

**T.C**  
**İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ**  
**FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**HETEROSİKLİK SÜBSTİTÜE BİSBENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN**  
**SENTEZİ ve ÖZELLİKLERİNİN**  
**İNCELENMESİ**

**SONGÜL ÇELİK**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**KİMYA ANABİLİM DALI**

**MALATYA**  
**2006 MART**

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Bu çalışma Jürimiz tarafından Kimya Anabilim dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

---

Prof. Dr. Ahmet METE  
Başkan

---

Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY  
Üye

---

Doç. Dr. İsmail ÖZDEMİR  
Üye

---

Onay

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

..... / ..... / .....

Prof. Dr. Ali ŞAHİN  
Enstitü Müdürü

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### HETEROSİKLİK SÜBSTİTÜE BISBENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ ve ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Songül ÇELİK

İnönü Üniversitesi  
Fen Bilimleri Enstitüsü  
Kimya Anabilim Dalı

64 + xii sayfa

2006

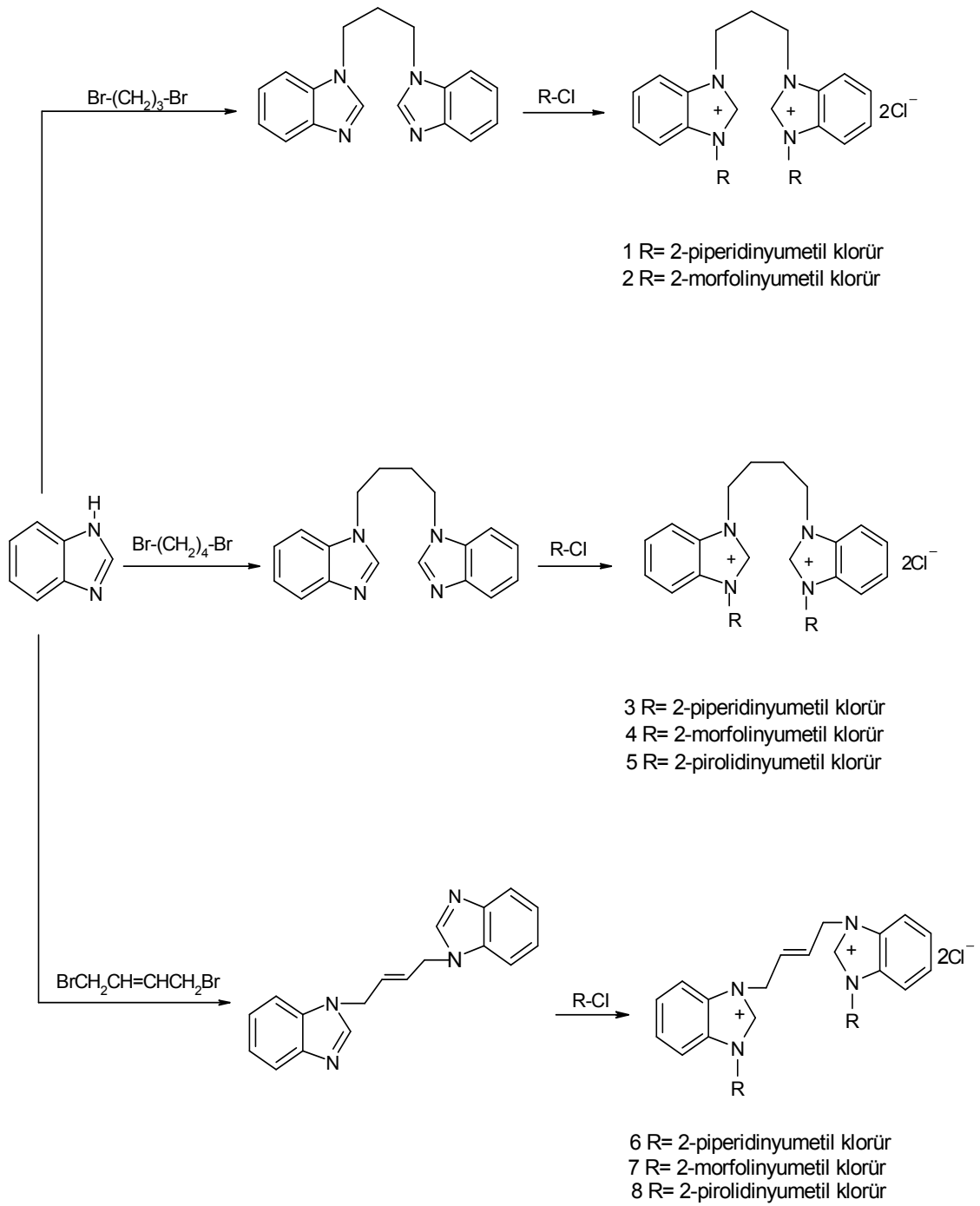
Danışman: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

Bu tez üç kısımdan oluşmaktadır. Birinci kısımda piperidin, morfolin, pirolidin, benzimidazol ve bisbenzimidazollerle ilgili başkalarınca yapılmış çalışmalar değerlendirilmiştir.

İkinci kısımda, sentezlenen yeni heterosiklik sübstitüe bisbenzimidazol türevlerinin sentez metotları verilmiştir. Bu çalışmada sentezlenmiş yeni bileşikler şema 1'de görülmektedir.

Son kısım ise bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ , FT-IR, mikro analiz (element analizi) erime noktaları verilerini içermektedir. Elde edilen sonuçların tartışması bu kısımda yapılmıştır.

**Anahtar Kelimeler :** Piperidin, Morfolin, Pirolidin, Benzimidazol türevleri, Bisbenzimidazol türevleri, Heterosiklik bileşikler



**Şema 1:** Sentez edilen bisbenzimidazol türevlerinin şematik gösterimi

## ABSTRACT

Master Thesis

### THE SYNTHESIS OF HETEROCYCLIC SUBSTITUTED BISBENZIMIDAZOLE DERIVATIVES AND INVESTIGATION OF THEIR PROPERTIES

Songül ÇELİK

Inönü University  
Graduate School of Natural and Applied Sciences  
Department of Chemistry

64 + xii pages

2006

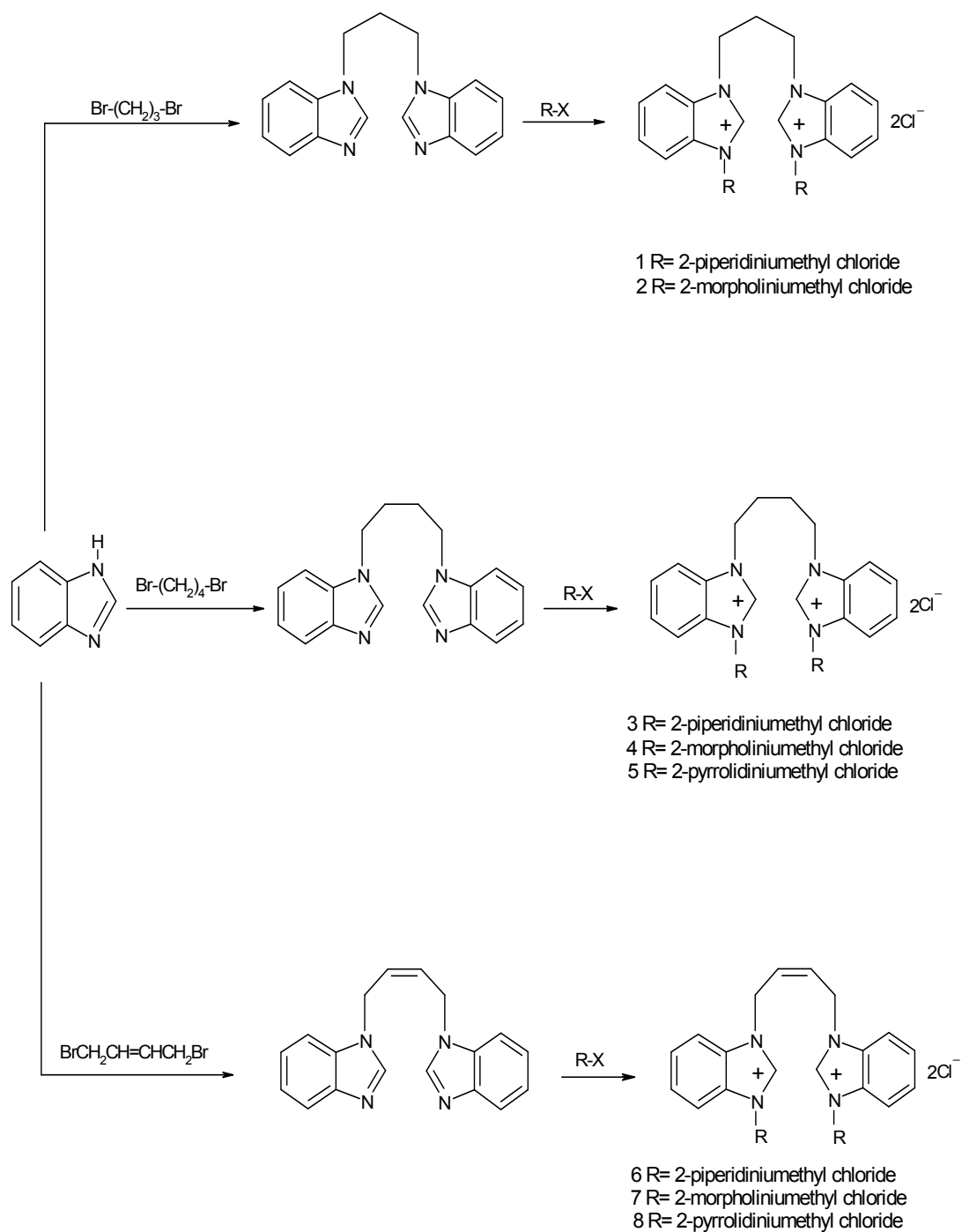
Supervisor : Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY

This thesis consist of three parts. In the first part; work with piperidine, morpholine, pyrrolidine, benzimidazole and bisbenzimidazoles done by previous researchers in considered.

In the second part, the synthesis methods of the newly synthesised heterocyclic substituted bisbenzimidazoles derivatives were given. The newly synthesised compounds in this work are shown in scheme 1.

The last part contains  $^1\text{H}$  -NMR,  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR, FT-IR, micro analysis (elemental analysis), melting points data of the compounds. The discussion of the results obtained have been made in this part.

**Key Words :** Piperidine, Morpholine, Pyrrolidine, Benzimidazoles derivatives, Bis-benzimidazole derivatives, Heterocyclic compounds



**Scheme 1** : Synthesised bisbenzimidazole compounds and their derivatives

## TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında yardım, öneri ve desteğini esirgmeden beni yönlendiren değerli hocam Sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKBAY'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

Tezin deneysel aşamasında yardım ve önerileri ile beni yönlendiren Sayın Arş. Grv. Dr. Nihat ŞİRECİ'ye; Sayın Arş. Grv. Ülkü YILMAZ'a; Zonguldak Karaelmas Üniversitesi'nde görev yapan Sayın Arş. Grv. Ersin ORHAN'a; çalışmalarına daha fazla zaman ayırmamı sağladığı için iş arkadaşım Sayın Onur ÖZGÜL'e,

Ayrıca tüm hayatım boyunca olduğu gibi yüksek lisans çalışmalarım süresince de benden desteklerini esirgemeyen değerli AİLEM'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması İnönü Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi 2004/94 nolu projesi kapsamında yapılmış olup, bu projenin maddi olanakları kullanılmıştır.

## İÇİNDEKİLER

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1.GİRİŞ</b> .....   | <b>1</b>  |
| <b>1.1. PİPERİDİN</b> .....  | <b>1</b>  |
| 1.1.1. Özellikleri .....   | 1         |
| 1.1.2. Kullanıldığı Yerler .....   | 1         |
| 1.1.3. Elde Ediliş Yöntemleri.....                                       | 2         |
| 1.1.4. Piperidinden Türeyen Alkaloidler .....                            | 3         |
| 1.1.5. Tepkimeleri .....   | 6         |
| 1.1.5.1. Halka Açılması Tepkimeleri .....                                | 6         |
| 1.1.5.2. Etilleme Tepkimesi .....  | 7         |
| 1.1.5.3. Claisen-Schmidt Katalizörü Olarak Kullanıldığı Tepkimeler ..... | 8         |
| 1.1.5.4. Knoevenagel Katalizörü Olarak Kullanıldığı Tepkimeler.....      | 8         |
| 1.1.5.5. Diğer Tepkimeleri.....  | 9         |
| <b>1.2. PİROLİDİN</b> .....  | <b>9</b>  |
| 1.2.1. Özellikleri .....   | 9         |
| 1.2.2. Elde Ediliş Yöntemleri.....                                       | 10        |
| 1.2.3. Piroolidinden Türeyen Alkaloidler .....                           | 11        |
| 1.2.4. Tepkimeleri .....   | 12        |
| 1.2.4.1. Enamin Oluşturma Tepkimesi .....                                | 12        |
| 1.2.4.2. Hofmann Metodu .....  | 13        |
| 1.2.4.3. Knoevenagel Katalizörü Olarak Kullanıldığı Tepkimeler:.....     | 13        |
| 1.2.4.4. Eschweiler-Klarke Reaksiyonu: .....                             | 13        |
| 1.2.4.5. Diğer Tepkimeleri.....  | 14        |
| <b>1.3. MORFOLİN</b> .....   | <b>14</b> |
| 1.3.1. Özellikleri .....   | 14        |
| 1.3.2. Kullanıldığı Yerler .....   | 15        |
| 1.3.3. Elde Ediliş Yöntemleri.....                                       | 16        |
| 1.3.4. Tepkimeleri .....   | 17        |
| 1.3.4.1 Willgerodt Reaksiyonu .....                                      | 17        |
| 1.3.4.2. Enamin Tepkimesi .....  | 17        |
| 1.3.4.3. Diğer tepkimeleri .....   | 18        |



|   |           |
|---|-----------|
| <b>1.4. BENZİMİDAZOL</b> .....  | <b>19</b> |
| 1.4.1. Genel Özellikleri .....  | 19        |
| 1.4.1.1. Adlandırma .....   | 19        |
| 1.4.1.2. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi .....   | 20        |
| 1.4.1.3. Psödoasidik Karakter .....   | 20        |
| 1.4.1.4. Baziklik ve Elektronik Yapı .....  | 21        |
| 1.4.1.5. Tautomerik Karakter .....  | 22        |
| 1.4.1.6. Benzimidazollerin Asosiyasyonu .....   | 22        |
| 1.4.1.7. Kimyasal Özellikleri .....   | 23        |
| 1.4.1.8. İmino Hidrojen Atomunun Süstitüsüonu .....   | 23        |
| 1.4.1.8. Benzen Halkasında Süstitüsyon .....  | 24        |
| 1.4.2. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri .....  | 24        |
| 1.4.2.1. <i>o</i> -Fenilendiaminlerin açıl türevlerinden veya <i>o</i> -nitroanilinlerin açıl türevlerinden ..... | 24        |
| 1.4.2.2. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve mono veya dibazik asitlerden .....   | 26        |
| 1.4.2.3. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve asit türevlerinden .....   | 27        |
| 1.4.2.4. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve aldehitlerden .....  | 28        |
| 1.4.3. Benzimidazollerin Fizyolojik Özellikleri .....   | 30        |
| 1.4.4. Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi .....   | 31        |
| 1.4.4.1. Benzimidazolden çıkarak .....  | 31        |
| 1.4.4.2. <i>o</i> -Fenilendiaminler ve dibazik asitlerden (Philips Metodu) .....                                  | 31        |
| 1.4.4.3. 2,2'-Bisbenzimidazol sistemlerinin sentezi .....   | 32        |
| <b>1.5. ÇALIŞMANIN AMACI</b> .....  | <b>33</b> |
| <b>2. DENEYSEL BÖLÜM</b> .....  | <b>35</b> |
| <b>2.1. Genel Bilgiler</b> .....  | <b>35</b> |
| 2.2. Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi .....   | 36        |
| 2.3. Benzimidazol Sentezi .....   | 37        |
| 2.4. 1,1'-Bütildibenzimidazol Sentezi .....   | 37        |
| 2.5. 1,1'-Propilendibenzimidazol Sentezi .....  | 38        |
| 2.6. <i>E</i> -1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol Sentezi .....   | 39        |
| 2.7. <i>E</i> -1,1'-(2-bütenilen)di-(5-metilbenzimidazol) Sentezi .....   | 39        |
| 2.8. 1,1'-Bütildi-(5-metilbenzimidazol) Sentezi .....   | 40        |

|  |           |
|--|-----------|
| 2.9. 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-bütildi(benzimidazolyum) diklorür, 1, Sentezi.....                  | 41        |
| 2.10. 3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-bütildi(benzimidazolyum) diklorür, 2, Sentezi.....                  | 41        |
| 2.11. 3,3'-Di[(2-pirolidinyumetil) klorür]-1,1'-bütildi(benzimidazolyum) diklorür, 3, Sentezi.....                 | 41        |
| 2.12. 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-propildi(benzimidazolyum) diklorür, 4, Sentezi.....                | 42        |
| 2.13. 3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-propildi(benzimidazolyum) diklorür, 5, Sentezi.....                 | 42        |
| 2.14. <i>E</i> -3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür, 6, Sentezi..... | 43        |
| 2.15. <i>E</i> -3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür, 7, Sentezi.....  | 44        |
| 2.16. <i>E</i> -3,3'-Di[(2-pirolidinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür, 8, Sentezi..... | 44        |
| <b>3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA.....</b>  | <b>46</b> |
| 3.1. Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi.....   | 46        |
| 3.2. 1 Nolu Bileşiğin Sentezi.....   | 46        |
| 3.3. 2 Nolu Bileşiğin Sentezi.....   | 48        |
| 3.4. 3 Nolu Bileşiğin Sentezi.....   | 50        |
| 3.5. 4 Nolu Bileşiğin Sentezi.....   | 52        |
| 3.5. 5 Nolu Bileşiğin Sentezi.....   | 54        |
| 3.6. 6 Nolu Bileşiğin Sentezi.....   | 56        |
| 3.7. 7 Nolu Bileşiğin Sentezi.....   | 58        |
| 3.8. 8 Nolu Bileşiğin Sentezi.....   | 60        |
| <b>KAYNAKLAR.....</b>  | <b>62</b> |
| <b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>   |           |

## ŞEKİLLER DİZİNİ

|           |     |  |    |
|-----------|-----|--|----|
| Şekil 3.1 | (a) | <b>1</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                       | 47 |
| Şekil 3.1 | (b) | <b>1</b> Bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu..... | 48 |
| Şekil 3.1 | (c) | <b>1</b> Bileşiğine ait FTIR spektrumu.....                                    | 48 |
| Şekil 3.2 | (a) | <b>2</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                       | 49 |
| Şekil 3.2 | (b) | <b>2</b> Bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu..... | 50 |
| Şekil 3.2 | (c) | <b>2</b> Bileşiğine ait FTIR spektrumu.....                                    | 50 |
| Şekil 3.3 | (a) | <b>3</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                       | 51 |
| Şekil 3.3 | (b) | <b>3</b> Bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu..... | 52 |
| Şekil 3.3 | (c) | <b>3</b> Bileşiğine ait FTIR spektrumu.....                                    | 52 |
| Şekil 3.4 | (a) | <b>4</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                       | 53 |
| Şekil 3.4 | (b) | <b>4</b> Bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu..... | 54 |
| Şekil 3.4 | (c) | <b>4</b> Bileşiğine ait FTIR spektrumu.....                                    | 54 |
| Şekil 3.5 | (a) | <b>5</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                       | 55 |
| Şekil 3.6 | (a) | <b>6</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                       | 57 |
| Şekil 3.6 | (b) | <b>6</b> Bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu..... | 57 |
| Şekil 3.6 | (c) | <b>6</b> Bileşiğine ait FTIR spektrumu.....                                    | 57 |
| Şekil 3.7 | (a) | <b>7</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                       | 59 |
| Şekil 3.7 | (b) | <b>7</b> Bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu..... | 59 |
| Şekil 3.7 | (c) | <b>7</b> Bileşiğine ait FTIR spektrumu.....                                    | 59 |
| Şekil 3.8 | (a) | <b>8</b> Bileşiğine ait $^1\text{H}$ -NMR spektrumu.....                       | 61 |
| Şekil 3.8 | (b) | <b>8</b> Bileşiğine ait $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu..... | 61 |
| Şekil 3.8 | (c) | <b>8</b> Bileşiğine ait FTIR spektrumu.....                                    | 61 |

## ŞEMALAR DİZİNİ

|          |  |    |
|----------|--|----|
| Şema 2.1 | Sentezlenen Bisbenzimidazol Türevlerinin ŞematikGösterimi..... | 36 |
|----------|--|----|

## TABLULAR LİSTESİ

|           |  |    |
|-----------|--|----|
| Tablo 3.1 | Yeni bileşiklere ait renk, erime noktası(e.n), % verim ve elementel analiz sonuçları ..... | 46 |
|-----------|--|----|

## SİMGELER VE KISALTMALAR

|                   |                              |
|-------------------|------------------------------|
| DMF               | : N,N-dimetilformamit        |
| THF               | : Tetrahidrofuran            |
| Me                | : Metil                      |
| Et <sub>2</sub> O | : Dietil eter                |
| EtOH              | : Etanol                     |
| FTIR              | : Fourier Transform Infrared |
| NMR               | : Nükleer Magnetik Rezonans  |
| <i>E</i>          | : Trans                      |
| E.N.              | : Erime Noktası              |
| s                 | : Singlet                    |
| d                 | : Dublet                     |
| t                 | : Triplet                    |
| q                 | : Kuartet                    |
| m                 | : Multiplet                  |
| $\delta$          | : Kimyasal Kayma Değeri      |

## 1.GİRİŞ

Azot içeren halkalı bileşikler (piperidin, pirolidin, morfolin gibi), bazik özellikleriyle sanayide önemli rol oynar. Korozyon önleyiciden, antioksidanlara kadar bir çok amaçla kullanılmaktadır.

Benzimidazol ve türevleri bir çok fizyolojik aktiviteye sahiptir. Antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antihistaminik, antialerjik, antelmintik, lokal analjezik antineoplastik, vazodilatör, hipotensif ve spazmolitik aktivite gösterirler. Benzimidazol ve türevlerinin bu kadar farklı ve çeşitli özelliklerinden dolayı, özellikle 1950' li yılların başlarında B<sub>12</sub> vitaminin ayrılmaz bir parçası olan 5,6-dimetil-1-( $\alpha$ -D-ribofuranosil) benzimidazolün keşfinden bu yana sentezleri en fazla yapılan ve reaktivite özellikleri en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer alırlar.[1]

### 1.1. PİPERİDİN

#### 1.1.1. Özellikleri

Heksahidropiridin piperidin adı ile bilinir. Piperidin bir siklik sekonder amindir ve bazikliği ( $K_b=1.6.10^{-3}$ ) piridininkinden çok çok daha kuvvetli olup, alifatik sekonder aminlerinki ile aynı mertebededir. Piperidin halka içinde bir azot atomuna sahiptir. 106 °C de kaynar. -13 °C de donar.[2]

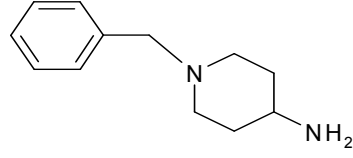
Piperidin renksiz bir sıvı olup amonyakla karışmış biber gibi kokusu vardır. Piperidin denilmesine sebep piperik asit ile birleşmiş olarak karabiberde bulunmasıdır.[3]

Su ile karışır; alkol, benzen ve kloroformda çözünür. Piperidin hayvanların idrar, deri ve beyinlerinde; insanların ise idrarında, beyin ve omurilik sıvılarında bulunur.[4]

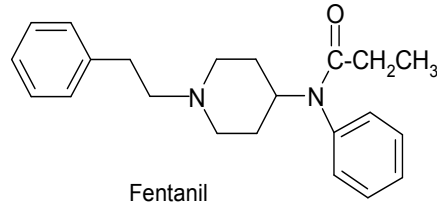
#### 1.1.2. Kullanıldığı Yerler [2,5]

Piperidinin en önemli kullanımı kauçuğu ebonitleştirmede hızlandırıcı olarak kullanılan bir ara bileşiğin üretiminde yer almasıdır.

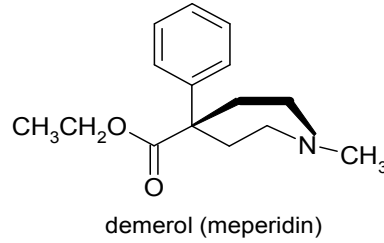
Eczacılık endüstrisinde piperidin peptit sentezi için koruyucu bir grup ve özel bir sıvı olarak kullanılır. Piperidin içeren ilaçlar geniş kullanıma sahiptir. 4-Fenilpiperidin türevleri ilk sentezlenen güçlü analjeziklerdir. 4-amino-1-benzilpiperidin farmasötik sentezler için bir ara bileşik olarak kullanılır.



Morfinden aşağı yukarı 100 kat gcl ve kısa sürede etkiyen Fentanil de piperidin türevi bir maddedir. Bugün tıpta aşırı derecede önemlidir. ABD de bütün cerrahi işlemlerin belki de % 70'inde anestetik olarak kullanılır.

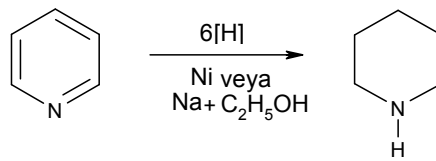


Meperidin, analjezik, spasmolitik, lokal anestezik ve orta antihistaminik gibi birkaç farmakolojik etkilerde kullanılır.



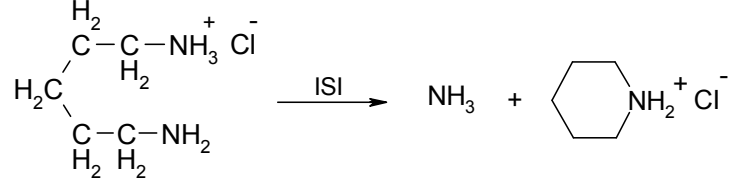
### 1.1.3. Elde Ediliş Yöntemleri

Piridin katalitik hidrojenasyonla ( Ni katalizörü üzerinde ) veya alkol ve metalik sodyum ile etkileştirilmek suretiyle piperidine indirgenir.[6]

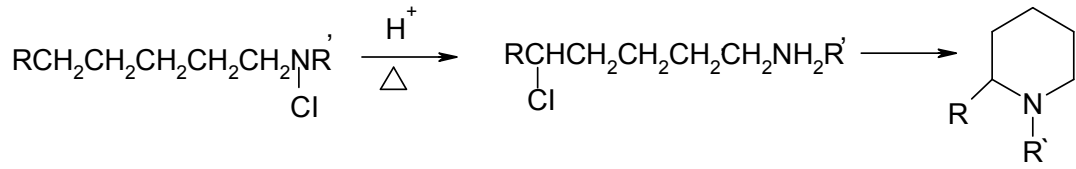




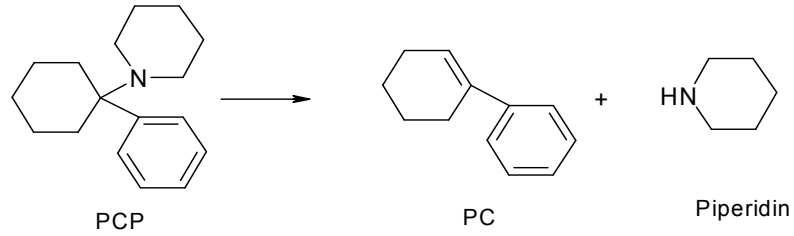
Pentametilendiamin hidroklorür ısıtıldığında piperidin klorür ele geçer. Bu reaksiyon piperidin için bir üretim metodu olduğu gibi, piperidinin yapısını açıklaması bakımından da teorik önemi vardır.[7]



**Hofmann –LöfflerTepkimesiyle:** 5. konumda bir  $\alpha$ -H atomuna sahip bir alkil grubundaki N-haloaminler sülfürik asitle ısıtılarak piperidine dönüşür. Reaksiyonun ilk adımında alkil grubunun 5. konumundaki azottan halojen göçüyle bir düzenleme olur.[8]

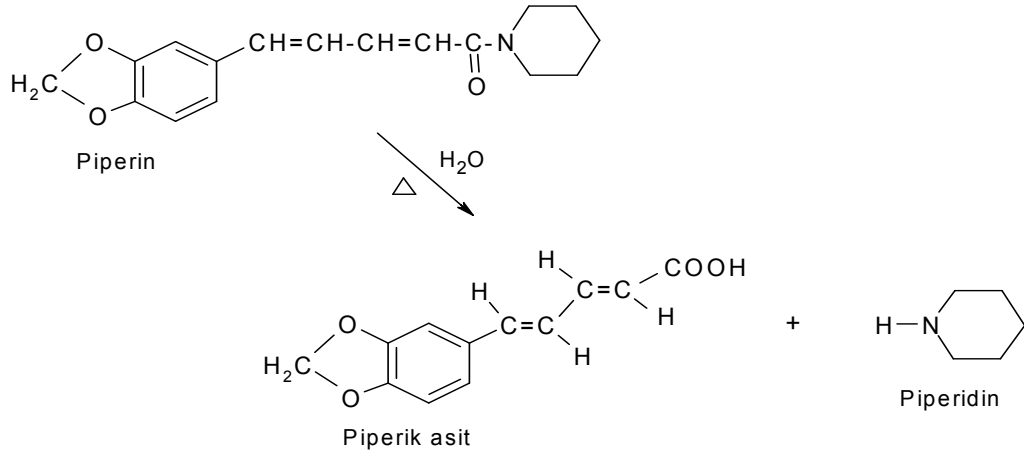


PCP, 1-fenil-1-sikloheksen (PC) ve piperidine ısıyla bozunur.[9]

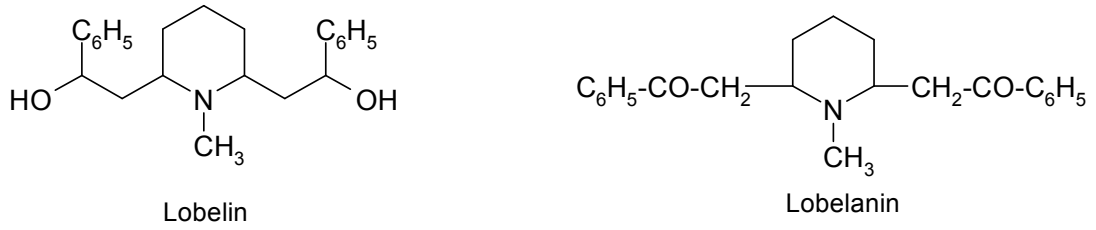


#### 1.1.4. Piperidinden Türeyen Alkaloidler [10-11]

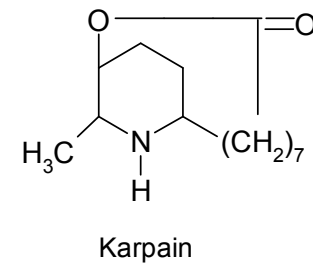
Piperidin halkaları bir çok doğal organik bileşikte bulunur. Karabiberde bir amit olarak bulunan piperin, hidrolizle piperik asit ve piperidine dönüşür.



Lobelanin ve Lobelin, lobelya türlerinde bulunur. Lobelin, lobelia inflata bitkisinden izole edilmiştir. Sinir sistemini uyarıcı bir bileşiktir.

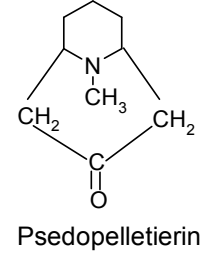
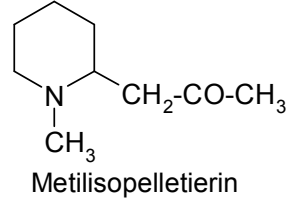
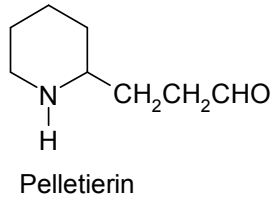


Carica papaya yapraklarından elde edilen karpain de bir piperidin türevidir.



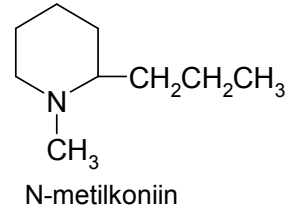
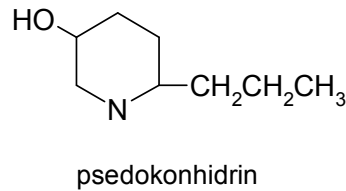
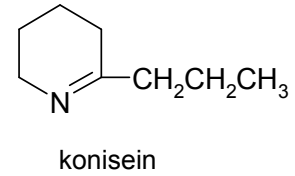
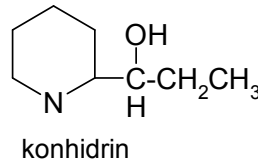
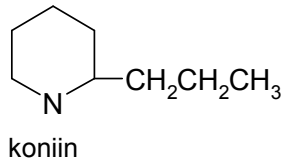
Nar ağacı kabuklarından izole edilen alkaloidler Fransız kimyacısı Pelletierin ismine izafeten Pelletierin, izopelletierin ve psedopelletierin isimleri verilmiştir. Pelletierin ve izopelletierin arasındaki tek fark birincisinin optikçe aktif ikincinin ise rasemat oluşudur.

Halk arasında daha çok meyva kabuğu su ile kaynatılarak içilir, buna karşılık nar bitkisinin kök ve gövde kabukları zehirli pelletierin alkaloidi taşıdıklarından dolayı meyva kabuğu kadar kullanılmazlar. Kök ve gövde kabuğunun tenya düşürücü etkisi ise pelletierin alkaloidinden dolayıdır.

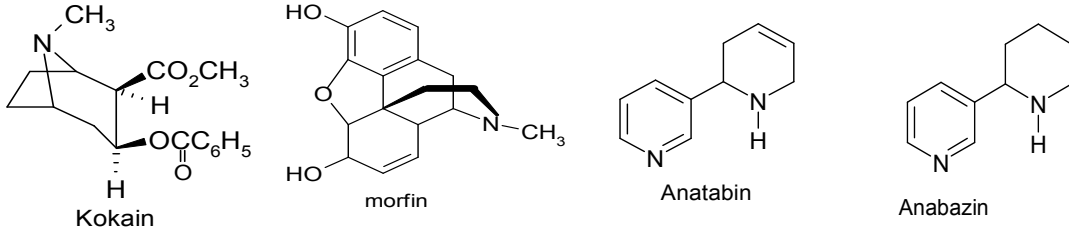


Conium maculatumdan elde edilen koniin, konhidrin ve konisein de piperidinden türeyen alkaloidlere örnek olarak gösterilebilir

Koniin, 2-propilpiperidin yapısındadır ve baldıran zehiri olarak bilinir. Sokrates'in bununla intihar etmesi nedeniyle tarihsel önemi vardır. İlk sentez edilen alkaloidtir ve sentezi Ladenburg tarafından yapılmıştır.



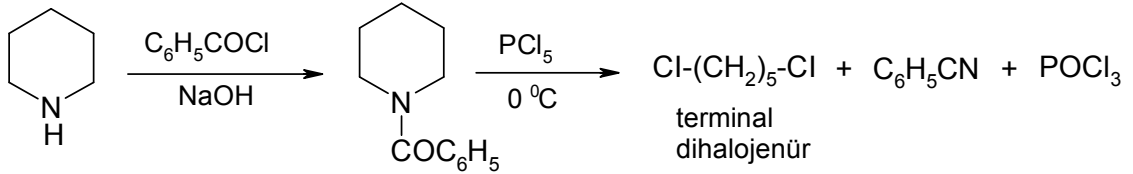
Anatabin, anabazin, kinin, atropin, morfin, kokain v.s. gibi alkaloidler piperidin türevidir.



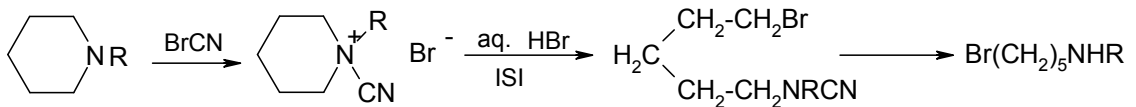
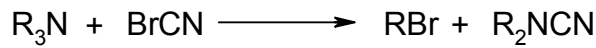
### 1.1.5. Tepkimeleri

#### 1.1.5.1. Halka Açılması Tepkimeleri [7,12]

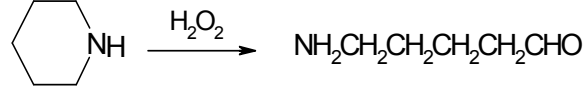
a) **Von BraunTepkimesi:** Bu reaksiyon halkalı sekonder aminlerin açılması için kullanılır. Halkalı sekonder aminlerin benzoil klorürle reaksiyona girmesi sonucu oluşan bileşikler fosfor pentaklorürle tepkimeye girerek terminal dihalojenürlere dönüşür.



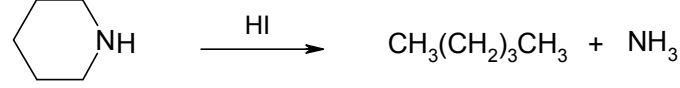
b) Aşağıdaki tepkime alkaloid kimyasında tersiyer halkalı aminlerin açılmasında kullanılır.



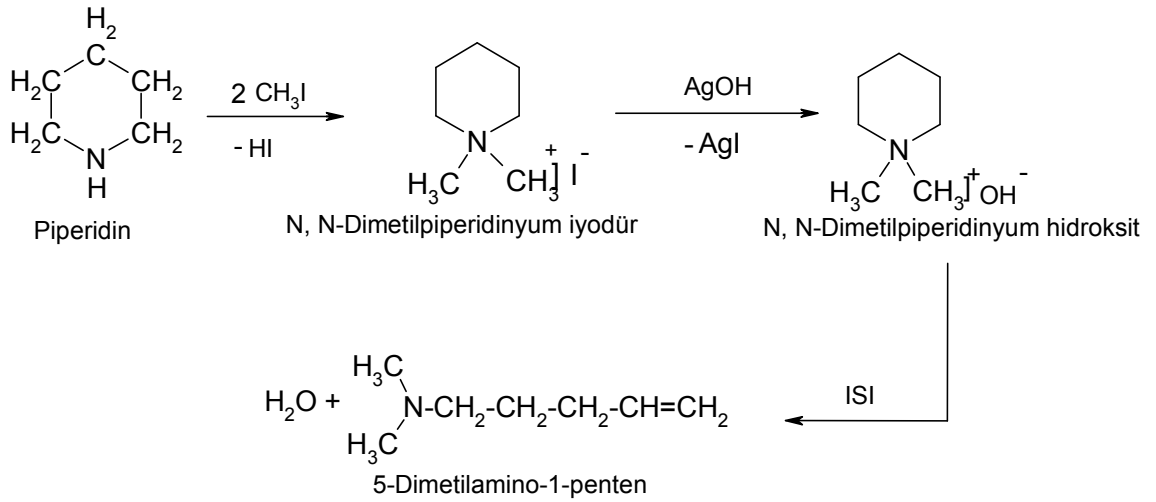
c) Sekonder halkalı aminler % 3'lük hidrojen peroksitle halka açılmasına uğrar. Piperidin  $\delta$ -aminovaleraldehit verir.



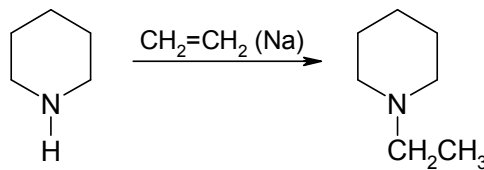
d) Piperidin 300 °C'ta hidroiyodik asitle ısıtılarak n-pentana dönüşür.



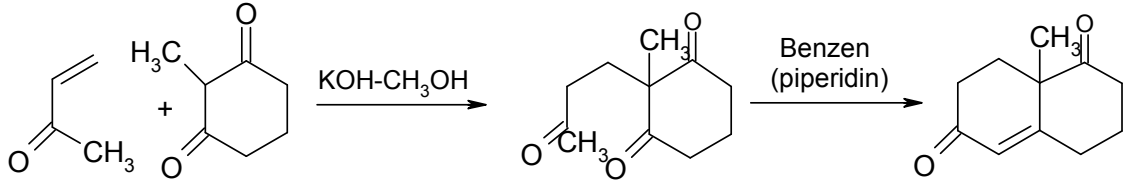
e) **Hofmann Metodu:** Heterosiklik halkaların açılmasında en önemli metottur. Piperidin önce  $\text{CH}_3\text{I}$  ile ve sonra  $\text{AgOH}$  ile muamele edilerek bir kuaterner amonyum hidroksite dönüştürülür ve bu hidroksitin ısıtılmasıyla açık zincirli bir bileşik meydana gelir. Bu metot sadece doymuş halkalı bileşiklere uygulanabilir.



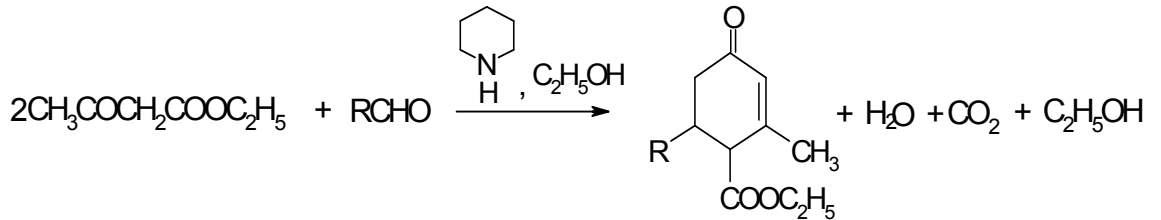
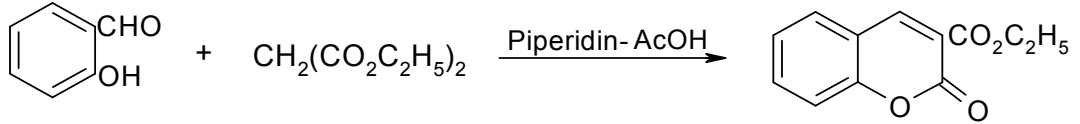
**1.1.5.2. Etilleme Tepkimesi:** Bu tepkime aminleri etilleme için genel bir metottur. Azot gazı altında piperidin Na ve piridinle yüksek bir hızda sürekli olarak ısıtılarak karıştırılır. Oluşan ürün  $\text{N}_2$  altında bir otoklava transfer edilir. Otoklavda basınç altında 100 °C de etilenle etkileştirilir.[13]



**1.1.5.3. Claisen-Schmidt Katalizörü Olarak Kullanıldığı Tepkimeler:** Tepkime bazik ortamda gerçekleşir. Tepkime ortamında hızla su yitirilerek aromatik halka ile konjuge çift bağlı bileşik oluşur. 2-metilsikloheksan-1,3- dion'un metil vinil ketonla metanolik KOH katalizi altında piperidin içeren benzen çözeltisiyle ısıtılmasıyla bisiklik diketon verir.[13]

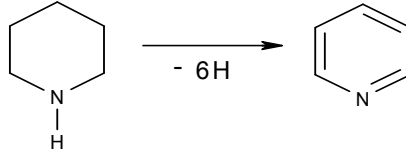


**1.1.5.4. Knoevenagel Katalizörü Olarak Kullanıldığı Tepkimeler:** Knoevenagel tepkimesi bir aldehit veya bir ketonun aktif metilen gruplu bileşiklerle (malonik ester, etil asetoasetat veya etil siyanoasetat gibi bileşikler) bir katalizör varlığında olan tepkimesidir. Burada  $\text{NH}_3$  veya bir amin katalizör olarak görev yapar. Aşağıdaki tepkimede piperidin katalizör olarak kullanılmıştır. Salisilaldehit ve malonik ester, asetik asit ve piperidinle ısıtılarak 3-karboetoksikumarin verir.[14]

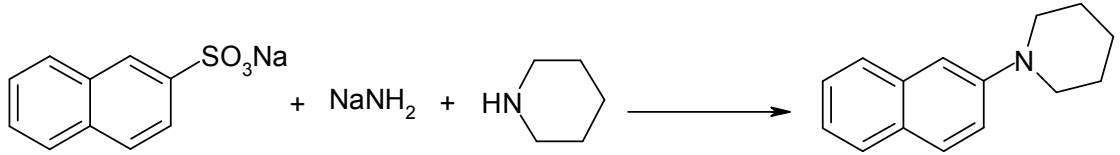


### 1.1.5.5. Diğer Tepkimeleri

Piperidin sekonder bir alifatik amin olarak davranır ve 300 °C’de derişik sülfirik asitle ya da katalitik dehidrojenasyonla piridine dönüşür.[7]



Piperidin sodyum naftalen-β-sülfonat ve sodyum amit ile tepkimeye girer ve N-β-naftilpiperidin oluşur.[13]



Etilen sülfür (tiyiran) bir primer ve sekonder aminle aminomerkaptan formuna dönüşür.[13,15]

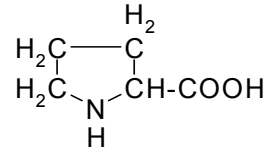


## 1.2. PİROLİDİN

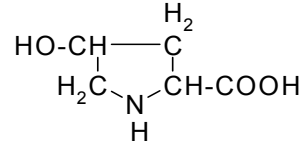
### 1.2.1. Özellikleri

Pirolidin (tetrahidropirol), k.n.88 °C olan bir sıvıdır. Halkalı bir sekonder amindir, kararlıdır, polimerleşmez ve pirol reaksiyonlarını vermez. Havadan CO<sub>2</sub> absorplar. Suda önemli miktarda çözünür ve asitlerle tuz oluşturur. Bazik çözücü olarak veya kimyasal sentezlerde kullanılır.[16]

α- Yerinde karboksil grubu ihtiva eden pirolidine “prolin” adı verilir. Prolin bazı proteinlerin bir bölünme ürünüdür. 4-hidroksiprolin de pirolidin türevidir.[3]



prolin(2-pirolidinkarboksilik asit)

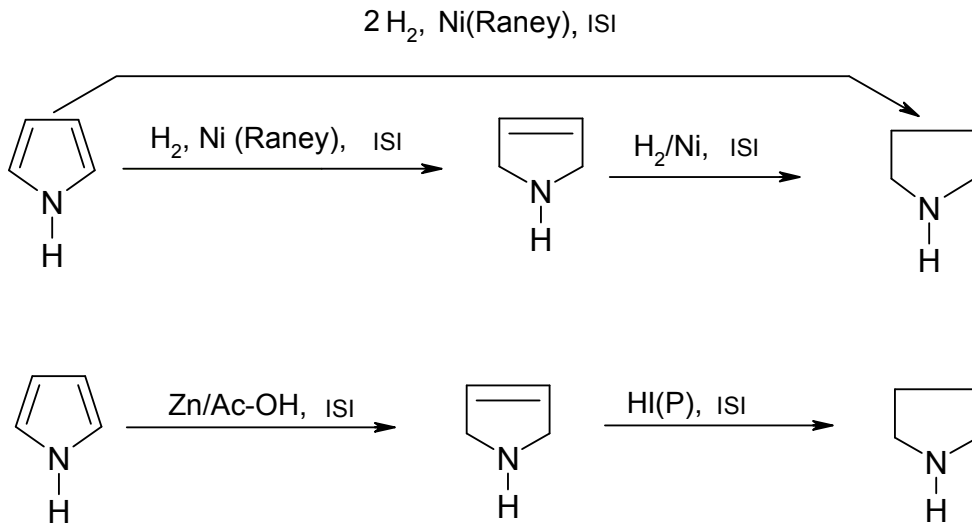


4-hidroksiprolin

### 1.2.2. Elde Ediliş Yöntemleri

Pirol katalitik olarak (değişik hidrojen miktarlarıyla) pirolin veya pirolidine indirgenebilir. Katalitik olarak indirgenme güçlükte olur. Bu amaçla endüstride Raney nikel kullanılır.( 200 °C ) [16]

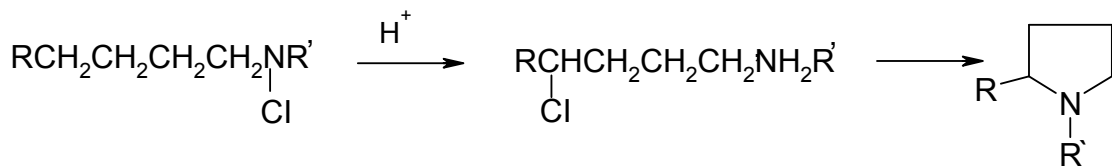
Pirolün kimyasal olarak indirgenmesi ise daha güçtür. Örneğin Na / etanol, Na / sıvı NH<sub>3</sub>, LiAlH<sub>4</sub> gibi indirgenler ile pirol indirgenemez. Ancak Zn / Asetik asitle piroline, pirolin ise HI ve kırmızı fosfor ile ısıtılarak pirolidine indirgenebilir.[6]



Endüstride pirol, pirolin ve pirolidin asetilen, etilen veya etanın amonyakla birlikte 600 °C ye kadar ısıtılmış bir borudan geçirilmesiyle de elde edilebilir.[16]

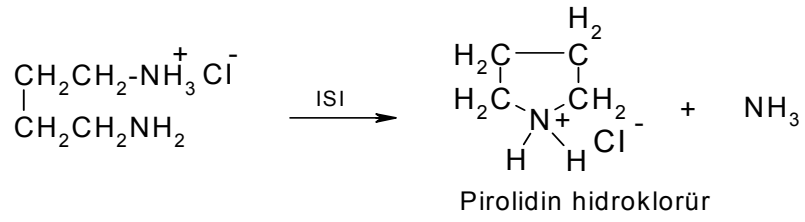
Pirolidin aynı zamanda süksinimidin elektrolitik indirgenmesiyle de elde edilir.[7]

**Hoffman- Löffler Tepkimesi:** 4. konumlarında bir α-H sahip N-haloaminler sülfürik asitle ısıtılarak pirolidine dönüşür.[8]

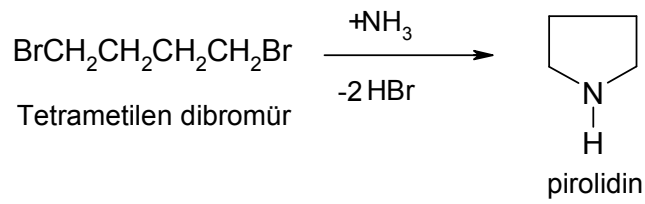




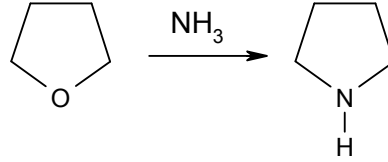
Tetrametilendiamin hidroklorür ısıtıldığında pirolidin hidroklorür oluşur.[7]



Pirolidin, tetrametilen dibromür'den de elde edilebilir.[6]

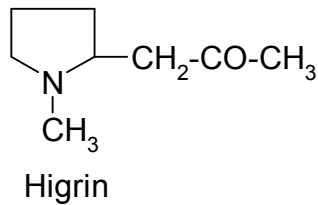


Pirolidin'in önemli bir sentezi, 400 °C'de buhar fazında alüminyum katalizörü üzerinden THF'nin aşırı amin ya da NH<sub>3</sub> ile etkileştirilmesidir.[17]

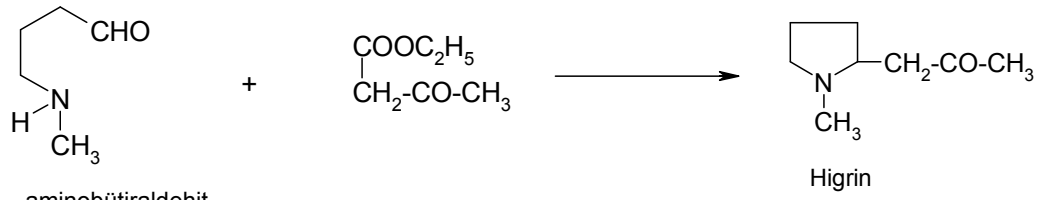


### 1.2.3. Pirolidinden Türeyen Alkaloitler[10]

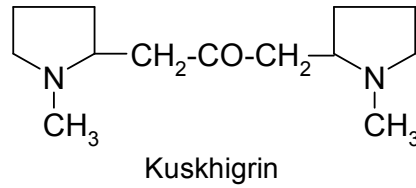
*Higrin*: Kusko ve Koka yapraklarında bulunan bir alkaloittir. Bilinen en uçucu alkaloitlerden biridir.



*Higrin*, N- Metil-γ-aminobütiraldehitten elde edilebilir.

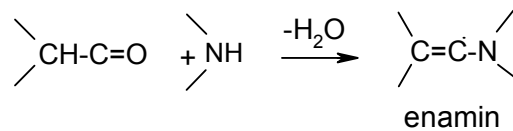


*Kuskhigrin:* Kusko ve koka yapraklarında bulunur. Bu alkaloidin sentezi N-Metil- $\gamma$ -aminobütiraldehit ile asetondikarboksilik asitten yapılmıştır.

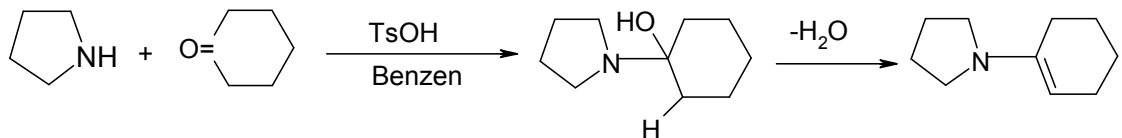
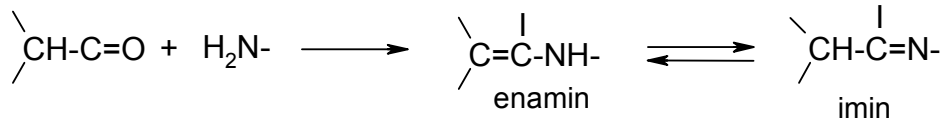


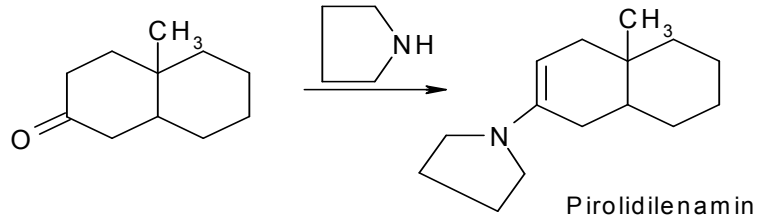
## 1.2.4. Tepkimeleri

**1.2.4.1. Enamin Oluşturma Tepkimesi:** Bu isim genellikle  $\alpha$ ,  $\beta$  doymamış aminlerle ilgilidir. Enaminlerin genel hazırlanış metodu en az bir  $\alpha$  H atomu içeren bir karbonil bileşiği ve bir sekonder amin arasındaki reaksiyondur. Pirolidin (morfolin ve piperidin de) enaminlerin hazırlanmasında kullanılır. Enaminler organik sentezlerde önemli ara ürünlerdir.[7]

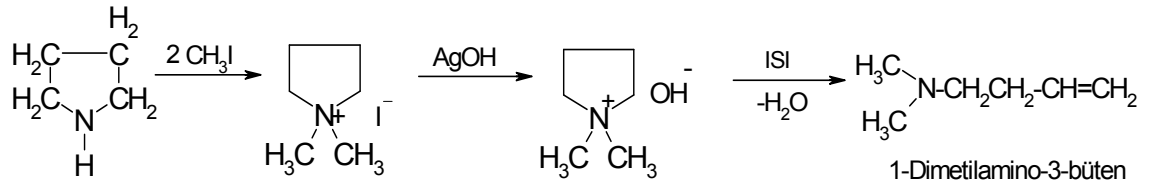


Primer aminlerin enamin formu:

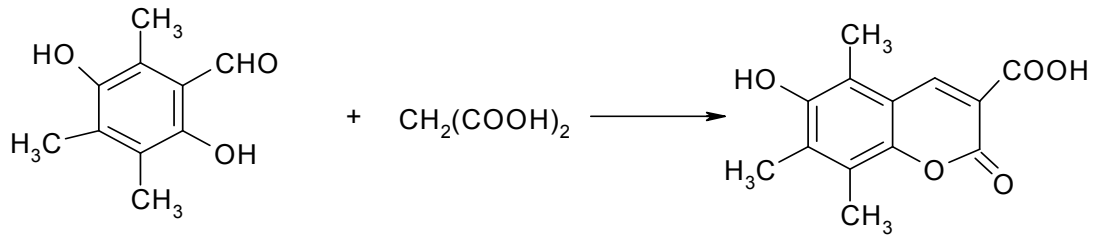




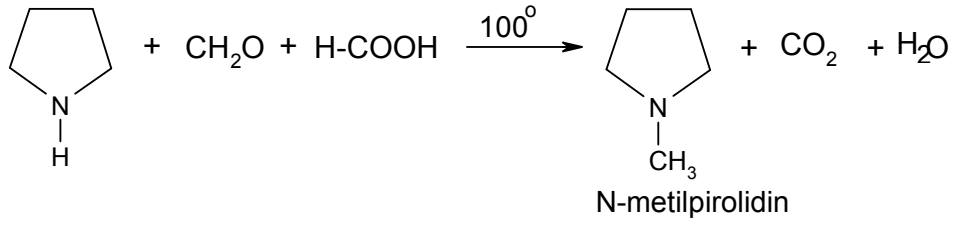
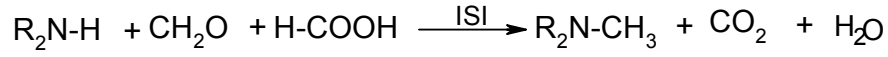
**1.2.4.2. Hofmann Metodu:** Pirolidin 2 mol  $\text{CH}_3\text{I}$  ile kuaterner amonyum tuzu verir. Daha sonra  $\text{AgOH}$  ile baza dönüşür. Kuaterner bazı ısıtılarak 1 mol su kaybeder ve aşağıdaki bileşik oluşur.[12]



**1.2.4.3. Knoevenagel Katalizörü Olarak Kullanıldığı Tepkimeler:** Aşağıdaki tepkime pirolidin katalizöründe olmuştur. Çözücü olarak DMF katalizör olarak pirolidin kullanıldığı, 2,5-dihidroksi-3,4,6-trimetilbenzalhit ve malonik asit tepkimesinden kumarin oluşur.[18]

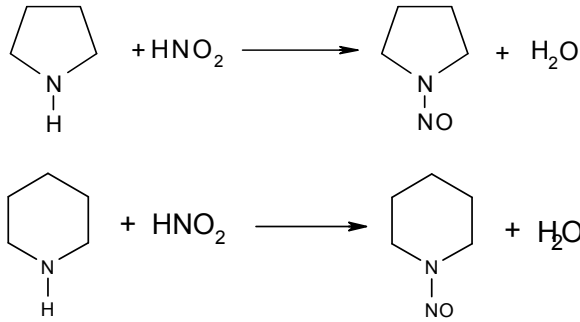


**1.2.4.4. Eschweiler-Klarke Reaksiyonu:** Dialkilmetilaminlerin sentezi için formaldehit + formik asit karışımı kullanılabilir.[16]



#### 1.2.4.5. Diğer Tepkimeleri:

Sekonder aminler nitroz asitle nitrozaminleri (yani N-nitrozo aminleri) verirler.[19]



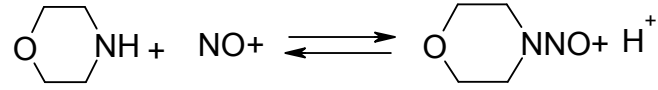
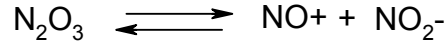
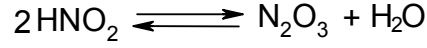
### 1.3. MORFOLİN

#### 1.3.1. Özellikleri[19]

Morfolin renksiz, yağimsı, higroskopik, uçucu ve bazik bir sıvıdır. -5 °C donar, 129 °C de kaynar. pKb' si: 5.6' dır. Morfolin buharı havadan ağırdır. Su ile karışır ve metanol, etanol, eter, aseton gibi birçok organik çözücüde çözünür. Alkali çözeltilerdeki çözünürlüğü sınırlıdır.

Bir amino eter olan morfolin değişik tepkimelere girebilir. Molekülün eter kısmı inerttir. Tepkimelerin çoğu sekonder amin grubunda olur. İnorganik asitlerle ve asidik gazlarla (CO<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>S ve HCN) tuzlarını oluşturur. Organik asitlerle tuz veya amit oluşturur. Morfolinin alkillenmesi alkil halojenürler, dialkil sülfatlar ve trialkil fosfatlarla yapılabilir.

Morfolinin formaldehitte tepkimesinden N-formil–morfolin oluşur. Bu da saf aromatik bieşiklerin ekstraksiyonu için endüstride seçilen bir çözücüdür. Kauçuk endüstrisinde kullanılan kükürtlü sertleştirici ajanlar morfolinin kükürt ve kükürt içeren bileşiklerle tepkimesinden meydana gelir. N-nitrozomorfolin (NMOR) morfolinin sulu nitrit çözeltisiyle ya da sulu morfolinin azot oksit gazlarıyla ( $N_2O_3$ ,  $N_2O_4$ ,  $NO_X$ ) tepkimesinden oluşur.



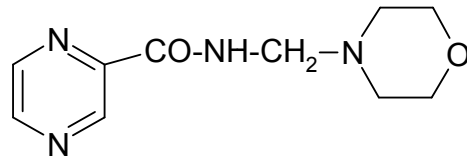
### 1.3.2. Kullanıldığı Yerler [19,20]

Morfolin türevleri kauçuğu ebonitleştirmede kararlı hale getirmede ve özel yüksek hız araba lastiklerinin üretiminde kullanılır.

Morfolin ve suyun buhar basınçlarının benzerliği ve karbonik asidi nötralleştirme etkisi nedeniyle morfolin buhar kazanlarında yaygın bir şekilde korozyon inhibitörü olarak kullanılır. Morfolin buharları asit buharlarıyla kararmalara karşı ( $SO_2$ ,  $H_2S$ ) gümüş ve diğer metalleri korur. Aynı anda birçok metalle sıvı faz etkileşim halinde olduğu için sıvı bazlı glükoliz hidrolik sistemlerinde morfolin etkilidir.

Optik parlaticılar, deterjan formülasyonunda kullanılır. Morfolinli diamino-stilben triazin tip parlaticılar çamaşır deterjanında kullanılır. Bunlar klorlu beyazlatıcıları kararlı hale getirirler.

Morfolin türevleri analjeziklerde, lokal anesteziklerde, antibiyotiklerde, antimitotiklerde ve dışçilikte dış kiri önleyici olarak kullanılır.



N-(Morfolinometil)pirazinkarboksamid  
(Morfazinamid) (tüberkülostatik)

N-sübstitüye-2-heterosiklik morfolin türevleri antidiabetik, osteoporotik, antimigren, antideprazant, antihelmentik etkilere sahiptir.

Birkaç morfolin türevi örneğin morfolinin açillenmiş sülfonamit tuzları bakteri öldürücü olarak kullanılır. Morfolin hidroperiyodür ise bir su dezenfektanıdır.

Morfolin bazı ülkelerde kozmetik ürünlerinde bir yüzey aktif madde ve emülsiyonlaştırıcı olarak % 5 konsantrasyonda kullanılır. Morfolin toplam 38 kozmetik ürününde yer alır. En büyük kullanımı maskaralardadır. Hidroksibenzomorfolin saç boyalarında renklendirici kimyasal madde olarak kullanılır. Saç düzelticiler ve deodorant üretimi için kuaterner morfolin tuzları kullanılır.

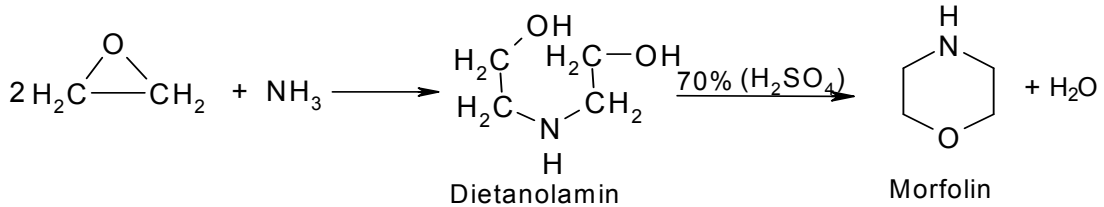
Morfolinin alkil türevleri (N-metilmorfolin, N-etilmorfolin) poliüretan köpüklerinin üretiminde katalizör olarak kullanılır.

Morfolinin yağ asitleriyle oluşturduğu sabunlar kağıt kaplama zemin cilalama v.b.ürünlerde kullanılan üstün karışma özellikli faydalı maddelerdir.

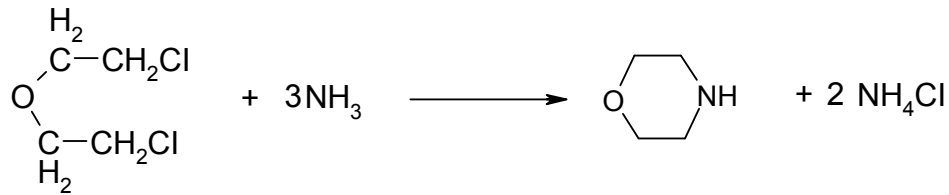
### 1.3.3. Elde Ediliş Yöntemleri

Morfolin aşağıdaki yöntemlerle elde edilir.

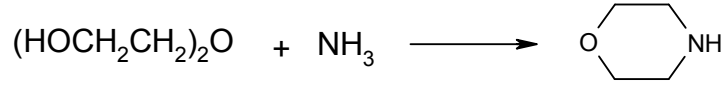
Dietanolaminin bir güçlü asitle ör: oleum, derişik sülfirik asit veya derişik hidroklorik asit dehidrasyonundan elde edilir.[21]



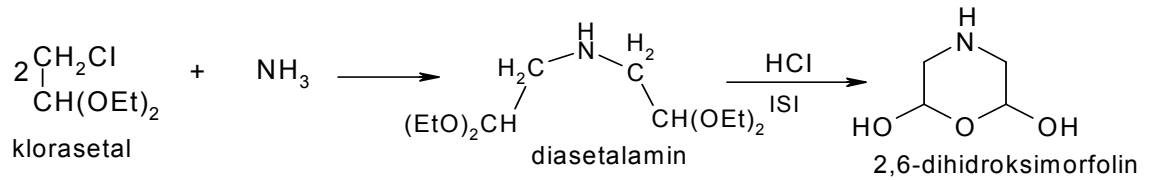
$\beta,\beta'$ -Diklorodietil eter susuz amonyakla uygun bir çözücü içinde kapalı bir kaptta 24 saat boyunca 50 °C de ısıtılması ile de elde edilir.[12]



Dietilen glikol ile hidrojenin indirgeyici aminoliz tepkimesiyle oluşur. Bu tepkime 150-400 °C arasında bir katalizör kullanılarak gerçekleşir. Kullanılan katalizörler bakır, nikel, kobalt, krom, molibden, manganez, platin, palladyum, rodyum ve rutenyumdur.[19]

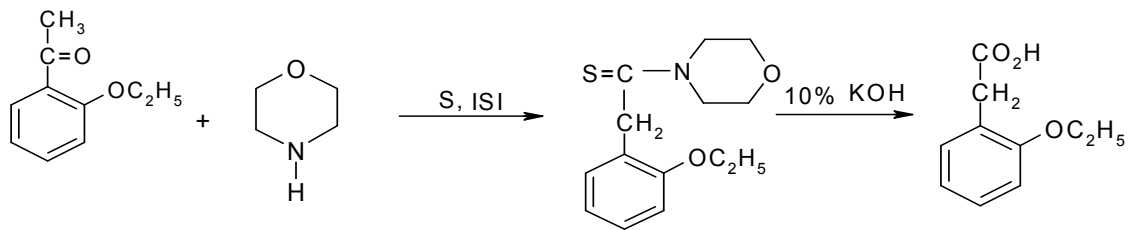


2 mol klorasetal amonyakla diasetalamini oluşturur. O da asitle ısıtılarak 2,6-dihidroksimorfolin oluşur.[21]

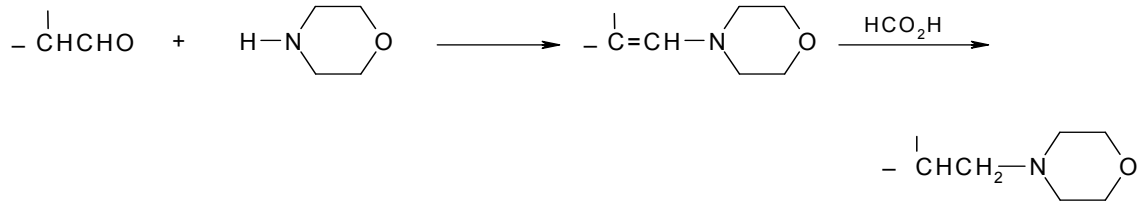


### 1.3.4. Tepkimeleri [13, 22]

**1.3.4.1 Willgerodt Tepkimesi:** Aril-alkil ketonlar, amonyum polisülfür (veya kükürtle) ve bir sekonder aminle ısıtıldığında aynı sayıda karbon atomu içeren amitlere dönüşür. Tepkime karışımının sonradan sulu bir bazla ısıtılmasıyla karışımında bulunan amit hidrolizlenerek asite dönüşür. Aşağıdaki örnekte bir metil keton, kükürt ve morfolinle ısıtılarak tiyoamide dönüşür. Tepkimenin son ürünü arilasetik asittir.

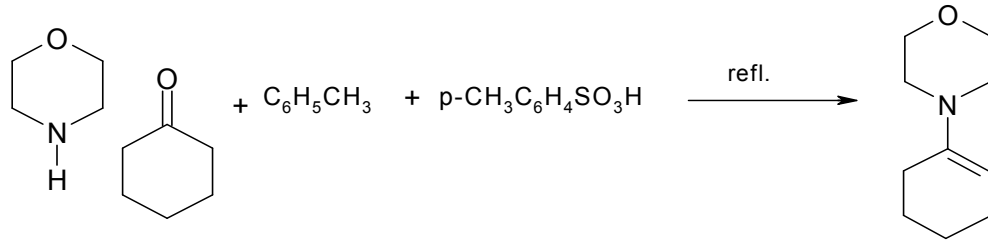


**1.3.4.2. Enamin Tepkimesi:** Morfolin diğer sekonder aminler gibi enamin formunda  $\alpha$ -hidrojene sahip bir aldehitte tepkime verir. Türevleri formik asitle indirgenebilir.

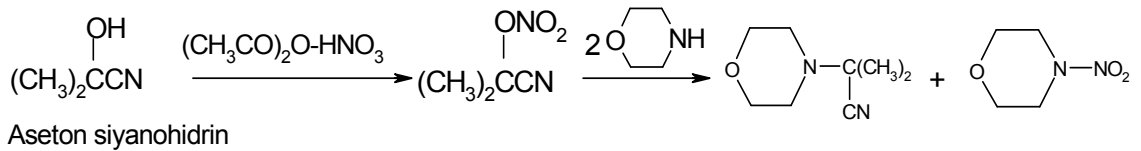


### 1.3.4.3. Diğer tepkimeleri

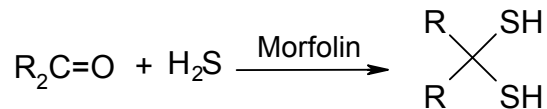
Morfolin, sikloheksanon, toluen ve *p*-toluensülfonik asit karışımıyla 1-morfolinosikloheksen verir.



2 mol morfolin aseton siyanohidrin nitrat ile tepkimeye girerek N-nitromorfolin ve  $\alpha$ -morfolinoisobütironitril oluşturur.

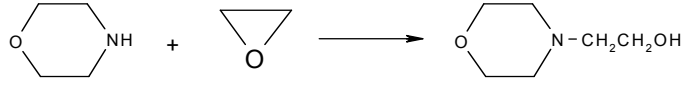


Etanol, DMF veya DMSO içindeki morfolin ve keton çözeltisinden  $\text{H}_2\text{S}$  geçirilerek gem-ditiyol oluşur. Burada önce enamin oluşur. Morfolin enamini DMF içinde  $\text{H}_2\text{S}$  ile ılımlı koşullarda tepkime vererek gem-ditiyolu oluşturur





Morfolin etilen oksit ve propilen oksitle karşılık gelen amin alkollerini verir.

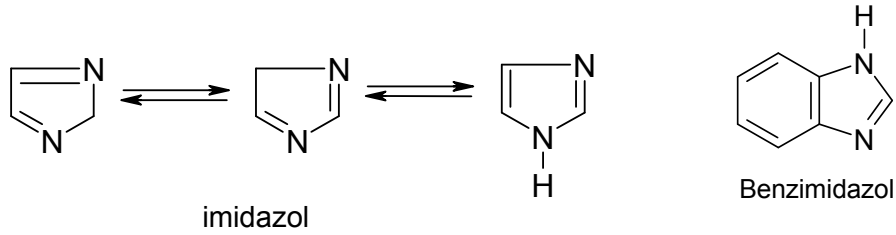


## 1.4. BENZİMİDAZOL

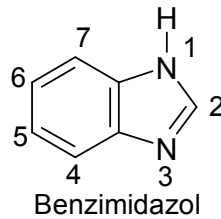
### 1.4.1. Genel Özellikleri [4, 24-28, 58-59]

#### 1.4.1.1. Adlandırma

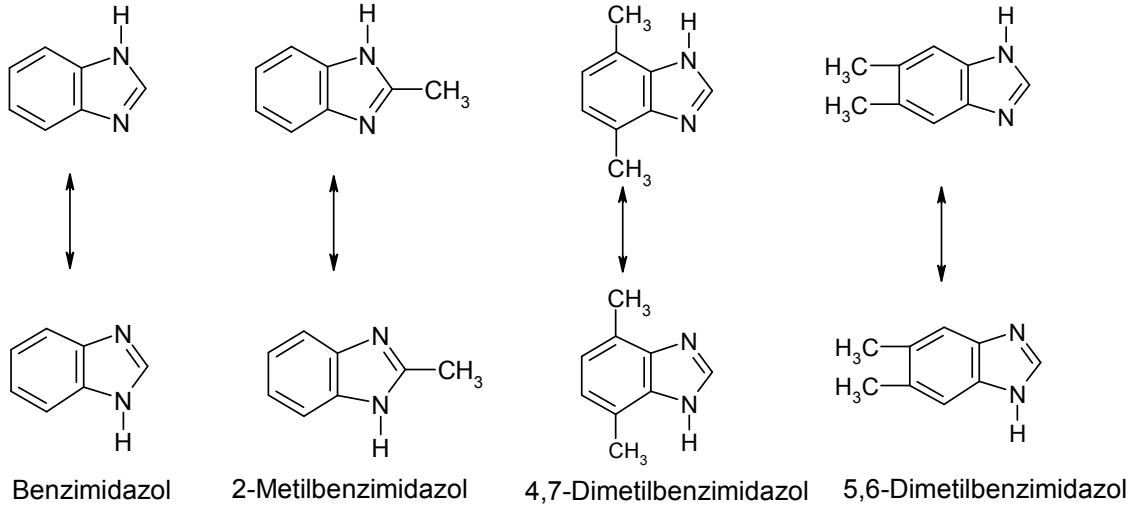
İmidazol halkasına 4,5- konumunda bir benzen halkasının kaynaşmış olduğu halkalı yapı benzimidazol olarak tanımlanır. Halkalı yapı için 1,3-benzodiazol denilse de serinin ana bileşiğinin adı benzimidazoldür.



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



Benzimidazoller bir serbest imino hidrojenine sahip olduklarından aşağıdaki örneklerde görüldüğü gibi tautomeri gösterirler.



#### 1.4.1.2. Erime Noktaları, Kaynama Noktaları, Ayrışma Derecesi

Benzimidazoller, genellikle kristal yapıda, yüksek erime ve kaynama noktasına sahip, polar çözücüler içinde çözünen, apolar çözücülerde çözünürlükleri sınırlı olan katı bileşiklerdir.

Benzimidazoller, bir serbest imino hidrojeni bulunduran tautomerik sistemlerdir. İmino hidrojenindeki süstitüsyon erime ve kaynama noktasının düşmesine neden olur. Çünkü N-süstitüye benzimidazoller asosiyasyon yapamazlar.

Benzimidazoller ile imidazollerin pek çok açıdan benzerliği vardır. Her iki yapıda asidik ve bazik karakterlere sahiptir. Benzimidazoldeki -NH- grubu çok zayıf bazik ve görel olarak güçlü asidik özellik gösterir. Çoğu benzimidazoller sulu asit ve sulu baz çözeltilerinde çözünürler. Benzimidazoller, imidazollere göre suda çok az çözünürler. Fakat bazı örneklerde görüleceği gibi sıcak sudan kristallendirilebilirler.

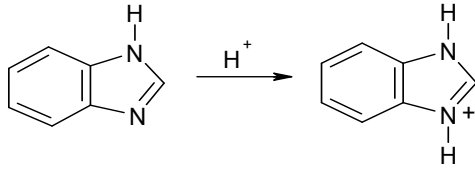
#### 1.4.1.3. Psödoasidik Karakter

Benzimidazollerin, psödoasidik karakteri metallerle tuz oluşturmasıyla ortaya çıkmaktadır. Benzimidazollerin kaynar suda hazırlanan çözeltilerine gümüş nitrat çözeltisi ilave edildiğinde az çözünen gümüş tuzları oluşur. Ayrıca bakır, kobalt, kadmiyum, çinko iyonlarının amonyaklı çözeltileri ile de benzer tuzları oluştururlar. Grignard rektifleri ile tepkime vererek N-magnezyum halojenürleri oluşturmaları benzimidazollerin, asidik yapısını göstermektedir. İmino hidrojeninin süstitüsyonu sonucu oluşan N-süstitüye benzimidazollerde psödoasidik karakter ortadan kalkar.

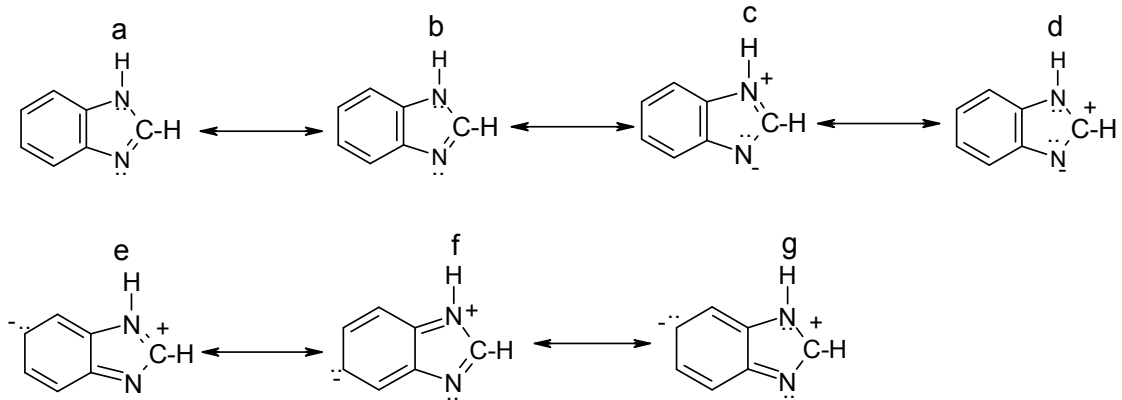
Benzimidazollerin psödoasidik özelliğine etki eden önemli bir etken benzen halkası üzerindeki süstitüye gruplardır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asitliğini arttırmaktadır. Mesela nitrobenzimidazoller yeterince güçlü asitler olup sulu amonyak veya sodyum karbonat içerisinde çözünürler. 2-Metil-4,6 (veya 5,7)-dinitrobenzimidazol kararlı amonyum tuzları oluşturmaktadır. 5-Nitrobenzimidazolün pKa= 10.86 olması asitliğinin yeterince güçlü olduğunu göstermektedir.

#### 1.4.1.4. Baziklik ve Elektronik Yapı

Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazik bileşiklerdir. Bazik özellik tersiyer azottaki bir çift elektrondan ileri gelir ve bu azot proton kabul edebilir. Benzimidazol ( pKa= 5.5 ), imidazole ( pKa= 7.0 ) göre daha zayıf bir bazdır. Bunun sebebi imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondur.



Benzimidazol halkası içerisindeki konjugasyonun olması yapının kararlılığını arttıran bir etkidir. Bu artan kararlılık aynı zamanda bazikliğin imidazollere göre daha düşük olmasına da neden olmaktadır. Benzen halkası üzerindeki süstitüye gruplarda bazik gücü etkilemektedir. Elektron çekici gruplar bazik gücü azaltırken, elektron salıcı gruplar bazik gücü arttırmaktadır.

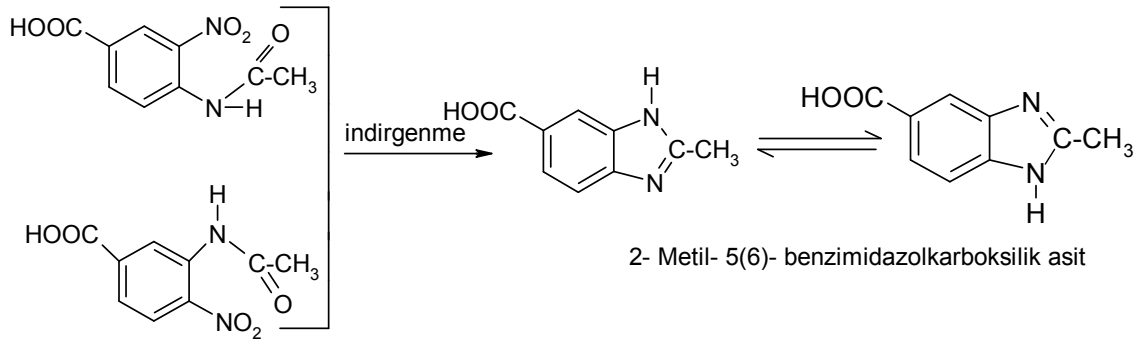


e,f,g yapıları imidazol ve benzen kısımları arasındaki konjugasyonu göstermektedir. Bu yapıları bakılarak imidazol ve benzimidazolün baziklikleri arasındaki fark kolaylıkla anlaşılabilir.

#### 1.4.1.5. Tautomerik Karakter

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 doğrudur. Aynı nedenle 5-nitrobenzimidazol de 5(6)-nitrobenzimidazol şeklinde adlandırılır.

Benzimidazollerdeki imidazol halkasının tautomeri gösterdiği ilk kez Kaiser tarafından bildirilmiştir. 3-Nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asidin ayrı ayrı indirgenmesinden tek bir ürünün 2-metil-5(6)-benzimidazolkarboksilik asidin oluştuğunu gözlemiştir. Aynı gözlem Gallinek tarafından da yapılmıştır.



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

#### 1.4.1.6. Benzimidazollerin Asosiyasyonu

1-Konumunda süstitüye grup bulundurmeyen benzimidazoller yüksek derecede asosiyasyon halde bulunmakta fakat asosiyasyon imino hidrojeni yer değıştirdiğı zaman engellenmektedir. Bu durumda oluşan sonuç asosiyasyonun bir molekülün imino hidrojeni ile bir diğere molekülün tersiyer azotu arasında oluşan hidrojen bağıdır. Bu sebepten 1-süstitüye benzimidazoller imino hidrojeni bulundurmadıkları için daha düşük erime ve kaynama noktasına sahiptirler.

#### 1.4.1.7. Kimyasal Özellikleri

Benzimidazollerin en belirgin özelliklerinden biri kimyasal dayanıklılıklarıdır. Asitler ve bazlarla en etkin şekilde muameleye bile direnç gösterirler. İmidazol halkası yükseltgenmeye karşı çok dirençlidir. Benzimidazol  $KMnO_4$  ile etkileştirildiğinde benzen halkası yükseltgenerek parçalanır ve 4,5-imidazolkarbosiklik asit oluşur.

Benzimidazoldeki imidazol halkası indirgenmeye karşı da çok dirençlidir. Hatta benzen halkası bile indirgenmeye karşı biraz direnç gösterir. Benzimidazoller Ni ve hidrojenle indirgenmezken, 2-metil-2-etil-ve 1,2-dimetilbenzimidazol buzlu asetik asit içinde platin oksit üzerinde hidrojenlendiği zaman karşılık gelen tetrahidro türevlerine dönüşür. 2-Fenilbenzimidazol bu koşullarda 2-sikloheksil-4,5,6,7-tetrahidrobenzimidazol verir. Benzimidazolün kimyasal etkinliği, azotların tuz oluşumu, açillenme ve alkillenme tepkimeleri ile benzen halkasının elektrofilik süstitüsyon tepkimesinden oluşmaktadır.

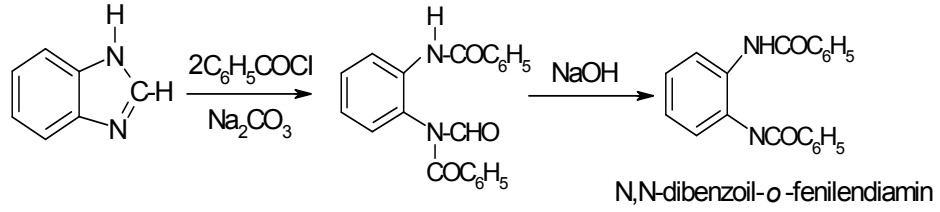
#### 1.4.1.8. İmino Hidrojen Atomunun Süstitüsyonu

1-Konumundaki alkilasyon metil sülfat ve alkil iyodür ile oldukça hızlı olmaktadır. Metil sülfat ile 5(6)-brombenzimidazol ve 5(6)-nitrobenzimidazolün metilasyonu ile ilgili bir çalışma, benzen halkasındaki elektron çekici süstitüentlerin varlığından dolayı 1,6-izomerlerini oluşumunun kolaylaştığını göstermiştir.

Alkilleyici ayıraçların aşırısında benzimidazolün kuaterner tuzlarının oluşumu görülmektedir. Buna göre metanol çözeltisi içinde benzimidazol etil iyodür ile ısıtıldığında ( 150-160 °C ) erime noktası 225-227 °C olan 1,3-dietilbenzimidazolium iyodür oluşur.

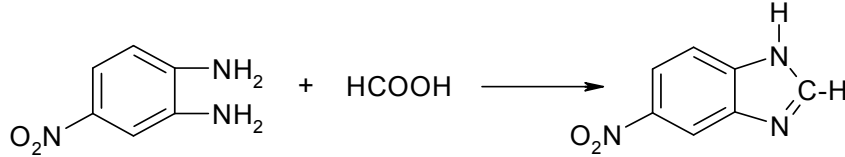
1-Süstitüyebenzimidazoller çoğunlukla asosiye moleküllerin oluşumunun yetersiz olması sonucu düşük erime noktasına sahiptir.

$Na_2CO_3$ ' in varlığında benzoil klorür ile benzimidazolün etkileştirilmesiyle N-formil-N,N-dibenzoil-1,2-diaminobenzen oluşur. Oluşan bileşiğin NaOH ile etkileştirilmesiyle 1,2-dibenzoilaminobenzen bileşiği ele geçer.



#### 1.4.1.8. Benzen Halkasında Süstitüsyon:

Benzimidazolün derişik nitrik ve sülfirik asitler ile nitrolanması 5(6)-nitrobenzimidazolü verir. Van der Want, formik asit ve 4-nitro-*o*-fenilendiaminden aynı nitrobenzimidazolü elde ederek nitro grubunun konumunu belirtmiştir.

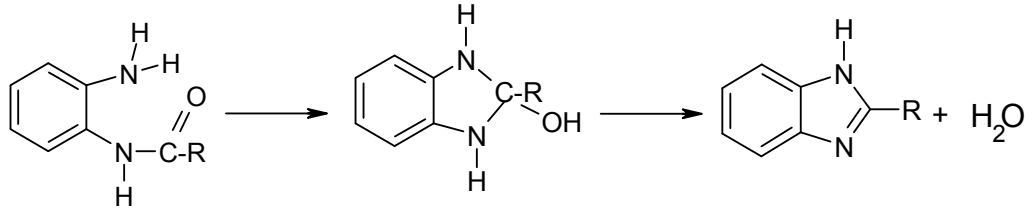


Buzlu asetik asit içinde 1 mol brom ile 2-metilbenzimidazolün etkileştirilmesiyle 4(7)-brom-2-metilbenzimidazol oluşmaktadır.

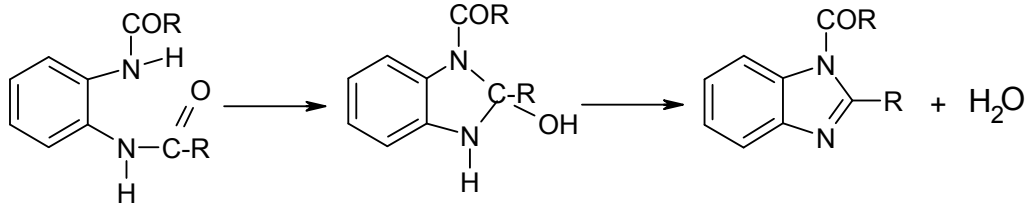
#### 1.4.2. Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

##### 1.4.2.1. *o*-Fenilendiaminlerin açil türevlerinden veya *o*-nitroanilinlerin açil türevlerinden

*o*-Fenilendiaminin monoaçil türevlerinin tek başına ısıtılmasıyla karşılık gelen benzimidazoller elde edilir.[24] Monoaçil türevleri kolayca elde edildiğinden bu benzimidazollerin hazırlanması için uygun bir yöntemdir. Bu yöntemde yükseltgenmeyi önlemek için azot atmosferinde diaminin monoaçiltürevi ısıtılır ve iyi verimle ürün elde edilir.[29] *o*-Fenilendiaminlerin diaçil türevleri de benzimidazollere çevrilir. Ancak yüksek sıcaklıklar gerekir. Yüksek sıcaklıklar ise yan ürünlerin oluşmasına ve verimin düşmesine sebep olur.[24]



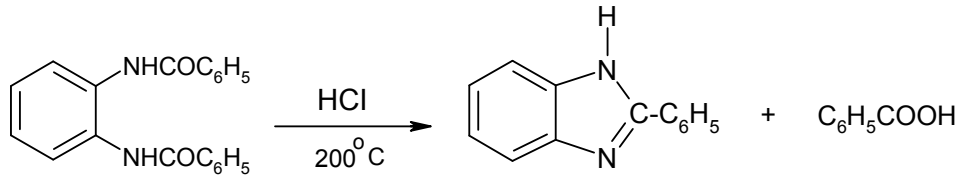
Monoail -o-fenilendiamin



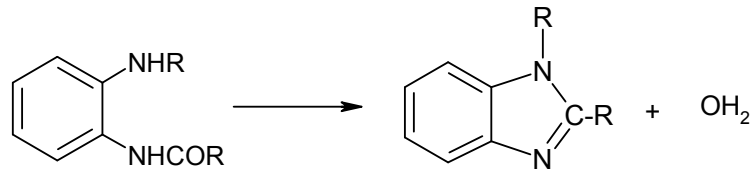
Diail -o - fenilendiamin

İlk adım olarak bir karbonil grubuna bir N-H grubu nükleofil olarak katılır ve halkalı bir bileşik oluşur. Bu bileşikten bir su molekülünün ayrılmasıyla benzimidazol meydana gelir.

*o*-Fenilendiaminin dibenzoil türevi kapalı bir tüpte hidroklorik asit ile ısıtılırsa 2-fenilbenzimidazole çevrilir.[24]



*o*-Fenilendiaminlerin monoalifatik açil türevleri genellikle seyreltik hidroklorik asit içinde geri soğutucu altında kaynatıldığında karşılık gelen benzimidazollere çevrilir.[24]

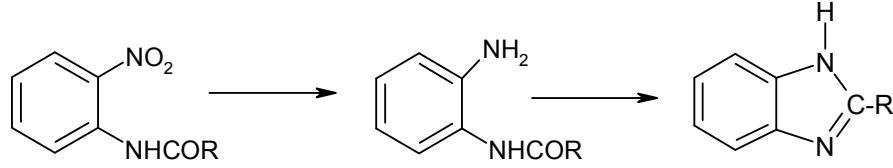


R= H, alkil, aril

R = alkil

*o*-Diamino bileşiklerinin kolayca elde edilemediği durumlarda, karşılık gelen 1-amino-2-nitro bileşiklerinin açil türevleri kullanılabilir. Bu türevler kalay ve çinko gibi metaller ve hidroklorik asit gibi asitlerle indirgenerek karşılık gelen benzimidazoller

elde edilir.[24] Nitro bileşiği Pt ve Pd varlığında hidrojenlendiği zaman amin ara ürünü izole edilebilir.



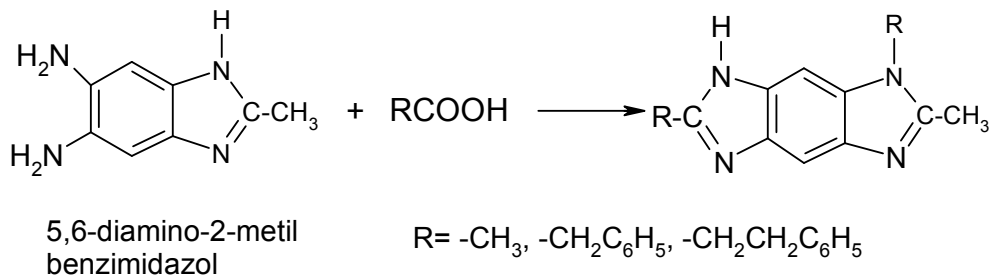
Amino türevi seyreltik HCl ile ya da tek başına geri soğutucu altında kaynatıldığında karşılık gelen benzimidazollere çevrilir.[56]

#### 1.4.2.2. *o*-Fenilendiaminler ve mono veya dibazik asitlerden

Bu yöntem sadece alifatik asitler için geçerlidir. Molekül ağırlığı arttıkça verim düşer. Diaminin aşırısı ile asit basit olarak ısıtılır.[30]

Fenilasetik asit, difenilasetik asit ve  $\alpha$ -hidroksi asitlerle *o*-fenilendiamin ısıtıldığı zaman karşılık gelen benzimidazollere dönüşür.[31] Bu yönteme Philips modifikasyonu denir.

Philips modifikasyonu 5,6-diamino-2-metilbenzimidazol'e uygulanmıştır. Bileşik 180 °C'de ve bir saat süre ile kapalı bir tüp içinde % 15' lik HCl içinde bir eşdeğer gram monokarboksilik asit ile ısıtıldığında karşılık gelen 1,2,4,5-diimidazolobenzenler oluşmaktadır.[56]



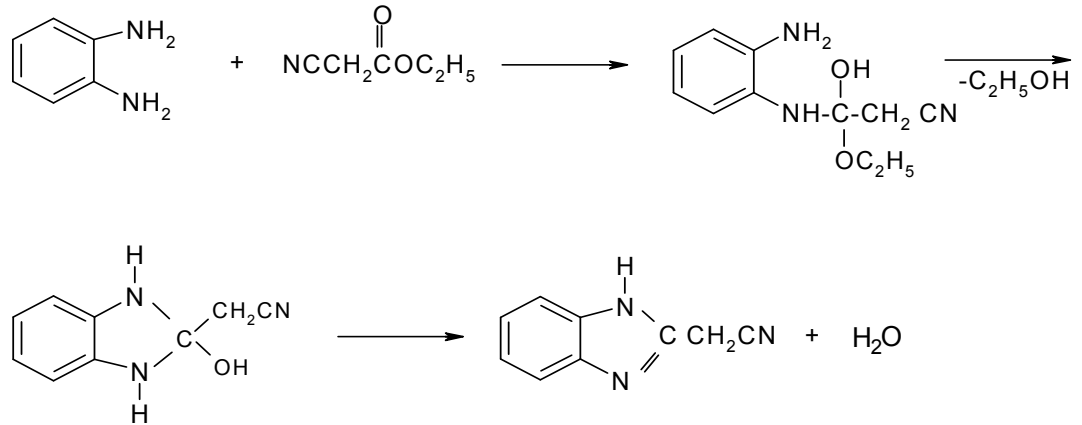


### 1.4.2.3. *o*-Fenilendiaminler ve asit türevlerinden

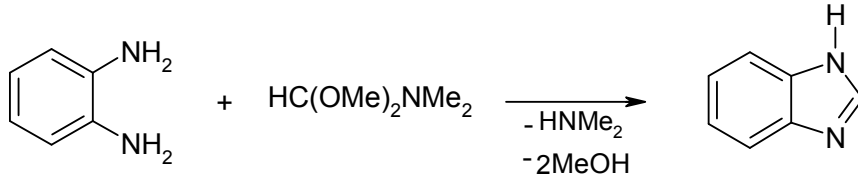
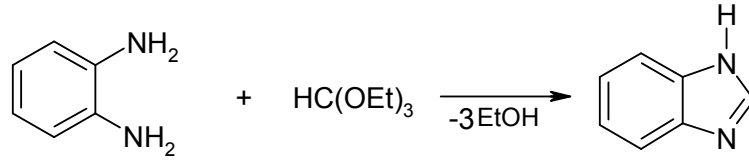
Asit türevi bir anhidrit, açıl klorür, amit, amidin veya nitril olabilir. Tepkimeler aminoliz reaksiyonları gibi düşünülebilir. Tepkimede diamin grubu aminolizleyici ve asit türevi de karbonil bileşiği gibi davranır.

İlk adım bir karbonil grubuna bir N-H grubunun katılımı gerçekleşir ve halka kapanması olur. *o*-Fenilendiaminler asetik anhidrit ile geri soğutucu altında kaynatıldığında 2-metilbenzimidazole dönüşürler. Benzer tepkimeler açıl halojenürler için de geçerlidir.[56]

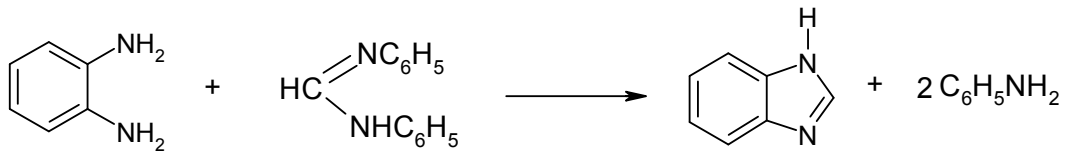
Esterler ve aminler bu tepkimeler içinde çok kapsamlı kullanılmamışlardır. Bununla beraber bazı tepkimeler diğer asit türevleri veya serbest asitler ile başarısız olduğu zaman bir ester veya bir amit kullanılarak benzimidazol sentezlenebilir. Örneğin *o*-fenilendiamin etil siyanoasetat veya siyanoasetamit ile ısıtıldığında zaman 2-siyanometilbenzimidazol oluşmaktadır.[24]



Benzimidazoller, ortoformik asit esterleri ve N,N-dimetilformamit dimetilasetalin *o*-fenilendiamin ile etkileştirilmesi ile de sentezlenebilir.[32]

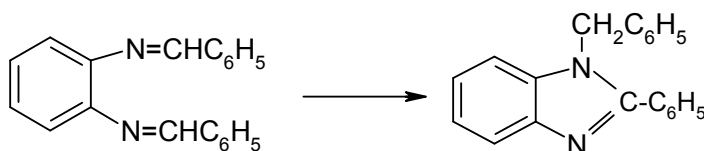
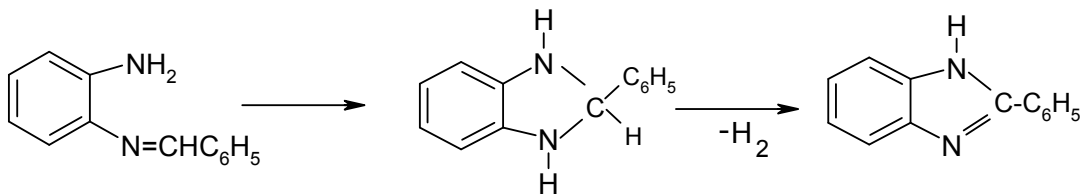


*o*-Fenilendiaminler amidinler veya nitriller ile de etkileşerek benzimidazolleri oluşturur.[24]Bu tepkimede, -C=N- bağı karbonil grubunun yerini alır.

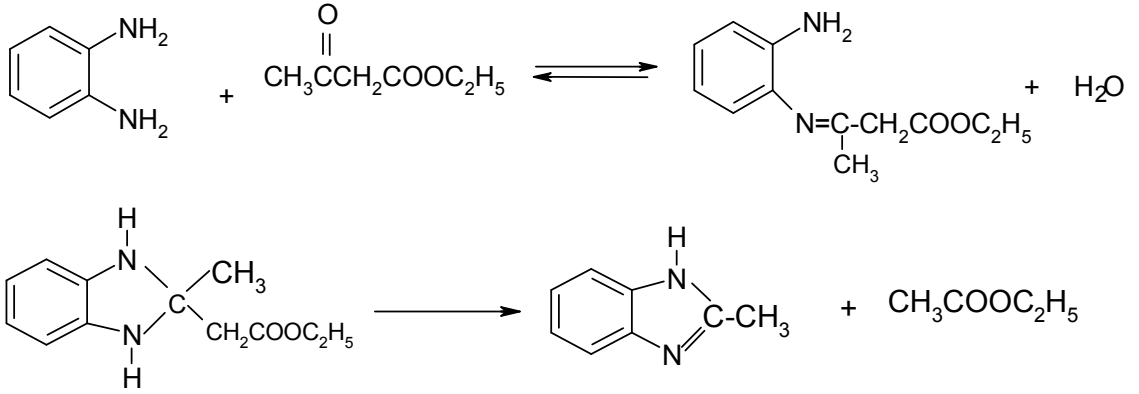


#### 1.4.2.4. *o*-Fenilendiaminler ve aldehitlerden

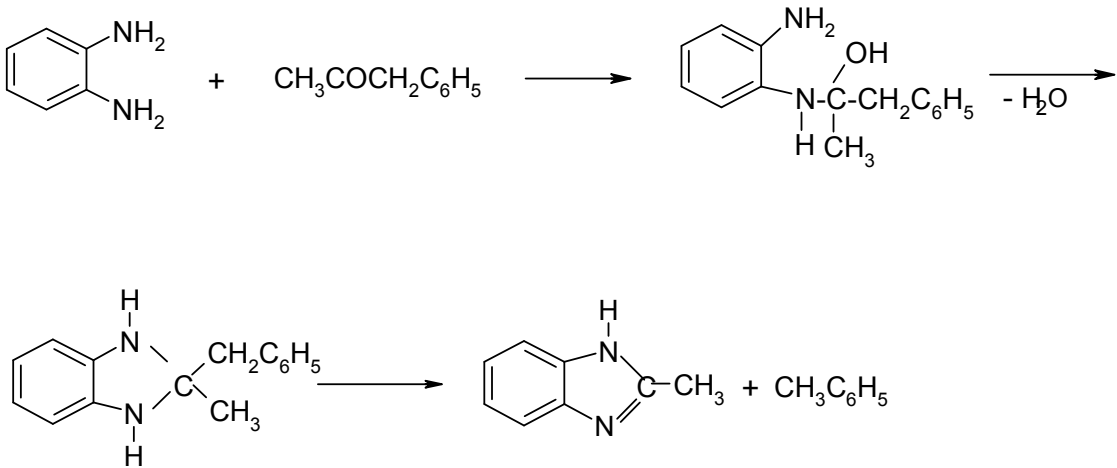
Benzaldehit ve *o*-fenilendiaminin tepkimesi birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Tepkime, kullanılan aldehit miktarına bağlı olarak 1-benzil-2-fenilbenzimidazol veya 2-fenilbenzimidazolün oluşumu şeklinde sonuçlanır. Schiff bazları bu tepkimelerin ara ürünleridir ve benzal-*o*-fenildiamin ve dibenzal türevlerinin ısıtılarak karşılık gelen benzimidazollere dönüştüğü ispat edilmiştir.[56]



Bazı ketonlar, aldehitlere benzer şekilde *o*-fenilendiaminle etkileştirildiğinde süstitübenzimidazoller verseler de aldehitler kadar çalışılmamışlardır. Örneğin; *o*-fenilendiamin etil asetoasetat ile ısıtıldığı zaman 2-metilbenzimidazol meydana gelmektedir.[24]



2-Metilbenzimidazol alkol çözeltisi içinde *o*-fenilendiamin ile etil  $\alpha$ -klorasetatın ısıtılmasıyla hazırlanabildiği [33] gibi *o*-fenilendiaminin metil benzil ketonla azot atmosferinde 200-250 °C’de ısıtılmasıyla da hazırlanabilmektedir. [34]



*o*-Fenilendiaminler ile aldehitlerin etkileştirilmesinin gelişmiş bir şekli olan Weidenhagen metodu ise *o*-fenilendiamin veya bir süstitü *o*-fenilendiaminin bir aldehit ile bakır(II) asetat varlığında su, sulu alkol veya alkol çözeltisinde ısıtılmasına dayanmaktadır. Bu yöntem için alifatik, aromatik ve heterosiklik aldehitler

kullanılabilir.[35] Bu yöntem, *o*-diaminler ile aldehitlerden benzimidazol hazırlanması için belirtilen yöntemlerden daha iyidir.

Bu sentez yönteminde, tepkime karışımı genel olarak 75-100 °C'de ısıtılır. Eşdeğer miktarda bakır (II) asetat kullanılır. Tepkime başladıktan kısa bir süre sonra imidazol bakır(I) tuzu çöker. Mavi rengin kaybolmasından sonra bakır (I) tuzu süzülerek süspansiyon halinde ise sıcak su veya sulu alkol içinde hidrojen sülfür ile etkileştirilerek uzaklaştırılır. Benzimidazol hidroklorür tuzu şeklinde çözelti içinde tutulduğu ve çözünmez bakır sülfürden kolayca ayrılabilirdiği için bu son yöntem özellikle faydalı görünmektedir. Bakır(II) asetat bu tepkimede bir yükseltgen gibi davranarak bakır (I) 'e indirgenir.

### 1.4.3. Benzimidazollerin Fizyolojik Özellikleri

Benzimidazol ve türevleri bakteri ve maya gelişimini engellemektedir. Benzimidazol ve türevleri antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antihistaminik, antialerjik, antihelmintik, antineoplastik, lokal analjezik, antinematodal, antipiretik, vazodilatatör, spazmolitik ve hipnotik gibi çeşitli özelliklere sahip bileşiklerdir.[36-41]

Bazı benzimidazollerin virüs oluşumunu engellediği rapor edilmiştir. Fakat adenin ve guanin ilavesi ile inhibitör etkisi tersine döner.

İmidazol çekirdeğinin metalik iyonların bir kısmı ile kolayca koordine olduğu bilinmektedir ve bu özellik B<sub>12</sub> vitamini ve hemoglobinde önemli rol oynar.[42]

Alkilsüstitüyebenzimidazoller grip hastalığına sebep olan Lee bakterisinin çoğalmasını engeller.[43,44] Bu amaçla 2-izopropil-5-metil-2-n-bütül-5-metil, 2-etil-5-metil ve 2,4,5,6,7-pentametilbenzimidazoller oldukça etkin bileşiklerdir.

2-Aminobenzimidazoller ve metilsüstitüye türevlerinin kalbin çalışma düzenini bozduğu tespit edilmiştir. Aynı deney koşullarında 2-amino-5-klor benzimidazol ve 2 amin-1-fenilbenzimidazol ise etkisizdir. Etkin bileşiklerdeki benzen halkasında metil süstitüsyonunun artışı ile birlikte bileşiğin etkinliği de artmaktadır.[56]

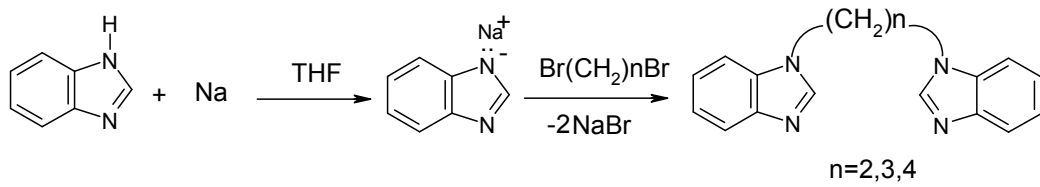
2-Alkilaminometil-ve 2-dialkilaminometil benzimidazoller lokal anestezi ve aynı zamanda analjezik etkiye sahiptirler.[24] Böyle bileşiklerin benzer aktiviteleri mevcut alkil gruplarının büyüklüğü ve doğasıyla ilgilidir. N-metil-9,10-fenantrobenzimidazol morfin benzeri özellikler gösterdiği rapor edilmiştir.

Mebandozol; [metil-(5-benzoil-1-H-benzimidazol-2-il)karbamat] ve flubenzimidazol; [metil-[-5-(4-florbenzoil)-1-H-benzimidazol-2-il)karbamat] benzimidazol türevleri olup antihelmintik aktiviteye sahiptirler.[56]

#### 1.4.4. Bisbenzimidazol ve Türevlerinin Sentezi

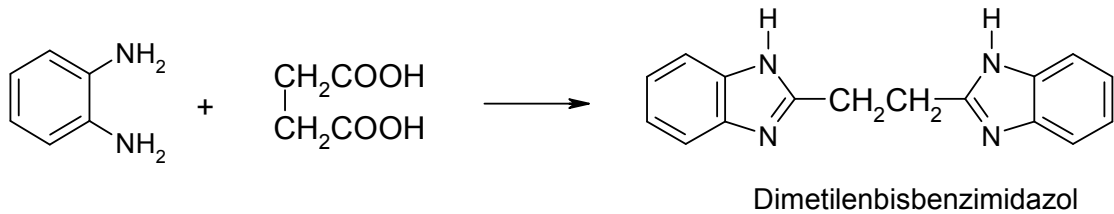
##### 1.4.4.1. Benzimidazolden çıkararak:

Benzimidazol veya 5-Süstitüyebenzimidazolün kuru THF varlığında metalik Na ile etkileştirilmesinden bileşiğin Na tuzu oluşur. Oluşan benzimidazol veya 5-süstitüyebenzimidazolün Na tuzunun dibromalkanlar ile tepkimesinden bisbenzimidazoller oluşur. [45]



##### 1.4.4.2. *o*-Fenilendiaminler ve dibazik asitlerden (Philips Metodu)

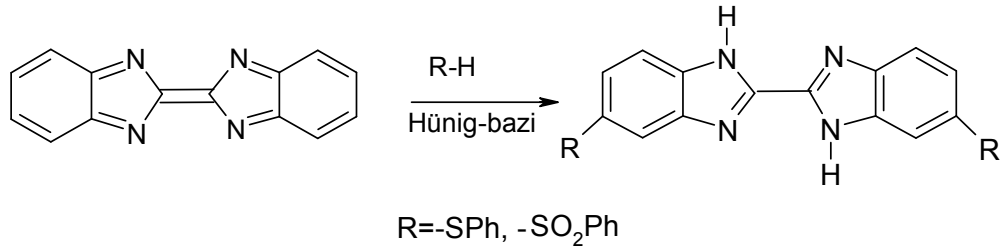
Philips metodu olarak tanımlanan bu yöntemle; 4N hidroklorik asit içinde dibazik asit ve *o*-fenilendiaminin geri soğutucu altında kaynatılması ile karşılık gelen bisbenzimidazoller sentezlenmektedir.[31]



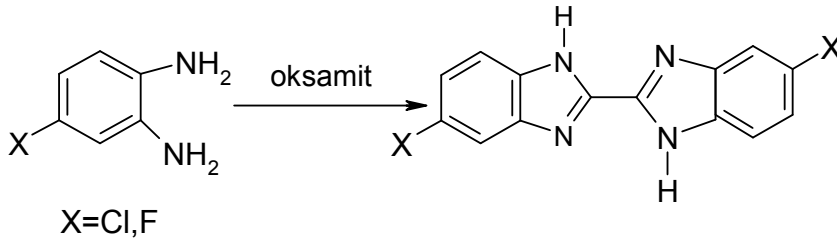
#### 1.4.4.3. 2,2'-Bisbenzimidazol sistemlerinin sentezi:

##### a) Bis (2H-benzimidazol-2-iliden)'den çıkararak:

Bis(2H-benzimidazol-2-iliden)'in tiyofenol veya sodyum benzen sülfonat ile geri soğutucu altında ısıtılmasından 2,2'-bisbenzimidazoller sentezlenmektedir.[46]



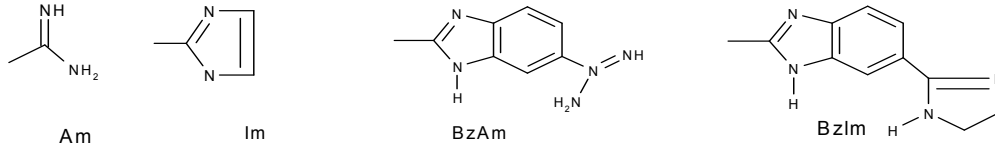
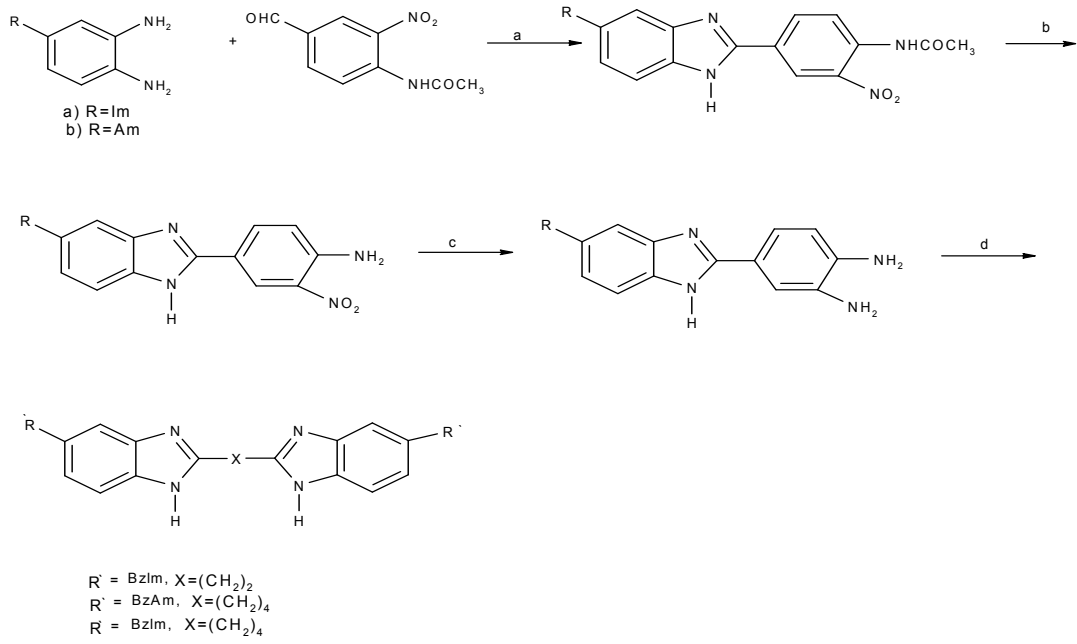
##### b) 4-Halo-*o*-fenilendiaminden çıkılarak:



4-Halo-*o*-fenilendiaminin oksamit ile geri soğutucu altında ısıtılmasıyla bir çeşit aminoliz tepkimesiyle halka kapanarak 2,2'-bisbenzimidazoller oluşur.[46]

##### c) 4-İmidazolin-*o*-fenilendiamin veya 4-amidin-*o*-fenilendiaminden çıkılarak;

Uygun diaminin (a veya b) 4 N HCl içinde iyi karıştırılmış çözeltisine diasit ilave edilerek geri soğutucu altında ısıtılmasıyla da bisbenzimidazoller sentezlenmektedir. [47]



(a) 1,4-Benzokinon, EtOH, 1s1, 4.5 h; (b) 2 N HCl, 1s1, 2 h; (c) H<sub>2</sub>, 10 % Pd/C, MeOH, su, 1h; (d) HOOC(X)COOH, 4 N HCl, 1s1, 1 hafta[47]

## 1.5. ÇALIŞMANIN AMACI

Benzimidazol türevlerinin en önemli özellikleri arasında, kimyasal kararlılıkları ve fizyolojik aktiviteleri yer almaktadır.[38] Örneğin günümüzde en çok kullanılan ve en çok satan anti-ülser ilacı 1979 yılında sentezlenmiş olan 5-metoksibenzimidazol bileşiğidir.[48] Benzimidazoller üzerine çok çalışma yapılmış olmasına rağmen bisbenzimidazoller ile ilgili çalışmalar sınırlı kalmıştır. Ancak bisbenzimidazol türevlerinin antitümör etkilere sahip olduğu anlaşıldıktan sonra, bu alandaki çalışmalar

yoğunlaşarak artmaya başlamıştır.[49] Son zamanlarda grubumuzda yapılan bazı çalışmalarda bisbenzimidazol türevlerinin antibakteriyel[50] ve antifungal[51] aktiviteye sahip oldukları da tespit edilmiştir.

Son yıllarda bisbenzimidazoller ile ilgili çalışmalar hem ligant olarak hem de fizyolojik özelliklerinden dolayı ivme kazanmıştır. Bisbenzimidazollerin DNA'yı alkilleyerek sitotoksik etki göstermelerinin tespit edilmesi bu konudaki çalışmalarını daha da önemli kılmıştır.[52]

Bu çalışmada ise heterosiklik süstitüent (morfolin, piperidin ve pirolidin) taşıyan bisbenzimidazol bileşiklerinin sentez edilmesi ve özelliklerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.



## 2. DENEYSEL BÖLÜM:

### 2.1. Genel Bilgiler

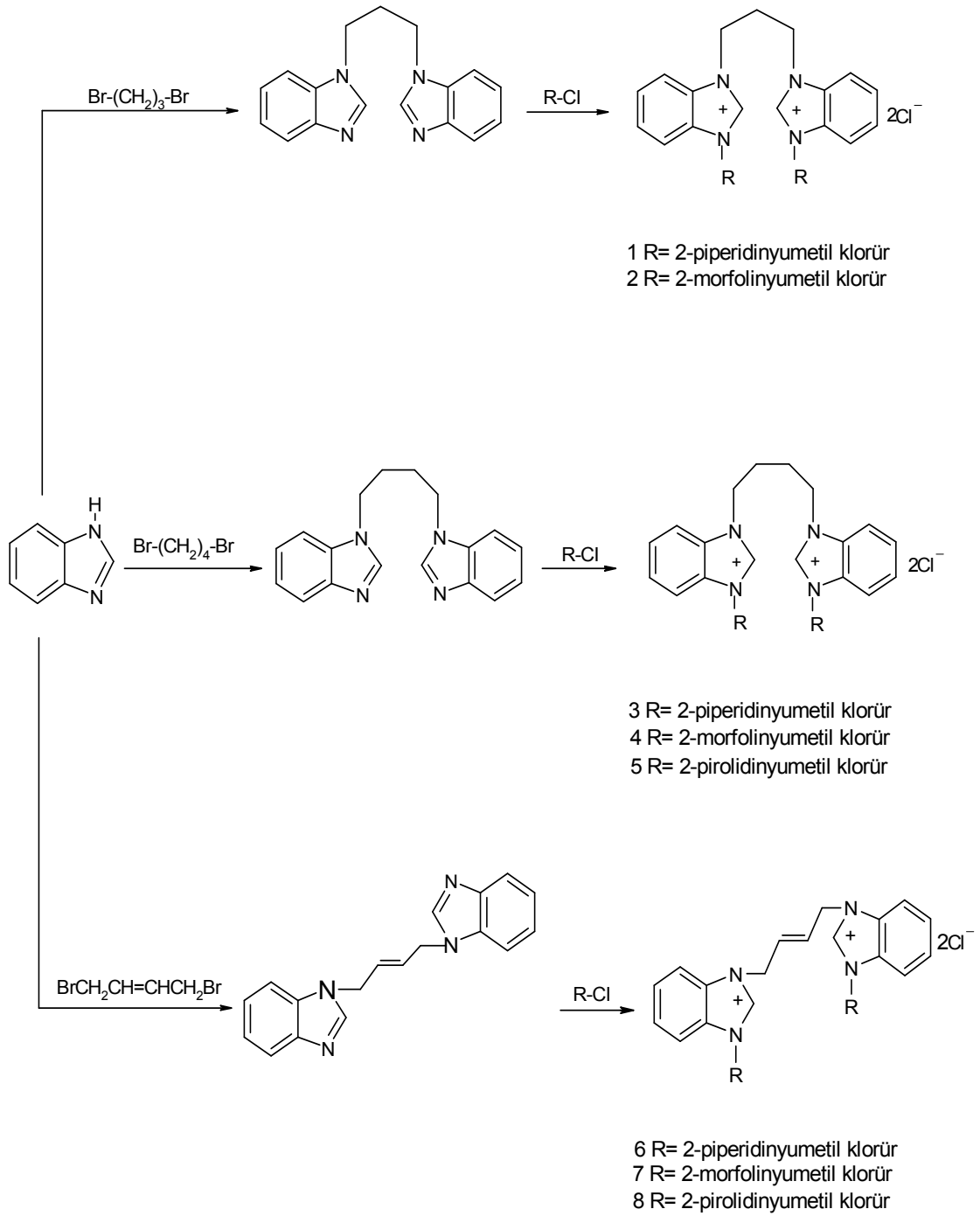
Bisbenzimidazollerin sentezinde benzimidazolün 1-konumundaki hidrojen metalik sodyum ile alınarak alkil dihalojenür ile etkileştirildiğinden çalışmanın bu kısmı inert atmosferde gerçekleştirilmiştir. Bu amaçla kullanılan cam kaplar, deneye başlamadan önce vakum altında ısıtılarak içerisindeki nem ve oksijen uzaklaştırıldıktan sonra kuru argon gazı ile doldurulmuştur. Çözücü ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemlere göre saflaştırılmış ve kurutulmuştur.[53]

Bileşiklerin  $^1\text{H-NMR}$  ve  $^{13}\text{C-}\{^1\text{H}\}$ - NMR spektrumları Bruker 300 MHz sıvı NMR spektrometresinde alınmıştır. Çözücü olarak; döterokloroform ( $\text{CDCl}_3$ ), döteryumoksit ( $\text{D}_2\text{O}$ ) ve DMSO- $\text{d}_6$  kullanılmıştır. Element analizleri LECO 932 CHNS cihazından alınmıştır. Örneklerin FT-IR spektrumları, Perkin Elmer spektrometresinde alınmıştır. Bileşiklerin “Erime Noktaları”, Elektrotermal 9200 Elektrikli Erime Noktası cihazında alınmış ve düzeltilmemiştir.

Bu çalışmada gerekli olan başlangıç maddelerinin bir kısmı literatür yöntemlerine göre laboratuvarında sentezlenmiştir. Benzimidazol[54], 1,1'-propilendi-benzimidazol, 1,1'-bütilendibenzimidazol[55], *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol, 1,1'-Bütilendi-(5-metilbenzimidazol), *E*-1,1'-(2-bütenilen)di-(5-metilbenzimidazol)[56] bileşikleri literatür yöntemlerine göre sentez edildikten sonra saflıkları NMR tekniğiyle kontrol edildikten sonra kullanılmıştır.

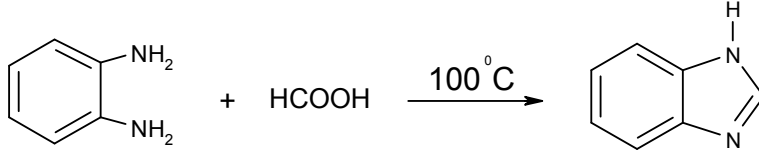
Çalışmada kullanılmak üzere sentez edilen bileşiklere ait bütün veriler deneysel bölümde, araştırma konusunu oluşturan bileşiklere ilişkin veriler ise “Sonuç ve Tartışma” bölümünde verilmiştir.

## 2.2. Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi



Şema 2.1: Sentez edilen bisbenzimidazol türevlerinin şematik gösterimi

### 2.3. Benzimidazol Sentezi:



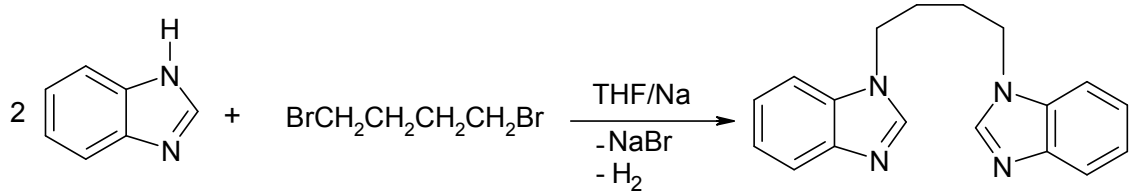
*o*-Fenilendiamin ( 27 g ; 0.25 mol ) 250 mL'lik balona konuldu. Üzerine % 90'luk formik asit ( 16 mL ; 0.34 mol ) eklendi. 100 C'de ( su banyosunda ) 2 saat tutuldu. Karışım soğutulduktan sonra % 10'luk NaOH çözeltisi ile nötralleştirildi. Ham benzimidazol 25 mL soğuk su ile yıkanarak 400 mL kaynar su içinde çözüldü ve üzerine 2 g aktif kömür eklenerek 15 dakika ısıtılarak karıştırıldı. Aktif kömür tromptan süzüldü ve süzütüden benzimidazol kristallendirildi. Ayrılan kristaller süzülerek alındı ve 25 mL soğuk su ile yıkanarak kurutuldu.[54]

Verim : 25 g

% 88

E.N. : 171-172 °C

### 2.4. 1,1'-Bütildibenzimidazol Sentezi:



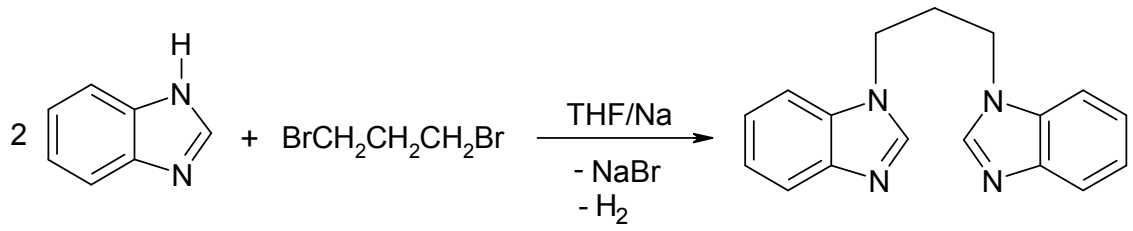
100 mL'lik tepkime kabına inert atmosferde benzimidazol ( 5 g ; 42.37 mmol ) ve 25 mL kuru THF konarak çözünmesi sağlandı. Ardından 2 g metalik Na eklendi ve inert atmosferde 5-6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu arada gaz ( H<sub>2</sub> ) çıkışı gözlemlendi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra, fazla Na metali tepkime ortamından uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına 1,4-dibrombütan ( 2.50 mL ; 21.18 mmol ) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1.5-2 saat karıştırıldı. Bu arada NaBr'ün ayrıldığı görüldü. Ortamdan bütün uçucular vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Karışım üzerine su ilave edilerek NaBr'ün çözünmesi sağlandı. Karışım CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. CHCl<sub>3</sub> ekstraktı vakumda uzaklaştırıldı ve kalan yağimsı ham ürün toluen / hekzan ( 2:1 ) karışımında kristallendirildi.[55] <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ); δ 1.83 ( m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, 4H ), 4.08 ( d, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, 4H ), 7.19 ( s, CH, 2H ), 7.19-7.78 ( m, Ar-H, 8H )

Verim : 5 g

% 82

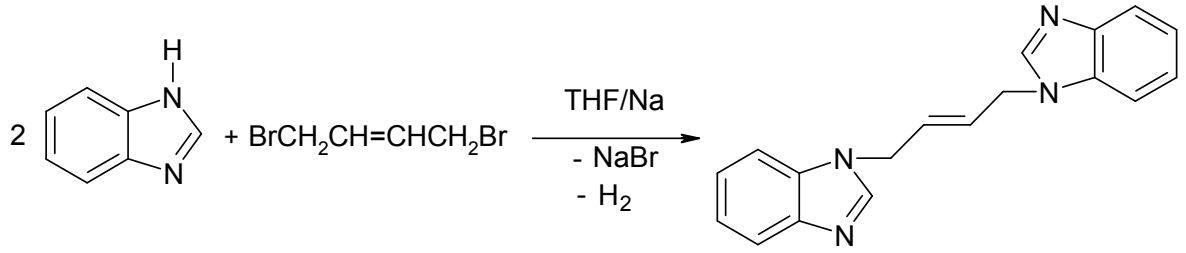
E.N. : 173-175 °C

## 2.5. 1,1'-Propilendibenzimidazol Sentezi:



100 mL'lik tepkime kabına inert atmosferde benzimidazol ( 5 g ; 42.37 mmol ) ve 25 mL kuru THF konarak çözünmesi sağlandı. Ardından 2 g metalik Na eklendi ve inert atmosferde 5-6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu arada gaz ( H<sub>2</sub> ) çıkışı gözlemlendi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra, fazla Na metali tepkime ortamından uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına 1,3-dibromopropan ( 2,80 mL ; 21.18 mmol ) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1.5-2 saat karıştırıldı. Bu arada NaBr'ün ayrıldığı görüldü. Ortamdan bütün uçucular vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Karışım üzerine su ilave edilerek NaBr'ün çözünmesi sağlandı. Karışım CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. CHCl<sub>3</sub> ekstraktı vakumda uzaklaştırıldı ve kalan yağimsı ham ürün toluen / hekzan ( 2:1 ) karışımında kristallendirildi. [55] <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ); δ 2.42 ( m, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, 2H ), 4.07 ( t, NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>N, 4H ), 7.18 ( s, CH, 2H ), 7.15-7.76 ( m, Ar-H, 8H )  
Verim : 4.32 g                      % 74                      E.N. : 132-133 °C

## 2.6. *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol Sentezi:



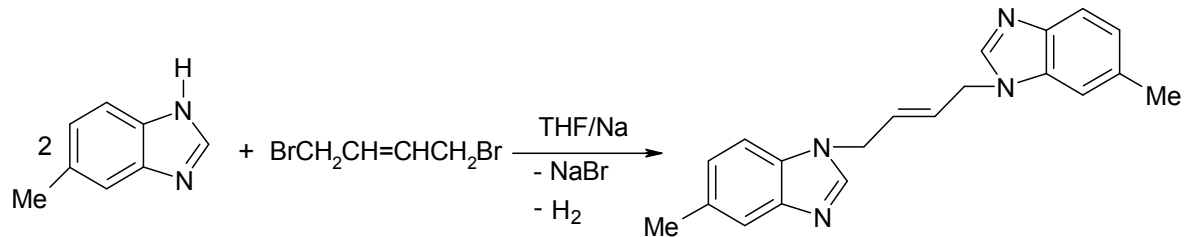
100 mL'lik tepkime kabına inert atmosferde benzimidazol ( 5 g ; 42.37 mmol ) ve 25 mL kuru THF konarak çözünmesi sağlandı. Ardından 2 g metalik Na eklendi ve inert atmosferde 5-6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu arada gaz ( H<sub>2</sub> ) çıkışı gözlemlendi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra fazla Na metali tepkime ortamından uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına 1,4-dibrom-2-büten ( 4.53 g ; 21.18 mmol ) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1.5-2 saat karıştırıldı. Bu arada NaBr'ün ayrıldığı görüldü. Ortamdan bütün uçucular vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Karışım üzerine su ilave edilerek NaBr'ün çözünmesi sağlandı. Karışım CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. CHCl<sub>3</sub> ekstraktı vakumda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ham ürün toluen / hekzan ( 2:1)'da kristallendirildi.[56] <sup>1</sup>H NMR ( CDCl<sub>3</sub> ); δ 4.86 ( s, NCH<sub>2</sub>CHCHCH<sub>2</sub>N, 4H), 5.70 ( s, NCH<sub>2</sub>CHCHCH<sub>2</sub>N, 2H ), 7.2 ( s, CH, 2H ), 7.10-7.80 ( m, Ar-H, 8H )

Verim : 8.38 g

% 88

E.N. :170-172 °C

## 2.7. *E*-1,1'-(2-bütenilen)di(5-metilbenzimidazol) Sentezi



100 mL'lik tepkime kabına inert atmosferde 5(6)-metilbenzimidazol ( 5 g ; 37.83 mmol ) ve 25 mL kuru THF konarak çözünmesi sağlandı. Ardından 2 g metalik Na eklendi ve inert atmosferde 5-6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu arada gaz ( H<sub>2</sub> ) çıkışı gözlemlendi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra, fazla Na metali tepkime ortamından uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına 1,4-Dibrom-2-büten ( 4.04 g ; 18.91 mmol ) ilave edildi. Oda sıcaklığında 2.5-3 saat karıştırıldı. Bu arada NaBr'ün ayrıldığı görüldü. Ortamdan bütün uçucular vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Karışım üzerine su

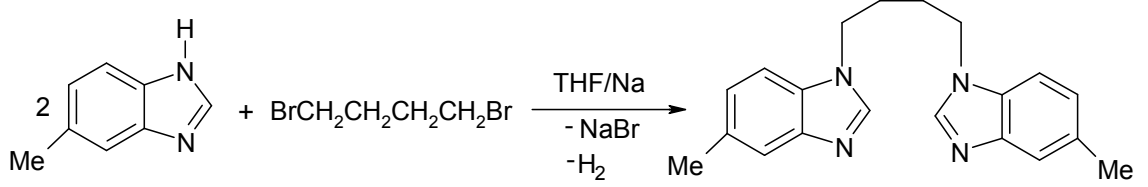
ilave edilerek NaBr'ün çözünmesi sağlandı. Karışım CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. CHCl<sub>3</sub> ekstraktı vakumda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ham ürün toluen / hekzan ( 2:1 )'da kristallendirildi.[56]

Verim : 8.49 g

% 94

E.N. :194-195 °C

## 2.8. 1,1'-Bütilendi-(5-metilbenzimidazol) Sentezi



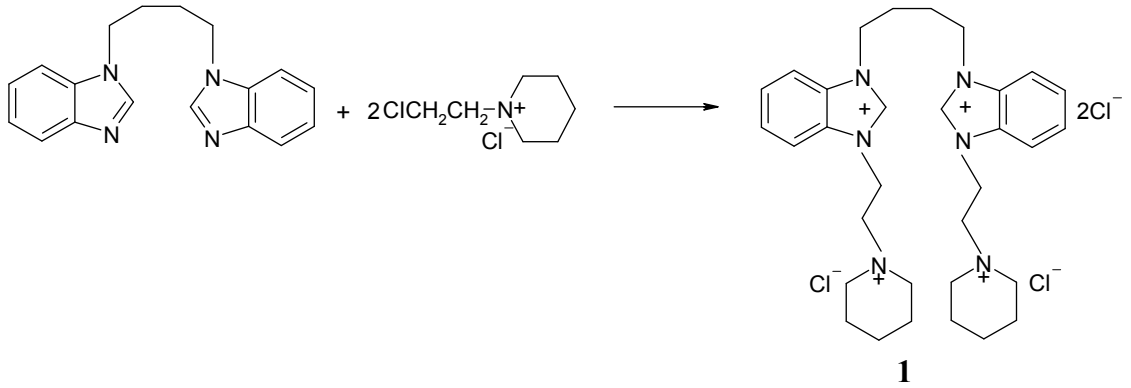
100 ml'lik tepkime kabına inert atmosferde 5-metilbenzimidazol ( 5 g ; 37.83 mmol ) ve 25 mL kuru THF konarak çözünmesi sağlandı. Ardında 2 g metalik Na eklenerek inert atmosferde 5-6 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırıldı. Bu arada gaz ( H<sub>2</sub> ) çıkışı gözlemlendi. H<sub>2</sub> gazı çıkışı bittikten sonra, aşırı Na metali tepkime ortamından uzaklaştırıldı. Tepkime karışımına 1,4-Dibrombütan ( 2.24 mL ; 18.91 mmol ) ilave edildi. Oda sıcaklığında 1.5-2 saat karıştırıldı. Bu arada NaBr'ün ayrıldığı görüldü. Ortamdan bütün uçucular vakum yardımıyla uzaklaştırıldı. Karışım üzerine su ilave edilerek NaBr'ün çözünmesi sağlandı. CHCl<sub>3</sub> ile ekstrakte edildi. CHCl<sub>3</sub> ekstraktı vakumda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ham ürün toluen / hekzan ( 2:1 )'da kristallendirildi.[56]

Verim : 7.26 g

% 80

E.N. : 122-123 °C

## 2.9. 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-bütilendi(benzimidazolyum) diklorür, 1, Sentezi

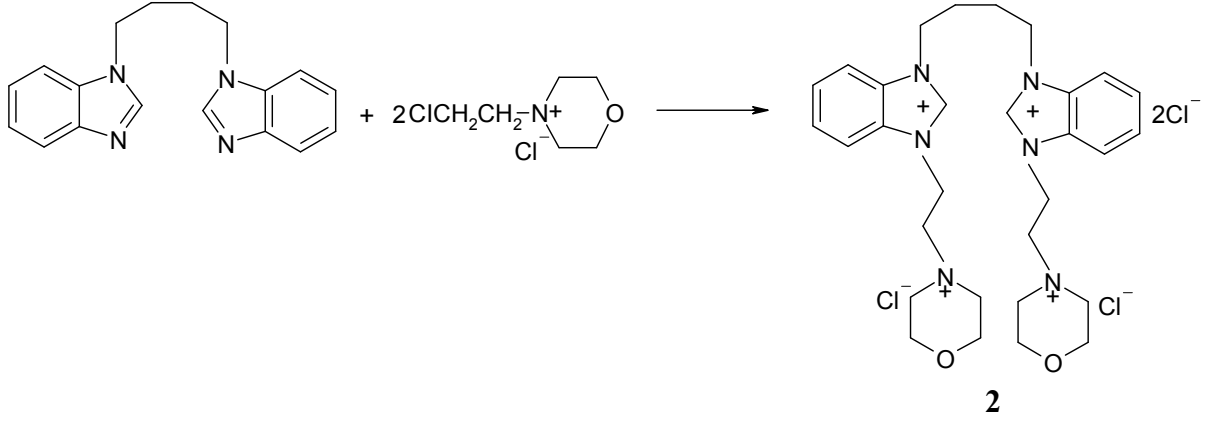


1,1'-bütilendibenzimidazol ( 0.9g ; 3.10 mmol ) ile 1-(2-kloretil)piperidinyum klorür ( 1.14g ; 6.21 mmol ) DMF ( 3mL ) içinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1.5

saat kaynatıldı. Uçucu bileşenler vakumda uzaklaştırıldı. Oluşan katı madde EtOH / Et<sub>2</sub>O ( 3:1 )'de kristallendirildi.

Verim : 2.1g            % 92            E.N. : 192-193 °C

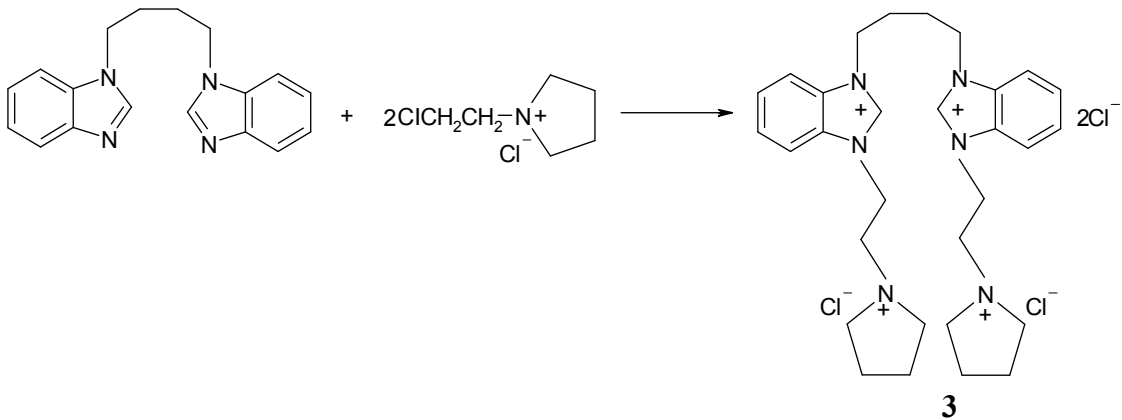
### 2.10. 3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-bütilendi(benzimidazolyum) diklorür, 2, Sentezi



1,1'-bütilendibenzimidazol ( 0.9 g ; 3.10 mmol ) ile N-(2-kloretil)morfolinyum klorür ( 1.15 g ; 6.18 mmol ) DMF ( 3 mL ) içinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1.5 saat kaynatıldı. Ayrılan katı ham ürün EtOH / Et<sub>2</sub>O ( 3:1 )'de kristallendirildi.

Verim : 1.67g            % 73            E.N. : 169-170 °C

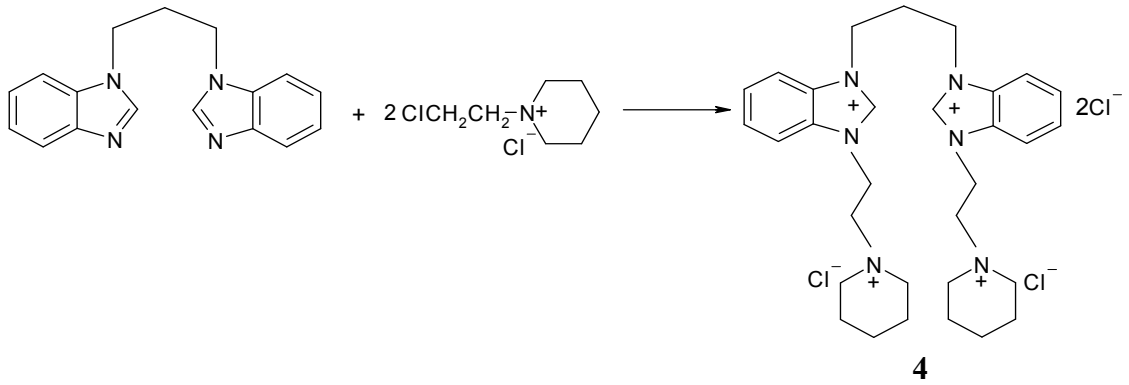
### 2.11. 3,3'-Di[(2-pirolidinyumetil) klorür]-1,1'-bütilendi(benzimidazolyum) diklorür, 3, Sentezi



1,1'-bütülenbenzimidazol ( 0,9g ; 3,10 mmol ) ile 1-(2-kloroetil)piperidinyum klorür ( 1,05 g ; 6,17 mmol ) DMF ( 3 mL ) içinde çözüldü. Geri soğutucu al-tında 1.5 saat kaynatıldı. Uçucu bileşenler vakumda uzaklaştırıldı. Daha sonra ürün EtOH / Et<sub>2</sub>O ( 3:1 )'de kristallendirildi.

Verim : 1.65g      % 76      E.N. :192-193 °C

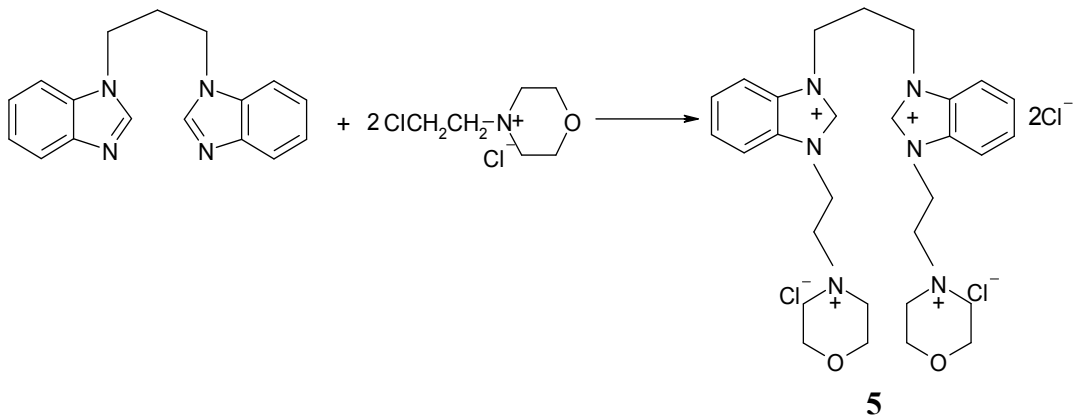
### 2.12. 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-propilendi(benzimidazolyum) diklorür, 4, Sentezi



1,1'-propilendibenzimidazol ( 0,9g 3,26 mmol ) ile 1-(2-kloroetil)piperidinyum klorür ( 1,2 g ; 6,51 mmol ) DMF ( 3 mL ) içinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1.5 saat kaynatıldı. Uçucu bileşenler vakumda uzaklaştırıldı. Daha sonra ürün EtOH / Et<sub>2</sub>O ( 3:1 )'de kristallendirildi.

Verim : 1.68 g      % 76      E.N. :161-162 °C

### 2.13. 3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-propilendi(benzimidazolyum) diklorür, 5, Sentezi

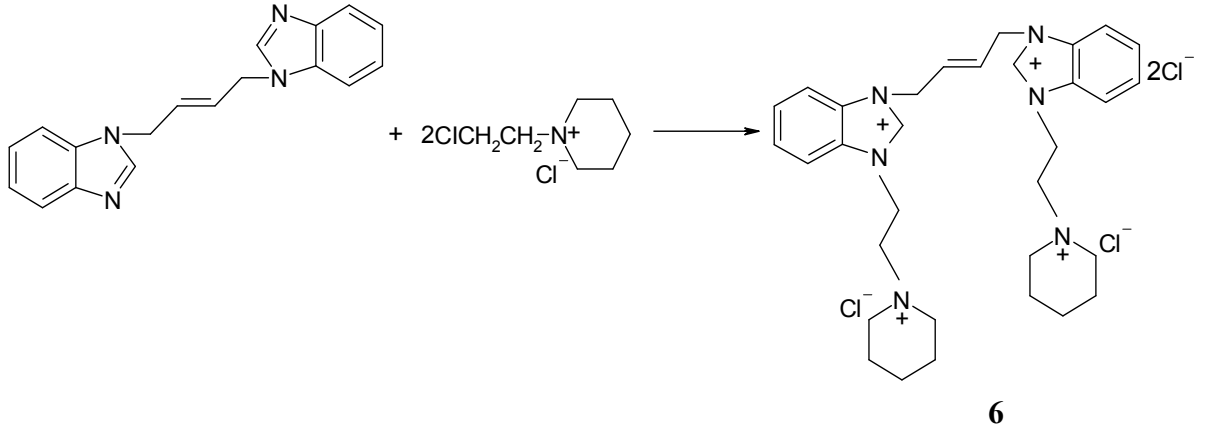




1,1'-propilendibenzimidazol ( 0,6 g ; 2,17 mmol ) ile N-(2-kloretil)morfolinyum klorür ( 0.8 g ; 4.30 mmol ) DMF ( 3 mL ) içinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1.5 saat kaynatıldı. Uçucu bileşenler vakumda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ürün EtOH / Et<sub>2</sub>O'da katılaştırıldı.

Verim : 0.56 g      % 51      E.N. : 123-124 °C

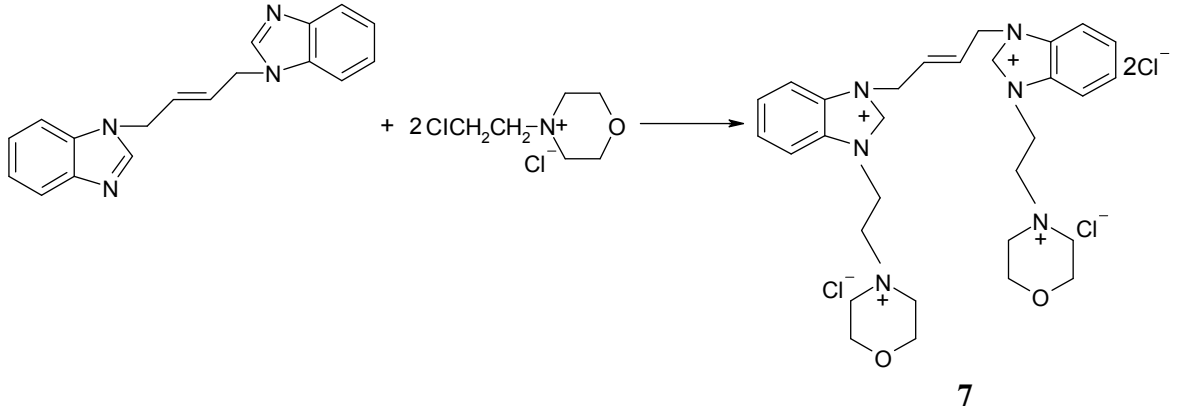
#### 2.14. *E*-3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür, 6, Sentezi



*E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol ( 0,9 g ; 4.88 mmol ) ile 1-(2-kloretil)piperidinyum klorür ( 1,15g ; 6,25 mmol ) DMF ( 3 mL ) içinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1.5 saat kaynatıldı. Sonra uçucu bileşenler vakumda uzaklaştırıldı. Kalan yağimsı ürün EtOH / Et<sub>2</sub>O'da katılaştırıldı. Katı ürün izopropil alkolde kristallendirildi.

Verim : 2.07g      % 90      E.N. : 182-183 °C

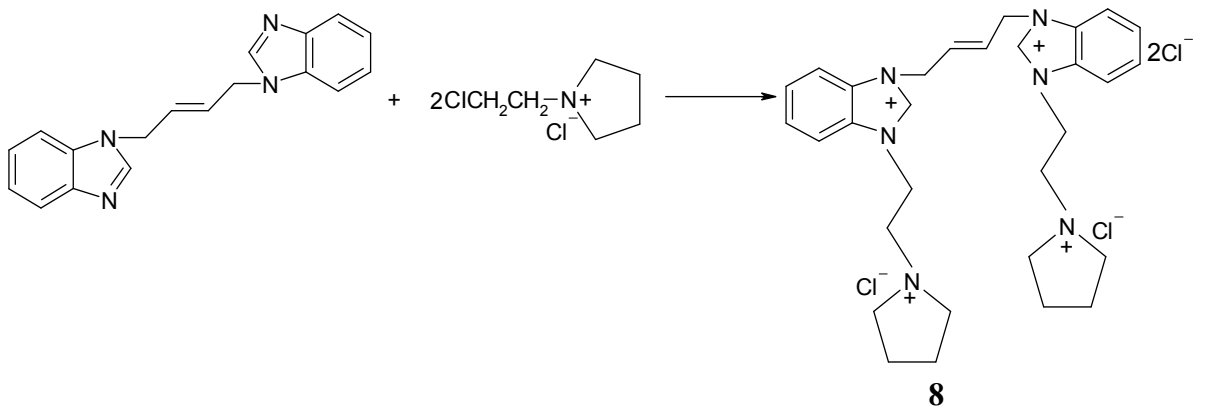
**2.15. *E*-3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür, 7, Sentezi**



*E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol ( 0,9 g ; 4.88mmol ) ile N-(2-kloretil)-morfolinyum klorür ( 1.16 g ; 6.23 mmol ) DMF ( 3 mL ) içinde çözüldü. Geri soğutucu altında 1.5 saat kaynatıldı. Uçucu bileşenler vakumda uzaklaştırıldı. Oluşan yağimsı ürün EtOH / Et<sub>2</sub>O'da katılaştırıldı. Katı ürün izopropil alkolde kristallendirildi.

Verim : 1.76 g      % 76      E.N. : 246-247 °C

**2.16. *E*-3,3'-Di[(2-pirolidinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür, 8, Sentezi**



*E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol (0,9 g ; 4.88 mmol) ile 1-(2-kloretil)-pirolidinyum klorür ( 1.06 g ; 6.25 mmol ) DMF ( 3 mL ) içinde çözüldü. Geri

soğutucu altında 1.5 saat kaynatıldı. Uçucu bileşenler vakumda uzaklaştırıldı. Oluşan yağimsı ürün EtOH / Et<sub>2</sub>O'da katılaştırıldı. Katı ürün izopropil alkolde kristallendirildi.  
Verim : 1.68 g      % 77      E.N. : 126-127 °C

### 3. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

#### 3.1. Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi

Bu çalışmada 8 yeni bisbenzimidazol türevi sentezlenerek fiziksel özellikleri tespit edilmiştir. Bu yeni bileşiklere ait fiziksel veriler ile  $^1\text{H-NMR}$ ,  $^{13}\text{C-}\{^1\text{H}\}\text{-NMR}$ , FT-IR verileri tartışılmıştır.

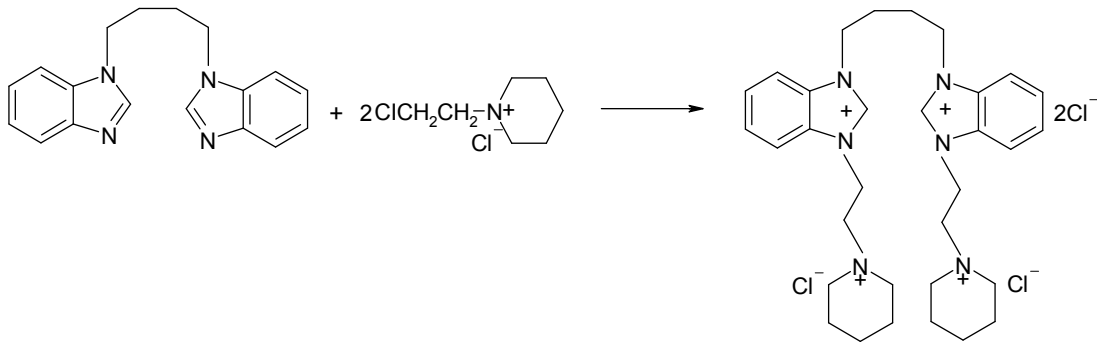
Yeni bileşiklere ait fiziksel veriler Tablo 3.1’de görülmektedir.

**Tablo 3.1 :** Yeni bileşiklere ait renk, erime noktası(E.N), % verim ve element analiz sonuçları

| Bileşik No | Renk  | E.N( $^{\circ}\text{C}$ ) | % Verim | Bulunan ( Hesaplanan ) |            |              |
|------------|-------|---------------------------|---------|------------------------|------------|--------------|
|            |       |                           |         | C                      | H          | N            |
| 1          | Beyaz | 192-193                   | 92      | 57.69(58.35)           | 7.67(7.29) | 10.93(12.76) |
| 2          | Beyaz | 169-170                   | 70      | 53.48(54.38)           | 7.07(6.64) | 11.0(12.6)   |
| 3          | Krem  | 150-151                   | 76      | 56.85(57.14)           | 7.35(6.98) | 12.54(13.33) |
| 4          | Beyaz | 161-162                   | 72      | 56.73(57.76)           | 7.35(7.14) | 12.54(13.04) |
| 6          | Beyaz | 182-183                   | 90      | 57.92(58.53)           | 7.02(7.01) | 11.67(12.8)  |
| 7          | Beyaz | 246-247                   | 76      | 54.1(54.5)             | 6.03(6.36) | 12.4(12.72)  |
| 8          | Beyaz | 126-127                   | 77      | 56.78(57.32)           | 6.80(6.68) | 11.91(13.37) |

Yeni bileşiklerin sentezinde, 1,1’-bisbenzimidazoller iki mol alkil halojenür ile etkileştirildi.

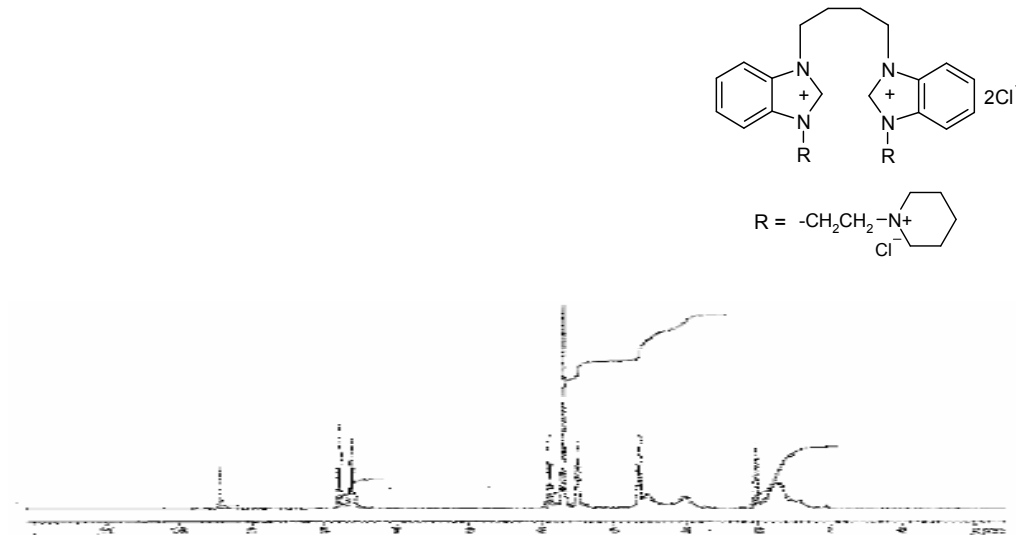
#### 3.2. 3,3’-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1’-bütilendi(benzimidazolyum) diklorür, 1, Sentezi



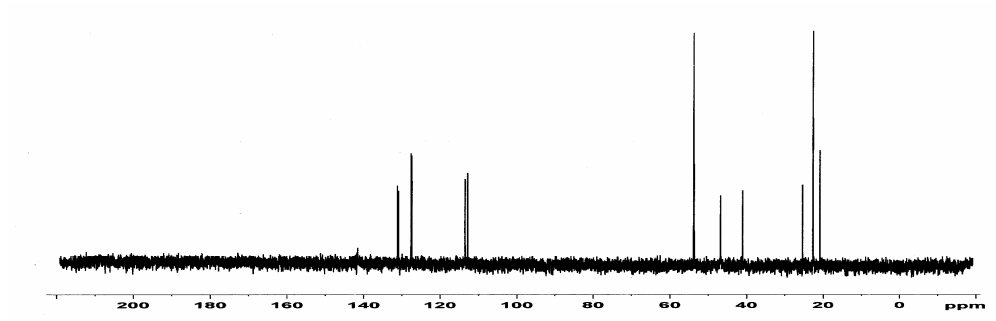
**1** Bileşiği, 1,1'-bütiledibenzimidazolün, 1-(2-kloretil)piperidinyum klorür ile DMF içinde, geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentez edilmiştir. Bileşik erime noktası 192-193 °C olan, beyaz renkli bir katıdır.

**1** Bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde C-2 hidrojeni  $\delta = 9.44$  ppm'de singlet olarak görölmektedir. Bu pik çıkış maddesi olan 1,1'-bütiledibenzimidazol bileşiğinde  $\delta = 7.19$  ppm'de görölmektedir.  $\delta = 2.25$  ppm kadar düşük alana kayma bileşiğin tuz yapısına geçmesinden kaynaklanmaktadır. Köprü konumundaki hidrojenlerden N'a komşu karbondaki hidrojenler  $\delta = 4.49$  ppm'de diğer hidrojenler  $\delta = 2.03$  ppm'de sırasıyla triplet ve kentet olması beklenirken, singlet pik şeklinde görölmektedir. 1,1'-bütiledibenzimidazol bileşiği ile karşılaştırıldığında  $\delta = 0.39-0.17$  ppm kadar düşük alana kayma gözlenmiştir.  $\delta = 3.64$  ppm de piperidin halkasına komşu olan metilen triplet olarak görölürken  $\delta = 4.89$  ppm'de ise N'a komşu metilen piki triplet olarak görölmektedir. Aromatik hidrojenler  $\delta = 7.56-7.81$  ppm'de multipler olarak görölmektedir. 1,1'-bütiledibenzimidazol bileşiğinde ise aromatik hidrojenler  $\delta = 0.37-0.03$  ppm kadar daha yüksek alanda çıkmaktadır. Piperidin halkasında N'a komşu metilen protonları  $\delta = 3.01$  ppm'de triplet olması beklenirken singlet pik şeklinde, diğer metilen protonlarının piki  $\delta = 1.71$  ppm'de multipler olarak görölmektedir.

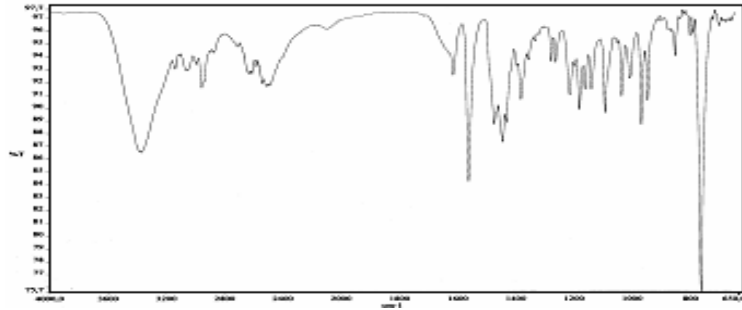
şekil 3.1(b)'deki **1** bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrum verileri incelendiğinde piklerde genel olarak düşük alana kayma olduğu görölmektedir. Bu yine bileşiğin tuz yapısında olmasından kaynaklanmaktadır.



**şekil 3.1(a):** **1** Bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu. (Çözücü D<sub>2</sub>O)

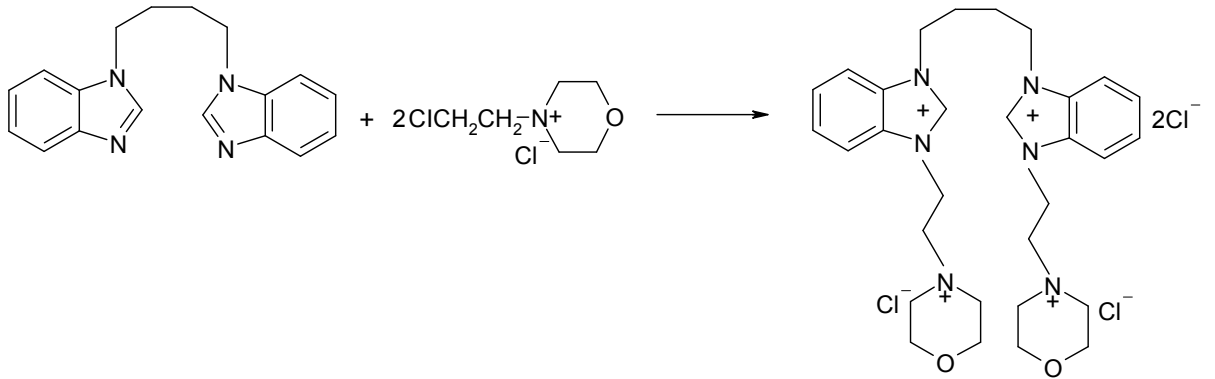


Şekil 3.1(b): 1 Bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )



Şekil 3.1(c): 1 Bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

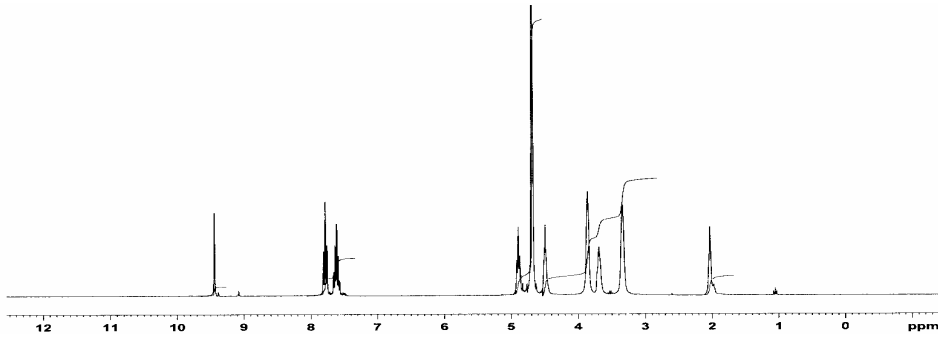
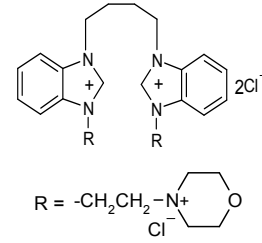
### 3.3. 3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-bütilendi(benzimidazolyum) diklorür, 2, Sentezi



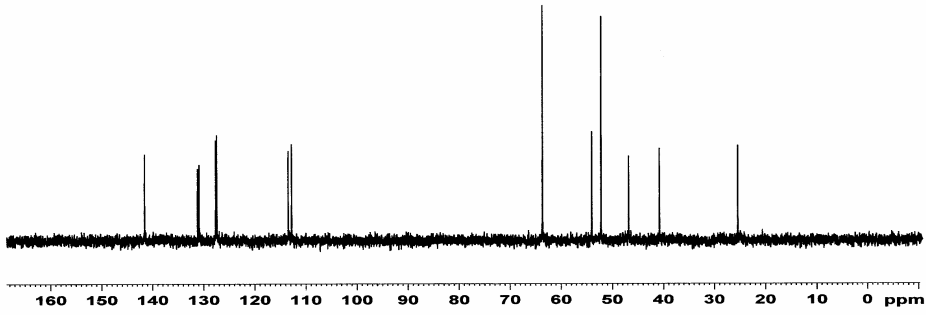
2 Bileşiği, 1,1'-bütilenbenzimidazolün, N-(2-kloretil)morfolinyum klorür ile DMF içinde, geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentez edilmiştir. Bileşik erime noktası 169-170 °C olan, beyaz renkli bir katıdır.

2 Bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde C-2 hidrojeni  $\delta= 9.44$  ppm'de singlet olarak görülmektedir. Bu pik çıkış maddesi olan 1,1'-bütiledibenzimidazol bileşiğinde  $\delta= 7.19$  ppm'de görülmektedir.  $\delta= 2.25$  ppm kadar düşük alana kayma bileşiğin tuz yapısına geçmesinden kaynaklanmaktadır. Köprü hidrojenlerinden N'a komşu karbondakiler  $\delta= 4.49$  ppm'de diğerleri  $\delta=2.03$  ppm'de sırasıyla triplet ve kentet olması beklenirken singlet pik şeklinde görülmektedir. 1,1'-bütiledibenzimidazol bileşiği ile karşılaştırıldığında  $\delta=0.41-0.20$  ppm kadar düşük alana kayma gözlenmiştir. Morfolin halkasına komşu metilen hidrojenleri  $\delta=3.69$  ppm'de triplet olması beklenirken, singlet pik şeklinde, diğer metilen hidrojenlerinin piki  $\delta= 4.89$  ppm'de triplet olarak görülmektedir. Morfolin halkasında N'a komşu metilen hidrojenlerinin piki  $\delta= 3.86$  ppm'de triplet olması beklenirken singlet pik şeklinde diğer metilen hidrojenlerinin piki  $\delta= 3.34$  ppm'de triplet olması gerekirken singlet pik şeklinde çıkmaktadır. Aromatik hidrojenler  $\delta= 7.41-7.81$  ppm'de multipler olarak görülmektedir. 1,1'-bütiledibenzimidazol bileşiğinde ise aromatik hidrojenler  $\delta= 0.22-0.03$  ppm kadar daha yüksek alanda çıkmaktadır.

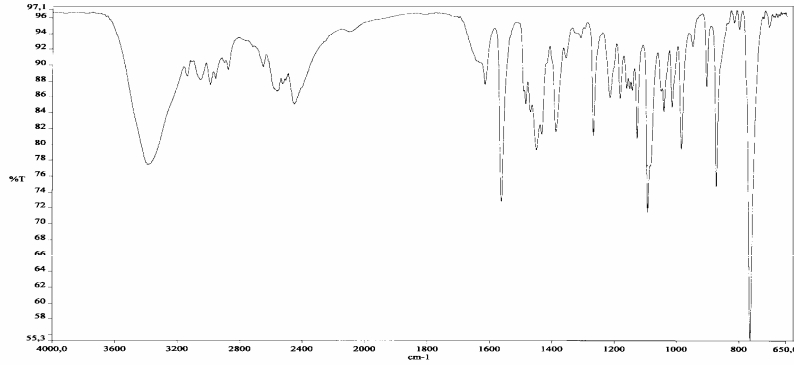
Şekil 3.2(b)'deki 2 bileşiğine ait  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrum verileri incelendiğinde piklerde genel olarak düşük alana kayma olduğu görülmektedir. Bu yine bileşiğin tuz yapısında olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.2(a): 2 Bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )

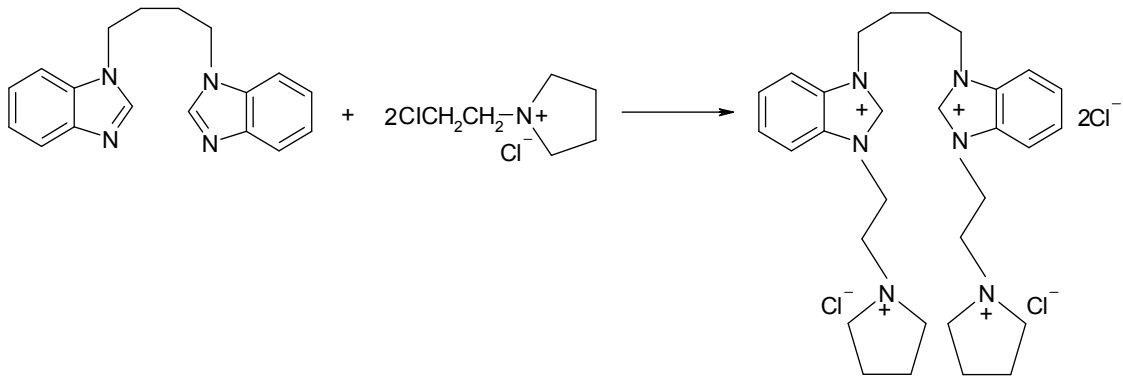


Şekil 3.2(b): 2 Bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )



Şekil 3.2(c): 2 Bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

### 3.4. 3,3'-Di[(2-pirolidinyumetil) klorür]-1,1'-bütilendi(benzimidazolyum) diklorür, 3, Sentezi

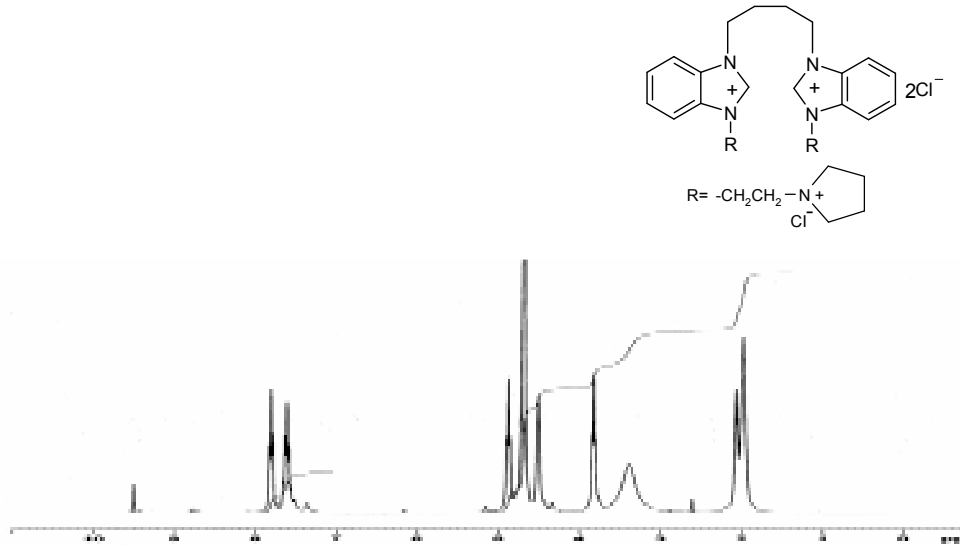




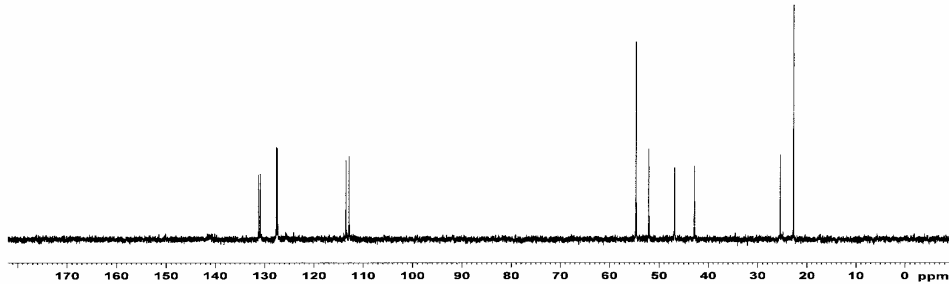
**3** Bileşiği, 1,1'-bütülenbenzimidazolün, 1-(2-kloretil)pirolidinyum klorür ile DMF içinde, geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentez edilmiştir. Bileşik erime noktası 192-193 °C olan, krem renkli bir katıdır.

**3** Bileřiđine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiđinde C-2 hidrojeni  $\delta= 9.5$  ppm'de singlet olarak gürlmektedir. Bu pik çıkıř maddesi olan 1,1'-bütülebendimidazol bileřiđinde  $\delta= 7.19$  ppm'de gürlmektedir.  $\delta= 2.31$  ppm kadar dűřük alana kayma bileřiđin tuz yapısına geçmesinden kaynaklanmaktadır. Kprű hidrojenlerinden azota komřu karbondakiler  $\delta= 4.51$  ppm'de diđerleri  $\delta= 2.07$  ppm'de sırasıyla triplet ve kentet olması beklenirken singlet pik řeklinde gürlmektedir. Pirolidine komřu metilen hidrojenleri  $\delta= 4.85$  ppm'de ve diđerleri  $\delta=3.80$  ppm'de triplet olarak gürlmektedir. Pirolidin halkasında N'a komřu metilen hidrojenlerinin piki  $\delta= 3.38$  ppm'de triplet olması beklenirken geniř bir singlet pik olarak, diđer metilen pikleri  $\delta= 1.98$  ppm'de multiplet olması beklenirken dublet pik řeklinde gürlmektedir. Aromatik hidrojenler  $\delta= 7.56-7.81$  ppm'de multiplet olarak gürlmektedir. 1,1'-bütülen-dibenzimidazol bileřiđinde ise aromatik hidrojenler  $\delta= 0.37-0.03$  ppm kadar daha yűksek alanda çıkmaktadır.

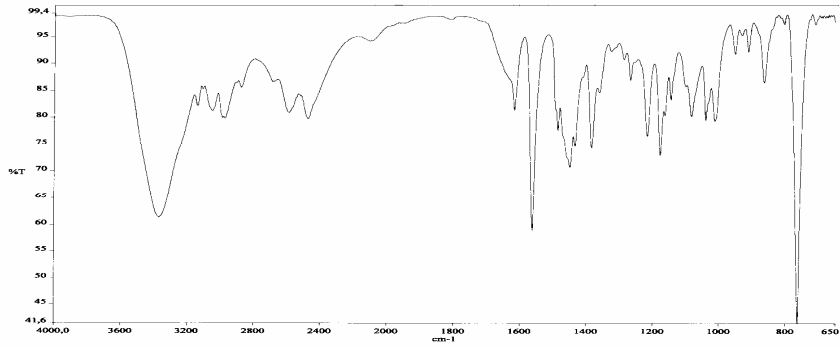
řekil 3.3(b)'deki **3** bileřiđine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrum verileri incelendiđinde piklerde genel olarak dűřük alana kayma olduđu gürlmektedir. Bu yine bileřiđin tuz yapısında olmasından kaynaklanmaktadır.



**řekil 3.3(a): 3** Bileřiđine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu. (özűcű D<sub>2</sub>O)

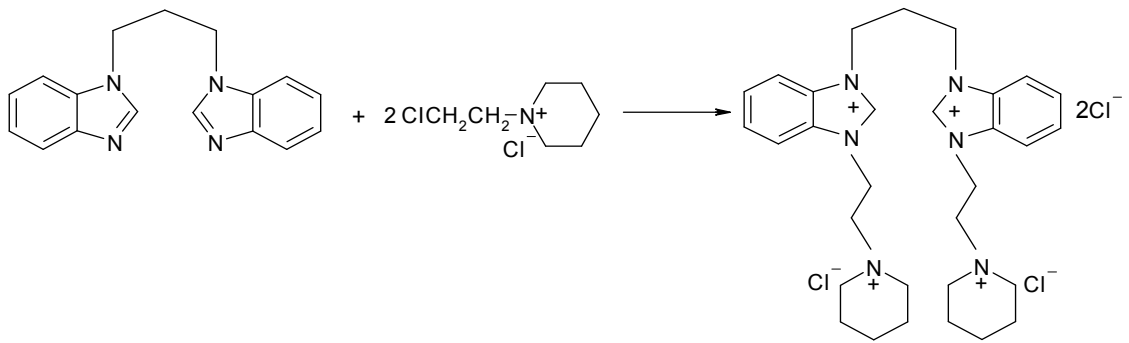


Şekil 3.3(b): 3 Bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )



Şekil 3.3(c): 3 Bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

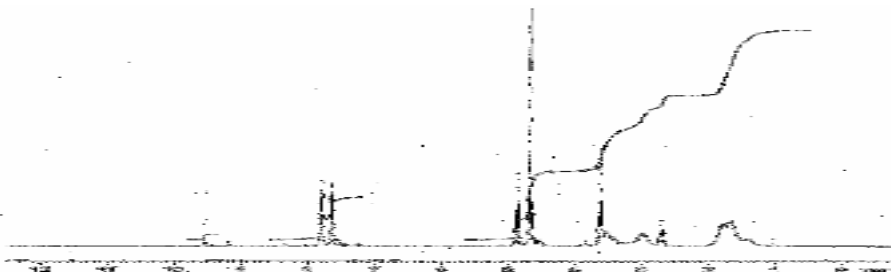
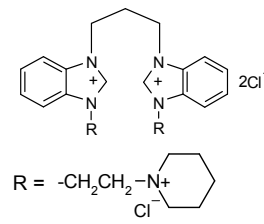
### 3.5. 3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-propilendi(benzimidazolyum) diklorür, 4, Sentezi



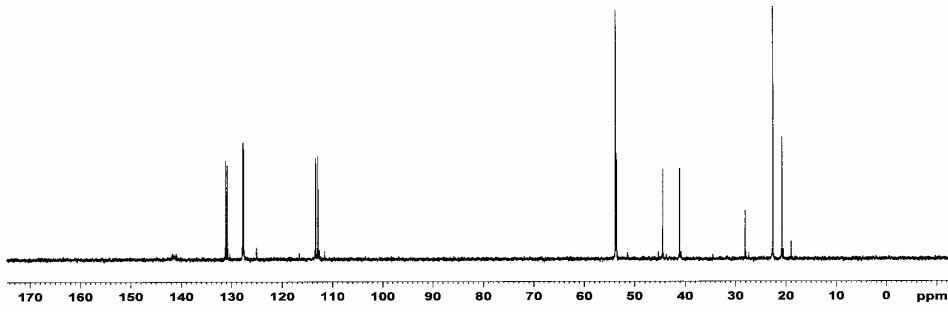
4 Bileşiği, 1,1'-propilendibenzimidazolün, 1-(2-kloretil)piperidinyum klorür ile DMF içinde, geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentez edilmiştir. Bileşik erime noktası 161-162 °C olan, beyaz renkli bir katıdır.

4 Bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde C-2 hidrojeni  $\delta= 9.51$  ppm'de singlet olarak gürlmektedir. Bu pik çıkış maddesi olan 1,1'-propilendibenzimidazol bileşiğinde  $\delta= 7.18$  ppm'de çıkmaktadır. Köprü hidrojenlerinden N'a komşu karbondakiler  $\delta= 4.65$  ppm'de triplet diğer karbondaki hidrojenler  $\delta= 2.70$  ppm'de kentet olması gerekirken kuartet pik şeklinde gürlmektedir. 1,1'-propilendibenzimidazol bileşiği ile karşılaştırıldığında  $\delta=0.28-0.58$  ppm kadar düşük alana kayma gözlenmiştir. Piperidine komşu metilen protonlarının piki  $\delta=3.63$  ppm'de triplet olarak gürlrken  $\delta= 4.86$  ppm'de ise N atomuna komşu metilen protonlarının piki triplet olarak gürlmektedir. Piperidin halkasında N'a komşu metilen hidrojenlerinin piki  $\delta= 2.99$  ppm'de triplet olması beklenirken geniş bir singlet pik olarak, diğer metilen pikleri  $\delta= 1.68$  ppm'de multipler olması gerekirken, dublet pik şeklinde gürlmektedir. Aromatik hidrojenler  $\delta= 7.56-7.81$  ppm'de multipler olarak gürlmektedir. 1,1'-propilendibenzimidazol bileşiğinde ise aromatik hidrojenler  $\delta=0.41-0.05$  ppm kadar daha yüksek alanda çıkmaktadır.

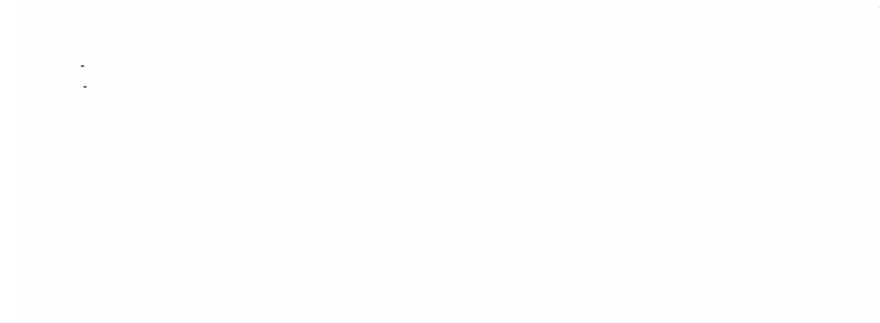
şekil 3.4(b)'deki 4 bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrum verileri incelendiğinde piklerde genel olarak düşük alana kayma olduğu gürlmektedir. Bu yine bileşiğin tuz yapısında olmasından kaynaklanmaktadır.



şekil 3.4(a): 4 Bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu. (zc D<sub>2</sub>O)

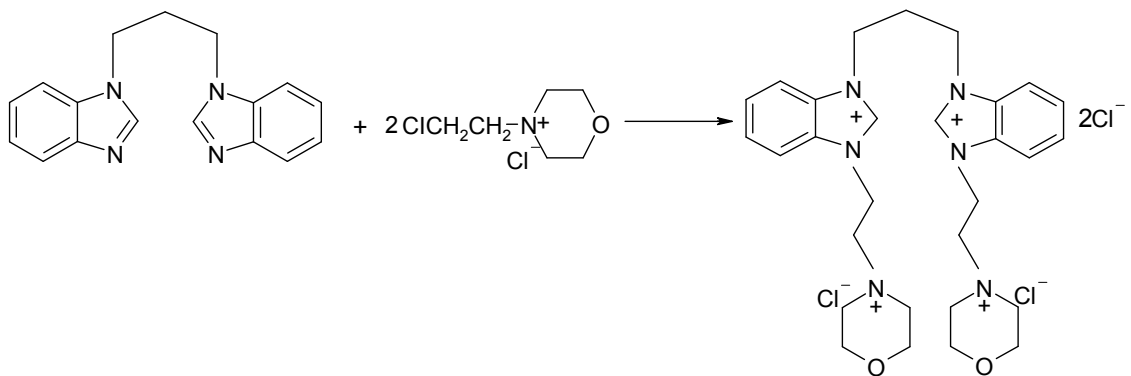


Şekil 3.4(b): 4 Bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )



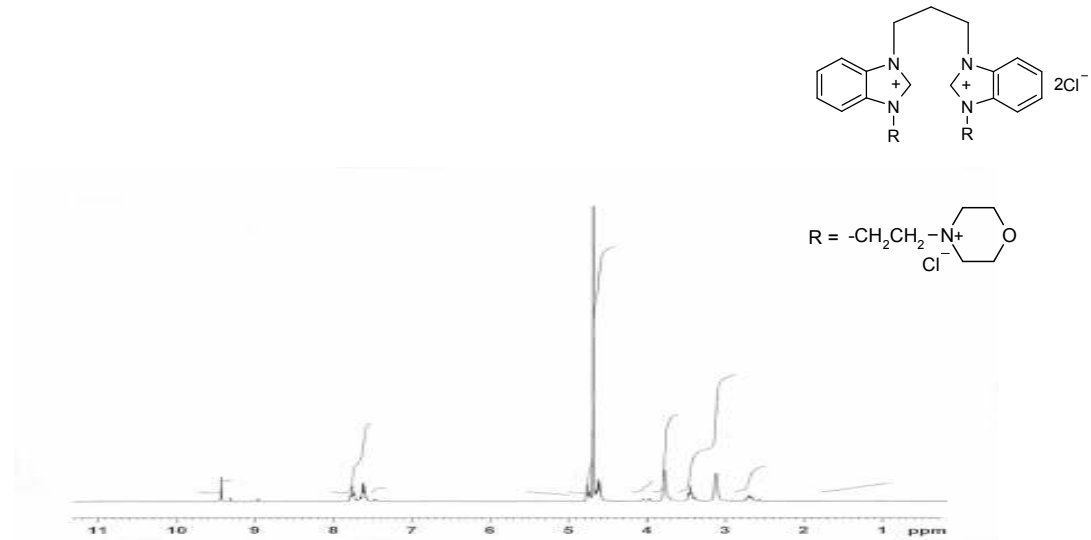
Şekil 3.4(c): 4 Bileşiğinin ait FT-IR spektrumu.

### 3.5. 3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-propilendi(benzimidazolyum) diklorür, 5, Sentezi



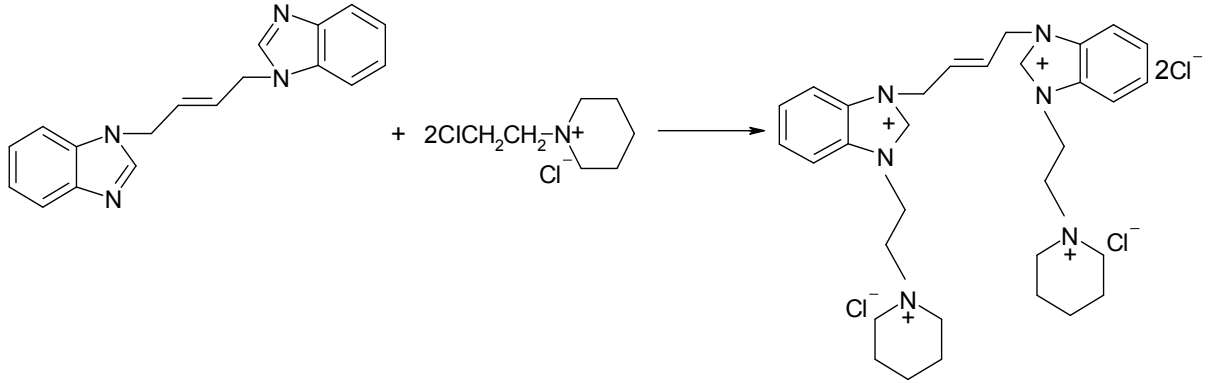
**5** Bileşiği, 1,1'-propilendibenzimidazolün, N-(2-kloretil)morfolinylum klorür ile DMF içinde, geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentez edilmiştir. Bileşik yağimsıdır.

**5** Bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde C-2 hidrojeni δ= 9.44 ppm'de singlet olarak görölmektedir. Bu pik çıkış maddesi olan 1,1'-propilendibenzimidazol bileşiğinde δ= 7.18 ppm'de görölmektedir. δ= 2.26 ppm kadar düşük alana kayma bileşiğin tuz yapısına geçmesinden kaynaklanmaktadır. Köprü hidrojenlerinden N'a komşu karbondaki hidrojenler δ= 4.75 ppm'de triplet olarak diğerleri δ= 2.70 ppm'de kentet pik şeklinde görölmektedir. 1,1'-propilendibenzimidazol bileşiği ile karşılaştırıldığında δ=0.68-0.28 ppm kadar düşük alana kayma gözlenmiştir. Morfoline komşu metilen hidrojenlerinin piki δ=3.45 ppm'de triplet olarak görölürken δ= 4.63 ppm'de azot atomuna komşu metilen hidrojenlerinin piki triplet olması gerekirken kuartet pik şeklinde görölmektedir. Morfolin halkasında N'a komşu karbondaki hidrojenlerin piki δ= 3.78 ppm'de singlet pik şeklinde, diğer metilen piki δ=3.12 ppm'de triplet olması beklenirken, singlet pik şeklinde görölmektedir. Aromatik hidrojenler δ= 7.60-7.78 ppm'de multipler olarak görölmektedir.



**Şekil 3.5(a):** **5** Bileşiğine ait <sup>1</sup>H-NMR spektrumu. (Çözücü D<sub>2</sub>O)

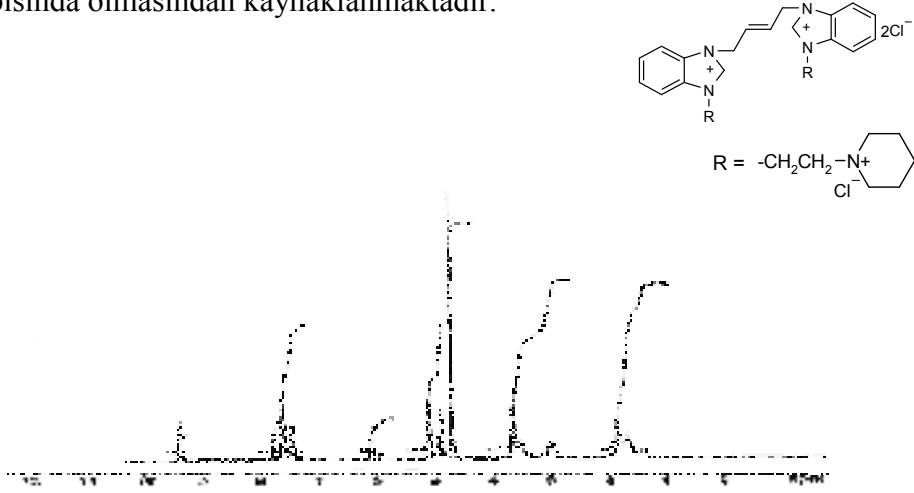
### 3.6. *E*-3,3'-Di[(2-piperidinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolium diklorür, 6, Sentezi



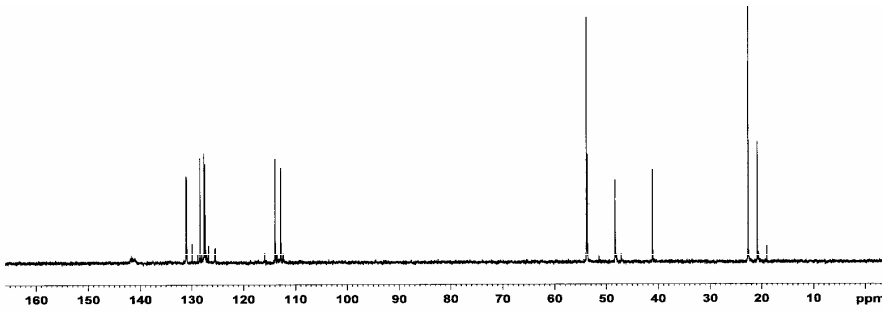
**6** Bileşiği *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolün 1-(2-kloretil)piperidinyum klorür ile DMF içinde, geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentezlenmiştir. Bileşik erime noktası 182-183 °C olan beyaz renkli katıdır.

Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde C-2 hidrojeni δ=9.41 ppm singlet olarak görülmektedir. Bu pik çıkış maddesi olan *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol bileşiğinde δ= 7.2 ppm'de görülmektedir. δ= 2.21 ppm kadar düşük alana kayma bileşiğin tuz yapısına geçmesinden kaynaklanmaktadır. Köprü konumundaki hidrojenlerden azota komşu olanlar δ= 5.08 ppm'de dublet olması beklenirken multipler pik şeklinde, köprü yapısındaki olefinik hidrojenler ise anizotropik etkiden dolayı δ= 6.09 ppm'de triplet olması beklenirken singlet pik şeklinde görülmektedir. *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol bileşiği ile karşılaştırıldığında, piklerde düşük alana kayma görülmektedir. Piperidin halkasına komşu metilen hidrojenlerinin piki δ=3.63 ppm'de kuartet olarak N'a komşu metilen hidrojenleri δ= 4.89 ppm'de triplet pik şeklinde görülmektedir. Piperidin halkasında N'a komşu metilen hidrojenlerinin piki δ=2.98 ppm'de triplet olması beklenirken singlet pik olarak, diğer metilen hidrojenlerinin piki δ= 1.67 ppm'de kuartet olması gerekirken triplet pik şeklinde görülmektedir. Aromatik hidrojenlere ait pikler ise δ= 7.31-7.78 ppm'de multipler olarak görülmektedir. *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol bileşiği ile karşılaştırıldığında piklerde düşük alana kayma gözlenmiştir.

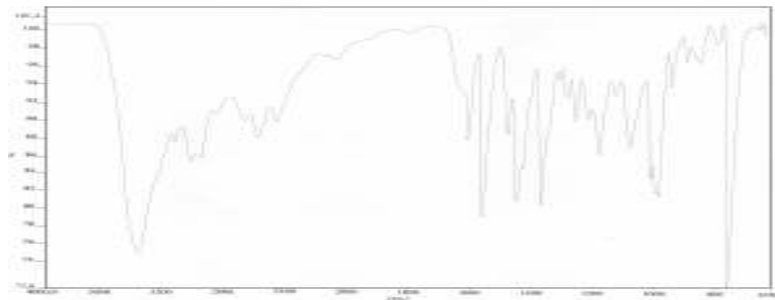
Şekil 3.5(b)'deki **6** bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrum verileri incelendiğinde piklerde genel olarak düşük alana kayma olduğu görülmektedir. Bu yine bileşiğin tuz yapısında olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.6(a): **6** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )

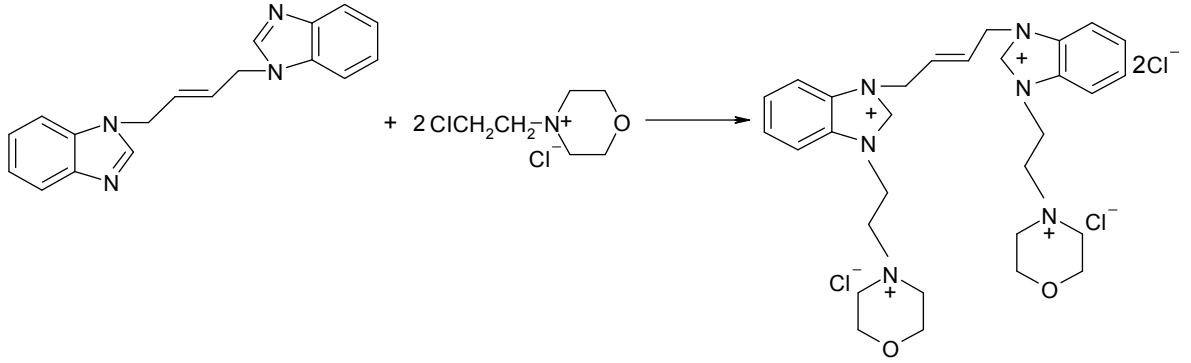


Şekil 3.6(b): **6** Bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )



Şekil 3.6(c): **6** Bileşiğine ait FT-IR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )

### 3.7. *E*-3,3'-Di[(2-morfolinyumetil) klorür]-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür, 7, Sentezi

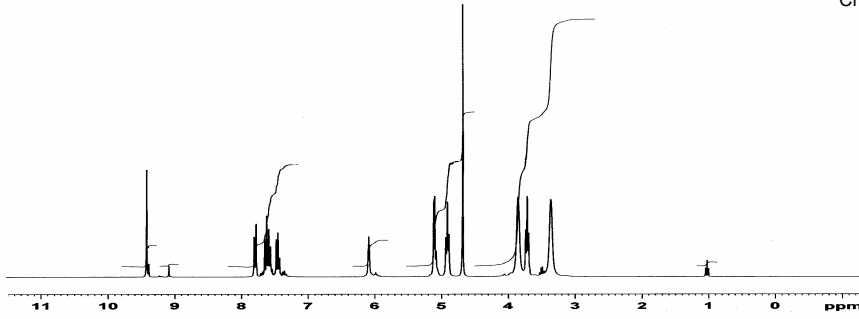
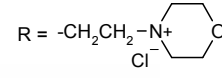
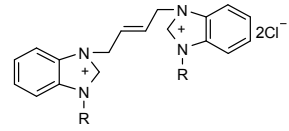


7 Bileşiği *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolün N-(2-kloretil)morfolinyum klorür ile DMF içinde, geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentezlenmiştir. Bileşik erime noktası 246-247 °C olan beyaz renkli katıdır.

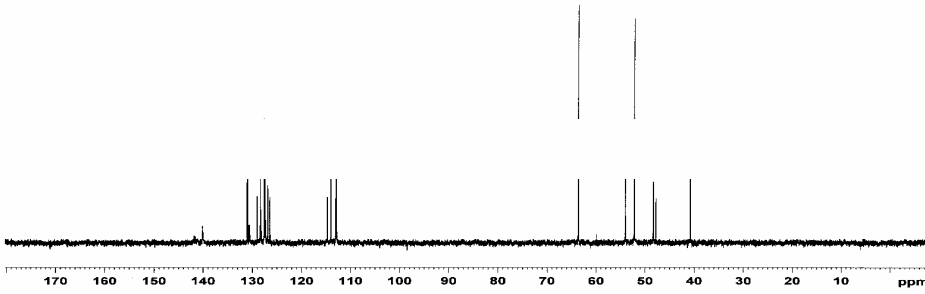
Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde C-2 hidrojeni δ=9.48 ppm'de singlet olarak görülmektedir. Bu pik çıkış maddesi olan *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol bileşiğinde δ= 7.2 ppm'de görülmektedir. δ= 2.28 ppm kadar düşük alana kayma bileşiğin tuz yapısına geçmesinden kaynaklanmaktadır. Köprü konumundaki hidrojenlerden N'a komşu olanlar δ= 5.16 ppm'de dublet olarak görülmektedir. Köprü yapısındaki olefinik hidrojenler ise anizotropik etkiden dolayı δ= 6.16 ppm'de triplet olması beklenirken singlet pik şeklinde görülmektedir. Morfolin halkasına komşu metilen hidrojenleri δ= 3.72 ppm'de triplet olması beklenirken multipler pik şeklinde çıkmaktadır. N atomuna komşu metilen hidrojenleri ise δ= 4.93 ppm'de triplet olması gerekirken multipler pik şeklinde görülmektedir. Morfolin halkasında N'a komşu metilen hidrojenlerinin piki δ= 3.91 ppm'de triplet olması gerekirken singlet pik şeklinde diğer metilenlerin piki δ= 3.36 ppm'de triplet olması beklenirken yine singlet pik şeklinde görülmektedir. Aromatik hidrojenlere ait pikler δ= 7.87-7.43 ppm'de multipler olarak görülmektedir. *E*-1,1'-(2-bütenilen)di-benzimidazol bileşiği ile karşılaştırıldığında piklerde düşük alana kayma gözlenmiştir.

Şekil 3.6(b)'deki 7 bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrum verileri incelendiğinde piklerde genel olarak düşük alana kayma olduğu görülmektedir. Bu yine bileşiğin tuz yapısında olmasından kaynaklanmaktadır.

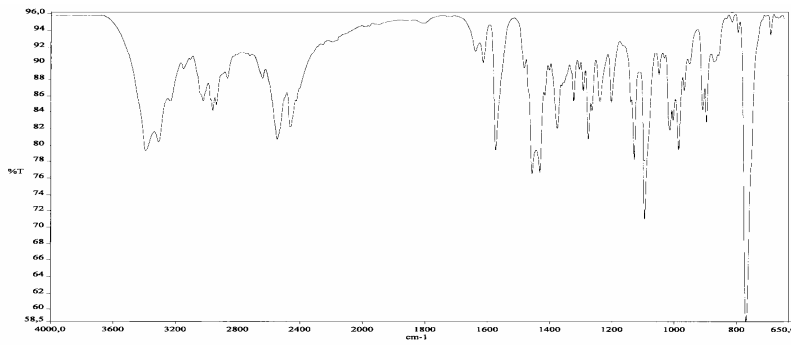




Şekil 3.7(a): 7 Bileşiğine ait  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )

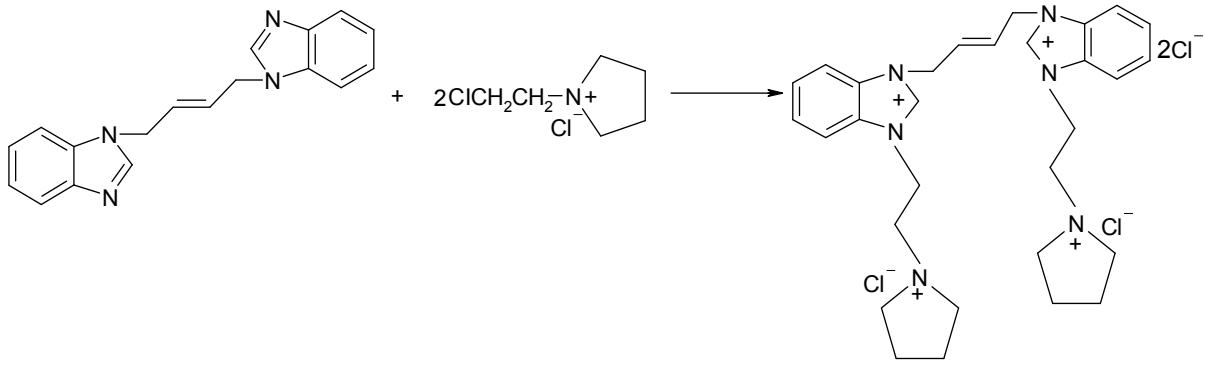


Şekil 3.7(b): 7 Bileşiğine ait  $^{13}\text{C}$ - $\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )



Şekil 3.7(c): 7 Bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

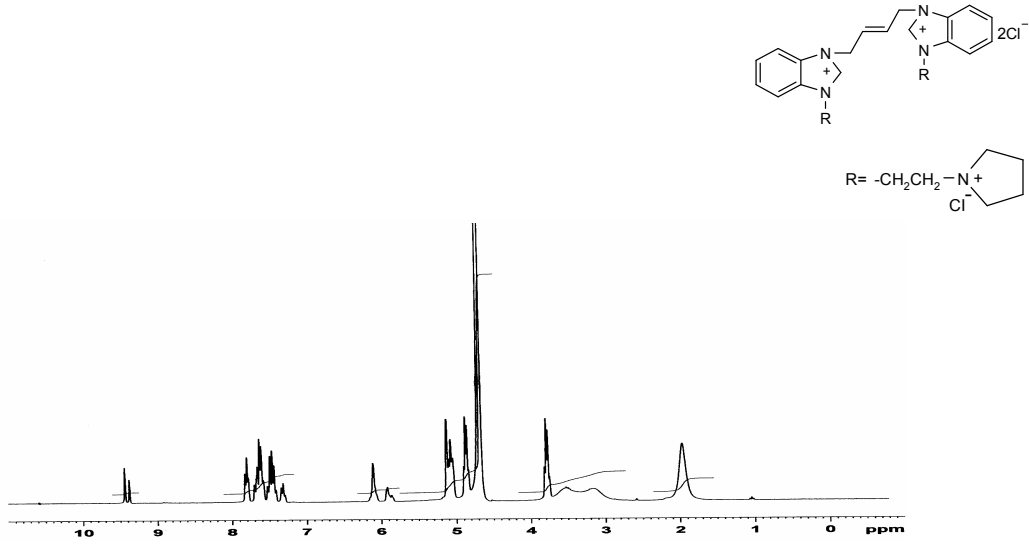
### 3.8. *E*-3,3'-Di[(2-pirolidinyumetil) klorür] -1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolyum diklorür, 8, Sentezi



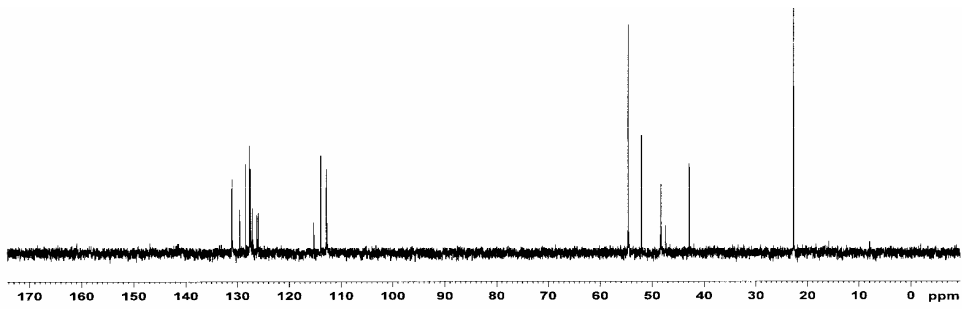
**8** Bileşiği *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazolün 1-(2-kloretil)pirolidinyum klorür ile DMF içinde, geri soğutucu altında kaynatılmasıyla sentezlenmiştir. Bileşik erime noktası 126-127 °C olan beyaz renkli katıdır.

Bileşiğin <sup>1</sup>H-NMR spektrumu incelendiğinde C-2 hidrojeni δ= 9.44 ppm'de singlet olması beklenirken dublet pik şeklinde görülmektedir. Bu pik çıkış maddesi olan *E*-1,1'-(2-bütenilen)dibenzimidazol bileşiğinde δ= 7.2 ppm'de görülmektedir. δ= 2.24 ppm kadar düşük alana kayma bileşiğin tuz yapısına geçmesinden kaynaklanmaktadır. Köprü konumundaki hidrojenlerden N'a komşu olanlar δ= 5.09 ppm'de dublet olması beklenirken multipler pik şeklinde görülmektedir. Köprü yapısındaki olefinik hidrojenler ise anizotropik etkiden dolayı δ= 6.16 ppm'de triplet olması beklenirken singlet pik şeklinde görülmektedir. Pirolidin halkasına komşu metilen hidrojenleri δ= 3.72 ppm'de triplet olması beklenirken multipler pik şeklinde görülmektedir. N atomuna komşu metilen hidrojenleri ise δ=4.93 ppm'de triplet olması beklenirken multipler pik şeklinde görülmektedir. Pirolidin halkasında N'a komşu metilen hidrojenleri δ= 3.2 ppm'de triplet olması beklenirken singlet pik şeklinde, diğer metilen hidrojenleri δ= 1.96 ppm'de multipler olması beklenirken singlet pik şeklinde görülmektedir. Aromatik hidrojenlere ait pikler δ= 7.87-7.43 ppm'de multipler olarak görülmektedir.

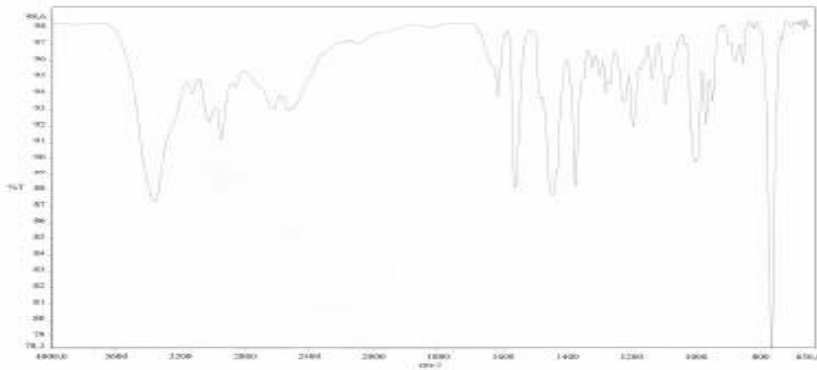
Şekil 3.7(b)'deki **8** bileşiğine ait <sup>13</sup>C-NMR spektrum verileri incelendiğinde piklerde genel olarak düşük alana kayma olduğu görülmektedir. Bu yine bileşiğin tuz yapısında olmasından kaynaklanmaktadır.



Şekil 3.8(a): 8 Bileşiğine ait  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )



Şekil 3.8(b): 8 Bileşiğine ait  $^{13}\text{C-}\{^1\text{H}\}$ -NMR spektrumu. (Çözücü  $\text{D}_2\text{O}$ )



Şekil 3.8(c): 8 Bileşiğine ait FT-IR spektrumu.

## KAYNAKLAR

- [1] P.N.Preston, *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*, Part I, An Interscience Publication, Canada, 1981. s.5-10,60-82, 83-87, 353-363.
- [2] <http://www.chemicaland21.com/specialtychem/finechem/PIPERIDINE.htm>
- [3] M. Okay, *Organik Kimya Dersleri*, Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara, 1973. s. 343-360.
- [4] K. Hofmann, *The Chemistry of Heterocyclic Compounds Imidazole and Its Derivatives*, Part 1, Interscience Publishers Inc., 1953, s. 247-261.
- [5] T. Uyar, *Organik Kimya*, Palme Yayıncılık, Dokuzuncu Baskı,1998, s. 401- 402.
- [6] A. İkizler, “*Heterohalkalı Bileşikler*”, Karadeniz Teknik Üniversitesi Basımevi, Trabzon, 1984, s. 23, 60, 138, 143.
- [7] I. L. Finar, D.Sc., Ph.D.(London), C.Chem., M.R.I.C. *Organic Chemistry*, Vol.1, Sixth Edition, Longman Group Limited, 1973, s. 383,386, 840, 855-856
- [8] Ralph J Fessenden, Joan S. Fessenden, *Organic Chemistry*, Vol. 1, Brooks/Cole Publishing Company. 1990. s. 383, 384.
- [9] <http://www.chemistrydaily.com/chemistry/Phencyclidine>
- [10] E. Oskay, *Organik Kimya*, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, 1975. s. 450, 452-453.
- [11] R. Ün, *Organik Kimya*, 1984. s. 869.
- [12] R. Q. Brewster, W. E. McEwen, *Organic Chemistry*, Third Edition, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, N. J. 1964, s. 295, 734-735
- [13] L. F. Fieser, M. Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, John Wiley and Sons, Inc. S. 378, 705-707, 886-887, 1039
- [14] Fieser&Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. Eight, John Wiley and Sons, Inc. S. 886-889.
- [15] H. R. Snyder, J. M. Stewart, and J. B. Ziegler, *Am. Soc*, 69, 2672 (1947)
- [16] C. Tüzün, *Organik Kimya*, Palme Yayın Dağıtım, Ankara, 1996, s. 251, 508-509
- [17] 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
- [18] Fieser&Fieser, *Reagents for Organic Synthesis*, Vol. Five, John Wiley and Sons, Inc. S. 248
- [19] N. Ergenç, S. Salman, *Türkiyede Üretilen İlaç Etken Maddeleri*, 1992. s.150.
- [20] <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc179.htm>
- [21] I. L. Finar, D.Sc., Ph.D.(London), C.Chem., M.R.I.C. *Organic Chemistry*, Vol. 2, Fifth Edition, Longman Group Limited, 1975, s. 633-636
- [22] Ş. N. Şener, “*Bazı Heterosiklik Bileşiklerin Fosfor İçeren Türevlerinin Sentezi*”, Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi, Türkiye 1995
- [23] RC. Elderfield, *Heterocyclic Compounds*, Volume 5, John Wiley&Sons Publications, USA, 1957. s. 267-94, 506-13, 532-537, 550-553, 560-571, 581-587
- [24] A. R. Katritzky, “*Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*”, Volume II, Academic Press, New York, 1963. s. 59, 210.
- [25] A. R. Katritzky, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Volume III, Academic Press, New York, 1971. s. 100, 178, 196.
- [26] A. R. Katritzky, *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*, Volume IV, Academic Press, New York, 1971. s. 106, 126
- [27] A. Mete, “*Süstitüe Benzimidazoller ve Fosfor İçeren o-Fenilendiamin Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi*” Doktora tezi, İnönü

- Üniversitesi Türkiye (1987)
- [28] K.V.Auwers and W. Mauss, "Über die relative haftfestigkeit von alkylen am stickstoff", **Berichte D. Chem. Gesellschaft**, (1928), p. 2411
- [29] CF. Kelly and AR. Day, *Preparation of 2-Phenylnaphth(1,2)imidazole and 2-methylnaphth(1,2)imidazole*, **J. Am. Chem. Soc.**, 67 (7) (1945) 1074-1075
- [30] O.Fischer "Über benzimidazole und deren aufspaltung" **Berichte D. Chem. Gesellschaft**, (1905), p. 320
- [31] MA. Philips, *The Formation of 2-substituted benzimidazoles*, **J. Chem. Soc.**, (1928) 2393
- [32] GL. Jenkins, AM. Knevel and CS. Davis, *A new synthesis of the benzothiazole and benzoxazole rings*, **J. Org. Chem.**, 26 (1961) 274
- [33] RA. Baxter, FS. Spring, *The application of the Hofmann Reaction to the synthesis of heterocyclic compounds .1. Synthesis of alloxazine from quinoxaline -2-3-dicarboxylic acid*, **J. Chem. Soc.**, (1945) 229
- [34] RC. Elderfield, FJ. Kreysa, *The reaction of o-phenylenediamine and of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compounds*, **J. Am. Chem. Soc.**, 70 (1948) 44
- [35] R. Weidenhagen and G. Train, *Über eine neue darstellung von N-alkylierten imidazoloverbindungen*, **Berichte D. Chem. Gesellschaft**, (1942), p. 1936
- [36] B. Çetinkaya, E. Çetinkaya, H. Küçükbay and R. Durmaz, *Synthesis and antimicrobial activity of electron rich olefin derived cyclic ureas*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.** 46(II) (1996) 1154-1158
- [37] B. Çetinkaya, E. Çetinkaya, H. Küçükbay and R. Durmaz, *Antimicrobial activity of carbene complexes of rhodium(I) and rhodium(II)*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.** 46(II) (1996) 1154-1158
- [38] H. Küçükbay and B. Durmaz, *Antifungal activity of organic and organometallic derivatives of benzimidazole and benzothiazole*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 47(I) (1997) 667-670
- [39] H. Küçükbay, R. Durmaz, M. Güven and S. Günel, *Synthesis of some benzimidazole derivatives and their antibacterial and antifungal activities*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 51(I) (2001) 420-424
- [40] R. Durmaz, H. Küçükbay, M. Koroğlu, İ. Temel, M. K. Özer, M. Refig, E. Çetinkaya, B. Çetinkaya, S. Yoloğlu, *Investigation of serum minimal inhibitory concentrations of some benzimidazole, imidazole and benzothiazole derivatives and their effects on liver and renal functions*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 48(II) (1998) 1179-1184
- [41] J. C. Hazelton, B. Iddon, H. Suschitzky and L. H. Woolley, *Tetrahedron*, 51(39), 10771-10779, 1995
- [42] SP. Ghosh, *Complex compounds of copper, nickel and cobalt-2 with benzimidazole and their magnetic properties*, **J. Indian Chem.**, 28 (1951) 710
- [43] I. Tamm, K. Folkers, FL. Horsfall, *Inhibition of influenza virüs multiplication by alkyl derivatives of benzimidazole. 1. kinetic aspects of inhibition by 2,5-dimethylbenzimidazole as measured by infectivity titrations*, **J. Exp. Med.**, 98 (1953) 219
- [44] I. Tamm, K. Folkers, ch. Shunk, et al, *Inhibition of influenza virüs multiplication by alkyl derivatives of benzimidazole .3. relationship between inhibitory activity and chemical structure*, **J. Exp. Med.**, 98 (1953) 245
- [45] H. Küçükbay, E. Çetinkaya, R. Durmaz, *Synthesis and antimicrobial activity of substituted benzimidazole, benzothiazole and imidazole derivatives*, **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 45 (1995) 1331-1334

- [46] BV. Glahn, W. Kramer and R. Neidlein, *Syntheses and reactions of 2,2'-bisbenzimidazole systems*, **J. Heterocyclic Chem.** 36 (1999) 1001
- [47] RL. Lombardy, FA. Tanious, et al, "Synthesis and DNA interactions of benzimidazole dications which have activity against opportunistic infections", **J. Med. Chem.** 39 (1996) 1452
- [48] E. Carlson, P. Lindberg, S. Unge, *Two of a kind*, **Chemistry in Britain**, Cambridge,UK, 2002, 42-45.
- [49] Momai T., Higurashi H., Abe M., Mizura D., **J. Pharm. Soc. Japan**, 1958 **78**,242.;Smail J.B., Fan J.Y., Denny WA, "DNA minor groove targeted alkylating agents based on bisbenzimidazole carriers: synthesis, cytotoxicity and sequence specificity of DNA alkylation", **Anti-cancer Drug res.**,1998,13(8),857
- [50] H. Küçükbay, R.Durmaz, N. Okuyucu, S. Günal, C. Kazaz, "Synthesis and antibacterial activities of new bis-benzimidazoles", **Arzneim.-Forsch./Drug Res.**, 2004, **54**, 64-68
- [51] H. Küçükbay, R. Durmaz, N. Okuyucu, S.Güenal, "Antifungal activity of bis-5-methylbenzimidazole compounds", **Foila Microbiol.** 2003, 48, 679-681.
- [52] Zhang X.B., Kiechle F.L., "Hoechst 33342-induced apoptosis in BC3H-1 myocytes", **Ann. Clin. Lab. Sci.**,1997, 27(4), 260.
- [53] DD. Perrin, WF. Armarego, DR. Perin, "Purification of Laboratory Chemicals", Second Ed., **Pergamo Press**, (1986)
- [54] BS. Furniss, et al, Vogel's Textbook of Practical Org. Chem., 4<sup>th</sup> Ed., (1978)
- [55] K-J. Soderling, B. Gorodetsky, et al, "Bis-benzimidazol anticancer agents: targeting human tumour helicases", **Anti-Cancer Drug Design**, 14(1999) 19-36
- [56] N. Okuyucu "Bazı Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi", Yüksek Lisans Tezi, İnönü Üniversitesi, Malatya 2002
- [57] N. Şireci, "Benzimidazol, Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevlerinin Fosforillenmesi, Doktora Tezi", İnönü Üniversitesi, Malatya 2003

## ÖZGEÇMİŞ

03.06.1980 tarihinde Darende'de doğdu. İlk ve orta öğrenimini Malatya'da tamamladı. 1997 yılında İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2001 yılında buradan bölüm birincisi olarak mezun oldu. 3 yıl Rahmi Akıncı İlköğretim Okulunda İngilizce öğretmenliği yaptı. Eylül 2003'de İnönü Üniversitesinin Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans yapmaya başladı. Aralık 2004-Mart 2006 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Bilimsel ve Teknolojik Araştırma Merkez Laboratuvarında Kromatografi ve Spektroskopi Bölümünde çalışmıştır.