



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**YENİ BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZ, YAPI
AYDINLATILMASI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Ezgi ÖZER

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Canan KUŞ**

2018- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZ, YAPI
AYDINLATILMASI VE ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Ezgi ÖZER

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof.Dr. Canan KUŞ**

2018-ANKARA

Jüri Onay Sayfası

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

Ezgi ÖZER tarafından hazırlanan

“Yeni Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve

Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması

Aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ / OY

ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Prof.Dr.Canan KUŞ
Ankara Üniversitesi
İmza

Prof.Dr. Tijen ÖNKOL
Gazi Üniversitesi
İmza

Prof.Dr. Zeynep ATEŞ-ALAGÖZ
Ankara Üniversitesi
İmza

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza
Unvanı Adı ve Soyadı
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Çizelgeler	xv

1. GİRİŞ	1
1.1. Mikroorganizmalar ve Sağlık Üzerine Etkileri	1
1.2. Bazı Patojen Bakterilerinin ve <i>C. albicans</i> 'ın Yapısı, Özellikleri	2
1.2.1. <i>Escherichia coli</i>	2
1.2.2. <i>Staphylococcus aureus</i>	3
1.2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3
1.2.4. <i>Enterococcus faecalis</i>	4
1.2.5. <i>Candida albicans</i>	5
1.3. Antibakteriyel Etkili İlaçların Yapılarına Göre Sınıflandırılması	6
1.3.1. Antimikrobakteriyel İlaçlar	6
1.3.2. Sülfonamidler	6
1.3.3. Kinolonlar	6
1.3.4. Oksazolidinonlar	6
1.3.5. Antibiyotikler	6
1.3.5.1. β -Laktam Grubu Antibiyotikler	6
1.3.5.2. Aminoglikozit Türevleri	7
1.3.5.3. Tetrasiklinler	7
1.3.5.4. Makrolit Grubu Antibiyotikler	7
1.3.5.5. Polipeptit Antibiyotikler	7
1.3.5.6. Kloramfenikol Türevleri	7
1.3.5.7. Çeşitli Yapıda Antibiyotikler	7
1.4. Antibakteriyel İlaçların Etki Mekanizmaları	8

1.4.1. Bakteri Hücre Duvarı Sentezinin İnhibisyonu	8
1.4.1.1. Litik Hücre Ölümü	8
1.4.2. Hücre Membran Permeabilitesinin Artması	12
1.4.3. Nükleik Asit Sentezinin İnhibisyonu	12
1.4.4. Protein Sentezinin İnhibisyonu	13
1.4.5. Anti-Metabolit Aktivite	16
1.5. Antifungal Etkili İlaçların Sınıflandırılması	18
1.5.1. Polienler	18
1.5.2. Azol ve Triazol Antifungaller	18
1.5.3. Skualen Epoksidaz İnhibitörleri	18
1.5.4. Membran Stabilitesi Üzerinde Etkili Diğer Antifungaller	18
1.6. Anti-Fungal İlaçların Etki Mekanizmaları	18
1.6.1. Hücre Duvarı Sentezinin İnhibisyonu	18
1.6.2. Hücre Membranı Bozulması	19
1.6.3. Hücre Bölünmesinin İnhibisyonu	20
1.7. Benzimidazol Halka Yapısı ve Biyolojik Özellikleri	21
1.8. Bazı Benzimidazol Halka Sistemi Taşıyan Moleküller Üzerine Yapılan Anti-Bakteriyel, Anti-Fungal Etki Sonuçları ve Yapı-Etki İlişki Değerlendirmeleri	22
1.9. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	52
1.10. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	54
1.10.1. <i>o</i> -Ariilen Diaminlerin Karbonil İçeren Bileşikler, İmidatlar ve Çeşitli Bileşikler ile Reaksiyonundan	54
1.10.2. Ortonitroamin ve Dinitroarenlerden Hareketle	56
1.10.3. <i>o</i> - <i>N</i> -Açilamino/arilamino ve Nitrobenzenden Hareketle	57
1.10.4. 2-Nitro- <i>N</i> -Benziliden ve 2-Azidoanilinden Hareketle	58
1.10.5. Amidin ve Benzeri Bileşiklerden Hareketle	59
1.10.6. Kinon Türevlerinden Hareketle	59
1.10.7. Heterosiklik Bileşiklerden	60
1.10.7.1. Beş Üyeli Halkalardan	60
1.10.7.2. Altı Üyeli Halkalardan	62
1.10.8. Bis-benzimidazollerin Sentezi	62

1.11. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	63
1.11.1. Nükleofiller ile Reaksiyonları	63
1.11.1.1. Aril Halkasına Yapılan Sübstitüsyonlar	63
1.11.1.2. İmidazol Halkasına Nükleofilik Sübstitüsyon	64
1.11.1.3. Yan Zincirde Katılma ve Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları	65
1.11.2. Elektrofiller ile Reaksiyonları	65
1.11.2.1. Aril ve İmidazol Halkasında Sübstitüsyon	65
1.11.2.2. Alkilasyon ve İlgili Reaksiyonlar	66
1.11.2.3. İnamoleküler Alkilasyon ve Açılasyon	67
1.11.2.4. Alkinlerin Elektrofilik Atakları	68
1.11.2.5. Yan Zincir Sübstitüentlerine Elektrofilik Atak	69
1.11.2.6. Arin, Nitren, Karben ve Serbest Radikaller ile Reaksiyonlar	70
1.11.3. Oksidasyon	71
1.11.4. Redüksiyon	73
1.11.5. Metilasyon	73
1.11.6. Elektrosiklik Reaksiyonlar	74
1.11.7. Azidler, Azobileşikleri ve Formazanların Reaksiyonları	75
2. GEREÇ VE YÖNTEM	76
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi	76
2.1.1. Benzaldehit Türevlerinin Sodyum metabisülfid ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) Tuzlarının Eldesi	76
2.1.2. (2-Sübstitüefenil-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-il) benzoik asit Türevlerinin Sentezi (1a-d)	76
2.1.3. 2-(Sübstitüefenil)-5(6)-[(<i>N</i> -metilpiperazin-1-il/piperidin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol ve 2-(Sübstitüefenil)-[5-(4-sübstitüefenil)piperazin-1-il karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4a-h)	77
2.1.4. 5,6-Dikloro-2-(sübstitüefenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol Türevlerinin Sentezi	78
2.1.5. Saflaştırma	79
2.1.6. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri	79
2.1.6.1. Kromatografik Analizler	79
2.1.6.2. Erime Noktası Tayinleri	80
2.1.6.3. Elementel Analiz	80
2.1.6.4. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektrel Analizleri	80

2.1.6.5. Sentezlenen Bileşiklerin ¹ H-NMR Spektral Analizleri	80
2.1.6.6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³ C-NMR Spektral Analizleri	81
2.1.6.7. Antimikrobiyal Aktivite Tayini	81
3. BULGULAR	83
3.1. 2-(3,4-Diklorofenil)-5(6)-[(piperidin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4a)	83
3.2. 2-(3,4-Dimetoksifenil)-[5(6)-(2-florofenil)piperazin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4b)	85
3.3. 2-(3,4-Diklorofenil)-5(6)-[(<i>N</i> -metilpiperazin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4c)	87
3.4. 2-(3,4-Diklorofenil)-[5(6)-(2-florofenil)piperazin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4d)	90
3.5. 2-(2,4-Diflorofenil)-5(6)-[(2-florofenil)piperazin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4e)	92
3.6. 2-Fenil-[5(6)-(2-metoksifenil)piperazin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4f)	94
3.7. 2-Fenil-[5(6)-(4-florofenil)piperazin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4g)	96
3.8. 2-Fenil-[5(6)-(2-florofenil)piperazin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (4h)	99
3.9. 5,6-Dikloro-2-(2,4-diklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (6a)	102
3.10. 5,6-Dikloro-2-(2,5-diflorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (6b)	104
3.11. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri Sonuçları	106
4. TARTIŞMA	108
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	111
ÖZET	112
SUMMARY	114
KAYNAKLAR	116
ÖZGEÇMİŞ	122

ÖNSÖZ

İlaç etken maddelerinin tasarımı, sentezi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin araştırılması konuları ilgimi çektiği için Farmasötik Kimya Anabilim dalında yüksek lisansa başladım. Bu anabilim dalında eğitim görmüş olmak ilgi duyduğum alanlarda bana birçok donanım kazandırdı. Süreç boyunca Farmasötik Kimya laboratuvarında beraber çalıştığım tüm asistan ve öğrenci arkadaşlarıma destekleri için teşekkür ediyorum.

Bana öğrettikleri bilgiler için tüm hocalarıma teşekkürü borçluyum, onlardan ders alma fırsatı büyük bir ayrıcalıktır.

Prof. Dr. Esin Akı Yalçın'a yüksek lisansa başlamamı teşvik ettiği için ve bu yolda benden desteklerini esirgemediği için çok teşekkür ediyorum

Aynı ekipte çalıştığımız doktora öğrencisi Uzm. Ecz. Mustafa Fahir ACAR' a hem dostluğu hemde bilimsel desteği için teşekkür ederim.

Çalışmam boyunca tüm analizlerimi yapan saygıdeğer hocam Prof.Dr. Ali Hakan GÖKER her zaman için destek olmuş ve bize yol göstermiştir kendisine emeği ve kıymetli bilgileri için teşekkür ederim.

Danışman hocam Prof.Dr. Canan KUŞ'la tanışmak benim hayatımın dönüm noktalarından biridir. Bana mesleğimi sevdiren, Farmasötik Kimyanın prensiplerini öğreten sevgili hocam manevi desteğini de hiçbir zaman esirgememiştir. Sadece iş yaşamı ve akademik anlamda değil özel hayatımda da nasıl bir insan olmam gerektiği konusunda yol göstermiştir. Bu güne kadar ki en büyük şansım Canan hocanın öğrencisi olabilmek, onun bilgilerinden faydalanabilmek ve onunla anılar biriktirmektir. Sevgili hocam Prof.Dr. Canan KUŞ'a bana verdiği tüm emekler için çok teşekkür ederim.

Sevgili ailem olmadan başarı yada mutluluk olarak sayabileğim şeylerin hiçbirine sahip olamazdım. Annem, kardeşim ve babama bana her zaman koşulsuz destek oldukları ve daha önemlisi koşulsuz sevdikleri için sonsuz teşekkür ederim.

Bu fakülteye master öğrencisi olarak başladığım ilk ay aramızdan ayrılan sevgili halam Nurten ÖZER'in anısı bana en zor zamanlarımda mücadele etme gücünü verdi. Bu muhteşem insana hayatımdan geçtiği için çok teşekkür ederim.

Saygılarımla;



SİMGELER ve KISALTMALAR

<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
HPLC	Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MRSA	Metisiline Rezistan (Dirençli) <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>P. aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PABA	<i>p</i> -Amino benzoik asit
<i>S. aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
Na ₂ S ₂ O ₅	Sodyum Metabisülfid
SMX	Sülfametaksazol

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. <i>E. colin</i> 'in Mikrografisi	2
Şekil 1.2. <i>S. Aerous</i> 'un Mikrografisi	3
Şekil 1.3. <i>P. aeruginosa</i> 'nın Mikrografisi	4
Şekil 1.4. <i>Enterococcus faecalis</i> 'in Mikrografisi	5
Şekil 1.5. <i>C. Albicans</i> 'ın Biyofilminin Taramalı Elektron Mikroskopisi.	6
Şekil 1.6. Fosfomisin	8
Şekil 1.7. Penisilin	9
Şekil 1.8. Sefaleksın	9
Şekil 1.9. Amoksisilin	10
Şekil 1.10. Klavulanik asit	10
Şekil 1.11. Ampisilin	10
Şekil 1.12. Sultamisilin	11
Şekil 1.13. Vankomisin	11
Şekil 1.14. Siprofloksasin	13
Şekil 1.15. Ofloksasin	13
Şekil 1.16. Moksifloksasin	13
Şekil 1.17. Nitrofurantoin	14
Şekil 1.18. Tetrasiklin	14
Şekil 1.19. Kloramfenikol	15
Şekil 1.20. Kanamisin	15
Şekil 1.21. Gentamisin Sülfat	15
Şekil 1.22. Streptomisin	16
Şekil 1.23. Linezolit	16
Şekil 1.24. Sülfametoksazol	17
Şekil 1.25. Trimetopirim	17
Şekil 1.26. Kolestrol	19
Şekil 1.27. Ergosterol	19
Şekil 1.28. Amfoterisin B	19
Şekil 1.29. Nistatin	20

Şekil 1.30. Mikonazol	20
Şekil 1.31. Griseofulvin	21
Şekil 1.32. Siyanokobalamin	22
Şekil 1.33. 2-[4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)fenil]-1 <i>H</i> -benzimidazol Türevlerinin Genel Formülü	23
Şekil 1.34. 2-Sübstitüe-[(5-sübstitüe alkil/aril)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1 <i>H</i> benzimidazol Türevlerinin Genel Formülü	24
Şekil 1.35. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	25
Şekil 1.36. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	27
Şekil 1.37. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	28
Şekil 1.38. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	29
Şekil 1.39. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	32
Şekil 1.40. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	34
Şekil 1.41. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	35
Şekil 1.42. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	36
Şekil 1. 43. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	37
Şekil 1.44. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	38
Şekil 1.45. 2-Sübstitüe Benzimidazol Türevlerinin Yapısı	38
Şekil 1.46. 2-Arilbenzimidazol Türevlerinin Yapısı	39
Şekil 1.47. Kinolin Halkası Taşıyan Benzimidazol Türevlerinin Yapısı	39
Şekil 1.48. 5- ve 6- Bromo-1-[(fenil)sülfonil]-2-[(4-nitrofenoksi)metil]-1 <i>H</i> -benzimidazol Bileşiklerinin Yapısı	40
Şekil 1.49. Hidrazon Taşıyan Benzimidazol Türevleri Molekül Yapısı	40
Şekil 1.50. Tiyo, -metiyo, -amino Grubu İçeren Benzimidazol Türevleri	40
Şekil 1.51. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	41
Şekil 1.52. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	42
Şekil 1.53. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	43
Şekil 1.54. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	43
Şekil 1.55. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	44
Şekil 1.56. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	44
Şekil 1.57. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	45
Şekil 1.58. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	45

Şekil 1.59. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	46
Şekil 1.60. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	47
Şekil 1.61. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	48
Şekil 1.62. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	50
Şekil 1.63. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	51
Şekil 1.64. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	52
Şekil 1.65. Benzimidazol Halka Sistemi	52
Şekil 1.66. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	55
Şekil 1.67. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	55
Şekil 1.68. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	56
Şekil 1.69. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	57
Şekil 1.70. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	57
Şekil 1.71. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	58
Şekil 1.72. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	58
Şekil 1.73. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	58
Şekil 1.74. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	59
Şekil 1.75. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	60
Şekil 1.76. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	60
Şekil 1.77. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	61
Şekil 1.78. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	61
Şekil 1.79. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	62
Şekil 1.80. Bis-Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	62
Şekil 1.81. Bis-Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	63
Şekil 1.82. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	64
Şekil 1.83. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	65
Şekil 1.84. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	66
Şekil 1.85. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	67
Şekil 1.86. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	67
Şekil 1.87. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	68
Şekil 1.88. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	68
Şekil 1.89. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	69
Şekil 1.90. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	70

Şekil 1.91. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	70
Şekil 1.92. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	71
Şekil 1.93. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	71
Şekil 1.94. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	72
Şekil 1.95. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	72
Şekil 1.96. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	72
Şekil 1.97. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	73
Şekil 1.98. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	73
Şekil 1. 99. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	74
Şekil 1. 100. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	74
Şekil 1.101. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	75
Şekil 1.102. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları	75
Şekil 2.1. 2-(süstitüefenil)-5(6)-[(<i>N</i> -metil piperazin-1-il/piperidin-1-il)karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol ve 2-(süstitüefenil)-5(6)-[(4-süstitüefenil) piperazin-1-il) karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi	77
Şekil 2.2. Karbonildiimidazol ile Amidifikasyon.	78
Şekil 2.3. 5,6-Dikloro-2-(süstitüefenil)-1 <i>H</i> - benzimidazol Türevlerinin Sentezi	78
Şekil 3.1. Bileşik 4a nın Molekül Formülü	83
Şekil 3.2. Bileşik 4a nın Kütle Spekturumu	84
Şekil 3.3. Bileşik 4a nın ¹ H-NMR Spekturumu	84
Şekil 3.4. Bileşik 4b nin Molekül Formülü	85
Şekil 3.5. Bileşik 4b nin Kütle Spekturumu	86
Şekil 3.6. Bileşik 4b nin H-NMR Spketrumu	86
Şekil 3.7. Bileşik 4b ¹³ C-NMR Spektrumu	87
Şekil 3.8. Bileşik 4c nin Molekül Formülü	87
Şekil 3.9. Bileşik 4c nin Kütle Spektrumu	88
Şekil 3.10. Bileşik 4c nin ¹ H-NMR Spekturumu	89
Şekil 3.11. Bileşik 4c nin ¹³ C-NMR Spektrumu	89
Şekil 3.12. Bileşik 4c nin cosy Spektrumu	90
Şekil 3.13. Bileşik 4d nin Molekül Formülü	90
Şekil 3.14. Bileşik 4d nin Kütle Spekturumu	91
Şekil 3.15. Bileşik 4d nin ¹ H-NMR Spekturumu	92

Şekil 3.16. Bileşik 4e nin Molekül Formülü	92
Şekil 3.17. Bileşik 4e nin Kütle Spekturumu	93
Şekil 3.18. Bileşik 4e nin ¹ H-NMR Spekturumu	94
Şekil 3.19. Bileşik 4f nin Molekül Formülü	94
Şekil 3.20. Bileşik 4f nin Kütle Spektrumu	95
Şekil 3.21. Bileşik 4f nin ¹ H-NMR Spekturumu	95
Şekil 3.22. Bileşik 4f nin ¹³ C-NMR Spekturumu	96
Şekil 3.23. Bileşik 4g nin Molekül Formülü	96
Şekil 3.24. Bileşik 4g nin Kütle Spekturumu	97
Şekil 3.25. Bileşik 4g nin ¹ H-NMR Spekturumu	98
Şekil 3.26. Bileşik 4g nin ¹³ C-NMR Spekturumu	98
Şekil 3.27. Bileşik 4g nin cosy Spektrumu	99
Şekil 3.28. Bileşik 4h nin Molekül Formülü	99
Şekil 3.29. Bileşik 4h nin Kütle Spekturumu	100
Şekil 3.30. Bileşik 4h nin ¹ H-NMR Spekturumu	101
Şekil 3.31. Bileşik 4h nin ¹³ C-NMR Spekturumu	101
Şekil 3.32. Bileşik 6a nın Molekül Formülü	102
Şekil 3.33. Bileşik 6a nın Kütle Spekturumu	103
Şekil 3.34. Bileşik 6a nın ¹ H-NMR Spekturumu	103
Şekil 3.35. Bileşik 6a nın ¹³ C-NMR Spekturumu	104
Şekil 3.36. Bileşik 6b nin Molekül Formülü	104
Şekil 3.37. Bileşik 6b nin Kütle Spekturumu	105
Şekil 3.38. Bileşik 6b nin ¹ H-NMR Spekturumu	105
Şekil 3.39. 4a-h Kodlu Bileşiklerin Genel Formülü	106
Şekil 3.40. 6a,b Kodlu Bileşiklerin Genel Formülü	107

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Genel Siklizasyon Yöntemleri	57
Çizelge 2.1. Sentezlenen Benzimidazol Türevi Bileşikler	79
Çizelge 3.1. 2-(süstitüefenil)-5(6)-[(<i>N</i> -metil piperazin-1-il/piperidin-1-il) karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol ve 2-(süstitüefenil)-5(6)-[(4-süstitüefenil)piperazin-1-il karbonil]-1 <i>H</i> -benzimidazol Türevi Bileşiklerin Etki Sonuçları	106
Çizelge 3.2. 5,6-Dikloro-2-(süstitüefenil)-1 <i>H</i> benzimidazol Türevi Bileşiklerin Etki Sonuçları	107

1. GİRİŞ

1.1. Mikroorganizmalar ve Sağlık Üzerine Etkileri

Mikroorganizmalar, patojen (hastalık yapıcı) ve patojen olmayan olarak ikiye ayrılmaktadır. Yeterli miktarda alındığında konakçının sağlığına olumlu katkıları olan canlı mikroorganizmalarda vardır, çoğu *lactobacillus* ve *bifidobacterium* ailesinde olan bu mikroorganizmaları probiyotikler olarak adlandırmaktayız (WHO/FAO, 2002).

Günümüzde bu probiyotiklerin besinlerin sindirimine yardımcı olduğu, vitamin üretimine katkıda bulunduğu bilinmektedir (Degnan, 2008).

Laktoz intoleransı semptom ve bulgularının azaltılması, rotavirüs ve antibiyotik ilişkili ishallerin önlenmesi ve semptomlarının hafifletilmesi bilimsel olarak kanıtlanmıştır (Kara ve Coşkun, 2014).

İlaç endüstrisinin hedefi tabii ki patojen bakterileri yok etmektir ama organizmaya alınan anti-bakteriyel ilaçlar ne yazık ki faydalı bakterilere de zarar vermekte ve barsak florasını bozmaktadır. Bilinçsiz antibiyotik kullanımı vitamin eksikliklerine, sindirim problemlerine ve hatta malnütrisyon (besin yetersizliği) neden olabilmektedir. Bunun dışında bilinçsiz antibiyotik kullanımı bakterilere direnç kazandırmakta ve yok edilmelerini zorlaştırmaktadır.

Fakat enfeksiyon hastalıklarından kaynaklanan hasarların önlenmesi ve hastalıkların tedavi edilebilmesi için şüphesiz anti- bakteriyel ilaçlar şarttır.

Kliniğe yeni anti-bakteriyel ilaçlar sunabilmek bilim insanlarının ilgisini çeken bir konudur.

1.2. Bazı Patojen Bakterilerin ve *C. albicans*'ın Yapısı, Özellikleri

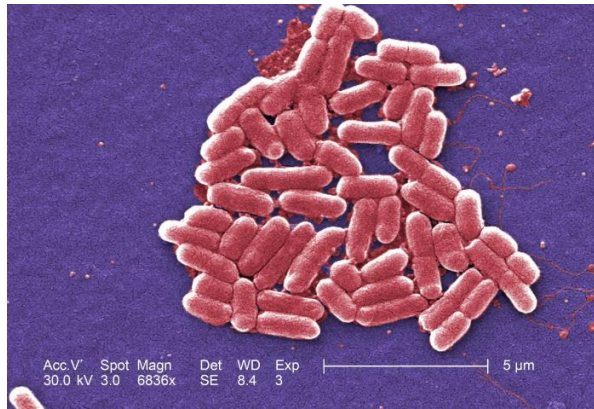
Anti-bakteriyel ilaç geliştirebilmek için öncelikle patojen bakterilerin biyolojik yapılarını incelemek gerekir.

Bakteriler genetik materyalleri olan DNA ile özelliklerini nesilden nesile aktarabilen prokaryot hücrelerdir. DNA çekirdek içinde değil sitoplazmada dağınık şekilde bulunur. Gram boyası ile boyanabilme özelliklerine göre Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler olarak, oksijen ihtiyaçlarına göre aerobik, anaerobik ve fakültatif bakteriler olarak gruplandırılabilirler. Bunun dışında morfolojik olarak da şekillerine göre sınıflandırılabilirler (Lowry, 2017).

1.2.1. *Escherichia coli*

İnsan ve hayvanların sindirim sisteminde yaşayan bir bakteri türüdür. *Enteriobacter* ailesinin üyesidir, Aslında pek çok *eshercia* türü zararsızdır. Patojen türleri; kanlı ishale, üriner sistem enfeksiyonuna, böbrek yetmezliği ve ağır kansızlığa sebep olabilir.

E. coli basil şeklinde, Gram-negatif bazen hareketli fakültatif anaerob, 1-2 mm çapında S tipi kolinler yapan bakterilerdir (Berg, 2003, s:1-6; Schlgel, 1994, s: 312-316).

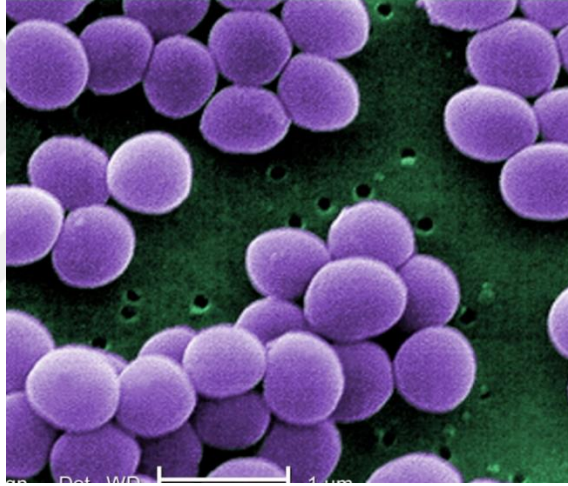


Şekil 1.1. *E. coli*'nin Mikrografisi (www.microbiologyinpictures.com)

Siprofloksasin, trimetoprim-sulfametoksazol kombinasyonu, fosfomisin ve nitrofurantoin *E. coli* 'ye bağlı enfeksiyonların tedavisinde kullanılmaktadır.

1.2.2. *Staphylococcus aureus*

Micrococcaceae familyasında yer alan *Staphylococcus* cinsinin bir üyesidir. *S. aureus*, insanlarda menenjit, septisemi, ve iltihaplı yaralara neden olmakata ayrıca eklem romatizmalarında sebepleri arasında görülmektedir. Gram-pozitif ve katalaz pozitif özelliğindedir. Fakültatif ve anaerob solunum yapabilmektedir. 30-37°C'de gelişim gösterir (Foster,1997, s: 655; Schlgel, 1994, s: 99, 372).



Şekil 1.2. *S. aerous* 'un Mikrografisi (www.microbiologyinpictures.com; www.bacteriainphotos.com)

S. aerous 'a karşı kullanılan antibakteriyeller; sefalekssin, amoksisilin/klavulanik asittir.

1.2.3. *Pseudomonas aeruginosa*

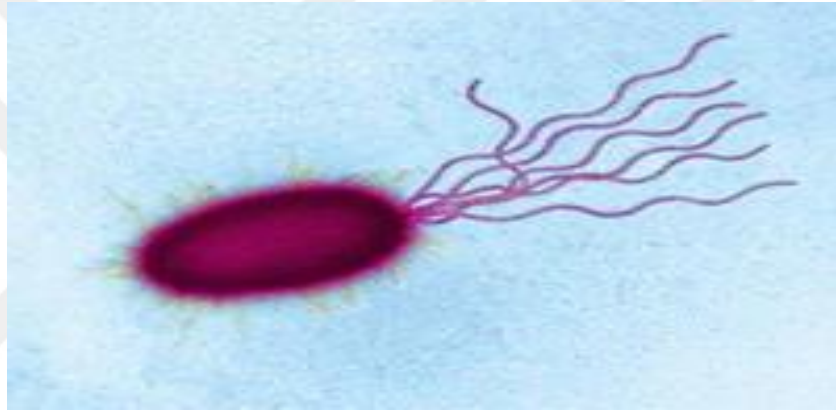
Pseudomonas aeruginosa sporsuz, polar flagellalı, hareketli, Gram-negatif, aerobik ve genellikle kapsülsüz mikroorganizmadır.

Dünya üzerinde Nozokomiyal (hastane) enfeksiyonlarının %10-15 i *Pseudomonas aeruginosa* kaynaklı olmaktadır. *Pseudomonas* enfeksiyonu, yanık yaraları, kistik

fibroz, akut lösemi, organ nakli ve intravenöz uyuşturucu bağımlılığı hastaları arasında özellikle yaygındır.

Antibiyotiklere direnç gösterdiği için tedavi süreci zordur (Bodey ve ark., 1983; Strateva ve Yordanov, 2009; Schlgel, 1994,s: 88-111).

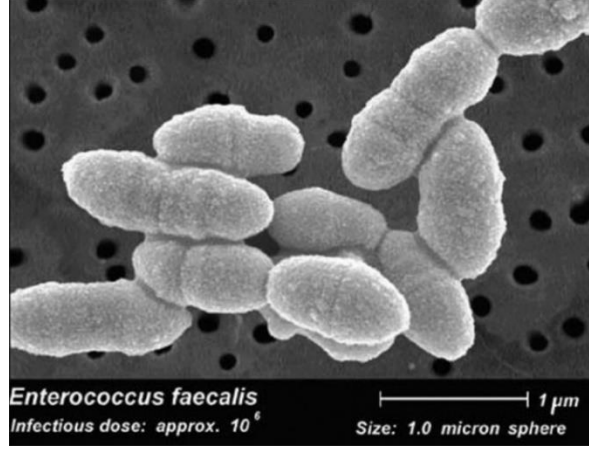
P. aeruginosa çok çabuk direnç geliştirebilir bu nedenle tedvisi zordur. Flurokinolon (siprofloksasin, levofloksasin) ve aminoglikozit (tobramisin, amikasin) türevi antibakteriyeller tedavide kullanılmaktadır (Lister ve ark., 2009).



Şekil 1.3. *P. aeruginosa*'nın Mikrografisi (university of Glasgow/igem.org.)

1.2.4. *Enterococcus faecalis*

Gram-pozitif, hareketsiz, fakültatif, anaerob yapıdadır. Hastane enfeksiyonlarının temel sebeplerinden bir diğeridir. Bu enfeksiyonların çoğu karın cerrahisi veya delinme travması sonrasında ortaya çıkar. Ayrıca üriner sistem enfeksiyonları, bakteremi, endokardit ve menenjitten sorumludur, yara enfeksiyonlarında birçok diğer bakteri ile birlikte bulunabilir (Schlgel, 1994, s: 302-303).



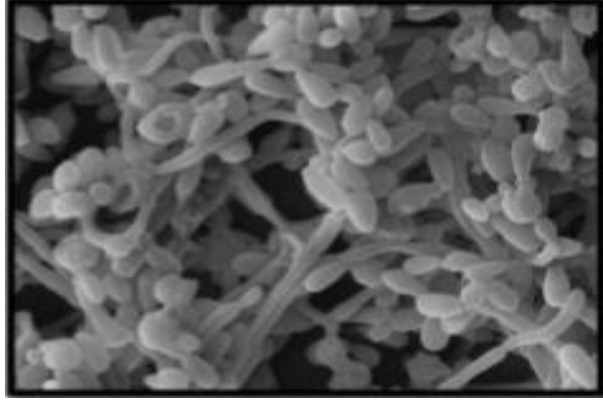
Şekil 1.4. *Enterococcus faecalis*'in Mikrografisi (Moghadas ve ark. 2012)

1.2.5. *Candida albicans*

Candida türü mantarlar, *Cryptococcaceae* familyasından olup 30 dan fazla türü tespit edilmiştir. Diğer kandidalar gibi konağa girmeden önce maya fazındadır, buna Y fazı (Yeast phase, saprofit faz) denir. Konak dokuya temas ettikten bir süre sonra psödömiçelyumlar geliştirerek hastalık yapan fazına, yani M fazına (Mycelial phase, hyphal phase) geçerler. Y fazındaki kandidaların sitoplazmalarını bir hücre membranı ve kalın bir hücre duvarı sarar zorlaştırabilir (Sardi ve ark., 2013; Schlgel, 1994, s: 302).

C. albicans, invaziv fungal enfeksiyonların baskın nedenidir. Yüksek ölüm oranları, bakım masrafları ve hastaneye kaldırma süresi nedeniyle artan tıbbi ve ekonomik önemi olan ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır zorlaştırabilir (Sardi ve ark., 2013; Schlgel, 1994, s: 302).

Klotrimazol, mikonazol, tiyakonazol, ketokonazol ve nistatin molekülleri *Candida albicans* tedavisinde kullanılmaktadır. Amfoterisin B, terbinafin, flukonazol, itrakonazol moleküllerinin ise sadece oral yoldan kullanılan preparatları mevcuttur. Fakat ilaç tedavisi her zaman kesin bir yanıt vermemektedir. *Candida albicans* enfeksiyonları sık tekraryabilir ve yaşamı zorlaştırabilir (Sardi ve ark., 2013; Schlgel, 1994, s: 302).



Şekil 1.5. *C. albicans* Biyofilminin Taramalı Elektron Mikroskopisi (Sardi ve ark., 2013).

1.3. Antibakteriyel Etkili İlaçların Yapılarına Göre Sınıflandırılması

1.3.1. Antimikrobakteriyel İlaçlar

1.3.2. Sülfonamidler

Süfasitin, sülfametaksazol, sülfadoksin molekülleri bu gruptadır (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.3. Kinolonlar

Florokinolon türevleri (örneğin; siprofloksasin, ofloksasin, moksifloksasin), nalidiksik asit, sinoksasin molekülleri kinolon türevi antibakteriyel ilaçlara örnektir (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.4. Oksazolidinonlar

Linezolit, eperezolit oksazolidinon grubu antibakteriyel ilaçlardır (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.5. Antibiyotikler

1.3.5.1. β -Laktam Grubu Antibiyotikler

Penisilinler bu grupta yer almaktadır (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.5.2. Aminoglikozit Türevleri

Streptomisin, gentamisin, tobramisin, amikasin aminoglikozit türevi antibiyotiklerdir (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.5.3. Tetrasiklinler

Tetrasiklin, oksitetrasiklin, klortetrasiklin bu grupta yer almaktadır(Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.5.4. Makrolit Grubu Antibiyotikler

Eritromisin, rifampisin makrolit grubu antibiyotiklerdir (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.5.5. Polipeptit Antibiyotikler

Vankomisin, gramisidin polipeptit grubunda yer alan antibiyotiklerdir (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.5.6. Kloramfenikol Türevleri

Kloramfenikol, tiamfenikol kloramfenikol grubu antibiyotiklerdir (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.3.5.7. Çeşitli Yapıda Antibiyotikler

Fusidik asit, fosfomisin, novobiyozin bu gruba örnek olarak gösterilebilir (Akgün ve ark., 2016, s: 1046-1173).

1.4. Antibakteriyel İlaçların Etki Mekanizmaları

1.4.1. Bakteri Hücre Duvarı Sentezinin İnhibisyonu

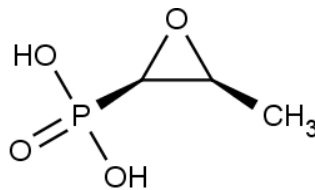
1.4.1.1. Litik Hücre Ölümü

Bakteri hücresi, peptid bağlı β -(1,4)-N-asetilheksosaminden oluşan, kovalent olarak çapraz bağlanmış bir polimer matrisi olan peptidoglikan (PG veya mürein) katmanları ile kaplanır. Bu hücre duvarı tabakası tarafından sağlanan mekanik mukavemet, bir bakterinin mevcut ozmotik basınçları değiştirebilecek çevresel koşullardan kurtulma kabiliyeti açısından kritik öneme sahiptir; PG çapraz bağlanma derecesi, hücrenin yapısal bütünlüğü ile korelasyonlu olabilir (Kohanski ve ark., 2010).

β -Laktamlar ve glikopeptitler, homeostatik hücre duvar biyosentezindeki spesifik basamaklara müdahale eden antibiyotik sınıfları arasındadır. Bir hücre duvarı sentez inhibitörü ile başarılı bir şekilde tedavi, hücre şekli ve büyüklüğünde değişikliğe neden olabilir, hücrel stres tepkilerini indükleyebilir ve hücre lizisiyle sonuçlanabilir (Kohanski ve ark., 2010).

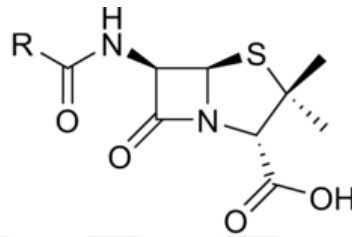
Örneğin, β -laktamlar (penisilinler, karbapenemler ve sefalosporinler), penisilin bağlama proteinleri olarak da bilinen transpeptidazlar tarafından katalize edilen peptid bağ oluşum reaksiyonunu inhibe ederek PG birimlerinin çapraz bağlanmasını bloke eder (Kohanski ve ark., 2010).

Fosfomisin: İlk defa 1969 yılında *Streptomyces* kültüründen elde edilmiş, Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe ederek etkili olan bakterisid bir bileşiktir (Kahan ve ark., 1974).



Şekil 1.6. Fosfomisin

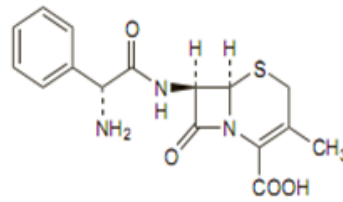
Penisilin: Yapısal olarak, penisilinler β -laktam antibiyotikleridir. Transpeptidaz enzimi, hücre duvarı yeniden yapılanmasından sonra peptit bağlarının yenilenmesine yardımcı olur. Penisilinler bu enzimi inhibe ederek etki eder. Enzimi inhibe ederek penisilin peptit bağlarının yeniden düzenlenmesini önler ve böylece hücre duvarı daha az kuvvetli hale getirir. Bu hücre duvarı bütünlüğünün kaybı, bakterilerin hücrel içeriğini sızdırıp ölmelerine neden olur (Pirt ve Righelato, 1967; Yocum ve ark., 1980).



Şekil 1.7. Penisilin

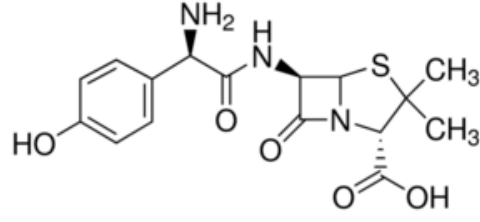
Sefalekssin: Beta laktam antibiyotikleri içinde bir diğer önemli grubu sefalosporinler oluşturmaktadır. Sefalosporin C 1950 yılında *Cephalosporium acremonium* kültüründen elde edilmiştir. Beta laktam ile 1,3 tiazin halkalarının kaynaşması ile oluşmuştur (Akgün ve ark., 2016, s: 1127).

Sefalekssin penisilin ile aynı yoldan etki eder, bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder bakteri hücresi lizise uğrayarak ölür (Shigi ve ark., 1984).



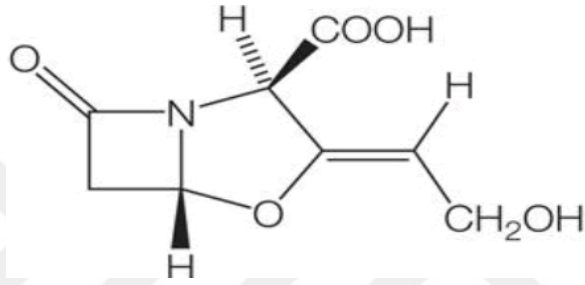
Şekil 1.8. Sefalekssin

Amoksisilin: Yarı sentetik penisilin türevlerinden amin süstitüe penisilinler grubundadır. Hem hayvanlarda hem de insanlarda Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri enfeksiyonlarına karşı etkilidir. Penisilinde ki beta laktam halkası sabit kalma üzere 6. konuma yapılan süstitüsyon ile elde edilmiştir (Kaur ve ark., 2011).



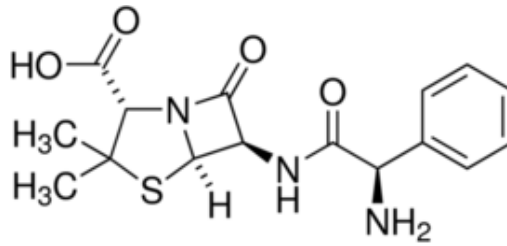
Şekil 1.9. Amoksisilin

Klavulanik Asit: Oksopenam türevi beta laktamaz inhibitörü bir ilaçtır. Bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder (Saudagar ve ark., 2008).



Şekil 1.10. Klavulanik asit

Ampisillin: Yarı sentetik penisilin türevlerinden amin süstitüe penisilinler grubundadır (aminopenisilinler). Bakteri hücre duvarı içinde bulunan spesifik penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP) bağlanarak, bakteri hücre duvar sentezinin üçüncü ve son aşamasını inhibe eder (Zhanel ve ark., 2000).



Şekil 1.11. Ampisillin

Sultamisilin: Penem grubunda bir antibiyotiktir. Ampisillinin sulbaktamla diester oluşturduğu bir ön ilaçtır (Akgün ve ark., 2016, s: 1118).

1.4.2. Hücre Membran Permeabilitesinin Artması

Genellikle membran hasarının basınç inaktivasyonunda önemli bir rol oynadığı görülmektedir. Yüksek basınç, açıl zincirlerinin sıkı bağlanmasına neden olur ve membran lipid jelleşmesini sağlar. Bakteriyel hücre membranına fiziksel hasar basınç uygulanan bakteri hücrelerinden ATP veya UV emici materyalin sızıntısı olduğu veya normalde sağlıklı membranlara nüfuz etmeyen propidyum iyodür (PI) gibi floresan boyaların alımının arttığı gösterilmiştir Hücrelerdeki basınç etkisinin bir sonucu olarak membran işlevsellik kaybı da gözlenmiştir (Pagan ve Mackey, 2000).

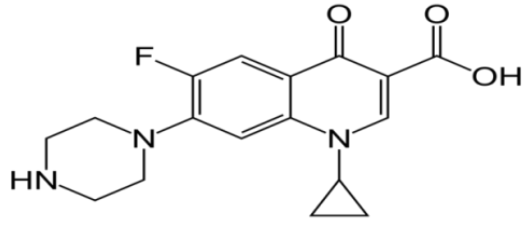
1.4.3. Nükleik Asit Sentezinin İnhibisyonu

Topoizomeraz DNA'nın süper sarmal yapısının oluşması için gereklidir. Topoizomeraz katalizli reaksiyonlar kinolon grubu antimikrobiyal maddeler tarafından inhibe edilmektedir (Kohanski ve ark., 2010).

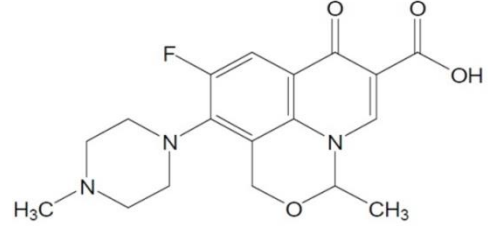
Kinolon sınıfı antimikrobiyaller, DNA giraz'ı (topoizomeraz II) ve topoizomeraz IV'ü (topo IV) hedefleyerek kromozom topolojisinin korunmasına müdahale ederler. Bu enzimleri DNA bölünme aşamasında yakalar ve ipliğin tekrar birleşmesini önlerler (Kohanski ve ark., 2010).

Rifamisin (Rifamisin B, Rifampin) tarzı ilaçlar ise DNA'ya bağlı ve aktive olarak transkripsiyon yapan RNA polimeraz enziminin alt birime yüksek afiniteyle, kararlı bağlanma ile DNA'ya bağlı kopyalamayı engeller; Altbirim, polimeraz-DNA kompleksi tarafından oluşturulan ve yeni sentezlenen RNA ipliğinin ortaya çıktığı kanalın içinde yer alır (Kohanski ve ark., 2010).

Siprofloksasin ve Ofloksasin: Florokinolon türevi ilaçlardır. DNA giraz enzimini inhibe ederek bakterilerin çoğalmasını engeller. Sistemik enfeksiyonlarda etkilidirler. Bazı araştırmalarda siprofloksasinin membran permeabilitesini değiştirerek hücreyi yok ettiği öne sürülmektedir (Mason ve ark., 1995).

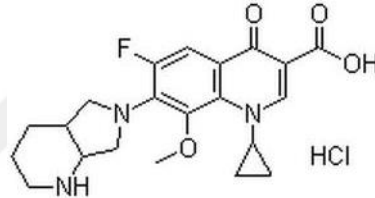


Şekil 1.14. Siprofloksasin



Şekil 1.15. Ofloksasin

Moksifloksasin: Florokinolon türevidir, DNA jiraz enzimini inhibe ederek etki gösterir. Özellikle anaerob bakteriler üzerinde etkili olması önemlidir (Akgün ve ark., 2016, s: 1081).



Şekil 1.16. Moksifloksasin

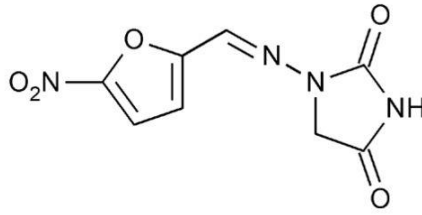
1.4.4. Protein Sentezinin İnhibisyonu

mRNA translasyonu süreci, ribozom ve bir dizi sitoplazmik yardımcı faktör içeren üç ardışık faz (başlatma, uzatma ve sonlandırma) üzerinden gerçekleşir. Ribozom organizeli, iki ribonükleoprotein alt birimi olan 50S ve 30S'den oluşur (Kohanski ve ark., 2010).

50S Ribozom inhibitörleri makrolid (örn., eritromisin), linkozamid (örn. klindamisin), streptogramin (örn. dalfopristin / kinpristin), amfenikol (örn. kloramfenikol) ve oksazolidinon (örneğin linezolid) antibiyotik sınıfları içerir. Genellikle 50S ribozom inhibitörleri, fiziksel olarak protein translasyonunu bloke ederek (oksazolidinonlar da olduğu gibi) ya da peptidil t-RNA ların translokasyonu ile işlevlerini gösterirler, Böylece peptid zincirini uzatan peptidil transferaz reaksiyonlarını inhibe ederler (Kohanski ve ark., 2010).

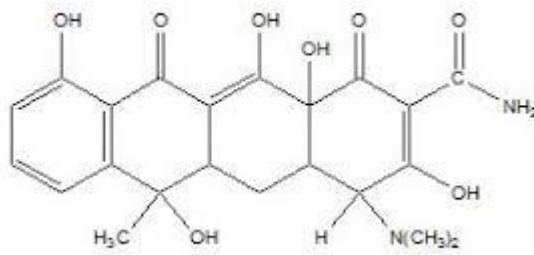
30S İnhibitörleri tetrasiklin ve aminosiklitol grubu antibiyotikleri içerir. Tetrasiklinler, aminosil-t-RNA ların ribozoma erişimini engelleyerek etkilerini gösterirler. Aminosiklitol sınıfı içinse genel olarak etkilerini t-RNA nın aminoasitleri yanlış eşleştirmesine neden olarak ve protein sentezini bozarak gösterdikleri söylenebilir (Kohanski ve ark., 2010).

Nitrofurantoin: Azometin grubu taşıyan üriner bir antiseptiktir. (Akgün ve ark., 2016, s: 1035).



Şekil 1.17. Nitrofurantoin

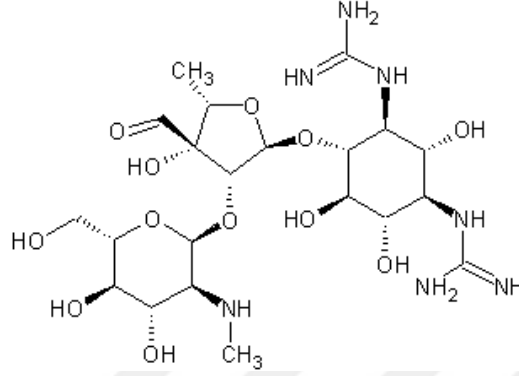
Tetrasiklin: Bakteriyel 30S ribozom alt birime geri dönüşümlü bağlanarak, aminoasit taşıyıcı RNA'nın ribozom alıcı bölgeye bağlanmasını bloke ederek bakteriler üzerinde bakteriyostatik bir etki yapar. Ayrıca bir dereceye kadar bakteriyel 50S ribozom alt birimine bağlanır ve hücre içi bileşenlerin bakteri hücrelerinden sızmasına neden olan sitoplazmik zar yapısını bozabilir (Kohanski ve ark., 2010).



Şekil 1.18. Tetrasiklin

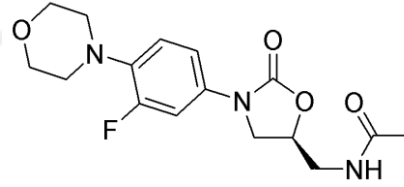
Kloramfenikol: İlk olarak *Streptomyces venezuelae* kültüründen izole edilmiş günümüzde sentetik olarak elde edilmektedir. Bakteriyostatik etkisini peptidil

Streptomisin: Aminoglikozit antibiyotiklerin streptidin grubunda yer alır. *Streptomyces griseus* dan izole edilmiştir penislin-G den hemen sonra tedaviye sokularak klinikte yer alan 2. antibiyotik olmuştur (Akgün ve ark., 2016, s: 1143).



Şekil 1.22. Streptomisin

Linezolit: Oksazolidinon türevi bir moleküldür 2000 yılında tedaviye girmiştir. Streptokok, stafilokok ve enterokoklara karşı etkilidir (Akgün ve ark., 2016, s: 1094).



Şekil 1.23. Linezolit

1.4.5. Anti-Metabolit Aktivite

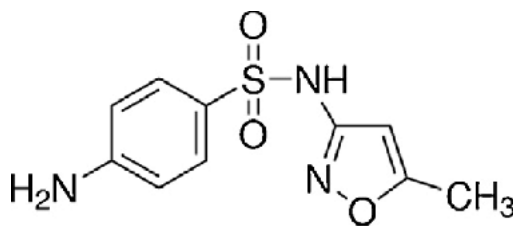
Bakterilerde folat sentezinden sorumlu enzim için sülfonamid sülfanilaminin, *p*-Amino benzoik asit (PABA) ile yarıştığının tespit edilmesiyle anti-metabolit kemoterapi başladı. Bakteriler folik asit sentezlemek için PABA'ya ihtiyaç duyarlar bazı moleküller (sülfonamidler) PABA ile yarışmalı inhibisyona girerek folik asit sentezini inhibe ederler. Bu, önemli bir keşifti, çünkü hücrenin ana metabolitlerinin yapısal ve işlevsel analogları olan moleküllerin sentezine dayanan kemoterapiye yol açtı. Genellikle, antimetabolitler temelli kemoterapi, başlangıçta öngörüldüğü gibi başarılı olmamıştır. Çünkü *in vitro* bakteri gelişiminde iyi inhibitörleri kanıtlayan

antimetabolitler, in vivo çalışmalarda başarısız olmuştur. Bunun en temel nedenlerinden biri antimetabolitlerin çoğunlukla, kandan çok hızlı bir şekilde uzaklaşabilen ve terapötik etki için gerekli ve yeterli kan seviyelerinin elde edilmesini zorlaştıran küçük yapıda, yüksek çözünürlüklü moleküller olmalarıdır (Edwards, 1980, s: 217-247).

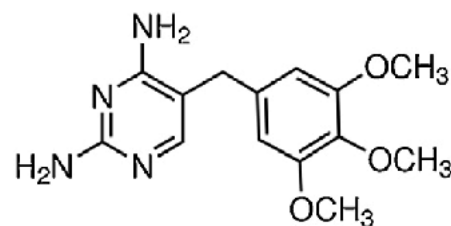
Trimetoprim- Sülfametoksazol: Sülfonamid türevi moleküllerdir. Trimetoprim ve sülfametoksazol (SMX) 'ün iki bileşeni, tetrahidrofolik asidi (Folik asidin organizmadaki aktif formu) oluşturan bakteriyel enzim sistemlerini engellemek için sırayla çalışırlar (Hitchings, 1973; Quinlivan ve ark. 2000).

SMX, para-aminobenzoik asidin (PABA) yapısal bir analogudur ve tetrahidrofolik asit oluşumunda bir ara basamak olan dihidrofolik asit sentezini inhibe etmek için PABA ile rekabet eder. SMX, bu reaksiyonu katalize eden dihidropteroat sentetaza bağlanır (Hitchings, 1973; Quinlivan ve ark., 2000).

TMP, bakteriyel dihidrofolat redüktaz (insan dihidrofolatredüktazı) ile bağlanır ve tetrahidrofolik asit oluşumunu engeller. Bu moleküllerin etkileri bakteriyostatiktir (Hitchings, 1973; Quinlivan ve ark. 2000).



Şekil 1.24. Sülfametoksazol



Şekil 1.25. Trimetoprim

1.5. Antifungal Etkili İlaçların Sınıflandırılması

1.5.1. Polienler (Antibiyotik Antifulgaller)

1.5.2. Azol ve Triazol Antifungaller

1.5.3. Skualen Epoksidaz İnhibitörleri

1.5.4. Membran Stabilitesi Üzerinde Etkili Diğer Antifungaller (Myers, 2006).

1.6. Anti-Fungal İlaçların Etki Mekanizmaları

Fungi hücreleri, ökaryotik hücrelerle birçok biyokimyasal hedefi paylaşan kompleks yapılardır. Fungal hücre duvarı seçici toksisite özelliğine sahip benzersiz bir organel türüdür. Bakteri hücre duvarından oldukça farklıdır bu nedenle bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eden penisilin ve vankomisin gibi molkeküllerden etkilenmez (Myers, 2006).

İlaçların fungilere etki mekanizmasını 3 temel başlık altında inceleyebiliriz; hücre membranının bozulması, hücre bölünmesinin inhibisyonu ve hücre duvarı sentezinin inhibisyonu (Myers, 2006).

1.6.1. Hücre Duvarı Sentezinin İnhibisyonu

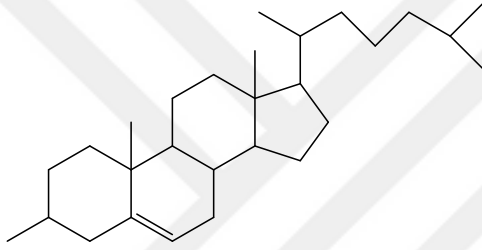
Hücre duvarı sentezinin inhibisyonu fungilerde, bakterilerde penisilin ve sefalosporinlerin yarattığı etki kadar başarılı olmamıştır (Myers, 2006).

1,3- β -D-Glukan fungi hücre duvarının önemli bir bileşenidir. Eşinokandin türevi antifungal ilaçlar, 1,3- β -D-glukan sentezini inhibe ederek etki gösteren bir sınıftır. Kapsfungin bu mekanizma ile etki eden ve klinikte kullanılan ilk eşinokandin türevi ilaçtır (Bowman, 2002).

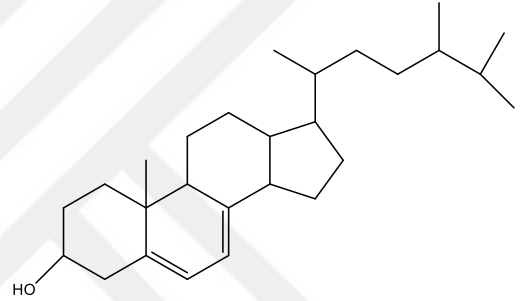
1.6.2. Hücre Membranı Bozulması

Bu tip ajanlar etkilerini ergosterol ya da sterollere bağlanarak, membranın formunu bozup sızıntı yapmasına neden olarak ya da ergosterol biyosentezini inhibe ederek etki gösterirler (Myers, 2006).

Ergosterol memelilerdeki kolestrole benzer, bu nedenle ergosterole etki eden ajanlar konak dokuda sitotoksositeye neden olabilir. Ergosterolün, kolestrolde olmayan 2 konjuge çift bağı vardır (Myers, 2006).

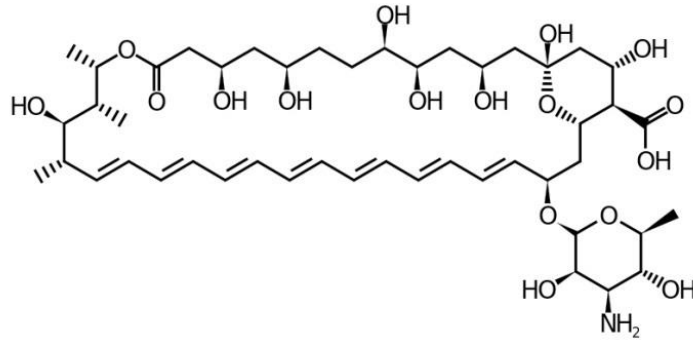


Şekil 1.26. Kolestrol

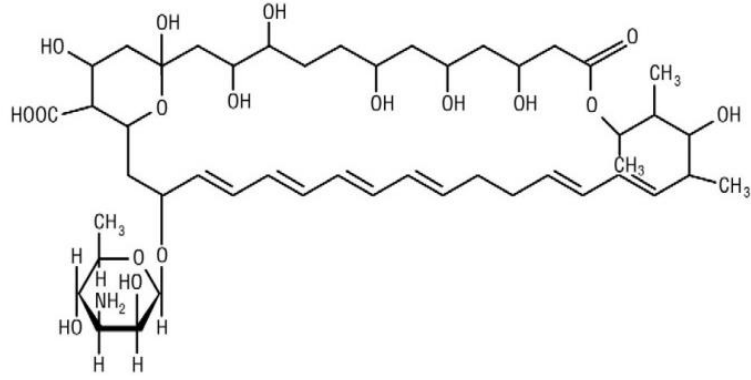


Şekil 1.27. Ergosterol

Amfoterisin B ve Nistatin: Polien yapısında moleküllerdir. Membrandaki ergosterollere bağlanıp membranın bozularak içerideki materyali sızdırmasını sağlarlar (Sardi, 2013; Akgün ve ark. 2016 s: 1178).

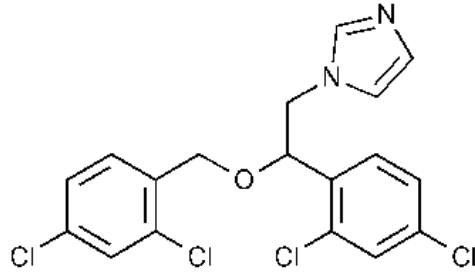


Şekil 1.28. Amfoterisin B



Şekil 1.29. Nistatin

Mikonazol: Azol ve triazol türevi antifungal ilaçlar grubundadır. Flukonazol ve ketokonazol ile aynı grupta bulunur, bu ilaçlar CYP P450 14 α -demetilaz enzimini inhibe ederek lanosterolün ergosterole dönüşümünü engellerler (Sardi, 2013; Myers, 2006).

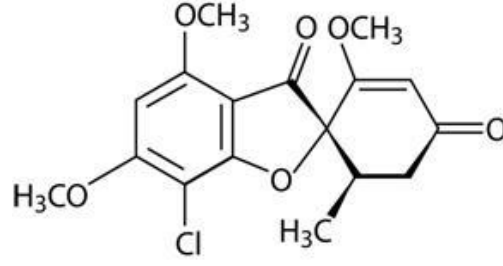


Şekil 1.30. Mikonazol

1.6.3. Hücre Bölünmesinin İnhibisyonu

Nükleosit antifungal ajanlar mitotik döngüdeki microtubuleleri hedef alarak hücre bölünmesini inhibe ederler ya da DNA transkripsiyonunu inhibe ederler (Myers, 2006).

Griseofulvin: *Penicillium griseofulvin*'den elde edilmiştir. Tedavi yeni gelişen doku, eski dokunun yerini alana kadar sürmelidir (Myers, 2006).

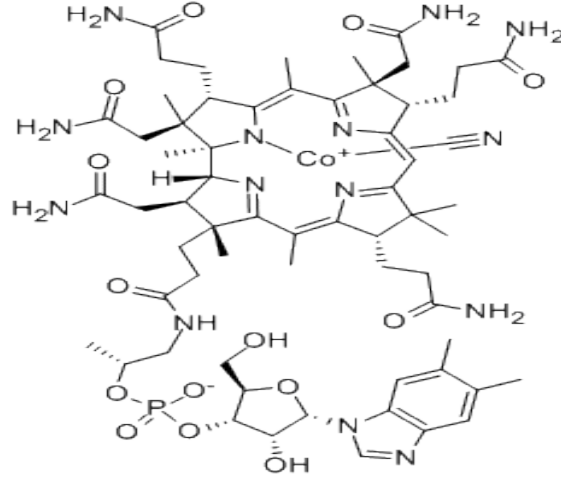


Şekil 1.31. Griseofulvin

1.7. Benzimidazol Halka Yapısı ve Biyolojik Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi benzen ve imidazol (1,3-diazol) halkalarının kaynaşması ile oluşmuştur. Benzimidazol heterosiklik, biyoaktif bir moleküldür. Çeşitli biyolojik aktiviteleri tespit edilmiştir. Benzimidazol halkası B12 vitamininin (siyanokobalamin) yapısında yer almaktadır. Bu nedenle organizma tarafından iyi tanındığı düşünülmektedir. Bu halka sistemi; anti-oksidan (Salahuddin ve ark., 2017a) , anti-parazitik, anti-helminetik, anti-proliferatif, anti-HIV (Rıda ve ark., 2006) anti-konvülzan, anti-inflamatuvar, anti-hipertansif, (Ansari ve Lal, 2009), anti-neoplastik, anti-trişinoz akvitiviteler göstermektedir (Nofal ve ark., 2002).

Klinikte kullanılan en yeni türevler arasında; omeprazol, pantoprazol, rabeprazol (antiülser), kandesartan, telmisartan (antihipertansif), emedastin, mizolastin (antihistaminik), diğer örnekler arasında ise mebendazol, tiyabendazol (antihelmentik), albendazol (antihelmentik, antiprotozoer) ve pimozit, droperidol (nöroleptik) sayılabilir (Akgün ve ark. 2000, s: 277-299; Akgün ve ark. 2016 s: 1259-1295, 974-991, 853-877).



Şekil 1.32. Siyanokobalamin- (B₁₂ vitamini)

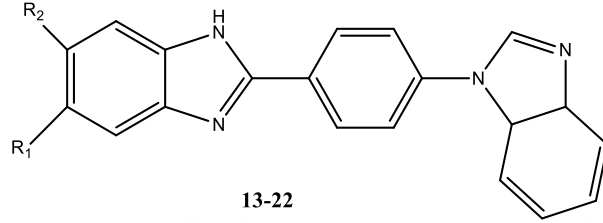
Yeni bir antimikrobiyal ilaç geliştirmek amacı ile yapılan araştırmalardaki hızlı artışın en önemli nedeni klinik kullanıma sahip antibakteriyel ve antifungal ilaçlara karşı mikroorganizmaların hızla direnç kazanıyor olmasıdır.

Diğer önemli gerekçeler ise; yan-toksik etkiler ve daha önemli bir konu olan, AIDS, kanser tedavisi, organ transplantasyonu vb. durumlarda immun sistemi baskılanmış bireylerde fırsatçı mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığıdır. Bu nedenle ilaç sanayinin, etkili ve düşük toksisiteye sahip yeni antimikrobiyal ilaç ihtiyacı, araştırmacıları bu alana yöneltmektedir.

1.8. Bazı Benzimidazol Halka Sistemi Taşıyan Moleküller Üzerine Yapılan Anti-Bakteriyel, Anti-Fungal Etki Sonuçları ve Yapı-Etki İlişki Değerlendirmeleri

Henüz, antibakteriyel ya da antifungal etkili benzimidazol türevi bir bileşik tedaviye girmemiş olmakla birlikte bu konu üzerindeki araştırmalar geçmişten günümüze yoğun bir şekilde devam etmektedir (Jung ve ark., 1991; Badawey ve ark., 1992; Abdel-Rahman ve ark., 1983; Göker ve ark., 1995; Kuş ve ark., 1996; Göker ve ark., 2002; Ayhan-Kılıçgil ve Altanlar, 2003; Yıldız-Ören ve ark., 2004; Bürli ve ark., 2004).

2-[4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)fenil]-1*H*-benzimidazol türevleri üzerine yapılan çalışmada; flukonazol ve sultamisiline karşı bileşiklerin antimikrobiyal etkisi test edilmiştir. Tüm bileşiklerin *S. aureus* ve MRSaya karşı zayıf antimikrobiyal etki gösterdiği tespit edilmiştir, bu çalışmada **13**, **15**, **18**, **20**, ve **21** numaralı bileşikler *C. albicans*'a karşı antifungal etki göstermişlerdir (MIC:6,25) (Alp ve ark., 2014).

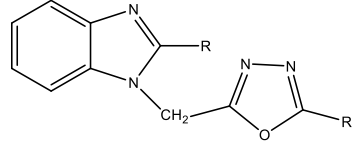


R1	R2
13 H	H
14 CH ₃	H
15 CN	H
16 COOH	H
17 NO ₂	H
18 Cl	H
19 F	H
20 CH ₃	CH ₃
21 Cl	CH ₃
22 Cl	Cl

Şekil 1.33. 2-[4-(1*H*-benzimidazol-1-il)fenil]-1*H*-benzimidazol Türevlerinin Genel Formülü

Ampisillin, siprofloksasin ve amfoterisin B referans alınarak 2-sübstitüe-[(5-sübstitüe alkil/aril)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil]-1*H* benzimidazol türevleri üzerinde yapılan çalışmada görülmüştür ki çalışma kapsamında sentezlenen tüm bileşikler Gram-pozitif bakterilere karşı etkilidir. Ayrıca bazıları orta derecede anti fungal etkide göstermiştir. Fakat bu bileşiklerin Gram-negatif bakterilere karşı umut verici bir etkisi gözlenmemiştir. Log P değerlerindeki artışın biyolojik aktiviteyi arttırdığı bu çalışmada da gözlenmiştir. Yan zincirde oksazol halkasının 2. konumunda bulunan grubun karbon sayısının artması bazı türlere karşı anti-mikrobiyal etkiyi arttırmıştır. Benzen halkasında orto sübstitüsyon olan yapılar para sübstitüsyon olanlara göre daha az antimikrobiyal etki göstermiştir, bu durumun sterik engelle ilişkili olabileceği bildirilmiştir (Ansari ve Lal, 2009).

Ayrıca **22** ve **26** kodlu bileşikler *S. aureus* üzerinde ampisilline eşdeğer etki gösterebilmiştir (MIC=2µg/ml), bu yapılarında benzen halkası üzerindeki süstitüsyonunun 4. konumda olması dikkat çekicidir, para konumunda süstitüsyon taşıyan *C. albicans* üzerinde en iyi antifungal etkiyi gösteren bileşikler (**16** hariç) yine p-süstitüsyon taşımaktadır (**22, 24, 26**) (Ansari ve Lal, 2009).

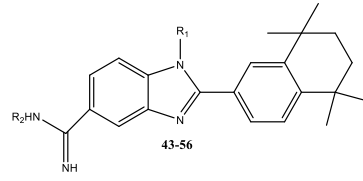


	R	R1
5	H	-CH ₃
6	H	-C ₂ H ₅
7	H	-CH ₂ Cl
8	H	-CH ₂ CH ₂ Cl
9	H	-C ₆ H ₅
10	H	2-ClC ₆ H ₄
11	H	4-ClC ₆ H ₆
12	H	2-OHC ₆ H ₆
13	H	4-OHC ₆ H ₆
14	H	2-OCH ₃ C ₆ H ₄
15	H	4-OCH ₃ C ₆ H ₆
16	-CH ₃	-CH ₃
17	-CH ₃	-C ₂ H ₅
18	-CH ₃	-CH ₂ Cl
19	-CH ₃	-CH ₂ CH ₂ Cl
20	-CH ₃	-C ₆ H ₅
21	-CH ₃	4-ClC ₆ H ₆
22	-CH ₃	4-CIC ₆ H ₆
23	-CH ₃	2-OHC ₆ H ₆
24	-CH ₃	4-OHC ₆ H ₆
25	-CH ₃	2-OCH ₃ C ₆ H ₄
26	-CH ₃	4-OCH ₃ C ₆ H ₆

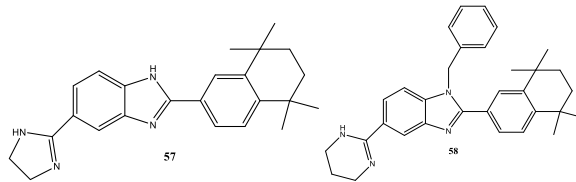
Şekil 1.34. 2-Süstitüe-[(5-süstitüealkil/aril)-1,3,4-oksaziazol-2-il)metil]-1*H* Benzimidazol Türevlerinin Genel Formülü

Sultamisilin, ampisilin ve flukonazolün referans olarak kullanıldığı başka bir çalışmada; 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin analogları Gram-pozitif bakterilere karşı oldukça iyi anti-bakteriyel

ve anti-fungal etki profili ortaya koymuştur. Benzimidazolün N₁ konumunda büyük aril gruplarının süstitiüe olması; *S. aureus*, *MRSA*, *C. albicans*, ve *C. krusei* türlerine karşı en iyi anti-fungal ve anti-bakteriyel etkiyi sağlamıştır (Ateş-Alagöz ve ark., 2006).



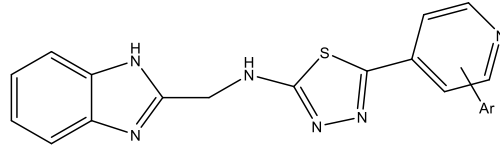
	R1	R2
43	H-	H-
44	H-	(CH ₃) ₂ CH-
45	H-	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -
46	CH ₃ CH ₃ CH ₂ -	(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -
47	CH ₃ CH ₃ CH ₂ CH ₂ -	H-
48		(CH ₃) ₂ CH-
49		(CH ₃) ₂ CH-
50		(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -
51		(CH ₃) ₂ CH-
52		-H
53		(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -
54		(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -
55		H ₃ C-N(CH ₂) ₂ -
56		(CH ₃) ₂ NCH ₂ CH ₂ -



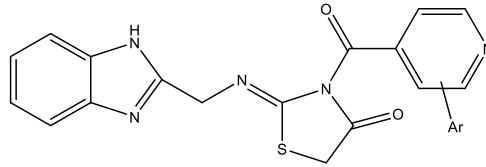
Şekil 1.35. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

1,3,4-Tiyadiazol, 1,2,4-triazol-5-tiyon ve 1,3-tiyazolan-4-on yapılarının benzimidazol türevleri üzerine yapılan bir çalışmada ofloksasin, metronidazol ve

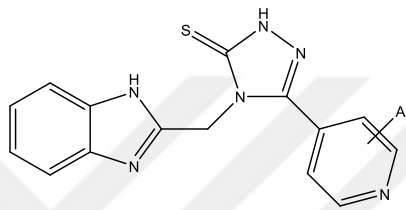
flukonazol referans alınarak antimikrobiyal etki sonuçları araştırılmıştır. Serinin **24**, **29** ve **30** numaralı bileşikleri anlamlı bir antibakteriyel etki göstermiştir (MIC=5µg/ml). **19** ve **15** numaralı bileşikler ise MIC=7-8 5µg/ml aralığında antifungal etki göstermiştir, sonuçlar umut vaadedicidir (ref. MIC=2-3µg/ml). Yapı-etki ilişkisi incelendiğinde, 2.konumda -CH₂ , -CH₂-, NH-, CH₃-C₆H₅, -NH-CH₃, veya CH₃-C₆H₅-CH₃ yapılarının bulunması antimikrobiyal etkiyi arttırmıştır. Ayrıca süstitüe benzimidazol türevleri daha iyi antimikrobiyal etki göstermiştir, yapıda rezonans olması hem Gram-pozitif hem Gram-negatif bakterilere karşı optimum anitbakteriyel etkiyi sağlamıştır. Antibakteriyel etkiyi sağlamada 3. Pozisyonda 1,3,4 tiyazol, triyazol-5-tion, 1,3 triyazolan-4-on olması gereklidir, fakat 1,3 tiyazolan-4-on antibakteriyel etki açısından tiyazolandan daha iyi sonuçlar sağlamaktadır. Sentezlenen moleküller fenilasetik asit hidrazit, sinamik asit hidrazit, benzoik asit hidrazit ve izoniyazit gibi farklı hidrazit yapıları içermektedir, fenilasetik asit, izoniyazit ve diğer hidrazit yapılarından daha iyi antimikrobiyal etki sağlamıştır (Barot ve ark., 2017).



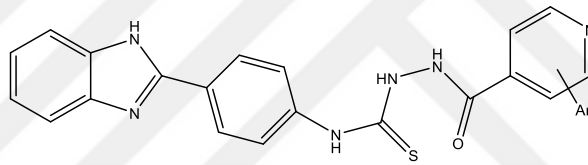
10



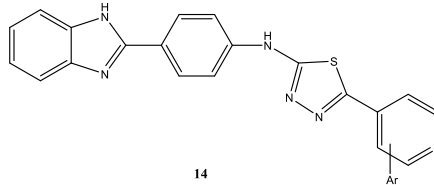
11



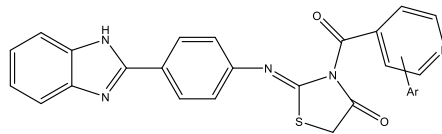
12



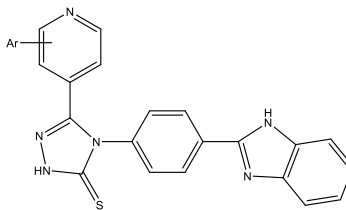
13



14



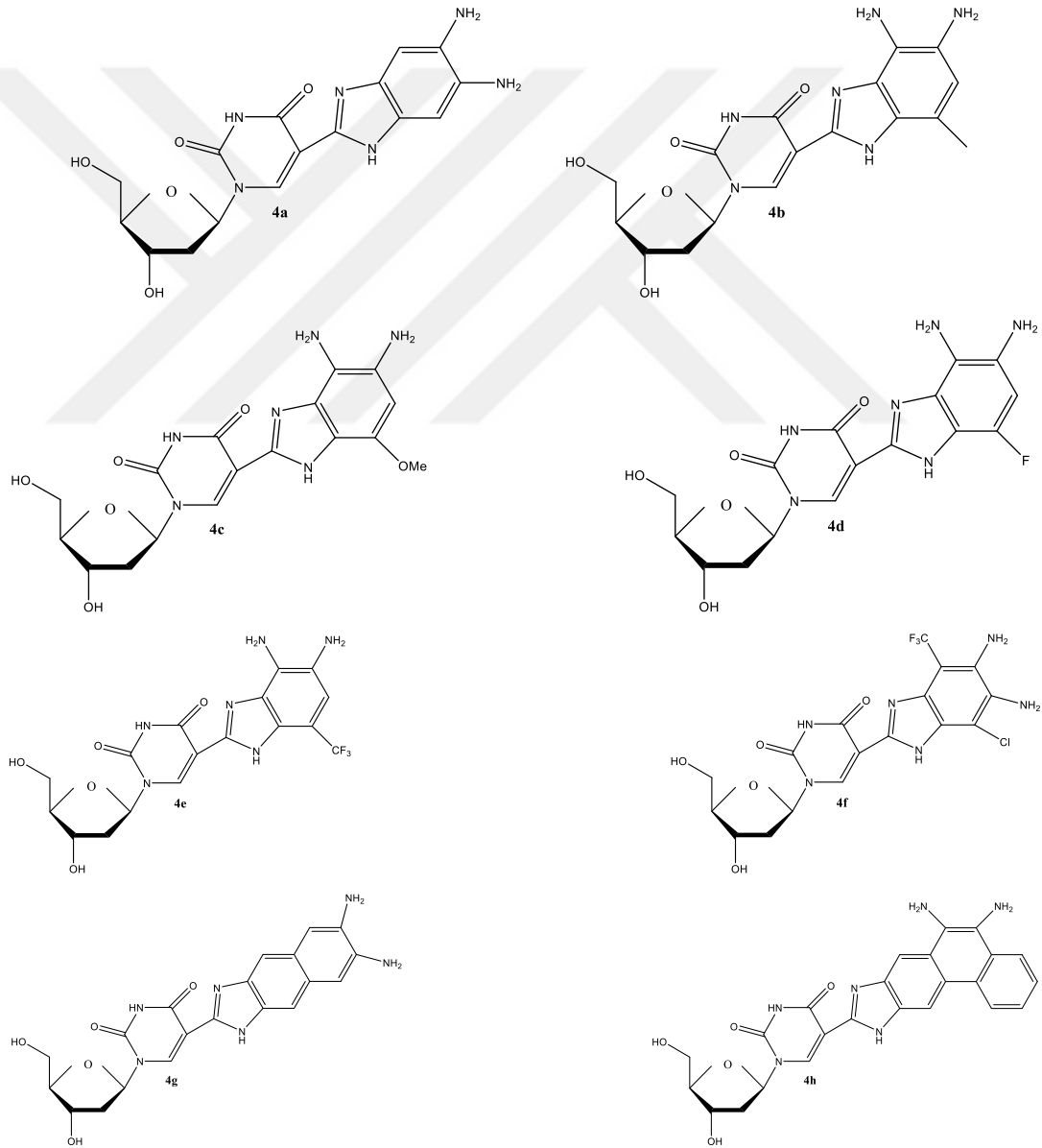
15



16

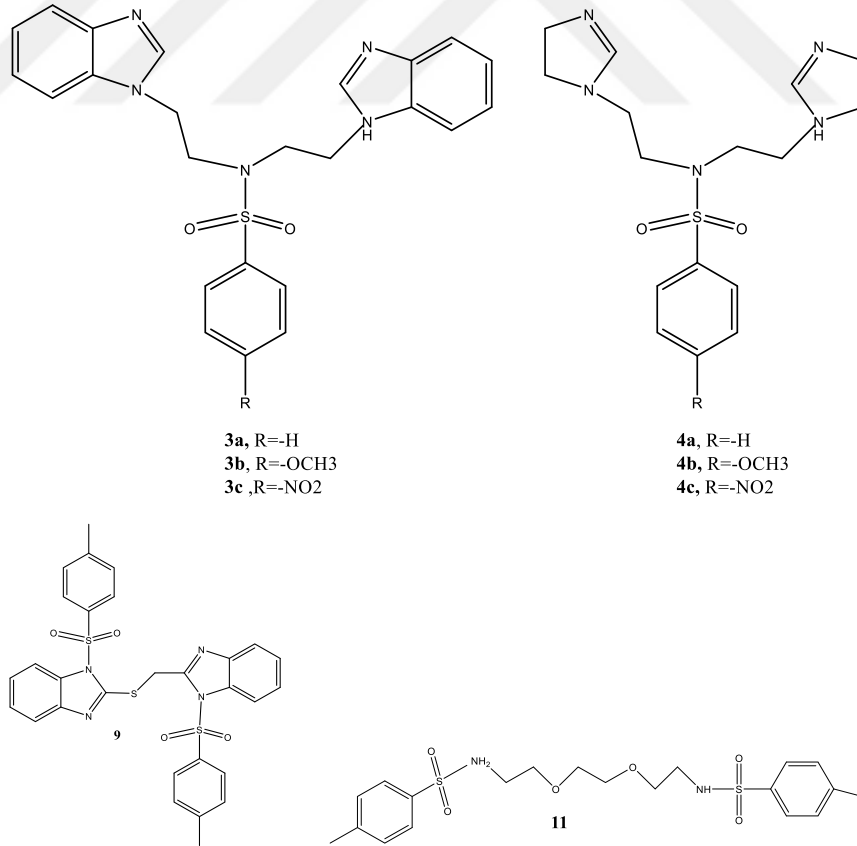
Şekil 1.36. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Siprofloksasin ve linezolidin referans olarak kullanıldığı, 5-benzimidazolil-2'-deoksiüridin türevi molekülerin antibakteriyel etkisinin araştırıldığı çalışmada; bileşikler mikrodalga kullanılarak yüksek verimlerle sentezlenebilmiştir, bileşik **4e** (MIC= 4 µg/ml) *H. influenzae* üzerinde linezoliden 4 kat daha fazla etki göstermiştir. Bileşik **4f** ise siprofloksasinden *S. aureus* (SA2) üzerinde 4 kat, *E. faecium* üzerinde 16 kat daha fazla etki göstermiştir. Bu sonuçlar göz önüne alındığında potansiyel bir antibakteriyel olabileceği bildirilmektedir (Krim ve ark., 2012).



Şekil 1.37. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Amoksisilin ve kanamisin referans alınarak imidazol ve benzimidazol türevleri üzerinde yapılan antimikrobiyal etki çalışmasında; **9**, **11**, **3a**, **4c**, **3b**, **4b** en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi göstermişlerdir. Yapı-etki ilişkisine bakıldığında; tek bir yapıda iki farklı farmakofor grubun bulunması biyolojik aktiviteyi arttırmıştır. **3a-c** ve **4a-c** bileşiklerini kıyaslayarak aromatik halkadaki sübstütüsyonların varlığı da antibakteriyel etkiyi değiştirmektedir, bileşikte elektron çekici bir grup (nitro) olması elektron salıcı (metil, metoksi) türevlerden daha iyi antimikrobiyal etki sağladığı belirtilmektedir. Kükürt atomunun sülfid yapısı olarak varlığı molekülün 3 boyutlu yapısına stabilite katmaktadır. **9** Numaralı bileşikte yine kükürt atomunun varlığı hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkide önemli olmuştur, yapıdaki toksoforik (-N=C-S-) grubun varlığı da bu etkiyi sağlamış olabilir. Ayrıca, bileşik **11**'de iki toksikoforik grubun (amin) benzensülfonil kısımları ile birleştirilmesinin, bakteri türlerinin çoğuna karşı antibakteriyel aktiviteyi arttırdığı belirtilmektedir (Al-mohammed ve ark. 2013).



Şekil 1.38. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Kloromisin, norfloksasin ve flukonazol referans alınarak, flukonazol analogları şeklinde tasarlanmış benzimidazol türevleri üzerinde yapılan çalışmada; **4a-f** alkil tersiyer amin türevi bileşikler orta düzeyde antibakteriyel etki gösterebilmiştir, diğer bakteri türleriyle kıyaslandığında *E.coli*'ye hassasiyetlerinin daha az olduğu bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2013).

Tüm alkil türevleri arasında oktil grubu taşıyan **4c** 16 µg/ml MIC değeri ile en iyi anti-*B. subtilis* ve anti-*P. aeruginosa* etkiyi göstermiştir, MIC değeri kloromisin ile aynıdır. Oktil grubunun bütil ile yer değiştirmesi ile **4b** elde edilmiştir, test edilen türler üzerinde zayıf antimikrobiyal etki göstermiştir MIC değeri 64-256 µg/ml aralığındadır. Alkil zincirleri desil, dodesil, oktadesil yapılarına kadar uzatılmış **4d-f** daha zayıf inhibitör aktivite göstermiştir. Alkil zincirinin uzunluğunun biyolojik aktivite ile ilişkili olduğu düşünülebilir, Bu durum sentezlenen bileşikler için kısa alkil zincirlerinin zayıf lipofilitesi, uzun alkil zincirlerinin ise yüksek lipofilitesinin aktif yöreye bağlanmayı elverişsiz hale getirmesi ile açıklanabilir. Alkil benzimidazol türevi olan **4a-f** serisini çoğunluğu halobenzil benzimidazol türevi olan **5a-n** ile kıyaslandığında **5a-n** serisinin büyüme inhibisyon testlerinde daha iyi sonuç verdiği bildirilmiştir. Özellikle, bu serideki 2,4-diflorobenzil grubu içeren **5m** 8-32 µg/ml MIC değeri ile en yüksek antibakteriyel etkiyi göstermiştir, *M. luteus* ve *P. aeruginosa* üzerinde referans olarak kullanılan kloromisine eşdeğer etki göstermiştir (sırasıyla, MIC=8 ve 16 µg/ml). 2,4diklorobenzil grubu içeren **5n** ise 32-128 µg/ml aralığında MIC değerleri ile çok daha zayıf antimikrobiyal etki göstermiştir. R5 konumunda 4-klor bulunan **5f** ve nitro grubu bulunan **5g** ise önemli bir etki gösteremediği bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2013).

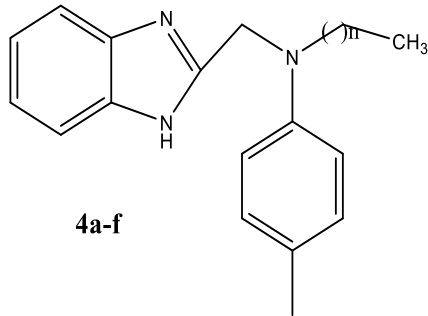
Bu çalışmada da görülmüştür ki, (CH₂)_n grubu içeren **4b** ile kıyaslandığında, **11a**'da bulunan kumarin yapısı antimikrobiyal etkiyi oldukça arttırmış olduğu bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2013).

Hidroklorür tuzu yapısında olan bazı maddelerin çözünürlüğü artmıştır, bu da biyoaktiviteyi olumlu etkilemiştir. **6** ve **7** nolu bileşikler benzerlerinden daha iyi biyolojik aktivite göstermiştir. **3a-i** Serisi ise oldukça iyi antibakteriyel etki

sağlamışlardır, özellikle **3i** *S. aureus* üzerinde 2 µg/ml MIC değeri ile referans kloromisin ve norfloksasinden daha iyi antibakteriyel etki sağlamıştır. *E. coli* ve *P. aeruginosa* üzerinde ise yine 2 ve 4 µg/ml MIC değerinde antibakteriyel etki göstermiş, referans kloromisininden daha düşük MIC değerinde etki sağlamıştır. Yapı-etki ilişkilerini analiz etmek için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğu bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2013).

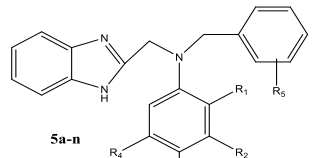
Antifungal aktivitede ise tersiyer amin türevi benzimidazol yapısının iyi etki gösterdiği tespit edilmiştir, özellikle flukonazole dirençli *A. flavus* türünde çeşitli benzimidazol türevleri iyi aktivite göstermiştir (**3i** ve **7** MIC=8 µg/ml) **5m** ise *S. cerevisiae* üzerinde flukonazole eşdeğer etki göstermiştir (MIC=16 µg/ml) (Zhang ve ark., 2013).

Hidrofilik/lipoflik karakterler biyolojik etki açısından önemlidir. Bu çalışmada görülmüştür ki partiyon katsayısı (clogP) azaltıkça antimikrobiyal etki artmaktadır, bu durum molekülün bağlandığı aktif yörenin yapısına lipofilik grupların daha uygun olmasından kaynaklanmış olabilir, yapıdaki alkil zincirlerinin uzunluğunun artması clogP değerini arttırdığı bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2013).



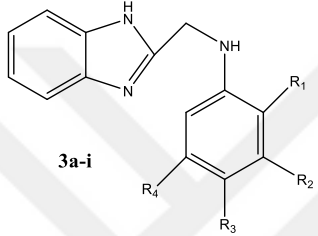
4a-f

a,n=2;b,n=5
c,n=7;d,n=9
e,n=11;f,n=17



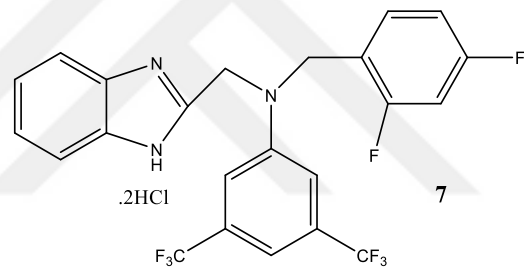
5a-n

a, R₁=F, R₂=H, R₃=H, R₄=H, R₅=3,4-2Cl
b, R₁=H, R₂=CF₃, R₃=H, R₄=H, R₅=2,4-2Cl
c, R₁=H, R₂=H, R₃=F, R₄=H, R₅=2,4-2Cl
d, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H, R₅=2-Cl
e, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H, R₅=3-Cl
f, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H, R₅=4-Cl
g, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H, R₅=4-NO₂
h, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H, R₅=2,4-2F
i, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H, R₅=2,4-2Cl
j, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H, R₅=3,4-2Cl
k, R₁=F, R₂=H, R₃=F, R₄=H, R₅=2,4-2Cl
l, R₁=Cl, R₂=H, R₃=Cl, R₄=H, R₅=2,4-2F
m, R₁=H, R₂=CF₃, R₃=H, R₄=CF₃, R₅=2,4-2F
n, R₁=H, R₂=CF₃, R₃=H, R₄=CF₃, R₅=2,4-2Cl



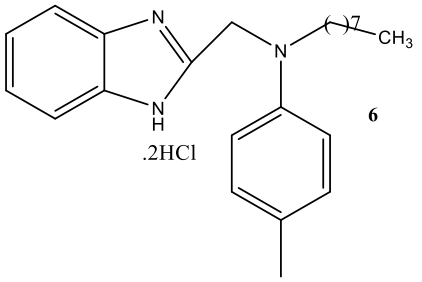
3a-i

a, R₁=F, R₂=H, R₃=H, R₄=H
b, R₁=H, R₂=CF₃, R₃=H, R₄=H
c, R₁=H, R₂=H, R₃=F, R₄=H
d, R₁=H, R₂=H, R₃=Cl, R₄=H
e, R₁=H, R₂=H, R₃=I, R₄=H
f, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H
g, R₁=F, R₂=H, R₃=F, R₄=H
h, R₁=Cl, R₂=H, R₃=Cl, R₄=H
i, R₁=H, R₂=CF₃, R₃=H, R₄=CF₃



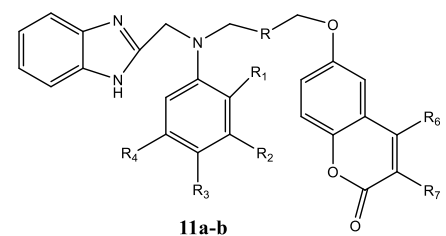
7

F₃C, CF₃



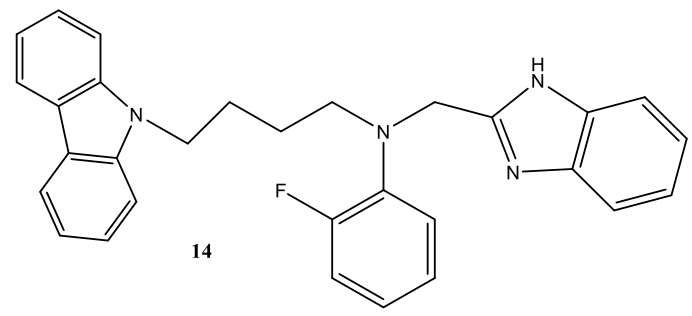
6

.2HCl



11a-b

a, R₁=H, R₂=H, R₃=F, R₄=H, R₆=CH₃, R₇=H, R=-(CH₂)₄-
b, R₁=H, R₂=H, R₃=CH₃, R₄=H, R₆=H, R₇=COCH₃, R=



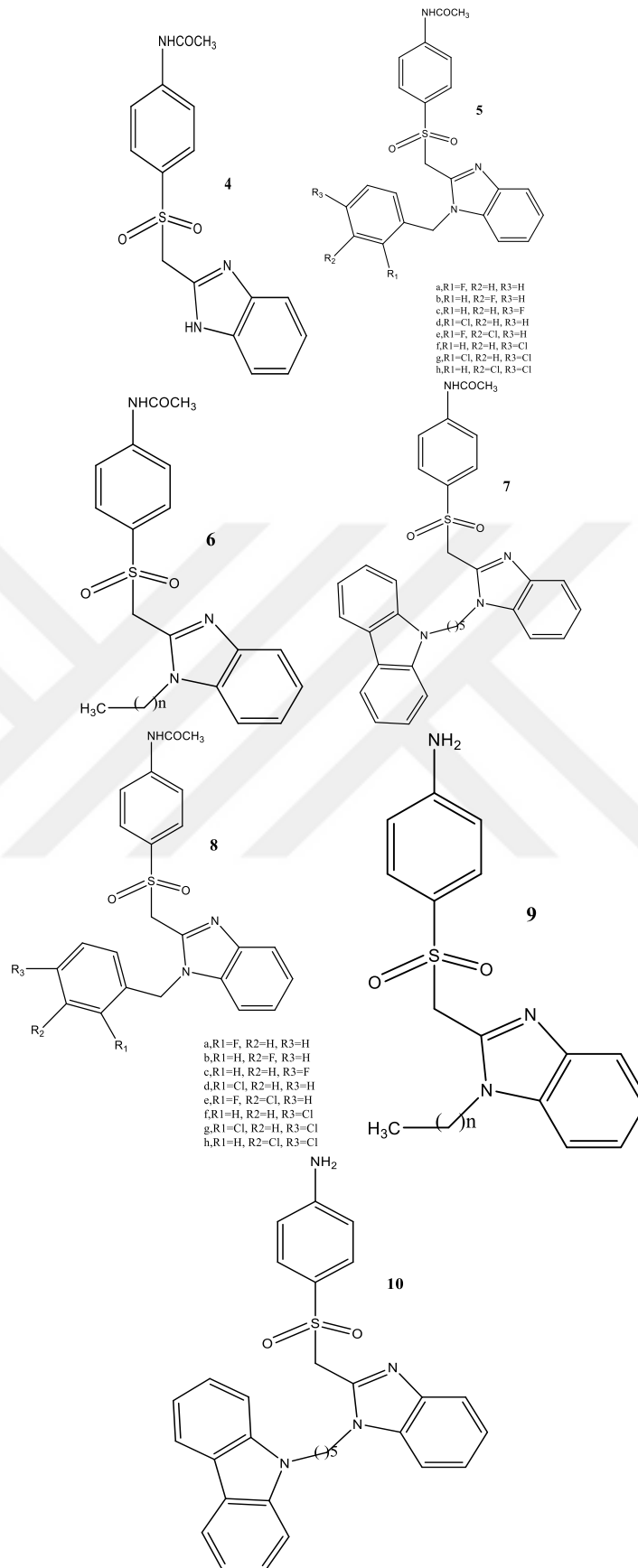
14

Şekil 1.39. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Kloromisin, norfloksasin ve flukonazol referans alınarak, sülfanamit ile birleştirilmiş benzimidazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkisinin incelenmiş ve; halobenzil benzimidazol sülfonamid analogları serisinden, 4-florobenzil grubu içeren **5c** türevi en iyi antimikrobiyal etkiyi göstermiştir. **5c** No.lu bileşik *S. aureus* üzerinde referans olarak kullanılan moleküllerden 2 kat daha fazla aktivite gösterdiği bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2017).

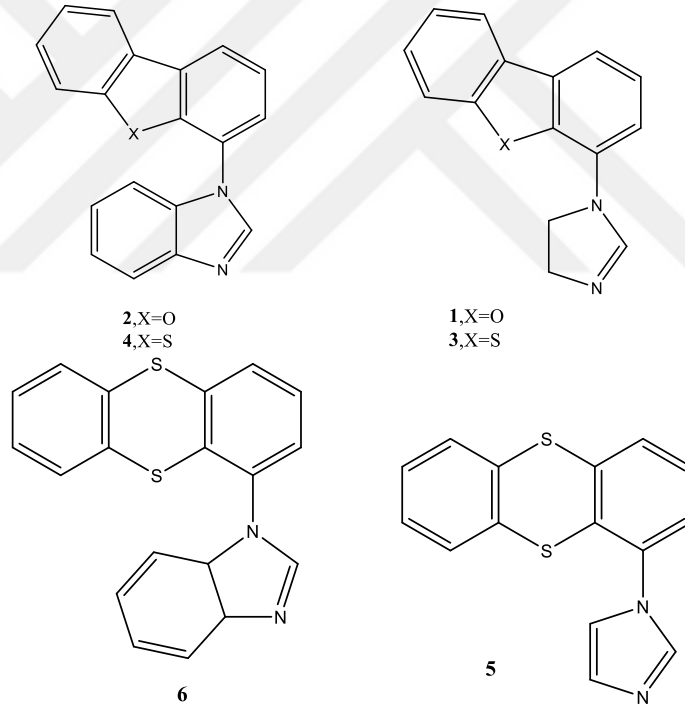
B. subtilis üzerinde ise, kloromisinden daha fazla etki göstermiştir (IC; **5c**=16 µg/ml, kloromisin=32 µg/ml). MRSA üzerindeki etkisi ise kloromisin ile aynı değerdedir (MIC= 16µg/ml). 4-Florobenzil grubunun 2,4-dikloro benzil grubu ile yer değiştirmesi ile elde edilen **5g** Gram-negatif bakterilere karşı iyi antibakteriyel etki sağlamıştır, 4 µg/ml MIC değeri ile *B. typhi* üzerinde referans kloromisinden 8 kat daha fazla aktivite göstermiştir. Fakat 3,4-diklorobenzil grubunun yapıya girmesiyle oluşan bileşik **5h** iyi antibakteriyel etki gösterememiş olduğu bildirilmektedir (Zhang ve ark., 2017).

Halobenzil grubu olan **5a-h** serisini, alkil türevleri içeren **6a-i** serisi ile kıyasladığında ise mikroorganizmaların büyümesinin inhibisyonunun azaldığı görülmektedir. Kısa alkil zincirlerinin zayıf lipofilitesi, uzun alkil zincirlerinin zayıf hidrofilitesi aktif yöreye bağlanmayı zorlaştırmış olabilir. Pentil grubu içeren **6c** ve heptil grubu içeren **6e** daha iyi antimikrobiyal etki göstermişken, desil, dodesil, oktadesil grupları taşıyan **6f-I** serisi zayıf antimikrobiyal etki göstermiştir. Bu sonuçlar göz önüne alınarak alkil zincirinin uzunluğunun artmasının biyolojik aktiviteyi olumsuz etkilediği bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2017).

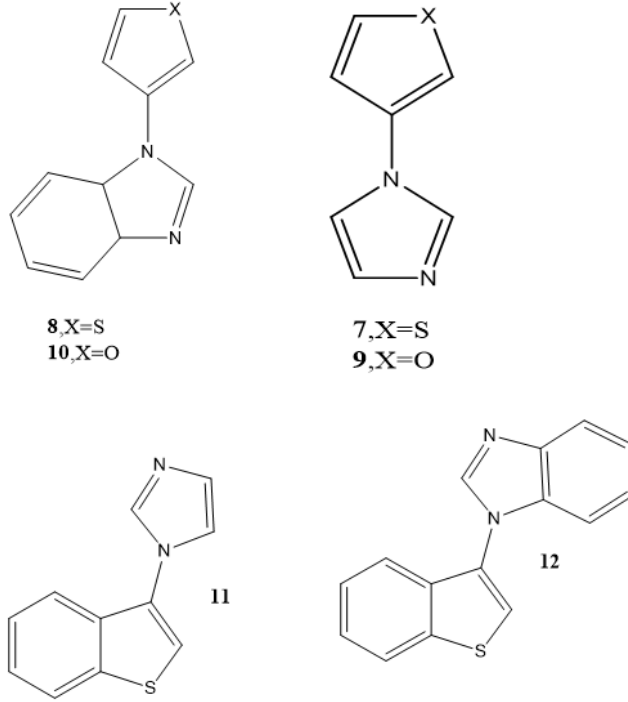


Şekil 1.40. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Antibakteriyel etki açısından gentamisin, flukonazol ve amfoterisin B referans alınarak *N*-heteroaril-1*H*-benzimidazol türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada ise Gram-negatif bakterilere karşı hiç etki elde edilememiştir. Ama çalışma kapsamındaki bazı moleküller *S. aureus*'a karşı bakteriyostatik etki göstermişlerdir. **12** No.lu bileşik *C. albicans* (D5) üzerinde referansa eşdeğer etki göstermiştir, **1** ve **3** no.lu moleküller ise aynı tür üzerinde referansdan 2 kat daha etkilidir. Bu çalışma kapsamında imidazol halkası taşıyan türevlerin, benzimidazol halkası taşıyan türevlere göre daha etkili olduğu bildirilmektedir ancak 3. konumda kinolin halkası taşıyan benzimidazol türevi (**14**), dermatofitlere karşı seçici etki gösterirken (diğer bakteri ve fungi türlerine karşı etkisizdir), bu molekülün imidazol taşıyan türevi aktivite gösteremediği bildirilmiştir (Pinto ve ark., 2014).



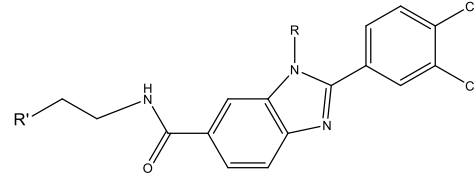
Şekil 1.41. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri



Şekil 1.42. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Benzimidazol halka sistemi üzerinde antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1. , 2. ve 5 (6). konum süstitüsyonlarının önemi geçmiş yıllardan bu yana bildirilmektedir (Abou-Shadi ve ark. 1979; Hisano ve ark., 1982). Günümüzde yürütülen çalışmalara da bakıldığında bu durum doğrulanır niteliktedir.

1H-Benzimidazol karboksamidinler üzerine yapılan çalışmada ampisilinin, sultamisilin, vankomisin ve flukonazol referans olarak kullanılarak moleküllerin antimikrobiyal etkisine bakılmıştır, 1H-benzimidazolkarbokamidin türevi olan **32** numaralı bileşikde (R=Cl, R'=H) *S. aureus* ve MRSA üzerinde sultamisilin ve vankomisine denk antibakteriyel etki görülmüştür. MRSA ve *S. aureus* üzerinde etkili moleküllerin mono katyonik aromatik amidin yapısında olması dikkat çekicidir. Amidin grubunun antimikrobiyal etki açısından önemli olduğu ve alifatik amidin ve amit türlerinin aromatik olanlara göre daha düşük antimikrobiyal etki gösterdiği bildirilmiştir (Karataş ve ark., 2012).



11, R=H, R'

12, R=H, R'

13, R=H, R'

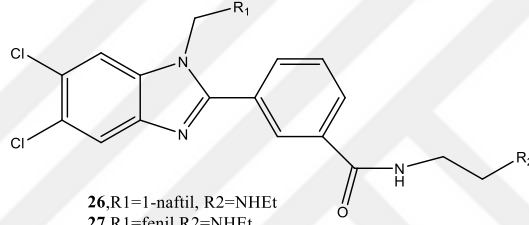
14, R=n-bütül, R'

15, R=n-bütül, R'

16, R=n-bütül, R'

17, R=p-Cl-benzil, R'

18, R=p-Cl-benzil



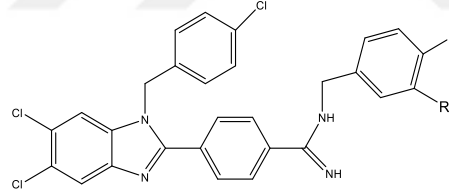
26, R1=1-naftil, R2=NH₂

27, R1=fenil, R2=NH₂

28, R1=p-Cl-fenil, R2=NH₂

29, R1=p-Cl-fenil, R2=NH-izopropil

30, R1=p-Cl-fenil, R2=NH(Me)₂



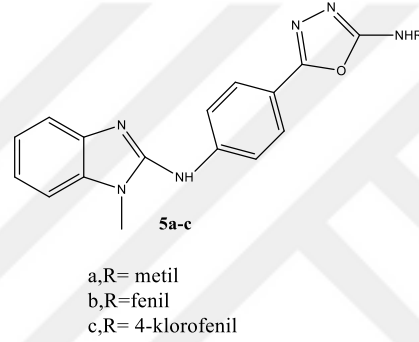
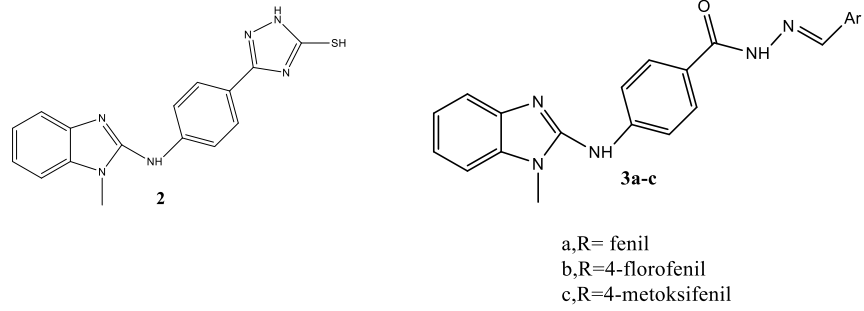
32, R=Cl, R'=H

33, R=Cl, R'=Cl

Şekil 1. 43. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Bazı benzimidazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin araştırıldığı Nofal ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada sentezlenen bileşikler *B. subtilis* üzerinde iyi antibakteriyel etki gösterememiştir, sadece **2** no.lu bileşik zayıf antibakteriyel etki gösterebilmiştir. Bunun dışında benzimidazol halkasının triazol ve oksadiazollü kombinasyonlarında C-2 ye bağlanan p-klorofenil yapısının aktiviteyi arttırdığı görülmüştür. **2** ve **5b** *E. coli* üzerinde zayıf antibakteriyel etki göstermişken **5c** oldukça aktiftir. Ayrıca oksadiazazol türevi **5c** *E.coli* üzerinde referans olarak kullanılan gentamisin ve ve ampisillinden daha iyi etki gösterdiği bildirilmiştir (Nofal ve ark., 2002).

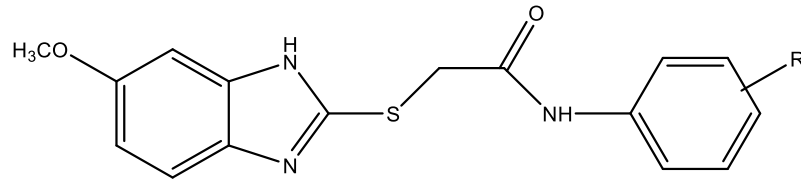
3b *A. niger* üzerinde zayıf etki göstermiştir, bunun dışındaki moleküller etki gösterememiştir. Moleküllerde shiff bazı yanında p-florofenil bulunmasının da aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (Nofal ve ark., 2002).



Şekil 1.44. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

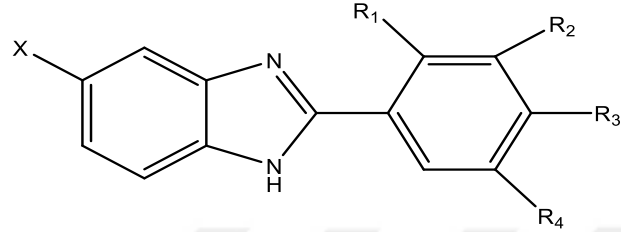
Yadav ve Ganguly 2015 yılında yaptıkları derlemesinde aşağıdaki çalışmalar yer almaktadır (Yadav ve Ganguly, 2015);

Joshi ve Parikh 2013 yılında yaptıkları çalışmada; **şekil 1.45.**'de gösterilen R grubu elektron çekici gruplardan oluştuğunda elektron verici gruplara göre daha etkili moleküllere ulaşıldığını bildirmişlerdir (Yadav ve Ganguly 2015; Joshi ve Parikh, 2013).



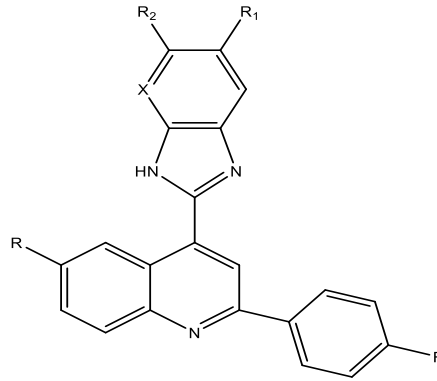
Şekil 1.45. 2-Süstitüe benzimidazol Türevlerinin Yapısı

2-Arilbenzimidazol türevleri potansiyel antioksidan ve antimikrobiyal bileşiklerdir. Bu türevler sitotoksik olmayan konsantrasyonlarda *S. aureus* a karşı seçicidirler, **Şekil 1.46**'de X ile gösterilen 5. pozisyona hidroksil sübtitüe bileşiğin *in vitro* radikal yakalayıcı ve Gram-negatif *E. coli*'ye karşı anti-bakteriyel etkisinde artma olduğu bildirilmiştir (Yadav ve Ganguly, 2015).



Şekil 1.46. 2-Arilbenzimidazol Türevlerinin Yapısı

Şekil 1.47'de gösterilen yapıda benzimidazol halkası üzerinde ki R1 ve R2 pozisyonuna eklenen klor atomları ve kinolin halkası üzerinde 2. pozisyonunda bulunan 4-floro fenil grubu antimikrobiyal etkiyi arttırmakta olduğu bildirilmektedir (Garudachari, 2012; Yadav ve Ganguly 2015).

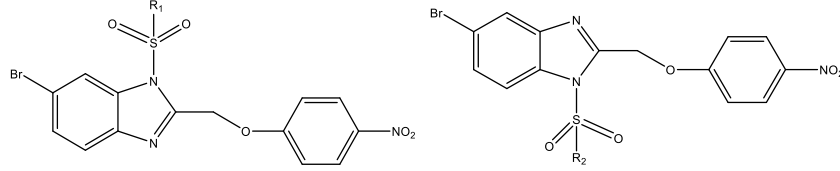


Şekil 1.47. Kinolin Halkası Taşıyan Benzimidazol Türevlerinin Yapısı

5-Bromo sübtitüe bileşiklerin 6-bromo sübtitüe bileşiklere göre daha aktif olduğunu ve sülfonil yapısında sübtitüsyon olması da aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir (Yadav ve Ganguly 2015).

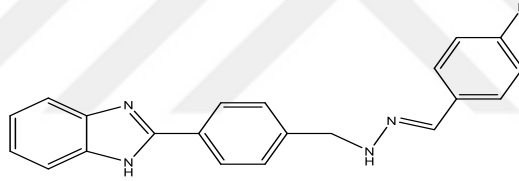
Şekil 1.48'de gösterilen bileşiklerde SO₂R₁ Yapısının olduğu bölgede elektron verici grupların olması daha aktif bileşiklere ulaşmayı sağlar. Yine 1.bölgedeki sülfonil

grubu ve merkez benzimidazol halkası üzerinde 5. ve 6. konumlarda ki brom biyolojik aktivite açısından temel elementlerdir (Yadav ve Ganguly 2015).



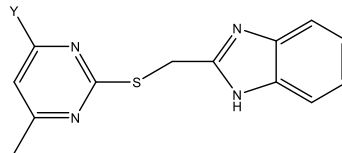
Şekil 1.48. 5- ve 6- Bromo-1-[(fenil)sülfonil]-2-[(4-nitrofenoksi)metil]-1H-benzimidazol Bileşiklerinin Yapısı

Şekil 1.49'de gösterilen yapıda R konumuna elektron çekici grupların bulunması antibakteriyel etkiyi düşürür. Elektron verici gruplarda ise standartlarla kıyaslanınca daha düşük MIC değerleri sağlamaktadır. R konumuna klor, brom ve metil süstitüe edilen moleküller daha geniş antibakteriyel spektrum gösterdiği bildirilmektedir (Özkay ve ark. 2010).



Şekil 1.49. Hidrazon Taşıyan Benzimidazol Türevleri Molekül Yapısı

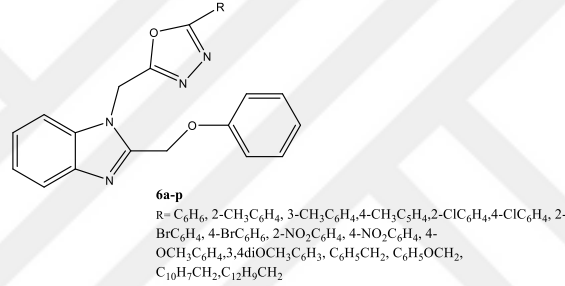
Şekil 1.50'da gösterilen yapıda, Y grubunda heterosiklik yapı bulunması aktiviteyi artırırken klor grubuyla yer değiştirmesi aktiviteyi düşürmüştür. Trisiklik yapıların bulunması bis heterosiklik sistemlere göre daha iyi antibakteriyel etki sağlamaktadır. Gram-pozitif bakterilere karşı, özellikle *S.aureus* Gram-negatif bakterilerden daha iyi etki görüldüğü bildirilmektedir (Seenaiyah ve ark., 2014).



Şekil 1.50. Tiyo, -metiyo, -amino Grubu İçeren Benzimidazol Türevleri

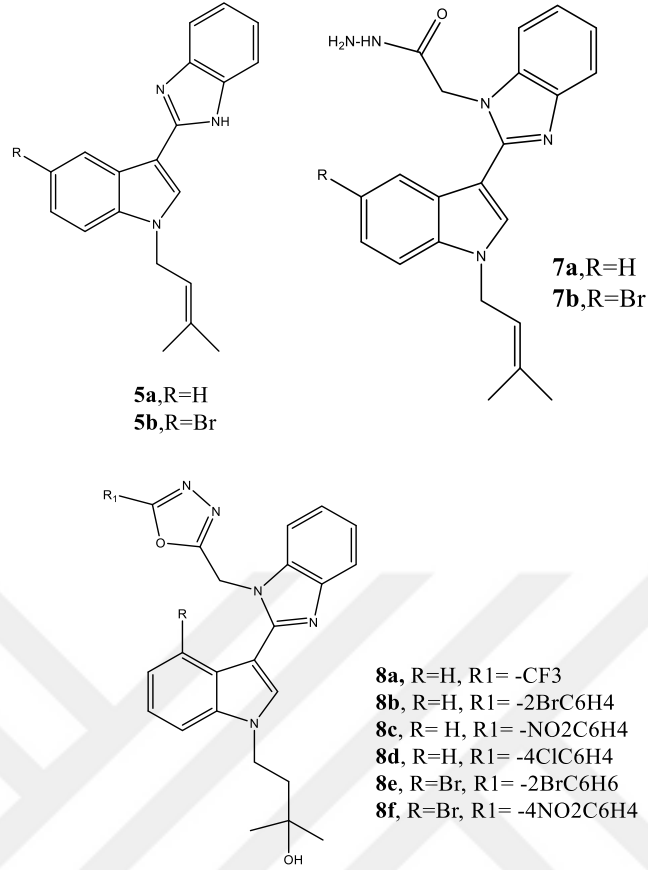
1,3,4 Oksadiazol taşıyan 1*H*-benzimidazol türevleri üzerinde yapılmış çalışmada bu yapının potansiyel yeni antimikrobiyal olabileceğinden bahsedilmiştir ve aromatik halkayı deaktive edici (NO₂, Br ve Cl gibi elektron çekici) gruplar ve zayıf elektron verici gruplar (CH₃) bulunduran türevler *E. coli* ve *S. aureus* mikroorganizmalarına karşı en iyi etkiyi gösterdiği bildirilmektedir (Salahuddin ve ark., 2017b).

Oksadiazol yapısında Cl, NO₂, Br ve metil bulunduran türevler *A. flavus* ve *C. albicans* mikroorganizmalarına karşı daha iyi antifungal etki gösterdikleri ve ofloksasin ve ketokonazolün antimikrobiyal etki çalışmalarında referans olarak kullanıldığı bildirilmiştir (Salahuddin ve ark., 2017b).



Şekil 1.51. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

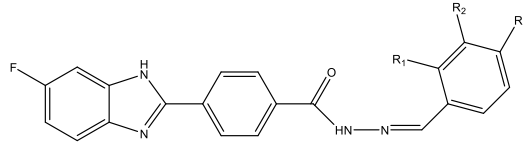
Amoksisilin referans alınarak, İndol halkası taşıyan benzimidazol türevi bileşikler üzerine yapılan bir çalışmada 5. konumda brom süstitüsüyonu antimikrobiyal etkiyi arttırmıştır, oksadiazol içeren türevlerde ise oksadiazol halkasına bağlı fenil yapısının para konumunda -Cl bulunmasının antibakteriyel etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (Sharif ve ark., 2016).



Şekil 1.52. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Kloramfenikol, ketokonazol, moksifloksasin ve nifuroksazit referans alınarak, florobenzimidazol türevleri üzerine yapılan bir çalışmada sentezlenen bileşiklerin çoğunun inaktif olduğu bildirilmektedir. Fakat, **18** numaralı bileşik (R₁=CH₃, R₂=H, R₃=H) *E. coli* (0,49 MIC) ve *Salmonella typhimurium* (0,98 MIC) türlerine güçlü antibakteriyel etki göstermiştir. Bu iki türün intestinal florada yer alan bakteriler olduğu düşüldüğünde **18** numaralı bileşik potansiyel intestinal antiseptik olabileceği bildirilmektedir (Çevik ve ark., 2017).

E. coli'nin ATP sentezinde görevli fosfofruktokinaz (PKF-1 ve PKF-2) enzim yapıları üzerinde docking çalışması yürütülmüş ve buradada **18** numaralı bileşiğin enzimin aktif yöresi ile etkileştiği gözlenmiştir. Benzimidazol halka sistmiddeki azot atomu, aktif yöredeki Gly 40 amino asitinin karbonil grubu ile hidrojen bağı etkileşimine girdiği bildirilmektedir (Çevik ve ark., 2017).

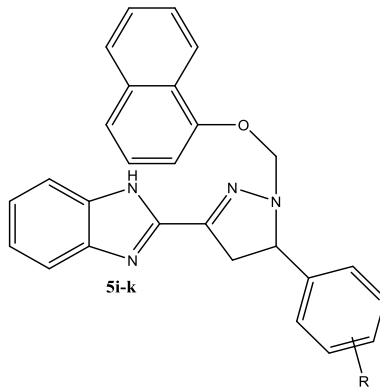


	R1	R2	R3
6	H	H	H
7	Cl	H	H
8	H	Cl	H
9	H	H	Cl
10	Cl	H	Cl
11	NO ₂	H	H
12	H	NO ₂	H
13	H	H	NO ₂
14	F	H	H
15	H	F	H
16	H	H	F
17	F	H	F
18	CH ₃	H	H
19	H	CH ₃	H
20	H	H	CH ₃
21	OCH ₃	H	H
22	H	OCH ₃	H
23	H	H	OCH ₃
24	OCH ₃	H	OCH ₃

Şekil 1.53. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Ampisilin ve griseofulvin referans alınarak heterosiklik yapılar içeren benzimidazol türevi bileşikler üzerinde yapılan bir çalışmada; **5i** kodlu bileşik (R= 4-NO₂) *E. coli*, *S. aureus*, *S. pyogenes*, üzerinde iyi antibakteriyel etki göstermiştir (MIC= 25µg/ml). *P. aeruginosa* üzerindeki antibakteriyel etkisi ise çok daha iyi olduğu bildirilmiştir (MIC= 12,5µg/ml) (Desai ve ark., 2017).

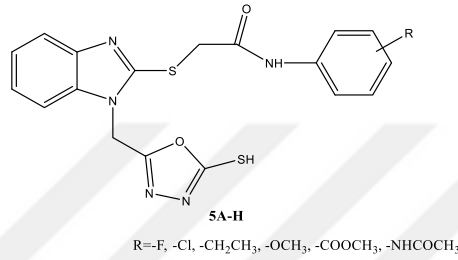
5j (R=-4-CH₃, MIC=50µg/ml) ve **5k** (R=-4-OCH₃, MIC=25µg/ml) kodlu moleküller ise iyi antifungal etki göstermişlerdir. Tüm bu yapılar göz önüne alınarak, *para* pozisyonundaki sübtütüsyonun antimikrobiyal etkiyi arttırdığı bildirilmektedir (Desai ve ark., 2017).



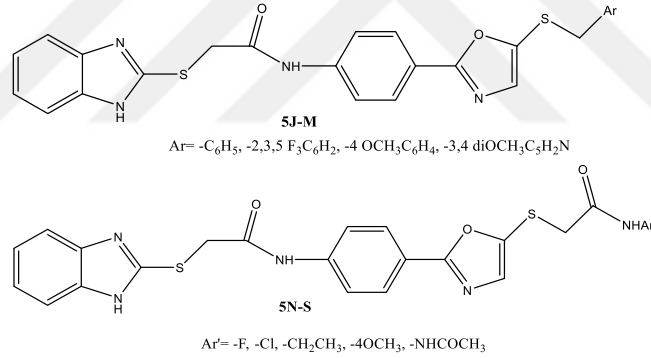
R= -H,-2-Cl,-2-OH, -3-OH, -4-OH,-3-NO₂, -4-NO₂, -4-CH₃,-4-OCH₃, -4-N(CH₃)₂

Şekil 1.54. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Streptomisin, ampisillin, nistatin referans alınarak, 1*H*-benzimidazol içeren 2-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il türevleri üzerinde yapılan çalışmada; **5H** (R=-NHCOCH₃), **5J** (Ar=-C₆H₆), **5M** (Ar =-3,4,-diOCH₃C₂H₂N), **5N** (Ar'=-F), **5P** (Ar'=-Cl), **5Q** (Ar'=-CH₂CH₃) molekülleri Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilerin ve fungusların büyümesini inhibe etmiştir. Fakat çalışma kapsamındaki hiç bir bileşikte referansa eşdeğer antimikrobiyal etki görülmediği bildirilmiştir (Gadhiya ve ark., 2016a).

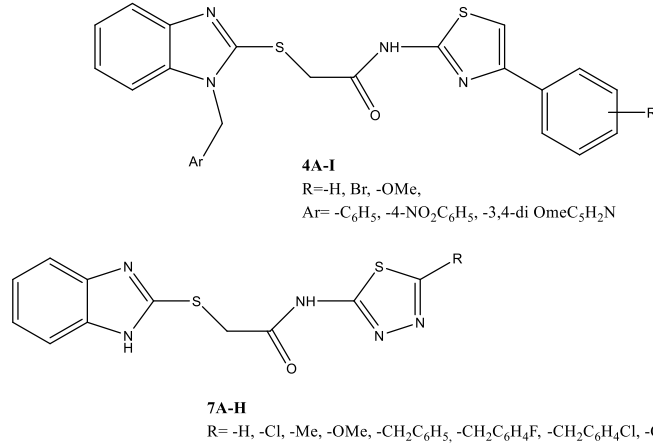


Şekil 1.55. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri



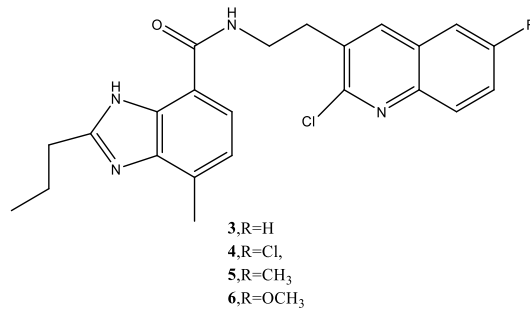
Şekil 1.56. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Streptomisin, ampisillin, nistatin referans alınarak benzimidazol içeren tiyazol ve tiyadiazol türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada görülmüştür ki tiadiazol yapısı içeren türevlerden **7H** (R= -CH₂C₆H₄CH₃) *Bacillus megaterium* üzerinde seçici etki göstermiştir (MIC=125µg/ml). Tiazol türevlerinde gözlenen en düşük MIC değeri, **4C**, **4D**, **4F** kodlu moleküllerde görülmüştür (MIC= 250µg/ml). Bu veriler göz önüne alınarak antimikrobiyal etki açısından tiyadiazol türevlerinin daha umut vaad edici olduğu bildirilmektedir (Gadhiya ve ark., 2016b).



Şekil 1.57. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

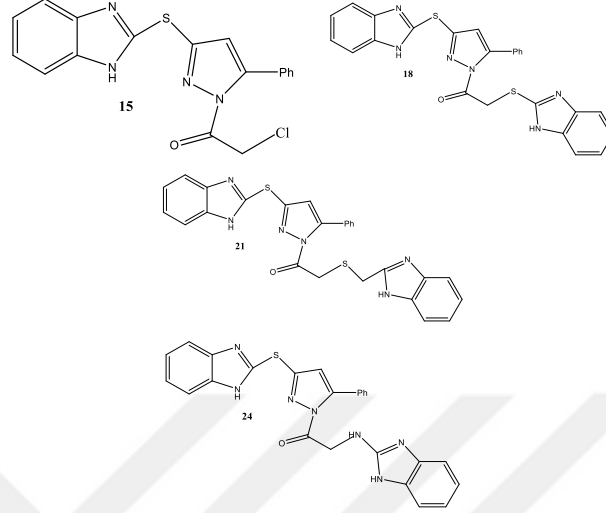
Shiff bazı metabolik olaylar sonucu canlı organizmalarda oluşan bir yapıdır. Bu nedenle varlığı molekülün tanınmasını kolaylaştırabilir ve cevap oluşturmayı sağlayabilir. Gentamisin ve nistatin referans alınarak 7-metil-2-propil-1*H*-benzoimidazol-5-karbohidrazid yapısındaki shiff bazı türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada; molekül üzerindeki shiff bazı yapısının *C. albicans* ve *E. coli* türlerine karşı etki için önemli olduğu bildirilmektedir (Mallandur ve ark., 2017).



Şekil 1.58. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

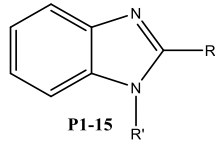
Kloramfenikol ve ketokonazol referans alınarak, bis (benzotiyazolil) pirazol ve bis (benzimidazolil) türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada; aynı yapıdaki benzotiyazol türevlerinin benzimidazol türevlerinden daha iyi antibakteriyel etkiye sahip olduğu bildirilmiştir, bis(benzimidazolil) pirazol türevlerinin ise yüksek antifungal etki gösterdiği bildirilmektedir. Ketokonazol ile kıyaslandığında metil tiyo bis(benzimidazolil) pirazol (**18**) ve metil amino bis(benzimidazolil) pirazol (**24**)

türevleri *P. chrysogenum* üzerinde daha iyi inhibe edici etki sağladığı bildirilmektedir (Suram ve ark., 2017).



Şekil 1.59. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

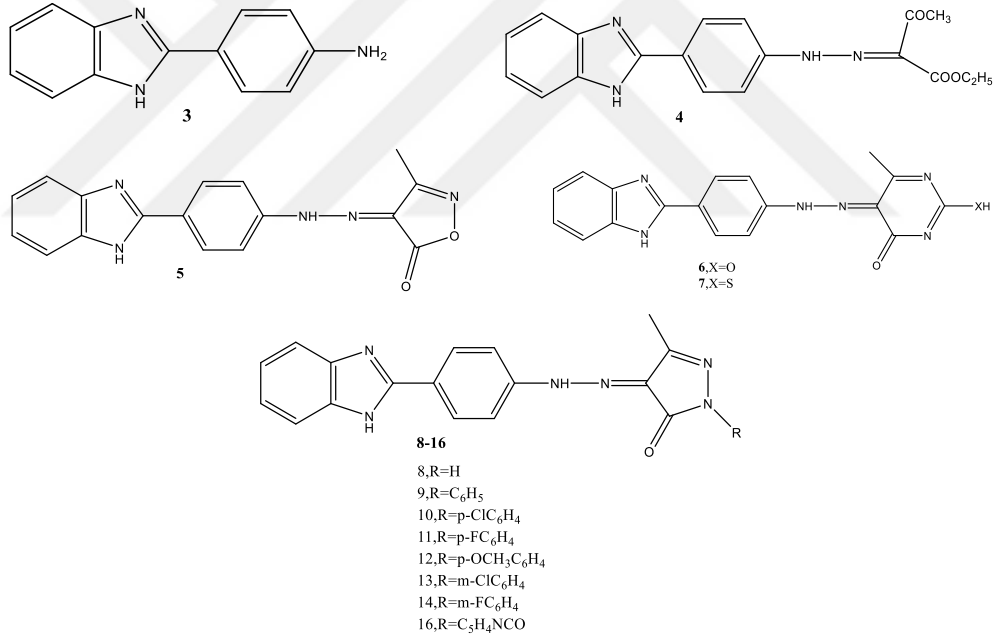
Ampisilin ve griseofulvin referans alınarak, benzimidazol ve 2-metil benzimidazol türevleri üzerinde yapılan bir çalışmaya göre; molekülde –R grubunda bulunan benzoil yapısının –*para*, pozisyonunda –NH₂ (elektron salıcı) sübstütüsyonu olması hem 1*H*-benzimidazol türevlerinin hem de, 2-metil benzimidazol türevlerinin *E. coli* üzerindeki antibakteriyel etkisini arttırmıştır. 1*H*-benzimidazol türevlerinde ise benzoil yapısında, meta pozisyonunda –Cl (elektron çekici) olmasının yine *E. coli* üzerindeki antibakteriyel etkiyi arttırdığı bildirilmektedir. Ayrıca, 2-metilbenzimidazol türevlerinde benzoil yapısında *orto* ve *para* konumunda disübstütüsyon ve meta konumundaki monosübstütüsyon *S. aureus* üzerinde antimikrobiyal etkiyi arttırmıştır. 1*H*-Benzimidazol türevlerinde, benzoil yapısında para konumunda –NH₂ sübstütüsyonu olmasının ise *C.albicans* üzerindeki antifungal etkiyi arttırdığı bildirilmektedir (Jain ve Tiwari, 2017).



P1		R' -H
P2		H
P3		H
P4		H
P5		H
P6		H
P7		H
P8		H
P9		-CH ₃
P10		-CH ₃
P11		-CH ₃
P12		-CH ₃
P13		-CH ₃
P14		-CH ₃
P15		-CH ₃

Şekil 1.60. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

İzoksazol/pirimidin/pirazol substitütle edilmiş benzimidazol analoglarına analjezik, antienflamatuvar ve antimikrobiyal etkileri üzerine yapılan bir çalışmada, siprofloksasin ve ketokanazol referans alınarak bileşiklerin antibakteriyel etkileri tespit edilmiştir. **10**, **11**, **13** ve **14** (MIC=1,9-3,9 µg/ml) numaralı bileşikler iyi antimikrobiyal etki göstermiştir. Bu etki pirazol yapısı üzerindeki klor, flor gibi elektron çekici grupların varlığından kaynaklanmış olabilir. Pirazol halkası üzerinde elektron çekici grupların bulunması, izoksazol ve pirazol içeren gruplara göre antibakteriyel etkiyi arttırmıştır. **10** Numaralı bileşik *S. epidermidis* üzerinde siprofloksasine eş (aynı doz, aynı koşullarda; MIC=1,95 µg/ml) antimikrobiyal etki göstermiştir. **10-11** ve **13-14** Numaralı bileşikler **12** no.lu bileşik ile karşılaştırıldığında, elektron çekici grupların olmasının antibakteriyel etkiyi arttırdığı belirtilmektedir (Chikkula ve Sundararajan 2017).



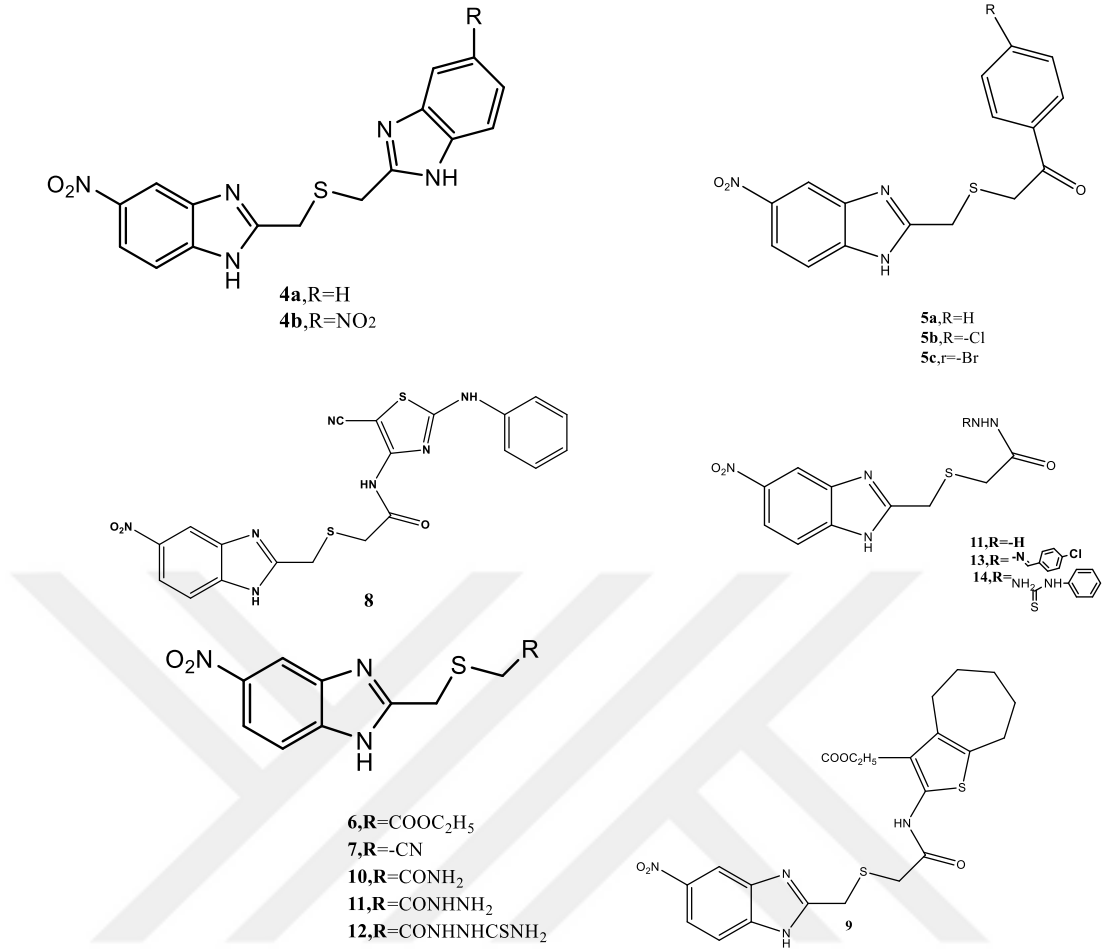
Şekil 1.61. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

El-Gohary ve ark. tarafından ampicillin ve flukonazol referans alınarak, çeşitli benzimidazol türevi bileşikler üzerinde yapılan çalışmada; benzer yapıdaki **4a** (R=H) ve **4b** (-NH₂) kodlu bileşiklerin aktiviteleri kıyaslandığında, **4b** nin daha etkili olduğu tespit edilmiş, bunun sebebi, moleküle bağlanan -NH₂ grubuyla daha fazla hidrojen bağı yapabilecek duruma gelmesi olarak açıklanmıştır. **5a-c** kodlu moleküller göz önüne alındığında ise; *B. cereus*, *S. aureus*, *C. albicans*, *A. fumigatus*

üzerlerindeki antibakteriyel etkinin, fenilaçil yapısının 4. konumundaki sübstütüentin lipofilitesine bağlı olduğu bildirilmiştir (El-Gohary ve Shaaban, 2017).

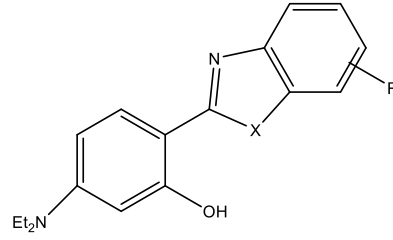
Lipofilite arttıkça antimikrobiyal etki artmıştır, **5c** (R=4-bromofenasil) en aktif türevken, **5a** (R=H) en zayıf antibakteriyel etkiyi göstermiştir. **6, 7** numaralı bileşikler kıyaslandığında, siyano grubunun karbonil grubu ile yerdeğiştirmesinin aktiviteyi azalttığı görülmektedir. Bunun sebebi, lipofilitenin düşmesi ve molekülün hidrojen bağı yapabilme kapasitesinin azalması olabilir. **6** numaralı bileşikte bulunan ester yapısının, **10** numaralı bileşikte amit yapısı ile yer değiştirmesi tüm mikroorganizmalara karşı etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (El-Gohary ve Shaaban, 2017).

10, 11 ve 12 numaralı bileşiklerin yapısı kıyaslandığında ise amit yapısının karbazit ya da tiyosemikarbazit yapısıyla yerdeğiştirmesinin ise antimikrobiyal etki azalttığı görülmüştür. Bu durum lipofilitenin azalmasından kaynaklı olabilir. Bunlara ek olarak; tiyosemikarbazit türevlerinin *B. cereus*, *S. aureus*, *C. albicans*, *A. fumigatus* türleri üzerindeki antibakteriyel etkisi, karbohidrazit türlerinden daha fazladır. Bu durumda yine lipofilitenin ve hidrojen bağı kapasitesinin artması ilişkilendirilmektedir. **8, 9** ve **13-15** numaralı bileşiklerin etki sonuçlarına bakıldığında ise; benzimidazol çekirdeği ile aril yapısı arasındaki uzaklığın antifungal etki açısından önemli olduğu görülmektedir. Bu uzaklık arttıkça, antifungal etkide artmıştır. **8** ve **9** numaralı moleküllere bakıldığında ise, tiyazol yapısının siklohepta[*b*]tiyofen yapısına göre daha yüksek antimikrobiyal etki sağladığı gözlenmektedir, bu aktivitenin artması da **9** numaralı bileşiğin daha yüksek lipofiliteye sahip olmasıyla ilişkilendirilmiştir (El-Gohary ve Shaaban, 2017).



Şekil 1.62. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

2-Sübstitüe benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol türevleri üzerinde, streptomisin ve flukonazol referans alınarak yapılan bir çalışmada; benzimidazol (**4a-c**) ve benzoksazol (**4g-h**) türevlerinin *E. coli* ve *S. aureus* üzerinde referanslardan daha iyi antibakteriyel etki gösterdiği görülmüştür. Ayrıca bu çalışmada, benzimidazol halkası üzerinde elektron çekici ya da salıcı grupların olmasının fungi türleri üzerindeki büyümenin inhibisyonunu etkilemediği bildirilmektedir. Benzimidazol türevleri daha iyi antibakteriyel etki, benzotiyazol türevleri ise daha iyi antifungal etki gösterdiği bildirilmiştir (Padalkar ve ark. 2016).



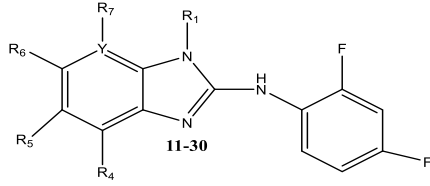
- 4a**, R=H, X=N
4b, R= -5-NO₂, X=N
4c, R= -5-NH₂, X=N
4d, R=H, X=O
4e, R= -5-NO₂, X=O
4f, R= -6-NO₂, X=O
4g, R= -5-NH₂, X=O
4h, R= -6-NH₂, X=O
4i, R= -H, X=S

Şekil 1.63. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

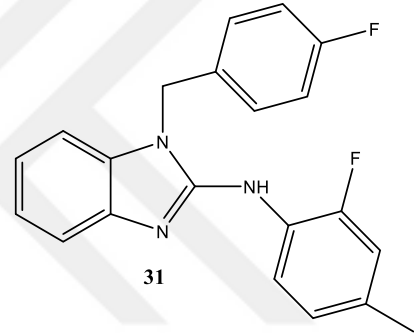
Göker ve arkadaşlarının 2012 yılında yaptığı; ampisillin, sulltamisilin, mikonazol ve flukanazol referans alınarak, anilinobenzimidazol türevleri üzerinde yapılan bir çalışmada, bileşiklerin antifungal ve antistaphylococcal etkisi araştırılmıştır, sentezlenen bileşiklerin antifungal etkisinin daha iyi olması beklenirken çoğu hem *Staphylococcus aureus* hemde MRSA üzerinde daha iyi etki göstermiştir, 4 ve 6. konumlarında brom atomu içeren **27** no.lu bileşik *C. krusei* üzerinde 3,12 µg/ml MIC değerinde etki göstermiştir, flukonazolün 25,12 µg/ml MIC değerinde etki gösterdiği göz önüne alınırsa bu bileşik potansiyel bir fungusit olabilir. Buna ek olarak sentezlenen moleküllerden hiçbiri *C. albicans* üzerinde iyi antifungal etki gösteremediği bildirilmiştir (Göker ve ark., 2012).

Sonuçlar göz önüne alındığında, benzimidazolün C-2 konumunda 2,4-difloroanilin sübtütüsüyonu olması antifungal etkiyi olumsuz etkilemektedir. **22** ve **29** numaralı bileşikler *S. aureus* üzerinde ampisilline eş değer etki göstermişlerdir (MIC= 0,39 µg/ml). **19,24**, ve **28** numaralı bileşikler ise *S.aureus* ve MRSA üzerinde yüksek antibakteriyel etki göstermişlerdir (MIC= 0.78 – 1.56 µg/ml). Benzimidazol üzerindeki halojen ve -CF₃ sübtütüsüyonu, antibakteriyel aktiviteyi yükseltir. Ayrıca bu çalışmada ampisillin ve sulltamisilin MRSA'ya karşı pratik anlamda bir antibakteriyel etkisi yoktur, sentezlenen anilinobenzimidazol türevler ise MRSA üzerinde iyi antibakteriyel etki göstermişlerdir. Bu durum vancomisinin MRSA'ya

karşı klinikte kullanılabilecek tek ilaç olduğunu da göstermektedir. Benzimidazol halkasının 1. konumuna p-florobenzil grubunun süstitüe edilmesiyle antibakteriyel etkinin tamamen kaybolduğu gözlenmiştir. Benzimidazol halkasında -NH yapısından kaynaklı tautomeri antistaphylococcal etki için önemli olabileceği bildirilmiştir (Göker ve ark., 2012).



	Y	R1	R4	R5	R6	R7
11	C	H	H	H	H	H
12	C	H	H	F	H	H
13	C	H	H	Cl	H	H
14	C	H	H	Br	H	H
15	N	H	H	Br	H	H
16	C	H	H	I	H	H
17	C	H	H	NO ₂	H	H
18	C	H	H	CN	H	H
19	C	H	H	CF ₃	H	H
20	C	H	H	COOCH ₃	H	H
21	C	H	H	imidazol-1-il	H	H
22	C	H	H	Cl	Cl	H
23	C	H	Cl	H	H	Cl
24	C	H	Cl	H	Cl	H
25	C	H	H	H	Cl	Cl
26	C	H	H	Br	Br	H
27	C	H	Br	H	Br	H
28	C	H	CH ₃	CH ₃	Br	H
29	C	H	H	CF ₃	H	Br
30	C	H	F	F	F	H

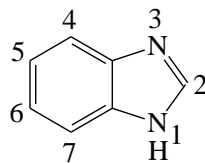


Şekil 1.64. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

1.9. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi kendine özgü kimyasal davranışları olan, çok çeşitli yöntemlerle elde edilebilen, heterosiklik bir yapıdır.

Bu yapının kimyasal özellikleri Prof. Dr. Canan KUŞ'un yüksek lisans (Düver ve Göker, 1992) ve doktora (Kuş ve Göker, 1998) tezlerinde açıklanmıştır ;



Şekil 1.65. Benzimidazol Halka Sistemi

Yukarıdaki formülde de görüldüğü üzere, benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir. Bunlardan biri, üzerinde hidrojen taşımaktadır ve “pirrol azotu” veya “imino azotu” olarak tanımlanmaktadır. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılmaktadır. Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanmakta ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam edilmektedir. Fakat hidrojen taşıyan azota 3 numara verilerek yapılan adlandırmalarda literatürlerde görülmektedir. Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizim olasılığını ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlayarak yapılır (Hoffmann, 1953 s:3-26; Düver ve Göker, 1992).

Benzimidazoller oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katı bileşiklerdir, benzimidazol halkasının erime noktası 170°C'dir. Tez çalışmamız kapsamında sentezlediğimiz bileşiklerin erime noktalarında buna örnektir (200-245°C). Benzimidazol yapısındaki bileşikler polar çözücülerde iyi çözünür. Serbest imino hidrojeni assosiye halde bulunur. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (Hoffmann, 1953 s: 3-26, Düver ve Göker, 1992).

Benzimidazoller, amfoterik yapıda moleküller oldukları için metallerle tuz oluşturabilirler, asidik karakterlerinin ir göstergesi olarak ise grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek N-Magnezyum halojenürleri vermeleri gösterilebilir. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu ile benzimidazolün hidrojenin mobilitesinden kaynaklanan pseudo-asidik karakterini kaybetmesine neden olur. Elektronegatif gruplar halkayı pozitif yükleyerek asidik karakterlerini artırır; nitrobenzimidazoller, Na₂CO₃ veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir (Düver ve Göker, 1992).

Benzimidazollerin bazik karakterine örnek olarak ise asitlerle tuz oluşturmaları gösterilebilir. Rogers ve Clayton, 1972 yılında yaptıkları çalışmada

benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış türevleri 305 nm de floresans vermektedir. Bazik karakterleri piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol (PKa 5.5), imidazol'den (PKa 7.0) daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun proton yakalama kabiliyeti azalmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdır ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Metilbenzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu, benzimidazol karboksilik asitleri verir. Ancak permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon, benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik aside dönmesine neden olur (Düver ve Göker, 1992).

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Benzimidazol'ün tautomerizmi, nötral şartlarda da oluşmaktadır. 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5,-trimetil benzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol, ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşmaktadır (Green ve Day, 1942; Düver ve Göker, 1992).

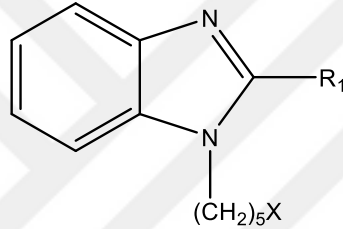
1.10. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

1.10.1. *o*-Ariken Diaminlerin Karbonil İçeren Bileşikler, İmidatlar ve Çeşitli Bileşikler ile Reaksiyonundan

Genellikle Phillips reaksiyonları diamin ile karboksilik asitin hidroklorik asit içerisinde ısıtılması ile gerçekleştirilebilmektedir, fakat bu işlem aromatik karboksilik asitlerin varlığında oldukça zordur. Polifosforik asit bu reaksiyon için çok daha uygundur, Philips reaksiyonundaki en büyük problem diaminin asit katalizörün protonu için yarışmaya girmesidir, bu karbonil grubuna nükleofilik katılmayı engeller. Bu problem karbonil grubunun daha basit imino grupları ile yerdeğiştirmesi ile hafifletilebilir. Ayrıca; benzimidazollerin sentezini sağlayan

aldehit yolağı, 2.konumda heterosiklik grup içeren bileşikler içinde uygun olduğu bildirilmektedir (Preston, 1974).

N,N-dimetilortofenilendiamin, kloral hidrat ve hidroksilamin ile, 1-metilbenzimidazol-2-aldoksim oluşumu reaksiyonlarının sentetik potansiyeli, Garner ve Suschitzky (1967) tarafından değerlendirilmiştir, *N*-2-aminoarilpiperidin turevlerinden yola çıkararak bir seri oksim %60 verimle elde edildiği bildirilmiştir (**5a**, **5b**, **5c**). Buna ek olarak kloro turevleri (**5a**) sentetik ara urn olarak değerlidir, sıcak polifosforik asit ile trisiklik turevlerine dönüşebileceği bildirilmektedir (**7**) (Preston, 1974).

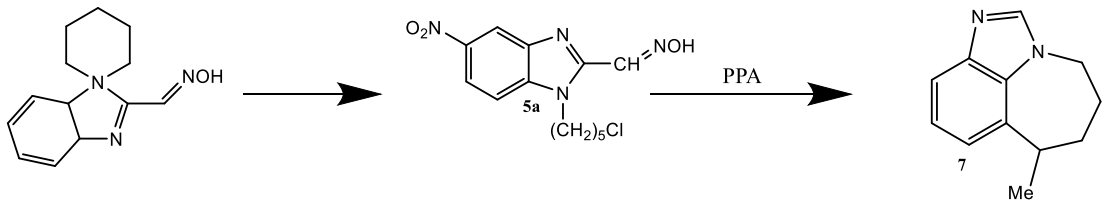


5a, R1=CH=NOH, R2=H, Cl ya da NO₂; X=Cl

5b, R1=CH=NNHCONNH₂, R2=H, X=Cl

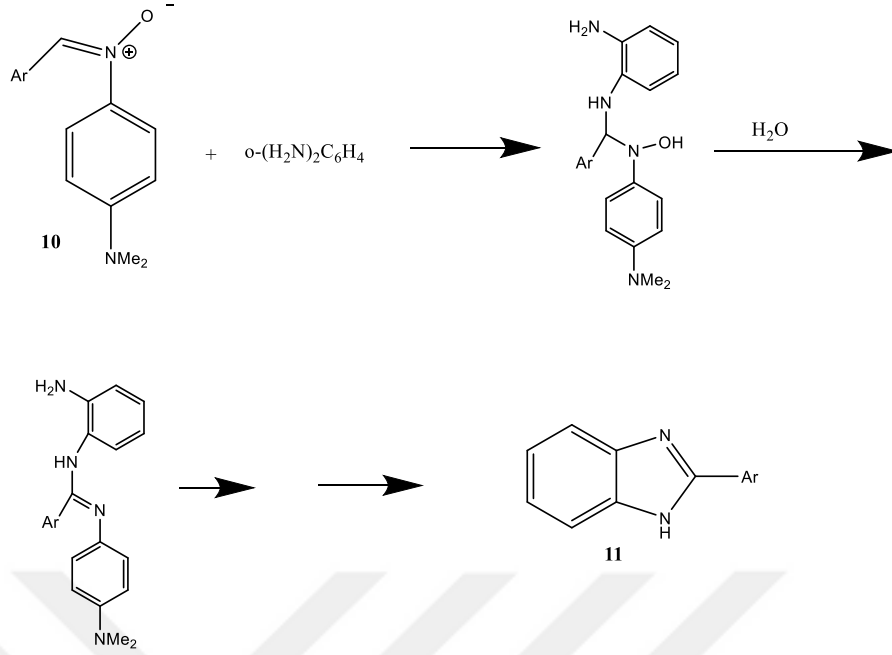
5c, R1=CH=NNHPh, R2=H, X=Cl

şekil 1.66. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri



şekil 1.67. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

Metoksi ve siyano anilin turevlerinden, 1/1,2-disübstitüe benzimidazol elde edilmesi muhtemelen bir katılma-eliminasyon mekanizmasıyla gerçekleşmektedir. 2-Arilbenzimidazol turevlerinin sentezi için ortofenilendiaminin, *N*-(*p*-dimetilaminofenil) nitro turevleri ile reaksiyoları da önerilir, hem anilin, hemde nitro gruplarını içeren bu reaksiyonların verimleri yüksek olarak bildirilmiştir (Preston, 1974).



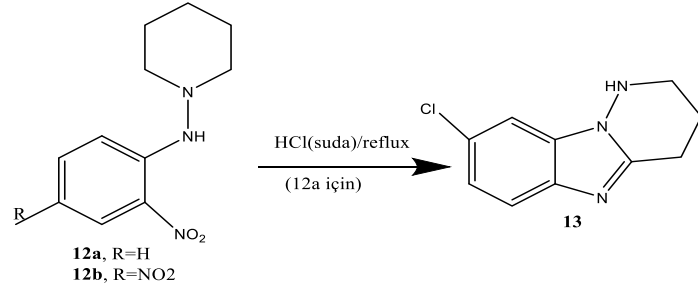
Şekil 1.68. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

1.10.2. Ortonitroamin ve Dinitroarenlerden Hareketle

orto-Nitroamin ve dinitroarenlerden hareketle benzimidazol sentezi için oldukça başarılı ve tek basamakta gerçekleşen birçok yöntem mevcuttur. Ticari açıdan önemli bir yöntem; gaz fazındaki nitroarenalkol karışımlarının termoliziyle benzimidazollerin oluşumu reaksiyonudur (Preston, 1974).

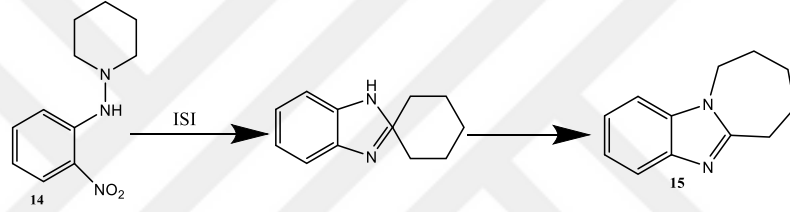
Benzimidazol halkası; *N*-alkil ve *N,N*-dialkil-*o*-nitroamilaminlerin demir oksalat ya da trialkilfosfit ile redüksiyonuyla da elde edilebilir. Fakat, verim daha yüksek olduğu için genellikle aminlerin 240°C'ye kadar ısıtılmasıyla gerçekleşen sentez yöntemi tercih edilir (Preston, 1974).

N-(*o*-nitroanilino)-süstitüe alifatik aminler, sulu hidroklorik asit ile geri çeviren soğutucu altında kaynama noktasına kadar ısıtılarak asit katalizli siklizasyon ile *N*-aminobenzimidazollere dönüşebilirler, reaksiyon verimi iyidir, fakat benzotriazole ve benzotriazol *N*-oksit formları benzimidazol ile yarışmalı reaksiyona girebilir bunu önlemek için PPA kullanılmalıdır. Bu reaksiyonun mekanizması; 1,5 sigmatropik yeniden düzenlenme ana basamağı üzerinden yürür (Preston, 1974).



Şekil 1.69. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

N-sikloheksil-*o*-nitroanilin (**14**) yapısının trisiklik türeve (**15**) dönüşümü için en önemli mekanizma; 1,5 sigmatropik yeniden düzenlenme basamağıdır (Preston, 1974).



Şekil 1.70. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

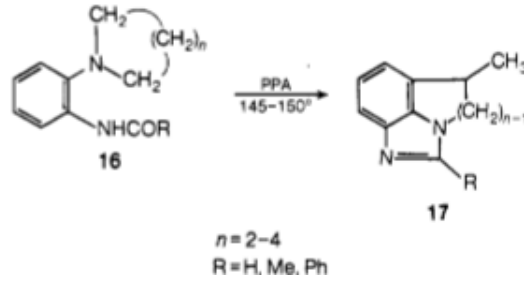
1.10.3. *o*-*N*-Açilamino/arilamino ve Nitrobenzenden Hareketle

Çizelge 1.1’de genel siklizasyon yöntemleri verilmiştir.

Çizelge 1.1. Genel Siklizasyon Yöntemleri

Başlangıç maddesi	Redüktant ya da katalizör	Reaksiyon şartları	Benzimidazol türevi ürün
<i>o</i> -Nitroanilin/HCONH ₂ /HCO ₂ /HCO ₂ NH ₄	NaHSO ₃	150°/1 sa Ksilen reflux	Süstitüe değil
<i>o</i> -Nitroanilin/benzaldehit			Süstitüe değil
2,4-Dinitro-6-metoksi- <i>N</i> -metilanilin	BaSO ₄ /Pd/H ₂ ya da Sn/HCl		1-Me-5-NH ₂ -7-MeO
<i>o</i> -Nitroanilin/HCO ₂ H	Zn	100°/3 sa	Süstitüe değil
2-Nitro- <i>S</i> -izopropiloksikarbonilamino- <i>N</i> -(4-tiyazolilmetil)anilin	Na ₂ SO ₃	Suda/H ₂ SO ₄ reflux	2-(4-Tiyazolil) izopropiloksikarbonilamino
<i>o</i> -Nitroanilin/CH ₃ OH	Al ₂ O ₃	320°	1-Me
<i>o</i> -Nitroanilin/ROH	V/Cu/Al ₂ O ₃	320°	2-Alkil
<i>o</i> -Dinitrobenzen/ROH	Cu/Al ₂ O ₃	320°	2-Alkil
<i>o</i> -Dinitrobenzen/CF ₃ CO ₂ H	Sn/HCl	60-70°	2-CF ₃
2,3-Dinitroanisol/PhCH ₂ NH ₂		Ksilen reflux	2-Ph-4-MeO

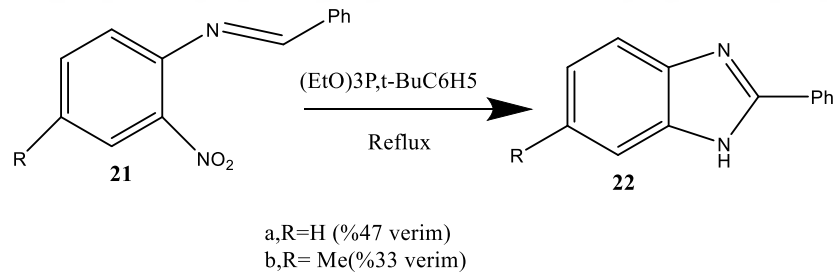
Fakat bu reaksiyon tipi morfolin ve piperazin gibi yapıların eklenerek trisiklik türevlerin elde edilmesine uygun değildir. Mekanizmanın merkez alken üzerinden Fridel-Crafts siklizasyonu şeklinde olduğu düşünülmektedir (Preston, 1974).



Şekil 1.71. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

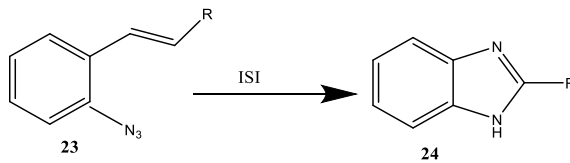
1.10.4. 2-Nitro-*N*-Benziliden ve 2-Azidoanilinden Hareketle

N-Benziliden-2-nitroanilin türevlerinden yola çıkılarak, 2-fenilbenzimidazoller elde edilebilir (Preston, 1974).



Şekil 1.72. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

2-Aril- ve 2-heteroarilbenzimidazoller, o-azidoanilin'den türetilen anillerin termoliziyle elde edilebilir. Reaksiyon koşulları zor değildir yüksek verimle sonuç ürüne varılabileceği bildirilmektedir (Preston, 1974).

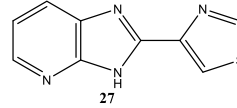
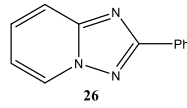
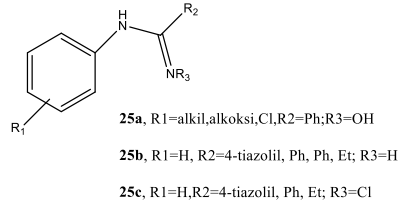


Şekil 1.73. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

1.10.5. Amidin ve Benzeri Bileşiklerden Hareketle

Preston 1974 yılında yayınladığı çalışmasında; benzimidazollerin *N*-arilamidin türevleri üzerinden eldesinin ilk olarak Partridge ve Turner tarafından 1958'de bulunduğunu bildirmektedir. *N*-Ariamidinlerin hidroksi türevleri (**25a**) ile benzensülfonil klorürü piridin ya da trietilamin içinde anhidr ortamda reaksiyona sokmuşlardır, verim genellikle % 60'dan büyüktür ve metod bir çok çeşit türevin sentezine uygundur (Preston, 1974).

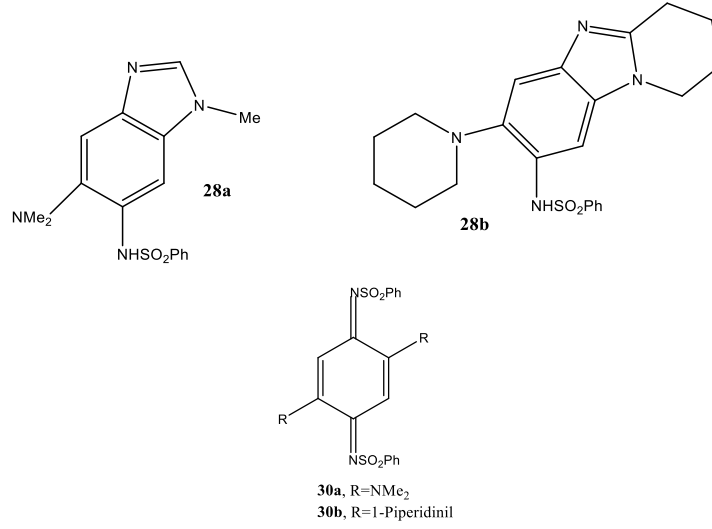
Preston 1974 yılında yayınladığı çalışmasında; Grenda ve arkadaşlarının 1965'de benzimidazol türevlerinin sentezi için **25b** türevi bileşiklerin başlangıç alınarak bazik ortamda sodyum hipoklorit ile oksidasyon reaksiyonuyla sentezlenebildiğini bulduklarını bildirmektedir. Bu direkt yöntemi kullanarak çok yüksek verimlerle ürün elde edilebilir (%70-98), bu tip reaksiyonlar triazol (**26**) ve imidazopiridin (**27**) türevleri için uygulanabilir. Grenda ve arkadaşlarının 2-aril ve 2-arilalkil benzimidazol türevleri için geliştirdiği yöntem için Merck patent aldığı bildirilmektedir (Preston, 1974).



Şekil 1.74. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

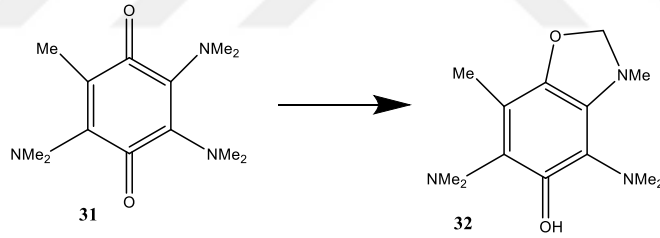
1.10.6. Kinon Türevlerinden Hareketle

Benzimidazol türevleri, disülfonamit (**28 a,b**) ve kinondibenzen sülfonamitler (**30a,b**) kullanılarak elde edilebilirler.



Şekil 1.75. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

Reaksiyon güneş ışığı altında yürümektedir. Mekanizması detaylı açıklanamamıştır fakat benzer kinon türevlerinin (31) benzoksazolinlere (32) dönüştürülmesi şeklinde olduğu bildirilmektedir (Preston, 1974).



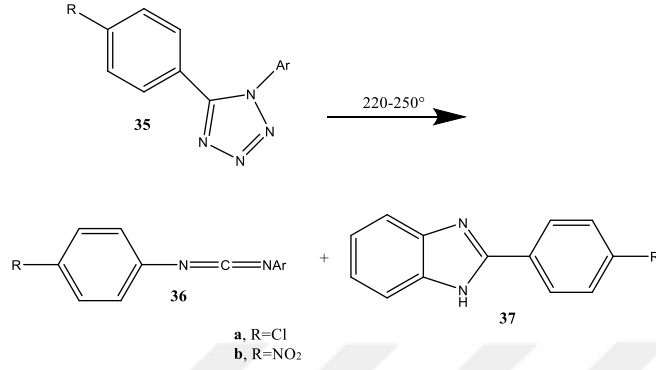
Şekil 1.76. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

1.10.7. Heterosiklik Bileşiklerden

1.10.7.1. Beş Üyeli Halkalardan

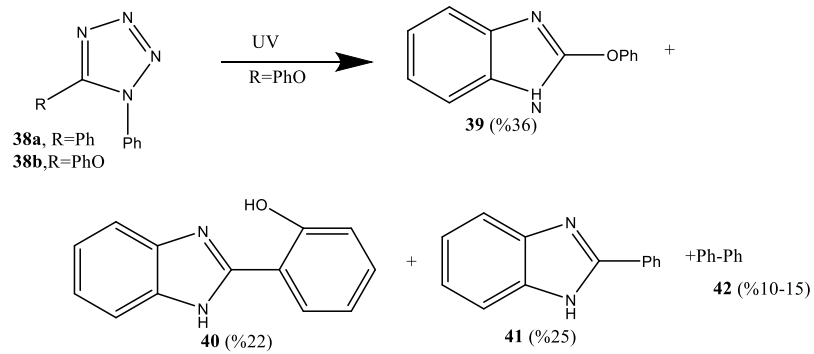
Benzimidazol ve 1-alkil türevleri, indazol halkasının fotoliziyle yüksek verimle elde edilebilir. Bu reaksiyonların seyri önemli derecede halkadaki sübtitüentün konumuna bağlıdır. Yapıda sübtitüent yoksa az miktarda 2-aminobenzonitril ile düşük verimle olsa benzimidazol oluşur. 2. konumundaki azotta alkil bulunan indazoller 1-alkilbenzimidazollere iyi bir verimle dönüşür, 1. konumdaki azotta alkil bulunan indazoller ise 2-alkilaminobenzonitrilleri verir (Preston, 1974).

2-Süstitüe benzimidazol türevleri, aynı zamanda 1,5-diariltetrazollerin pirolizinde karbodiimidlere eşlik eden ara ürünler (%8-19) olarak da meydana gelmektedir (Preston, 1974).



Şekil 1.77. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

Preston 1974'de yayınladığı derleme çalışmasında; tetrazollerin fotoliziyle benzimidazollerin oluşumunun ilk önce Moriarty ve Kliegman tarafından 1967 yılında bulunduğunu bildirmektedir, 1,5-difeniltetrazol (**38a**) fotoliziyle 2-fenilbenzimidazolü % 1 verimle elde ettikleri bildirilmektedir. Benzer davranış, yani 2-fenoksibenzimidazol oluşumu, asetonitril içinde 5-fenoksi-1-feniltetrazolün (**38b**) fotolizi içinde rapor edilmiştir, benzen içinde tetrazol **38b**'nin fotoliziyle dört farklı bileşik (**39-42**) elde edilmiştir (Preston, 1974).

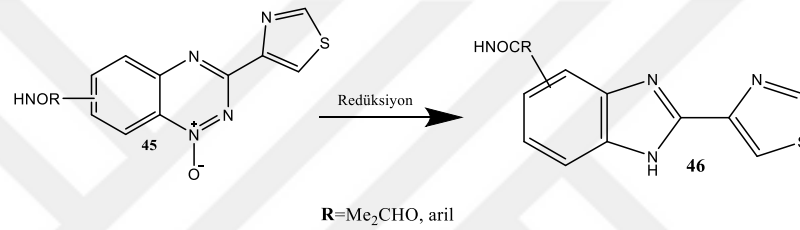


Şekil 1.78. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

1.10.7.2. Altı Üyeli Halkalardan

Benzimidazol ve 1-metil türevleri (%50 verim ile) *o*-fenilendiamin ya da *N*-metil -*o*-fenilendiaminin, *s*-triazin ile erime noktasının üstündeki sıcaklıkta gerçekleşen reaksiyondan elde edilebileceği bildirilmektedir (Preston, 1974).

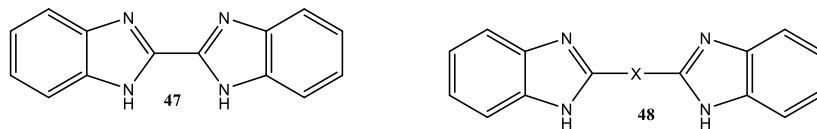
2- (4-Tiyazolil) benzimidazoller (**46**), etanol içerisinde çinko / asetik asit veya platin oksit de dahil olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılarak benzotriazin 1-oksitlerin (**45**) indirgemesi ile oluşturulmuştur (Preston, 1974).



Şekil 1.79. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

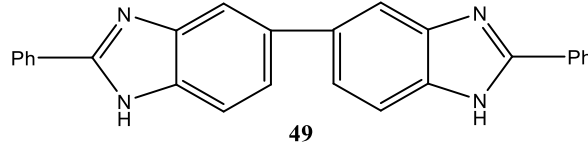
1.10.8. Bis-benzimidazollerin Sentezi

o-Fenilendiaminin okzalik asitdiamit ile tepkimesinden bis-benzimidazoller elde edilebilirler ya da ortofenilendiamin 2-triklorometilbenzimidazol ile reaksiyona sokulabilir. İn situ olarak elde edilerek, dimer %90 verimle izole edilebilir (**47**). Bis-benzimidazol alkan türevleri (**48**), *o*-arilendiaminler ile diasit, diesterler, diimidoatlar, diamitler, ve benzimidazolil asetik asit ester türevlerinin reaksiyonundan elde edilebilir (Preston, 1974).



Şekil 1.80. Bis-Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

5,5'-Bisbenzimidazoller, tetraminobifenillerin monoesterlerle termal reaksiyonları ile sentezlenebilmiştir (**49**) (Preston, 1974).



Şekil 1.81. Bis-Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

1.11. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.1. Nükleofiller ile Reaksiyonları

1.11.1.1. Aril Halkasına Yapılan Sübstitüsyonlar

Bu tarz sübstitüsyonlara imidazol halkasının etkisi tam olarak bilinmemektedir. Bu sübstitüsyona ait bulgular; 2-triflorometil-5,7-dinitro türevlerinde, 4-kloro sübstitüenti sekonder aminler ile yer değiştirebilir, fakat çeşitli aminlerle 190 °C'de 5-bromo-1-etil, 5-bromo-1-etil-6-nitro ya da 6-bromo-1-etil-5-nitro türevlerinde bu yer değiştirmenin yapılamadığı gözlenmiştir. 2,4-Dinitroflorobenzen ile karşılaştırıldığında, benzimidazol halkasının yüksek aromatik nükleofilik sübstitüsyonu aktive edici olduğu bildirilmektedir (Preston, 1974).

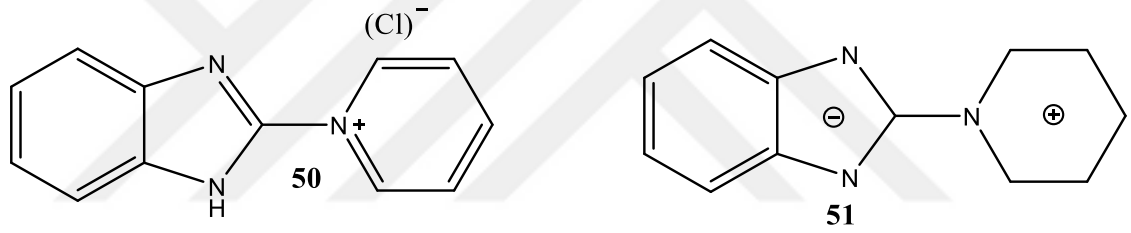
1. ve 2. Konumlardaki metil sübstitüsyonlarına bağlı yavaşlama, beklendiği gibi indüktif etkiden kaynaklanmaktadır, buna karşılık benzimidazol sersindeki toplam sübstitüsyon hızı artışı Meisenheimer kompleksindeki intramoleküler etkileşimler yerine imidazol yapısı tarafından halkanın elektronik aktivasyonu ile ilişkilendirilir. Bu yüzden beklendiği gibi 4-floro-1,2-dimetil-5,6-dinitrobenzimidazol, 5,7-dinitro analogundan çok daha az reaktif olarak (Preston, 1974).

1. ve 2. Konumlarda metil taşıyan benzimidazol türevlerinin nükleofilik yer değiştirme reaksiyonu sterik etkilere duyarlıdır. Örneğin; 2-kloro-1-metilbenzimidazol hızlıca sodyum metoksit ya da etoksit ile etkileşir, 2-kloro-1-izopropilbenzimidazol, sodyum metoksit ya da etoksit ile yavaş etkileşir ve 2-kloro-1-metilbenzimidazol, sodyum ter-bütoksit ile alkoksit veya alkoksi türevi oluşturmaz. Fakat; 2-kloro-1-izopropenil türevinin alkoksit iyonu ile nükleofilik olarak yer değiştirmesi ve ardından izopropenil grubunun oksidatif bölünmesi ile 2-alkoksibenzimidazol bileşiklerine ulaşılabilceği bildirilmektedir (Preston, 1974).

1.11.1.2. İmidazol Halkasına Nükleofilik Sübstitüsyon

Chichibabin reaksiyonu, bazı 2-aminobenzimidazol türevlerinin sentezi için rutin olarak kullanılmaktadır. Reaksiyonun geniş bir uygulama alanı vardır. Sübstitüentin etkisini öğrenmek içinse kinetik çalışmalara ihtiyaç vardır. 2-Hidrazino grubunun sülfonilchlorür ile yer değiştirmesinin dışında, daha az yaygın sübstitüsyon; 2-nitro grubunun etoksit iyonu ile yer değiştirmesidir. Diğer nükleofilik reaksiyonlar 2-kloro sübstitüentleri ile sınırlı olduğu bildirilmektedir (Preston, 1974).

Birçok reaksiyon göstermiştir ki, 2-klorobenzimidazol piridin ile piridinyum tuzuna dönüşmesi (**50**), diaza analoglarının öncüsü olan piridinyum siklopentadienin (**51**) oluşmasını sağladığı bildirilmektedir (Preston, 1974).



Şekil 1.82. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

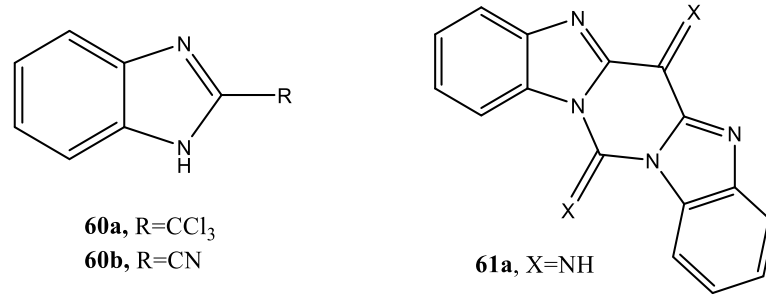
Nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonları ile ilgili önemli bir genel prensip Harrison ve Ralph tarafından 1965 yılında tespit edilmiştir. Sübstitüe olmayan 2-halobenzimidazollerde, nükleofilin 1. konumundan proton ayrılması ile 2. konumundaki sübstitüsyonun yavaşlaması ve 2. konumda olan nükleofilik sübstitüsyon ile yarışma vardır. Bu nedenle, klor iyonunun güçlü nükleofillerle (R = Me, Et yada t-Bu), 2-klorobenzimidazol ile nükleofilik sübstitüsyon vermediği bildirilmiştir (Preston, 1974; Harrison, 1965).

1.11.1.3. Yan Zincirde Katılma ve Nükleofilik Sübstitüsyon Reaksiyonları

Birçok nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu yan zincir sübstitüentlerininide kapsar. Örneklerin çoğunda 2-klorometilbenzimidazol türevlerinde klor iyonu, amin ve alkollerle yer değiştirmektedir (Preston, 1974).

Holan ve Samuel (1967, 1971) 2-triklorometilbenzimidazollerin nükleofiller ile etkileşimi üzerine yaptıkları çalışmalarda; benzimidazollerin pürin antimetaboliti gibi davranarak yarışmalı inhibisyon ile nükleik asit sentezini inhibe edebileceğini farketmişler ve 2-triklorometil türevlerini model olarak nükleofilik enzim yöresi ile geri dönüşümsüz etkileşecek substurat tasarımını araştırmışlardır (Preston, 1974; Holan ve Samuel, 1971; Holan ve Samuel, 1967).

2-Triklorometilbenzimidazol (**60a**) sulu amonyak ile 2-siyanobenzimidazol (**60b** %50) ve pirazindiamin türevleri (**61a** %30) elde edilebilir. Ayrıca susuz amonyak ile siyano türevi tek ürün olarak %86 verimle elde edilebilir (Preston, 1974).



Şekil 1.83. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

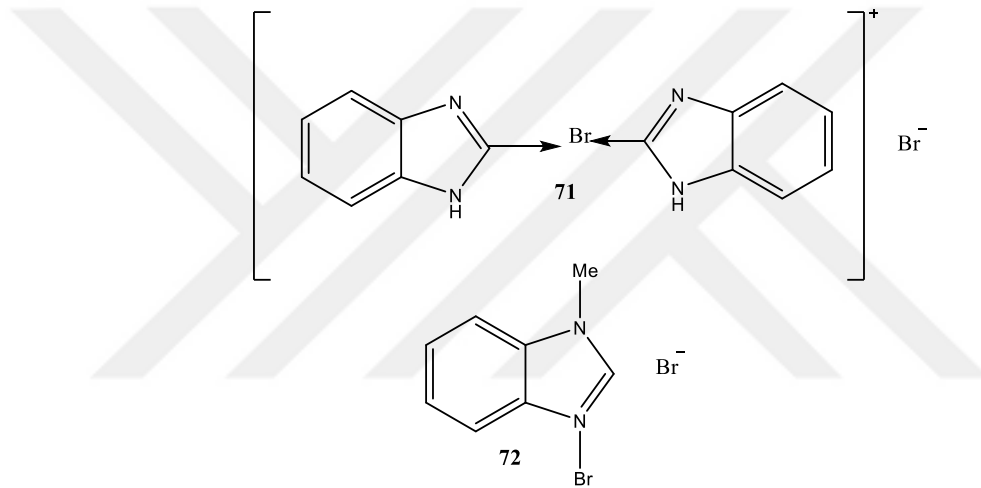
1.11.2. Elektrofiller ile Reaksiyonları

1.11.2.1. Aril ve İmidazol Halkasında Sübstitüsyon

Elektrofiller, benzimidazolün genellikle 5. konumdan atak yapar. Eğer bir C-5 sübstitüenti (metil ve metoksi grupları gibi) reaksiyonun seyrini etkilemezse, 2. sübstitüent genellikle 6. konuma bağlanır. Eğer 5. konumdaki sübstitüent güçlü elektron salıcı bir grupsa ikinci sübstitüent 4. konumdan bağlanır. Öte yandan eğer 5.

konumda elektron çekici bir sübstitüent bulunuyorsa 2. sübstitüentin hem 6 hemde 4. konuma yönlendirebileceği bildirilmektedir (Preston, 1974; Wright, 1951).

Benzimidazolün halojenasyonu ile ilgili iki temel bakış açısı vardır. İlk olarak; iyot ile benzimidazolün alkali çözeltisinin verdiği reaksiyon. Aslında daha çok 1-iyodo türevleri elde edilmektedir, 2-iyodo türevleri gözlenmez. İkinci olarak ise benzimidazolün bromlanmasıdır. 1-Metil türevlerinin oda sıcaklığında kloroform içerisinde bir dikoordinat ve n-donor kompleksi sağladığı bildirilmektedir (71-72) (Preston, 1974).



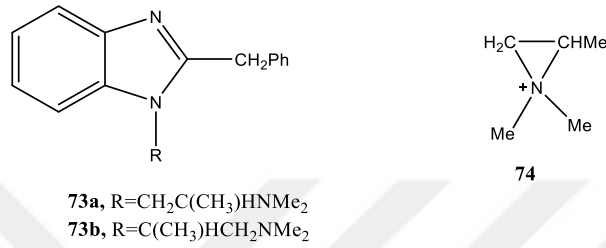
Şekil 1.84. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.2.2. Alkilasyon ve İlgili Reaksiyonlar

Dietilsülfat ile alkilasyonda 1,6 izomer yüksek oranda oluşur, dimetil sülfatla ise eğer ortama baz eklememişse 1,5 ve 1,6 izomeri eşit şekilde meydana gelmektedir. Alkil halidlerle yapılan alkilasyonda ise (MeI, PhCH₂Cl), bazik ortamda 1,5 izomer baskın olduğu bildirilmektedir (Preston, 1974; Wright, 1951).

Alfa gama karbonil grubu içeren birçok alkil benzimidazol uygun Mannich bazları kullanılarak amin sübstitüsü ile sentezlenebileceği bildirilmiştir (Preston, 1974).

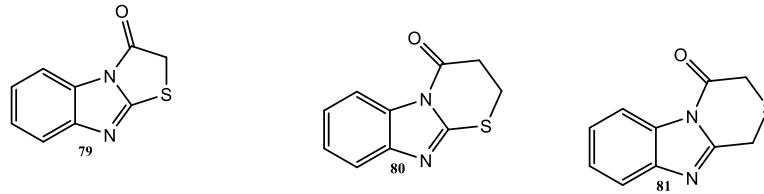
Preston'un 1974 yılında yayınladığı derleme çalışmasında; analjezik olarak aktif olan dallı zincirli 1-(2-aminoetil)-2-benzilbenzimidazol türevlerinin sentezi için önemli olduğu bildirilmektedir. 1-(2-Aminopropil) türevi 73a, 2-benzilbenzimidazol sodyum tuzunun 2-kloro-1-dimetilaminopropan ile tepkimesindeki ürün olan 73b izomerine baskındır. Ürün oluşumunda ara ürün, iminyum iyonu (**74**) ile halka açılımını sterik kontrollü olarak sağladığı bildirilmektedir (Preston, 1974).



Şekil 1.85. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

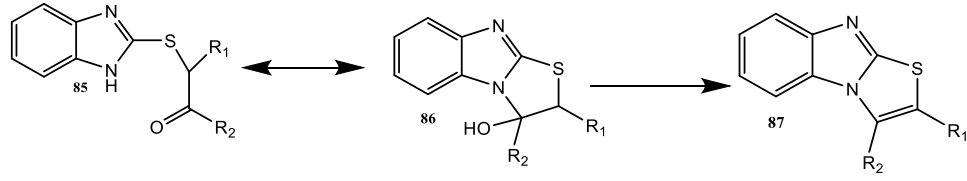
1.11.2.3. İnamoleküler Alkilasyon ve Açılasyon

2-Süstitüe tiyoasit türevlerinin baz katalizli siklizasyonu ile tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-on ve tetrahidrotiazinobenzimidazolün türevleri elde edildiği bildirilmiştir (Preston, 1974).



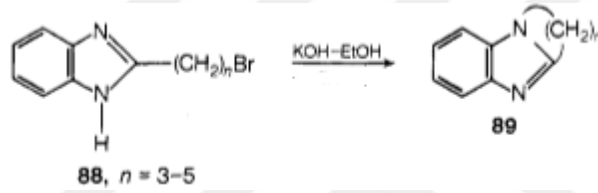
Şekil 1.86. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

Keton serisinin (**85**) intramoleküler açılasyonu ile tautomerik karbinolaminler sentezlenebilir (**86**), bunların dehidrasyonu ile ise tiyazolo[3,2-a]benzimidazol (**87**) serisi sentezlenebileceği bildirilmektedir (Preston, 1974).



Şekil 1.87. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

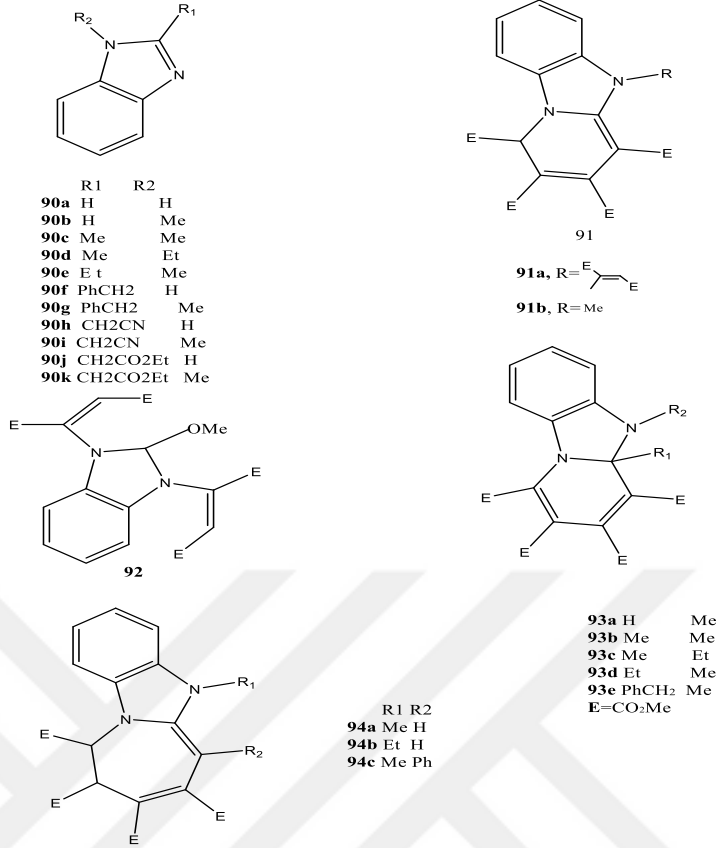
Benzimidazollerin, oda sıcaklığında baz katalizli reaksiyonu ile 2-(ω-haloalkil)benzimidazoller elde edilebilir (**88**), oda sıcaklığında KOH-EtOH içerisinde sentezlenen **89** no.lu molekül trisiklik türevlerin eldesi için bir öncüdür, bu yol *N*-(*o*-aminoaril)heterosikliklerin kullanıldığı metoda alternatif olduğu bildirilmektedir (Preston, 1974).



Şekil 1.88. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.2.4. Alkinlerin Elektrofilik Atakları

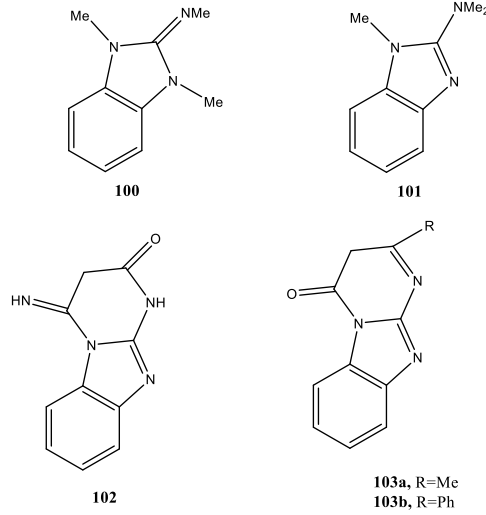
Benzimidazol ya da benzimidazolon, sulu dioksan içerisinde sırasıyla 160°C ve 200°C'de asetilene nükleofilik katılarak 1-vinilbenzimidazol ve 1,3-divinilbenzimidazolon türevleri elde edilebilir. Aktive edilmiş alkinler için durum daha karışıktır, dimetil asetilene dikarboksilat ile benzimidazol türevlerinin (**90**, **92**) reaksiyonu ilginç bir şekilde trisiklik türevlerin oluşmasını sağladığı bildirilmiştir (**91**, **93**, **94**) (Preston, 1974).



Şekil 1.89. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.2.5. Yan Zincir Sübstitüentlerine Elektrofilik Atak

Amino türevleri genellikle bu tür sübstitüsyonlara örnek olarak verilebilir. 2-Aminobenzimidazolün *N*-trimetilasyonu **100** ve **101** numaralı bileşiklerle sonuçlandığı bildirilmektedir, imino türevi olarak sadece **100** oluştuğu, bu alkillenme davranışı 5-aminotetrazollerin yapısına uygun olduğu, 2-amino türevlerinin siyanoasetat, etil asetoasetat, ve etil benzoilasetat ile nükleofilik katılma reaksiyonlarının sentetik değeri önemlidir, bu katılma ürünlerinin siklizasyonu ile pirimidobenzimidazol türevleri olan **102,103a** ve **103b** elde edildiği bildirilmiştir (Preston, 1974).

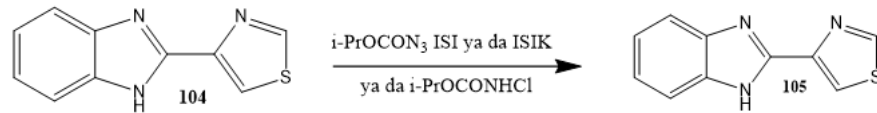


Şekil 1.90. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.2.6. Arin, Nitren, Karben ve Serbest Radikaller ile Reaksiyonlar

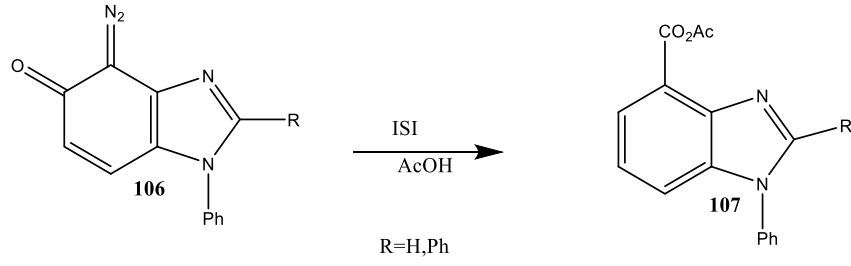
Benzimidazol polimerik maddeler eşliğinde benzen ile klasik bir nükleofil şekilde etkileşir ve 1-fenilbenzimidazol oluşturmaktadır (%29). Karbamat esterlerinin sentezi için, azidlerden ve haloiminlerden elde edilen nitren ara ürünlerinin kullanıldığı bildirilmektedir (Preston, 1974).

Şekil 1.91’de gösterilen 104’ün ve 105’e dönüşümünün alışılmadık bir durum olduğu, nitrenler normalde aromatik bileşiklerle etkileşerek ara ürün olan azanorkaradienin sikloadisyon reaksiyonunu takip eden bir halka genişlemesi ile azepine dönüştüğü bildirilmektedir (Preston, 1974).



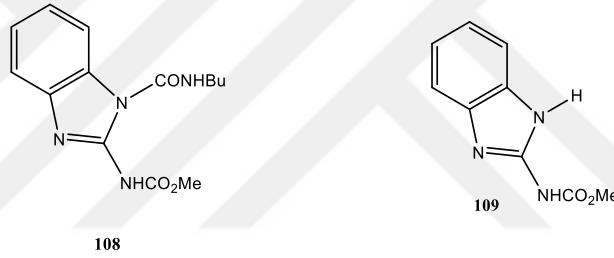
Şekil 1.91. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

2-Süstitüe-4-amino-5-hidroksi-1-fenilbenzimidazol’ün diazotizasyonu ile diazoketonlar elde edildiği (106), bu molekül asetik asit içerisinde fotokimyasal Wollf düzenlenmesi ile imidazosiklopenteni verdiği bildirilmiştir (107) (Preston, 1974).



Şekil 1.92. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

Serbest radikaller ile reaksiyonlar arasında; 5,6-dimetilbenzimidazolün *N*-bromsüksinimit ile bromlanması, karbamat esterinin termal ya da fotokimyasal metodlarla deamidifikasyonu (**108**'in **109**'a dönüşümü), bis-benzimidazollerin piroliz ile *o*-nitrofenilalanin ve 1-metilbenzimidazol-3-oksit'e dönüşümü sayılabilir (Preston, 1974).

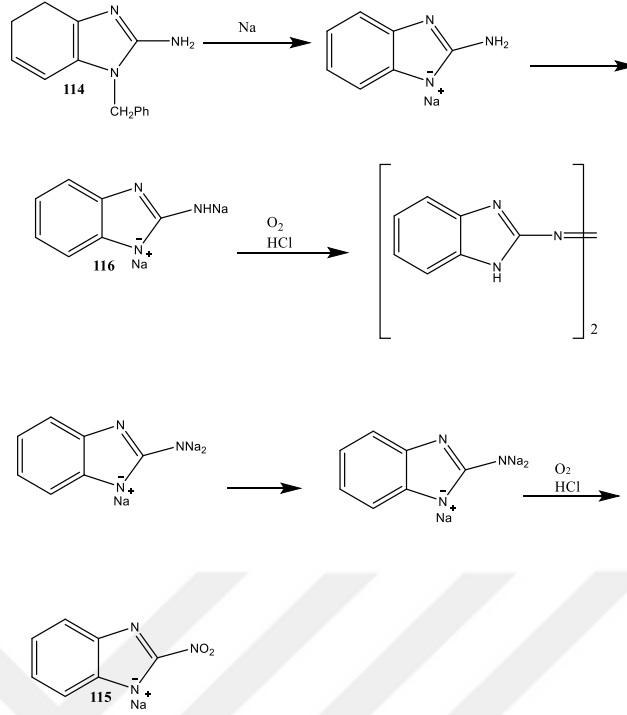


Şekil 1.93. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.3. Oksidasyon

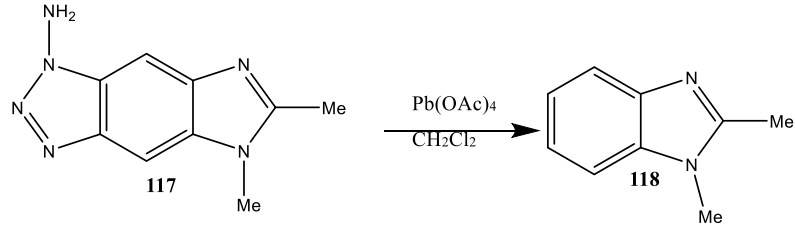
Benzimidazol ve 2-alkilbenzimidazolün kromik asit ile oksidasyonu ile imidazol 4,5-dikarboksilik asit türevleri elde edilebilir. Fakat bu yöntem 1-süstitüe benzimidazollere uygulanamayacağı bildirilmektedir (Preston, 1974).

1-Alkil analoglarının (**114**) sodyum türevleri hava ile teması kesilerek azo türevi karşılıklarına dönüştürülebileceği ve 2-aminobenzimidazolden nitrolu türevlerin (**115**) elde edilmesi için, 1*H*-benzimidazolün 3 mol fazla alınması gerektiği bildirilmiştir (Preston, 1974).

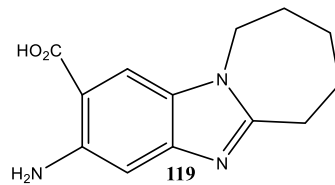


Şekil 1.94. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

Kurşun tetra asetat kullanılarak, *N*-aminotriazolbenzimidazol (**117**) türevlerinin oksidasyonu ile 5,6-dehidrobenzimidazol türevlerinin (**118**) oluştuğu bildirilmiştir (Preston, 1974).



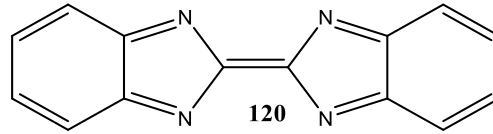
Şekil 1.95. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları



Şekil 1.96. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

Furan, tetrasiklon ve fenilazid kullanılarak, bu tür reaktif ara ürünler (**118**) kloroform içerisindeki izopentil nitrit ile etkileştirilerek karboksilik asit türevlerine erişilebilir (**119**) (Preston, 1974).

Benzimidazolün uzun süre benzen içerisinde kurşun dioksit ile bekletilmesi bis-izobenzimidazolilidin yapısının oluşmasını sağladığı (120), ancak reaksiyonun yavaş ve verimsiz, 2,2'-bisbenzimidazolil yapısının oksidasyonu bu ürüne ulaşmanın çok daha kolay olduğu bildirilmiştir (Preston, 1974).

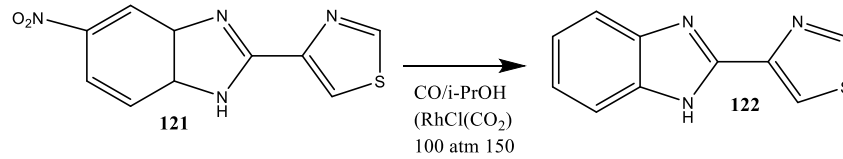


Şekil 1.97. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.4. Redüksiyon

4,5,6,7-Tetrahidrobenzimidazollerin sentezi için standart metod asetik asit içerisinde platinyum katalizli hidrojenasyon olduğu, ayrıca rodyum, palladyum ve platinyum oksit de bu reaksiyonda katalizör olarak kullanıldığı, imidazol halkasının redüksiyonu için lityum alimünyum hidrit kullanılabildiği bildirilmiştir (Preston, 1974).

5-Nitro-2-(4-tiyazolil)benzimidazol (121), izopropil alkol içinde rodyum klorokarbonil varlığında karbonmonoksit varlığında etkileşerek karbamat esterine dönüşebilir reaksiyon tek basamakta gerçekleşir (122) (Preston, 1974).



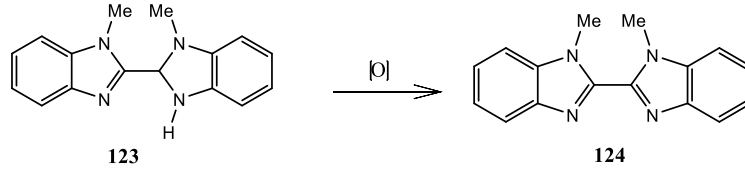
Şekil 1.98. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.5. Metilasyon

Preston'un 1974 yılındaki derleme çalışmasında; benzimidazollerin metalizasyonu ilk olarak Alley ve Shirley (1958) tarafından bulunmuştur. 1-Metil benzimidazol ve n-bütillityum ile 60°C'de 1-metilbenzimidazol-2-karboksilik asit %45 verimle elde

edildi eğer reaksiyon oda sıcaklığında gerçekleşirse 3:1 oranında **123** ve **124** ün bir karışımı olduğu bildirilmektedir (Preston, 1974).

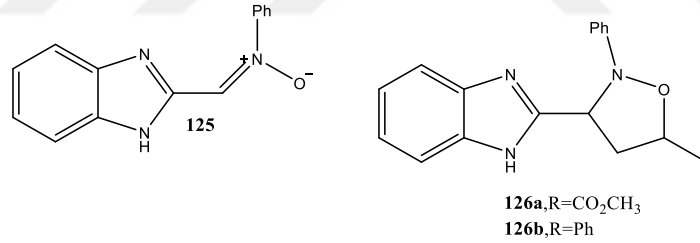
1-Alkilbenzimidazollerin metalizasyonu fenilsodyum tuzları ile düşük sıcaklıklarda gerçekleşebildiği bildirilmektedir (Preston, 1974).



Şekil 1. 99. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

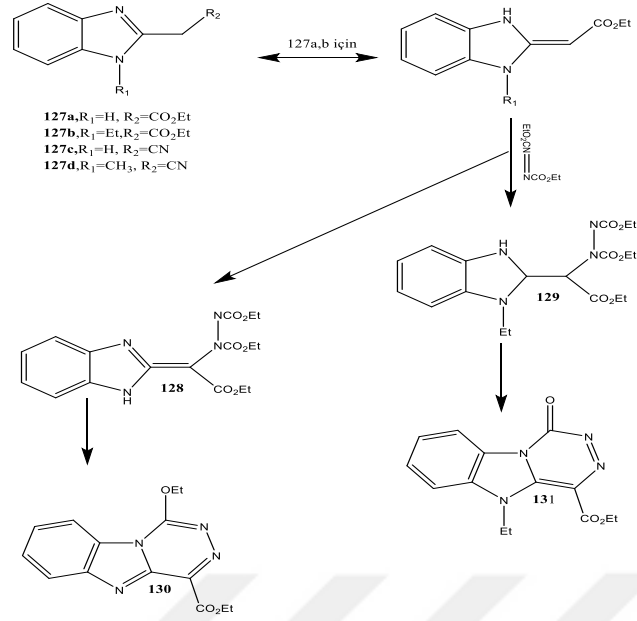
1.11.6. Elektrosiklik Reaksiyonlar

2-(Benzimidazolil)-*N*-fenilnitron (**125**) metil akrilat (%40 verim) ya da sitren (%50 verim) ile etkileşerek, izoksazolidinleri oluşturur (**126a,b**) (Preston, 1974).



Şekil 1. 100. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

Esterlerin (**127a,b**), dietil azodicarboksilat ile reaksiyonları, iyi verimlerle **128** ve **129** no.lu türevlerin eldesini sağladığı bildirilmektedir (Preston, 1974).

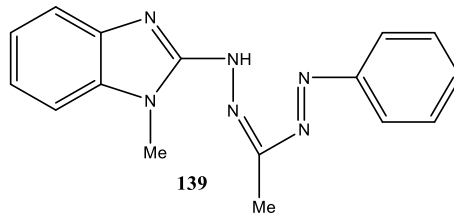


Şekil 1.101. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

1.11.7. Azidler, Azobileşikleri ve Formazanların Reaksiyonları

Benzimidazolün aril halkasındaki amino sübtitüentlerin diazolama reaksiyonu beklenen seyrinde ilerleyen bir reaksiyondur. Diğer taraftan 1-alkil-2-amino türevlerinin diazolanması sülfirik asit varlığında nitrik asit ile yavaş ilerleyen bir reaksiyondur, hidroklorik asit içinde yürümediği ve bu durum göz önüne alındığında diazotizasyonun nitrosulfonik asit varlığından etkilendiğinin düşünülebileceği bildirilmektedir (Preston, 1974).

Birçok benzimidazol sübtitüe edilmiş formazan sentezlenmiş ama kimyasal reaktivitelerinin tam olarak belirlenememiş olduğu bildirilmektedir (**139**) (Preston, 1974).



Şekil 1.102. Benzimidazol Halkasının Reaksiyonları

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezi

2.1.1. Benzaldehit Türevlerinin Sodyum metabisülfid ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) Tuzlarının Eldesi

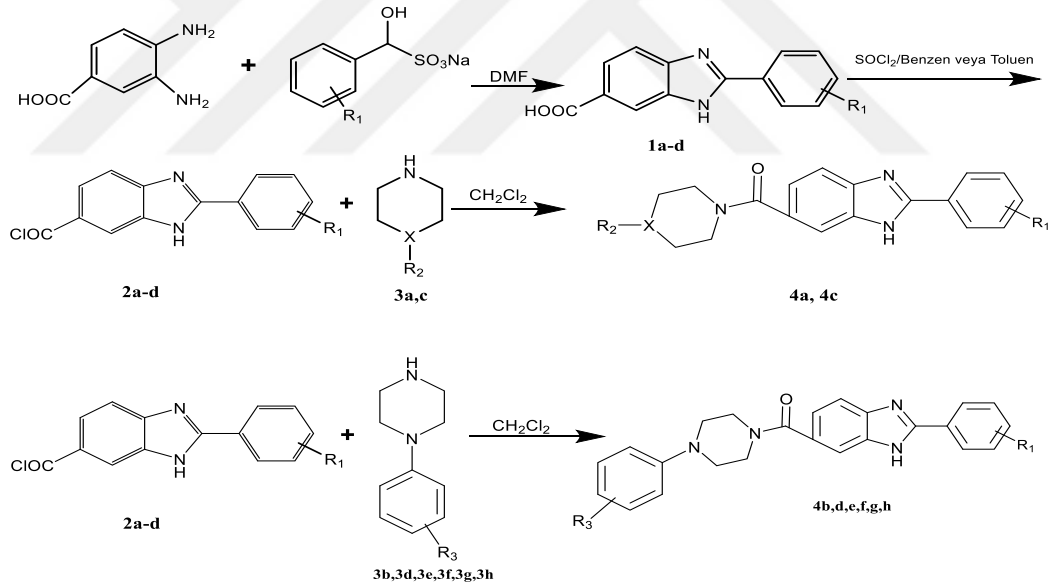
Bu tez kapsamında, 2-(sübstüefenil)-5(6)-[(*N*-metilpiperazin-1-il/piperidin-1-il) karbonil]-1*H*-benzimidazol, 2-(sübstüefenil)-5(6)-[(4-sübstüefenil) piperazin-1-il) karbonil]-1*H*-benzimidazol ve 5,6-dikloro-2-(sübstüefenil)-1*H*-benzimidazol bileşikleri sentezlenmiştir. Bu türevlere ulaşabilmek üzere, öncelikle benzaldehit türevlerinin sodyum metabisülfid tuzları hazırlanmıştır. Benzaldehit türevlerinin metabisülfid tuzunu yapabilmek için: ilgili benzaldehitden 0,01 mol tartılarak etil alkolde çözüldü, daha sonra sodyum metabisülfidten 0,01 mol tartılarak suda çözüldü, iki çözelti karıştırılıp soğutuldu, katı ürün şeklindeki sodyum metabisülfid tuzu süzülerek elde edildi (Ridley, 1965).

2.1.2. (2-Sübstüefenil-1*H*-benzimidazol-5-il) benzoik asit Türevlerinin Sentezi (1a-d)

1,2-Diaminobenzen-4-karboksilik asit (0,01 mol) ile benzaldehit türevlerinin sodyum metabisülfid tuzları (0,01) DMF ortamında 130°C' de 4-6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak halka kapatma reaksiyonu gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon tamamlandığında reaksiyon ortamı buzlu su içerisine dökülüp oluşan çökelti süzülmüştür. Bazı karboksilik asit türevlerine kristalizasyon işlemi uygulanmıştır (Ridley ve ark., 1965).

2.1.3. 2-(Süstitüefenil)-5(6)-[(N-metilpiperazin-1-il/piperidin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol ve 2-(Süstitüefenil)-[5-(4-süstitüefenil)piperazin-1-il karbonil]-1H-benzimidazol (4a-h)

İlgili karboksilik asitten 0,001 mol alınarak yaklaşık 2 ml benzen içerisinde 5 ml tiyonil klorür ile açılasyon işlemi 80° C' de 4 saatte tamamlanmıştır. Açıl klorürler (2a-d) elde edildikten sonra, ortamdaki tiyonil klorürü uzaklaştırabilmek için toluen ilave edilmiş ve reaksiyon ortamında bulunan solvanlar uçurulmuştur böylece tiyonil klorürün fazlası ortamdaki tamamen uzaklaştırılmıştır. Açıl klorür türevleri (2a-d), dikloro metan (2-5 ml) içerisinde çözülmüş ve 0,001 mol piperidin veya piperazin türevleri ortama ilave edilmiştir. Reaksiyon 80°C'de, yaklaşık 4-6 saatte tamamlanmıştır. Reaksiyon takibi etilasetat : n-heksan; 1:1, 1:2 ve 1:3 solvan sistemleri ile yapılmıştır (Göker ve ark., 1998).



Şekil 2.1. 2-(Süstitüefenil)-5(6)-[(N-metilpiperazin-1-il/piperidin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol ve 2-(Süstitüefenil)-5(6)-[(4-süstitüefenil) piperazin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi (Göker ve ark., 1998 Farmaco)

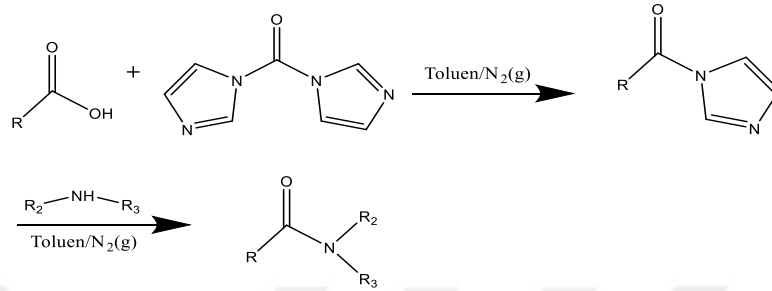
R₁: -H, 3,4-Dimetoksi, 3,4-Dikloro, 2,4-Difloro

R₂: Metil

R₃: -H, 2-Metoksi, 4-Floro, 2- Floro

X: N ya da C

Ayrıca, bu bileşiklerin sentezinde karbonildiimidazol ile koruma yapılarak karboksilli asiti, piperazine sübtitüe etme yöntemi de denenmiştir. Bu yöntemde inert gaz atmosferi yaratılarak azot gazı altında çalışılmıştır, genel yöntem **şema 2.2.** gösterilmiştir (Verma, 2012).

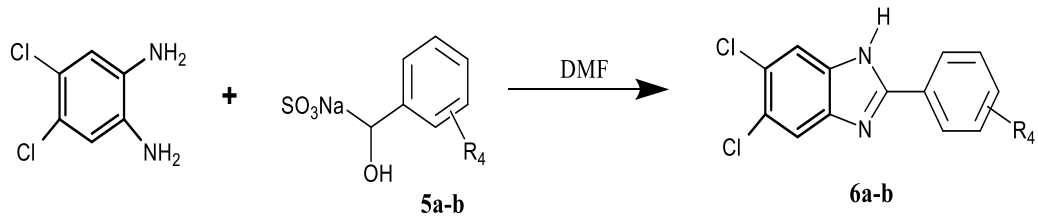


Şekil 2.2. Karbonildiimidazol ile Amidifikasyon (Verma, 2012).

Sonuç ürünün, İTK sında 1. yöntemle göre lekeler daha yakın gözlenmiş olup kirlilikler de fazladır, ayrıca başlangıç maddelerinin tamamen tükenmediği gözlenmiştir. Bu nedenle moleküllerin sentezine 1. yöntem ile devam edilmiştir.

2.1.4. 5,6-Dikloro-2-(sübtitüefenil)-1H-benzimidazol Türevlerinin Sentezi

4,5-Dikloro-1,2-diaminobenzen ile ilgili benzaldehit sodyum metabisülfid tuzları (**5a-b**) arasında DMFli ortamda 60°C’de halka kapatma reaksiyonu ile 4 saatte sonuç ürünler (**6a,b**) sentezlendi (Ridley ve ark., 1965)



Şekil 2.3. 5,6-Dikloro-2-(sübtitüefenil)-1H- benzimidazol türevlerinin sentezi (Ridley ve ark., 1965)

R4: 2,4-Dikloro, 2,5-Difloro

2.1.5. Saflaştırma

Sonuç moleküller (**4a-h**, **6a,b**), kolon kromatografisi ile saflaştırılmıştır. Etil asetat-n:heksan solvan sistemleri bileşiğin polaritesine ve gerekli ayırım gücüne göre; 3:1, 2:1, 1:1, 1:2, 1:3 oranlarında kullanılmıştır. Genellikle kolonlar daha non-polar solvan sistemleri ile başlatılmış ve üst lekeler alındıkça polarite arttırılmıştır.

Kloroform:n-heksan, kloroform:metanol:n-heksan sistemleri de denenmiş ancak çok fazla başarı sağlanamamıştır.

Genelde, kolon kromatografisinin ardından, kolondan alınan numune solvanı uçurularak etil asetat-n-heksan ya da etanol-su sistemleri ile kristallenme işlemleri yapılmıştır.

Çizelge 2.1. Sentezlenen Benzimidazol Türevi Bileşikler

Kod	X	R ₁	R ₂	R ₃	Kod	R ₄
4a	C	3,4-Dikloro	2H		6a	2,4-Dikloro
4b	N	3,4-Dimetoksi		2-Floro	6b	2,5-Dikloro
4c	N	3,4-Dikloro	-CH ₃			
4d	N	3,4-Dikloro		2-Floro		
4e	N	2,4-Difloro		2-Floro		
4f	N	H		2-Metoksi		
4g	N	H		4-Floro		
4h	N	H		2-Floro		

2.1.6. Elde Edilen Bileşiklerin Yapı Analiz Yöntemleri

2.1.6.1. Kromatografik Analizler

Reaksiyonların takibi için ince tabaka kromatografisi (İTK) yönteminden yararlanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır (Camag UV lambası) kullanılmıştır.

2.1.6.2. Erime Noktası Tayinleri

Buchi SMP-20 cihazı ile yapılmıştır.

2.1.6.3. Elementel Analiz

Sentezlenen bileşiklerin C, H, N elementlerinin yüzde miktarları bulunmuştur. Bulgular teorik hesaplamalarla karşılaştırılmış ve bileşiklerin içerdiği solvan miktarı tespit edilmiştir. Sonuçlar binde 4'lük sapma değeri içerisindedir. Elementel analiz Leco CHNS-932 cihazı ile yapılmıştır.

2.1.6.4. Sentezlenen Bileşiklerin Kütle Spektral Analizleri

Elektrosprey İyonizasyonu (ESI) yöntemi uygulanarak kütle spektral analizleri alınmıştır. Genellikle M^+H piki gözlenmiştir, diklorolu türevlerde ise M^+ moleküler iyon piki olarak gözlenmiştir. Kütle spekturumu Water Alliance HPLC cihazına bağlı Waters Micromass ZQ spektrometresi ile alınmıştır.

2.1.6.5. Sentezlenen Bileşiklerin 1H -NMR Spektral Analizleri

Sentezlenen bileşiklerin spektrumları DMSO d_6 ve 1'er damla NaH/D₂O içerisinde alınmıştır. Kullanılan solvan sistemleri spektum bilgilerinin yanında yer almaktadır. Dötöro solvanlar %98-99 saflıkta oldukları için spektrumlarında su ve DMSO d_6 pikleri de gözlenmektedir. 3,40-3,90 ppm civarı görülen pikler DMSO d_6 ya aittir, 2,40-2,55 civarı gözlenen pikler ise dötörolanmamış su pikleridir.

Bileşik **4a** ve **6b**'nin 1H -NMR spekturumu da DMSO d_6 ile alınmıştır. **6b**'nin N-H hidrojeni piki 12,85 ppm de gözlenirken **4a**'da N-H hidrojenine ait pik gözlenmemiştir. Diğer bileşiklerde imidazol halkasının tautomerik etkisini bertaraf edebilmek için bileşikler DMSO d_6 da çözüldü ve NMR tüpüne küçük bir miktar kuru NaH ve 2-3 damla D₂O ilave edildi. İyice karıştırıldı gözle görünür berraklığın

oluşması için bir süre bekletildi. Bulanıklık mevcut ise santrifüj edildi. Bu yöntemle ¹H-NMR spektrumunu alınan bileşiklerde (**4a-h** ve **6a**) spektrumunda N-H hidrojeni gözlenememiştir. ¹H-NMR Spektral analizleri 400 MHz Varian Mercury 400 FT spektrometresi ile yapılmıştır (Püsküllü ve ark., 2015).

2.1.6.6. Sentezlenen Bileşiklerin ¹³C-NMR Spektral Analizleri

Tüm karbon NMR spektrumları NaH/D₂O kullanılarak DMSO d₆ içerisinde alınmıştır. Karbon NMR larda 38-40 ppm civarı gözlenen yarılma solvan piklerine aittir. Florlu türevlerde florun komşu karbonlarla girdiği etkileşimden dolayı mevcut karbon sayısından daha fazla sayıda pik gözlenmektedir. ¹³C-NMR Spektral analizleri 100 MHz Varian Mercury 400 FT spektrometresi ile yapılmıştır.

Karbon 13 izotopik kayma değerleri ve karbon-florun spin-spin eşleşme değerlerini floro benzen ve diğer bazı moleküller üzerinde incelenmişler ve J=245.7, J=21.0, J=3.2 olarak bildirilmişlerdir (Püsküllü ve ark., 2015).

2.1.6.7. Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Antimikrobiyal aktivite tayini için Kirby-Bauer disk difüzyon ve tüp dilüsyon teknikleri kullanılmıştır, bu yöntemler CLSI standartlarına uygun olarak yapılmıştır (Wayne, 2015).

Tüp dilüsyon tekniğinde ise test bileşikleri ve standartların sıvı besiyerinde iki kat azalan sulandırılmaları yapılır. Mikroorganizmanın standart inokulumu (1×10^6 CFU / ml) şu yöntemle hazırlanır: 18-24 saatlik kültür plağındaki tek düşmüş kolonilerden öze veya steril eküvyon ile alınır ve 4-5 mL “triptik soy buyyon” gibi uygun bir sıvı besiyerine aktarılır. Sıvı besiyerindeki kültürler bulanıklık 0.5 McFarland standardına ulaşınca veya aşınca kadar (genellikle iki-altı saat) inkübe edilir. Kültürün bulanıklığı, steril serum fizyolojik veya sıvı besiyeri eklenerek 0.5 McFarland standardına eşdeğer bulanıklığa ayarlanır. 0.5 McFarland standardına ayarlanmış kültürler birçok tür için yaklaşık $1-2 \times 10^8$ CFU/mL bakteri içerir.

En uygun koşul, ayarlanmış inokulum sũspansiyonunun hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde inokũlasyon sonunda her tũpte 5×10^5 CFU/mL olacak şekilde sıvı besiyerinde sulandırılmasıdır. Bu da 0.5 McFarland sũspansiyonu 1:150 sulandırılarak elde edilir, bunun sonucunda bir tũpte yaklaşık 1×10^6 CFU/mL bulunur. Daha sonra 3. basamaktaki 1:2 sulandırımı ile son inokulum 5×10^5 CFU/mL olacaktır (Wayne, 2012).

Test için steril gevşek vidalı kapaklı 13 x 100 mm boyutlarında tũpler kullanılacaktır. Tũp dilũsyon tekniğinde test bileşikleri ve standartların sıvı besiyerinde iki kat azalan sulandırmaları yapılır.

Standart inokulum hazırlandıktan sonra 15 dakika içinde, 1 mL bileşikleri içeren her bir tũpe 1 mL eklenir (bir de sadece sıvı besiyeri içeren pozitif kontrol tũpũne) ve karıştırılır. Bu işlem sonunda her bileşik konsantrasyonu ve inokulum 1:2 oranında sulandırılmış olur. İnokũle edilmiş makrodilũsyon tũpleri 35 °C’de 16-20 saat sũre ile aerop koşullarda etũvde inkũbe edilir.

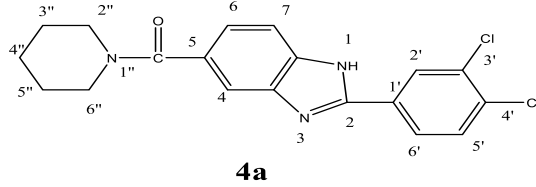
Besi yeri hazırlanıp, bileşiklerin çeşitli dilũsyonlarını içeren her bir tũpe eşit miktarlarda eklenir.

Besiyeri olarak Muller Hinton Broth ve Muller Hinton Agar, test bakterileri olarak da *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Staphylococcus feacalis* (ATCC 19433), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), *Escherichia coli* (ATCC 23556), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), ve *Candida albicans* (ATCC 10231) kullanılmıştır.

Besiyerleri 35°C’de bir gecelik inkũbasyondan sonra bakteri ũremesini gũsteren bulanıklık yũnũnden incelenir. Bakterinin ũremesini ũnleyen, gũzle gũrũnũr bir bulanıklığın olmadığı en dũřũk konsantrasyonu, minimum inhibitũr konsantrasyon (MİK) olarak değerlendirilmiştir. Daha ũnce bizler tarafından yayınlanmış olan mikrobiyolojik yũnteme gũre tũp dilũsyon tekniği uygulanacaktır (Gũker ve ark., 2001).

3. BULGULAR

3.1. 2-(3,4-Diklorofenil)-5(6)-[(piperidin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol (4a)



Şekil 3.1. Bileşik 4a nın Molekül Formülü

0.001 mol (0.32 g) 2-(3,4-Diklorofenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit ile 0.001 mol (0.197 ml) piperidinden hareketle bölüm 2.13.'de verilen yonteme göre sentezlendi. Ürün önce kolon kromatografisi [n-hekzan:EtOAc (1:1)] ile saflaştırıldı, daha sonra etanol'de çözülüp üzerine damla damla su eklendi ve çökelti oluştu. Oluşan çökelti süzülerek kurutuldu ve 12 saat vakum etüvünde bekletildi ve 36 mg (% 9.6) beyaz renkli ürün elde edildi.

Molekül Ağırlığı: 374 g/mol

Kapalı Formül: C₁₉H₁₇N₃OCl₂

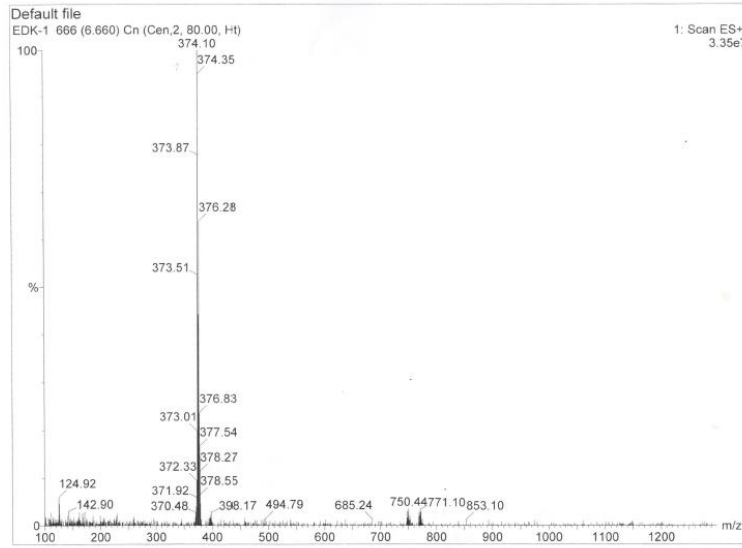
Elementel Analiz: C₁₉H₁₇N₃OCl₂.H₂O.0.6C₂H₅OH

	C	H	N
Hesaplanan Değerler:	%57.78	%5.42	%10.00

Analiz Sonucu:	%58.09	%5.85	%10.41
-----------------------	--------	-------	--------

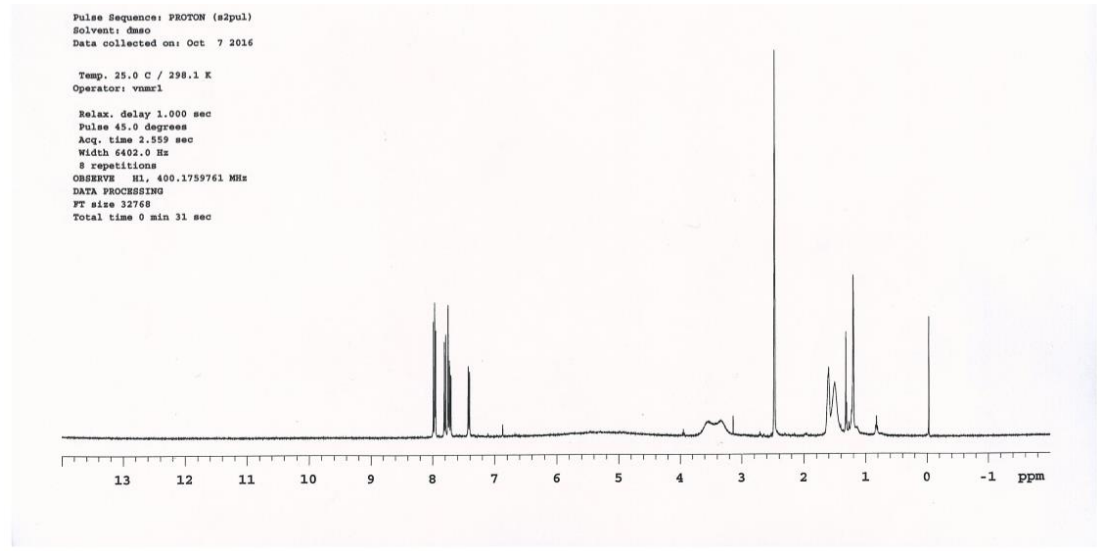
Erime Noktası: 200 °C

Kütle Spektrumu m/z (ESI+): 374.10 (M⁺+H)(%100); Benzimidazol halkasına bağlı fenil yapısı üzerinde 3. ve 4. konumlarda bulunan dikloro yapısından dolayı beklenen M+1=375 değeri gözlenemedi, benzer yapıdaki diğer diklorolu türevlerde de M+1 değeri gözlenememiştir.



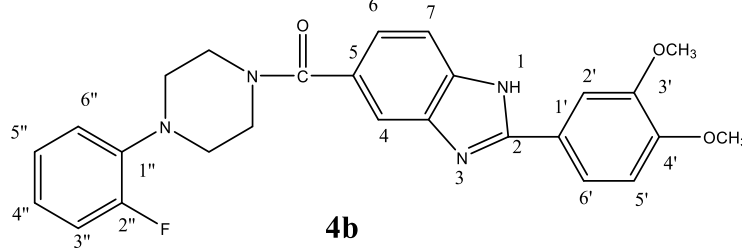
Şekil 3.2. Bileşik 4a nın Kütle Spekturumu

¹H -NMR (DMSO d₆) δ ppm (Hz): 1.2 (m, 2H, piperidin CH₂), 1.5-1.6 (m, 4H, piperidin CH₂), 3.53-3.54 (m, 4H, piperidin CH₂), 7.40-7.43 (dd, 1H, H₆, J_o=8,4, J_m=1,2), 7.70 -7.73 (dd, 1H, H₆, J_o=8,0, J_m=2.4), 7.75 (s, 1H, H₂), 7.80-7.81 (d, 1H, H₅, J_o=8,0), 7.95 (d, 1H, H₄, J_m=2,0), 7.96-7.99 (d, 1H, H₇, J_o=8,8).



Şekil 3.3. Bileşik 4a nın ¹H-NMR Spekturumu

3.2. 2-(3,4-Dimetoksifenil)-5(6)-[((2-florofenil)piperazin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol (4b)



Şekil 3.4. Bileşik **4b** nin Molekül Formülü

0.001 mol (0.460 g) 2-(3,4-Dimetoksifenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit ile 0,001 mol (0,179 g) 2-florofenilpiperazinden hareketle bölüm **2.13.**'de verilen yöntemle sentezlendi. Oluşan ürün [EtOAc:n-heksan (2:1)] solvan sistemi ile, kolon kromatografisi yapılarak saflaştırıldı ve 35 mg (%8,75) beyaz renkli ürün elde edildi.

Molekül Ağırlığı: 460 g/mol

Kapalı Formül: C₂₆H₂₅N₄O₃F

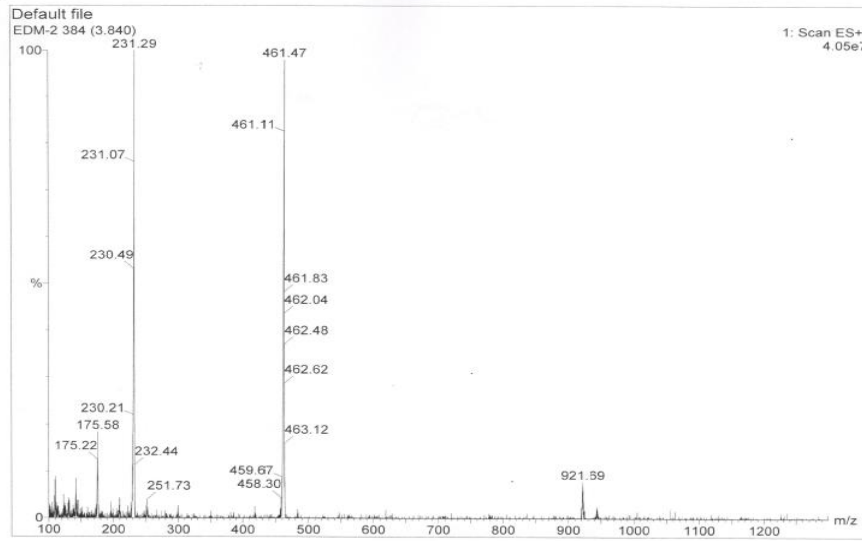
Elementel Analiz: C₂₆H₂₅N₄O₃F.0.6H₂O

	C	H	N
Hesaplanan Değerler:	%66.25	%5.60	%11.88

Analiz Sonucu:	%66.10	%5.62	%11.79
-----------------------	--------	-------	--------

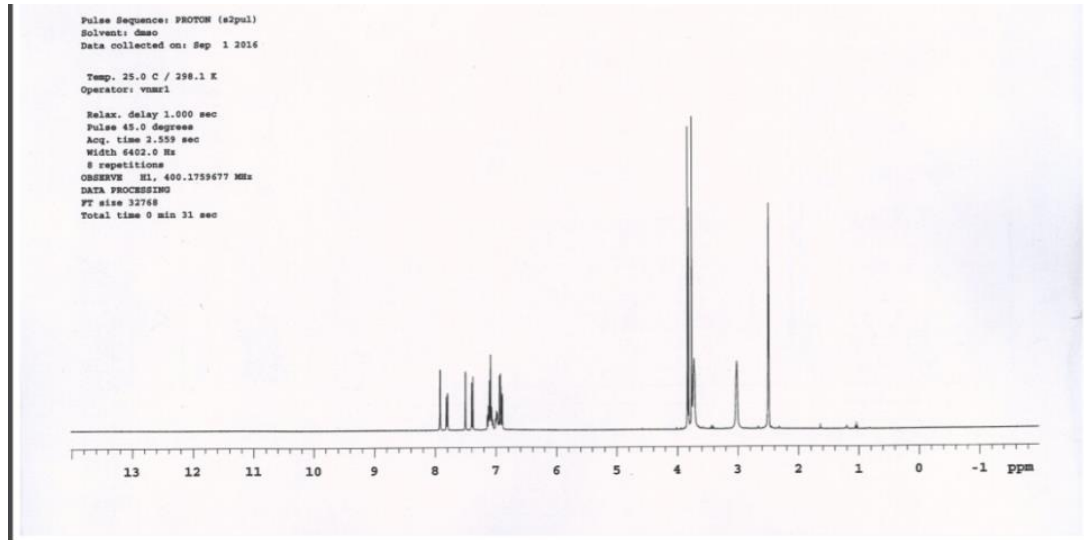
Erime Noktası: 208°C

Kütle Spekturumu m/z (ESI+): 461.47 (M⁺+H) (%100)



Şekil 3.5. Bileşik 4b nin Kütle Spekturumu

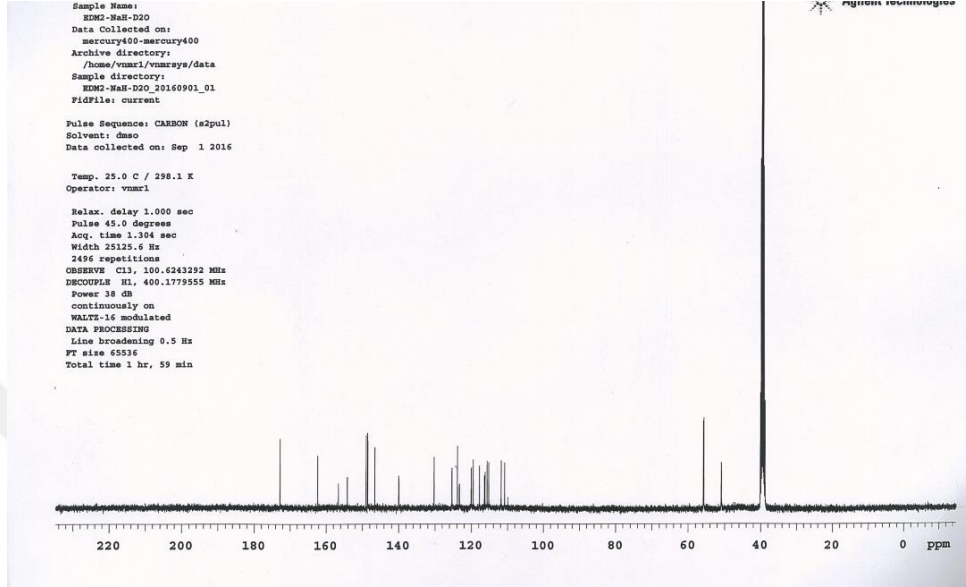
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 /NaH/D $_2$ O) δ ppm (Hz): 3.02 (s, 4H, piperazin CH $_2$), 3,73 (s, 4H, piperazin CH $_2$), 3.76 (s, 3H, -OCH $_3$), 3.83 (s, 3H, -OCH $_3$), 6.89-6.92 (dd, 1H, H $_6$, $J_o=8,0$, $J_m=1.6$), 6.93-6.95 (d, 1H, H $_5$, $J_o=8,4$), 6.97-7.14 (m, 4H, H $_x$), 7.38-7,40(d,1H, H $_7$ $J=8,0$) 7.50 (d, 1H, H $_2$, $J=1,6$), 7.79-7.82 (dd, 1H, H $_6$, $J_o=8,0$, $J_m=2,0$), 7.92(d, 1H, H $_4$, $J=1.6$).



Şekil 3.6. Bileşik 4b nin H-NMR Spketrumu

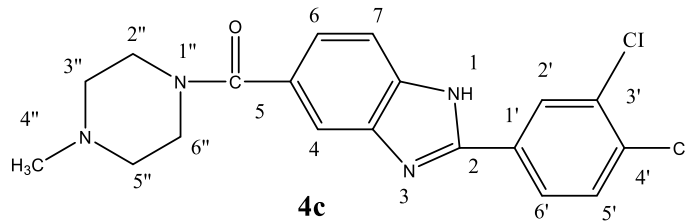
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO d_6 /NaH/D $_2$ O) δ ppm: 50.94, 55.75, 55.90, 110.89, 111.85, [d, 115.28 ve 117.83 ($J=254.5$)], 115.76, 116.29, 116.50, 119.56, 120.08, [d, 123.31 ve

123.88(J=7.6)], 123.89, [d, 125.37 ve 125.41 (J=3.8)], 130.31, [d, 139.9, 140.02 (J=8.3)], 146.63, [d, 148.58 ve 148.64 (J=6.1)], 149.03, 154.21, 156.64, 162.37, 172.86.



Şekil 3.7. Bileşik 4b ¹³C-NMR Spektrumu

3.3. 2-(3,4-Diklorofenil)-5(6)-[(*N*-metilpiperazin-1-il)karbonil]-1*H*-benzimidazol (4c)



Şekil 3.8. Bileşik 4c nin Molekül Formülü

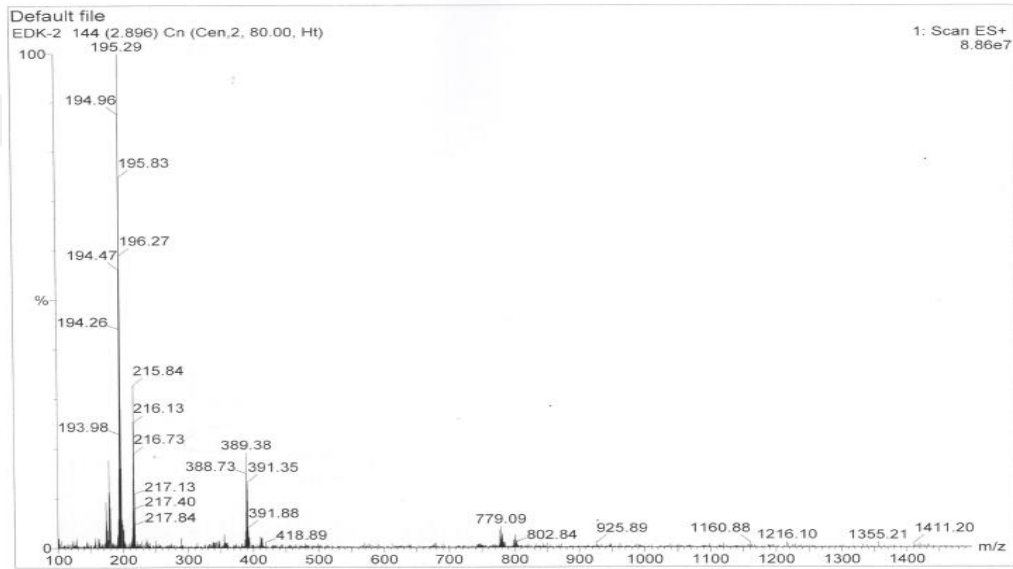
0.001 mol (0.389 g) 2-(3,4-Dikloro fenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit, 0.001 mol (0.11 ml) *N*-metil piperazinden hareketle bölüm 2.13.'de verilen yönteme göre sentezlendi. Sentez sonunda oluşan ürün [EtOAc:n-heksan (2:1 ve 3:1)] solvan sistemleri kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Vakum etüvünde 1-2 saat bekletildi ve 18 mg (% 4.6) beyaz renkli ürün elde edildi.

Molekül Ağırlığı: 389 g/mol

Kapalı Formül: C₁₉H₁₈N₄OCl₂

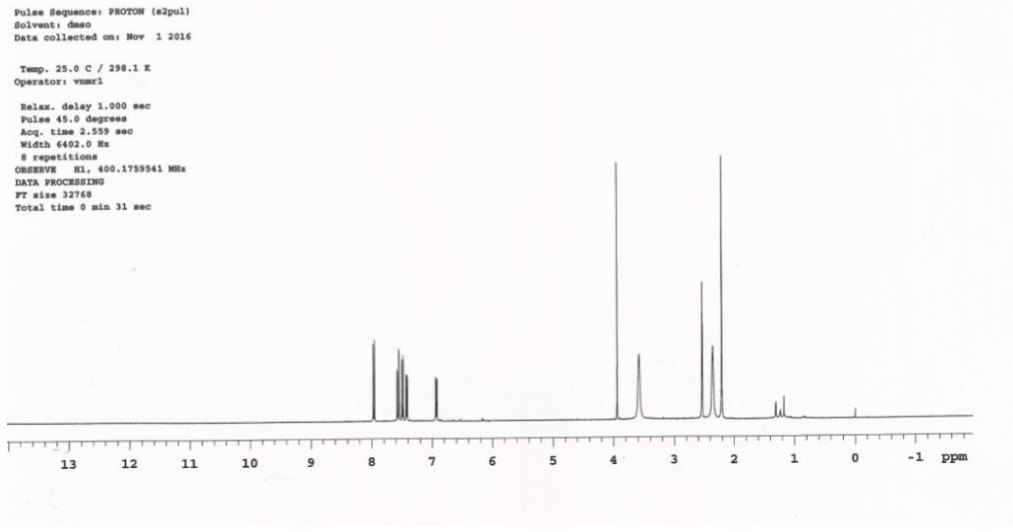
Elementel Analiz: C₁₉H₁₈N₄OCl₂.1.5C₂H₅COOCH₃

	C	H	N
Hesaplanan:	%57.58	%5.79	%10.74
Analiz Sonucu:	%58.18	%5.80	%10.68
Erime Noktası:	200 °C		
Kütle Spekturumu m/z (ESI+):	389,38 (M ⁺ +H)(%20)		



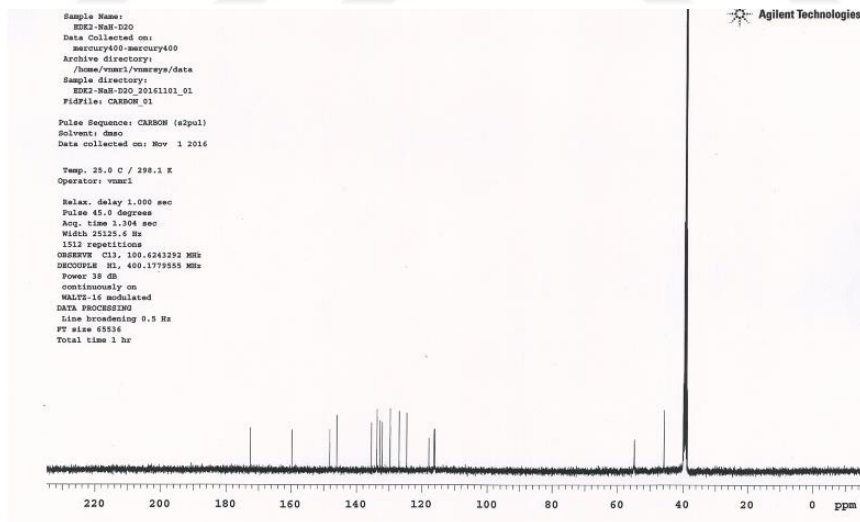
Şekil 3.9. Bileşik **4c** nin Kütle Spekturumu

¹H-NMR (DMSO d₆/NaH/D₂O) δppm (Hz): 2.21 (s, 3H, N-CH₃), 2.36 (s, 4H, piperazin CH₂), 3.58 (s, 4H, piperazin CH₂), 6.92-6.94 (dd, 1H, H₆, J_o=7,6, J_m=1,2), 7.41-7.43 (dd, 1H, H₆, J_o=8.8, J_m=2.4), 7.48 -7.50 (d, 1H, H₅, J_o=8.4), 7.55, (d, 1H, H₂, J_m=1.6), 7.58 (d, 1H, H₄, J_m=2.4), 7.95-7.97 (d, 1H, H₇, J_o=8.4).

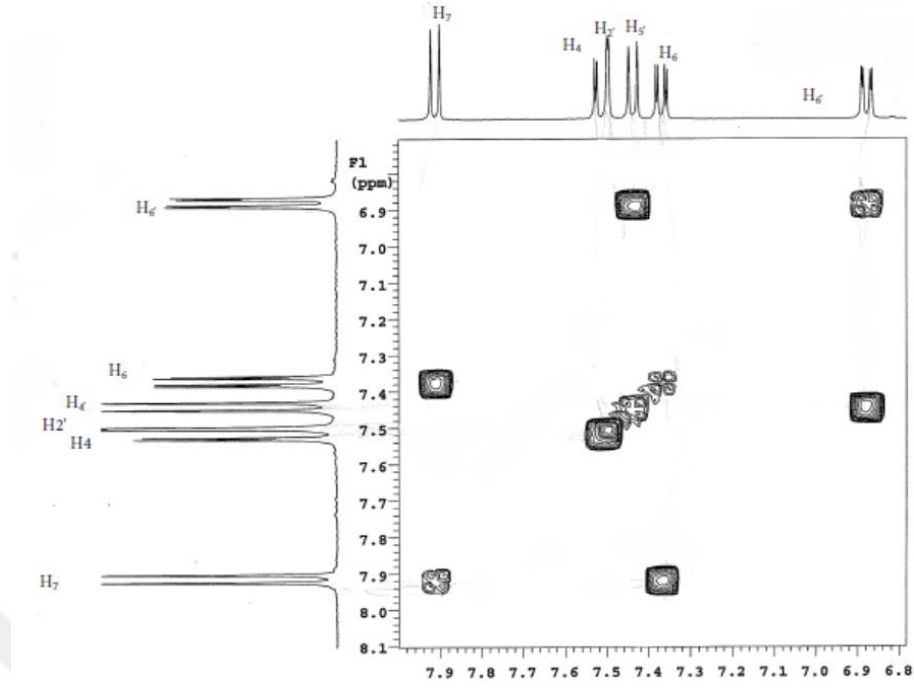


Şekil 3.10. Bileşik 4c nin ^1H -NMR Spekturumu

^{13}C -NMR(DMSO $\text{d}_6/\text{NaH}/\text{D}_2\text{O}$) δ ppm (Hz): 45,82, 54,92, 116,18, 116,39, 117,96, 124,73, 127,03, 129,79, 132,21, 132,93, 133,84, 135,54, 146,11, 148,23, 159,75, 172,65.

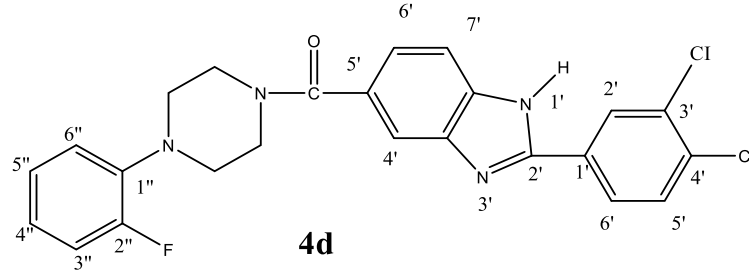


Şekil 3.11. Bileşik 4c nin ^{13}C -NMR Spekturumu



Şekil 3.12. Bileşik 4c nin cosy Spektrumu

3.4. 2-(3,4-Diklorofenil)-5(6)-[(2-florofenil)piperazin-1-il]karbonil]-1*H*-benzimidazol (4d)



Şekil 3.13. Bileşik 4d nin Molekül Formülü

0.001 mol (0.307 g) 2-(3,4-Diklorofenil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit ile 0.001 mol (0.18 g) 2-florofenilpiperazinden hareketle bölüm 2.13.'de verilen yöntemle sentezlendi. Sentez sonunda oluşan ürün EtOAc: n-hekzan (2:1, 3:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Jel kıvamındaki madde etanol-su sisteminden kristellendirildi. Elde edilen madde vakum etüvünde 5 saat bekletildi ve 22 mg (%7) beyaz renkli ürün elde edildi.

Molekül Ağırlığı: 469 g/mol

Kapalı Formül: C₂₄H₁₉N₄ OCl₂F

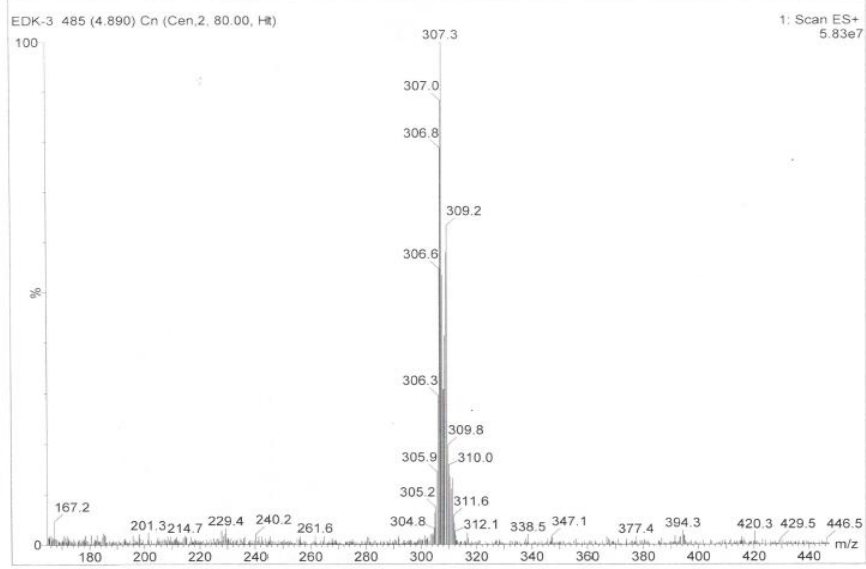
Elementel Analiz: C₂₄H₁₉N₄ OCl₂F.1.2H₂O

	C	H	N
Hesaplanan:	%58.71	%4.39	%11.41

Analiz Sonucu:	%58.81	%4.29	%11.18
-----------------------	--------	-------	--------

Erime Noktası: 215°C

Kütle Spekturumu m/z(ESI+): 469,37 (M⁺+H)(%100)



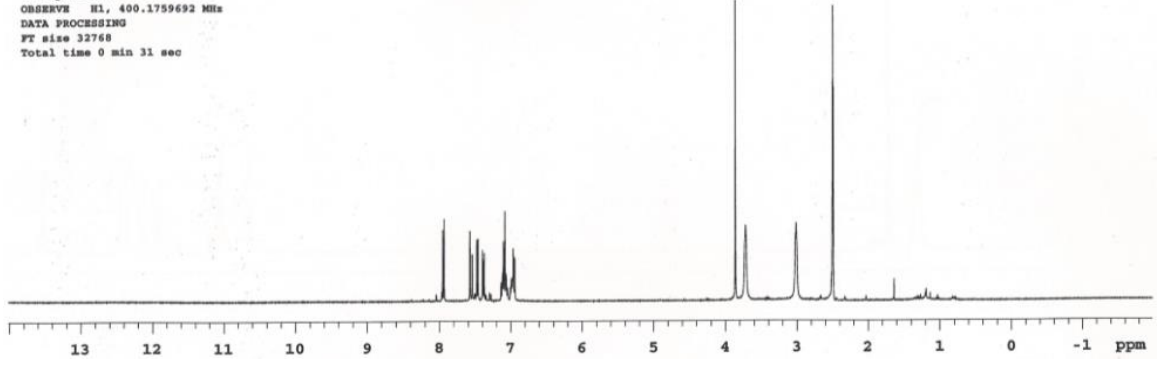
Şekil 3.14. Bileşik 4d nin Kütle Spekturumu

¹H-NMR(DMSO d₆/NaH/D₂O) δppm (Hz): 3.01 (s, 4H, piperazin CH₂), 3.72 (s, 4H, piperazin CH₂), 6.94-6.96 (dd, 1H, H₆, J_m=1,6, J_o=8.0), 6.98-7.14 (m, 4H, H_x), 7.37 -7.40 (dd, 1H, H₆, J_o=8.8, J_m=2.0), 7.46-7.48 (d, 1H, H₅, J_o= 8.4), 7.54 (d, 1H, H₄, J_m=2), 7.58 (d, 1H, H₂, J_m=0,8), 7.93-7.95 (d, 1H, H₇, J_o=8.4).

Pulse Sequence: PROTON (a2pul)
Solvent: dmso
Data collected on: Feb 2 2017

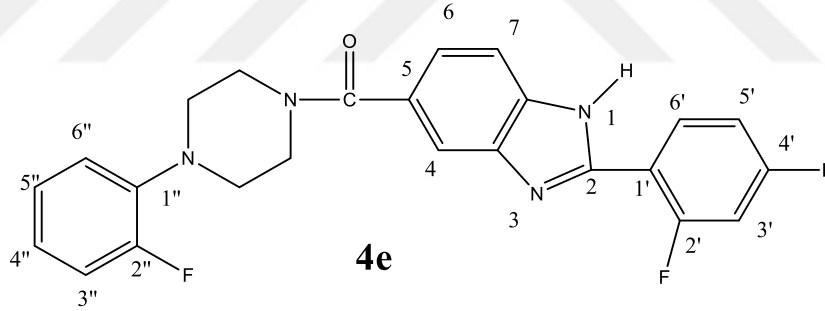
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmrl

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759692 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Şekil 3.15. Bileşik 4d nin ¹H-NMR Spekturumu

3.5. 2-(2,4-Diflorofenil)-5(6)-[[(2-florofenil)piperazin-1-il]karbonil]-1H-benzimidazol (4e)



Şekil 3.16. Bileşik 4e nin Molekül Formülü

0.001 mol (0.436 g) 2-(3,4-Diflorofenil)-1H-benzimidazol-5-karboksilik asit ile 0,001 (0,18 g) mol 2-florofenil piperazinden hareketle bölüm 2.13.'de verilen yöntemle sentezlendi. Sentez sonunda oluşan ürün [EtOAc:n-heksan (3:1)] solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Fakat ürün katılaşmadı, etil asetat- n heksandan kristallendirildi. Oluşan katı süzüldü, vakum etüvünde 12 saat bekletildi ve 15 mg (%3.75) beyaz renkli ürün elde edildi.

Molekül Ağırlığı: 436 g/mol

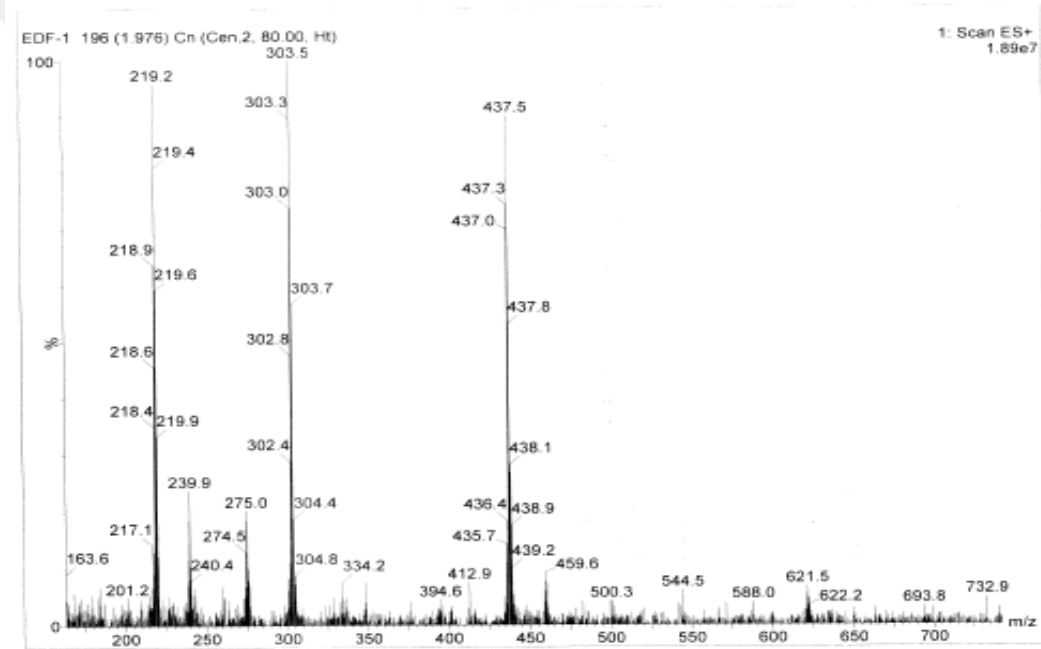
Erime Noktası: 210 °C

Kapalı Formül: C₂₄H₁₉N₄F₃O

Elementel Analiz: C₂₄H₁₉N₄F₃O. 2.1H₂O

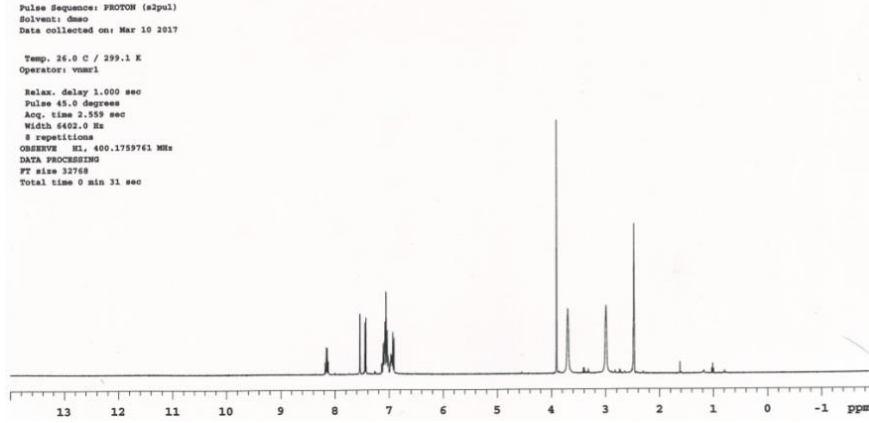
	C	H	N
Hesaplanan:	%60.78	%4.93	%11.81
Analiz Sonucu:	%60.36	%4.58	%11.95

Kütle Spekturumu m/z (ESI+): 437, 5 (M⁺+H)(%90)



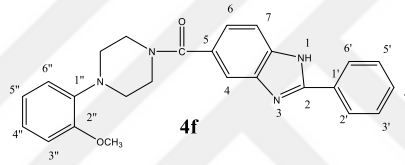
Şekil 3.17. Bileşik 4e nin Kütle Spekturumu

¹H-NMR (DMSO d₆/NaH/D₂O) δppm (Hz): 2.99 (s, 4H, piperazin CH₂), 3.70 (s, 4H, piperazin CH₂), 6.91-6.94 (dd, 1H, H₃, J_o=8.0, J_m=1,6), 6.94-7.14 (m, 6H, H_X, H₆, H₅), 7.43-7.45 (d, 1H, H₇, J_o=8.4), 7.54 (d, 1H, H₄, J_m=1.6), 8.12-8.18 (q,1H, H₆, J_o=8.4, J_m=1.6).



Şekil 3.18. Bileşik 4e nin ¹H-NMR Spekturumu

3.6. 2-Fenil-5(6)-[((2-metoksifenil)piperazin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol (4f)



Şekil 3.19. Bileşik 4f nin Molekül Formülü

0,001 mol (0,412 g) 2-(Fenil-1H-benzimidazol)-5-karboksilik asit ile 0,001 mol (0,175 ml) 2-metoksifenil piperazinden hareketle bölüm **2.13.**'de verilen yönteme göre sentezlendi. EtOAc:n-heksan (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen madde vakum etüvünde 12 saat bekletildi ve 42 mg (%10,5) beyaz renkli ürün elde edildi.

Molekül Ağırlığı: 412 g/mol

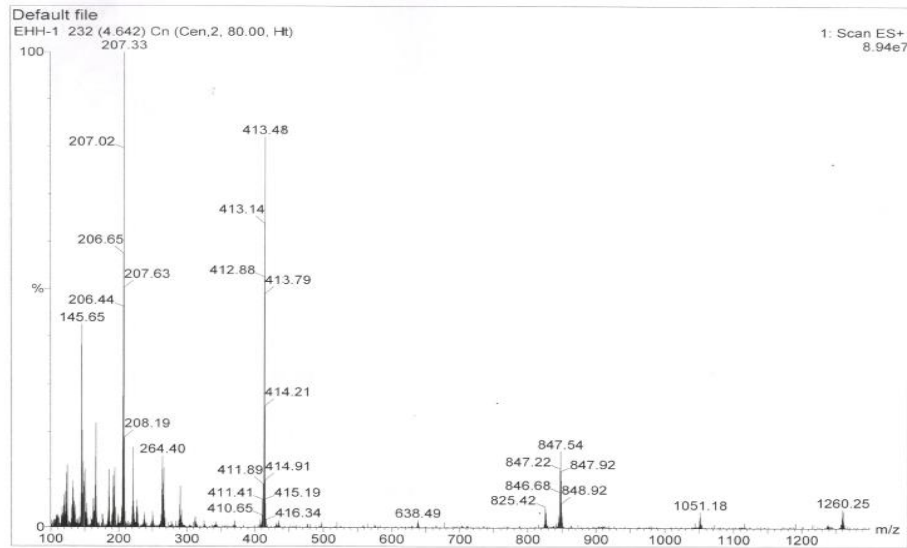
Erime Noktası: 230°C

Kapalı Formül: C₂₅H₂₄N₄O₂.0.2H₂O

Elementel Analiz

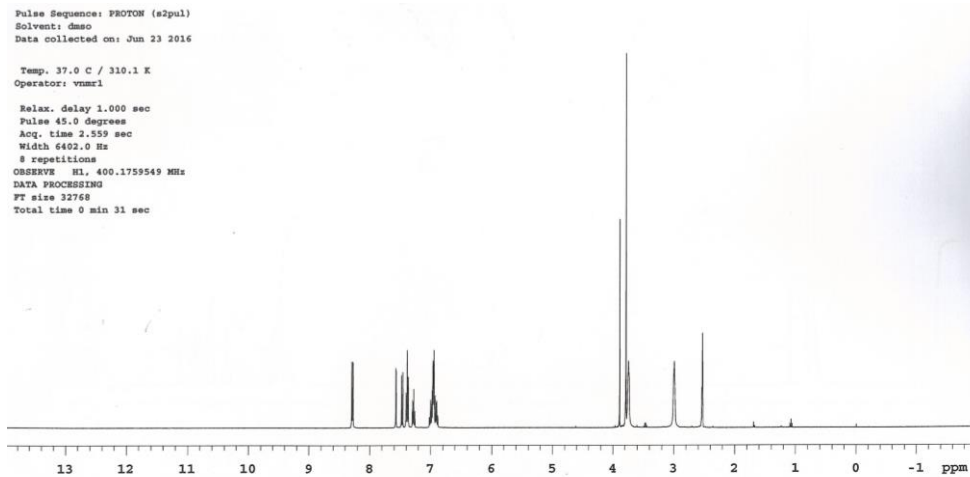
	C	H	N
Hesaplanan:	%72.16	%5.91	%13.46
Analiz Sonucu:	%72.02	%5.88	%13.33

Kütle spekturumu m/z (ESI+): 413,48 (M⁺+H) (%90)



Şekil 3.20. Bileşik 4f nin Kütle Spektromu

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 /NaH/D $_2$ O) δ ppm (Hz): 3.74 (s, 4H piperazin CH $_2$), 3.89 (s, 3H, -OCH $_3$), 3.99 (s, 4H, piperazin CH $_2$), 6.88-7.03 (m, 5H, fenil-H $_x$), 7.26-7.30 (t, 1H, H $_6$), 7.37-7.39 (t, 2H, H $_3$, H $_5$), 7.46-7.48 (d, 1H, H $_7$, $J_{\text{O}}=8.4$), 7.57 (d, 1H, H $_4$, $J_{\text{m}}=1.2$), 8.27- 8.29 (m, 2H, H $_4$, H $_6$).



Şekil 3.21. Bileşik 4f nin $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu

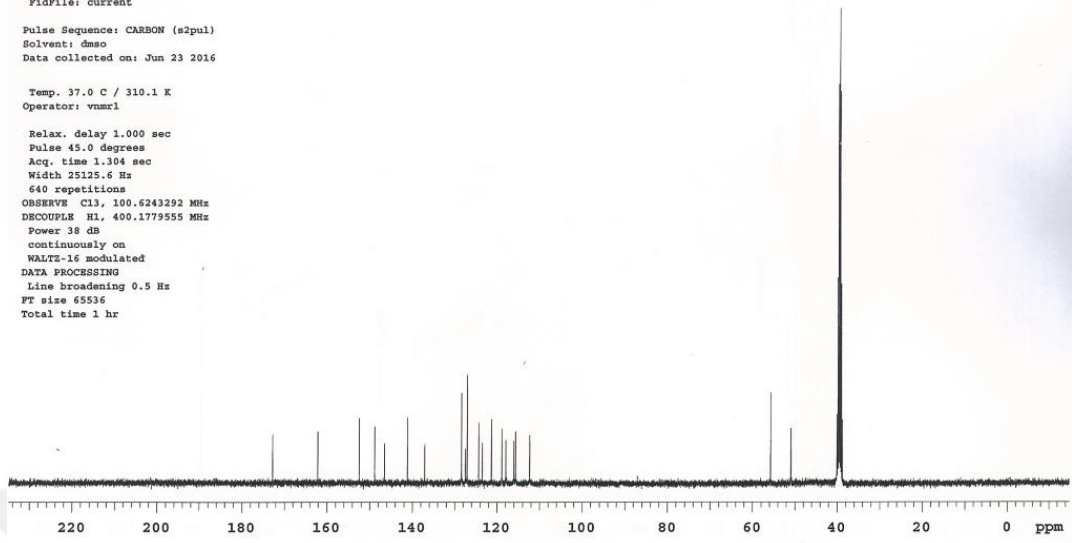
$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO d_6 /NaH/D $_2$ O) δ ppm: 50.97, 55.79, 112.38, 115.69, 116.08, 117.99, 118.92, 121.38, 123.53, 124.39, 127.13, 127.53, 128.46, 137.14, 141.21, 146.60, 148.88, 152.49, 162.18, 172.82.

Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
RHH-1-NaH_D2O_20160623_01
Fidfile: current

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Jun 23 2016

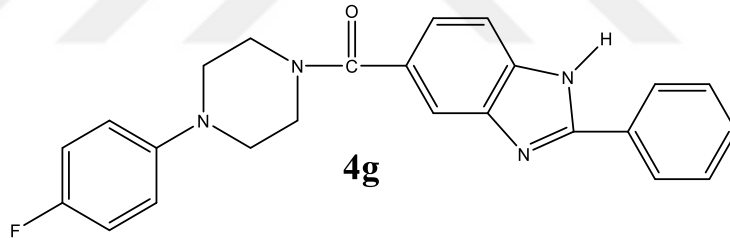
Temp. 37.0 C / 310.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
640 repetitions
OBSERVE Ch1: 100.6243292 MHz
DECOUPLE H1: 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
Ft size 65536
Total time 1 hr



Şekil 3.22. Bileşik 4f nin ¹³C-NMR Spekturumu

3.7. 2-Fenil-5(6)-[((4-florofenil)piperazin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol (4g)



Şekil 3.23. Bileşik 4g nin Molekül Formülü

0.001 mol (0,400 g) 2-(Fenil-1H-benzimidazol)-5-karboksilik asit ile 0.001 mol (0.18g) 4-florofenilpiperazinden hareketle bölüm 2.13'de verilen yönteme göre sentezlendi. Sentez sonunda oluşan  r n [EtOAc:n heksan (2:1, 3:1)] solvan sistemleri kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Etanol-su ile rekrystalize edildi, kurutuldu, vakum etüvünde 12 saat bekletildi ve 20 mg (% 5) beyaz katı ürün elde edildi.

Molekül Ağırlığı: 400 g/mol

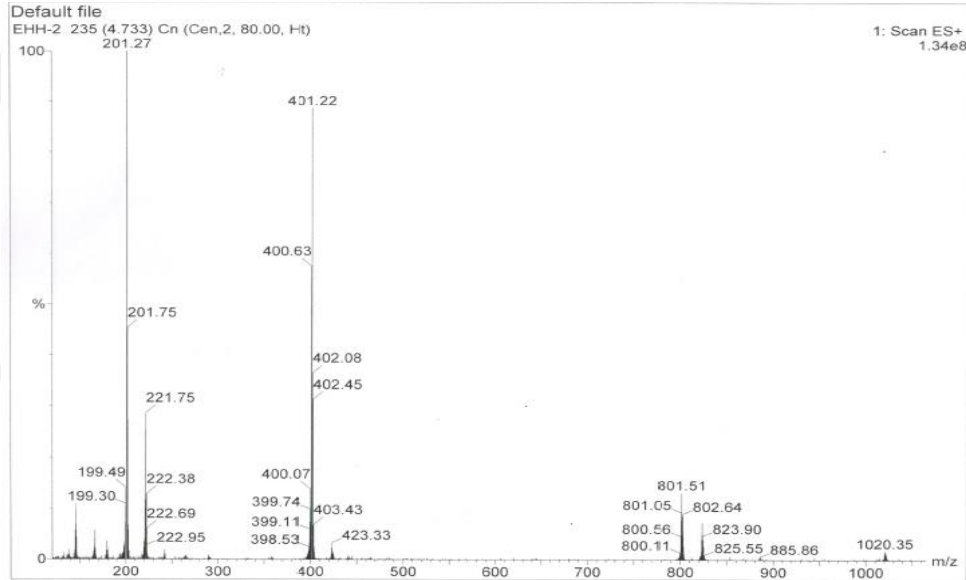
Erime Noktası: 200 °C

Kapalı Formül: C₂₄H₂₁N₄OF

Elementel Analiz: C₂₄H₂₁N₄OF.0,6CH₃COOC₂H₅.1,6H₂O

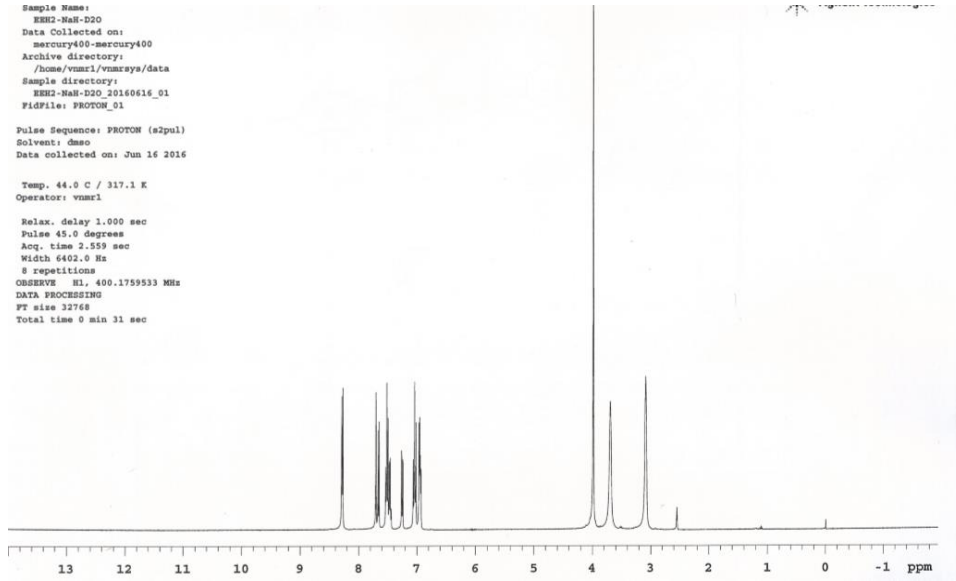
	C	H	N
Hesaplanan:	%65.76	%6.06	%11.62
Analiz Sonucu:	%65.93	%6.25	%11.29

Kütle Spekturumu m/z (ESI+): 401,22 (M⁺+H) (%90)



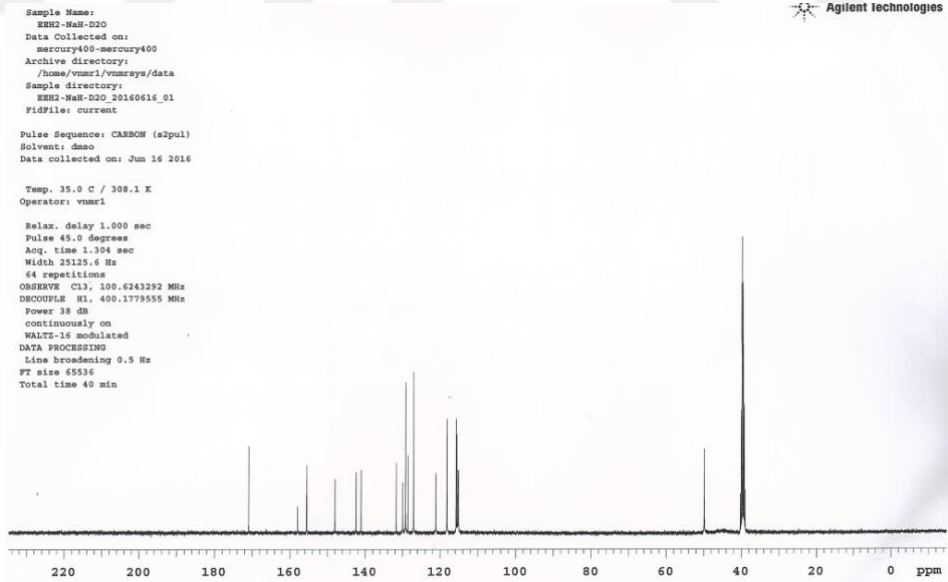
Şekil 3.24. Bileşik **4g** nin Kütle Spekturumu

¹H-NMR Spekturumu δppm (Hz): 3.09 (s, 4H, piperazin CH₂), 3.69 (s, 4H, piperazin CH₂), 6.93-6.96 (m, 2H, H_{2''}, H_{6''}), 7.02-7.06 (t, 2H, H_{3''}, H_{5''}, J_o=8.4, J_m=2,0), 7.24-7.26 (dd, 1H, H₆, J_o=8.4, J_m=1.6), 7.44-7.54 (m, 3H, H_{3',4',5'}), 7.65-7.67 (d, 1H, H₇, J_o=8,4), 7.71 (s, 1H, H₄), 8.27-8.29 (d, 2H, H_{2',H_{6'}}, J_o= 8.2).

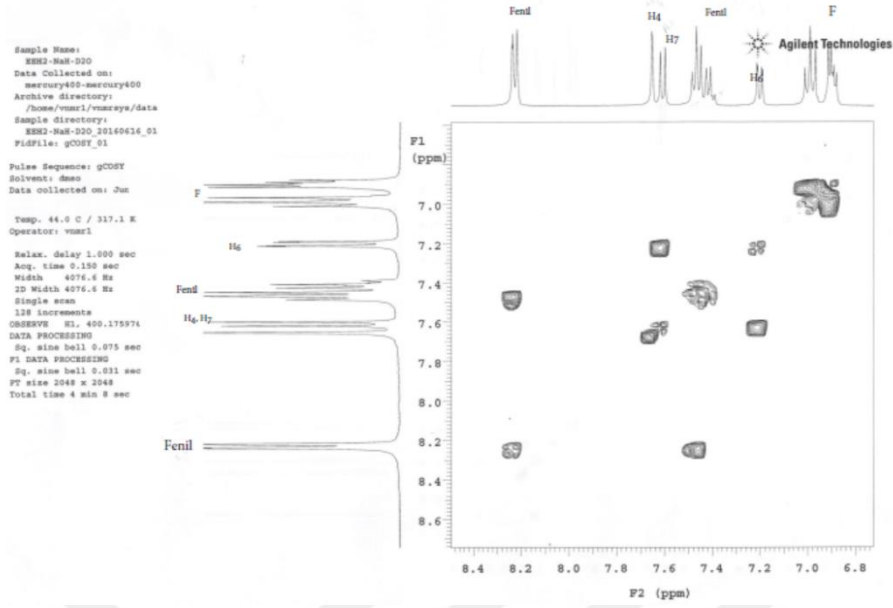


Şekil 3.25. Bileşik 4g nin ^1H -NMR Spekturumu

^{13}C -NMR (DMSO d_6 /NaH/D $_2$ O) δ ppm:49.87, 115.17, 115.39, 115.64, 115.86, [d, 118.22 ve 118.30 ($J_0=8.0$)], 121.19, 127.11, 128.63, 129.27, 130.01, 131.76, 141.14, 142.45, 148.05, 155.49, 155.61, 157.95, 170.98.

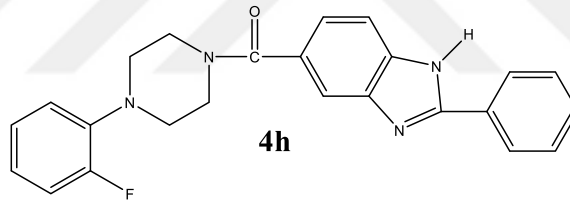


Şekil 3.26. Bileşik 4g nin ^{13}C -NMR Spekturumu



Şekil 3.27. Bileşik 4g nin cosy Spektrumu

3.8. 2-Fenil-5(6)-[((2-florofenil)piperazin-1-il) karbonil]-1H-benzimidazol (4h)



Şekil 3.28. Bileşik 4h nin Molekül Formülü

0,001 mol (0,400 g) 2-(Fenil-1H-benzimidazol)-5-karboksilik asit ve 0,001 mol (0,18 g) 2-florofenilpiperazinden hareketle bölüm 2.13'de verilen yöntemle göre sentezlendi. Sentez sonunda oluşan ürün [EtOAc:n-heksan (2:1, 3:1)] solvan sistemleri kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Etanol-sudan rekrizalize edildi, oluşan katı süzüldü, kurutuldu, vakum etüvünde 12 saat bekletildi ve 22 mg (% 5,5) beyaz renkli ürün elde edildi.

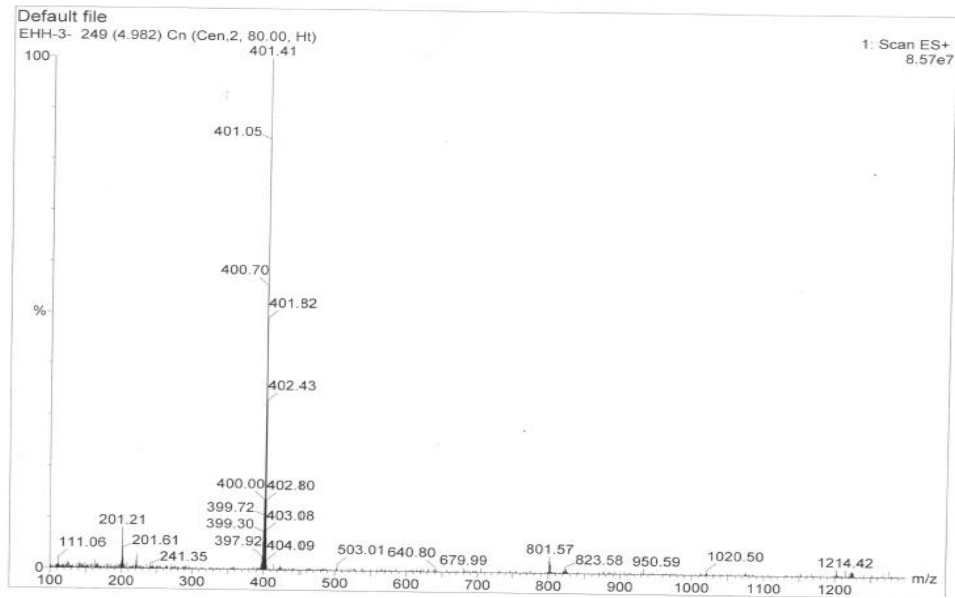
Molekül Ağırlığı: 400 g/mol

Erime Noktası: 215°C

Elementel Analiz: C₂₄H₂₁N₄O_F·0.5H₂O

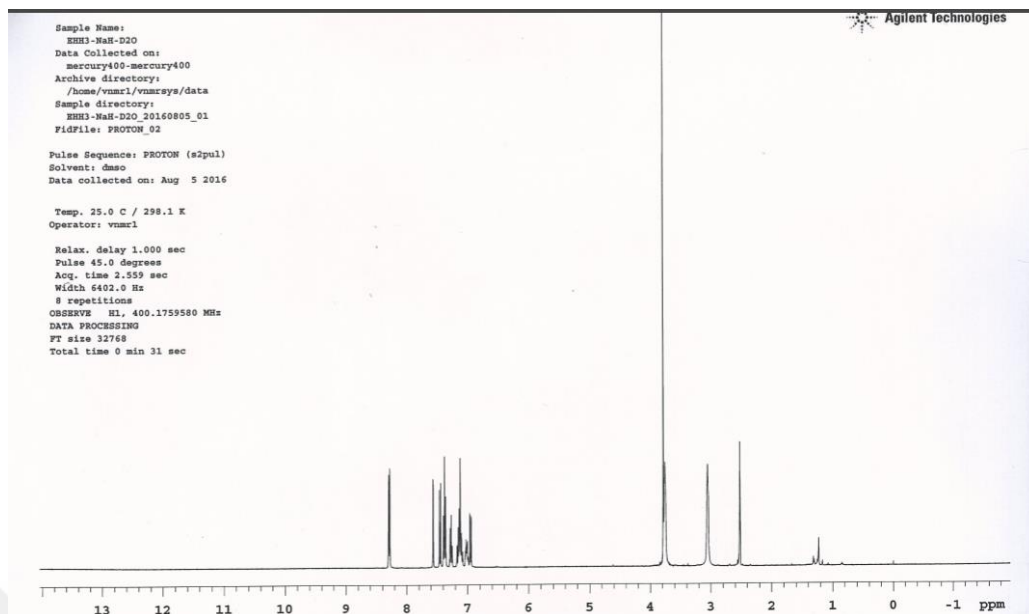
	C	H	N
Hesaplanan:	% 70.39	% 5.41	% 13.68
Analiz sonucu:	% 70.62	% 5.40	% 13.36

Kütle Spekturumu (m/z)(ESI+): 401,41 (M⁺+H) (%100)



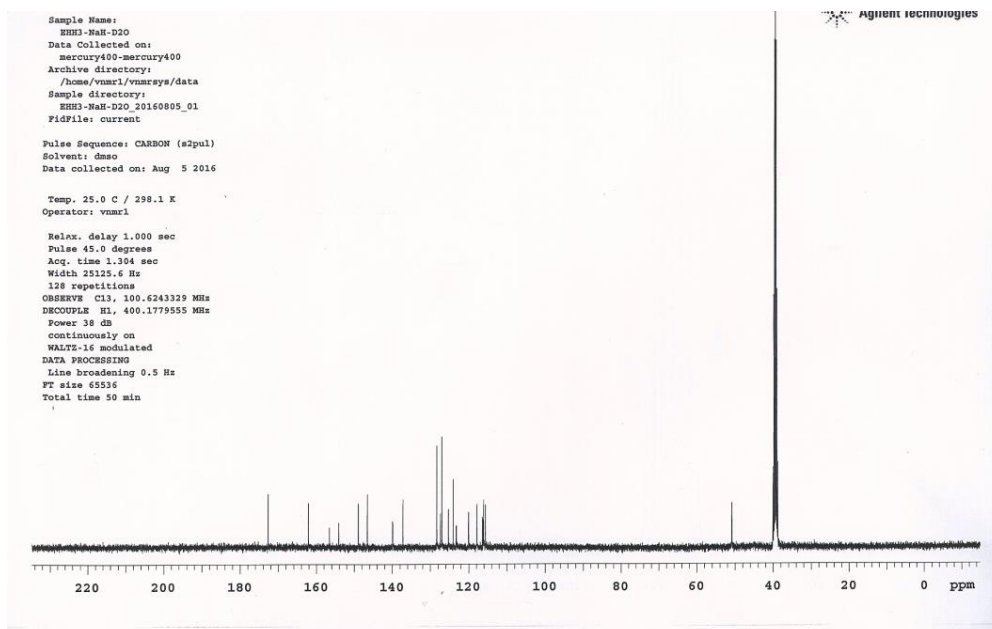
Şekil 3.29. Bileşik **4h** nin Kütle Spekturumu

¹H-NMR (DMSO d₆/NaH/D₂O) δppm (Hz): 3.05 (s, 4H, piperazin CH₂), 3.76 (m, 4H, piperazin CH₂), 6.94-6.99 (dd, 1H, H₆, J_o=8, J_m=1,6), 6.99-7.04 (m, 1H, H_{3''}), 7.08-7.17 (m, 3H, H_{3'}, H_{4'}, H_{5'}), 7.25-7.29 (m, 1H, H_{5''}), 7.36-7.40 (m, 2H, H_{2'}, H_{6'}), 7.39-7.46 (d, 1H, H₇, J_o=8.4), 7.56 (d, 1H, H₄, J_m=0,8), 8.28-8.30 (2H, H_{4''}, H_{6''})



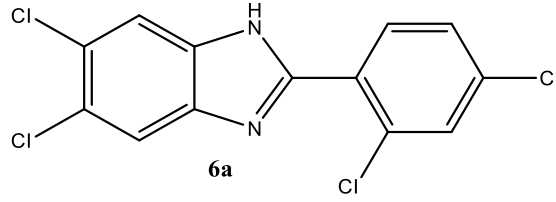
Şekil 3.30. Bileşik 4h nin ^1H -NMR Spekturumu

^{13}C -NMR (DMSO d_6 /NaH/ D_2O) δ ppm:50,89, [115.65 ve 117.90 (J= 224.8)], 116,12, [116.26 ve 116.46 (J= 20.6)], 120,05, [d, 123.25 ve123.33 (J=8.3)], 124,11, [d, 125.33 ve 125.36 (J=3.8)], 127.07, 127.41, 128.39, 137.26, [d, 139.93 ve 140,01 (J=7.6)], 146.65, 149.00, 154.18, 156.61, 162.18, 172.72.



Şekil 3.31. Bileşik 4h nin ^{13}C -NMR Spekturumu

3.9. 5,6-Dikloro-2-(2,4-diklorofenil)-1H-benzimidazol (6a)



Şekil 3.32. Bileşik 6a nın Molekül Formülü

0,001 mol (0,332g) 4,5-Dikloro-1,2-fenilen diamin ile 0,001 mol (0,278g) 2,4-dikloro benzaldehitin sodyum metabisülfid tuzundan hareketle **2.14**'de verilen yönteme göre sentezlendi. Sentez sonunda oluşan ürün [EtOAc:n-heksan (1:1)] solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı, kolon solvanı uçurularak etanol içerisinde aktif kömürden geçirildi. 154 mg (%46) Beyaz renkli ürün elde edildi.

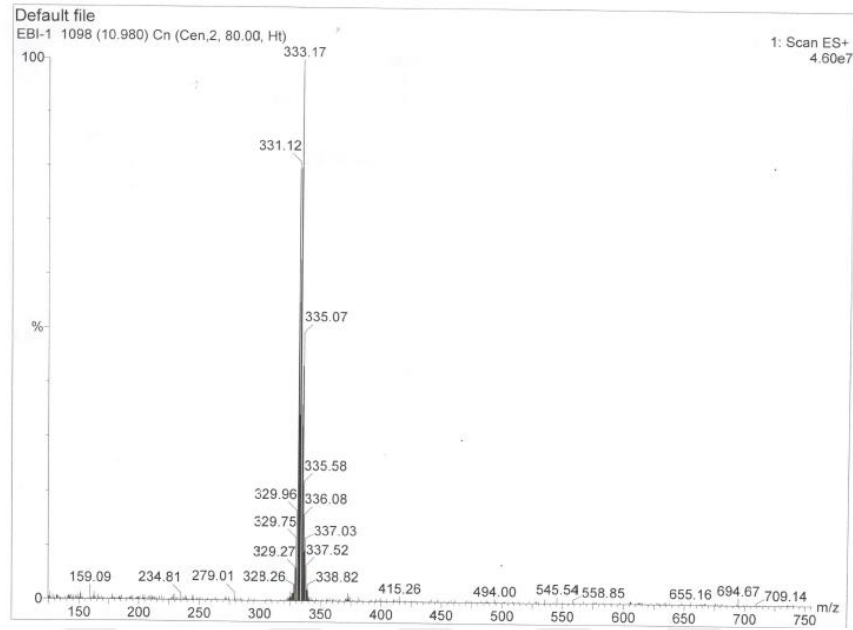
Molekül Ağırlığı: 332 g/mol

Erime noktası: 245°C

Elementel Analiz: C₁₃H₆N₂Cl₄

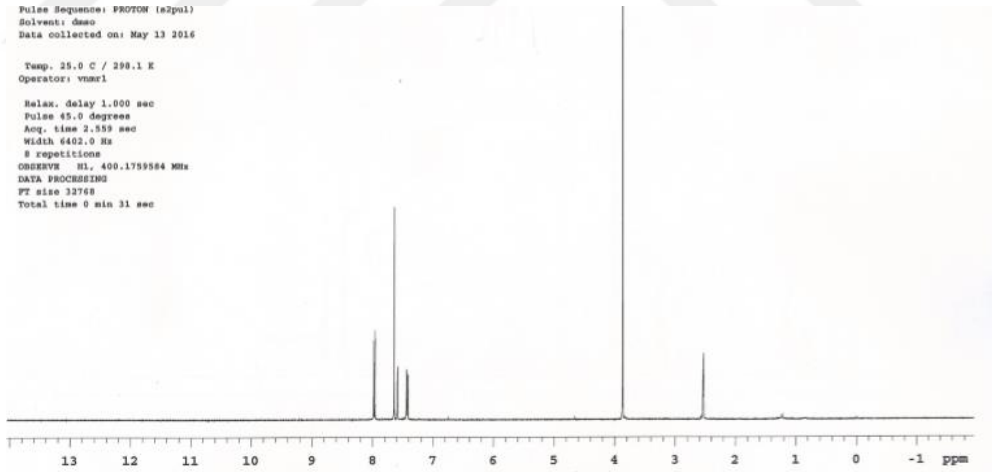
	C	H	N
Hesaplanan:	%47.02	%1.82	%8.43
Analiz Sonucu:	%47.11	%1.95	%8.65

Kütle Spekturumu: m/z (ESI+): 333,17 (M⁺+H) (%100)



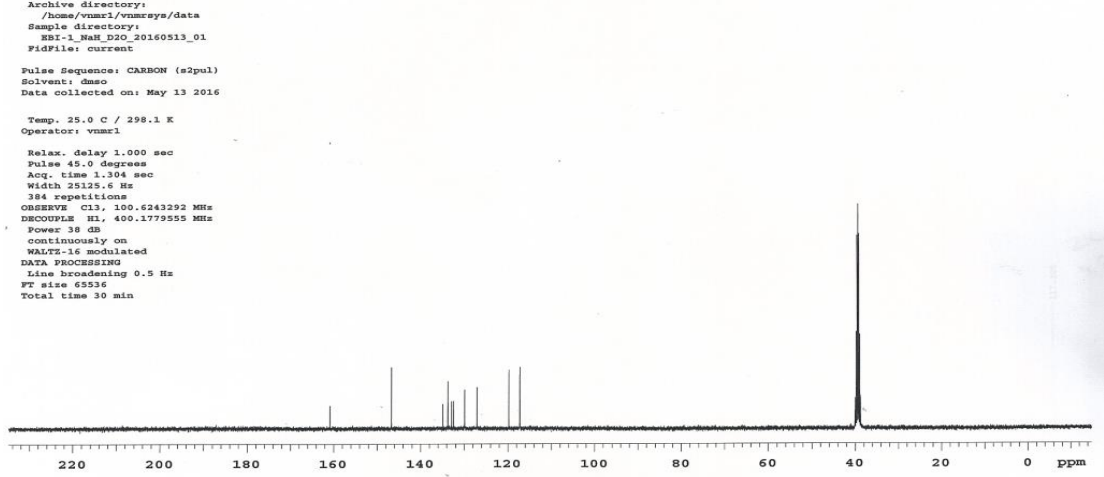
Şekil 3.33. Bileşik 6a nın Kütle Spekturumu

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6 /NaH/D $_2$ O) δ ppm (Hz):7.41-7.44 (dd, 1H, H $_5$ ’, $J_o=8$, $J_m=2.4$), 7.58-7.59 (d, 1H, H $_3$ ’, $J_m=2.0$), 7.64 (s, 2H, H $_4$, H $_7$), 7.96-7.98 (d, 1H, H $_6$ ’, $J_o=8.4$).



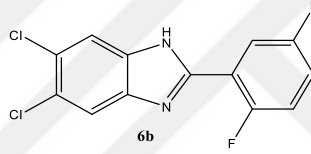
Şekil 3.34. Bileşik 6a nın $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO d_6 /NaH/D $_2$ O) δ ppm:117.30, 119.81, 127.12, 129.92, 132.53, 132.94, 133.80, 134.96, 146.74, 160.87.



Şekil 3.35. Bileşik 6a nın ¹³C-NMR Spekturumu

3.10. 5,6-Dikloro-2-(2,5-diflorofenil)-1*H*-benzimidazol (6b)



Şekil 3.36. Bileşik 6b nin Molekül Formülü

0,001 mol (0,299g) 4,5-Dikloro-1,2-fenilendiamin ile 0,001 mol (0,247g) 2,5-difloro benzaldehitin sodyum metabisülfid tuzundan hareketle bölüm 2.14'de verilen yönteme göre sentezlendi. Sentez sonunda oluşan ürün önce EtOAc:n-heksan (3:1) kolon kromatografisi ile saflaştırıldı, etanol içerisinde aktif kömürden geçirildi ve 98 mg (%32) beyaz renkli ürün elde edildi.

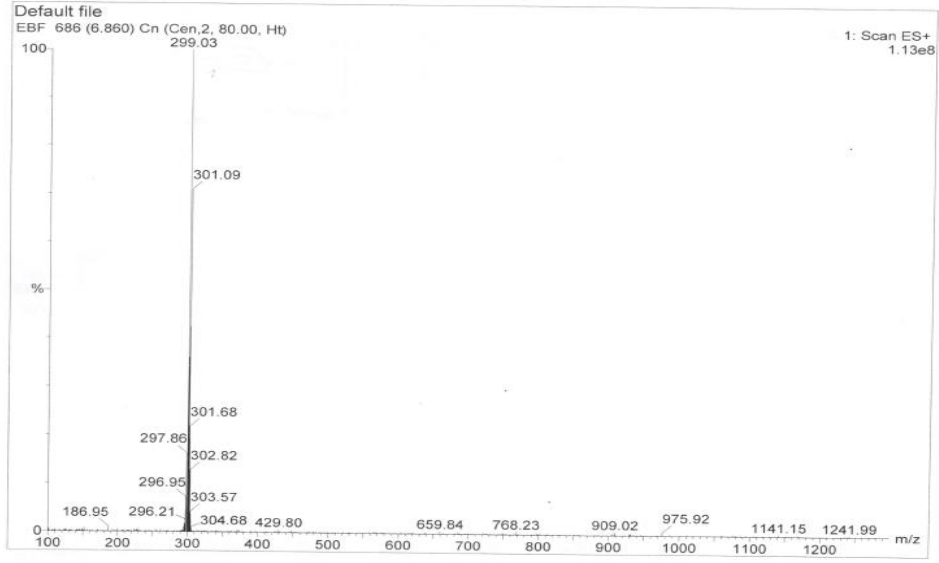
Molekül Ağırlığı: 299 g/mol

Erime Noktası: 227 °C

Kapalı Formül: C₁₃H₆N₂Cl₂F₂

Elementel Analiz: C₁₃H₆N₂Cl₂F₂·0.1C₂H₅OH·0.4H₂O

	C	H	N
Hesaplanan:	%50.99	%2.39	%9.01
Analiz sonucu:	%50.54	%2.49	%9.24
Kütle Spekturumu m/z (ESI+):	299,03 (M ⁺ H) (% 100)		



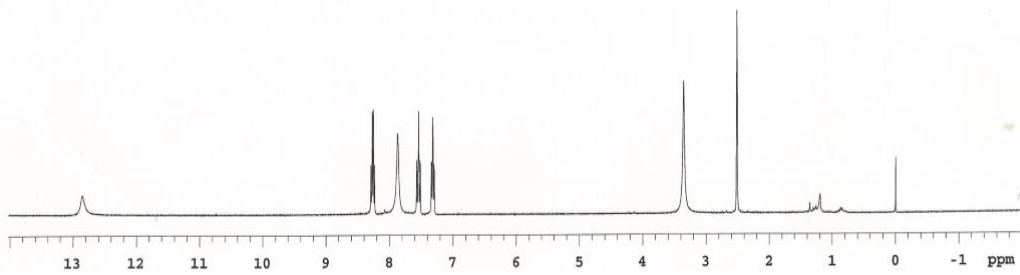
Şekil 3.37. Bileşik **6b** nin Kütle Spekturumu

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO d_6) δ ppm (Hz):7,29-7,34 (t, 1H, $\text{H}_{6'}$), 7,51-7,57 (t, 1H, H),
7,87 (s, 1H, H_4 , H_7), 8,23-8,29 (q,1H, $\text{H}_{4'}$), 12,85 (s, 1H, N-H).

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: May 13 2016

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vmm1

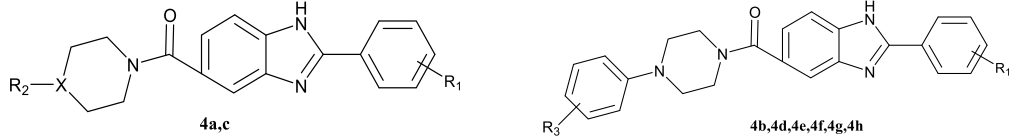
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
9 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759654 MHz
DATA PROCESSING
PT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Şekil 3.38. Bileşik **6b** nin $^1\text{H-NMR}$ Spekturumu

3.11. Sentezlenen Bileşiklerin Antibakteriyel ve Antifungal Etkileri Sonuçları

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin, etkileri aşağıdaki tabloda belirtilen mikroorganizmalara karşı test edilmiştir. Ampisillin ve mikonazol referans olarak kullanılmıştır.



Şekil 3.39. 4a-h Kodlu Bileşiklerin Genel Formülü

Çizelge 3.1. 2-(Süstitüefenil)-5(6)-[(N-metilpiperazin-1-il/piperidin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol ve (s üstitüefenil)-5(6)-[((4-süstitüefenil)piperazin-1-il)karbonil]-1H-benzimidazol türevi bileşiklerin etki sonuçları

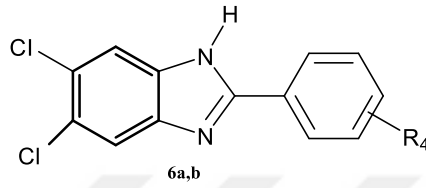
Molekül kodu	X	R ₁	R ₂	R ₃	<i>S. aureus</i>	<i>E. feacalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
4a	C	3,4-Dikloro	2H		Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok	50 µg/mL
4b	N	3,4-Dimetoksi		2-Floro	Etki yok	Etki yok	50 µg/mL	Etki yok	50 µg/mL
4c	N	3,4-Dikloro	-CH ₃		Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok	50 µg/mL
4d	N	3,4-Dikloro		2-Floro	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok
4e	N	2,4-Difloro		2-Floro	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok	50 µg/mL
4f		H		2-Metoksi	Etki yok	Etki yok	50 µg/mL	Etki yok	50 µg/mL
4g	N	H		4-Floro	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok
4h	N	H		2-Floro	50 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL	50 µg/mL	25 µg/mL
Ampisillin	-	-			0,78 µg/mL	0,19 µg/mL	Etki yok	1,56 µg/mL	T.E
Mikonazol	-	-			T.E	T.E	T.E	T.E	1,56 µg/mL

*T.E= Test Edilmedi

4h kodlu bileşik üzerinde çalışılan tüm mikroorganizmalara karşı etki göstermiştir. **4g** kodlu molekülle aralarındaki tek fark yapıdaki -F atomunun konumudur. **4h** kodlu bileşikte 2-florofenil piperazin süstitüenti kullanılmışken, **4g** numaralı molekülde ise 4-floro fenil piperazin türevi kullanılmıştır. Florun konumundaki bu değişiklik etki sonucunu değiştirmiş olabilir, yapıdaki flor atomunun halkaya yaklaşması anti-bakteriyel ve anti-fungal etkiyi arttırmış olabilir.

4f kodlu bileşikte ise **4g** ve **4h** kodlu molekülden farklı olarak 2-metoksifenil piperazin süstitüe edilmiştir. *C. albicans* ve *P. aeruginosa* türlerine karşı etki göstermiştir. Bu anlamda piperazin halkasındaki süstitüsyonun yine 2. konumda olması dikkat çekicidir.

4a, **4c** ve **4d** numaralı moleküllerin etki sonuçları kıyaslandığında; **4d** numaralı molekülde antibakteriyel ya da antifungal etki hiç gözlenmemişken, **4a** ve **4c** numaralı bileşiklerde antifungal etki gözlenmiştir. Üç molekülün yapısı kıyaslandığında **4c** numaralı molekülde metil, piperazin halkasına direkt bağlıdır yani arada bir fenil yapısı yoktur, **4a** numaralı molekülde ise karbonil grubuna piperidin süstitüe edilmiştir.



Şekil 3.40. **6a,b** Kodlu Bileşiklerin Genel Formülü

Çizelge 3.2. 5,6-Dikloro-2-(süstitüefenil)-1H benzimidazol türevi bileşiklerin etki sonuçları

Molekül kodu	R ₄	<i>S. aureus</i>	<i>E. feacalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
6a	2,4-dikloro	T.E	T.E	T.E	T.E	T.E
6b	2,5-difloro	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok	Etki yok
Ampisisilin	-	0,78 µg/mL	0,19 µg/mL	Etki yok	1,56 µg/mL	T.E
Mikonazol	-	T.E	T.E	T.E	T.E	1,56 µg/mL
T.E= Test Edilmedi						

5,6-Dikloro-2-(süstitüefenil)-1H benzimidazol türevi bileşiklerden, **6a** kodlu bileşik çözünürlük sorunu nedeniyle test edilememiştir, **6b** kodlu bileşik ise hiçbir türe karşı etki göstermemiştir.

4. TARTIŞMA

Bu Yüksek Lisans tezi konusunda, Abou-Shadi ve ark., (1979), Hisano ve ark., (1982) ve Göker ve ark., (2012)'in vurguladığı üzere, antimikrobiyal etkiye ulaşmada 1., 2. ve 5(6). konum süstitüsyonlarının öneminden esinlenerek, sentezleyeceğimiz moleküller tasarlanmıştır. Benzimidazol halkasının 2. konumunda süstitüe fenil halkası, 5. konumdan süstitüe piperazin karboksamid taşıyan benzimidazol türevleri (**4a-h**) ve ilaveten 5(6)-dikloro-2-süstitüe fenil yapısında yeni bileşikler (**6a-b**) tasarlanmıştır. Tezimiz, bu türevlerin sentezlerinin ardından, yapı aydınlatmaları, saflık analizleri ve biyolojik etki tayinlerini kapsamaktadır.

Tasarlanan türevleri elde etmek üzere aşağıda anlatılan sentez basamakları uygulanmıştır. Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezi literatürde evvelce verilen yöntemler ile yapılmış, bunun için ilk adım olarak 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ tuzu hazırlanmıştır (Ridley ve ark., 1965).

4a-h Türevlerinin sentezi için 1,2-diaminobenzen-4-karboksilik asit ile süstitüefenil karboksialdehitlerin sodyum metabisüfit tuzları, DMF li ortamda halka kapatma reaksiyonuna tabi tutularak benzoik asit türevlerine (**1a-d**) ulaşılmıştır. Reaksiyon ortamına su ilavesi ile benzoik asit türevlerinin çökmesi sağlanmıştır. Çoğunlukla tek leke ürünler elde edilmiş olup sadece metoksi türevinde kristalizasyon işlemi gerekmiştir. Benzoik asit türevleri tiyonil klorür ile reaksiyona sokularak açıl klorürler (**2a-d**) elde edilmiştir. İlgili açıl klorürlere, piperidin veya uygun piperazin türevleri süstitüe edilerek sonuç moleküllere (**4a-h**) ulaşılmıştır (Ridley ve ark., 1965).

6a, b Türevlerinin sentezi için ise, ilgili süstitüe-fenil-karboksi-aldehitlerin sodyum metabisüfit tuzları (**5a, b**) ve 4,5-dikloro-1,2-diaminobenzen, DMF li ortamda halka kapatma işlemine tabii tutulmuştur (Ridley ve ark., 1965).

Önceki grupta yer alan türevler ile kıyaslandıklarında bu ürünler daha yüksek verimlerle sentezlenebilmiştir (%46-%32).

Bu çalışmada, tamamı orijinal 10 adet ürün elde edilmiştir.

Açılasyon işlemi %100 verimle gerçekleşmiş, süstitüsyon işleminde ise reaksiyon takibi sırasında İTK üzerinde başlangıç reaktiflerinin neredeyse tamamen harcandığı gözlenmiştir. Reaksiyon sonucu safsızlıklar nedeni ile ürünler genellikle birkaç leke şeklinde elde edilmiştir. Doğal olarak, kolon kromatografisi sonrası ele geçen ürün miktarları çok düşük olmuştur. Farklı solvanlar farklı oranlarda kullanılarak en uygun saflaştırma yöntemi aranmıştır. Ancak polaritenin arttığı solvanlarda İTK plakları üzerinde temiz görünse dahi, ürünün Mass spektrumlarında kirlilikler olduğu gözlenmiştir. Daha non-polar sistemlerle çalışmak ise kolondan alınan ürünün miktarını düşürmüştür. Verimi yükseltmek için kristalizasyon yöntemi denendiyse de bu yöntem başarılı olmamıştır. Kristalizasyon kolondan alınan ürünlerin katılaşmadığı ya da kolon kromatografisi ile temizlenemediği durumlarda uygunlanmıştır.

Kirliliklerin yakın olduğu durumlarda kolonlara non-polar sistemlerle başlanıp polarite yavaş yavaş artırılmıştır. Etanol-su ile yapılan kristalizasyon işlemlerinde elementel analizde ve çoğunlukla ¹H-NMR spekturumunda da solvanların varlığı gözlenmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İTK ve erime noktası ile belirlendikten sonra, yapıları ¹H ve ¹³C-NMR ve Mass spektroskopileri ile aydınlatılmıştır. Spektral bulgular ve elementel analiz sonuçları, hedeflenen yapıları kanıtlar niteliktedir.

Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen Mass spektral analizlerinde, bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile (M+1)⁺ iyonları halinde bağıl intensiteleri ile kolayca izlendi. Maddeler HPLC kolonundan da geçirildiği için saflık tayini de mümkün olmaktadır. 2 Adet Cl taşıyan türevler M⁺, diğer türevler ise

M+1 pikini vermişlerdir. Bu teknik genellikle proteinler, polipeptidler ve oligonükleotidler gibi biyomoleküllerin (özellikle protein ve peptid yapıları) analizi için geliştirilmiş bir yöntem olup, HPLC veya kapiler elektroforez kolonlarına adapte edilebilme avantajı sağlamaktadır. Mass sonucu uygun olan moleküller vakum etüvünde bekletilerek yapılarındaki solvan kalıntılarında kurtarılmaya çalışılmış, daha sonra $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ analizleri yapılmıştır.

İmidazol halkasının tautomerik etkisi nedeniyle bazı moleküllerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları normal şartlar altında yeterince anlaşılır değildir. Mevcut tautomerik etkiyi bertaraf edebilmek için bileşikler $\text{DMSO } d_6$ da çözüldü ve NMR tüpüne küçük bir miktar kuru NaH ve 2-3 damla D_2O ilave edildi. İyice karıştırıldı gözle görünür berraklığın oluşması için bir süre bekletildi. Bulanıklık mevcut ise santrifüj edildi (Püsküllü ve ark., 2015). Bu yöntemle $^1\text{H-NMR}$ spektrumu alınan bileşiklerde (**4a-h** ve **6a**) spektrumunda N-H hidrojeni gözlenmemiştir. İstisna olarak, bileşik **6b** nin, $\text{DMSO } d_6$ ile alınan spektrumunda N-H hidrojeni 12.85 ppm de gözlenmiştir.

Kuş ve ark., (2009) ve Ayhan-Kılıçgil ve ark., (2014)'nin bildirdiği, ^{13}C NMR spektrum yorumlarında yer alan $^{19}\text{F-}^{13}\text{C}$ eşleşmeleri bu çalışmamızda yer alan moleküllerimizde de gözlenmiştir.

2-Fluorofenil sübstitüe bileşiğin (**4b**), ^{13}C NMR spektrumunda $^{19}\text{F-}^{13}\text{C}$ eşleşmelerine bağlı olarak [115.28 ve 117.83 ($J= 254.5$)], [d, 123.31 ve 123.88 ($J=7.6$)], [d, 125.37 ve 125.41 ($J=3.8$)], [d, 139.94 ve 140.02 ($J=8.3$)] ve [d, 148.58 ve 148.64 ($J=6.1$)] pikleri gözlenmiştir. Benzer $^{19}\text{F-}^{13}\text{C}$ eşleşmeleri, **4g** ve **4h** moleküllerine ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumlarında da gözlenmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri, *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *C. albicansa* karşı, ampisilin ve mikonazol referans alınarak, *in vitro* ortamda tüp dilüsyon yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

Piperidin türevi (**4a**) ile bakterilere karşı kayda değer etkiler gözlenememişken, bir fungus olan *C. albicans*'a karşı 50 µg/mL ile etki elde edilmiştir. 2-Fluorofenil ve 2-metoksifenil sübstitüentlerini taşıyan **4b** ve **4f** molekülleri; *P. aeruginosaya* karşı 50 µg/mL lik MIC değeri ile daha önceki literatür verilerini doğrulamaktadır.

4a-4c, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler *C. albicansa* karşı 50 µg/mL lik MIC değeri ile etki göstermektedir. Bu bileşiklerden, ilk dördü benzimidazol halkasının 2. konumunda yer alan fenil halkasında 3,4-dikloro, 3,4-dimetoksi veya 2,4-difloro sübstitüentlerini taşımaktadır. Buna ilave olarak, **4b**, **4c**, **4e** ve **4f** kodlu bileşikler, sırası ile piperazin halkasının 4. konumunda 2-florofenil, metil, 2-florofenil ve 2-metoksifenil sübstitüentlerini taşımaktadır.

4d kodlu bileşik piperazin halkasının 4. konumunda 3,4-dikloro ve benzimidazol halkasının 2. konumunda yer alan fenil halkasının, 2. konumunda flor sübstitüentlerini taşımaktadır ve antimikrobiyal etki göstermemiştir. Aynı zamanda elektron çekici sübstitüentlerin moleküldeki yeri de aktivite üzerinde rol oynayabilir. Buna da örnek olarak **4g** ve **4h** molekülleri verilebilir. Bu çalışmadaki en etkili türev, **4h** kodlu 2-fenil-5(6)-[((2-florofenil)piperazin-1-il)karbonil]-1*H*-benzimidazoldur. *P. aeruginosa* ve *C. albicansa* karşı 25 µg/mL, *S. aureus*, *E. faecalis* ve *E. coli* ye karşı da 50 µg/mL lik MIC değeri ile etki göstermiştir. Oysa ki **4g** kodlu bileşik, **4h** türevinden sadece piperazin halkasında 4-florofenil taşıması ile farklılanmaktadır.

Genel olarak piperazin türevlerini tercih etmek ve molekülleri daha küçük yapıları olarak tasarlamak antibakteriyel etkiye katkı sağlayabilir.

ÖZET

Yeni Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

Bu tez çalışmasında, 2 farklı grupta olmak üzere toplam 10 adet orijinal benzimidazol türevi molekül sentezlenmiştir (**4a-h**, **6a,b**).

Tasarlanan türevlerin sentezi için öncelikle ilgili benzaldehitlerin sodyum metabisülfid ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) tuzları hazırlanmıştır.

1,2-Diaminobenzen-4-karboksilik asit ile DMF ortamda halka kapatma reaksiyonuyla istenen benzoik asit türevleri elde edilmiştir (**1a-d**). Benzoik asit türevleri tiyonil klorür ile reaksiyona tabi tutularak, açıl klorürler (**2a-d**) elde edilmiştir. Piperidin ve ilgili piperazin türevleri süstitüe edilerek de sonuç moleküllere (**4a-h**) ulaşılmıştır.

6a-b Türevlerinin sentezi için; ilgili sodyum metabisülfid tuzları (**5a-b**), 4,5-dikloro-1,2-diaminobenzen ile DMF ortamda halka kapatma işlemine tabi tutulmuştur. Bu basamaklardan sonra saflaştırma yöntemleri uygulanmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İTK, erime noktası tayinleri ve elemental analiz verileri ile değerlendirilmiştir. Yapıların aydınlatılmasında $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, Mass (ESI) Spektroskopilerinden yararlanılmıştır. Tez kapsamında sentezlenen ürünlerin analiz sonuçları, istenen kimyasal yapıda olduklarını ve memnun edici saflıkta elde edildiklerini kanıtlar niteliktedir.

Sentezlenen moleküllerin antimikrobiyal etkileri *S. aureus*, *E. feacalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *C. albicansa* karşı ampisilin ve mikonazol referans alınarak *in vitro* ortamda tüp dilüsyon yöntemi test ile edilmiştir.

En etkili türev **4h** kodlu bileşik olan, 2-fenil-5(6)-[((2-florofenil)piperazin-1-il) karbonil]-1*H*-benzimidazoldur. *P. aeruginosa* ve *C. albicansa* karşı 25 µg/mL, *S. aureus*, *E. feacalis* ve *E. coli* ye karşı da 50 µg/mL lik MIC değeri ile etki göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, Antimikrobiyal, Sentez, Farmasotik Kimya.



SUMMARY

Synthesis, Structure Elucidation and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives

Within the scope of this master thesis 2 different group 10 original benzimidazole derivative molecules has been synthesized (**4a-h**, **6a,b**).

For the synthesis of benzimidazole derivatives, firstly $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ salts of related benzaldehydes were prepared.

1,2-Diaminobenzene-4-carboxylic acid and sodium metabisulphite salts reacted in DMF for the ring-closure reaction, with that way benzoic acid derivatives has obtained (**1a-d**).

Benzoic acid derivatives were reacted with thionyl chloride to give acyl chlorides (**2a-d**). Substitution of piperidine and piperazine derivatives with acyl chlorides gave final molecules (**4a-h**).

6a,b Derivatives were synthesized via the ring-closure reaction of Na-metabisulphite salts (**5a-b**) with 4,5-dichloro-1,2-diaminobenzene in DMF. After that steps purification have been applied to the final compounds.

Purified molecules were evaluated by TLC, melting point determination and elemental analysis data. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, Mass (ESI) spectroscopies were used for elucidation of the structures. Analyze results of these molecules are proving that they are in desired chemical structure and their purification is satisfactory.

In vitro antimicrobial activities of the molecules was evaluated by tube dilution method. *S. aureus*, *E. feacalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* and *C. albicans* were tested to against ampicillin and miconazole that were used as the references.

The most effective molecule is 2-phenyl-5(6)-[((2-flouorophenyl)piperazine-1-yl)carbonyl]-1*H*-benzimidazole (**4h**). This molecule; showed the antibacterial effect to *P. aeruginosa* and *C. albicans* at 25 µg/ml MIC value and antibacterial effect against *S. aureus*, *E. feacalis*, and *E. coli* at 50 µg/ml MIC value.

Keywords: Benzimidazole, Antimicrobial, Synthesis, Pharmaceutical Chemistry.



KAYNAKLAR

- ABDEL-RAHMAN AE, MAHMOUD AM, EL-NAGGAR GM, EL-SHERIEF HA (1983). Synthesis and biological activity of some new benzimidazolyl-azetidin-2-ones and-thiazolidin-4-ones. *Pharmazie*. **38** (9) : 589-590.
- ABOU-SHADI H, EL-TALIAWI G, NABIH I, KAMEL MM, ZAYED A, FADDAH LM (1979). Synthesis and antibacterial activity of some nitrobenzimidazoles and 2(3h) benzimidazolones. *Pharmazie*. **34**:576.
- AKGÜN H, BALKAN A, BİLGİN AA, ÇALIŞ Ü, DALKARA S, EROL DD, ERDİĞAN H, ERTAN M, KELEKÇİ NG, ÖZKANLI F, PALASKA E, SARAÇ S, ŞAFAK C, TOZKOPARAN B (2016). *Farmasötik Kimya 2. 4. Baskı* hacettepe üniversitesi yayınları.
- AKGÜN H, BALKAN A, BİLGİN AA, ÇALIŞ Ü, DALKARA S, ERDOĞAN H, EROL DD, ERTAN M, ÖZKANLI F, PALASKA E, SARAÇ S, ŞAFAK C (2000). *Farmasötik Kimya 1*.
- AL-MOHAMMED NN, ALÍAS Y, ABDULLAH Z, SHAKİR RM, TAHA EM, HAMİD AA (2013). Synthesis and antibacterial evaluation of some novel imidazole and benzimidazole sulfonamides. *Molecules*. **18**: 11978-11995.
- ALP M, GÖKER H, ALTANLAR N (2014). Synthesis and antimicrobial activity of novel-2-[4-(1H-benzimidazol-1-yl)phenyl]-1H-benzimidazoles. *Turkisch J. Chem*. **38**: 152-156.
- ANSARİ KF, LAL C (2009). Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazol derivatives. *European journal of medicinal chemistry*. **44**: 4028-4033.
- ATEŞ-ALAGÖZ Z, ALP M, KUŞ C, YILDIZ S, BÜYÜKBİNGÖL E, GÖKER H (2006). Synthesis and potent antimicrobial activities of some novel retinoidal monocationic benzimidazoles. *Arch der Pharm*. **339**:74–80.
- AYHAN-KILCIGİL G, ALTANLAR N (2003). Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives. *Il Farmaco*. **58(12)**: 1345-1350.
- AYHAN- KILCIGİL G, KUŞ C, ÇOBAN T, ÖZDAMAR ED (2014). Identification of a novel series of N-Phenyl-5-[(2-phenylbenzimidazol-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazol-2-amines as Potent antioxidants and radical scavengers *Arch. Der. Pharm*. **347(4)**: 276-282.
- BADAWAY, EI-S AM, HAZZAA AA, RIDA SM, FAHMY HTY (1992). Assessment of Anti-HIV activity of some benzimidazolylthiazoles. *Arch. Pharm*, **325**:565-567.
- BAROT KP, MANNA KS, GHATE MD (2017). Design synthesis and antimicrobial activity of some novel 1,3,4-tiazdiazol, 1,2,4-triazole-5-thione and 1,3-thiazolan-4-one derivatives of benzimidazole. *Journal of Saudi Chemical Society*. **21**: 35-43.
- BERG HC (2003). *E.Coli In Motion*. 1st edition. Springer.
- BODEY GP, BOLIVAR R, FAINSTEIN V, JADEJA L (1983). Infections caused by *Pseudomonas aeruginosa*. *Reviews of Infectious Diseases*. **5 (2)**: 279-313.
- BOWMAN JC, HICKS PS, KURTZ MB, ROSEN H, SCHMATZ DM, LIBERATOR PA, DOUGLAS CM (2002). The antifungal echinocandin capsosungin acetate kills growing cells of *aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. **46 (9)**: 3001-3012.

- BÜRLI RW, MCMINN D, KAIZERMAN JA, HU W, GE Y, PACK Q, JIANG V, GROSS M, GARCIA M, TANAKA R, MOSER HE (2004). Dna binding ligands targeting drug-resistant Gram-Positive bacteria. Part 1: Internal Benzimidazole Derivative. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **14**:1253-1257.
- CASEY AF, WRIGHT J (1966). Some branched-chain analogues of analgesically active 1-(2-aminoethyl)-2-benzylbenzimidazole derivatives. *J. Chem. Soc. C*, **0**:1167-1171
- CHİKKULA RKV, SUNDARARAJAN R (2017). Analgesic, anti-inflammatory, and antimicrobial activities of novel isoxazole/pyrimidine/pyrazole substituted benzimidazole analogs. *Medicinal chemistry research.* **26(11)**: 3026-3037.
- ÇEVIK UA, SAĞLIK BN, ÖZKAYA Y, CANTÜRK Z, BUENOD J, DEMIRCI F, KOPARAL AS (2017). Synthesis of new fluoro-benzimidazole derivatives as an approach towards the discovery of novel intestinal antiseptic drug candidates. *Current Pharmaceutical Design.***23**: 2276-2286.
- DEGNAN FH (2008). The US food and drug administration and probiotics: regulatory categorization. *Clinical Infectious Diseases.* **46**: S133–S136.
- DESAI NC, PANDYA D, VAJA D (2017). Synthesis and antimicrobial activity of some heterocyclic compounds bearing benzimidazole and pyrazoline motifs. *Med. Chem. Res.* **14**:1-9.
- DÜVER C, GÖKER H (1992). 1,2,5(6)-Trisüstitüe benzimidazol türevlerinin sentez, yapı-aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri üzerinde çalışmalar. Yüksek Lisans Tezi.
- EDWARDS D (1980). Antimicrobial Drug Action. 1st edition. The macmillan press.
- EL-GOHARY NS, SHAABAN MI (2017). Synthesis antimicrobial, anti-quorum-sensing and antitumor activities of new benzimidazole analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry.* **137**: 439-449
- FOSTER T (1997). Medical Microbiology. 4th edition. Elsevier.
- GADHİYA B, RAJPUT M, BAPODRA AH, LADVA KD (2016a). Design, synthesis and evaluation of antimicrobial activities of some novel 2-mercapto-1,3,4-oxadiazole-2-yl derivatives clubbed with 1H-benzimidazole. *International Journal of Applied Biology and Pharmaceutical Technology.* **7(2)**: 25-33.
- GADHİYA B, RAJPUT M, BAPODRA AH, LADVA KD (2016b). Design, synthesis and evaluation of antimicrobial activities of some novel thiazole and thiadiazole derivatives clubbed with 1H-benzimidazole. *Rasayan Journal Of Chemistry.***9(3)**: 355 – 372.
- GARNER R, SUSCHİTZKY H (1967). Syntheses of heterocyclic compounds. Part XX. synthesis and reactions of 1,2-disubstituted benzimidazoles. *Chem. Commun.* **0**: 2536-2540.
- GARUDACHARI B, SATYANARAYANA MN., THİPPESWAMY B, SHIVAKUMAR CK, SHİVANANDA KN, HEDGE G, ISLOOR AM (2012). Synthesis, characterization and antimicrobial studies of new quinoline incorporated benzimidazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* **54**: 900–906.
- GÖKER H, KUŞ C, ABBASOĞLU U (1995). Synthesis of 1,2,5(6)-trisüstitued benzimidazoles and evaluation of their antimicrobial activities. *Arch.Pharm.* **328** : 425-430.
- GÖKER H, TUNÇBİLEK M, AYHAN G, ALTANLAR N (1998). Synthesis of some new Benzimidazolecarboxamides And Evaluation Of Their Antimicrobial Activity. *II Farmaco.* **51(1)**:53-58

- GÖKER H, TUNÇBİLEK M, SÜZEN S, KUŞ C, ALTANLAR N (2001). Synthesis and antimicrobial activity of some new N-Substituted Carboxyamido-1H-Benzimidazole derivatives. *Arch.Pharm.Pharm. Med. Chem.* **334**: 148-152.
- GÖKER H, KUŞ C, BOYKIN DW, YILDIZ S, ALTANLAR N (2002). Synthesis of some new 2-substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against *candida* species. *Bioorganic & Medicinal Chemistry.* **10(8)**: 2589-2596.
- GÖKER H, KARAASLAN C, YILDIZ S (2012). Potent antifungal and Antistaphylococcal 2-Anilinobenzimidazoles. *Z. Naturforsch.* **67 c**: 486 – 494.
- GREEN H, DAY A (1942). The tautomeric character of the imidazole Ring . *J. Am . Chem. Soc .* **64** : 1167-1173.
- HAMMES WP, NEUHAUS FC (1974). On the mechanism of action of vancomycin: inhibition: of peptidoglycan synthesis in *Gaffkya homari*. *American Society for Microbiology.* **6(6)**: 722-728.
- HARRİSON D, RALPH JT (1965). Nucleophilic substitution reactions of 2-chlorobenzimidazoles. Part I. formation of benzimidazolin-2-ones and 2-alkoxybenz-imidazoles. *Journal of the Chemical Society.* 236-239.
- HISANO T, ICHIKAWA M, TSUMOTO K, TASAKI M (1982). Synthesis of benzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles and evaluation of their antifungal, insecticidal and herbicidal activities. *Chem. Pharm. Bull.* **30 (8)**: 2996 – 3004.
- HITCHINGS GH (1973). Mechanism action of trimethoprim-sulfamethoxazole—I. *The Journal of Infectious Diseases.* **128(3)**: 433–436.
- HOFFMANN K (1953). Imidazole and its derivatives. *Interscience Publishers. INC, New York.*
- HOLAN G, SAMUEL EL (1967). 2-Trihalogenomethylbenzazoles. Part II. Reactions of 2-trihalogenomethylbenzimidazoles with ammonia and amines. *Journal of chemical society.***0**: 25-29.
- HOLAN G, SAMUEL EL (1971). 2-Cyanobenzimidazoles and process for their preparation. *Chemistry abstracts.***75**: 1-4.
- <http://www.bacteriainphotos.com>. Erişim Tarihi: 5.11.2017.
- <https://www.microbiologyinpictures.com/microbiology-atlas-menu.php>. Erişim Tarihi: 5.11.2017.
- JAIN P, TIWARI M (2017). Synthesis and antimicrobial activity of some benzimidazole and 2-methylbenzimidazole derivatives. (2017). **29(4)**: 838-842.
- JOSHI D, PARIKH K (2013). Synthesis and evaluation of novel benzimidazole derivatives as antimicrobial agents. *Med.chem.Res.* **23**:1290-1299.
- JUNG, F, DEIVARE C, BOUCHEROT D, HAMON A (1991). Synthesis and structure, activity relationship of new cephalosporins with amino heterocycles at C-7 dependence of the antibacterial spectrum and β – Lactamase stability on the Pka of the C-7 heterocycle. *J . Med . Chem.* **34**: 1110 – 1116.
- KAHAN MF, KAHAN JS, CASSIDY PJ, KROPP H (1974). The mechanism action of fosfomycin (Phosphonomycin). *Annals New York Academy of Sciences.* **235**: 364–386.

- KARA A, COŞKUN T (2014). Teoriden Kliniğe Probiyotikler. 1.baskı Akademi yayınevi
- KARATAŞ H, ALP M, YILDIZ S, GÖKER H (2012). Synthesis and potent in vitro activity of novel 1*H*-benzimidazoles as Anti-MRSA agents. *Chem Biol Drug Des.* **80**: 237–244
- KAUR SP, RAOR, NANDA S (2011). Amoxicillin: A broad spectrum antibiotic. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* **3(3)**: 30-37.
- KOHANSKI MA, DWYER DJ, COLLINS JJ (2010). How antibiotics kill bacteria: from targets to networks. *Nat Rev Microbiol.* **8(6)**: 423–435.
- KRIM J, GRUNEWALD C, TAOURIRTE M, ENGELS JW (2012). Efficient microwave-assisted synthesis, antibacterial activity and high fluorescence of benzimidazolyl-2'-deoxyuridines. *Bioinorganic & Medicinal Chemistry.* **20**: 480-486.
- KUŞ C, GÖKER H, AYHAN G, ERTAN R (1996). Synthesis and antimicrobial activity of some new piperidinyl benzimidazoles. *IL Farmaco,* **51(6)**: 413-417.
- KUŞ C, GÖKER H (1998). 5-Fluoro-1,2,6-Trisubstitüe Benzimidazol karboksilat ya da amid türevlerinin sentez, yapı-aydınlatılması ve antimikrobiyal etkileri üzerinde çalışmalar. Doktora Tezi.
- KUŞ C, SÖZÜDÖNMEZ F, ALTANLAR N (2009). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2-[4-(Substituted Piperazin-/Piperidin-1-ylcarbonyl)phenyl]-1*H*-benzimidazole Derivatives. *Archive der pharmazia.* **342(1)**: 54-60.
- LISTER P.D, WOLTER D.J, HANSON N.D (2009). Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. *Clin. Microbiol. Rev.* **22(4)**: 582-610.
- LOWRY F, (2017). Columbia Üniversitesi-Mikrobiyoloji A.B.D.
<http://www.microbiology.columbia.edu/resources/resources.html> . Erişim Tarihi: 5.11.2017.
- MALLANDUR BK, RANGAIAH G, HAROHALLY NV (2017). Synthesis and antimicrobial activity of schiff bases derived from 2-chloro quinoline-3-carbaldehyde and its derivatives incorporating 7-methyl-2-propyl-3*H*-benzimidazole-5-carboxylic acid hydrazide. *Synthetic Communications.* **47(11)**: 1065–1070.
- MASON DJ, POWER EGM, TALSANIA H, PHILLIPS I, GANT VA (1995). Antibacterial action of ciprofloxacin . *Antimicrobial Agents And Chemotherapy.* **39(12)**: 2752–2758.
- MOGHADAS L, SHAHMORADI M, NARIMANI T (2012). Antimicrobial activity of a new nanobased endodontic irrigation solution: In vitro study. *Dental Hypotheses.* **3 (4)**: 142-146.
- MYERS RS (2006). Antifungal Agents. *Immunizing and Antimicrobial Agents.*
<http://courses.washington.edu>. Erişim Tarihi: 5.11.2017.
- NOFAL ZM, FAHMY HH, MOHAMED HS (2002). Synthesis, Antimicrobial And Molluscicidal Activities Of New Benzimidazol Derivatives. *Arch Pharm Res.* **25(1)**: 28-38.
- ÖZKAY Y, TUNALI Y, KARACA H, İŞIKDAĞ I (2010). Antimicrobial activity and SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *Eur.j.med.chem .* **45**: 3293-3298
- PADALKAR VS, BORSE B.N., GUPTA V.D., PHATANGARE K.R., PATIL V.S., UMAPE P.G., SEKAR N (2016). Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry.* **9**: 1125–1130.

- PAGAN R, MACKEY B (2000). Relationship between membrane damage and cell death in pressure-treated escherichia coli cells: differences between exponential and stationary phase cells and variation among strains. *Applied And Environmental Microbiology* **66(7)**: 2829-2834
- PINTO E, NEVES H, HRÍMPENG K, SÍLVA AF, BEGOUÍN A, LOPES G, QUEÍROZ MJRP (2014). Antimicrobial activity and mechanism of action of new N-heteroaryl-1H-(benz)imidazoles. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. **14**: 941-952.
- PIRT SJ, RIGHELATO RC (1967). Effect of growth rate on the synthesis of penicillin by penicilliumchrysogenum in batch and chemostat cultures. *Appl Environ Microbiol*. **15(6)**: 1284-1290.
- PRESTON PN (1974). Synthesis, reactions, and spectroscopic properties of benzimidazoles. *Chemical Reviews*. **74 (3)**: 279-314.
- PÜSKÜLLÜ MO, KARARSLAN Ç, BAKAR F, GÖKER H (2015). Synthesis and potent cytotoxicity of some novel imidazopyridine derivatives against MCF-7 human breast adenocarcinoma cell line. *Chemistry of heterocyclic compounds*. **51(8)**: 723-733.
- QUINLIVAN EP, MCPARTLIN J, WEÍR DG, SCOTT J (2000). Mechanism of the antimicrobial drug trimethoprim revisited. *The FASEB Journal*. **14(15)**: 2519-2524.
- RIDLEY HF, SPICKETT RGW, TIMMIS GM (1965). A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. *J. Heterocyclic Chem*. **2**: 453-456.
- RÍDA SM, EL-HAWASH SAM, FAHMY HTY, HAZZAA AA, EL-MELÍGY MMM (2006). Synthesis of novel benzofuran and related benzimidazole derivatives for evaluation of in vitro anti-HIV-1, anticancer and antimicrobial activities. *Arch.Pharm. Res*. **29**:826-833.
- ROGERS KS, CLAYTON CC (1972). Effects of PH on benzimidazole fluorescence. *Analytical Biochemistry*. **48** : 199-201.
- SALAHUDDIN S, SHAHARYAR M, MAZUMDER A (2017a). Benzimidazoles; A biologically active compounds. *Arabian Journal of Chemistry*. **10**: 157-173.
- SALAHUDDIN S, SHAHARYAR M, MAZUMDER A , ABDULLAH MM (2017b). Synthesis, characterization and antimicrobial activity of 1,3,4-oxadiazole bearing 1H-benzimidazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry*. **10**: 503-508.
- SARDI JCO, SCORZONI L, BERNARDI T, FUSCO-ALMEIDA AND AM, GIANNÍ MJSM (2013). Candida species: current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *Journal of Medical Microbiology*. **62**:10-24
- SAUDAGAR PS, SURVASE SA, SINGHAL RS (2008). Clavulanic acid: a review. *Biotechnology Advances*. **26**: 335-351.
- SCHLIGEL H (1994). General Microbiology 7th edition. Cambridge university press.
- SEENAI AH D, REDDY PR, REDDY GM, PATMAVATHI PV, KRISHNA S (2014). Synthesis, antimicrobial and cytotoxic activities of pyrimidinyl benzoxazole, benzothiazole and benzimidazole. *Eur. J.Med.Chem*. **77**:1-7.
- SHARIF SH, VÍDAVALUR S, MURTHY YLN, SIDDHANADHAM AS, PYLA EMD (2016). Synthesis, characterization and antimicrobial activity evaluation of novel oxadiazole derivatives bearing indole and benzimidazole moieties. *International Journal Of Research In Pharmacy And Chemistry*. **6(1)**: 38-45.

- SHIGI Y, MATSUMOTO Y, KAIZU M, FUJISHITA Y (1984). Mechanism of action of the new orally active cephalosporin. *The Journal Of Antibiotics*. **47 (7)**: 790-796.
- SHÍ Y, ZHOU CH (2011). Synthesis and evaluation of a class of new coumarin triazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Biiorg.med.chem.lett*. **21(3)**: 956-960
- STRATEVA T, YORDANOV D (2009). Pseudomonas aeruginosa - a phenomenon of bacterial resistance. *J Med Microbiol*. **58(9)**:1133-48.
- SURAM D, THATHA S, VENKATAPURAM P, ADIVIREDD YP (2017). Synthesis and antimicrobial activity of a new class of benzazolyl pyrazoles. *J. Heterocyclic Chem.*
- University of Glasgow. http://2011.igem.org/Team:Glasgow/Biofilm/P._aeruginosa. Erişim Tarihi: 5/11/2017.
- VERMA SK, GHORPADE R, PRATAP A, KAUSHÍK MP (2012). Solvent free, *N,N'*-carbonyldiimidazole (CDI) mediated amidation. *Tetrahedron Letters*. **53(19)**: 2373-2376.
- WAYNE PA (2012). CLSI. Methods For Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests For Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard 9 Th Edition. CLSI Document M07-A9.: Clinical and Laboratory Standards Institute.
- WAYNE PA (2015). Performance Standards For Antimicrobial Disk Susceptibility Tests; Approved Standard 12 Th Edition, CLSI Document, M02,A12.
- WHO-FAO (2002). Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food Report of a Joint FAO/WHO Working Group on Drafting Guidelines for the Evaluation of Probiotics in Food.
- WRIGHT JB (1951). The chemistry of the benzimidazoles *Chem. Rev.* **48**: 397
- YADAV G, GANGULY S (2015). Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. *European Journal Of Medicinal Chemistry*. **97**: 419-443.
- YILDIZ-OREN İ, TEKINER-GULBAS B, YALCIN İ, TEMİZ-ARPACI Ö, AKI-SENER E, ALTANLAR N (2004). Synthesis and antimicrobial activity of new 2-[P-Substituted-Benzyl]-5-[Substituted-Carbonyl- Amino] benzoxazoles. *Arch. Pharm. Med. Chem.* **337**: 402-410.
- YOCUM RR, RASMUSSEN JR, STROMİNGER JL (1980). The mechanism of action of penicillin. Penicillin acylates the active site of Bacillus stearothermophilus D-alanine carboxypeptidase. *J Biol Chem*. **255(9)**:3977-86.
- ZHANEL GG, KARLOWSKY JA, HARDING GKM, CARRIE A, MAZZULLI T, LOW DE (2000). A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: Comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. *Antimicrobial Agents And Chemotherapy*. **44 (4)**: 1089–1092.
- ZHANG HZ, DAMU GL., CAİ GX, ZHOU CH (2013). Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole type of Fluconazole analogues and their synergistic effects with Chloromycin, Norfloxacin and Fluconazole. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **64**: 329-344.
- ZHANG HZ, HE SC, PENG YJ, ZHANG HJ, GOPALA A L, TANGADANCHU VKR, GAN LL, ZHOU CH (2017). Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole-incorporated sulfonamide analogues. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **136**: 165-183.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

İsim Soyisim : Ezgi Özer
Doğum Tarihi : 29.09.1990
Doğum Yeri : Türkiye – Ankara

İletişim Bilgileri

E-Posta :eozzer127@gmail.com

Eğitim Bilgileri

Ankara 50.yıl lisesi (2004-2008)

Ankara Üniversitesi -Fen Fakültesi, Kimya Bölümü (2009-2014)

Bitirme Tezi Konusu: “Nörotransmitter Maddelerin Yapısı ve Etkileri”

Danışman: Prof.Dr. Şule PEKYARDIMCI-Biyokimya A.B.D

Ankara Üniversitesi -Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı (2014-2017)

Bitirme Tezi Konusu: “Yeni Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi”

Danışman: Prof Dr. Canan Kuş

Yabancı Dil

e-YDS 23.11.2017: 63,25

Kongre ve Seminerler

16.ulusal metabolik hastalıklar ve beslenme kongresi-Metabolizma Derneği- 25.04.2017-30.04.2017-Bodrum/Türkiye

Dinleyici olarak katılım gösterdim.

Young reasercher meeting-Societe de chimie therapeutique- 08.02.2017-10.02.2017-Paris/ Fransa

“Yeni Bazı Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Antimikrobiyal Etkileri” konulu bir poster sunumu gerçekleştirdim.

İş Tecrübeleri

Stajer: Türk Standartları Enstitüsü- Analiz Laboratuvarı

AR-GE ve Kalite Direktörü: Arı Mühendislik-Gıda takviyelerinin üretim sürecinin denetlenmesi ISO ve HACCP sistemlerinin uygulanması, yeni ürün geliştirme çalışmalarının ve pilot üretim çalışmalarının yapılması. Ürünlerin Tarım Bakanlığı kayıt ve izin süreci için gerekli teknik dökümanların hazırlanması.

Ruhsatlandırma ve Ürün Sorumlusu: Sağlık Bakanlığı izin sürecinin yürütülmesi, ihracatçı firmalarla teknik görüşmelerin yapılması ve düzenli medikal eğitimlerin verilmesi.

