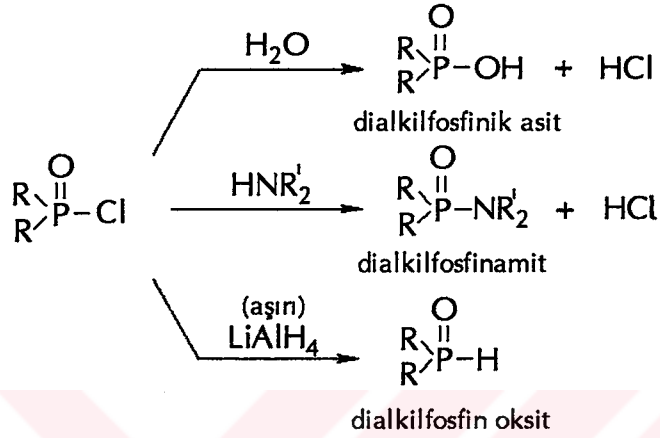
### 2.2.3. Trivalent Fosfor Bileşikleri

En çok rastlanan organofosfor bileşikleri, fosfinler R<sub>3</sub>P, R<sub>2</sub>PH, RPH<sub>2</sub> ile fosforöz ve fosfinöz asitlerin türevleri RP(OH)<sub>2</sub>, R<sub>2</sub>POH dir. Trivalent fosfor bileşiklerinin en önemli özelliği kolayca pentavalent duruma geçebilmesidir. Gerçekte düşük fosfor hidrürleri yükseltgenmeye öyle yatkındır ki havada kendiliğinden yanabilir. Bu yüzden oksijensiz ortamda çalışılmalıdır. Bu zorluk zehirli olma özellikleri ve hoş olmayan kokularıyla birleşince bu bileşiklerle çalışmanın oldukça zor olduğu ortaya çıkar.

Genelolarak trivalent fosfor atomuna bağlı hidroksil grubu (>P̄-OH) kararsızdır. Kararlı yapı şöyledir: (H-P=O). Bu nedenle fosforöz asidin diesterleri kararsızdır ve fosfonik asidin diesterlerine dönüşürler.



Fosforun beş kovalent bağa sahip olduğu organofosfor bileşikleri oldukça kararlıdır ve bir dizi önemli tepkime verir. P-Cl, P-OR ve P- NR<sub>2</sub> gruplarına sahip bileşikler fosfor üzerine nükleofil göçünü içeren yer değiştirme tepkimeleri verirler. Doğal olarak, P-H bağına sahip bileşikler de kolayca P-OH bağına yükseltgenirler.

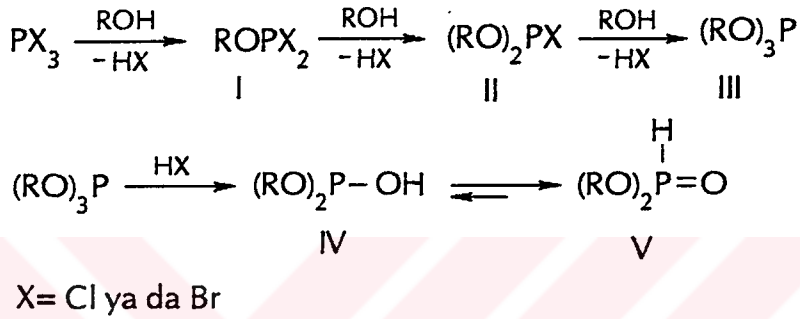


### 2.3. Fosfor Trihalojenürlerin Alkollerle Tepkimeleri [3]

PCl<sub>3</sub> ya da PBr<sub>3</sub> alkollerle veya fenollerle karıştırıldığı zaman meydana gelen tepkimelerin temel özellikleri yıllardır yapılmakta olan ayrıntılı çalışmalarla aydınlatılmıştır. Bu çalışmaların sonucu üç değerlikli fosforun davranışının bir önemli yönünü açıkça göstermektedir, bu da onun elektronegatifliğidir.

Fosfor trihalojenürlerle alkoller arasındaki tepkimelerin sonucu üzerinde önemli olan başlıca faktörler halojenin doğası, hidroksil grubunun

tepkinliği, meydana gelen hidrojen halojenürün uzaklaştırılması için uygun bir reaktifin varlığıdır. Bu hususlardan ikincisi bakımından primer, sekonder ve tersiyer alkollerin sırasıyla klasik sınıflandırılması onun fosfor-halojen türevlerinin hazırlanmasında karşılaşılabilecek güçlüklerle sadece kabaca yol gösterebilir. Tepkimenin yürüyüşü hidroksil bileşiiğindeki sterik faktörlerden ve tepkenlerin karıştırılma sırasından da etkilenir. Çünkü bu herhangi bir anda tepkime karışımının bileşimini etkilemektedir.

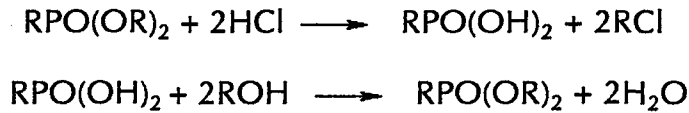


$\text{PCl}_3$  ya da  $\text{PBr}_3$  'e orta tepkinlikteki primer ve sekonder alkollerin eklenmesi halojenin sıralı yer değiştirmesi ve monoalkoksifosforil dihalojenürlerin (I) hızlı oluşması ile sonuçlanır. Bunu takiben daha yavaş olarak dialkoksifosforil halojenür (II) oluşur. III bileşiiğinin izole edilmesi ise ancak ortamda HX'i tutacak bir bazın bulunması halinde mümkündür. Aksi takdirde trialkil fosfit,  $-10^\circ$  'de bile çok hızlı bir şekilde dialkil fosfite dönüşür. Dealkilasyona karşı dayanıklı olan trineopentilfosfit istisna teşkil eder. Büyük alkil grubunun sterik etkisi sayesinde hidrojen halojenürü uzaklaştıran madde yokken bile izole edilebilir.

Primer ve çoğu sekonder alkollerden oluşan fosforodikloriditler ve fosforokloriditler termal olarak karardır ama benzilik tip alkollerden oluşan bileşikler yüksek sıcaklıklarda kolaylıkla bozunur. Tersiyer alkoller halinde deney koşulları iyi ayarlanmamışsa büyük miktarlarda alkil klorürler oluşur.

## 2.4. Fosfonik Asitler ve Esterleri

Çoğu fosfonik asitler, esterlerinin sıcak HCl ile hidrolizlenmesiyle hazırlanır ve asitler alkollerle esterlere dönüşebilir [4].



Diesterler kaynar NaOH ile hidroliz edildiğinde monoester tuzları oluşur.

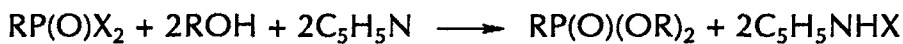


Esterlerin hidroliz hızları önemli ölçüde değişebilir. R=Me olması halinde hidroliz, R=Et olması haline göre 15 kat; R=neopentil olması haline göre de 1800 kat daha hızlıdır.

Fosfonik dihalojenürlerin ılık su ile hidrolizi fosfonik asitleri verir.



Fosfonil halojenürlerin alkollerle bir baz yanında etkileştirilmesiyle karşılık gelen fosfonik asit esterleri elde edilir.



### 2.4.1. Arbusov Tepkimesi

Fosfonik esterlerin hazırlanmasında en yaygın şekilde kullanılan bu yöntemde bir fosfitle bir alkil halojenür tepkimeye sokulur [5]. Fosfor triesterleri ile alkilleme vasıtaları arasındaki bimoleküler tepkimeler genel



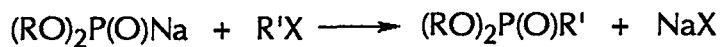
olarak "psödofosfonyum tuzları" şeklinde adlandırılabilir ürünleri verirler.



Yukarıdaki denklemde gösterilen tepkime Arbuzov tepkimesi olarak bilinir ve R grubunun doğası ve X<sup>-</sup> anyonunun nükleofilliğinden dolayı uygulama alanı dardır. Primer alifatik, benzilik ve alilik halojenürler kolaylıkla fosfit triesterleriyle tepkime verirler. Fakat sekonder alifatik ve özellikle tersiyer alifatik ve aril alkil halojenürler HX eliminasyonu ile alken oluşturma eğilimindedir. Vinil ve aril halojenürler normal olarak ısı başlatmalı koşullarda tepkime vermezler. Fakat tepkime fotokimyasal olarak katalizlenirse olur. X bir halojen olduğunda bozunmanın yürütücü kuvveti çok kuvvetli fosforil bağının oluşumu nedeniyle trialkil fosfitlerin tuzları kararsızdır. Triaril fosfitlerin tuzları ise daha kararlıdır. Çünkü ikinci basamaktaki nükleofilik aromatik yer değiştirme zor olur. Anyonik X grubu Cl<sup>-</sup>, Br<sup>-</sup>, I<sup>-</sup> olabilir ama F<sup>-</sup> olamaz.

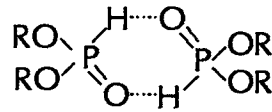
#### 2.4.2. MichaelisTepkimesi

Dialkil fosfitin tuzu ve alkil halojenür bir alkil fosfonatın dialkil esterini vermek üzere etkileşir [6].



### 2.4.3. Dialkil Fosfitler

Bu grubun birkaç bileşiği, insektisit, metal özütleyici ve sürfaktanların üretiminde araürün olması sebebiyle endüstriyel açıdan önem taşımaktadır. Dibütil fosfonat, hidrolik akışkanlarda aşınmayı önleyici ve çok yüksek basınç yağlayıcısı olarak kullanılır. Dialkil fosfitler de fosfonik asit ya da esterleri gibi kolaylıkla dimerleşir.



Dialkil fosfitler, organofosfor kimyasında sentezler açısından önemli bileşikler oluştururlar. Dialkil fosfitler birkaç şekilde elde edilir:

1. Fosfor triesterlerin hidroliziyle
2. Fosforokloriditlerin hidroliziyle
3. Dialkil fosfit ile diğer alkoller arasında ester değişimiyle
4. Çeşitli tepkimelerin yan ürünleri olarak

Bu grup bileşikler için tri- ve tetrakoordinasyonlu şekiller arasında gerçek tautomerik denge bulunur [3]. Denge tetrakoordinasyonluların lehinedir. Spektroskopik veriler, fosforil formülasyonu ile tamamen uyuşmaktadır. Hidrojen fosfonatlar  $2380-2450 \text{ cm}^{-1}$  (P-H) ve  $1260-1300 \text{ cm}^{-1}$  (P=O) infrared absorpsiyonu gösterirler. P-OH bağlarıyla ilgili absorpsiyon piki görülmez. Yeterince kuvvetli bazlar P(O)H grubunu içeren bileşikleri anyonlara dönüştürür [7]. Bunlar genellikle fosfor üzerinde olan nükleofillerdir. Fakat nötral bileşikler kuvvetli elektrofiller karşısında nükleofilik reaktivite gösterirler ve bu tepkimeler genellikle asit ve bazlar tarafından katalizlenir. Bu gerçekler fosforil ve hidroksil şekilleri arasında bir denge ile kolayca yorumlanabilir.



Spektroskopik ölçümler trivalent şekli gösteren bir kanıt ortaya koyamamıştır. Yukarıdaki dengede spektroskopik olarak saptanabilecek yüksek derişimde, üç değerlikli şekil bulunmamaktadır. Tautomerinin kabul edilebilir kanıtları kinetik çalışmalardan ortaya çıkmaktadır. Fosforil bağının kararlılığı göz önüne alınırsa şaşırtıcı olmamak üzere esterler hemen hemen istisnasız olarak fosfonat şeklinde bulunurlar. Bu tercih  $R_2POH$  bileşikleri için oldukça geneldir. Bu bileşikler bağ yapmayan elektron çifti içermezler ve bu yüzden de nükleofil olarak davranamazlar [3].

Dialkil fosfitlerin çok sayıda tepkimesi vardır ve seçilmiş bazı tepkimeler Çizelge 2.2'de görölmektedir.

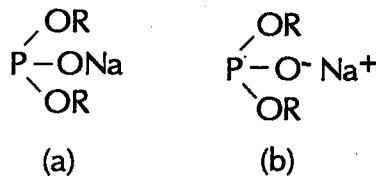
Çizelge 2.2. Dialkil Fosfitlerin Bazı Tepkimeleri

Fosforlayıcı Bileşik	Fosforlanan bileşik	Ürün	Tepkime koşulları	Kaynak
Dimetil fosfit	piperidon türevleri, etilendiamin	bis(fosfonilpiperidin)etilendiaminler	benzen, ısı	8
Dietil fosfit	p-kinon	2-dietoksifosforilhidrokinon	benzen, asetik asit, ısı	9
Dietil fosfit	salisilaldehit	O-dietoksifosforilsalisil aldehit	CCl <sub>4</sub> , trietilamin, ısı	10
Dietil fosfit	5-metil-2-furaldehit	dietil 2-(5-metil)fürilhidroksimetilfosfonat	baz katalizör	11, 12
Dietil fosfit	2-halokarboksilik asit, aromatik aldehit veya keton	sinnamik asitler	MeONa, metanol, 2 saat, ısı	13
Dialkil fosfit	2-haloalkanamitler, benzaldehitler	$\alpha$ -(2-haloaçilamino)substitüe dialkil benzil fosfonatlar	asetanhidrit, HCl, etanol, 80 °, 6 saat	14
ter-Bütildimetilsilil dimetil fosfit	N,N-dietil-2-formilbenzamitler	dimetilfitalit-3-fosfonatlar	benzen, 25 °, 12 saat	15
Dietil fosfit	formaldehit, dietilamin	dietil $\alpha$ -dietilaminometil fosfonat	85 °, 15 dakika	16
Dimetil fosfit	p-benzokinon	2-dimetoksifosforilhidrokinon	ısı	17
Dietil fosfit	fenoller	2,5-bis(dietoksifosforil)hidrokinon	CCl <sub>4</sub> , trietilamin, (i-Pr) <sub>2</sub> NLI	18
Dibütül fosfit	paraformaldehit, dhidropiran	dibütül [(2-tetrahidropiranioksil)metil]fosfonat	triethylamin, 110 °, 6 saat, fosfor oksiklorür	19
Dietil fosfit	alkanolaminler	fosforillenmiş alkanolaminler	CCl <sub>4</sub> , benzen, trietilamin	20
Dietil fosfit	haloasetik asit	dietoksifosfinilasetik asit	EtONa/EtOH, KOH, 3saat, ısı	21

### 2.4.3.1. Dialkil Fosfitlerin Metal Türevleri

Fosfonik asit esterlerinin hazırlanmasında kullanılan bir reaktif olan sodyum dietil fosfit, bir dietil fosfit çözeltisinin ya eşdeğer miktarda EtONa veya MeONa ile ya da hidrojen açığa çıkararak çözünen metalik Na ile etkileştirilmesiyle hazırlanır [22]. Alkol ve dietil fosfitin asitlik kuvvetleri pek farklı olmadığından ilk yöntemin dezavantajı karışım içinde bir miktar EtONa'nın kalmasıdır. Fazla EtONa ya sodyum dietil fosfit ile nükleofilik tepkimeler açısından ya da ürünle tepkimeye girmesi açısından sakınca yaratır. İkinci yöntemin dezavantajı ise dietil fosfit çözeltisinde metalik sodyumun çözünmesinin çok yavaş olmasıdır. Öyleki tepkimenin tamamlanabilmesi için günlerce karıştırmak gerekebilir. Bundan başka çözülmüş metal bir indirgen madde olarak etki ettiği için, bu şekilde hazırlanan sodyum dietil fosfit çözeltileri daima karakteristik kokusu olan fosfin bileşikleriyle kirlenmiş olur.

Hidrojen halojenürleri çözdüklerinden ve onlara bağlandıklarından dolayı hidrojen fosfonatlar bazik karaktere sahiptir. Aynı zamanda elektropozitif metallere ya da onların hidrürleriyle hidrojen açığa çıkararak ya da metal alkoksitlerle metal türevleri oluşturarak tepkime verdiklerinden dolayı asidik özellik de gösterirler. Li, Na, Cu, Ag gibi metallerin kristal yapıdaki tuzları P=O bağının karakteristiği olan infrared absorpsiyonunu göstermez ve fosfit formunda görünür. Apolar çözücülerdeki yüksek mobilitesi iyonikten ziyade kovalent bir yapıya sahip olduğunu gösterir (a).



Hem IR hem de NMR spektroskopileri bu türevlerde fosforil bağları olmadığını gösterir [23]. Bu durum metalin oksijene bağlanmasıyla uyumludur. Fakat bu türevlerin birçok apolar organik çözücüde önemli miktarda

çözünmeleri kovalent bağlanmanın da önemli ölçüde olduğunu gösterir. Bazı metal türevleri halinde muhtemel denge sağa kayar. Civa klorür dietil fosfonat tuzu,  $(EtO)_2PO \cdot HgCl$  gibi



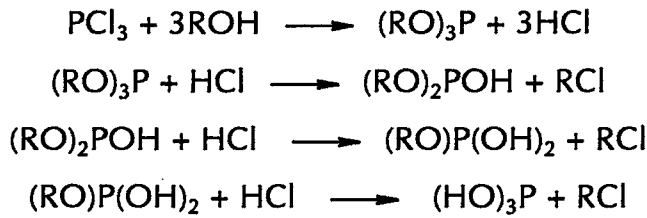
Dialkil fosfitlerin yerine sodyum dialkil fosfonatların sentezde kullanımı alternatif bir yöntem olarak verilmiştir. Daha önce birçok araştırmacı etil esterlerini kullanmışlardır [24]. Bununla birlikte sodyum türevinin kullanılmasının getirdiği bazı zorluklar vardır: Tuzun inert organik çözücülerdeki çözünürlüğü çok sınırlıdır. Tepkime ortamı olarak genellikle susuz eter kullanılmıştır. Tuzun higroskopik olması, tepkimelerde rahat kullanımını zorlaştırır. Buna karşılık daha yüksek alkilli fosfitlerin sodyum tuzunun hazırlanması daha kolaydır. Mevcut esterler arasında en kolay hazırlanan ve daha kararlı olan di-n-bütil bileşikleridir. Sodyum tuzları organik çözücülerde rahatlıkla çözünür. Bu münasebetle heksan, heptan gibi düşük petrol fraksiyonlarındaki çözünürlüğü nedeniyle tercih edilir. Sodyum dibütil fosfitin heksandaki çözeltisi oldukça kararlı bulunmuştur.

Çizelge 2.3. Sodyum Dietil Fosfitin Bazı Tepkimeleri

Fosforlayıcı Bileşik	Fosforlanan bileşik	Ürün	Tepkime koşulları	Kaynak
Sodyum dietil fosfit	etil klorasetat, salisilaldehit türevleri	dietil kumarin-3-fosfonatlar	piridin, TiCl <sub>4</sub> , 0~25 °, 18 saat	25
Sodyum dietil fosfit	5-metilfurfuril klorür	dietil (5-metilfurfuril)fosfonat	benzen, ısı	26
Sodyum dietil fosfit	dietilfurfuril fosfonat, akrolein	3-[5](dietoksifosfinil)metil]-2-furil]propionaldehit	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> /asetik asit hidrokinon, ısı	27
Sodyum dietil fosfit	Etil 5-brometilfuran-2-karboksilat	etil 5-dietilfosfonometilfuran-2-karboksilat, etil 5-metilfuran-2-karboksilat	benzen, ısı	28
Sodyum dietil fosfit	2-klorometil piridin	2-fosfonometil piridin	toluen, 90 °	29
Sodyum dietil fosfit	1-(2-brometil)piperidin	1-[2-(dietilfosfono)etil]piperidin	eter, 4 saat	30
Sodyum dietil fosfit	furfuril bromür	dietil furfurilfosfonat	eter	31
Sodyum dietil fosfit	4,6-dimetil-2-klorpirimidin	dietil 4,6-dimetil-2-pirimidilfosfonat	toluen, 9 saat, ısı	32
Sodyum dietil fosfit	piridin-2-fosfokarboksilat N-oksitler	piridin-2-fosfokarboksilik asitler	%20 HCl, ısı	33
Sodyum dietil fosfit	akrilil klorür, paraformaldehit	dietilfosfonometil akrilat	eter, buz banyosu, 1 saat	34
Sodyum dietil fosfit	3-klorpropan nitril	3-(dietilfosfonil)propan-1- nitril	1/2 saat,ısı	35
Sodyum dietil fosfit	dibütüklormetil fosfonat	bis-(dibütoksifosfinil)metan	ısı	36
Sodyum dietil fosfit	palmitoil klorür	dietil fosfonat türevleri	eter, 40 °, 4 saat	37

#### 2.4.4. Trialkil Fosfitler

Fosfit yapısı sadece triesterlerde ve bazı diester tuzlarında muhafaza edilmektedir. Monoesterler ve çoğu diesterler tetrahedral fosfonat şeklinde bulunur. Fosfor trihalojenürlerin alkollerle tepkimeleri bir seri ardışık ve paralel basamaktan oluşur [4].



Bu tepkimelerde HCl tutucu kullanılarak mono-, di- ve trialkil fosfitlerin izolasyonu mümkündür. Trifenil fosfit, trialkil fosfitten daha kararludur ve hazırlanması sırasında HCl tutucuya ihtiyaç yoktur. Bazı fosfitler transesterleşme ile hazırlanabilirler. Böyle yer değiştirmeler stokiyometrik miktarlarda kullanılan sodyum alkoksitlerle katalizlenmiştir.



Monoalkil fosfitler, dialkil fosfitlerin alkali hidrolizi ve bunu takiben, ürünün asitlendirilmesiyle hazırlanabilir.

##### 2.4.4.1. Trialkil Fosfitlerin Tepkimeleri

Fosfor triesterlerinin çoğu tepkimeleri ortaklanmamış elektron çiftinin göreceli olarak bulunabilirliğinden ve atomun değerlik kabuğunu genişletebilme yeteneğinden kaynaklanan nükleofilik karakter gösterirler. Bu eğilim özellikle fosforil P=O bağı oluştuğunda güçlüdür ve fosfor



triesterlerinin karşılık gelen fosfat esterlerine yükseltgenmesindeki ya da fosfonat esterleri oluşturmak üzere çevrilmeye uğramasındaki kolaylık, üç değerli fosforun organik kimyasının önemli bir temelini oluşturur [3].

İlke olarak bütün fosfitlerin fosfonatlara termal izomerleşmesi mümkün olabilir. Bu fosfitlerin kararlılığı R'nin doğasına bağlı olarak önemli ölçüde değişir. R=Me için dönüşüm 200°'de 18 saatte tamamlanırken R=Bu olması halinde fosfit 223°'ye kadar kararlıdır.



Basit trialkil fosfitler makul sıcaklıklarda ısıtıldıkları zaman nispeten kararlıdır. Trimetil fosfit 200°'de %100 dimetil metil fosfonata dönüşür. Trietil fosfitin dietil etil fosfonata dönüşümü 300°'nin üzerindeki sıcaklıklarda gerçekleşir. Triizopropil ester kuvvetli ısıtıldığı zaman hidrojen fosfonata dönüşür. Triallil ester ise polimerleşir.

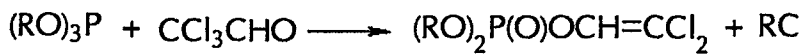
Hafif asidik ya da alkali koşullarda fosfor triesterleri, dialkil fosfonatlara hidroliz olabilir.



Hidroliz hızı R'nin doğasına ve bileşiğin saflık durumuna göre değişebilir. Trimetil fosfit suda hızla hidroliz olurken diğer basit trialkil fosfitler suda nispeten kararlıdır. Hidrojen fosfonatların eldesi için bu yöntem nadiren kullanılır.

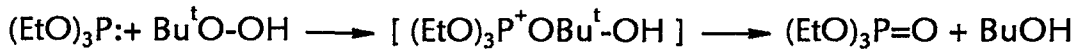


Fosfonat esterleri, fosfitlerin Michaelis-Arbusov tepkimesi ile de hazırlanabilir. Perkow tepkimesinde ise trialkil fosfit bir  $\alpha$ -halokarbonil bileşiği ile birleşir ve doymamış fosfat esteri ile bir alkil halojenür oluşur.



Bütün fosfor triesterleri hava oksijeni ile bir miktar yükseltgenebilir. Bu nedenle fosfor triesterini kullanmadan önce saflaştırmak gerekir ve bu

yüzden beş değerlikli fosforik asit esterinin hazırlanmasında nadiren sentetik bir değeri olur. Diğer taraftan fosfitlerin  $H_2O_2$ , t-bütil hidroperoksit, dibenzoil peroksit gibi organik peroksitlerle ve potasyum permanganat, kurşun tetraasetat gibi diğer reaktiflerle tepkimeleri çok değerlidir. Başarılı bir uygulama kullanılan fosfitin ve oluşan fosfatın, reaktif tarafından gerekli olan sulu ortam koşullarına karşı kararlılığına bağlıdır.



Çizelge 2.4. Trialkil Fosfitlerin Bazı Tepkimeleri

Fosforlayıcı Bileşik	Fosforlanan bileşik	Ürün	Tepkime koşulları	Kaynak
Trietil fosfit	4-halokumarinler	dietil kumarin-4-ilfosfonatlar	135~140 °, 8 saat	38
Trietil fosfit	pentafluorpiridin, pentaklorpiridin	dietil 2,3,5,6-tetrahalo-4-piridinil fosfonat	80 °, 24 saat	39
Trietil fosfit	1-nitro-2,2-difeniletillenler	2-sübtitüe-3-fenilindoller	150 °	40
Trietil fosfit	etilten bromür	dietil 2-brometilfosfonat	3 saat, 160 °	41
Trietil fosfit	etilten bromür	tetraetil etilendifosfonat	ısı	42
Trietil fosfit	2-brometil laurat	dietil lauroksietilfosfonat	155-180 °, 5 saat	43
Trietil fosfit	etilten bromür , Na <sub>2</sub> SO <sub>3</sub>	etan-1-fosfeno-2-sülfonik asit	HCl, ısı	44
Trimetil fosfit	4,7-fenantrolin	dimetil N,N'-dietoksikarbonil-3,4,7,8-tetra- hidro-4,7-fenantrolin-3,8-difosfonat	asetonitril, NaI, C <sub>2</sub> H <sub>5</sub> OC(O)Cl	45

Çizelge 2.4.'ün devamı

Fosforlayıcı Bileşik	Fosforlanan bileşik	Ürün	Tepkime koşulları	Kaynak
Trietil fosfit	N-allylbenzimidazol	N-(3-dietoksifosforilpropil)benzimidazol	brom, MeONa, metanol , Na, EtOH	46
Trietil fosfit	etilen bromür, etil piperazin-2-karboksilat	2-karboksi-4-(3-fosfonopropil)piperazin	benzen, trietilamin, 6 saat sonra 6 M HCl, ısı , 18 saat	47
Trietil fosfit	2,5--dibrom-3-metil-4-fenil- tiyofen	5-brom-3-metil-4-fenil-2-fosfonotiyofer	katalizör (NiCl <sub>2</sub> )	48
Trietil fosfit	ω-dibromalkanlar, ClCH <sub>2</sub> Z	α-süstitüe sikloalkilfosfonatlar	baz, çözücü	49
Trietil fosfit	iyotaseton	dietil β-ketopropilfosfonat	35 ° , 2 saat	50
Trietil fosfit	dimetilkarbamoil klorür	dietil dimetilkarbamoilfosfonat	165 ° , 1 saat	51
Trietil fosfit	klorasetil klorür	1-okso-2-haloalkil fosfonat	100 ° , ısı	52
Trietil fosfit	1-brom-3-klorpropan	dietil 3-klorpropilfosfonat	ısı	53

## 2.5. Organofosfitlerin Uygulamaları

Organofosfitlerin uygulamaları üzerine çok sayıda patent literatürü bulunmaktadır. Bu bileşikler organofosfor insektisitleri, pestisitler, plastikler ve ilaç hammaddelerinin sentezinde kullanılır. Ayrıca, plastikler için antioksidan ve, stabilize edici olarak; yağ katkı maddelerinde antioksidan, aşınma yavaşlatıcı ve korozyon inhibitörü olarak da kullanılmaktadır.

## 2.6. Dialkil Klorfosfatlar

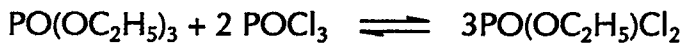
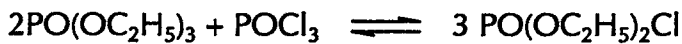
Dialkil klorfosfatların (dialkoksifosforil klorürler) hazırlanması için en iyi yöntem dialkil fosfitin soğukta klorla etkileştirilmesidir.



Yüksek verimlerle elde edilen dialkil klorfosfatlar aminlerle kristal yapılı aminofosfonatları vermesi sonucu kolaylıkla teşhis edilmektedir.

Dialkil klorfosfatların hazırlanması için üç genel yöntem verilmiştir [54] :

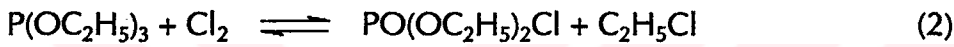
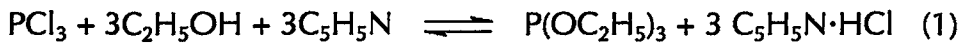
1. Fosfor oksiklorürün 3 mol alkol ve 3 mol piridin ile etkileştirilmesi, trialkil fosfatı verir. Fosfor oksiklorür ile olan tepkime daha ilerlerse dialkoksifosforil klorür ve monoalkoksifosforil diklorür oluşur.



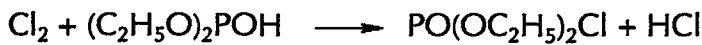
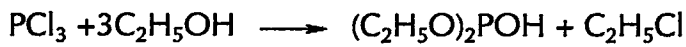
Bu yöntemin dezavantajı, özellikle büyük ölçekteki çalışmalar için fazla miktarda piridin kullanılmasıdır. Ayrıca etil alkolle dietoksifosforil

klorürün oluşumu için uygun koşullar sağlansa bile yine de bir miktar etoksifosforil diklorürün meydana geldiği gözlenmiştir.

2. Fosfor oksiklorür üzerine etil alkolün etkisiyle dietoksifosforil klorür, etoksifosforil diklorür, etil metafosfat ve diğer yan ürünlerin bir karışımını verir. Düşük verimle elde edilen dietoksifosforil klorür safsızlık içermektedir. Özellikle alkoksifosforil diklorürün hazırlanması için iyi bir yöntemdir.
3. Fosfor triklorüre 3 mol alkol ve 3 mol piridin etkimesiyle trialkil fosfit oluşur. Trialkil fosfitin klorlanmasıyla da dialkoksifosforil klorür meydana gelir.



(1) tepkimesinde piridin yerine, daha kolay temin edilen dimetilanilin de kullanılabilir. Böylece büyük ölçekte yapılan çalışmalar daha ekonomik olur. Büyük ölçekteki çalışmalar için daha da ekonomik bir yöntem araştırılmıştır. Birinci maddedeki yöntemin eksikliği vardır; üçüncü maddedeki yöntemde ise tersiyer bazın tamamen uzaklaştırılması zordur. Özellikle trietil fosfitten eser miktardaki piridin artıklarının ayrılması zordur. Bundan dolayı fosfor triklorür ile etil alkol tepkimesi tersiyer baz kullanılmadan yapılmıştır. Tepkime sonunda ele geçen dietil fosfitin klorla kolaylıkla tepkime vererek %87 verimle dietil klorfosfat oluşturduğu görülmüştür.



Dimetil ve diallil klorfosfatlar ısıtmaya karşı oldukça duyarlıdır. Her birinin sentezi için standart prosedürde bazı değişikliklerin yapılması gereklidir. Bütün bu önlemlere rağmen damıtma boyunca önemli ölçüde bozunma olur ve geriye viskoz kalıntılar kalır. Diallil klorfosfatın kalıntısı analizlenmiş ve kalıntının %0,93

klor içerdiği bulunmuştur. Benzer kalıntılar, uzun süre bekletildikten sonra yeniden damıtılan daha kararlı klorfosfatlarda da bulunmuştur. Kalıntıların, moleküller arasında RX'in ayrılması ile oluşan uzun zincirli bileşikler olduğu düşünülebilir.



Çizelge 2.5. Dialkil Klorfosfatların Bazı Tepkimeleri

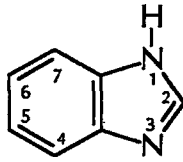
Fosforlayıcı Bileşik	Fosforlanan bileşik	Ürün	Tepkime koşulları	Kaynak
Dimetil klorfosfat	p-benzokinon oksim	O-(dimetoksifosfinil)-p-benzokinon oksim	benzen, ısı, trietilamin	55
Dietil klorfosfat	2-nitro-1,4-fenilendiamin	5(6)-fosforamidobenzimidazol-2-karbamat	trietilamin, S-metil-bis-(karbometoksi) psödoditiyoüre	56
Dietil klorfosfat	4-kloro-1-bütanol, potasyum ftalimit	dietil 4-ftalimidobütül fosfat	DMF, ısı, trietilamin	57
Dietil klorfosfat	$\alpha$ -bromketonlar	$\beta$ -ketofosfonat	$\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ , t-BuLi, THF	58
Dietil klorfosfat	etanolamin	O,O-dietil N-(2-hidroksietil) fosforamidat	asetonitril	59
Dietil klorfosfat	fenol	anilin	$\text{KNH}_2$ , K, sıvı amonyak	60
Dietil klorfosfat	p-aminofenol	O,O-dietil N-(4-hidroksifenil) fosforamidat	AcONa veya $\text{NaHCO}_3$	61
Dietil klorfosfat	metil asetoasetat	dietil 2-okso-1-karbetoksipropan-1-fosfonat	Na, eter	62



## 2.7. Benzimidazoller [63]

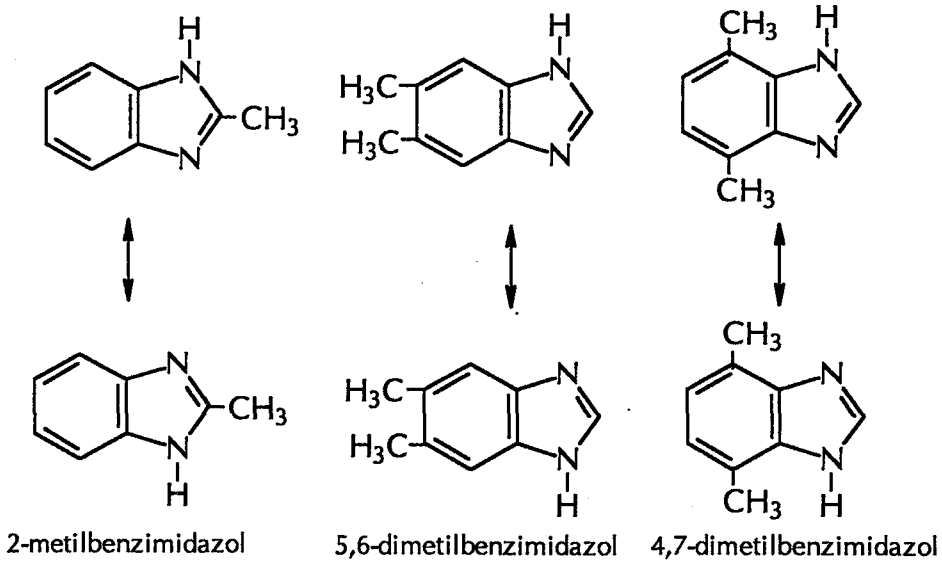
### 2.7.1. Adlandırma

İmidazole 4, 5- konumunda bir benzen halkasının kaynaşmış bulunduğu halka sistemi benzimidazol olarak bilinir. Diğer adları olan benzimidazol ve 1,3-benzodiazol sık kullanılırsa da serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür.

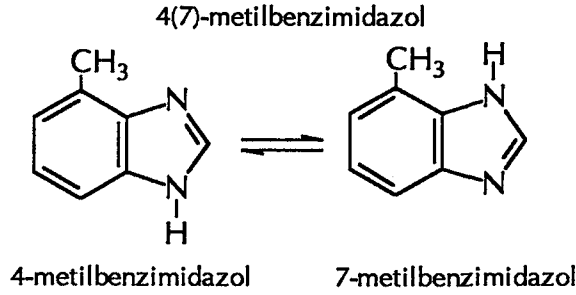


Benzimidazol halkasının değişik konumları imino grubuna 1 numarası verilerek şekilde görüldüğü gibi numaralandırılır.

Benzimidazoller bir serbest imino hidrojeni bulunduran tautomerik sistemlerdir. Mümkün olan tautomerik yapılar, 2-metil-, 5,6-dimetil- ve 4,7-dimetilbenzimidazol örneklerinde aşağıda görüldüğü gibidir.



Mono- ve polisüstitübenzimidazoller bir simetri düzlemine sahip olmadıklarından bunlar için tek bir yapı formülü verilemez. Örneğin 4-metilbenzimidazol, 7-metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan bu bileşiği 4(7)-metilbenzimidazol şeklinde adlandırmak daha doğru olmaktadır. Aynı nedenle 5-nitrobenzimidazol de 5(6)-nitrobenzimidazol şeklinde adlandırılır.



İmino hidrojeninin süstitüsüyonu ile bu tautomeri ortadan kalkar ve numaralandırmaya süstitüe azot atomundan başlanarak bileşik için tek bir yapı formülü verilebilir.

## 2.7.2. Genel Özellikler

### 2.7.2.1. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları ve Asosiyasyon Derecesi

Benzimidazoller genel olarak kristal yapılı, yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katılardır. Polar çözücülerde çözümler fakat apolar çözücülerdeki çözümlükleri çok azdır. Bazı örnekler sudan kristallendirilebilir-se de suda basit imidazollerden çok daha az çözümler.

Benzimidazoller apolar çözücüler içinde yüksek derecede asosiyasyon halde bulunan bir serbest imino hidrojeni taşırlar. Asosiyasyonun bir mole-

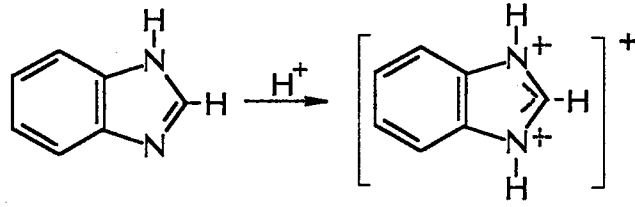
küldeki imino grubu ile bir başka moleküldeki tersiyer azot arasında hidrojen bağlarının oluşması nedeniyle olduğuna inanılmaktadır. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu ile oluşan N-süstitüebenzimidazoller asosiyasyon yapamadıklarından erime ve kaynama noktalarının düşük olduğu görülür.

#### 2.7.2.2. Psödoasidik Karakter

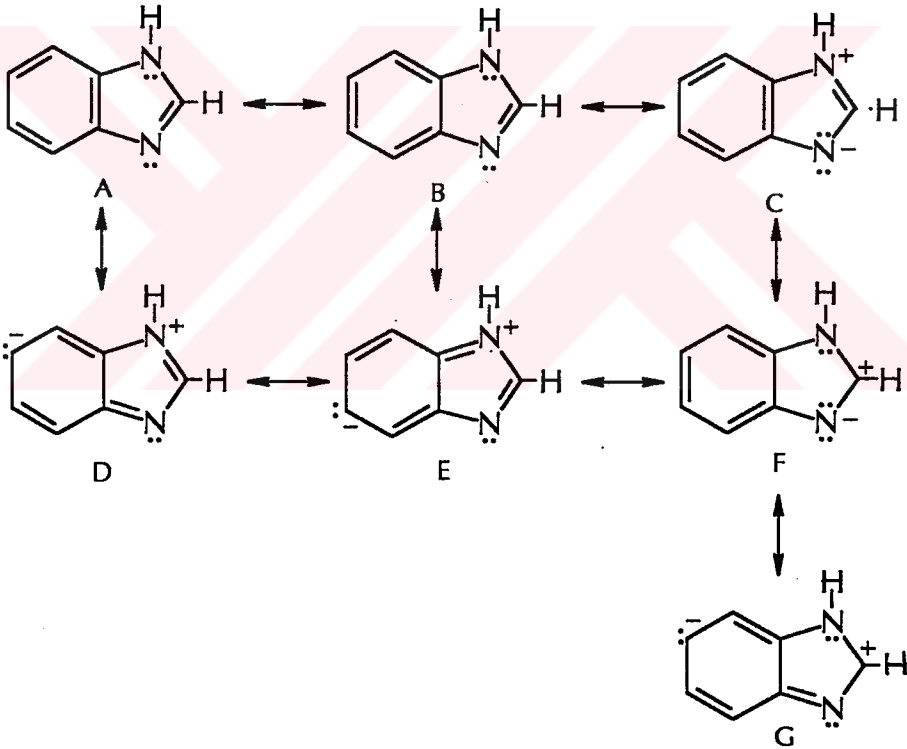
Benzimidazolün birçok türevinin psödoasidik karakteri, metallere tuz oluşturma yeteneği ile kendini gösterir. Bunlar içinde en önemlisi benzimidazolün kaynar sudaki çözeltisine gümüş nitrat çözeltisi katıldığı zaman az çözünen gümüş tuzunun oluşmasıdır. Benzer şekilde bakır, kobalt, kadmiyum ve çinko iyonlarının amonyaklı çözeltileriyle muamele edilerek az çözünen çökelekler elde edilir. Grignard reaktifleriyle tepkime verme yeteneği de benzimidazollerin asidik doğasını gösterir. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu ile psödoasidik karakter ortadan kalkar.

#### 2.7.2.3. Bazik Güç ve Elektronik Yapı

Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellikleri yapılarında bulunan tersiyer azotun bir proton bağlayabilme yeteneğinden ileri gelir.



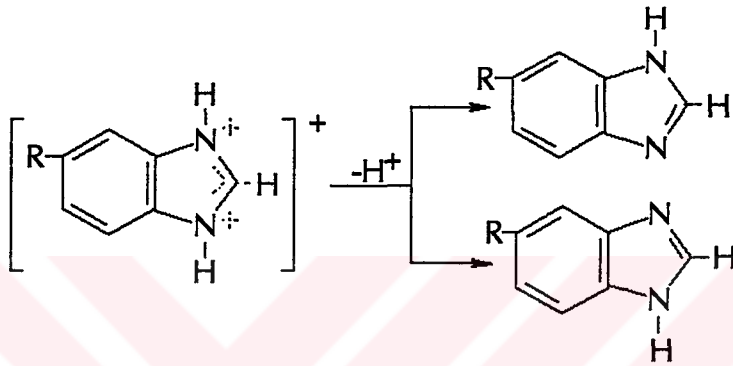
Benzimidazol imidazolden çok daha zayıf bir bazdır. Bazik güçteki bu fark imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjügasyon nedeniyle oluşur. Böylece tersiyer azot üzerindeki elektronların verilmesi ya da başka bir deyişle bu azota bir protonun bağlanması zorlaşmaktadır. Bu da bazik güçte azalma demektir.



D, E ve G yapıları imidazol ve benzen kısımları arasındaki konjügasyonu göstermektedir. Bu kontribüsyon formüllerine bakarak imidazol ve benzimidazolün bazik güçleri arasındaki fark kolaylıkla açıklanabilir.

### 2.7.2.4. Tautomerik Karakter

Bir simetri düzlemine sahip olmayan süstitüe benzimidazollerde imino hidrojeninin farklı konumlarda bulunduğu iki izomerik yapı mümkündür. Örneğin 5(6)-alkilbenzimidazolde bu iki yapı bir temel katyon ya da anyondan türetilebilir.



### 2.7.3. Kimyasal Özellikler

Benzimidazollerin en belirgin özelliklerinden biri kimyasal dayanıklılıklarıdır (aromatik karakter). Asitler ve bazlarla en etkin şekilde muameleye bile direnç gösterirler.

İmidazol halkası çoğu yükseltgenlere karşı dirençlidir. Benzimidazol potasyum permanganatla etkin şekilde muamele edildiğinde benzen halkası yükseltgen olarak parçalanır ve 4,5-imidazoldikarboksilik asit oluşur. 2-Metilbenzimidazolün permanganatla yükseltgenmesiyle ise karşılık gelen 2-benzimidazolkarboksilik asit oluşur.

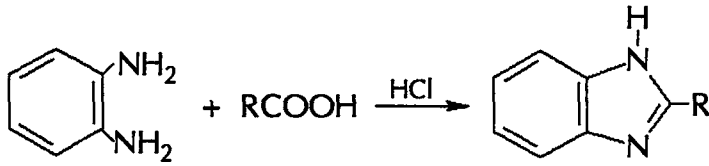
Benzimidazoldeki imidazol halkası indirgenmeye karşı da çok dirençlidir. Hatta benzen halkası bile indirgenmeye karşı biraz direnç gösterir. Benzimidazoller Ni ve hidrojenle indirgenemezken, 2-metil-, 2-etil- ve 1,2-dimetilbenzimidazol donar asetik asit içinde, platin oksit

üzerinde hidrojenlendiği zaman karşılık gelen tetrahidro türevlerine dönüşür. 2-Fenilbenzimidazol bu koşullarda 2-sikloheksil-4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazole dönüşür.

Benzimidazolün kimyasal etkinliği azotların tuz oluşumu, açillenme ve alkillenme tepkimeleri ile, benzen halkasının elektrofilik süstitüsyon tepkimesinden ibarettir.

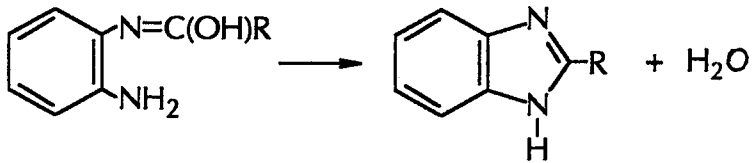
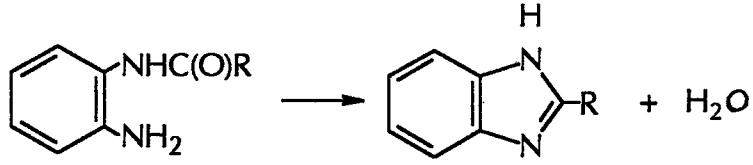
### 2.7.3.1. o-Fenilendiaminler ve Karboksilik Asitler, Asit Anhidritleri, Esterler ya da Amitlerden Oluşum

o-Fenilendiamin ve karboksilik asit karışımının ısıtılması benzimidazolün sentezi için geniş ölçüde uygulanan bir yöntemdir. Daha gelişmiş bir yöntemde ise bir o-fenilendiamin ve karboksilik asit ya da asit anhidriti seyreltik hidroklorik asit içinde gerisoğutucu altında ısıtılır. Genellikle 4N hidroklorik asidin kullanıldığı bu yöntem Phillips benzimidazol sentezi adını alır [64].

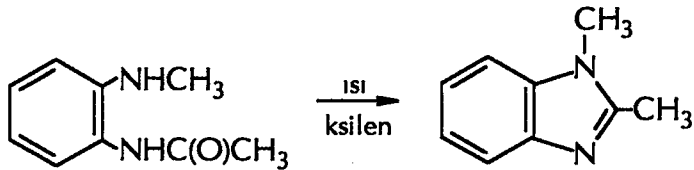
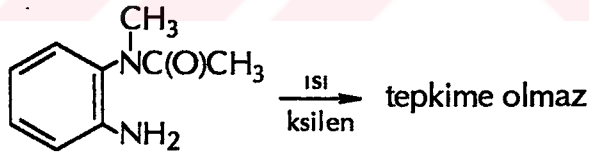


o-Fenilendiaminin bir karboksilik asit, bir asit anhidriti, bir ester ya da bir amitle etkileşerek bir benzimidazol oluşturmasında ilk aşamada monoaçillenmiş o-fenilendiamin oluşur ki bu anahtar araüründür. Monoaçillenmiş o-fenilendiaminlerden suyun eliminasyonunun iki mekanizmaya göre olduğu düşünülebilir. Her iki hidrojen de aynı amino grubun-

dan ayrılabilir ya da amino gruplarının her ikisinden birer hidrojen uzaklaşır.

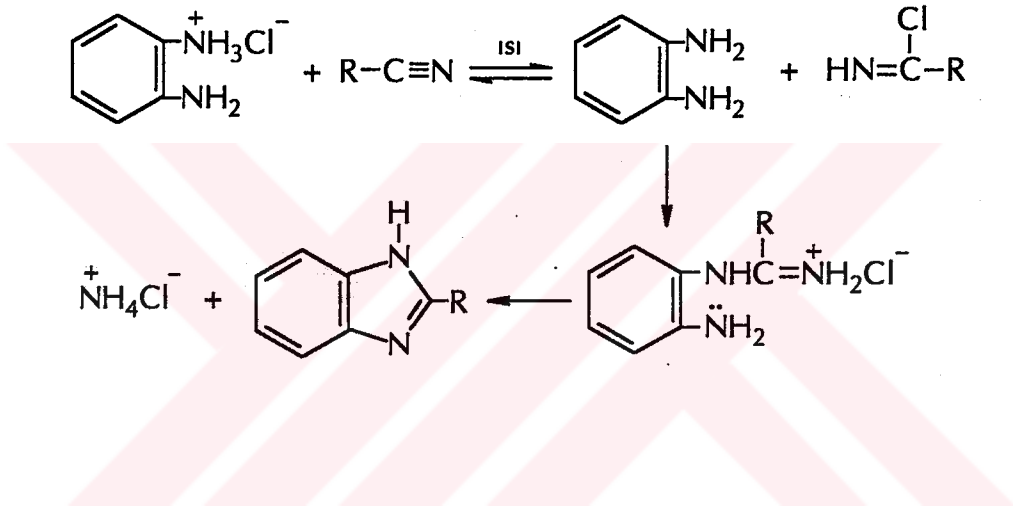


o-Amino-N-metilasetanilidin kuru ksilen içinde ısıtıldığında tepkime vermemesi ikinci mekanizmanın geçerli olduğunu gösterir. Aynı koşullarda N-metil-N'-asetil-o-fenilendiamin kantitatif olarak 1,2-dimetilbenzimidazole dönüşür.



### 2.7.3.2. o-Fenilendiaminler ve Nitrillerden Oluşum

o-Fenilendiaminin monohidroklorürü bir alifatik ya da aromatik nitrille yüksek sıcaklığa ısıtıldığında 2-sübstitübenzimidazol ele geçer. İlk aşamada o-fenilendiamin ve bir imino klorürün karışımı oluşur ki bu, tepkimenin hızını belirleyen basamaktır. Burada doymamış karbon-azot bağı bir karbonil grubu gibi davranır ve primer amino grubu bu bağı katılır.



### 2.7.4. Benzimidazollerin Fizyolojik Etkileri [65]

Literatür incelendiğinde, benzimidazol ve birçok türevinin fizyolojik etkiye sahip olduğu görülür. Böyle bileşiklerin sayısı çok fazla olduğundan bazı örnekler vermekle yetinilecektir.

Benzimidazol bazı bakteri ve mayaların büyümesini engeller. Benzimidazolün benzen halkasında bir amino grubunun sübstitüsyonu engellemeyi herhangi bir ölçüde etkilemez. Ancak 2- konumundaki karbon üzerindeki bir sübstitüsyon etkinliğin azalmasına yol açar. Enzim sistemlerine bağlanmada imidazol halkasındaki -NH- grubu gerekli olduğundan, 1(3)



numaralı azot üzerindeki hidrojenin yerine bir grup geçmekle etkinlik yok olur.

2-Alkilaminometil- ve 2-dialkilaminometilbenzimidazoller lokal anestetik etkiye sahip bileşiklerdir. Bunlar aynı zamanda analjezik özelliğe de sahiptir [66].

2-Aminobenzimidazoller ve metilsübstitüe türevleri ile kediler ve tavşanlar üzerinde yapılan denemelerde, bu bileşiklerin kalbin çalışma düzeninde bozulmaya yol açtığı belirlenmiştir. Aynı deney koşullarında 2-Amino-5-klorbenzimidazol ve 2-amino-1-fenilbenzimidazol ise etkisizdir. Etkin bileşiklerdeki benzen halkasında metil sübstitüsyonunun artışıyla birlikte bileşiğin etkinliği de artar [67].

Kısa adı mebendazol olan, metil (5-benzoil-1-H-benzimidazol-2-il) karbamat ve bunun fluor analogu, kısa adı flubendazol olan metil [5-(4-fluorbenzoil)-1-H-benzimidazol-2-il] karbamat antelmintik maddelerdir [68,69,70]. 2-(5-Etilpiridin-2-il) benzimidazol analjezik ve anti-piretik özelliklere sahiptir [71].

Benzimidazol halka sistemi B<sub>12</sub> vitamini yapısının bir parçası olup çeşitli benzimidazoller, farmasötikler, veteriner ilaçları ve fungusitler şeklinde ticari olarak pazarlanmaktadır. Örneğin benomil yaygın olarak kullanılan bir bitki fungusitidir [72].

## 2.8. 2-Merkaptobenzimidazoller [73]

Diğer adları olan o-fenilentiyoüre, 2(3H)-benzimidazoltiyon, 2-benzimidazolmerkaptan, 2-tiyobenzimidazon, 2-benzimidazoltiyol, ve o-fenilentiyoikarbamat kullanılırsa da en yaygın adı 2-merkaptobenzimidazoldür.

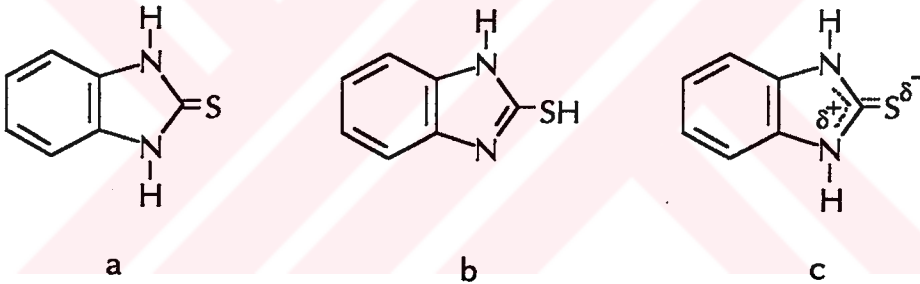
### 2.8.1. Özellikler

2-Merkaptobenzimidazol renksiz, erime noktası 312-313° olan bir bileşiktir. Seyreltik bazlarda çözünür. Sodyum etoksitin etanoldeki çözeltisine 2-merkaptobenzimidazol eklemek suretiyle 2-merkaptobenzimidazolün sodyum tuzu kolaylıkla hazırlanmaktadır. 2-Merkaptobenzimidazol soğuk suda ve seyreltik asitte çözünmez. Sıcak su ve alkolde çözünür. Diğer organik çözücülerde çok az çözünmektedir.

Çok karakteristik özelliklerinden biri Cu, Cd, Bi, Pb, Ag, Hg, Au ve Pd gibi metallerin katyonlarıyla suda az çözünen kompleks tuzlar vermesidir. Amonyum hidroksit varlığında, Cu(II) iyonu ile koyu mavi bakır kompleksi kantitatif olarak çökmektedir. Bu kompleks tuz tutuşturulunca, kantitatif olarak CuO'ya dönüşmektedir. Benzer koşullarda Pb ve Cd iyonları da kompleks tuzlar vermektedir. 2-Merkaptobenzimidazol bizmut için oldukça yüksek seçimli bir reaktiftir. Hg, Cd, Co ve Cu için de seçimli bir reaktiftir. Mavi~siyah bakır ve mavi~yeşil kobalt kompleksleri sulu NaOH içinde çözünürler ve çözünmeyen Cd ve beyaz Hg çökeleklerinden kolaylıkla ayrılabilirler. Cd kompleksi asetik asitte çözüldüğü için çözünmeyen Hg çökeleğinden böylece ayrılabilir. 2-Merkaptobenzimidazol palladyum için spesifik bir madde olarak önerilmiştir. Portakal renkli Bi çökeleğinin çözünmesinin aksine sarı~portakal piridinyum dikromat kompleksi seyreltik NaOH 'de çözünmez. Böylece bu reaktif ile NaOH içinde çözünmeyen renkli çökelek veren sadece palladyumdur.

### 2.8.2. Molekül Yapısı

2-Merkaptobenzimidazolün X-ışınlarıyla kristalografik incelemeleri kristalde bu molekülün düzlemsel olduğunu ve tiyon tautomeri şeklinde bulunduğunu göstermektedir. 1,672 Å'lük C-S bağ uzunluğu, tiyoüredeki 1,71 Å'lük bağ uzunluğundan biraz daha kısadır. Fakat 2-piridintiyonunkine (1,68 Å) çok yakındır. Kristal içindeki moleküller N-H....S....H-N hidrojen bağları ile bağlıdır. S-H bağ uzunluğu 2,42 Å'dür. C-S bağ uzunluğu için elde edilen değer bu bağın yaklaşık %80 çift bağ karakterine sahip olduğu şeklinde yorumlanmaktadır ve bu yorumda tiyonun yapısı ile gösterildiği gibi belli ölçüde iki kutuplu karaktere sahip olduğu anlaşılmaktadır.

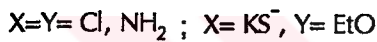
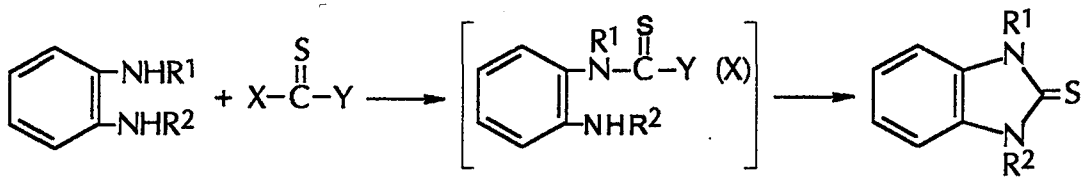


### 2.8.3. Asitlik ve Bazlık

2-Merkaptobenzimidazol çok zayıf asidik , çok zayıf baziktir. 2-Merkaptobenzimidazolün protonasyonu için pKa değeri 2,60 ve deprotonasyonu için pKa 9,8-10,4 değerleri arasındadır.

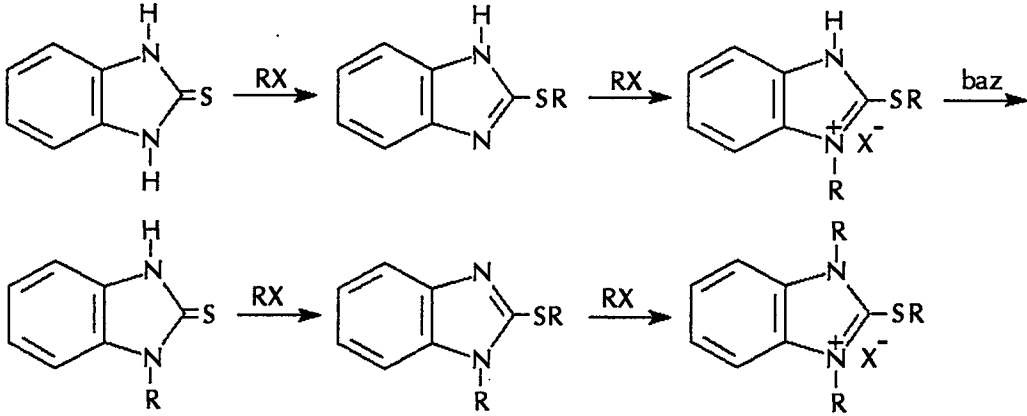
#### 2.8.4. Hazırlanmaları

2-Merkaptobenzimidazolü elde etmek için değişik yollar vardır. Bunlar o-fenilendiamini potasyum etilksantat, tiyofosgen, karbon disülfür ve alkali, tiyoüre ile etkileştirmek gibi işlemlerdir. o-Fenilendiaminin dihidroklorürünün, iki eşdeğerden biraz fazla amonyum tiyosiyanatla etkileştirilmesi 2-merkaptobenzimidazolün eldesi için diğer önemli bir yoldur.



#### 2.8.5. Tepkimeleri

2-Merkaptobenzimidazollerin gerçekte ambident nükleofiller olarak tepkime vermesi bu iki kutuplu karakterin bir sonucudur. Alkil halojenürler 2-Merkaptobenzimidazollerle tepkimeye girerek 2-S-alkilbenzimidazoller verir. Dialkilasyon N,S-dialkil bileşiklerini, trialkilasyon ise N,N',S-trialkil kuaterner tuzlarını verir.



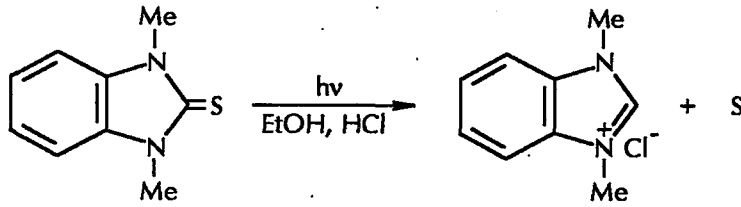
Tepkin aril halojenürler, sülfonil halojenür ve N-kloraminlerle tepkimelerin hepsi S atomunda olur. Diğer taraftan elektrofilik merkezin bir karbonilin ya da benzer bir grubun karbonu olduğu elektrofiller 2-merkaptobenzimidazollerin sadece azot atomlarında tepkime verirler. Asetilleme, benzoilleme, hidroksimetilleme gibi tepkimeler bu tarza uyar.

2-Merkaptobenzimidazollerin çift fonksiyonlu elektrofillerle tepkimeleri çok çeşitli trisiklik benzimidazol türevleri verir.

### 2.8.5.1. Tipik Tiyol Tepkimeleri

**Yükseltgenme:** İyodun direkt olarak ya da Hg türevi yoluyla 2-Merkaptobenzimidazollerle tepkimeleri di-(2-benzimidazolil) disülfürü verir. Sulu seyreltik hidrojen peroksit ve elektrokimyasal yükseltgeme de aynı sonucu verir. Hidrojen peroksit ya da potasyum permanganat ile daha şiddetli yükseltgeme yapılırsa 2-benzimidazolsülfonik aside dönüşür. 2-Merkaptobenzimidazolün klor ile tepkimesinden benzimidazol-2-sülfonil klorür oluşur.

**Desülfürizasyon** : Bu işlem Raney nikel veya nikel borür kullanılarak gerçekleştirilebilir. Desülfürizasyonun selenyum dioksitle de gerçekleşebilmesi ilginçtir. Bu son tepkimenin sülfonik aside yükseltgenme ve bunu takiben desülfonasyon yolunu izlediği düşünülmektedir [48]. 1,3-Dimetilbenzimidazoliyon durumunda kükürdün fotokimyasal olarak giderildiği bildirilmiştir [73].



#### 2.8.5.2. Diğer tepkimeler

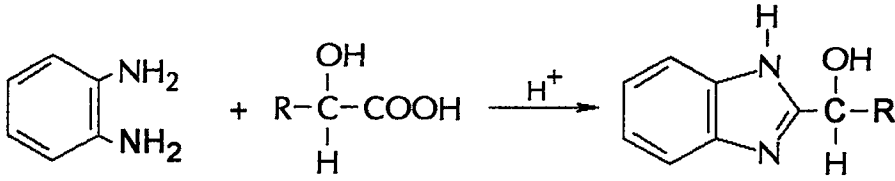
2-Merkaptobenzimidazollerin nitrolanması 5- konumunda olur. 2-Merkaptobenzimidazol iki dişli bir liganttır ve Pt grubu metallerin nicel tayini için bir reaktif olarak incelenmiştir.

#### 2.9. 2-Merkaptoalkilbenzimidazoller

2-Merkaptometilbenzimidazol o-Fenilendiamin ile tiyoglikolik asidin etkileştirilmesiyle elde edilmiştir ve çok sayıda metal ile kelat oluşturma yeteneğine sahiptir.

## 2.10. 2-( $\alpha$ -Hidroksialkil)benzimidazoller

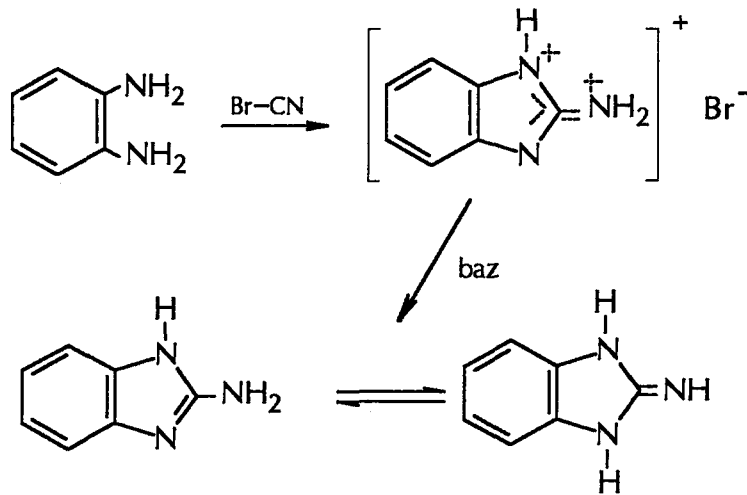
*o*-Fenilendiamin, seyreltik asit içinde  $\alpha$ -hidroksikarboksilik asitlerle etkileştirildiğinde 2-( $\alpha$ -hidroksialkil)benzimidazoller oluşmaktadır. Gerek glikolik gerekse laktik asit *o*-fenilendiamin ile tepkimeye girerek karşılık gelen 2-( $\alpha$ -hidroksialkil)benzimidazolleri verirler [74].



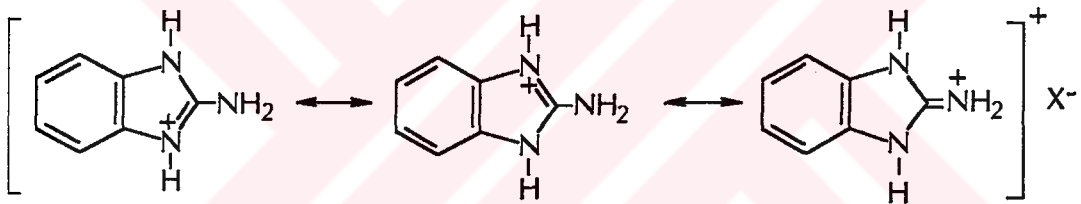
2-( $\alpha$ -Hidroksialkil)benzimidazolün potasyum permanganatla muamelesi 2-benzimidazolkarboksilik asit oluşumuna yol açar. 2-Hidroksimetilbenzimidazolün tiyonil klorür ile tepkimesi sonucu reaktifliği yüksek olan 2-klormetilbenzimidazol hidroklorür oluşur.

## 2.11. 2-Aminobenzimidazoller

*o*-Fenilendiaminlerle siyanojen bromürün etkileşmesinden 2-aminobenzimidazoller oluşmaktadır [75]. 2-Aminobenzimidazol ve *o*-fenilenguanidin arasındaki tautomeri aşağıdaki gibi gösterilebilir :



Guanidin türevleri olarak 2-aminobenzimidazoller aşağıda gösterilen genel yapıda tuzlar oluşturan monoasidik bazlardır.

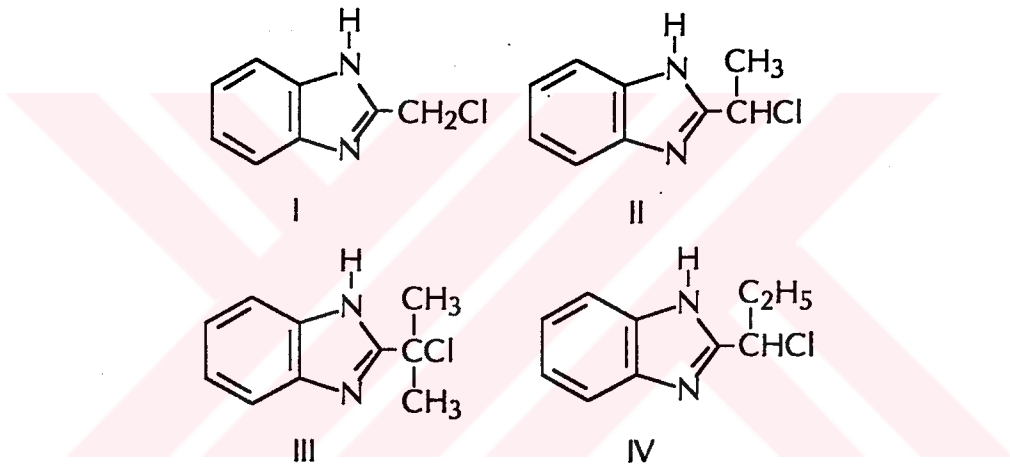


Baryum hidroksitle 180-190°deki şiddetli hidrolizi veya nitroz asitle tepkimesi sonucu 2-aminobenzimidazol 2(3H)-benzimidazolona dönüşmektedir. Simetrik guanidinyum iyonunun artan rezonans kararlılığından dolayı, bileşiğin asit hidrolizine karşı yüksek kararlılık göstermesi olasıdır. 2-Aminobenzimidazol, piridin içinde benzoil klorür ile etkileştirildiğinde 1-benzoil-2-aminobenzimidazol oluşmaktadır. 2-Aminobenzimidazol ile arilsülfonil klorürlerin etkileştirilmesi sonucunda bazda çözünmeyen 1-arilsülfonil-2-aminobenzimidazol elde edilmektedir. Bunlar oldukça kararsızdır. Bu bileşiklerin bazla kısa süre ısıtılması ve daha sonra ortama asetik asit katılarak asitlendirilmesi sonucu 2-aminobenzimidazollerin aril sülfonik tuzları oluşmaktadır.



## 2.12. 2-Kloralkilbenzimidazoller

Bu bileşiklerdeki klor atomları oldukça reaktiftir. Yapı olarak allil klorür ve benzil klorüre benzerler ve bundan dolayı kimyasal davranışlarında bazı benzerlikler göstermesi beklenir. Bu 2-( $\alpha$ -kloralkil)-türevlerinin seçimi yalnızca benzimidazol çekirdeğinin etkinleştirici etkisini incelemeye olanak sağlamakla kalmamış, aynı zamanda  $\alpha$  karbon atomlarının da doğasının etkisini incelemeyi sağlamıştır.



I bileşiği bir primer halojenür, III bileşiği bir tersiyer halojenür, II ve IV bileşikleri ise sekonder halojenürlerdir. Halojen atomları üzerinde etkinleştirici grupların etkilerini inceleyen çok çeşitli çalışmalar yayınlanmıştır [76].

Bu çalışmaların sonuçlarına göre 2-( $\alpha$ -kloralkil)benzimidazollerin allil halojenür tipinden daha reaktif olduğu görülmüştür. I, II, III ve IV bileşiklerinin allilik karakterini saptamak için yapılan kimyasal incelemede bazı anormalliklerle karşılaşılmıştır. Bu türevler allil klorürden daha çok fonksiyonlu gruplara sahiptir. Bu ise aktiflikte daha fazla bir karmaşıklık meydana getirmektedir. Benzimidazol halka sistemi biri tersiyer bazik azot, diğeri ise aktif bir hidrojen atomuna bağlı iki azot atomu içerir. Böyle

bileşikler çözeltide muhtemelen hidrojen bağları ile yüksek derecede asosiye olmuşlardır.

2-Klormetilbenzimidazol su ile 30°'de 60 dakika kaynatılarak tamamen hidroliz olur. 2-( $\alpha$ -kloretil)- ve 2-( $\alpha$ -klor-n-propil)- türevleri benzer koşullar altında daha kısa sürede hidroliz olurlar. 2-( $\alpha$ -klor-izopropil) türevi oda sıcaklığında su ile tamamen hidroliz olur. Sekonder ve tersiyer klorürlerin hidrolizi primer klorürlere göre daha kolaydır.

Reaktif organik klorürler KCN ile kolaylıkla nitrilleri verir. 2-Klormetilbenzimidazolden nitril elde etme girişimleri sonunda hep reçinemsiz maddeler elde edilmiştir. Benzimidazolün N-H grubundaki aktif hidrojenin varlığının, tepkime ürünlerinin anormal yapısından sorumlu olduğu düşünülmektedir. Bu varsayım 1-metil-2-klormetilbenzimidazolün KCN ile etkileştirilmesi ile doğrulanmıştır. Kantitatif miktarlarda KCl ayrılmakta ve süzüntüden kristal ürün yüksek verimle izole edilmektedir. Bu ürünün 1-metil-2-benzimidazolasetamid olduğu anlaşılmıştır. Belli ki nitril oluşmuş fakat çözeltinin hafif bazikliğinden dolayı karşılık gelen amide hidroliz olmuştur.

2-Klormetilbenzimidazol bileşiği sodyum etoksit ile tepkimeye girince soğukta ani bir tepkime olmuş ve bu da sodyum klorürün çökmesinden anlaşılmıştır. Fakat bu tepkime karışımından izole edilen ürünün 2-etoksimetilbenzimidazolün özelliklerinin hiçbirini göstermediği görülmüştür. Çünkü oluşan ürünün dibenzamido-(1,2-a,1',2'-d) piperazin olduğu saptanmıştır.

N-H grubunun tepkinliğinin normal Williamson tepkimesini önlemesine rağmen tepkimenin hızı halojen atomunun reaktifliği hakkında ayrı bir gösterge olmuştur. Bu kalitatif veriler 2-( $\alpha$ -kloralkil)benzimidazollerdeki halojen atomunun tepkinliğinin büyük olduğunu göstermektedir.

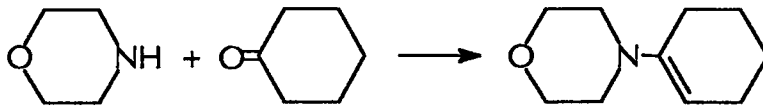
### 2.13. Morfolin

Ticari olarak kullanılan en önemli siklik aminlerden biri olan morfolin; higroskopik, renksiz ve karakteristik kokulu bir sıvıdır. Kaynama noktası 129° olup  $pK_b$ 'si 5,6'dır. Morfolin ve suyun buhar basınçlarının benzerliği ve karbonik asidi nötralleştirme etkisi nedeniyle morfolin, buhar kazanlarında yaygın bir şekilde korozyon inhibitörü olarak kullanılır. Çeşitli farmasötik uygulamalar morfolinin fizyolojik aktivitesinden yararlanır. Morfolin türevleri analjezik , lokal anestetik ve kan damarlarını büzücü olarak kullanılır [77].

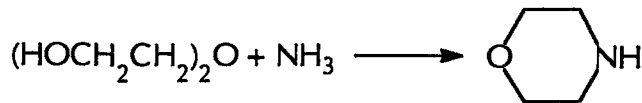
Morfolinin tepkimeleri tipik sekonder amin tepkimeleridir. Anorganik asitlerle tuz oluşturur. Organik asitlerle tuz veya amit oluşturur. Morfolin etilen oksit ve propilen oksitle karşılık gelen amin alkollerini verir.



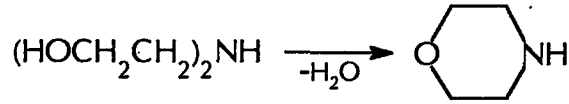
Piperidin ve pirolidin ile birlikte morfolin de ketonlarla enamin eldesinde tercih edilen üç aminlerden biridir.



Morfolin di(etilen glikol) ile amonyağın tepkimesinden elde edilir. Bu tepkime 150-400° arasında bir katalizör kullanılarak gerçekleştirilir.



Morfolin eldesi için ikinci bir yöntem dietanolaminin kuvvetli bir asit yardımıyla dehidrasyonuna dayalıdır. Bu amaçla kullanılan asitler oleum, derişik sülfürik asit ve derişik hidroklorik asittir.

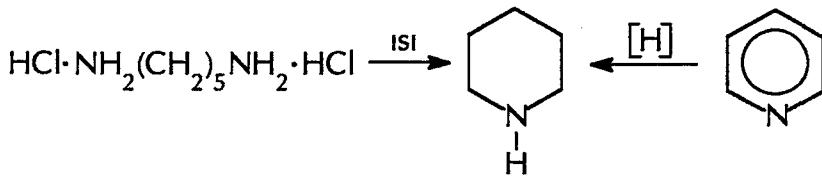


Morfolin bis(2-kloroetil)eter ve susuz amonyağın uygun bir çözücü içinde 50°'de 24 saat ısıtılması ile de elde edilir.

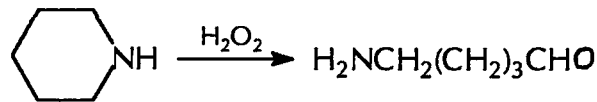
## 2.14. Piperidin

Piperidin ilk defa karabiberden izole edilmiştir [78]. Karakteristik kokulu bir sıvıdır. Kaynama noktası 106° olan piperidin kuvvetli bazik özellik gösterir. Su ile karışır; alkol, benzen ve kloroformda çözünür. Piperidin hayvanların idrar, deri ve beyinlerinde ; insanların ise idrarında, beyin ve omurilik sıvılarında bulunur.

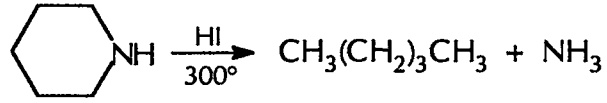
Piperidin piridinin elektrolitik indirgenmesi veya pentametilendiaminin dihidroklorürünün ısıtılması ile elde edilebilir.



Piperidin sekonder bir alifatik amin olarak davranır ve 300°'de derişik sülfürik asitle ya da katalitik dehidrojenasyonla piridine dönüşür. Piperidin %3 'lük H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> ile etkileştirildiğinde δ-aminovaleraldehit verir.



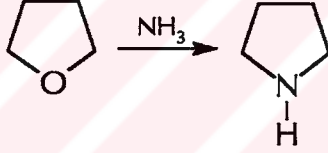
Piperidin 300°'de hidroiyodik asitle ısıtılarak n-pentan elde edilebilir.



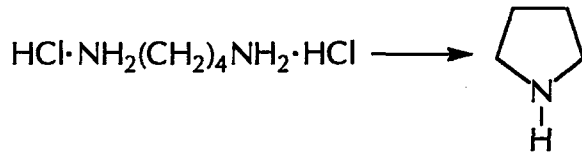
## 2.15. Pirolidin

Pirolidin ya da tetrahidropirol suda çözünen ve sekonder bir aminin özelliklerini gösteren kuvvetli bir bazdır.

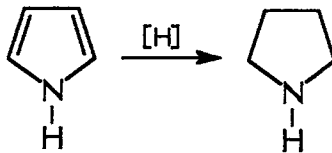
Pirolidin önemli bir sentezi, 400°'de buhar fazında alüminyum katalizörü üzerinden tetrahidrofuranın aşırı amin ya da amonyakla etkileştirilmesidir [77].



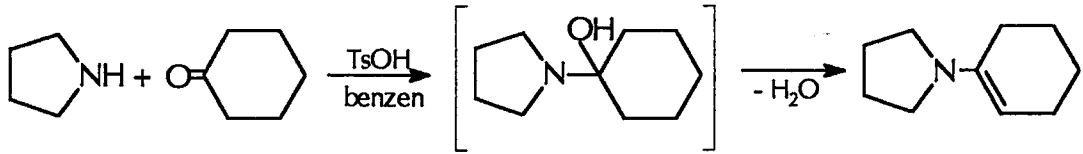
Pirolidin, 1,4-dihidroksialkanlarla aminlerin su çekici maddelerle birlikte yüksek sıcaklıklarda etkileştirilmesi ya da primer aminlerin 1,4-bütandiamin dihidroklorür ile tepkimesinden de elde edilir.



Pirolün katalitik indirgenmesi sonunda pirolidin oluşur.



Pirolidin (morfolin ve piperidin de kullanılabilir) enaminlerin hazırlanmasında kullanılır. Enaminler organik sentezlerde önemli araürünlere sahiptir.



## 2.16. o-Fenilendiaminler

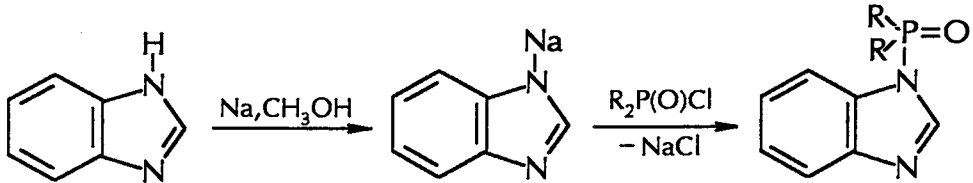
Aromatik diaminler , havada bekleyince kararır,sıcak suda tamamen çözünen katı bileşiklerdir.

o-Fenilendiamin, o-nitroanilin Zn tozu veya sulu etanol içinde NaOH ile etkileştirilmesi veya o-kloronitrobenzenin indirgenmesi ile elde edilir. o-Fenilendiaminler anhidritler, asitler, amitler ve esterlerle benzimidazollerini verirler. Nitröz asitle triazollerini verirler.

## 2.17. Fosforillenmiş Benzimidazollerin Hazırlanması

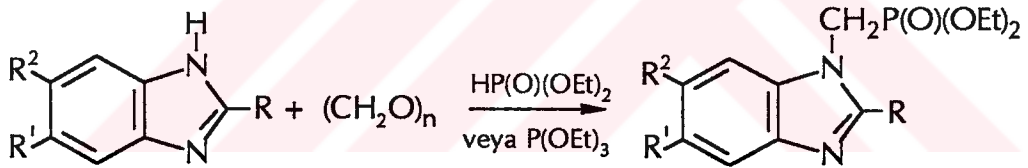
Son zamanlarda büyük biyolojik öneme sahip fosforillenmiş benzimidazollere duyulan ilgi, bu serinin çeşitli türevlerinin sentezi için mümkün olan yolların araştırılmasını teşvik etmiştir [79].

1956'da Baddiley benzimidazolün difenil fosforokloridat ile fosforillenebileceğini ileri sürmüş fakat elde ettiği maddelerin karakteristiğini yazmamıştır. 1964'de ise Arbuzov ve grubu benzimidazolün sodyum türevinin fosfor asit klorürleri ile aşağıdaki denkleme göre benzimidazolle düzgün bir şekilde tepkime verdiğini göstermiştir [79].



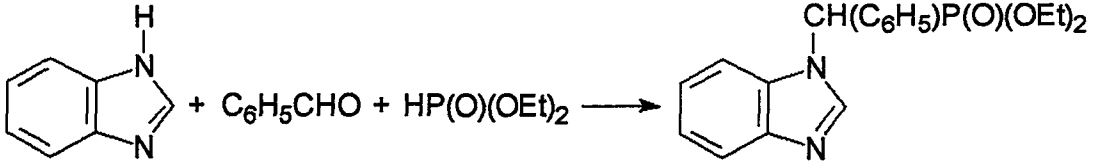
R: C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>O, izo- C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>O, izo- C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>O, N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, NHC<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

Paraformaldehit ve alkil fosfitlerle 80-140°'de inert bir ortamda etkileştirilmekle aşağıdaki denkleme göre düzgün bir fosfonometilasyon veren benzimidazol ile bu tepkimenin yapılabileceği ortaya konmuştur [80].

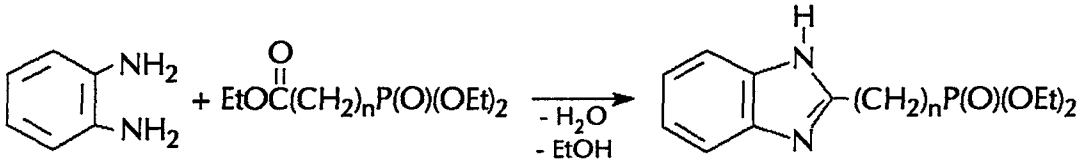


R : H, CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>, CH<sub>2</sub>Cl ; R<sup>1</sup> : H, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> ; R<sup>2</sup> : H, CH<sub>3</sub>

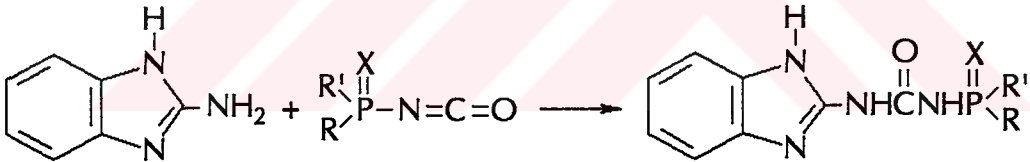
Fosfonometillenmiş benzimidazollerin sentezinde prosesin benzimidazol halka sisteminin 2-, 5- ve 6- konumlarındaki sübstitüentlerin doğasından etkilendikleri gözlenmiştir. Umulacağı üzere benzen ve imidazol halkalarına elektron salıcı sübstitüentlerin girmesi fosfonometilasyonu kolaylaştırır. Öte yandan elektron çekici sübstitüentler zorlaştırır. Aldehit bileşeninin doğasının, fosfonometilasyonun kolaylığı üzerine önemli etkisi vardır. Böylece benzimidazolün dietil fosfit ve benzaldehit ile benzer koşullar altındaki fosfonometilasyonu aşağıdaki şemaya göre kantitatif verimle gerçekleşir.



2- konumunda fosfonoalkillenmiş benzimidazoller o-fenilendiaminin fosfor içeren karboksilik esterlerle tepkimesi ile önceleri Razumov ve arkadaşları tarafından sentezlenmiştir [79].



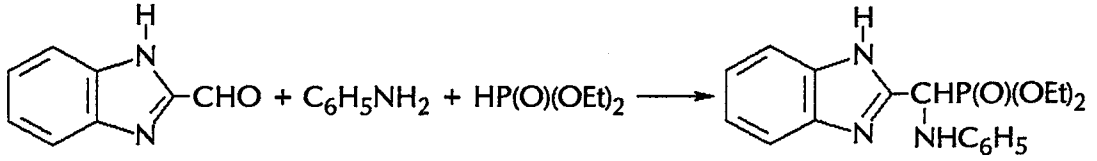
A.V.Kirsanov, N.N.Mel'nikov ve arkadaşları tarafından bulunan tepkime ile 2-aminobenzimidazolün fosfor içeren çeşitli türevleri elde edilmiştir.



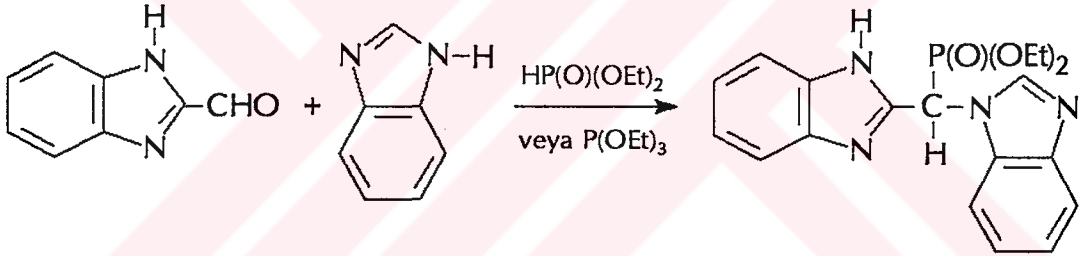
X : O, S ; R' : C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>O, EtO ; R : CH<sub>3</sub>, EtO

2-Konumunda fosfometillenmiş benzimidazollerin eldesi için fosfometilasyon tepkimesinde aldehit bileşeni olarak 2-benzimidazol-karboksaldehit kullanılmıştır. Böylece 2-benzimidazol-karboksaldehit, anilin ve dietil hidrojen fosfit arasındaki 100-110°'de inert bir ortamda yapılan tepkime sonunda dietil (anilino[(2-benzimidazolil)metil]fosfonat ürünü %65 verimle ve aşağıdaki şemaya uygun olarak elde edilmiştir [81].

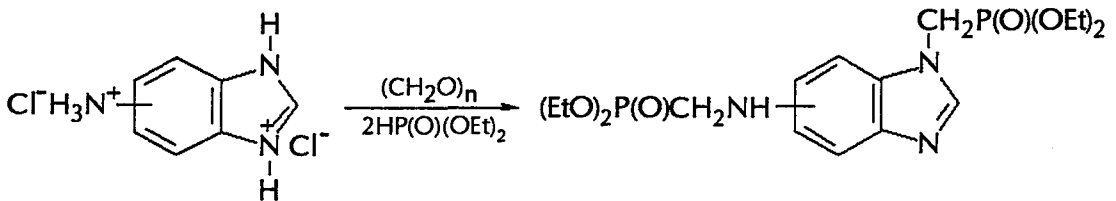




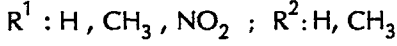
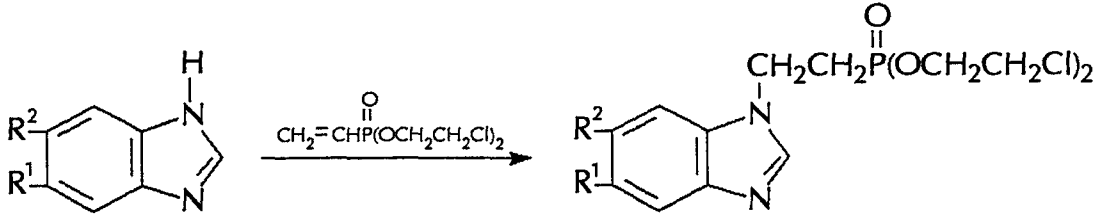
Fosfonometilasyonun gerçekleşme kolaylığının büyük ölçüde aminin bazlığına bağlı olduğu gösterilmiştir. Buna göre benzimidazolden daha bazik olan imidazol veya anilinin dietil hidrojen fosfit ve 2-benzimidazol-karboksaldehitle benzer koşullar altında fosfonometilasyonunda karşılık gelen fosfonometillenmiş ürünler yüksek verimlerle oluşur. Halbuki imidazol ve benzimidazolün trietil fosfit ve 2-benzimidazolkarboksaldehitle fosfonometilasyonu daha güç ve ancak %30-40 verimle gerçekleşir. Tepkime aşağıdaki denkleme göre gerçekleşir.



5(6)-Aminobenzimidazolün fosfonometilasyonunda 5(6)-Aminobenzimidazol dihidroklorür (serbest bazı kararsız olduğundan) aşağıdaki denkleme göre 20 saat süreyle 120-150°'de paraformaldehit ve dietil fosfit ile etkileştirilmiş ve istenen ürünler %60-65 verimle elde edilmiştir.

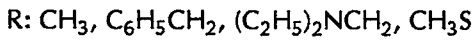
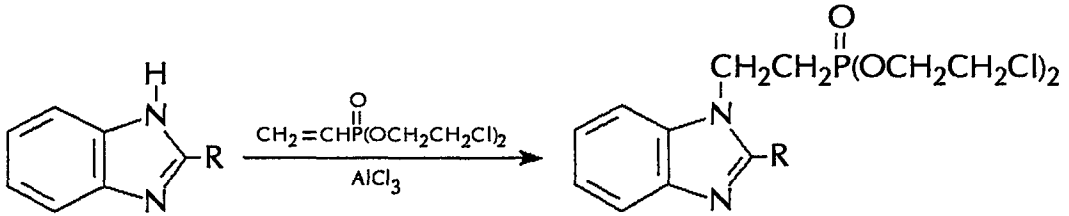


Fosfonometillenmiş benzimidazoller, benzimidazolün ve onun 5,6-disüstitüe türevlerinin bazik kataliz koşulları altında bis(2-kloretil) vinilfosfonata nükleofilik katılması ile elde edilmiştir.



Çift bağa nükleofilik katılmanın gerek nükleofilin aktivasyonu ile (bazik kataliz) gerekse çift bağın elektrofilliğinin artırılmasıyla (asit kataliz) uyarıldığı gerçeğinden hareket ederek benzimidazolün ve türevlerinin  $AlCl_3$ 'lü ortamda bis(2-kloretil) vinilfosfonatla tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Böylece bis (2-kloretil) vinilfosfonatın çift bağına katılma ürünleri kantitatif olarak elde edilmiştir.

Asit kataliz koşulları altında 5- veya 6- konumlarında elektron çekici sübstitüentler içeren 5(6)-nitrobenzimidazol ve 5(6)-benzimidazolkarbonitril gibi sübstitüe benzimidazoller halinde fosfonoetilasyonun gerçekleşmediği belirtilmiştir [79]. Bu muhtemelen benzimidazol reaktifinin nükleofilliğindeki belirgin azalmadan kaynaklanmaktadır. Bu münasebetle benzimidazolün bis(2-kloretil) vinilfosfonat ile fosfonoetilasyon verme yeteneği üzerindeki etkisi incelenmiştir.



Benzimidazolün 2- konumuna elektron salıcı sübstitüentlerin girmesiyle fosfonoetilasyon tepkimesinin kolaylaştığı, elektron çekici sübstitüentlerin girmesiyle bu tepkimenin zorlaştığı gözlenmiştir.

### 3. MATERYAL VE YÖNTEM

Bu çalışmada organik çözücülerle organik ve anorganik yardımcı kimyasal maddelerden başka, bir kısmı hazır olarak bulunabilen, bir kısmı da sentez edilmek suretiyle elde edilen organik çıkış maddeleri kullanılmıştır.

Hazır olarak bulunabilen maddeler, etil alkol ve laktik asit dışında Merck ve Aldrich firmalarına aittir. Bu firmalara ait maddelerin saflık bilgileri ile yetinilmeyip, proton NMR spektrumları alınmak suretiyle denetlenip sentez için yeterince saf olduğuna karar verilenlerin kullanılmadan önce ayrıca saflaştırılmalarına gerek görülmedi. Yeterince saf olmadığı görülen maddeler ise saflaştırıldıktan sonra kullanıldı. Etil alkol ise kalsiyum oksitle suyundan kurtarılıp mutlak hale getirildikten sonra kullanıldı. Sentezi yapılan çıkış maddeleri de saflıkları spektroskopik yolla saptandıktan sonra kullanıldı. Bu amaçla proton NMR spektrumları alındı.

Sentez edilen organik çıkış maddelerinden, elde edilişleri literatürde bulunanların yalnız erime veya kaynama noktalarının belirlenmesi ve proton NMR spektrumlarının alınması ile yetinilip, ayrıca IR spektrumlarının alınmasına ve elementel analizlerinin yaptırılmasına gerek görülmedi. Elde edilişleri literatürden bulunamayan organik çıkış maddelerinin de yalnız proton NMR spektrumlarının alınması ve erime veya kaynama noktalarının belirlenmesi ile yetinildi.

Sentezi yapılan fosforillenmiş azotlu heterosiklik bileşiklerin karakterizasyonu için, proton NMR spektrumlarının alınması ve erime veya kaynama noktalarının belirlenmesinden başka, her seriyi temsilen birer bileşiğin IR spektrumu alındı ve elementel analizi yaptırıldı.

Proton NMR spektrumları 60 MHz Varian EM 360 L spektrometre-sinde, çözücü olarak karbon tetraklorür ve trifluorasetik asit (TFA); sıfır

referansı olarak da karbon tetraklorür için tetrametilsilan (TMS), trifluorasetik asit için sodyum 2,2-dimetil-2-silapentan-5-sülfonat (DSS) kullanılarak alındı. IR spektrumları Unicam SP 1025 spektrofotometresinde alındı. Sıvıların IR spektrumları NaCl plakalar arasında ince film halinde, katıların IR spektrumları ise disk halinde alındı. Disk yapımında spektroskopik nitelikte KBr (Merck) kullanıldı. Elementel analizler TÜBİTAK Marmara Araştırma Merkezi Enstrümantal Analiz Laboratuvarlarında yaptırıldı. Sıvıların kaynama noktaları, saflaştırmak için vakumda damıtma sırasında sisteme bağlı manometre ile gözlenen vakum basıncındaki geçiş sıcaklığı olarak; katıların erime noktaları da Büchi 510 erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlendi.

### 3.1. Hazır Olarak Alınıp Kullanılan Organik Çıkış Maddeleri

Metil Alkol; Etil Alkol; n-Propil Alkol; İzopropil Alkol; n-Bütil Alkol; İzobütil Alkol; o-Fenilendiamin; 4,5-Dimetil-o-fenilendiamin; Tiyoglikolik Asit; Laktik Asit; Klorasetik Asit; Hippurik Asit; Etilen Glikol; Klorasetil Klorür; Furfural; Morfolin; Piperidin; Pirolidin; Dietil Siyanofosfonat

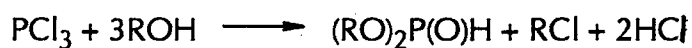
### 3.2. Sentez Edilen Organik Çıkış Maddeleri

1. Dietil Fosfit
2. Di-n-propil Fosfit
3. Diizopropil Fosfit
4. Di-n-bütil Fosfit

5. Diizobütil Fosfit
6. Trietil Fosfit
7. Dietil Klorfosfat
8. Di-n-propil Klorfosfat
9. Diizopropil Klorfosfat
10. Di-n-bütil Klorfosfat
11. Diizobütil Klorfosfat
12. 2-Merkaptobenzimidazol
13. 5,6-Dimetil-2-merkaptobenzimidazol
14. 2-Merkaptometilbenzimidazol
15. 5,6-Dimetil-2-merkaptometilbenzimidazol
16. 2-( $\alpha$  -Hidroksietil)benzimidazol
17. 5,6-Dimetil-2-( $\alpha$  -hidroksietil)benzimidazol
18. 2-Aminobenzimidazol
19. 2-Klormetilbenzimidazol
20. 2-Benzamidometilbenzimidazol
21. Dietil 2-Brometilfosfonat
22. Dietil Klorasetilfosfonat
23. 1,2-Dibrometan

### 3.2.1. Dialkil Fosfitlerin Hazırlanması

Dialkil fosfitlerin elde edilebilmesi için uygun alkolle fosfor triklorür piridinsiz ortamda etkileştirilir [82]. Çözücü olarak eter veya karbon tetraklorür kullanılabilir.

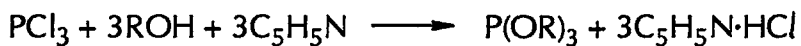


Fosfor triklorür eterde çözülür, buzlu su ile soğutulan bir balonda bulunan uygun alkole yavaşça katılır. Bu arada karışımın içinden mümkün olduğu kadar çok HCl çıkması için hava geçirilir. Sonra karışımın içinden kuru amonyak gazı geçirilir. Çöken amonyum klorür ayrılır ve bütün HCl 'nin ayrılmasını sağlamak için süzütünün içinden tekrar amonyak gazı geçirilir. Eter damıtılarak uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı vakumda damıtılır.

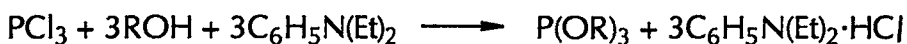
Çözücü olarak karbon tetraklorür de kullanılabilir. Bu durumda karbon tetraklorürde çözülmüş uygun alkole yine karbon tetraklorürde çözülmüş fosfor triklorür yavaşça katılır. Isınma olursa da dıştan soğutmak gereksizdir. HCl ve düşük kaynayan sıvıların uzaklaşmasını sağlamak amacıyla içinden hava geçirdikten sonra karışım gerisoğutucu altında ısıtılır. Daha sonra ürün vakumda damıtılır.

### 3.2.2. Trialkil fosfitlerin hazırlanması

Fosforöz asidin simetrik esterleri, fosfor triklorürün piridin varlığında alkollerle etkileştirilmesi sonunda ele geçer. Bir mol fosfor triklorürün 3 mol piridin yanında 3 mol uygun alkolle tepkimesinden trialkil fosfit elde edilir.



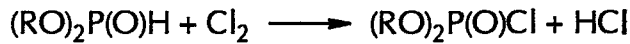
Burada piridin yerine dimetilanilin kullanılabileceği gibi [82] tribütülamın ve triamilamin gibi tersiyer aminler veya amonyak, anilin ve amonyum karbamat da kullanılabilir. Bazı araştırmacılar dietilanilin kullanmışlardır [83]. Dietilanilin oluşun hidroklorürünün, çok kolay süzülmesi ve higroskopik olmaması gibi avantajları vardır.



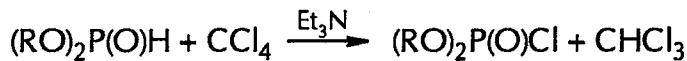
Susuz uygun alkolün ve yeni damıtılmış dietilanilin kuru petrol eterindeki çözeltisi, bir kapalı karıştırıcı, bir gerisoğutucu ve bir damlatma hunisi içeren üç boyunlu bir balona konur. Damlatma hunisine de yeni damıtılmış fosfor triklorürün kuru petrol eterindeki çözeltisi konur. Balon soğuk suyla soğutulur. Etkin şekilde karıştırarak fosfor triklorür çözeltisi, katılmanın sonuna doğru karışım hafifçe kaynayacak bir hızla katılır. Sonra karışım karıştırmaya devam ederek gerisoğutucu altında hafifçe ısıtılır. Soğutulduktan sonra dietilanilin hidroklorür çökeleği cam süzgeçten süzülür. Amin tuzu iyice bastırılır ve kuru petrol eteri ile yıkanır. Ana süzüntü ve yıkama süzüntüsü birleştirilerek su banyosu sıcaklığında Vigreux kolonunda deriştirilir. Kalıntı armut dipli bir balona aktarılır, vakum altında Vigreux kolonunda damıtılır.

### 3.2.3. Dialkil Klorfosfatların Hazırlanması

Dialkil klorfosfatlar başlıca iki şekilde; dialkil fosfit içinden klor gazı geçirerek veya dialkil fosfitin karbon tetraklorürle etkileştirilmesiyle elde edilmektedir [82].



Dialkil fosfit tuz-buz karışımında soğutulur ve sıvının içinden rengi sarı oluncaya kadar klor gazı geçirilir. Bol miktarda hidrojen klorür gazı çıkar. Ürün vakumda damıtılır.



0°'ye soğutulmuş dialkil fosfit ve karbon tetraklorür karışımına, karıştırarak yavaşça trietilamin katılır. Bir süre 0°'de, daha sonra oda sıcaklığında karıştırmaya devam edilir. Karışım süzüldükten sonra düşük

kaynayan bileşenler vakumda, oda sıcaklığında damıtılarak uzaklaştırılır. Kalıntı yine düşük sıcaklıkta vakumda damıtılacak olursa hoş kokulu ürün ele geçer.

#### 3.2.4. 2-Merkaptobenzimidazollerin Hazırlanması

2-Merkaptobenzimidazollerini elde etmek için değişik yollar vardır. Bunlar o-fenilendiaminleri potasyum etilksantat, tiyofosgen, tiyüre, karbon disülfür ve alkali, etil etilksantoformat ile etkileştirmek gibi işlemlerdir [84]. o-Fenilendiaminlerin dihidroklorürlerinin iki eşdeğerden biraz fazla amonyum tiyosiyanatla etkileştirilmeleri bir diğer uygun preparatif yöntemdir.

#### 3.2.5. 2-Merkaptoalkilbenzimidazollerin Hazırlanması

o-Fenilendiaminlerin tiyoglikolik asitle Phillips yöntemine göre etkileştirilmesiyle elde edilirler. Uygun o-fenilendiamin ve tiyoglikolik asit 4N HCl içinde ısıtılır. Daha sonra oda sıcaklığına kadar soğutulan çözelti nötrleştirilir. Süzülen ham ürün kristallendirilerek saflaştırılır.



### 3.2.6. 2-( $\alpha$ -Hidroksialkil)benzimidazollerin Hazırlanması

*o*-Fenilendiaminlerin seyreltik HCl içinde  $\alpha$ -hidroksikarboksilik asitlerle Phillips yöntemine göre etkileştirilmesiyle elde edilirler [74].

### 3.2.7. 2-Aminobenzimidazolün Hazırlanması

2-Aminobenzimidazol *o*-fenilendiamin ve siyanojen bromürden hazırlanabilir [75]. Bu yöntem benzimidazol vermek üzere *o*-fenilendiamin ve nitriller arasındaki tepkimenin bir başka örneğidir.

Siyanojen bromür küçük kısımlar halinde karıştırarak *o*-fenilendiaminin sudaki süspansiyonuna katılır. Oluşan çözelti bir gece bekletildikten sonra süzülür. Sulu NaOH çözeltisi ile nötrleştirildikten sonra çözelti su banyosunda buharlaştırılır. Soğutulunca ayrılan koyu renkli, yağlı tabaka bekletilince kristallenir. Sudan yeniden kristallendirilerek saf ürün elde edilir.

2-Aminobenzimidazol eldesinde kullanılan siyanojen bromür, sodyum siyanür ve bromdan hazırlanabilir [85].

Su-buz banyosunda soğutulan bir balona brom ve biraz su konur. Bu karışıma karıştırarak sodyum siyanürün sudaki çözeltisi yavaş yavaş katılır. Karışımın sıcaklığı 30°'nin altında tutulur. Katma tamamlanınca siyanojen bromür su banyosu sıcaklığında damıtılır. Ham ürün kalsiyum klorürle kurutulup süzöldükten sonra tekrar damıtılır.

### 3.2.8. 2-Kloralkilbenzimidazollerin Hazırlanması

Bu bileşikler o-fenilendiaminlerin  $\alpha$ -klorkarboksilik asitlerle Phillips yöntemine göre [64] etkileştirilmesiyle veya daha iyisi 2-hidroksialkilbenzimidazollerin tiyonil klorürle etkileştirilmesiyle elde edilirler.

2-Klormetilbenzimidazol o-fenilendiamin ve klorasetik asitten kolayca hazırlanabilir. o-Fenilendiamin ve klorasetik asit 4N HCl içinde ısıtılır. Karışım bir gece bekletildikten sonra süzülüp suyla seyreltilir ve soğutulur. Soğuk çözelti 6N amonyum hidroksit çözeltisiyle dikkatle nötralleştirilir. Çözelti nötralleştirme sırasında soğutulur ve yağ oluşmasını önlemek için etkin şekilde karıştırılır. Nötralleştirmek için katı sodyum bikarbonat da kullanılabilir. Süzülen ürün soğuk suyla iyice yıkanıp birkaç saat poröz tabakalar arasında bastırılır. Sonra kuruyuncaya kadar bir vakum desikatöründe tutulur. Ürün dioksendan renksiz prizmalar halinde kristallenir.

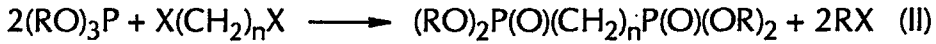
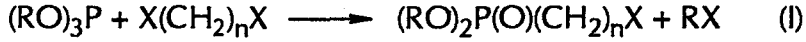
2-Klormetilbenzimidazol cilt ve yumuşak dokuları şiddetle tahriş ettiğinden çok dikkatli kullanılmalıdır.

### 3.2.9. 2-Benzamidometilbenzimidazolün Hazırlanması

Hippurik asitle o-fenilendiaminden Phillips yöntemine göre kolayca elde edilir.

### 3.2.10. Dietil 2-Brometilfosfonatın Hazırlanması

Trialkil fosfitlerle dihaloalkanlar arasındaki tepkime sonunda iki tür ürünün karışımı ele geçmektedir [86].



Trietil fosfitle etilen bromürün etkileştirilmesinde, tepkime sonunda etilen bromürün aşırısının damıtılmasından sonra geride çok küçük miktarda ürün kalmakta ve bu sıvı ürün bozunmaksızın 1mm'de bile damıtılmamaktadır.

Karışımdaki (I) bileşenin miktarını artırabilmek için, reaktifler karıştırıldıktan sonra tepkime bir Stark-Dean tüpü içeren balon içinde yapılmalı ve gerisoğutucunun dışından 50°'ye ısıtılmış su dolaştırılmalıdır. Böylece oluşan etil bromür tepkime ortamından uzaklaşarak, zaten düşük olan verimin daha da düşmesi önlenmiş olur.

### 3.2.11. Dietil Klorasetilfosfonatın Hazırlanması

Literatürde elde edilmesine rastlanmayan bu bileşik dietil fosfitin sodyum tuzunun eter içindeki süspansiyonuna klorasetil klorür eklenerek elde edildi.

### 3.2.12. 1,2-Dibrometanın Hazırlanması

Etilen glikolün % 48'lik HBr ile etkileştirilmesiyle hazırlanır. Tepkimenin daha hızlı cereyan etmesi ve verimin yüksek olması için ayrıca derişik sülfürik asit eklenir.

### 3.3. Morfolin, Piperidin ve Pirolidinin Fosforillenmesi

Morfolin, piperidin ve pirolidinin her üçü de halkalı, alifatik birer sekonder amindir. Aynı zamanda nükleofil olarak tepkime verirler. Bu yüzden klor atomunun etkisiyle daha da pozitifleşmiş olan, dialkil klorofosfatların fosforil grubundaki pozitif merkeze etki ederek fosforillenirler. Tepkimeler kuru eter içinde gerçekleştirilir ve ayrılan hidrojen klorürü tutmak üzere ikinci bir mol sekonder amin kullanılır.

Sekonder aminin eterdeki çözeltisine dialkil klorofosfatın eterdeki çözeltisi, dıştan soğutarak damla damla katıldı. Katmanın sonunda tepkime karışımı su banyosunda 55-60<sup>o</sup>'de iki saat ısıtıldı. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra sekonder aminin tuzu süzülerek ayrıldı. Süzüntüden eter, vakumda oda sıcaklığında uzaklaştırıldıktan sonra kalıntı vakumda iki defa damıtılarak saf ürün elde edildi.

### 3.4. Benzimidazollerin Fosforillenmesi

2-Merkapto- , 2-merkaptalkil- , 2-amino-, 2-( $\alpha$  -hidroksialkil)benzimidazollerle 2-benzamidometilbenzimidazolün fosforillenmesi çalışmalarında uygun benzimidazol dialkil klorfosfatlarla aşırı miktarda trietilamin içinde ısıtıldı. Burada trietilamin hem çözücüdür hem de tepkimede açığa çıkan HCl' yi tutmaktadır. 2-Merkaptobenzimidazolün dietil 2-brometilfosfonatla ve dietil klorasetilfosfonatla olan tepkimelerinde 2-merkaptobenzimidazol metanol içinde sodyum tuzu haline getirildikten sonra halojenli bileşikle ısıtıldı.

2-Klormetilbenzimidazolün fosforillenmesi çalışmalarında ise, trialkil fosfitle ve dialkil fosfitin sodyum tuzuyla etkileştirme yolları denendi.

### 3.5. o-Fenilendiaminlerin Fosforillenmesi

Bu çalışmalarda uygun o-fenilendiamin dialkil klorfosfatla benzen veya metil alkol içinde ısıtıldı. Benzen durumunda soğuyunca tepkime ortamından ayrılan, metil alkol durumunda çözücünün uçurulmasıyla ele geçen katı, alkol/su karışımından kristallendirilerek saf ürün elde edildi.

Elde edilen bu fosforillenmiş o-fenilendiaminler alkol içinde furfural ile etkileştirilerek de yağimsı kondansasyon ürünleri elde edildi.

Fosforillenmiş benzimidazol elde etmek üzere dietil siyanofosfonat önce asidik ortamda hidroliz edildi, sonra Phillips yöntemine göre o-fenilendiaminle etkileştirildi.

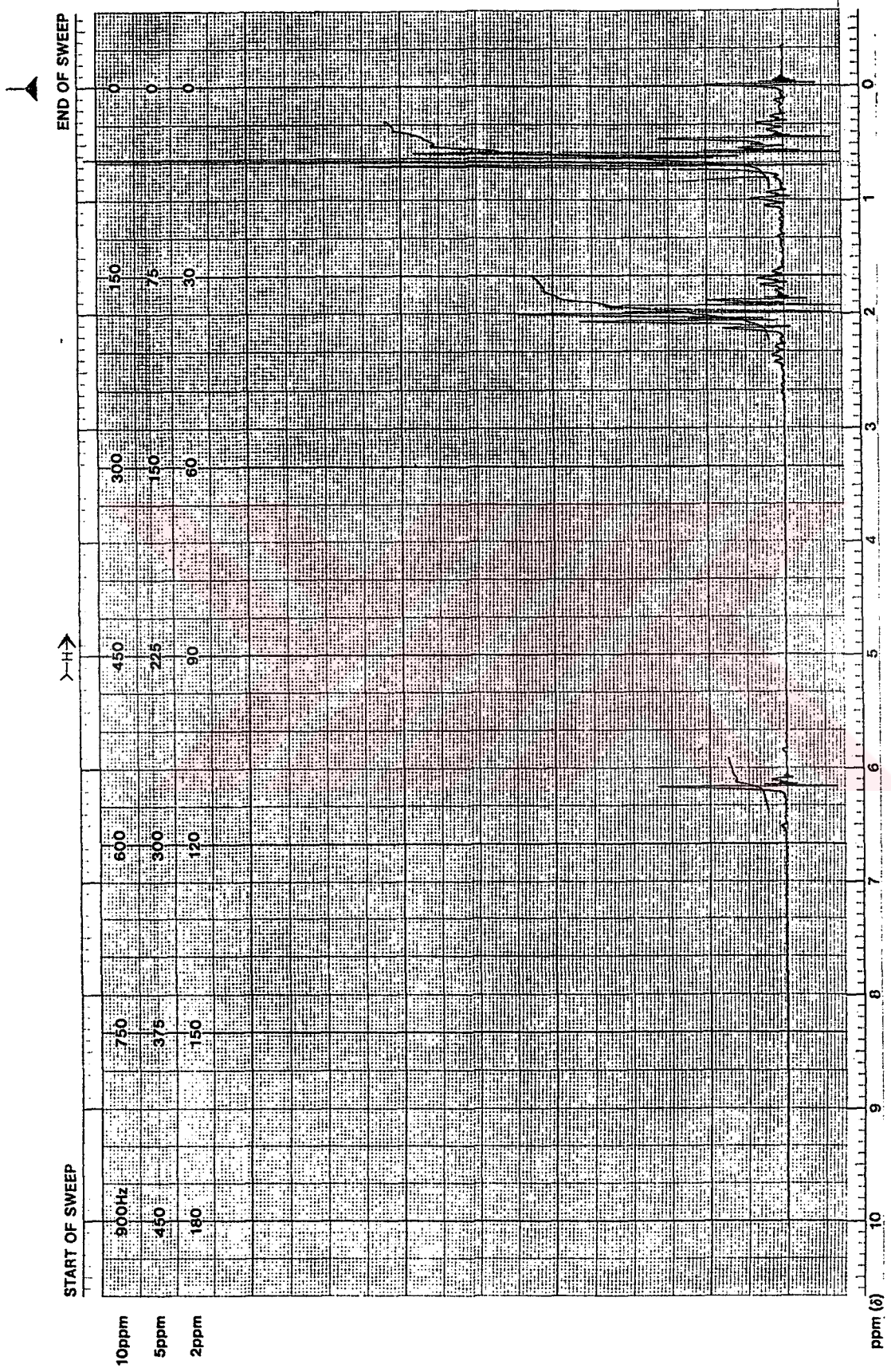
## 4. DENEYSEL BÖLÜM

### 4.1. Dialkil Fosfitlerin ve Trialkil Fosfitlerin Sentezi

#### 4.1.1. Dietil Fosfitin Sentezi

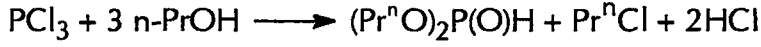


Bir damlatma hunisi, bir termometre ve tepesine  $\text{CaCl}_2$  tüpü takılmış bir gerisoğutucuyla donatılmış, üç boyunlu, 500 ml'lik yuvarlak dipli bir balona, 113 ml  $\text{CCl}_4$  içinde çözülmüş mutlak etil alkol (104 g ; 2257 mmol) kondu. Balon buzlu suyla soğutuldu. Damlatma hunisine 150 ml  $\text{CCl}_4$  içinde çözülmüş, yeni damıtılmış  $\text{PCl}_3$  (103,5 g ; 752 mmol) kondu.  $\text{PCl}_3$ 'ün  $\text{CCl}_4$ 'teki çözeltisi soğutulmakta olan, etil alkolün  $\text{CCl}_4$  teki çözeltisine, karışım manyetik olarak etkin şekilde karıştırılırken, 1 saat içinde damla damla katıldı. Katmanın sona ermesinden sonra tepkime karışımı gerisoğutucu altında,  $90^\circ$ 'de 30 dakika ısıtıldı. Sonra HCl ve düşük kaynayan sıvıları uzaklaştırmak için çözeltinin içinden 1 saat süreyle hava geçirildi. Bu işlemden sonra kalan çözelti vakumda ayrımsal damıtmaya tabi tutuldu. Çözücü olan  $\text{CCl}_4$  ün ve diğer safsızlıkların ayrılmasını takiben saf ürün elde edildi, kn:  $50-52^\circ / 2\text{mm}$ , verim: 78 g (%75).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm): 1,27 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ; 4,00 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ ; 0,90 ve 12,33 (1H, s)  $\text{P}(\text{O})\text{H}$  ( $J_{\text{PH}}=688$  Hz).



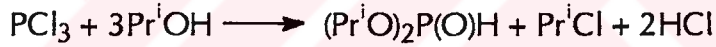
Şekil 4.1. Diethyl Fosfitin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 20 ppm)

#### 4.1.2. Di-n-propil Fosfitin Sentezi



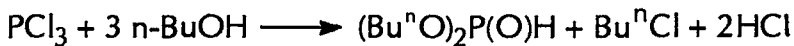
70 ml  $\text{CCl}_4$  içinde çözülmüş n-propil alkol (65,8 g ; 1095 mmol) ve 75 ml  $\text{CCl}_4$  içinde çözülmüş  $\text{PCl}_3$  (50 g; 365mmol) ile 4.1.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 55° / 9 mm, verim: 34g (%56).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm) : 0,93 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 1,70 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 3,97 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 12,37 (1H, s) P(O)H ( $J_{\text{PH}}=688$  Hz).

#### 4.1.3. Diizopropil Fosfitin Sentezi

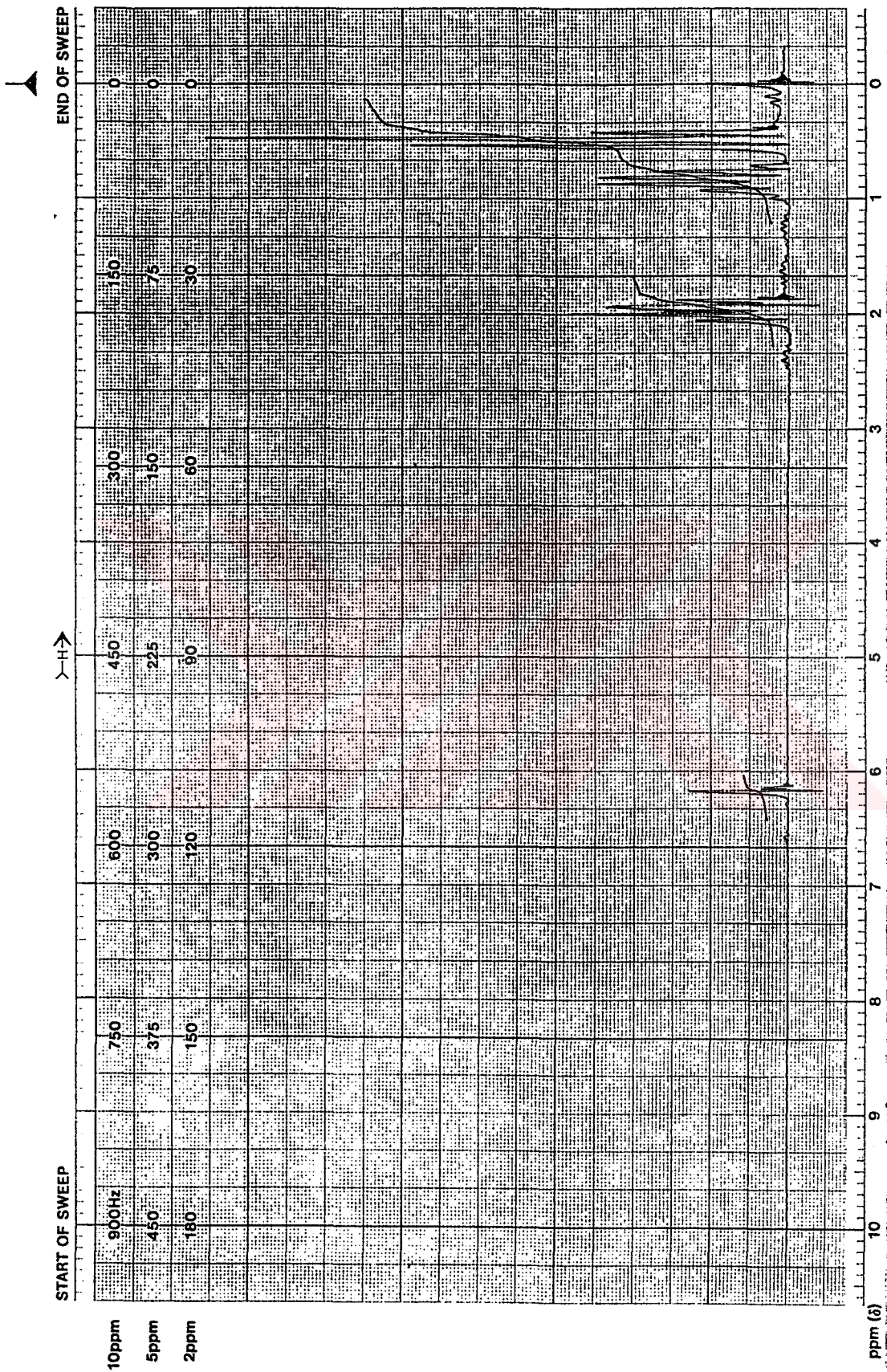


70 ml  $\text{CCl}_4$  içinde çözülmüş izopropil alkol (65,8 g ; 1095 mmol) ve 75ml  $\text{CCl}_4$  içinde çözülmüş  $\text{PCl}_3$  (50 g; 365 mmol) ile 4.1.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn:70-71° / 4mm, verim: 45g (%73).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm) : 1,27 (12H,d)  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  ; 4,53 (2H,m)  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  ; 12,40 (1H, s) P(O)H ( $J_{\text{PH}}=688\text{Hz}$ ).

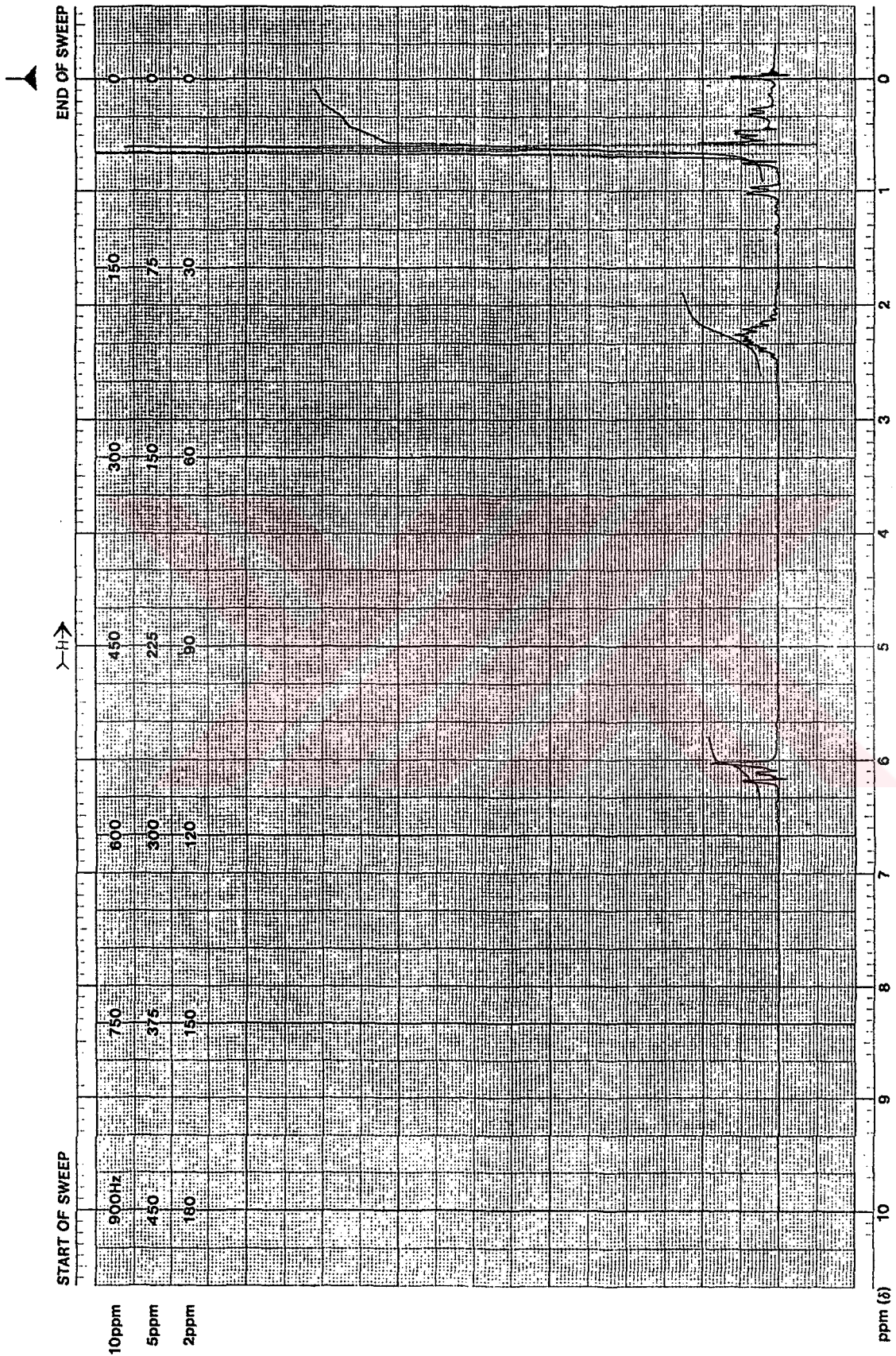
#### 4.1.4. Di-n-bütil Fosfitin Sentezi







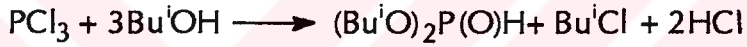
Şekil 4.2. Di-n-propil Fosfitin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 20 ppm)



Şekil 4.3. Diizopropil Fosfitin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 20 ppm)

70 ml CCl<sub>4</sub> içinde çözülmüş n-bütül alkol (65 g ; 877 mmol) ve 75ml CCl<sub>4</sub> içinde çözülmüş PCl<sub>3</sub> (40 g; 292 mmol) ile 4.1.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 88° / 9 mm , verim: 39 g (%68). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>,TMS), δ (ppm) : 0,90 (6H,t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 1,53 (8H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 4,07 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 12,47 (1H, s) P(O)H ( J<sub>PH</sub>=688 Hz ).

#### 4.1.5. Diizobütil Fosfitin Sentezi

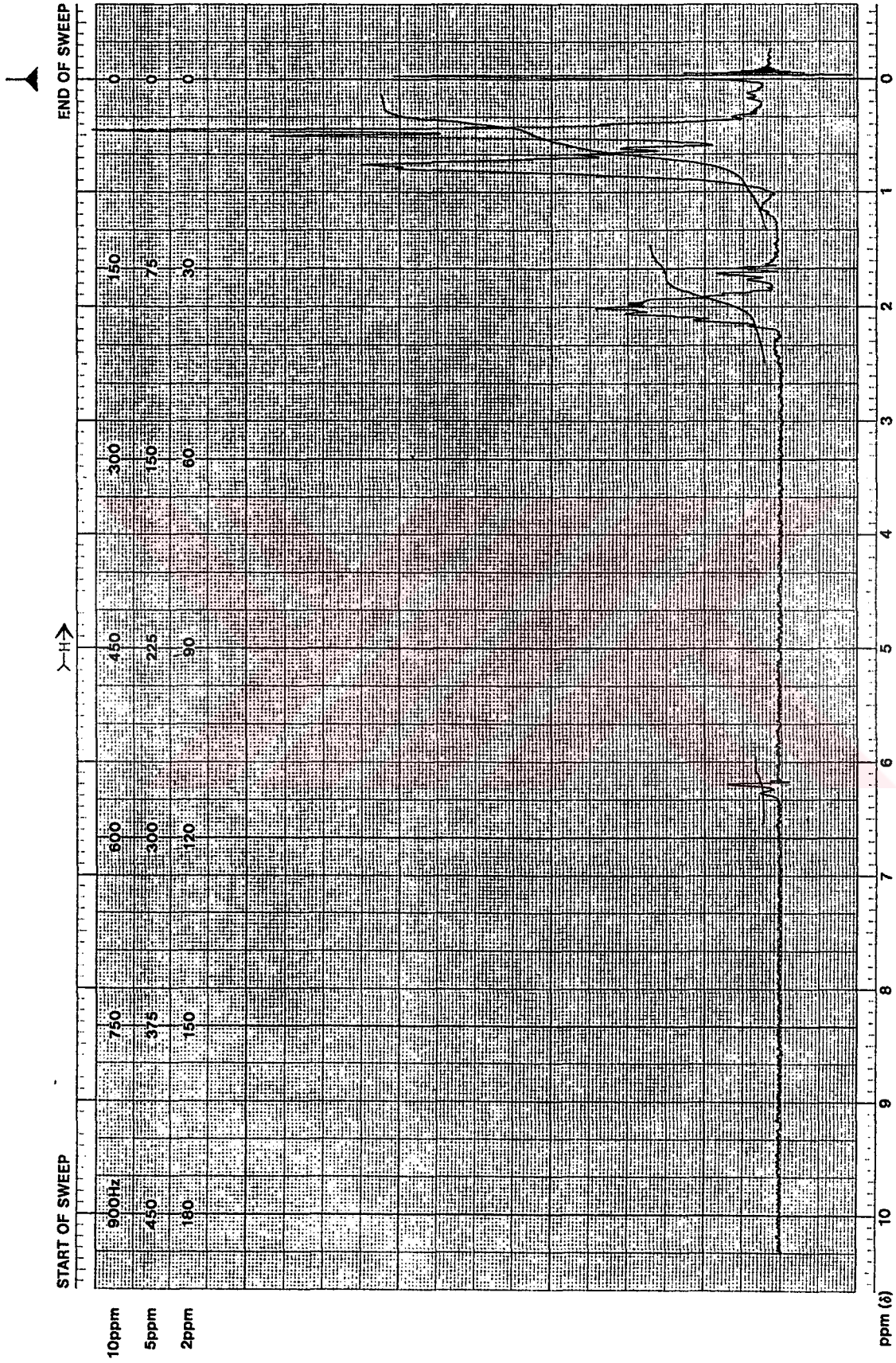


70 ml CCl<sub>4</sub> içinde çözülmüş izobütil alkol (65 g ; 876 mmol) ve 75ml CCl<sub>4</sub> içinde çözülmüş PCl<sub>3</sub> (40 g; 292 mmol) ile 4.1.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 55° / 4 mm , verim: 40 g (%70). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>,TMS), δ (ppm) :0,93 (12H,d) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> ; 1,87 (2H,m) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> ; 3,73 (4H, t) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> ; 12,36 (1H, s) P(O)H ( J<sub>PH</sub>=688 Hz ).

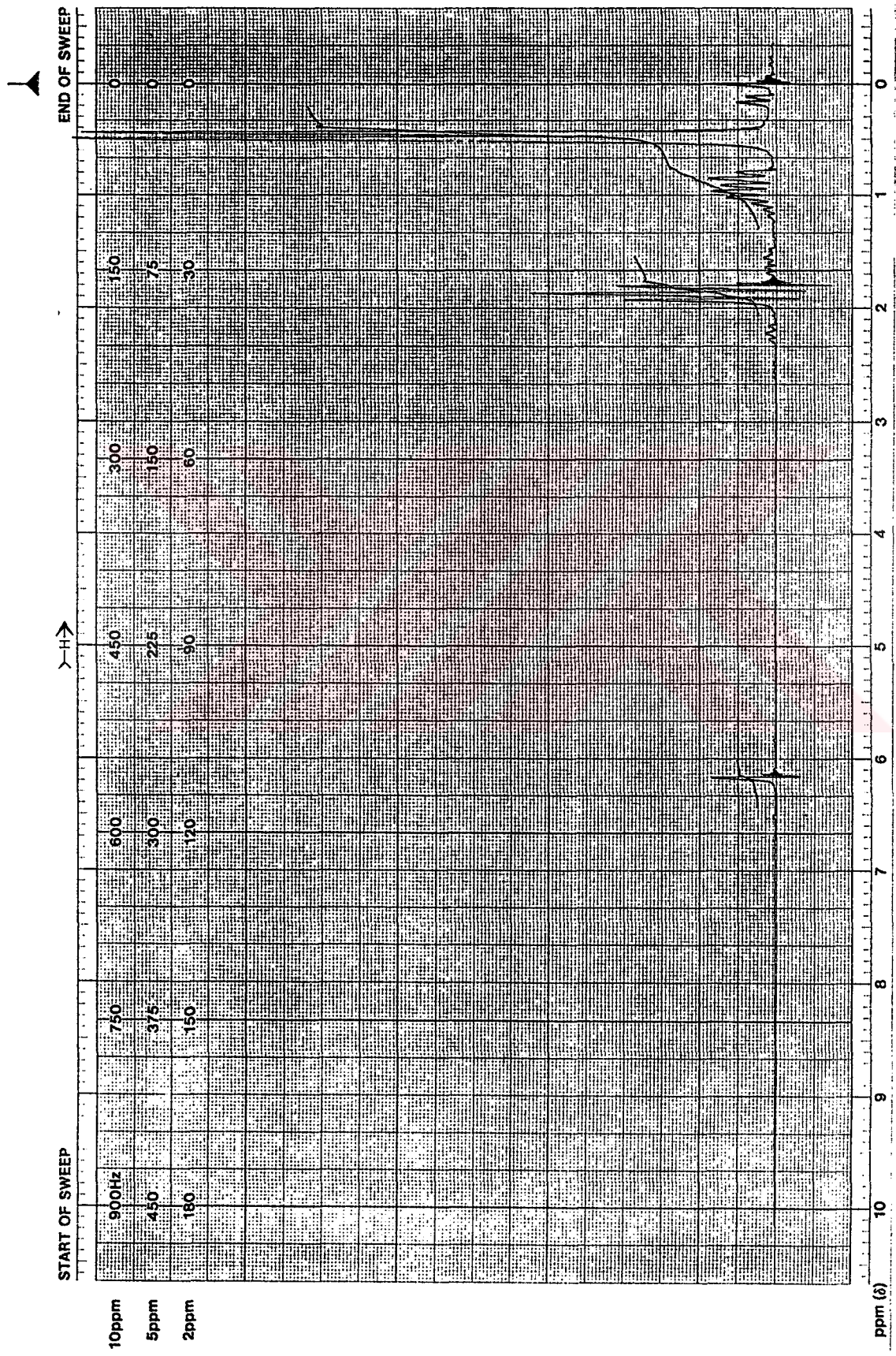
#### 4.1.6. Trietil Fosfitin Sentezi



Bir damlatma hunisi, bir mekanik karıştırıcı ve tepesinde CaCl<sub>2</sub> tüpü bulunan bir gerisoğutucu ile donatılmış üç boyunlu 500 ml'lik yuvarlak dipli bir balona mutlak etil alkol (14 g ; 306 mmol) ve yeni damıtılmış



Şekil 4.4. Di-n-bütül Fosfitin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 20 ppm)

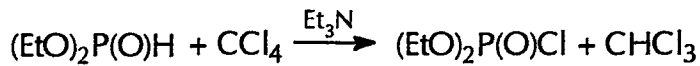


Şekil 4.5. Diizobütül Fosfitin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 20 ppm)

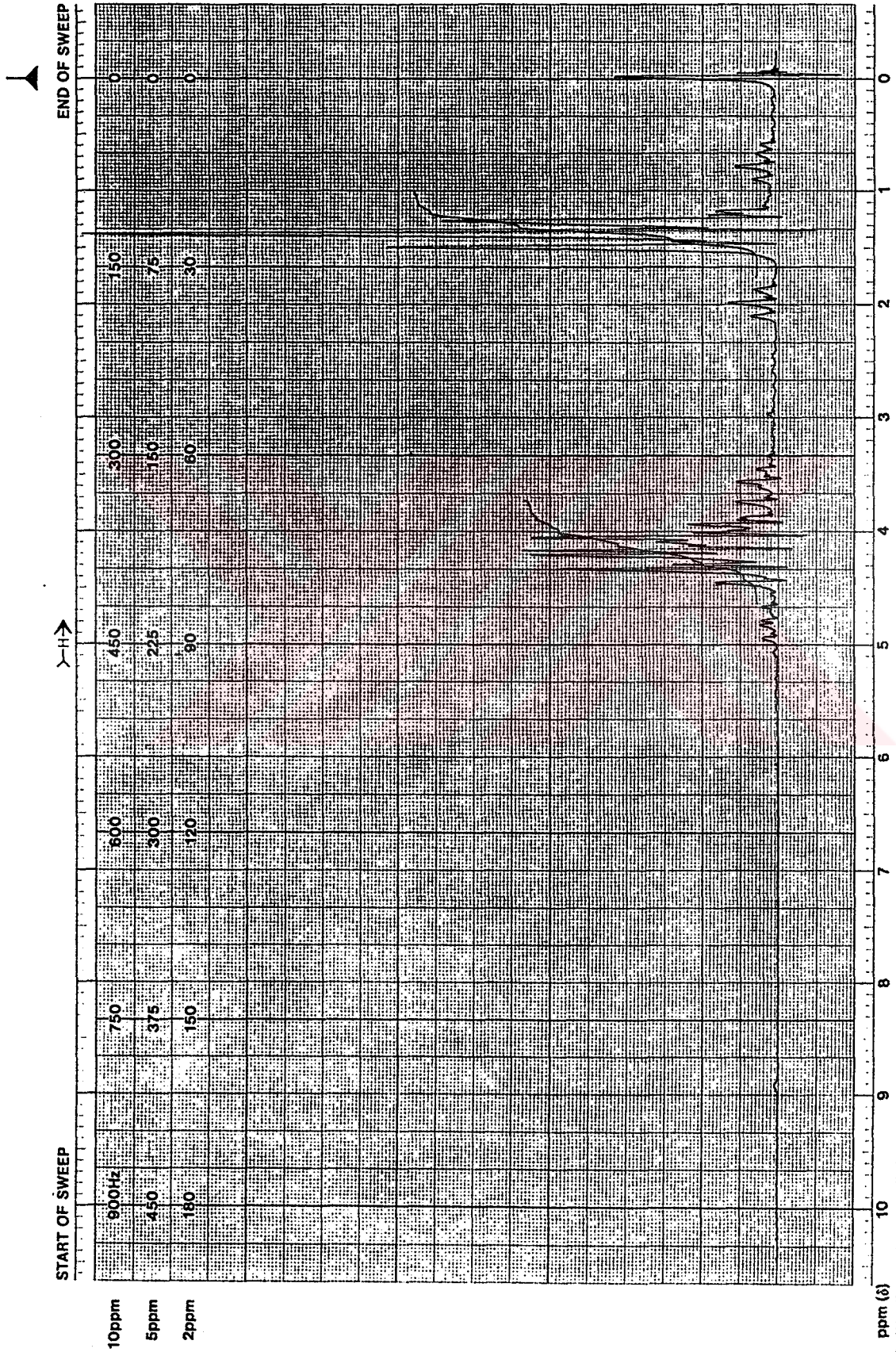
dietilanilin (46 g ; 308 mmol) 100 ml kuru petrol eterindeki (kn: 40-60°) çözeltisi kondu. Balon soğuk su banyosu ile soğutuldu. Etkin şekilde karıştırılırken  $\text{PCl}_3$  çözeltisi, tepkime karışımı katmanın sonuna doğru yavaşça kaynayacak şekilde 30 dakika içinde katıldı. Katmadan sonra tepkime karışımı gerisoğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Sonra dietilanilin hidroklorür çökeleğini içeren süspansiyon soğutuldu ve çökelek bir cam süzgeçten süzüldü. Süzülen çökelek iyice bastırıldıktan sonra beş defa 10 ml'lik kısımlar halinde kuru petrol eteriyle (kn: 40-60°) yıkandı. Bu yıkama süzüntüleri ana süzüntüyle birleştirilerek bir Vigreux kolonundan su banyosu sıcaklığında damıtmayla değiştirildi. Kalıntı armut dipli bir balona aktararak vakumda Vigreux kolonundan damıtılıp renksiz bir sıvı halindeki ürün elde edildi, kn: 57-58° /16 mm , verim : 13 g (%76).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm) : 1,22 (6H,t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 3,75 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  .

## 4.2. Dialkil Klorfosfatların Sentezi

### 4.2.1. Dietil Klorfosfatın Sentezi



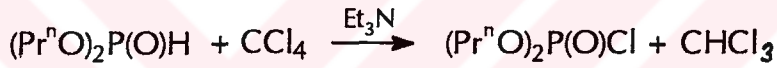
Bir damlatma hunisi ve bir termometre ile donatılmış, iki boyunlu, 250 ml' lik yuvarlak dipli bir balona dietil fosfit (27,6 g ; 200 mmol) ve  $\text{CCl}_4$  (56 g ; 364 mmol) kondu. Buzlu suyla 0°'ye soğutulan bu çözeltiliye karıştırarak, damlatma hunisinde bulunan trietilamin (2,33 g ; 23 mmol) sıcaklığın yükselmesine fırsat verilmeksizin damla damla katıldı. Tepkime karışımının sıcaklığının, bir yandan karıştırılırken 15 dakika süreyle 0°'de tutulmasından sonra, yükselerek oda sıcaklığına gelmesi sağlandı ve bu



Şekil 4.6. Diethyl Klorofosfatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

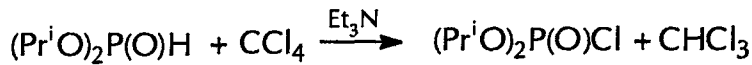
sıcaklıkta 3 saat süreyle manyetik olarak karıştırma yapıldı. Sonra karıştırmaksızın bir gece kendi halinde bekletilen tepkime karışımı süzülerek trietilamin hidroklorür çökeleğinden kurtarıldıktan sonra süzüntü vakumda ayrımsal damıtmaya tabi tutuldu. Düşük kaynayan bileşiklerin oda sıcaklığında uzaklaştırılmasından sonra sıcaklık yükseltilerek, renksiz, hoş kokulu bir sıvı halinde asıl ürün elde edildi, kn: 54° / 1,5 mm , verim: 24 g (% 70).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm) : 1,38 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 4,17 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  .

#### 4.2.2. Di-n-propil Klorfosfatın Sentezi



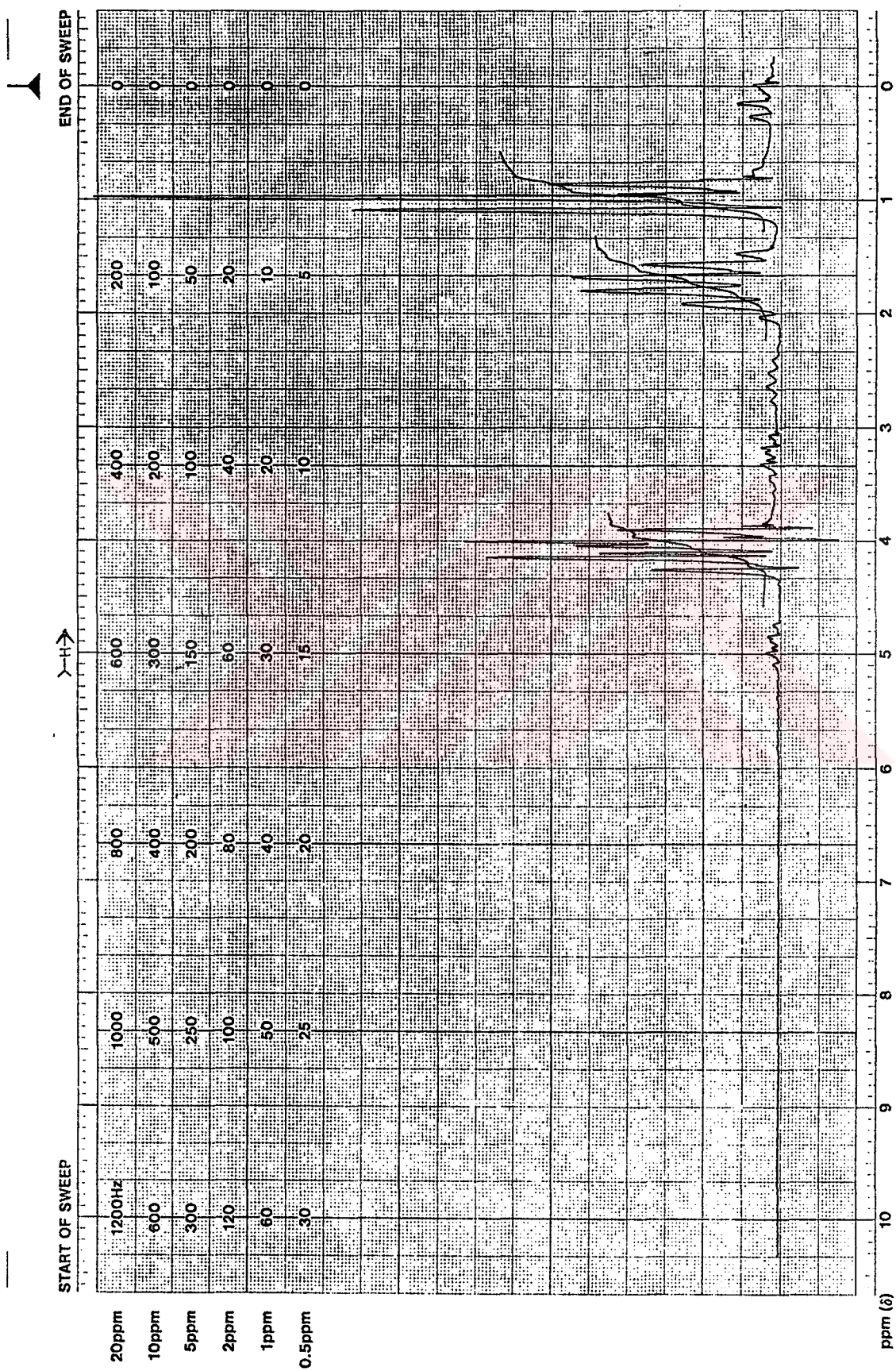
Di-n-propil fosfit (34 g ; 205 mmol),  $\text{CCl}_4$  (63 g ; 410 mmol) ve trietilamin (2,39 g ; 24 mmol) ile 4.2.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 60° / 2mm , verim: 15 g (% 37).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm) :0,97 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 1,73 (4H,m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 4,12 (4H,m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  .

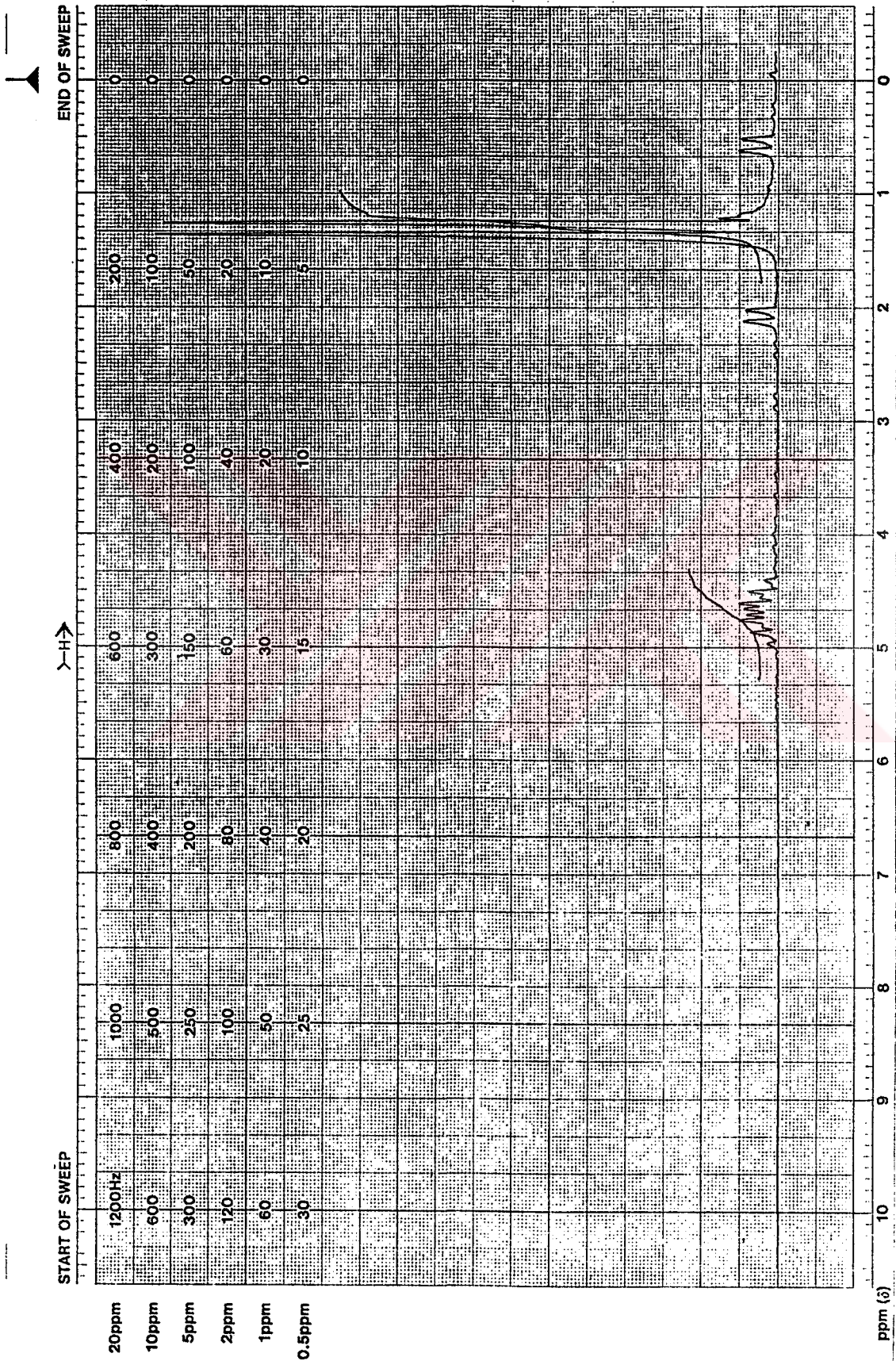
#### 4.2.3. Diizopropil Klorfosfatın Sentezi



Diizopropil fosfit (33 g ; 200 mmol),  $\text{CCl}_4$  (61,5 g ; 400 mmol) ve trietilamin (2,33 g ; 23 mmol) ile 4.2.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 67-68°/ 3mm, verim:28 g (% 70).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm) : 1,30 (12H, d)  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  ; 4,72 (2H, m)  $(\text{CH}_3)_2\text{CH}$  .

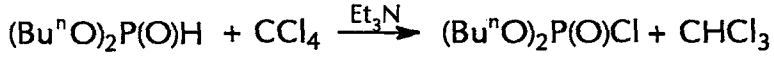


Şekil 4.7. Di-n-propil Klorofosfatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)



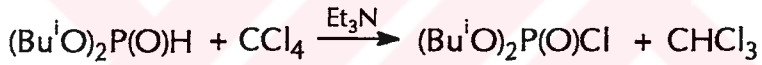
Şekil 4.8. Diizopropil Klorfosfat in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)

#### 4.2.4. Di-n-bütil Klorfosfatın Sentezi



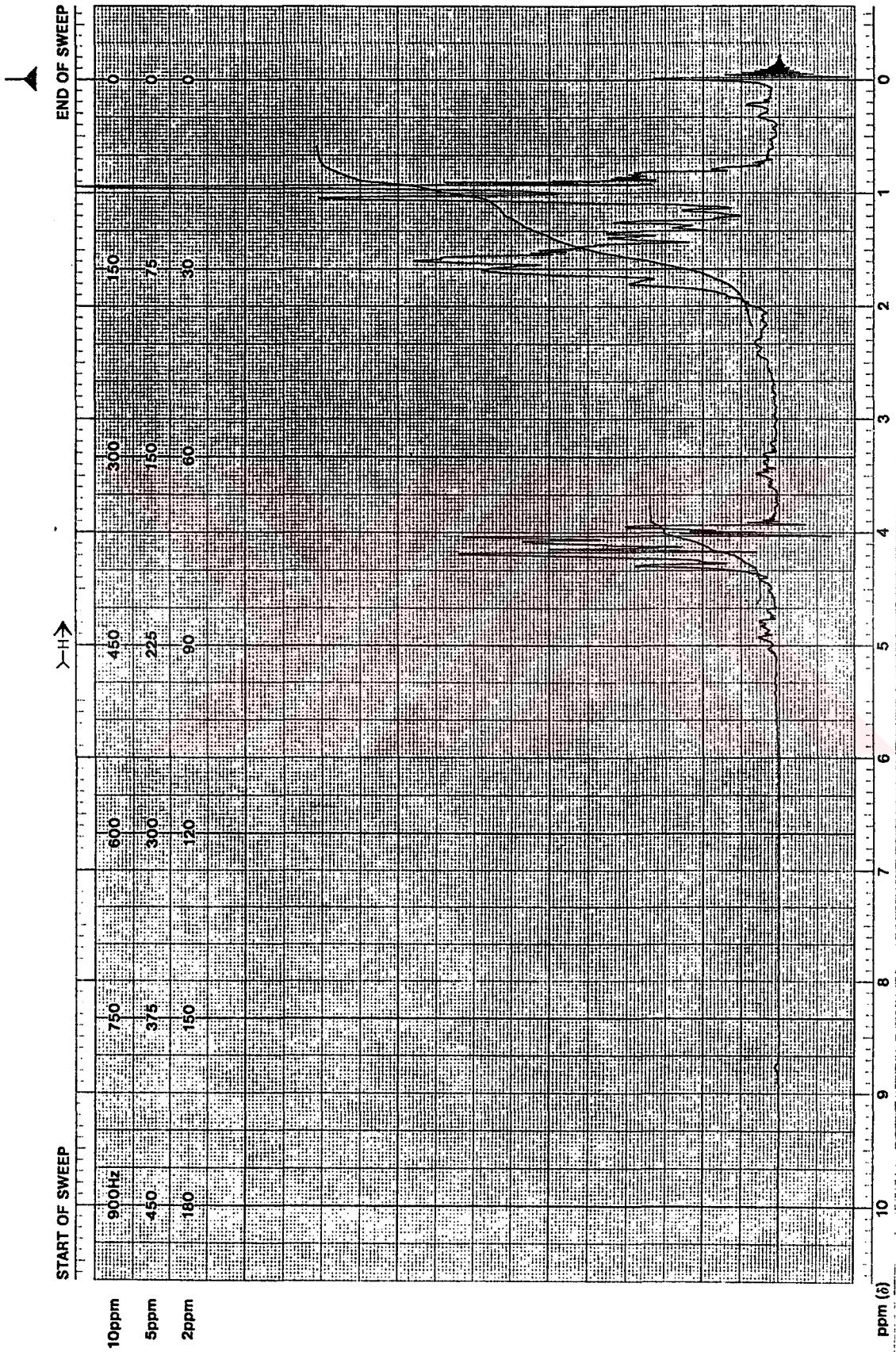
Di-n-bütil fosfit (33 g ; 170 mmol),  $\text{CCl}_4$  (52 g ; 340 mmol) ve trietilamin (2,0 g ; 20 mmol) ile 4.2.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn:  $80^\circ / 0,1\text{mm}$  , verim: 8 g (%20).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm) : 0,95 (6H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 1,53 (8H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 4,10 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

#### 4.2.5. Diizobütil Klorfosfatın Sentezi



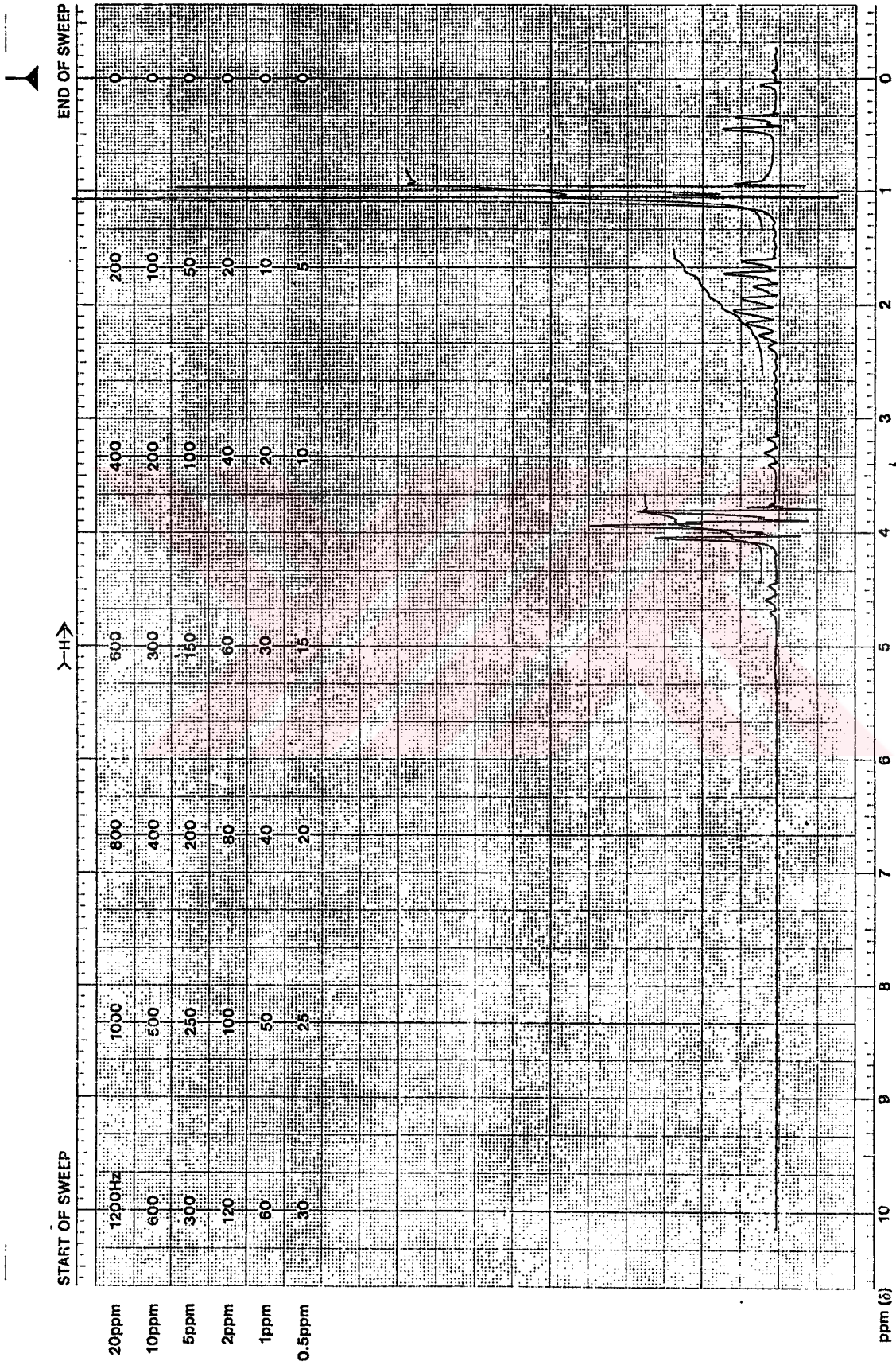
Diizobütil fosfit (39 g ; 200 mmol),  $\text{CCl}_4$  (61,5 g ; 400 mmol) ve trietilamin (2,33 g ; 23 mmol) ile 4.2.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn:  $72-74^\circ / 3\text{mm}$ , verim:19 g (%80).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm) : 1,03 (12H, d)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  ; 2,07 (2H, m)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  ; 3,93 (4H,m)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ .

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



Şekil 4.9. Di-n-bütül Klorofosfat in  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)

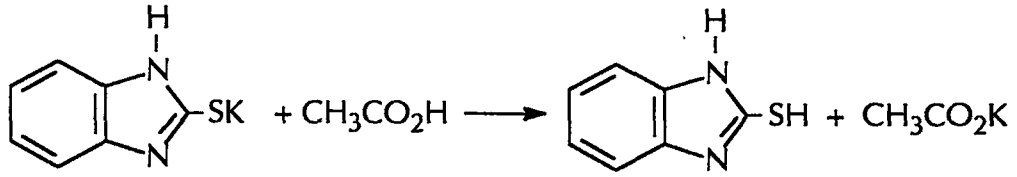
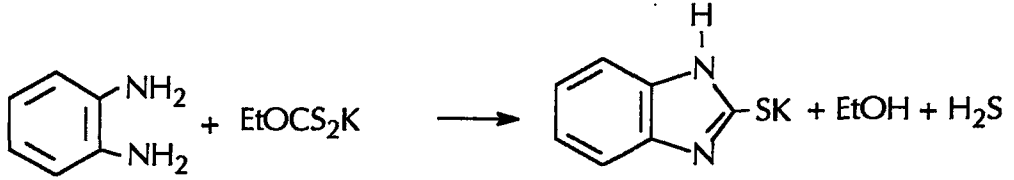
EM-360 60 MHz NMR SPECTROMETER



Şekil 4.10. Diizobütüil Klorofosfatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)

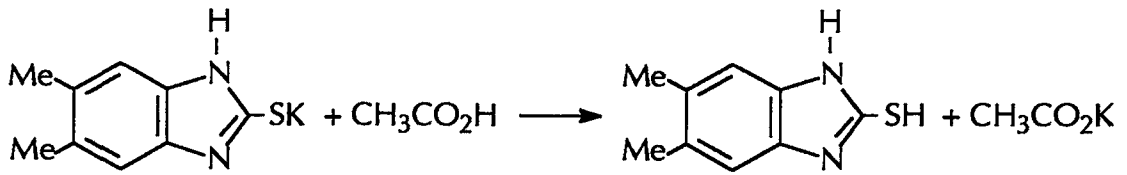
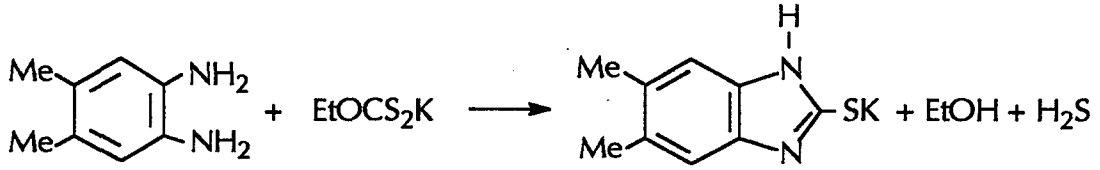
### 4.3. 2-Merkaptobenzimidazollerin Sentezi

#### 4.3.1. 2-Merkaptobenzimidazolün Sentezi



o-Fenilendiamin (11 g; 102 mmol), KOH (6,34 g; 113 mmol), CS<sub>2</sub> (8,9 g ; 117mmol), 100ml %95'lik etil alkol ve 15 ml sudan oluşan karışım, tek boyunlu, 250 ml'lik yuvarlak dipli bir balona konup gerisoğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Dikkatle 4 g aktif kömür eklenip 10 dakika daha ısıtıldıktan sonra aktif kömür süzülerek uzaklaştırıldı. Sıcaklığı 60-70°'ye getirilen süzüntüye 100ml sıcak su (60-70°) katıldıktan sonra iyice karıştırarak 8 ml asetik asidin 16 ml sudaki çözeltisi katıldı. Ürün beyaz, parlak kristaller halinde ayrıldı. Kristal oluşumunun tamamlanabilmesi için karışım buzdolabında 3 saat süreyle bekletildi. Buchner hunisinden süzülen ürün 40°'deki etüvde bir gece tutularak kurutuldu, en: 309-310°, verim: 9 g (% 59). <sup>1</sup>H NMR (TFA, DSS) , δ (ppm) : 7,61 (4H,s) H 4,5,6,7 (halka).

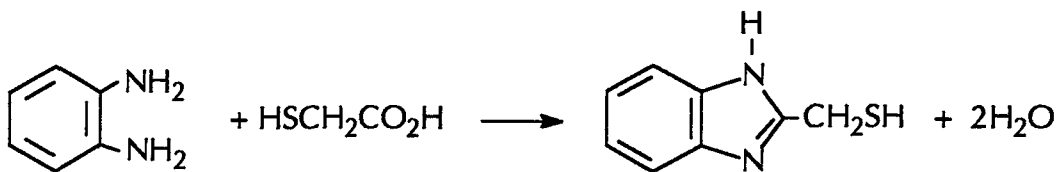
#### 4.3.2. 5,6-Dimetil -2-merkaptobenzimidazolün Sentezi



4,5-Dimetil-o-fenilendiamin (4 g ; 29 mmol), KOH (1,86 g ; 33 mmol), CS<sub>2</sub> (2,5 g ; 33 mmol), 29 ml %95 'lik etil alkol ve 4ml su ile 4.3.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en: 287° (boz.), verim: 3,3 g (% 65). <sup>1</sup>H NMR (TFA, DSS) , δ (ppm) : 2,40 (6H,s) CH<sub>3</sub> (halka) ; 7,33 (2H,s) H 4,7 (halka).

#### 4.4. 2-Merkaptoalkilbenzimidazollerin Sentezi

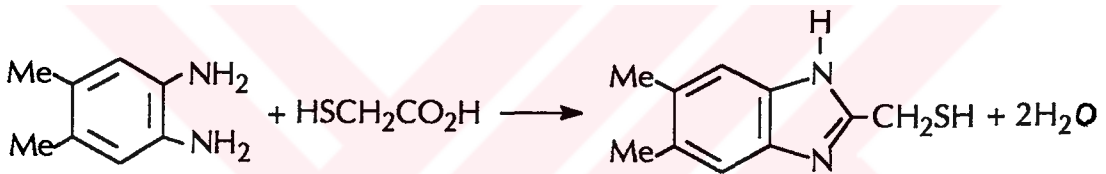
##### 4.4.1. 2-Merkaptometilbenzimidazolün Sentezi



Tek boyunlu, 100 ml' lik yuvarlak dipli bir balona konan, o-fenilendiamin (4,3 g; 40 mmol), tiyoglikolik asit (6,6 g ; 72 mmol) ve 40

ml 4N HCl gerisoğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığında bir gece bekletilen çözelti süzöldükten sonra  $\text{NH}_4\text{OH}$  çözeltisiyle dikkatle nötralleştirildi. Çözeltiden ayrılan ürün Buchner hunisinden süzölüp alkol/su karışımından kristallendirildi ve açık havada kurutuldu, en:  $158^\circ$  , verim: 5,7 g ( % 87).  $^1\text{H}$  NMR (TFA, DSS) ,  $\delta$  (ppm) : 2,53 (1H,t)  $\text{CH}_2\text{SH}$  ; 4,27 (2H,d)  $\text{CH}_2\text{SH}$  ; 7,63 (2H,s) H 4,7 (halka) ; 7,67 (2H,s) H 5,6 (halka) .

#### 4.4.2. 5,6-Dimetil-2-merkaptometilbenzimidazolün Sentezi

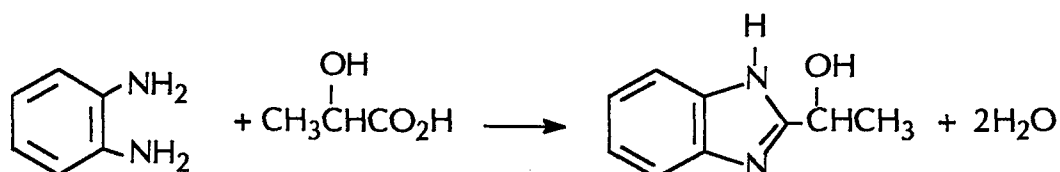


4,5-Dimetil-o-fenilendiamin (5,4 g ; 40 mmol), tiyoglikolik asit (6,6 g ; 72 mmol) ve 40 ml 4N HCl ile 4.4.1.' deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en:  $147^\circ$  , verim: 5,4 g ( % 70).  $^1\text{H}$  NMR (TFA, DSS) ,  $\delta$  (ppm) : 2,42 (6H, s)  $\text{CH}_3$  (halka) ; 4,22 (1H,t)  $\text{CH}_2\text{SH}$  ; 4,47 (2H,d)  $\text{CH}_2\text{SH}$  ; 7,53 (2H,s) H 4,7 (halka) .



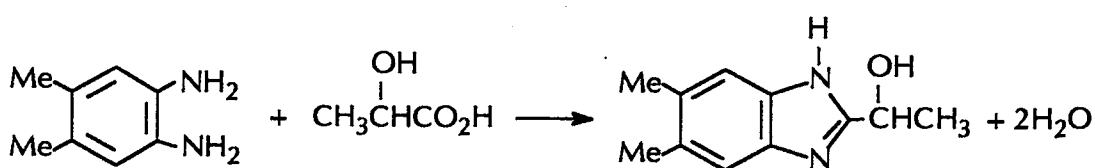
#### 4.5. 2-( $\alpha$ -Hidroksialkil)benzimidazollerin Sentezi

##### 4.5.1. 2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazolün Sentezi



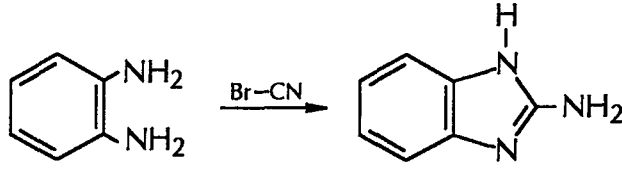
o-Fenilendiamin (3 g ; 28 mmol), laktik asit (4,5 g ; 50 mmol) ve 20 ml 4N HCl ile 4.4.1.' deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en: 178°, verim: 3 g (% 67).  $^1\text{H}$  NMR (TFA, DSS) ,  $\delta$ (ppm) : 1,92 (3H,d) CH(CH<sub>3</sub>)OH ; 5,67 (1H,k) CH(CH<sub>3</sub>)OH ; 7,63 (2H,s) H 4,7 (halka) ; 7,67 (2H,s) H 5,6 (halka) .

##### 4.5.2. 5,6-Dimetil-2-( $\alpha$ -Hidroksietil)benzimidazolün Sentezi



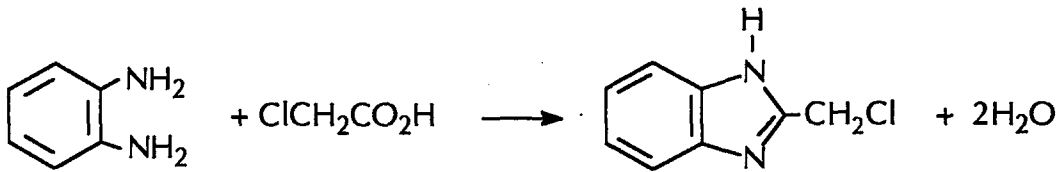
4,5-Dimetil-o-fenilendiamin (4 g ; 29 mmol), laktik asit (4,7 g ; 52 mmol) ve 20 ml 4N HCl ile 4.4.1.' deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en: 144-145° , verim: 3,5 g (% 63).  $^1\text{H}$  NMR (TFA, DSS) ,  $\delta$  (ppm) : 1,77 (3H,d) CH(CH<sub>3</sub>)OH ; 2,37 (6H,s) CH<sub>3</sub> (halka) ; 5,53 (1H,k) CH(CH<sub>3</sub>)OH ; 7,43 (2H,s) H 4,7 (halka).

#### 4.6. 2-Aminobenzimidazolün Sentezi



Bir erlende bulunan o-fenilendiaminin (2,16 g ; 20 mmol) sudaki süspansiyonuna siyanojen bromür (2,12 g ; 20 mmol) küçük kısımlar halinde karıştırarak katıldı. Oluşan çözelti bir gece oda sıcaklığında bekletildikten sonra süzüldü. Sulu NaOH çözeltisiyle nötralleştirilen çözelti su banyosu sıcaklığında buharlaştırıldı. Kalıntı soğutulunca koyu renkli, yağlı bir tabaka ayrıldı ve bu da bekletilince kristallendi. Sudan yeniden kristallendirilerek saf ürün elde edildi, en : 224°, verim : 1,9 g (%73). <sup>1</sup>H NMR (TFA, DSS) , δ (ppm) : 7,27 (4H, s) H 4,5,6,7 (halka).

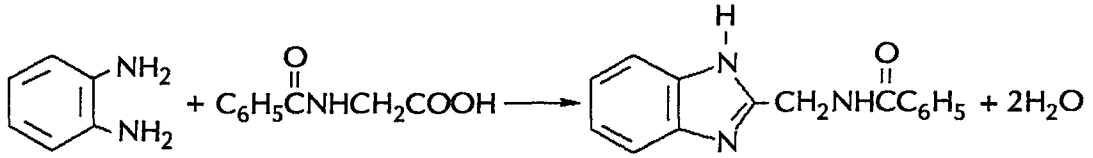
#### 4.7. 2-Klormetilbenzimidazolün Sentezi



Tek boyunlu, 250 ml'lik yuvarlak dipli bir balona konan o-fenilendiamin (10,8 g ; 100 mmol), klorasetik asit (14,2 g ; 150 mmol) ve 100 ml 4N HCl gerisoğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Bir gece oda sıcaklığında bekletilen karışım süzülüp 200 ml su ile seyreltildi. Daha sonra soğutularak 6N NH<sub>4</sub>OH çözeltisiyle dikkatle nötralleştirildi. Nötralleştirme sırasında zank oluşmasını önlemek için çözeltinin soğuk halde tutulması ve etkin şekilde karıştırılması sağlandı. Ürün Buchner hunisinden süzülüp soğuk

suyla iyice yıkandı ve süzgeç kağıtları arasında bastırıldı. Kuruması için bir gün vakum etüvünde tutulduktan sonra dioksanla kristallendirildi, en : 165° , verim : 9,5 g (% 57). <sup>1</sup>H NMR (TFA, DSS) , δ (ppm) : 5,07 (2H, s) CH<sub>2</sub>Cl ; 7,70 (2H, s) H 4,7 (halka) ; 7,73 (2H, s) H 5,6 (halka).

#### 4.8. 2-Benzamidometilbenzimidazolün Sentezi

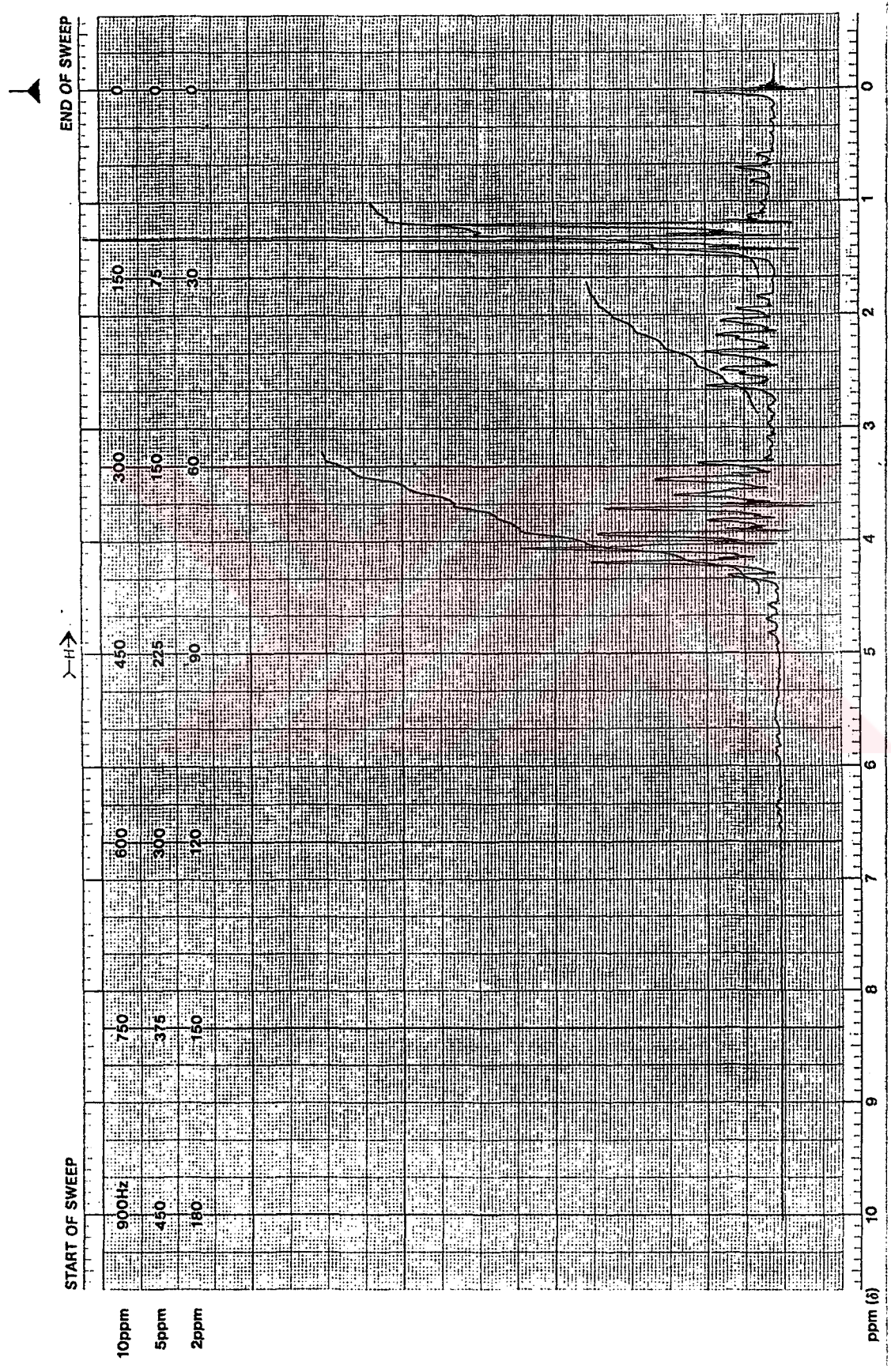


o-Fenilendiamin (2,16 g ; 20 mmol), hippurik asit (3,58 g ; 20 mmol) ve 40 ml 4 HCl ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en: 116-117° , verim: 2,3 g (%46).

#### 4.9. Dietil 2-Brometilfosfonatın Sentezi

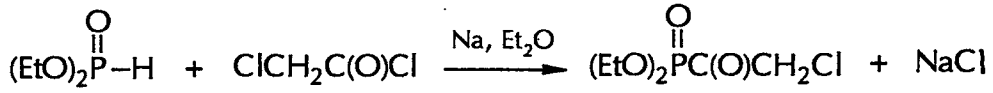


Trietil fosfit (13 g ; 78 mmol) ve etilen bromür (58 g ; 312 mmol) 100 ml'lik yuvarlak dipli bir balonda gerisoğutucu altında 160°'de 3 saat ısıtıldı. Isıtma sırasında geri soğutucudan soğutma suyu çok yavaş geçirildi. Isıtmanın sonunda etilen bromürün fazlası damıtılarak uzaklaştırıldı. Kalıntı vakumda damıtılarak ürün elde edildi, kn : 67°/0,50 mm, verim: 9 g (% 47). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS) , δ (ppm) : 1,30 (6H, t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 2,25 (2H, m) P(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br ; 3,53 (2H, m) P(O)CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Br ; 4,07 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>.



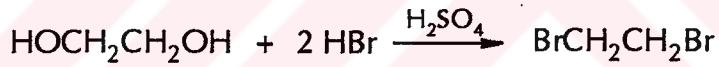
Şekil 4.11. Dietil 2-Brometilfosfonatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

#### 4.10. Dietil Klorasetilfosfonatın Sentezi

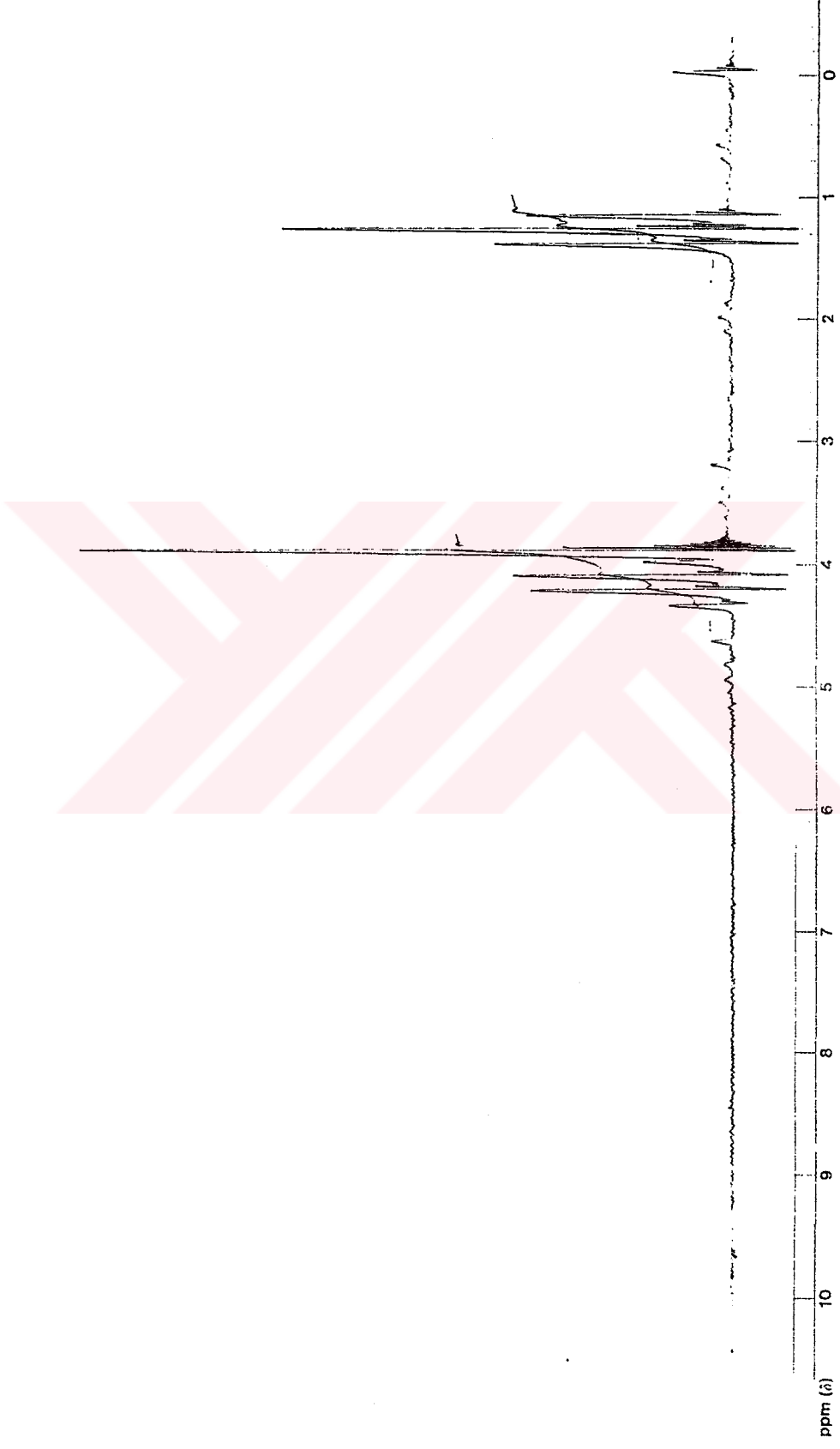


Dietil fosfit (1,38 g ; 10 mmol) 50 ml'lik bir balonda, kuru eter içinde 0,23 g Na ile, oda sıcaklığında 3 saat karıştırarak tuzu haline getirildi. Soğuk suyla soğutulmakta ve karıştırılmakta olan süspansiyona, yeni damıtılmış klorasetil klorür (1,13 g ; 10 mmol) damla damla katıldı. Oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldıktan sonra sodyum klorür süzülerek uzaklaştırıldı. Vakumda eter uçurulduktan sonra kalan ürün saflaştırmak için damıtmak istendiğinde polimerleştiği gözlemlendi.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm) : 1,30 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 3,93 (2H, s)  $\text{P}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$  ; 4,23 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ .

#### 4.11. 1,2-Dibrometanın Sentezi



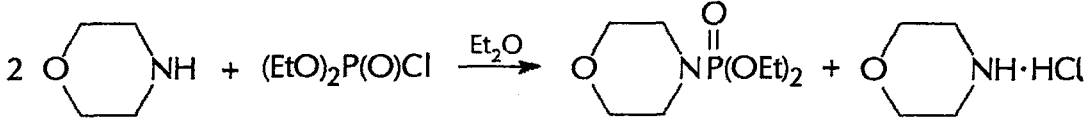
HBr'ye (345g ; 2130 mmol) 56 ml derişik  $\text{H}_2\text{SO}_4$  sonra etilen glikol (62g ; 1000 mmol) katıldı. Bu karışıma 88 ml daha derişik  $\text{H}_2\text{SO}_4$  eklendi, 3-4 saat kaynatıldı ve damıtıldı. Ürün hacmi kadar su, derişik HCl ve % 5' lik  $\text{NaHCO}_3$  ve tekrar su ile yıkanıp  $\text{CaCl}_2$  ile kurutuldu.  $\text{CaCl}_2$  süzülüp kalan sıvı damıtıldı, kn : 130-131°, verim : 171g (%91).



Şekil 4.12. Diethyl Klorasetilfosfonatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)

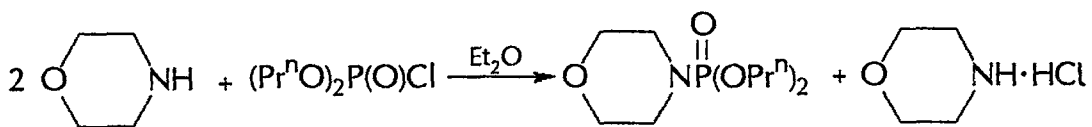
## 4.12. Fosforillenmiş Morfolinlerin Sentezi

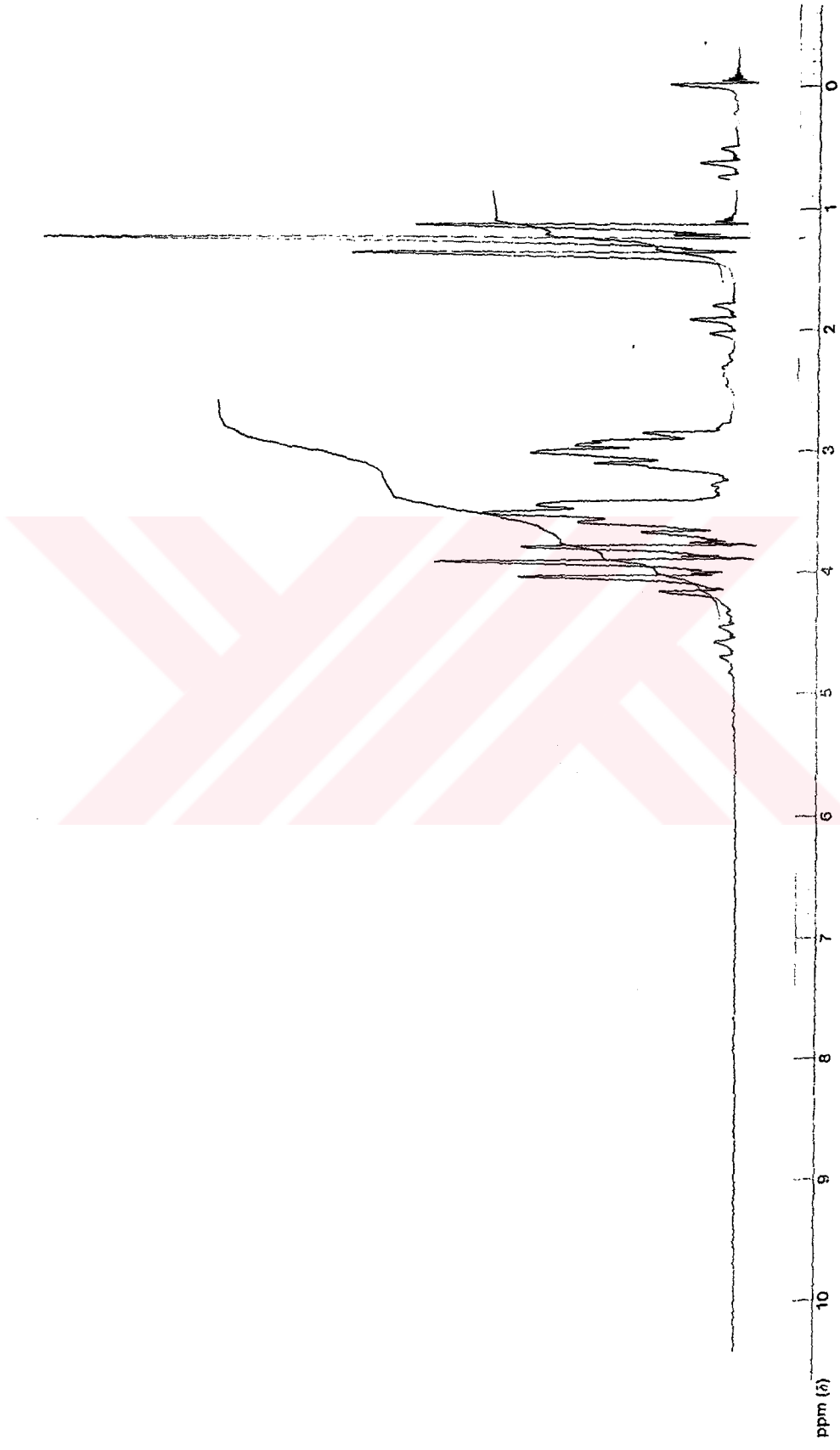
### 4.12.1. Dietil Morfolinofosfonatın Sentezi



Morfolinin (1 g ; 11,5 mmol) 25 ml kuru eterdeki çözeltisi 100 ml'lik yuvarlak dipli bir balona kondu. Balon soğuk su banyosunda soğutulup, devamlı karıştırma yapılarak, bir damlatma hunisinde bulunan dietil klorfosfatın (1 g ; 5,8 mmol) 25 ml kuru eterdeki çözeltisi damla damla katıldı. Katmanın sonunda tepkime karışımı su banyosunda 55-60°de 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığında bir gece bekletildikten sonra morfolin hidroklorür çökeleği Buchner hunisinden süzülerek uzaklaştırıldı. Süzüntüden eter vakumda oda sıcaklığında uzaklaştırıldıktan sonra, kalıntı vakumda iki defa damıtılarak saflaştırıldı, kn: 90-92°/ 0,1mm, verim: 1 g (%78 ). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS) , δ (ppm) : 1,30 (6H, t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 3,07 (4H, m) H 3,3,5,5 (halka) ; 3,57 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 3,97 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> . IR 980 cm<sup>-1</sup> ve 1040 cm<sup>-1</sup> P-O-C gerilme titreşimi, 1270 cm<sup>-1</sup> P=O gerilme titreşimi. C<sub>8</sub>H<sub>18</sub>NO<sub>4</sub>P için; hesaplanan: C % 43,05 ; H % 8,07 ; N % 6,28; bulunan: C % 41,45 ; H % 8,46 ; N % 6,32.

### 4.12.2. Di-n-propil Morfolinofosfonatın Sentezi



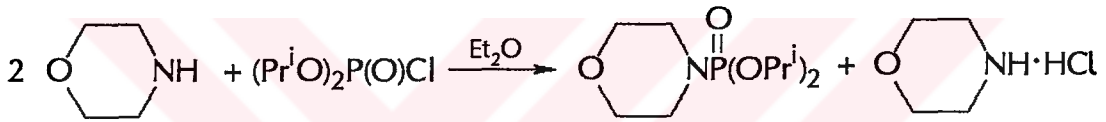


Şekil 4.13. Dietil Morfolinofosfonatin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)



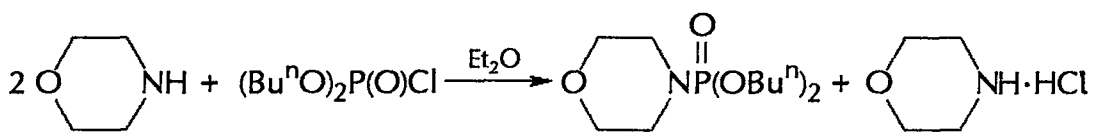
Morfolin (1 g ; 11,5 mmol) ve d-n-propil klorfosfat (1,15 g ; 5,73 mmol) ile 4.4.1. 'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn:100°/2 mm, verim: 0,94 g (% 65). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS) , δ (ppm) : 0,97 (6H, t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 1,70 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 3,10 (4H, m) H 3,3,5,5 (halka) ; 3,60 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 3,90 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> .

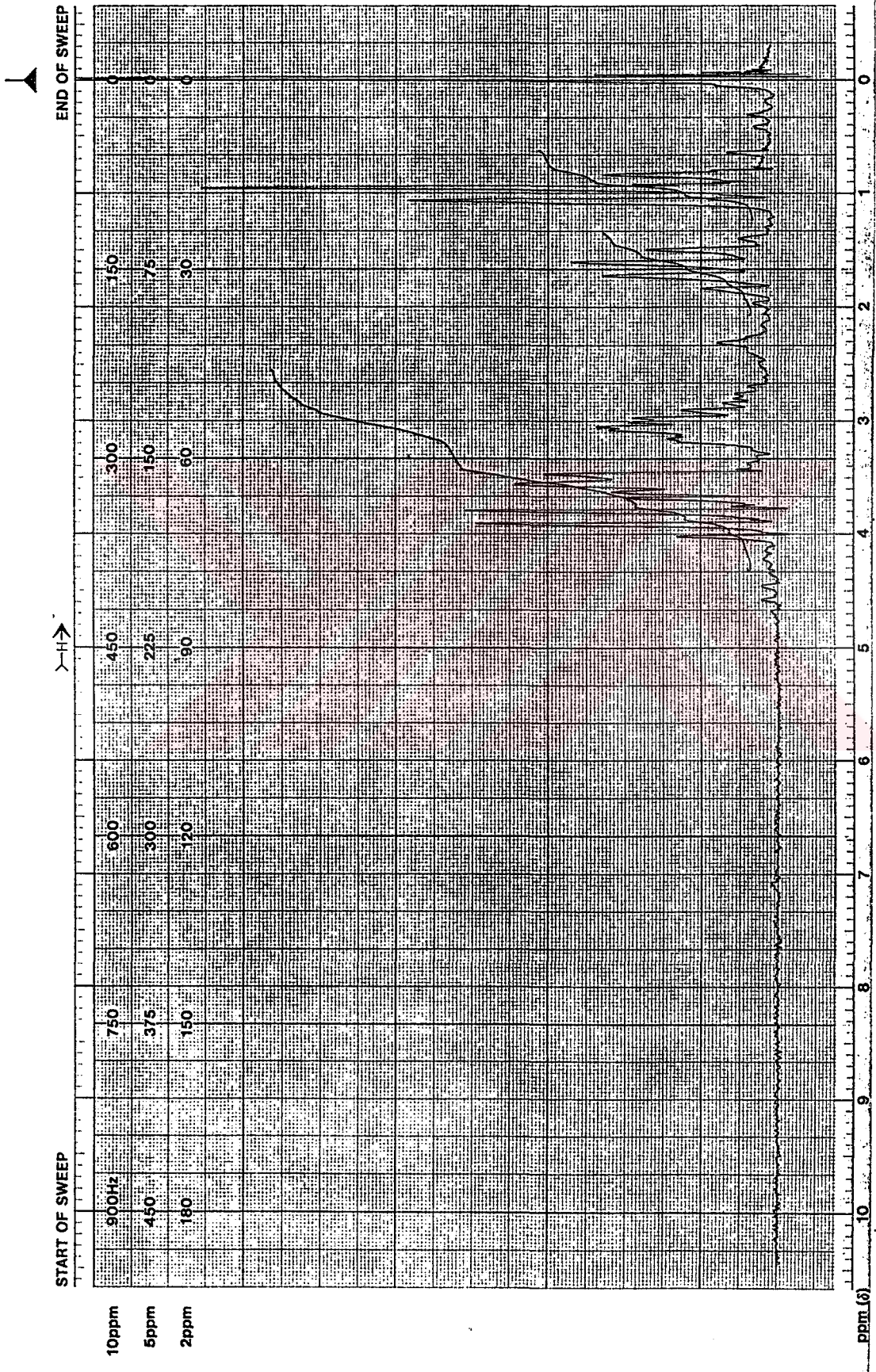
#### 4.12.3. Diizopropil Morfolinofosfonatın Sentezi



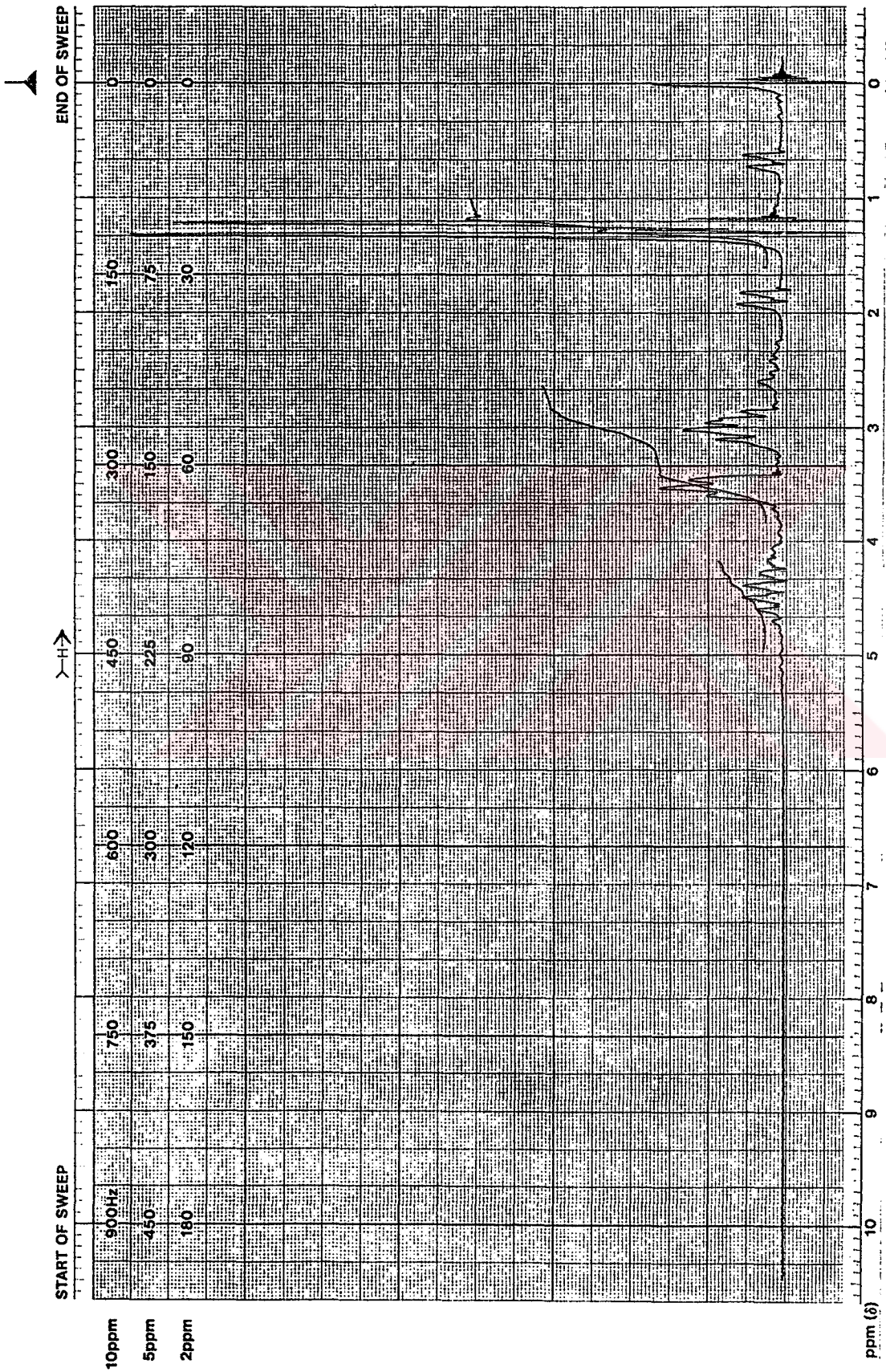
Morfolin (0,87 g ; 10 mmol) ve diizopropil klorfosfat (1 g ; 4,98 mmol) ile 4.4.1. 'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 75°/3 mm, verim: 0,78 g (% 60). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS) , δ (ppm) : 1,27 (12H, d) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH ; 2,97 (4H,m) H 3,3,5,5 (halka) ; 3,50 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 4,43 (2H, m) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH .

#### 4.12.4. Di-n-bütül Morfolinofosfonatın Sentezi





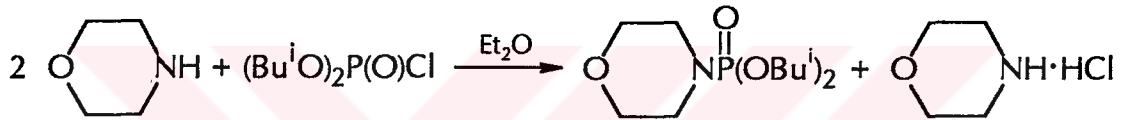
Şekil 4.14. Di-n-propil Morfolinofosfonatin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)



Şekil 4.15. Diizopropil Morfolinofosfonatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

Morfolin ( 0,58 g ; 6,67 mmol ) ve di-n-bütül klorfosfat ( 0,76 g ; 3,32mmol) ile 4.4.1. 'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 90°/2 mm, verim: 0,71 g (% 76).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm) : 1,03 (6H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 1,53 (8H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 3,03 (4H, m) H 3,3,5,5 (halka) ; 3,53 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 3,87 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$  .

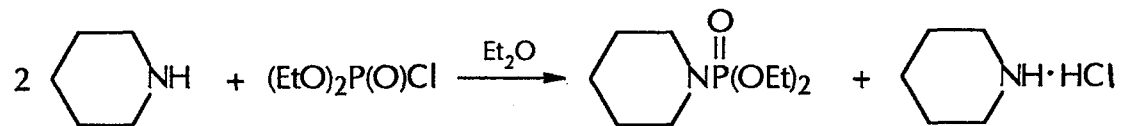
#### 4.12.5. Diizobütül Morfolinofosfonatın Sentezi



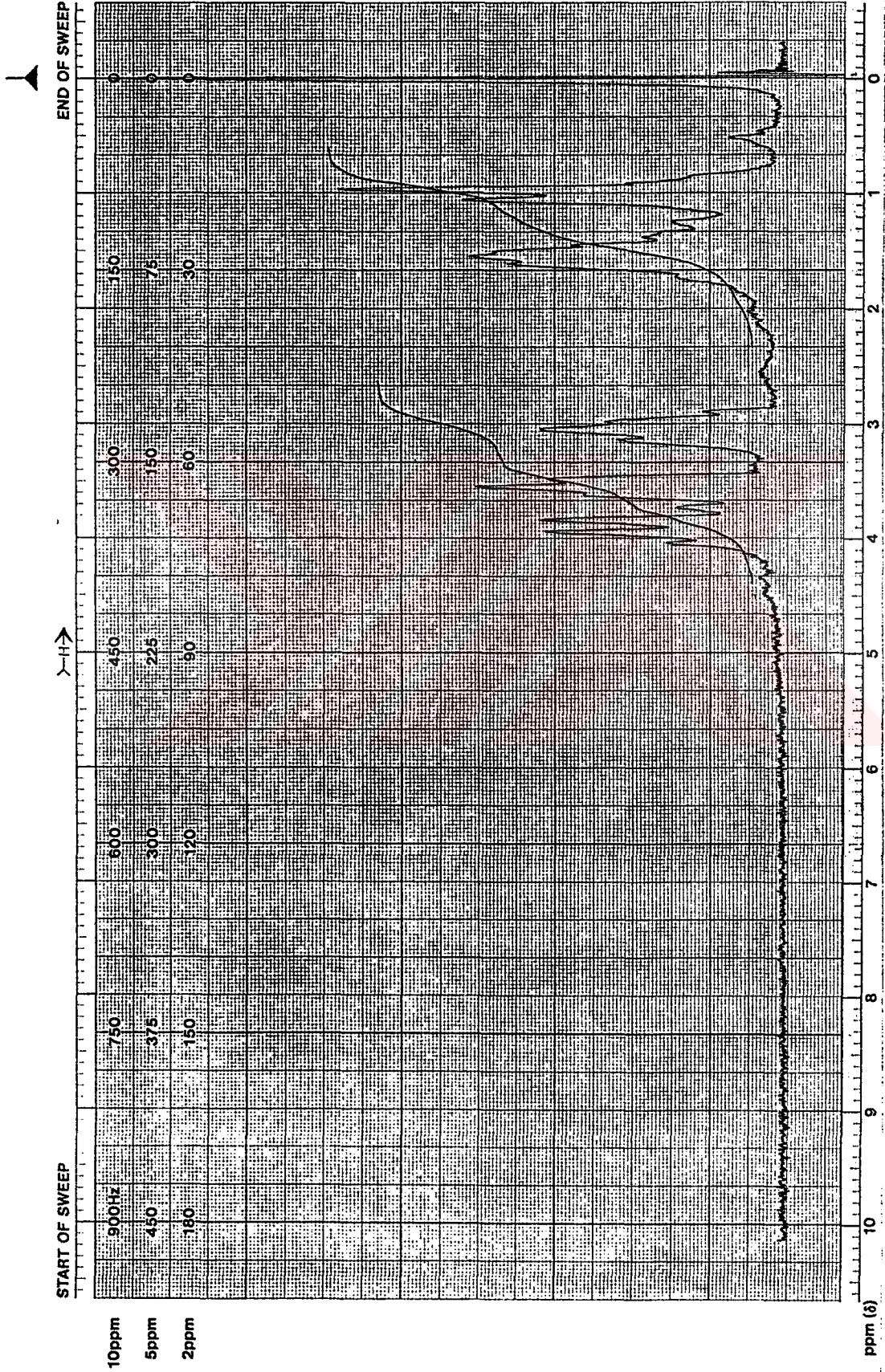
Morfolin (0,87 g ; 10 mmol) ve diizobütül klorfosfat (1,14 g ; 4,98 mmol) ile 4.4.1. 'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 90°/2mm, verim: 1,16 g (% 83).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm) : 0,93 (12H, d)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  ; 1,87 (2H, m)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  ; 3,03 (4H, m) H 3,3,5,5 (halka) ; 3,47 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 3,58 (4H, m)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  .

#### 4.13. Fosforillenmiş Piperidinlerin Sentezi

##### 4.13.1. Dietil Piperidinofosfonatın Sentezi

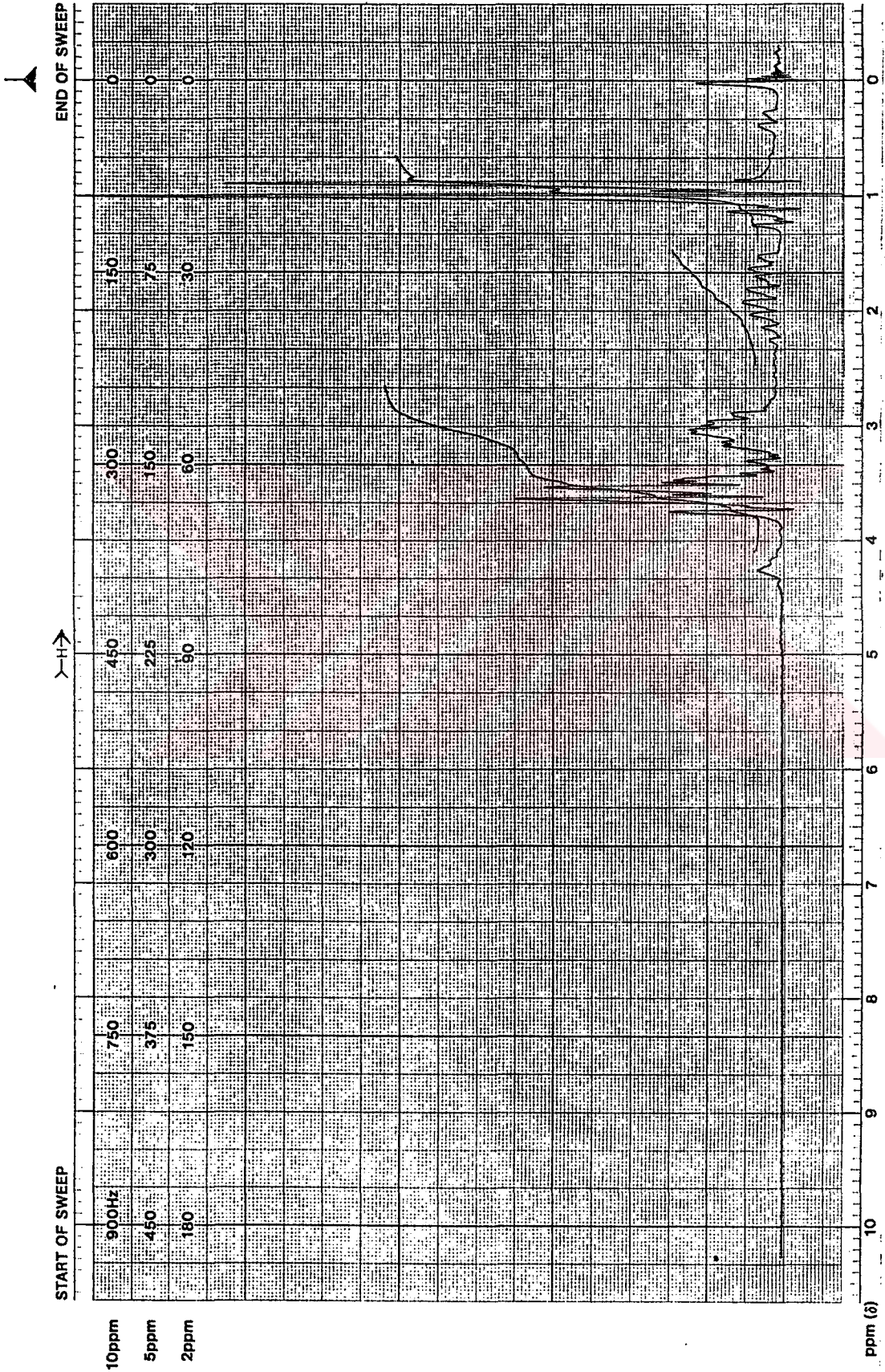


EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



Şekil 4.16. Di-n-bütül Morfolinofosfonatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)

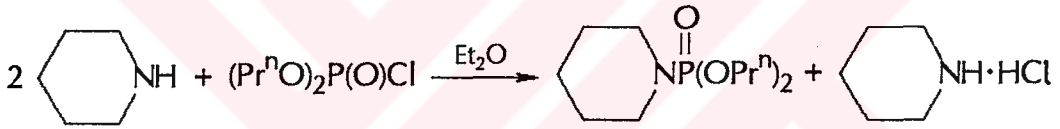
EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



Şekil 4.17. Diizobütüil Morfolinofosfonatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

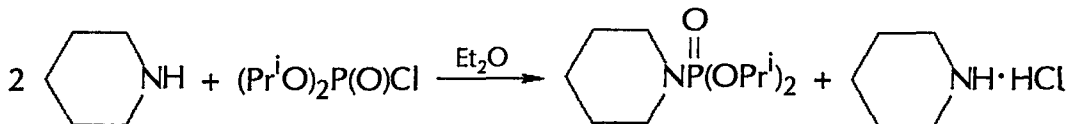
Piperidin (1 g ; 11,8 mmol) ve dietil klorfosfat (1 g ; 5,8 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 84-86°/ 0,1 mm, verim: 0,8 g (% 61).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm) : 1,28 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 1,53 (6H, m) H 3,3,4,4,5,5 (halka) ; 3,03 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka); 3,92 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ . IR  $980\text{ cm}^{-1}$  ve  $1060\text{ cm}^{-1}$  P-O-C gerilme titreşimi,  $1270\text{ cm}^{-1}$  P=O gerilme titreşimi.  $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$  için; hesaplanan: C % 48,87 ; H % 9,04; N % 6,33; bulunan: C % 47,49 ; H % 9,22 ; N % 6,49.

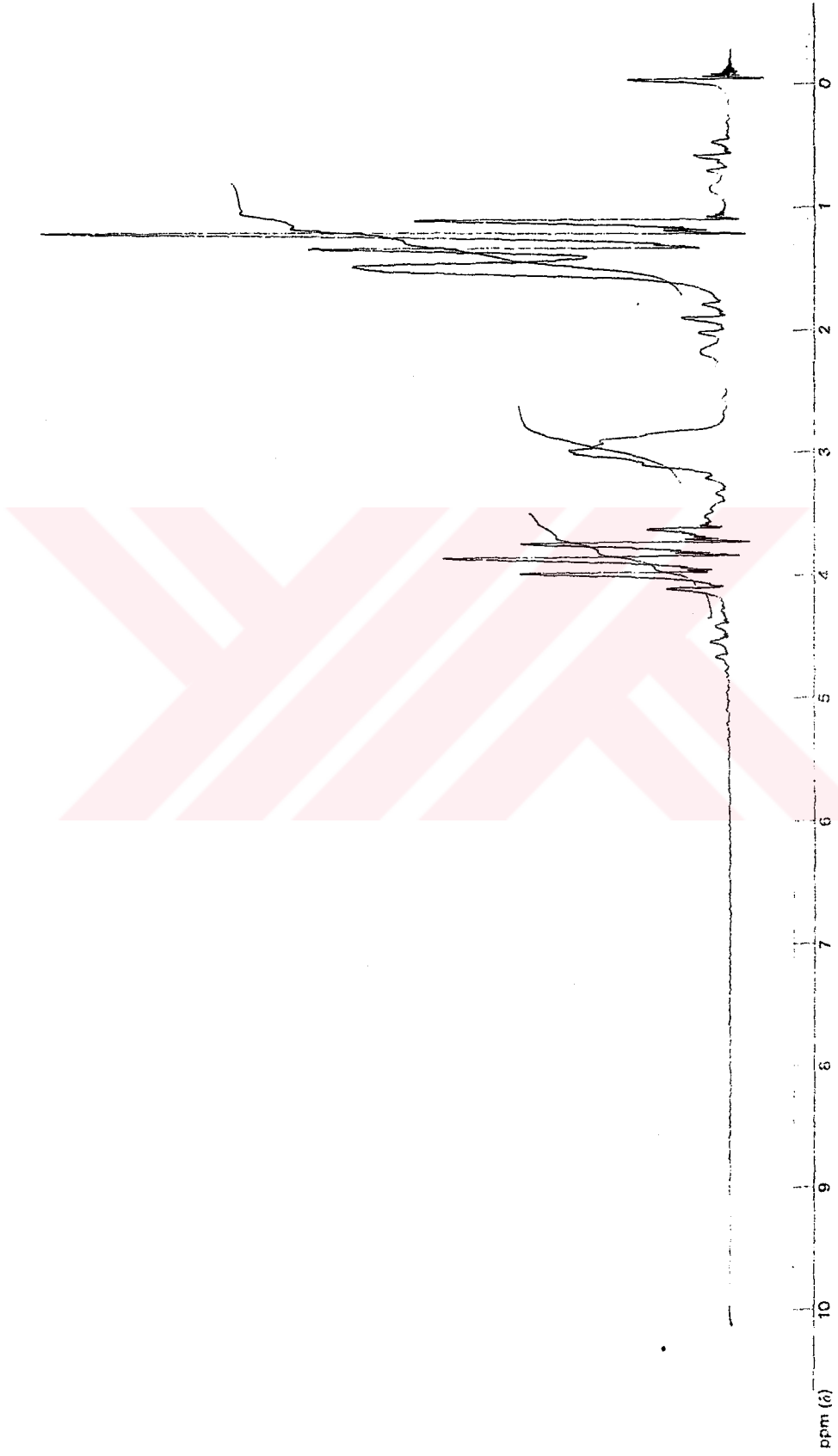
#### 4.13.2. Di-n-propil Piperidinofosfonatın Sentezi



Piperidin (1 g ; 11,7mmol) ve di-n-propil klorfosfat (1,18 g ; 5,9 mmol ) ile 4.4.1. 'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 95°/2 mm, verim: 1,2 g (% 82).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm) : 0,95 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 1,53 (6H, m) H 3,3,4,4,5,5 (halka) ; 1,63 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 3,03 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 3,80 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CH}_2$ .

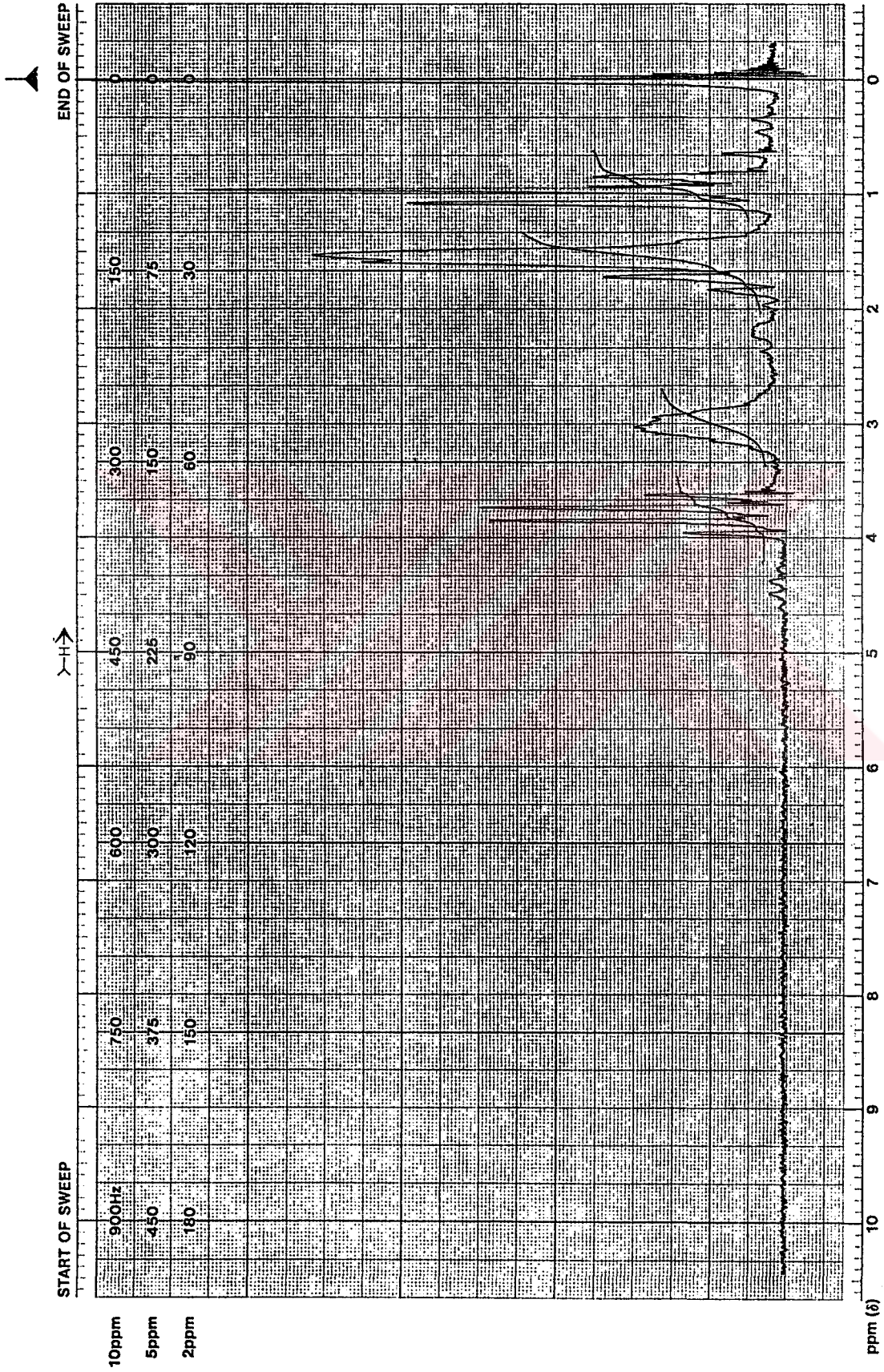
#### 4.13.3. Diizopropil Piperidinofosfonatın Sentezi





Şekil 4.18. Dietil Piperidinofosfonatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)

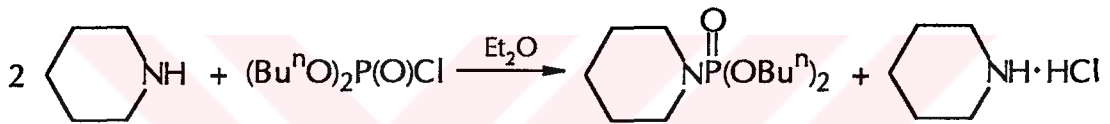




Şekil 4.19. Di-n-propil Piperidinofosfonatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

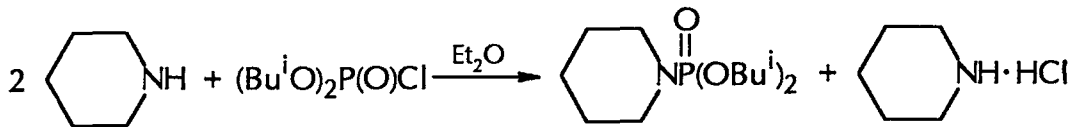
Piperidin (0,85 g ; 10mmol) ve diizopropil klorfosfat (1 g ; 4,98 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 90°/3 mm, verim: 0,76 g (% 61). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS), δ (ppm) : 1,27 (12H, d) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH ; 1,53 (6H,m) H 3,3,4,4,5,5 (halka) ; 2,97 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 4,37 (2H, m) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH.

#### 4.13.4. Di-n-bütül Piperidinofosfonatın Sentezi

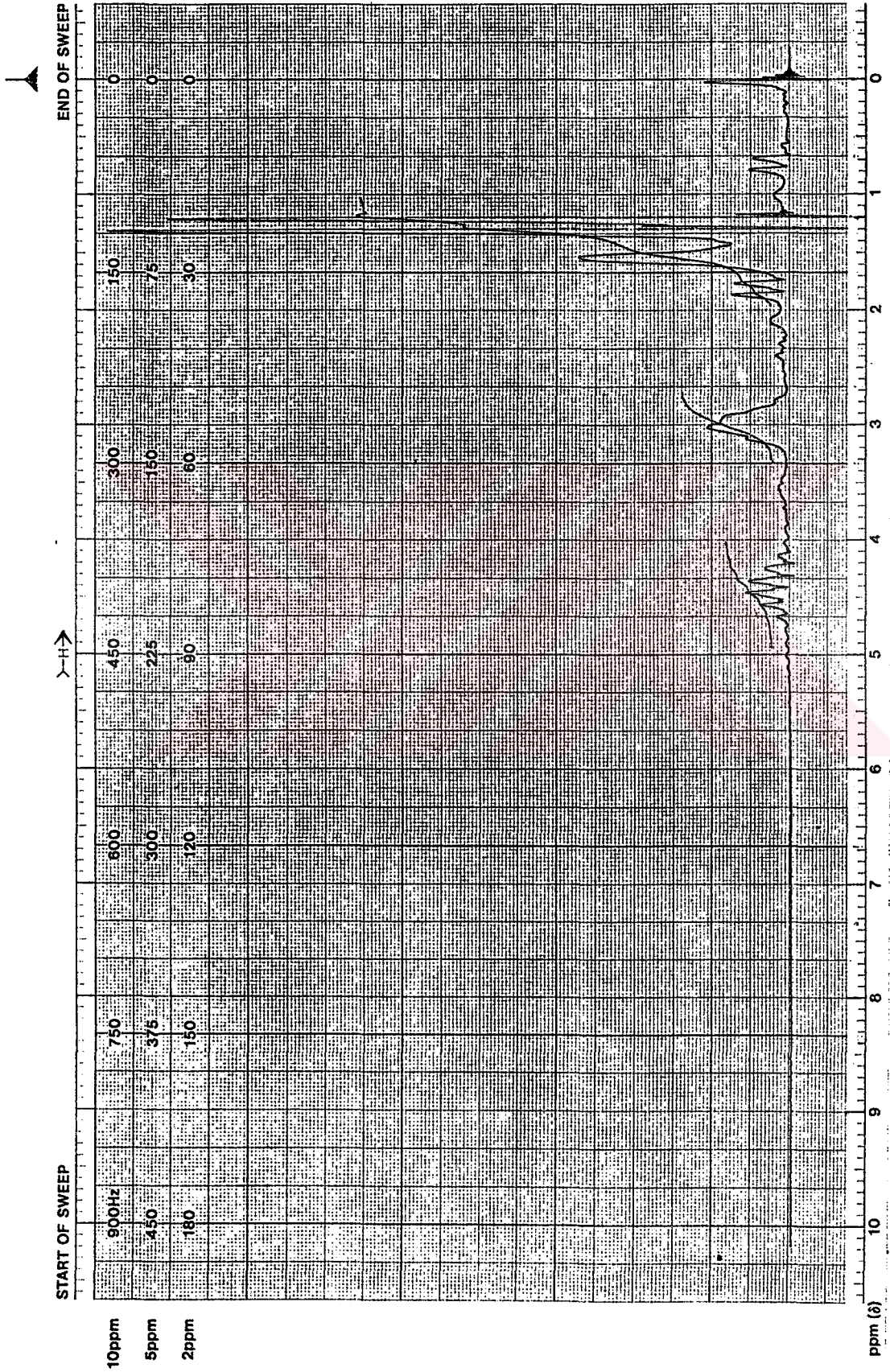


Piperidin ( 0,57 g ;6,70 mmol ) ve di-n-bütül klorfosfat ( 0,76 g ; 3,32 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 83°/ 2 mm , verim: 0,67 g (% 73). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS), δ (ppm) : 1,03 (6H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 1,43 (6H, m) H 3,3,4,4,5,5 (halka) ; 1,53 (8H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 3,03 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 3,87 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

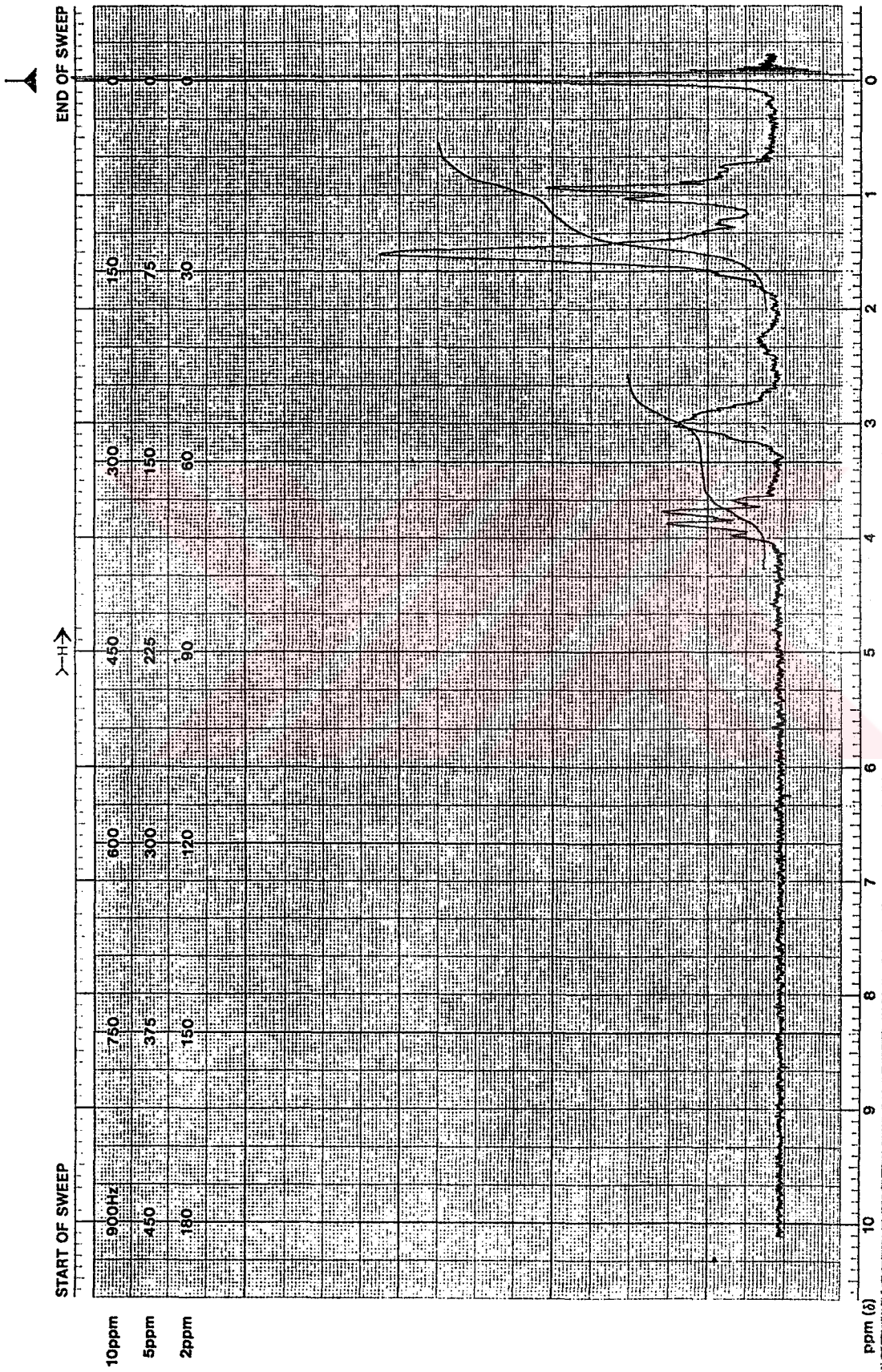
#### 4.13.5. Diizobütül Piperidinofosfonatın Sentezi



EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



Şekil 4.20. Diizopropil Piperidinofosfonatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

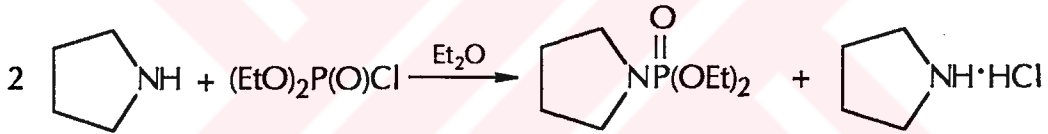


Şekil 4.21. Di-n-bütül Piperidinosulfonatin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

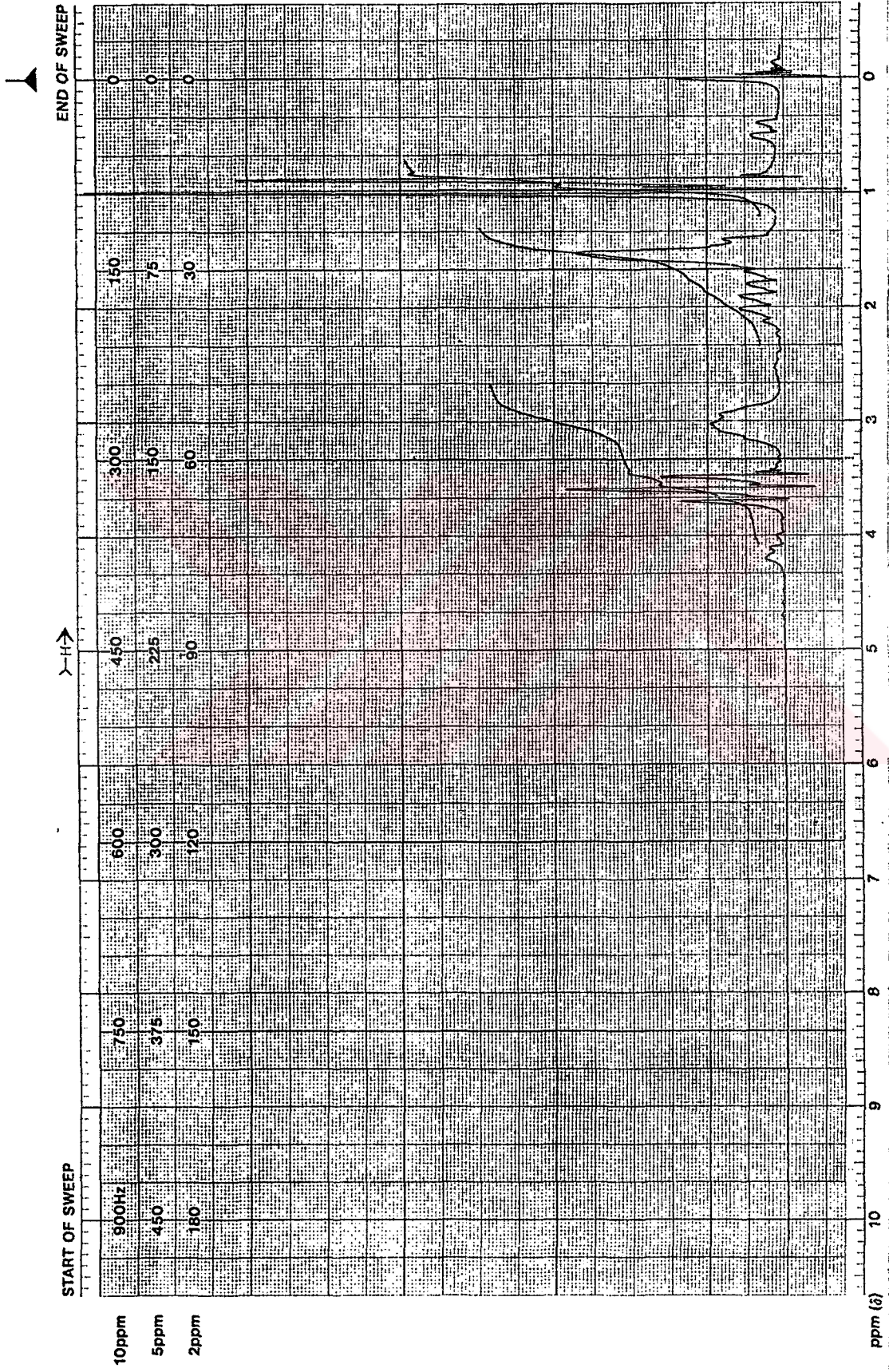
Piperidin (0,85 g ;10 mmol) ve diizobütil klorfosfat (1,14 g ; 4,98 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 105°/2 mm, verim: 1,08 g (% 78).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm) : 0,93 (12H, d)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  ; 1,53 (6H, m) H 3,3,4,4,5,5 (halka) ; 1,93 (2H, m)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  ; 3,03 (4H, m) H 2,2,6,6 (halka) ; 3,60(4H, t)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$ .

#### 4.14. Fosforillenmiş Pirolidinlerin Sentezi

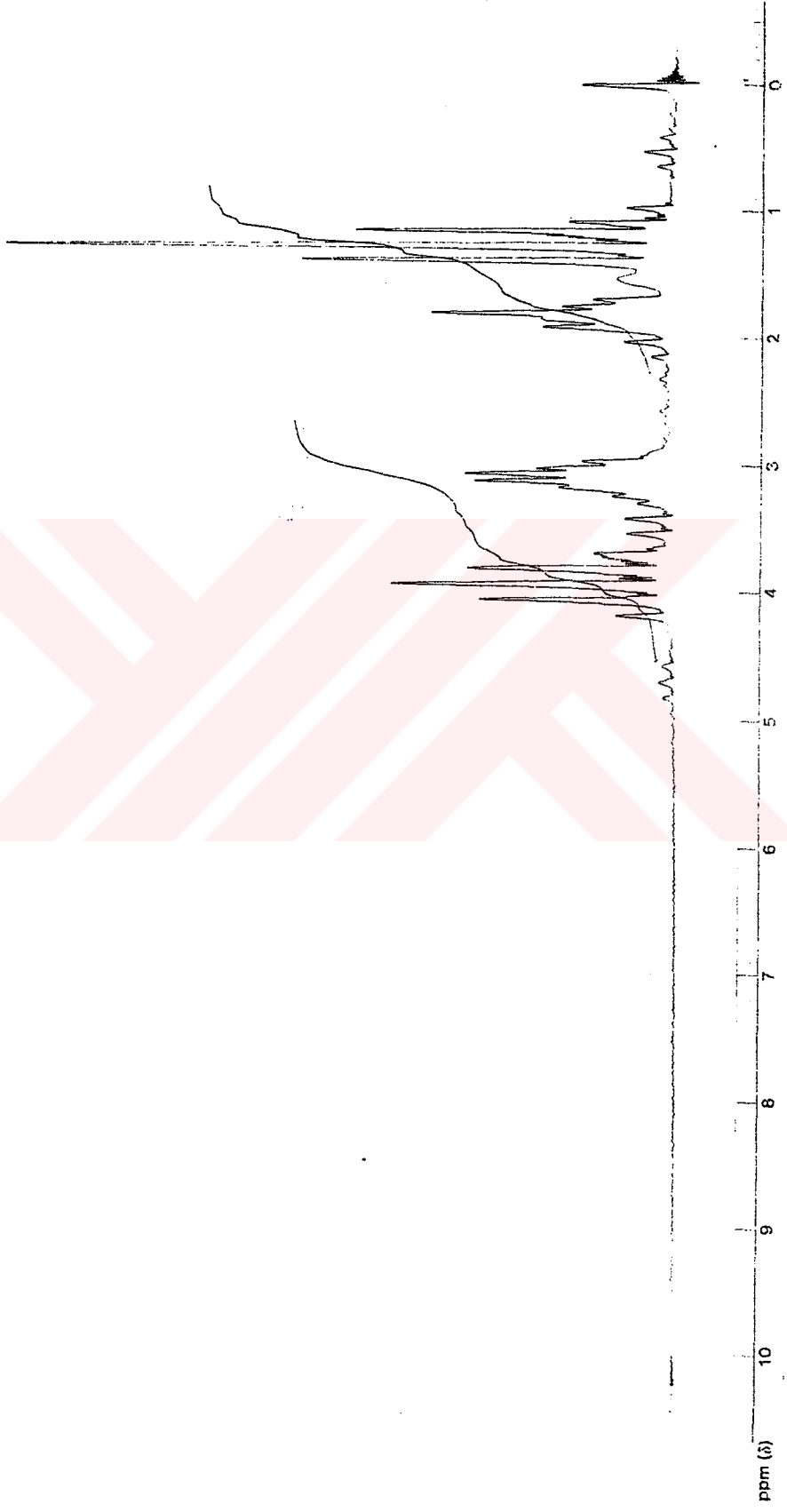
##### 4.14.1. Dietil Pirolidinofosfonatın Sentezi



Pirolidin (1 g ; 14 mmol) ve dietil klorfosfat (1,2 g ; 6,94 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 89°/ 0,1 mm, verim: 1,2 g (% 70).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS) ,  $\delta$  (ppm): 1,28 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 1,83 (4H, m) H 3,3,4,4 (halka) ; 3,10 (4H, m) H 2,2,5,5 (halka) ; 3,93 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$ . IR  $980 \text{ cm}^{-1}$  ve  $1060 \text{ cm}^{-1}$  P-O-C gerilme titreşimi,  $280 \text{ cm}^{-1}$  P=O gerilme titreşimi.  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$  için; hesaplanan: C % 46,38 ; H % 8,69; N % 6,76; bulunan: C % 45,04 ; H % 8,96 ; N % 6,90.

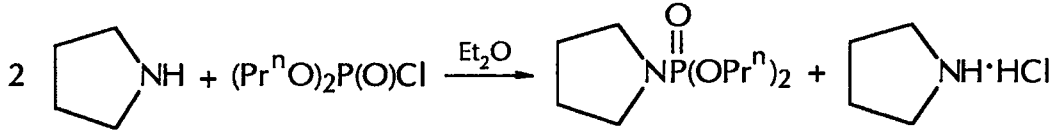


Şekil 4.22. Diizobütül Piperidinofosfonatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)



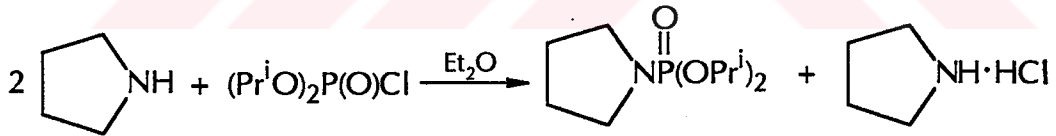
Şekil 4.23. Dietil Piroldinofosfonatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)

#### 4.14.2. Di-n-propil Pirolidinofosfonatın Sentezi



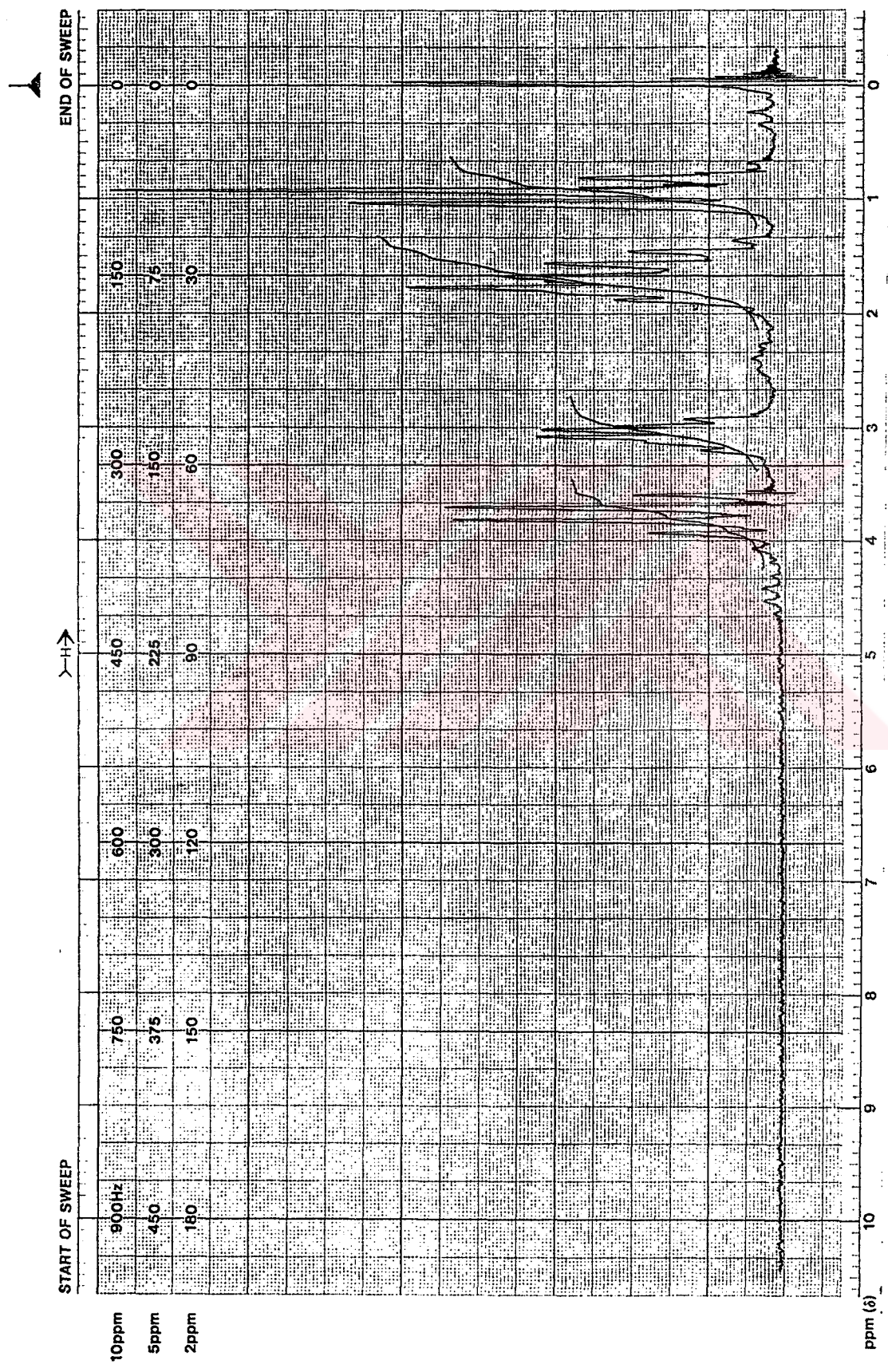
Pirolidin (1 g ;14,1 mmol) ve di-n-propil klorfosfat (1,2 g ; 6,94 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 90°/ 2 mm, verim: 0,63 g (% 72). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS), δ (ppm) : 0,93 (6H, t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 1,63 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 1,80 (4H, m) H 3,3,4,4 (halka) ; 3,07 (4H, m) H 2,2,5,5 (halka) ; 3,80 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

#### 4.14.3. Diizopropil Pirolidinofosfonatın Sentezi



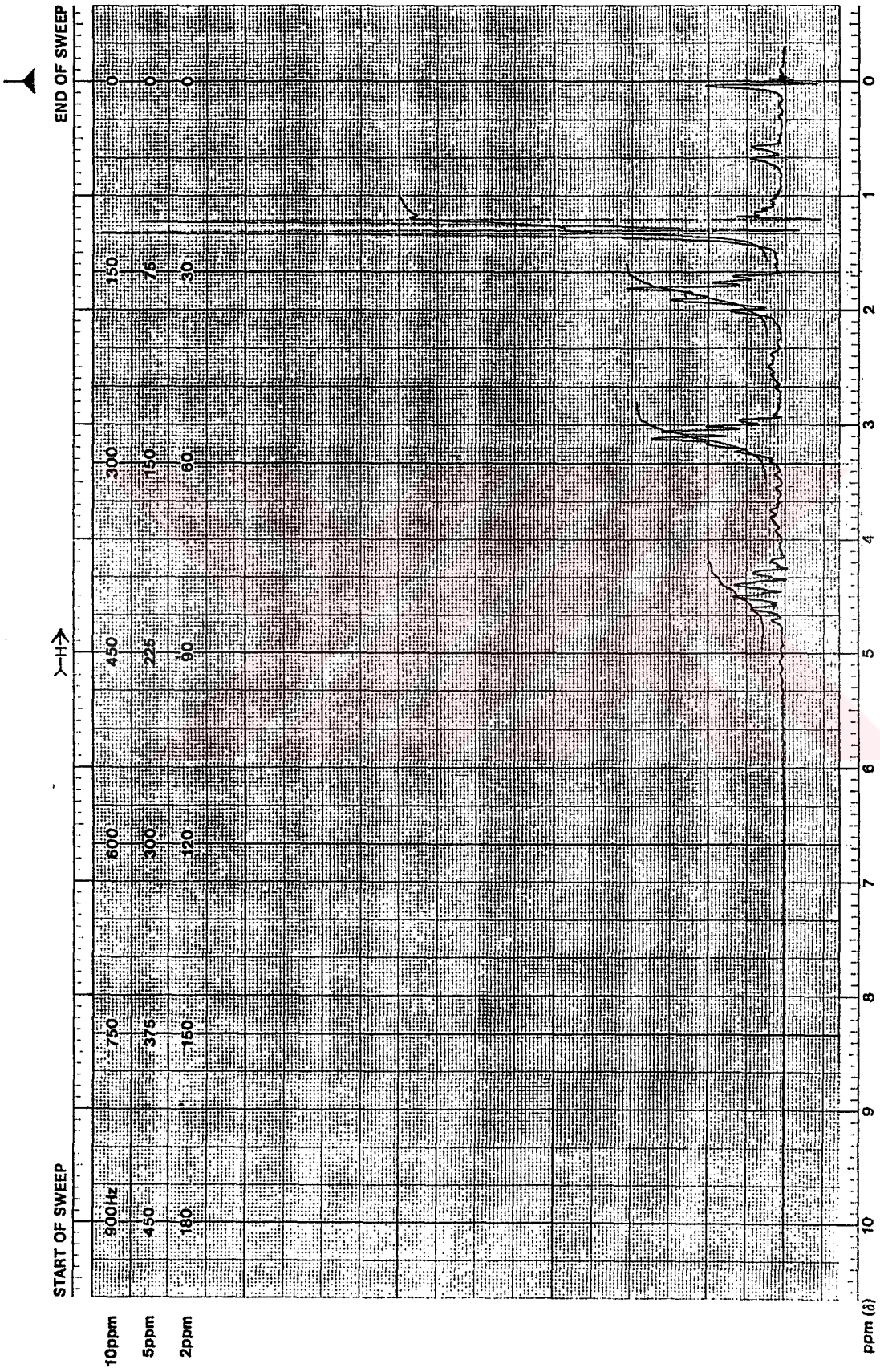
Pirolidin (1 g ;10 mmol) ve diizopropil klorfosfat (1 g ; 4,98 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 60°/ 3 mm, verim: 0,8 g (%68). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS), δ (ppm) : 1,23 (12H, d) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH ; 1,83 (4H,m) H 3,3,4,4 (halka) ; 3,07 (4H, m) H 2,2,5,5 (halka) ; 4,43 (2H, m) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH.





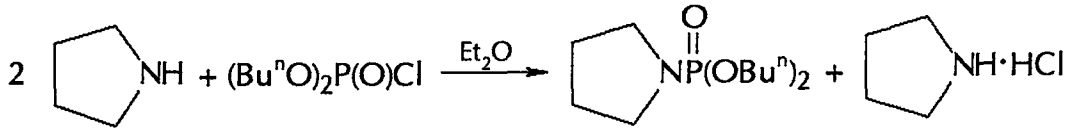
Şekil 4.24. Di-n-propil Piroldinofosfonatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



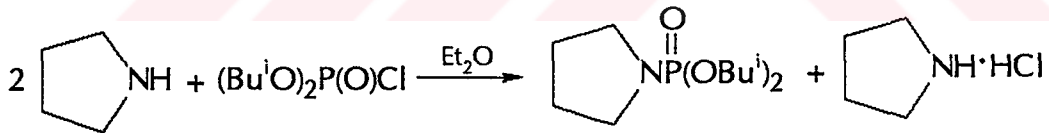
Şekil 4.25. Diizopropil Pirolidinofosfonatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)

#### 4.14.4. Di-n-bütül Pirolidinofosfonatın Sentezi

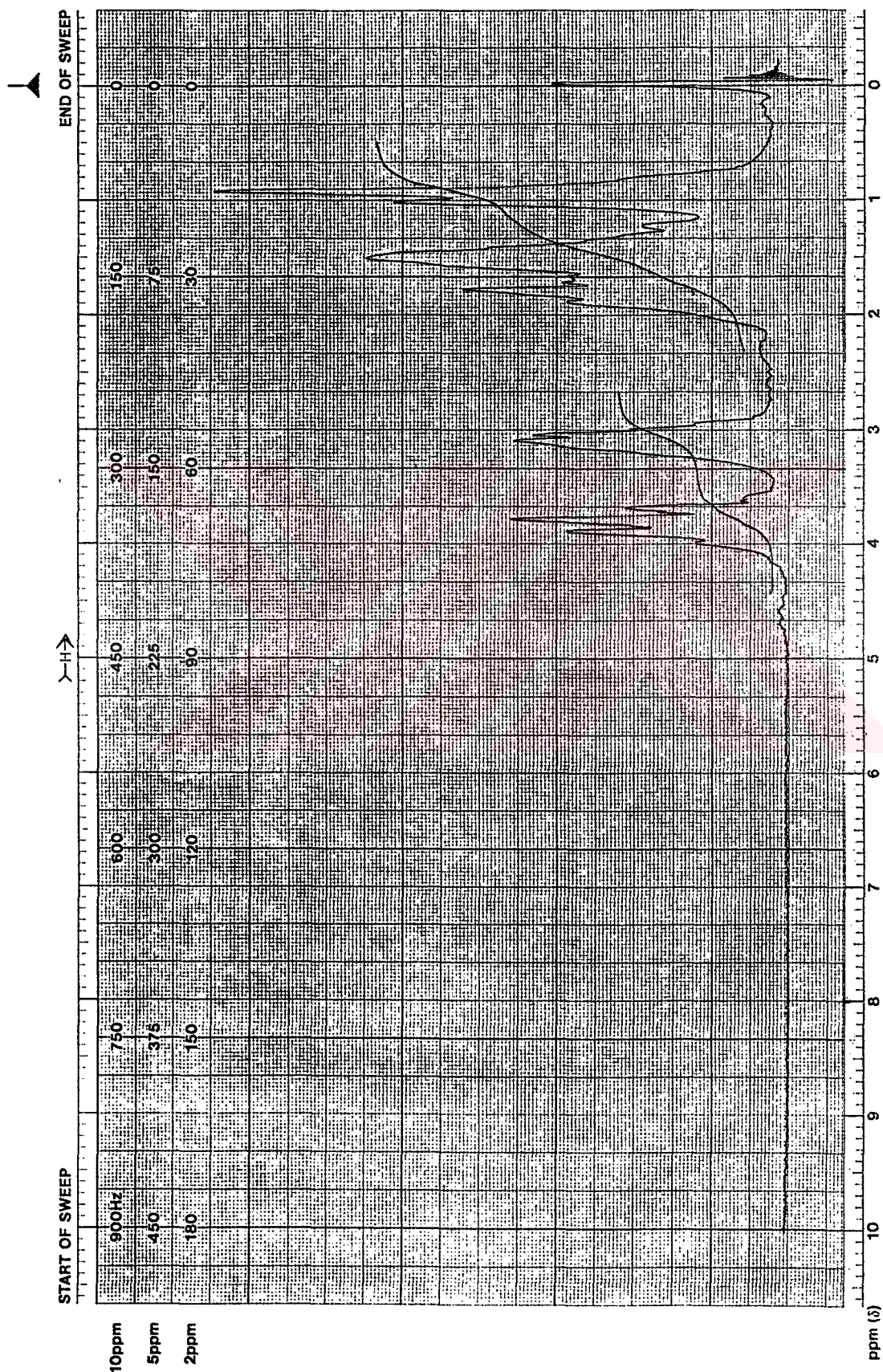


Pirolidin (0,47 g ; 6,62 mmol) ve di-n-bütül klorfosfat (0,76 g ; 3,32 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 75°/ 2 mm, verim: 0,63 g (% 72). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS), δ (ppm) : 0,97 (6H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 1,50 (8H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 1,83 (4H, m) H 3,3,4,4 (halka) ; 3,13 (4H, m) H 2,2,5,5 (halka) ; 3,80 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

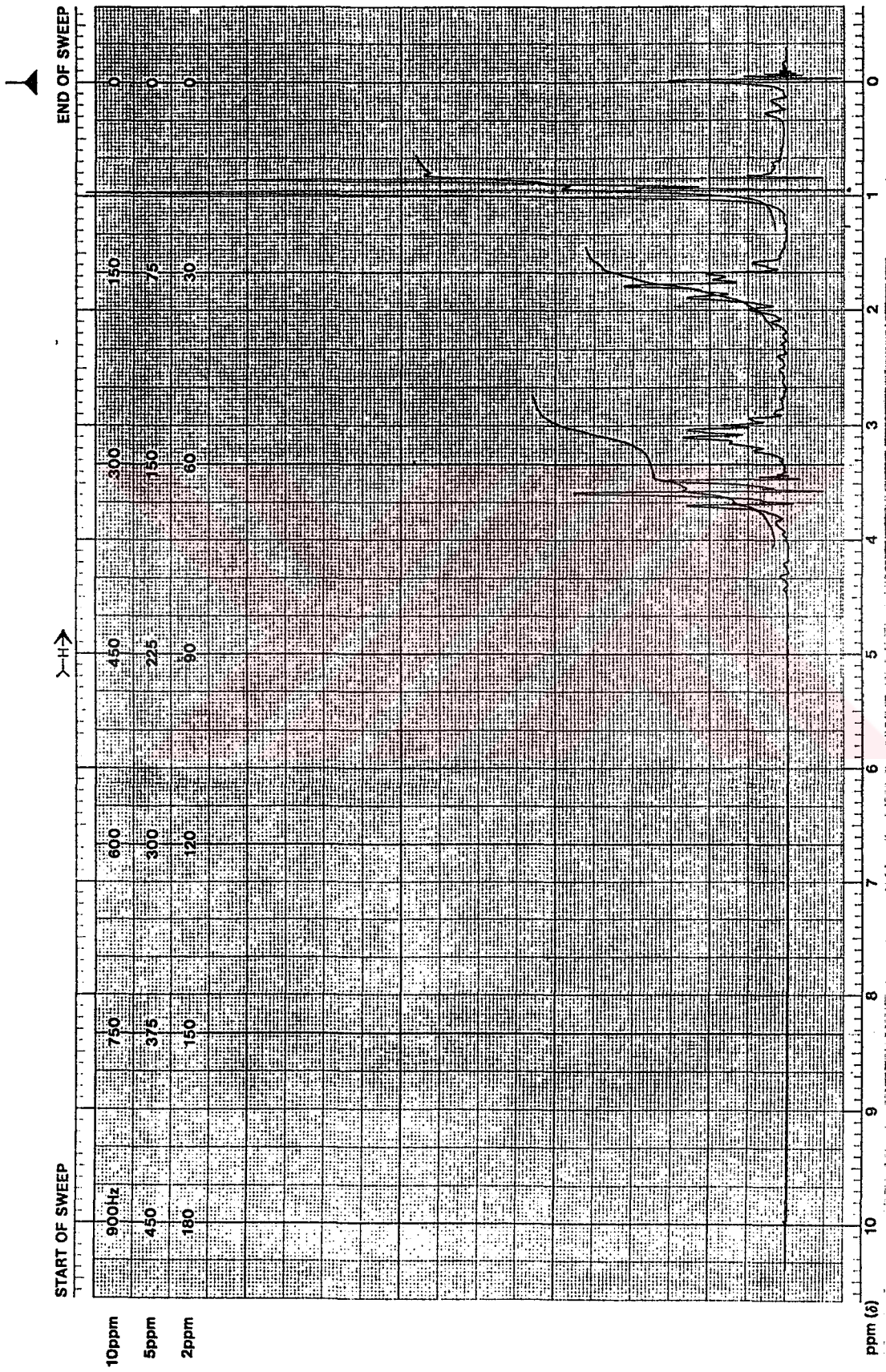
#### 4.14.5. Diizobütül Pirolidinofosfonatın Sentezi



Pirolidin (0,71 g ; 10 mmol) ve diizobütül klorfosfat (1,14 g ; 4,98 mmol) ile 4.4.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, kn: 87°/ 2 mm, verim: 0,96 g (% 73). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS), δ (ppm) : 0,90 (12H, d) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> ; 1,73 (2H, m) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub> ; 1,83 (4H, m) H 3,3,4,4 (halka) ; 3,10(4H, m) H 2,2,5,5 (halka) ; 3,60(4H, t) (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CHCH<sub>2</sub>.



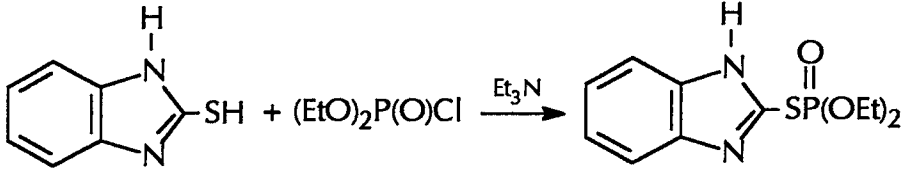
Şekil 4.26. Di-n-bütül Pirolidinofosfonatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (CCl<sub>4</sub>, 10 ppm)



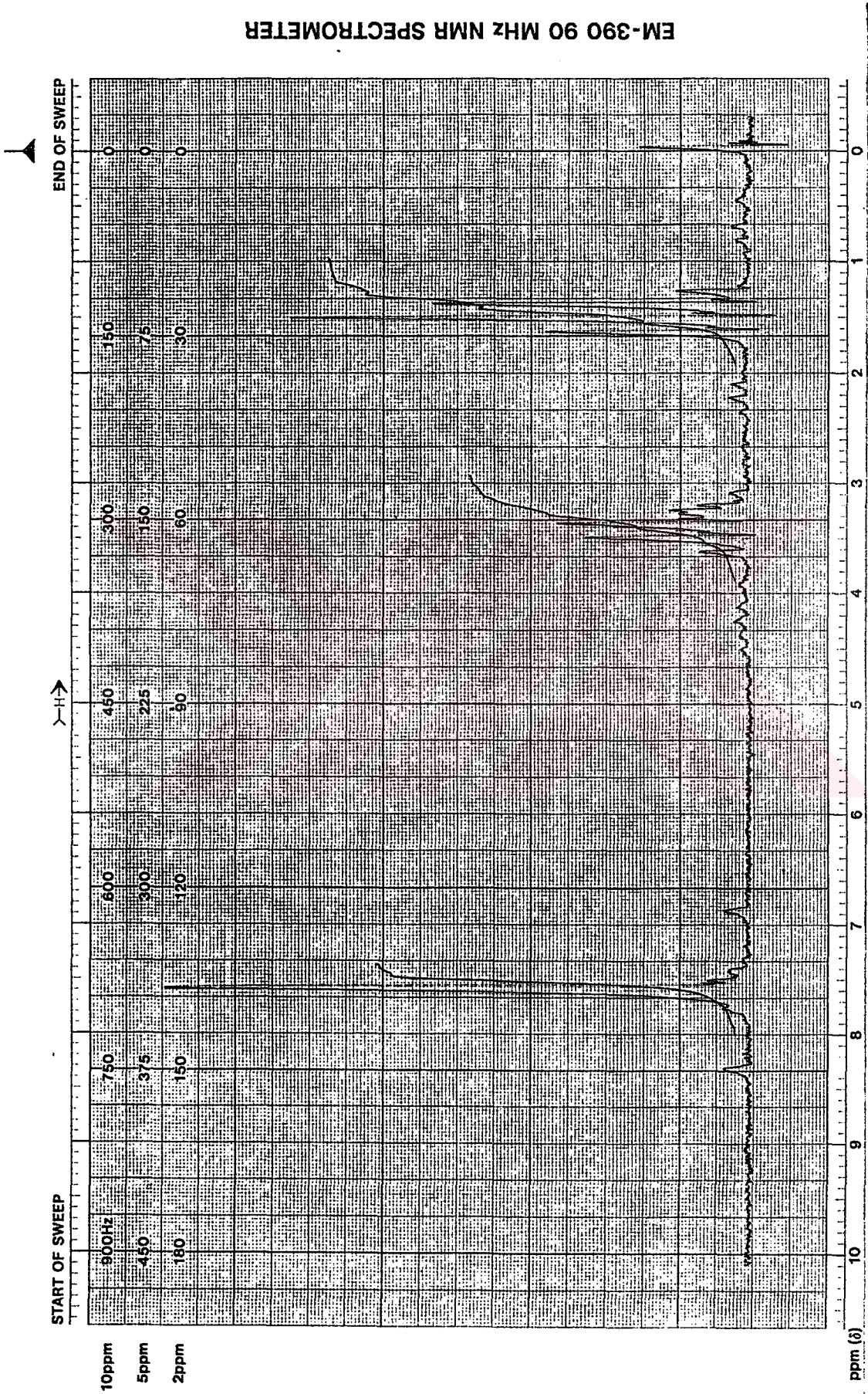
Şekil 4.27. Diizobütül Pirodinofosfonatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu ( $\text{CCl}_4$ , 10 ppm)

#### 4.15. 2-Merkaptobenzimidazollerin Fosforillenmesi

##### 4.15.1. O,O-Dietil S-(Benzimidazol-2-il) Fosforotiyoatın Sentezi

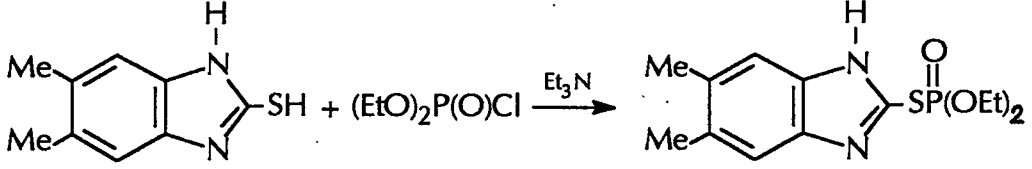


Tek boyunlu, yuvarlak dipli 100 ml'lik bir balona 2-merkaptobenzimidazol (1 g ; 6,7 mmol) konup 20 ml kuru trietilamin içinde süspansiyon haline getirildi. Bu süspansiyona karıştırarak dietil klorfosfat (1,5 g ; 8,7 mmol) eklenip gerisoğutucu altında 3 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğuması için bekletilen tepkime karışımındaki aşırı trietilamin dekante edildi. Yağimsı kalıntı kuru eterle yıkandı (5x10 ml). Sonra vakumda, oda sıcaklığında eter uçuruldu. Kalıntıya su eklendiğinde yağimsı ürün katılaştı. Katı ham ürün suyla birkaç defa yıkanarak trietilamin hidroklorür tuzunun tamamen uzaklaşması sağlandı. Buchner hunisinden süzülen ürün alkol / su karışımından kristallendirildi. Süzülen kristaller açık havada kurutuldu, en: 168-170°, verim: 1,2 g (% 63).  $^1\text{H}$  NMR (TFA, DSS) ,  $\delta$  (ppm) : 1,53 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 3,40 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 7,63 (4H, s) H 4,5,6,7 (halka). IR  $990\text{ cm}^{-1}$  ve  $1020\text{ cm}^{-1}$  P-O-C gerilme titreşimi,  $1245\text{ cm}^{-1}$  ve  $1270\text{ cm}^{-1}$  P=O gerilme titreşimi.



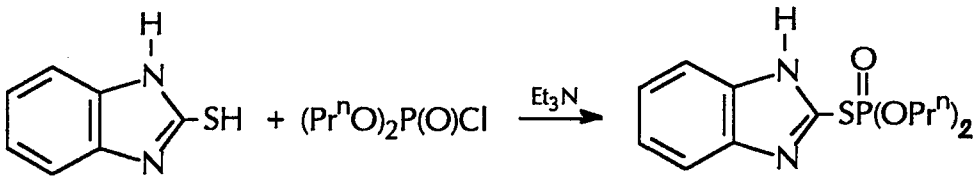
Şekil 4.28. O,O-Dietil S-(Benzimidazol-2-il) Fosforotiyoaatın  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu  
(TFA, 10 ppm)

#### 4.15.2. O,O-Dietil S-(5,6-Dimetilbenzimidazol-2-il) Fosforotiyoatın Sentezi



5,6-Dimetil-2-merkaptobenzimidazol (1,3 g ; 5,6 mmol), dietil klorofosfat (1,3 g ; 7,3 mmol) ve 20 ml kuru trietilaminle 4.15.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en: 170°( boz.) verim: 0,9 g ( %51 ). <sup>1</sup>H NMR (TFA, DSS) ,  $\delta$  (ppm): 1,47 (6H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 2,37 (6H, s) CH<sub>3</sub> (halka) ; 3,33 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 7,40 (2H, s) H 4,7 (halka). IR 990 cm<sup>-1</sup> ve 1060 cm<sup>-1</sup> P-O-C gerilme titreşimi, 1200 cm<sup>-1</sup> ve 1250 cm<sup>-1</sup> P=O gerilme titreşimi.

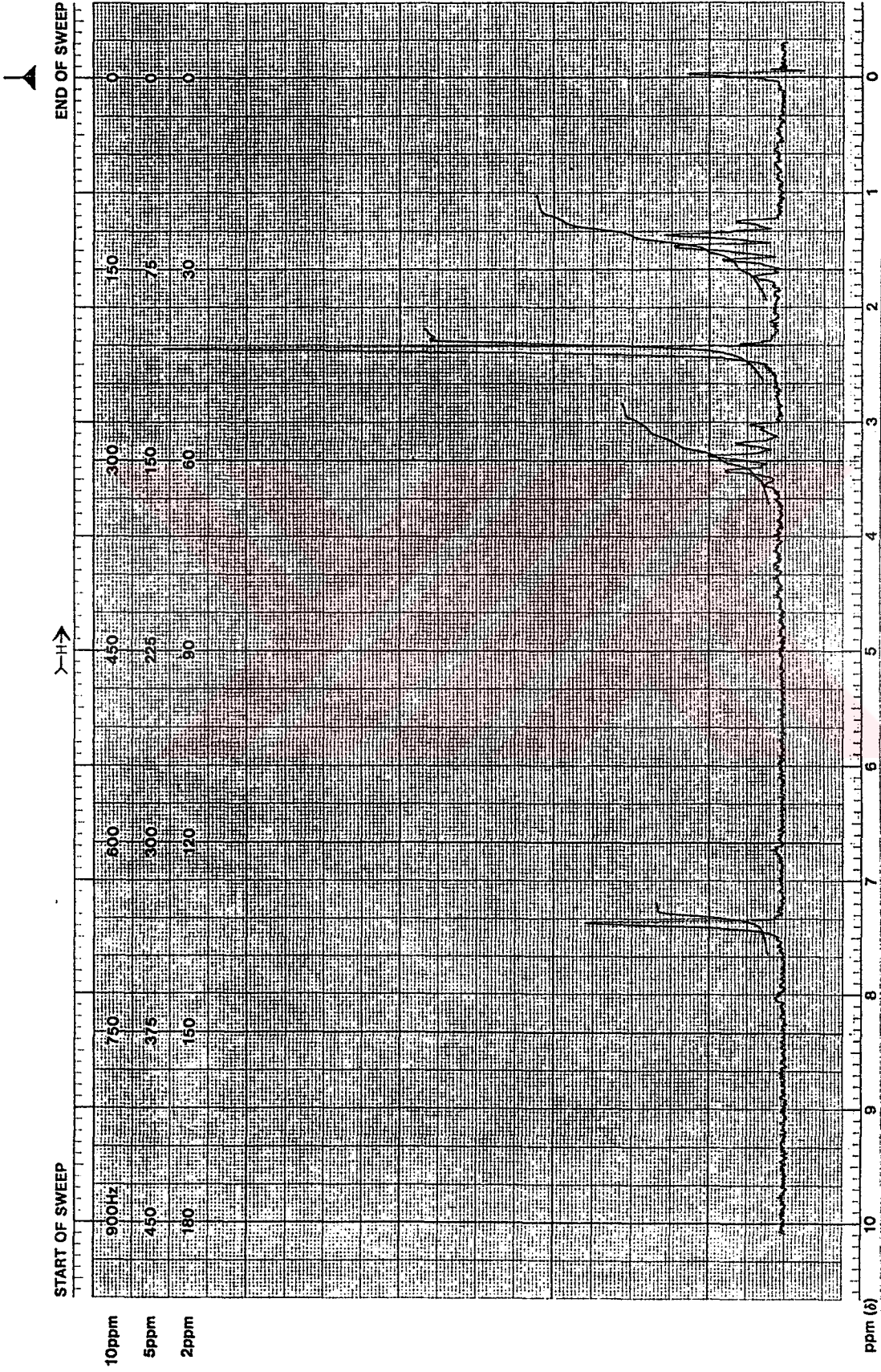
#### 4.15.3. O,O-Di-n-propil S-(Benzimidazol-2-il) Fosforotiyoatın Sentezi



2-Merkaptobenzimidazol (1,5 g ; 10 mmol), di-n-propil klorofosfat (2,4 g ; 12 mmol) ve 30 ml kuru trietilaminle 4.15.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en: 176-178°, verim: 1,8 g (%58). <sup>1</sup>H NMR (TFA, DSS),  $\delta$  (ppm): 1,13 (6H, t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 1,87 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 3,43 (4H, t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> ; 7,60 (4H, s) H 4,5,6,7 (halka).

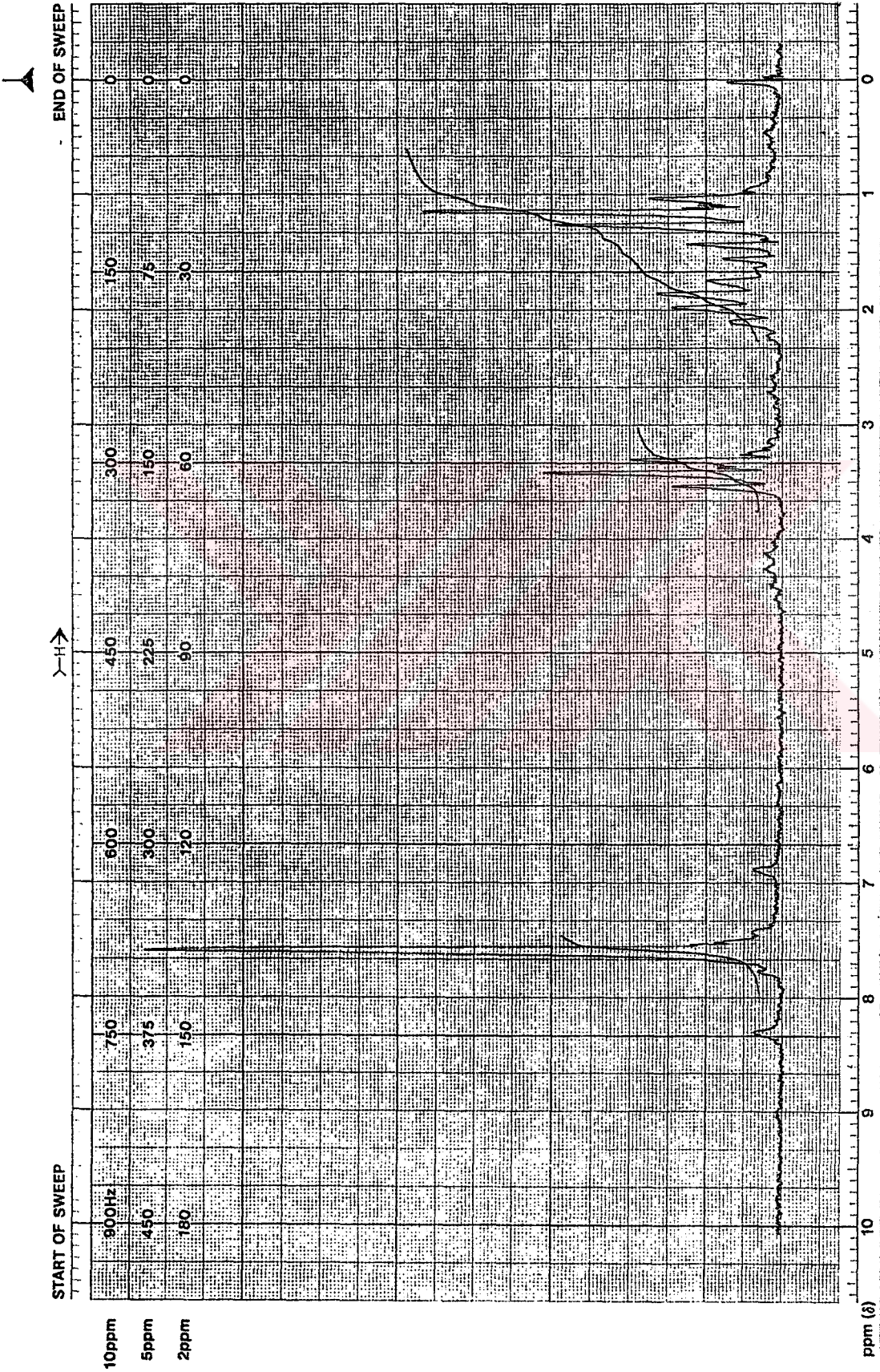


EM-390 90 MHZ NMR SPECTROMETER



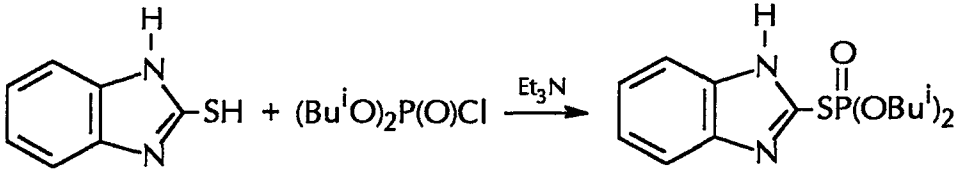
Şekil 4.29. O,O-Dietyl S-(5,6-Dimetylbenzimidazol-2-il) Fosforotiyoatın <sup>1</sup>H NMR. Spektrumu (TFA, 10 ppm)

EM-390 90 MHz NMR SPECTROMETER



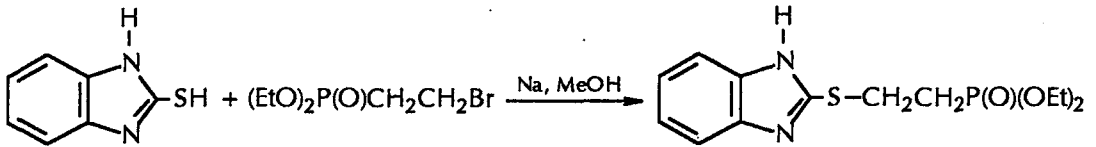
Şekil 4.30. O,O-Di-n-propil S-(Benzimidazol-2-il) Fosforotiyoatın <sup>1</sup>H NMR Spektrumu (TFA, 10 ppm)

#### 4.15.4. O,O-Diizobütil S- (Benzimidazol -2-il) Fosforotiyoatın Sentezi



2-Merkaptobenzimidazol (1 g ; 6,7mmol), diizobütil klorfosfat (1,9 g ; 8,5 mmol) ve 20 ml kuru trietilaminle 4.15.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en:164-166°, verim: 0,8 g (%35).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm): 0,93 (12H, d)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  ; 1,90 (2H, m)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  ; 3,13(4H, d)  $(\text{CH}_3)_2\text{CHCH}_2$  7,47 (4H, s) H 4,5,6,7 (halka). IR  $1010\text{ cm}^{-1}$  ve  $1035\text{ cm}^{-1}$  P-O-C gerilme titreşimi,  $1250\text{ cm}^{-1}$  ve  $1290\text{ cm}^{-1}$  P=O gerilme titreşimi.

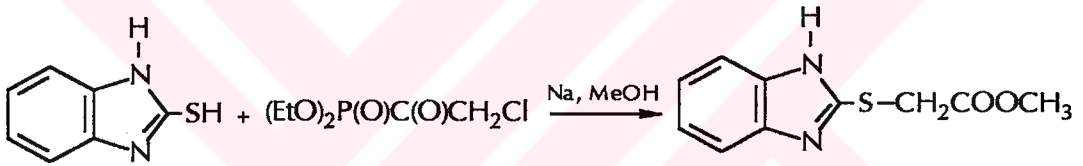
#### 4.15.5. 2-Merkaptobenzimidazolün Dietil 2-Brometilfosfonatla Tepkimesi



2-Merkaptobenzimidazol (1 g ; 6,7 mmol) tek boyunlu, yuvarlak dipli 50 ml'lik bir balonda 20 ml metil alkolde çözüldü; 0,15 g Na ile tuzu haline getirildi. 2-Merkaptobenzimidazolün tuzunun metil alkoldeki bu çözeltisine dietil 2-brometilfosfonat (1,9 g ; 8 mmol) eklenip gerisoğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan tepkime karışımı Buchner hunisinden süzülerek, az miktarda olduğu görülen NaBr'den kurtarıldı. Süzüntü vakumda damıtılarak metil alkol uzaklaştırıldı. Kalıntıya

su eklenince büyük kısmının çözündüğü gözlemlendi. Çözünmeyen katı kısım süzülüp suyla birkaç defa yıkandıktan sonra alkol/su karışımından kristallendirildi, en : 185°, verim: 0,24 g (% 11).  $^1\text{H}$  NMR (TFA, DSS) ,  $\delta$  (ppm) : 1,43 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 2,53 (2H, m) S- $\text{CH}_2$  ; 3,77 (2H, m) S- $\text{CH}_2\text{CH}_2$  ; 4,27 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 7,67 (4H, s) H 4,5,6,7 (halka).

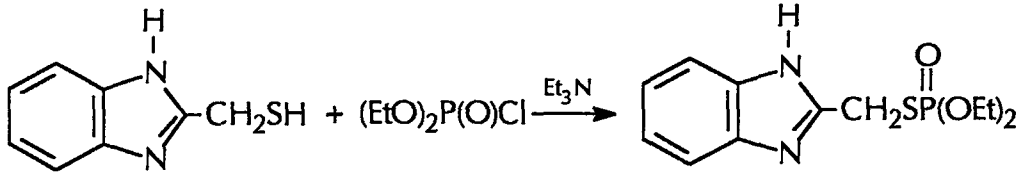
#### 4.15.6. 2-Merkaptobenzimidazolün Dietil Klorasetilfosfonatla Tepkimesi



2-Merkaptobenzimidazol (1 g ; 6,7 mmol), 20 ml metil alkol; 0,15 g Na ve dietil klorasetilfosfonat (2,2 g ; 10 mmol) ile 4.15.5.'teki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak beklenen ürün yerine, NMR spektrumuna göre metil S-(benzimidazol-2-il) merkaptoasetat olduğu düşünülen ürün elde edildi, en :198-200° , verim: 0,51 g (% 40).  $^1\text{H}$  NMR (TFA , DSS) ,  $\delta$  (ppm) : 3,97 (3H, s)  $\text{C}(\text{O})\text{OCH}_3$  ; 4,20 (2H,s) S- $\text{CH}_2$  ; 7,70 (4H, s) H 4,5,6,7 (halka).

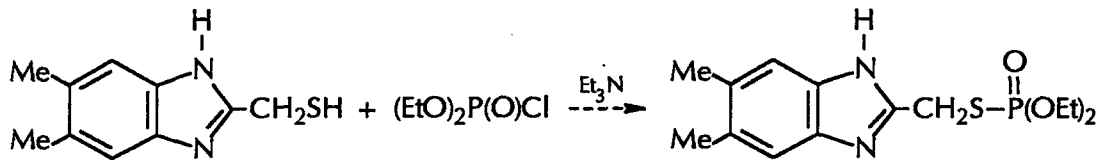
#### 4.16. 2-Merkaptometilbenzimidazollerin Fosforillenmesi

##### 4.16.1. O,O-Dietil S-[(Benzimidazol -2-il) metil] Fosforotiyoatın Sentezi



2-Merkaptometilbenzimidazol (1 g ; 6 mmol), dietil klorfosfat (1,3 g ; 7,8 mmol) ve 20 ml kuru trietilaminle 4.15.5.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en:182°, verim: 0,9 g (%49).  $^1\text{H}$  NMR (TFA, DSS) ,  $\delta$  (ppm) : 1,40 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 3,60 (2H, s)  $\text{CH}_2\text{S}$  ; 4,30 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 7,27 (4H, s) H 4,5,6,7 (halka). IR  $1055\text{ cm}^{-1}$  P-O-C gerilme titreşimi,  $1195\text{ cm}^{-1}$  ve  $1280\text{ cm}^{-1}$  P=O gerilme titreşimi.

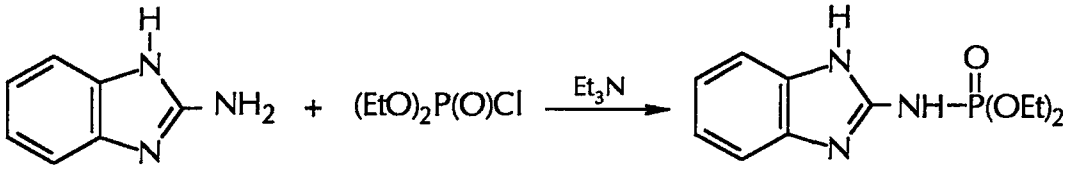
##### 4.16.2. 5,6-Dimetil- 2-merkaptometilbenzimidazolün Dietil Klorfosfatla Tepkimesi



5,6- Dimetil-2-merkaptometilbenzimidazol (1 g ; 5,2 mmol), dietil klorfosfat (1,2g ; 7 mmol) ve 20 ml kuru trietilaminle 4.15.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulandı. Ancak ürünün NMR spektrumu

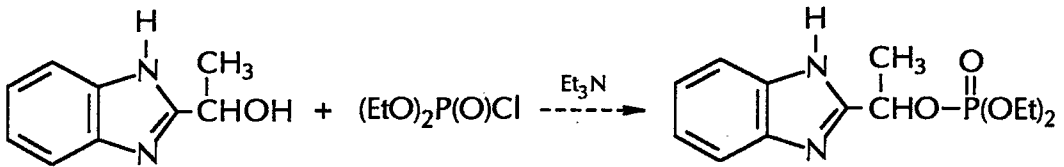
incelendiğinde çıkış maddesinin geri kazanılmış olduğu, tepkimenin gerçekleşmemiş olduğu görüldü.

#### 4.17. O,O-Dietil N-(Benzimidazol-2-il) Fosforamidatın Sentezi



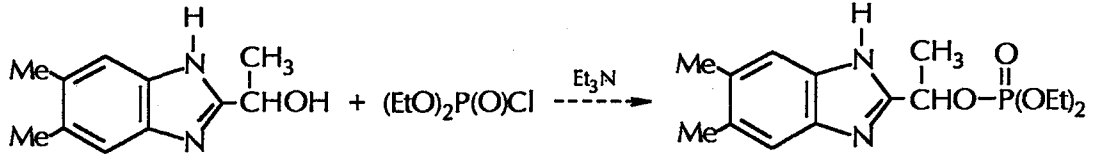
2-Aminobenzimidazol (1,33 g ; 10 mmol), dietil klorfosfat (2,07 g ; 12 mmol) ve 25 ml kuru trietilaminle 4.15.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en:187°, verim : 0,98 g (%36). <sup>1</sup>H NMR (TFA, DSS) , δ (ppm) : 1,10 (6H,m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 4,13 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 7,27 (4H, m) H 4,5,6,7 (halka). IR 970 cm<sup>-1</sup> ve 1060 cm<sup>-1</sup> P-O-C gerilme titreşimi, 1220cm<sup>-1</sup> ve 1280 cm<sup>-1</sup> P=O gerilme titreşimi.

#### 4.18. 2-(α-Hidroksialkil)benzimidazollerin Fosforillenmesi



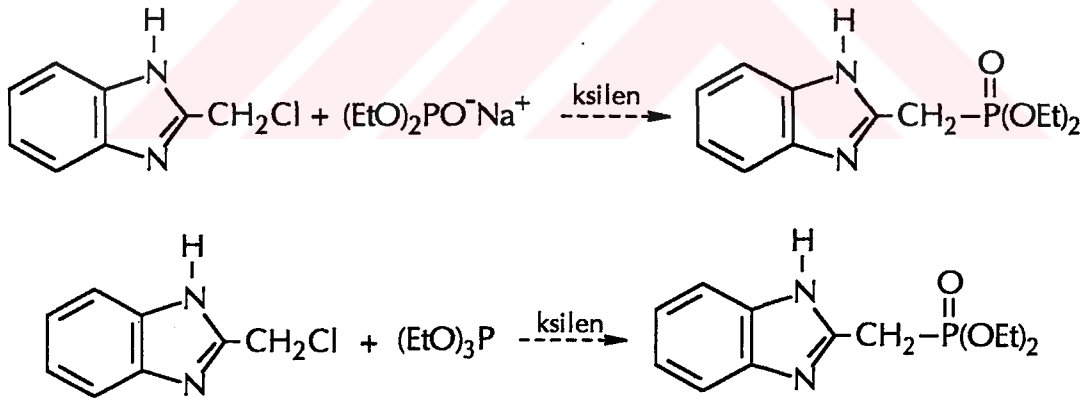
2-(α-Hidroksietil)benzimidazol (1 g ; 6 mmol), dietil klorfosfat (1,3 g ; 7,8 mmol) ve 20 ml kuru trietilaminle 4.15.1.'deki düzenek ve koşullarda aynı

işlemler uygulandı. Ancak ürünün NMR spektrumu incelendiğinde çıkış maddesinin değişikliğe uğramamış olduğu görüldü.



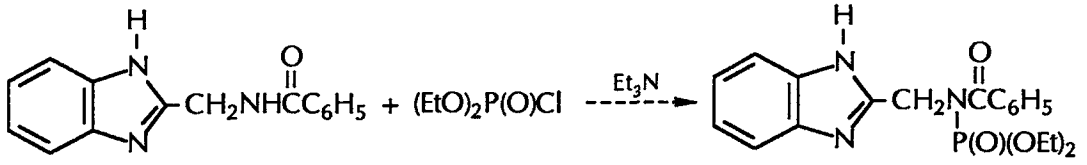
5,6-Dimetil-2-( $\alpha$ -hidroksietil)benzimidazol (1 g ; 5 mmol), dietil klorofosfat (1,1g ;6,5 mmol) ve 20 ml kuru trietilaminle aynı koşullarda benzer sonuç elde edildi.

#### 4.19. 2-Klormetilbenzimidazolün Fosforillenmesi



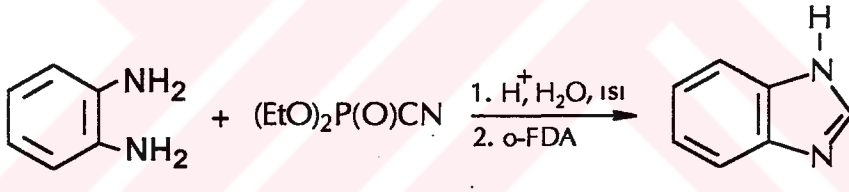
2-Klormetilbenzimidazol birer eşdeğer olmak üzere, dietil fosfitin sodyum tuzuyla ve trietil fosfitle ksilen içinde 5' er saat süreyle ısıtıldı. Gerekli izolasyon işlemleri yapıldıktan sonra NMR spektrumu verilerinden çıkış maddesinin değişikliğe uğramamış olduğu görüldü.

#### 4.20. 2-Benzamidometilbenzimidazolün Fosforillenmesi



2-Benzamidometilbenzimidazol bir eşdeğer dietil klorfosfatla aşırı trietilamin içinde 5 saat süreyle ısıtıldı. NMR verileri tepkimenin gerçekleşmemiş olduğunu gösterdi.

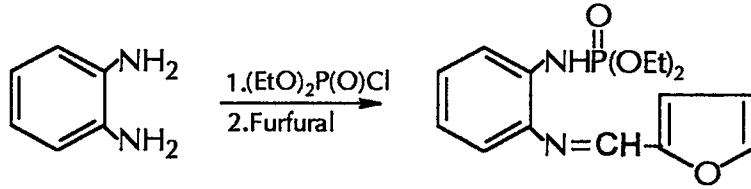
#### 4.21. o-Fenilendiaminin Dietil Siyanofosfonatla Tepkimesi



Tek boyunlu, yuvarlak dipli 50 ml'lik bir balona konan o-fenilendiamin (1g ; 9,2 mmol) 20 ml 4 N HCl içinde soğukta çözüldü. Bu çözeltiliye dietil siyanofosfonat (2,26 g ;13,9 mmol) eklenip gerisoğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutulan tepkime karışımı NH<sub>4</sub>OH çözeltisiyle dikkatle nötrleştirildi. Çöken katı Buchner hunisinden süzülüp birkaç defa soğuk suyla yıkandıktan sonra açık havada kurutuldu. NMR spektrumu ve erime noktası verileri, beklenen ürünün değil benzimidazolün oluşmuş olduğunu gösterdi.



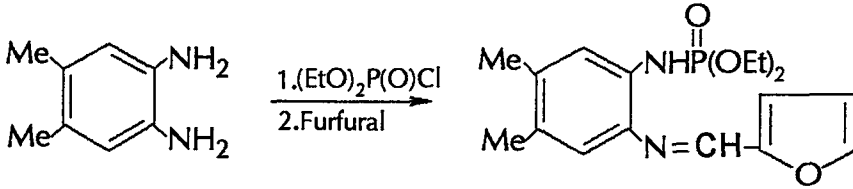
## 4.22. O,O-Dietil N-(2-Furfurilidenaminofenil) Fosforamidatın Sentezi



o-Fenilendiamin (1,08 g; 10 mmol), dietil klorfosfat (1,73 g; 10 mmol) ve trietilamin (1g ; 10 mmol) 10ml benzen içinde gerisoğutucu altında 2 saat ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğuması beklendikten sonra tepkime karışımı süzüldü. Vakumda damıtılarak çözücü uzaklaştırıldı, ortamdaki kendiliğinden ayrılan madde su trompu yardımıyla süzüldü. Kalıntı su ile birkaç kez yıkandı. Katı ham ürün alkol / su karışımından kristallendirildi. Buchner hunisinden süzülen kristaller açık havada kurutuldu, en: 105-106°, verim: 1,9g (%78). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS) , δ (ppm) : 1,27 (6H, t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 4,03 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 4,33 (2H, s) NH<sub>2</sub> ; 6,57 (2H,m) H 3,6 (halka) ; 7,07 (2H, m) H 4,5 (halka) .

Yukarıdaki şekilde hazırlanmış olan O,O-Dietil N-(2-aminofenil) fosforamidat (1 g ; 4,1 mmol) ve yeni damıtılmış furfural (0,4 g ; 4,2 mmol) 15 ml metil alkol içinde gerisoğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Çözücü vakumda uçurulduktan sonra kalıntı kloroformda çözülüp susuz CaCl<sub>2</sub> ile kurutuldu. CaCl<sub>2</sub> süzüldükten sonra kloroform vakumda uçuruldu, yağimsı bir ürün elde edildi, verim: 1,2 g (% 91). <sup>1</sup>H NMR (CCl<sub>4</sub>, TMS) , δ (ppm) : 1,23 (6H, t) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 4,03 (4H, m) CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub> ; 6,50 (2H, m) H 3,6 (halka) ; 6,63 (1H, m), 7,27 (1H , m) ve 7,57 (1H, m) H (halka, furfural) ; 6,97 (2H, m) H 4,5 (halka) ; 8,43 (1H, s) N=CH.

4.23. O,O-Dietil N-(4,5-Dimetil-2-Furfurilidenaminofenil)  
Fosforamidatın Sentezi



4,5-Dimetil- o-fenilendiamin (1,36 g ; 10 mmol), dietil klorfosfat (1,73 g ; 10 mmol), trietilamin (1 g ; 10 mmol) ve 10 ml benzenle 4.22.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, en: 115-116°, verim: 1,8 (% 66).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm): 1,27 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 2,03 (6H, s)  $\text{CH}_3$  (halka) ; 4,03 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 4,27 (2H, s)  $\text{NH}_2$  ; 6,70 (2H, m) H 3,6 (halka) .

Yukarıdaki şekilde hazırlanmış olan O,O-dietil N-(4,5-dimetil-2-aminofenil) fosforamidat (1,36 g ; 5 mmol), yeni damıtılmış furfural (0,48 g ; 5 mmol) ve 15 ml metil alkol ile 4.22.'deki düzenek ve koşullarda aynı işlemler uygulanarak ürün elde edildi, verim: 1,52 g (% 87).  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CCl}_4$ , TMS),  $\delta$  (ppm): 1,30 (6H, t)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 2,20 (6H, s)  $\text{CH}_3$  (halka) ; 4,10 (4H, m)  $\text{CH}_3\text{CH}_2$  ; 6,30 ve 6,97 (2H, m) H 3,6 (halka) ; 6,47 (1H, m), 7,07 (1H, m) ve 7,60 (1H, m) H (halka, furfural) ; 8,43 (1H, s)  $\text{N}=\text{CH}$  .

## 5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

Bu çalışmada, "Giriş ve Amaç" bölümünde belirtildiği üzere, insektisit özelliğine sahip tarım ilacı etken maddesi olabileceği umulan, fosfor içeren azotlu heterosiklik bileşiklerin sentezi amaçlandı. Amaçlanan bu hedefe ulaşmak için önce ; herbiri oldukça emek ve zaman gerektiren 23 adet çıkış maddesinin sentezi yapıldı. Daha sonra asıl hedef bileşiklerin sentezi çalışmaları yapıldı. Sentezi yapılan çıkış maddeleri iki grupta toplanabilir:

1. Fosforilleme aracı olarak kullanılacak olanlar: Dietil fosfit, trietil fosfit, dialkil klorfosfatlar, dietil 2-brometilfosfonat ve dietil klorasetilfosfonat
2. Fosforillenmesi hedeflenenler: 2-Merkaptobenzimidazoller, 2-merkaptometilbenzimidazoller, 2-( $\alpha$ -hidroksietil)benzimidazoller, 2-aminobenzimidazol, 2-klormetilbenzimidazol ve 2-benzamidometilbenzimidazol

Fosforilleme aracı olarak kullanılacak olan bileşiklerden, önce dialkil fosfitler sentezlendi. Sonra bunlar dialkil klorfosfatlara dönüştürüldü. Tüm çalışma süresince fosforilleme aracı olarak öncelikle bu dialkil klorfosfatlar kullanıldı.

Literatürden bulunan yöntem kullanılarak, oldukça iyi verimlerle elde edilen dialkil fosfitler Çizelge 5.1'de görülmektedir. Bu dialkil fosfitler öncelikle dialkil klorfosfatların elde edilmesinde kullanıldıkları gibi, dietil fosfit, sodyum tuzu halinde fosforilleme aracı olarak kullanıldı. Dialkil fosfitler doğrudan kullanıldıklarında nükleofilik etki göstermezken, tuzu haline getirildiğinde iyi birer nükleofil olmaktadır.

Çizelge 5.1. Sentezlenen Dialkil Fosfitler :  $(RO)_2P(O)H$ 

No.	R	Kn	Verim (%)
1	Et	50-52° / 2 mm	75
2	Pr <sup>n</sup>	55° / 9 mm	56
3	Pr <sup>i</sup>	70-71° / 4 mm	73
4	Bu <sup>n</sup>	88° / 9 mm	68
5	Bu <sup>i</sup>	55° / 4 mm	70

Dialkil fosfitlerin alkali tuzlarının iyi birer nükleofilik reaktif olmasından faydalanarak, dietil fosfitin sodyum tuzu klorasetil klorürle 1:1 oranında etkileştirilip, yine iyi bir fosforilleme aracı olabileceği düşünülen dietil klorasetilfosfonat elde edildi. Bu sentez yapılırken literatürden faydalanılmadı, sentez tasarlama yoluyla gerçekleştirildi.

Trialkil fosfitler de nükleofilik etki gösteren bileşiklerdir. Bu çalışmada trietil fosfit iki amaçla kullanıldı. Birincisinde 1,2-dibrometanla etkileştirilerek fosforilleme aracı olarak kullanılmak üzere dietil 2-brometilfosfonat hazırlandı. Sonra bu reaktif 2-merkaptobenzimidazolle etkileştirildi. İkinci olarak trietil fosfit doğrudan 2-klormetilbenzimidazolle etkileştirmek istendi.

Dialkil fosfitler trietilaminli ortamda karbon tetraklorürle etkileştirilerek, çalışmanın büyük kısmında fosforilleme aracı olarak kullanılan dialkil klorfosfatlar elde edildi. Literatürden bulunan yöntemin uygulanmasıyla elde edilen dialkil klorfosfatlar Çizelge 5.2'de görülmektedir.

Çizelge 5.2. Sentezlenen Dialkil Klorfosfatlar :  $(RO)_2P(O)Cl$ 

No.	R	Kn	Verim ( % )
1	Et	54° / 1,5 mm	70
2	Pr <sup>n</sup>	60° / 2 mm	37
3	Pr <sup>l</sup>	67-68° / 3 mm	70
4	Bu <sup>n</sup>	80° / 0,1 mm	20
5	Bu <sup>l</sup>	72-74° / 3 mm	80

Fosforillenmesi düşünölen azotlu heterosiklik bileşiklerden; S-P bağı oluşturmada kullanılmak üzere 2-merkaptobenzimidazoller ve 2-merkaptometilbenzimidazoller; N-P bağı oluşturmada kullanılmak üzere 2-amino-benzimidazol ve 2-benzamidometilbenzimidazol; O-P bağı oluşturmada kullanılmak üzere 2-( $\alpha$ -hidroksietil)benzimidazoller ve nihayet C-P bağı oluşturmada kullanılmak üzere de 2-klormetilbenzimidazolün sentezi yapıldı. Tüm bu bileşikler "Materyal ve Yöntem" bölümünde açıklanmış üzere, literatürden bulunan yöntemler uygulanarak elde edildi.

Yukarıda açıklanmış şekilde hazırlanmış olan çıkış maddeleriyle, hazır olarak bulunabilen çıkış maddeleri kullanılarak yapılan fosforilleme çalışmalarından elde edilen sonuçlar aşağıda sırasıyla verilmiş olup, gerekli açıklamalar yapılarak her bir sonuç ayrı ayrı tartışılmıştır.

### 5.1. Fosforillenmiş Morfolin, Piperidin ve Pirolidinlerin Sentezi

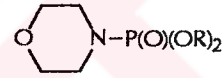
Hepsi de heterosiklik sekonder amin ve aynı zamanda iyi birer nükleofil olan morfolin, piperidin ve pirolidin dialkil klorfosfatlarla

fosforillenmesi tepkimeleri hemen hemen pürüzsüz yürüdüğünden oldukça iyi verimlerle istenen ürünler elde edildi. Nükleofilin güçlü oluşu, sterik engelin hemen hemen hiç bulunmayışı ve fosforil grubunun pozitif merkezinin, klor atomunun indüktif etkisiyle daha da pozitifleşmiş olması tepkimenin oldukça hızlı yürümesine ve verimin yüksek olmasına yol açmaktadır. Bu yüzden tepkime soğukta bile cereyan edebilmektedir.

Bunlara ek olarak, amin tuzunun, susuz eterde çok iyi oluştuğundan kolaylıkla süzülerek ortamdaki uzaklaştırılabilmesi ve çıkış aminiyle ürünlerin kaynama noktalarının çok farklı olması sebebiyle, vakumda ayrımsal damıtma ile ürünün çok saf olarak kolaylıkla elde edilebilmesi diğer avantajlardır.

Morfolin susuz eterli ortamda dialkil klorfosfatlarla etkileştirilerek Çizelge 5.3'de gösterilen ürünler elde edildi.

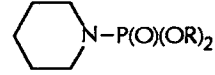
Çizelge 5.3. Dialkil Morfolinofosfonatlar



No.	R	Kn	Verim (%)
1	Et	90-92°/0,1 mm	78
2	Pr <sup>n</sup>	100 °/2 mm	65
3	Pr <sup>i</sup>	75 °/3 mm	60
4	Bu <sup>n</sup>	90 °/2 mm	76
5	Bu <sup>i</sup>	90 °/2 mm	83

Morfolinin fosforillenmesinde kullanılan reaktifler ve yöntem aynen kullanılarak Çizelge 5.4'te gösterilen fosforillenmiş piperidinler elde edildi.

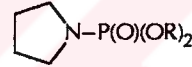
Çizelge 5.4. Dialkil Piperidinofosfonatlar



No.	R	Kn	Verim ( % )
1	Et	84-86°/0,1 mm	61
2	Pr <sup>n</sup>	95 °/2 mm	82
3	Pr <sup>i</sup>	90 °/3 mm	61
4	Bu <sup>n</sup>	83 °/2 mm	73
5	Bu <sup>i</sup>	105 °/2 mm	78

Yukarıdakilere benzer şekilde Çizelge 5.5'te gösterilen fosforillenmiş pirolidinler de elde edildi.

Çizelge 5.5. Dialkil Pirolidinofosfonatlar



No.	R	Kn	Verim ( % )
1	Et	89°/ 0,1 mm	70
2	Pr <sup>n</sup>	90°/2 mm	72
3	Pr <sup>i</sup>	60 °/3 mm	68
4	Bu <sup>n</sup>	75 °/2 mm	72
5	Bu <sup>i</sup>	87 °/2 mm	73

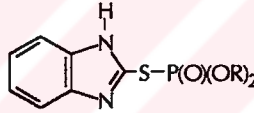
Yukarıdaki üç çizelgenin incelenmesiyle verimlerin değişiklik gösterdiği, düzenli olmadığı görülmektedir. Bunun başlıca sebebi her üçü de güçlü baz olan morfolin, piperidin ve pirolidinin nükleofilik güçlerinin az çok farklı oluşudur. Morfolinden pirolidine doğru giderek bazlık , buna paralel olarak da nükleofilik güç artmaktadır. Tepkimenin kolaylığını ve verimleri etkileyen tek etken bu değildir. Nükleofilik gücün farklılığı yanında, kullanılan klorfosfatların molekül büyüklüğünün ve dallanmışlığının

yani sterik etkinin de rolü vardır. Küçük molekülü klorfosfatlar durumunda verim nispeten yüksek olurken, molekül büyüdükçe ve özellikle dallanma arttıkça, örneğin izopropil klorfosfat durumunda verimde bir miktar düşüş görülmektedir.

## 5.2. 2-Merkapto- ve 2-Merkaptometilbenzimidazollerin Fosforillenmesi

S-P bağı oluşturmak amacıyla yapılan çalışmalarda ilk önce 2-merkaptobenzimidazol dialkil klorfosfatlarla etkileştirilerek Çizelge 5.6'da görülen üç bileşik sentezlendi.

Çizelge 5.6. S-P Bağı İçeren Fosforillenmiş 2-Merkaptobenzimidazoller



No.	R	En	Verim ( % )
1	Et	168-170°	63
2	Pr <sup>n</sup>	176-178°	58
3	Bu <sup>t</sup>	164-166°	35

Bu ürünler elde edilirken 2-merkaptobenzimidazol ve eşdeğer miktarda dialkil klorfosfat, hem çözücü hem de hidrojen klorür tutucu baz olarak görev yapacak olan aşırı miktarda trietilamin içinde ısıtıldı. Isıtma sonunda ortamdan sıcakta, yağimsı bir halde ayrılan tepkime ürünü, daha sonraki saflaştırma işlemleriyle kristal haline getirildi.



Kükürt atomunun nükleofilik gücü aromatik sistemin etkisiyle azalmış olmakla birlikte yine de tepkimenin pek zor cereyan etmediği gözlemlendi. Aynı yolla 5,6-dimetil-2-merkaptobenzimidazol de dietil klorfosfatla fosforillendi.

Bu tepkimelerin daha ılımlı koşullarda ve daha yüksek verimlerle gerçekleşmesini sağlayabilmek amacıyla 2-merkaptobenzimidazol önce, metil alkol içinde sodyum tuzu haline getirildi. Sonra dialkil klorfosfatlarla yine metil alkol içinde sekiz saate kadar varan değişik sürelerde ısıtıldı. Ancak tepkimenin istenen yönde gerçekleşmediği görüldü. Sonuçta, kristallendirilemeyen az miktarda yağimsı bir ürün yanında, çıkış maddesi yani 2-merkaptobenzimidazol aynen geri kazanıldı. Bundan da nükleofilik gücü artırmanın yeterli olmadığı, metil alkol gibi polar bir çözücü kullanılmış olmasının nükleofilik gücü azalttığı ve ayrıca tepkime sıcaklığının fazla yükseltilememesinin de tepkimeyi engellemiş olabileceği sonucuna varıldı.

2-Merkaptobenzimidazolün sodyum tuzu alkollü ortamdan izole edildikten sonra, benzen, toluen ve ksilen gibi apolar çözücüler içinde süspansiyon haline getirilip dialkil klorfosfatlarla uzun sürelerde ısıtıldığında da tepkime gerçekleşmedi.

Sonuç olarak her ne kadar verimler fazla yüksek olmasa da, elde edilen ürünlerin izolasyonu ve saflaştırılması zahmetli de olsa, reaktiflerin aşırı trietilamin içinde ısıtılmasının daha uygun olduğu kanaatine varıldı.

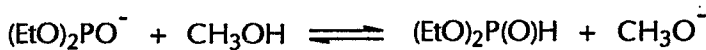
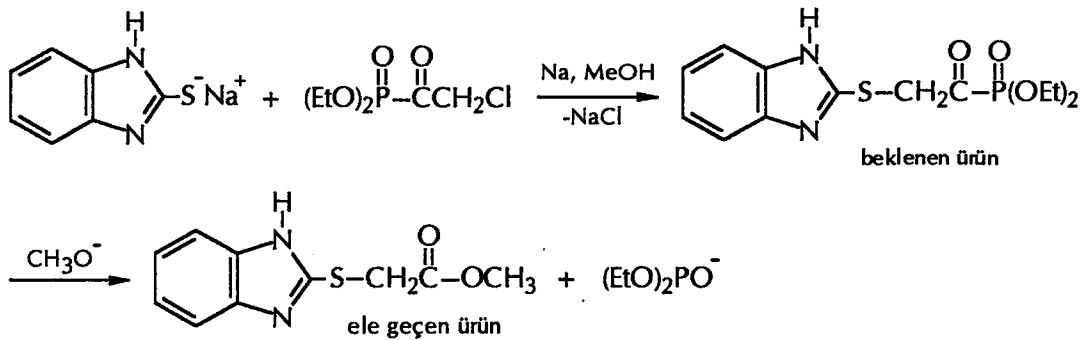
Fosforilleme aracı olarak kullanılan dietil 2-brometilfosfonat bir eşdeğer miktarda 2-merkaptobenzimidazolün sodyum tuzuyla metil alkol içinde ısıtıldığında, pürüzsüz yürüdüğü gözlenen bir tepkime sonunda fosforilleme gerçekleşti. Ancak verimin düşük olması fosforilleme aracının gereken nitelikte olmamasıyla açıklanabilir. Zira dietil 2-brometilfosfonatın hazırlanması sırasında trietil fosfitle 1,2-dibrometan etkileştirilirken, önlem alınmasına rağmen trietil fosfitin 1,2-dibrometanın her iki ucuna da bağlanmış olduğu ürün de meydana gelmektedir. 2-Merkaptobenzimidazole yapılan tepkimenin veriminden de anlaşılacağı üzere fosforilleme

reaktifinde bulunan, brom içermeyen bileşenin miktarı bromlu bileşenin miktarından çok fazladır.

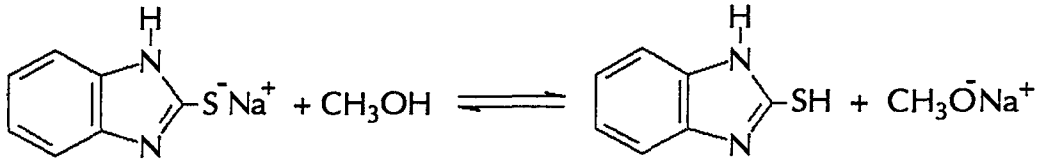
Sonuç olarak; 2-merkaptobenzimidazoller saf dietil 2-brometil-fosfonatla etkileştirilecek olursa, tepkimenin oldukça ılımlı koşullarda, sorunsuz ve yüksek verimlerle gerçekleştirilebileceği söylenebilir.

Yine 2-merkaptobenzimidazolün fosforillenmesi amacıyla kullanılan bir diğer reaktif de dietil klorasetilfosfonattır. 2-Merkaptobenzimidazol metil alkol içinde sodyum tuzu haline getirildikten sonra ortama dietil klorasetilfosfonat eklenip ısıtıldı. Tepkime sonunda gerekli izolasyon işlemlerinden sonra temiz, iyi kristaller halinde bir ürün ele geçti. Ancak NMR spektrumu bu ürünün beklenen ürün olmayıp, muhtemelen metil (benzimidazol-2-il)merkaptasetat olduğunu düşündürmektedir. Yani fosforillenmiş bir ürün ele geçmemiştir. Bu sonuç, tepkime koşulları ve ortamda bulunan türler göz önüne alınarak aşağıdaki şekilde açıklanabilir.

Tepkime sırasında önce, beklendiği üzere sodyum klorür ayrılmasıyla fosforilleme reaktifi 2-merkaptobenzimidazole kükürt üzerinden bağlanmış olmalıdır. Ancak ortamda bulunan metoksit iyonu, nükleofilik olarak karbonil karbonuyla fosfor arasındaki bağı bölerek fosforlu grubu uzaklaştırmış olabilir. Mekanizma şöyle gösterilebilir:



Ortamda metoksidin fazlasının bulunması sebebiyle bu istenmeyen ürünün ele geçtiği düşünülerek; 2-merkaptobenzimidazolün sodyum tuzu metil alkol içinde hazırlandıktan sonra izole edilip kurutuldu ve tekrar saf metil alkolde çözülüp tepkime tekrarlandı, fakat yine aynı sonuç elde edildi. Buradan, ortamda metoksidin bulunuşunun 2-merkaptobenzimidazolün sodyum tuzuyla metil alkol arasındaki bir denge sebebiyle olduğu sonucuna varılabilir.



Bu yüzden alkollü ortamda çalışıldığında fosfor içermeyen bir ürün elde edilmesi kaçınılmaz görülmektedir.

Tepkimenin başlangıcında, nükleofilik kükürt atomunun fosforilleme reaktifindeki karbonil veya fosforil merkezine değil de öncelikle C-Cl bağına saldırıyor olması daha muhtemeldir. Zira klor atomu, komşu karbonil ve hatta buna bağlı kısmen pozitifleşmiş fosforil grubunun etkisiyle daha da gevşemiş durumdadır.

S-P bağı oluşturmak amacıyla 2-merkaptometilbenzimidazollerden de faydalanıldı. Tepkimeler yine aşırı trietilamin içinde, uygun benzimidazole dietil klorfosfatın ısıtılması şeklinde uygulandı. 2-Merkaptometilbenzimidazol durumunda beklenen ürün elde edilirken; 5,6-dimetil-2-merkaptometilbenzimidazol durumunda ele geçen yağimsı ürünü kristallendirmek, dolayısıyla karakterize etmek mümkün olmadı.

Dietil klorfosfatla tepkime verdiği görüldükten sonra 2-merkaptometilbenzimidazolün diğer dialkil klorfosfatlarla etkileştirilmesine gerek görülmedi.

### 5.3. Diğer Bazı Benzimidazollerin Fosforillenmesi Çalışmaları

Morfolin, piperidin ve pirolidin kolayca fosforillenebildiği görüldükten sonra, halkaya bağlı azot atomuyla fosfor arasında bağ oluşturulup oluşturulamayacağını araştırmak üzere 2-aminobenzimidazol dietil klorfosfatla aşırı trietilamin içinde ısıtıldı. Sonuç olarak beklenen ürünün ele geçtiği görüldü. Ancak verim yüksek değildir ve ürünün izolasyonu çok dikkat gerektiren, oldukça zahmetli bir işlemdir. Bu yüzden ele geçen ürünün tüm saflaştırma işlemlerine rağmen tamamen saf olduğunu söylemek mümkün değildir; zaten NMR spektrumu ve elementel analiz sonuçları da bu düşüncüyü doğrulamaktadır. Verimin yüksek olmayışı da 2-aminobenzimidazolün daha çok imino şeklinde bulunuyor olmasıyla açıklanabilir.

Bu çalışma sırasında 2-( $\alpha$ -hidroksietil)benzimidazollerin dialkil klorfosfatlarla fosforillenmesi imkanları da araştırıldı. Ancak, 2-( $\alpha$ -hidroksietil)benzimidazol ve 5,6-dimetil-2-( $\alpha$ -hidroksietil)benzimidazolün her ikisinin de dietil klorfosfatla aşırı trietilamin içinde ısıtılması sonunda hep başlangıç benzimidazollerinin geri kazanıldığı, yani bu koşullarda tepkimenin gerçekleşmediği gözlemlendi. Değişik çözücülerin ve uzun ısıtma sürelerinin uygulanması da sonucu değiştirmede. Bu sonuçlar, hidroksil grubunun nükleofilik gücünün çok zayıf olması, üstelik metil grubu gibi sterik etki yapan bir grubun da bulunuyor olmasıyla açıklanabilir.

2-Klormetilbenzimidazolün fosforillenebilmesi için bu bileşik dietil fosfitin sodyum tuzuyla ksilen içinde ısıtıldı, fakat tepkimenin gerçekleşmemiş olduğu görüldü. Dietil fosfitin sodyum tuzunun ksilen içinde çözünmüyor olmasının tepkimenin gerçekleşmesini engellediği düşüncesiyle tepkime bir kez de trietil fosfit kullanılarak tekrarlandı. Ancak sonuç yine değişmedi.

2-Klormetilbenzimidazolün reaktif bir klor atomuna sahip olmasına rağmen sonuç alınamamıştır, zira çözünürlüğün ve nükleofilik gücün azlığı dezavantajları vardır. Bu fosforilleme çalışması dialkil fosfit tuzunun çözündüğü bir ortamda, örneğin alkollü ortamda yapılamaz. Çünkü bu durumda dialkil fosfit anyonunun alkolle dengesi sebebiyle alkoksit iyonları oluşur. Çok güçlü baz olan alkoksit iyonları da 2-klormetilbenzimidazolün imino hidrojenini kopararak dimerleşmeye ve hatta polimerleşmeye yol açar. Literatür bilgileri de bu görüşü doğrulamaktadır.

Son açıklanan dezavantajı ortadan kaldırmak için, 2-klormetilbenzimidazol asetillenerek 1-konumu bloke edilip, dietil fosfitin sodyum tuzuyla metil alkol, benzen, toluen ve ksilen gibi çözücüler içinde ısıtıldı, fakat yine ürün elde etmek mümkün olmadı.

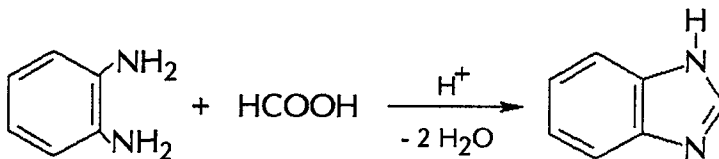
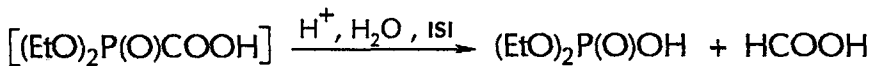
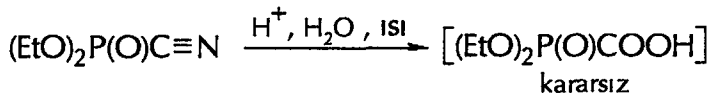
Benzimidazollerin fosforillenmesi konusunda son çalışma 2-benzamidometilbenzimidazole yapıldı. Aslında amaç 2-aminometilbenzimidazol elde etmek ve bunu amino azotu üzerinde fosforillemekti. Bunun için o-fenilendiamin hippurik asitle kondansasyona uğratarak 2-benzamidometilbenzimidazol elde edildi. Sonra bu bileşik 2-aminometilbenzimidazol elde etmek amacıyla asidik hidrolize tabi tutuldu. Hidroliz sonunda 2-aminometilbenzimidazol, dihidroklorür tuzu halinde ele geçti. Tüm çabalara rağmen bu tuzdan serbest amin şeklini izole etmek mümkün olmadı. Bu durumda 2-benzamidometilbenzimidazolün hidroliz edilmeden, doğrudan dietil klorfosfatla, aşırı trietilamin içinde fosforillenmesi denendi, ancak tepkimenin gerçekleşmediği görüldü. Hem komşu karbonil grubunun nükleofilik etkiyi çok azaltıyor olması, hem de sterik etkilerin var olması sebebiyle sonucun olumsuz olması doğaldır.

#### 5.4. o-Fenilendiaminlerin Fosforillenmesi Çalışmaları

Bu başlık altındaki çalışmaların ilkinde dietil siyanofosfonatın önce hidroliz edilerek asit şekline dönüştürülmesi, sonra o-fenilendiaminlerle etkileştirilerek halka kapanması yoluyla 2- konumunda fosforillenmiş benzimidazoller elde edilmesine çalışıldı. Diğerinde ise o-fenilendiaminlerin önce dialkil klorfosfatlarla azot üzerinde monofosforillenmesi, daha sonra halka kapanması yoluyla 1- konumunda fosforillenmiş benzimidazoller elde edilmek istendi.

İlk çalışmada dietil siyanofosfonat asidik ortamda ısıtılarak hidroliz edildi. Isıtmanın sonunda ortama o-fenilendiamin eklenerek ısıtmaya devam edildi. Gerekli izolasyon ve saflaştırma işlemlerinden sonra ele geçen temiz kristallerin erime noktası, IR ve NMR verileri, ele geçen bu ürünün beklenen ürün değil saf benzimidazol olduğunu gösterdi. Deney bir kere de dietil siyanofosfonat ve o-fenilendiamin aynı anda tepkime ortamına konarak tekrarlandı, fakat yine aynı sonuç elde edildi.

Sonuçta benzimidazolün ele geçiyor olması, dietil siyanofosfonatın hidrolizle asit şekline dönüştüğünü ve o-fenilendiaminle halka kapanmasının da gerçekleşmiş olduğunu göstermektedir. Ancak elde edilen üründe fosforlu grubun bulunmaması, tepkimenin herhangi bir anında bu grubun koptuğu anlamına gelir. Tepkimenin aşağıda gösterildiği şekilde yürümüş olduğu düşünülebilir.



o-Fenilendiaminlerin fosforillenmesi çalışmalarının ikincisinde o-fenilendiamin dietil klorfosfatla benzen içinde ısıtılarak monofosforillenmiş o-fenilendiamin ürünü elde edildi. Yüksek verimle ve temiz kristaller halinde elde edilen bu bileşik formik asitle Phillips yöntemine göre etkileştirildiğinde fosforlu grubun koparak sonuçta benzimidazol ele geçtiği gözlemlendi. 4,5-Dimetil-o- fenilendiaminle de benzer sonuçlar elde edildi. Bunun üzerine monofosforillenmiş o-fenilendiaminler metil alkol içinde furfuralla ısıtılarak karşılık gelen, fosfor içeren kondansasyon ürünleri elde edildi. Bu son çalışmalar N-P bağlarının asidik ortamda bölünmeye uğramasına rağmen, nötral ortamda kararlı olduğunu göstermektedir.



## 6. KAYNAKLAR

1. M. Orchin, F. Kaplan, R.S. Macomber, R.M: Wilson, H. Zimmer, "The Vocabulary of Organic Chemistry", John Wiley & Sons, New York, 1980, s.108-115.
2. J.D. Roberts and M.C. Caserio, "Basic Principles of Organic Chemistry", W.A. Benjamin Inc., 1964, s. 1194-1203.
3. D. Barton and D. Ollis, "Comprehensive Organic Chemistry", Vol. 2., Pergamon Press, , 1979, s. 1190-1225.
4. D.E.C. Corbridge, "Phosphorus", 4<sup>th</sup> Ed., Elsevier, 1990, s. 342.
5. J. March , "Advanced Organic Chemistry", 3. Baskı, John Wiley & Sons Inc., 1985, s. 955.
6. D.T. Elmore, "Introduction to Phosphorus Chemistry", 1963, s.15.
7. A.J. Kirby and S.G. Warren, "Organic Chemistry of Phosphorus", American Elsevier, 1967, s. 17- 21.
8. B.Zh. Pzhiembaev, B.D. Abiyurov, N.I. Zaporozhskaya, ve B.U. Minbaev *Zh. Obshch. Khim.* 59(1), 77-80 (1989).
9. E.E. Nifant'ev, T.S. Kukhareva, ve O.V. Davydochkina, *Zh. Obshch. Khim.* 62(1), 222-3 (1992).
10. L. N. Kryukov, N.Yu. Lebedeva and S. M.Kostrova, *Zh. Obshch. Khim.*, 60, 1066-1070 (1990).
11. E. Castagnino, S. Corsano and G.P.Strappaveccia, *Tetrahedron Letters*, 26, 93-96 (1985).
12. E. Castagnino, S. Corsano and G. Piancatelli, *Synth. Commun.*, 15, 783-788 (1985).
13. D.R. Britelli, *J. Org. Chem.*, 46, 2514-2520 (1981).
14. C. Yuan and S. Chen, *Synthesis*, 11, 1124-1128 (1992).
15. M. Watanabe, S. Ijichi and S. Furukawa, *Synthesis*, 94-98 (1992).
16. E. K. Fields, *J. Am. Chem. Soc.*, 74, 1528-1531 (1952).
17. Trutmeva E.K., Levin Ya.A., *Ser. Khim.* (7), 1684 (1983).
18. B. Dhawan and D. Redmore, *J. Org. Chem.*, 49, 4018-4021 (1984).
19. A.F. Kluge and I.S. Cloudsdale, *J. Org. Chem.*, 44, 4847-4852 (1979).
20. M.A. Pudovik and A.N. Pudovik, *Zh. Obshch. Khim.*, 46, 21-23 (1976), *C.A.* 84, 473 (1976).
21. R.A. Malevannaya, E.N. Tsvetkoy, M.I. Kabachnic, *Zh. Obshch. Khim.*, 41, 1426-1434 (1971), *C.A.*, 75, 332 (1971).
22. R.G. Harvey, T.C.Myers, H.I. Jacobson and E.V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 2612-2615 (1957).
23. H.Goldwhite, "Introduction to Phosphorus Chemistry", Cambridge University Press, Cambridge, 1981, s. 10-13.
24. G.M.Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 1180-1187 (1945).
25. R.K. Singh and M.D. Rogers, *J. Heterocyclic Chem.* , 22, 1713 (1985).
26. L.M. Pevzner, M.I. Terekhova, V.M.Ignat'ev, E.S.Petrov, B.I.Ionin, *Zh. Obshch. Khim.*, 54, 1990-1993 (1984).
27. L.M. Pevzner, V.M.Ignat'ev, B.I.Ionin, *Zh. Obshch. Khim.*, 54, 1200-1201 (1984).



28. L.M. Pevzner, V.M. Ignat'ev, B.I. Ionin, *Zh. Obshch. Khim.*, 60, 1061-1065 (1990).
29. P. Page, M. Mazieres, J. Bellan and M. Sanchez, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 70, 205-210 (1992).
30. B. A. Arbuzov and B.P. Lugovkin., *Zh. Obshch. Khim.*, 22, 1199-1204 (1952), *C.A.* 47., 4872-4873 (1953).
31. B. A. Arbuzov and B.P. Lugovkin., *Zh. Obshch. Khim.*, 22, 1193-1198 (1952), *C.A.* 47., 4871-4872 (1953).
32. G. M. Kosolapoff and C.H. Roy, *J. Am. Chem. Soc.*, 26, 1895-1898 (1961).
33. B. Boduszek, *J. Prakt. Chem. / Chem. -Ztg.*, 334, 444-446 (1992), *C.A.* 118, 858 (1993).
34. C.G. Overberger and E. Sarlo, *J. Am. Chem. Soc.*, 26, 4711-4712 (1961).
35. B.A. Arbuzov and B.P. Lugovkin, *Zh. Obshch. Khim.*, 21, 99-107 (1951).
36. J. J. Richard, K. E. Burke, J. W. O'Laughlin and C.V. Banks, *J. Am. Chem. Soc.*, 83, 1722-1726 (1961).
37. W. Solodar, *C.A.*, 50, 7843-7844 (1956).
38. G.M. Vishnyakova ve L.A. Tarakanova, *Zh. Obshch. Khim.* 61(9), 2123-4 (1991).
39. W. Boenigk ve G. Haegele, *Chem. Ber.* 116(7), 2418-25 (1983).
40. G.A. Russell and C. Yao., *J. Org. Chem.*, 57, 6508-6513 (1992).
41. G.M. Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 1971 (1948).
42. A.H. Ford-Moore and J. Howarth Williams, *Soc.*, 1465 (1947).
43. B. Ackerman, T.A. Jordan and D. Swern, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 6025-6027 (1956).
44. E. Montoneri and G. Ricca, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, Vol. 55, 111-115 (1991).
45. I. Takeuchi, Y. Shibata and Y. Hamada, *Heterocycles*, 24, 647-657, (1986).
46. G.L. Matevosyan, I. Yu. Matyushichev and P.M. Zavlin, *Zh. Obshch. Khim.*, 57, 1055-1059 (1987).
47. D.A. Demaine, S. Smith, *Synthesis*, 1065-1067 (1992).
48. E.L. Gavrilova, E.A. Krasil'nikova, V.V. Sentemov, T.V. Zykova, R.A. Salakhutdinov, *Zh. Obshch. Khim.*, 62, 1421 (1992), *C.A.* 118., 865(1993).
49. J. Nasser, E. Jaudet and N. Collignon, *Phosphorus, Sulfur and Silicon*, 54, 171-179 (1990).
50. H. I. Jacobson, M.J. Griffin, S. Preis and E.V. Jensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 79, 2608-2612 (1957).
51. T. Reetz, D.H. Chadwick, E.E. Hardy and S. Kaufman, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 3813-3816 (1955).
52. C.M. Langkammerer, *C.A.*, 55, 5855 (1961).
53. T.R. Fukuto and R.L. Metcalf, *J. Am. Chem. Soc.*, 81, 372-377 (1959).
54. G.M. Steinberg, *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 637-647 (1949).
55. A.A. Kutyrev, N.A. Moskva, V.V. Moskva, O.Yu. Filicheva, *Zh. Obshch. Khim.* 58(8), 1768-78 (1988).

56. K.J. Divakar, M.K. Rao, R. Shrivastava, ve A.B. Reddy, *Indian Journal of Chemistry*, Vol.26B, 546-549 (1987).
57. K.V. Nikonorov, Z.Ya. Latypov, ve L.A. Antokhina, *Zh. Obshch. Khim.* 57(6), 1243-5 (1987).
58. P. Sampson, G. B. Hammond and D.F.Wiemer, *J. Org. Chem.*, 51, 4342-4347 (1986).
59. W. Kolhagen, *C.A.*, 53, 14937-14938 (1959).
60. R.A. Rossi and J.F. Bunnett, *J. Org. Chem.*, 37, 3570 (1972)
61. A.P. Avdeenko, V.P. Ryazantsev and A.I. Postoronko, *Vopr. Khim. Khim. Tekhnol.*, 83, 73-81 (1987), *C.A.* 110, 764 (1989).
62. E. Müller, "Methoden Der. Organischen Chemie, Houben-Weyl", vierte Auflage Band 12/2, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1964, s. 499.
63. K. Hofmann, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds Imidazole and Its Derivatives" Part 1, Interscience Publishers Inc. , 1953, s. 247.
64. M.A. Phillips, *J. Chem. Soc.*, 2393-2399 (1928).
65. R. C. Elderfield, "Heterocyclic Compounds", Vol. 5., John Wiley & Sons Inc., New York ,1957, s. 418-451.
66. C.H. Roeder and A.R.Day, *J. Am. Chem. Soc.*, 61, 25-35 (1941).
67. L. Joseph, *J. Med. Chem.*, 6, 601 (1963).
68. D. Thientpont, O. Vanparinjs, C. Niemegeers and R. Marsboom, *Arzneim Forsch.*, 28, 605 (1978).
69. J. G. P. Hutchison, N.M. Johnston, M.V.P. Plevey, I. Thangkhiev and C. Aidney, *British Med. J.* , 2, 309 (1975).
70. A.H.M. Raeymaekers, J.L.H. Van Gelder, L.F.C. Roevens and P.A.J. Janssen, *Arzneim Forsch.*, 28, 586 (1978).
71. K. Ito, H. Kagaya, T. Fukuda, K. Yoshino and T. Nose, *Arzneim Forsch.*, 32, 49 (1982).
72. T.L. Gilchrist, "Heterocyclic Chemistry", Pitman, 1985, s. 204.
73. P.N. Preston, D.M.Smith, G. Tennant, "The Chemistry of Heterocyclic Compounds Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds", Part 1, Wiley, 1981, s. 353-363.
74. A. Bistrzycki and G. Przeworski, *Ber.*, 45, 3483-3495 (1912).
75. N.J. Leonard, D.Y. Curtin and K.M. Beck, *J. Am. Chem. Soc.* ,69, 2459 (1947).
76. H. Skolnik , J.G. Miller and A.R.Day, *J. Am. Chem. Soc.*, 65, 1854-1858 (1943).
77. K. M. Jos in, "Encyclopedia of Chemical Technology", H.F. Mark et al. (Eds.) Vol.2., 3<sup>rd</sup> Ed., John Wiley & Sons Inc., 1978, s. 295-300.
78. I.L. Finar, "Organic Chemistry", Vol.1. Longman Group Limited, 1973, s. 840-855.
79. G.L. Matevosyan and P.M. Zavlin, *Zh. Obshch. Khim.*, 52, 1441-1454 (1982).
80. G.L. Matevosyan R.M. Matyushicheva, S.N. Vodovatova and P.M. Zavlin, *Zh. Obshch. Khim.*, 50, 1506-1510 (1980).
81. G.L. Matevosyan R.M. Matyushicheva, S.N. Vodovatova and P.M. Zavlin, *Zh. Obshch. Khim.*, 51, 775-778 (1981).

82. Mc. Combie, B.C. Saunders and G.J. Stacey, *J. Chem.Soc.*, 380-382, (1945).
83. A.H. Ford-Moore and B.J. Perry, "Organic Syntheses" Coll. Vol. 4, John Wiley&Sons, Inc., 1963, s. 955.
84. N. Rabjohn, "Organic Syntheses" Coll. Vol. 4, John Wiley&Sons, Inc., 1963, s. 569-570.
85. W.W. Hartman and E.E. Dreger, "Organic Syntheses" Coll. Vol. 2, John Wiley & Sons, Inc., 1963, s. 150-151.
86. G.M.Kosolapoff, *J. Am. Chem. Soc.*, 66, 109-111 (1944).

KASSIOGRETTI 01  
ANTASYON 1963