

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BENZİMİDAZOL VE TRİAZOL YAPILARINI İÇEREN
BİLEŞİKLERİN TASARIMI VE SENTEZ ÇALIŞMALARI**

**Hazırlayan
Esmâ ÖZCAN**

**Danışman
Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK
Doç. Dr. Şengül Dilem DOĞAN**

Yüksek Lisans Tezi

**Kasım 2023
KAYSERİ**

**T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**BENZİMİDAZOL VE TRİAZOL YAPILARINI İÇEREN
BİLEŞİKLERİN TASARIMI VE SENTEZ ÇALIŞMALARI
(Yüksek Lisans Tezi)**

**Hazırlayan
Esmâ ÖZCAN**

**Danışman
Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK
Doç. Dr. Şengül Dilem DOĞAN**

**Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
FYL-2021-11399 kodlu proje ile desteklenmiştir.**

**Kasım 2023
KAYSERİ**

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu çalışmadaki tüm bilgilerin, akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda bu kural ve davranışların gerektirdiği gibi, bu çalışmanın özünde olmayan tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı ve referans gösterdiğimi belirtirim.

Esmâ ÖZCAN

İmza

“Benzimidazol ve Triazol Yapılarını İçeren Bileşiklerin Tasarımı ve Sentez Çalışmaları” adlı Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi Lisansüstü Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi’ ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Esmâ ÖZCAN

İmza

Danışman

Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK

İmza

Kimya ABD Başkanı

Prof. Dr. İlhan Özer İLHAN

TEŞEKKÜR

Bana çalışmalarım süresince her türlü yardımı ve fedakârlığı sağlayan maddi ve manevi desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım iyi ki sizi tanıdım dediğim hocam Doç. Dr. Şengül Dilem DOĞAN'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim. Aynı şekilde bana tez çalışmalarım süresince her türlü yardımı ve fedakârlığı sağlayan, her zaman yanımda olan hocam Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK'a tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımda ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Öğr. Gör. Dr. Semiha KÖPRÜ ve Öğr. Gör. Dr. Mehmet ÇADIR'a teşekkür ederim. Çalışmalarımda yardımcı olan Arş. Gör. Halis KARATAŞ'a teşekkür ederim. Tez kapsamındaki çalışmaları destekleyen Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi yetkililerine, HRMS analizlerinin yapıldığı Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'ndeki yetkililere, X-Ray analizinin yapıldığı Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezi'ndeki yetkililere teşekkür ederim.

Hiçbir zaman maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen eğitim hayatım boyunca her zaman desteklerini arkamda hissettiğim canım ailem Selma & Hidayet ÖZCAN ve ablam Hülya ÖZCAN AZİZ'e, bana teyzelik duygusunu tattıran canım yeğenlerim Elif Alya ve Zeynep Ela'ya tüm içtenliğimle teşekkür ederim.

Tez çalışmalarımda desteğini esirgemeyen laboratuvar arkadaşım Turgut ŞİMŞEK'e ve her zaman yanımda olan arkadaşlarım Sümeyye BURAN ve Beyza UĞUR'a çok teşekkür ederim.

Esmâ ÖZCAN

Kasım, 2023, KAYSERİ

BENZİMİDAZOL VE TRİAZOL YAPILARINI İÇEREN BİLEŞİKLERİN TASARIMI VE SENTEZ ÇALIŞMALARI

Esmâ ÖZCAN

Erciyes Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü
Yüksek Lisans Tezi, Kasım 2023
Danışman: Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK

ÖZET

Biyolojik olarak aktif bileşiklerin tasarlanmasında, heterosiklik halkalar ana yapı olarak sıklıkla kullanılmaktadırlar. Bu tez kapsamında da muhtemel biyolojik aktivitesi olan benzimidazol veya 1,2,4-triazol yapısı içeren hibrit moleküllerin sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu yapıların antihelmintik, antifungal, antiviral, antibakteriyel, antitümör, antimikrobiyal, antikanser, antiülser, antienflatuvar, antikonvulsan aktiviteler vb. gibi çok çeşitli farmakolojik aktiviteleri bilinmektedir.

Üç aşamalı olarak planlanan bu tez çalışmasının ilk aşamasında benzen-sülfonil-klorür ile hidrazinmonohidrat etkileşerek benzen-sülfonohidrazit türevi bileşikler (**SH1-SH10**) sentezlendi. Sonraki aşamada, benzimidazol veya 1,2,4-triazol ile 2-florobenzaldehit reaksiyonu sonucunda azol grubu bağlı aldehit türevleri (**BHD-THD**) elde edildi. Çalışmanın son aşamasında, daha önceki basamaklarda sentezlenen benzimidazol halkası veya 1,2,4-triazol halkasına sahip aldehitler benzen-sülfonohidrazit türevi bileşiklerle reaksiyona sokularak azol yapısına sahip ve Schiff baz grubunu içeren yeni hibrit moleküllerin sentezi gerçekleştirildi. Toplam 20 adet yeni bileşik (**SHB1-SHB10**) ve (**SHT1-SHT10**) sentez edildi. Ayrıca **SHB3** kodlu bileşiğin yapısı X-Ray analizi ile doğrulandı. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektroskopik teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazoller, 1,2,4-Triazoller, Benzen-sülfonohidrazit, Schiff Bazı.

DESIGN AND SYNTHESIS STUDIES OF THE COMPOUNDS CONTAINING BENZIMIDAZOLE AND TRIAZOLE STRUCTURES

Esmâ ÖZCAN

Erciyes University, Graduate School of Natural and Applied Sciences

Master Thesis, November 2023

Supervisor: Prof. Dr. Zülbiye KÖKBUDAK

ABSTRACT

In the design of biologically active compounds, heterocyclic ring systems are frequently utilized as the core structure. In the scope of the present thesis, synthesis studies of hybrid molecules containing benzimidazole or 1,2,4-triazole structures with possible biological activities were carried out. These structures are well known to have a extensive range of pharmacological and/or biological activities such as antihelminthic, antifungal, antiviral, antibacterial, antitumor, antimicrobial, anticancer, antiulcer, anti-inflammatory, anticonvulsant activities, etc.

In the prime stage of this thesis which had been planned in three main stages, 10 benzenesulfonylhydrazide derivative compounds (**SH1- SH10**) were synthesized by reacting benzenesulfonylchloride with hydrazine. In the following step,azole group linked aldehyde derivatives (**BHD-THD**) were obtained by reaction of benzimidazole or 1,2,4-triazole with 2-fluorobenzaldehyde. In the final step of present the study, 2-(1H-benzo[d]imidazole-1-yl)benzaldehyde (**BHD**) and 2-(1H-1,2,4-triazole-1-yl)benzaldehyde (**THD**) were reacted with benzenesulfonylhydrazide derived compounds in order to synthesize novel hybrid molecules containing the benzimidazole ring or the 1,2,4-triazole ring which are obtained by previous synthesis reactions and Schiff base group. These synthesized molecules are a total of 20 substances, (**SHB1-SHB10**) and (**SHT1-SHT10**). The structure of compound coded as **SHB3** was also successfully confirmed by X-Ray analysis. The structures of the synthesized compounds within the scope of the thesis were elucidated using ¹H NMR, ¹³C NMR and HRMS spectroscopic techniques.

Key Words: Benzimidazoles, 1,2,4-Triazoles, Benzenesulphonylhydrazide, Schiff base.

İÇİNDEKİLER

BENZİMİDAZOL VE TRİAZOL YAPILARINI İÇEREN BİLEŞİKLERİN TASARIMI VE SENTEZ ÇALIŞMALARI

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK.....	ii
KABUL VE ONAY	iv
TEŞEKKÜR.....	v
ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	viii
KISALTMALAR	xii
TABLolar LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLER LİSTESİ	xiv
GİRİŞ	1

1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER ve LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Benzimidazoller	3
1.1.1. Benzimidazoller ile İlgili Genel Bilgiler	3
1.1.2. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri.....	8
1.1.3. Benzimidazol Yapıları İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri.....	16
1.2. Triazoller.....	20
1.2.1. Triazoller ile İlgili Genel Bilgiler.....	20
1.2.2. Triazollerin Genel Sentez Yöntemleri.....	23
1.2.3. Triazol Yapıları İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri	29

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler	33
2.2. Deneyde Faydalanılan Araç ve Cihazlar.....	33
2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar.....	34

3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Benzensülfonohidrazitlerin Türevlerinin Sentezi	35
3.1.1. SH Bileşiklerinin Genel Sentezi	35
3.2. Benzimidazol ve Triazol Halkası İçeren Aldehitlerin Sentezi.....	37
3.2.1. 2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benzaldehit Sentezi (BHD)	37
3.2.2. 2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benzaldehit Sentezi (THD)	38
3.3. SHB ve SHT Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür	40
3.3.1. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-4- metoksibenzensülfonohidrazit (SHB1)	41
3.3.2. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-4- klorobenzensülfonohidrazit (SHB2).....	43
3.3.3. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-4- bromobenzensülfonohidrazit (SHB3)	45
3.3.3.1. SBH3' ün X-Ray Analizi	47
3.3.4. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-4- iyodobenzensülfonohidrazit (SHB4)	49
3.3.5. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)kinolin-8-sülfonohidrazit (SHB5).....	51
3.3.6. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-4-(tert- bütil)benzensülfonohidrazit (SHB6)	53
3.3.7. (<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-4- nitrobenzensülfonohidrazit (SHB7)	55

3.3.8.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-[1,1'-bifenil]-4-sülfonohidrazit (SHB8).....	57
3.3.9.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-2,4,6-trimetilbenzensülfonohidrazit (SHB9).....	59
3.3.10.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>]imidazol-1-il)benziliden)-4-acetilbenzensülfonohidrazit (SHB10).....	61
3.3.11.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-metoksibenzensülfonohidrazit (SHT1)	63
3.3.12.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-klorobenzensülfonohidrazit (SHT2).....	65
3.3.13.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-bromobenzensülfonohidrazit (SHT3)	67
3.3.14.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-iyodobenzensülfonohidrazit (SHT4)	69
3.3.15.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)kinolin-8-sülfonohidrazit (SHT5).....	71
3.3.16.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-(tert-bütill)benzensülfonohidrazit (SHT6)	73
3.3.17.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-nitrobenzensülfonohidrazit (SHT7).....	75
3.3.18.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-[1,1'-bifenil]-4-sülfonohidrazit (SHT8).....	77
3.3.19.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-2,4,6-trimetilbenzensülfonohidrazit (SHT9).....	79
3.3.20.(<i>E</i>)- <i>N'</i> -(2-(1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-asetilbenzensülfonohidrazit (SHT10).....	81

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ ve ÖNERİLER

4.1.Tartışma ve Sonuç.....	84
KAYNAKÇA	89
ÖZGEÇMİŞ.....	104



KISALTMALAR

DMSO	:Dimetil sülfoksit
DMF	:Dimetilformamid
EtOAc	:Etilasetat
EtOH	:Etanol
HCl	:Hidroklorik asit
H ₂ O	:Su
HRMS	:Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektrometresi
İTK	:İnce Tabaka Kromatografisi
K ₂ CO ₃	:Potasyum Karbonat
mL	:Mililitre
Mmol	:Milimol
Na ₂ SO ₄	:Sodyumsülfat
NaCl	:Sodyumklorür
NMR	:Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
PPA	:Polifosforik asit
THF	:Tetrahidrofuran

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Sentezlenen benzen-sulfonohidrazit t-uv-erlerinin optimizasyon -alışmaları.....	36
Tablo 2. Sentezlenen bileşiklere ait s-ubstit-uentler	40
Tablo 3. Kristal veri ve yapı iyileştirme parametreleri	47
Tablo 4. Hidrojen bağı parametreleri (Å, °)	48
Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin yapıları	86



ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Benzimidazol molekülünün yapısı.....	3
Şekil 2. Benzimidazolün tautomerik şekli	4
Şekil 3. 5(6)-Metilbenzimidazol bileşiğinin tautomerik şekli.....	5
Şekil 4. 5-Karboksilik asit-2-metil-1H-benzimidazol eldesi.	6
Şekil 5. 2,5- Dimetilbenzimidazolün metiliodür ile reaksiyonu	7
Şekil 6. İmino hidrojeni süstitüsüyonu ile 2-Kloro-4-metoksi-benzimidazol eldesi.	8
Şekil 7. Hoebrecker yöntemi ile benzimidazol sentezi	9
Şekil 8. Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezi.....	9
Şekil 9. Benzimidazolün polifosforik asit katalizörlüğünde sentezi.....	10
Şekil 10. 1,2-diaminobenzenin halka kapanma reaksiyonu ile benzimidazol eldesi	10
Şekil 11. 1,2-Diaminobenzenin karboksamitler ile reaksiyonu	10
Şekil 12. 2-Amino-5(6)-benzoil-1H-benzimidazol eldesi.....	11
Şekil 13. Ketonlardan benzimidazol sentezi	11
Şekil 14. Aldehit ve o-Fenilendiaminden benzimidazol eldesi.....	12
Şekil 15. o-Fenilendiamin ve nitrillerden hareketle benzimidazol elde edilmesi	12
Şekil 16. İminoeterler ve o-fenilendiaminlerden benzimidazol sentezi.....	12
Şekil 17. İminoeterler ve o-fenilendiaminden hareketle benzimidazol sentezi	13
Şekil 18. Ketonlardan ve o-Fenilendiaminden benzimidazol sentezi	13
Şekil 19. Kobalt içeren katalizör eşliğinde benzimidazol sentezi.....	14
Şekil 20. 1H-Benzimidazol-2-karbamat türevi sentezi.	14
Şekil 21. Mannich bazından hareketle benzimidazol eldesi	15
Şekil 22. Mannich bazları kullanılarak 1,2-disüstitüe benzimidazol türevi eldesi.....	15
Şekil 23. 2-Süstitüebenzimidazol türevlerinin sentezi.	16
Şekil 24. 2-Arilsüstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi.....	16
Şekil 25. Ülkemizde ruhsatlı ilaç olarak kullanılan bazı benzimidazol bileşikleri	17
Şekil 26. Parazitik enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar	18
Şekil 27. Tarımsal mantar ilaçları olarak kullanılan ilaçlar	18
Şekil 28. Antiülser aktiviteye sahip bazı benzimidazol bileşikleri	19
Şekil 29. Antimikobakteriyel aktiviteye sahip benzimidazol bileşik.....	20
Şekil 30. 1,2,3- ve 1,2,4-triazol bileşikleri.....	20
Şekil 31. İzomerik triazollerin yapıları veya Triazollerin tautomerik formları	21

Şekil 32. Benzotriazol molekülü	21
Şekil 33. Hidrazin ve formamidin reaksiyonundan 1,2,4-Triazol eldesi	23
Şekil 34. 1,3,5-Triazin hidrazin hidroklorür reaksiyonundan 1,2,4-Triazol eldesi.....	23
Şekil 35. 4-Amino-4H-1,2,4-triazol bileşiğinin sentezi.....	24
Şekil 36. Einhorn-Brunner reaksiyonu.....	24
Şekil 37. Pellizzari reaksiyonu	25
Şekil 38. 1-Süstitüe-1H-1,2,4- triazol türevi sentezi.....	25
Şekil 39. 1-Süstitüetriazol türevlerin eldesi	25
Şekil 40. Halka kapanma yöntemleri	25
Şekil 41. 3- Metil-1,2,4-triazolün sentezi.....	26
Şekil 42. 3-Amino-1,2,4-triazol sentezi	26
Şekil 43. 1,2,4-Triazol trevlerinin sentezi.....	27
Şekil 44. 3-Süstitüe-1,2,4-triazol sentezi	27
Şekil 45. s-Triazinden farklı 3-süstitüe-1,2,4-triazollerin eldesi.....	28
Şekil 46. 3-Aril-1,2,4-triazol halkasının sentezi	28
Şekil 47. 5-Fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol eldesi.....	29
Şekil 48. 4-Amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on eldesi.....	29
Şekil 49. 1,2,3-Triazol halkası içeren ve şu anda kullanımda olan ilaçlar.....	30
Şekil 50. 1,2,4-Triazol halkası içeren bazı ilaçlar	31
Şekil 51. Benzimidazol 124-Triazol-5-tiyon türevi bileşiği	31
Şekil 52. Morfolin halkası içeren 1,24-Triazol türevi bileşik	32
Şekil 53. 1,2,3-Triazol içeren bazı anti-tüberküler biyoaktif moleküller.....	32
Şekil 54. SH Bileşiğinin Genel Sentez Reaksiyonu.....	35
Şekil 55. BHD bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	37
Şekil 56. BDH bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	37
Şekil 57. BDH bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	38
Şekil 58. TDH bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	38
Şekil 59. TDH bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	39
Şekil 60. TDH bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	39
Şekil 61. SHB ve SHT bileşiğinin genel sentez reaksiyon denklemi	40
Şekil 62. SHB1 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	41
Şekil 63. SHB1 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	41
Şekil 64. SHB1 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	42

Şekil 65. SHB1 bileşiğinin HRMS spektrumu.....	42
Şekil 66. SBH2 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	43
Şekil 67. SHB2 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	43
Şekil 68. SHB2 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	44
Şekil 69. SHB2 bileşiğine ait HRMS spektrumu	44
Şekil 70. SHB3 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	45
Şekil 71. SHB3 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	45
Şekil 72. SHB3 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	46
Şekil 73. SHB3 bileşiğine ait HRMS spektrumu	46
Şekil 74. Atom numaralandırma şemasını gösteren SHB3 'ün moleküler yapısı	48
Şekil 75. SHB3'de 1D supramoleküler ağ.....	49
Şekil 76. SHB4 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	49
Şekil 77. SHB4 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	50
Şekil 78. SHB4 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	50
Şekil 79. SHB4 bileşiğine ait HRMS spektrumu	51
Şekil 80. SHB5 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	51
Şekil 81. SHB5 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	52
Şekil 82. SHB5 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	52
Şekil 83. SHB5 bileşiğine ait HRMS spektrumu	53
Şekil 84. SHB6 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	53
Şekil 85. SHB6 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	54
Şekil 86. SHB6 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	54
Şekil 87. SHB6 bileşiğine ait HRMS spektrumu	55
Şekil 88. SHB7 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	55
Şekil 89. SHB7 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	56
Şekil 90. SHB7 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	56
Şekil 91. SHB7 bileşiğine ait HRMS spektrumu	57
Şekil 92. SHB8 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	57
Şekil 93. SHB8 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	58
Şekil 94. SHB8 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	58
Şekil 95. SHB8 bileşiğine ait HRMS spektrumu	59
Şekil 96. SHB9 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	59
Şekil 97. SHB9 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	60

Şekil 98. SHB9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	60
Şekil 99. SHB9 bileşiğine ait HRMS spektrumu.....	61
Şekil 100. SHB10 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi	61
Şekil 101. SHB10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.....	62
Şekil 102. SHB10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	62
Şekil 103. SHB10 bileşiğine ait HRMS spektrumu.....	63
Şekil 104. SHT1 bileşiğine ait sentez reaksiyon denklemi.....	63
Şekil 105. SHT1 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	64
Şekil 106. SHT1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	64
Şekil 107. SHT1 bileşiğine ait HRMS spektrumu	65
Şekil 108. SHT2 bileşiğine ait sentez reaksiyon denklemi.....	65
Şekil 109. SHT2 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	66
Şekil 110. SHT2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	66
Şekil 111. SHT2 bileşiğine ait HRMS spektrumu	67
Şekil 112. SHT3 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	67
Şekil 113. SHT3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	68
Şekil 114. SHT3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	68
Şekil 115. SHT4 bileşiğine ait HRMS spektrumu	69
Şekil 116. SHT4 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	69
Şekil 117. SHT4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	70
Şekil 118. SHT4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	70
Şekil 119. SHT4 bileşiğine ait HRMS spektrumu	71
Şekil 120. SHT5 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	71
Şekil 121. SHT5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	72
Şekil 122. SHT5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	72
Şekil 123. SHT5 bileşiğine ait HRMS spektrumu	73
Şekil 124. SHT6 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	73
Şekil 125. SHT6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	74
Şekil 126. SHT6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.....	74
Şekil 127. SHT6 bileşiğine ait HRMS spektrumu	75
Şekil 128. SHT7 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	75
Şekil 129. SHT7 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu	76
Şekil 130. SHT7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu	76

Şekil 131. SHT7 bileşiğine ait HRMS spektrumu	77
Şekil 132. SHT8 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	77
Şekil 133. SHT8 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	78
Şekil 134. SHT8 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	78
Şekil 135. SHT8 bileşiğine ait HRMS spektrumu	79
Şekil 136. SHT9 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	79
Şekil 137. SHT9 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	80
Şekil 138. SHT9 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	80
Şekil 139. SHT9 bileşiğine ait HRMS spektrumu	81
Şekil 140. SHT10 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi.....	81
Şekil 141. SHT10 bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	82
Şekil 142. SHT10 bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	82
Şekil 143. SHT10 bileşiğine ait HRMS spektrumu	83
Şekil 144. Sentezlenen yeni hibrit moleküllerin reaksiyon şeması.....	86
Şekil 145: Öngörülen benzilidenbenzensülfonohidrazid türevlerinin genel mekanizması	88

GİRİŞ

Bilinen organik bileşiklerin % 50'den fazlasının yapısında yer alan heterosikler, doğada yaygın olarak bulunmaları ve yaşamı desteklemede hayati bir rol oynamaları nedeniyle büyük önem taşımaktadır [1]. Benzimidazol halka sistemleri oldukça iyi bilinen bir heterosiklik yapıdır. Benzimidazol fonksiyonel iskeletini taşıyan süstitüe veya süstitüe olmayan türevlere hem doğal hem sentetik hem de yarı sentetik birçok bileşiğin iskeletinde temel yapıtaşında görülmesi mümkündür. Örneğin, Bisbenzimidazoller enfeksiyöz hastalıklara (En dikkat çekici ve kullanım potansiyeli olan AIDS dahil olmak üzere) karşı etkili olmuş benzimidazol türevlerindedir. Bu örnekle birlikte dikkat çeken viral hastalıklar arasında yer alan polio virüsüne karşı anti viral ve çok daha üst bir yaşam formu olan patolojik mantar türlerine karşı anti fungal etki 1,2-bis(2-benzimidazolil)-1,2-etandiol ile elde edilmişken hücre içi virüslere karşı 1,4-bis(2-benzimidazolil)-1,2,3,4-bütantetraol'un etkisiz olduğu rapor edilmiştir [2,3].

Benzimidazol çekirdeği, bir dizi biyolojik aktivite sergileyen biyoaktif heterosiklik bileşiklerden biridir. Spesifik olarak, B12 vitamininin bir bileşeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Benzo[*d*]imidazol iskelet yapısını taşıyan bu bileşikler 3. konumlarında taşıdıkları azot atomu nedeniyle bazik yapıya sahipken yapının 1. konumunda yer alan azot atomu nedeni ile de asidik özellik göstermesi amfoterik özellik gösteren bir yapı olmasını sağlar. Halkadaki farklı substitüsyonlarla elde edilen farklı aktivitelerden biri antitüberküloz aktivite olmasının yanı sıra elde edilebilen diğer farmakolojik aktiviteler arasında H₂ reseptör blokajı, antihelmintik, antiviral, antifungal, antibakteriyel gibi birçok tedaviye yönelik pek çok aktivite örnek olarak verilebilir [4].

Benzer şekilde triazoller de geniş farmakolojik özellikler göstermesi nedeniyle dikkatleri üzerine çeken bir organik yapıdır [5]. Biyolojik aktivitedeki kritik rolü ile tanınan 1,2,3-triazol biyoaktif yapısı, amid bağının dikkate değer bir izosteridir. Bu

özellikleriyle çok sayıda araştırma grubunun dikkatini çekmiş ve araştırmalarının odak noktası haline gelmiştir [6]. Özellikle, 1,2,3-triazoller, 1,2,4-triazoller, 1,3,4-oksadiazoller ve tiyodiazoller, heterosiklik kimya alanında merak uyandıran halka sistemleri olarak ortaya çıkmıştır [7]. Ayrıca, triazol sisteminin güçlü dipol momentleri, biyoizosterik etkiler ve heteroatomların doğası gibi diğer bazı özelliklerin tümü triazolli medisin kimyada önemli yapı iskeletleri haline getirmiştir [8].

Schiff bazları, medisin ve farmasötik kimya alanında önemli bileşik sınıflarındandır. Schiff bazlarının antibakteriyel, antifungal, antikanser ve herbisidal gibi çok geniş spektrumda biyolojik aktiviteleri literatürde rapor edilmiştir. Bu nedenle medisin kimya açısından önemi göz önünde bulundurulduğunda sülfonamid grubunun farklı modifikasyonlarla yeniden değerlendirilmesi toksisite ve ilaç direnci problemlerini aşmak açısından son derece gereklidir [9]. Bu yapılar ilk kez 1864 yılında Alman kimyacı Hugo Schiff, birincil aminlerle (R-NH₂) aldehit ve ketonların reaksiyonunu sentez işlemini gerçekleştirmiştir [10, 11]. Azometin adı ile bilinen bileşikler olan, Schiff bazlarının (imin) (RCH=NR) sentezlendiği tarihten günümüze dek reaksiyon mekanizmaları ve oluşan ligandların kompleks özellikleri oldukça ilgi çekmektedir [12, 13].

Yapılan tüm çalışmalar hedeflediğimiz bileşiklerin sentezine ışık tutmuştur. Bu çalışmalardan yola çıkarak yeni heterosiklik bileşiklerin sentezini amaçlamış bulunmaktayız. Tez kapsamında önce başlangıç maddeleri benzimidazol veya 1,2,4-triazol halkası bağlı aldehitler (BHD, THD) sentezlenmiştir. Aynı şekilde başlangıç maddesi olarak kullanılacak benzensülfonohidrazit türevleri (SH1, SH2, SH3, SH4, SH5, SH6, SH7, SH8, SH9, SH10) sentezlenmiştir. Sentezlenen benzimidazol halkası veya 1,2,4-triazol halkasına sahip aldehitler ile benzensülfonohidrazit türevleri reaksiyona sokularak yine aynı azol yapısına sahip ve imin grubunu içeren yeni hibrit moleküller (SHB1, SHB2, SHB3, SHB4, SHB5, SHB6, SHB7, SHB8, SHB9, SHB10, SHT1, SHT2, SHT3, SHT4, SHT5, SHT6, SHT7, SHT8, SHT9, SHT10) elde edilmiştir. Ayrıca SHB3 kodlu bileşiğinin yapısı X-Ray analizi ile doğrulanmıştır.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektroskopik teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

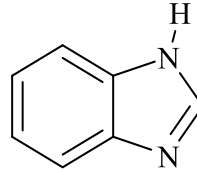
1. BÖLÜM

GENEL BİLGİLER VE LİTERATÜR ÇALIŞMASI

1.1. Benzimidazoller

1.1.1. Benzimidazoller ile İlgili Genel Bilgiler

Monosiklik bir yapıda olan imidazol halkası 4 ve 5 pozisyonları üzerinden benzen halkasının kaynaşması ile oluşan heterosiklik yapı olan benzimidazol halka sistemi oldukça iyi bilinen ve sıklıkla farmasötik ve medisinal yapılarda karşılaşılan heterosiklik bileşiklerdir [14]. Benzimidazol halka sistemi yapısında 2 farklı azot atomu bulunmaktadır.

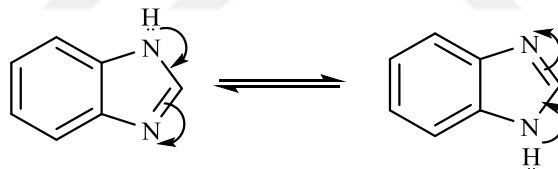


Şekil 1. Benzimidazol molekülünün yapısı

Benzimidazol halkasında yer alan iki azot atomu hem farmakolojik etkilerin ortaya çıkmasında hem de kimyasal reaksiyon yollarının yürütmesinde oldukça önemlidir. Hidrojen atomunun bağlı olduğu ve “imino azotu” ya da “pirol azotu” olarak isimlendirilen azot, “piridin azot” ya da “tersiyer azot” şeklinde adlandırılan tersiyer yapıdaki diğer azot atomu bir birinden farklı özellikler göstermektedir [15]. IUPAC isimlendirme sistemi baz alındığında numara vermeye pirol azotu ile başlanır ve piridin azot atomu 3. konuma denk gelecek şekilde [16, 17] bütün bir halka köprübaşı karbonlar hariç numaralandırılır son olarak da köprübaşı karbonlar numara alır [18, 19].

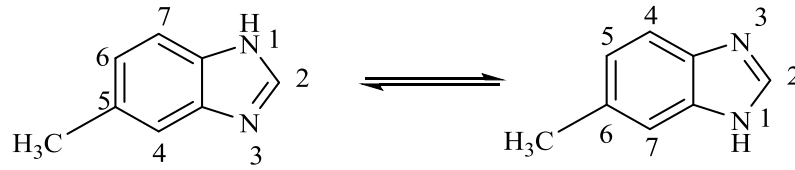
Benzimidazol yapısında bulunan azot sp^2 hibritleşmesi yapar ve bir proton alıcısıdır. Proton verici olarak davranan hidrojenin bağlı olduğu imino azotu sp^3 hibritleşmesi yapar ve bu iki merkez bu heterosiklik yapının iki aktif merkezini oluşturmaktadır [15, 17, 20, 21].

Çekirdekte meydana gelen reaksiyonların oluşumunda bu iki aktif merkez önemli rol oynar. Örneğin, benzimidazol çekirdeğinin herhangi bir etkin madde molekülünde olması ilacın emilimi, dağılımı, taşınması, reseptörler ile etkileşmesi ve metabolizasyon ile yapının atılabilir duruma gelmesi olaylarında bu iki aktif merkezin önemi büyüktür. Verilen bilgiler ışığında, benzimidazol türevlerinin biyolojik aktifliği ile fiziksel ve kimyasal özellikleri arasında yakından ilişkilidir [22]. Bir simetri düzleminin oluşmadığı ve süstitüe benzimidazol sistemlerde imino hidrojeninin, farklı konumlarda yer alabiliyor olması iki tautomerik formun ortaya çıkmasına neden olur [23].



Şekil 2. Benzimidazolün tautomerik şekli

Her ne kadar hidrojen atomunun yer değiştirebiliyor olması tautomerleşme adı verilen dönüşüm mekanizmasının gerçekleşmesi ile iki farklı yapı yazılabilir gibi düşünülebilir olmasına rağmen ortaya çıkan her iki form da bir birinin birebir aynı olan bileşikten oluşmaktadır. Eski yunan kökenli olan “Tautomer” (tauto; aynı, meros; parça) kelimesiyle örtüşecek şekilde birbirinin izomeri gibi görünse de aslında birbirinin aynısı yani tautomeri olan moleküller ortaya çıkmaktadır. Ancak bu fenomenin oluşumu simetri mekezinin varlığına bağlıdır. Bu durum simetri düzlemine sahip olmayan 5(6)-metilbenzimidazol ile örneklenebilir (Şekil 3). 5-metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan bu iki form da aynı bileşiktir [15,19,21].



Şekil 3. 5(6)-Metilbenzimidazol bileşiğinin tautomerik şekli

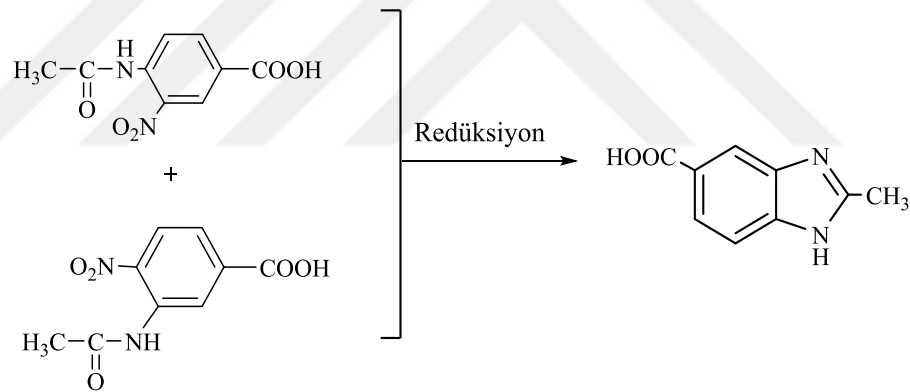
Genellikle oda sıcaklığında katı forma sahip olan benzimidazol türevi bileşiklerin erime noktası, 170°C civarındayken [15,17] kaynama noktası, 360°C ve üzeri değerlere sahiptir [24,25]. Benzimidazol, beyaz tabular (ince, düz parçalara ayrılmaya meğilli olan) kristaller olarak görünür [26].

Benzimidazol ve benzimidazol türevi bileşikler yüksek polarlığa sahiptir. Çözünürlük bakımından kıyaslandığında polar çözücülerde fazla, polar olmayan çözücülerde ise az çözünür [17]. Molekülde yer alan eşleşmemiş elektron çiftini reaksiyona girdiği gruba aktarabilmesi nedeni ile tersiyer yapıdaki azot atomundan dolayı bazik özellik gösterebilir. İmino azotunda bulunan hidrojen atomunun yapıdan ayrılabilir olması zayıf asit özelliğe de sahip moleküller olmalarından dolayı ‘amfoter’ karakterde bileşiklerdir [19]. Benzimidazollerin, grignard bileşiklerinin yapısında yer alan ve toprak alkali metaller grubunda bulunan Magnezyum ile azot atomu üzerinden oluşturdukları *N*-Magnezyum halojenürleri benzimidazollerin asidik karakterlerinin bir göstergesidir. Halka sistemi üzerinde taşınan elektronegatif gruplar, benzimidazol halkasının protonun (hidrojen) yapıdan ayrılmasını kolaylaştırarak asidik karakterin artmasını sağlar [16,19].

Benzimidazol ve imidazolün ayrıştırma sabitleri sırasıyla; pK_a 5,48 [27] ve pK_a 7,0’dir [28,29]. pK_a değerlerinden de anlaşılacağı üzere benzimidazoller, imidazollere göre zayıf bazik özellik göstermektedirler. Bu bazik özelliğin ortaya çıkmasında imidazol ve benzen halkalarının arasında görülen konjugasyon sistemi sebep olmaktadır. Bu konjugasyon sebebiyle oluşan tautomerleşme, eşleşmemiş elektron çifti taşıyan azot atomunun konumunu değiştirerek halka dayanıklılığının olumlu yönde değişmesine sebep olur bu sayede imidazol azotunun elektron çifti sunma özelliği ve bu yolla bazik karakterinde azalma görülür. Benzimidazoller, amfoter karakterleri ve halka sistemindeki rezonans nedeni ile asitler ve bazlara karşı dayanıklı bileşikler haline

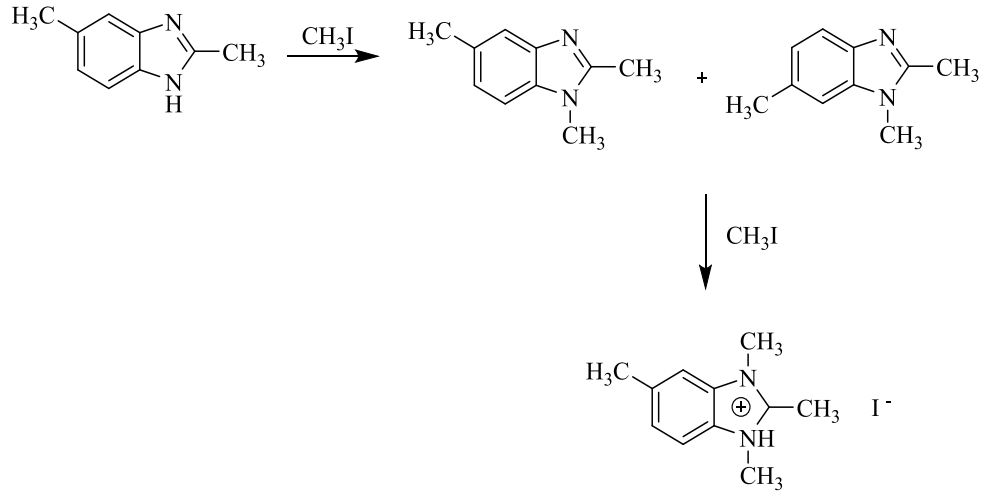
gelebilmektedir. Bu duruma ek olarak, oksitleyici bileşiklerin benzimidazol yapıları ile kolay etkileşime girmeleri beklenmez [15,30]. Bu dayanıklılıktan dolayı 2-(Metil)benzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu, benzimidazolkarboksilik asitleri verirken permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon sonucunda halka yapısı parçalanarak benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik aside dönmesine neden olur [16,20,30,31,32].

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir [15,16,20,31]. 1942 yılında Green ve Day'ın yaptıkları bir çalışmada benzimidazolün tautomerik karakterini göstermek amacıyla, 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit veya 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile aynı halka kapanma reaksiyonu gerçekleşecek ve sonuç olarak tek ve eş benzimidazol yapısı ortaya çıkacaktır [15,16,20,31,33].



Şekil 4. 5-Karboksilik asit-2-metil-1H-benzimidazol eldesi.

Benzimidazolün tautomerizmi, asidik veya bazik şartlar dışında nötral şartlar sağlandığında da ortaya çıkabilmektedir. Green ve Day tarafından bu yönde yapılan bir çalışmada; metiliyodür ile reaksiyona alınan 2,5-dimetilbenzimidazol ile 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol tek tek elde edilmiştir. Ardından oluşan her iki izomer formu da yeniden metil iyodür yardımı ile kuaternize edilmiş ve sonuçta tek bir türeve ulaşılmıştır [16,20,31].



Şekil 5. 2,5- Dimetilbenzimidazolün metiliodür ile reaksiyonu

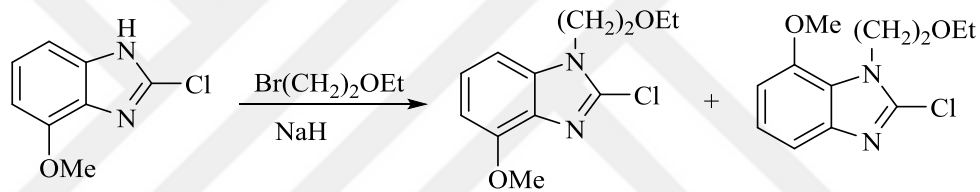
Simetri düzlemi içeren benzimidazol türevlerin, tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve bu durumda kesin bir yapı belirlenmesi mümkündür. Bu yapıyı örneklendirecek olursak; 2-metil, 4,7-dimetil veya 5,6-dimetil benzimidazol bileşikleri simetri düzlemi taşıyan yapılardır. Benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde benzimidazol sisteminin süstitüent taşınması durumunda, imino hidrojeni süstitüe edilecek herhangi bir reaksiyon sonucunda iki farklı izomer formunu aynı anda taşıyan bir karışım elde edilecektir [15,16,17,20,31].

Benzimidazol halka sisteminin benzen kısmında yer alan farklı konumlardan yapılan süstitüasyonların karakterleri (elektron çekici veya verici) azot atomları üzerinde gerçekleşecek olan süstitüasyonları etkileyerek genellikle farklı verimlerde izomerlerin sentez edilmesine yol açmaktadır [14,15,16,20,31]. Bununla birlikte benzimidazol halkasının 4. veya 5. konumdaki süstitüasyonların termodinamik, elektrostatik ve sterik etkilerinin azot atomları üzerine farklı baskınlıklarda yansıyabileceği (4 konumunun 5 konumundan baskın olması beklenmektedir) ve bu nedenle izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değişebileceği de rapor edilmiştir [14,15,16,20,31,34].

Arnau ve arkadaşları, yaptıkları çalışmalar sonucunda benzimidazol 5(6). konumu üzerinden gerçekleştirilen süstitüasyonların tautomerik denge üzerindeki etkisinin kısmi olmasına bağlı olarak bu konumlardan yapılan süstitüasyonların hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluşması ile sonuçlandığını bildirmişlerdir [14,15,16,20,31,35].

Benzimidazolün 2 konumundan yapıya dahil edilen furil veya tiyeniil süstitüsünu sonucu elde edilen türevlerinde dimetil sülfoksit içindeki tautomerizm gözlenebilirken, 2-fenil benzimidazol türevlerinde tautomerizm formlarının ortaya çıkması, molekülde yer alan heteroaril grupların etkisi ile –NH azotunun asidik özellik gösterme potansiyelinin artmasıyla ilgili olabileceği rapor edilmiştir [14,15,16,20,31,36].

Iemura ve arkadaşları tarafından 1989 yılında yürütülen çalışmada, 2-kloro-4-metoksi-benzimidazolün imino azotu üzerindeki hidrojeninin süstitüsünu yolu ile 2-kloro-1-(2-etoksietil)-4-metoksi-1*H*-benzimidazol ve 2-kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1*H*-benzimidazol bileşiklerinin eldesi sağlanmış ardından bu izomer yapıların kolon kromatografisi ile ayrılması sağlanmıştır [14,15,20,31,37].



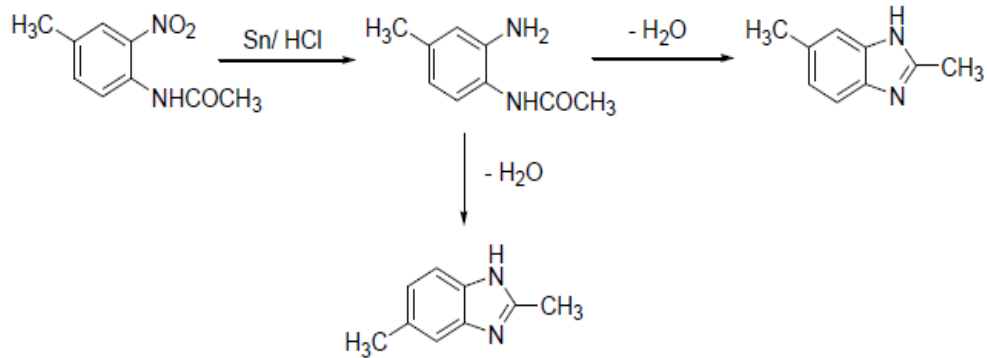
Şekil 6. İmino hidrojeni süstitüsünu ile 2-Kloro-4-metoksi-benzimidazol eldesi.

Kolon kromatografisi yardımı ile ayrıldığı bildirilen başka bir izomer çifti ise Matassa ve arkadaşlarının 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada 5-nitrobenzimidazol yapısının 3-metoksi-4-bromometil metilbenzoat ile yapının 1. konumdan alkillenmesi sonucu elde edilen izomer karışımıdır [20,31,38].

Göker ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, 1-(*p*-florobenzil)-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5(6)-kloro-1*H*-benzimidazol yapısına ait izomer formlarının kolon kromatografisi yardımı ile ayrılabilirdiğini bildirmişlerdir [14,15,31,39].

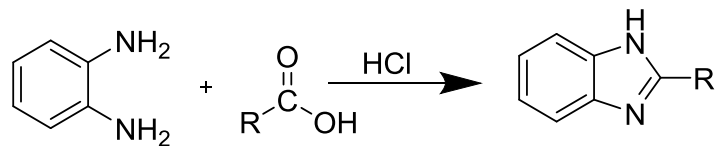
1.1.2. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

İlk benzimidazol sentezi, Hoebrecker tarafından 1872 yılında gerçekleştirilmiştir. 2-nitro-4-metil-asetanilitin indirgenmesi yolu ile 2,5 (veya 2,6)-dimetil benzimidazol türevi elde edilmiştir [23,40].



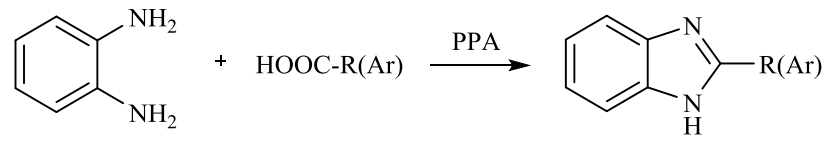
Şekil 7. Hoebrecker yöntemi ile benzimidazol sentezi

Benzimidazol türevi bileşiklerin elde edilmesi için kullanılan sentez yöntemleri arasında en çok bilineni ve literatürde en sık karşılaşılanı Phillips yöntemidir [18,22,23,32,41]. Bu reaksiyon prosedürün uygulanışı, aromatik olmayan karboksilik asit türevleri ile 1,2-diaminobenzen fonksiyonel yapısının katalizör olarak seyreltik HCl asit varlığında ve gerekli reaksiyon şartlarında reaksiyona sokulması sonucu karşılık gelen 2-süstitüe-1-*H*-benzimidazol türevi bileşikler ortaya çıkar [18,22,23,32,41,42]. Roeder ve Day, yaptıkları bir seri çalışma sayesinde su moleküllerinin reaksiyonun yürütmesinde elzem olduğunu keşfettiler ve raporladılar [22,43].



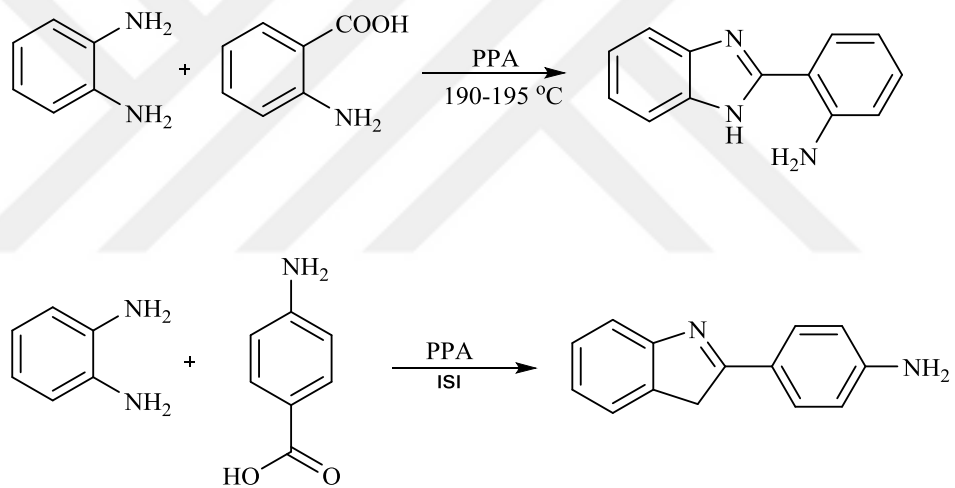
Şekil 8. Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezi

Her ne kadar alifatik karboksilik asitlerin, 2-alkil benzimidazol türevleri Phillips yönteminde verimli sonuçları olan reaksiyonlar ortaya çıkardığı bilinse de aromatik bileşiklerin (2-aril benzimidazollerin) sentezinde genellikle verimi düşük reaksiyonlar oluşmuştur. Bu yüzden aromatik karboksilik asitler ile olan reaksiyonlarda reaksiyon üzerinde farklılığa gidilmiş ve katalizör olarak seyreltik HCl asit yerine polifosforik asit (PPA) kullanılmıştır. Bu sayede 2-aril benzimidazol türevleri yüksek verimle elde edilmiştir [18,22,23,32,44].



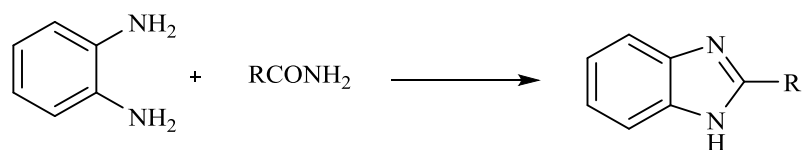
Şekil 9. Benzimidazolün polifosforik asit katalizörlüğünde sentezi

2009 yılında Chhonker ve arkadaşlarının yürüttükleri çalışmada, 1,2-diaminobenzen, polifosforik asit (PPA) katalizörlüğünde ve gerekli reaksiyon sıcaklıklarında antranilik ve *p*-amino benzoik asit ile reaksiyona girdirilmiş, sonucunda da 2-sübstitüe benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi sağlanmıştır [23,45].



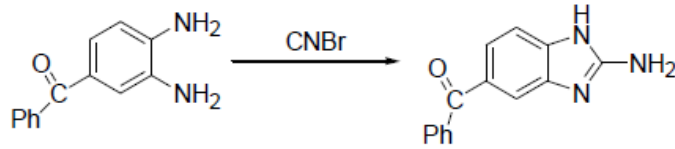
Şekil 10. 1,2-diaminobenzenin halka kapanma reaksiyonu ile benzimidazol eldesi

Yine 1,2-Diaminobenzen ve karboksamitlerin reaksiyonuyla 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazoller elde edilebilmektedir [23].



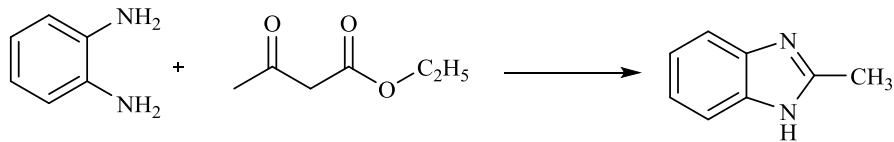
Şekil 11. 1,2-Diaminobenzenin karboksamitler ile reaksiyonu

Sulu ortamda gerçekleştirilen 3,4-diaminobenzofenon ile siyanojenbromürün reaksiyonu sonucu 2-amino-5(6)-1*H*-benzimidazol yapısının elde edildiği reaksiyonu yürüten Ohemeng ve Roth tarafından bildirilmiştir [20,23,46].



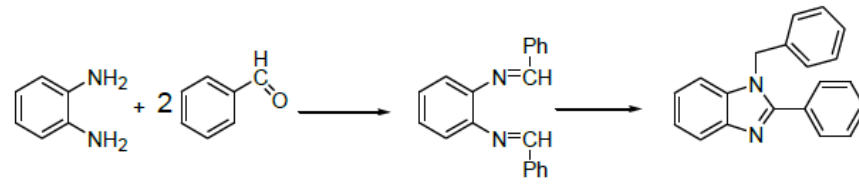
Şekil 12. 2-Amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol eldesi

Alaqeel 2017 yılında yürüttüğü çalışmasında *o*-fenilendiamin türevlerinin çeşitli aldehitlerle reaksiyonunu sağlamış ve bu reaksiyonlar sonucunda karşılık gelen benzimidazol türevlerini elde etmeyi başarmıştır. Bu reaksiyonlarda oluşan ara ürün bir Schiff bazıdır. Benzer şekilde keton türevlerinin de aldehitler gibi *o*-fenilendiaminler ile reaksiyona girerek çeşitli benzimidazol türevlerini oluşturulduğunu gösteren bazı çalışmalar da bildirilmiştir [32,47].



Şekil 13. Ketonlardan benzimidazol sentezi

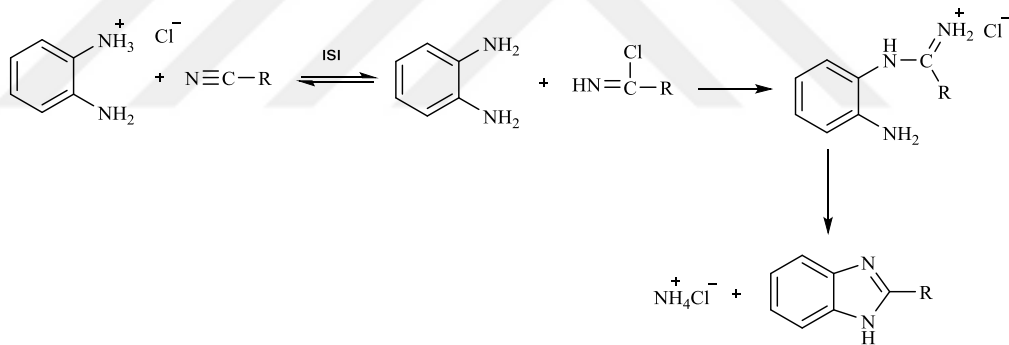
Alaqeel'in açıl kökü üzerinden yürüten reaksiyonunda aldehit grupları için uygulanan prosedüründe bir mol *o*-fenilendiamin ile iki mol aldehitin reaksiyonunda oluşan Schiff bazı üzerinden benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon yürütüldüğünde 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı elde edilebilmektedir [20,31,48].



Şekil 14. Aldehit ve *o*-Fenilendiaminden benzimidazol eldesi

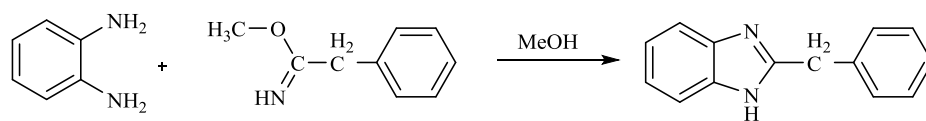
Ladenburg tarafından 1875 yılında, farklı bir reaksiyon yolağı kullanılarak *o*-fenilendiamin ve karboksilik asidin reaksiyonu ile benzimidazol sentezini gerçekleştirmiştir. Bu prosedürde glasiyal asetik asit içine alınan 3,4- diaminotoluen'in, ısıtılması sonucu 2,5-(ya da 2,6) dimetil benzimidazol'un eldesi sağlanmıştır [31,49].

Literatürde rapor edilen başka bir reaksiyon prosedüründe ise *o*-fenilendiamin'in HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyona sokulmasıyla 2-alkil/arilsübtübenzimidazol yapısının elde edilebileceği bildirilmiştir [50,51].



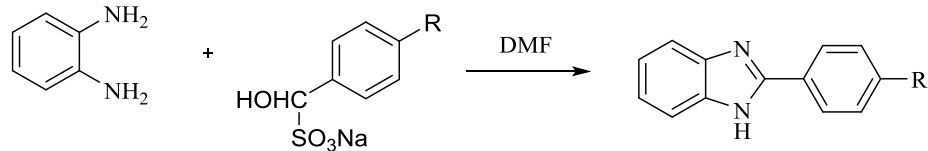
Şekil 15. *o*-Fenilendiamin ve nitrillerden hareketle benzimidazol elde edilmesi

King F. ve Acheso M. tarafından 1949 yürütülen çalışmada *o*-fenilendiamin ile fenasetimino metil eterin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol yapısı elde edilmiştir [52].



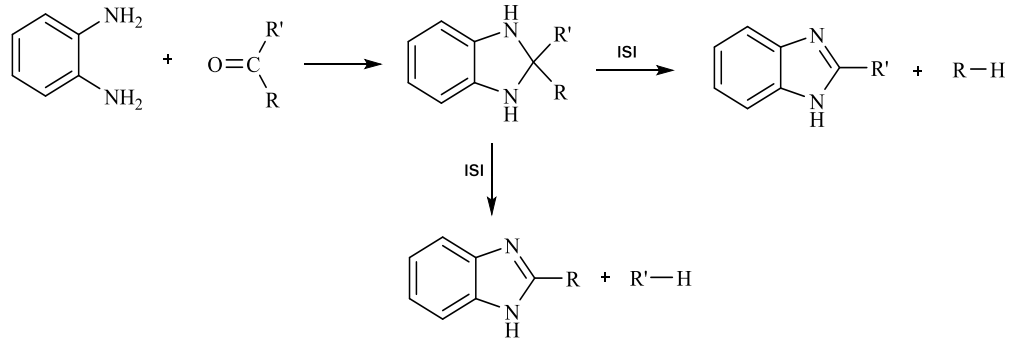
Şekil 16. İminoeterler ve *o*-fenilendiaminlerden benzimidazol sentezi

Ridley, arkadaşları ile 1965 yılındaki çalışmaları sonucunda bildirdikleri reaksiyon prosedüründe DMF içerisinde *o*-Fenilendiamin ile 4-siyanobenzaldehitin sodyumbisülfid tuzu reaksiyona sokularak 4-(1*H*-benzimidazol-2-il)benzonitril elde edilmiştir [53]. (Şekil 17; R: H, Cl, F, NO₂, OCH₃, CN)



Şekil 17. İminoeterler ve *o*-fenilendiaminden hareketle benzimidazol sentezi

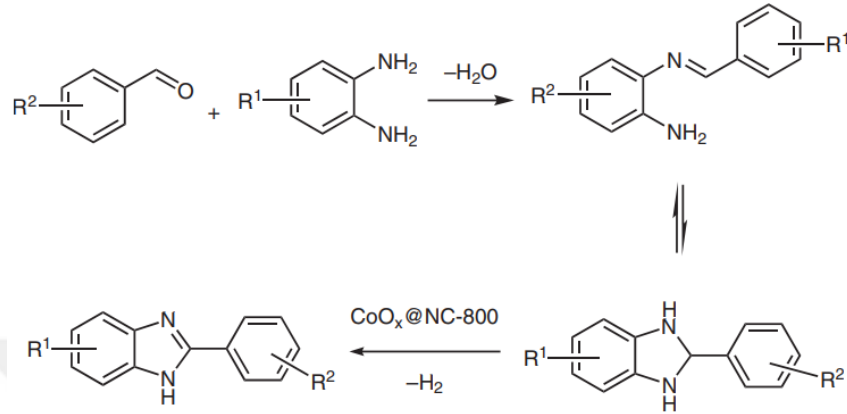
Robert E. ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen 1947 ve 1953 yıllarında yayınlanan çeşitli çalışmalarda *o*-fenilendiamin'in ketonlarla reaksiyonu sağlanmış, bu reaksiyonlar sonucunda 2,2-disüstitüe benzimidazolinlerin eldesinin ardından oluşan ürün ısıtılarak nihai ürün olan 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarının ortaya çıkaracak şekilde parçalanmaları sağlanmıştır [54,55].



Şekil 18. Ketonlardan ve *o*-Fenilendiaminden benzimidazol sentezi

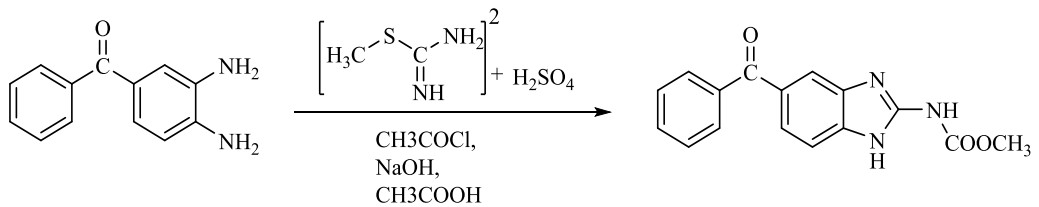
2004 yılında Wang ve arkadaşları, 2-anilinobenzimidazol türevlerinin eldesi için özellikle THF çözültisi içinde yüksek verimle yürüttükleri prosedürde; öncelikle, imin yapıları ara ürünü oluşturmak üzere fenilendiamin ve aldehit reaksiyona sokulur ve aynı zamanda su çıkışı gerçekleşir. Oluşan imin ara ürünü karşılık gelen dihidrobenzimidazol ile denge halindedir. Ardından dihidrobenzimidazol yapısı CoO_x@NC-800 (kobalt

içeren bir katalizör) katalizör yardımı ile katalitik olarak dehidrojenize olur ve istenilen benzimidazol yapısını oluşturur [18,56].



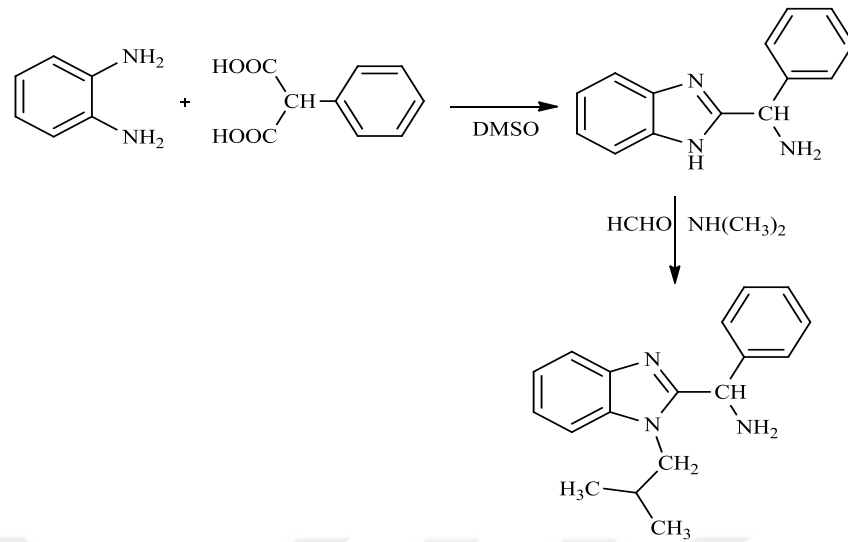
Şekil 19. Kobalt içeren katalizör eşliğinde benzimidazol sentezi

Raeymaekers A. ve arkadaşları 1,2-fenilendiamin türevi ile 2-metiltiyoopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımının bazik ortamdaki reaksiyonunu gerçekleştirmişler ve bu reaksiyon sonucunda 1*H*-benzimidazol-2-karbamat bileşiğini sentez etmişlerdir [57].



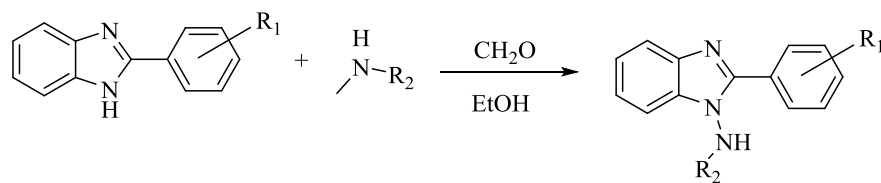
Şekil 20. 1*H*-Benzimidazol-2-karbamat türevi sentezi.

Mannich bazları kullanılarak değişik 1,2-disübsitüe benzimidazol türevi bileşiklerin kolay bir şekilde sentezlenebileceği Reddy tarafından 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada ortaya konulmuştur. Çalışmada izlenen prosedürde uygun karboksilik asit türevinin 4N HCl'li asidik ortamda 1,2-fenilendiamin ile reaksiyonundan elde edilen 2-(1-amino benzil) benzimidazol bileşiğinin DMSO içerisinde çözülmesinin ardından uygun sekonder amin ile formaldehitli ortamda 70-75 °C'de 5 saat süren ve % 65 verimle sonuçlanan bir reaksiyon sonucu nihai ürünün elde edildiği bildirilmiştir [58].



Şekil 21. Mannich bazından hareketle benzimidazol eldesi

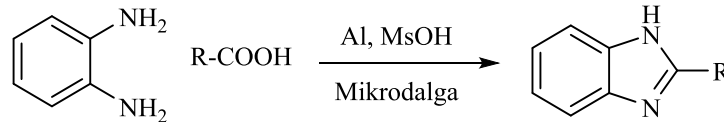
2006 yılında Leonard ve çalışma arkadaşları Mannich bazları kullanılarak 1,2-disübsitüe benzimidazol türevini sentezlemişlerdir. Yürüttükleri çalışmada 2 nolu konumdan fenil sübstitüsyonu yapılmış olan benzimidazol türevi bileşiklerin etanolla çözülmesinin ardından karşılık gelen sekonder amin ile formaldehitli ortamda belli sıcaklıklarda ısıtılmaları ile yaklaşık 20 dakika sürede sentez işlemini tamamladıklarını rapor etmişlerdir [59].



Şekil 22. Mannich bazları kullanılarak 1,2-disübsitüe benzimidazol türevi eldesi

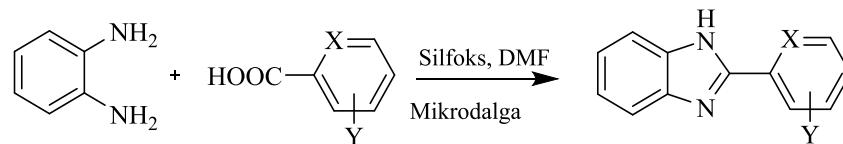
Çeşitli heterosiklik yapıların eldesinde olduğu gibi bazı benzimidazol türevlerinin mikrodalga titreşimleri yardımıyla siklokondensasyon reaksiyonları sonucunda, konvansiyonel metotlara göre çok daha yüksek verimlerle elde edilebilmeleri mümkündür [60,61]. Bu tekniğin konvansiyonel ısıtma gibi yöntemlere göre daha kolay uygulanabilir olması ve reaksiyon süresinin daha kısa olması tekniğin üstünlükleri arasındadır. Nikham ve Fatehi-Raviz ark. 2007 yılında mikrodalga yöntemini uygulayarak yürüttükleri bir çalışmalarında 1,2-fenilendiamin ile uygun karboksilik asit türevlerinin alüminyum ve metansülfonik asit varlığında reaksiyona sokmuşlar ve

gerçekleştirilen reaksiyonlar sonucunda 2-sübstitübenzimidazol türevi bileşikleri % 77-96 gibi yüksek verimlerle elde etmişlerdir [62]. (Şekil 23: R = metil, izobütil, propil, fenil, 2-klorofenil, 2-hidroksifenil, 2-metoksifenil, 3-klorofenil, 3-nitrofenil, 4-bromofenil, 4-aminofenil, piridin-2-il)



Şekil 23. 2-Sübstitübenzimidazol türevlerinin sentezi.

2009 yılında Hasaninejad ve arkadaşları yayınladıkları çalışmada, 2-sübstitübenzimidazol türevi bileşiklerini 1,2-fenilendiamin ve arilkarboksilik asit türevlerinden hareketle silfoks $[POCl_3-n(SiO_2)_n]$ ve birkaç damla DMF varlığında 400 W'lık mikrodalga ışıması altında 7-8 dakikalık kısa bir zaman diliminde elde ettiklerini bildirmişlerdir [63]. (Şekil 24: X = C, N; Y = H, CH₃, CH₃O, NO₂, Cl, Br)



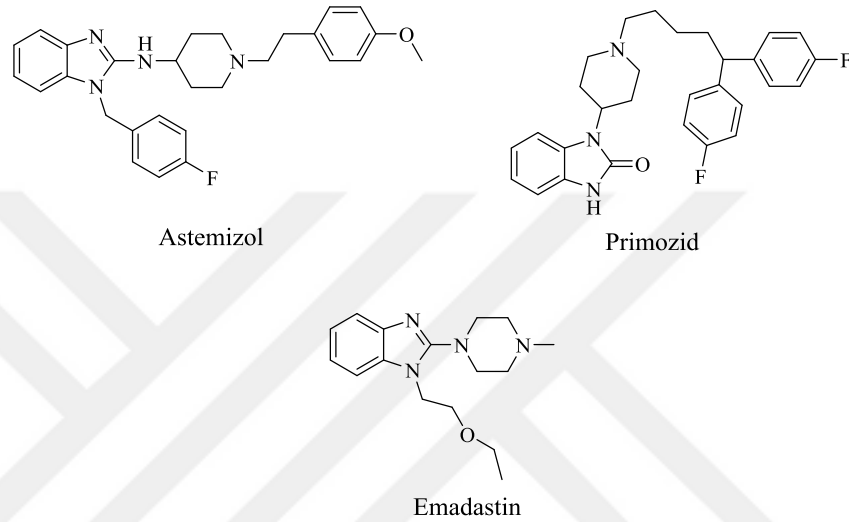
Şekil 24. 2-Arilsübstitü benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi.

1.1.3. Benzimidazol Yapıları İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Benzimidazoller ve türevleri, geniş spektrumlu biyolojik aktiviteleri ile bilinmektedir. Benzimidazol yapısı içeren bileşik grupları çok farklı farmakolojik aktiviteler göstermektedir [64]. Antitümör, antimikrobiyal, antihipertansif, antiviral, antiülser, antikonvülsan, antiinflamatuvar aktiviteler vb. gibi çok çeşitli terapötik özellikler gösteren önemli bir heterosiklik bileşikler grubudur [65,66].

Benzimidazol türevi bileşikler, çeşitli farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerle ilişkilidir. Benzimidazol azot içeren ve benzen ile imidazol halkalarının bir araya gelmesiyle oluşan heterosiklik bileşiklerdir [67]. Benzimidazol yapısının B12 vitamininin bir bileşeni olarak karşımıza çıkması, benzimidazol halka sistemi taşıyan

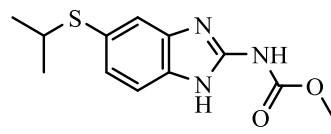
pek çok antibakteriyel etkin maddede spesifik olarak önem arz etmektedir. İnhibitör aktiviteleri ve uygun seçicilik oranlarından dolayı oldukça etkili bileşiklerdir [67]. Benzimidazol halka sisteminin bu ve benzeri özelliklerinden dolayı ilaç endüstrisi açısından geliştirilmiş biyolojik aktiviteye ve çeşitli uygulamalara sahip yeni türevlerin sentezi oldukça önemlidir [65,66].



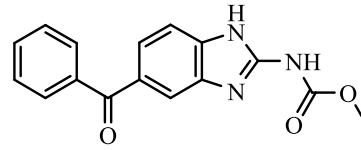
Şekil 25. Ülkemizde ruhsatlı ilaç olarak kullanılan bazı benzimidazol bileşikleri

Benzimidazoller, çeşitli biyolojik ve farmakolojik aktiviteler sergileyen bir organik bileşikler sınıfıdır. Bu aktiviteler, benzimidazol molekülünde bulunan spesifik yapı ve fonksiyonel gruplara bağlı olarak değişebilir. Benzimidazollerle ilişkili biyolojik ve farmakolojik aktivitelere bazı çalışmalar ile örnekler aşağıda verilmiştir.

Wang çalışmalarında benzimidazollerin, nematodlar, cestodlar ve trematodlar dahil olmak üzere çok çeşitli parazitlere karşı önemli antiparazitik aktivite göstermiş olduğunu bildirdi. Mikrotübül polimerizasyonunu inhibe ederek hücre iskeletini ve parazitin hayatta kalması için gerekli olan hücresel süreçleri bozduğunu göstermiştir. Albendazol ve mebendazol gibi benzimidazoller parazitik enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [68].



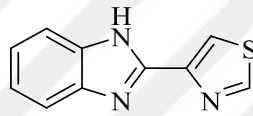
Albendazol



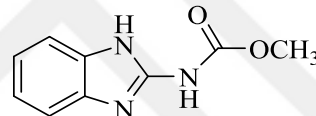
Mebendazol

Şekil 26. Parazitik enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar

Suresh ve arkadaşları 2010 yılındaki çalışmasında, birkaç benzimidazol türevi çeşitli mantar patojenlerine karşı güçlü antifungal aktivite göstermiştir. Mantar mikrotübül düzenliğini inhibe ederek mantar hücresi bölünmesinin ve büyümesinin bozulmasına yol açarlar. Tiyabendazol ve karbendazim gibi benzimidazoller, tarımsal mantar ilaçları olarak kullanılmıştır [69].



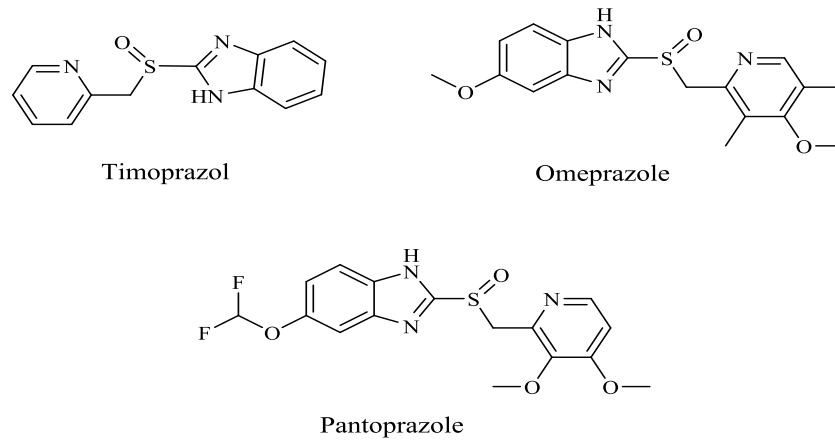
Tiyabendazol



Karbendazim

Şekil 27. Tarımsal mantar ilaçları olarak kullanılan ilaçlar

Benzimidazol bileşiği elektron gurubu bulduran piridin türevleriyle de yüksek aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. 1991'de benzimidazollerin elektron gurubu bulduran N-H türevleri, propilin uzun zincirleriyle substitüe, tiyoazol-amino, tiyo, asetamido, tetrametil piperidin sentezlenmiş ve piridinli yapının antiülser aktivite olarak iyi sonuçlar verdiği bildirilmiştir [32,70,71,72]. (Şekil 28)

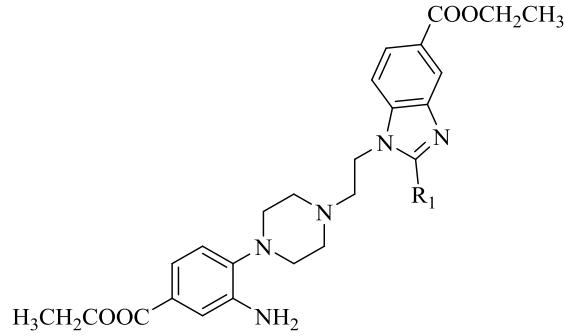


Şekil 28. Antiülser aktiviteye sahip bazı benzimidazol bileşikleri

Tüberküloz (TB), *Mycobacterium tuberculosis* bakterisinin neden olduğu bulaşıcı bir hastalıktır. Birincil olarak akciğeri etkileyen TB vücuttaki diğer organları da etkileyebilir. Önemli bir küresel sorun olmaya devam ederken dünya genelinde ilk 10 ölüm nedeninden biridir [73]. Her ne kadar delamanid ve florokinolonlar gibi klinik geliştirme aşamasında olan etkin maddeler olsa da hali hazırda ilaç piyasasında etkili bir anti-TB ilaç bulunmamaktadır [74,75,76,77].

Yaklaşık 50 yıl önce tedavi için piyasaya sürülülen streptomisin, para-aminosalisilik asit ve izoniazid gibi birinci basamak ilaçlar, tüm dünyada TB vakalarında dikkate değer bir düşüşe neden olmuştur. Aktif TB şu anda en az 6 aylık bir süre boyunca başlıca izoniazid, rifampisin, pirazinamid ve etambutolden oluşan dört ilk tercih ilaç rejimi ile tedavi edilmektedir [78,79,80]. Yeni bir etki mekanizmasına sahip olan ve 1963'te keşfedilen rifampisin onaylanan son ilaçtır [78,81].

Yoon ve arkadaşları 2013 yılında yaptıkları çalışmada, TB'ye karşı koymak için benzimidazol türevlerinin kullanılmasına ilişkin çalışmaların yapıldığını bildirmişlerdir. Yapılan çalışmada yeni ve güçlü anti-TB ajanları keşfinde potansiyel bir öncü bileşik olarak benzimidazole olan inanç daha da güçlenmiştir. Mevcut çalışmada yeni 2-sübstitüe edilmiş benzimidazol türevlerinin sentezini ve antimikrobakteriyel aktivitesini araştırmışlardır [78,82].



Şekil 29. Antimikobakteriyel aktiviteye sahip benzimidazol bileşik

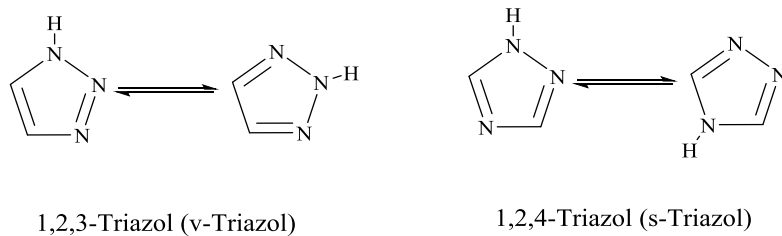
1.2. Triazoller

1.2.1. Triazoller ile İlgili Genel Bilgiler

Triazol ailesinin en sade formu $C_2H_3N_3$ moleküler formülüne ve 69.0670 g/mol moleküler ağırlığa sahip olan triazolün kendisidir [83]. Heterosiklik bileşiklerden biri olan triazoller, üç azot atomu ile iki karbon atomu bulunduran beş üyeli bileşiklerdir.

Zayıf karakteristik bir kokuya sahip olan triazoller [84,85,86,87,89], beyazdan uçuk sarı renge kaçan kristal bir katıdır, suda ve alkolde çözünür. Erime ve kaynama noktaları sırasıyla, $120^\circ C$ ile $260^\circ C$ 'dir [87].

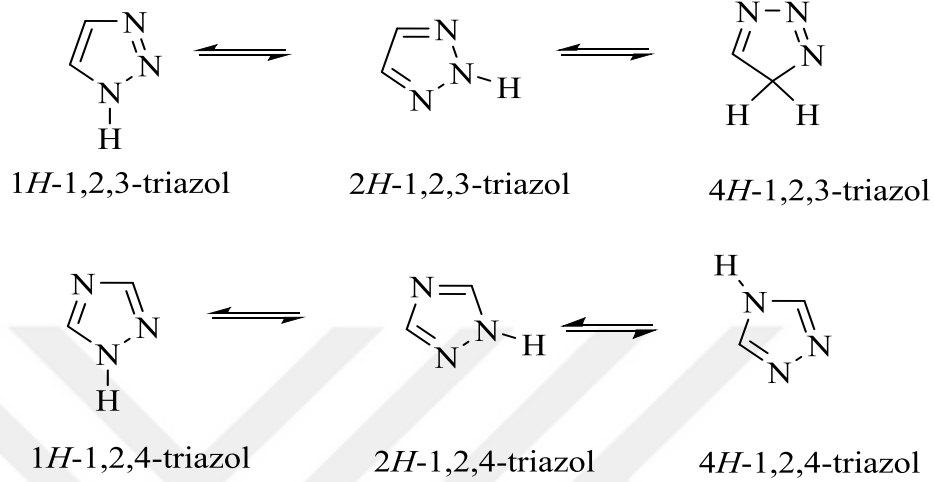
Triazoller, azot atomlarının konumuna ve ikame modeline bağlı olarak farklı izomerik formlarda bulunabilir. Buldukları konuma göre, 1,2,3-triazol veya v-triazol ile 1,2,4-triazol veya s-triazol olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır [84,85,86,87,89,90,91].



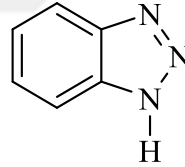
Şekil 30. 1,2,3- ve 1,2,4-triazol bileşikleri

Bu iki yapıdaki triazoldeki atomlarının tümü sp^2 hibritleşmesi yapmıştır ve her iki molekülde düzlemseldir. Aromatik karakterlerini oluşturmak için halkanın etrafında

delokalize olan altı pi (π) elektronu her iki izomerde de mevcuttur. Bu duruma ek olarak 3 tane azot atomunun varlığı, triazolleri enerji açısından zengin heterosikler haline getirmektedir [88,92,93].



Şekil 31. İzomerik triazollerin yapıları veya Triazollerin tautomerik formları



Şekil 32. Benzotriazol molekülü

1,2,3-triazollerin 4,5-konumlarında bir benzen halkası kaynaştığında buna benzotriazoller denir [94]. Monosiklik 1,2,3-triazollerde, $1H-1,2,3\text{-}$ ve $2H-1,2,3\text{-}$ triazol genellikle hem çözelti hem de gaz fazlarında dengededir ve katı halde eş molar bir karışım halinde bulunur. Bununla birlikte, sulu bir çözeltide, $2H-1,2,3\text{-}$ triazol, diğer tautomere kıyasla majör olarak bulunur ($2H:1H = 2:1$) [88,95]. Ana $1H-1,2,3\text{-}$ triazolün kaynama noktası 203°C 'dir [96] ve $41,6 \text{ \AA}^2$ 'lik hesaplanmış topolojik polar yüzey alanına sahip berrak bir sıvıdır. Aynı zamanda suda iyi çözünür. 1,2,3-triazollerin çoğu azitlerden hazırlanır. Bir pirol tipi ve iki piridin tipi nitrojen atomunun varlığı, 1,2,3-triazol halkalarını oldukça kararlı hale getirir ve kuaternizasyonun gerçekleşmesini

zorlaştırır. Bu yapı karbon veya azot atomu üzerinden kolaylıkla elektrofilik süstitüsyona uğrayabilir [88].

1,2,4-triazollerde ana 1*H* - 1,2,4-triazol beyaz bir toz katıdır. Erime noktası 120–121°C aralığında, kaynama noktası 260°C'dir. 1*H* -1,2,3-triazol gibi suda çok çözünür ve organik çözücülerde de çözünür. 1,2,4-triazollerin iki tautomeri olan 1*H*-,2,4-triazol ve 4*H*-,2,4-triazol denge durumuna hızlı bir şekilde ulaşır. Bununla birlikte, 4*H*- 1,2,4-triazole göre 1*H*-1,2,4-triazol daha stabildir [88,97]. Kimyasal olarak, 1*H*-1,2,4-triazol hem elektrofilik hem de nükleofilik süstitüsyon reaksiyonları gösterebilir. Yüksek elektron yoğunluğu nedeniyle, elektrofilik süstitüsyon sadece nitrojen atomlarında meydana gelir. Ilıman reaksiyon koşulları altında, her iki halka karbon atomunda nükleofilik ikame meydana gelir. Bu durumun nedeni karbon atomlarını nükleofilik ataklara yatkın hale gelmesini sağlayan halkadaki karbon atomlarının elektronegatif azot atomlarına bağlanması ve bu karbonları π -eksikliği olan atomlar haline getirmesidir [88,98].

Genel olarak, triazoller metabolik parçalanma yoluyla, asidik veya bazik koşullar altında veya redoks koşulları altında gerçekleşecek hidroliz reaksiyonlarına karşı kararlıdır. Bu bileşikler, H-bağları ve π - π istifleme etkileşimleri (aromatik halkaların pi bağları arasındaki varsayımsal çekim, kovalent olmayan pi etkileşimleri, yörünge örtüşmesi.) oluşturabilir.

1,2,3-triazollerdeki aromatik halka oldukça kararlı olmasına rağmen, elektronegatif gruplara bağlandığında daha reaktif hale gelir. Örneğin 1,2,3-triazol, yaklaşık 170 °C'de ayrışan ve oldukça reaktif ara ürünler oluşturabilen 1-CF₃-1,2,3- triazol yapısına dönüştürülebilirler [99]. Buna ek olarak triazoller zayıf asidik ve zayıf bazik karakterlidirler. Nadiren oksitlenirler ancak 2*H*-1,2,3-triazoller 'e tautomerize olabilirler. İndirgeyici ajanlara karşı daha duyarlıdır. Ayrıca, triazol sisteminin güçlü dipol momentleri, biyoizosterik etkiler [100] ve heteroatomların doğası gibi diğer bazı özelliklerin tümü, triazollerini medisinal kimyada önemli yapı iskeletleri haline getirir [101].

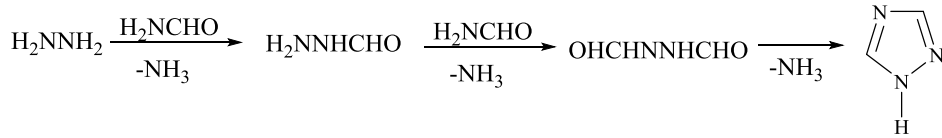
Triazollerin tarihi, 19. yüzyılın sonlarına kadar uzanır. 1,2,3-triazoller, 2-fenilbenzotriazol 1-oksitin tanımlandığı bu tarihten beri bilinmektedir [86,102,103]. İlk triazol bileşiği olan 1*H*-1,2,4-triazol 1885 yılında Bladin tarafından bahsedilmiştir

[86,88,90,97,102,104]. Andreocci tarafından 1989 yılında triazol halka sistemine alternatif olarak 'piradiazol' isimi önerilmiştir [84,90,97]. 1937 gibi erken bir tarihte, 1,2,4-triazol halkasının metal iyonlarını bağlama yeteneği üzerine çalışılmıştır [105] ancak ilk kristalografik olarak karakterize edilen koordinasyon bileşiği sadece 1976'da rapor edilmiştir [102,106]. 1950 yılında Benson ve Savell çalışmalarında 1,2,3-triazoller üzerine, [84,91] Potts da 1960 yılında 1,2,4-triazoller hakkında birer yayın yayınlanmıştır [90,97].

Genel olarak, triazollerin tarihi, 1885'te ilk triazol bileşiğinin senteziyle başlayalı bir asırdan fazla olmuştur. O zamandan beri, çok yönlülükleri ve sentetik erişilebilirlikleri, çeşitli bilimsel disiplinlerde önemli ilerlemelere ve sayısız uygulamaya yol açmıştır.

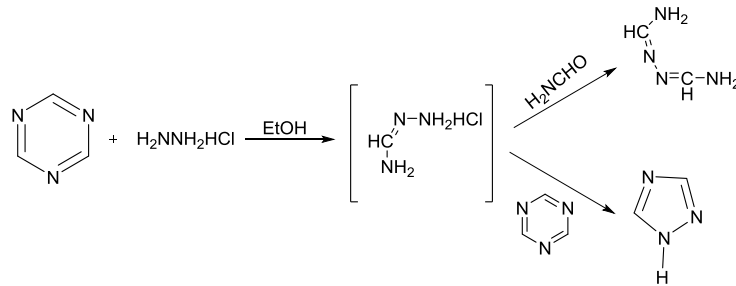
1.2.2. Triazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Bladin ve Pelizzari tarafından 1885 yılında 1,2,4-triazol halka sistemi ile ilgili ilk çalışmalar başlatılmıştır. Hidrazin ve formamidin reaksiyona sokulmasıyla devam eden reaksiyon 3 basamakta ilerlemektedir [104,107,108,109].



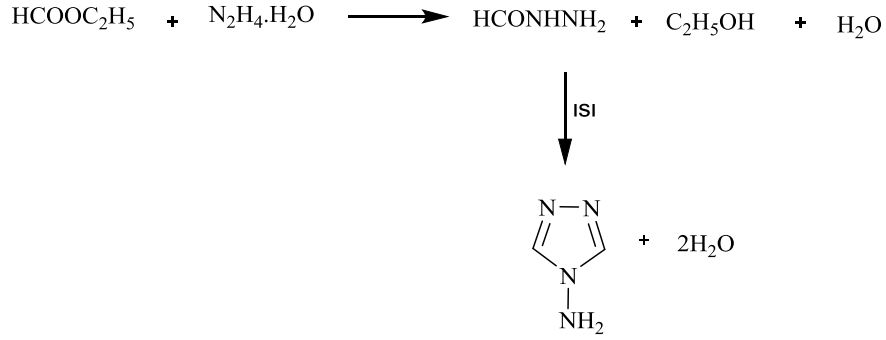
Şekil 33. Hidrazin ve formamidin reaksiyonundan 1,2,4-Triazol eldesi

Başka bir çalışmada Grundman ve Ratz, yapılan sentez reaksiyonlarında verimin düşük olması nedeniyle farklı yöntemler bulmuşlardır. Buldukları yöntemde 1,3,5-triazin hidrazin hidroklorür ile reaksiyona sokulmuştur. Bu sayede verim % 95'e ulaşmıştır [107,110].



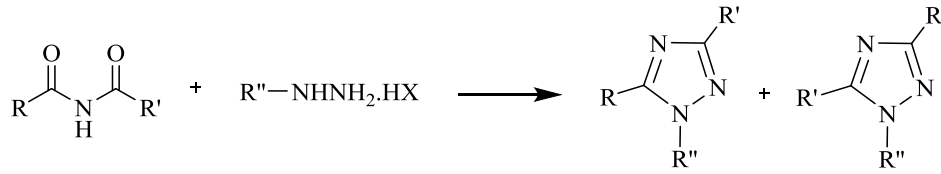
Şekil 34. 1,3,5-Triazin hidrazin hidroklorür reaksiyonundan 1,2,4-Triazol eldesi

1960'ta Potts, iki alternatif olan formik asit veya etil formatın hidrazin hidrat ile reaksiyona sokulmasıyla 4-amino-4*H*-1,2,4-triazol elde etmiştir [111,112].



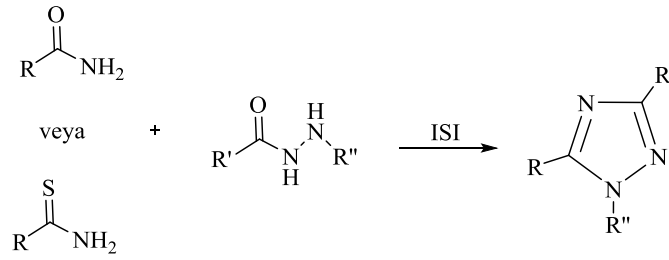
Şekil 35. 4-Amino-4*H*-1,2,4-triazol bileşiğinin sentezi

Einhorn tarafından 1905 yılında imitler ve alkil hidrazinlerin reaksiyonundan 1,2,4-triazoller ilk defa elde edilmiştir [113,114]. Diaçilamin ile süstitühidrazinlerin reaksiyonu sonucunda iki izomerik triazol oluşması beklenir. Bunun nedeni diaçilamin R ve R' grupların farklı olmasıdır. Einhorn-Brunner reaksiyonu olarak da bilinen bu reaksiyon trisüstitüe türevlerin hazırlanmasında kullanılan elverişli bir yöntemdir [111,112,115].



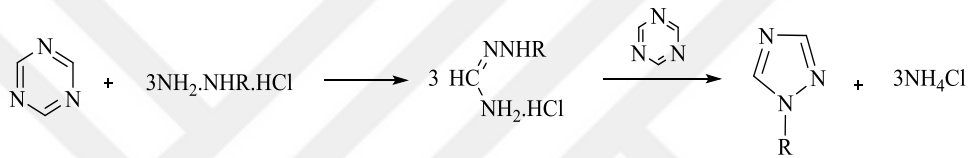
Şekil 36. Einhorn-Brunner reaksiyonu

Pelizzari 1911 yılında 1*H*-1,2,4-triazol türevi bileşiklerini amit ve hidrazitin reaksiyonundan sentezlemiştir [113,116]. 1,3,5-trisüstitüe-1*H*-1,2,4-triazoller yüksek sıcaklıkta asit hidrazitlerin amit veya tiyoamitler ile hidrazitlerin reaksiyonu sonucu elde edilir. Bu Pellizzari reaksiyonu olarak da bilinir [107,109,111,115].



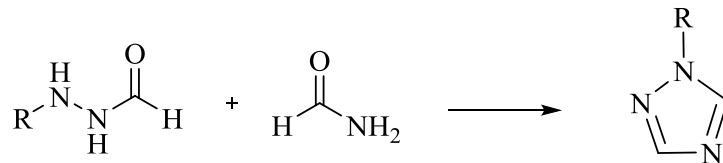
Şekil 37. Pellizzari reaksiyonu

Sübstitüehidrazin tuzları ile s-triazinlerin reaksiyona sokulmasıyla 1-sübstitüe-1*H*-1,2,4-triazol türevleri sentezlenir [110,117].



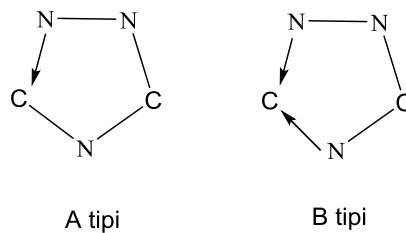
Şekil 38. 1-Sübstitüe-1*H*-1,2,4- triazol türevi sentezi

Formamid ile *N*-Formil-*N'*-alkil(aril)hidrazin reaksiyonu sonucunda elde edilen 1-sübstitüetriazoller yüksek sıcaklıkta ve düşük verimde gerçekleşir [112,117].



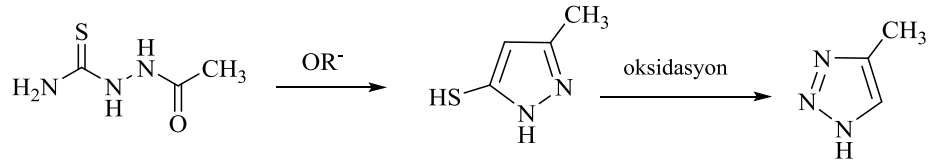
Şekil 39. 1-Sübstitüetriazol türevlerin eldesi

Triazollerin 3. veya 5. konumlarından yapılan substitüsyonlarla elde edilen türevlerin sentezlerinde birbirinden farklı iki halka kapanma şekli görülebilir bunlar; [117]



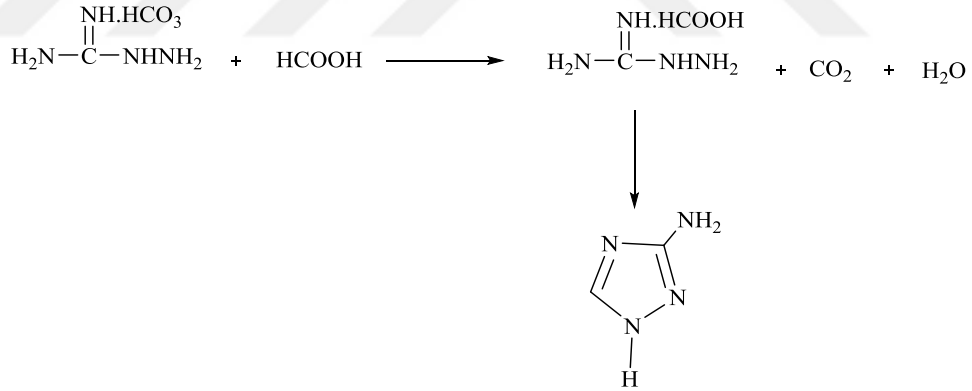
Şekil 40. Halka kapanma yöntemleri

C-monosübstitüe triazollerin en etkili sentez yöntemi A tipi kapanma yöntemidir. Oluşan ana yapı, oksidasyonla uzaklaştırılan -R-SH ya da -OH grubuna sahip triazoldür [48]. 1-Asetiltiyosemikarbazid ile sodyum metoksit reaksiyonu sonunda 5-merkpto-3-metil-1,2,4-triazol sentezlenir. Daha sonraki basamakta nitrik asit ile oksidasyonu sonucunda merkpto grubunu kaybederek 3-metil-1,2,4-triazol meydana gelir [112,117].



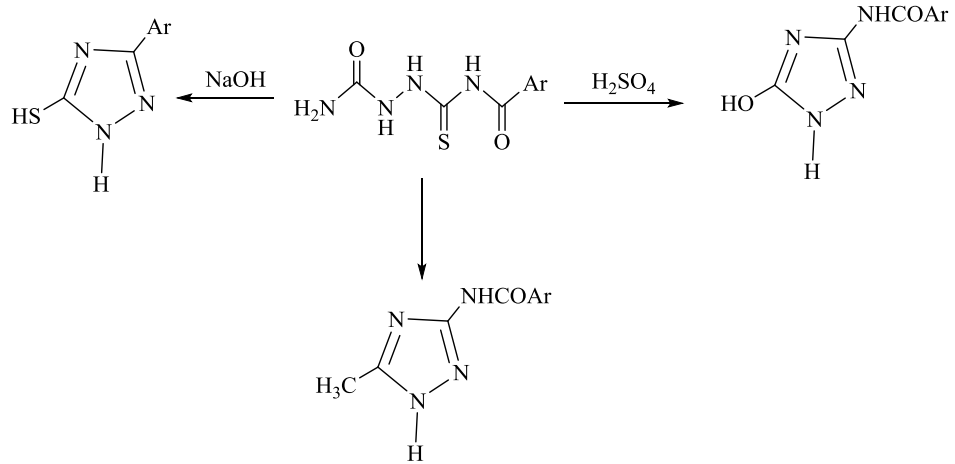
Şekil 41. 3- Metil-1,2,4-triazolün sentezi

Formik asit ile aminoguanidin tuzunun yaklaşık 120 °C arasında ısıtılması sonucunda 3-amino-1,2,4-triazolün sentezi B tipi kapanma yöntemine örnektir [112,117].



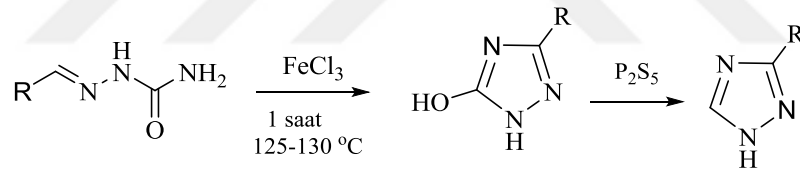
Şekil 42. 3-Amino-1,2,4-triazol sentezi

4-Açıl-1-karbamoil-3-tiyosemikarbazidden farklı koşullar altında triazol türevleri elde edilmiştir. İlk türev 5-merkpto-3-aril-1,2,4-triazol % 20'lik NaOH ile halka kapanması sonucu oluşmuştur. İkinci türev 3-arilamido-5-hidroksi-1,2,4-triazol H₂SO₄ ile HS₂ çıkışı ile gerçekleşmiştir. Üçüncü türev ise 3-arilamido-5-metil-1,2,4-triazoldür ve asetik anhidrit-asetik asit karışımı ile elde edilmiştir [112,117].



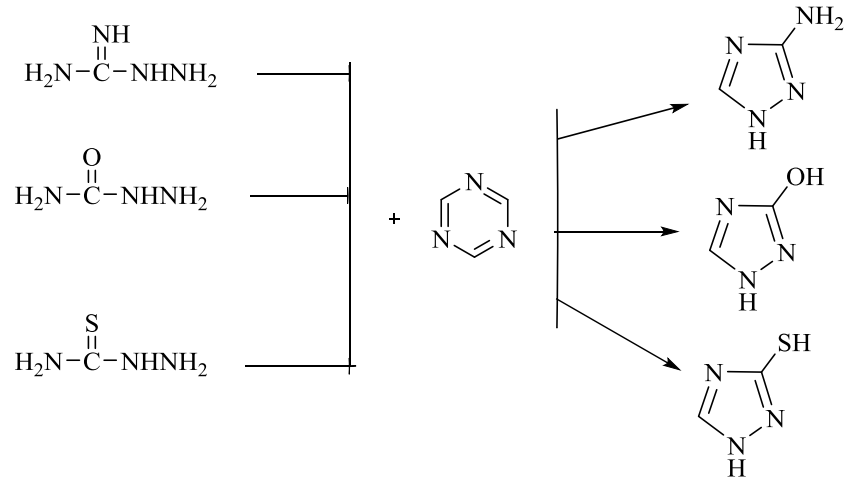
Şekil 43. 1,2,4-Triazol trevlerinin sentezi

Semikarbazid ile aldehitler FeCl_3 ile oksidasyona uğrayarak halka kapanması sonucu semikarbazonlar meydana gelir. 5-hidroksitriazol türevi P_2S_5 ile reaksiyonu sırasında –OH uzaklaşmasıyla 3-sübstitüe-1,2,4-triazol sentez edilir [112,117].



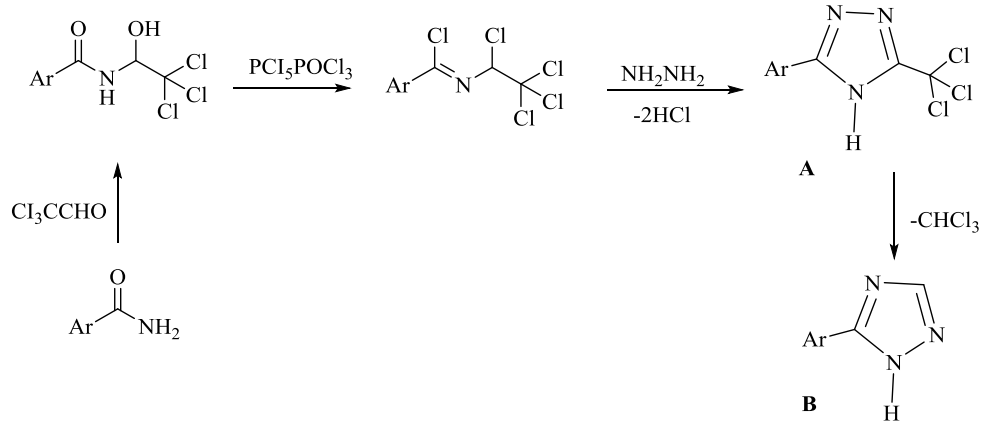
Şekil 44. 3-Sübstitüe-1,2,4-triazol sentezi

Sıcaklık belirli bir noktadayken bir reaktif ile s-triazin yapısı elde edilir. Ancak sıcaklığın artmaya başlamasıyla birlikte farklı 3-sübstitüe-1,2,4-triazoller sentezlenirler. S-triazinin aminoguanidin ile reaksiyonu 3-amino-1,2,4-triazol, semikarbazid ile reaksiyonu 3- hidroksi-1,2,4-triazol, tiyosemikarbazid ile reaksiyonu 3-merkpto-1,2,4-triazolü verir [112,117].



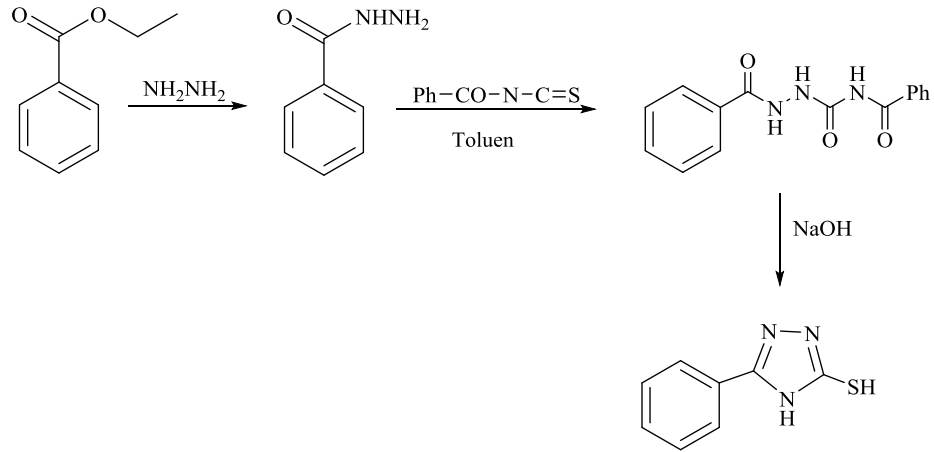
Şekil 45. s-Triazinden farklı 3-sübstitüe-1,2,4-triazollerin eldesi

Karboksiamidlerin kloral ile reaksiyonu sonucunda meydana gelen kloroamidler, POCl_3 ve PCl_5 ile reaksiyona sokularak *N*-(1-kloro-2,2,2-trikloroetil) arilimidoil kloritlere dönüştürülerek bu bileşiğin hidrazinhidrat ile etkileşiminden A tipi ara ürün elde edilmiştir. Daha sonra ara üründen kloroform eliminasyonu ile B tipi 3-aril-1,2,4-triazol halkası sentezlenmiştir [118-121].



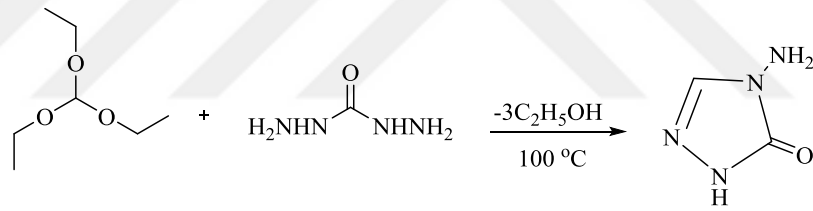
Şekil 46. 3-Aril-1,2,4-triazol halkasının sentezi

Etil benzoatın hidrazinhidratla reaksiyona sokulmasıyla benzohidrazid elde edilmiştir. Elde edilen bileşik toluen içerisinde $70\text{ }^\circ\text{C}$ 'de ısıtılmasıyla *N*,2-dibenzoilhidrazin-1-karboksamid elde edilmiştir. Reaksiyon devamında bileşik NaOH ile 4 saat süren muamele sonucunda 5-fenil-4*H*-1,2,4-triazol-3-tiol sentez edilmiştir [118-123].



Şekil 47. 5-Fenil-4H-1,2,4-triazol-3-tiol eldesi

Karbohidrazid ve etil ortoformatın reaksiyona sokulmasıyla 4-Amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on ilk kez sentez edilmiştir [120,124].



Şekil 48. 4-Amino-4,5-dihidro-1H-1,2,4-triazol-5-on eldesi

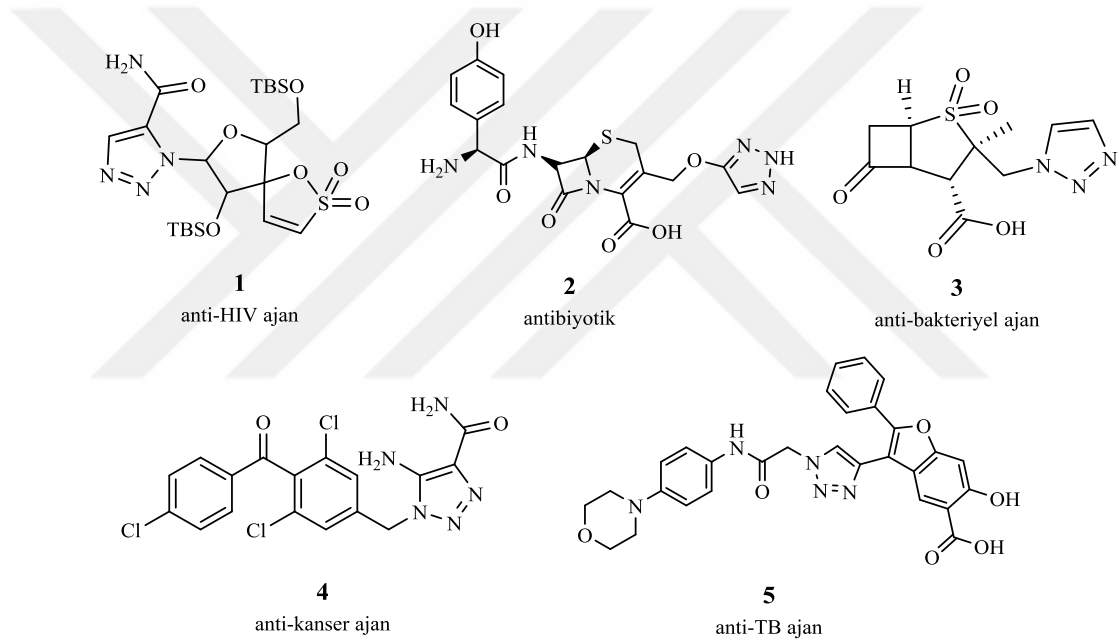
1.2.3. Triazol Yapıları İçeren Bileşiklerin Biyolojik Aktiviteleri

Triazol ve türevleri, kemoterapötik değerlerinden dolayı son on yıldır büyük ilgi görmektedir [125,126]. Antiviral [127,128], antifungal [129], antibakteriyel [130], antioksidan [131], antiinflamatuvar [132], antimikrobiyal [133,134], antikonvülsan [135] ve antikanser [136,137] ajanlar olarak aktif bir şekilde hareket etme yeteneğine sahip olduğu ve çok çeşitli farmakolojik aktiviteleri bilinmektedir.

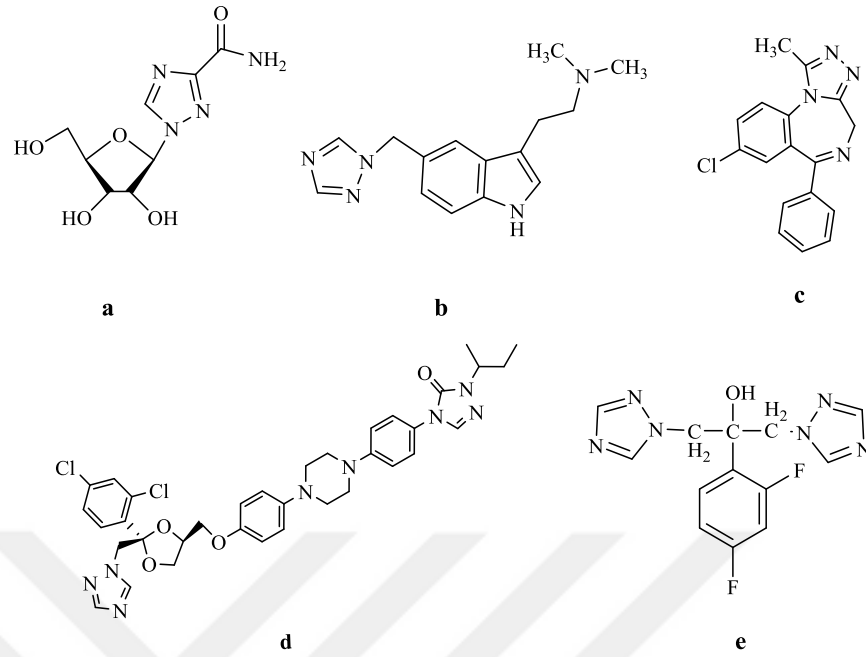
Literatürde biyolojik aktivitesi olan ayrıca ilaç piyasasında müstahzar olarak sunumu yapılan ve üzerinde ki çalışmalar halen devam eden 1,2,3-triazol ve 1,2,4-triazol halkasının eldesine yönelik çok fazla sentez çalışması vardır [84,138]. Özellikle 1,2,3-triazol, 1,2,4-triazol, triazolopirimidin, benzotriazol ve bunların türevlerini içeren

triazol, medisinal kimyada sürekli ilgi çekmiştir ve şu anda kullanımda olan bazı ilaçlar özellikle triazollere dayanmaktadır [139].

Günümüzde de etkin olarak kullanılan birçok ilaç 1,2,3-triazol ile 1,2,4-triazol halkası içermektedir. 1,2,3-triazol halkası içeren ve şu anda kullanımda olan ilaçlara ise TSAO (1), sefatrizin (2), tazobaktam (3), CAI (4) ve klinik değerlendirmede olan I-A09 (5) örnek verilebilir [139,140].(Şekil 49). 1,2,4-triazol halkası içerenlere ise Ribavirin (a) [141,142], Rizatrapin (b) [143], Alprazolam (c) [144], İtrakonazol (d) [145,146] ve Flukanazol (e) [89,147] örnek olarak verilebilir [90].(Şekil 50).



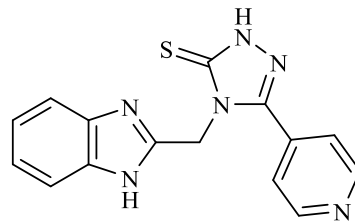
Şekil 49. 1,2,3-Triazol halkası içeren ve şu anda kullanımda olan ilaçlar



Şekil 50. 1,2,4-Triazol halkası içeren bazı ilaçlar

Triazol yapısı taşıyan iki anti fungal ajan, flukanazol [87] ve itrakanazol [147] on yılı aşkın süredir ilaç sektöründe yer almakta ve bu süre zarfında hem mantar enfeksiyonlarının profilaksisi için kullanılmakta hem de mantar enfeksiyonlarına karşı uygulanan tedavi süreçlerine dahil edilmektedir [147].

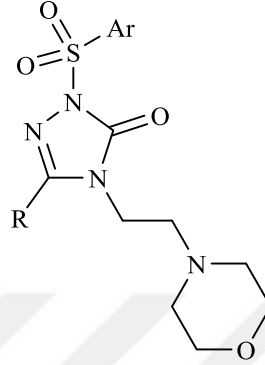
Barot ve arkadaşları 2017 yılında yaptıkları çalışmada benzimidazol türevi yeni 1,2,4-triazol-5-tyon bileşiği sentezlemişlerdir. Bu bileşikler, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir [149,150].



Şekil 51. Benzimidazol 124-Triazol-5-tyon türevi bileşiği

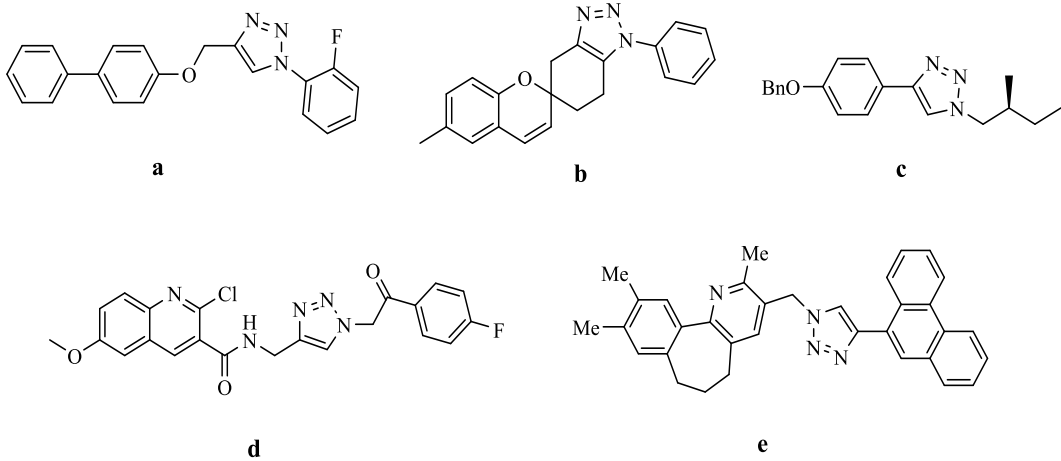
Şahin ve ekibi 2012'deki çalışmalarında antimikrobiyal aktivitesine bakılmak üzere morfolin parçası içeren yeni 1,2,4-triazol türevlerini bileşik sentezlemişlerdir.

Bileşiklerin çoğu, standart ilaçlarla kıyaslanabilir düzeyde çok iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir [149,151]. (Şekil 52; Ar: 4-Cl-C₆H₄; 4-Br-C₆H₄; 4-NO₂-C₆H₄; R: -CH₂; -CH₂C₆H₅).



Şekil 52. Morfolin halkası içeren 1,2,4-Triazol türevi bileşik

Uzun süreli tüberküloz tedavilerinde genellikle çoklu ilaç direnci ile karşılaşmakta ve tedavide ciddi sorunlar ortaya çıkmaktadır [149]. Etkili tedavi sürecinde yeni inhibitörlere olan ihtiyaçlar günümüzde de halen devam etmektedir. Bunun üzerinde yapılan çalışmalarda bazı 1,2,3-triazol birimi ihtiva eden anti-tüberküler özellikle biyoaktif moleküller geliştirilmiştir [152-156].



Şekil 53. 1,2,3-Triazol içeren bazı anti-tüberküler biyoaktif moleküller

2. BÖLÜM

YÖNTEM VE MATERYAL

2.1. Deneyde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Tez çalışmalarımda kullanılan, Sigma, Merck, Aldrich ve Fluka firmalarına ait analitik saflıkta kimyasallardır. Analitik saflıkta olan çözücüler ve reaktifler herhangi bir saflaştırmaya gerek kalmaksızın deney aşamasında kullanılmıştır. Reaksiyon ortamını oluşturmak ve maddeleri saflaştırmak için organik çözücü olarak tetrahidrofuran, dimetil sülfoksit, etanol, dietileter, diklorometan, kloroform, hegzan, etilasetat kullanılmıştır. Reaktant olarak ise kullanılan başlıca kimyasallar benzensülfonilchlorür türevleri, hidrazinmonahidrat, 2-florobenzaldehit, benzimidazol, 1,2,4-triazol gibi kimyasallardır.

2.2. Deneyde Faydalanılan Araç ve Cihazlar

Tez boyunca yaptığım tüm çalışmalarda elde edilen ^1H NMR, ^{13}C NMR analizleri Erciyes Üniversitesi Teknoloji Araştırma ve Uygulama Merkezi (TAUM)'da alınıp bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır. Kütle analizleri (QTOF-LC-MS) Atatürk Üniversitesi Doğu Anadolu İleri Teknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi (DAYTAM)'da sonuçlandırılmıştır. X-Ray analizleri Sinop Üniversitesi Bilimsel ve Teknoloji Araştırmalar Uygulama ve Araştırma Merkezinde yapılmıştır. Kullandığım cihazlar aşağıda belirtilmiştir.

- Bruker-400 MHz Ultra Shield NMR Spektrofotometresi,
- Erime noktası Cihazı: Electrothermal Marka 9200 Model,
- HRMS için Agilent 6530 Accurate-Mass-QTOF,
- İTK levhaları için DC Alufolien Kieselgel 60 / 254 Merck ,
- Isı Ayarlı Magnetik Karıştırıcı,

- Evaporator için Heidolph Marka Laborota 4001 HB digital Rotary.

2.3. Deneyde Kullanılan Metotlar

Kimyasal deneylerde, çalışmanın belirli amaç ve hedeflerine bağlı olarak çok çeşitli yöntem ve teknikler kullanılır. Öncelikle optimum deney koşulları sağlanır. Bu reaksiyon koşulları; uygun çözücü kullanılarak, reaktiflerin oda sıcaklığında veya belirtilen sıcaklıkta ısıtılması ve karıştırılması gibi ölçütler dikkate alınıp çok sayıda deneme yapılarak reaksiyon şartları belirlenir.

Tez çalışmasında, elde edilen tüm ürünlerin sentezi için optimizasyon çalışmaları yapılmış ve en iyi reaksiyon koşulları seçilerek diğer türevlerin üretilmesinde kullanılmıştır. Reaksiyonların ilerleyişini izlemek ve ürün oluşumlarını gözlemlemek için ince tabaka kromatografisi (İTK) kullanıldı. Ayrıca reaksiyon sürelerini belirlemek ve elde edilen ürünlerin saflığını değerlendirmek için de İTK kullanıldı. Ayırma yöntemleri olarak ekstraksiyon ve kolon kromatografisi kullanılmıştır.

Sentezlenen yeni bileşiklerin yapı tayininde ise; literatürde bilinen maddelerle erime noktaları karşılaştırılmıştır. Sonrasında HRMS ve NMR spektroskopisinden yararlanılmıştır. Elde edilen ürünlerden alınan ^1H NMR ve ^{13}C NMR analizlerini yorumlama kısmında Mestrenova ve Chem Draw gibi programlardan yararlanılmıştır. Kristal yapıdaki bileşikler için X-Ray analizlerle yapı aydınlatılmıştır.

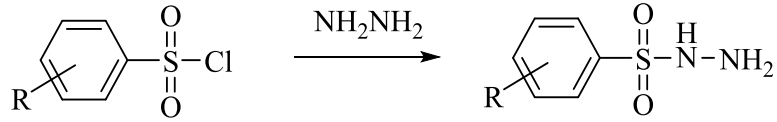
3. BÖLÜM

BULGULAR

3.1. Benzensülfonohidrazitlerin Türevlerinin Sentezi


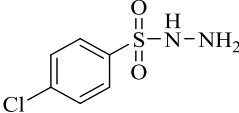
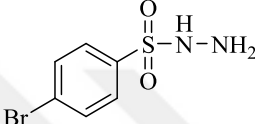
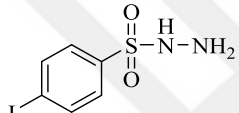
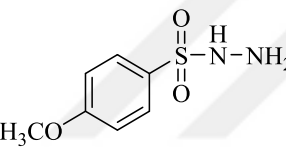
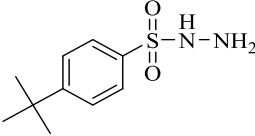
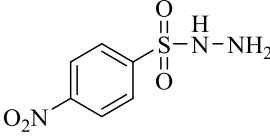
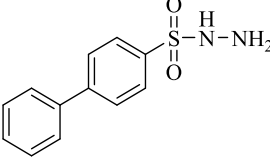
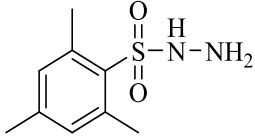
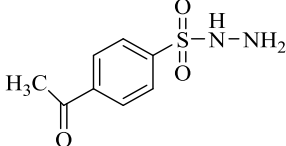
3.1.1. SH Bileşiklerinin Genel Sentezi

0.5 mL hidrazinmonohidrat ve 2 mL THF buz banyosunda 0 °C'de karıştırıldı. Beherde hazırlanan 1 mmol benzensülfoniklorür, 1 mL THF ve 2 mL diklorometan karışımı çözüldükten sonra balonun içine yavaşça döküldü. Reaksiyon oda sıcaklığında 30 dakika karıştırıldı. Reaksiyon sonlandırılıp karışım sırasıyla EtOAc (3×10 mL), doymuş NaCl çözeltisi (2×10 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü evaporatör ile uçuruldu. Balonda biriken katı 5 mL kloroform ile çözüldükten sonra 20 mL hegzan ile çöktürüldü. Çöken madde süzüldü.



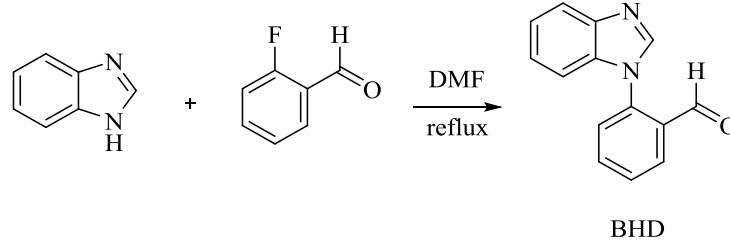
Şekil 54. SH Bileşiğinin Genel Sentez Reaksiyonu

Tablo 1. Sentezlenen benzen-sülfonhidrazit türevlerinin optimizasyon çalışmaları

	KOD	EN(°C)	RF	VERİM(%)	RENK
	SH1	149- 150	0.71	% 40	Beyaz
	SH2	150- 151	0.65	% 73	Beyaz
	SH3	113- 114	0.68	% 58	Beyaz
	SH4	185- 187	0.86	% 53	Beyaz
	SH5	166- 167	0.57	% 77	Beyaz
	SH6	156- 157	0.74	% 48	Beyaz
	SH7	123- 124	0.50	% 25	Sarı
	SH8	141- 142	0.86	% 72	Beyaz
	SH9	155- 156	0.93	% 44	Beyaz
	SH10	280- 281	0.42	% 60	Beyaz

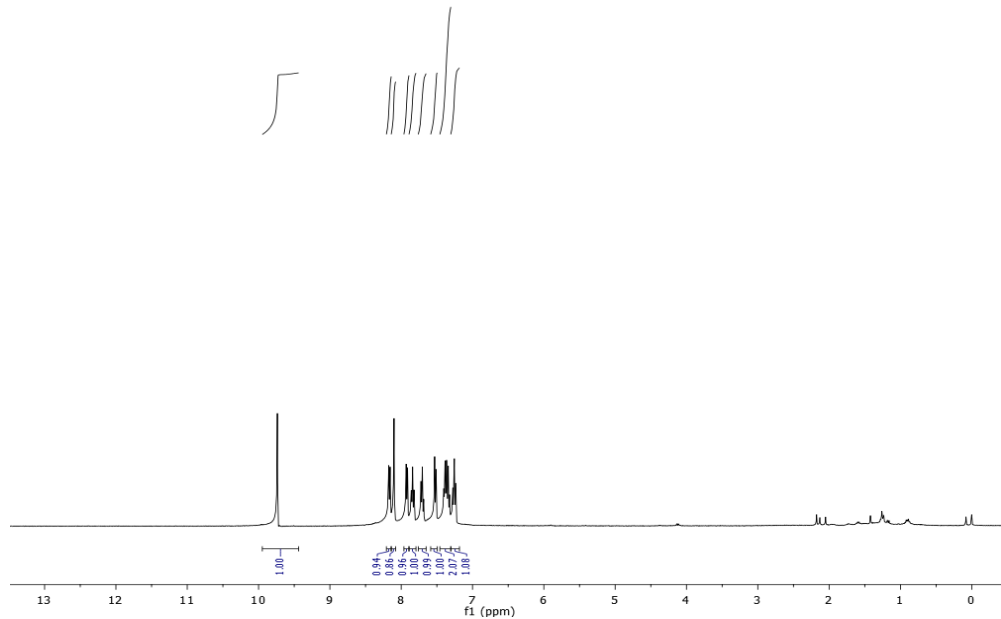
3.2. Benzimidazol ve Triazol Halkası İçeren Aldehitlerin Sentezi

3.2.1. 2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)benzaldehit Sentezi (BHD)

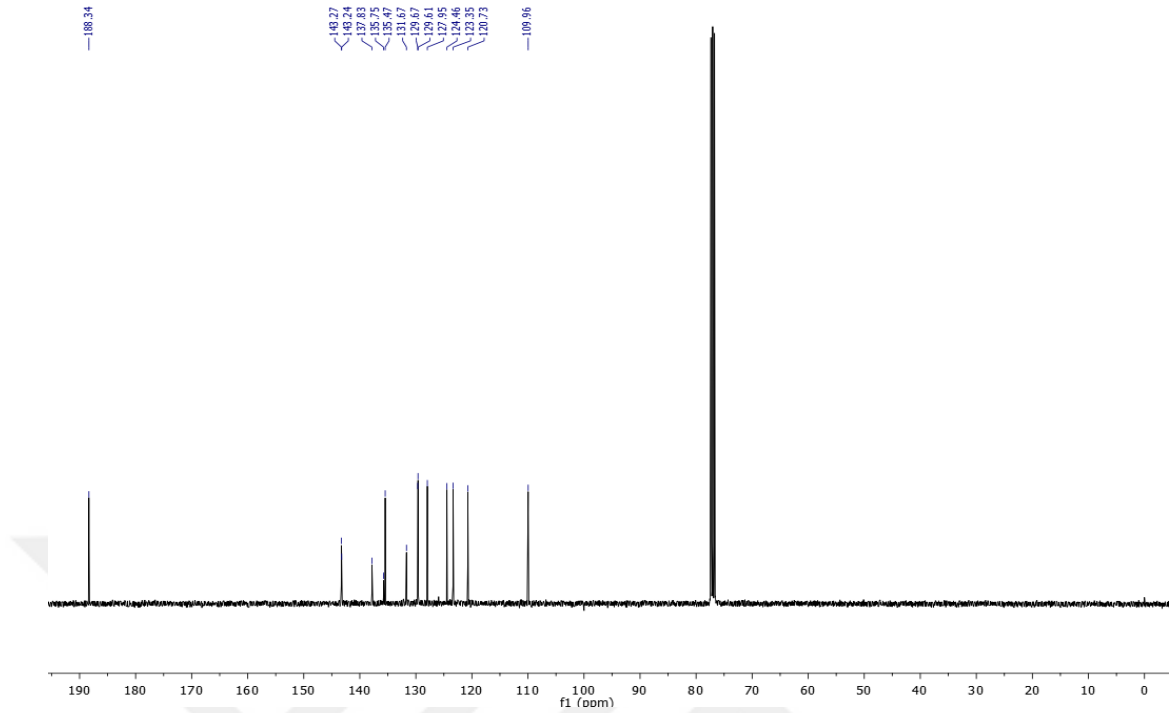


Şekil 55. BHD bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

0.1 g (0.84 mmol) benzimidazol ve 0.24 g (1.68 mmol) K_2CO_3 , 5 mL DMF içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.19 mL (1.68 mmol) 2-florobenzaldehit ilave edilerek reaksiyon 80 °C sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon soğuk su içerisine yavaşça döküldü. Reaksiyon karışımı EtOAc (3×10 mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na_2SO_4 ile kurutuldu ve çözücü evaporatör vasıtasıyla uçuruldu. Saflaştırma işlemleri için kolon kromatografisi yöntemi kullanıldı. Ürün sarı renkte bir sıvı olarak elde edildi. Verim; % 52, Rf; 0.46 (7:3 EtOAc: Hegzan).



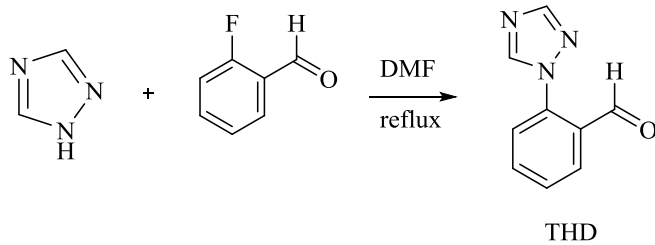
Şekil 56. BDH bileşiğine ait 1H NMR spektrumu



Şekil 57. BDH bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu

^1H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 9.74 (s, 1H), 8.17 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.84 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.70 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.52 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.44 – 7.30 (m, 2H), 7.26 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 188.34, 143.27, 143.24, 137.83, 135.75, 135.47, 131.67, 129.67, 129.61, 127.95, 124.46, 123.35, 120.73, 109.96.

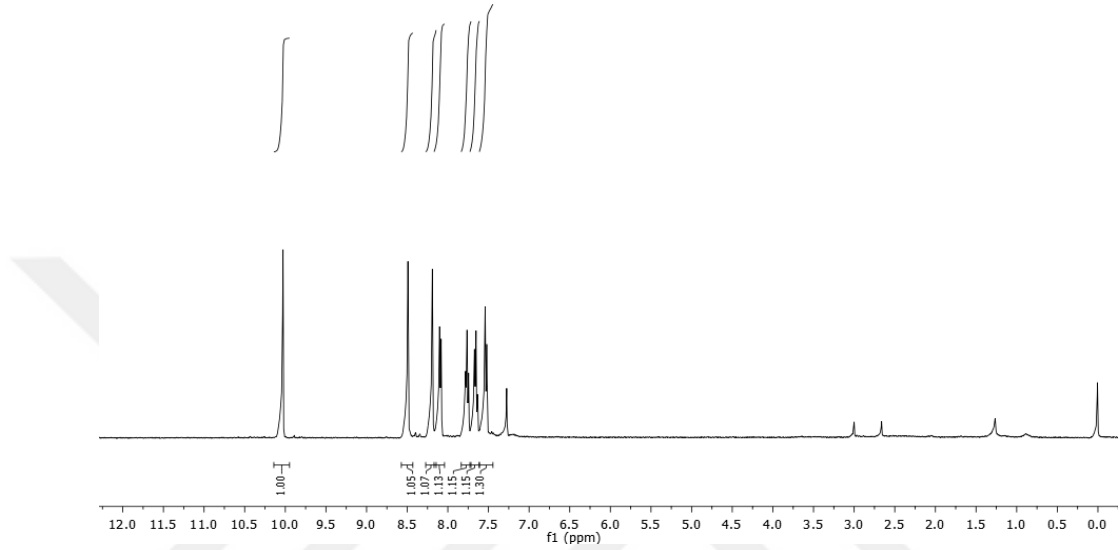
3.2.2.2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benzaldehit Sentezi (THD)



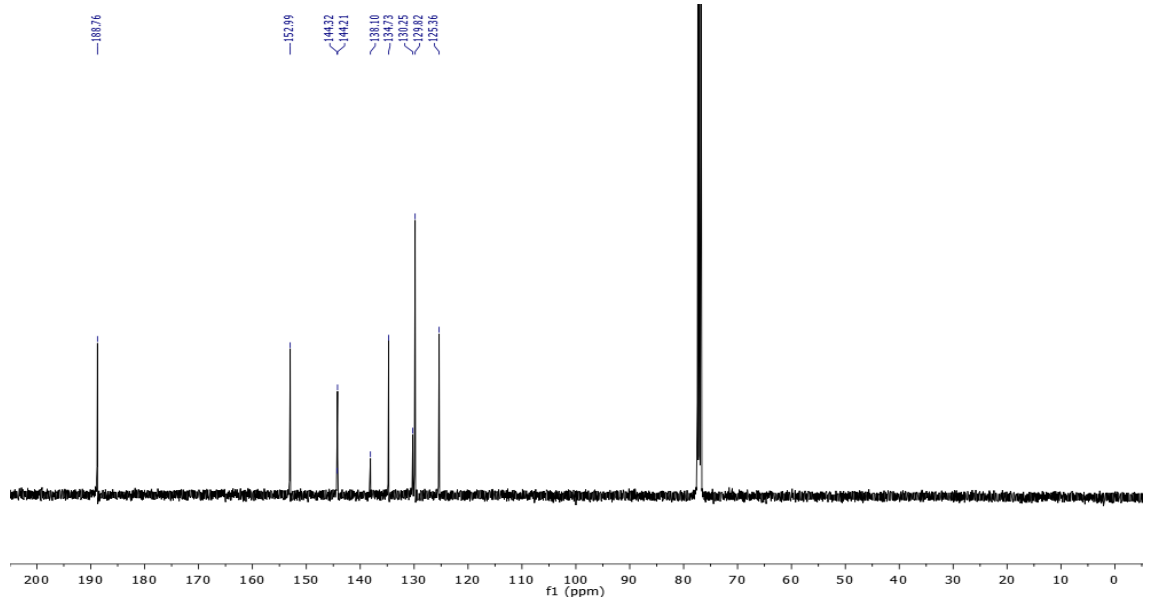
Şekil 58. TDH bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

0.1 g (1.44 mmol) 1,2,4-triazol ve 0.4 g (2.88 mmol) K_2CO_3 , 5 mL DMF içerisinde çözüldükten sonra üzerine 0.3 mL (2.88 mmol) 2-florobenzaldehit ilave edilerek reaksiyon $80\text{ }^\circ\text{C}$ sıcaklığında 24 saat manyetik karıştırıcı ile karıştırıldı. Reaksiyon

soğuk su içerisine yavaşça döküldü. Reaksiyon karışımı EtOAc (3×10mL) ile ekstraksiyon yapıldı. Birleştirilen organik fazlar Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü evaporatör vasıtasıyla uçuruldu. Ürün beyaz renkte katı olarak elde edildi. Verim; % 56, EN; 113- 114 °C, Rf; 0.34 (6:4 EtOAc: Hegzan).



Şekil 59. TDH bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu

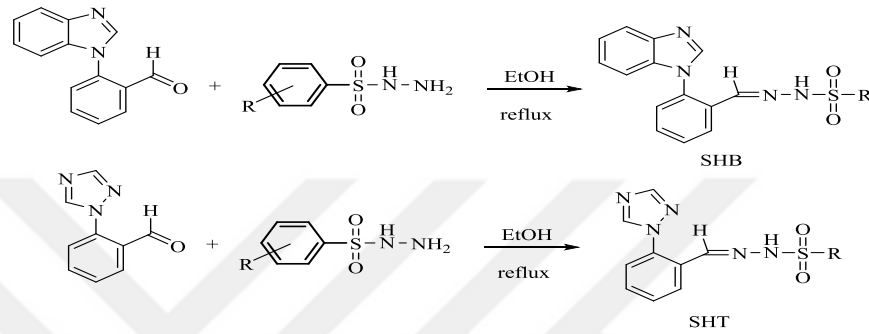


Şekil 60. TDH bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu

¹H NMR (400 MHz, Chloroform-*d*) δ 10.03 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.65 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 188.76, 152.99, 144.32, 144.21, 138.10, 134.73, 130.25, 129.82, 125.36.

3.3. SHB ve SHT Türevlerinin Sentezi İçin Genel Prosedür

BDH ve TDH kodlu aldehitler (1.1 eqv) ile farklı türevdeki benzensülfonohidrazitler (1 eqv) 10 mL etanol ortamında geri soğutucu altında ısıtılarak reaksiyon gerçekleştirildi. Reaksiyon süresi yapılan İTK çalışmaları ile belirlendi. Saflaştırma işlemi için kristallendirme ve farklı polaritedeki çözücülerle yıkama işlemi yapıldı.

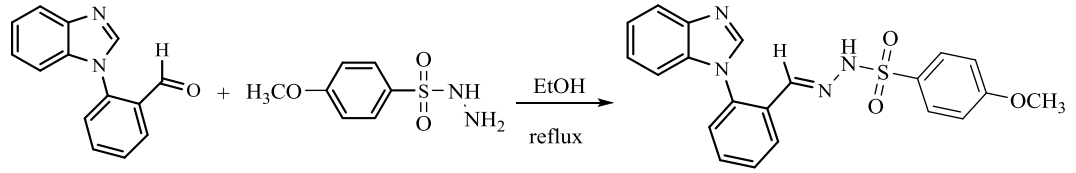


Şekil 61. SHB ve SHT bileşiğinin genel sentez reaksiyon denklemi

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklere ait süstitüentler

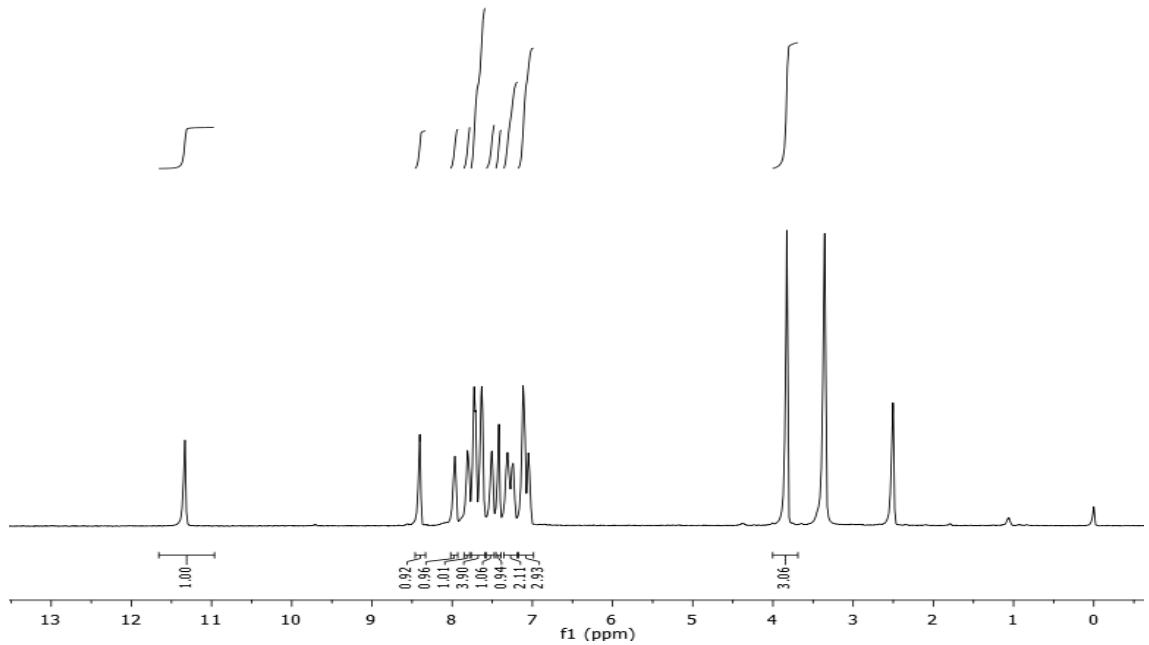
KOD	R	KOD	R
SHB1	4-metoksifenil	SHT1	4-metoksifenil
SHB2	4-klorofenil	SHT2	4-klorofenil
SHB3	4-bromofenil	SHT3	4-bromofenil
SHB4	4-iyodofenil	SHT4	4-iyodofenil
SHB5	8-kinolin	SHT5	8-kinolin
SHB6	4-(tert-bütil)fenil	SHT6	4-(tert-bütil)fenil
SHB7	4-nitrofenil	SHT7	4-nitrofenil
SHB8	4-bifenil	SHT8	4-bifenil
SHB9	2,4,6-trimetilfenil	SHT9	2,4,6-trimetilfenil
SHB10	4-N-fenil asetamid	SHT10	4-N-fenil asetamid

3.3.1.(E)-N'-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)benziliden)-4-metoksibenzensülfonhidrazit (SHB1)

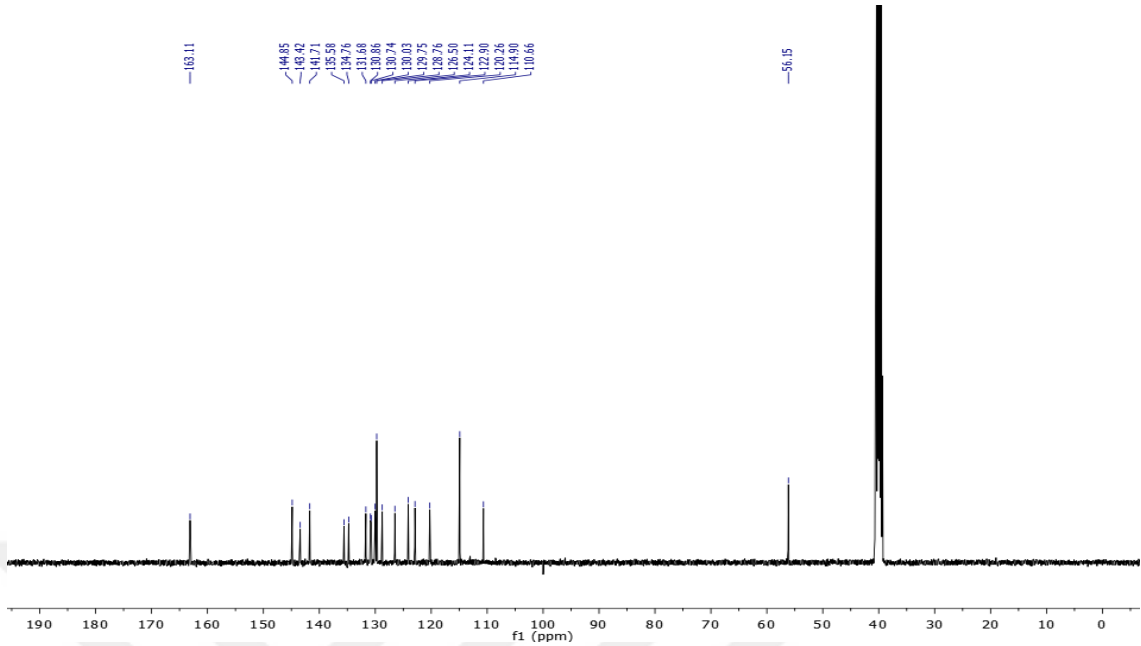


Şekil 62. SHB1 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

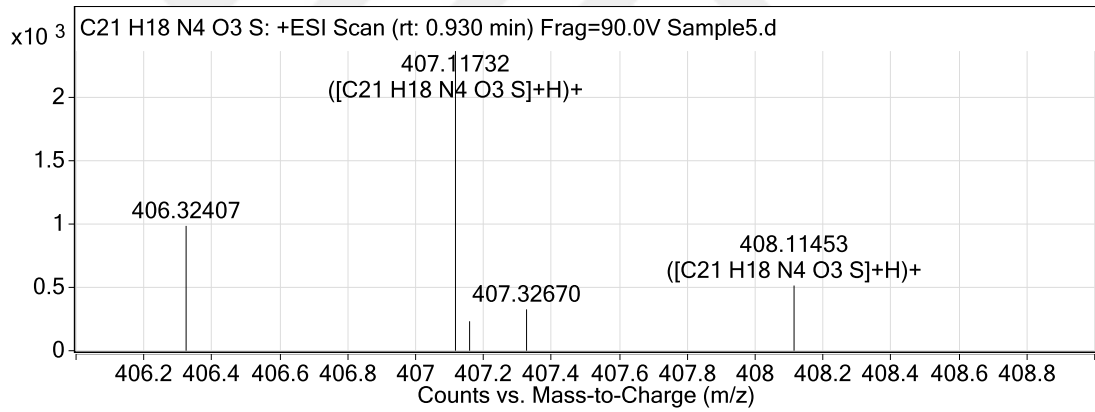
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.08 g (0.4 mmol) 4-metoksibenzensülfonhidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 23 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietiler ve soğuk etanolla yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 50, EN; 177- 178 °C, Rf; 0.48 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 63. SHB1 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu



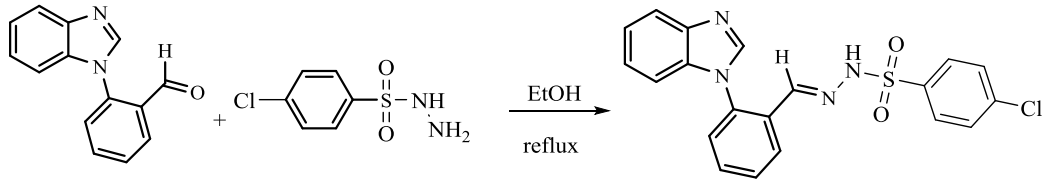
Şekil 64. SHB1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 65. SHB1 bileşiğinin HRMS spektrumu

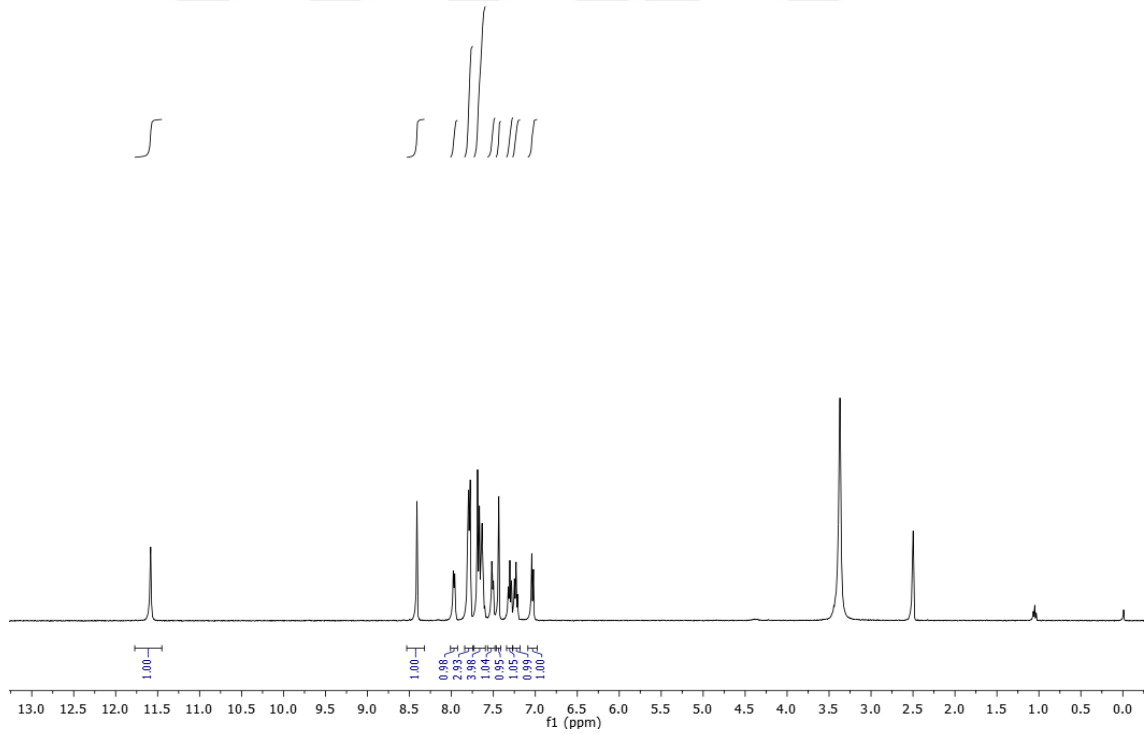
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.33 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 – 7.59 (m, 4H), 7.50 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.38-7.20 (m, 2H), 7.19 – 6.98 (m, 3H), 3.83 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.11, 144.85, 143.42, 141.71, 135.58, 134.76, 131.68, 130.86, 130.74, 130.03, 129.75, 128.76, 126.50, 124.11, 122.90, 120.26, 114.90, 110.66, 56.15. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 407.1173 (hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_4\text{O}_3\text{S}$: 407.4680) değeri ile uyumludur.

3.3.2.(E)-N'-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)benziliden)-4-klorobenzen-sulfonohidrazit (SHB2)

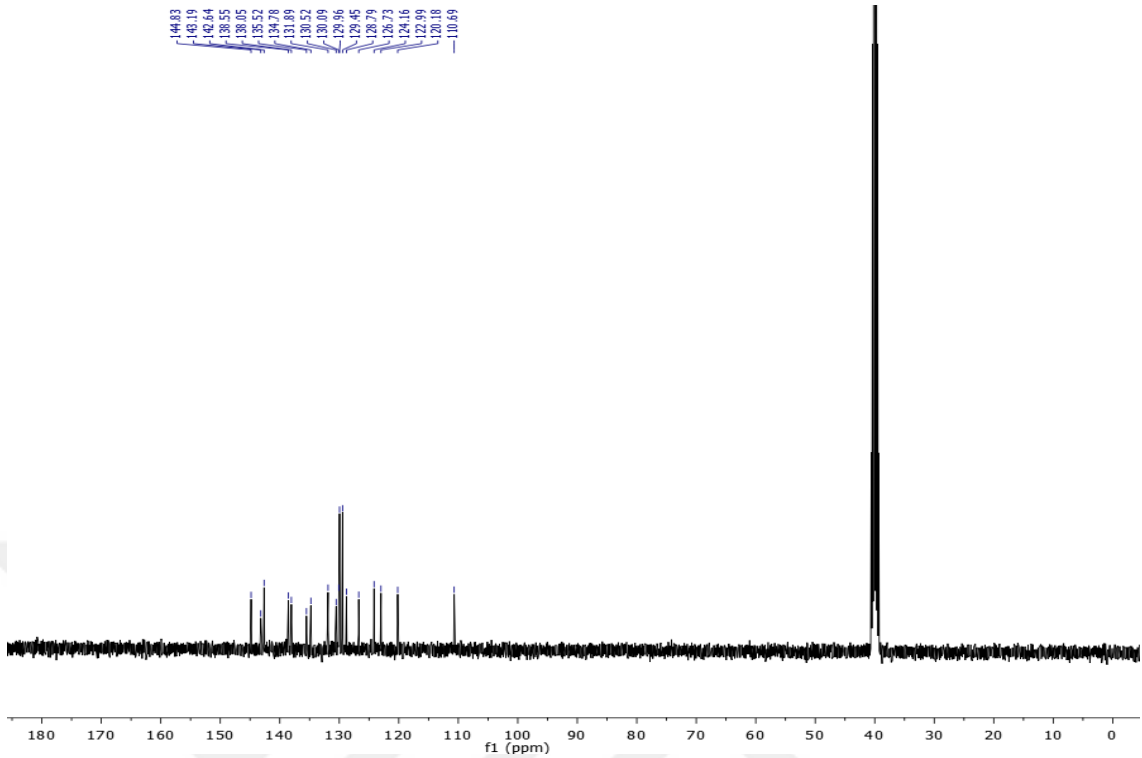


Şekil 66. SBH2 bileşiminin sentez reaksiyon denklemi

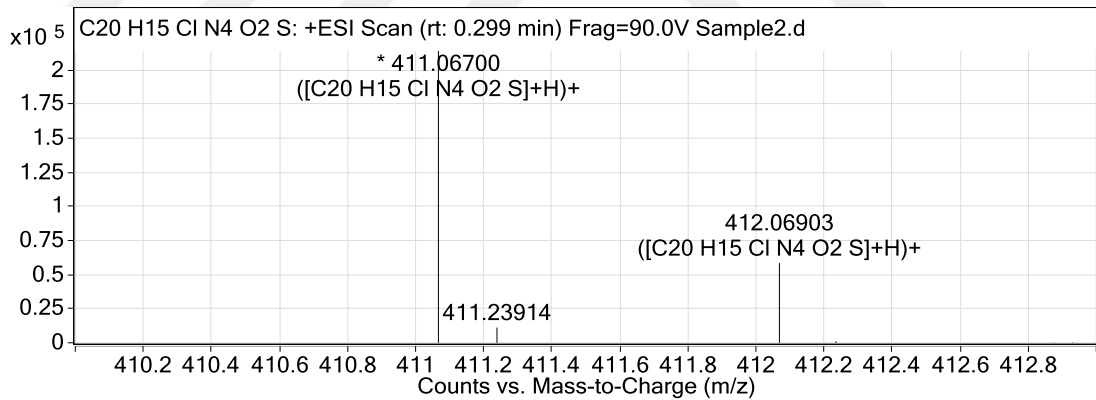
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.082 g (0.4 mmol) 4-klorobenzen-sulfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 22 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Safılaştırma işlemleri için etanol ile yeniden kristallendirme yöntemi kullanıldı. Ürün krem renkte katı elde edildi. Verim; % 51, EN; 167- 168 °C, Rf; 0.7 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 67. SHB2 bileşimine ait ¹H NMR spektrumu



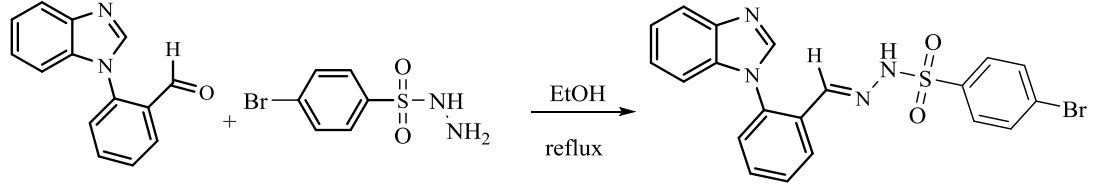
Şekil 68. SHB2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 69. SHB2 bileşiğine ait HRMS spektrumu

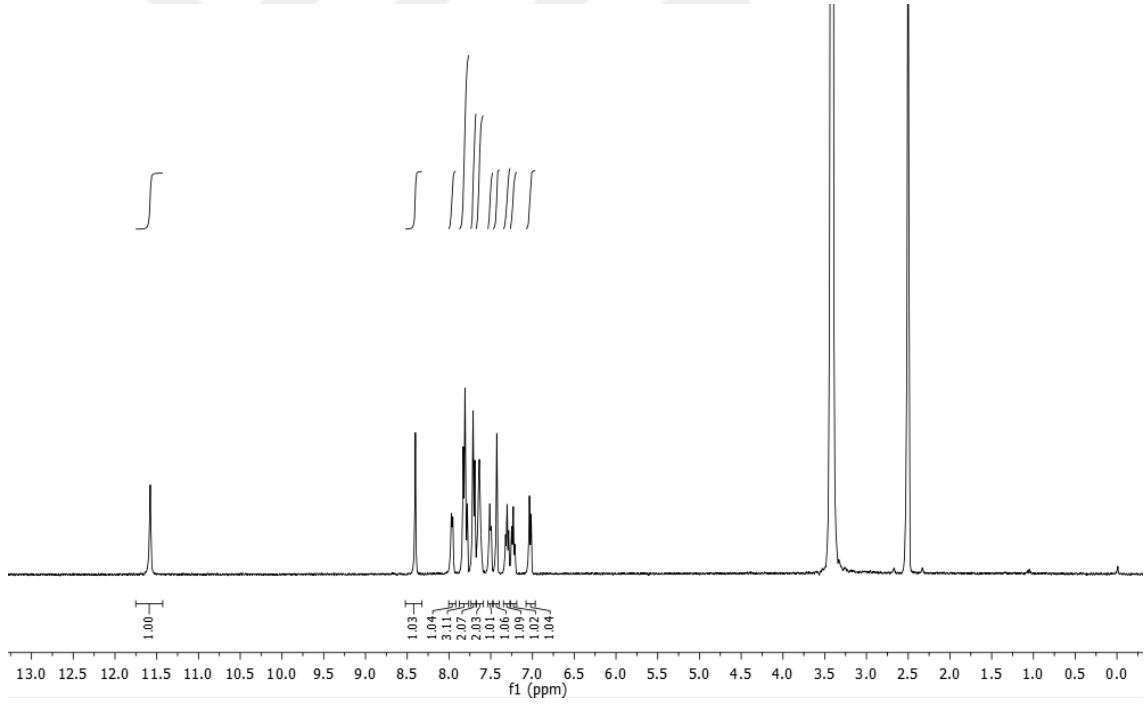
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 1H), 7.87 – 7.76 (m, 3H), 7.70 – 7.62 (m, 4H), 7.51 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 144.83, 143.19, 142.64, 138.55, 138.05, 135.52, 134.78, 131.89, 130.52, 130.09, 129.96, 129.45, 128.79, 126.73, 124.16, 122.99, 120.18, 110.69. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 411.0670 (hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{ClN}_4\text{O}_2\text{S}$: 411. 8840) değeri ile uyumludur.

3.3.3.(E)-N'-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-yl)benziliden)-4-bromobenzenesulfonohidrazit (SHB3)

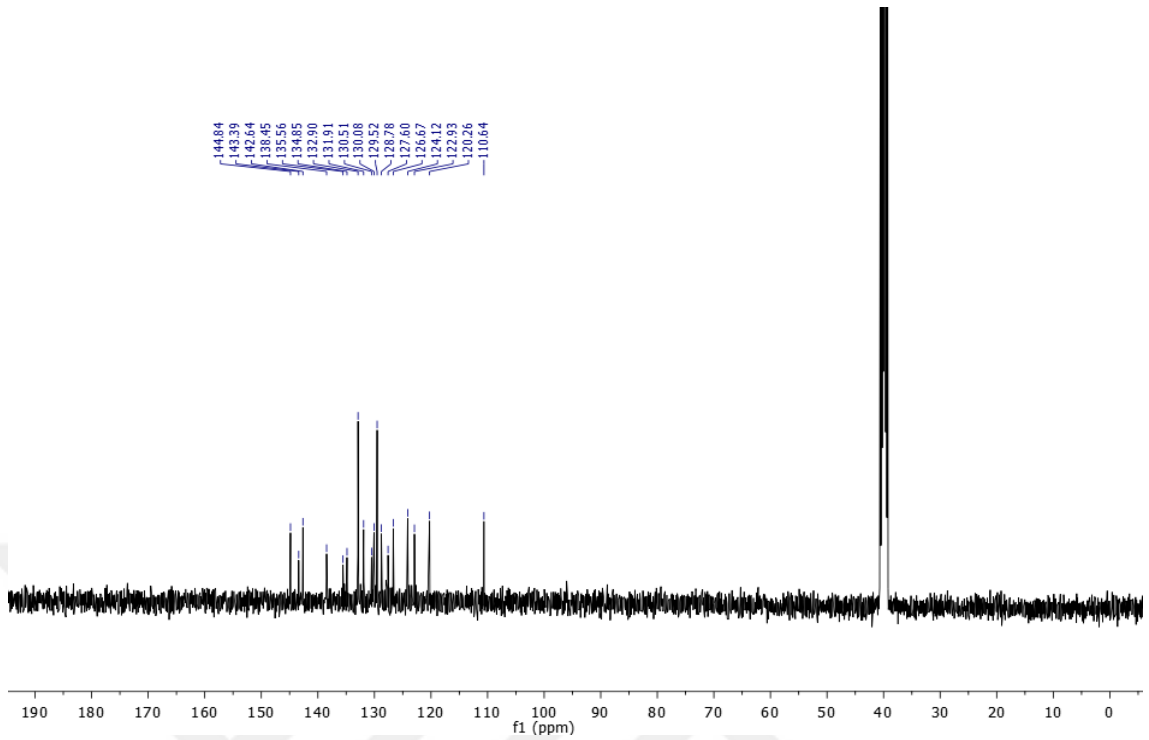


Şekil 70. SHB3 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

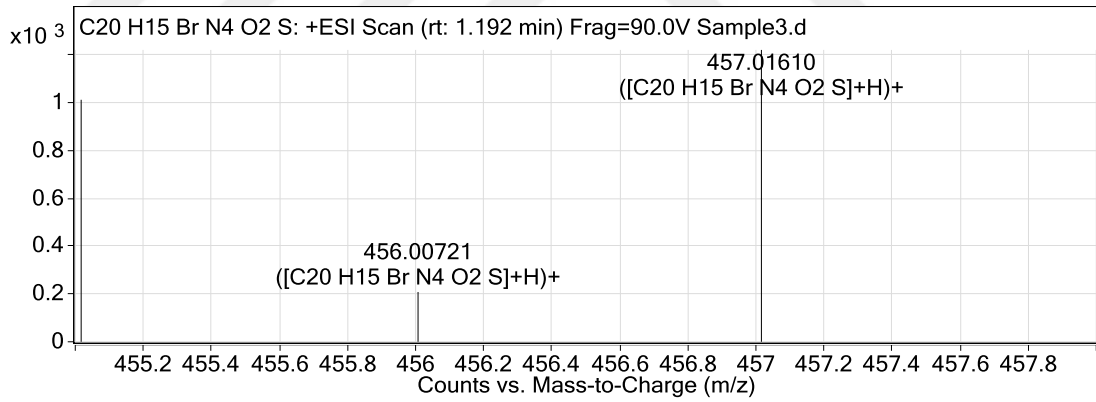
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.1 g (0.4 mmol) 4-bromobenzenesulfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 5 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietiler ve soğuk etanolla yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 60, EN; 165- 166 °C, Rf; 0.74 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 71. SHB3 bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu



Şekil 72. SHB3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 73. SHB3 bileşiğine ait HRMS spektrumu

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.58 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 – 7.93 (m, 1H), 7.87-7.76 (m, 3H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 – 7.60 (m, 2H), 7.50 (d, $J = 6.0$ Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H), 7.23 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 144.84, 143.39, 142.64, 138.45, 135.56, 134.85, 132.90, 131.91, 130.51, 130.08, 129.52, 128.78, 127.60, 126.67, 124.12, 122.93, 120.26, 110.64. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 456.0072 (hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_4\text{O}_2\text{S}$: 456.3380) değeri ile uyumludur.

3.3.3.1. SBH3' ün X-Ray Analizi

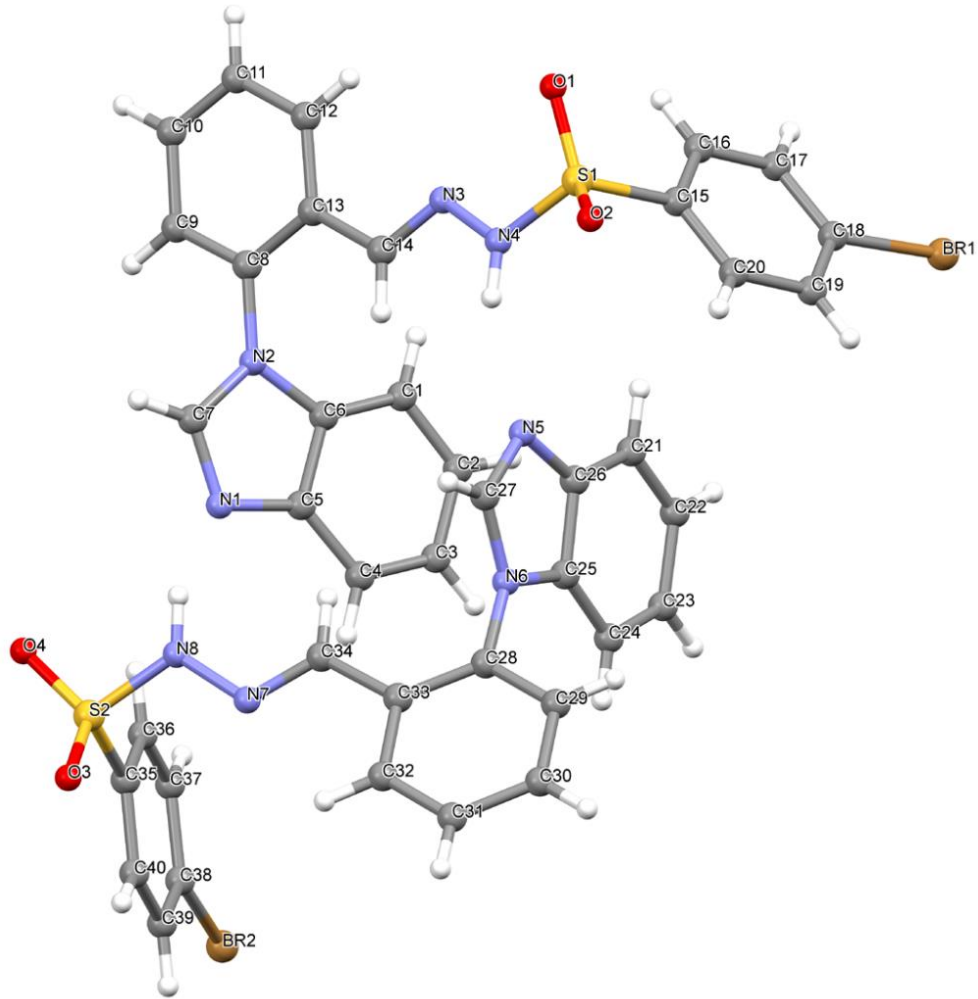
Tablo 3. Kristal veri ve yapı iyileştirme parametreleri

Empirical formula	$C_{20}H_{15}BrN_4O_2S$
Formula weight	455.33
Crystal system	Triclinic
Space group	P-1
a (Å)	11.7933 (16)
b (Å)	13.356 (2)
c (Å)	13.649 (2)
α (°)	105.090 (6)
β (°)	91.009 (6)
γ (°)	108.285 (5)
V (Å ³)	1959.4 (5)
Z	4
D_c (g cm ⁻³)	1.544
μ (mm ⁻¹)	2.23
θ range (°)	2.3-21.6
Measured refls.	51838
Independent refls.	7272
R_{int}	0.069
S	0.94
$\Delta\rho_{max}/\Delta\rho_{min}$ (eÅ ⁻³)	1.23/-1.28

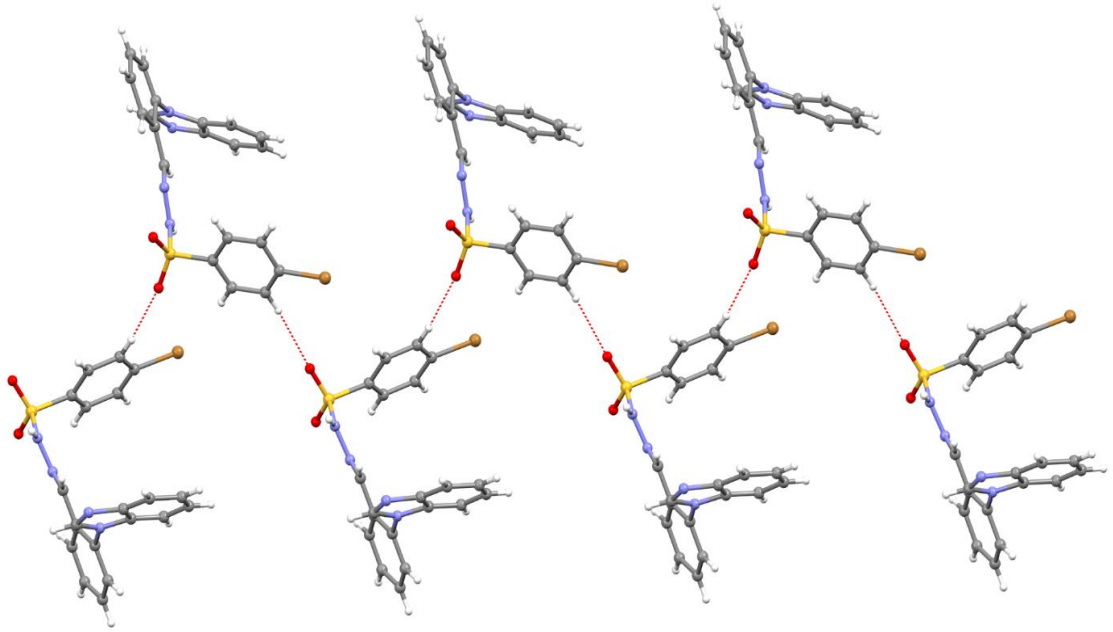
Tablo 4. Hidrojen bağı parametreleri (Å, °)

D-H...A	D-H	H...A	D...A	D-H...A
C19—H19...O4 ⁱ	0.93	2.45	3.311 (11)	154
C27—H27...O3 ⁱⁱ	0.93	2.39	3.250 (9)	154
C37—H37...O2 ⁱⁱⁱ	0.93	2.41	3.329 (11)	169
N4—H4A...N5	0.86	2.07	2.844 (8)	149
N8—H8...N1	0.86	2.19	2.872 (9)	136

Simetri kodları: (i) x+1, y+1, z; (ii) -x, -y+1, -z+2; (iii) x, y-1, z.

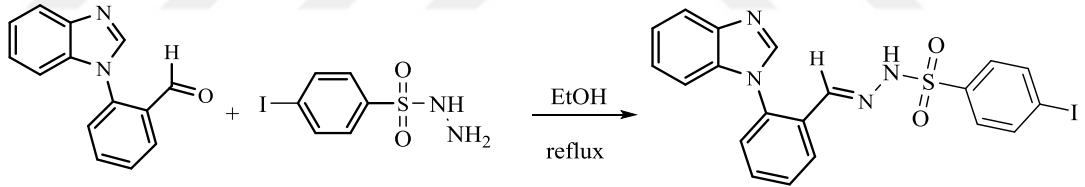


Şekil 74. Atom numaralandırma şemasını gösteren SHB3 'ün moleküler yapısı



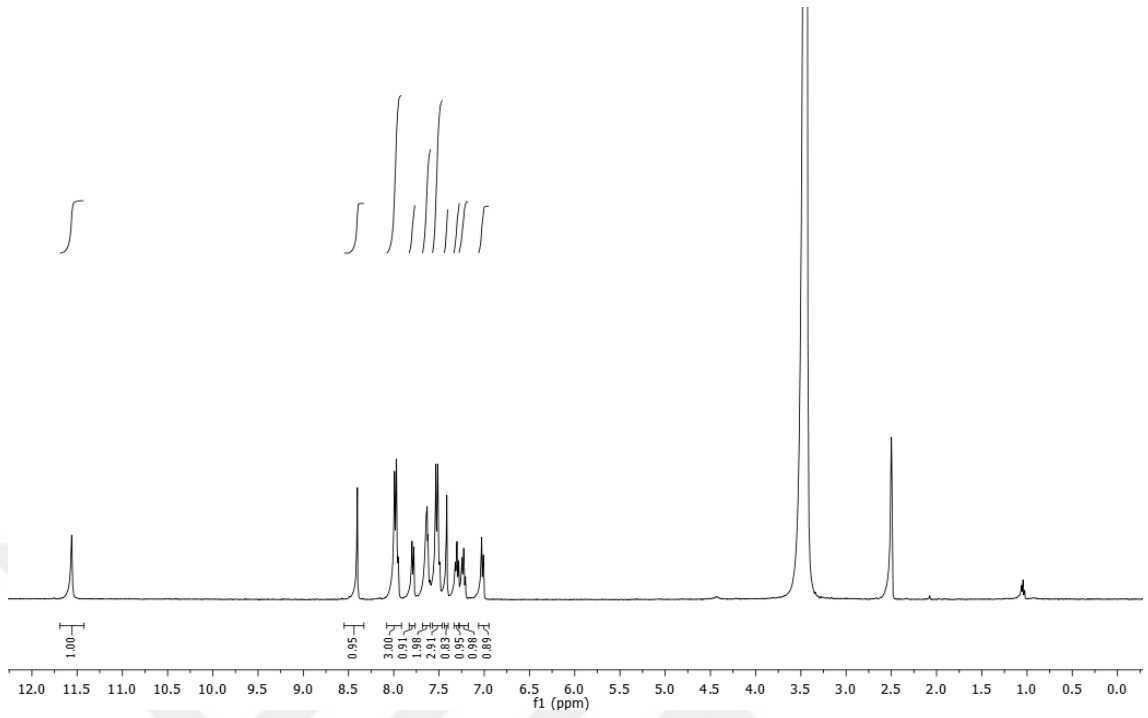
Şekil 75. SHB3'de 1D supramoleküler ağ

3.3.4.(E)-N'-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)benziliden)-4-iyodobenzensülfonhidrazit (SHB4)

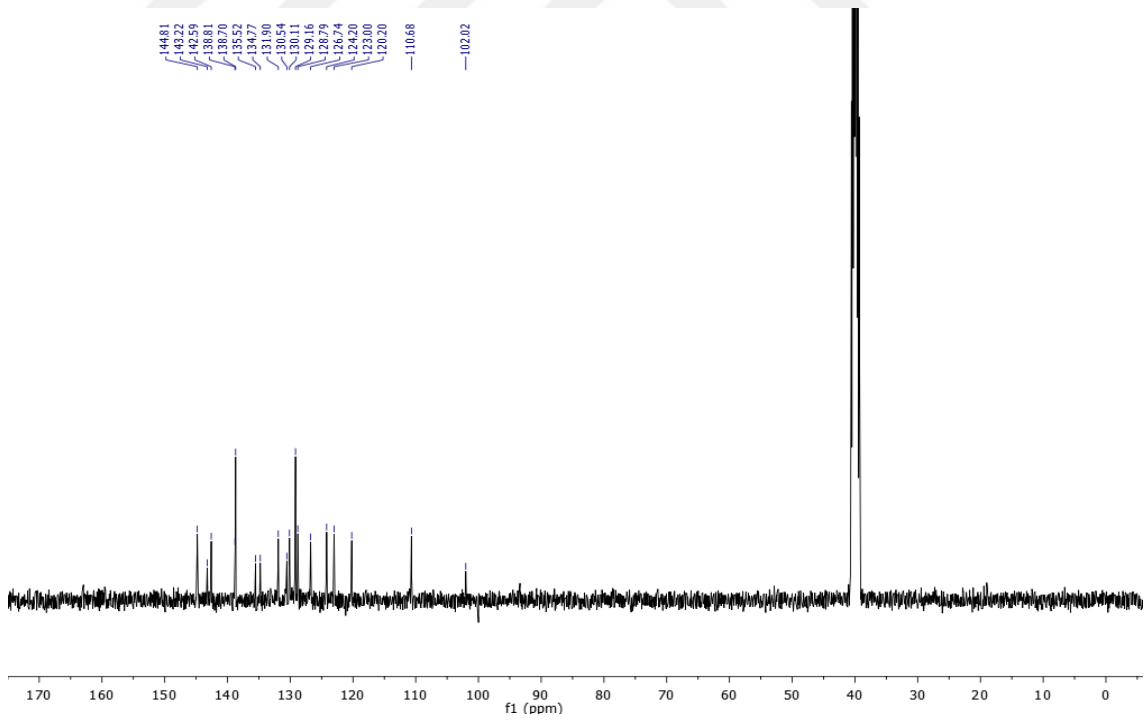


Şekil 76. SHB4 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

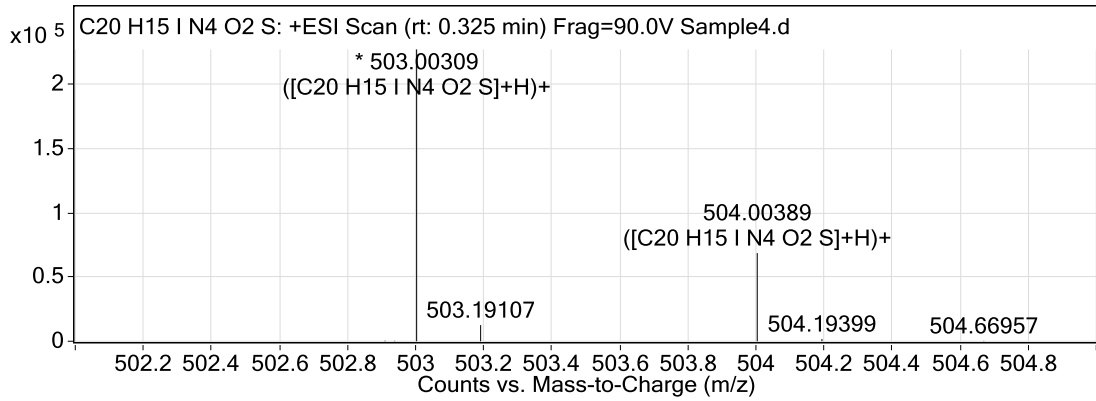
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.12 g (0.4 mmol) 4-iyodobenzensülfonhidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 15 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün krem renkte katı elde edildi. Verim; % 30, EN; 166- 167 °C, Rf; 0.68 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 77. SHB4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



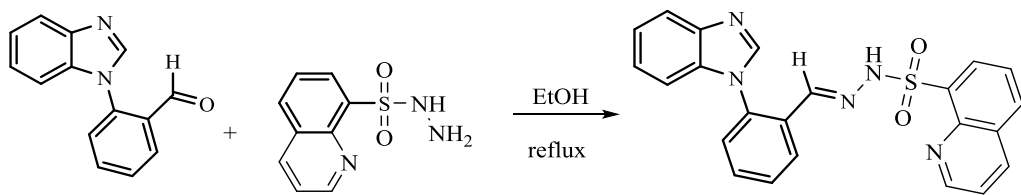
Şekil 78. SHB4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 79. SHB4 bileşiğine ait HRMS spektrumu

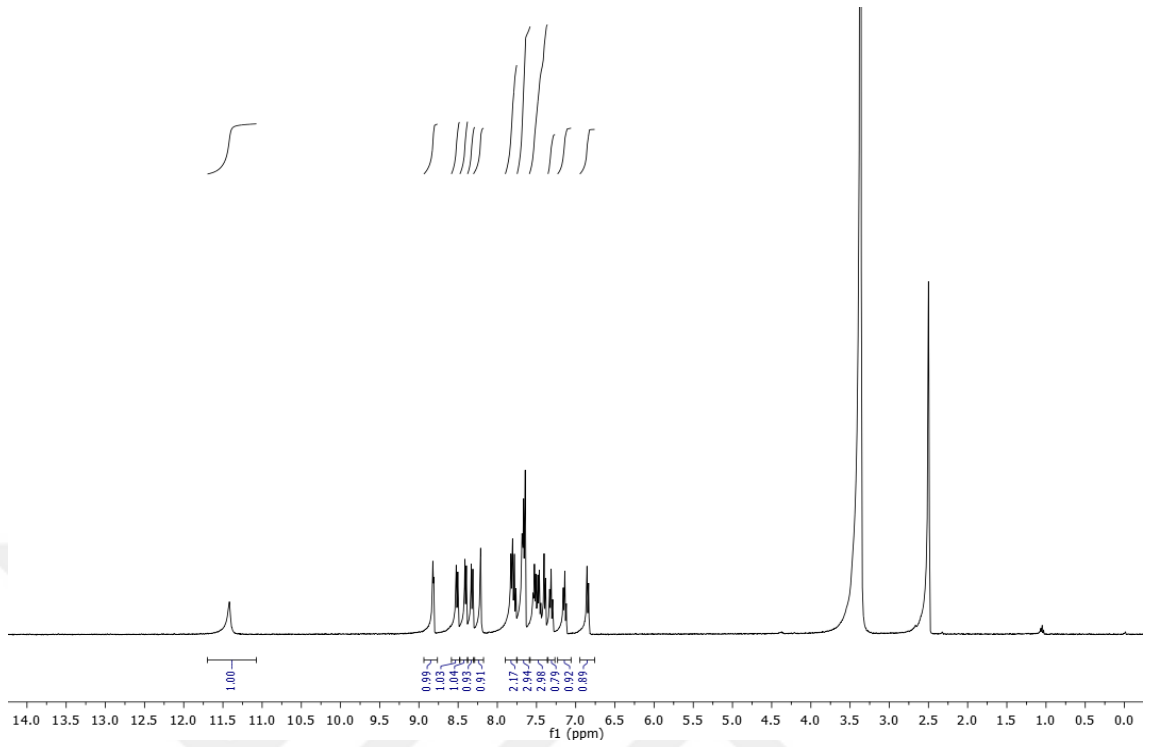
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.09-7.93 (m, 3H), 7.79 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.70 – 7.59 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 3H), 7.41 (s, 1H), 7.30 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.02 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 144.81, 143.22, 142.59, 138.81, 138.70, 135.52, 134.77, 131.90, 130.54, 130.11, 129.16, 128.79, 126.74, 124.20, 123.00, 120.20, 110.68, 102.02. HRMS *m/z* [M+H]⁺ bulunan 503.0030 (hesaplanan C₂₀H₁₆IN₄O₂S: 503.3385) değeri ile uyumludur.

3.3.5.(*E*)-*N'*-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)benziliden)kinolin-8-sülfohidrazit (SHB5)

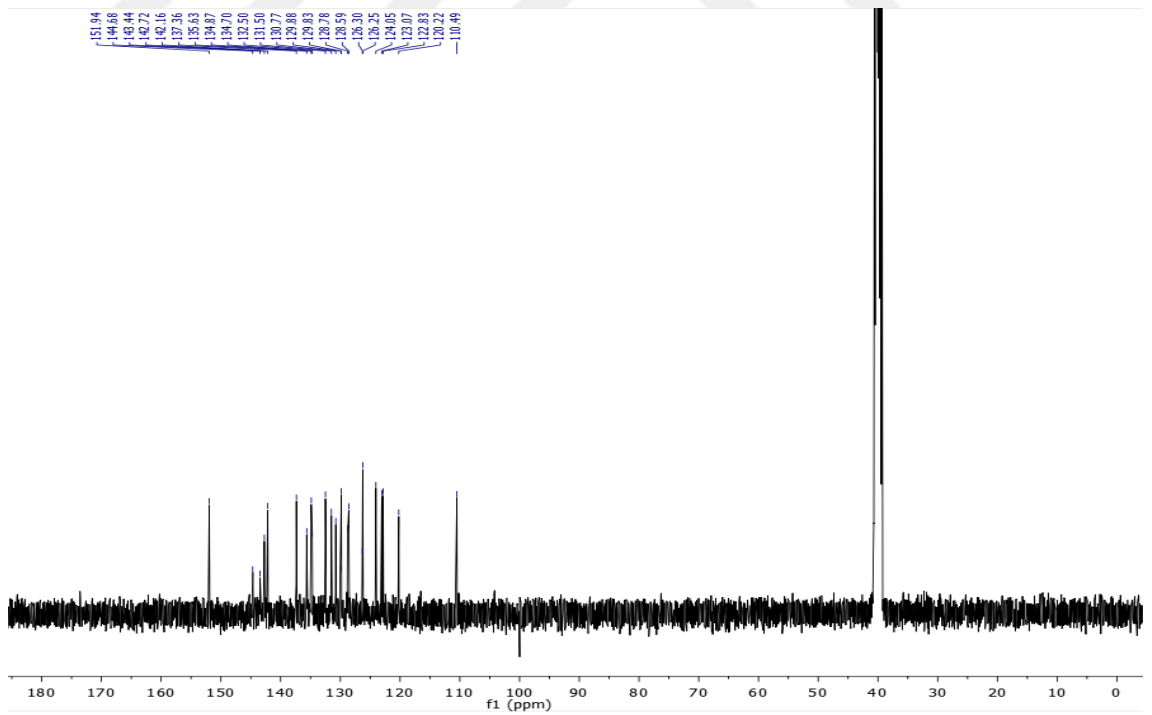


Şekil 80. SHB5 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

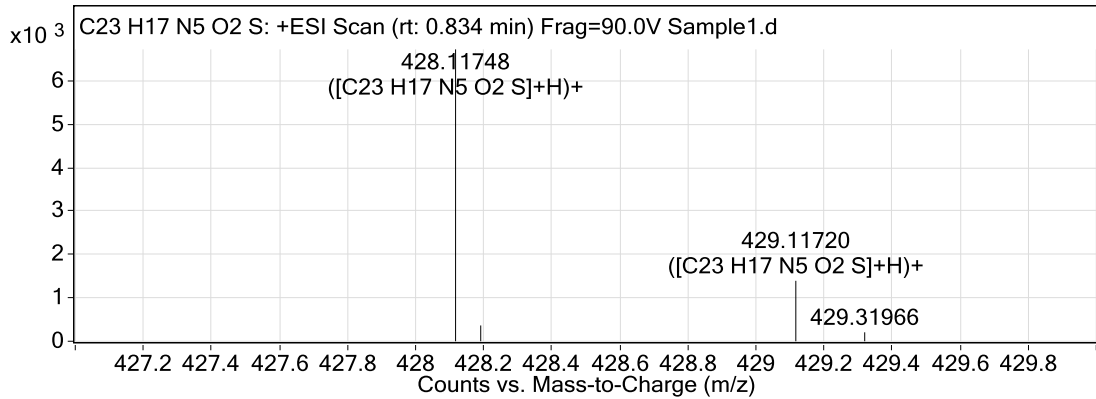
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.09 g (0.4 mmol) kinolin-8-sülfohidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 15 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Saflaştırma işlemleri için etanol ile yeniden kristallendirme yöntemi kullanıldı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 35, EN; 158- 159 °C, Rf; 0.32 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 81. SHB5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



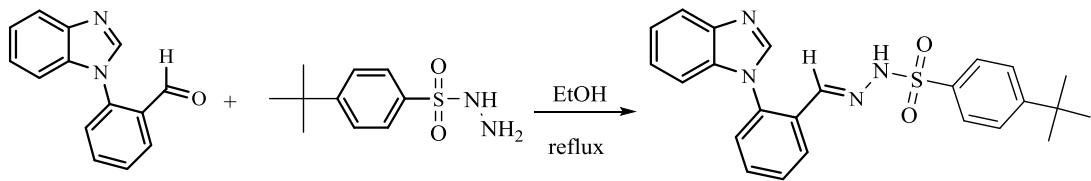
Şekil 82. SHB5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 83. SHB5 bileşiğine ait HRMS spektrumu

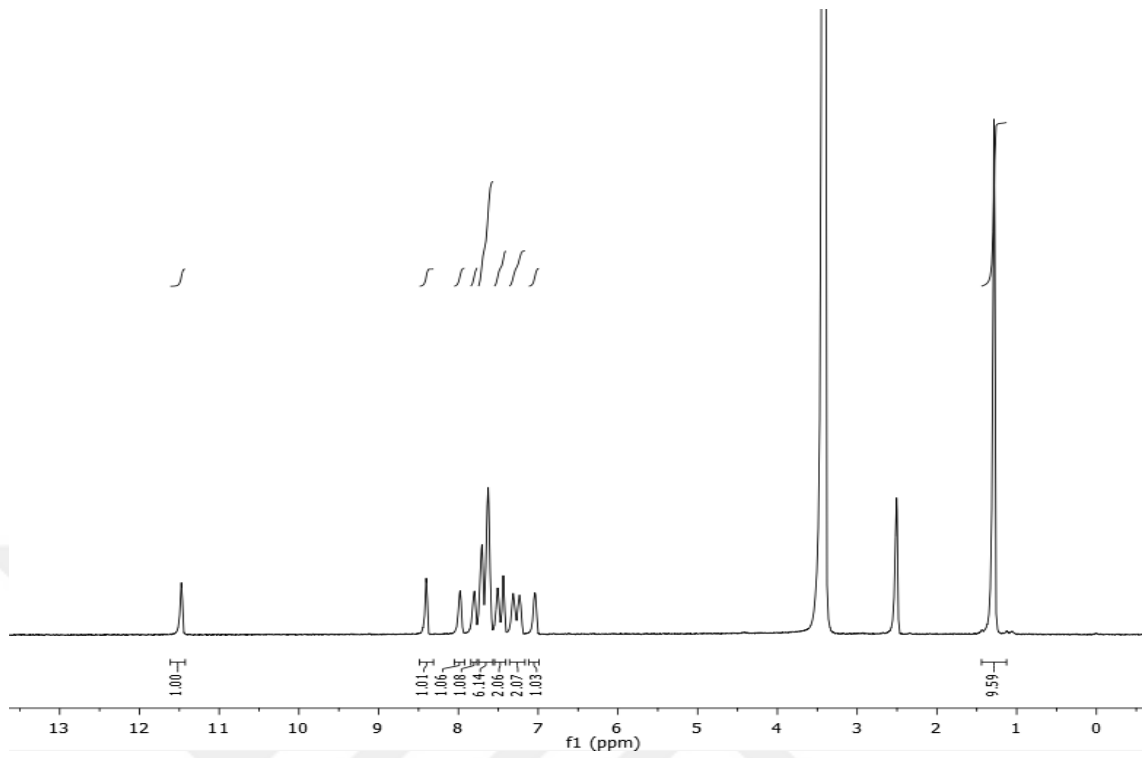
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.43 (s, 1H), 8.82 (d, $J = 3.9$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H), 8.32 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 – 7.74 (m, 2H), 7.71 – 7.61 (m, 2H), 7.59 – 7.42 (m, 3H), 7.39 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.31 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 6.85 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 151.94, 144.68, 143.44, 142.72, 142.16, 137.36, 135.63, 134.87, 134.70, 132.50, 131.50, 130.77, 129.88, 129.83, 128.78, 128.59, 126.30, 126.25, 124.05, 123.07, 122.83, 120.22, 110.49. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 428.1178 (hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 428.4900) değeri ile uyumludur.

3.3.6.(E)-N'-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)benziliden)-4-(tert-bütül)benzensülfonohidrazit (SHB6)

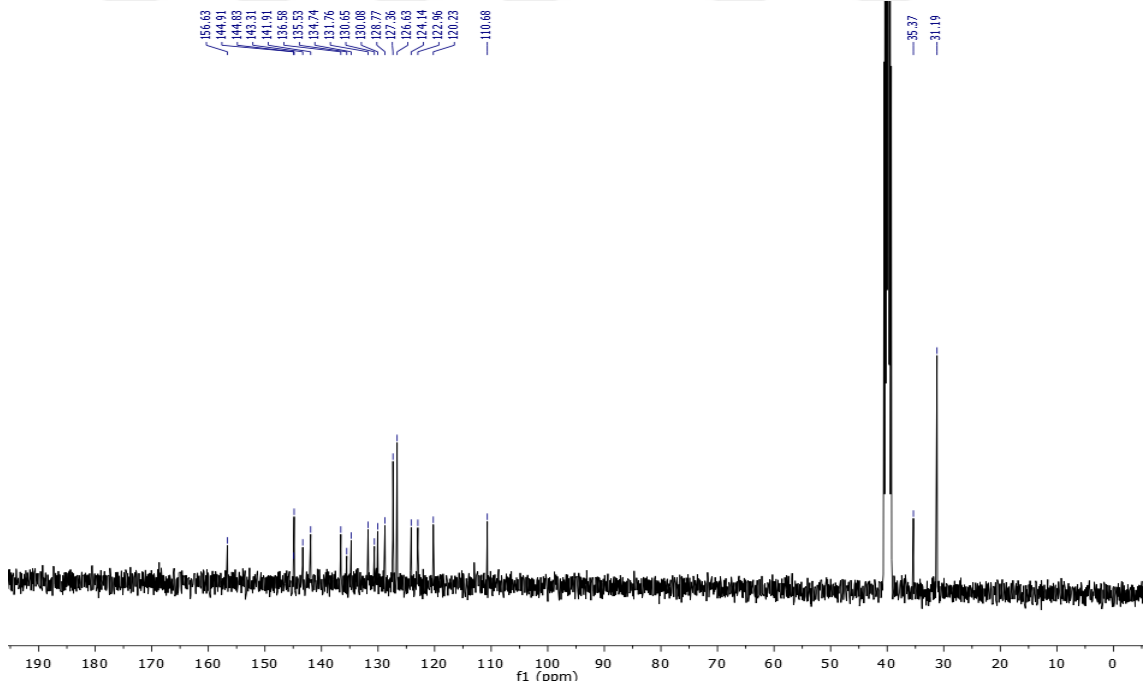


Şekil 84. SHB6 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

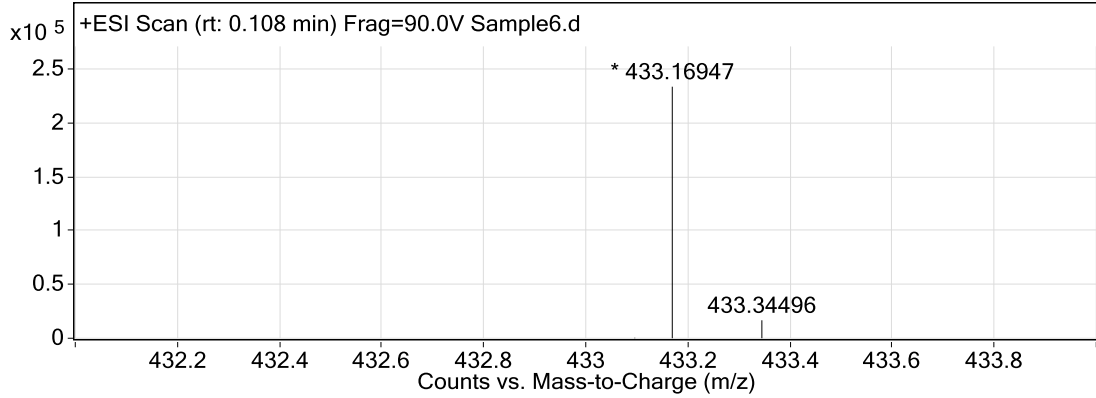
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.09 g (0.4 mmol) 4-(tert-bütül)benzensülfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 14 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Saflaştırma işlemleri için etanol ile yeniden kristallendirme yöntemi kullanıldı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 50, EN; $176\text{--}177\text{ }^\circ\text{C}$, Rf; 0.7 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 85. SHB6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



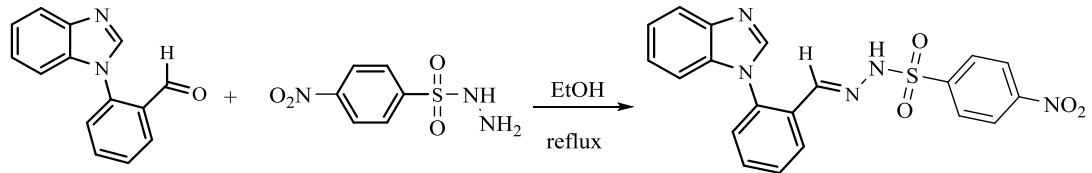
Şekil 86. SHB6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 87. SHB6 bileşiğine ait HRMS spektrumu

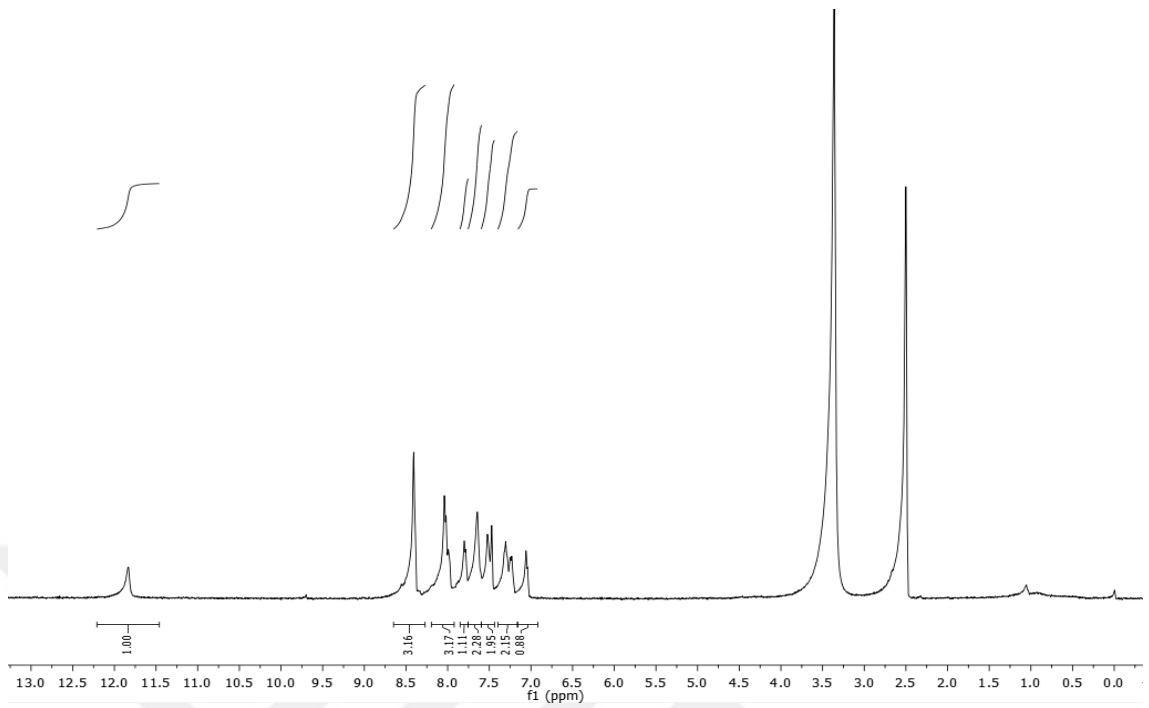
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.47 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.80 (bs, 1H), 7.76 – 7.57 (m, 6H), 7.56 – 7.41 (m, 2H), 7.38 – 7.18 (m, 2H), 7.11 – 7.00 (m, 1H), 1.29 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.63, 144.91, 144.83, 143.31, 141.91, 136.58, 135.53, 134.74, 131.76, 130.65, 130.08, 128.77, 127.36, 126.63, 124.14, 122.96, 120.23, 110.68, 35.37, 31.19. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 433.1694 (hesaplanan $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 433. 5500) değeri ile uyumludur.

3.3.7.(E)-N'-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)benziliden)-4-nitrobenzensülfonohidrazit (SHB7)

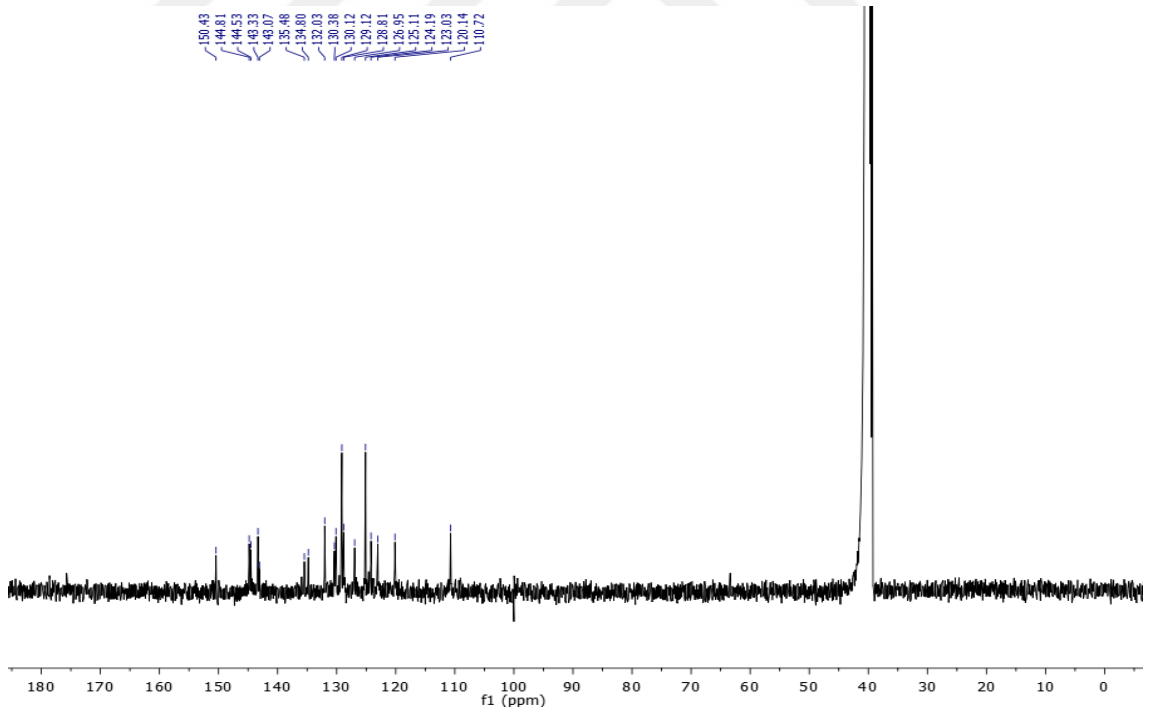


Şekil 88. SHB7 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

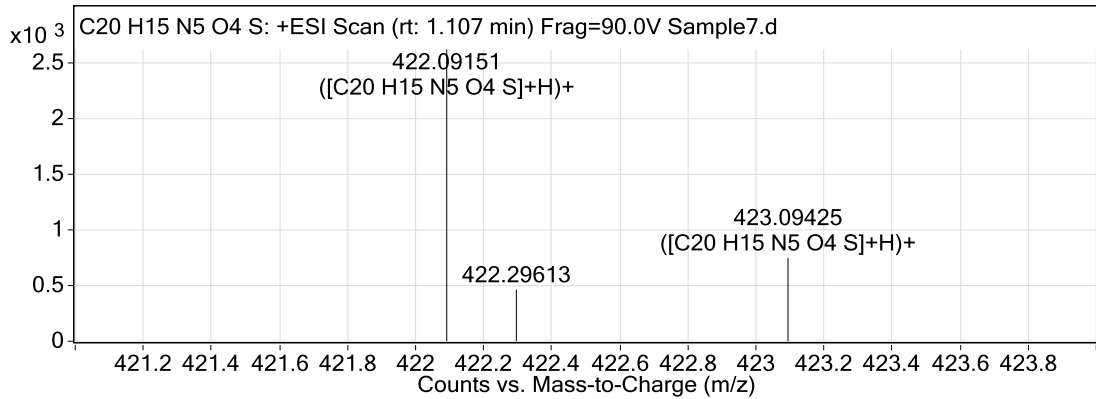
0.06 g (0.26 mmol) BHD ile 0.05 g (0.24 mmol) 4-nitrobenzensülfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 5 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün sarı renkte katı elde edildi. Verim; % 40, EN; $152\text{--}153\text{ }^\circ\text{C}$, Rf; 0.71 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 89. SHB7 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



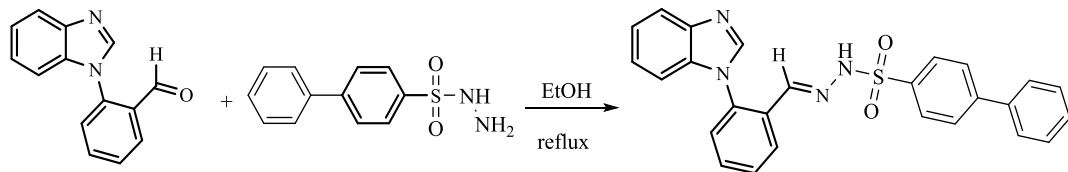
Şekil 90. SHB7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 91. SHB7 bileşiğine ait HRMS spektrumu

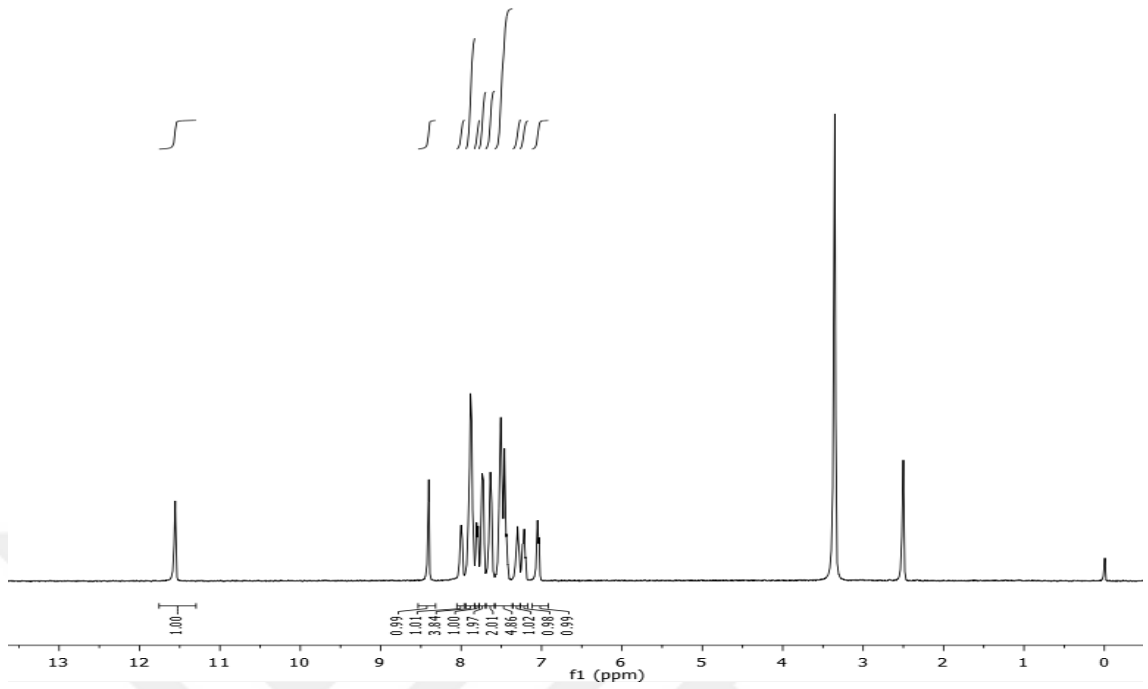
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.84 (s, 1H), 8.41 (bs, 3H), 8.16 – 7.92 (m, 3H), 7.84 – 7.76 (m, 1H), 7.64 (bs, 2H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.38 – 7.19 (m, 2H), 7.13 – 7.01 (m, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 150.43, 144.81, 144.53, 143.33, 143.07, 135.48, 134.80, 132.03, 130.38, 130.12, 129.12, 128.81, 126.95, 125.11, 124.19, 123.03, 120.14, 110.72. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 422.0915 (hesaplanan $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_4\text{S}$: 422. 4390) değeri ile uyumludur.

3.3.8.(E)-N'-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)benziliden)-[1,1'-bifenil]-4-sülfonohidrazit (SHB8)

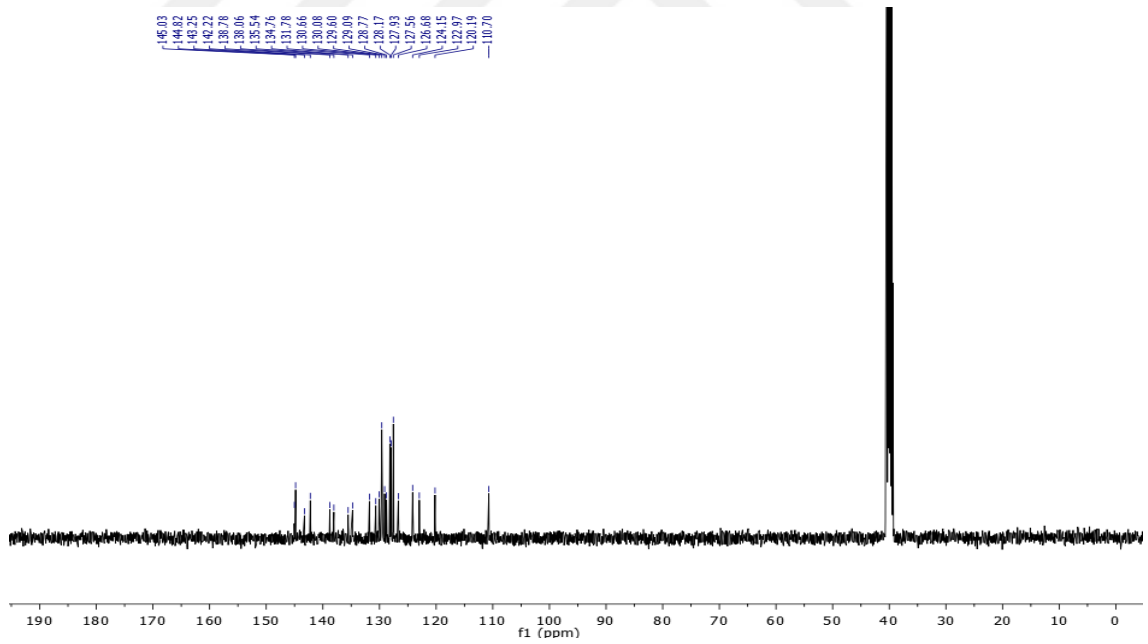


Şekil 92. SHB8 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

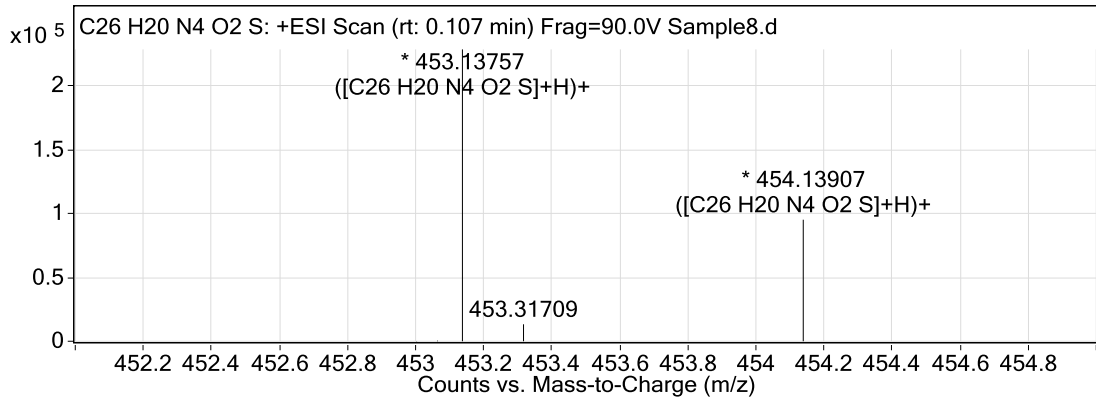
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.1 g (0.4 mmol) [1,1'-bifenil]-4-sülfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 3 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolla yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 72, EN; 176,7- 177,8 °C, Rf; 0.66 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 93. SHB8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



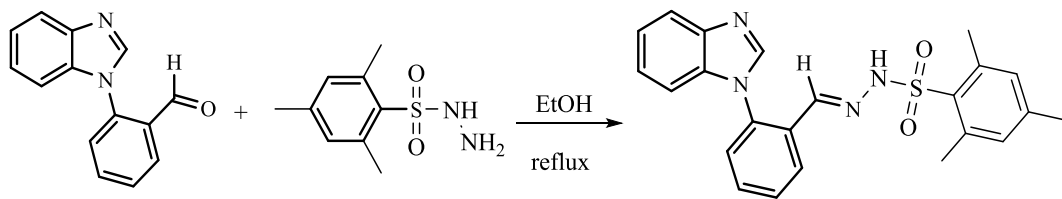
Şekil 94. SHB8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 95. SHB8 bileşiğine ait HRMS spektrumu

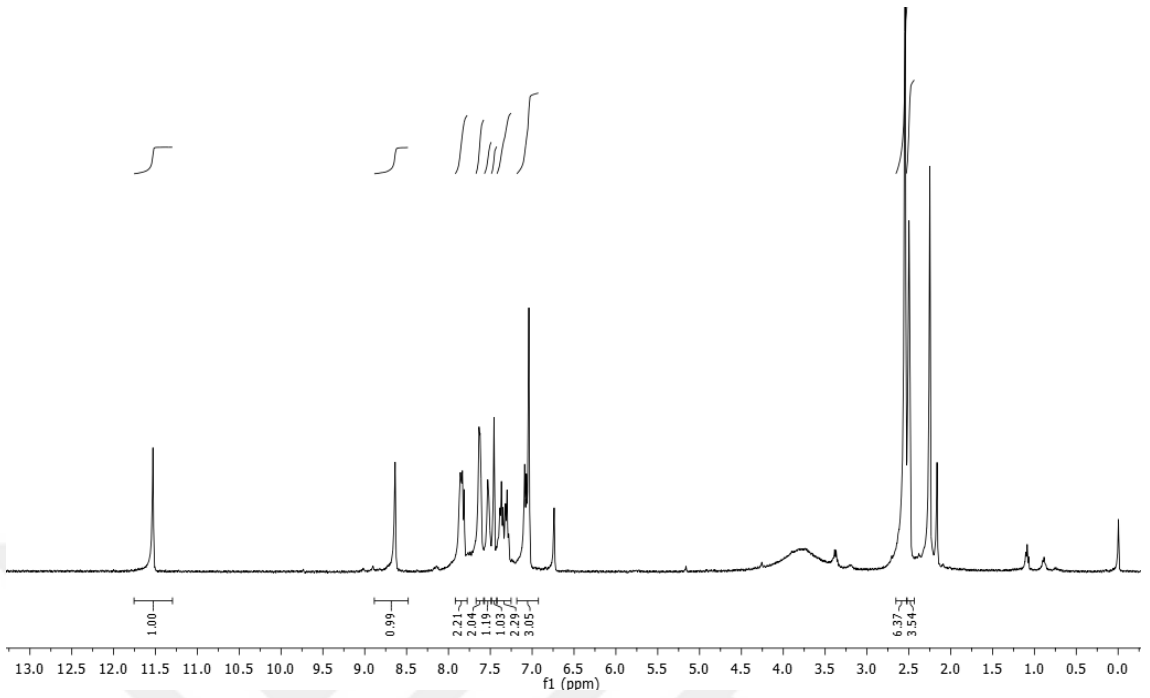
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.05 – 7.96 (m, 1H), 7.96 – 7.84 (m, 4H), 7.80 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.78 – 7.68 (m, 2H), 7.68 – 7.58 (m, 2H), 7.53 – 7.39 (m, 5H), 7.30 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 7.22 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 145.03, 144.82, 143.25, 142.22, 138.78, 138.06, 135.54, 134.76, 131.78, 130.66, 130.08, 129.60, 129.09, 128.77, 128.17, 127.93, 127.56, 126.68, 124.15, 122.97, 120.19, 110.70. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 453.1375 (hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{21}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 453. 5400) değeri ile uyumludur.

3.3.9.(*E*)-*N'*-(2-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-1-il)benziliden)-2,4,6-trimetilbenzensülfonohidrazit (SHB9)

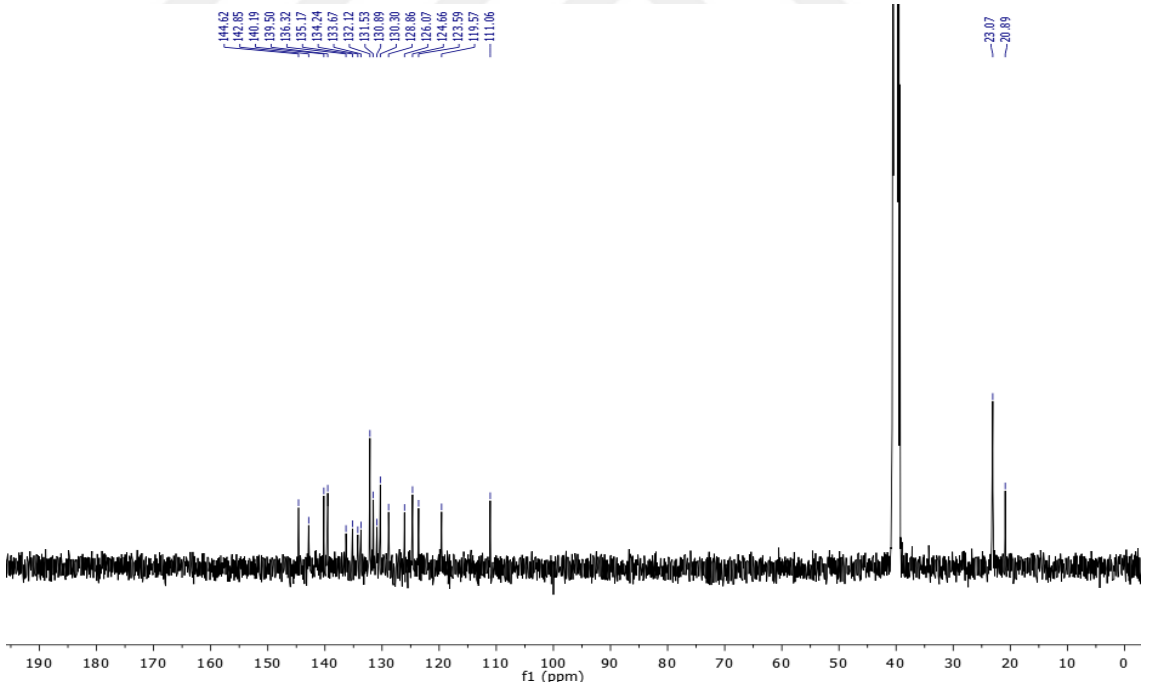


Şekil 96. SHB9 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

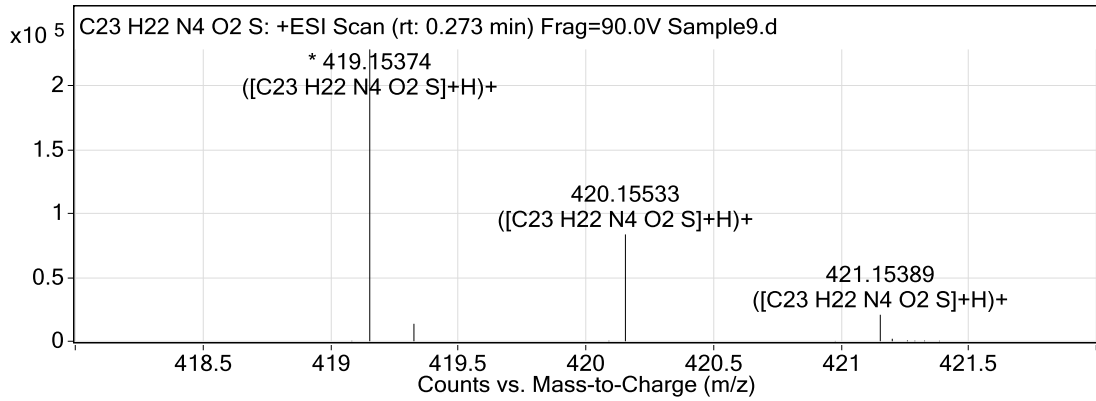
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.08 g (0.4 mmol) 2,4,6-trimetilbenzensülfonohidrazid 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 7 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietiler ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün kırık beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 50, EN; $148\text{--}149\text{ }^\circ\text{C}$, Rf; 0.73 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 97. SHB9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



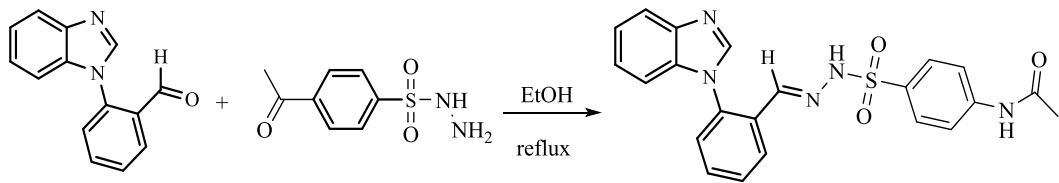
Şekil 98. SHB9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 99. SHB9 bileşiğine ait HRMS spektrumu

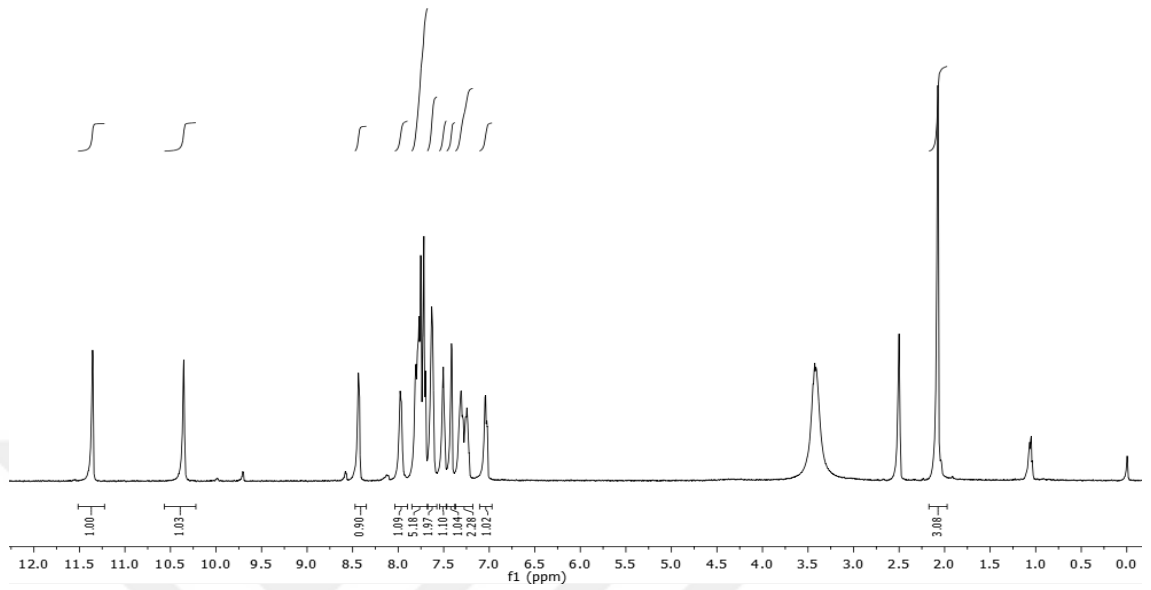
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 11.53 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 7.96 – 7.76 (m, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 2H), 7.53 (bs, 1H), 7.46 (bs, 1H), 7.41 – 7.25 (m, 2H), 7.16 (m, 3H), 2.54 (s, 6H), 2.50 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 144.62, 142.85, 140.19, 139.50, 136.32, 135.17, 134.24, 133.67, 132.12, 131.53, 130.89, 130.30, 128.86, 126.07, 124.66, 123.59, 119.57, 111.06, 23.07, 20.89. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 419.1537 (hesaplanan $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$: 419. 5230) değeri ile uyumludur.

3.3.10.(E)-N'-(2-(1H-benzo[d]imidazol-1-il)benziliden)-4-asetilbenzensülfonohidrazit (SHB10)

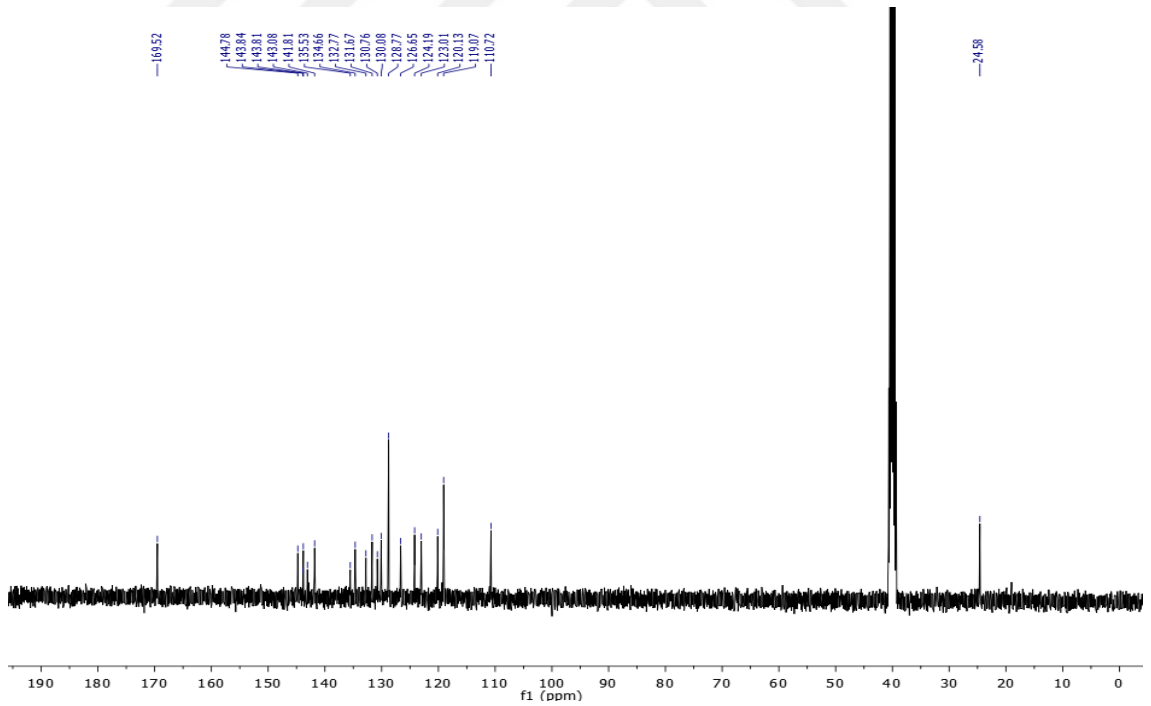


Şekil 100. SHB10 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

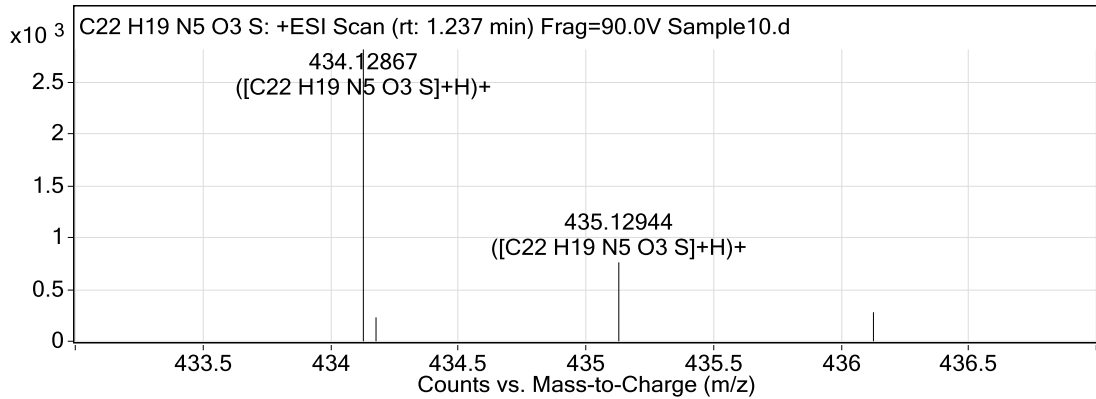
0.1 g (0.45 mmol) BHD ile 0.09 g (0.4 mmol) 4-asetilbenzensülfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 3 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolla yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 80, EN; 155- 156,6 $^\circ\text{C}$, Rf; 0.51 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 101. SHB10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



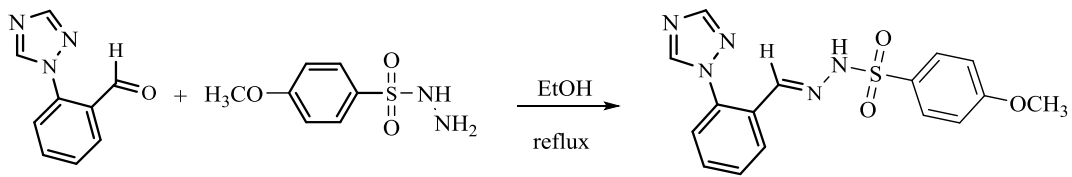
Şekil 102. SHB10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 103. SHB10 bileşiğine ait HRMS spektrumu

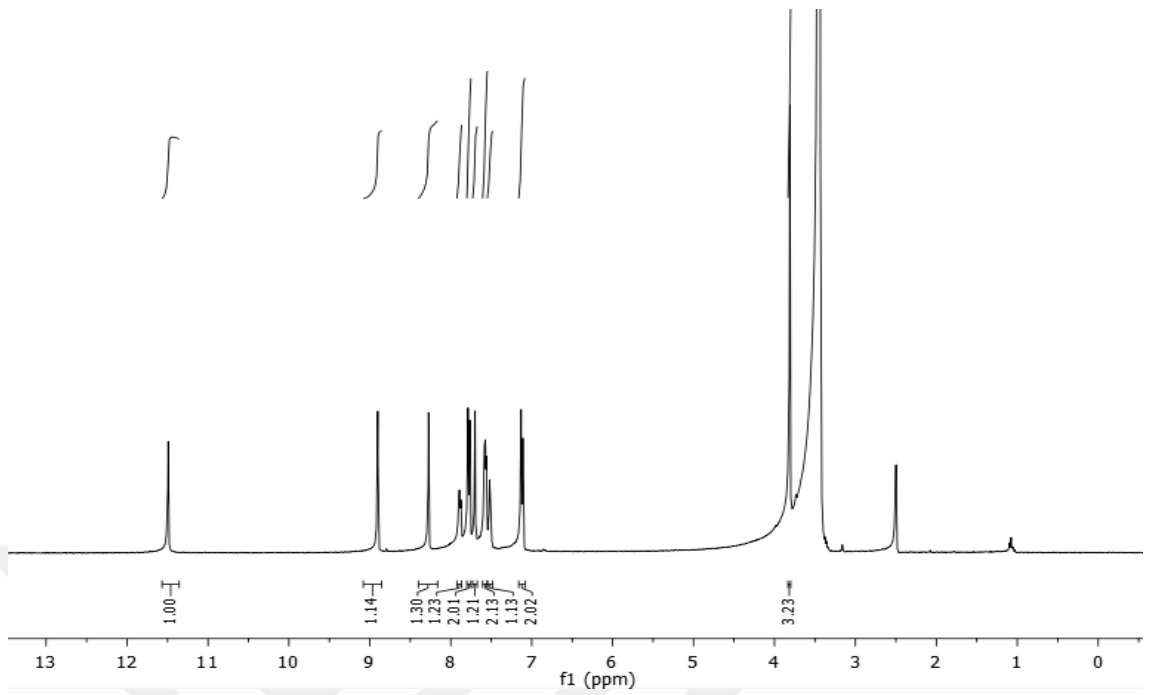
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.36 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.14 – 7.92 (m, 1H), 7.85 – 7.68 (m, 5H), 7.67 – 7.59 (m, 2H), 7.50 (s, 1H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 7.36 – 7.16 (m, 2H), 7.10 – 6.97 (m, 1H), 2.08 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.52, 144.78, 143.84, 143.81, 143.08, 141.81, 135.53, 134.66, 132.77, 131.67, 130.76, 130.08, 128.77, 126.65, 124.19, 123.01, 120.13, 119.07, 110.72, 24.58. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 434.1286 (hesaplanan $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 434. 4940) değeri ile uyumludur.

3.3.11.(E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-metoksibenzensülfonohidrazit (SHT1)

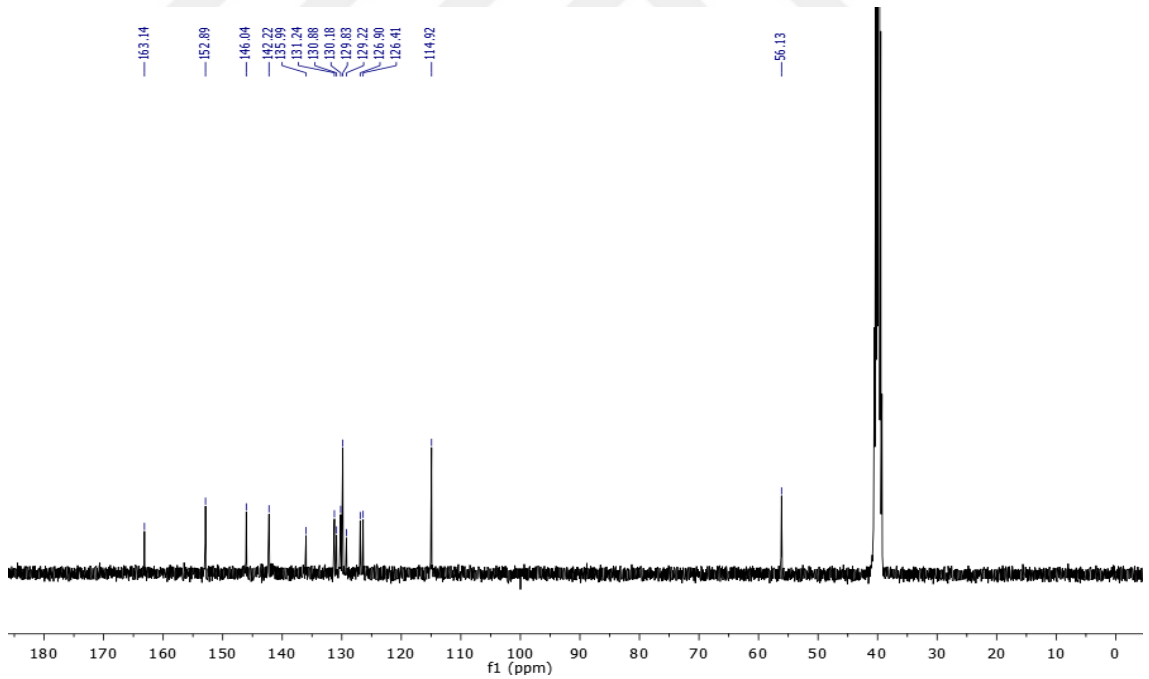


Şekil 104. SHT1 bileşiğine ait sentez reaksiyon denklemi

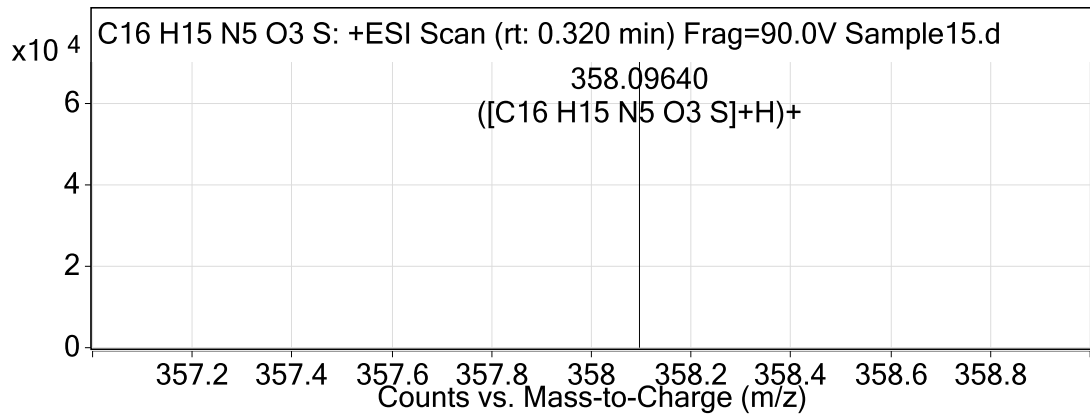
0.075 g (0.43 mmol) THD ile 0.08 g (0.4 mmol) 4-metoksibenzensülfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 14 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün krem renkte katı elde edildi. Verim; % 63, EN; $167\text{--}168\text{ }^\circ\text{C}$, Rf; 0.53 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 105. SHT1 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



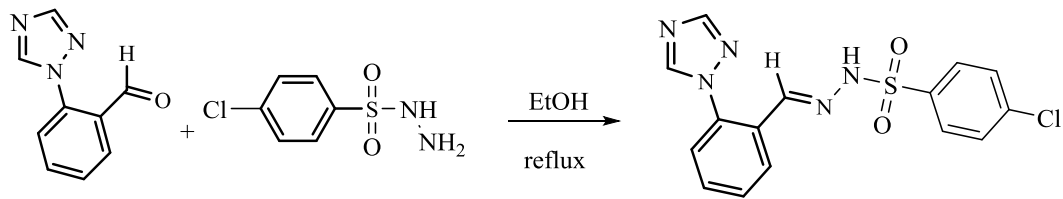
Şekil 106. SHT1 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 107. SHT1 bileşiğine ait HRMS spektrumu

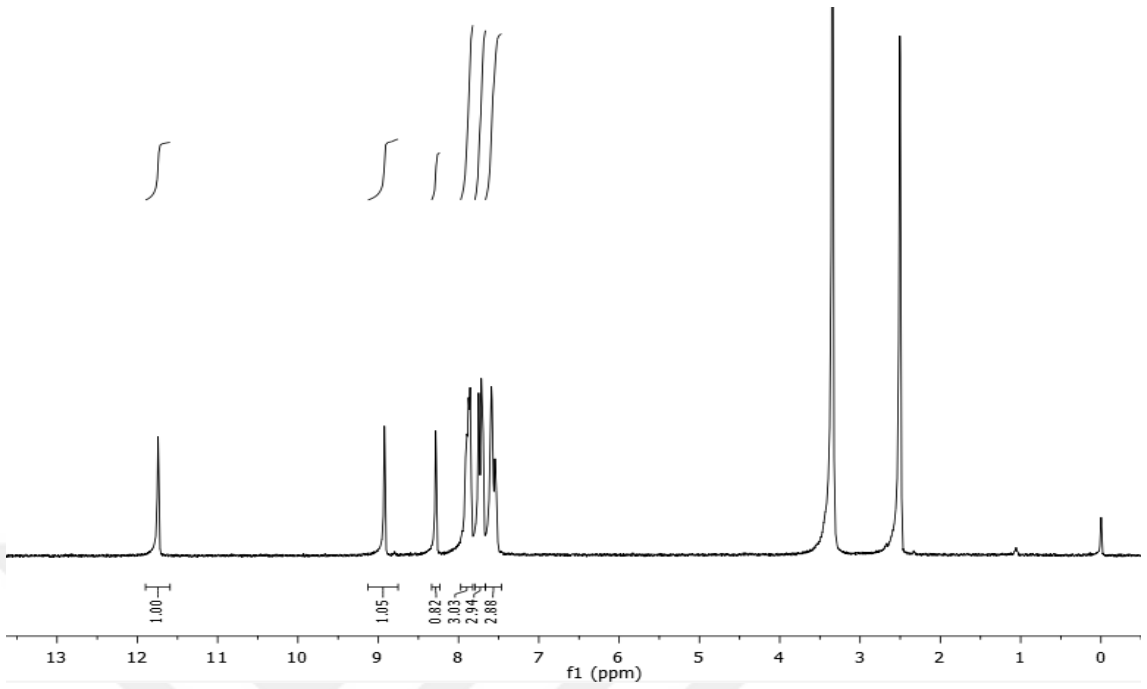
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.49 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.92 – 7.86 (m, 1H), 7.78 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.60 – 7.55 (m, 2H), 7.53 – 7.47 (m, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.81 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 163.14, 152.89, 146.04, 142.22, 135.99, 131.24, 130.88, 130.18, 129.83, 129.22, 126.90, 126.41, 114.92, 56.13. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 358.0964 (hesaplanan $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_3\text{S}$: 358.3960) değeri ile uyumludur.

3.3.12. (E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-klorobenzensülfonhidrazit (SHT2)

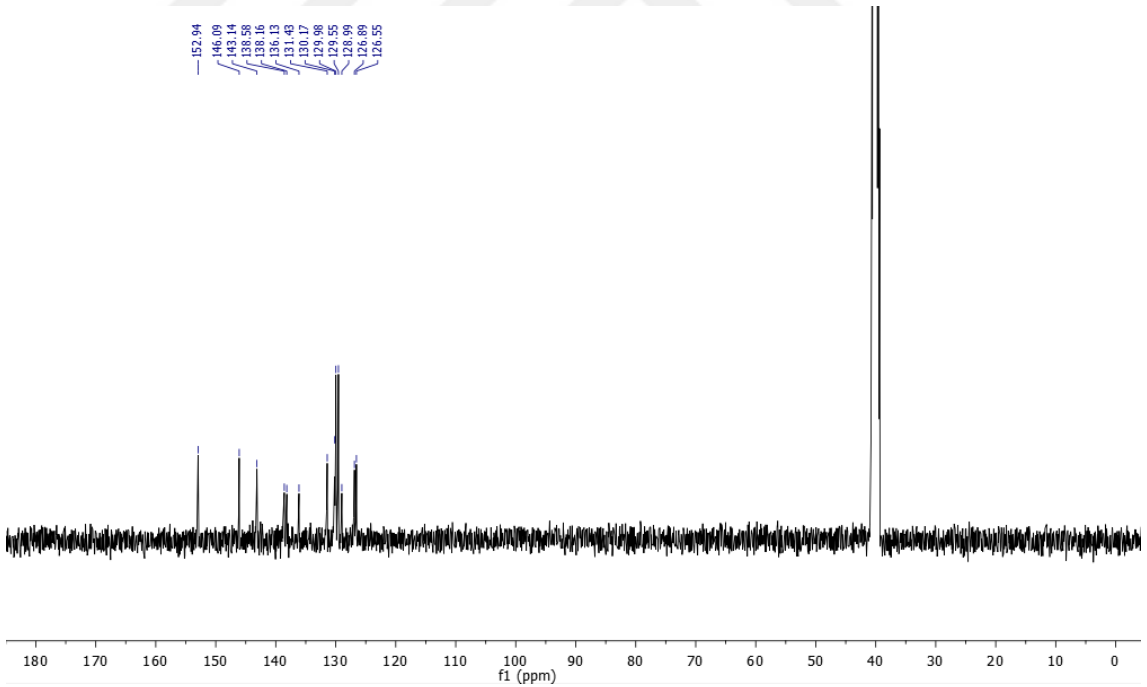


Şekil 108. SHT2 bileşiğine ait sentez reaksiyon denklemi

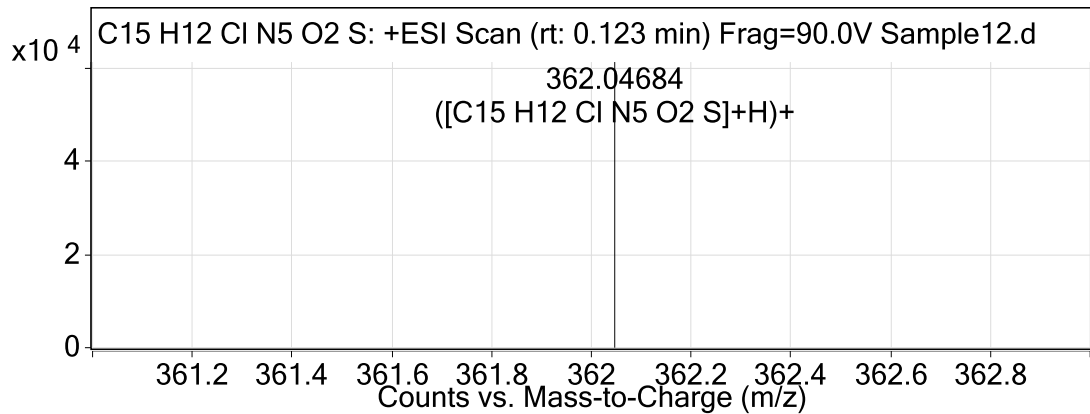
0.075 g (0.43 mmol) THD ile 0.082 g (0.4 mmol) 4-klorobenzensülfonhidrazit 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 5 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolla yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 50, EN; $189\text{--}190\text{ }^\circ\text{C}$, Rf; 0.6 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 109. SHT2 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



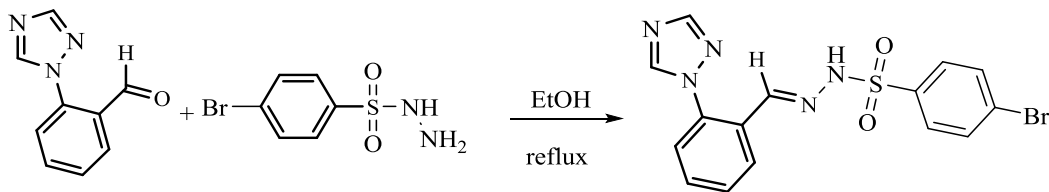
Şekil 110. SHT2 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 111. SHT2 bileşiğine ait HRMS spektrumu

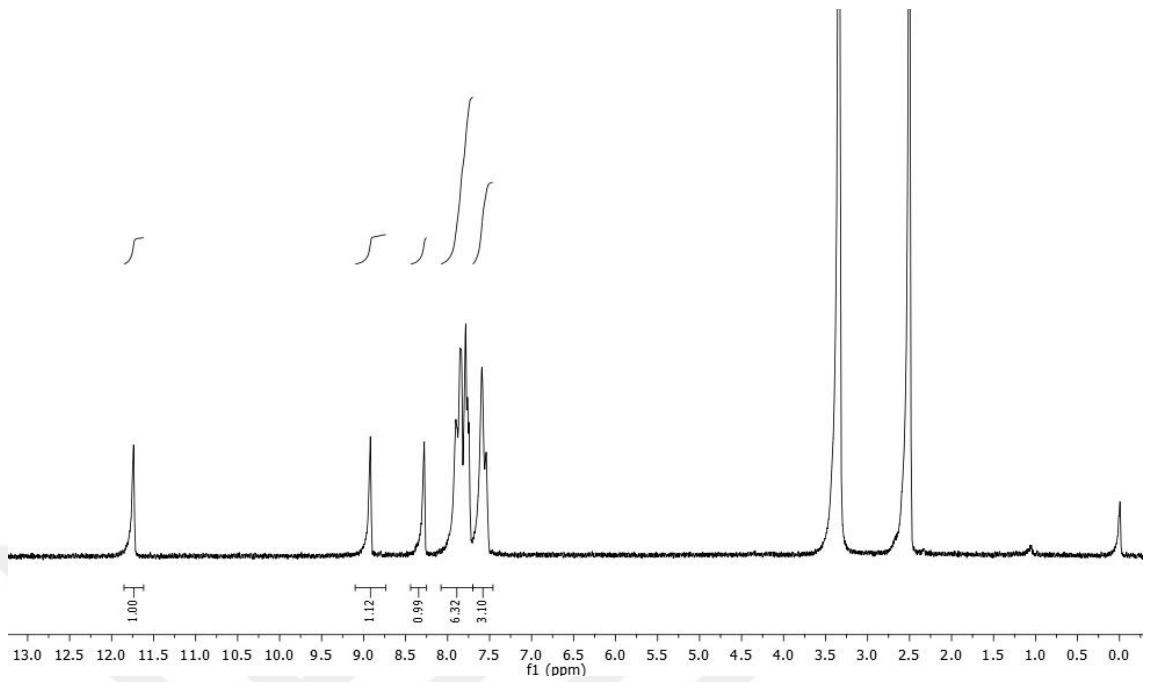
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.74 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 – 7.82 (m, 3H), 7.78 – 7.67 (m, 3H), 7.62 – 7.46 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.94, 146.09, 143.14, 138.58, 138.16, 136.13, 131.43, 130.17, 129.98, 129.55, 128.99, 126.89, 126.55. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 362.0468 (hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{ClN}_5\text{O}_2\text{S}$: 362.8120) değeri ile uyumludur.

3.3.13. (E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-bromobenzenesülfonhidrazit (SHT3)

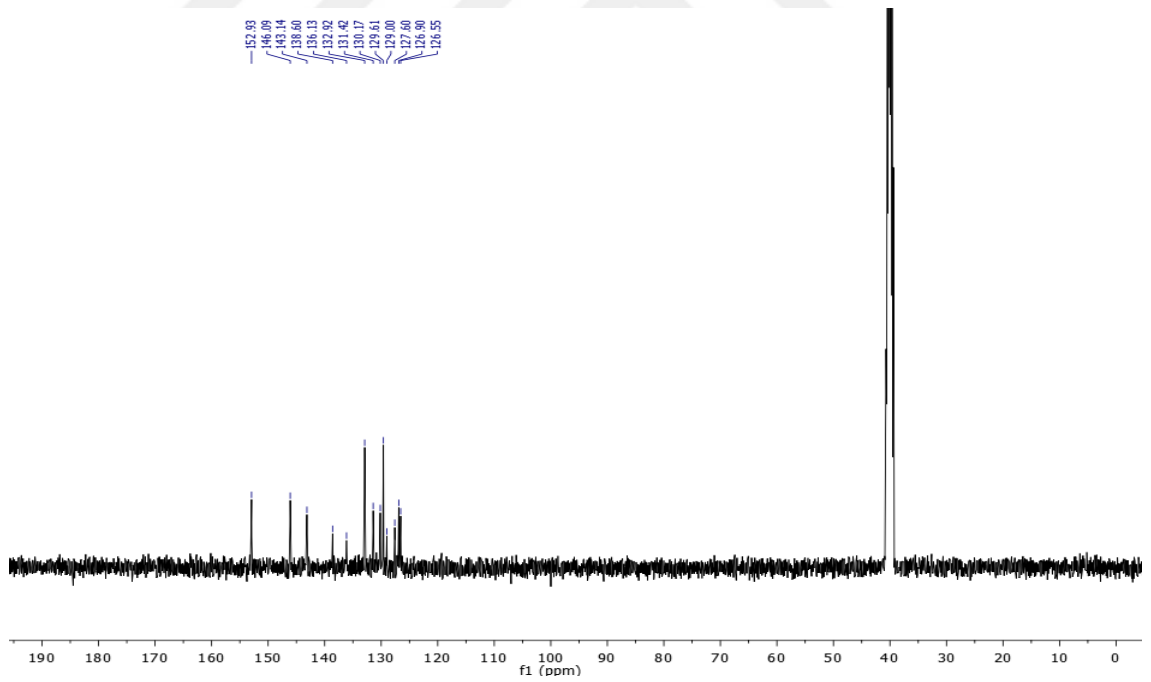


Şekil 112. SHT3 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

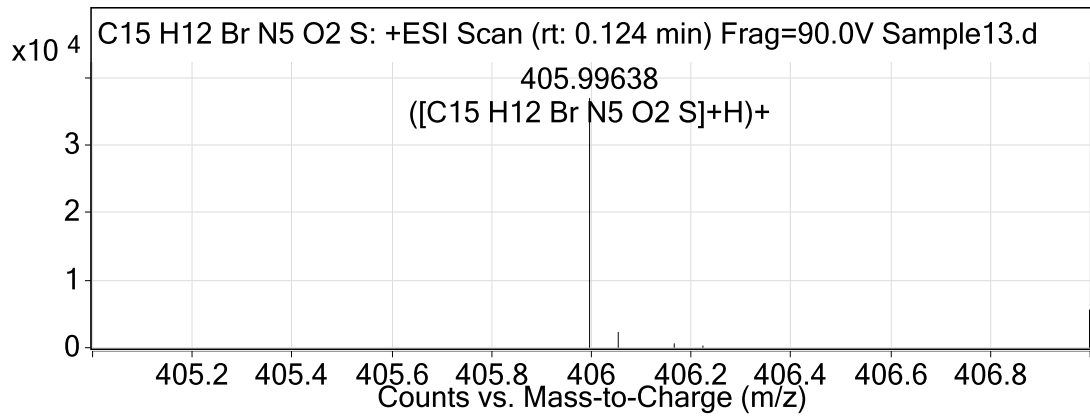
0.075 g (0.43 mmol) THD ile 0.1 g (0.4 mmol) 4-bromobenzenesülfonhidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 5 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; %54, EN; 190- 191 °C, Rf; 0.53 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 113. SHT3 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



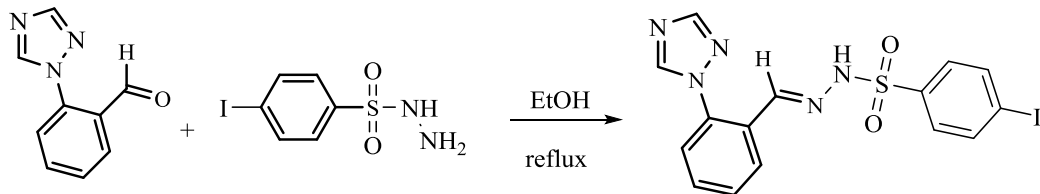
Şekil 114. SHT3 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 115. SHT4 bileşiğine ait HRMS spektrumu

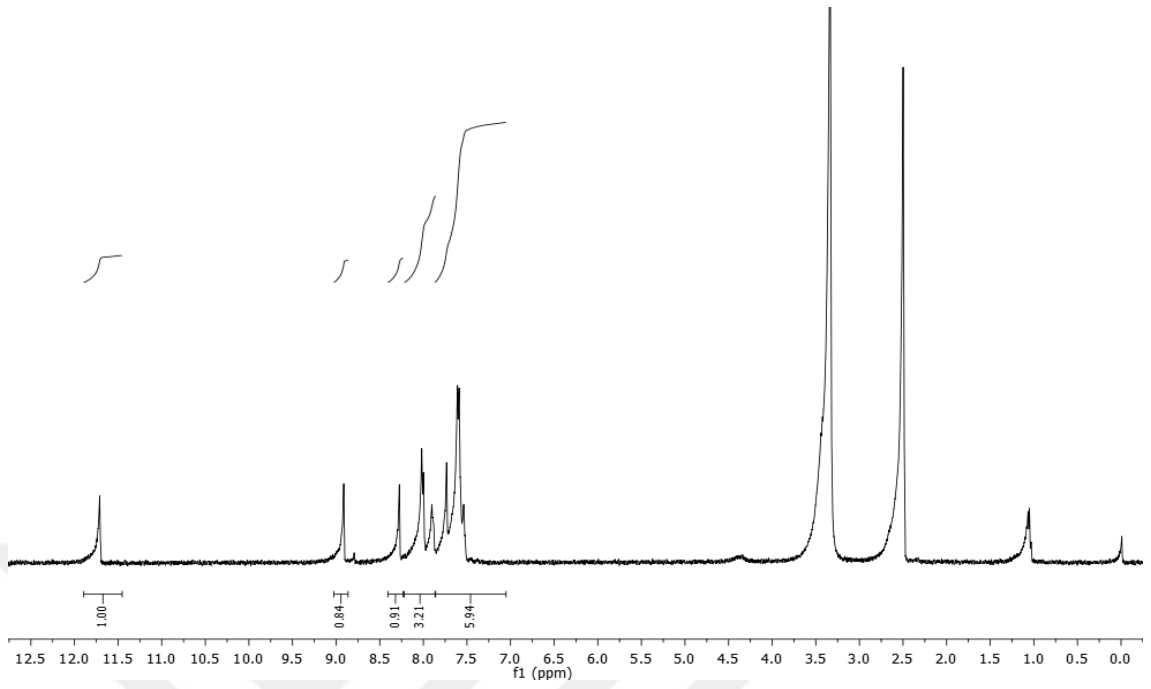
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.74 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.98 – 7.71 (m, 6H), 7.65 – 7.46 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.93, 146.09, 143.14, 138.60, 136.13, 132.92, 131.42, 130.17, 129.61, 129.00, 127.60, 126.90, 126.55. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 405.9963 (hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{BrN}_5\text{O}_2\text{S}$: 407.2660) değeri ile uyumludur.

3.3.14. (E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-iyodobenzensülfonhidrazit (SHT4)

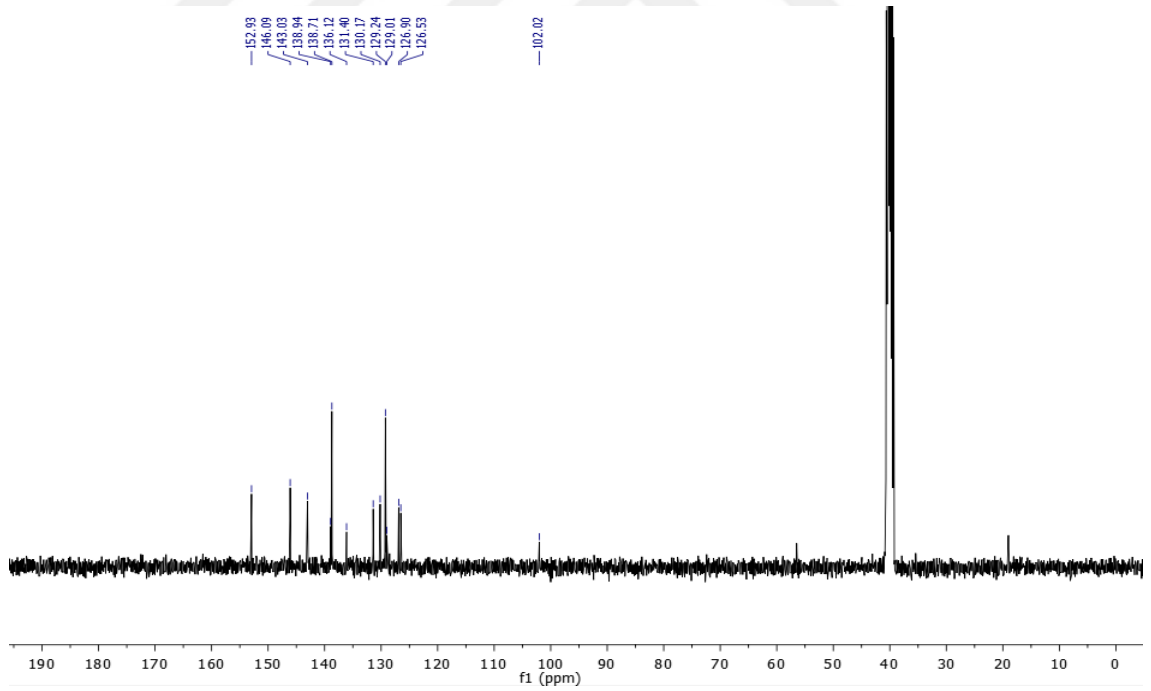


Şekil 116. SHT4 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

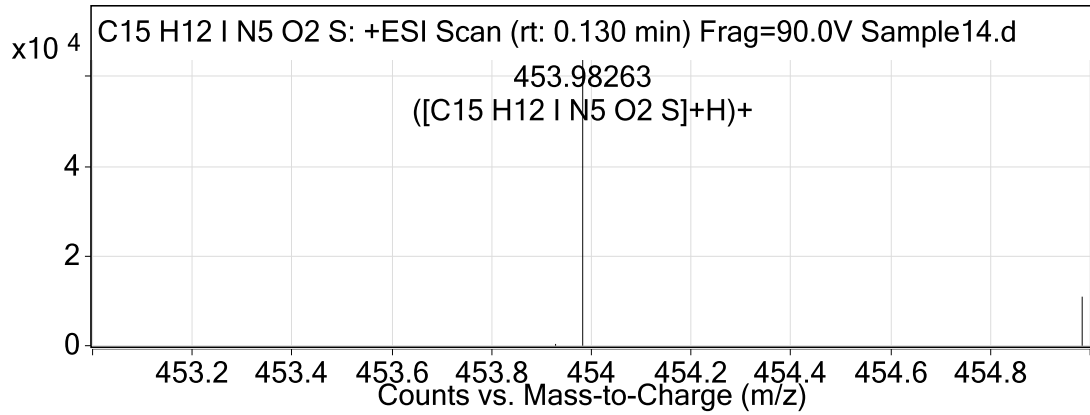
0.075 g (0.43 mmol) THD ile 0.12 g (0.4 mmol) 4-iyodobenzensülfonhidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 5 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietiler ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 33, EN; 188- 189 °C, Rf; 0.6 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 117. SHT4 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



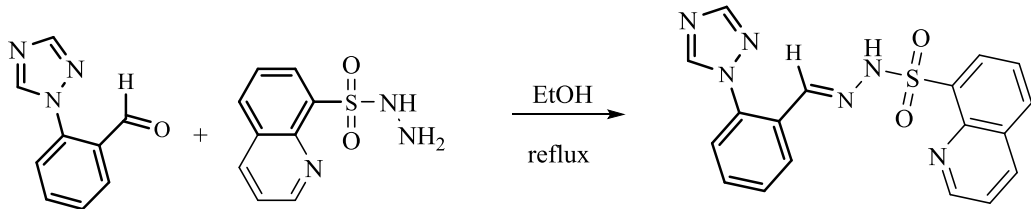
Şekil 118. SHT4 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 119. SHT4 bileşiğine ait HRMS spektrumu

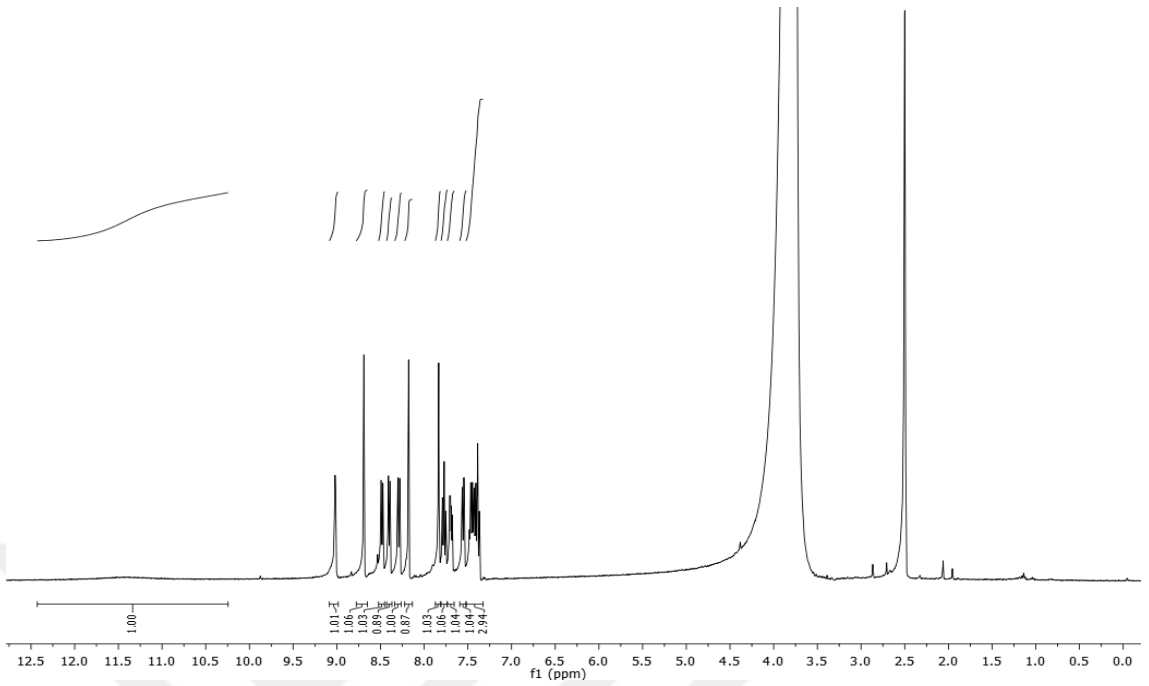
¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 11.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.07 – 7.87 (m, 3H), 7.80 – 7.43 (m, 6H). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.93, 146.09, 143.03, 138.94, 138.71, 136.12, 131.40, 130.17, 129.24, 129.01, 126.90, 126.53, 102.02. HRMS m/z [M+H]⁺ bulunan 453.9826 (hesaplanan C₁₅H₁₃IN₅O₂S: 454.2665) değeri ile uyumludur.

3.3.15.(E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)kinolin-8-sülfohidrazit (SHT5)

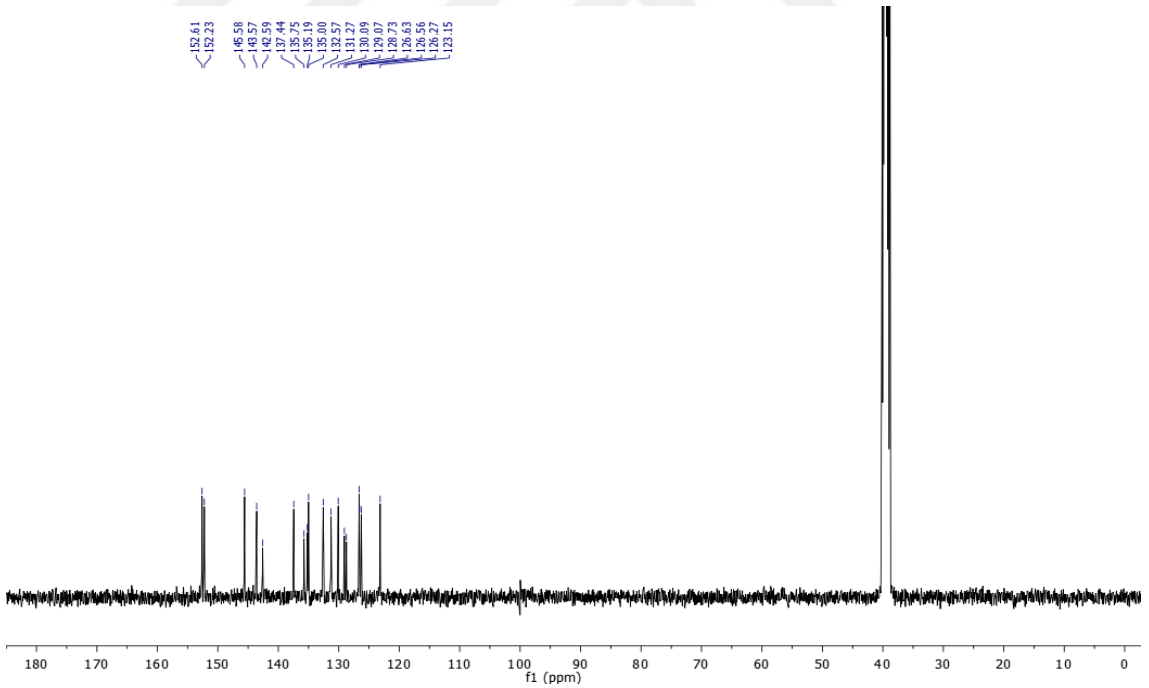


Şekil 120. SHT5 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

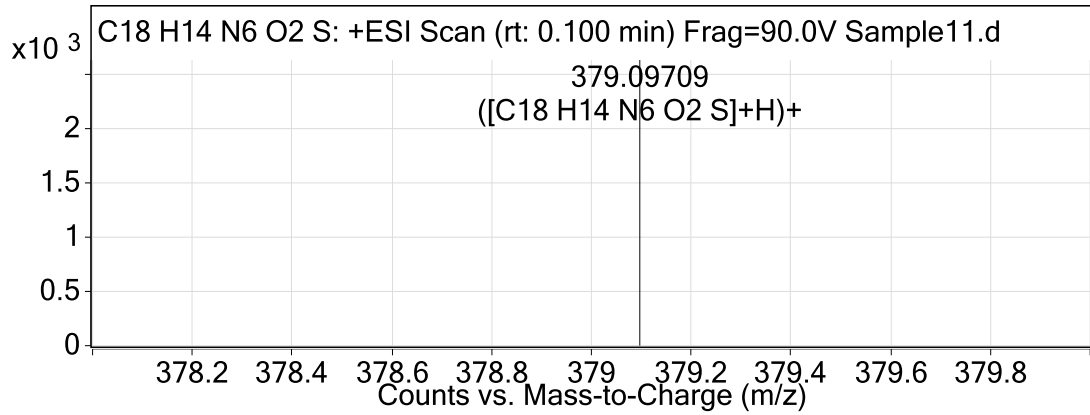
0.075 g (0.43 mmol) THD ile 0.09 g (0.4 mmol) kinolin-8-sülfohidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 4 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolla yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 77, EN; 157- 158 °C, Rf; 0.26 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 121. SHT5 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



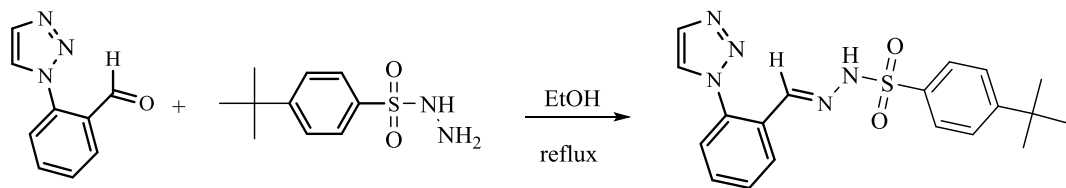
Şekil 122. SHT5 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 123. SHT5 bileşiğine ait HRMS spektrumu

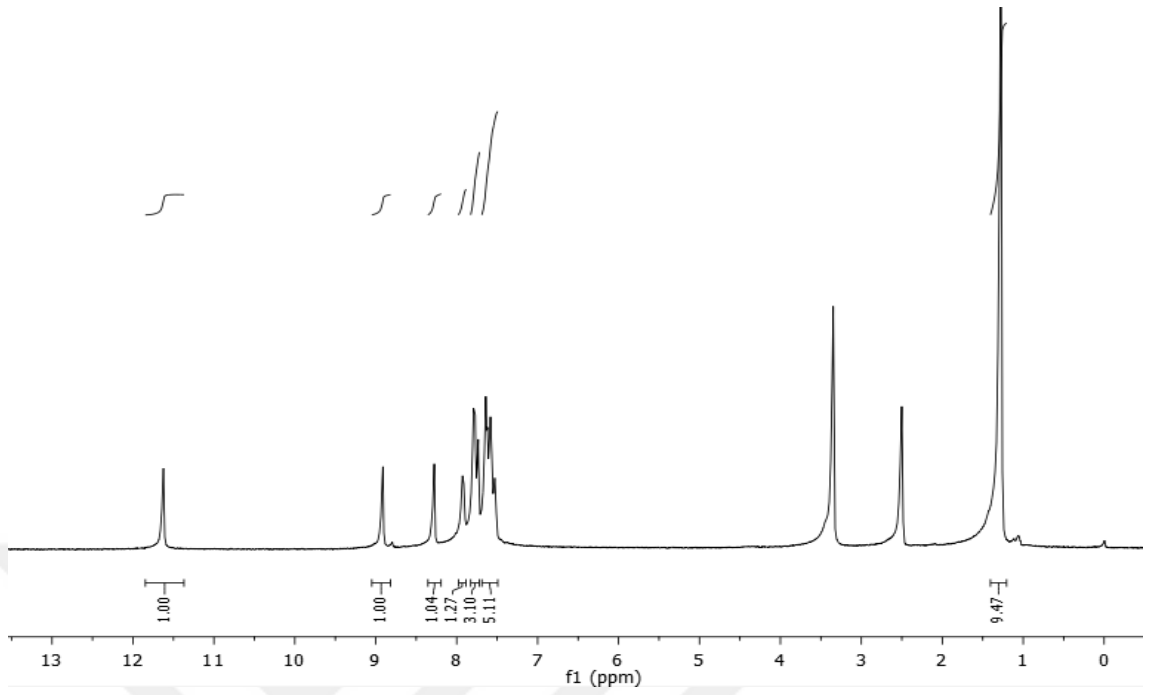
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.44 (bs, 1H), 9.02 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.48 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 8.40 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 8.29 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.77 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.69 (dd, $J = 8.3, 4.2$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.51 – 7.34 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.61, 152.23, 145.58, 143.57, 142.59, 137.44, 135.75, 135.19, 135.00, 132.57, 131.27, 130.09, 129.07, 128.73, 126.63, 126.56, 126.27, 123.15. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 379.0970 (hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$: 379.0977) değeri ile uyumludur.

3.3.16.(E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-(tert-bütül)benzensülfonohidrazit (SHT6)

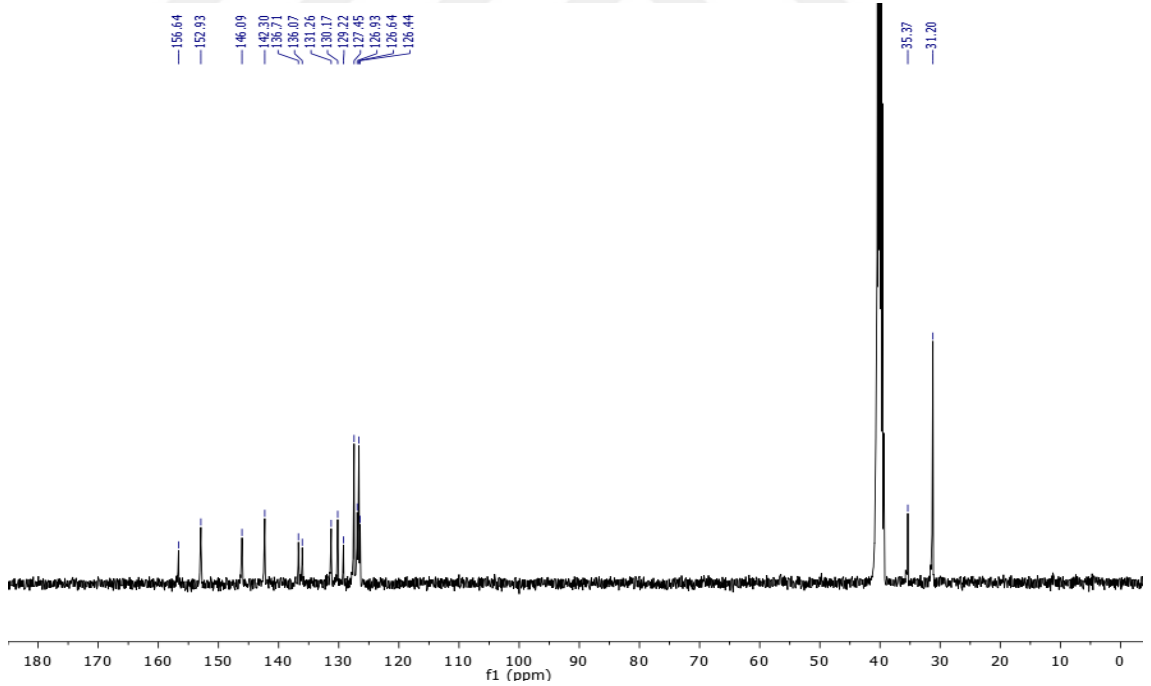


Şekil 124. SHT6 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

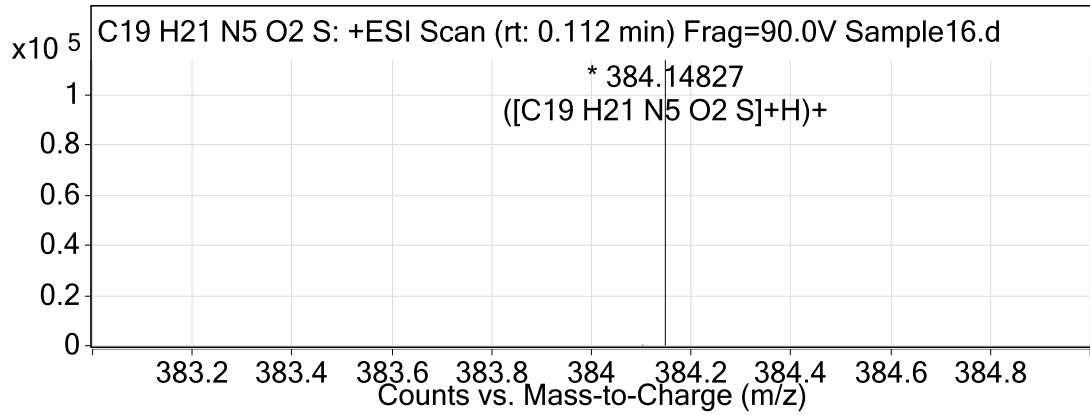
0.082 g (0.47 mmol) THD ile 0.1 g (0.43 mmol) 4-(tert-bütül)benzensülfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 4 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietiler ve soğuk etanolla yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 70, EN; 198- 199 °C, Rf; 0.66 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 125. SHT6 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



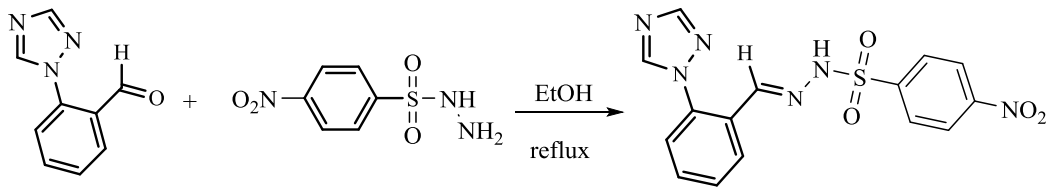
Şekil 126. SHT6 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 127. SHT6 bileşiğine ait HRMS spektrumu

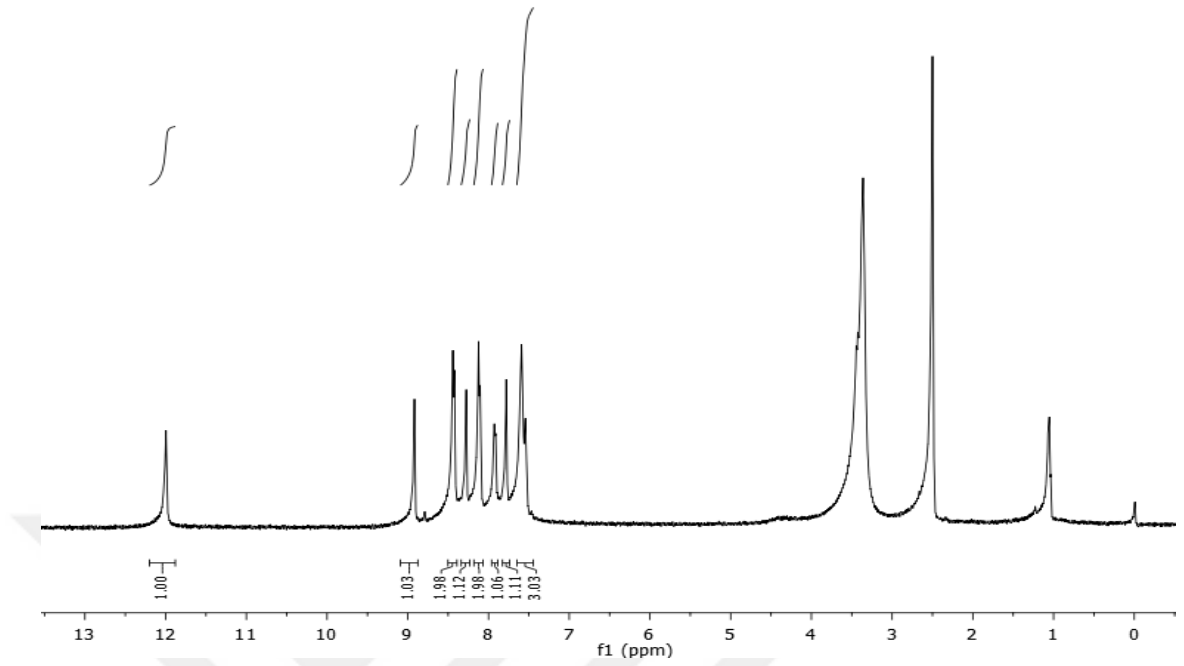
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.62 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 – 7.87 (m, 1H), 7.85 – 7.72 (m, 3H), 7.68 – 7.46 (m, 5H), 1.28 (s, 9H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 156.64, 152.93, 146.09, 142.30, 136.71, 136.07, 131.26, 130.17, 129.22, 127.45, 126.93, 126.64, 126.44, 35.37, 31.20. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 384.1482 (hesaplanan $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 384.4780) değeri ile uyumludur.

3.3.17.(E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-nitrobenzensülfonohidrazit (SHT7)

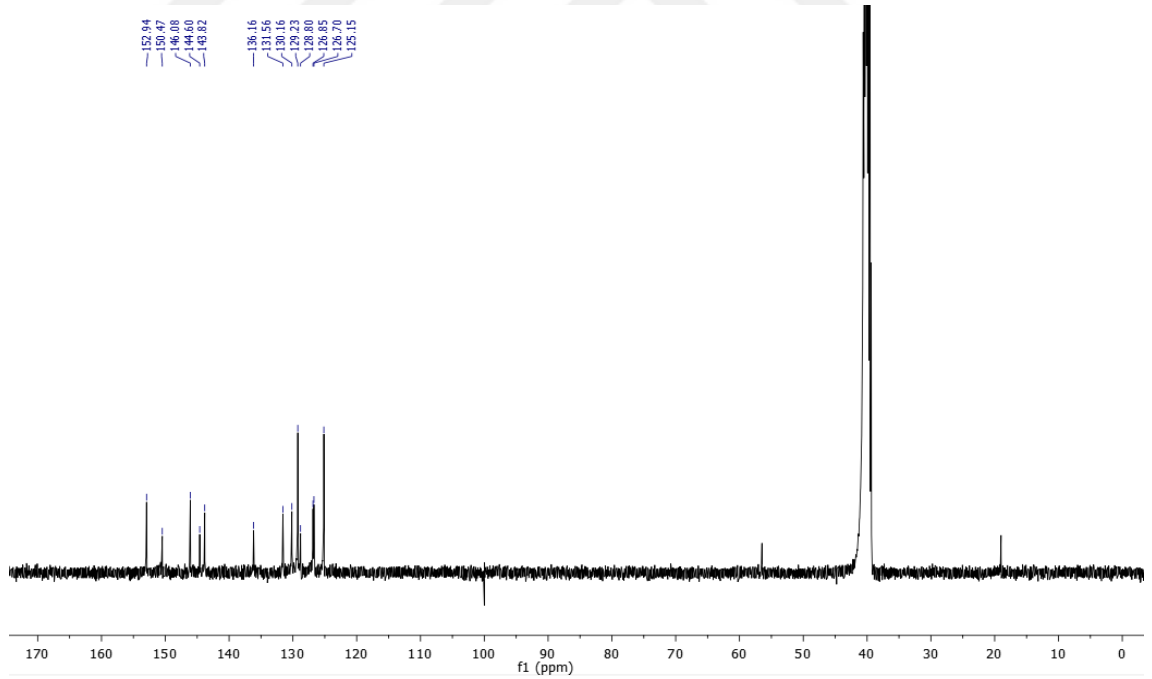


Şekil 128. SHT7 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

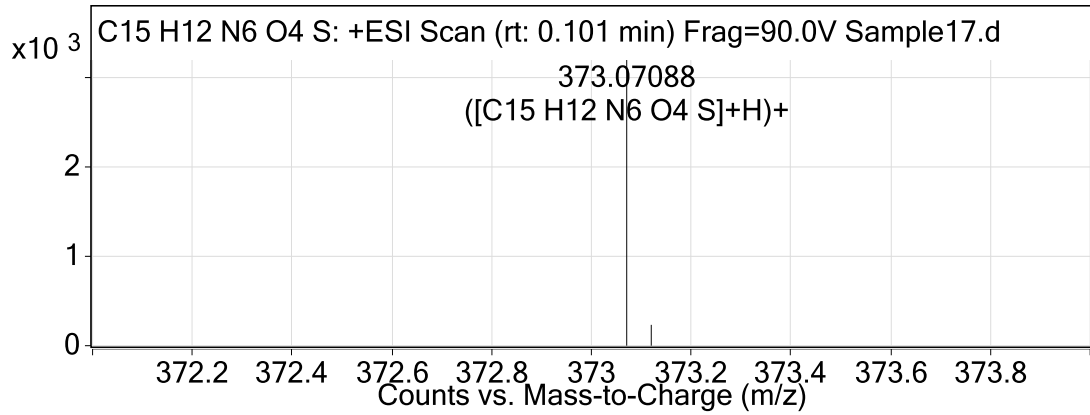
0.075 g (0.43 mmol) THD ile 0.086 g (0.4 mmol) 4-nitrobenzensülfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde 100 °C'de 5 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün sarı renkte katı elde edildi. Verim; % 65, EN; 189- 190 °C, Rf; 0.56 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 129. SHT7 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



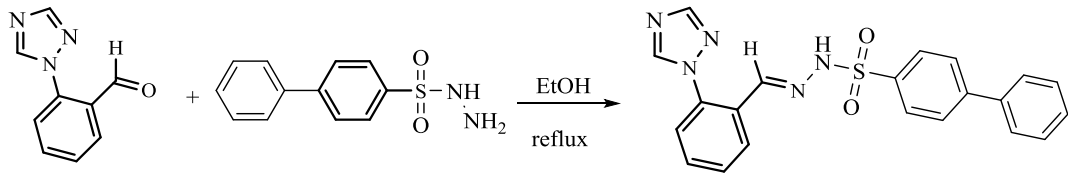
Şekil 130. SHT7 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 131. SHT7 bileşiğine ait HRMS spektrumu

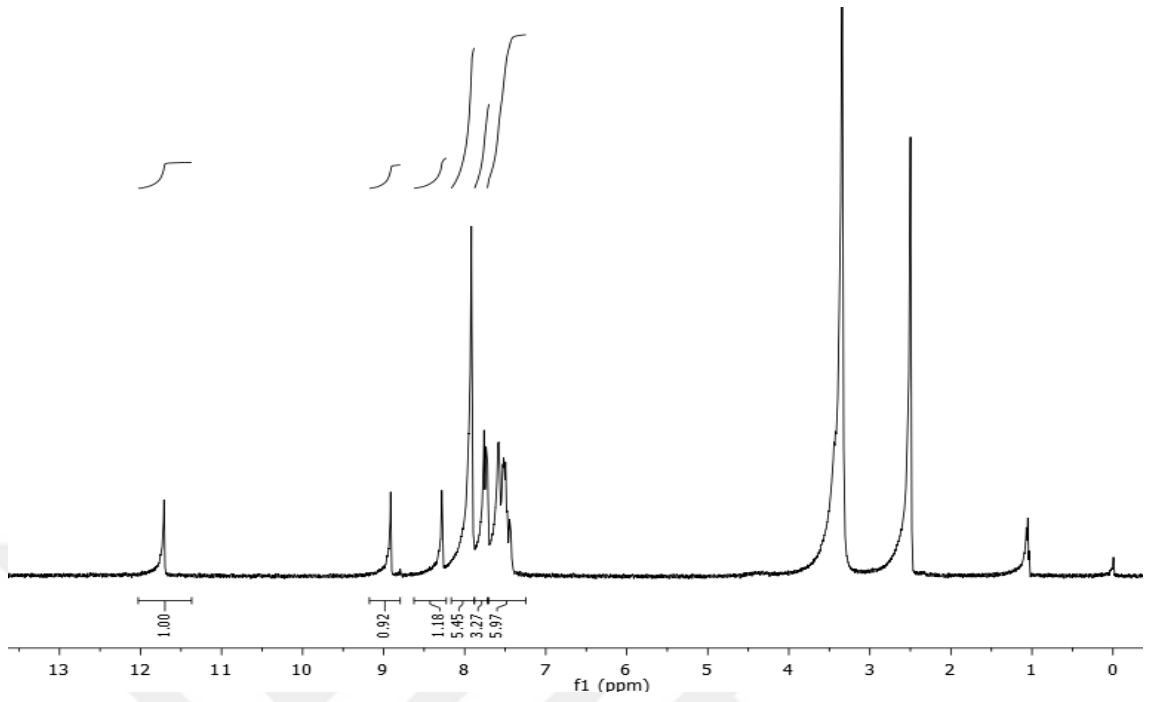
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 12.00 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.43 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.11 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H), 7.92 (dd, $J = 5.7, 1.2$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 – 7.44 (m, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.94, 150.47, 146.08, 144.60, 143.82, 136.16, 131.56, 130.16, 129.23, 128.80, 126.85, 126.70, 125.15. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 373.0708 (hesaplanan $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 373.3670) değeri ile uyumludur.

3.3.18.(E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-[1,1'-bifenil]-4-sülfonhidrazit (SHT8)

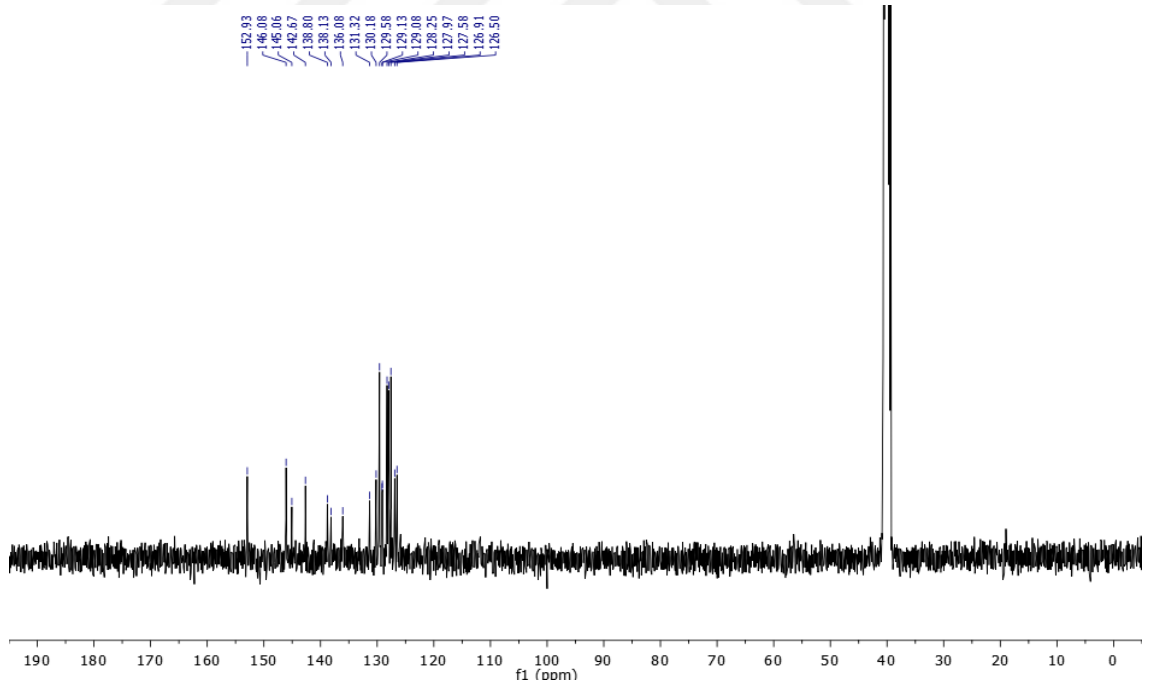


Şekil 132. SHT8 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

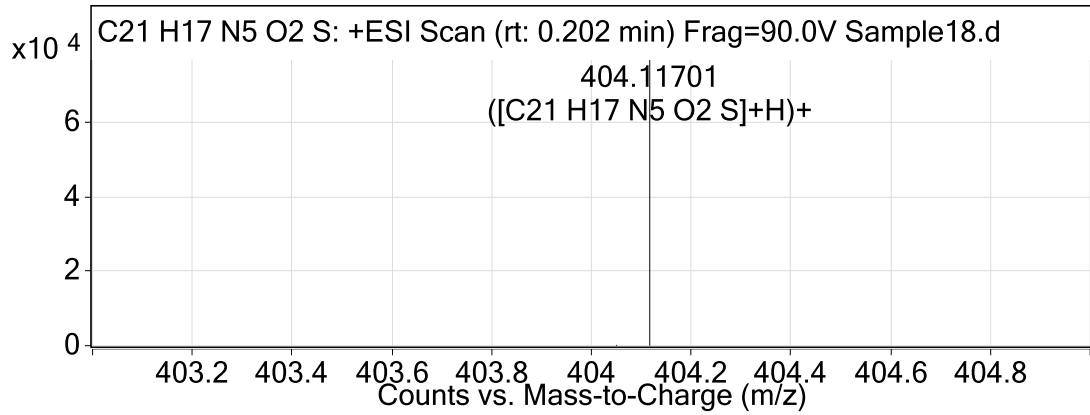
0.082 g (0.47 mmol) THD ile 0.1 g (0.43 mmol) [1,1'-bifenil]-4-sülfonhidrazit 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 4 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dieter ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 58, EN; $178-179\text{ }^\circ\text{C}$, Rf; 0.6 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 133. SHT8 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



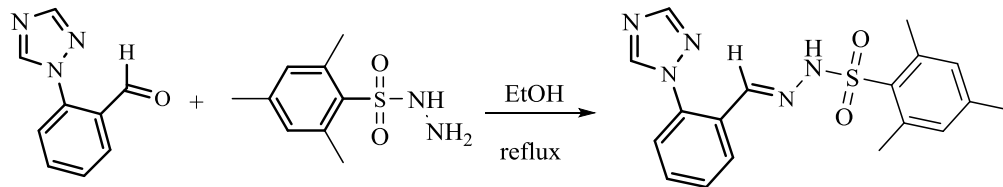
Şekil 134. SHT8 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 135. SHT8 bileşiğine ait HRMS spektrumu

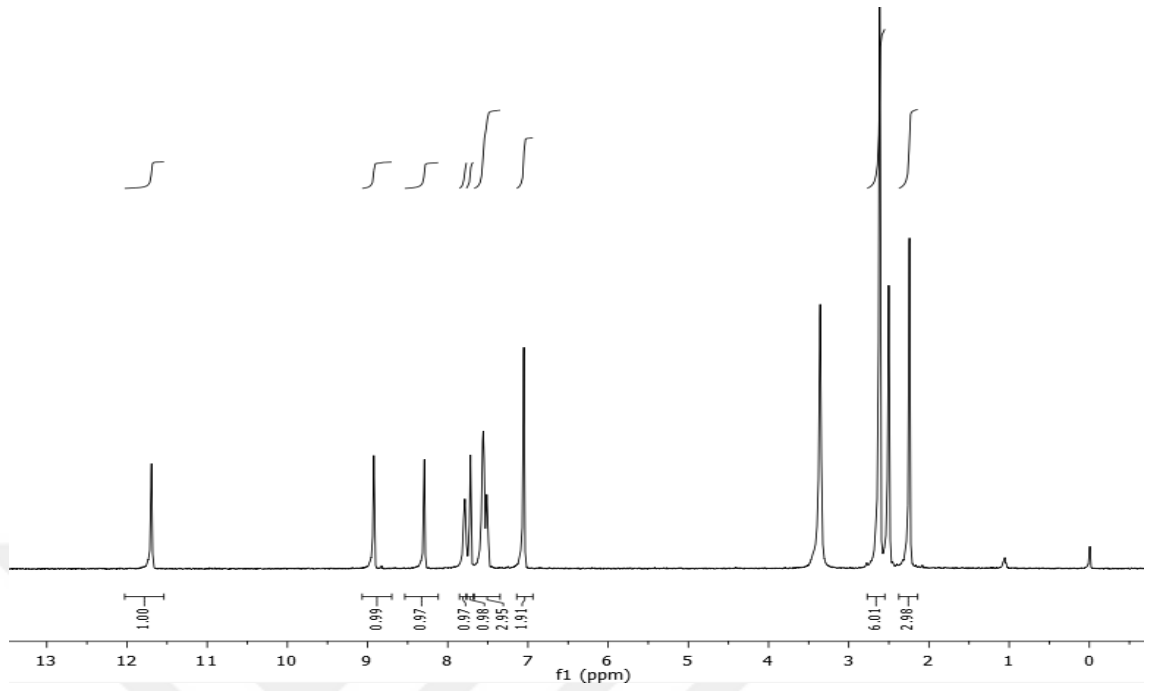
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.71 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.12-7.88 (m, 5H), 7.83 – 7.68 (m, 3H), 7.63 – 7.33 (m, 6H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.93, 146.08, 145.06, 142.67, 138.80, 138.13, 136.08, 131.32, 130.18, 129.58, 129.13, 129.08, 128.25, 127.97, 127.58, 126.91, 126.50. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 404.1170 (hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 404.4680) değeri ile uyumludur.

3.3.19.(E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-2,4,6-trimetilbenzenesülfonhidrazit (SHT9)

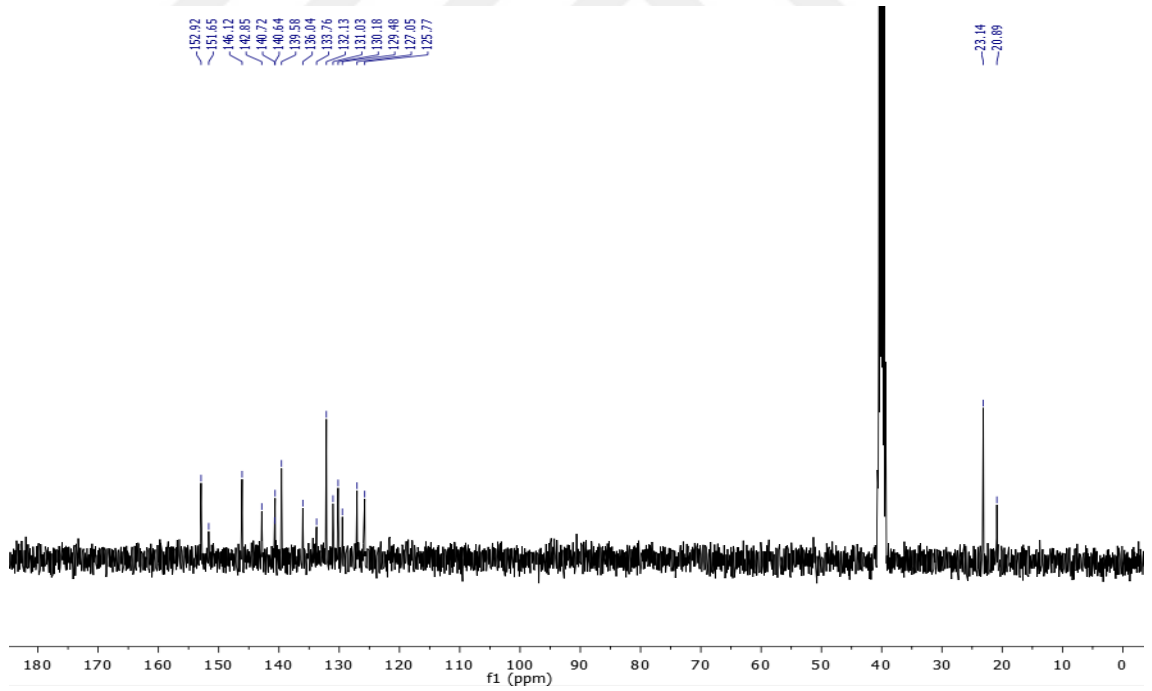


Şekil 136. SHT9 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

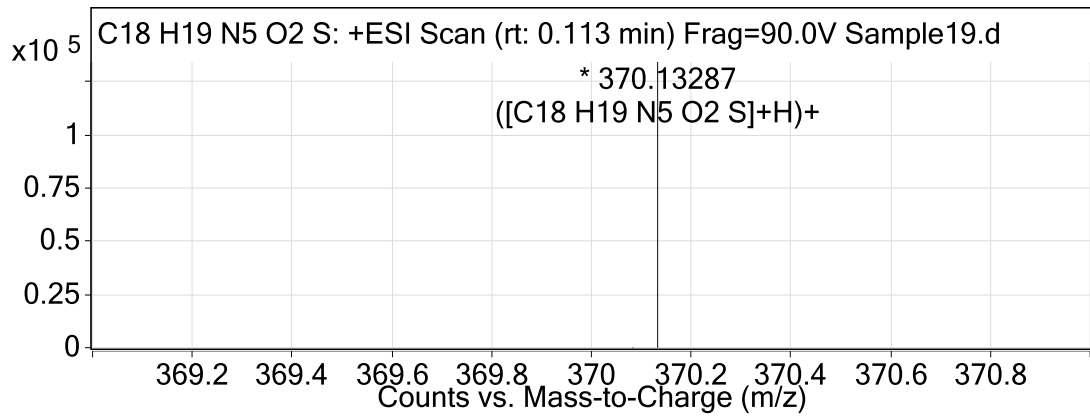
0.075 g (0.43 mmol) THD ile 0.085 g (0.4 mmol) 2,4,6-trimetilbenzenesülfonhidrazid 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 4 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 51, EN; $194\text{--}195\text{ }^\circ\text{C}$, Rf; 0.63 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 137. SHT9 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



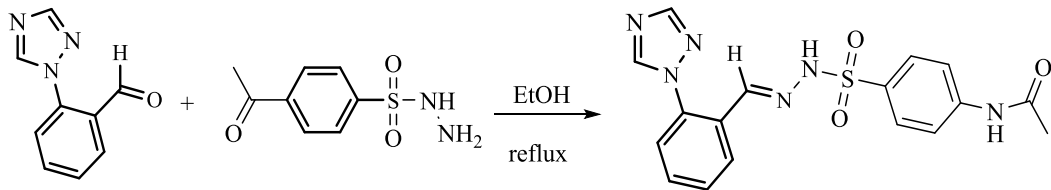
Şekil 138. SHT9 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 139. SHT9 bileşiğine ait HRMS spektrumu

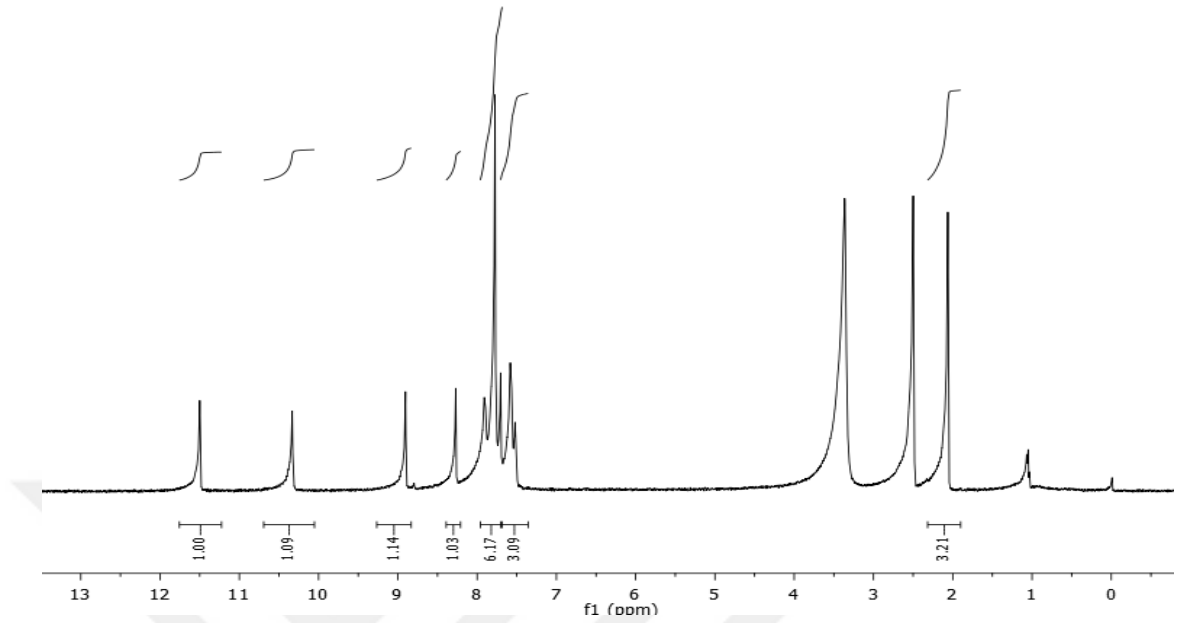
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ 11.69 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.79 (bs, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.65-7.46 (m, 3H), 7.05 (s, 2H), 2.61 (s, 6H), 2.24 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 152.92, 151.65, 146.12, 142.85, 140.72, 140.64, 139.58, 136.04, 133.76, 132.13, 131.03, 130.18, 129.48, 127.05, 125.77, 23.14, 20.89. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 370.1328 (hesaplanan $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$: 370.4510) değeri ile uyumludur.

3.3.20.(E)-N'-(2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)benziliden)-4-asetilbenzensülfonohidrazit (SHT10)

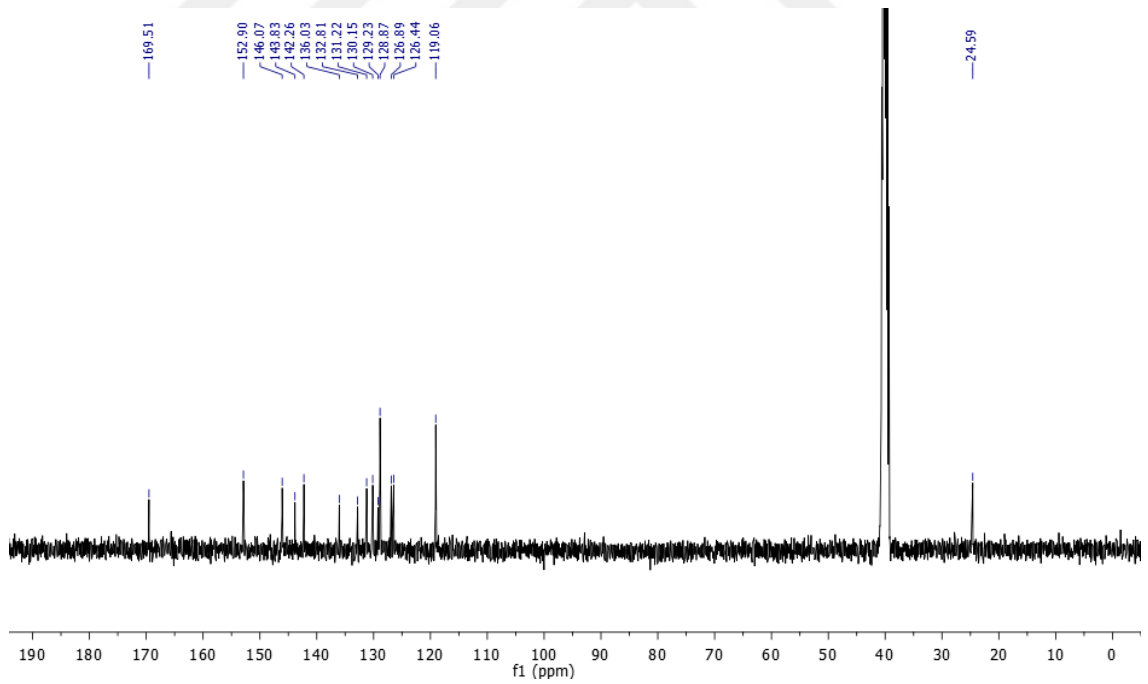


Şekil 140. SHT10 bileşiğinin sentez reaksiyon denklemi

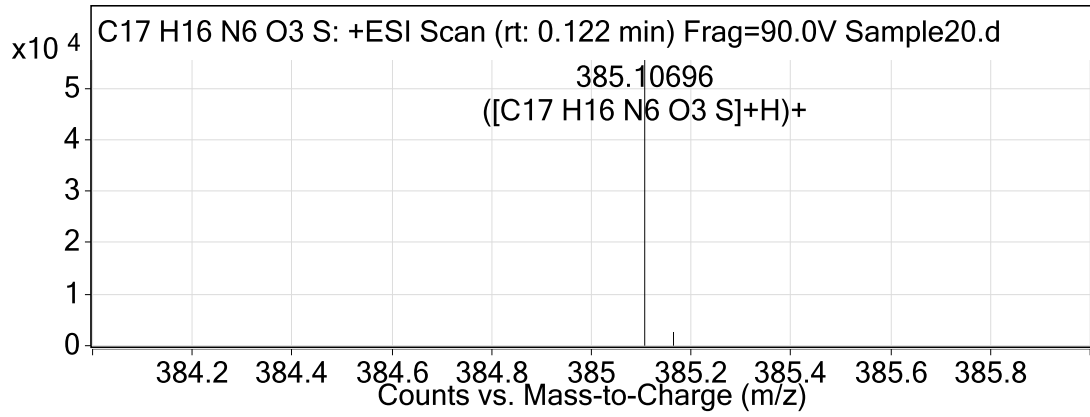
0.075 g (0.43 mmol) THD ile 0.09 g (0.4 mmol) 4-asetilbenzensülfonohidrazit 10 mL etanol içerisinde $100\text{ }^\circ\text{C}$ 'de 4 saat yağ banyosunda geri soğutucu takılarak reaksiyon karıştırıldı. Çöken madde dietileter ve soğuk etanolle yıkandı. Ürün beyaz renkte katı elde edildi. Verim; % 62, EN; $220\text{-}221\text{ }^\circ\text{C}$, Rf; 0.5 (7:3 EtOAc: Hegzan).



Şekil 141. SHT10 bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 142. SHT10 bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu



Şekil 143. SHT10 bileşiğine ait HRMS spektrumu

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 11.50 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.98 – 7.68 (m, 6H), 7.67 – 7.49 (m, 3H), 2.06 (s, 3H). ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO) δ 169.51, 152.90, 146.07, 143.83, 142.26, 136.03, 132.81, 131.22, 130.15, 129.23, 128.87, 126.89, 126.44, 119.06, 24.59. HRMS m/z $[\text{M}+\text{H}]^+$ bulunan 385.1069 (hesaplanan $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_6\text{O}_3\text{S}$: 385.4220) değeri ile uyumludur.

4. BÖLÜM

TARTIŞMA-SONUÇ VE ÖNERİLER

4.1.Tartışma ve Sonuç

Benzimidazol halka sistemi hem süstitüe edilmiş hem de süstitüe edilmemiş türevleri pek çok doğal, sentetik ve yarı sentetik bileşiklerin iskeletlerinde sıklıkla temel yapı taşı olarak bulunan heterosiklik bir fonksiyonel yapı olarak oldukça iyi bilinir. Benzo[*d*]imidazol iskelet yapısına sahip olan bileşikler, 3. konumdaki bir azot atomu ile bazik özellik sağlarken 1. konumdaki azot atomundan dolayı asidik bir yapı ortaya çıkarırlar. Hem asidik hem de bazik özelliğın yapı içinde aynı anda olması sonucunda, bu heterosiklik sistem amfoterik karakter kazanmaktadır. Halka üstündeki süstitüsyonlar, antitüberküloz, antelmintik, antiviral, antifungal ve antibakteriyel özellikler dahil olmak üzere pek çok aktivite sergileyebilmektedir.

Aynı şekilde, bir diğerk dikkate değerk organik yapı olan triazoller de geniş farmakolojik özellikler sergilemektedir. Genel anlamda, triazoller, hem asidik hem de bazik koşullarda ayrıca redoks koşullarında metabolik bozunma yoluyla hidrolize karşı stabil davrandıkları görülmüştür. Bu bileşiklerin makromoleküler etkışelim potansiyelleri incelendiğinde, hidrojen bağları oluşturma ve kovalent olmayan etkileşimler ve yörünge örtüşmesi yoluyla aromatik halkaların pi bağları arasındaki çekici kuvvetleri ifade eden π - π istifleme etkileşimlerine girme yeteneğine sahip oldukları düşünülmektedir. Ayrıca triazoller, yapısında güçlü dipol momentlerin oluşumu, biyoizosterik özellik gösterebiliyor olması yapının üstünlük gösteren özellikleri sentez kimyası ve medisinal kimya da ayrıcalıklı iskeletler olması sağlamıştır.

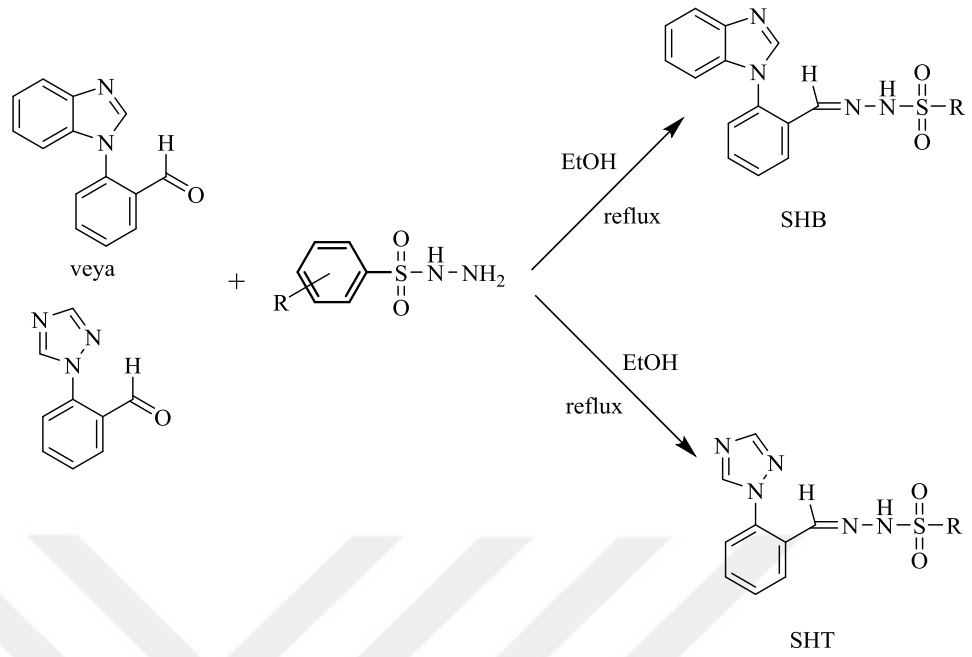
İmin yapısı aldehit ve keton yapılarının oksijen yerine azot atomu içeren analogları olarak görülebilir (C=O yerine C=N taşıyan yapılar). Genelde aldehit veya keton grubuna birincil aminin eklenmesi ile elde edilmektedirler ve reaksiyon sırasında su molekülü çıkışı gerçekleşir. Bu yapılar için literatürde "Schiff base" teriminin kullanımı

vardır. İmin yapıları aldehit veya keton yapılarına göre bazik özellik göstermektedir. Farmakoforik olarak yapı incelendiğinde imin yapısında yer alan azot atomları ve oluşan çifte bağdan dolayı hidrojen bağı akseptörü, donorü olarak hareket edebilmekte ve pi bağı etkileşimleri görülebilmektedir. Bu özelliklerinden dolayı yapının olası çeşitli makromoleküler etkileşimlerde yer alması beklenebilir.

Tez kapsamında amaçlanan ve planlanan sentez çalışmalarında, literatürde olmayan ve imin grubunu içeren yeni hibrit molekülleri sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak kullanılan benzensülfonohidrazid bileşiklerinde bulunan NH₂ grubu ile aldehit türevlerindeki karbonil grubu arasında meydana gelen kondenzasyon reaksiyonu yoluyla benzilidenbenzensülfonohidrazid türevlerinin sentezi gerçekleşmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektroskopik teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Üç aşamalı olarak planlanan bu tez çalışmasının ilk aşamasında benzensülfonilchlorür ile hidrazinmonohidrat reaksiyona sokularak benzensülfonohidrazit türevi bileşikler (**SH1-SH10**) sentezlendi. Sentezlenen benzensülfonohidrazit türevlerinin optimizasyon çalışmaları tablo1'de yer almaktadır. Sonraki aşamada, benzimidazol veya 1,2,4-triazol ile 2-florobenzaldehit reaksiyonu sonucunda azol grubu bağlı aldehit türevleri (**BHD-THD**) elde edildi.

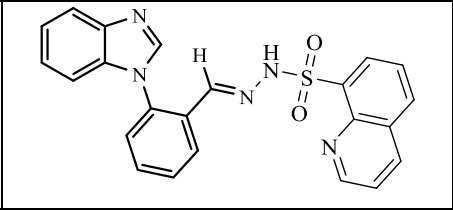
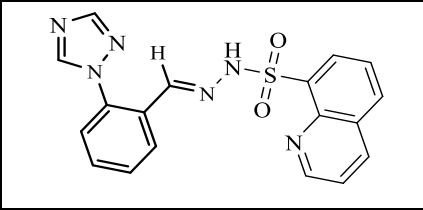
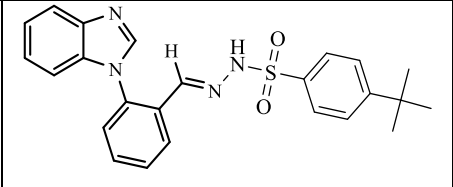
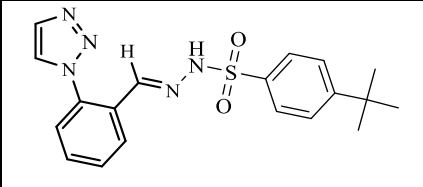
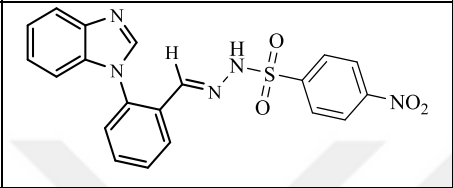
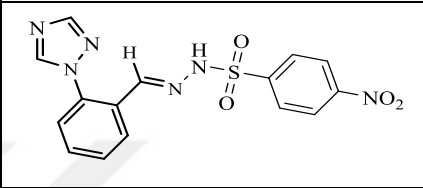
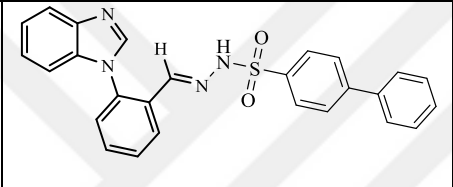
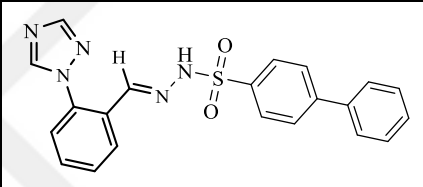
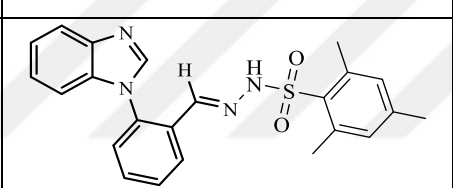
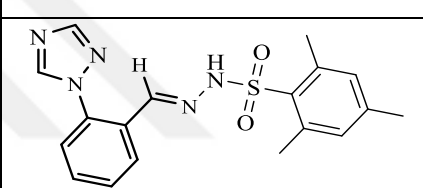
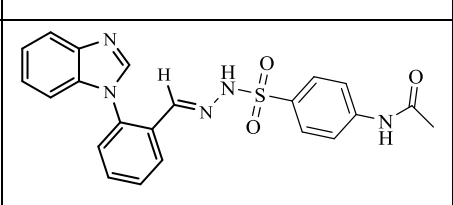
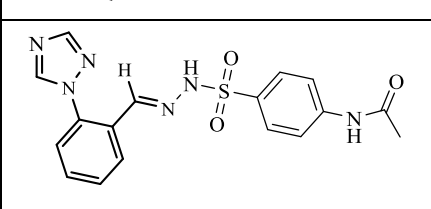
Sentezlenen tüm ürünler için çeşitli validasyon çalışmaları yapılarak optimum olduğu düşünülen şartlar sağlandı. En uygun reaksiyon koşulları belirlenerek diğer türevlerin sentezinde de bu koşullar kullanılmıştır. Son basamakta, başlangıç maddesi olarak sentezlenen benzimidazol halkası veya 1,2,4-triazol halkasına sahip aldehitler benzensülfonohidrazit türevi bileşiklerle 10 mL etanol solventinde geri soğutucu altında 100 °C'de kaynatılarak benzilidenbenzensülfonohidrazid türevlerinin sentezi gerçekleşmiştir. Reaksiyonların tamamı İTK tekniği kullanılarak takip edildi ve reaksiyon sürelerinin yaklaşık olarak 5 ile 15 saat arasında değişiklik gösterdiği tespit edildi. Yapılan tartım ve hesaplamalar sonucunda bulunan verimlerin iyi miktarlarda olduğu bulundu.

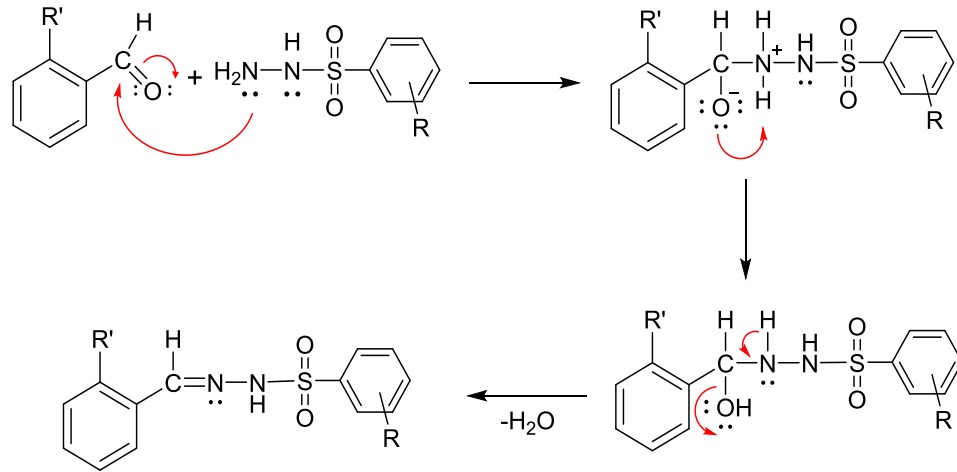


Şekil 144. Sentezlenen yeni hibrit moleküllerin reaksiyon şeması

Tablo 5. Sentezlenen bileşiklerin yapıları

KOD		KOD	
SHB1		SHT1	
SHB2		SHT2	
SHB3		SHT3	
SHB4		SHT4	

SHB5		SHT5	
SHB6		SHT6	
SHB7		SHT7	
SHB8		SHT8	
SHB9		SHT9	
SHB10		SHT10	



Şekil 145: Öngörülen benzilidenbenzenesülfonohidrazid türevlerinin genel mekanizması

Toplamda 20 adet yeni bileşik (**SHB1-SHB10**) ve (**SHT1-SHT10**) sentez edildi. Ayrıca **SHB3** kodlu bileşiğin yapısı X-Ray analizi ile doğrulandı. Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin yapıları ¹H NMR, ¹³C NMR ve HRMS spektroskopik teknikleri kullanılarak aydınlatıldı.

KAYNAKÇA

1. Şahin, M. E., 2019. 3,5-Difenil 1,2,4-Triazol Halkası İçeren 1,2,4-Triazolo-Tiyadiazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Trabzon, 1-2s.
2. Sahoo, S. and S. Pal., 2021. Rapid Access to Benzimidazo [1, 2-a] quinoline-Fused Isoxazoles via Pd (II)-Catalyzed Intramolecular Cross Dehydrogenative Coupling: Synthetic Versatility and Photophysical Studies. **The journal of organic chemistry**, **86**(5): 4081-4097.
3. Shaharyar, M. and A. Mazumder., 2017. Benzimidazoles: A biologically active compounds. **Arabian journal of chemistry**, **10**: S157-S173.
4. Arulmurugan, S., et al., 2010. Biological activities of Schiff base and its complexes: a review. **Rasayan journal of chemistry**, **3**(3): 385-410.
5. Türkmen, Y., 2020. Anti-tüberküloz etki gösterebilecek 4-(1,2,3-triazol) arilmetanon bileşiklerinin sentezi. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara, 31s.
6. Bantwal, S. H., Manjathuru, M., Mari, S. K., Boja, P., Padiyath, M. A. ve Nalilu, S. K., 2005. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. **European journal of medicinal chemistry**, **40**: 1173–1178.
7. Aliyeva, F., 2017. Morfolin İçerikli 1,2,4-Triazollerde “Click Reaksiyonu” İle 1,2,3-Triazollerin Sentezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Trabzon, 1-2s
8. Bonandi E, Christodoulou MS, Fumagalli G, Perdicchia D, Rastelli G, Passarella D., 2017. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. **Drug discovery today**, **22**: 1572–1581.
9. Dalia, S. A., et al., 2018. A short review on chemistry of schiff base metal complexes and their catalytic application. **International journal of chemical studies**, **6**(3): 2859-2866.
10. Bulut, S. U., 2022. Potansiyel Biyolojik Aktif Bazı Yeni N-(3-Alkil/Aril-4,5-Dihidro-1h-1,2,4-Triazol-5-On-4-İl)-Amid Türevlerinin Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars, 36-37s.

11. Natarajan, R., Velluchamy, M., Ravichandran, S., Kulandaisamy, A., 2003. Synthesis, characterisation and electrochemical behaviour of Cu(II), Co(II), Ni(II) and Zn(II) complexes derived from acetylacetone and p-anisidine and their antimicrobial activity. **Journal of chemical sciences**, **115**(3): 161-167.
12. Celepci, S., 2023. Yeni 3-[1-Asetil-3-Alkil-4,5-Dihidro-1h-1,2,4-Triazol-5-On-4-İl)-Azometin]-Fenil Benzoat Bileşiklerinin Sentezi, Deneysel ve Teorik Bazı Özelliklerinin İncelenmesi. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Kars, 9s
13. Schiff, H., 1869. Untersuchungen uber salicin derivate. **European journal of organic chemistry**, **150**: 193-200.
14. Tarı Ö., 2011. Bazı Yeni Heterosiklik Yapı Taşıyan Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Mersin, 4-15s.
15. Ertürk, B. G., 2017. 2-Alkil/Alkiloksi Köprülü Sübstitübenzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Tayini ve Antiproliferatif Etkilerinin Belirlenmesi Çalışması. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Mersin, 6-16s.
16. Haj Ersan, R., 2015. Bazı Bisbenzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması. Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Mersin, 4-7s.
17. Hoffmann K., 1953. Imidazole and its derivatives. Interscience publishers, INC, New York.
18. Tok, B. I., 2023. 2-(1-Piperazinil)-1H-Benzimidazol Türevlerinin Sentezlenmesi ve Etkilerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 3-5s.
19. Wright JB., 1951. The chemistry of the benzimidazoles. **Chemical reviews**, **48**: 397-541.
20. Karaaslan, Ç., 2014. Bazı Yeni Mono ve Dikasyonik Benzimidazol Karboksamidin Türevlerinin Sentezi Yapılarının Aydınlatılması ve Antimikrobiyal, Antikanser Etkilerinin İncelenmesi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 91-106s.

21. Konak H. Y., 2013. 2,4-Dihidroksipirido[1,2-A]benzimidazolün Sentezlenmesi ve Yapısının Aydınlatılması. Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Burdur, 1-5s.
22. Demirayak, Ş., 1985. Biyolojik Aktifliği Olan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Fiziksel Sabitlerinin Saptanması ve Değerlendirilmesi. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Eskişehir, 1-7s.
23. Beldüz, A., 2015. Triazol ve Tiyadiazol Türevi İçeren Yeni Bisbenzimidazol Bileşiklerinin Mikrodalga Yardımlı Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Rize, 15-28s.
24. Lide, D.R. (ed.). CRC Handbook of Chemistry and Physics. 79th ed. Boca Raton, FL: CRC Press Inc., 1998-1999., p. 3-66
25. Silakari, O., Pankaj. K., 2018. Chapter 2-benzimidazole: journey from single targeting to multitargeting molecules, 31-56. Key heterocycle cores for designing multitargeting molecules (Silakari, O.). Elsevier, Radarweg 29, PO Box 211, 1000 AE Amsterdam, Netherlands The Boulevard, Langford Lane, Kidlington, Oxford OX5 1GB, United Kingdom 50 Hampshire Street, 5th Floor, Cambridge, MA 02139, United States.
26. National Toxicology Program, Institute of Environmental Health Sciences, National Institutes of Health (NTP). 1992. National Toxicology Program Chemical Repository Database. Research Triangle Park, North Carolina
27. Budavari, S. (ed.). 1996. The Merck index - An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Whitehouse station, NJ: Merck and Co., Inc., p. 181
28. O'Neil, M.J. (ed.). 2013. The Merck index - An encyclopedia of chemicals, drugs, and biologicals. Cambridge, UK: Royal Society of Chemistry, p. 913
29. Ebel K et al; 2000. Imidazole and derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. 7th ed. (1999-2018). New York, NY: John Wiley & Sons.
30. Rogers KS, Clayton CC., 1972. Effects of pH on benzimidazole fluorescence. **Analytical biochemistry**, **48**: 199-201.
31. Püsküllü, M. O., 2007. Bazı Yeni N-Süstitüe-Benzimidazole-5 (6)-Sülfonamid Türevlerinin Sentezi, Yapı-Aydınlatmaları ve Antimikrobiyal Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi. Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Ankara, 49-59s.

32. Atik, R., 2019. Farklı Heterohalkalar İçeren Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi. Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Rize, 1-16s.
33. Green, H., Day, A.R. 1942. The tautomeric character of the imidazole ring. **Journal of the american chemical society**, **64**: 1167-1173.
34. Howell J. R., 1993. Rasmussen M., Heterocyclic ambident nucleophiles; Alkylation of benzimidazoles. **Australian journal of chemistry**, **46**: 1177-1191.
35. Arnau N, Arredondoy Y, Moreno-Manas M, Pleixats R, Villaryoya M. 1995. Palladium(0)-catalyzed allylation of 4(5)-substituted imidazoles, 5(6)-substituted benzimidazoles, benzimidazoles, benzotriazoles and 5(6)-methylbenzotriazole. **Journal of heterocyclic chemistry**, **32**: 1325-1334.
36. Lee In-S H, Jeoung EH, 1996. Synthesis and tautomerism of 2-aryl- nad 2-heteroaryl derivatives of benzimidazole. **Journal of heterocyclic chemistry**, **33**: 1711-1716.
37. Iemura R, Hori M, Othaka H. 1989. Syntheses of the metabolites of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole difumarate(KG-2413) and related compounds. **Chemical and pharmaceutical bulletin**, **37**(4): 962-966.
38. Matassa, V.G., Brown, F.J., Bernstein, P.R., Shapiro, H.S., Maduskuie, T.P., Cronk, L.A., Vacek, E.P., Yee, Y.K., Snyder, D. W., Krell R. D., Lerman, C.L., Maloney, J.J., 1990. Synthesis and in vitro LTD4 antagonist activity of bicyclic and monocyclic cyclopentylurethane and cyclo- pentylacetamide *N*-arylsulfonyl amides. **Journal of medicinal chemistry**, **33**: 2621 – 2629.
39. Smith L., Haris S., 1935. Studies on the polymethylbenzenes. **Journal of the American chemical society**, **57**: 1289-1292.
40. Hoebrecker, F., 1872. Ueber reductionsprodukte der nitracetamidverbindungen. **Chemical reviews**, **5**: 920.
41. Işık. E., 2019. The Synthesis of Novel Benzimidazole Derivatives and Their Biological Activities. Ege University Graduate School of Applied and Natural Science, Ege University Chemistry Second Cycle Programme, İzmir, 2-4s.
42. Phillips, M. A., 1928. The formation of 2-substituted benzimidazoles. **Journal of chemical society**: 2393-2399.

43. Roeder, C.H., Day, K., 1941. Benzimidazole studies. The mechanism of benzimidazole formation from *o*-phenylenediamine. **The journal of organic chemistry**, **6**: 25.
44. Hein, D.W., Alheim, R.J. and Leavitt, J.J., 1957. The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. **Journal of American chemical society**, **79**(2): 427-429.
45. Chhonker Y.S, Veenu B., Hasim S.R. and Kumar D., 2009. Synthesis and pharmacological evaluation of some new 2-phenyl benzimidazoles derivatives and their schiff's bases. **Journal of chemistry**, **6**: 342-346.
46. Ohemeng KA., Roth B., 1991. Receptor-based design of novel dihydrofolate reductase inhibitors: Benzimidazole and indole derivatives. **Journal of medicinal chemistry**, **34**: 1383-1394.
47. Alaqeel, I.S., 2017. Synthetic approaches to benzimidazoles from *o*-phenylenediamine: literature review. **Journal of Saudi chemical society**, **21**: 229–237
48. Hinsberg, O. 1886. Zur constitution der aldehydine. Ber. 1886. **European journal of inorganic chemistry**, **19**: 2025-2027.
49. Ladenburg, A. 1875. Derivate von Diaminen. Ber., . **European journal of inorganic chemistry**, **8**: 677 -678.
50. Wagner, E.C. 1940. Some reactions of amidines as ammono – carboxylic acids or esters. **The journal of organic chemistry**, **5**: 133- 141.
51. Hölljes, E. L ., Wagner, E.C. 1944. Some reactions of nitriles as acid ammonides. **The journal of organic chemistry**, **9**: 31- 49.
52. King, F.E., Acheson, R.M. 1949. The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenylenediamines and imino-ethers. **Journal of the chemical society**: 1396-1400.
53. Ridley, H.F., Spickett, R.G.W., Timmis, G.M., 1965. A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. **Journal of heterocyclic chemistry**, **2**: 453-456.
54. Elderfield, R.C., Kreysa, F.J. 1948. The reaction of *o*-phenylenediamine and of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compounds. **Journal of the American chemical society**, **70**: 44 – 48

55. Elderfield, R.C., Mc Carthy, J.R. 1951. The reaction of *o*-phenylenediamines with carbonyl compounds . Aliphatic Ketones. **Journal of the American chemical society**, **73**: 975– 984.
56. Wang, Z., Song, T., & Yang, Y. 2019. Additive- and oxidant-free expedient synthesis of benzimidazoles catalyzed by cobalt nanocomposites on n-doped carbon. **Synlett**, **30**(3): 319–324.
57. Raeymaekers AHM., Van Gelder JLH., Roevens LFC ., Janssen PAJ., 1978. Synthesis and anthelmintic activity of alkyl-(5-acyl-1*H*-benzimidazol-2-yl)carbamates. **Arzneimittel-Forsch**, **28**(1): 586-594.
58. Reddy BA. 2010. Synthesis, characterization and biological evaluation of 1,2-disubstituted benzimidazole derivatives using mannich bases. **European Journal of Chemistry**, **7**(1): 222-226.
59. Leonard JT, Jeyaseeli L, Rajesh OS, Murugesk RK, Sivakumar R, Gunasekaran V. 2006. Synthesis, antiinflammatory and antibacterial activities of 4-substituted phenyl benzimidazoles. **Asian journal of jhemistry**, **18**(2): 1104-1108.
60. Bougrin, K. and Soufiaoui, M., 1995. Nouvelle voie de synthèse des arylimidazoles sous irradiation micro-ondes en "milieu sec". **Tetrahedron letters**, **36**: 3683-3686.
61. Brain, C. T. and Brunton, S. A., 2002. An intramolecular palladium-catalysed aryl amination reaction to produce benzimidazoles. **Tetrahedron letters**, **43**: 1893-1895.
62. Nikham K., Raviz AF., 2007. Synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bis-benzimidazoles by microwave in the presence of alumina-methanesulfonic acid. **Journal of the Iranian chemical society**, **4**(4): 438-443.
63. Hasaninejad A., Niknam K., Zare A., Farsimadan E., Shekouhy M., 2009. Silphox [POCl₃-n(SiO₂)_n] as a new, efficient, and heterogeneous reagent for the synthesis of benzimidazole derivatives under microwave Irradiation. **Phosphorus sulfur**, **184**(1): 147-155.
64. P Barot, K., Nikolova, S., Ivanov, I., & D Ghate, M. 2013. Novel research strategies of benzimidazole derivatives: a review. **Mini reviews in medicinal chemistry**, **13**(10): 1421-1447.
65. Arulmurugan, S., et al. 2015. "Biologically active benzimidazole derivatives". **Mini-reviews in organic chemistry**, **12**(2): 178-195.

66. Shaharyar, M. and A. Mazumder 2017. Benzimidazoles: A biologically active compounds, **Arabian journal of chemistry**, **10**: 157-173.
67. Singh, N., Pandurangan, A., Rana, K., Anand, P., Ahamad, A., & Tiwari, A. K. 2012. Benzimidazole: A short review of their antimicrobial activities. **International current pharmaceutical journal**, **1**(5): 110-118.
68. Wang, C.C. 1999. Antiparasitic Chemotherapy. Encyclopedia of Life Sciences. (<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/047001590X>), (Erişim tarihi: Mayıs 2023).
69. Suresh, S., & Srivastava, A. K. 2010. Recent advances in synthesis of benzimidazole and its derivatives: A review. **Journal of chemical and pharmaceutical research**, **2**(2): 576-611
70. Patrick, G. L., 2013. Selected topics in medicinal chemistry, Anti-ulcer agents, 659-689. An Introduction to Medicinal Chemistry (Patrick, G. L). Oxford, Great Clarendon Street, Oxford, OX2 6DP, United Kingdom.
71. Kamal, A., Reddy, K.S., Naseer, M., Khan, A., Rajesh, VCRNC., Shetti, M., Ramaiah, J., Pushpavalli, SNCVL., Srinivas, C., Bhadra, M.P., Chourasia, M., Sastry, G.N., Juvekar, A., Zingde, S., Barkume, M., 2010. Synthesis, DNA-binding ability and anticancer activity of benzothiazole/benzoxazole-pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine conjugates. **Bioorganic and medicinal chemistry**, **18**(13): 4747-4761.
72. Wee, X.K., Yeo, W.K., Zhang, B., Tan, V.B.C., 2009. Synthesis and evaluation of functionalized isoindigo. **Bioorganic medicinal chemistry letters**, **17**: 7562-7561.
73. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) - Tüberküloz: <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis>.
74. Gong, J. X., He, Y., Cui, Z. L., & Guo, Y. W. 2016. Synthesis, spectral characterization, and antituberculosis activity of thiazino [3, 2-A] benzimidazole derivatives. **Phosphorus, sulfur and silicon and the related elements**, **191**(7): 1036-1041.
75. Wong, E. B.; Cohen, K. A.; Bishai, W. A. 2013. Rising to the challenge: new therapies for tuberculosis. **Trends in microbiology**, **21**: 493-501.
76. Skripconoka, V.; Danilovits, M.; Pehme, L.; Tomson, T.; Skenders, G.; Kummik, T.; Cirule, A.; Leimane, V.; Kurve, A.; Levina, K.; Geiter, L. J.; Manissero,

- D.; Wells, C. D. 2013. Delamanid improves outcomes and reduces mortality in multidrug-resistant tuberculosis. **European respiratory journal**, **41**: 1393-1400.
77. Migliori, G. B.; Langendam, M. W.; D'Ambrosio, L.; Centis, R.; Blasi, F.; Huitric, E.; Manissero, D.; van der Werf, M., 2012. Protecting the tuberculosis drug pipeline: stating the case for the rational use of fluoroquinolones. **European respiratory journal**, **40**: 814-822.
78. Keng Yoon, Y., Ashraf Ali, M., Choon, T. S., Ismail, R., Chee Wei, A., Suresh Kumar, R., Osman, H. and Beevi, F. 2013. Antituberculosis: synthesis and antimycobacterial activity of novel benzimidazole derivatives. **BioMed research international**, **2013**: 6-13.
79. D. E. Snider Jr. and W. L. Roper, 1992. The new tuberculosis. **The new England journal of medicine**, **326**(10): 703–705.
80. J. B. Bass Jr., L. S. Farer, P. C. 1994. Hopewell et al., “Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. **American journal of respiratory and critical care medicine**, **149**(5): 1359–1374,
81. Koul, E. Arnoult, N. Lounis, J. Guillemont, and K. Andries, 2011. The challenge of new drug discovery for tuberculosis. **Nature**, **469**(7331): 483–490.
82. H. Torres-Gómez, E. Hernández-Núñez, I. León-Rivera ve diğerleri, 2008. Benzimidazol-pentamidin hibritlerinin tasarımı, sentezi ve in vitro antiprotozoal aktivitesi. **Bioorganic and medicinal chemistry letters**, **18**(11): 3147–3151.
83. Baysal, G., 2020. 3-Amino-1, 2, 4-Triazol-5-Tiyol ile Modifiye Edilen Kalem Grafit Elektrot Yüzeyinde 2-Nitrofenol’ün Elektrokimyasal Davranışı ve Tayini. Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, 2s.
84. Altıntop, M. D., 2009. Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Sentezleri ve Antifungal Etkilerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 9-24s.
85. Chu, X. M., Wang, C., Wang, W. L., Liang, L. L., Liu, W., Gong, K. K., & Sun, K. L. 2019. Triazole derivatives and their antiplasmodial and antimalarial activities. **European journal of medicinal chemistry**, **166**: 206-223.

86. Aromí, G., Barrios, L. A., Roubeau, O., & Gamez, P. 2011. Triazoles and tetrazoles: Prime ligands to generate remarkable coordination materials. **Coordination chemistry reviews**, **255**(5-6): 485-546.
87. Kharb, R., Sharma, P. C., & Yar, M. S., 2011. Pharmacological significance of triazole scaffold. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, **26**(1): 1-21.
88. Matin, M. M., Matin, P., Rahman, M., Ben Hadda, T., Almalki, F. A., Mahmud, S., Ghoneim, M., Alruwaily M., Alshehri, S. 2022. Triazoles and their derivatives: Chemistry, synthesis, and therapeutic applications. **Frontiers in molecular biosciences**, **9**: 864286.
89. Gonnet, L., Baron, M., & Baltas, M. 2021. Synthesis of biologically relevant 1, 2, 3-and 1, 3, 4-triazoles: From classical pathway to green chemistry. **Molecules**, **26**(18): 5667.
90. Çelen, A. Ö., 2010. 1, 2, 4-Triazol Halkası Taşıyan Tiyöre ve Üre Türevlerinin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması. Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 25-32s.
91. Benson, F.R., Savell, W.L., 1950. The chemistry of the vicinal triazoles. **Chemical reviews**, **46**: 1-50
92. Tao, G.-H., Twamley, B., and Shreeve, J. N. M., 2009. A thermally stable nitrogen-rich energetic material-3,4,5-triamino-1-tetrazolyl-1,2,4-triazole (TATT). **Journal of materials chemistry** **19**: 5850–5854.
93. Gao, H., and Shreeve, J. N. M. 2011. Azole-based energetic salts. **Chemical reviews**, **111**: 7377–7436.
94. Çetin, B., 2022. Synthesis Of 1,5-Disubstituted 1,2,3-Triazole Modified Azacoumarins. A Thesis Submitted to the Graduate School of Engineering and Sciences of İzmir Institute of Technology, Master Of Science in Chemistry, İzmir, 1-2p.
95. Albert, A., and Taylor, P. J. 1989. The Tautomerism of 1,2,3-triazole in aqueous solution. **Journal of the chemical society, Perkin Transactions**, **2**(2): 1903–1905.
96. Ram, V., Sethi, A., Nath, M., and Pratap, R. 2019. Five-membered heterocycles, in *Nomenclature and Chemistry of Three-To-Five Membered Heterocycles*. Amsterdam: Elsevier, 149–478.

97. Potts, K. T. 1961. The chemistry of 1,2,4-triazoles. **Chemical reviews**, **61**(2): 87–127.
98. Alođlu, F., 2023. Sentezlenmiş Bazı Oksadiazol ve Triazol Tabanlı Bileşiklerin Antikanser Özellikleri Üzerine Teorik Bir Çalışma. Iğdır Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Iğdır, 21-22s.
99. Usachev BI. 2018. Chemistry of fluoroalkyl-substituted 1,2,3 triazoles. **The journal of fluorine chemistry**, **210**: 6–45.
100. Bonandi E, Christodoulou MS, Fumagalli G, Perdicchia D, Rastelli G, Passarella D. 2017. The 1,2,3-triazole ring as a bioisostere in medicinal chemistry. **Drug discovery today**, **22**: 1572–1581.
101. Bozorov, K., Zhao, J., & Aisa, H. A., 2019. 1, 2, 3-Triazole-containing hybrids as leads in medicinal chemistry: A recent overview. **Bioorganic & medicinal chemistry**, **27**(16): 3511-3531.
102. Kuznetsov, A. E. 2021. Introductory chapter in azoles-synthesis, properties, applications and perspectives. Azoles, Their Importance, and Applications. IntechOpen. (<https://www.intechopen.com/books/9953>), (Erişim tarihi: Mayıs 2023).
103. Werner, A.; Stiasny, E. 1899. Ueber nitroderivate des azo-, azoxy- ve hydrazo-henzols. **Berichte**, **32**: 3256-3282
104. Bladin, J. A. 1885. Ueber von dicyanphenylhydrazin abgeleitete verbindungen. **Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft**, **18**(1): 1544-1551.
105. Wilson, R. F.; Wilson, L. E., 1955. Preparation of palladium(II) chloride-1,2,3-benzotriazole coordination compounds. **Journal of the American chemical society**, **77**: 6204-6205.
106. Meunier-Piret, J.; Piret, P.; Putzeys, J. P.; Van Meerssche, M. 1976. Structure cristalline du complexe de l'hexakis-(benzotriazolyl)-hexakis(allylamine)-trisnickel(II) avec la triphénylphosphine oxide. **Acta crystallografy B**, **32**: 714-717.
107. Özdemir, G., 2022. 3-Alkil-4-(Metoksisubstituebenzilidenamino)-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'ların Potansiyel Biyolojik Aktif Yeni *N*-Mannich Bazı Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars, 59-75s.

108. Bankođlu Yola, B., 2021. 3-Alkil(aril)-4-(3-etoksi-4-hidroksi)-benzilidenamino-4,5-dihidro-1*H*-1,2,4-triazol-5-on'lardan Bazı Yeni *N*-Mannich Bazlarının Sentezi ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars, 25-42s.
109. Gadhave, P. P., Dighe, N. S., Pattan, S. R., Deotarse, P., Musmade, D. S., Shete, R. V., 2010. Current biological and synthetic profile of triazoles: A review. **Annals of biological research**, **1**(1): 82-89.
110. Grundmann, C. and Ratz, R., 1956. Triazines. XVI. A New synthesis for 1,2,4-triazoles. **Journal of organic chemistry**, **21**: 1037.
111. Yılmaz, N., 2021. Yeni Triazol ve Triazolotiyadiazin Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Etki Çalışmaları. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 10-13s.
112. Potts, K.T., 1960. The chemistry of 1,2,4-triazoles. **Chemical reviews**, **60**: 87-127.
113. Çetin, M., 2021. Çeşitli 1,2,4-Triazol Halkası İçeren Heterosiklik Bileşiklerin Asetilkolinesteraz ve Bütilkolinesteraz Aktiviteleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması. Marmara Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 16-19s.
114. Einhorn, A., 1908. Ueber die N- methylolverbindungen der säureamide. **Justus liebig's annalen der chemie**, **361**(3): 113-165.
115. Eicher, T. and Hauptmann, S. 2003. The Chemistry of Heterocycles: Structure, Reactions, Syntheses and Applications (2nd Ed.). Weinheim: Wiley-VCH.
116. Pellizzari, G., Porcelli, F. 2014. Alien Scale Insects (Hemiptera Coccoidea) in European and Mediterranean Countries: The Fate of New and Old Introductions. **Phytoparasitica**, **42**(5): 713–721.
117. Güzel, E., 2022. Bazı Yeni Triazol Türevlerinin Sentezi ve *Candida* Türleri Üzerindeki Etkilerinin Araştırılması. Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Eskişehir, 23-39s.
118. Korkmaz, İ., 2021. Kumarin Halkası İçeren 1,2,4-Triazollerin Sentez, Karakterizasyon ve Biyolojik Aktiviteleri. Bitlis Eren Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Bitlis, 3-6s.
119. Mohamed NG, Sheha MM, Hassan HY, Abdel-Hafez LJM, Omar FA, 2018. Synthesis, antimicrobial activity and molecular modeling study of 3-(5-

- amino-(2*H*)-1,2,4-triazol-3-yl]-naphthyridinones as potential DNA-gyrase inhibitors. **Bioorganic chemistry**, **81**: 599- 611.
120. Aytemiz, F., 2020. 4, 5-Dihidro-1*H*-1, 2, 4-Triazol-5-On Halkası İçeren Bazı Yeni Heterosiklik Mannich Bazlarının Sentezi, Karakterizasyonu ve Bazı Özelliklerinin İncelenmesi. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kars, 39-78s.
121. Guirado, A., Lopez-Caracena, L., Lopez-Sanchez, J. I., Sandoval, J., Vera, M., Bautista, D. and Galvez, J. 2016. A new, high-yield synthesis of 3-aryl-1,2,4-triazoles. **Tetrahedron**, **72**(49): 8055-8060.
122. Hope WW, Lewis R, Smith, JA, 2010. Clinical primer: potential hepatic complications with triazole therapy, University of Wisconsin-Madison, LLC, ABD.
123. Shahzad, S. A., Yar, M., Khan, Z. A., Shahzadi, L., Naqvi, S. A. R., Mahmood, A. and Kukulowicz, J. 2019. Identification of 1,2,4-triazoles as new thymidine phosphorylase inhibitors: Future anti-tumor drugs. **Bioorganic chemistry**, **85**: 209-220.
124. Stolle, R., 1907. Über Führung von hydrazinabkommlinge. **Journal für praktische chemie**, **75** (2): 416-432.
125. Holla BS, Mahalinga M, Karthikeyen MS, Poojary B, Akberali PM, Kumari NS. 2005. Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. **European journal of medicinal chemistry**, **40**: 1173–1178.
126. Sanghvi YS, Bhattacharya BK, Kini GD, Matsumoyo SS, Larson SB, Jolley WB, Robins RK, Revankar GR. 1990. Growth inhibition and induction of cellular differentiation of human myeloid leukemia cells in culture by carbamoyl congeners of ribavirin. **Journal of medicinal chemistry**, **33**: 336–344.
127. Durak, F., 2021. Triazol İçerikli Sülfonamidlerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyokimyasal Özelliklerinin Belirlenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Trabzon, 3-4s.
128. Ye. N., Chen, H., Wold, E., Shi, P. Y. ve Zhou, J., 2016, Therapeutic potential of spirooxindoles as antiviral agents. **ACS infect diseases**, **2**(6): 382–392.
129. Haddad, S., Boudriga, S., Akhaja, T. N., Raval, J. P., Porzio, F., Soldera, A., Askri, M., Knorr, M., Rousselin, Y., Kubicki, M. M. ve Rajani, D., 2015. In vitro

- antibacterial, antifungal, antimalarial and antitubercular studies. **New journal of chemistry**, **39**: 520-528.
130. Małgorzata, S. ve Piotr, S., 2021. 1,2,4-Triazoles as important antibacterial agents. **Pharmaceuticals**, **14**: 224.
131. Mfomo, J. Z., Mama, D. B., Lissouck, D., Younang, E., N'sikabaka, S., Ndassa, I. M. ve Meva'a, L. M., 2017. Thermodynamics-antioksidant activity relationships of some 4-benzylidenamino-4, 5-dihydro-1H-1,2,4- Triazol-5-one derivatives: Theoretical evaluation. **International journal of food properties**, **20**: 1935-1948.
132. Yan-Fei, L., Hong-Jian, Z. ve Zhe-Shan, Q., 2016. Synthesis and anti-inflammatory activity evaluation of novel 3-alkyl-6- (4H-1,2,4-triazol-4-yl)-3,4-dihydro-2Hbenzo[e][1,3]oxazine derivatives. **Medicinal chemistry research**, **25**: 2280- 2288.
133. Stefanska, J., Struga, M., MTyski, S., Kossakowski, J. ve Dobosz, M., 2008. Antimicrobial activity of 2,4-dihydro-[1,2,4]triazol-3-one derivatives. **Polish journal of microbiology**, **57**: 179-182.
134. Singh, G., Kapoor, I. P. S., Singh, P., Heluani, C. S., Lampasona, M. ve Catalan, C., 2008. Chemistry, antioxidant and antimicrobial investigations on essential oil and oleoresins of *Zingiber officinale*. **Food and chemical toxicology**, **46**: 3295- 3302.
135. Wang, S. B., Deng, X. Q., Zheng, Y., Zhang, H. J. ve Quan, Z. S., 2013. Synthesis and anticonvulsant activity evaluation of 8-alkoxy-5-(4H-1,2,4-triazol-4-yl)quinoline derivatives. **Archives of pharmaceutical research**, **36**: 32-40.
136. Sun, X. Y., Zhong, C. Y., Qiu, Q. Q., Li, Z. W., Liu, M. Y., Wang, X. ve Jin, C. H., 2019. Synthesis, activity evaluation, and pro-apoptotic properties of novel 1,2,4-triazol-3- amine derivatives as potent anti-lung cancer agents. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, **34**: 1210-1217.
137. Purohit, M. ve Mayur, Y. C., 2012. Synthesis, in vitro cytotoxicity, and antimicrobial studies of 1,4-bis(4-substituted-5-mercapto-1,2,4-triazol-3-yl)butanes. **Medicinal chemistry research**, **21**: 174-184.
138. Kaplancıklı, Z. A., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., & Revial, G. 2008. New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. **European journal of medicinal chemistry**, **43**(1): 155-159.

- 139.Zhang, S., Xu, Z., Gao, C., Ren, Q. C., Chang, L., Lv, Z. S., & Feng, L. S. 2017. Triazole derivatives and their anti-tubercular activity. **European journal of medicinal chemistry**, **138**: 501-513.
- 140.Gökmen, B., 2022. 5-Florourasil Şeker Türevi İçeren Yeni Triazol Bileşiklerinin Potansiyel Antikanser Etkinlikleri ve Toksikitesi. Ege Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İzmir, 11-13s.
- 141.Gültekin, E., 2022. 1,2,4-Triazol-5-On Halkası İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Trabzon, 1-3s.
- 142.Rosina, F., Tosti, M.E., Borghesio, E., Masocco, M., Mele, A., Coppola, C., Milella, M., Borgia, G., Andreone, P., Koch, M., Zignego, A.L., Romano, M., Carrara, M., Almasio, P.L., Azzola, E., Nardone, G., Benedetti, A., Carosi, G., Mazzotta, F., Sagnelli, E. ve Rizzetto, M., 2014. Pegylated Interferon a Plus Ribavirin for the Treatment of Chronic Hepatitis C: A Multicentre Independent Study Supported by the Italian Drug Agency. **Digestive and liver disease**, **46**: 826-832.
- 143.Erman, M., 2021. Süstitüe Triazol Çevreli Yeni Metalli Ftalosiyanınların Sentezi, Karakterizasyonu ve Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Trabzon, 3-7s.
- 144.Çağraşan, B.İ., 2023. 3-Alkil-4-[2-(4-Metilbenzoksi)-3-Metoksibenzilidenamino]-4,5-Dihidro-1*H*-1,2,4-Triazol-5-On Bileşiklerin Yeni Mannich Bazı Türevlerinin Sentezi, Antioksidan ve Antibakteriyel Özelliklerinin İncelenmesi. Kafkas Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Kars, 28-31s.
- 145.Özdemir, Y., 2016. 3-(4-Klorobenzil)-5-(4-Klorofenil)-1*H*-1,2,4-Triazol ve 5-(4-Klorobenzil)-2-Undekil-2,4-Dihidro-3*h*-1,2,4-Triazol-3-On Halkaları İçeren Yeni Heterosiklik Bileşiklerin Sentezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Trabzon, 2-3s.
- 146.Somchit, N., Wong, C. W., Zuraini, A., Bustamam, A. A., Hasiah, A. H., Khairi, H. M., Sulaiman, M. R. ve Israf, D. A., 2006. Involvement of phenobarbital and SKF 525A in the hepatotoxicity of antifungal drugs itraconazole and fluconazole in rats. **Drug and chemical toxicology**, **29**: 237-253.
- 147.Hoffman, H. L., Ernst, E. J., & Klepser, M. E. 2000. Novel triazole antifungal agents. **Expert opinion on investigational drugs**, **9**(3): 593-605.

148. Fridkin SK, Jarvis WR. 1996. Epidemiology of nosocomial fungal infections. **Clinical microbiol review**, **94**: 499–511.
149. Şahin, İ., 2021. 1, 2, 3-Triazol Temelli Yeni Konjugatların Sentezi ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, Kahramanmaraş, 11-17s.
150. Barot, K. P., Manna, K. S., ve Ghatge, M. D. 2017. Design, synthesis and antimicrobial activities of some novel 1, 3, 4-thiadiazole, 1, 2, 4-triazole-5-thione and 1, 3-thiazolan-4-one derivatives of benzimidazole. **Journal of Saudi chemical society**, **21**: 35-43.
151. Sahin, D., Bayrak, H., Demirbaş, A., Demirbaş, N., ve Karaoğlu, Ş. A. 2012. Design and synthesis of new 1, 2, 4-triazole derivatives containing morpholine moiety as antimicrobial agents. **Turkish journal of chemistry**, **36**(3): 411-426.
152. Aziz Ali, A., Gogoi, D., Chaliha, A. K., Buragohain, A. K., Trivedi, P., Saikia, P. J., Gehlot, P. S., Kumar, A., Chaturvedi, V., & Sarma, D. 2017. Synthesis and biological evaluation of novel 1,2,3-triazole derivatives as anti-tubercular agents. **Bioorganic and medicinal chemistry letters**, **27**(16): 3698–3703.
153. Ashok, D., Chiranjeevi, P., Kumar, A. V., Sarasija, M., Krishna, V. S., Sriram, D., & Balasubramanian, S. 2018. 1,2,3-Triazole-fused spirochromenes as potential anti-tubercular agents: synthesis and biological evaluation. **RSC advances**, **8**: 16997–17007.
154. Gallardo, H., Conte, G., Bryk, F., Lourenço, M. C. S., Costac, M. S., & Ferreira, V. F. 2007. Synthesis and evaluation of 1-alkyl-4-phenyl-[1,2,3]-triazole derivatives as antimycobacterial agent. **Journal of the Brazilian chemical society**, **18**(6): 1285–1291.
155. Reddyrajula, R., & Dalimba, U. 2019. Quinoline–1,2,3-triazole hybrids: design and synthesis through click reaction, evaluation of anti-tubercular activity, molecular docking and in silico ADME studies. **Chemistry select**, **4**(9): 2685–2693.
156. Sajja, Y., Vanguru, S., Vulupala, H. R., Bantu, R., Yogeswari, P., Sriram, D., & Nagarapu, L. 2017. Design, synthesis and in vitro anti-tuberculosis activity of benzo[6,7]cyclohepta[1,2-b]pyridine-1,2,3-triazole derivatives. **Bioorganic and medicinal chemistry letters**, **27**(23): 5119–5121.

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Esmâ ÖZCAN

Uyruğu: Türkiye (T.C)

Yazışma Adresi:

EĞİTİM

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Erciyes Üniversitesi, Eğitim Fakültesi, İlköğretim Fen Bilgisi Öğretmenliği	2015
Lise	Behice Yazgan Kız Anadolu Lisesi, Kayseri	2011

YABANCI DİL

İngilizce

YAYINLAR

Uluslararası ve Ulusal Hakemli Dergilerde Yayımlanan Makaleler;

- Doğan, Ş. D., Özcan, E., Çetinkaya, Y., Han, M. İ., Şahin, O., Bogojevic, S. S., ... & Gündüz, M. G. (2023). Linking quinoline ring to 5-nitrofuran moiety via sulfonyl hydrazone bridge: Synthesis, structural characterization, DFT studies, and evaluation of antibacterial and antifungal activity. Journal of Molecular Structure, 136155.
- Özcan, E., Vagolu, S. K., Gündüz, M. G., Stevanovic, M., Kökbudak, Z., Tönjum, T., ... & Doğan, S. D. (2023). Novel Quinoline-Based Thiosemicarbazide

Derivatives: Synthesis, DFT Calculations, and Investigation of Antitubercular, Antibacterial, and Antifungal Activities. *ACS Omega*.

Uluslararası ve Ulusal Bilimsel Toplantılarda Sunulan ve Bildiri Kitabında Basılan Bildiriler;

1. Design and Synthesis of Hybrid Compounds Containing Benzimidazole, Triazole and Sülfonyl Hydrazone Structures, participated in the 8. International Istanbul Scientific Research Congress, March 12,2022 İstanbul, TURKEY.
2. Design, Synthesis and Characterization Of New 8-Quinoline Sülfonyl hydrazine, 5th International Conference On Medical & Health Sciences, July 18-19, 2022 Sivas, TURKEY.

Projeler;

1. 1,3,4-Tiyadiazol-Üre Yapısı Taşıyan Sülfonamit Türevlerinin Sentezi ve Antitüberküler Etkinliklerinin Araştırılması, Proje Kodu: TSA-2021-11292 (BAP).