

**BİSBENZİMİDAZOL YAPISINDAKİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ İLE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BURAK METE

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
HAZİRAN - 2019**

**BİSBENZİMİDAZOL YAPISINDAKİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ İLE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BURAK METE

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**




**FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Öztekin ALGÜL**

**MERSİN
HAZİRAN - 2019**

ONAY

Burak METE tarafından Prof. Dr. Öztekin ALGÜL danışmanlığında hazırlanan "Bisbenzimidazol Yapısındaki Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri İle Yapı-Etki İlişkilerinin Araştırılması" başlıklı tez çalışması aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 26 Haziran 2019 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr. Öztekin ALGÜL	
Üye	Prof. Dr. Mehtap UYSAL	
Üye	Prof. Dr. Semra UTKU	

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 25.07.2019 tarih ve 2019/337 sayılı kararıyla onaylanmıştır.



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
 - Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
 - Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi
- beyan ederim.

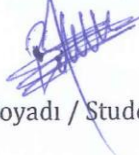
ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

26 Haziran 2019 /26 June 2019

İmza / Signature



Öğrenci Adı ve Soyadı / Student Name and Surname

Burak METE

ÖZET

BİSBENZİMİDAZOL YAPISINDAKİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİ İLE YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

α -Glukozidaz ve α -amilaz enzimlerinin çeşitli fizyolojik ve patolojik olaylarda önemli rolleri bulunmaktadır. Diyabet, kanser, grip ve hatta AIDS gibi hastalıkların tedavisinde yararlı olabilecek ilaçların keşfi ve geliştirilmesi için potansiyel hedefler haline gelmişlerdir. Özellikle, α -glukozidaz inhibisyonu, diyabetik hastalarda postprandial hipergliseminin azaltılmasında merkezi bir rol oynar. Bağırsak α -glukozidaz inhibitörleri günümüzde postprandiyal hipergliseminin azaltılmasında önemli terapötik ilaçlardır.

Postprandiyal hiperglisemi tip 2 diyabette belirgin ve erken bir defekt olarak, kardiyovasküler ve hatta tüm bu nedenlere bağlı ölümlerin bir önhabercisi ve ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konmuştur. Bazı epidemiyolojik çalışmalar, tip 2 diyabetli bireylerin kolorektal kanser gelişimi için riskinin arttığını gösterilmiştir.

Literatüre çalışmaları ile α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörlerini geliştirilmesi için benzimidazollerin güçlü ve yeni inhibitörler olabileceği belirlenmiştir. Bu veriler, benzimidazol türevi bileşikler üzerinde yapılacak çalışmaların hiperglisemiyi azaltabilecek ilaçların geliştirilmesi, diyabetik hastalar için yeni terapötik ilaç grubunun keşfini sağlayabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Bu tez çalışmasında, 12 adet benzimidazol türevi (**3a-l**), *o*-fenilendiamin türevleri (**1a-d**) ve dikarboksilik asit bileşiklerinin (**2a-c**) uygun katalizör olarak PPA kullanılarak kondenzasyon reaksiyonu sonucu sentezlenmiştir.

Bileşikler (**3a-l**), *in vitro* α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktiviteleri için değerlendirilmiştir. En güçlü α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü bileşik **3e** için IC₅₀ değerinin sırasıyla 15.51 ve 18.18 μ M olarak belirlenmiştir. Bu tez çalışması, α -glukozidaz ve α -amilaz enzimi inhibitörü bisbenzimidazol türevi bileşiklerinin (**3a-l**) antihiperglisemik aktivitesinin belirlendiği ilk çalışmadır.

Elde edilen tüm sonuçlara göre bileşiklerin her iki aktivite için yapı-etki ilişkileri ortaya konulmuş ve öncü bileşik olabilecek yapılar belirlenmiştir. Belirlenen bu yapıların üzerinde çalışmaların sürdürülmesinin yeni aktif bileşikler geliştirilmesi için önemli katkı sağlayacağı sonucuna ulaşılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bisbenzimidazol, α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörleri, yapı-etki ilişkileri.

Danışman: Prof. Dr. Öztekin ALGÜL, Mersin Üniversitesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

SYNTHESIS OF BISBENZIMIDAZOLE STRUCTURE COMPOUNDS AND INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITY WITH STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIP

α -Glucosidase and α -amylase play an important role in a wide range of physiological and pathological conditions. They have become potential targets for the discovery and development of agents useful for the treatment of diseases such as diabetes, cancer, influenza, and even AIDS. Especially, the inhibition of α -glucosidase plays a central role in attenuation of postprandial hyperglycemia in diabetic patients. Intestinal α -glucosidase inhibitors have become an important therapeutic tool in mitigation of postprandial hyperglycemia. Postprandial hyperglycemia has emerged as a prominent and early defect in type 2 diabetes and as a predictor of cardiovascular or even all-cause mortality, as well as an independent risk factor for atherosclerosis. Several epidemiological studies have observed that subjects with type 2 diabetes have an increased risk for the development of colorectal cancer.

In the course of our study to find α -glucosidase and α -amylase inhibitors from various sources, we observed benzimidazoles to be potent and new inhibitors of α -glucosidase and α -amylase enzymes. Therefore, the search for agents that mitigate postprandial hyperglycemia may offer an opportunity for the development of novel therapeutics for diabetic patients.

In this thesis we report the synthesis of 12 benzimidazoles derivatives (**3a-l**) by the condensation of o-phenylenediamine derivatives (**1a-d**) with dicarboxylic acid compounds (**2a-c**) in very good yields, using PPA as the most efficient catalyst.

Compounds 3a-l were evaluated for their in vitro α -glucosidase and α -amylase inhibitory activity. The IC_{50} value for the most potent intestinal α -glucosidase and α -amylase inhibitor compound **3e** was found to be 15.51 and 18.18 μ M, respectively. This is the first report α -glucosidase and α -amylase enzyme inhibition, and antihyperglycemic activity to benzimidazole compounds **3a-l**.

According to the all result obtained, the structure-activity relationship of the compounds were determined for both two activities and the structures which maybe the lead compound were elucidated. It has been concluded that the proceeding of studies with this promising structure may be advantageous to develop new active compounds.

Key words: Bisbenzimidazole, α -glucosidase, α -amylase inhibitors, structure-activity relationship.

Advisor: Prof. Dr. Öztekin ALGÜL, Department of Pharmaceutical Chemistry, Mersin University, Mersin.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın gerçekleştirilmesinde, değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman danışsam bana kıymetli zamanını ayırıp sabırla ve büyük bir ilgiyle bana faydalı olabilmek için elinden gelenden fazlasını sunan, her sorun yaşadığımda yanına çekinmeden gidebildiğim, deneyimlerini ve fikirlerini benden esirgemeyen, her konuda desteğini gördüğüm saygıdeğer hocam tez danışmanım ve Ana Bilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Öztekin ALGÜL'e sonsuz teşekkür eder ve şükranlarımı sunarım.

Lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca üzerimde çok emeği olan, çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Semra UTKU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca; gerek tez yazımı gerek proje gerekse laboratuvar çalışmalarında hem desteğini hem emeğini fazlasıyla hissettiğim, çalışmalarda ara verdiğimiz aralarda hoş sohbetiyle desteğini hissettiren Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Doktora programı öğrencisi Uzm. Ecz. Ronak Haj ERSAN'a sonsuz teşekkür ederim.

Yüksek lisans eğitimim boyunca her Mersin'e gittiğimde gözümün arkada kalmamasını sağlayan, her sıkıntıda bir şekilde yetişip çözüme kavuşturan, yardımlarıyla hayatımın her anını kolaylaştıran lise Matematik Öğretmenim Ramazan METE'ye teşekkürlerimi sunarım.

Eğitim-öğretim hayatım boyunca sürekli beni motive eden, hırslandıran, pozitif düşünceleriyle moralimi yükselten, sevgisinin gücüyle güç bulduğum lise Geometri Öğretmenim Barış METE'ye sonsuz teşekkür ederim.

İlgileri ve sohbetleri ile büyük desteklerini gördüğüm kardeşlerim Mimar Hayrunnisa METE ve Mimar Nursena METE'ye teşekkürlerimi sunuyorum.

Son olarak yüksek lisans eğitimim boyunca desteklerini bir an esirgemeyen, tez çalışmamın her aşamasında gerek fikir alışverişi yaptığım gerekse çok büyük yardımları olan, Mersin'e her gittiğimde telefonla da olsa moralimi yükselten, benim yüksek lisans eğitimim için kendi hayatından özveride bulunan değerli eşim Eczacı Rabia Bengü Su METE'ye sonsuz teşekkür ederim.

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından *BAP-SBE* 2017-2-TP2-2510 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Burak METE

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
KISALTMALAR ve SİMGELER	xxiii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	4
2.1. Benzimidazollerin Genel Genel Özellikleri	4
2.2. Bisbenimidazollerin Genel Özellikleri	6
2.3. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	7
2.3.1. Hoebrecker Yöntemi	7
2.3.2. Phillips Yöntemi	7
2.3.3. Karboksilik Asit Türevleri ile Reaksiyonlar	9
2.3.4. Mikrodalga Yöntemi	11
2.4. Bisbenimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	12
2.4.1. Alifatik Ara Zincir Taşımayan Bisbenzimidazoller	12
2.4.2. Alifatik Ara Zincir Taşıyan Bisbenzimidazoller	18
2.4.3. Aromatik Ara Zincir Taşıyan Bisbenzimidazoller	20
2.5. Benzimidazol ve Bisbenzimidazol Türevi Bileşiklerin α -Glukozidaz ve α -Amilaz Enzim İnhibitörü Aktivite Çalışmaları	30
3. MATERYAL ve YÖNTEM	32
3.1. Kimyasal Çalışmalar	32
3.1.1. Materyal	32
3.1.2. Yöntem	32
3.1.2.1. PPA Genel Sentez Yöntemi	32
3.2. Analitik Çalışmalar	32
3.2.1. Erime Noktası Tayini	32
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	33
3.2.3. Spektroskopik Kontroller	33
3.2.3.1. FT-IR Spektrumları	33
3.2.3.2. $^1\text{H-NMR}$ Spektrumları	33
3.3. α -Glikozidaz ve α -Amilaz İnhibisyon Aktivite Çalışmaları	33
3.3.1. Materyal	33
3.3.2. α -Glikozidaz İnhibisyon Aktivite Tayini	34
3.3.3. α -Glikozidaz İnhibisyon Aktivite Tayini Yöntemi	34
3.3.4. α -Amilaz İnhibisyon Aktivite Tayini	35
3.3.5. α -Amilaz İnhibisyon Aktivite Tayini Yöntemi	35
4. BULGULAR ve TARTIŞMA	36
4.1. Kimyasal Bulgular	36
4.1.1. Bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metan (Bileşik No 3a)	36
4.1.2. 1,2-Bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 3b)	37

	Sayfa
4.1.3. 1,3-Bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)propan (Bileşik No 3c)	38
4.1.4. Bis(5-Kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metan (Bileşik No 3d)	39
4.1.5. 1,2-Bis(5-Kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 3e)	40
4.1.6. 1,3-Bis(5-Kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)propan (Bileşik No 3f)	41
4.1.7. Bis(6-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metan (Bileşik No 3g)	42
4.1.8. 1,2-Bis(6-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 3h)	43
4.1.9. 1,3-Bis(6-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)propan (Bileşik No 3i)	44
4.1.10. Bis(6-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metan (Bileşik No 3j)	45
4.1.11. 1,2-Bis(6-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 3k)	46
4.1.12. 1,3-Bis(6-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)propan (Bileşik No 3l)	47
4.2. Biyolojik Bulgular	48
4.2.1. α -Glikozidaz ve α -amilaz inhibisyon Bulguları	48
4.3. Bileşiklerin α -Glukozidaz ve α -Amilaz İnhibitörü Aktivitelerinin Yapı-Etki İlişkileri	50
5. TARTIŞMA	52
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	57
ÖZGEÇMİŞ	66

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Mikrodalga kullanılarak sentezlenen benzimidazol türevi bileşiklerin % verimleri	11
Tablo 2.2. Ara zincir taşımayan bisbenzimidazollerin genel sentez yöntemi	12
Tablo 2.3. <i>o</i> -Fenilendiaminin Diasitler, Diester ve Diamid ile Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	18
Tablo 2.4. <i>o</i> -Fenilendiaminin Azanediildiasetik Asit Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	19
Tablo 2.5. <i>o</i> -Fenilendiaminin Aromatik Aldehit ile Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi	21
Tablo 2.6. 2,6-Bis(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piridin ve 1,2-fenilendiamin ile piridin-2,6-dikarboksilik asit varlığında sentezi	27
Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktivite sonuçları	49
Tablo 4.2. Sentezlenen bisbenzimidazol türevi bileşiklerin cLog <i>P</i> değerleri	51
Tablo 5.1. Sentezlenen bisbenzimidazol türevi bileşiklerin yapısı	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Benzimidazol yapısı	4
Şekil 2.2. 3-Nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamido-benzoik asitin redüksiyonu ile 5-karboksilik asit-2-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	5
Şekil 2.3. 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulması ile 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazolün elde edildiği sentezi	5
Şekil 2.4. 5-metilbenzimidazol 6-metilbenzimidazolün tautomerik formu	6
Şekil 2.5. Benzimidazol halkası ana yapısı	6
Şekil 2.6. Bisbenzimidazollerin ana yapıları	7
Şekil 2.7. Hoebrecker yöntemi ile benzimidazol sentezi	7
Şekil 2.8. Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezi	8
Şekil 2.9. Tiyaoasetil karbonik asit türevlerinden hareketle 2-sübstitüe benzimidazollerin eldesi	8
Şekil 2.10. PPA'lı ortamda 2-alkil/aril benzimidazol türevlerinin sentezi	8
Şekil 2.11. 2-Aromatik sübstitüe benzimidazol türevlerinin elde edilmesi	9
Şekil 2.12. Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenin ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi	9
Şekil 2.13. Tiyabendazol sentezi	9
Şekil 2.14. Parabendazol sentezi	9
Şekil 2.15. 2-Nitro-4-metilasetaniliden hareketle benzimidazol sentezi	10
Şekil 2.16. Anhidritlerle 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu sonucu benzimidazol sentezi	10
Şekil 2.17. Diamino benzoik asit ile aldehitlerin halka kapanması reaksiyonuyla benzimidazol sentezi	10
Şekil 2.18. Amonyum nitrat varlığında benzimidazol sentezi	11
Şekil 2.19. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol sentezi	11
Şekil 2.20. <i>o</i> -Fenilendiamin ve dikarboksilik asitlerle bisbenzimidazol sentezi	12
Şekil 2.21. <i>o</i> -Fenilendiamin ve etandioik asitten 2,2'-bi-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	13
Şekil 2.22. 3,4-Diaminobenzoik asitten, sodyum piro-sülfid varlığında bisbenzimidazol sentezi	13
Şekil 2.23. 3,4-Diaminobenzamidin bileşiğinin imidat esterleri ile reaksiyonu	13
Şekil 2.24. 2'-(4-Metoksifenil)-N,N-dimetil-1 <i>H</i> ,1' <i>H</i> -[2,5'-bibenzo[d]imidazol]-6-amin sentezi	14
Şekil 2.25. 2,5'-bisbenzimidazol türevi bileşikler	14
Şekil 2.26. Bazı 2,5'-bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi	14
Şekil 2.27. Sübstitüe eter yapısı taşıyan 2,5'-Bisbenzimidazol türevi bileşikleri	15
Şekil 2.28. Bazı 2,6'-bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi	15
Şekil 2.29. Hoechst 33258 yapısına benzer yeni 2,5'-bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi	16
Şekil 2.30. Bisbenzimidazol türevi bileşiklerin 3,3'-diaminobenzidinden hareketle sentezi	16
Şekil 2.31. [1,1'-bifenil]-3,3',4,4'-tetramin ve 3,5-bis[2-(1-piperidin-il)etoksi]-benzaldehit'ten 2,2'-bis[3,5-bis[2-(1-piperidinil)etoksi]fenil]-6,6'-bi-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	17
Şekil 2.32. Phillips yöntemi ile benzimidazol ve bisbenzimidazol sentezi	19

Şekil 2.33. <i>o</i> -Fenilendiamin tartarik asit ile reaksiyonu ile 1,2-di(1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)etan-1,2-diol sentezi	19
Şekil 2.34. N-((1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-N-metilmetanamin sentezi	20
Şekil 2.35. 2,2'-[Oksbis(metilen)]bis-1 <i>H</i> benzimidazol ve 2,2'-[tiyobis(metilen)]bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	20
Şekil 2.36. <i>o</i> -Fenilendiamin ve dikarboksilik asitin, alüminyum ve metansülfonikasitli ortamda sentezleri	20
Şekil 2.37. 2,2'-[Metilenbis(tiometilen)]bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	21
Şekil 2.38. 1,2-Fenilendiamin ve ftalik asit'ten 2,2'-(1,2-Fenilen)bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	21
Şekil 2.39. <i>o</i> -Fenilendiamin ve tereftalik asitten 2,2'-(1,4-Fenilen)bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	22
Şekil 2.40. 4,4'-[(5-Süstitüe-1,3-fenilen)bis(1 <i>H</i> -benzimidazol-2,6-diil)bis-1-piperazin türevlerinin sentezi	22
Şekil 2.41. 2,2'-bisbenzimidazol yapısı taşıyan bileşikler	22
Şekil 2.42. 2,2'-[(1 <i>E</i>)-1,2-etilendiil-4,1-fenilen]bis-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksimidamit dihidroklorür ve 2,2'-[(1 <i>E</i>)-1,2-siklopropan-4,1-fenilen]bis-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksamit dihidroklorür bileşiklerinin sentezi	23
Şekil 2.43. 2,2'-(Oksi-4,1-fenilen)bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	23
Şekil 2.44. 2,2'-[1,1'-bifenil]-4,4'-di-il-bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	23
Şekil 2.45. 2,2'-[1,1':4',1"-terfenil]-4,4"di-il-bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	24
Şekil 2.46. N1,N4-bis(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-1,4-benzendiamin'in sentezi	24
Şekil 2.47. 2,2'-Dihidroksi-[1,1'-binaftalen]-3,3'-dikarboksilik asit sentezi	24
Şekil 2.48. 2,6-Bis(5,6-dimetil-1 <i>H</i> -benzoimidazol-2-il)naftalen türevi bileşiklerin sentezi	25
Şekil 2.49. 2-Aromatik süstitüe 5,5'-bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi	25
Şekil 2.50. 1,2-fenilendiaminin türevleri ve iminoester hidroklorürden bisbenzimidazol sentezi	26
Şekil 2.51. Aromatik ve uzun ara zincirli bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi	26
Şekil 2.52. <i>o</i> -Fenilendiamin ve [2,2'-bipiridin]-3,3'-dikarboksilik asit'ten, 2,2'-[2,2'-bipiridin]-3,3'-di-il-bis-1 <i>H</i> -benzimidazol'ün sentezi	27
Şekil 2.53. 2'-(2,5-pirazindi-il)bis-1 <i>H</i> -benzimidazol	27
Şekil 2.54. <i>o</i> -Fenilendiamin'in dikarboksilik asitler ile bisbenzimidazol sentezi	27
Şekil 2.55. 2,2'-(Benzo[c]tiyofen-1,3-diildi-5,2-tiyofendiil)bis-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi	28
Şekil 2.56. 3,7-Bis(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-10-hekzil-10 <i>H</i> -fenotiazin'in sentezi	28
Şekil 2.57. 1,4-Bis[4-(1 <i>H</i> benzimidazol-2-il)fenil]piperazin eldesi	28
Şekil 2.58. Dimetil-6,6'-bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-[2,2'-bipiridin]-4,4'-dikarboksilat sentezi	29
Şekil 2.59. α -Glukozidaz enzimi inhibitörü etkili 2- Süstitüefenil-4-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol türevi bileşikler	30
Şekil 2.60. α -Glukozidaz enzimi inhibitörü etkiye sahip 5-non/Cl/CH ₃ süstitüe-2- (4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol ve 5-kloro-1-(4-siyanobenzil)-2-(4-siyanofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşikleri	30
Şekil 2.61. α -Glukozidaz enzimi inhibitörü etkili 2- Süstitüefenil-4-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol türevi bileşikler	31
Şekil 2.62. 2,5- Disüstitüe benzimidazol türevi bileşikler	31
Şekil 4.1. Bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metan bileşiğinin yapısı	36
Şekil 4.2. 1,2-Bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-İl)etan bileşiğinin yapısı	37
Şekil 4.3. 1,3-Bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-İl)propan bileşiğinin yapısı	38
Şekil 4.4. Bis(5-Kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-İl)metan bileşiğinin yapısı	39
Şekil 4.5. 1,2-Bis(5-Kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı	40

Şekil 4.6. 1,3-Bis(5-Kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)propan bileşiğinin yapısı	41
Şekil 4.7. Bis(6-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metan bileşiğinin yapısı	42
Şekil 4.8. 1,2-Bis(6-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı	43
Şekil 4.9. 1,3-Bis(6-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)propan bileşiğinin yapısı	44
Şekil 4.10. Bis(6-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metan bileşiğinin yapısı	45
Şekil 4.11. 1,2-Bis(6-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı	46
Şekil 4.12. 1,3-Bis(6-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)propan bileşiğinin yapısı	47
Şekil 5.1. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin genel yapısı	52
Şekil 5.2. Sentezlenen simetrik 5,5'(6,6')-sübsitüe bisbenzimidazol türevi bileşikler	53



KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simgesi	Tanım
°C	Santigrat Derece
CAN	Ceric amonyum nitrat
¹³ C-NMR	Karbon Nükleer Manyetik Rezonans
cLogP	Hesaplanmış logP
DNS	3,5-Dinitrosalisilik asit
DMF	Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
DNA	Deoksiribo Nükleik Asit
DDQ	2,3-Dikloro-5,6-dicyano-1,4-benzokinon
EtOH	Etanol
FT-IR	Fourier Transformlı Kızılötesi (Fourier Transform Infrared)
Het	Heterosiklik
HCl	Hidro klorik asit
¹ H-NMR	Proton Nükleer Manyetik Rezonans
IC ₅₀	Yarı maksimum inhibitör konsantrasyon
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
μ	Mikro
μL	Mikrolitre
MW	Mikro Dalga
NMP	N-Metil-2-Pirrolidon
pNPG	p-Nitrofenil-D-glukopiranozit
PPA	Polifosforik asit
pKa	İyonlaşma sabiti
s	Singlet
t	Triplet
THF	Tetrahidrofuran
TEA	Trietilamin
TSTU	N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-süksinimidil)uronyum tetrafloroborat
UV	Ultraviyole
YEİ	Yapı-etki ilişkileri
q	Quartet

1. GİRİŞ

Diyabet, insülin eksikliği ya da insülin hormonunun etkili bir şekilde kullanılmamasına bağlı olarak gelişen sorunlar nedeniyle organizmanın karbonhidrat, yağ ve proteinlerden yeterince yararlanmadığı kronik bir metabolizma hastalığıdır. Kanda sürekli glukoz seviyesinin artması, kardiyovasküler hastalıklara, obeziteye, nöropatiye, retinopatiye, nefropatiye ve diğer işlev bozukluklarına neden olmaktadır [1]. Diyabete bağlı hastalıklarının dünyada toplum sağlığını ciddi tehdit eden hastalık arasında dördüncü sırada olduğu ve diyabetli kişilerin özellikle yarısının diyabet sorunu yaşadıklarının farkında olmadığı belirlenmiştir [2].

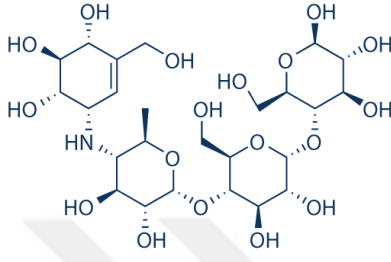
Kandaki glukozun ana kaynaklarından olan nişastanın hidrolizi α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerinin yardımıyla gerçekleşir. Amilaz, nişastayı bir disakkarit olan maltoza hidroliz eden bir enzimdir. Pankreatik α -amilazın nişastayı hidrolizi α -1,4 glikozit bağlarını kırarak maltoz ve diğer oligosakkaritlere parçalamasıyla oluşur. Bu enzim insanlarda tükürük bezleri ve pankreastan salgılanır. α -Glukozidazlar ise glukozidazların temel enzimlerinden biri olup, terminal α -1,4 ve α -1,6 glikozidik bağların hidrolizini katalizlerler. Karbonhidrat sindiriminin son basamağını katalizlerler [3].

Diyabetik hastaların tip 1 ve tip 2 diyabet olarak ikiye ayrılır. Bu hastaların büyük bir çoğunluğu tip 2 diyabet grubunda yer alır. Bu diyabet türü, insülin direnci ve insülin salgılanmasındaki eksikliğe bağlı gelişen türdür. Tip 2 diyabet tedavisi için kullanılan terapötik yöntemlerin birisi, polisakkarit, oligosakkarit ve disakkaritlerin glukozu parçalanmasını durdurulmasıdır. Bu da mide ve bağırsak bölgesinde amilaz ve glukozidaz enziminin inhibe edilmesiyle gerçekleşmektedir [4].

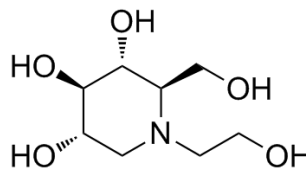
Diyabet hastalığının tedavisinde α -glukozidaz enzim inhibitörleri ve α -amilaz enzim inhibitörleri de kullanılmaktadır. α -Glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörleri, karbonhidratların sindirimini geciktirir ve glukoz absorpsiyon hızını yavaşlatır. Bu durum kan hücrelerindeki glukoz seviyesini düşürür. Amilaz inhibitörlerin yapısı temel alınarak sınıflandırma yapıldığında üç grup oluşmaktadır; amino şekerler, oligostatinler ve proteinaz inhibitörleridir. Amino şekerlerden olan akarboz, pankreatik α -amilaz için çok iyi inhibitör olup antidiyabetik bir ilaçtır. Akarboz, karbonhidratların sindirilmesi için gerekli olan glukozidaz enzimlerini inhibe eder. Özellikle ince bağırsakların iç yüzeyinde bulunan fırça kenar enzimlerini ve pankreastan salgılanan α -amilaz enzimlerini inhibe eder [5].

α -Glukozidaz inhibitörleri olarak tedavide kullanılan ilaçlar; akarboz (1), miglitol (2), vogliboz (3)'dur. Bu grup ilaçların insülin sekresyonu ve insülin etkisi üzerinde direkt etkileri yoktur. Daha çok lokal etkileri ile glukozun emilimini yavaşlatarak indirekt yoldan hipergliseminin önlenmesine yardımcı olurlar. Sağlıklı bir kişide yemekten sonra kan glukozundaki yükselme 30-50 mg/dl kadardır. Ancak diyabetik hastalarda bu artış çok daha

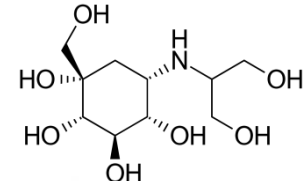
fazladır. Bu artış gastrointestinal sistemden emilen glukoz ve karaciğer ile periferik dokular tarafından tutulan glukozun arasındaki farktan kaynaklanır. Bu dengeyi düzenleyen mekanizmalar, gastrointestinal sistem boyunca gıdaların ilerleme hızı, sindirim sistemi enzimlerinin miktarı ve kinetikleri, sekrete edilen insülinin miktarı ve hızı, karaciğer ve periferik dokuların insüline cevabıdır. Diyabetik hastaların tedavisinde esas amaçlar hiperglisemiye önlemek ve varsa dislipidemiye düzeltmektir. Ancak bu α -glukozidaz inhibitörleri midede gaz sıkışması, karın ağrısı, karaciğer hastalıkları gibi yan etkilere neden olmaktadır [5].



Akarboz (1)



Miglitol (2)



Vogliboz (3)

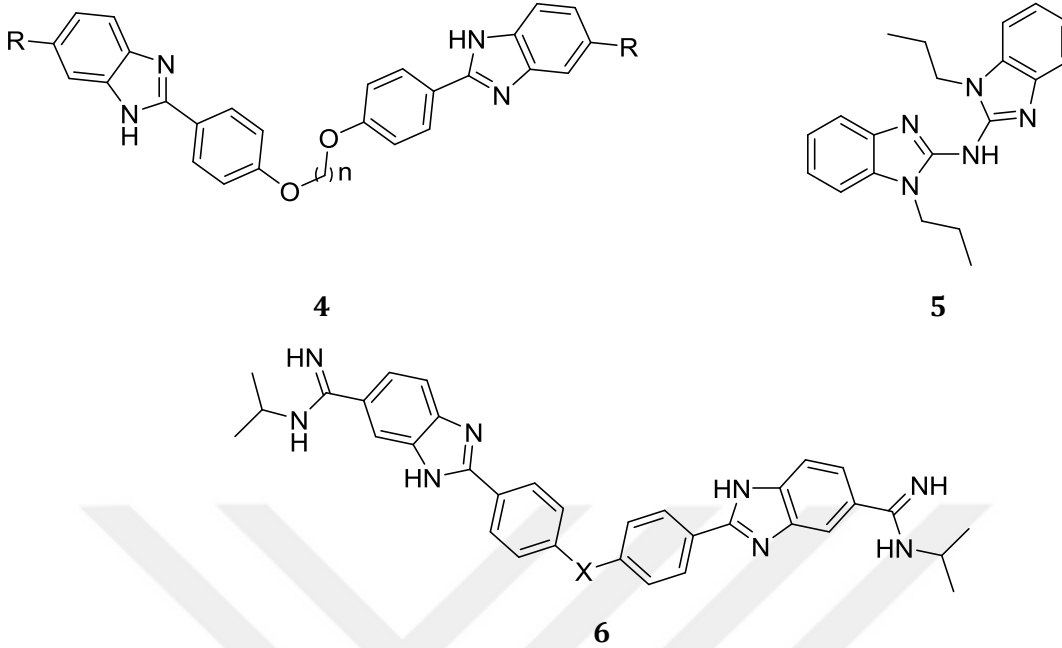
Bu nedenle, kandaki glikozun kaynağı olan nişastanın hidrolizinden sorumlu α -amilaz ve α -glukozidaz enzimlerini inhibe ederek, kanser, AIDS, influenza ve diyabet gibi karbohidrat aracılı hastalıkların tedavisinde etkili ve yan etkisi olmayan yeni terapötik ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır [6, 7].

Benzimidazol ana yapısı taşıyan bileşiklerin geniş etki spektrumuna sahip oldukları literatürde kayıtlı bilgilerdir. Bu halka sistemini taşıyan bileşikler, antiinflamatuvar, antispazmodik, analjezik, antihistaminik, antidiyabetik, antimikrobiyal, antitüberküler, antiproliferatif, antitümör, anti-HIV-RT, antikanser ve siklooksijenaz inhibitör aktiviteleri ile antiülseratif, antihelmintik ve antioksidan gibi pek çok farmakolojik etkisi nedeniyle ilaç etken maddesi olarak tedavide kullanılmaktadır [8]. Benzimidazol türevlerinin antidiyabetik etkisi ile α -glukozidaz enzimi üzerinde inhibe edici etkisinde literatürde yer almaktadır [9-11].

Benzimidazol türevlerinin hareketle geliştirilen bisbenzimidazol türevlerinde genel olarak güçlü antimikrobiyal, antiviral, antihiperglisemik, antiprotozoal, antikanser, etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur [12-17].

Bisbenzimidazol türevlerinin genel olarak güçlü antimikrobiyal ve antiviral etkiye sahiptir. Bileşik 4 türevlerinin güçlü antiprotozoal etkili olduğu 2008 yılında yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur [12]. Hu ve ark. amino grubu ile 2. pozisyonundan birbirine bağlanmasıyla elde edilen Bileşik 5 albendazolden daha iyi bir antifungal aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. Bu bileşik Mavrova ve ark. tarafından da güçlü antiprotozoal etkili olduğu gösterilmiştir [14-16]. Yine Franco ve arkadaşları tarafından bileşik 6 ana yapısındaki bir

seri bisbenzimidazol türevi bileşiğin Penisilin-G'den daha iyi aktivite gösterdikleri belirlenmiştir [17].



Ancak bu grup bileşiklerin enzim inhibitörü etkileri ile ilgili literatürde çok az sayıda çalışma bulunmaktadır [9-11].

Tüm bu literatür verileri, tez çalışmaları kapsamında planlanmış olan α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörü aktiviteye sahip olabilecek yeni bisbenzimidazol türevi bileşiklerin geliştirilmesi çalışmalarını başlatılmasını sağlamıştır. Grubumuz tarafından yapılan daha önceki çalışmalarda, özellikle 1., 2. ve 5. konumlarından süstitüe benzimidazol türevlerinin farklı aktiviteleredeki önemi ortaya konmuştur [18-23]. Yine bisbenzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda, antiproliferatif, antibakteriyal ve antifungal etki açısından nemli olduğu gösterilmiştir. Ancak bu bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörü aktiviteye sahip olabilecekleri belirlenmiştir. Bu verilerden hareketle planlanan bileşiklerin enzim inhibitörü aktivitelerini belirleme hedefimiz için bu tez çalışması kapsamındaki yaklaşımımız;

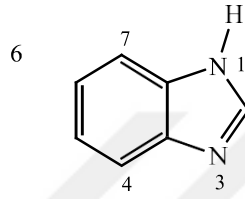
- Planlanan bileşikleri sentezlemek ve yapılarını tayin etmek,
- *In vitro* α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörü aktivitelerini ortaya konulması,
- Bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörü aktivitelerini yapı-etki ilişkilerini değerlendirilmesi olarak gerçekleştirilmesi olarak belirlenmiştir.

Tez çalışması sonuçlarının bis ana yapısı taşıyan aktif bileşik(ler) ile enzim inhibitörü tedavisinde kullanılacak yeni etkili bileşik ana yapıları belirlenerek, bu alanda uluslararası literatüre de önemli katkı sağlanabileceği planlanmıştır. Çalışma sonunda elde edilen sonuçlar yeni α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörü etkiye sahip öncü bileşik(ler)in geliştirilebilmesi tez çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktadır.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Benzimidazollerin Genel Özellikleri

İmidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzenle birleşmesi ile benzimidazol halka sistemi oluşmuştur (Şekil 2.1). Benzimidazol halka sistemi içeriğinde iki farklı yapıda azot atomu bulundurmaktadır. Hidrojen atomu ile bağ yapan azot atomu “pirol azotu” veya “imino azotu”, diğer azot atomu ise tersiyer yapıda bulunur ve “tersiyer azot” veya “piridin azotu” olarak adlandırılır. “İmino hidrojeni” ise imino azotunun taşıdığı hidrojen atomuna denir. İmino azotu 1 numara olacak şekilde numaralandırmaya başlanır ve tersiyer azot atomuna 3 numara gelecek şekilde devam edilir [24].



Şekil 2.1. Benzimidazol yapısı

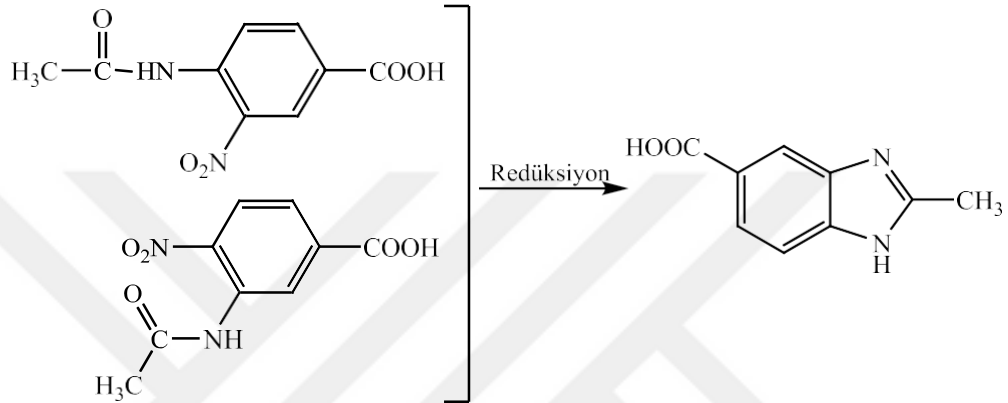
Benzimidazol türevleri genellikle yüksek erime ve kaynama noktasına sahip olup çoğunlukla kristal yapıda bileşiklerdir. Benzimidazol molekülünün erime noktası 170°C'dir. Benzimidazol türevi bileşikler polar çözücülerde oldukça fazla, polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler. Polar çözücülerde daha çok çözünme nedenleri serbest imino hidrojeninin asosiyer halde olmasıdır. Ayrıca bu yapılarda ki süstitüsyon kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür [24].

Benzimidazol türevi bileşikler, amfoterik yapıda olduklarından metallerle tuz oluştururlar. Bazik karakterlidirler ve asitlerle tuz oluşturabilirler. Bunun sebebi ise tersiyer azot atomunun üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini reaksiyona girdikleri atom veya gruba vermesidir. Bu yapının asidik özelliğini ise imino hidrojeni sağlamaktadır. Grignard bileşiklerinin, benzimidazol türevleriyle reaksiyona girmesiyle oluşan N-Magnezyum halojenürleri asidik karakterde olduklarının bir göstergesidir. Benzimidazol türevi bileşiklerin asidik karakterlerini elektronegatif gruplar artırır [25].

İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan dolayı benzimidazol molekülü (pKa 5,5), imidazol molekülünden (pKa 7,0) daha zayıf bir bazdır. Bu durum benzen ve imidazol halkaları arasındaki konjugasyon sonucu piridin azotunun bazik karakterinin azalmasıyla gösterilmiştir. Diğer yandan benzimidazol ve türevleri, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklı iken oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmemektedirler. Örneğin, metilbenzimidazollerin permanganat ile okside edilmesi sonucu benzimidazol-2-karboksilik asit türevleri elde edilir. Permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon reaksiyonlarda benzimidazolün 4,5-

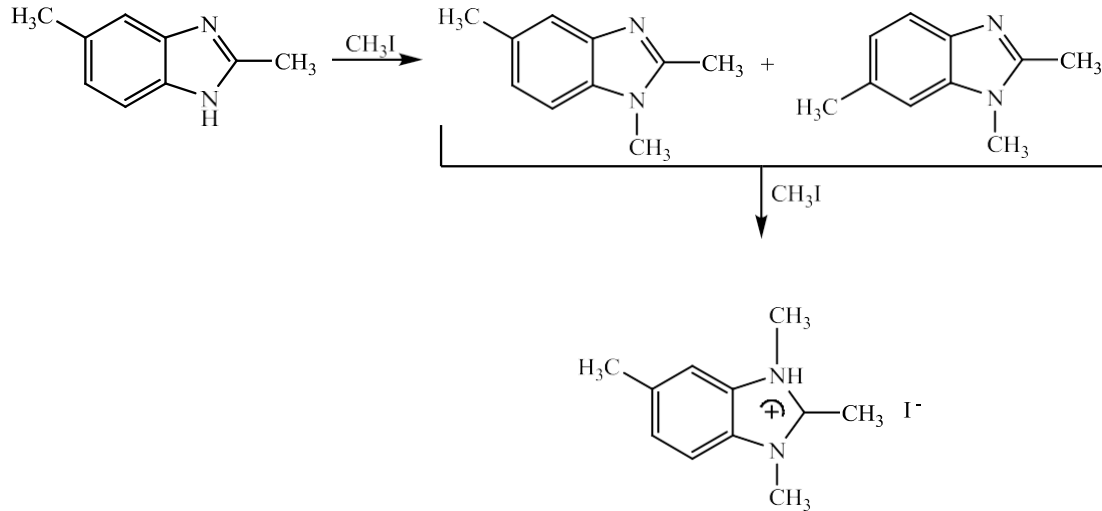
imidazoldikarboksilik aside dönüşmesine neden olduğu literatürde bildirilmiştir. Bu durum oksitlenme reaksiyonlarının istenen ürünlerin yanı sıra istenmeyen parçalanma ürünlerinin de oluştuğunu göstermiştir [26].

Serbest halde imino hidrojeni taşıyan benzimidazol tüevi bileşikler, tautomerik yapıdaki sistemlerdir. 1942 yılında Green ve Day [27] benzimidazol molekülünün tautomerik özelliğini göstermek için yaptıkları çalışmada, 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile aynı benzimidazol molekülü yapısını elde etmişlerdir (Şekil 2.2.).



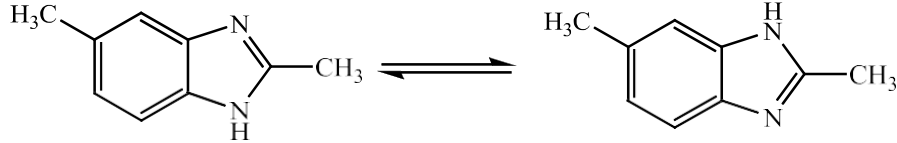
Şekil 2.2. 3-Nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamido-benzoik asitin redüksiyonu ile 5-karboksilik asit-2-metil-1H-benzimidazol sentezi

Nötral şartlar altında da benzimidazol türevlerinin tautomerizmi ortaya çıkmaktadır. Yapılan bir başka çalışmada da Green ve Day adlı bilim adamları, metiliyodür ve 2,5-dimetilbenzimidazol reaksiyona girdiğinde 1,2,6-trimetilbenzimidazol ve 1,2,5-trimetilbenzimidazolü, tek tek elde etmişlerdir. Bu izomerleri yeniden metil iyodür ile kuaternize ettiklerinde tek bir türeve ulaşıldığını belirtmişlerdir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulması ile 1,2,5-trimetilbenzimidazolün elde edildiği sentezi

Benzimidazol türevi bileşiklerin farklı iki izomer yapısına sahip olması simetri düzlemi içermeyen türevlerin (5-metilbenzimidazol gibi) imino azotundan kaynaklanır. Bu bileşiklerde kesin yapı tanımlanamayabilir. Şekil 2.4'de görüldüğü üzere 6-metilbenzimidazol, 5-metilbenzimidazolün tautomerik formudur ve bu duruma, 4(7)-sübtitüe benzimidazol türevleri de örnek olarak verilebilir [28].



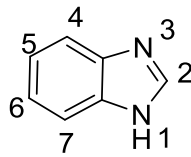
Şekil 2.4. 5-metilbenzimidazol 6-metilbenzimidazolün tautomerik formu

Benzimidazol yapısında, benzen halkasında simetri düzlemini bozacak bir biçimde sübtitüent bulunması durumunda, imino hidrojeni sübtitüe edilirse, iki farklı izomer karışımı elde edilmektedir [24].

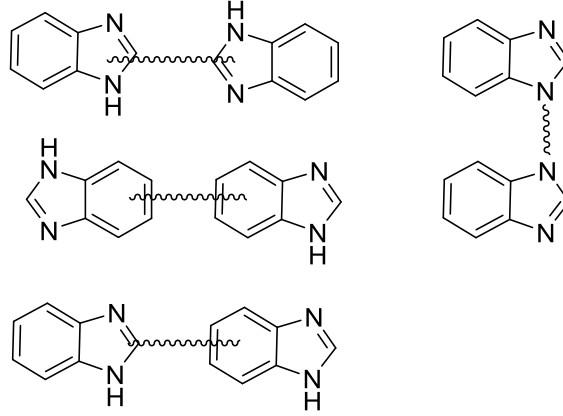
Benzen yapısındaki sübtitüentin karakteri azot atomundaki sübtitüsyonu etkiler ve çoğu zaman değişik verimlerde izomerler oluşmasına sebep olmaktadır. Benzimidazol halka yapısının 4. konumundaki sübtitüentleri, ciddi anlamda termodinamik, sterik ve elektrostatik özellikleri vardır. Ama 5. konumda bulunan sübtitüentlerde bu özelliklerin yeterince baskın olmaması sebebiyle, izomer oluşum oranının değiştiği görülmüştür [29]. Arnau ve arkadaşları [30] benzimidazolün 5(6). konumunda bulunan sübtitüentlerinin tautomerik denge de oldukça az etkisi olması sebebiyle bu tarz sübtitüentlerin bulunma durumunda, yaklaşık olarak aynı miktarlarda regioizomerlerin oluştuğu açıklanmıştır. Örneğin, 2-furil ya da tiyenil sübtitüe benzimidazol türevlerinin DMSO çözeltisi içerisinde tautomerizm gösterirken, 2-fenil benzimidazol bileşiğinde bu tautomerizm gözlenmemesi, moleküldeki heteroaril gruplarının bulunmasına bağlı olarak -NH yapısındaki asiditenin artmasından kaynaklanabileceği ileri sürülmektedir [31].

2.2. Bisbenzimidazollerin Genel Özellikleri

Benzimidazol halkası benzen ve imidazol halkalarının kaynaşmasıyla oluşmuş bir halka sistemidir (Şekil 2.5.). Bisbenzimidazoller ise iki benzimidazol yapısının birbirleri ile farklı konumlardan birleşmesiyle oluşan yapılardır (Şekil 2.6).



Şekil 2.5. Benzimidazol halkası ana yapısı



Şekil 2.6. Bisbenzimidazollerin ana yapıları

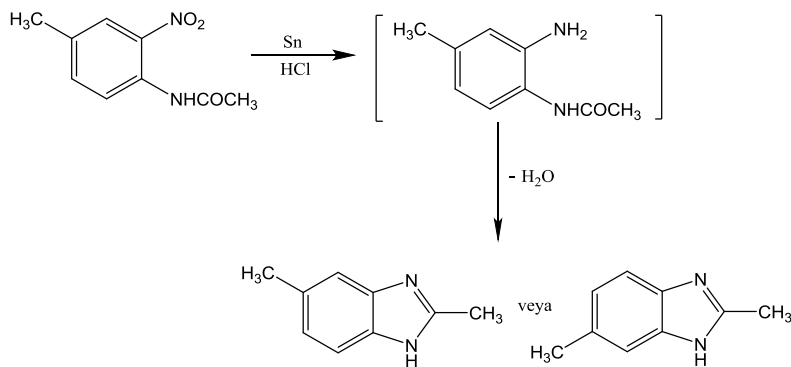
Bisbenzimidazoller genellikle yüksek erime ve kaynama noktasına sahip kristal yapılu bileşiklerdir. Polar çözücülerde yüksek oranda çözünürler. Genellikle bisbenzimidazol yapısında bulunan imino azotundaki H⁺ protonu nedeniyle asidik karakter gösterirken tersiyer azot atomunda bulunan ortaklanmamış elektron çiftinden kaynaklı olarak bazik karakter de gösterirler [32].

Bisbenzimidazol türevleri farklı aktiviteye sahip oldukları için büyük ilgi alanına sahip bileşiklerdir [3].

2.3 Benzimidazol Genel Sentez Yöntemleri

2.3.1. Hoebrecke Yöntemi

1872 yılında Hoebrecke tarafından ilk benzimidazol sentezlenmiştir. 2-nitro-4-metilasetanilitin indirgenmesiyle 2,5(2,6)-dimetil benzimidazol ortaya çıkmıştır (Şekil 2.7.) [34].

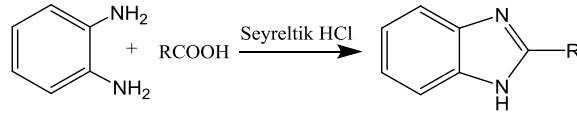


Şekil 2.7. Hoebrecke yöntemi ile benzimidazol sentezi

2.3.2. Phillips Yöntemi

Özellikle 2 sübtitüe benzimidazol türevleri, 1,2-fenilendiamin ve karboksilik asitlerin seyreltik HCl ile ısıtılması ile oluşur. Mono karboksilik asitlerin kullanılmasıyla 2-sübtitüe-1H-

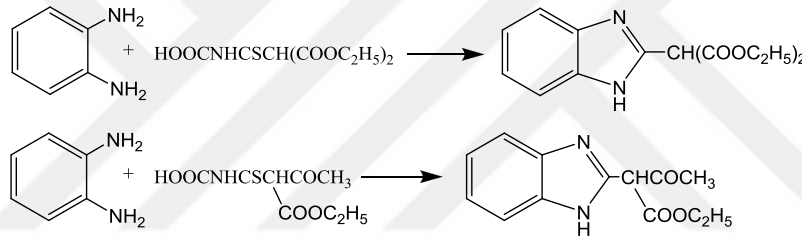
benzimidazol ve dikarboksilik asitlerin kullanımıyla ise bisbenzimidazol türevlerinin oluştuğu Philips yöntemiyle görülmüştür (Şekil 2.8.) [35].



Şekil 2.8. Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezi

Blatt yaptığı çalışmalarda, formik asit kullandığı reaksiyonlarda 1H-benzimidazol verimini %83-85 olarak, asetik asit kullandığı reaksiyonlardaysa 2-metil-benzimidazol veriminin %68 olduğu görülmüştür [36].

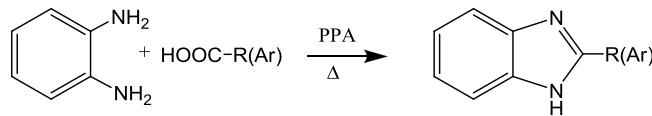
1938 yılında Ghosh adlı bilim adamının yaptığı çalışmadaise, 1,2-diaminobenzen tiyoasetil karbonik asit türevleriyle etkinleştirilmiş böylece 2-süstitüe benzimidazollerin elde edildiği görülmüştür (Şekil 2.9.) [37].



Şekil 2.9. Tiyoasetil karbonik asit türevlerinden hareketle 2-süstitüe benzimidazollerin eldesi

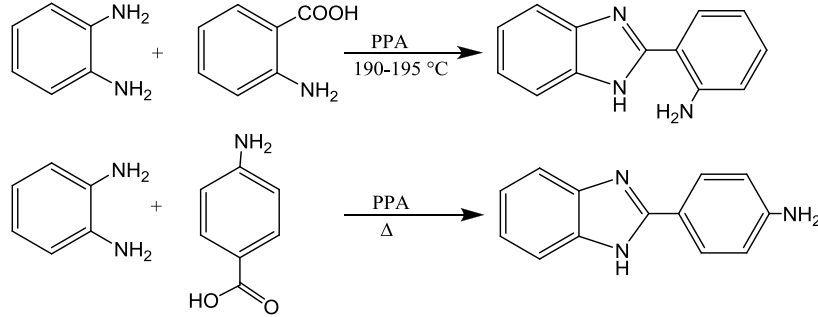
2-Metil benzimidazol, bu iki bileşiğin potasyum hidroksit/ alkol çözeltisinde ısıtılması işlemiyle elde edilmektedir. Yapılan çalışmalarda Philips metodu 2-alkil benzimidazol türevlerini elde etme de başarılı sonuçlar vermesine rağmen, 2-aril benzimidazol türevlerinin sentezinde çoğu zaman başarısızlıkla sonuçlanmakta veya gerçekleşen reaksiyonun veriminin çok düşük olduğu gözlenmektedir. Bunun dışında benzoik asitten çok az miktarda 2-fenil benzimidazol oluştuğu gözlenmiştir [38].

Yüksek verimde 2-alkil veya aril benzimidazol yapısındaki bileşikler, 1,2-diaminobenzenin karboksilik asitlerle polifosforik (PPA) birlikteliğinde gerçekleşen reaksiyonda elde edilmektedir (Şekil 2.10.) [39].



Şekil 2.10. PPA'lı ortamda 2-alkil/aril benzimidazol türevlerinin sentezi

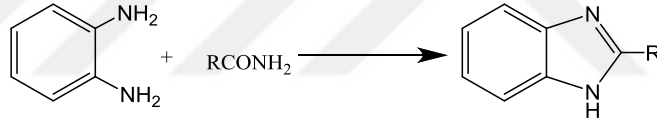
1,2-diaminobenzen, PPA ile antranilik ve p-amino benzoik asitle reaksiyona sokulmuş ve 2-süstitüe benzimidazol türevleri Chlonker ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada elde edilmiştir (Şekil 2.11.) [40].



Şekil 2.11. 2-Aromatik süstitüe benzimidazol türevlerinin elde edilmesi

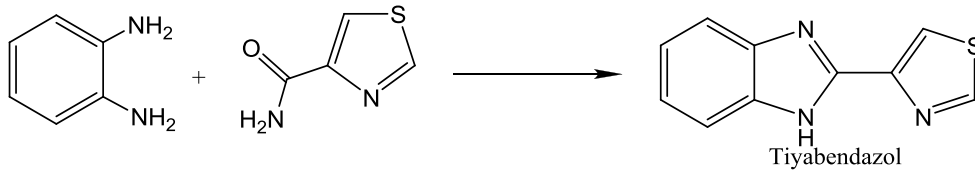
2.3.3. Karboksilik asit türevleri ile reaksiyonlar

1,2-Diaminobenzen'lerin karboksamitlerle tepkimesiyle 2-süstitüe-1H-benzimidazoller oluşabilmekte ayrıca dikarboksilikdiamitlerin de kullanımı ile bisbenzimidazoller PPA'li ortamda oluşabilmektedir (Şekil 2.12.)[41].

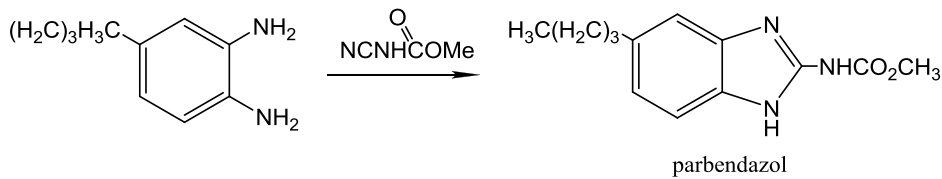


Şekil 2.12. Karboksamitlerin 1,2-diaminobenzenin ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

1990 yılında Townsend ve Wise bir deneylerinde PPA'li ortamda antihelmantik özellikteki parbendazol ve tiyabendazol moleküllerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.13, Şekil 2.14.) [42].

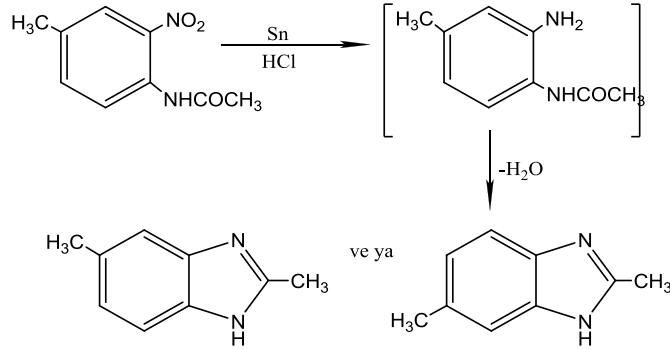


Şekil 2.13. Tiyabendazol sentezi



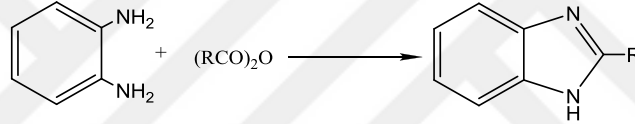
Şekil 2.14. Parbendazol sentezi

2,5(6)-Dimetilbenzimidazol bileşiği 2-nitro-4-metilasetanilidin kalay klorür ile hidroklorik asit varlığında indirgenme reaksiyonu ile elde edilmiştir. (Şekil 2.15.) [43].



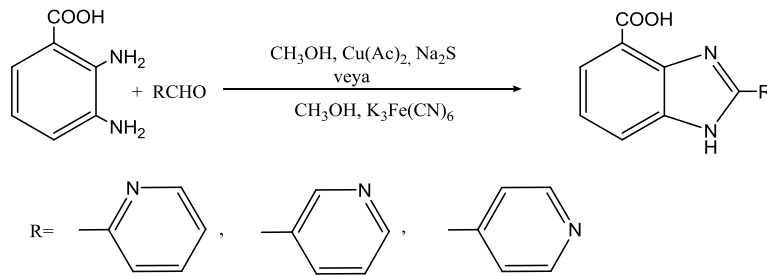
Şekil 2.15. 2-Nitro-4-metilasetaniliden hareketle benzimidazol sentezi

1,2-Diaminobenzen halka kapanması reaksiyonu ile anhidritlerle etkileşimi sonucunda benzimidazollerin elde edildiği görülmüştür (Şekil 2.16) [44].



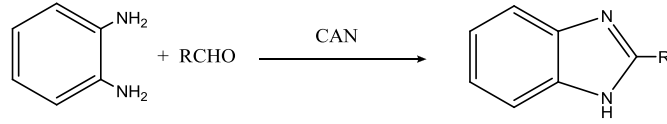
Şekil 2.16. Anhidritlerle 1,2-diaminobenzenin halka kapanması reaksiyonu sonucu benzimidazol sentezi

Benzimidazoller uygun yükseltgenler sayesinde aldehitlerden de elde edilmektedir. Cheng (2005) ve Varala (2006) yaptıkları çalışmalarla 2,3-diamino benzoik asiti farklı aldehitlerle reaksiyona sokarak benzimidazol yapılarının oluşumunu bildirmişlerdir (Şekil 2.17.) [45, 46].



Şekil 2.17. Diamino benzoik asit ile aldehitlerin halka kapanması reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

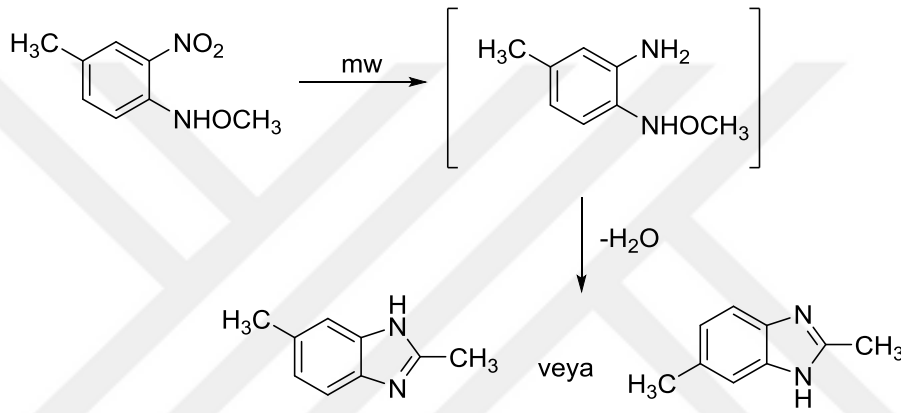
2007 yılında Kumar ve Joshi'nin bir deneyinde de 1,2-diaminobenzen çeşitli aldehitlerle amonyum nitrat (CAN) varlığında etkileştirilmiştir. (Şekil 2.18.) [47].



Şekil 2.18. Amonyum nitrat varlığında benzimidazol sentezi

2.3.4. Mikrodalga Yöntemi

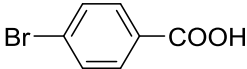
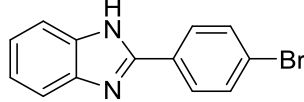
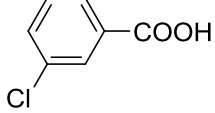
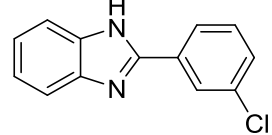
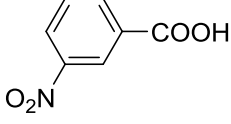
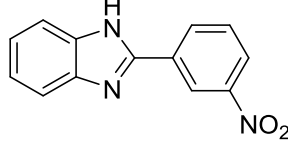
Mikrodalga titreşimlerinin yardımıyla siklokondensasyon tepkimeleri sayesinde, bazı benzimidazoller yüksek oranlarla elde edilebilmektedir [48, 49]. Mikrodalga yöntemi konvansiyonel ısıtma yönteminden daha kolay ve kısa süreli olmasından dolayı avantajlıdır. 2007 yılında yapılan çalışmada Niknam ve Raviz çok sayıda benzimidazol türevinin mikrodalga yöntemi kullanılarak elde edildiğinin belirtmişlerdir (Şekil 2.19.) (Tablo 2.1)[50].



Şekil 2.19. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol sentezi

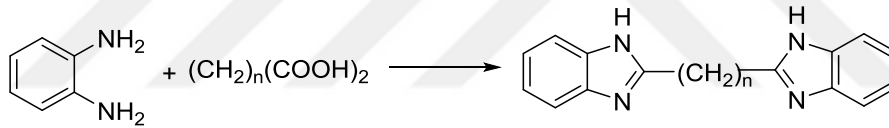
Tablo 2.1. Mikrodalga kullanılarak sentezlenen benzimidazol türevi bileşiklerin % verimleri

Karboksilik asit	Zaman (dk)	Ürün	Verim (%)
	18		81
	4		83
	4		78
	4		83

	4		80
	4		79
	7		77

2.4. Bisbenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

o-Fenilendiaminlerin dikarboksilik asitlerle reaksiyonları sonucu elde edilecek ürünler kullanılan reaktanların mol oranları ve deneysel koşullara bağlıdır. İki veya daha fazla mol oranlarında *o*-fenilendiaminlerin bir mol dikarboksilik asit ile ısıtılması ile bisbenzimidazollerin elde edildiği görülmektedir (Şekil 2.20.) [51, 52].

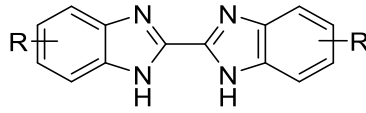


Şekil 2.20. *o*-Fenilendiamin ve dikarboksilik asitlerle bisbenzimidazol sentezi

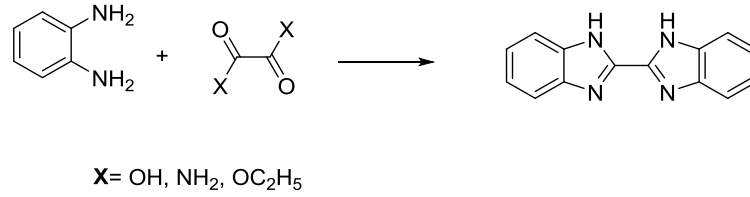
2.4.1. Alifatik Ara Zincir Taşımayan Bisbenzimidazoller

Bisbenzimidazollerini genel sentez yöntemleri Tablo 2.3’de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 2.2. Ara zincir taşımayan bisbenzimidazollerin genel sentez yöntemi

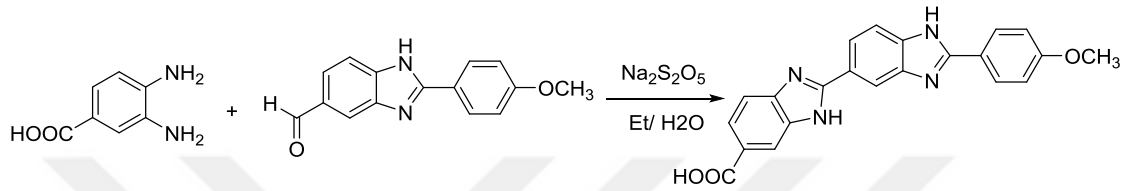
		
Tepkime Koşulları	Verim %	Kaynak
HCl; H ₂ O ve CH ₃ COCH ₃ ; reflux; 10s	82	[53]
PPA; mikrodalga; 6 dk	80	[54]
(CH ₂ OH) ₂ ; reflux; 24 s	17	[55]
(CH ₂ OH) ₂ ; mikrodalga; 1.5 dk	92	[56]
0.1 ml % 45 HBF ₄ ; 150°C	80	[57]

Bu sentez yöntemlerinden farklı olarak, Hou ve ark. , *o*-fenilendiamin ve etandioik asitin su ve aseton karışımı içinde HCl ortamda, 10 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile % 82 verimle 2,2'-bis-1*H*-benzimidazol sentezlemişlerdir (Şekil 2.21.) [53]



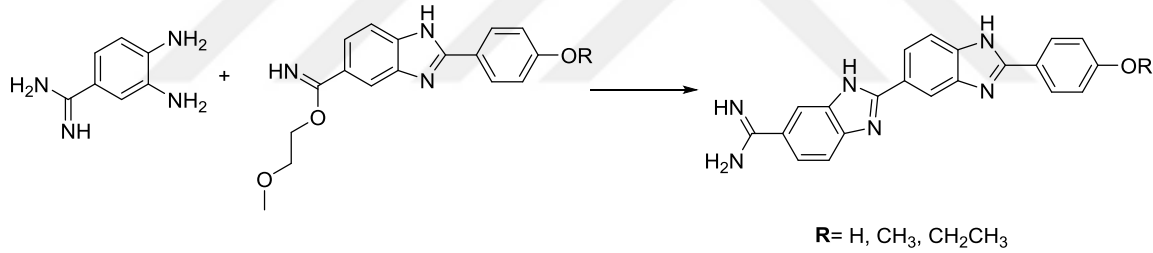
Şekil 2.21. *o*-Fenilendiamin ve etandioik asitten 2,2'-bi-1*H*-benzimidazol sentezi

Ji ve ark. bir çalışmada; 3,4-diaminobenzoik asiti, sodyum pirosülfid varlığında 2-(4-metoksifenil)benzimidazol-5-karboksaldehit ile reaksiyona sokarak, bisbenzimidazol türevi bileşiğin sentezini gerçekleştirmişlerdir (Şekil 2.22.) [58].



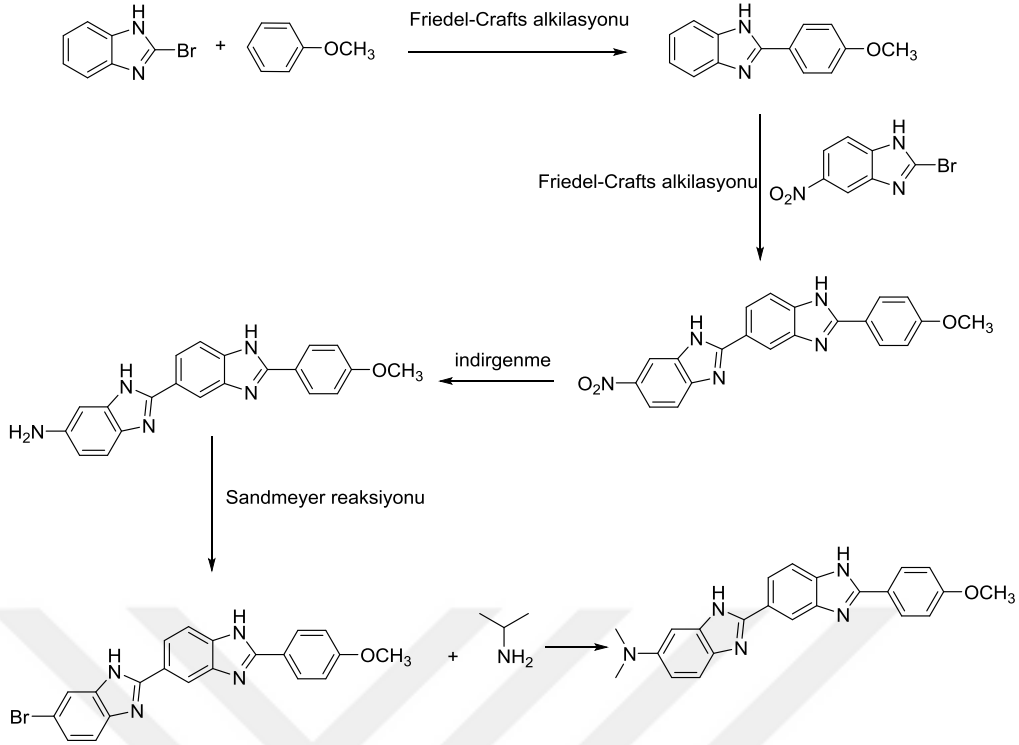
Şekil 2.22. 3,4-Diaminobenzoik asitten, sodyum pirosülfid varlığında bisbenzimidazol sentezi

Yine 3,4-diaminobenzamid başlangıç bileşiğinin çeşitli imdat esterleri ile reaksiyonu sonucunda 2,5'-bisbenzimidazol türevi bileşikler sentezlendiğine literatürde rastlanmaktadır (Şekil 2.23.) [59, 60].



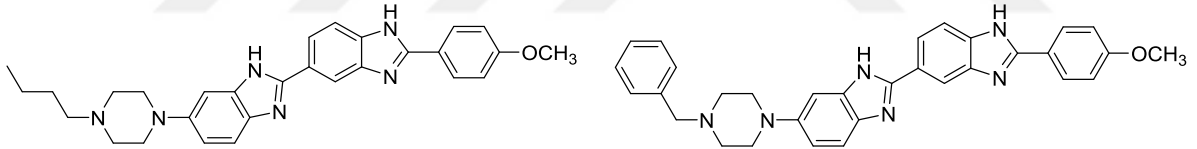
Şekil 2.23. 3,4-Diaminobenzamidin bileşiğinin imdat esterleri ile reaksiyonu

Zhou ve ark. yaptıkları bir patent bir çalışmada, 2-bromo-1*H*-benzimidazol ile metoksibenzen Friedel-Crafts alkilasyon reaksiyonu sonucunda elde edilen bileşik (2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol), 2-bromo-5-nitro-1*H*-benzimidazol ile yeniden Friedel-Crafts alkilasyonuna uğrar. Ardından sodyum nitrit ile diazolama reaksiyonunu ile nitro grubunun indirgenmesi ve Sandmeyer reaksiyonunu takiben izopropilamin ile Hofmann alkilasyonu sonucu bisbenzimidazol türevi bileşik elde edilmiştir (Şekil 2.24) [61].



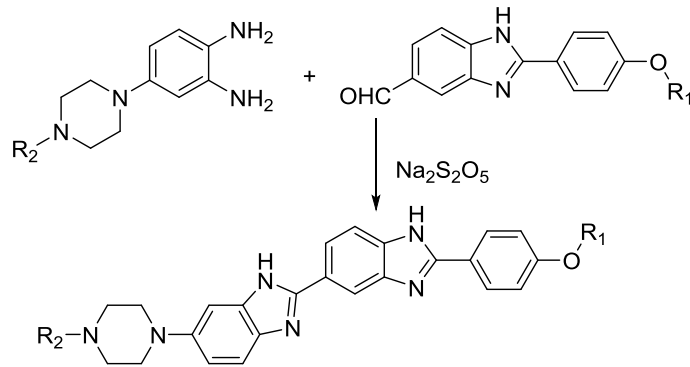
Şekil 2.24. 2'-(4-Metoksifenil)-N,N-dimetil-1H,1'H-[2,5'-bibenzo[d]imidazol]-6-amin sentezi

Loewe ve ark. farklı yöntem kullanarak benzer bisbenzimidazol türevi bileşikleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.25)[62].



Şekil 2.25. 2,5'-bisbenzimidazol türevi bileşikler

Chandrika ve ark. [63] diamin türevi bileşikler ile aldehit türevi bileşiklerin sodyum metabisülfid varlığında geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile 2,5'-bisbenzimidazol türevi bileşiklerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.26).

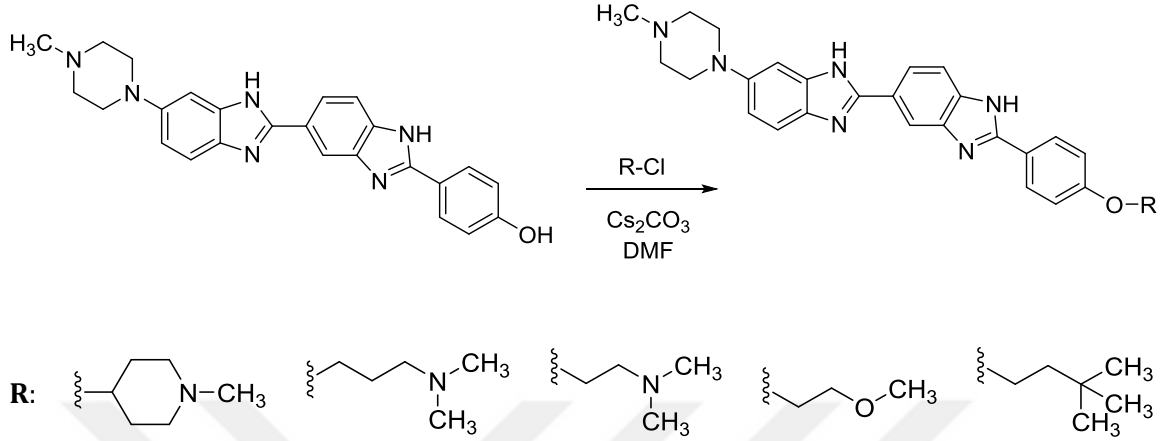


$\text{R}_1 = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{CH}_2\text{C}=\text{CH}, (\text{CH}_2)_2\text{OH}, (\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O})_2\text{H}.$

$\text{R}_2 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_3\text{H}_7, \text{C}_{12}\text{H}_{25}, \text{C}_5\text{H}_{11}.$

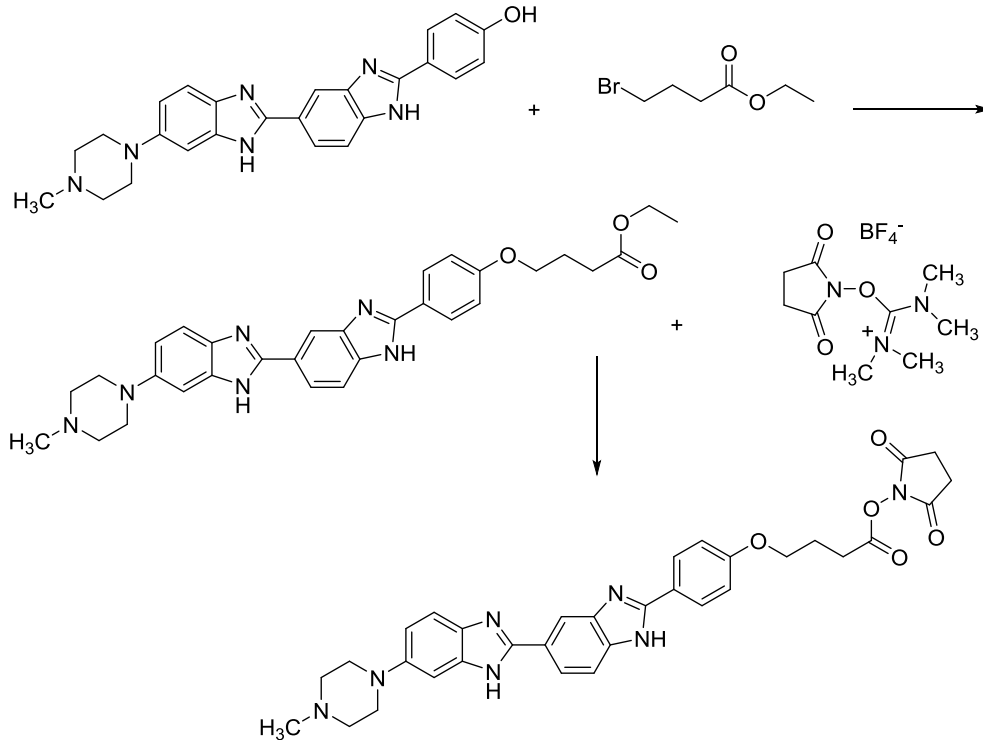
Şekil 2.26. Bazı 2,5'-bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi

Patil ve ark. 2017 yılında 4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*,3'*H*-[2,5'-bibenzimidazol]-2'-il)fenol ile uygun süstitüe alkil halojenür türevleri ve sezyum karbonat varlığında DMF içinde ısıtılarak hedeflenen bisbenzimidazol yapısı taşıyan bileşikler sentezlendiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.27) [64].

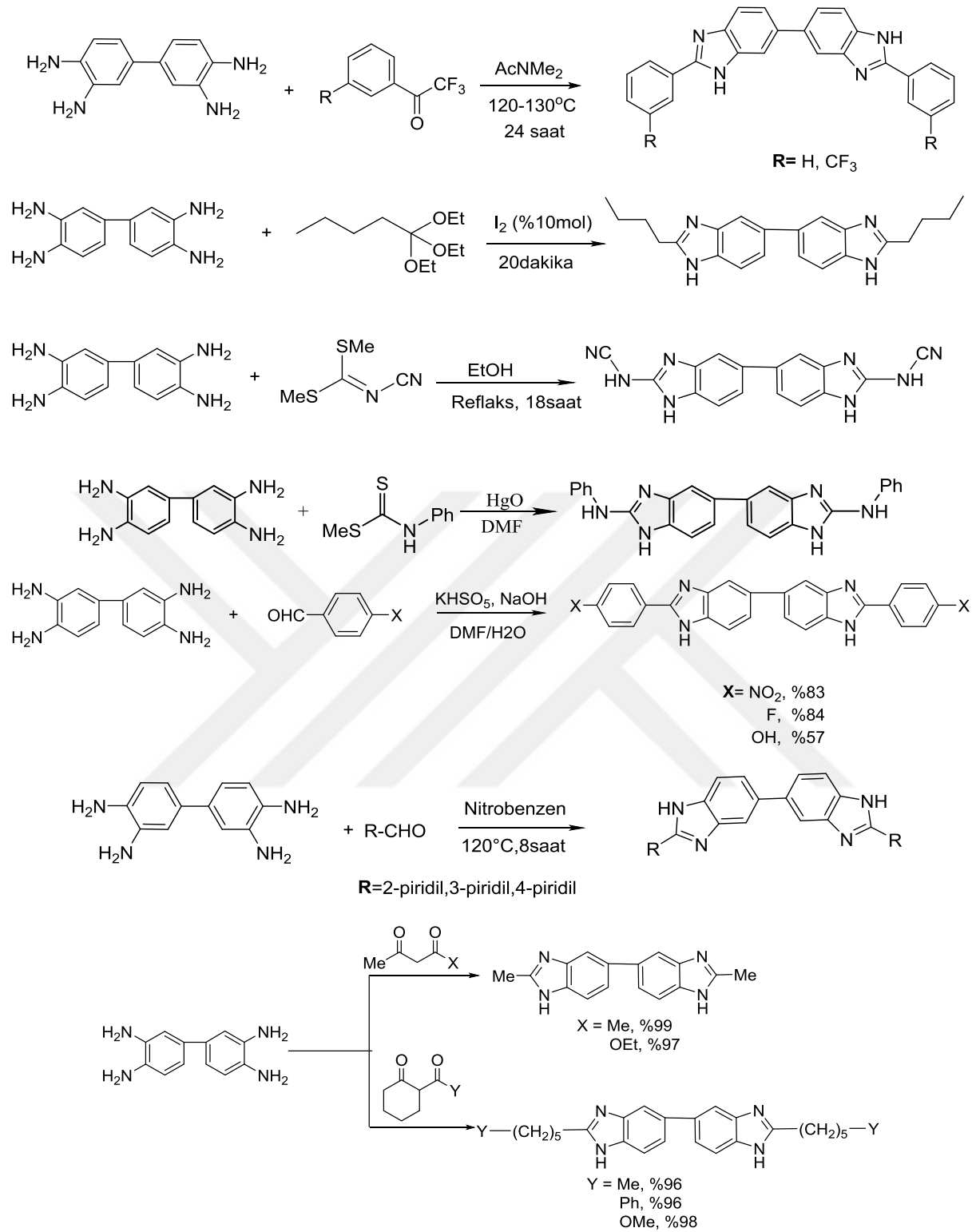


Şekil 2.27. Süstitüe eter yapısı taşıyan 2,5'-Bisbenzimidazol türevi bileşikleri

2018 yılında Liming ve ark. yaptıkları bir patent çalışmasında, 4-(6-(4-metilpiperazin-1-il)-1*H*,1'*H*-[2,5'-bibenzimidazol]-2'-il)fenol) ve 4-bromobutanoik asit etil esterinden hareketle bisbenzimidazol yapısındaki bileşiği sentezlemişlerdir. Daha sonra sentezlenen bileşik N,N,N',N'-tetrametil-O-(N-süksinimidil)uronyum tetrafloroborat (TSTU) ile muamele edilerek hedeflenen bisbenzimidazol yapısındaki sonuç bileşiği elde etmişlerdir (Şekil 2.28.) [65].

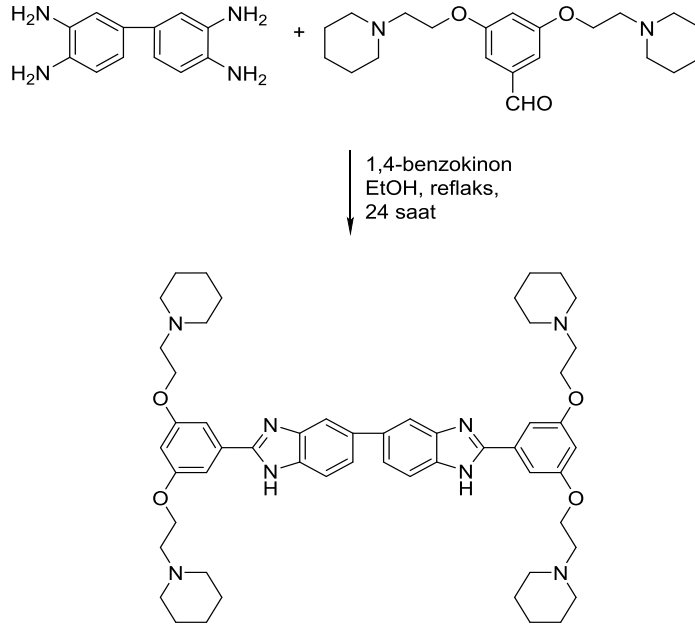


Şekil 2.28. Bazı 2,6'-bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi



Şekil 2.30. Bisbenzimidazol türevi bileşiklerin 3,3'-diaminobenzidinden hareketle sentezi

Yine 3,3'-diaminobenzidin ve 3,5-bis[2-(1-piperidin-il)etoksi]-benzaldehit'in, 1,4-benzokinon varlığında, etanol içinde, 24 saat süre refluks edilerek, 2,2'-bis[3,5-bis[2-(1-piperidinil)etoksi]fenil]-6,6'-bi-1*H*-benzimidazol Huang ve ark., [71] tarafından sentezlemiştir (Şekil 2.31).



Şekil 2.31. [1,1'-bifenil]-3,3',4,4'-tetramin ve 3,5-bis[2-(1-piperidin-il)etoksi]-benzaldehit'ten 2,2'-bis[3,5-bis[2-(1-piperidinil)etoksi]fenil]-6,6'-bi-1*H*-benzimidazol sentezi

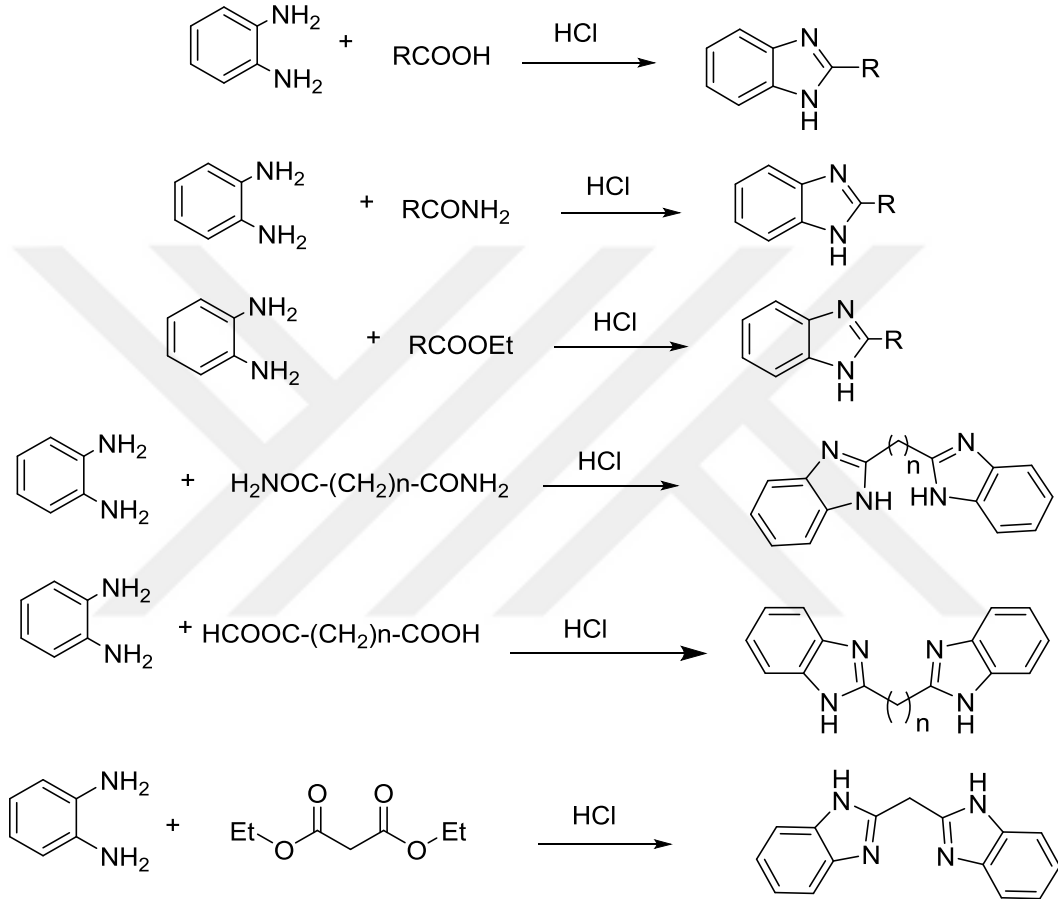
2.4.2. Alifatik Ara Zincir Taşıyan Bisbenzimidazoller

Direkt bağlı bisbenzazollerin yanı sıra çeşitli gruplarla birbirine bağlı olan bisbenzimidazoller literatürde rastlanmaktadır. Bu gruptaki bileşikler, düz alkil ara zincirli veya hetero atom taşıyan alkil ara zincirli veya siklik yapılar taşımaktadırlar (Tablo 2.3. ve Tablo 2.4.). Bisbenzimidazollerin çeşitli diasitler, diester ve diamit kullanılarak sentezlenen bileşikler Tablo 2.2'de, iminodiasetik asidin *o*-fenilendiamin ile reaksiyonu sonucu elde edilen bisbenzimidazoller ise Tablo 2.3'de verilmektedir [72].

Tablo 2.3. *o*-Fenilendiaminin Diasitler, Diester ve Diamid ile Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi

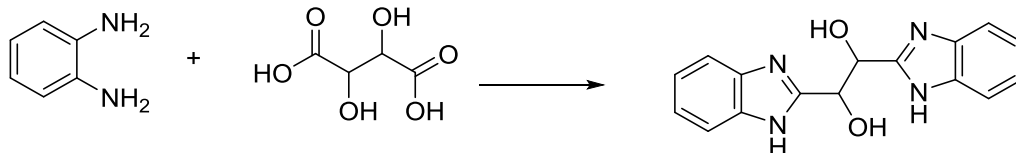
R	n	Tepkime Koşulları	Verim	Kaynak
OH	2,4	HCl; 2.5 dk; mikrodalga	85	[73]
OEt	1	6 M HCl; reflux; 48 saat	70	[74]
OH	4	H ₂ O; C:HCl; reflaks; 9 saat	70	[75]
OH	16	Polifosforik asit; 4 dk; mikrodalga	95	[76]
NH ₂	1	12 dk; mikrodalga	92	[77]
OH	2	30 dk; 130°C	90	[78]
OH	3	H ₂ O; HCl; 130-140°C; 14saat	69	[79]
OH	1,3	4N HCl; 135°C	-	[80]
OH	4	H ₂ O; C:HCl; 135°C; 13 saat	93	[81]
OH	12	Polifosforik asit; 2 dk; mikrodalga	90	[82]
OH	6	Polifosforik asit; 2 dk; mikrodalga	-	[83]

1,2-Fenilendiamin ve karboksilik asitlerin, karboksamitin veya esterlerin HCl'li ortamda ısıtılması sonucu 2-sübstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin sentezinde en çok kullanılan yöntemdir. Phillips yöntemi olarak da bilinen bu sentez yönteminde mono karboksilik asitlerin kullanılması ile 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazoller, dikarboksilik asitlerin, dikarboksamitlerin veya diesterlerin kullanılması ile ise bisbenzimidazol türevi bileşiklerin elde edildiğini bildirmiştir (Şekil 2.32.) [84-92, 73-75, 79-81, 84-86].



Şekil 2.32. Phillips yöntemi ile benzimidazol ve bisbenzimidazol sentezi

Feng ve ark. 1,2-di(1*H*-benzimidazol-2-il)etan-1,2-diol bileşiği 1,2-diaminobenzen, tartarik asit ile muamele ederek mikrodalga yardımı ile sentezlemişlerdir (Şekil 2.33) [86].



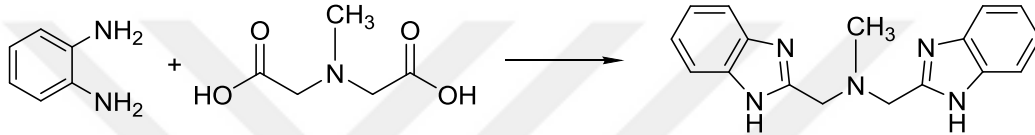
Şekil 2.33. *o*-Fenilendiamin tartarik asit ile reaksiyonu ile 1,2-di(1*H*-benzimidazol-2-il)etan-1,2-diol sentezi

Çeşitli araştırmacılar tarafından aynı başlangıç maddeleri kullanarak, farklı reaksiyon koşulları izlenerek bis(1*H*-benzimidazol-2-il)metilamin sentezlenmiştir (Tablo 2.4).

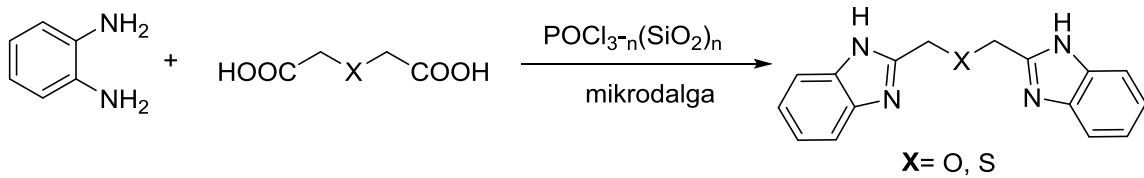
Tablo 2.4. *o*-Fenilendiaminin Azanediildiasetik Asit Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi

Tepkime Koşulları	Verim %	Kaynak
H ₂ O; (CH ₂ OH) ₂ ; HCl; 17 dk; mikrodalga	75	[87]
(CH ₂ OH) ₂ ; reflaks; 24 saat	-	[88]
EtOH; reflaks; 24 saat	68	[89]
(CH ₂ OH) ₂ ; HCl reflaks; 24 saat	68	[90]

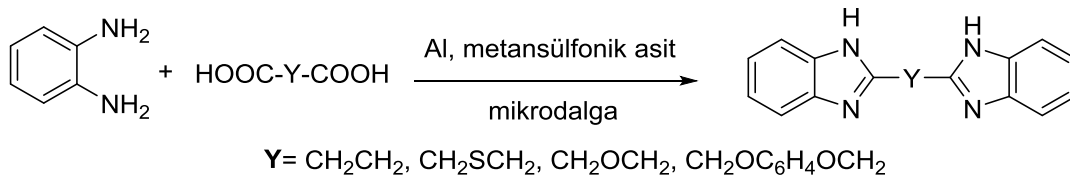
Liu ve ark., [91] 1,2-diaminobenzen ve dikarboksilik asit ile muamele ederek, glükol içinde ısıtarak, ara zincirinde amin taşıyan bisbenzimidazol bileşiği sentezlendiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.34.).

**Şekil 2.34.** N-((1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metil)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-*N*-metilmetanamin sentezi

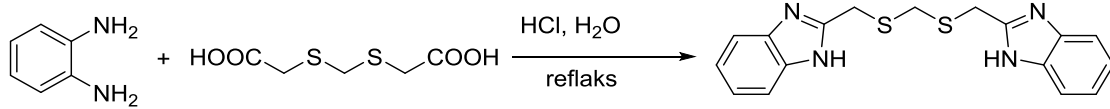
Hasaninejad ve ark. [92] 1,2-diaminobenzen ve dikarboksilik asitten, Silphoks ([POCl₃-n(SiO₂)_n] katlızör olarak varlığında, mikrodalga ışınlamayla 2,2'-[oksbis(metilen)]bis-1*H*-benzimidazol ve 2,2'-[tiobis(metilen)]bis-1*H*-benzimidazol sentezi için etkili bir yöntemi bildirmişlerdir (Şekil 2.35.).

**Şekil 2.35.** 2,2'-[Oksbis(metilen)]bis-1*H* benzimidazol ve 2,2'-[tiobis(metilen)]bis-1*H*-benzimidazol sentezi

Benzer bir çalışmada; ara zincirinde farklı alifatik yapıları taşıyan bisbenzimidazol sentezlemek amacıyla, 1,2-fenilendiamin ile uygun dikarboksilik asit türevleri ile muamele edilerek bisbenzimidazollerin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.36.)[93].

**Şekil 2.36.** *o*-Fenilendiamin ve dikarboksilik asitin, alüminyum ve metansülfonik asitli ortamda sentezleri

Bazavova ve ark., [94] ara zincirinde ditiyometilen taşıyan bisbenzimidazol bileşiği, 1,2-fenilendiamin ve dikarboksilik asit ile muamele ederek asidik ortamda, hedeflenen bisbenzimidazol bileşiği sentezlendiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.37).




Şekil 2.37. 2,2'-(Metilenbis(tiometilen))bis-1*H*-benzimidazol sentezi

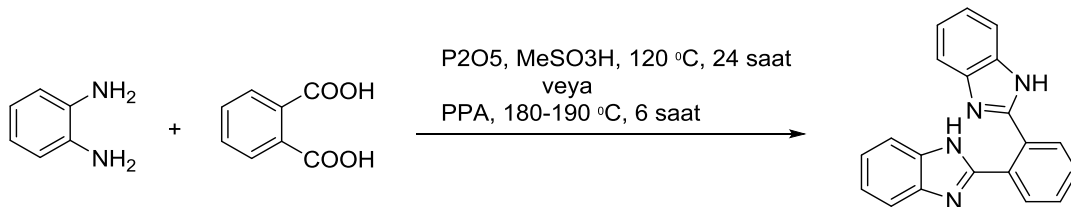
2.4.3. Aromatik Ara Zincir Taşıyan Bisbenzimidazoller

İki benzimidazol halkasının aromatik bir grup ile birine bağlı olduğu bisbenzimidazoller araştırmacıların yoğun olarak çalıştığı yapılar arasındadır. Bu tür yapılar 1,2-fenilendiamin'in aromatik dialdehitlerle reaksiyonu ile tek basamakta sentezlenmektedir (Tablo 2.5).

Tablo 2.5. *o*-Fenilendiaminin Aromatik Aldehit ile Reaksiyonu ile Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi

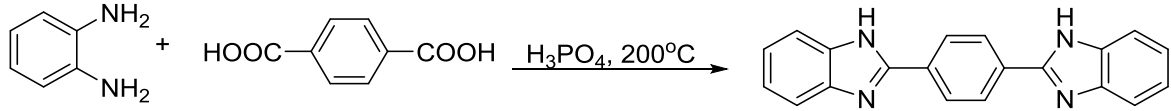
Tepkime Koşulları	Verim	Kaynak
		
<i>N,N'</i> -Diyodo- <i>N,N'</i> -1,2-etandiilbis(4-toluensülfonamit); oda sıcaklığı; 45dk	90	[95]
FeCl ₃ , PANI; S: Etanol; oda sıcaklığı; 20 dk	97	[96]
KI; S: DMF; 40 s; mikrodalga (800 W)	88	[97]
DDQ; S: NMP; 60°C; 0,5- 1,5 saat	95	[98]
CoCl ₂ ; S: CH ₃ CN; oda sıcaklığı; 2 saat	80	[99]
H ₂ O ₂ , Fe(NO ₃) ₂ ; 25-30dk	95	[100]
PEG-400, 140°C; 3-9 saat	85	[101]
CAN, 30% H ₂ O ₂ ; 50°C; 20-32 dk	93	[102]
H ₂ O ₂ , HCl; S: CH ₃ CN; oda sıcaklığı; 75-90dk	93	[103]
KI; 100°C; 3saat	93	[104]

Diğer bir çalışmada, 2,2'-(1,2-fenilen)bis-1*H*-benzimidazol bileşiği, 1,2-fenilendiamin ve ftalik asitten iki farklı yöntem ile sentezlenmiştir [105]. Polifosforik asit yöntemi kullanıldığında verimin % 4 daha düşük olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.38.) [106].



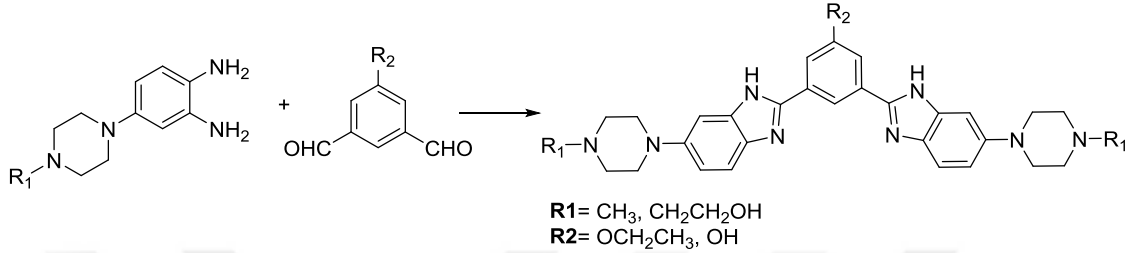
Şekil 2.38. 1,2-Fenilendiamin ve ftalik asit'ten 2,2'-(1,2-Fenilen)bis-1*H*-benzimidazol sentezi

Başka bir çalışmada, yine polifosforik asit yöntem ile yüksek verimde 2,2'-(1,4-fenilen)bis-1*H*-benzimidazol'ün sentezlendiğini bildirilmiştir (Şekil 2.39.) [107].



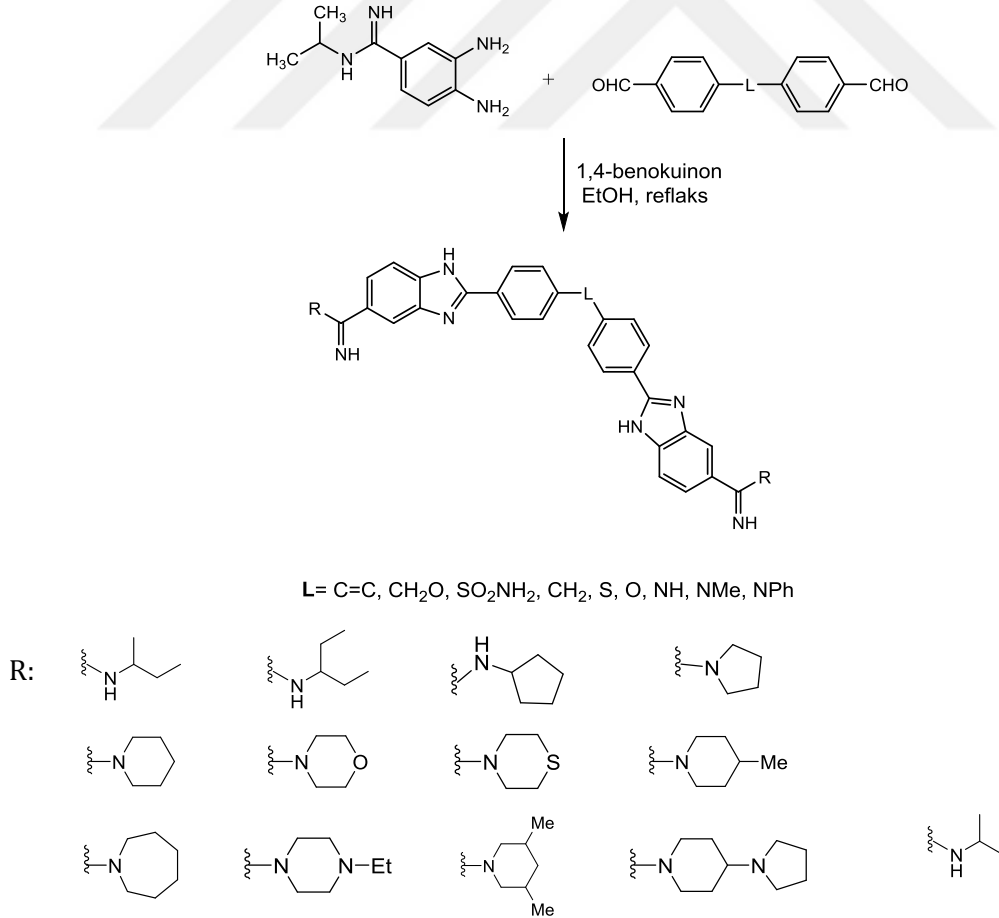
Şekil 2.39. *o*-Fenilendiamin ve tereftalik asitten 2,2'-(1,4-Fenilen)bis-1*H*-benzimidazol sentezi

Jain ve ark., 1,2-benzendiamin türevleri, 1,3-benzen-dikarboksaldehitler ile muamele edilerek geri çeviren soğutucu altında 7-8 saat reaksiyonu ile %60-62 verimle ara zincirinde fenil 2,2'-bisbenzimidazol türevi bileşikleri elde etmişlerdir (Şekil 2.40) [108].



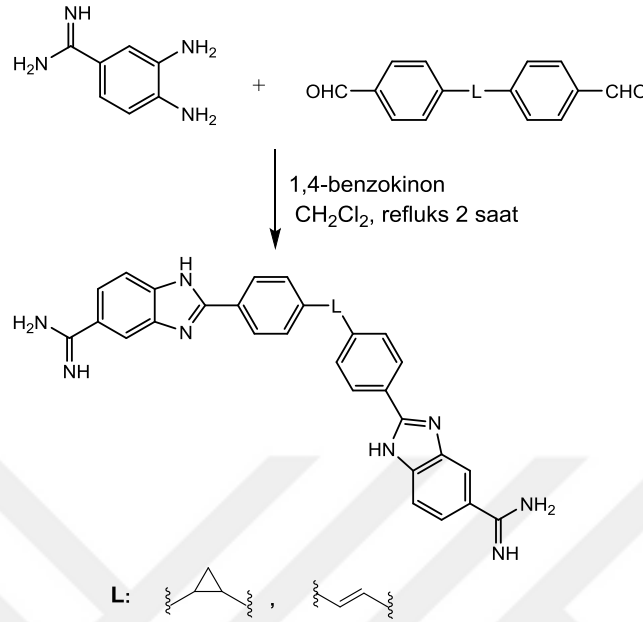
Şekil 2.40. 4,4'-[(5-Süstitüe-1,3-fenilen)bis(1*H*-benzimidazol-2,6-diil)]bis-1-piperazin türevlerinin sentezi Benzer ana yapıları taşıyan bileşikler farklı araştırmacılar tarafından da sentezlenmiştir.

Hu ve ark., [109-111] 4-(*N*-izopropilamidon)-1,2-fenilendiamin türevlerin bisbenzaldehid türevler ile, etanol içinde ısıtılarak yüksek verimle 2,2'-bisbenzimidazol yapısı taşıyan bileşikler elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.41.).



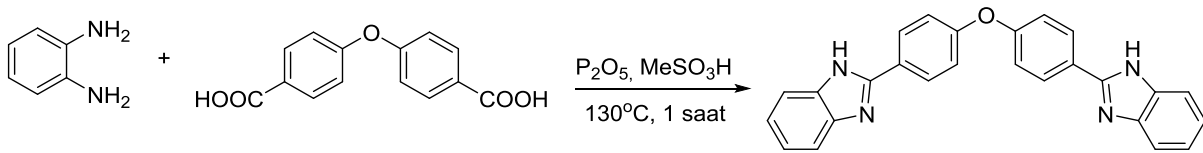
Şekil 2.41. 2,2'-bisbenzimidazol yapısı taşıyan bileşikler

Benzer şekilde Kang ve ark. bisbenzaldehit türevlerini değiştirilerek, 3,4-diaminobenzenkarboksimidamit ile muamele hedeflenen bisbenzimidazol bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.42) [112].



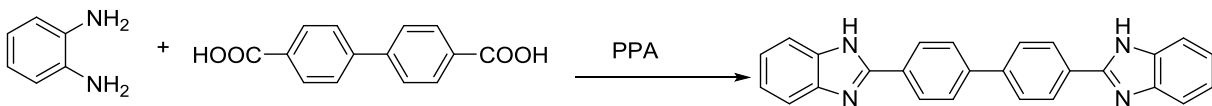
Şekil 2.42. 2,2'-[(1*E*)-1,2-etilendiil-4,1-fenilen]bis-1*H*-benzimidazol-5-karboksimidamit dihidroklorür ve 2,2'-[(1*E*)-1,2-siklopropan-4,1-fenilen]bis-1*H*-benzimidazol-5-karboksimidamit dihidroklorür bileşiklerinin sentezi

Jouanneau ve ark. [113] yaptıkları bir çalışmada, 1,2-fenilendiamin ve dikarboksilik asit ile muamele edilerek fosforus pentoksit ve metilsülfonik asit varlığında (oksi-4,1-fenilen) taşıyan bisbenzimidazol bileşiği sentezlendiğini bildirmiştir (Şekil 2.43).



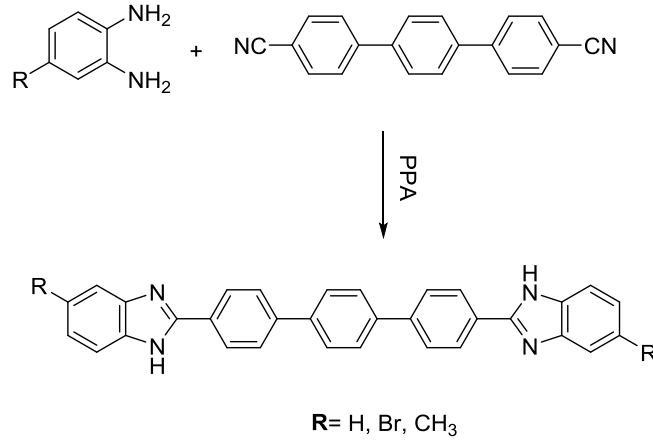
Şekil 2.43. 2,2'-(Oksi-4,1-fenilen)bis-1*H*-benzimidazol sentezi

Yu ve ark., [114] mikordalga kullanarak 6,5 dakika süre ile polifosforik asit ortamında ara zincirinde difenil taşıyan bisbenzimidazol bileşiği elde etmiştir (Şekil 2.44).



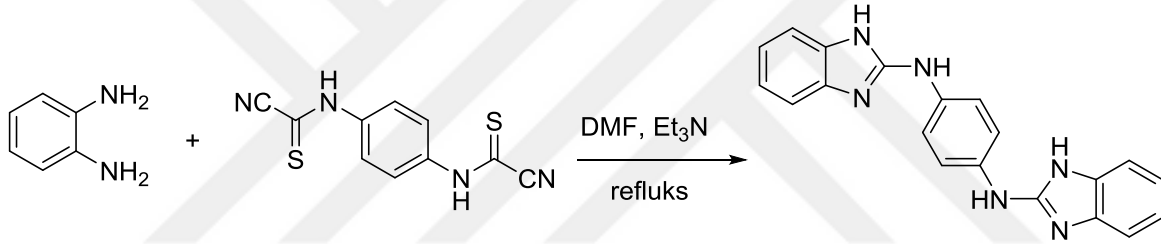
Şekil 2.44. 2,2'-[1,1'-bifenil]-4,4'-di-yl-bis-1*H*-benzimidazol sentezi

Ayrıca, Luo ve ark., ara zincirinde trifenil taşıyan bisbenzimidazol türevi bileşikleri 1,2-fenilendiamin türevlerin dikarbonitrilin PPA içinde ısıtılarak yüksek verim ile sentezini rapor etmiştir (Şekil 2.45) [115].



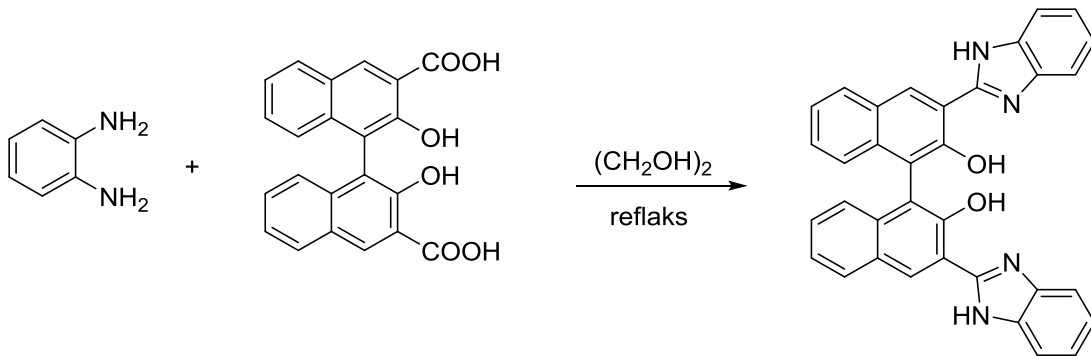
Şekil 2.45. 2,2'-[1,1':4',1''-terfenil]-4,4''-di-yl-bis-1*H*-benzimidazol sentezi

El-Sharief ve ark., [116] ara zincirinde benzendiamin yapısı taşıyan bisbenzimidazol bileşiği, 1,2-fenilendiamin ve 1,4-fenilenbis-karbonosiyanitoyik amitten bazik ortamda iyi verimle *N*1,*N*4-bis(1*H*-benzimidazol-2-il)-1,4-benzendiamin'in sentezinin gerçekleştirildiğini bildirmişlerdir (Şekil 2.46).



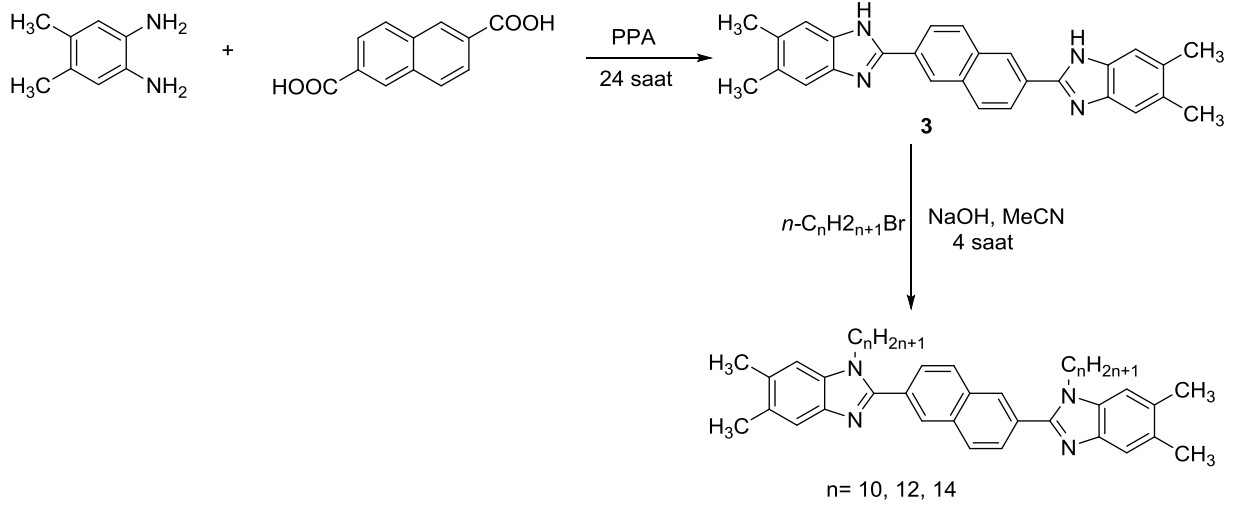
Şekil 2.46. *N*1,*N*4-bis(1*H*-benzimidazol-2-il)-1,4-benzendiamin'in sentezi

Luxami ve Kumar tarafından, binaftalen taşıyan bisbenzimidazol bileşiği, 1,2-fenilendiamin, binaftalenin dikarboksilik asit ile muamele edilerek hedeflenen bisbenzimidazol bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.47) [117].



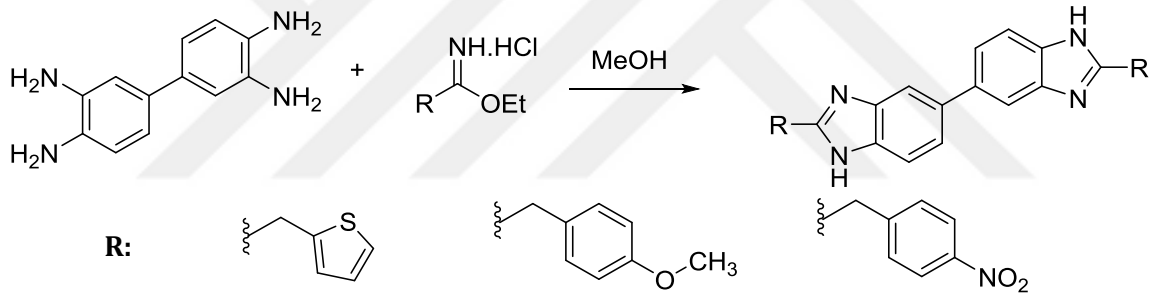
Şekil 2.47. 2,2'-Dihidroksi-[1,1'-binaftalen]-3,3'-dikarboksilik asit sentezi

Cheng ve ark. [118] ara zincirinde naftalen ve 1,5,6-sübstitüe bisbenzimidazol türevi bileşikler, 1,2-fenilendiamin ve naftalendikarboksilik asitten hareketle daha sonra oluşan bisbenzimidazol bileşiği 1-bromoalkan bazik ortamda muamele ederek sentezlemişlerdir (Şekil 2.48).

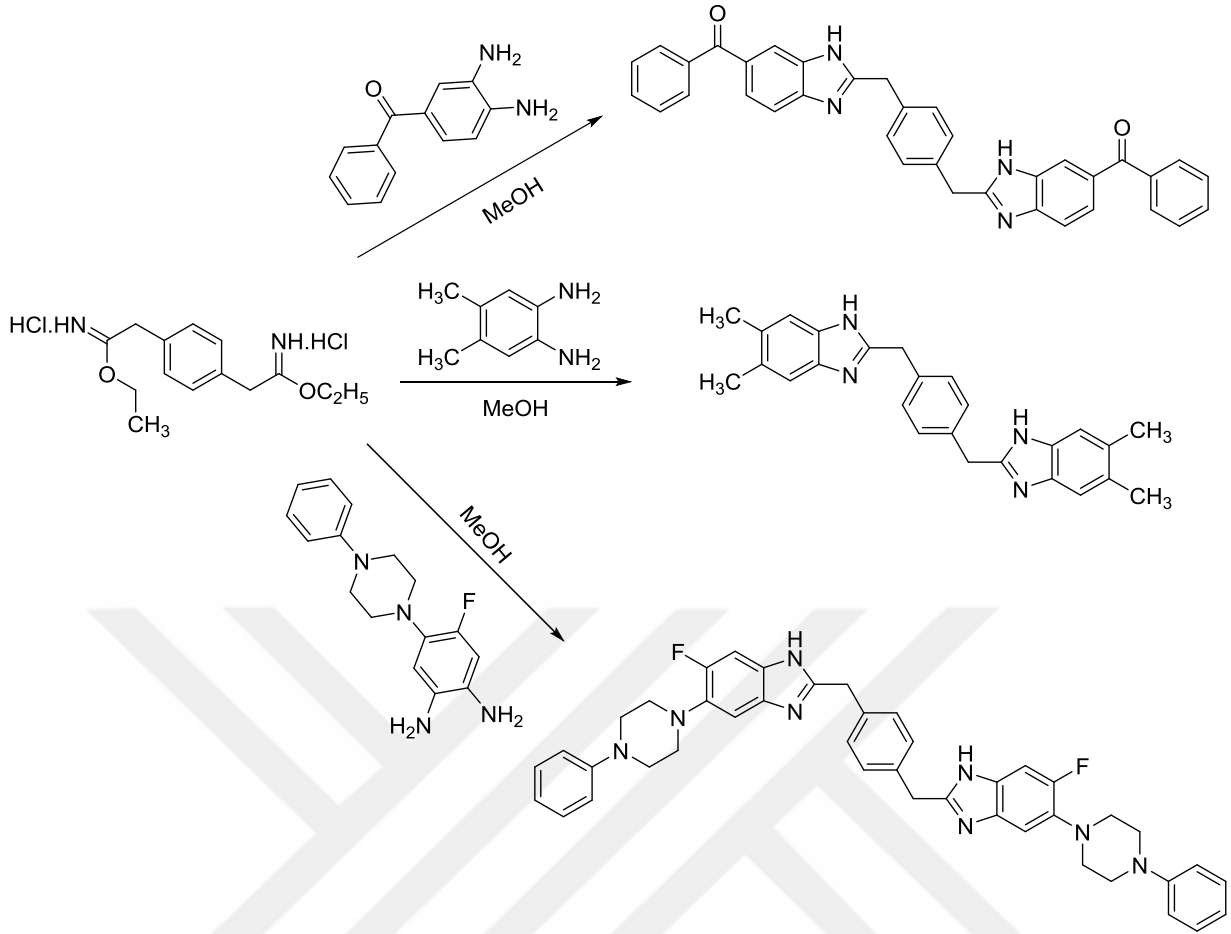


Şekil 2.48. 2,6-Bis(5,6-dimetil-1*H*-benzimidazol-2-il)naftalen türevi bileşiklerin sentezi

Mentese ve ark. [119] tarafından , o,fenilendiamin türevleri ile iminoester türevlerinden hareket ile 5,5' ve 2,2'- bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.49 ve Şekil 2.50).

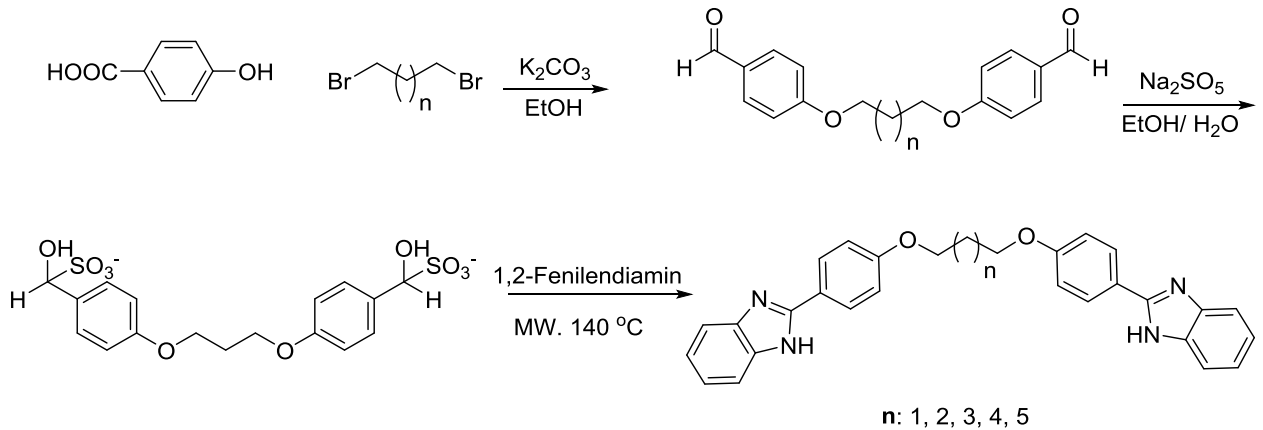


Şekil 2.49. 2-Aromatik sübtitüe 5,5'-bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi



Şekil 2.50. 1,2-fenilendiaminin türevleri ve iminoester hidroklorürden bisbenzimidazol sentezi

Mayence ve ark. [120] tarafından ara zincirinde difenoksi yapısı taşıyan bisbenzimidazol türevi bileşikler, uygun dialdehit türevi bileşikleri sodyum metabisüfit ile muamele edilerek ardından 1,2-fenilendiamin reaksiyon karışımına eklenerek mikrodalga yardımı ile reaksiyonu sonucu 2,2'-bisbenzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.51).



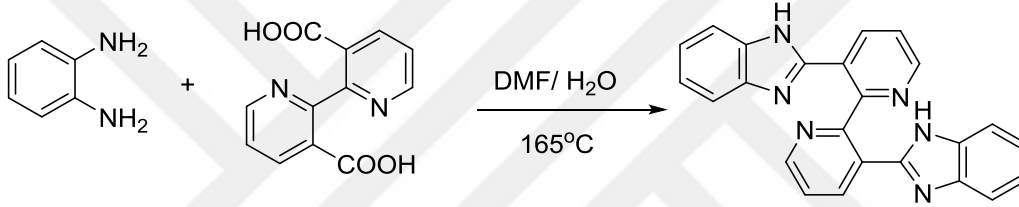
Şekil 2.51. Aromatik ve uzun ara zincirli bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi

2,6-bis(1*H*-benzoimidazol-2-il)piridin farklı reaksiyon şartları altında sentezlendiği literatürde yer almaktadır. (Tablo 2.6).

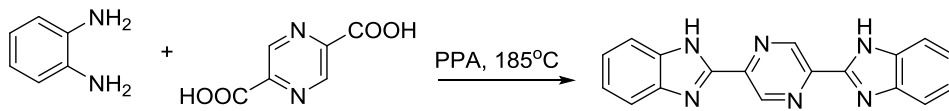
Tablo 2.6. 2,6-Bis(1*H*-benzimidazol-2-il)piridin ve 1,2-fenilendiamin ile piridin-2,6-dikarboksilik asit varlığında sentezi

Tepkime Koşulları	Verim %	Kaynak
Silphoks; DMF; 230°C; 4s	55	[92]
H ₃ PO ₄ ; 180°C; 6s	53	[121]
H ₃ PO ₄ ; 230°C; 4s	52	[122]
H ₃ PO ₄ ; 230°C; 6 dk; mikrodalga (450 W)	-	[123]

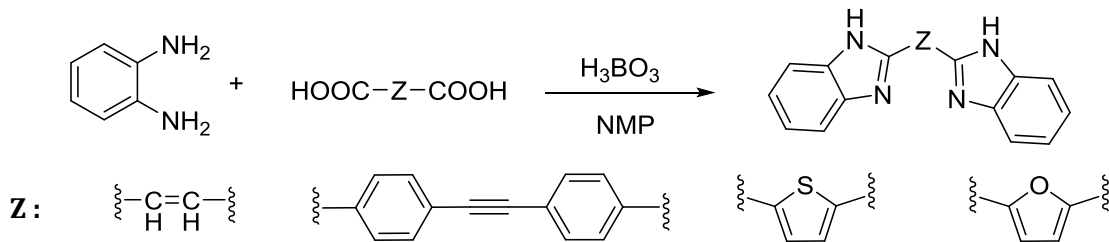
Ara zincirinde 2,2'-bipiridin yapısı taşıyan 2,2'-bisbenzimidazol bileşiği, 1,2-fenilendiamin ve bipiperidin dikarboksilik asitten, hedeflenen bisbenzimidazol'un sentezlendiği bildirilmiştir [124] (Şekil 2.52.).

**Şekil 2.52.** *o*-Fenilendiamin ve [2,2'-bipiridin]-3,3'-dikarboksilik asit'ten, 2,2'-[2,2'-bipiridin]-3,3'-di-il-bis-1*H*-benzimidazol'un sentezi

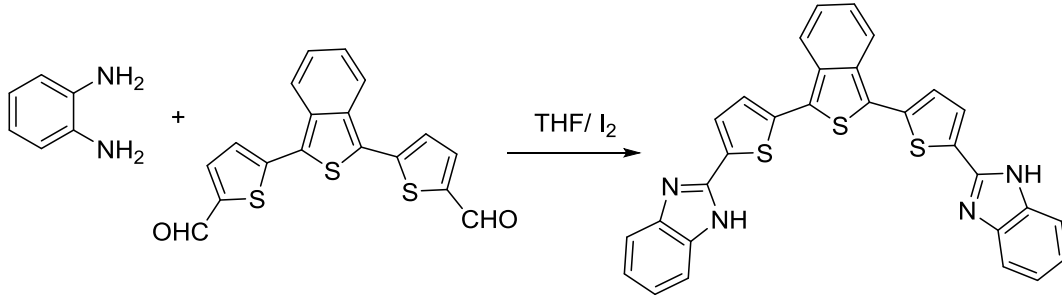
Benzer şekilde Saito ve ark. [125] ara zincirinde pirazin yapısı taşıyan 2,2'-bisbenzimidazol 1,2-fenilendiamin ve pirazin dikarboksilik asitten PPA içinde , yüksek ısıda , düşük verimle 2,2'-(2,5-pirazindiil)bis-1*H*-benzimidazol sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.53).

**Şekil 2.53.** 2'-(2,5-pirazindi-il)bis-1*H*-benzimidazol

Eliuve Julia, 1,2-fenilendiaminin uygun dikarboksilik asitler ile borik asit'in varlığında farklı ara zincir yapıları taşıyan bisbenzimidazollerin sentezlendiği bildirmiştir (Şekil 2.54) [126].

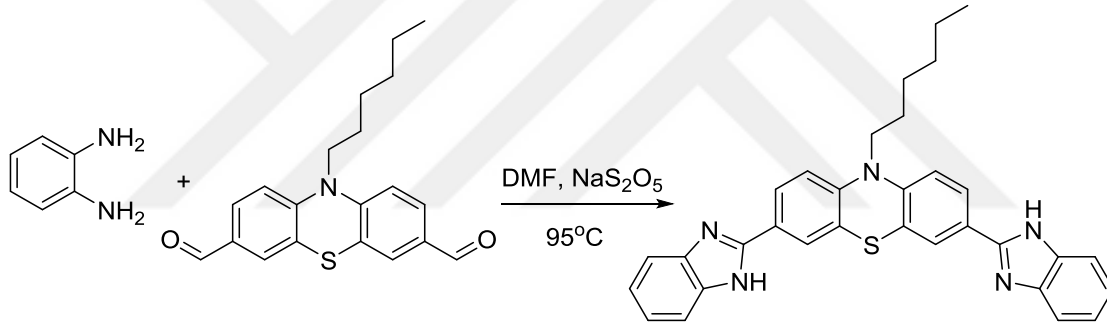
**Şekil 2.54.** *o*-Fenilendiamin'in dikarboksilik asitler ile bisbenzimidazol sentezi

Clement ve ark. [127] tarafından, ara zincirinde benzotiyofen taşıyan 2,2'-bisbenzimidazol bileşiği 1,2-fenilendiamin ve uygun dialdehitten hareket ile 2,2'-(benzo[c]tiyofen-1,3-diildi-5,2-tiyofendiil)bis-1*H*-benzimidazol'ün sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.55).



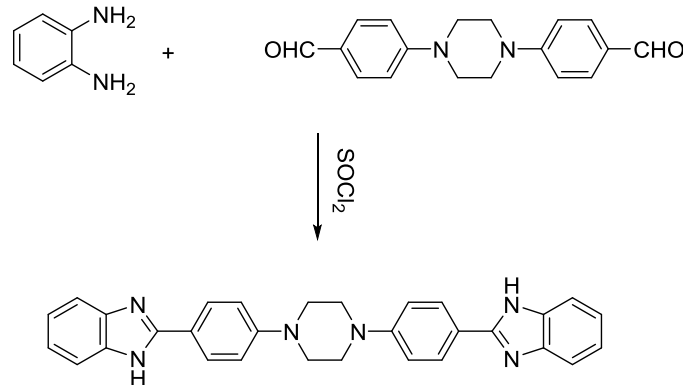
Şekil 2.55. 2,2'-(Benzo[c]tiyofen-1,3-diildi-5,2-tiyofendiil)bis-1*H*-benzimidazol sentezi

Zhang ve ark. [128] ara zincirinde fenotiazin taşıyan bisbenzimidazol bileşiği 1,2-fenilendiamin ve fenotiazin dikarboksaldhit'in, DMF içinde ısıtarak yüksek verimle bisbenzimidazol bileşiği sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.56).



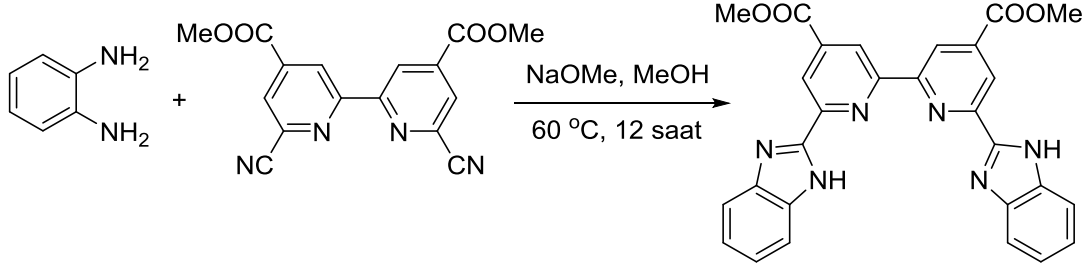
Şekil 2.56. 3,7-Bis(1*H*-benzimidazol-2-il)-10-hekzil-10*H*-fenotiazin'in sentezi

Mayence ve ark. [129] ara zincirinde piperazin bifenil yapısı taşıyan bisbenzimidazol bileşiği 1,2-fenilendiamin ve 4,4'-(1,4-piperazindiil)bis-benzaldehit'in tiyonil klorür hareket ile 1,4-bis[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]piperazin yüksek verimle elde edilmiştir (Şekil 2.57).



Şekil 2.57. 1,4-Bis[4-(1*H* benzimidazol-2-il)fenil]piperazin eldesi

Ara zincirinde bipiridin yapısı taşıyan 2,2'-bisbenzimidazol bileşiği uygun disiyano ve 1,2-fenilendiamin'in NaOMe varlığında, metanol içerisinde ısıtılarak yüksek verimle, dimetil 6,6'-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-[2,2'-bipiridin]-4,4'-dikarboksilat sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.58) [130].

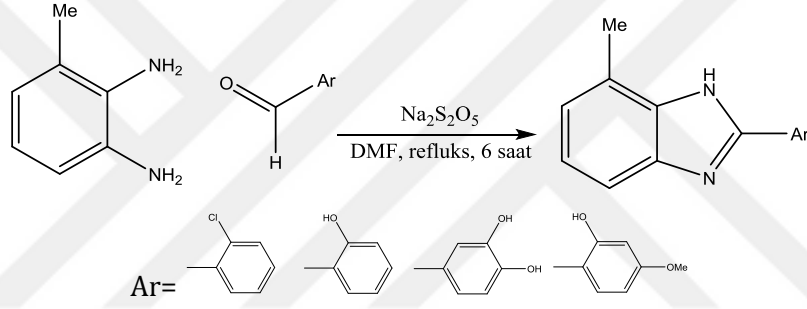


Şekil 2.58. Dimetil-6,6'-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-[2,2'-bipiridin]-4,4'-dikarboksilat sentezi

2.5. Benzimidazol ve Bisbenzimidazol Türevi Bileşiklerin α -Glukozidaz ve α -Amilaz Enzim İnhibitörü Aktivite Çalışmaları

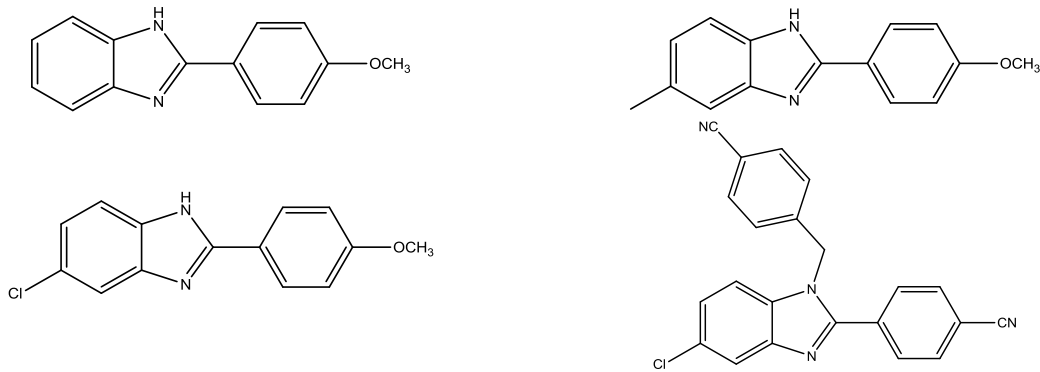
Benzimidazoller türevi bileşikler üzerinde çok sayıda biyolojik aktivite çalışmasına rastlanmasına rağmen, bisbenzimidazoller üzerindeki çalışma sayısı nispeten daha azdır. Ancak benzimidazol ve bisbenzimidazollerin α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörü çalışmalarına ise literatürde oldukça az rastlanmaktadır.

Bu çalışmalardan biri Taha ve ark. tarafından 2016 yılında gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada sodyum metabisulfit ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) varlığında 3-metil-1,2-fenilendiamin ile süstitüe aromatik aldehytlerin N,N-dimetilformamitli (DMF) ortamında ısıtarak elde edilen 2-fenil süstitüe türevlerin α -glukozidaz enzimi inhibitörü etkileri incelenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerden Şekil 2.59'daki bileşiklerin en etkili α -glukozidaz enzimi inhibitörü benzimidazol türevleri olarak belirlenmiştir [9].



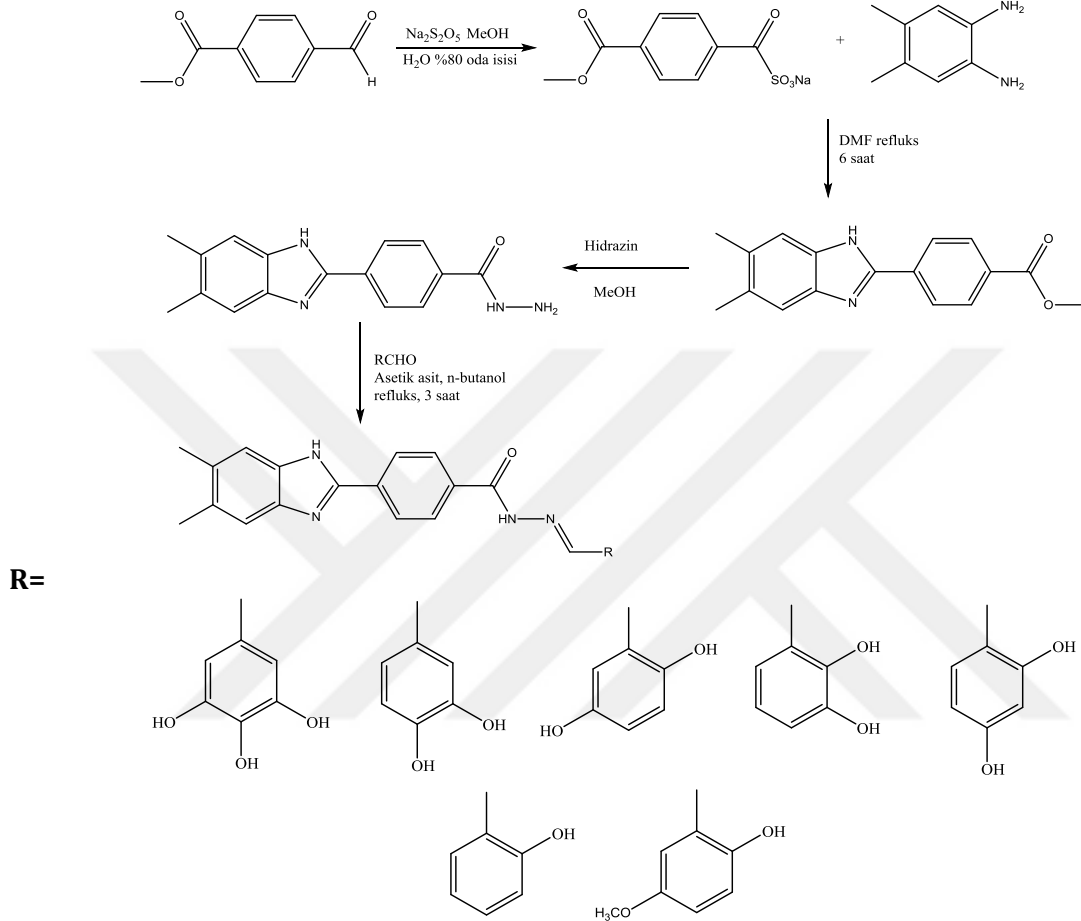
Şekil 2.59. α -Glukozidaz enzimi inhibitörü etkili 2- Süstitüefenil-4-metil-1H-benzimidazol türevi bileşikler

Leila ve ark. [131] yaptıkları bir çalışmada benzaldehit türevleri ile o-fenilendiamin türevlerini $[\text{Cm}]\text{Cl}$ ve ZnO/MgO nanopartikülleri ile reaksiyon sonucu elde edilen bileşiklerin (Şekil 2.60.) çok güçlü α -glukozidaz enzimi üzerinde inhibitör etkili 4 molekül elde etmişlerdir



Şekil 2.60. α -Glukozidaz enzimi inhibitörü etkiye sahip 5-non/Cl/CH₃ süstitüe-2- (4-metoksifenil)-1H-benzimidazol ve 5-kloro-1-(4-siyanobenzil)-2-(4-siyanofenil)-1H-benzimidazol bileşikleri

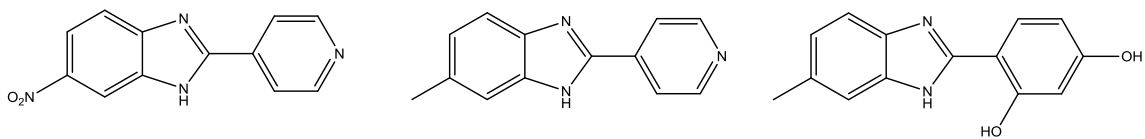
2016 Yılında Zawawi ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, benzimidazol benzohidrazit türevlerinin sentezi benzer bir sentez yöntemi ile üç basamakta gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.61.). Bileşiklerin tasarımı bilgisayar desteği ile gerçekleştirilmiş olup, Şekil 2.61.'da ana yapısı verilen 7 adet benzimidazol benzohidrazit türevlerinin güçlü α -glukozidaz inhibitörü oldukları belirlenmiştir [132].



Şekil 2.61. α -Glukozidaz enzimi inhibitörü etkili 2- Sübstitüefenil-4-metil-1H-benzimidazol türevi bileşikler

Bharadwaj ve ark [133] tarafından 2018 yılında yapılan bir hibrit çalışmada benzimidazol ve kinoliniloksadiazol yapılarını taşıyan hibrit bileşiklerinin α -glukozidaz inhibitör etkilerinin IC_{50} değerlerini $0,66 \pm 0,05$ ila $3,79 \pm 0,46$ aralığında olduğunu bulmuşlardır.

Benzimidazol türevlerinin aromatik veya heteroaromatik karbokaldehytlerin $PdCl_2(CH_3CN)$ katalizörlüğünde oldukça iyi verimle elde edilen 2,5-disüstitüe türevi bileşiklerinin oldukça güçlü α -glukozidaz inhibitörü oldukları belirlenmiştir (Şekil 2.62.) [134].



Şekil 2.62. 2,5- Disüstitüe benzimidazol türevi bileşikler

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmada kullanılan tüm çözücüler analitik niteliktedir (Merck, Acros veya Aldrich). Sentez başlangıç maddeleri olarak; 1,2-fenilendiamin (Merck), 4-kloro-o-fenilendiamin (Acros), 3,4-diaminotoluen (Acros), 4-nitro-o-fenilendiamin (Acros), sodyum hidroksit (Aldrich), malonoik asit (Merck), süksinik asit (Merck), glutarik asit (Merck), polifosforik asit (Merck), etanol (Merck), metanol (Merck), kloroform (Merck), etilasetat (Merck) ve hekzan (Merck) kullanıldı.

3.1.2. Yöntem

Tez çalışmasında kullanılan yöntemler araştırma grubumuzun ve farklı araştırmacılar tarafından daha önce kullanılmış olan yöntemler kullanılmıştır.

3.1.2.1. PPA Genel Sentez Yöntemi [135]

1,2-Fenilendiamin ve türevleri (2 veya 5 mmol) ile (1 veya 2,5) mmol uygun dikarboksilik asit türevleri 8-15g PPA varlığında yağ banyosu içinde 17-48 saat arasında değişen sürelerde manyetik karıştırıcı ısıtıcı ile geri çeviren soğutucu altında 180 °C'de ısıtıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK (Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 0,2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plak) çalışmalarında, lekelerin tespit edilmesinde UV (ultraviyole) ışığından yararlanıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra buzlu su üzerine döküldü ve 5N NaOH ile karıştırılarak nötralize edildi. pH kontrolü yapmak için pH metre kullanıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve soğuk su ile yıkandı. Uygun bir solvan ile kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1. Erime Noktası Tayini

Sentezleri yapılan bileşiklerin erime dereceleri, Mettler Toledo MP90 erime derecesi tayin cihazı ile saptandı.

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

İnce Tabaka Kromatografisi çalışmalarında Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar (Merck) kullanıldı.

Sentezleri yapılan bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanıldı.

- i) Kloroform-metanol (95:5)
- ii) Kloroform (100)
- iii) Hekzan-etilasetat (50:50)

Kromatogramlarda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekeleri belirlemek için UV ışığı kullanıldı.

3.2.3. Spektroskopik Kontroller

3.2.3.1. FT-IR Spektrumları

Bileşiklerin FT-IR spektrumları, Perkin Elmer FTIR/FIR Spectrometer Frontier spektrofotometresinde alındı ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirildi.

3.2.3.2. ¹H-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, CDCl₃ (Merck), CD₃OD (Merck), veya (CD₃)₂SO (Merck) içindeki çözeltileri ile Bruker 400 NMR spektrofotometrisinde alınıp kimyasal kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. ¹H-NMR Spektrumları, MestReNova programı kullanılarak verildi.

3.3 α -Glikozidaz ve α -Amilaz İnhibisyon Aktivite Çalışmaları

3.3.1. Materyal

α -Glukozidaz ve α -amilaz inhibisyon aktivite çalışmaları Atatürk Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde gerçekleştirilmiştir.

Kullanılan Kimyasallar

α -Glikozidaz inhibisyon aktivite tayininde;

- ✓ α -glikozidaz
- ✓ p-nitrofenil-D-glukopiranozid (pNPG)
- ✓ Akarboz

α -amilaz inhibisyon aktivite tayininde;

- ✓ α -amilaz
- ✓ Nişasta

- ✓ 3,5-dinitrosalisilik asit (DNS)
- ✓ Sodyum-potasyum tartarat
- ✓ Sodyum hidroksit
- ✓ Akarboz

Tampon çözeltilerin hazırlanmasında;

- ✓ Sodyum fosfat dibazik dihidrat ($\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
- ✓ Sodyum dihidrojen fosfat dihidrat ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$)
- ✓ Sodyum klorür (NaCl)

3.3.2. α -Glikozidaz İnhibisyon Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz inhibisyon aktiviteleri, Bothon ve arkadaşlarının tarafından kullanılan yöntemle gerçekleştirilmiştir [136].

Kullanılan çözeltiler:

Na-fosfat tampon çözeltisi (20 mM; pH 6,8): 0,89 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 0,79 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ saf su ile çözülerek 250 mL'ye tamamlandı. Tampon çözeltinin pH'sı 6,8'e ayarlandıktan sonra 0,098 g NaCl ilave edilmiştir.

pNPG çözeltisi (1 mM): 0,006 g pNPG, 20 mL Na-fosfat tampon çözeltisinde çözülmüştür.

α -Glikozidaz solüsyonu (1 U/mL): 100 U'luk α -glikozidaz 1 mL saf suda çözüldü. Daha sonra stok enzim solüsyonu (100 U/mL) Na-fosfat tamponu ile 1 U/mL olacak şekilde seyreltilerek kullanılmıştır.

Akarboz çözeltisi (5 mg/mL): 5 mg akarboz 1 mL saf suda çözülerek hazırlanmıştır.

3.3.3. α -Glikozidaz İnhibisyon Aktivite Tayini Yöntemi:

25 μL numune, 75 μL Na-fosfat tampon çözeltisi ve 50 μL α -glikozidaz solüsyonu ile karıştırılarak 37°C'de 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyon işleminden sonra 50 μL pNPG çözeltisi eklenmiştir. 5 dakika boyunca absorbans artışı 405 nm'de köre karşı ölçülmüştür. Kontrol, numune yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlanmıştır. Akarboz standart madde olarak kullanılmıştır.

Hesaplama:

Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz inhibisyon aktiviteleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ inhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Numunenin 405 nm'deki absorbans değisimi}}{\text{Kontrolün 405 nm'deki absorbans değisimi}} \right) \times 100$$

3.3.4 α -Amilaz İnhibisyon Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz inhibisyon aktiviteleri bazı değişiklikler yapılarak Ali ve arkadaşlarının kullandığı yöntemle göre yapılmıştır [137].

Kullanılan çözeltiler:

Na-fosfat tamponu (20 mM; pH 6,8): 0,89 g $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ ve 0,79 g $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ saf suda çözülerek 250 mL'ye tamamlanmıştır. Tampon çözeltinin pH'sı 6,8'e ayarlandıktan sonra 0,098 g NaCl eklenmiştir.

Nişasta çözeltisi (% 0,75 g): 75 g nişasta az miktar saf su ile süspansiyon haline getirildikten sonra kaynamakta olan 80 mL saf suyun içine azar azar dökülerek karıştırılmış ve 15 dk boyunca ısıtılmıştır. Soğutulduktan sonra çözelti saf su ile 100 ml'ye tamamlanmıştır.

α -Amilaz solüsyonu (3 U/mL): 5 mg α -amilaz 5 mL saf su ile çözüldü. Daha sonra stok enzim solüsyonu (22 U/mL), Na-fosfat tampon çözeltisi ile 3 U/mL olacak şekilde seyreltilerek kullanılmıştır.

NaOH çözeltisi (2 M): 4 g NaOH saf su ile çözülerek 50 mL'ye tamamlanmıştır.

Renk ayırıcı (DNS ayırıcı): 2 g DNS, 70°C sıcaklıktaki 40 mL NaOH çözeltisi ile çözülmüştür. Daha sonra 100 mL saf su ve 60 g sodyum potasyum tartarat ekleyerek 70°C'lik su banyosunda çözünmesi sağlanmıştır. Soğuduktan sonra çözelti hacmi 200 mL'ye tamamlanmıştır.

Akarboz çözeltisi (5 mg/mL): 5 mg akarboz 1 mL saf su ile çözülmüştür.

3.3.5 α -Amilaz İnhibisyon Aktivite Tayini Yöntemi:

10 μL numune, 40 μL Na-fosfat tamponu ve 50 μL α -amilaz solüsyonu ile karıştırılarak 25°C'de 10 dakika boyunca inkübe edilmiştir. İnkübasyondan sonra karışımın üzerine 50 μL nişasta çözeltisi eklenerek 25°C'de 5 dakika bekletilmiştir. 75 μL renk ayırıcı konularak reaksiyon durdurulmuştur. 15 dakika boyunca tüm karışım 85°C sıcaklıkta bekletilmiş ve soğumya bırakılmıştır. Karışım soğuduktan sonra 675 μL saf su eklenerek seyreltilmiştir. Karışımın absorbansı 540 nm'de köre karşı ölçülmüştür. Kontrol, numune yerine aynı miktarda çözücü kullanılarak hazırlanmıştır. Akarboz standart madde olarak kullanılmıştır.

Hesaplama:

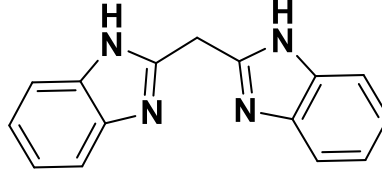
Sentezlenen bileşiklerin α -amilaz inhibisyon aktiviteleri aşağıdaki formüle göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ inhibisyon} = \left(1 - \frac{\text{Numunenin } 540 \text{ nm'deki absorbans degisimi}}{\text{Kontrolün } 540 \text{ nm'deki absorbans degisimi}} \right) \times 100$$

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. Bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metan (Bileşik No 3a) [138, 139, 140, 141, 142 ,143]

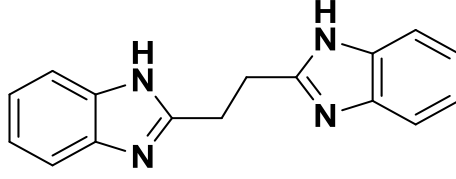


Şekil 4.1. Bis(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metan bileşiğinin yapısı

0,54 g (5 mmol) 1,2-Fenilendiamin, 0,26 g (2,5 mmol) malonik asit ve 8 g PPA kullanılarak 150 °C'de 15 saat geri çeviren soğutucu altında PPA Genel Sentez Yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanolden kristallendirilerek 0,391 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 63
Renk	:	Kahverengi katı
Erime Noktası	:	119 °C
Çözücü	:	Metanol, etanol, aseton
R _f	:	0,60, Etilasetat: hekzan (1:1) ve UV aktif
(FT-IR) cm ⁻¹ :		3058 (aromatik =C-H gerilim), 2962 (alifatik -C-H gerilim), 1656 (C=N gerilim), 1520-1491 (aromatik C=C gerilimleri, alifatik C-H eğilim), 809-736 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm	:	13.69 (s, 2H, NH), 7.88 (bs, 4H, Ar-H), 7.51-7.38 (m, 4H, Ar-H), 3.35 (s, 2H, CH ₂).

4.1.2. 1,2-Bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 3b) [140-145]

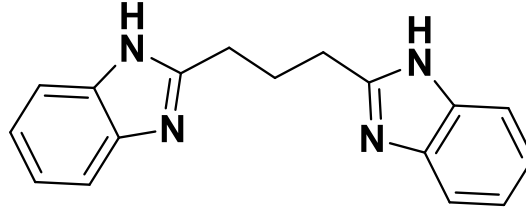


Şekil 4.2. 1,2-Bis(1H-benzo[d]imidazol-2-İl)etan bileşiğinin yapısı

0,54 g (5 mmol) 1,2-Fenilendiamin, 0,295g (2,5 mmol) süksinik asit ve 15g PPA kullanılarak 150 °C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, su/etanolden kristallendirilerek 0,36 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	%55
Renk	:	Beyaz katı
Erime Noktası	:	135 °C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0,58 Etilasetat: hekzan (1:1) ve UV aktif
(FT-IR) cm ⁻¹ ,	:	2719-2608 (alifatik -C-H gerilim), 1626 (C=N gerilim), 1574 (aromatik C=C gerilimleri), 814-764 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δppm:	:	7.84-7.76 (m, 4H, Ar-H), 7.60-7.49 (m, 4H, Ar-H), 3,91 (s,4H, CH ₂).

4.1.3. 1,3-Bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)propan (Bileşik No 3c) [140, 143, 146, 147]

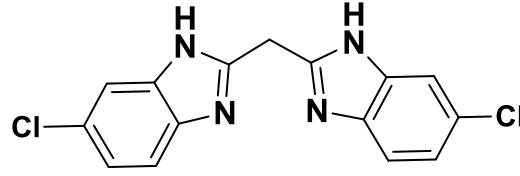


Şekil 4.3. 1,3-Bis(1H-benzo[d]imidazol-2-İl)propan bileşiğinin yapısı

0,54 g (5 mmol) 1,2-Fenilendiamin, 0,330 g (2,5 mmol) glutarik asit, 15g PPA kullanılarak 150 °C'de 12 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, su/etanolden kristallendirilerek 0,44 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 64
Renk	:	Açık kahverengi katı
Erime Noktası	:	270 °C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0,48, Etilasetat: hekzan (1:1) ve UV aktif
FT-IR (cm ⁻¹):	:	3048 (aromatik =C-H gerilim), 2952 (alifatik -C-H gerilim), 1547 (C=N gerilim), 1435 (aromatik C=C gerilimleri), 735 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR (400 MHz, CD ₃ OD) δppm:	:	7.44-7.34 (m, 4H, Ar-H), 7.13-7.04 (m, 4H, Ar-H), 2.88 (t, J=7.56 Hz, 4H, CH ₂), 2.26(p, J=7.67 2H, CH ₂).

4.1.4. Bis(5-Kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-İl)metan (Bileşik No 3d) [143, 148, 149]

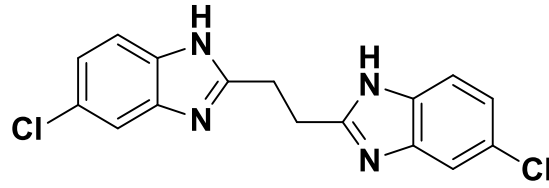


Şekil 4.4. Bis(5-Kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-İl)metan bileşiğinin yapısı

0,285 g (2 mmol) 4-Kloro-ofenilendiamin, 0,104 g (1 mmol) malonik asit bir balona alındı ve üzerine 12 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 48 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanoldan kristallendirilerek 0,16 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 51
Renk	:	Kahverengi
Erime Noktası	:	180°C
Çözücü	:	Metanol, DMSO
R _f	:	0.45, Etilasetat: hekzan (1:1) UV aktif
FT-IR (cm ⁻¹):	:	3402 (N-H gerilim), 2902 (aromatik =C-H gerilim), 2849 (alifatik – C-H gerilim), 1539 (C=N gerilim), 1404 (aromatik C=C gerilimleri), 798 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δppm,	:	12.65 (bs, , 2H, -NH), 7.62-7.49 (m, 4H, Ar-H), 7.20 (t, J=9.41 Hz, 2H, Ar-H), 4.51 (s, 2H, -CH ₂).

4.1.5. 1,2-Bis(5-Kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 3e) [143, 150]

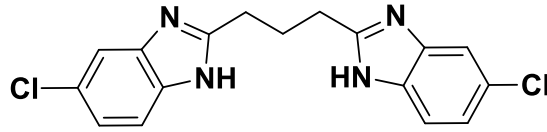


Şekil 4.5. 1,2-Bis(5-Kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı

0,285 g (2 mmol) 4-Kloro-*o*-fenilendiamin, 0,118 g (1 mmol) Süksinik asit bir balona alındı ve üzerine 15 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 22 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanoldan kristallendirilerek 0,18 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 55
Renk	:	Sarı katı
Erime Noktası	:	204°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
R _f	:	0.48 Etilasetat: hekzan (1:1) UV aktif
FT-IR (cm ⁻¹):	:	3335 (N-H gerilim), 3183 (aromatik =C-H gerilim), 2919 (alifatik – C-H gerilim), 1652 (C=N gerilim), 1410 (aromatik C=C gerilimleri), 797 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm,	:	7.56 (d, <i>J</i> =1.74 Hz, 2H, Ar-H), 7.50 (d, <i>J</i> =8.531 Hz, 2H, Ar-H), 7.16 (dd, <i>J</i> =2.05 Hz, <i>J</i> =8.51 Hz, 2H, Ar-H), 3.40 (s, 4H, -CH ₂).

4.1.6. 1,3-Bis(5-Kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan (Bileşik No 3f) [143, 151]

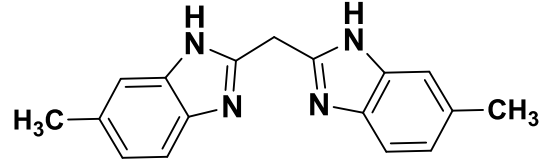


Şekil 4.6. 1,3-Bis(5-Kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan bileşiğinin yapısı

0,285 g (2 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin, 0,132 g (1 mmol) glütarik asit bir balona alındı ve üzerine 15 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 18 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanoldan kristallendirilerek 0,13 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 40
Renk	:	Bej katı
Erime Noktası	:	200°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
R _f	:	0.52 Etilasetat: hekzan (1:1) UV aktif
IR spektrumu (FT-IR) cm ⁻¹ ,	:	3361 (N-H gerilim), 3181 (aromatik =C-H gerilim), 2919 (alifatik – C-H gerilim), 1567 (C=N gerilim), 1633 (aromatik C=C gerilimleri), 699 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm,	:	7.55 (d, J=1.80 Hz, 2H, Ar-H), 7.50 (d, J=8.50 Hz, 2H, Ar-H), 7.17 (dd, J=2.06 Hz, J=8.50 Hz, 2H, Ar-H), 2.94 (t, J=7.48 Hz, 4H, CH ₂), 2.30 (m, 2H, CH ₂).

4.1.7. Bis(6-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metan (Bileşik No 3g) [81, 143, 152]

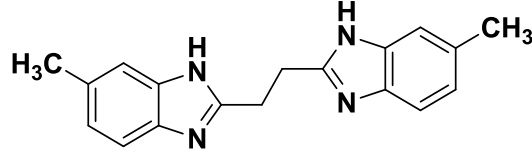


Şekil 4.7. Bis(6-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metan bileşiğinin yapısı

0,244 g (2 mmol) 3,4-diaminotoluen , 0,104 g (1 mmol) malonik asit bir balona alındı ve üzerine 15 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 44 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanol/su karışımdan kristallendirilerek 0,14 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 50
Renk	:	Bej rengi
Erime Noktası	:	190°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0,50 Diklorometan: metanol (1:1) UV aktif
IR spektrumu (FT-IR) cm ⁻¹ ,	:	3353 (-N-H gerilim), 3201 (aromatik =C-H gerilim), 2919 (alifatik -C-H gerilim), 1633 (C=N gerilim), 718 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm,	:	7.40 (d, J=8.18 Hz, 2H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 6.99 (dd, J=1.11 Hz, J=8.16 Hz, 2H, Ar-H), 4.44 (s, 2H, -CH ₂), 2.41 (s, 6H, -CH ₃).

4.1.8. 1,2-Bis(6-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 3h) [143, 153, 154]

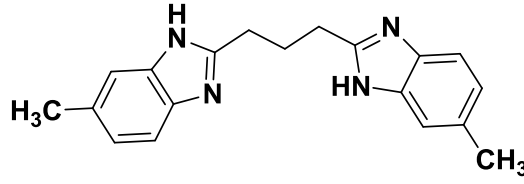


Şekil 4.8. 1,2-Bis(6-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı

0,244 g (2 mmol) 4-metil-o-fenilendiamin, 0,118 g (1 mmol) Süksinik asit bir balona alındı ve üzerine 13 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 24 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanol/ su karışımından kristallendirilerek 0,16 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 58
Renk	:	Bej katı
Erime Noktası	:	205°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
R _f	:	0.40 Etilasetat: hekzan (1:1) UV aktif
IR spektrumu (FT-IR) cm ⁻¹ ,	:	3358 (N-H gerilim), 3183 (aromatik =C-H gerilim), 2918 (alifatik – C-H gerilim), 1633 (C=N gerilim), 1413 (aromatik C=C gerilimleri), 795 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm,	:	7.37 (d, J=8.14 Hz, 2H, Ar-H), 7.28 (s, 2H, Ar-H), 6.96 (dd, J=1.10 Hz, J=8.15 Hz, 2H, Ar-H), 3.36 (s, 4H, CH ₂), 2.40 (s, 6H, CH ₃).

4.1.9. 1,3-Bis(6-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan (Bileşik No 3i) [143, 153]

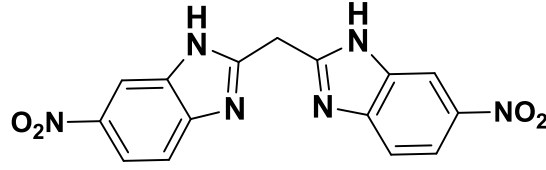


Şekil 4.9. 1,3-Bis(6-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan bileşiğinin yapısı

0,244 g (2 mmol) 4-Metil-o-fenilendiamin, 0,132 g (1 mmol) glütarik asit bir balona alındı ve üzerine 15 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 17 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanoldan karışımdan kristallendirilerek 0,16 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 55
Renk	:	Beyaz katı
Erime Noktası	:	211°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0.52 Etilasetat: hekzan (1:1) UV aktif
IR spektrumu (FT-IR) cm ⁻¹ ,	:	3362 (N-H gerilim), 3186 (aromatik =C-H gerilim), 2919 (alifatik – C-H gerilim), 1633 (C=N gerilim), 1419 (aromatik C=C gerilimleri), 736 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm,	:	7.37 (d, <i>J</i> =8.13 Hz, 2H, Ar-H), 7.28-7.27 (m, 2H, Ar-H), 6.96 (dd, <i>J</i> =1.10 Hz, <i>J</i> =8.14 Hz, 2H, Ar-H), 2.90 (t, <i>J</i> =7.49 Hz, 4H, CH ₂), 2.41 (s, 6H, CH ₃), 2.29 (m, 2H, CH ₂).

4.1.10. Bis(6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-İl)metan (Bileşik No 3j) [143, 155, 156]

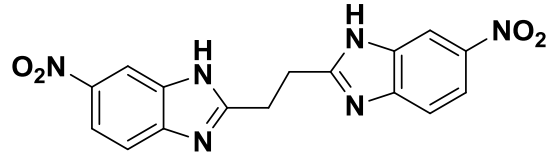


Şekil 4.10. Bis(6-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-İl)metan bileşiğinin yapısı

0,306 g (2 mmol) 4-Nitro-o-fenilendiamin, 0,104 g (1 mmol) malonik asit bir balona alındı ve üzerine 13 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 42 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanol/ su karışımından kristallendirilerek 0,19 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 56
Renk	:	Kırmızı rengi
Erime Noktası	:	195°C
Çözücü	:	Metanol, DMSO
Rf	:	0.4 Diklorometan: metanol (1:1) UV aktif
IR spektrumu (FT-IR) cm ⁻¹ ,	:	3350 (-N-H gerilim), 2920 (aromatik =C-H gerilim), 2848 (alifatik -C-H gerilim), 1514 (C=N gerilim), 1339 (aromatik C=C gerilimleri), 736 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃) ppm,	:	7.61 (d, J=1.64 Hz, 2H, Ar-H), 7.33 (d, J=8.52 Hz, 2H, Ar-H), 7.26 (dd, J=1.7 Hz, J=8.53 Hz, 2H, Ar-H), 2.56(s, 2H, -CH ₂).

4.1.11. 1,2-Bis(6-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 3k) [143, 157]

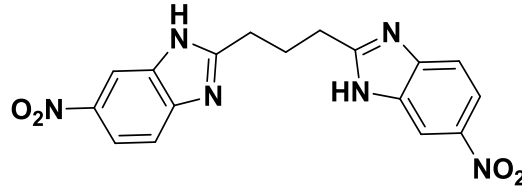


Şekil 4.11. 1,2-Bis(6-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı

0,306 g (2 mmol) 4-Nitro-*o*-fenilendiamin, 0,118 g (1 mmol) Süksinik asit bir balona alındı ve üzerine 13 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 25 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanol/ su karışımından kristallendirilerek 0,21 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 61
Renk	:	Sarı katı
Erime Noktası	:	210°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
R _f	:	0.59 Etilasetat: hekzan (1:1) UV aktif
IR spektrumu (FT-IR) cm ⁻¹ ,	:	3348 (N-H gerilim), 3182 (aromatik =C-H gerilim), 2920 (alifatik – C-H gerilim), 1627 (C=N gerilim), 1341 (aromatik C=C gerilimleri), 736 (benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, DMSO-d ₆) ppm,	:	12.94 (s, 2H, NH), 8.38 (s, 2H, Ar), 8.08 (d, <i>J</i> =8.50 Hz, 2H, Ar-H), 7.65 (d, <i>J</i> =5.76 Hz, 2H, Ar-H), 2.58 (s, 4H, CH ₂).

4.1.12. 1,3-Bis(6-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan (Bileşik No 31) [143, 158, 159]



Şekil 4.12. 1,3-Bis(6-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan bileşiğinin yapısı

0,306 g (2 mmol) 4-Nitro-*o*-fenilendiamin, 0,132 g (1 mmol) glütarik asit bir balona alındı ve üzerine 14 g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı 150 °C'de 19 saat geri çeviren soğutucu altında PPA genel sentez yöntemin'e göre yürütülen reaksiyon ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, sudan kristallendirilerek 0,25 g saf bileşik elde edildi.

Verim	:	% 70
Renk	:	Bej katı
Erime Noktası	:	211°C
Çözücü	:	Metanol, kloroform
Rf	:	0.47 Etilasetat: hekzan (1:1) UV aktif
IR spektrumu (FT-IR) cm ⁻¹ ,	:	3358 (N-H gerilim), 3098 (aromatik =C-H gerilim), 2919 (alifatik – C-H gerilim), 1514 (C=N gerilim), 1339 (aromatik C=C gerilimleri), 736(benzen plan dışı eğilim).
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, CDCl ₃) ppm,	:	12.98 (s, 2H, NH), 8.38 (s, 2H, Ar-H), 8.08 (dd, <i>J</i> =2.20 Hz, <i>J</i> =8.85 Hz, 2H, Ar-H), 7.66 (d, <i>J</i> =8.30 Hz, 2H, Ar-H), 3.04 (t, <i>J</i> =7.40 Hz, 4H, CH ₂), 2.42-2.35 (m, 2H, CH ₂).

4.2. Biyolojik Bulgular

4.2.1. α -Glikozidaz ve α -amilaz inhibisyon Bulguları

Sentezlenen 12 adet simetrik bisbenzimidazol türevi bileşiğin α -glikozidaz ve α -amilaz inhibisyon aktiviteleri araştırılmıştır. Çalışmada akarboz referans bileşik olarak kullanılarak inhibisyon aktiviteleri belirlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin bileşiğin α -glikozidaz ve α -amilaz inhibisyon aktiviteleri IC_{50} değerlerine göre incelenmiştir. Enzim inhibisyon değerleri Tablo 4.1'de verilmiştir.

Sentezlenen 12 adet simetrik bisbenzimidazol türevi bileşiğin bileşiğin akarboz referans bileşik olarak kullanılarak belirlenen α -glikozidaz ve α -amilaz inhibitöre etkileri incelendiğinde, bileşiklerin α -glikozidaz inhibitör aktivitelerinin IC_{50} değerleri 15,51-36,09 μ M aralığında, α -amilaz inhibitör aktivitelerinin IC_{50} değerleri ise 18,18-38,07 μ M aralığında olduğu tespit edilmiştir.

Sentezlenen nonsüstitütle ile süstitütle bisbenzimidazol türevi bileşiklerden **Bileşik 3d**, **3e** ve **3l**'nin α -glikozidaz inhibitör aktiviteleri IC_{50} değerleri sırasıyla 16,38, 15,51 ve 15,10 μ M iken, en aktif bileşiğin 15,10 μ M IC_{50} değerine sahip olan **3l** bileşiği olduğu belirlenmiştir.

Bileşik 3e'nin ise 18,18 μ M değeri ile en iyi α -amilaz inhibitör aktivite değerlerine sahip olduğu belirlenmiştir.

Ayrıca **Bileşik 3c**, **3g**, **3h** ve **3k**'nin α -glikozidaz inhibitör aktiviteleri (19,19, 19,31, 18,34, 19,51 μ M) ile en iyi ikinci aktif bileşikler oldukları, **Bileşik 3c**, **3i** ve **3k**'nin ise diğer aktif bileşikler kadar olmasa bile oldukça iyi α -amilaz inhibitör aktivitelerinin olduğu tespit edilmiştir (21,93, 21,26, 20,87 μ M).

Bileşiklerin α -glikozidaz inhibitör aktiviteleri süstitüent açısından değerlendirildiğinde $Cl > CH_3 > NO_2 >$ nonsüstitütle türevler sıralamasında olduğu, α -amilaz inhibitör aktivitelerinin ise $Cl > NO_2 > CH_3 >$ nonsüstitütle türevler şeklinde sıralandığı görülmektedir.

Bileşiklerin α -glikozidaz inhibitör aktiviteleri, referans bileşik akarbozdan daha yüksek iken, α -amilaz inhibitör aktivitelerinin referans bileşikten düşük olduğuda tespit edilmiştir.

Bu sonuç bileşiklerin α -glikozidaz inhibitör aktivitelerinin çok daha yüksek olduğunu ve bileşiklerin bu aktivite üzerinde çalışmaların sürdürülmesinin gerektiği sonucuna ulaşılmıştır.

Tablo 4.1. Sentezlenen bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktivite sonuçları

Bileşikler	IC ₅₀ (μ M)			
	α -Glukozidaz	r ²	α -Amilaz	r ²
3a	36,09	0,9542	38,07	0,9584
3b	24,72	0,9631	34,14	0,9580
3c	19,19	0,9493	21,93	0,9780
3d	16,38	0,9899	25,48	0,9598
3e	15,51	0,9591	18,18	0,9421
3f	26,62	0,9662	24,43	0,9596
3g	19,31	0,9559	27,39	0,9900
3h	18,34	0,9710	28,06	0,9743
3i	23,80	0,9425	21,26	0,9244
3j	22,43	0,9829	24,02	0,9525
3k	19,51	0,9740	20,87	0,9530
3l	15,10	0,9598	27,50	0,9401
Akarboz	22,80	-	10,01	-

4.3. Bileşiklerin α -Glukozidaz ve α -Amilaz İnhibitörü Aktivitelerinin Yapı-Etki İlişkileri

Tez çalışması kapsamında sentezlenen 12 adet bisbenzimidazol türevi bileşik α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktiviteler incelenmiş ve yapı-etki ilişkileri değerlendirilmiştir. Çalışmada bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktiviteleri nonsüstitüe türevler olan **Bileşik 3a, 3b** ve **3c** ile süstitüe türevler **3d, 3e, 3f, 3g, 3h, 3i, 3j, 3k** ve **3l** ara zincir uzunluğu ve taşıdıkları süstitüentler açısından değerlendirilerek aktiviteye olan katkıları belirlenmiştir.

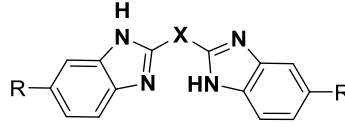
Bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktivitelerinin yapı etki ilişkileri incelendiğinde süstitüsyonun genel olarak bileşiklerin aktivitesinde artışa neden olduğu görülmektedir. Süstitüe türevlerin özellikle α -glukozidaz inhibitörü aktiviteyi önemli ölçüde arttırdığı belirlenmiştir. Özellikle nonsüstitüe türevler ile nitro süstitüe türevlerde ara zincir uzadıkça α -glukozidaz inhibitörü aktivitenin arttığı belirlenmiştir. Benzer durum, α -amilaz inhibitörü aktivite için nonsüstitüe ve metil süstitüe türevler için de geçerlidir.

Bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktivitelerinin sonuçları değerlendirildiğinde klor süstitüentinin diğer süstitüentlere göre aktiviteye önemli katkı sağladığı sonucuna ulaşılmıştır. Klor süstitüe **3e** bileşiği en yüksek α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktiviteleri için IC_{50} değerine sahip bileşiktir. Metil (**3g-3i**) ve nitro (**3k-3l**) süstitüe türevlerde klor süstitüe türevlerden sonra α -glukozidaz inhibitör aktiviteleri yüksek olan IC_{50} değerine sahip bileşiklerdir.

Tüm bileşiklerin α -amilaz inhibitörü aktivitelerine ait IC_{50} değerine referans bileşik akarbozdan daha düşük olmasına rağmen, genel olarak 2 veya 3 karbon zinciri uzunluğunda ara zincir taşıyan bileşiklerin daha yüksek aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. Bu sonuç özellikle α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktivite için önemli bir farklılık olarak öne çıkmaktadır.

İlaç etken maddelerinin etki yöreleri ile etkileşmelerinde önemli bir faktör olan partisyon katsayısı sentezlenen tüm bileşiklerin hesaplanmış ve partisyon katsayıları (P) değerlerinin logaritması ($cLogP$) belirlenmiştir (Tablo 4.2.). Bu değer genellikle α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktivitede rol oynadığı görülmektedir.

Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivite için $cLog P$ değerleri ise 2.525 ile 5.0844 değerleri arasında değişmektedir. Serideki güçlü antibakteriyal aktivite gösteren yapıların (**Bileşik 3d, 3e** ve **3l**) $clog P$ değerleri sırasıyla 4.406, 4.555, 3.322 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler arasında da bir istatistiksel bir anlamlılığın olduğu görülmektedir. $LogP$ değeri 4 civarında olan bileşiklerin genel olarak yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Tablo 4.2. Sentezlenen bisbenzimidazol türevi bileşiklerin cLog P değerleri

X	R	Bileşik No	cLog P*
-CH ₂ -	H	3a	2,825
-CH ₂ -CH ₂ -	H	3b	2,974
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	H	3c	3,503
-CH ₂ -	Cl	3d	4,406
-CH ₂ -CH ₂ -	Cl	3e	4,555
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	Cl	3f	5,084
-CH ₂ -	CH ₃	3g	3,823
-CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	3h	3,972
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	CH ₃	3i	4,501
-CH ₂ -	NO ₂	3j	2,644
-CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	3k	2,793
-CH ₂ -CH ₂ -CH ₂ -	NO ₂	3l	3,322

*: ChemBioDraw Ultra 11.0.1 yazılım indikasyonlarına göre n-oktanol ve su arasındaki partisyon katsayısının logaritması

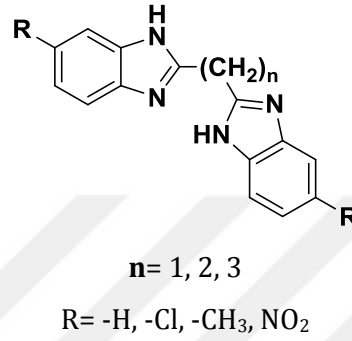
İlaç moleküllerinin oral olarak sistemik dolaşıma geçebilmesi için gereken fizikokimyasal parametreleri (absorpsiyon, dağılım, metabolizma, eliminasyon) kantitatif olarak sağlaması Lipinski kuralları ile olan uyumu ile kontrol edilmektedir. Tedavide kullanılan ilaç moleküllerinin büyük oranda bu kurallara uyduğu bilinmektedir. Özellikle küçük molekülü bileşikler üzerinde yapılan çalışmalarda Lipinski kurallarına uyan bu yapıdaki moleküllerin daha iyi ilaç adayı olabilme potansiyellerinin olduğunu gösterilmiştir [160].

Genel olarak fizikokimyasal parametre oral yolla kullanılabilir bir molekülde; beş ve beşten fazla sayıda hidrojen bağı yapan donör atom (oksijen, kükürt ve azot atomlarına bağlı hidrojen atomu içeren atom) ve on taneden fazla hidrojen bağı kabul eden akseptör atomu (oksijen, kükürt ve azot içeren atom) içermemesi, molekül ağırlığının 500 g/mol'ün altında ve partisyon katsayısının (Log P) da 5'ten fazla olmaması gerektiği öngörülmektedir. Ayrıca bu kurallardan en fazla birinin ihlal edilebileceği bildirilmiştir. Yeni ilaç geliştirilme çalışmalarında, bileşiklerin aktivite ve selektivitenin artırılabilmesi için yapılan değişikliklerin, bu kurallar çerçevesinde düzenlenmesi daha başarılı moleküllerin geliştirilmesini sağlayacağı belirtilmektedir [161].

Bu kurallar çerçevesinde sentezlenen bisbenzimidazol türevi bileşikler incelendiğinde, Lipinski kurallarının büyük oranda uyumluluk gösterdiği belirlenmiştir. Moleküllerin 3f hariç logP değerlerinin 5 in altında olduğu görülmektedir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, simetrik ara zincirde alifatik yapı taşıyan 2,2'-bisbenzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentez çalışmalarına bisbenzimidazol yapılarının, bir, iki ve üç karbonlu alkil ara zinciri taşıyan simetrik bis yapılar elde edilmiştir. Bisbenzimidazol yapılarındaki fenil halkaları 5, 5' veya 6, 6' numaralı konumlarında ise nonsüstitüe veya klor, metil ve nitro taşıyan türevler bulunmaktadır (Şekil 5.1).



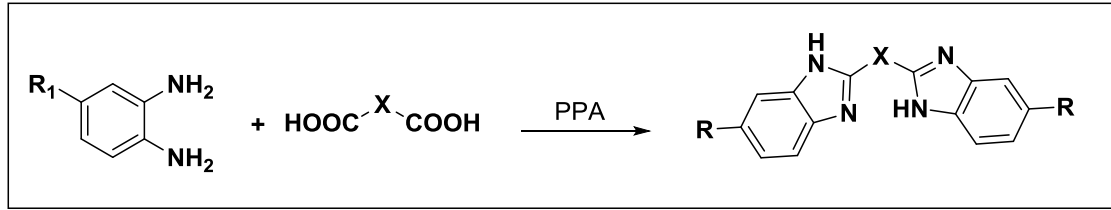
Şekil 5.1. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin genel yapısı

Bileşikler ticari olarak satın alınan 1,2-fenilendiamin ve türevleri (**1a-1d**) ile uygun dikarboksilik asit türevlerinden (**2a-2c**) hareketle PPA ortamında simetrik bisbenzimidazol türevleri elde edilmiştir. (Şekil 5.2 ve Tablo 5.1).

Yapılan çalışmalarda sentezlenen bileşiklerin tamamı başka araştırmacılar ve grubumuz tarafından daha önce sentezlenen bileşikler olup, bu tez çalışması için yeniden sentezleri gerçekleştirilmiş ve yapı tayinleri gerçekleştirilmiştir. Bileşiklerin yapıları literatür verileri ile karşılaştırılarak saptanmıştır (Tablo 5.1).

Sentezlenen bileşikler % 40 ile 70 arasında değişen verimlerle elde edilmiştir. Genel olarak ise bileşikler % 50'in üzerinde verimle sentezlenmiştir.

Bileşik **3a- 3l** numaralı toplam 12 molekülün yapılarının aydınlatılmasında FT-IR ve ¹H-NMR spektrumları ve erime dereceleri verilerinden yararlanılmıştır. Bileşiklerin erime noktalarının 119 ile 270 °C aralığında değiştiği belirlenmiştir. Genel olarak bileşiklerin erime noktalarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.



R_2		X		R	X	No
H	1a	-CH ₂ -	2a	H	-CH ₂ -	3a
Cl	1b	-C ₂ H ₄ -	2b	H	-C ₂ H ₄ -	3b
CH ₃	1c	-C ₃ H ₆ -	2c	H	-C ₃ H ₆ -	3c
NO ₂	1d			Cl	-CH ₂ -	3d
				Cl	-C ₂ H ₄ -	3e
				Cl	-C ₃ H ₆ -	3f
				CH ₃	-CH ₂ -	3g
				CH ₃	-C ₂ H ₄ -	3h
				CH ₃	-C ₃ H ₆ -	3i
				NO ₂	-CH ₂ -	3j
				NO ₂	-C ₂ H ₄ -	3k
				NO ₂	-C ₃ H ₆ -	3l

Şekil 5.2. Sentezlenen simetrik 5,5'(6,6')-süstitüe bisbenzimidazol türevi bileşikler

Tablo 5.1. Sentezlenen bisbenzimidazol türevi bileşiklerin yapısı

Bileşik No	Bileşik Formülü	Bileşik No	Bileşik Formülü	Bileşik No	Bileşik Formülü
3a		3b		3c	
3d		3e		3f	
3g		3h		3i	
3j		3k		3l	

Bileşiklerin IR spektrumları FT-IR spektrofotometresi yardımıyla toz veya kristal örneklerden alınmıştır. Bileşiklere ait spektrumlarda 3500-2300 cm^{-1} bölgesinde kuvvetli, yayvan multipler absorpsiyon bantları görülmektedir. Bu bölgede bileşiklerin ara zincirde yer alan gruplar ile aromatik =C-H gerilim bantları ve alifatik C-H gerilim bantları yer almaktadır. Bu bantların yerlerini her zaman tam olarak belirlemek zordur [162].

Bisbenzimidazolun aromatik halkalarına ait =C-H gerilim bantları (3200-3049 cm^{-1}) bölgesinde değişen aralıklarda gözlenirken, aromatik halkalar üzerinde veya ara zincirde alifatik grupları taşıyan bileşiklerdeki alifatik C-H gerilim bantları (2962-2719 cm^{-1}), N-H gerilim bantları (3453, 3309 cm^{-1}) bölgesinde görülmektedir. Bileşiklerin IR spektrumlarında incelenen ikinci bölge; 1700-1300 bölgesidir. Bu bölgede özellikle bileşiklerin C=N gerilim bandı (1656-1504 cm^{-1}), C=C gerilim bandı (1574-1404 cm^{-1}) görülmektedir.

Elde edilen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları CD_3OD , CDCl_3 veya $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ çözücülerini kullanılarak analiz edilmiştir. Bisbenzimidazol halkasındaki N-H protonu spektrumunda genel olarak görülemezken beraber δ 13.69 ile 12.65 ppm değerleri arasında gözlenmiştir. Bisbenzimidazol halkasındaki benzen halkalarına ait aromatik C-H protonu spektrumları δ 8.38 ile 6.96 ppm arasında genellikle dublet, dubletin dubleti veya multipler halinde görülmektedir. Yine bisbenzimidazol ara zincirindeki alifatik CH_2 protonları spektrumunda δ 4.44 ile 2.26 ppm değerleri arasında singlet, triplet ve multipler halinde gözlemlenmiştir. Aynı halka yapılarında Ar- CH_3 protonları ise δ 2.41 ile 2.40 arasında singlet olarak tespit edilmiştir.

Literatürde bisbenzimidazol ana yapısı taşıyan bileşikler ile yapılan çalışmalar aktivite incelendiğinde bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz aktiviteleri dikkate değer olduğu görülmektedir [9-11]. Bu verilerden hareketle tasarlanan çalışma kapsamında bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktiviteleri incelenmiştir. α -Glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörü aktivite çalışmaları farklı ara zincir ve farklı süstitüsyon taşıyan bisbenzimidazol yapısı taşıyan bileşiklerin aktiviteleri değerlendirilmiştir.

Süstitüe 9 adet ve nonsüstitüe 3 adet bisbenzimidazol türevi bileşik α -glukozidaz ve α -amilaz enzim inhibitörü aktiviteleri test edilmiştir. Test edilen bileşiklerden 3d, 3e ve 3l α -glukozidaz ve 3e'nin ise α -amilaz inhibitör aktivitelerinin dikkate değer oldukları tespit edilmiştir. Özellikle 3e bileşiğinin hem α -glukozidaz ve hemde α -amilaz inhibitör aktivitesi diğer bileşiklerden daha yüksek olduğu görülmektedir. Yine klor süstitüe bileşiklerin enzim inhibitörü aktiviteleri genel olarak dikkat çekici bulunmuştur.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Diyabetik hastaların tedavisinde α -glukozidaz ve α -amilaz inhibisyonu önemli çözüm yolları arasındadır. Bu amaçlı tedavide çeşitli ilaçlar kullanılmasına rağmen ilaçlara bağlı yaşanan sorunlar nedeniyle daha selektif, daha az toksik ve daha aktif yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu aktiviteler sahip yeni α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü ilaç geliştirme araştırmalarında hedef, yeni aktif bileşiklerin keşfedilmesidir. Bu tez çalışmasının temel amacı yeni potent α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü etkili öncü bileşikler geliştirilmesidir.

Bu tez çalışmasında çeşitli aktiviteleri nedeniyle tedavide kullanılmakta olan ve özellikle son yıllarda literatürde α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktiviteleri ile ilgili çalışmaların yapılmaya başlandığı bisbenzimidazol türevi bileşikler yapısında yeni öncü ilaç aday bileşiklerin geliştirilmesi gerçekleştirilmiştir.

Bisbenzimidazol yapısındaki farklı bileşiklerin farklı aktivitelere sahip oldukları literatürde kayıtlı olmakla birlikte grubumuz tarafından yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Hedeflenen bileşikler PPA sentez yöntemi ile sübstitüte veya nonsübstitüte 12 adet bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiş ve α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktiviteleri araştırılmıştır.

Bu çalışma aşağıdaki aşamalarla gerçekleştirilmiştir:

1. PPA sentez yöntemi ile simetrik ve nonsübstitüte veya sübstitüte bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentez çalışmaları,
2. Bileşiklerin α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitör aktivitelerinin belirlenmesi,
3. Bisbenzimidazol yapılarındaki ara zincir uzunlukları ile halka üzerindeki sübstitüentlerin aktivite üzerindeki rolünün araştırılması,
4. α -Glukozidaz ve α -amilaz inhibisyon aktiviteleri için sentezlenen bisbenzimidazol türevi bileşiklerin yapıları arasındaki yapı-etki ilişkilerinin belirlenmesi,
5. Bisbenzimidazol türevi bileşiklerin referans bileşik olarak kullanılan akarboz ile α -glukozidaz ve α -amilaz inhibisyon aktiviteleri değerlerinin karşılaştırılması yapılmıştır.

Tez çalışması kapsamında elde edilen α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktivite sonuçları incelendiğinde bisbenzimidazol türevlerinin özellikle ara zincirinde bir veya iki karbon taşıyan türevler ile klor ve metil sübstitüent taşıyan türevler üzerinde yeni çalışmaların yapılmasının ve farklı yöntemlerle α -glukozidaz ve α -amilaz inhibitörü aktivitelerinin ayrıntılı değerlendirilmesi için yeni çalışmalar planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1]. Liu S., Ai Z., Qu F., Chen Y., Ni D. 2017 Effect of steeping temperature on antioxidant and inhibitory activities of green tea extracts against alpha-amylase, alpha-glucosidase and intestinal glucose uptake. *Food Chemistry* 234: 168-173.
- [2]. Christudas, S., Christudas, S., Gopalakrishnan, L., Mohanraj, P., Kalyamoorthy, K., Agastian, P., Alpha-glucosidase inhibitory and antidiabetic activities of ethanolic extract of pisonia alba span leaves. *International Journal of Integrative Biology* **2009**, 6, 41-45.
- [3]. Ali Ozdemir, A., Sidal, U., Streptomyces sp. MC10 suşunun alfa amilaz üretim kabiliyetinin belirlenmesi, *Celal Bayar University Journal of Science* **2013**, 9,1, 39 – 46.
- [4]. Li, W., Risacher, S.L., Gao, S., Boehm, S.L., Elmendorf, J.S., Saykin, A.J., Type 2 diabetes mellitus and cerebrospinal fluid Alzheimer's disease biomarker amyloid beta1-42 in Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative participants. *Alzheimers Dement (Amst)* **2018**, 10, 94-98.
- [5]. Karabaş, T., Bazı Brassicaceae Sebzelerinin Sindirim Enzimleri Üzerinde İn Vitro İnhibitör Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2016.
- [6]. Gloster, T.M., Meloncelli, P., Stick, R.V., Zechel, D., Vasella, A. and Davies, G.J., Glycosidase inhibition: An assessment of the binding of 18 putative transition-state mimics *Journal of American Chemical Society* **2007**, 129, 2345-2354.
- [7]. Orsini, F., Sello, G., Bernasconi, S. and Fallacara, G., Chemoenzymatic synthesis of conduritol analogues, *Tetrahedron Letters*, **2004**, 45, 9253-9255.
- [8]. Alasmary, F. A. S., Snelling, A. M., Zain, M. E., Alafeefy, A. M., Awaad A. S., Karodia, N. Synthesis and Evaluation of Selected Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents, *Molecules*, **2015**, (20), 15206-15223.
- [9]. Taha, M.; Ismail, N. H.; Imran, S.; Mohamad, M. H.; Wadood, A.; Rahim, F.; Saad, S. M.; Rehman, A.; Khan, K. M. Synthesis, α glucosidase inhibitory, cytotoxicity and docking studies of 2-aryl-7- methylbenzimidazoles. *Bioorganic Chemistry* **2016**, 65, 100-109.
- [10]. Zawawi, N. K. N. A.; Taha, M.; Ahmat, N.; Wadood, A.; Ismail, N. H.; Rahim, F.; Azam, S. S.; Abdullah, N. Benzimidazole derivatives as new α -glucosidase inhibitors and in silico studies. *Bioorganic Chemistry* **2016**, 64, 29-36.
- [11]. Dinparast, L.; Valizadeh, H.; Bahadori, M. B.; Soltani, S.; Asghari, B.; Rashidi, M.-R. Design, synthesis, α -glucosidase inhibitory activity, molecular docking and QSAR studies of benzimidazole derivatives. *Journal of Molecular Structures* **2016**, 1114, 84-94.
- [12]. Mayence, A.; Pietka, A.L.; Margaret, S.; Collins, S.; Cushion, M.T.; Tekwani, B.L.; Huang, T.L.; Eynde, J.J.V., Novel bisbenzimidazoles with antileishmanial effectiveness. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 2658-2661.
- [13]. Gomez, H.T.; Nunez, E.H.; Rivera, I.L.; Alvarez, J.G.; Rivera, R.C.; Puc, R.M.; Ramos, R.A.; Gutierrez, M.C.R.; Bacab, M.J.C.; Vazquez, G.N., Design, synthesis and in vitro antiprotozoal activity of benzimidazole-pentamidine hybrids. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 3147-3151.
- [14]. Hu, L.; Kully, M.L.; Boykin, D.W.; Abood, N., Synthesis and in vitro activity of dicationic bis-benzimidazoles as a new class of anti-MRSA and anti-VRE agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 19, 1292-1295.
- [15]. Wang, X-J., Yang, M.L., Zhang, L.K.-P., Yao, T., Chen, C., Mao, L.-G., Wang, Y., Wu, J., Design of novel bis-benzimidazole derivatives as DNA minor groove binding agents, *Chinese Chemical Letters*, **2014**, 25, 4, 589-592.
- [16]. Mavrova, A.T.; Denkova, P.; Tsenov, Y.A.; Anichina, K.K.; Vutchev, D.I., Synthesis and antitrichinellosis activity of some bis(benzimidazol-2-yl)amines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2007**, 15(18), 6291-6297.
- [17]. Franco, J.L.M.; Giulianotti, M.A.; Yu, Y.; Shen, L.; Yao, L.; Singh, N., Discovery of a novel protein kinase B inhibitor by structure-based virtual screening. *Bioorganic & Medicinal*

- Chemistry Letters* **2009**, 19, 4626-1220.
- [18]. Duran, N.; Algül, Ö.; Duran, G.G.; Eryılmaz, N., Yeni benzimidazol türevi bileşiklerin insan HEP G2 ve A-498 hücreleri üzerinde apoptotik ve antiproliferatif etkisi, I. Ulusal Klinik Mikrobiyoloji Kongresi, Antalya, 12-16 Kasım, 2011.
- [19]. Canacankatan, N.; Algül, Ö.; Rencüzoğulları, E.; Görür, A.; Karabulut, A., *The Effects of Some 2-Substituted Benzimidazole Compounds on Apoptosis in Leukemic Cells*, 20th National Biochemistry Congress, Cappadocia- Nevşehir, 29 October-1 November 2008, P-070.
- [20]. Algül, Ö.; Canacankatan, N.; Sucu, N.; Görür, A.; Karabulut, A.; Vezir, Ö., *Kronik Induction of Apoptosis in Chronic Hindlimb Ischemia by 2-Substituted Benzimidazole Compounds*, 21th National Biochemistry Congress, Istanbul, 28-31 October 2009, TB80.
- [21]. Algul, O.; Karabulut, A.; Canacankatan, N.; Gorur, A.; Sucu, N.; Vezir, O., Apoptotic and Anti-Angiogenic Effects of Benzimidazole Compounds: Relationship with Oxidative Stres Mediated Ischemia/Reperfusion Injury in Rat Hind Limb. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry* **2012**, 11, 267-275.
- [22]. Görür, A.; Canacankatan, N.; Gül, E.O.; Algül, Ö.; Erdoğan, S.; Doran, F., *Mechanisms of Apoptosis In Hepatocellular Carcinoma and The Effects of some Benzimidazole Derivatives on Hepatocellular Carcinoma*, 22th National Biochemistry Congress, Eskişehir, 27-30 October, 2010, P-014.
- [23]. Ersan R. H., Oral F., Aydin T., Dogen A., Kucukoglu K., Algul O., Gul H.I., *Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activities of Some Bis-Benzimidazoles*, International Multidisciplinary Symposium of Drug Research & Development, Antalya, Türkiye, 28-30, November, 2013.
- [24]. Hoffmann K., *Imidazole and its derivatives*. Interscience Publishers, INC, New York, 1953.
- [25]. Wright JB., The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews* **1951**, 48, 397-541.
- [26]. Rogers KS, Clayton CC., Effects of pH on benzimidazole fluorescence. *Analytical Biochemistry* **1972**, 48, 199-201
- [27]. Green H, Day AR., The tautomeric Character of the imidazol ring. *Journal of American Chemical Society* **1942**, 64, 1167- 1173.
- [28]. Rabinowitz JL, Wagner EC. Restriction of tautomerism in the amidine system by hydrogen bonding. The case of 4(7)-nitrobenzimidazole. *Journal of American Chemical Society* **1951**, 73, 3030-3037.
- [29]. Howell JR, Rasmussen M. Heterocyclic ambident nucleophiles; Alkylation of benzimidazoles. *Australian Journal of Chemistry* **1993**, 46, 1177-1191.
- [30]. Arnau N., Arredondoy Y., Moreno-Manas M., Pleixats R., Villaryoya M. Palladium(0)-catalyzed allylation of 4(5)-substituted imidazoles, 5(6)-substituted benzimidazoles, benzimidazoles, benzotriazoles and 5(6)-methylbenzotriazole. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1995**, 32, 1325-1334.
- [31]. Lee In-S H., Jeoung EH., Synthesis and tautomerism of 2-aryl- nad 2-heteroaryl derivatives of benzimidazole. *Journal of Heterocyclic Chem* **1996**, 33, 1711-1716.
- [32]. Hoffmann K. *Imidazole and its derivatives*. Interscience Publishers, INC, New York, 1953.
- [33]. Küçükbay, H.; Yılmaz, Ü.; Sireci, N.; Önganer, A. N., Synthesis and antimicrobial activities of some bridged bis-benzimidazole derivatives. *Turkish Journal of Chemistry* **2011**, 35, 561 – 571.
- [34]. Hoebrecker, F., *Chemical Review* **1872**, 5, 920.
- [35]. Phillips, M. A., The Formation Of 2-Substituted Benziminazoles. *Journal of Chemical Society* **1928**, 2393-2399.
- [36]. Blatt, A. H., Organic Syntheses, *Collective Volume* **1946**, 11, 65-73.
- [37]. Ghosh T. N., 2-Substituted benzimidazoles, *Journal of Indian Chemical Society* **1938**, 10, 583.
- [38]. Alcil Z. P., Bazı 2-Sübstitüe Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Ege Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, İzmir, 2006.

- [39]. Chhonker Y. S., Veenu B., Hasım S. R., Kumar D., Synthesis and Pharmacological Evaluation Of Some New 2-Phenyl Benzimidazoles Derivatives and Their Schiff's Bases. *E. Journal Of Chemistry* **2009**, 6, 342-346.
- [40]. Hein, D. W., The Use Of Polyphosphoric Acid In The Synthesis Of 2-Aryl- and 2-Alkyl-Substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiozoles. *Journal of American Chemical Society* **1957**, 79, 427-429.
- [41]. Tanaka, H.; Ooi, I.; Mogi, Y.; Hirose, M.; Endo, T.; Ogawa, T.; Kawabata, A., Preparation of 2-heterocyclyl-trans-cyclopropanecarboxamide and pyrrolidine-3-carboxamide derivatives as voltage-dependent T-type calcium channel inhibitors. *PCT Int. Appl* **2017**, WO 2017122754 A1 20170720.
- [42]. Townsend, L. B., Wise, D. S., The Synthesis and Chemistry Of Certain Anthelmintic Benzimidazoles. *Parasitology Today*, Vol. 6, **1990**, 107-112.
- [43]. Wright JB. The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews* **1951**, 48, 397-541.
- [44]. Fokken, B., Woosmann, D., Bräuniger, H., Peseke, K., Kristen, H., Preparation of compounds with amidino- or amidoxime structures. *Die Pharmazie* **1977**, 32, (10), 566.
- [45]. Cheng, J., Xie, J. and Luo, X., Synthesis And Antiviral Activity Against Cocksackie Virus B3 Of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2005**, 15, 267-269.
- [46]. Kuethe, J. T., Varon, J. and Childers, K. G., Rearrangement Of Spiro-Benzimidazolines: Preparation Of N-Alkenyl- and N-Alkyl-Benzimidazol-2-Ones. *Tetrahedron* **2007**, 11489-11502.
- [47]. Kumar, R. and Joshi, Y.C., Mild And Efficient One Pot Synthesis Of Imidazolines And Benzimidazoles From Aldehydes. *E. Journal Of Chemistry* **2007**, 4, 606-610.
- [48]. Brain, C. T. and Brunton, S. A., An Intramolecular Palladium-Catalysed Aryl Amination Reaction To Produce Benzimidazoles. *Tetrahedron Letters* **2002**, 43, 1893-1895.
- [49]. Niknam, K. and Raviz, A.F. Synthesis Of 2-Substituted Benzimidazoles And Bisbenzimidazoles By Microwave In The Presence Of Alumina-Methanesulfonic Acid. *Journal of Iranian Chemical Society* **2007**, 4, 438-443.
- [50]. Rezende, M.C.; Dall'oglio, E.L.; Zucco, C., An Alternative Preparation Of Bisbenzimidazoles. *Synthetic Communication* **2001**, 31(4), 607-613.
- [51]. Cibal TD., Swiss patent 251,643. *Chemical Abstracts* **1950**, 44, 667.
- [52]. Shriner, R.L.; Upson, R. W., Bisbenzimidazoles from dibasic acids. *Journal of the American Chemical Society* **1941**, 63, 2277-8.
- [53]. Hou, Y. X., Synthesis of 2,2'-bi-1*h*-benzimidazole and its zinc complex. *Zhoukou Shifan Xueyuan Xuebao* **2007**, 24, (5), 78-79.
- [54]. Wang, L. Y.; Han, J., Synthesis of 2,2'-bisbenzimidazoles under microwave irradiation. *Huaxue Shiji* **2005**, 27, (5), 317-318.
- [55]. Ninan, O.; Chareyron, R.; Figueredo, O.; Santiago, J., Benzimidazole-derived liquid crystals. *Revista De La Sociedad Quimica Del Peru* **2006**, 72, (4), 178-186.
- [56]. Jing, X.; Zhu, Q.; Xu, F.; Ren, X.; Li, D.; Yan, C., Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from esters using microwave conditions. *Synthetic Communications* **2006**, 36,(18), 2597-2601.
- [57]. Mukhopadhyay, C.; Ghosh, S.; Butcher, R. J., An efficient and versatile synthesis of 2, 2' (alkanediyl)-bis-1*h*-benzimidazoles employing aqueous fluoroboric acid as catalyst: density functional theory calculations and fluorescence studies. *ARKIVOC* **2010**, *ix*, 75-96.
- [58]. Ji, Y. H.; Bur, D.; Hasler, W.; Schmitt, V. R.; Dorn, A.; Bailly, C.; Waring, M.; Hochstrasser, R.; Leupin, W., Tris-benzimidazole derivatives: Design, synthesis and DNA sequence recognition. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2001**, 9, 2905-2919.
- [59]. King, F. E.; Achenson, R. M., The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenyldiamines and imino-ethers. *Journal of the American Chemical Society* **1949**, 71, 1985-1988.
- [60]. Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W., Synthesis of mono-cationic and dicationic analogs of Hoechst 33258. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1949**, 1396-1400

- [61]. Zhou, J.; Wang, Y.; Shangguan, G.; Kong, Q.; Luo, H.; Gao, J., Process for preparation of bis-benzimidazole compound (5-X-2'-(4-R-oxypyhenyl)-1H,3'H-2,5'-bibenzo[d]imidazole) and application in preparation of drugs for treating psoriasis. *Faming Zhuanli Shenqing* **2018**, CN 107663176.
- [62]. Loewe, H.; Urbanietz, J., Basic substituted 2,6-bisbenzimidazole derivatives, a novel series of substances with chemotherapeutic activity. *Arzneimittel-Forschung* **1974**, 24, (12), 1927-33.
- [63]. Chandrika, N.T.; Shrestha, S.K.; Ngo, H.X.; Garneau-Tsodikova, S., Synthesis and investigation of novel benzimidazole derivatives as antifungal agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **2016**, 24, (16), 3680-3686.
- [64]. Patil, R.; Patil, S.A.; Kulshrestha, A.; Tikoo, A.; Fleetwood, S.; Katara, G.; Kolli, B.; Gilman-Sachs, A.; Beaman K.D.; Seibel, W., Identification of Novel Bisbenzimidazole Derivatives as Anticancer Vacuolar (H⁺)-ATPase Inhibitors. *Molecules* **2017**, 22, 9.
- [65]. Wu, L.; Yin, S.; Zhang, Y., Process for preparation of labeled compound capable of increasing T_m value of oligonucleotide chain. *Faming Zhuanli Shenqing* **2018**, CN 107573331 A.
- [66]. Ranjan, N.; Story, S.; Fulcrand, G.; Leng, F.; Ahmad, M.; King, A.; Sur S.; Wang, W.; Tse-Dinh Y.; Arya, D.P., Selective Inhibition of E. coli RNA and DNA Topoisomerase I by Hoechst 33258 Derived Mono and Bisbenzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry* **2017**, 60, 4904-4922.
- [67]. Appani, R.; Bedada, S. K., Synthesis and anti-inflammatory activity of Benzimidazoles and Bisbenzimidazoles derivatives. *International Journal of Pharmacy and Biological Sciences* **2018**, 8(1), 577-582.
- [68]. Li, J. X.; Mao, Z. Z.; Mei, W. J.; Wang, Z. Y., Synthesis and characterizations of bis[benzimidazole] derivatives and their anticancer activity. *Yingyong Huaxue* **2010**, 27, (9), 1017-1020.
- [69]. Wilson, F. X.; Johnson, P. D.; Vickers, R.; Storer, R.; Wynne, G. M.; Roach, A. G.; De Moor, O.; Dorgan, C. R.; Davis, P.J., Preparation of bibenzo[d]imidazoles and other biheteroaryl compounds as antibacterial agent. *Patent Cooperation Treaty International Applications* **2010**, WO 2010063996.
- [70]. Hao, J. Y.; Ge, Z. Y.; Yang, S. Y., Convenient synthesis of 2- arylbenzimidazoles and 2,2_-diaryl-bisbenzimidazoles. *Synthetic Communications* **2003**, 33, (1), 79-86.
- [71]. Huang, J.; Li, G.; Wu, Z.; Songa, Z.; Zhoua, Y.; Shuaia, L.; Wenga, X.; Zhou, X.; Yang, G., Bisbenzimidazole to benzobisimidazole: from binding bform duplex DNA to recognizing different modes of telomere g-quadruplex. *Chemical Communications* **2009**, 8, 902-904.
- [72]. Racanè, L.; Tralić, K. V.; Boykin, W. D.; Karminski, Z. G., Synthesis of new cyano-substituted bis-benzothiazolyl arylfurans and arylthiophenes. *Molecules* **2003**, 8, 342-349.
- [73]. Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Amrollahi, M., Microwave-assisted synthesis of some benzimidazole derivatives: A case for a comparative study. *Asian Journal of Chemistry* **2005**, 17, (2), 1301-1303.
- [74]. Miranda, F.D.S.; Menezes, F.G.; Vicente, J.; Bortoluzzi, A.J.; Zucco, C.; Neves, A.; Gonçalves, N. S., Bis-(1H-benzimidazole-2-yl)-methanone: New preparation method, crystal structure, vibrational spectroscopy and DFT calculations. *Journal of Molecular Structure* **2009**, 938,1-9.
- [75]. Mobinikhaledi, A.; Foroughifar, N.; Mohammadlu, P.; Kalhor, M., Synthesis of some benzimidazole-substituted benzotriazole. *South African Journal of Chemistry* **2008**, 61, 141-143.
- [76]. Wu, X.; Guo, Y.; Zhang, B.; Shi, Z., A novel synthesis of long-chained acyclic diketone 2,19-eicosanedione. *Huaxue Shiji* **2005**, 27, (12), 747-748.
- [77]. Duan, G. Y.; Sun, Y. W.; Liu, J. Z.; Zhao, G. L.; Zhang, D. T.; Wang, J. W., Microwave-mediated one-step synthesis of bis(heteroaryl-2-yl)methanes from o-diaminoaromatics and malonamide under solvent-free conditions. *Journal of the Chinese Chemical Society* **2006**, 53, (2), 455-458.

- [78]. Aghapoor. K.; Mohsenzadeh, F.; Darabi, H. R., Efficient and practical procedures for the synthesis of bis-benzimidazoles in dry media under various reaction conditions. *Zeitschrift für Naturforschung - Section B Journal of Chemical Sciences* **2005**, 60, 8, 901-903.
- [79]. Zhang, X.; Zhou, X.; Li, G.; Liu, J., Preparation of 1'-deoxyl-1,1'-bis(1-benzimidazolyl)propane-beta-D-ribofuranose as anti-AIDS agent. *Faming Zhuanli Shenqing* **2009**, CN101343303, A20090114.
- [80]. Li, G.R.; Lio, J.; Pan, Q.; Song, Z. B.; Luo, F. L.; Wang, S. R.; Zhang, X. L.; Zhou, X., Synthesis and anti-HIV activity of [ddN]- [ddN] dimers and benzimidazole nucleoside dimers. *Chemistry & Biodiversity* **2009**, 6, 2200-2208.
- [81]. Alpan, A. S.; Zencir, S.; Zupko, I.; Coban, G.; Rethy, B.; Gunes, H. S.; Topcu, Z. Biological activity of bis-benzimidazole derivatives on DNA topoizomerase I and HeLa, MCF7 and A431 cells. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2009**, 24, 3, 844-849.
- [82]. Guo, Y.; Guo, H.; Shi, Z., Synthesis of 2,15-hexadecanedione as a precursor of muscone. *Chinese Journal of Chemistry* **2005**, 23, 3, 334-336.
- [83]. Guo, Y.; Shi, Z., Biomimetic synthesis of simetric acyclic diketones. *Synthetic Communications* **2004**, 34, (17), 3183-3189.
- [84]. Kattimani, P.P.; Kamble, R.R.; Meti, G.Y., Expedient synthesis of benzimidazoles using amides. *RSC Advances* **2015**, 5, 37, 29447-29455.
- [85]. Masuda, H.; Ozawa, T.; Funabashi, Y.; Kimura, Y., Oxidation catalyst and its utilization. *Japanese Kokai Tokkyo Koho* **2009**, JP 2009136807.
- [86]. Feng, S.; Zhu, M.; Lu, L.; Du, L.; Zhang, Y.; Wang, T., Rationally designed chiral Ni₅L₆ clusters with the *in situ* generated tridentate ligand. Hydrothermal synthesis, crystal structures, morphology and magnetic properties. *Dalton Transactions* **2009**, 32, 6385-6395.
- [87]. Ouyang, Z.; Xiao, X.; Zhu, Y.; Zhang, J., Synthesis and charecterization of bis (2-benzimidazolylmethyl)amin under microwave irradiation. *Hunan Shifan Daxue Ziran Kexue Xuebao* **2009**, 32, 1, 75-78.
- [88]. Yue, J. J.; Huo, J. Z.; Zhao, R.; Sun, Y.; Liu, X. L.; Miao, F. M., Synthesis, strocture and quantum chemystry calculation of a novel binuclear Cooper(II) complex. *Tianjin Shifan Daxue Xuebao Ziran Kexueban* **2003**, 23, 1, 13-16.
- [89]. Ma, Y.; Sun, Y.; Ma, M.; Sun, M. L.; Liu, X. L., Synthesis and quantum chemystry calculation of dinuclear zinc(II) complex of N,N-bis(benzimidazole-2-ylmethyl)amine with 1,4-bis(1H-benzimidazole-2-ylmethyl)-2,5-piperazinedion as a bridge. *Tianjin Shifan Daxue Xuebao Ziran Kexueban* **2003**, 23, 4, 1-4.
- [90]. Chen, K.; Yin, Y. X.; Sun, Y.; Huo, J. Z.; Lio, X. L.; Miao, F. M., Synthesis and quantum chemystry calculation of a novel bridged dinuclear zinc(II) complex. *Tianjin Shifan Daxue Xuebao Ziran Kexueban* **2003**, 23, 1, 4-7.
- [91]. Liu, X. H.; Sun, Y.; Lue, J. J.; Liu, X. L., Crystal strocture and quantum chemystry calculation of N,N-bis(benzimidazole-2-ylmethyl)amine perclorate. *Tianjin Shifan Daxue Xuebao Ziran Kexueban* **2004**, 24, 2, 1-4.
- [92]. Hasaninejad, A.; Niknam, K.; Zare, A.; Farsimadan, E.; Shekouhy, M., Silphox [POCl₃-N(SiO₂)N] as a new, efficient, and heterogeneous reagent for the synthesis of benzimidazole derivatives under microwave irradiation. . *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2009**, 184, 1, 147-155.
- [93]. Nikham, K.; Raviz, A. F., Synthesis of 2-substitued benzimidazoles and bis-benzimidazoles by microwave in the presence of alumina-methanesulfonic acid, *Journal of the Iranian Chemical Society* **2007**, 4, 4, 438-443.
- [94]. Bazavova, I. M.; Esipenko, A. N.; Neplyuev, V. M.; Lozinskii, M. O., functional derivatives of methylenebis(sulfonylacetic acid). *Zhurnal Organicheskoi Khimii* **1994**, 30, 2, 201-206.
- [95]. Hojat, V.; Vaghei, G.; Faraji, R.; Turan, A.O., Application of N,N'-diiodo-N,N'-1,2-ethandiylbis (p-toluene sulfonamide) as a new reagent for synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles under solvent-free conditions. *Chinese*

- Journal of Chemistry* **2010**, 28, 11, 2249-2254.
- [96]. Abdollahi-Alibeik, M.; Moosavifard, M., FeCl₃-doped polyaniline nanoparticles as reusable heterogeneous catalyst for the synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *Synthetic Communications* **2010**, 40, 18, 2686-2695.
- [97]. Mao, Z.; Wang, Z.; Li, J.; Song, X.; Luo, Y., Rapid and cheap synthesis of benzimidazoles via intermittent microwave promotion: a simple and potential industrial application of air as oxidant. *Synthetic Communications* **2010**, 40, 13, 1963-1967.
- [98]. Chen, P.; Shi, L.; Liu, Q.; Hu, A., A process for preparing 2,2'-(1,4-phenylene)bis-1H-benzimidazole-6-carboxylic acid. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu* **2010**, 9, CN101735152, A20100616.
- [99]. Khan, A.T.; Parvin, T.; Coudhury, L.H., A simple and convenient one-pot synthesis of benzimidazole derivatives using Cobalt (II) Chloride hexahydrate as catalyst. *Synthetic Communications* **2009**, 39, (13), 2339-2346.
- [100]. Bahrami, K.; Khodaei, M.M.; Naalia, F., H₂O₂/Fe(NO₃)₃-promoted synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. *Synlet* **2009**, 4, 569-572.
- [101]. Mukhopadhyay, C.; Tapaswi, P. K., PEG-mediated catalyst-free expeditious synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bis-benzimidazoles under solvent-less conditions. *Tetrahedron Letters* **2008**, 49, 6237-6240.
- [102]. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Naalia, F., Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. *The Journal of Organic Chemistry* **2008**, 73, 6835-6837.
- [103]. Bahrami, K.; Khodaei, M. M.; Kaviani, I., Simple and efficient one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *Synthesis* **2007**, 4, 547-550.
- [104]. Mao, Z.; Wang, Z.; Song, X.; Mo, Y., One-pot synthesis of benzimidazoles from o-nitroaniline. *Youji Huaxue* **2009**, 29, 6, 985-988.
- [105]. Wu, W.; Grimsdale, A. C.; Müllen, K., Cyclodehydrogenation of di and tetra-(benzimidazol-2-yl)benzenes to give model heteroaromatic discotic systems. *Chemical Communications* **2003**, 9, 1044-1045.
- [106]. Wang, Z. Y.; Wang, L. G., Synthesis and crystal structure of 1,2-bis(2-benzimidazolyl)benzene. *Chinese Journal of Structural Chemistry* **2005**, 24, (1), 35-38.
- [107]. Wang, Z., Synthesis of 1,4-bis(2-benzimidazolyl) benzene and improvement in fluorescent property. *Huagong Jishu Yu Kaifa* **2009**, 38, (6), 1-3.
- [108]. Jain, A. K.; Reddy, V. V.; Paul, A.; Muniyappa, K.; Bhattacharya, S., Synthesis and evaluation of a novel class of g-quadruplex-stabilizing small molecules based on the 1,3-phenylene-bis(piperazinyl benzimidazole) system. *Biochemistry* **2009**, 48, 10693-10704.
- [109]. Hu, L.; Kully, M. L.; Boykin, D. W.; Abood, N., Optimization of the central linker of dicationic bis-benzimidazole anti-mrsa and anti-vre agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19, 3374-3377.
- [110]. Hu, L.; Kully, M. L.; Boykin, D. W.; Abood, N., Synthesis and structure-activity relationship of dicationic diaryl ethers as novel potent anti-mrsa and anti-vre agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19, 4626-4629.
- [111]. Hu, L.; Kully, M. L.; Boykin, D. W.; Abood, N., Synthesis and in vitro activity of dicationic bis-benzimidazoles as a new class of anti-mrsa and anti-vre agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19, 1292-1295.
- [112]. Kang, Z.; Dykstra, C. C.; Boykin, D. W., The synthesis of dicationic extended bis-benzimidazoles. *Molecules* **2004**, 9, 158-163.
- [113]. Jouanneau, J.; Gonon, L.; Gebel, G.; Martin, V.; Mercier, R., Synthesis and characterization of ionic conducting sulfonated polybenzimidazoles. *Journal of Polymer Science* **2010**, 48, 8, 1732-1742.
- [114]. Yu, H.; Kawanishi, H.; Koshima, H., Microwave-Assisted synthesis of aryl and heteroaryl derivatives of benzimidazole. *Heterocycles* **2003**, 60, 6, 1457-1460.
- [115]. Luo, Z.; Zhu, H.; Song, G.; Chang, J.; Liu, R., Synthesis and photophysical properties of a series of thermally stable terphenyl-bridged bisbenzimidazoles. *Dyes Pigments* **2011**,

- 88, 274-279.
- [116]. El-sharief, A. M. S.; Ammar, Y. A.; Zahran, M. A.; Sabet, H. K., Utility of cyanothioformamides in synthesis of some bis(imidazole, oxazole, thiazole, oxadiazole, triazole, benzoxazinethione and quinazoline) derivatives. *Journal of Chemical Research, Synopses* **2003**, 3, 162-167.
- [117]. Luxami, V.; Kumar, S., Colorimetric and ratiometric fluorescence sensing of fluoride ions based on competitive intra- and intermolecular proton transfer. *Tetrahedron Letters* **2007**, 48, 3083-3087.
- [118]. Wu, Y.C.; Jiang, K.; Luo, S.H.; Cao, L.; Wu, H.Q.; Wang, Z. Y., Novel dual-functional fluorescent sensors based on bis(5,6-dimethylbenzimidazole) derivatives for distinguishing of Ag⁺ and Fe³⁺ in semi-aqueous medium. *Spectrochimica Acta* **2019**, 206, 632-641.
- [119]. Mentese, E.; Yilmaz, F.; Emirik, M.; Ulker, S.; Kahveci, B., Synthesis, molecular docking and biological evaluation of some benzimidazole derivatives as potent pancreatic lipase inhibitors. *Bioorganic Chemistry* **2018**, 76, 478-486.
- [120]. Mayence, A.; Pietka, A.; Collins, M.S.; Cushion, M.T.; Tekwani, B.L.; Huang, T.L.; Vanden Eynde, J.J., Novel bisbenzimidazoles with antileishmanial effectiveness. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, (8), 2658-2661.
- [121]. Zhou, Q. H.; Yang, P., Synthesis, crystal structure and DNA binding studies of Zn(II) complex with 1,3-bis(benzimidazol-2-yl)-2-oxapropane. *Huaxue Xuebao* **2006**, 64, 8, 793-798.
- [122]. Wang, L. G.; Wang, Z. Y.; Lin, X. F.; Yin, B. S., Synthesis and characterization of 1,3-bis(2-benzimidazolyl)-2-oxapropane and its complexes of Ia(III) and y(III). *Guangxi Shifan Daxue Xuebao Ziran Kexueban* **2004**, 22, 2, 66-69.
- [123]. Li, X. P.; Zhang, J. Y.; Liu, Y.; Pan, M.; Zheng, S. R.; Kang, B.S.; Su, C. Y., One-dimensional silver(I) and mercury(II) complexes with 1,4-bis(1-benzylbenzimidazol-2-yl)cyclohexane (*n*-bbzbimch). *Inorganic Chimica Acta* **2007**, 360, 2990-2996.
- [124]. Miao, S. B.; Ji, B. M.; Du, C. X., Synthesis and crystal structure of 3,3'-bis(2-benzimidazolyl)-2,2'-dipyridine with hydrated zinc(II) perchlorate. *Chinese Journal of Structural Chemistry* **2007**, 26, 4, 439-444.
- [125]. Saito, R.; Machida, S.; Suzuki, S.; Katoh, A., Synthesis and spectroscopic properties of 2,5-bis(benzoazol-2-yl)pyrazines. *Heterocycles* **2008**, 75, 3, 531-536.
- [126]. Eliu, V. P.; Hauser, J., Production of bis-benzazolyl fluorescent brighteners. *PCT Int. Appl*, **2002**, 14, WO2002032886, A120020425.
- [127]. Clement, J. A.; Günasekaran, P.; Mohanakrishnan, A. K., Synthesis of benzo[c]thiophene analogs containing benzimidazole, benzothiazole, and oxazole. *Synthetic Communications* **2009**, 39, 3324-3337.
- [128]. Zhang, X. H.; Kim, S. H.; Lee, I. S.; Gao, C. J.; Yang, S.I.; Ahn, K. H., Synthesis, photophysical and electrochemical properties of novel conjugated donor-acceptor molecules based on phenothiazine and benzimidazole. *Bulletin of the Korean Chemical Society* **2007**, 28, 8, 1389-1395.
- [129]. Mayence, A.; Eynde, J. J. V.; Cour, L. L.; Walker, L. A.; Tekwani, B. L.; Huang, T. L., Piperazine-linked bisbenzamidines: a novel class of antileishmanial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 39, 547-553.
- [130]. Renouard, T.; Gratzel, M., Functionalised tetradentate ligands for rusesensitized solar cells. *Tetrahedron* **2001**, 57, 8145-8150.
- [131]. Leila Dinparast a, b., Hassan Valizadeh b., Mir Babak Bahadori c., Somaieh Soltani d., Behvar Asghari e., Mohammad-Reza Rashidi a., Design, synthesis, a-glucosidase inhibitory activity, molecular docking and QSAR studies of benzimidazole derivatives. *Journal of Molecular Structure* **2016**, 1114 84e94.
- [132]. Nik Khairunissa Nik Abdullah Zawawi a,b., Muhammad Taha a.,b., Norizan Ahmat a.,b., Abdul Wadood c., Nor Hadiani Ismail a.,b., Fazal Rahim d., Syed Sikander Azam e., Noraishah Abdullah b., Benzimidazole derivatives as new a-glucosidase inhibitors and in silico. *Studies Bioorganic Chemistry* **2016**, 64, 29-36.

- [133]. Bharadwaj, S.S., Poojary, B., Nandish, S.K.M., Kengaiyah, J., Kirana, M.P., Shankar, M.K., Das, A.J., Kulal, A., Sannanigaiah, D., Efficient Synthesis and in Silico Studies of the Benzimidazole Hybrid Scaffold with the Quinolinyloxadiazole Skeleton with Potential α -Glucosidase Inhibitory, Anticoagulant, and Antiplatelet Activities for Type-II Diabetes Mellitus Management and Treating Thrombotic Disorders. *ACS Omega* **2018**, 3, 12562–12574.
- [134]. Kumar, J.A., Tiwari, A.K., Ali, A.Z., Madhusudhana, K., Reddy, B.S., Ramakrishna, S., Raju, B. C., New antihyperglycemic, α -glucosidase inhibitory, and cytotoxic derivatives of benzimidazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry* **2010**, 25, 1, 80–86.
- [135]. Lu, J.; Yang, B.; Bai, Y., Microwave irradiation synthesis of 2-substituted benzimidazoles using PPA as a catalyst under solvent- free conditions. *Synthetic Communication* **2002**, 32, (24), 3703-370.
- [136]. Bothon FT, Debiton E, Avlessi F, Forestier C, Teulade J-C, Sohounhloue DK. In vitro biological effects of two anti-diabetic medicinal plants used in Benin as folk medicine. *BMC complementary and alternative medicine* **2013**, 13, 1 51.
- [137]. Ali H, Houghton P, Soumyanath A. α -Amylase inhibitory activity of some Malaysian plants used to treat diabetes; with particular reference to *Phyllanthus amarus*. *Journal of ethnopharmacology* **2006**, 107, 3, 449-455.
- [138]. Wu, Y.C.; Jiang, K.; Luo, S.H.; Cao, L.; Wu, H.Q.; Wang, Z. Y., Novel dual-functional fluorescent sensors based on bis(5,6-dimethylbenzimidazole) derivatives for distinguishing of Ag⁺ and Fe³⁺ in semi-aqueous medium. *Spectrochimica Acta* **2019**, 206, 632-641.
- [139]. Mentese, E.; Yilmaz, F.; Emirik, M.; Ulker, S.; Kahveci, B., Synthesis, molecular docking and biological evaluation of some benzimidazole derivatives as potent pancreatic lipase inhibitors. *Bioorganic Chemistry* **2018**, 76, 478-486.
- [140]. Sarıtaş, B., Bis Yapısı Taşıyan Antimikrobiyal Aktivite Gösterebilecek Bileşiklerin Tasarlanması, Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması Çalışması, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2019.
- [141]. Koçak, A., Benzimidazol, Benzoksazol ve Benzotiyazol Yapısı Taşıyan Bazı Yeni Bis Türevi Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2019.
- [142]. Yılmaz, A., Anjiyojenez Üzerine Etkili Olabilecek Heterosiklik Bileşikler Üzerinde Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2019.
- [143]. Ersan, R.H., Farklı Ara Zincir Yapıları Taşıyan Bisbenzazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Antiproliferatif ve Antimikrobiyal Aktivitelerinin Araştırılması ve Yapı-Etki İlişkilerinin Belirlenmesi, Doktora Tezi, Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, 2019
- [144]. Heinrich, J.; Koenig, N.F.; Sobottka, S.; Sarkar, B.; Kulak, N., Flexible vs. rigid bis(2-benzimidazolyl) ligands in Cu(II) complexes: Impact on redox chemistry and oxidative DNA cleavage activity. *Journal of Inorganic Biochemistry* **2019**, 194, 223-232.
- [145]. Yılmaz, U.; Kucukbay, H., Synthesis and characterization of novel phosphoramidates containing benzimidazole moiety. *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements* **2016**, 191, (1), 140-143.
- [146]. Inamdar, S.M.; More, V.K.; Mandal, S.K., CuO nanoparticles supported on silica, a new catalyst for facile synthesis of benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles. *Tetrahedron Letters* **2013**, 54(6), 579-583.
- [147]. Grimmett, M. R., Product class 4: benzimidazoles. *Science of Synthesis* **2002**, 12, 529-612.
- [148]. Sun, Y.; Duan, G.; Liu, J.; Wang, J., Microwave enhanced synthesis of bis(benzimidazol-2-yl)methane derivatives. *Youji Huaxue* **2006**, 26, 7, 942-945.
- [149]. Dimroth, K.; Greif, N.; Klapproth, A., Phosphamethine cyanine dyes with benzimidazolyl

- substituents. *Justus Liebigs Annalen der Chemie* **1975**, 2, 373-86.
- [150]. Levin, P. A., Preparation of 1-(2-chloro-5-sulfophenyl)-3-methyl-5-pyrazolone from the amide of acetoacetic acid. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1956**, 26, 2543-4.
- [151]. Cakir, G.; Ucucu, U.; Abbasoglu, U., Benzimidazole derivatives: 5-chloro-2,2'-bis(benzimidazoles), synthesis, antifungal activities and QSARS. *Gazi Universitesi Eczacilik Fakultesi Dergisi* **1988**, 5, 1, 105-10.
- [152]. Sun, Y.; Duan, G.; Liu, J.; Wang, J., Microwave enhanced synthesis of bis(benzimidazol-2-yl)methane derivatives. *Youji Huaxue* **2006**, 26, 7, 942-945.
- [153]. Mukhopadhyay, C.; Ghosh, S.; Butcher, R.J., An efficient and versatile synthesis of 2,2'-(alkanediyl)-bis-1H-benzimidazoles employing aqueous fluoroboric acid as catalyst: density functional theory calculations and fluorescence studies. *ARKIVOC (Gainesville, FL, United States)* **2010**, 9, 75-96.
- [154]. Akihama, S.; Takahashi, K., Antiviral activity of benzimidazole derivatives. II. Bisbenzimidazole derivatives. *Yakugaku Zasshi* **1970**, 90,10, 1305-9.
- [155]. Berrada, M.; Anbaoui, Z.; Lajrhed, N.; Berrada, M.; Knouzi, N.; Vaultier, M.; Sekiguchi, H.; Carriere, F., Synthesis, Characterization, and Studies of Heat-Resistant Poly(ether benzimidazole)s. *Chemistry of Materials* **1997**, 9, 9, 1989-1993.
- [156]. Oi, R.; Shimamura, I.; Shishido, T., Preventing fog in photographic color development. *German Offenlegungsschrift* **1970**, DE 1952253.
- [157]. Castillo, D; Cervantes, R.; Frontana, Ca.; Gonzalez, F.J.; Tiburcio, J., Self-assembly of a [2]pseudorotaxane complex by the threading of a nitrobenzimidazol-based guest on dibenzo-24-crown ether host. *Journal of Physical Organic Chemistry* **2014**, 27, 8, 701-706.
- [158]. Akihama, S.; Takahashi, K.; Miyajima, N., Antiviral activity of benzimidazole derivatives. IV. Bisbenzimidazole derivatives. *Yakugaku Zasshi* **1974**, 94, 2, 247-51.
- [159]. Bhavé, G.; Chauder, Brian, A.; Liu, W.; Dawson, E.S.; Kadakia, R.; Nguyen, T.T.; Lewis, L. M.; Meiler, Jens; Weaver, C.D.; Satlin, L., M., Development of a selective small-molecule inhibitor of Kir1.1, the renal outer medullary potassium channel. *Molecular Pharmacology* **2011**, 79(1), 42-50.
- [160]. Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J., Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, **1997**, 23(1-3), 3-25.
- [161]. Goodwin, R.J.A.; Bunch J.; Mcginnity D.F., Mass Spectrometry Imaging in Oncology Drug Discovery. *Advances in Cancer Research*, **2017**, 134, 133-171.
- [162]. Rabiger DJ, Joullie MM. The ionization constants, ultraviolet and infrared spectra of some substituted benzimidazoles. *Journal of Chemical Society* **1964**, 29: 476-482.

ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Burak METE

Doğum Tarihi : 25.03.1989

E-mail : burakmete89@hotmail.com

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Mersin Üniversitesi	2009-2014
Yüksek Lisans	Farmasötik Kimya	Mersin Üniversitesi	2015-2019

YAYINLAR

Uluslararası Bildiriler

Poster ve özeti yayımlananlar

1. Mete B., **Ersan R.H.**, Gonca S., Dogen A., Algul O., "Synthesis Of Some Bisbenzimidazole Compounds And Investigation Of Their Antibacterial Activity With Structure-Activity Relationship" 2nd International Gazi Pharma Symposium Series, October 11-13, Ankara, 2017.