



T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**YENİ BİSBENZİMİDAZOL KALKON YAPISINDAKİ
BİLEŞİKLERİN; TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERCAN ADAL

FARMASÖTİK KİMYA

MERSİN
ARALIK-2022

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**YENİ BİSBENZİMİDAZOL KALKON YAPISINDAKİ
BİLEŞİKLERİN; TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ERCAN ADAL
ORCID ID: 0000-0002-1688-7326

DANIŞMAN
Prof. Dr. ÖZTEKİN ALGÜL

FARMASÖTİK KİMYA

MERSİN
ARALIK- 2022

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.

22 /12/ 2022

İmza / Signature

Ercan ADAL

ÖZET

YENİ BISBENZİMİDAZOL KALKON YAPISINDAKİ BİLEŞİKLERİN; TASARIMI, SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN BELİRLENMESİ

Kemoterapi alanında önemli gelişmeler olmasına rağmen, mikrobiyal etkenlere bağlı enfeksiyonların tedavisinde istenilen noktaya ulaşamadığından, günümüzde daha selektif, daha az toksik ve daha aktif yeni ilaçların geliştirilmesine ihtiyaç bulunmaktadır. Bu tez çalışmasının temel amacı yeni antimikrobiyal etkili ilaçlara karşı artan direnç gelişimi nedeniyle farklı etki mekanizmalara sahip yeni antimikrobiyal ilaç moleküllerin geliştirilmesidir.

Farklı farmakolojik aktiviteleri nedeniyle tedavide kullanılmakta olan ve özellikle DNA bazlarının temel yapılarının biyoizosteri olmaları ile canlı organizmalar tarafından tanınmalarından kaynaklı olarak benzimidazol ile yine farklı farmakolojik aktiviteleri bulunan kalkon yapılarının tek bir molekül çatısı altında birleştirilerek bisbenzimidazol-kalkon hibrit bileşikleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapıları IR ve ¹H-NMR spektrumları ile aydınlatılmış ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden **EA-15** bileşiğinin *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'a karşı güçlü antibakteriyal aktivite, antifungal aktivite açısından ise **EA-12** bileşiğinin *C. metapsilosis* ve *C. parapsilosis*'a karşı güçlü aktivite gösterdiği belirlenmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular, bu araştırma kapsamında yeni ve güçlü antimikrobiyal etkiye sahip benzimidazol-kalkon hibrit bileşiklerinin umut verici öncü bileşikler olabileceğini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Bisbenzimidazol; Kalkon; Hibrit Bileşikler; Antibakteriyal; Antifungal

ABSTRACT

NEW BISBENZIMIDAZOLE-CHALCONE STRUCTURES; DESIGN, SYNTHESIS, AND DETERMINATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY

Although there are important developments in the field of chemotherapy, since the desired point in the treatment of infections due to microbial agents has not been reached, there is a need to develop new more selective, less toxic, and more active drugs. The main purpose of this thesis is to develop new antimicrobial drug molecules with different mechanisms of action due to the increasing resistance to new antimicrobial drugs.

Bisbenzimidazole-chalcone hybrid compounds have been synthesized by combining benzimidazole and chalcone structures with different pharmacological activities, which are used in therapy due to their different pharmacological activities and especially because they are bioisosteres of the basic structures of DNA bases and are recognized by living organisms. The chemical structures of the synthesized compounds were elucidated by IR and ¹H-NMR and their antimicrobial activities were determined by *in vitro* microdilution method.

Among the synthesized compounds, **EA-15** showed strong antibacterial activity against *Streptococcus pneumoniae* and *Staphylococcus aureus*. When the synthesized molecules were examined in terms of antifungal activity, it was determined that the **EA-12** compound showed strong antifungal activity.

The findings obtained in the study indicate that benzimidazole chalcone hybrid compounds with new and potent antimicrobial activity within the scope of this research may be promising pioneer compounds within the scope of this research.

Keywords: Bisbenzimidazole; Chalcone; Hybrid Compounds; Antibacterial; Antifungal

TEŞEKKÜR

Lisans ve Yüksek Lisans eğitimim süresince bana nasıl daha iyi bir Eczacı olacağımı öğreten, bilimsel anlamda bana büyük katkıları olan, sorduğum soruları sabırla cevaplayan, yardımlarını eksik etmeyen rol model aldığım, çalışmasının tamamlanmasında büyük katkısı olan tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Öztekin ALGÜL' e,

Lisans üstü eğitimim süresince ve Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı' na atandığım günden itibaren desteklerini benden esirgemeyen Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Semra UTKU' ya,

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarını Prof. Dr. Aylin DÖĞEN ve doktora öğrencisi Deniz ALKAYA' ya,

Erzincan' a her gittiğimde deneylerimde bana yardımcı olan, kimya bilgisini benden esirgemeyen hocam Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Fatih POLAT' a

Aklıma takılan her şeyi sorabildiğim, müsait olsun olmasın sorduğum soruları cevaplayan, bildiği her şeyi öğretmekten çekinmeyen değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Burak KUZU' ya

Laboratuvara ilk geldiğim günden itibaren bildiklerini bana öğreten Dr. Dilek AKBAŞLAR, Dr. Ecz. Ronak Haj ERSAN, Mine BUĞA ve Beyan ZOATIER' e

Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı' nda birlikte çalıştığımız Arş. Gör. Elif ERGİN' e

Laboratuvarda geç saatlere kadar benimle sabırla bekleyen kuzenim Ali ADAL' a

Kardeşim, meslektaşım, lisans ve yüksek lisansa beraber başladığım, bıkmadan uzun uzun sohbetler edebildiğim, fikirleriyle bakış açımı değiştiren dostum Arş. Gör. Mehmet Ali YÜCEL' e

Doğdukları günden itibaren en yakın arkadaşlarım olan, sorunlarımı dinleyip çözüm arayan, bana abi olmayı öğreten, canım kardeşlerim Sercan ADAL ve Emircan ADAL' a

Hayatımın her anında bana destek olan, hayatını bana, anneme ve kardeşlerime adanmış, hiçbir şeyi bizden esirgemeyen canım babam Hayriddin ADAL'a,

Ve son olarak dünyadaki en büyük şansım, beni ben yapan, hayatımın her saniyesinde yanımda olan, bana ve kardeşlerime sevgiyi ve saygıyı öğreten, dünyalar güzeli canım annem Gülcan ADAL'a,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışma, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından desteklenmiştir. Proje No: 2021-2-TP2-4424

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	i
ONAY	ii
ETİK BEYAN	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xiv
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	4
2.1. İlaç Tasarımında Hibridizasyon Yaklaşımı	4
2.2. Benzimidazollerin Genel Özellikleri	8
2.2.1. 2-Süstitüe Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri	9
2.2.2. 2-Asetilbenzimidazol ve Benzimidazol-2-karbaldehit Türevi Bileşiklerin Sentezi	16
2.3. Kalkon Bileşiklerinin Genel Özellikleri	20
2.3.1. Kalkon Bileşiklerinin Sentezi	22
2.4. Benzimidazol-Kalkon Hibrit Bileşikleri ve Antimikrobiyal Aktiviteleri	26
3. MATERYAL ve YÖNTEM	30
3.1. Kimyasal Çalışmalar	30
3.1.1. Materyal	30
3.1.2. Yöntem	30
3.1.2.1. Phillips Yöntemi Uygulanarak Elde Edilecek Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi (Sentez Yöntemi I)	30
3.1.2.2. 2-Asetilbenzimidazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi Yöntemi (Sentez Yöntemi II)	30
3.1.2.3. Benzimidazol-2-karbaldehit Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi Yöntemi (Sentez Yöntemi III)	31
3.1.2.4. Benzimidazol-Kalkon Türevi Bileşiklerin Claisen-Schmitt Kondenzasyon Reaksiyonu ile Sentez Yöntemi (Sentez Yöntemi IV)	31
3.2. Analitik Çalışmalar	32
3.2.1. Erime Noktası Tayini	32
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller	32
3.2.3. Spektroskopik Kontroller	32
	vii

	Sayfa
3.2.3.1. ¹ H-NMR Spektrumları	32
3.2.3.2. FT-IR Spektrumları	33
3.3. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	33
3.3.1. Materyal	33
3.3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	33
3.3.3. Bakteriyolojik Tanı İçin Kullanılan Besiyerleri	34
3.3.3.1. Mueller Hinton Broth (Fluka 70192)	34
3.3.3.2. Tryptic Soy Broth (TSB) (Merck 1.05459)	34
3.3.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları	35
4. BULGULAR	36
4.1. Kimyasal Bulgular	36
4.1.1. (<i>E</i>)-1,3-bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-1)	36
4.1.2. (<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-2)	37
4.1.3. (<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-3)	38
4.1.4. (<i>E</i>)-3-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-4)	39
4.1.5. (<i>E</i>)-1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-5)	40
4.1.6. (<i>E</i>)-1,3-bis(5-kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-6)	41
4.1.7. (<i>E</i>)-3-(5-kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-7)	42
4.1.8. (<i>E</i>)-1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-9)	43
4.1.9. (<i>E</i>)-1-(5-kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-10)	44
4.1.10. (<i>E</i>)-1,3-bis(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-11)	45
4.1.11. (<i>E</i>)-3-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-12)	46
4.1.12. (<i>E</i>)-1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-13)	47
4.1.13. (<i>E</i>)-1-(5-kloro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-14)	48
4.1.14. (<i>E</i>)-1-(5-metil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-15)	49
4.1.15. (<i>E</i>)-1,3-bis(5-nitro-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-16)	50
4.2. Biyolojik Bulgular	51
4.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Bulguları	51

	Sayfa
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	53
KAYNAKLAR	60
EKLER	66
ÖZGEÇMİŞ	81



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1.1. Çalışmasında (<i>E</i>)-1-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)-3-(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on genel yapısına sahip bileşikler	3
Tablo 2.1. VanVliet ve ark. Tarafından Gerçekleştirilen 2-Süstitüe Benzimidazol Sentezi	15
Tablo 2.2. A-J bileşiklerinin ve Klormidazol' ün <i>Candida albicans</i> 'a karşı in vitro antifungal aktiviteleri	27
Tablo 4.1. Benzimidazol-kalkon türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları	52
Tablo 5.1. Sentezlenen Benzimidazol-kalkon türevi bileşikler	56

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Hibrit yapılı ilaç ve ön-ilaçlar	5
Şekil 2.2. Sefamandol-omadin hibrit ön ilaç yapısındaki bileşik	5
Şekil 2.3. NB2001 bileşiği	6
Şekil 2.4. BP-4Q-002 adlı hibrit bileşiği	6
Şekil 2.5. Naringenin ve Siprofloksasin bileşiklerini içeren hibrit molekül	6
Şekil 2.6. Florokinolon-Aminoglikozid hibrit moleküller	7
Şekil 2.7. Kumarin-benzimidazol hibrit yapısındaki bileşiklerin genel yapısı	7
Şekil 2.8. Nitroimidazole yapısı ile oksikonazol bileşiğinin hibridizasyonu	7
Şekil 2.9. Benzimidazol' ün numaralandırılması	8
Şekil 2.10. 3-Nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu	9
Şekil 2.11. Phillips Yöntemi	9
Şekil 2.12. <i>o</i> -Fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit (PPA) varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu	10
Şekil 2.13. <i>o</i> -Fenilendiamin ile imino eter türevi bileşiklerinin reaksiyonu	10
Şekil 2.14. N'-Aril-N-hidroksiamidin ile benzensülfonil klorürün reaksiyonu	11
Şekil 2.15. 2-Fenilbenzimidazolün sentezi	11
Şekil 2.16. N-Arilhaloamidinlerin etanollü ortamda sodyum etoksit ile reaksiyonu	12
Şekil 2.17. 2-Klorometilbenzimidazol sentezi	12
Şekil 2.18. 1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-karbamatların sentezi	12
Şekil 2.19. <i>o</i> -Fenilendiaminler ile aromatik selenoamitlerin reaksiyonu	12
Şekil 2.20. 2-Arilbenzimidazol sentezi	13
Şekil 2.21. <i>o</i> -Süstitüe aromatik aminlerin asit klorürleriyle kondenzasyonu	13
Şekil 2.22. 2-Amino-5(6)-benzoil-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentezi	13
Şekil 2.23. 4-Süstitüe- <i>o</i> -fenilendiamin ile iyoda benzenin PdCl ₂ L ₂ (L=trifenilfosfin) katalizörlüğündeki reaksiyonu	14
Şekil 2.24. Mikrodalga yardımıyla triflorometilbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi	14
Şekil 2.25. 1,2-Fenilendiamin ile trifluoroasetil keten dietil asetalin mikrodalga yöntemi ile reaksiyonu	14
Şekil 2.26. 1,2-Diaminobenzenin, PPA ortamında antranilik ve p-amino benzoik asit ile reaksiyonu	15
Şekil 2.27. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün CrO ₃ ile reaksiyonu	16
Şekil 2.28. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün sülfürik asit ortamında K ₂ Cr ₂ O ₇ ile reaksiyonu	16
Şekil 2.29. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün K ₂ Cr ₂ O ₇ ile reaksiyonu	17

	Sayfa
Şekil 2.30. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün KMnO_4 ve Al_2O_3 ile reaksiyonu	17
Şekil 2.31. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol'ün (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oksil ile reaksiyonu	17
Şekil 2.32. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol türevi bileşiklerin, asetik asit içerisinde %6 NaClO ile reaksiyonu	17
Şekil 2.33. 2-Etilbenzimidazol bileşiğinin, kobalt(II) asetat ve N-Hidroksifitalimid (NHPI) ile reaksiyonu	18
Şekil 2.34. 2-Metilbenzimidazol' ün SeO_2 ile yükseltgenmesi	18
Şekil 2.35. 2-Hidroksimetilbenzimidazol türevi bileşikler ve MnO_2 ' nin reaksiyonu	18
Şekil 2.36. 2-Hidroksimetilbenzimidazol' ün $\text{DCM}:\text{MeOH}$ içerisinde oda sıcaklığında MnO_2 ile reaksiyonu	19
Şekil 2.37. 2-Hidroksimetilbenzimidazol' ün, H_2O_2 ve $[\text{Ru}(\text{bpbp})(\text{pydic})]$ ile reaksiyonu	19
Şekil 2.38. 1 <i>H</i> -Benzimidazol'ün Reimer-Tiemann Reaksiyonu	19
Şekil 2.39. 2-Hidroksimetilbenzimidazol türevi bileşiklerin Dess-Martin periyodan (DMP) ile reaksiyonu	20
Şekil 2.40. Flavonoidlerin temel iskeletleri ve numaralandırma sistemi	20
Şekil 2.41. Flavonoidlerin başlıca üyeleri	21
Şekil 2.42. Kalkonun yapısı ve numaralandırma sistemi	21
Şekil 2.43. Trans-cis Kalkon Gösterimi	22
Şekil 2.44. Çeşitli Reaksiyonlar ile Kalkon Sentezi	23
Şekil 2.45. Etanol içerisinde NaOH ' li ortamda kalkon sentezi	23
Şekil 2.46. Claisen-Schmidt kondenzasyonu	23
Şekil 2.47. % 50'lik sulu NaOH çözeltisiyle gerçekleştirilen kalkon sentezi	24
Şekil 2.48. NaNO_3/NP ve LiNO_3/NP Katalizörlüğünde Kalkon Sentezi	24
Şekil 2.49. $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ ile Kalkon Sentezi	24
Şekil 2.50. SOCl_2 ile Kalkon Sentezi	24
Şekil 2.51. K_2CO_3 Katalizörü ile Kalkon Sentezi	25
Şekil 2.52. Sülfonlu Kalkonların Sentezi	25
Şekil 2.53. Na_2CO_3 katalizörlüğünde Kalkon Sentezi	26
Şekil 2.54. Furaldehit ve p-Asetofenondan Türevle Kalkon Sentezi	26
Şekil 2.55. Friedel- Crafts Açılasyonu Yöntemiyle Kalkon Sentezi	26
Şekil 2.56. Benzimidazol-kalkon hibrit yapısı taşıyan bileşikler	28
Şekil 2.57. 1-Süstitüe benzimidazol-kalkon bileşikler	28
Şekil 2.58. H. B. Liu ve ekibinin sentezlediği bileşikler	29
Şekil 4.1. EA-1 bileşiğinin molekül yapısı	36
Şekil 4.2. EA-2 bileşiğinin molekül yapısı	37

	Sayfa
Şekil 4.3. EA-3 bileşiğinin molekül yapısı	38
Şekil 4.4. EA-4 bileşiğinin molekül yapısı	39
Şekil 4.5. EA-5 bileşiğinin molekül yapısı	40
Şekil 4.6. EA-6 bileşiğinin molekül yapısı	41
Şekil 4.7. EA-7 bileşiğinin molekül yapısı	42
Şekil 4.9. EA-9 bileşiğinin molekül yapısı	43
Şekil 4.10. EA-10 bileşiğinin molekül yapısı	44
Şekil 4.11. EA-11 bileşiğinin molekül yapısı	45
Şekil 4.12. EA-12 bileşiğinin molekül yapısı	46
Şekil 4.13. EA-13 bileşiğinin molekül yapısı	47
Şekil 4.14. EA-14 bileşiğinin molekül yapısı	48
Şekil 4.15. EA-15 bileşiğinin molekül yapısı	49
Şekil 4.16. EA-16 bileşiğinin molekül yapısı	50
Şekil 5.1. Sentezlenen benzimidazol-kalkon türevi bileşiklerin genel yapısı	53
Şekil 5.2. 1-(1 <i>H</i> -Benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-ol ve (1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metanol türevi bileşiklerin sentezi	53
Şekil 5.3. 1-(1 <i>H</i> -Benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on ve 1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-karbaldehit türevi bileşiklerin sentezi	54
Şekil 5.4. Benzimidazol-kalkon bileşiklerin sentezi	54

KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simgesi	Tanım
<i>B. Subtilis</i>	<i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	<i>Candida albicans</i>
<i>C. parapsilosis</i>	<i>Candida parapsilosis</i>
DCM	Diklorometan
DMAC	N,N-Dimetilasetamit
DMP	Dess-Martin periyodan
DMSO	Dimetilsülfoksit
<i>d</i> ₆ -DMSO	Dötero-dimetilsülfoksit
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
<i>E. Coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>E. faecalis</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>
İTK	İnce tabaka kromatografisi
MeOH	Metanol
MİK	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
NHPI	N-Hidroksifitalimid
PCC	Piridinyum klorokromat
PDC	Piridinyum dikromat
<i>P. Aeruginosa</i>	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PPA	Polifosforik asit
<i>S. Aureus</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>
<i>S. pneumoniae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
TEMPO	2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oksil
TSB	Tryptic Soy Broth
UV	Ultraviyole

1. GİRİŞ

Son yıllarda mikrobiyal enfeksiyonlarının tedavisindeki başarısızlıklar artmakta ve mikrobiyal enfeksiyonlar küresel sağlık ve ekonomi için en önemli sorunlardan biri haline gelmektedir. Bununla beraber patojenik mikroorganizmaların mevcut antimikrobiyal ilaçlara direnç artışı özellikle çoklu ilaca dirençli Gram negatif bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların tedavisini zorlaştırmaktadır. DSÖ antibiyotik direncini en önemli 10 sağlık sorunu arasında olduğunu belirlemiştir. Dünyada yılda 10 milyon insanın hastalanmasına 1,6 milyon insanın ölmesine antibiyotik direnci neden olmaktadır. Bu durumun önümüzdeki 10 yıl içerisinde giderek daha ciddi bir durum oluşturacağını ortaya koymaktadır. Direnç gelişiminin hızlanması bu grup ilaçların kullanımındaki yüksek artışla yakından ilişkili bir durumdur. Direnç mekanizmasının anlaşılması, daha iyi aktiviteye sahip olabilecek yeni ajanlar geliştirmede önemli bir rol oynayabilir. Bu gelişmeler farklı etki mekanizmalara sahip yeni antimikrobiyal ilaç moleküllerin geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. Bu sebeple; dirençli mikroorganizmalar başta olmak üzere tüm enfeksiyon nedeni enfeksiyon etkilerine karşı yeni etkin bileşiklerin tasarımı ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması hedeflenmiştir [1].

Yeni ilaç geliştirme çalışmalarında sistematik ve akılcı yaklaşımlar kullanılarak bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve aktivitelerinin araştırılması hem zaman hem de ekonomik açıdan önemlidir. Mikroorganizma kaynaklı hastalıkların tedavisi düşünüldüğünde mikroorganizmaların ilaca direnç geliştirmesini önlemek ve yan etkileri azaltmak amacıyla kombinasyon tedavisi sıklıkla kullanılan bir yoldur. Kombinasyon tedavisi kapsamında, antimikrobiyal ilaçların birlikte kullanılmasıyla ilaçların kendi aralarındaki etkileşimler antimikrobiyal etki yönünden; sinerjik etki, iki ilacın birlikte kullanılmasıyla tek başlarına yaptıkları etkinin toplamından matematiksel olarak daha etkin olması durumudur. Potansiyalizasyon (etki güçlenmesi), iki ilacın birlikte kullanılmasıyla oluşan etkinin şiddeti kendi bireysel etkilerinin toplamından fazla ise sinerjizma olayı potansiyalizasyon tipindedir. Bu olayda iki ilacın da etkin olması gerekmez; aditif etkileşmeden farklı olarak, tek başına etkisiz olan bir ilaç, etkin bir ilaçla bir arada verildiğinde onun etkisini güçlendirebilmektedir. Aditif Etki (Sumasyon, İlave etki), aynı etki türünü meydana getiren iki ilaç, belli doz oranlarında verildiklerinde, oluşturdukları toplam etki, bunların aynı dozlarda tek başlarına verildikleri zaman yaptıkları bireysel etkilerin cebirsel toplamına eşit olması durumudur. İlaçların birlikte kullanımları dikkate alındığında aynı aktiviteden sorumlu farklı iki aktif bileşik grubunun bir araya getirilip yeni hibrit yapıların geliştirilmesi ile çok daha aktif yeni bileşiklere ulaşılması mümkün olmaktadır. Hibritleşme potansiyalizasyon yaklaşımının kimyadaki karşılığı olarak değerlendirilebilir [2,3].

Bir molekülde iki veya daha fazla farmakofor yapı bir araya getirildiğinde biyolojik potansiyelde önemli gelişmelerin gözleneceği düşünüldüğünden benzimidazol yapısı ile kalkon yapısının hibritleştirilmesiyle, benzimidazol-kalkon hibrit bileşiklerinin aktivitesinin yüksek olacağı düşünülmektedir.

Son yıllarda antimikrobiyal ajan olarak özellikle benzazoller olarak tanımlanan benzimidazol, benzotiyazol ve benzoksazol halkaları çeşitli biyolojik aktiviteler için anahtar bileşenler olarak belirlenmelerinden dolayı medisinal kimyada önemli farmakofor gruplar arasında yer almaktadır.

Kapsamlı biyokimyasal ve farmakolojik çalışmalar, benzimidazol türevlerinin çeşitli mikroorganizma türlerine karşı etkili olduğunu doğrulamıştır. Bu bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri, pürine yapısal benzerliklerinden kaynaklanmaktadır ve bu da bakteriyel hücre duvarı içindeki nükleik asitlerin ve proteinlerin sentezinin rekabetçi inhibisyonu ile sonuçlanır [4].

Benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol ana yapılarını taşıyan benzazol türevi bileşikler ile bu bileşiklerin süstitüe türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri yoğun olarak araştırılmış ve önemli aktivite sonuçlarına ulaşılmış olmasına rağmen, bisbenzazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivite çalışmalarına literatürde daha az rastlanmaktadır. Bununla beraber, flavonoid ailesinde yer alan kalkonlar, iki aromatik halka arasında bir α , β -doymamış karbonil sistemi taşıyan açık zincirli moleküllerdir ve yenilebilir bitkilerde bol miktarda bulunan önemli bir molekül sınıfını temsil eder. Kalkon türevleri üzerine yapılan çok sayıda çalışmada, bu yapıların antibakteriyel, antimalarial, antifungal, anti-HIV, antiinflamatuvar ve antikanser gibi aktiviteleri olduğunu göstermektedir [5].

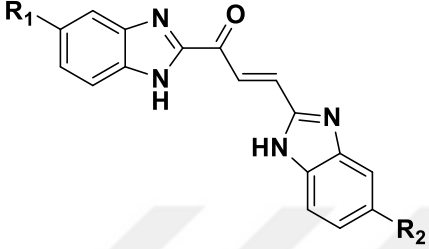
Bu tez kapsamında, bisbenzimidazol-kalkon hibrit yapısı temel alınarak yeni hibrit bileşiklerin tasarımı ve sentezlenmesi, antimikrobiyal etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır. Bu tez çalışmasında (*E*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on genel yapısına sahip 15 hibrit bileşiğin (Tablo 1.1) konvansiyonel yöntemlerle sentezlenmesi ve çeşitli mikroorganizmalar üzerine *in vitro* antimikrobiyal ve etkilerinin ortaya konulması hedeflenmiştir.

Tüm bu verilerden hareketle hedeflere ulaşabilmek için bu tez çalışması kapsamındaki yaklaşımımız;

- ✓ Planlanan bileşikler yüksek verimle sentezlemek için yöntemler geliştirmek,
- ✓ *In vitro* antimikrobiyal aktivitelerini belirlemektir.

Tez çalışması sonuçlarının bisbenzimidazol-kalkon hibrit türevi bileşiklerin enfeksiyon hastalıkların tedavisinde kullanılabilecek yeni etkili bileşik ana yapıları belirlenerek, antimikrobiyal tedavi alanlarında uluslararası literatüre de önemli katkı sağlanabileceği düşünülmektedir. Çalışma neticesinde elde edilen sonuçlar yeni antimikrobiyal etkiye sahip öncü bileşiklerin geliştirilebilmesi tez çalışmamızın özgün yönünü oluşturmaktadır.

Tablo 1.1. Çalışmasında (*E*)-1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on genel yapısına sahip bileşikler

		
Bileşik	R ₁	R ₂
EA-1	H	H
EA-2	Cl	H
EA-3	CH ₃	H
EA-4	NO ₂	H
EA-5	H	Cl
EA-6	Cl	Cl
EA-7	CH ₃	Cl
EA-9	H	CH ₃
EA-10	Cl	CH ₃
EA-11	CH ₃	CH ₃
EA-12	NO ₂	CH ₃
EA-13	H	NO ₂
EA-14	Cl	NO ₂
EA-15	CH ₃	NO ₂
EA-16	NO ₂	NO ₂

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. İlaç Tasarımında Hibridizasyon Yaklaşımı

Yeni ilaç geliştirme çalışmalarında sistematik ve akılcı yaklaşımlar kullanılarak bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve aktivitelerinin araştırılması zamansal ve ekonomik açıdan oldukça önemlidir. Özellikle son yıllarda mikroorganizma kaynaklı enfeksiyonlarının tedavisindeki başarısızlıkların artması ve antimikrobiyal ilaçlara direnin hızla artması bu durumun ciddiyetini daha da artırmaktadır [2].

Mikroorganizma kaynaklı hastalıkların tedavisi düşünüldüğünde mikroorganizmaların ilaca direnç geliştirmesini önlemek ve yan etkileri azaltmak amacıyla kombinasyon tedavisi sıklıkla kullanılan bir yoldur. Farklı sınıftan antimikrobiyal ilaçların birlikte kullanılmasıyla ilaçların kendi aralarındaki etkileşimler antimikrobiyal etki yönünden matematiksel olarak;

Sinerjik etki : $1 + 1 > 2$

Potansiyalizasyon : $1 + 0 = 2$

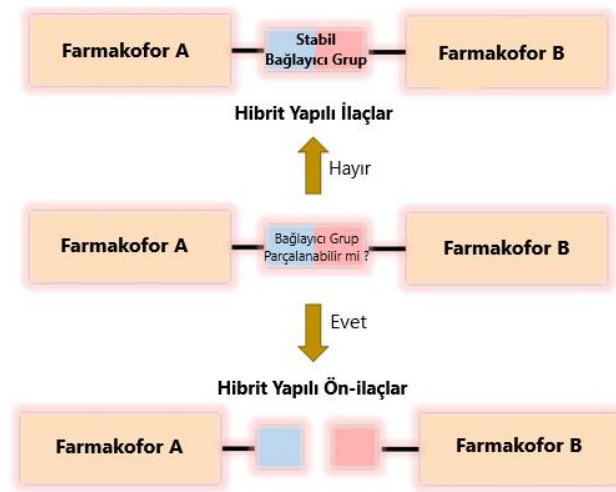
Additif etki : $1 + 1 = 2$

şeklinde gösterilebilir [3].

İlaçların birlikte kullanımları dikkate alındığında aynı aktiviteden sorumlu farklı iki aktif bileşik grubunun bir araya getirilip yeni hibrit yapıların geliştirilmesi ile çok daha aktif yeni bileşiklere ulaşılması mümkün olabilmektedir. Bu nedenle hibritleşme potansiyalizasyon yaklaşımının kimyadaki karşılığı olarak değerlendirilebilir.

Hibrit bir antimikrobiyal ajanı, iki ya da daha fazla farmakofor yapının; bir bağlayıcı grup, bir bağ veya doğrudan birbiriyle kaynaştırılması sonucu tek bir molekülü oluşturduğu yapılar olarak tanımlanmaktadır. Bağlayıcının değişkenliği hibrit bileşiğin yapısını da belirler.

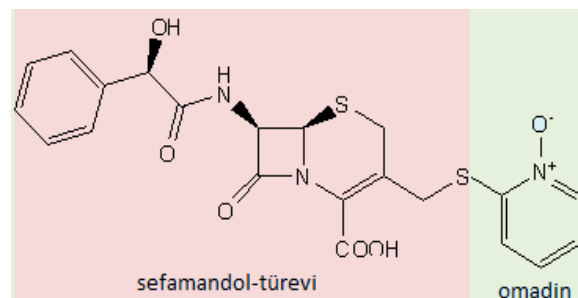
Tercihen sadece mikroorganizmaya özgü enzimlerle parçalanabilen bir bağlayıcıyla, antibiyotik hibrit ön ilaçlar oluşturulur. Parçalanma iki fonksiyonel farmakofor yapının ortaya çıkmasına neden olur. Enzimatik bozunmaya karşı dayanıklı olan bir bağlayıcı, antibiyotik hibrit ilaçları oluşturur. Böylece iki farmakofor yapı bir arada etkiden sorumlu olur (Şekil 2.1). Hibrit yapıdaki ilaçlar ile kombinasyon tedavisinde ilaç direnç gelişimini baskılayan çalışma monoterapiye indirgenir, ayrıca farklı farmakokinetik profile sahip moleküler oluşturulmuş olur. Bu farklı farmakokinetik profil, hibridi oluşturan yapılara karşı orta düzeyde duyarlılık veya direnç gösteren patajonlere antimikrobiyal etkinin korunmasını mümkün kılmaktadır. İki terapötik ajanın hibridizasyonu, etkinliği arttırabilir hatta ortaya çıkan hibrit yapıya yeni antimikrobiyal etki mekanizması kazandırabilir [6].



Şekil 2.1. Hibrit yapılı ilaç ve ön-ilaçlar

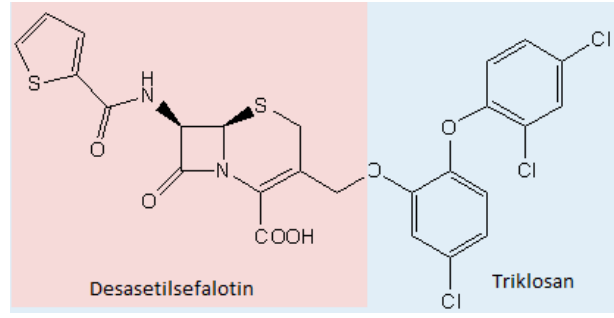
Hibrit bileşikler oluştururken seçilen bağlayıcının bağlanma noktası ve fizikokimyasal özellikleri, hibridin genel aktivitesi için çok önemlidir. İdeal olarak, iki molekül, fonksiyonel alanların bütünlüğünü korumak için farmakofo olmayan bir bölgeye bağlanmalıdır. Hibridi oluşturan moleküllerin farmakofo bölgesinin herhangi bir şekilde engellenmesi, elde edilen hibridin antimikrobiyal potansiyeline zararlı olabilir.

O'Callaghan ve ark. 1976 yılında yapıları bir çalışmada, sefamandol-omadin hibrit ön ilaç yapısındaki bileşiğin (Şekil 2.2) Gram-negatif patojenlere karşı aktif olduğunu gösterilmişlerdir [7].



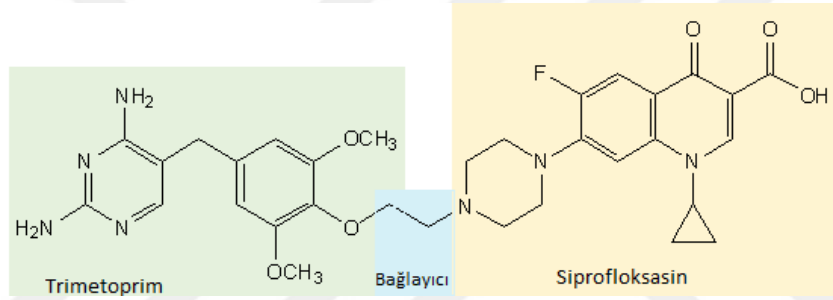
Şekil 2.2. Sefamandol-omadin hibrit ön ilaç yapısındaki bileşik

Klor içeren bir fenolik triklosan ile kaynaşmış bir desasetilsefalotinden oluşan NB2001 bileşiğinin (Şekil 2.3) Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı güçlü geniş spektrumlu bakteriyostatik aktiviteye sahip olduğu rapor edilmiştir [8].



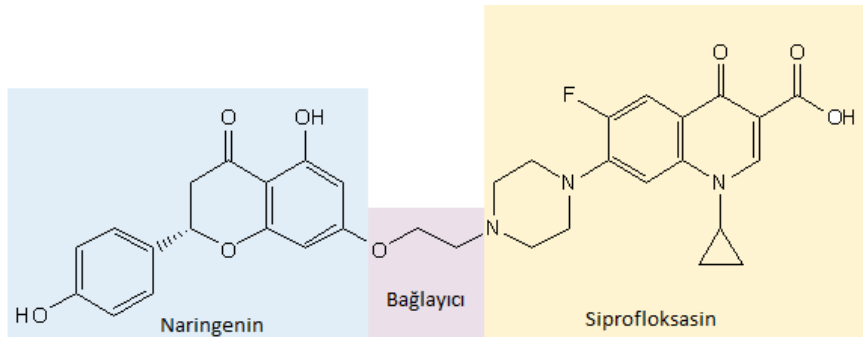
Şekil 2.3. NB2001 bileşiği

Siprofloksasinin piperazin halkasına bağlı bir trimetoprimden oluşan BP-4Q-002 adlı hibrit bileşiğin (Şekil 2.4) *S. aureus* ve *E. coli*' ye karşı güçlü aktivite gösterdiği Labischinski ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir [9].



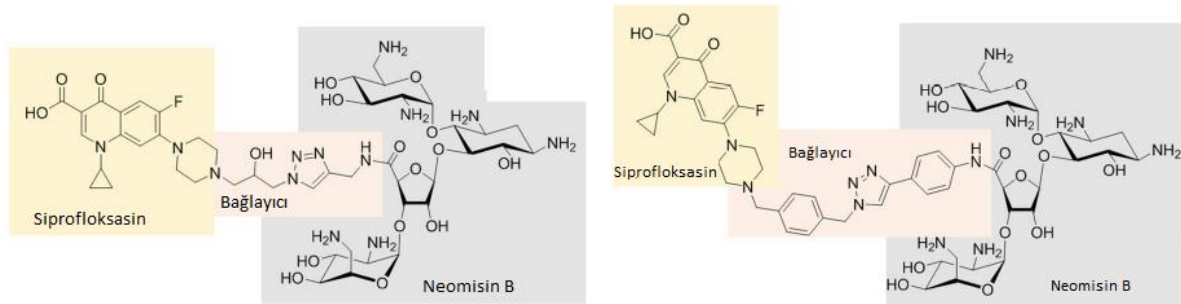
Şekil 2.4. BP-4Q-002 adlı hibrit bileşiği

Yapılan başka bir çalışmada, florokinolon yapısındaki bileşiğin fenolik flavonoid bileşiklerinden naringenin ile oluşturduğu hibrit yapının (Şekil 2.5) Gram-pozitif bakterilere, Gram-negatif bakterilere ve Amfoterisin-B'ye dirençli *Candida albicans*'a karşı oldukça iyi antimikrobiyal aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [10].



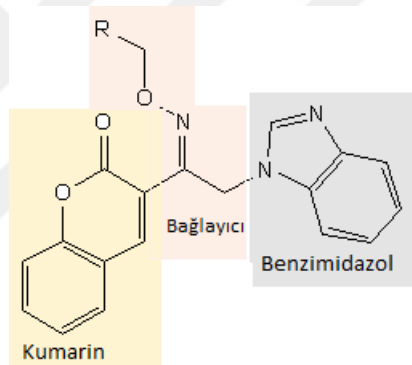
Şekil 2.5. Naringenin ve Siprofloksasin bileşiklerini içeren hibrit molekül

Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı iyi aktivite sergileyen farklı bağlayıcı gruplar ile bağlanmış bir dizi aminoglikozid-florokinolon hibrit ilaçlar üzerinde çalışmalar yapılmıştır (Şekil 2.6) [11].



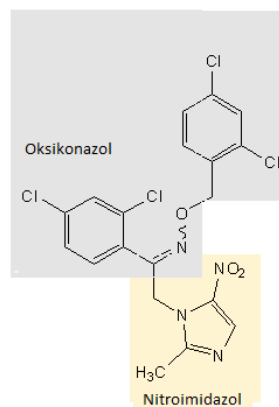
Şekil 2.6. Florokinolon-Aminoglikozid hibrit moleküller

L. R. Singh ve ark. sentezledikleri kumarin-benzimidazol hibrit yapısındaki bir grup bileşiğin (Şekil 2.7) Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteri suşlarına karşı önemli aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [12].



Şekil 2.7. Kumarin-benzimidazol hibrit yapısındaki bileşiklerin genel yapısı

2-Metil-5-nitroimidazole yapısı ile oksikonazol bileşiğinin (Şekil 2.8) bir araya getirilmesi ile oluşan yeni hibrit yapının *Saccharomyces cerevisiae*'e karşı iyi aktivite gösterdiği rapor edilmiştir [13].

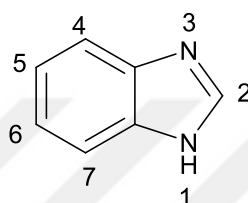


Şekil 2.8. Nitroimidazole yapısı ile oksikonazol bileşiğinin hibridizasyonu

2.2. Benzimidazollerin Genel Özellikleri

İmidazol halkasına 4. ve 5. konumlardan bir benzen halkası kaynaşması sonucu oluşan yapı benzimidazol halka sistemi olarak tanımlanır. Halkalı yapı için 1,3-benzodiazol denilse de serinin ana bileşiğinin adı benzimidazol'dür.

Bu halka sistemini numaralandırmaya, üzerinde hidrojen atomu taşıyan ve "imino azotu" veya "pirol azotu" olarak adlandırılan azot atomuna, 1 numara verilerek başlanılmaktadır (Şekil 2.9). Bu azotun taşıdığı hidrojen atomu ise, "imino hidrojeni" olarak isimlendirilmektedir. Numaralandırma, tersiyer yapıdaki "piridin azotu" ya da "tersiyer azot" olarak adlandırılan azot atomuna 3 numara verilerek devam etmektedir [14,15].



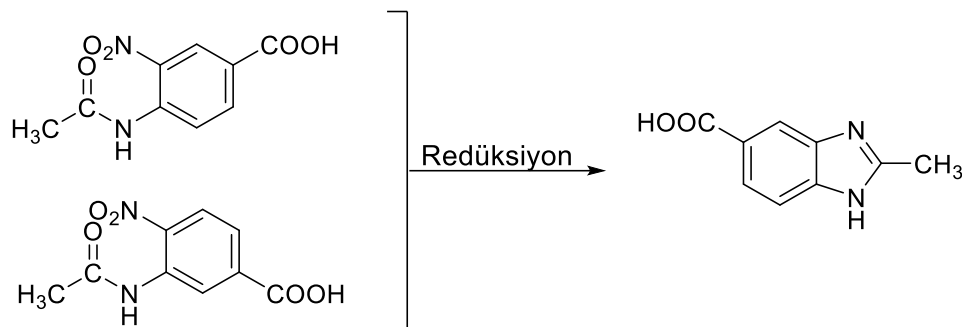
Şekil 2.9. Benzimidazol'ün numaralandırılması

Genellikle yüksek erime ve kaynama noktasına sahip benzimidazol bileşikleri polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler. Polar çözücülerde serbest imino hidrojeni asosiyel halde bulunur ve benzimidazol halkasının süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür. Benzimidazol bileşiklerinde bulunan -NH- grubu çok zayıf bazik ve görel olarak güçlü asidik özellik göstermektedir. Bu sebepten dolayı çoğu benzimidazol bileşiği sulu asit ve sulu baz çözeltilerinde çözünürler [16].

Benzimidazoller, amfoterik karakterde olduklarından dolayı metallerle tuz oluştururlar. Üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini, reaksiyona girdikleri atom veya fonksiyonel gruplara verebilen tersiyer azot atomundan dolayı bazik karakterlidir. İmino hidrojeni ise yapıya asidik özellik vermektedir. Grignard reaktifleri ile tepkime vererek N-magnezyum halojenürleri oluşturmaları benzimidazollerin asidik yapısını göstermektedir. Ayrıca elektronegatif gruplar, benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır [15].

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazol bileşikleri, tautomerik sistemlerdir. Mono- ve polisüstitüe benzimidazoller bir simetri düzlemine sahip olmadıklarından bunlar için tek bir yapı formülü verilemez. Örneğin 4-metilbenzimidazol, 7-metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan bu bileşiği 4(7)-metilbenzimidazol şeklinde adlandırmak daha doğrudur. Aynı sebeple 5-nitrobenzimidazol de 5(6)-nitrobenzimidazol şeklinde adlandırılır.

Benzimidazolün tautomerik karakterini göstermek amacıyla, Green ve Day 1942 yılında yaptıkları bir çalışmada [17], 3-nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin indirgenmesi sonucunda aynı benzimidazolü elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.10).



Şekil 2.10. 3-Nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu

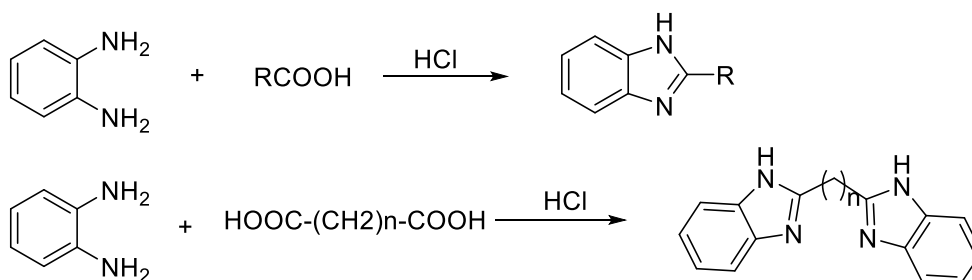
İmino hidrojeninin sübstitüsyonu ile tautomeri ortadan kalkar ve numaralandırmaya sübstitüe azot atomundan başlanır ve bileşik için tek bir yapı formülü verilebilir.

2.2.1. 2-Sübstitüe Benzimidazollerin Sentez Yöntemleri

Benzimidazol bileşiklerin birçok biyolojik aktiviteye sahip olmasından dolayı benzimidazol bileşiklerini elde etmek için literatürde çok sayıda sentez yöntemi bildirilmiştir.

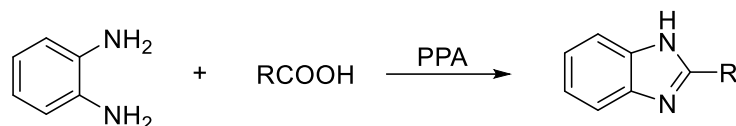
2-Sübstitüebenzimidazol bileşiklerinin genel sentez yöntemleri ile ilgili literatür verileri incelendiğinde açılmış *o*-nitroarilaminler ile *o*-fenilendiaminlerden [15,18,19], karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden [15,17], nitrillerden [20–24], iminoeterlerden [25–28], aldehit ya da ketonlardan [29] hareketle yapılan reaksiyonların en çok rastlanan yöntemler olduğu görülmektedir.

1,2-Diaminobenzen ve karboksilik asitlerin, seyreltik HCl ile ısıtılması sonucu 2-sübstitüe benzimidazol türevleri meydana gelmektedir. Bu yöntemde mono karboksilik asitlerin kullanılması ile 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol, dikarboksilik asitlerin kullanılması durumunda ise bisbenzimidazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.11) [30].



Şekil 2.11. Phillips Yöntemi

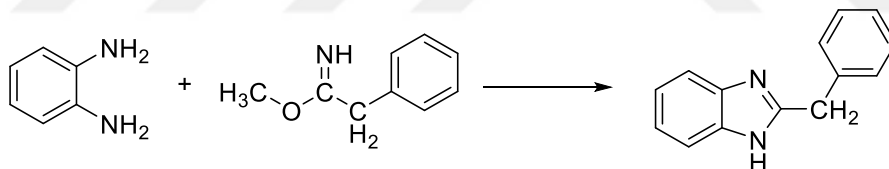
2-Alkil-süstitüe türevi bileşiklerin elde edilmesinde Philips metodu iyi sonuç vermesine rağmen, aynı yöntem 2-aril-süstitüe benzimidazollerin sentezinde sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanmakta ya da reaksiyonun verimi oldukça düşük olmaktadır. *o*-Fenilendiamin türevi bileşiklerin, çözücü kullanmadan polifosforik asit (PPA) varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucunda yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevi bileşikler elde edilebilmektedir (Şekil 2.12) [30].



Şekil 2.12. *o*-Fenilendiamin türevi bileşiklerin, polifosforik asit (PPA) varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu

Blatt tarafından formik asit kullanılarak yapılan reaksiyonda 1*H*-benzimidazol verimi %83-85, asetik asit kullanılarak yapılan farklı bir reaksiyonda ise 2-metil benzimidazol verimi %68 olarak bulunmuştur [31]

o-Fenilendiamin ile imino eter türevi bileşiklerin, metanol içerisindeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Şekil 2.13) [25]



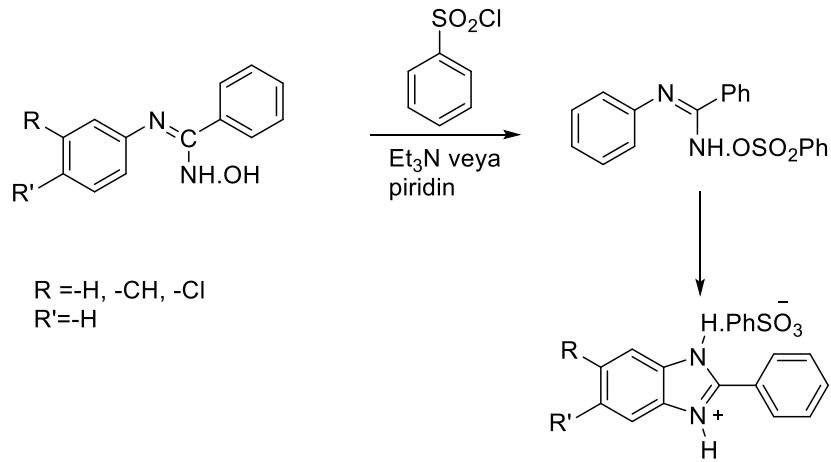
Şekil 2.13. *o*-Fenilendiamin ile imino eter türevi bileşiklerinin reaksiyonu

1953 yılında Lane [32] yapılan bir çalışmada, *o*-fenilendiaminin gliserol içerisinde amonyum benzoat ile reaksiyona girmesiyle, 2-fenilbenzimidazol'ü sentezlediğini bildirmiştir.

Thomas ve Tyler [33] tarafından 1957 yılında yapılan bir çalışmada 2-arilbenzimidazollerin, aromatik diaminler ile imidat hidroklorürlerin metanol içinde ısıtılması sonucu elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu yöntemin 2-alkilbenzimidazoller için, özellikle *o*-fenilendiaminin 4 nolu konumunda elektrofilik süstitüent taşıması durumunda kullanışlı bir yöntem olmadığını sonucuna varılmıştır.

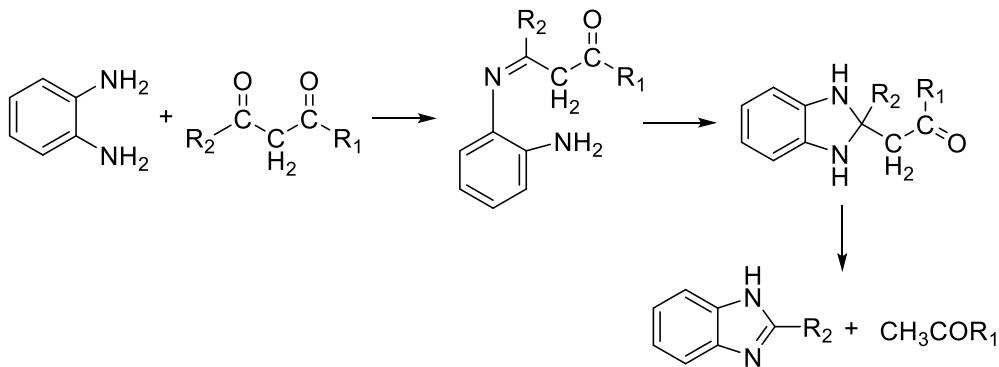
1958 yılında Partridge ve Turner [34] yaptıkları bir çalışmada, 5-süstitüe-2-fenilbenzimidazollerin yanında, N'-aril-N-hidroksiamidin ile benzensülfonil klorürün piridin

veya trietilamin gibi tersiyer bir baz varlığında susuz ortamda reaksiyonu sonucunda benzensülfonat tuzlarının da elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.14).



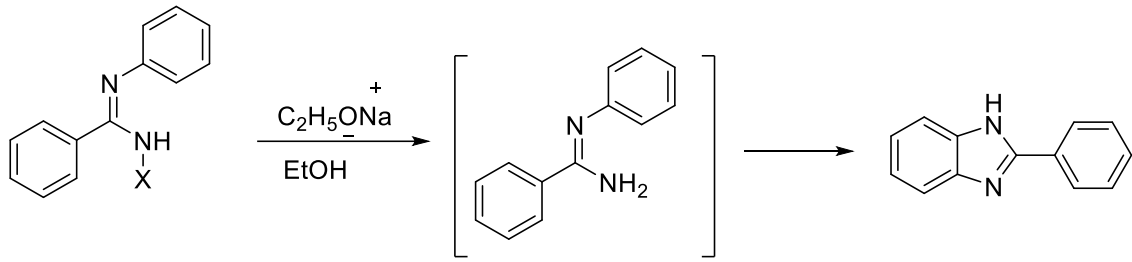
Şekil 2.14. N'-Aril-N-hidroksiamidin ile benzensülfonil klorürün reaksiyonu

Barltrok ve ark. [35] 1959 yılında 2-fenilbenzimidazol'ü benzilidenasetil asetat ile benzen içindeki *o*-fenilendiaminin piperidin ile 4 saat ısıtılması sonucunda elde ettiklerini belirtmişlerdir. Çalışmacılar, 2-fenilbenzimidazol'ü 1,5-benzodiazepinler ve 3,6-diaza-4,5-benzotropon türevleri üzerinde çalışırken yan ürün olarak sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.15).



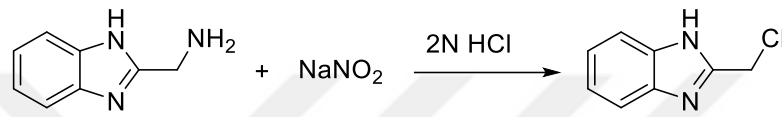
Şekil 2.15. 2-Fenilbenzimidazolün sentezi

1968 Yılında Haruki ve ark. [36] yayınladıkları bir çalışmada N-arilhaloamidinlerin etanollü ortamda sodyum etoksit ile reaksiyonu sonucunda 2-fenilbenzimidazol'ü elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.16).



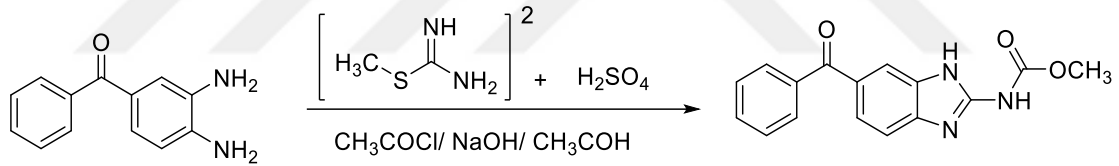
Şekil 2.16. N-Arilhaloamidinlerin etanollü ortamda sodyum etoksit ile reaksiyonu

1970 yılında Chub ve ark. [37], yayınladıkları bir çalışmada 2-aminometilbenzimidazol dihidroklorür ile sodyum nitritin sulu çözeltisinin 2 N hidroklorik asit varlığında $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ ' de reaksiyonu sonucu 2-klorometilbenzimidazolün elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.17).



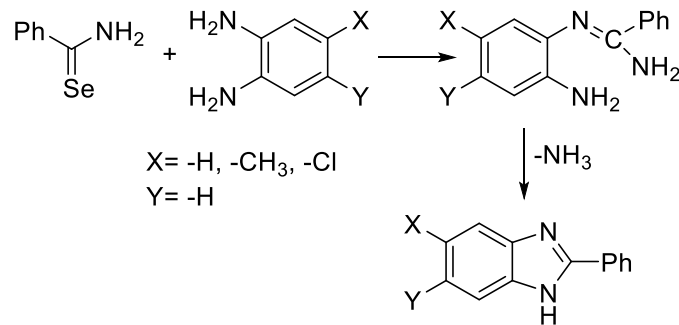
Şekil 2.17. 2-Klorometilbenzimidazol sentezi

Yapılan başka bir çalışmada, *o*-Fenilendiaminler ile 2-metiltiypsödoüre sülfat ve asetil klorür karışımının bazik ortamdaki reaksiyonu sonucu 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmiştir (Şekil 2.18) [38]



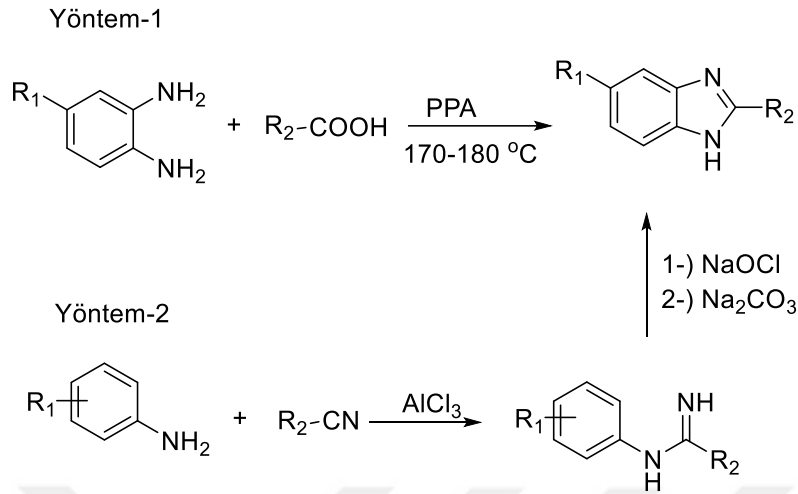
Şekil 2.18. 1*H*-Benzimidazol-2-karbamatların sentezi

1979 yılında yapılan bir çalışmada Cohen, [39] süstitüe *o*-fenilendiaminleri ile aromatik selenoamitleri, toluen veya piridin içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 2-aril-benzimidazolleri elde ettiğini bildirmiştir (Şekil 2.19).



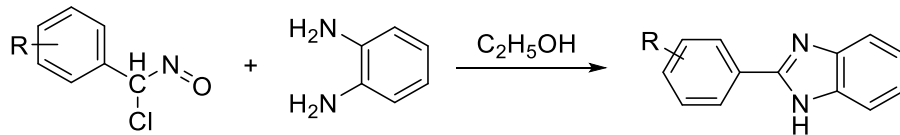
Şekil 2.19. *o*-Fenilendiaminler ile aromatik selenoamitlerin reaksiyonu

Ichikawa ve ark. [40] 1979 yılında yaptıkları bir çalışmalarında, bazı 2-arilbenzimidazol ve onların 5-sübstütüe türevlerini iki farklı yöntemle sentezlemişlerdir (Şekil 2.20).



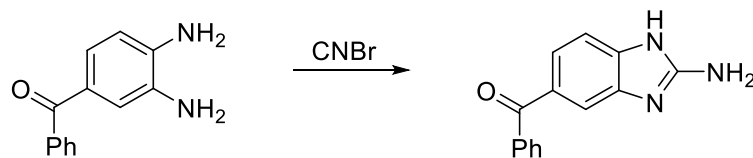
Şekil 2.20. 2-Arilbenzimidazol sentezi

Sübstütüe (kloro(nitrozo)metil)benzen klorürler ile bazı *o*-sübstütüe aromatik aminlerden hareketle 2 numaralı konumdan aril grupları ile sübstütüe edilmiş benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol yapısındaki bileşiklerin sentez edildiği Abdelhamid ve ark. [41] tarafından bildirilmiştir. Bu metodun *o*-sübstütüe aromatik aminler ve asit klorürlerin kondenzasyonu sonucunda yürütülen reaksiyonlarla karşılaştırıldığında daha kolay koşullarda ve daha yüksek verimle ürün elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.21).



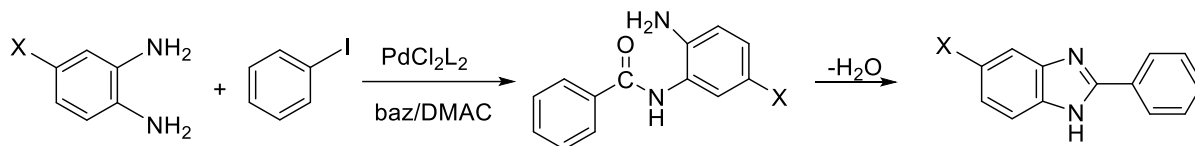
Şekil 2.21. *o*-Sübstütüe aromatik aminlerin asit klorürleriyle kondenzasyonu

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromürün sulu varlığında reaksiyonu sonucunda, 2-amino-5(6)-benzoil-1H-benzimidazol bileşiğinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.22) [42].



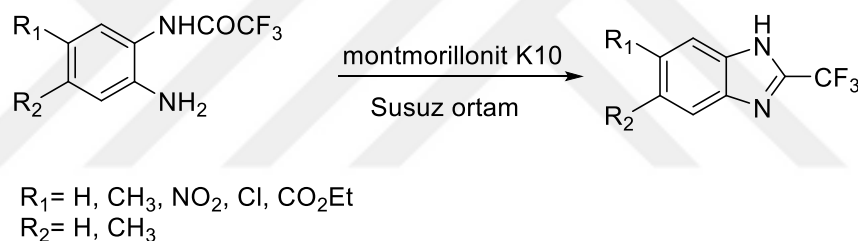
Şekil 2.22. 2-Amino-5(6)-benzoil-1H-benzimidazol bileşiğinin sentezi

Perry ve Wilson 1993 yılında [43], 2-fenilbenzimidazol türevlerini 4-süstitüe-*o*-fenilendiamin ile iyodobenzeni PdCl_2L_2 (L=trifenilfosfin) katalizörlüğünde kuvvetli bir baz ve N,N-dimetilasetamit (DMAC) içerisinde elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.23).



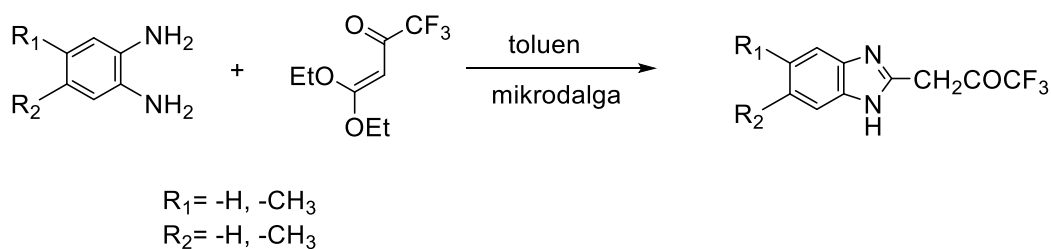
Şekil 2.23. 4-Süstitüe-*o*-fenilendiamin ile iyoda benzenin PdCl_2L_2 (L=trifenilfosfin) katalizörlüğündeki reaksiyonu

Bougrin ve ark. [44] 2001 yılında yaptıkları bir çalışmada 2-triflorometilbenzimidazol türevi bileşikler konvansiyonel ve mikrodalga yardımıyla sentezlediklerini ve konvansiyonel yöntemle reaksiyonlar gerçekleşmezken mikrodalga yöntemiyle montmorillonit K-10 katalizörlüğünde çözücü kullanmadan 2 dakika süre ile % 84-93 verimlerde bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.24).



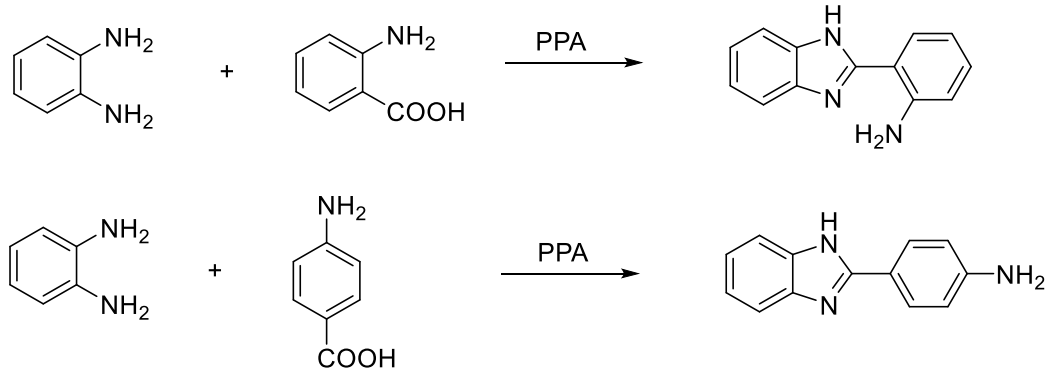
Şekil 2.24. Mikrodalga yardımıyla triflorometilbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi

2003 yılında Katrizky ve ark. [45] yaptıkları bir çalışmada 5-mono veya 5,6-disüstitüe-2-trifluoroasetonilbenzimidazoller; 1,2-fenilendiamin ile trifluoroasetil keten dietil asetalin tolüenli ortamda mikrodalga yardımıyla reaksiyona sokularak elde edildiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.25).



Şekil 2.25. 1,2-Fenilendiamin ile trifluoroasetil keten dietil asetalin mikrodalga yöntemi ile reaksiyonu

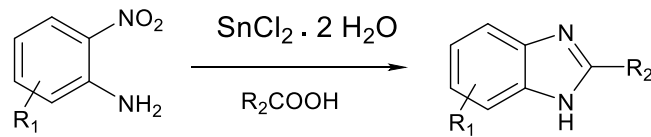
Chhonker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da 1,2-diaminobenzen, PPA ortamında antranilik ve p-amino benzoik asit ile etkileştirilmiş ve 2-süstitüe benzimidazol türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.26) [46].



Şekil 2.26. 1,2-Diaminobenzenin, PPA ortamında antranilik ve p-amino benzoik asit ile reaksiyonu

2005 yılında VanVliet ve ark. [47] 2-nitroanilin ve uygun karboksilik asit türevlerinden hareketle SnCl_2 'lü ortamda mikrodalga yardımı ile yapılan bir çalışmada 2, 4 veya 5. konumlarında mono/di/tri süstitüe benzimidazol türevlerini oldukça yüksek verimlerde sentezlediklerini bildirmişlerdir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. VanVliet ve ark. Tarafından Gerçekleştirilen 2-Süstitüe Benzimidazol Sentezi



R ₁	R ₂	Verim (%)	R ₁	R ₂	Verim (%)	R ₁	R ₂	Verim (%)
H	H	99	H	CH ₃	100	H	CF ₃	100
4,5-dimetil	H	87	4,5-dimetil	CH ₃	100	4,5-dimetil	CF ₃	100
5-OH	H	95	5-OH	CH ₃	86	5-OH	CF ₃	89
5-OCH ₃	H	99	5-OCH ₃	CH ₃	98	5-OCH ₃	CF ₃	72
5-COOH	H	60	5-COOH	CH ₃	86	5-COOH	CF ₃	45
5-CN	H	86	5-CN	CH ₃	100	5-CN	CF ₃	100
5-CF ₃	H	98	5-CF ₃	CH ₃	96	5-CF ₃	CF ₃	45
4,6-dikloro	H	99	4,6-dikloro	CH ₃	99	4,6-dikloro	CF ₃	96

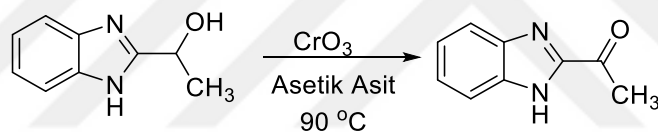
2.2.2. 2-Asetilbenzimidazol ve Benzimidazol-2-karbaldehit Türevi Bileşiklerin Sentezi

Primer alkollerin uygun yükseltgen ajanlar ile bir basamak yükseltgenmesiyle aldehitler, iki basamak yükseltgenmesiyle de karboksilik asitler oluşur. Sekonder alkollerin yükseltgenmesiyle de ketonlar oluşmaktadır.

Alkollerin yükseltgenme reaksiyonlarında krom içeren reaktifler (Jones reaktifi, Sarett ve Collins reaktifi, piridinyum dikromat (PDC), piridinyum klorokromat (PCC), kromik asit, krom tiroksit, dikromat tuzları), hipervalent iyot bileşikler (Dess-Martin periyodan (DMP), *o*-iyodoksibenzoik asit), rutenyum içeren reaktifler, (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oksil (TEMPO) gibi yükseltgen ajanlar kullanılmaktadır [48].

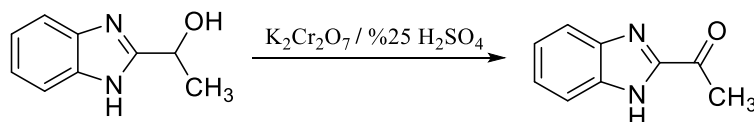
Literatür verileri incelendiğinde 2-asetilbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezinde CrO_3 [49-51], $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ [52-60], KMnO_4 [61,62], TEMPO [63,64] gibi reaktiflerin kullanıldığı görülmektedir.

2-(1-Hidroksietil)benzimidazol bileşiği ile su içerisindeki CrO_3 çözeltisinin asetik asit içerisinde 90°C ' de ısıtılması sonucunda 2-Asetilbenzimidazol bileşiğinin elde edilmektedir. (Şekil 2.27) [49-51].



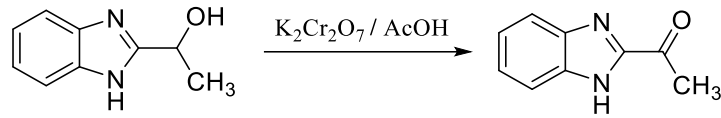
Şekil 2.27. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün CrO_3 ile reaksiyonu

%5 H_2SO_4 çözeltisi içerisinde çözünmüş 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol ile %25 H_2SO_4 çözeltisinde çözünmüş $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ' nin oda sıcaklığında karıştırılmasıyla 2-Asetilbenzimidazol bileşiğinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.28) [52-58].



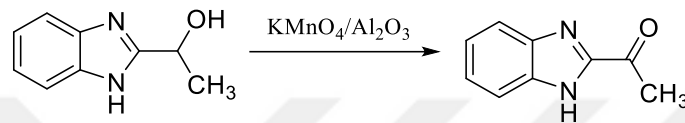
Şekil 2.28. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün sülfürik asit ortamında $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ ile reaksiyonu

Yapılan diğer çalışmalarda, 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol ve $\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$ bileşiğinin asetik asit içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla 2-Asetilbenzimidazol bileşiğinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.29) [59,60].



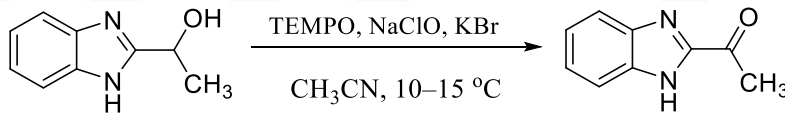
Şekil 2.29. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün K₂Cr₂O₇ ile reaksiyonu

2-(1-Hidroksietil)benzimidazol bileşiğinin KMnO₄ ve Al₂O₃ ile havanda karıştırıldıktan sonra aseton da çözülerek oda sıcaklığında 20 dakika karıştırılması sonucunda 2-Asetilbenzimidazol bileşiğinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.30) [61,62].



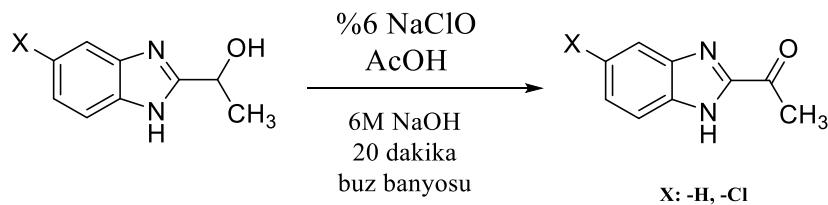
Şekil 2.30. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün KMnO₄ ve Al₂O₃ ile reaksiyonu

2-(1-Hidroksietil)benzimidazol bileşiğinin, asetonitril içerisinde TEMPO, NaClO, KBr ile 10–15 °C' de karıştırılması sonucunda 2-Asetilbenzimidazol bileşiğinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.31) [63,64].



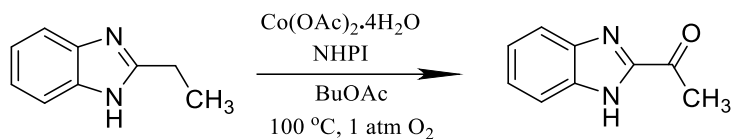
Şekil 2.31. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol' ün (2,2,6,6-Tetrametilpiperidin-1-il)oksil ile reaksiyonu

Başka bir çalışmada, 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol bileşiği ve 5-Kloro-2-(1-hidroksietil)benzimidazol bileşiğinin, asetik asit içerisinde %6 NaClO ile reaksiyonu sonucunda 2-asetilbenzimidazol ve 5-kloro-2-asetilbenzimidazol bileşiklerinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.32) [65].



Şekil 2.32. 2-(1-Hidroksietil)benzimidazol türevi bileşiklerin, asetik asit içerisinde %6 NaClO ile reaksiyonu

Damian P. Hruszkewycz ve ark. yaptığı bir çalışmada 2-Etilbenzimidazol bileşiğinin, kobalt(II) asetat ve N-hidroksifitalimid (NHPI) ile 100 °C' de karıştırılması ile 2-asetilbenzimidazol bileşiğini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.33) [66].



Şekil 2.33. 2-Etilbenzimidazol bileşiğinin, kobalt(II) asetat ve N-Hidroksifitalimid (NHPI) ile reaksiyonu

Benzimidazol-2-karbaldehit türevi bileşiklerin sentezi için literatür taraması yapıldığında SeO_2 [67], MnO_2 [68-73], H_2O_2 -Ru(bbp)(pydic)[74], Dess-Martin periodinane [75] gibi reaktiflerin kullanıldığı görülmektedir.

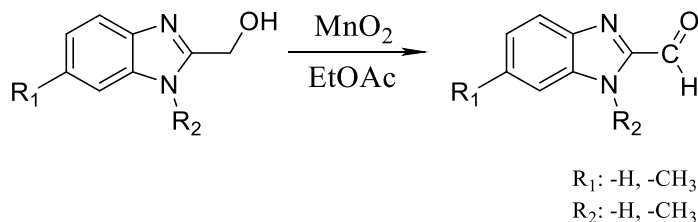
M. F. El-Ahwany ve Mohamed H. M. Abd El-Azim' in yaptığı bir çalışmada 2-Metilbenzimidazol' ün SeO_2 ile yükseltgenmesi ile benzimidazol-2-karbaldehit sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.34) [67].



Şekil 2.34. 2-Metilbenzimidazol' ün SeO_2 ile yükseltgenmesi

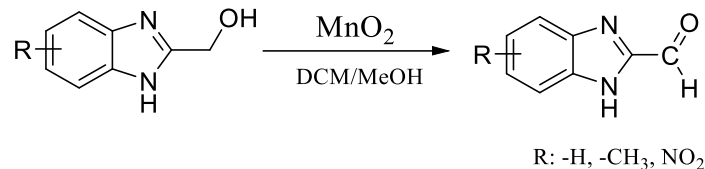
Hong Chin Ooi ve Hans Suschitzky 2-hidroksimetilbenzimidazol' ün etanol içerisinde oda sıcaklığında MnO_2 ile reaksiyonu sonucunda benzimidazol-2-karbaldehit sentezlediklerini bildirmişlerdir [69].

Xing Wang ve ark. yaptığı bir çalışmada 2-hidroksimetilbenzimidazol türevi bileşikler ve MnO_2 ' nin EtOAc içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile benzimidazol-2-karbaldehit türevi bileşikler sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.35) [70].



Şekil 2.35. 2-Hidroksimetilbenzimidazol türevi bileşikler ve MnO_2 ' nin reaksiyonu

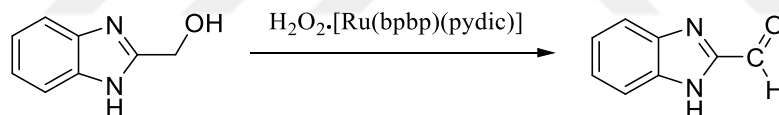
Zeng-qiang Jiang ve ark. yaptığı bir çalışmada MnO_2 ve 2-hidroksimetilbenzimidazol türevi bileşiklerin diklorometan (DCM) ve metanol (MeOH) içerisinde oda sıcaklığında karıştırılmasıyla benzimidazol-2-karbaldehit türevi bileşikler sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.36) [71].



Şekil 2.36. 2-Hidroksimetilbenzimidazol'ün DCM:MeOH içerisinde oda sıcaklığında MnO_2 ile reaksiyonu

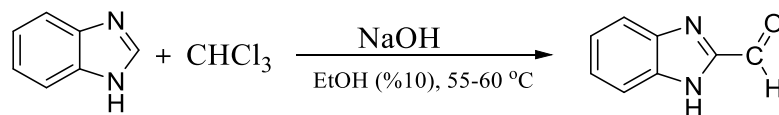
Shuxiang Wang ve ark. 2-Hidroksimetilbenzimidazol ve MnO_2 'in DCM içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile benzimidazol-2-karbaldehit sentezlediklerini bildirmişlerdir [73].

Shenggui Liu ve ark. yaptığı bir çalışmada 2-hidroksimetilbenzimidazol'ün, H_2O_2 ve $[\text{Ru}(\text{bpbp})(\text{pydic})]$ ile reaksiyonu sonucunda benzimidazol-2-karbaldehit sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.37) [74].



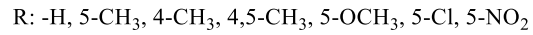
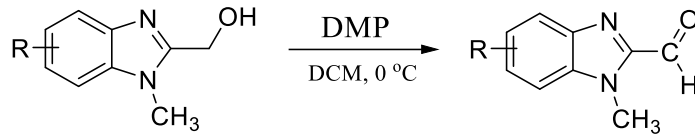
Şekil 2.37. 2-Hidroksimetilbenzimidazol'ün, H_2O_2 ve $[\text{Ru}(\text{bpbp})(\text{pydic})]$ ile reaksiyonu

Satish V.Gaikwad ve ark. yaptığı bir çalışmada 1H-benzimidazol'ün Reimer-Tiemann Reaksiyonu ile benzimidazol-2-karbaldehit'e yükseltgendğini bildirmişlerdir (Şekil 2.38) [76]



Şekil 2.38. 1H-Benzimidazol'ün Reimer-Tiemann Reaksiyonu

Young Woo Eom ve ark. 2-Hidroksimetilbenzimidazol türevi bileşiklerin Dess-Martin periyodan (DMP) ile reaksiyonu sonucunda benzimidazol-2-karbaldehit türevi bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.39) [75].

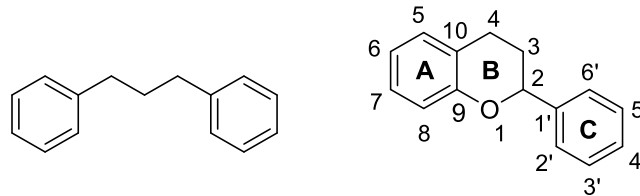


Şekil 2.39. 2-Hidroksimetilbenzimidazol türevi bileşiklerin Dess-Martin periyodan (DMP) ile reaksiyonu

2.3. Kalkon Bileşiklerinin Genel Özellikleri

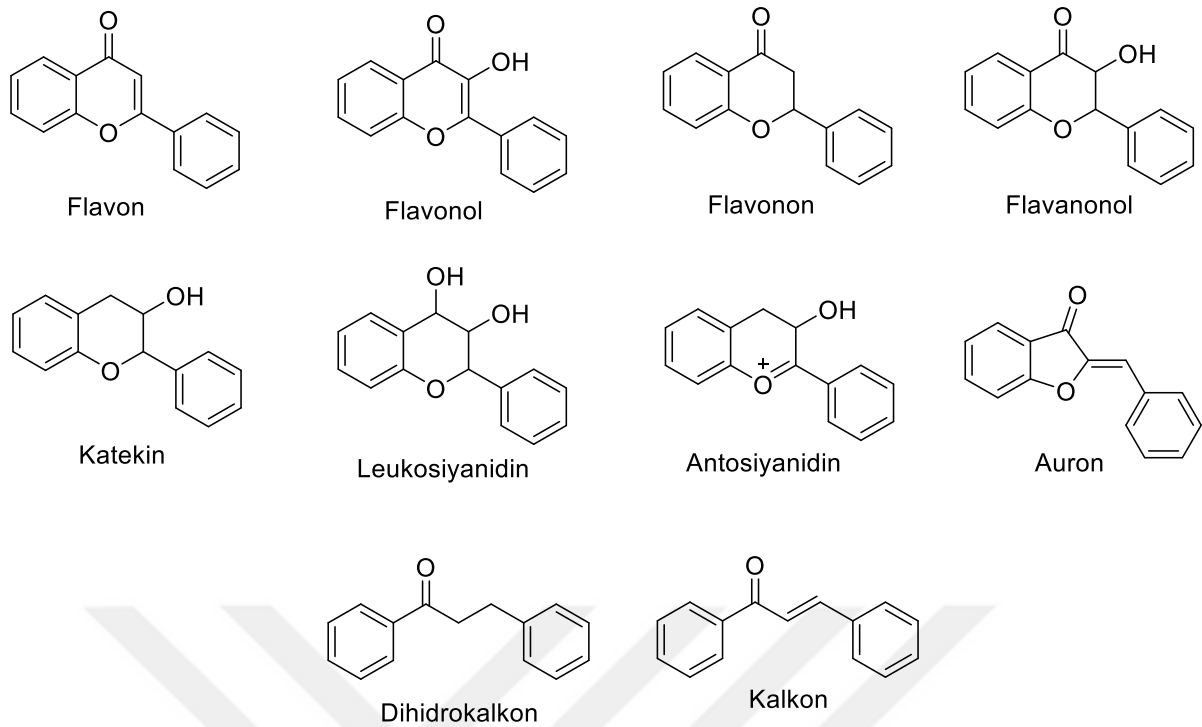
Fenolik yapıya sahip flavonoidler; bitkilerin dal, yaprak, meyve, tohum ve çiçek kısımlarında bol miktarda bulunan bileşiklerdir. Flavonoid bileşikleri; serbest radikal söndürme, metallerle şelat oluşturma, lipid peroksidasyonunu inhibe etme [77], kılcal damar geçirgenliğini ve kırılgenliğini azaltma [78] gibi birçok biyolojik aktivite göstermektedirler. Bunlara ek olarak antialerjik, antiviral, antiinflamatuvar, antidiyabetik, antimikrobiyal, antibakteriyel ve antitümör gibi birçok farmakolojik aktiviteye de sahiptirler [79].

Flavonoid bileşikleri, iki fenil halkasının bir propan zinciriyle birleşmesi sonucu oluşan 15 karbonlu 1,3-difenilpropan iskelet yapısındadır. Bu iskelet üzerindeki propan zinciri oksijen atomu aracılığıyla fenil halkalarından biriyle birleşerek heterosiklik bir yapı oluşturabilir. Oluşan bu yapıdaki fenil halkaları A ve B harfleri ile hetero halka ise C harfi gösterilir (Şekil 2.40) [80].



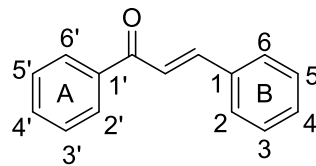
Şekil 2.40. Flavonoidlerin temel iskeletleri ve numaralandırma sistemi

Bu yapıların farklı şekillerde düzenlenmesi ve halkalara farklı substitüentlerin bağlanması sonucunda flavonoidlerin başlıca üyeleri ortaya çıkmaktadır (Şekil 2.41) [80].



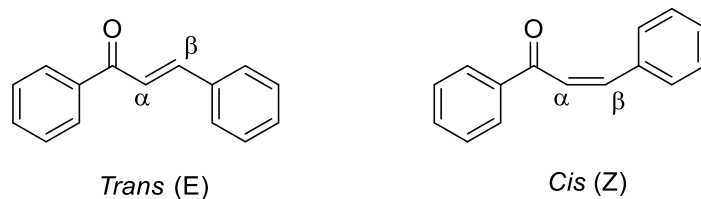
Şekil 2.41. Flavonoidlerin başlıca üyeleri

Kalkonlar, flavonoidlerin heterosiklik C halkasına sahip olmayan üyelerindendir. Flavonoidlerin temel yapısındaki propan zinciri üzerinde olefin bağı ve keto grubunun olması kalkonların en belirgin özelliğidir. α , β -doymamış karbonil ara zinciri ile bağlı iki aromatik halkadan oluşan kalkon yapısı 1,3-difenil-2-propen-1-on olarak adlandırılmaktadır. Kalkon yapısındaki iki halkadan keton yapısına yakın olanı A ile gösterilir ve karbonlar numaralandırılırken üssü (') olarak numaralandırılır. Diğer aromatik halka ise B ile gösterilir ve klasik numaralandırma yapılır (Şekil 2.42) [81].



Şekil 2.42. Kalkonun yapısı ve numaralandırma sistemi

Üç karbonlu α,β -doymamış karbonil sistemi ile iki aromatik halkanın birbirine bağlanması ile oluşan kalkon bileşiklerinin E (*trans*) ve Z (*cis*) olmak üzere iki farklı izomeri bulunur (Şekil 2.43). Termodinamik açıdan E izomeri Z izomerine kıyasla daha karardır. Z konfigürasyonu, A-halkası ve karbonil grubu arasındaki kuvvetli sterik engelden dolayı kararlı yapıda değildir.

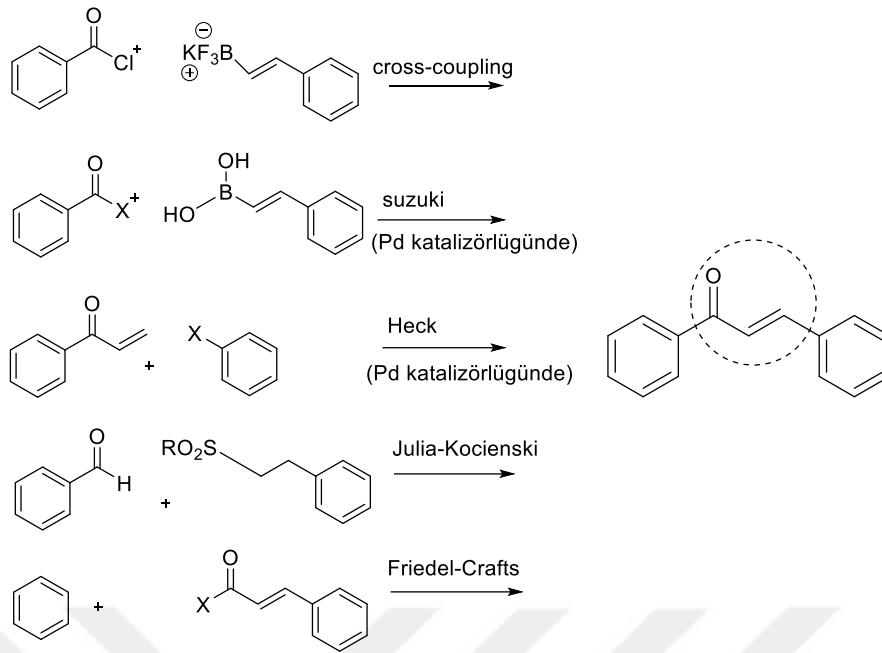
**Şekil 2.43.** Trans-cis Kalkon Gösterimi

2.3.1. Kalkon Bileşiklerinin Sentezi

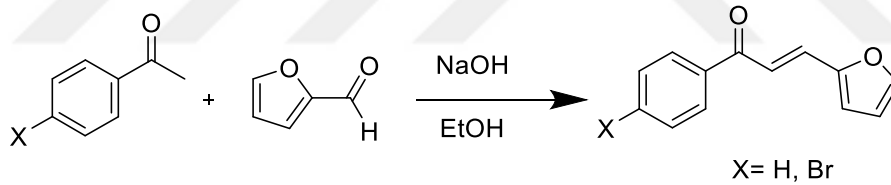
Doğada bitki ve meyvelerin yapısında bol miktarda bulunan kalkonlar, bitkilerden ekstraksiyon gibi yöntemler ile izole edilebilmektedir. Bunun yanında kimyasal olarak da sentezlenebilmektedirler. Kalkonların sentezi ile ilgili literatürde çok sayıda yöntem mevcuttur.

Kalkonlar, bir aromatik aldehitin bir aril metil keton ile bazik ortamda kondenzasyonu sonucu elde edilir. Kalkonların sentezi için en çok tercih edilen reaksiyon Claisen-Schmidt reaksiyonu; α -hidrojen içermeyen aromatik bir aldehitin α -hidrojeni içeren karbonil bileşikleri (genellikle aril metil keton) ile bazik ortamda etkileştirilmesi sonucu oluşan aldol kondenzasyonu olarak bilinmektedir. Claisen-Schmidt reaksiyonu ile gerçekleştirilen kalkon sentezinde genellikle bazik ortam kullanılmakla birlikte HCl, $AlCl_3$ gibi asit karakterdeki katalizörler de kullanılmaktadır [82].

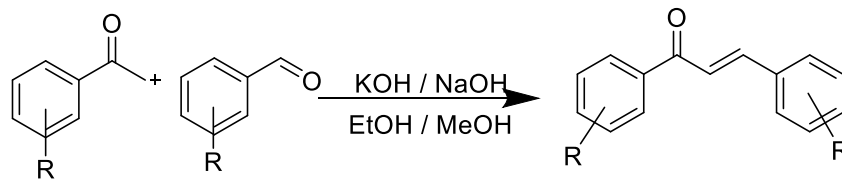
Kalkonlar klasik kondenzasyon reaksiyonlarının yanı sıra aril vinil ketonların alkil iyodürlerle muamelesi sonucu Heck eşleşmesi olarak bilinen reaksiyonları [83], sinamik asit türevleri ile fenol türevlerinin açılmesi ile Friedel-Crafts reaksiyonları, aril/heteroaril ketonların boronik asit ile aril/heteroaril halojenürün bir paladyum katalizörü varlığında kenetlenmesiyle gerçekleşen Suzuki reaksiyonları ve Cross-Coupling, Julia-Kocienski reaksiyonları ile de elde edilebilmektedir (Şekil 2.44) [84,85].

**Şekil 2.44.** Çeşitli Reaksiyonlar ile Kalkon Sentezi

Kalkonlar ilk olarak 1930 yılında Drake ve Gilbert tarafından etanol içerisindeki sübstitüe furfural ve asetofenon çözeltisine NaOH' ın sulu çözeltisinin buz banyosunda ilavesinden sonra karışımın 20-30 °C de su banyosunda 3 saat karıştırmasıyla sentezlenmiştir (Şekil 2.45) [86].

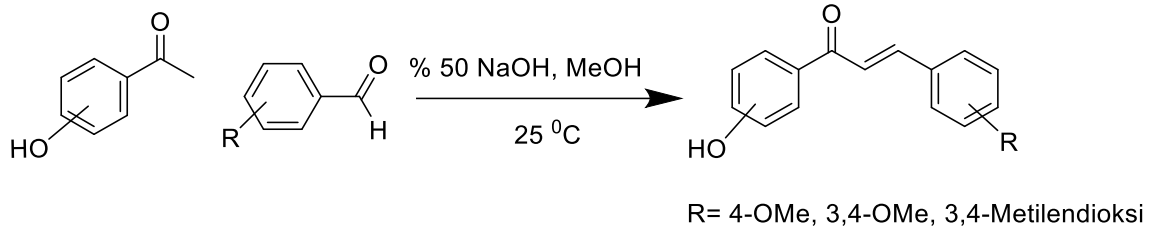
**Şekil 2.45.** Etanol içerisinde NaOH'li ortamda kalkon sentezi

Etil alkol veya metil alkol içerisinde sübstitüe asetofenonlar ile sübstitüe benzaldehit türevlerinin NaOH veya KOH gibi bir bazın varlığında Claisen-Schmidt kondenzasyonu ile kalkon bileşikler sentezlenmektedir (Şekil 2.46) [5].

**Şekil 2.46.** Claisen-Schmidt kondenzasyonu

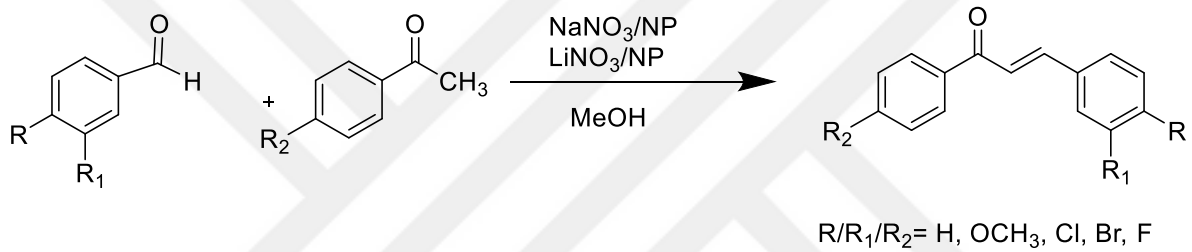
Satyanarayana ve grubu ise kalkon türevlerini, hidroksil ve metoksi sübstitüenti taşıyan farklı asetofenon ve benzaldehitlerin metanol içerisinde % 50' lik NaOH çözeltisi ile bir gece

süren reaksiyonlarla oldukça yüksek verimlerde (%65-98) sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.47) [87].



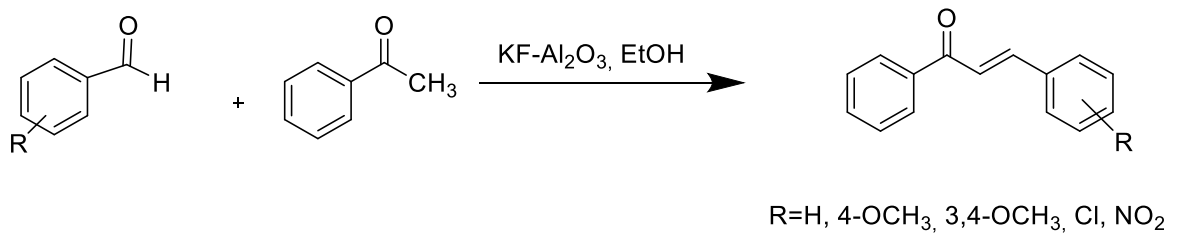
Şekil 2.47. % 50' lik sulu NaOH çözeltisiyle gerçekleştirilen kalkon sentezi

Sebti ve ark. 2002 yılında yaptıkları bir çalışmada benzaldehit ve asetofenon türevlerini doğal fosfat katkılı NaNO_3/NP ve LiNO_3/NP katalizörleriyle etkileştirerek yüksek verimle kalkon türevleri sentezlemişlerdir (Şekil 2.48) [88].



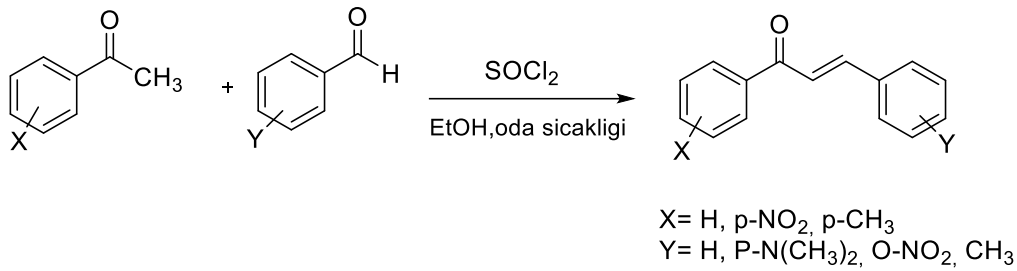
Şekil 2.48. NaNO_3/NP ve LiNO_3/NP Katalizörlüğünde Kalkon Sentezi

Li ve ark. katalizör olarak $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ çözeltisini kullanarak farklı sıcaklık ve zaman aralıklarında bir dizi kalkon türevi bileşik sentezlemişlerdir (Şekil 2.49) [89].

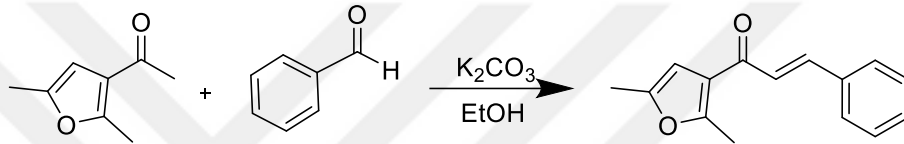


Şekil 2.49. $\text{KF-Al}_2\text{O}_3$ ile Kalkon Sentezi

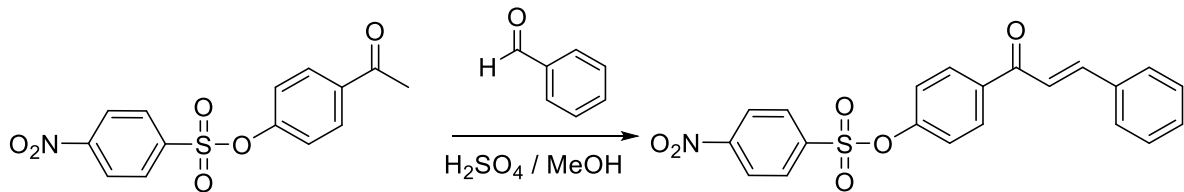
Zhiguo ve ark. asetofenon ve benzaldehit türevlerini tanyonil klorür (SOCl_2) katalizörü varlığında etanol içerisinde oda sıcaklığında 3-4 saat süre karıştırılması ile % 65-95 arasında verimlerde kalkon türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.50) [90].

**Şekil 2.50.** SOCl₂ ile Kalkon Sentezi

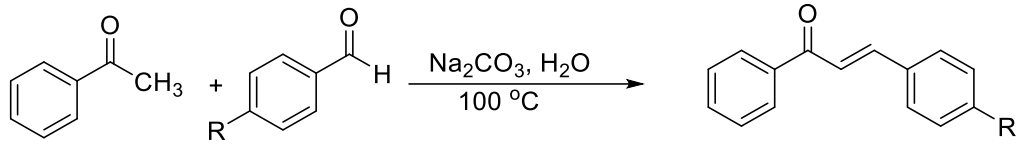
Kulathooran ve ark. K₂CO₃ katalizörü kullanılarak yapılan bir çalışmada asetilfuran ve benzaldehit türevlerini etanol içerisinde oda sıcaklığında 3-6 saat süreyle etkileştirerek % 24-68 verimle, 6 dakika mikrodalga yardımıyla etkileştirerek ise % 28-74 arasında verimlerde furan halkası içeren kalkon türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.51) [91].

**Şekil 2.51.** K₂CO₃ Katalizörü ile Kalkon Sentezi

Yarishkin ve ark. sülfonlanmış asetofenon ve uygun aldehit türevlerini metanol içerisinde geri dönüştüren soğutucu altında, H₂SO₄ ile muamele ederek % 93 verim ile sülfonlu kalkonları sentezlemişlerdir (Şekil 2.52) [92].

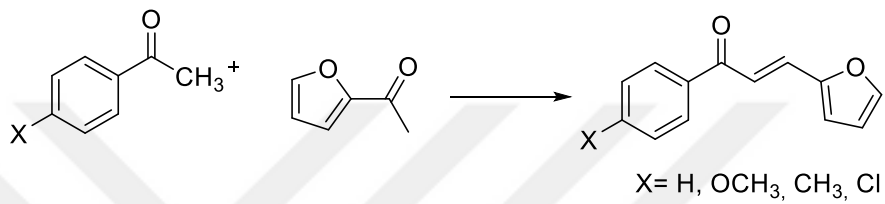
**Şekil 2.52.** Sülfonlu Kalkonların Sentezi

Yapılan başka bir çalışmada kalkonların sentezinde katalizör olarak sodyum karbonat kullanılarak asetofenon ve sübtitüe benzaldehit türevleri 100 °C sıcaklıkta reaksiyona sokulmuştur (Şekil 2.53). Reaksiyon sonucu oldukça yüksek verimlerle ürünler elde edilmiş ve reaksiyonlar saf su içerisinde gerçekleştirildiğinden bu yöntem de çevre dostu olarak kabul edilmiştir [93].



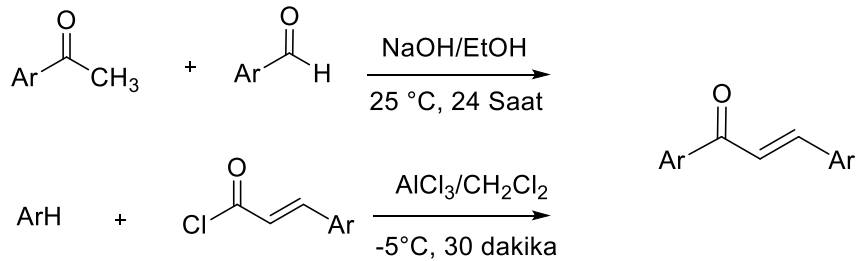
Şekil 2.53. Na₂CO₃ katalizörlüğünde Kalkon Sentezi

Babu ve ark. furaldehit ve *p*-asetofenon türevlerini etanol içerisinde katalitik miktardaki NaOH ile mikrodalga (210 watt) yardımıyla %88-95 verimlerle 2 dakika gibi kısa bir sürede etkileştirerek furaldehit yapısına sahip heterosiklik kalkon türevlerini sentezlemişlerdir (Şekil 2.54) [94].



Şekil 2.54. Furaldehit ve *p*-Asetofenondan Türevle Kalkon Sentezi

Batt ve ark. yaptıkları bir çalışmalarında sübstitüe aromatik bileşiklerle, sübstitüe sinnamoil klorürü AlCl₃ varlığında Friedel-Crafts açılamyonu yöntemiyle etkileştirerek kalkon bileşikleri sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.55) [95].

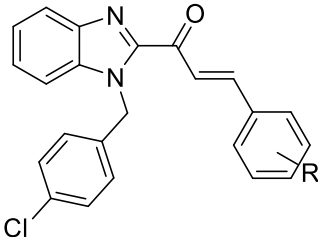
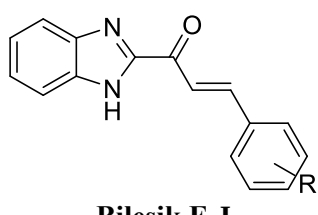


Şekil 2.55. Friedel- Crafts Açılamyonu Yöntemiyle Kalkon Sentezi

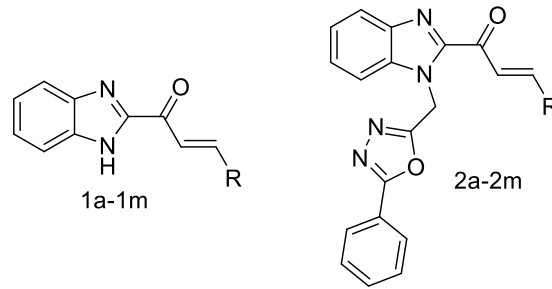
2.4. Benzimidazol-Kalkon Hibrit Bileşikleri ve Antimikrobiyal Aktiviteleri

Sissouma ve ark. yaptığı bir çalışmada, antifungal etkili klormidazol analogu benzimidazol-kalkon türevi bir grup bileşik sentezlemişler (Tablo 2.1) ve sentezledikleri bileşikler arasında Bileşik-E, Bileşik-F, Bileşik-H (MİK: 5 µg, 1,25 µg, 0,625 µg, sırasıyla) türevlerinin *Candida Albicans'* a karşı klormidazolden (MİK: 10 µg) daha iyi aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [60].

Tablo 2.1. A-J bileşiklerinin ve Klormidazol' ün *Candida albicans*'a karşı in vitro antifungal aktiviteleri.

 Bileşik A-E  Bileşik F-J R= H; 4-Cl; 4-F; 3-NO₂; 2-Cl, 5-NO₂	
Bileşik	Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK)
Bileşik-A	10 µg
Bileşik-B	10 µg
Bileşik-C	10 µg
Bileşik-D	10 µg
Bileşik-E	5 µg
Bileşik-F	1.25 µg
Bileşik-G	10 µg
Bileşik-H	0.625 µg
Bileşik-İ	10 µg
Bileşik-J	10 µg
Klormidazol	10 µg

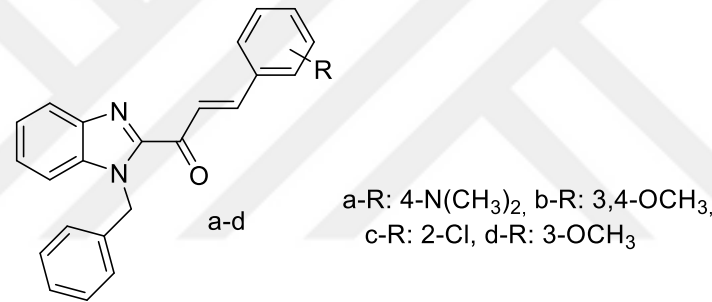
Meshram G. A. ve ark. sentezledikleri benzimidazol-kalkon hibrit yapısı taşıyan bir grup bileşiğin (Şekil 2.56) antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Sentezledikleri bileşiklerden; 2e (MİK: 150 µg) bileşiğinin *Escherichia coli*'ye karşı ampisilinden (MİK: 250 µg) daha etkili olduğu, 2g bileşiği (MİK: 150 µg) *Pseudomonas aeruginos*'a karşı kloramfenikol ile eşit aktivite gösterdiği, 2c bileşiğinin (MİK: 125 µg) *Streptococcus pyogenes*'e karşı ampisilinden ve kloramfenikolden (MİK: 250 µg, 150 µg, sırasıyla) daha etkili olduğu, *Staphylococcus aureus*'a karşı bileşiklerin çoğunun (MİK: 100-500 µg arasında) ampisilinden (MİK: 750 µg) daha etkili olduğu, 1l, 1m, 2b, 2g, 2l, 2m bileşiklerinin (MİK: 400-1000 µg arasında) *Candida albicans*'a karşı gliseofulvinden (MİK: 1500 µg) daha etkili olduğu sonucuna varmışlardır [96].



a-R: Ph, b-R: 3-FC₆H₄, c-R: 4-ClC₆H₄, d-R: 4-BrC₆H₄, e-R: p-Tol, f-R: 4-F₃CC₆H₄,
g-R: 2-furil, h-R: 2-tiyenil, i-R: 5-bromotiyofenon-2-il, j-R: 3-MeOC₆H₄,
k-R: 4-MeOC₆H₄, l-R: 3,4-(MeO)₂C₆H₃, m-R: 3,4,5-(MeO)₃C₆H₂

Şekil 2.56. Benzimidazol-kalkon hibrit yapısı taşıyan bileşikler

Ajaya K. B. ve ark. yaptığı bir çalışmada sentezledikleri 1-Süstitüe benzimidazol-kalkon bileşiklerinin (Şekil 2.57) *S. Aureus*, *B. Subtilis*, *E. Coli*, *P. Aeruginosa*' a antimikrobiyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [97].



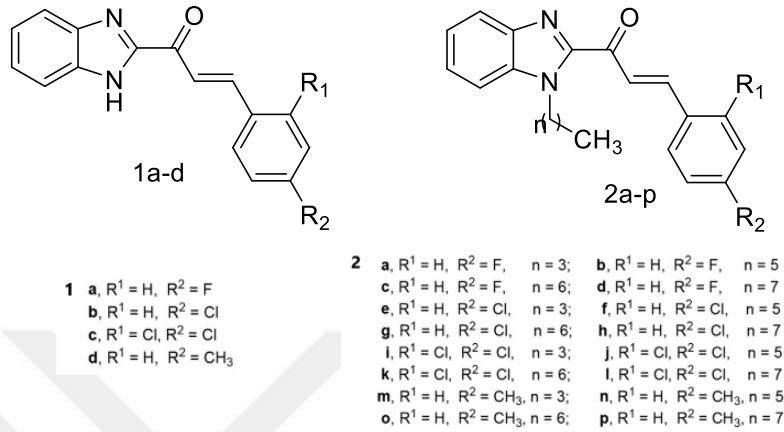
a-R: 4-N(CH₃)₂, b-R: 3,4-OCH₃,
c-R: 2-Cl, d-R: 3-OCH₃

Şekil 2.57. 1-Süstitüe benzimidazol-kalkon bileşikler

G.M. Bhupathi ve ark. sentezlediği 3-(1H-Benzimidazol-2-il)-3-hidroksi-1-(1H-indazol-3-il)-5-(4-nitrofenil)-pent-4-en-1-on, 3-(1H-Benzimidazol-2-il)-3-hidroksi-1-(1H-indazol-3-il)-5-(2-nitrofenil)-pent-4-en-1-on, 3-(1H-Benzoimidazol-2-il)-5-(4-kloro-fenil)-3-hidroksi-1-(1H-indazol-3-il)-pent-4-en-1-on bileşiklerinin *Bacillus subtilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *E. Coli*'ye karşı antimikrobiyal aktivite gösterdikleri sonucuna ulaşmışlardır [59].

H. B. Liu ve ekibi benzimidazol-kalkon hibrit yapıları sentezlemiş (Şekil 2.58) ve bileşiklerin antibakteriyel aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden; 2a, 2o bileşikleri (MİK: 4 µg, 4 µg) *Staphylococcus Aureus*' a karşı kloromisin ve norfloksasinden (MİK: 8 µg, 8 µg) daha etkili oldukları bulunmuştur. 1d, 2a, 2e, 2i, 2o bileşikleri (MİK: 8 µg) MRSA' ya karşı kloromisin (MİK: 16 µg) daha aktif bulunmuştur. *Bacillus subtilis*' a karşı 1d, 2a, 2d bileşikleri (MİK: 16 µg, 4 µg, 16 µg) kloromisin (MİK: 32 µg) daha aktif bulunmuşlardır. 2a ve 2g

bileşikleri *Micrococcus Luteus*' a karşı kloromisine eş (MİK: 8 µg) aktivite göstermişlerdir. 1b, 1d, 2d bileşikleri (MİK: 8 µg) *Escherichia coli*' ye karşı kloromisininden (MİK: 16 µg) daha etkili bulunmuşlardır. *Pseudomonas Aeruginosa*' a karşı 1d, 2a bileşikleri (MİK: 4 µg, 0,5 µg , sırasıyla) kloromisininden (MİK: 16 µg) daha aktif oldukları bulunmuştur. *Shigella dysenteriae*' ye karşı 2a bileşiği (MİK: 4 µg) kloromisin ve norfloksasinden (MİK: 16 µg) daha etkili bulunmuştur [98].



Şekil 2.58. H. B. Liu ve ekibinin sentezlediği bileşikler

Bu bilgilerin ışığında bir molekülde iki veya daha fazla farmakofor bir araya getirildiğinde biyolojik potansiyelde önemli gelişme ve birçok etkili ve daha güvenli ilacın keşfi gözleneceği düşünüldüğünden benzimidazol yapıları ile kalkon yapısının hibritleştirilmesiyle, bisbenzimidazol-kalkon hibrit bileşiklerinin aktivitesinin yüksek olacağı düşünülmektedir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Bu tez kapsamında kullanılan tüm çözücü, reaktant ve katalizörler analitik saflıktadır. Sentez başlangıç maddeleri olarak; 1,2-fenilendiamin (Merck), 4-kloro-*o*-fenilendiamin (Acros), 3,4-diaminotoluen (Acros), 4-nitro-*o*-fenilendiamin (Acros), laktik asit (Merck), glikolik asit (Merck) kullanılmıştır. Çözücü, katalizör ve yardımcı reaktant olarak; metanol (Merck), etanol (Merck), diklorometan (Merck), etilasetat (Merck), hidroklorik asit, sülfirik asit (H₂SO₄; %98), potasyum dikromat (K₂Cr₂O₇), mangan(II) sülfat monohidrat (MnSO₄.H₂O), potasyum permanganat (KMnO₄), potasyum hidroksit (KOH), sodyum bikarbonat (NaHCO₃), sodyum sülfat (Na₂SO₄), amonyak (NH₃), celite kullanılmıştır.

3.1.2. Yöntem

3.1.2.1. Phillips Yöntemi Uygulanarak Elde Edilecek Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi (Sentez Yöntemi I)

1,2-fenilendiamin, 4-kloro-*o*-fenilendiamin, 3,4-diaminotoluen, 4-nitro-*o*-fenilendiamin (1- 10 mmol) ile laktik asitin/glikolik asit (1,2- 12 mmol) 100 mL 4-5 N hidroklorik asit içinde yağ banyosu içinde 4-48 saat arasında değişen sürelerde manyetik karıştırıcılı ısıtıcı ile geri çeviren soğutucu altında 180 °C' de karıştırıldı. 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 buz banyosu içerisine alınarak sodyum bikarbonat ilavesi ile nötralize edildi. pH kontrolü yapmak için pH metre kullanıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve soğuk su ile yıkandı. Uygun bir çözücü ile kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakumlu etüvde kurutuldu [99].

3.1.2.2. 2-Asetilbenzimidazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi Yöntemi (Sentez Yöntemi II)

Sentez yöntemi I ile sentezlenen 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-ol türevi bileşikler (2- 5 mmol) % 5 sülfirik asit (10- 25 mL) içerisinde çözüldü. Üzerine % 25 sülfirik asit içerisinde çözülmüş potasyum dikromat çözeltisi (6- 15 mmol) damla damla ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında 12-24 saat karıştırıldı. 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 buz banyosu içerisine alınarak %25' lik amonyak ilavesi ile nötralize edildi. pH kontrolü yapmak için pH metre kullanıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi [55].

3.1.2.3. Benzimidazol-2-karbaldehit Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi Yöntemi (Sentez Yöntemi III)

Sentez yöntemi I ile sentezlenen 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metanol türevi bileşikler (2- 5 mmol, 1 ekivalan) kuru diklorometan/metanol (6:1, 7-21 mL) içerisinde çözüldükten sonra üzerine aktif mangandioksit (17- 43 mmol, 8,5 ekivalan) eklendi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında 12-24 saat karıştırıldı. 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 karışımının hacmi metanol ile artırılıp celite ile süzüldü. Süzüntü düşük vakumda buharlaştırıldı. Uygun bir çözücü ile kristallendirildi [71].

3.1.2.4. Benzimidazol-Kalkon Türevi Bileşiklerin Claisen-Schmitt Kondenzasyon Reaksiyonu ile Sentez Yöntemi (Sentez Yöntemi IV)

Sentez Yöntemi II ile elde edilen 2-Asetilbenzimidazol türevleri (0,4 mmol) metanolde çözülüp üzerine %60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen Benzimidazole-2-karbaldehit türevi bileşikler (0,48 mmol) yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında 12-24 saat karıştırıldı. 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 buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. pH kontrolü yapmak için pH metre kullanıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi [100].

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1. Erime Noktası Tayini

Sentezleri yapılan bileşiklerin erime dereceleri, Stuart Melting Point SMP30 erime derecesi tayin cihazı ile saptandı. Erime noktası aralığı, erime başlama sıcaklığı ile erimenin tamamlandığı sıcaklık değerleri olarak belirlendi. Erime sıcaklığı, 0,1-0,25°C artan değerleri ile sentezlenen bileşiklerin sıcaklığa karşı hal değişimi kontrol edilerek belirlendi.

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.

Sentez kademesinde ve saflık kontrolünde, bileşikler uygun çözücülerde çözülerek (metanol, etilasetat,) ince plakalara yüklendi ve çözücünün oda sıcaklığında uzaklaşması sağlandı. Uygulama yapılan plakların kromatografik kontrollerinde aşağıdaki mobil fazları içeren çözücü sistemleri kullanıldı.

- i) Kloroform-metanol (95:5)
- ii) Kloroform-metanol (90:10)
- iii) Hekzan-etilasetat (50:50)

Kromatogramlarda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekeleri belirlemek için UV (360 nm ve 254 nm) ışığı kullanıldı.

3.2.3. Spektroskopik Kontroller

3.2.3.1. ¹H-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, (CD₃)₂SO (Merck) içindeki çözeltileri ile Bruker 400 NMR spektrofotometrisi kullanılarak kaydedildi. Kimyasal kayma değerleri, TMS (tetrametilsilan) iç standardına göre ppm (milyonda bir) skalasında değerlendirildi. Elde edilen NMR piklerindeki etkileşimler, s (singlet), d (doublet), dd (doubletin doubleti), ddd (doubletin doubletin doubleti), t (triplet), m (multiplet) olarak Hertz (Hz) cinsinden yorumlandı. ¹H-NMR Spektrumları, *Mestronova* yazılımı kullanılarak kaydedildi.

3.2.3.2. FT-IR Spektrumları

Bileşiklerin FT-IR spektrumları, Perkin Elmer 400 (USA) FTIR/FIR Spectrometer Frontier Spektrofotometresi (32 scan, 4000-650 cm⁻¹ dalga sayısı aralığı) kullanılarak analiz edildi ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirildi. Spekturumlar, *Spectrum v2.0 Software* yazılımı kullanılarak yorumlandı.

3.3. Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

3.3.1. Materyal

Antibakteriyel ve antifungal etki çalışmaları Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı koleksiyonundan temin edilen aşağıdaki bakteri ve mantar suşları ile yapıldı:

Escherichia Coli (ATCC 25922),
Pseudomonas aeuroginosa (ATCC 25853),
Enterococcus facealis (ATCC 29112),
Staphylococcus aureus (ATCC 25923),
Streptococcus pneumoniae (ATCC 10353),
Bacillus subtilis (ATCC 6633),
Candida albicans (ATCC 4322),
Candida parapsilosis (ATCC 22019).

MİK değerinin saptanmasında bakteriler için Müller Hinton Broth, mayalar için Triptic Soy Broth besiyerleri kullanıldı. İn vitro antibakteriyel etki denemelerinde ampisilin, antifungal etki denemelerinde ise flukonazol kullanıldı.

3.3.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Etüv (Memmert)
- Pastör Fırını (Memmert)
- Otoklav (Nüve- OT 020)
- Hassas Terazı (Scaltec)
- Distile su cihazı (Nüve NS 108)
- Öze
- Petri kapları
- Pipet ucu
- Balon joje

- Ependorf tüpler
- Deney tüpleri

3.3.3. Bakteriyolojik Tanı İçin Kullanılan Besiyerleri

3.3.3.1. Mueller Hinton Broth (Fluka 70192)

In vitro (canlı hücre dışında) yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde klinik olarak önemli patojenlerin, antibiyotik ve MIC değerlerini belirlemek için kullanılan sıvı besiyeridir.

Bileşim;

- Katı sığır infüzyonu 2,0 g/L
- Nişasta 1,5 g/L
- Kazein hidrolizati 17,5 g/L
- pH 7,4 +/- 0.2 37 °C

Etki şekli;

Çok amaçlı kullanım alanı olan, inhibitör ve indikatör içermeyen genel sıvı besiyeridir.

Hazırlanması;

Dehidre besiyeri 23,0 g/L olacak şekilde amaca uygun kaplara (balon, erlen vb.) eklenip, 1 litre damıtık su içinde çözündürülür. Otoklavda 121°C' da 15 dakika sterilize edilir. Hazırlanmış besiyeri berrak, sarımsı renktedir ve 37°C' de pH' sı 7,4±0,2'dir. Soğuduktan sonra buzdolabında + 4 °C' de muhafaza edilir.

Ürün Bilgileri;

Ürün Adı	Kat. No	Ambalaj
Mueller-Hinton Broth	70192.0500	500 g

3.3.3.2. Tryptic Soy Broth (TSB) (Merck 1.05459)

In vitro (canlı hücre dışında) yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde genel sıvı besiyeri olarak kullanılır. Çok amaçlı kullanım alanı olan, inhibitör ve indikatör içermeyen genel sıvı besiyeridir.

Bileşim:

- Kazein peptonu 17,0 g/L;
- Soya peptonu 3,0 g/L;
- D(+) Glukoz 2,5 g/L;

- NaCl 5,0 g/L;
- K₂HPO₄ 2,5 g/L.

Etki şekli;

Çok amaçlı kullanım alanı olan, inhibitör ve indikatör içermeyen genel sıvı besiyeridir.

Hazırlanması;

Dehidre besiyeri, 30,0 g/L olacak şekilde amaca uygun kaplara (balon, erlen vb.) eklenip, 1 litre damıtık su içinde çözündürülür. Otoklavda 121°C'da 15 dakika sterilize edilir. Hazırlanmış besiyeri berrak sarımsı renkte olup, 25°C'da pH'sı 7,3±0,2'dir. Soğuduktan sonra buzdolabında + 4 °C'de muhafaza edilir.

Ürün Bilgileri;

Ürün Adı	Kat. No	Ambalaj
Tryptic Soy Broth (TSB)	1.05459.0500	500 g

3.3.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen toplam 16 bileşiğin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkilerinin belirlenmesi amacıyla Mikrodilüsyon Broth Yöntemi kullanılmıştır. Bu yöntemde antibakteriyel etki çalışmaları için ampisilin, antifungal etki çalışmaları için ise flukanazol standart maddeler seçilmiştir.

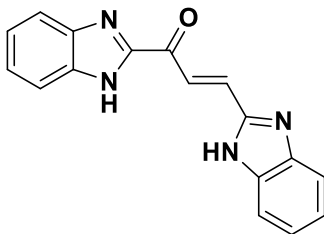
Sentezlenen benzimidazol-kalkon türevi bileşiklerinden 6 µg alınıp, stok solüsyonları %98'lik dimetilsülfoksit (DMSO (Merck 1.02952)) ile çözündürülerek bir kısmı su ile bir kısmı da DMSO (1ml/1ml) ile 6mL'ye tamamlanmıştır.

Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenecek olan bileşiklerin DMSO' de çözündürüldükten sonra her bakteri ve mayalar için hazırlanmış serinin ilk tüpünde 500 µg/mL olacak şekilde tüplere ilave edildi. Sulandırma yöntemi ile 10 dilüsyon hazırlandı (500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90 µg/mL). Bu tüplere bakterilerin ve mayaların 18–24 saatlik buyyon kültürlerinin yoğunluğu Mc Farland 0.5' e göre ayarlandıktan sonra 10 µL inoküle edildi. Bunlara ek olarak sadece bileşikler içeren mikroorganizma içermeyen kontrol tüpleri hazırlandı. Bütün deney tüpleri 37 °C'de 24 saat inkübasyona bırakıldı. Bunun sonucunda bakteri üremesi sonucu oluşan bulanıklık dikkate alınarak hiç bulanıklık göstermeyen üreme olmayan tüpteki en düşük dilüsyon µg/mL cinsinden Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak saptandı [101].

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. (*E*)-1,3-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-1) [72]

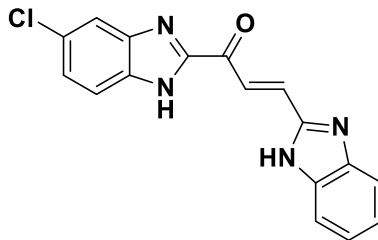


Şekil 4.1. EA-1 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 1*H*-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 55
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,28 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.61 (bs, 1H, -NH), 13.34 (bs, 1H, -NH), 8.52 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.96-7.90 (m, 1H, Ar-H), 7.88 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.81-7.72 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.57 (m, 2H, Ar-H), 7.46-7.29 (m, 4H, Ar-H).

4.1.2. (E)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-2)

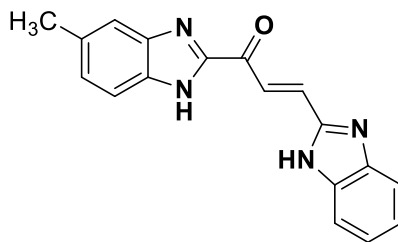


Şekil 4.2. EA-2 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 48
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,32 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 8.48 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.88 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.84-7.75 (m, 2H, Ar-H), 7.73-7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.47-7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.36-7.27 (m, 2H, Ar-H).

4.1.3. (E)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-3)

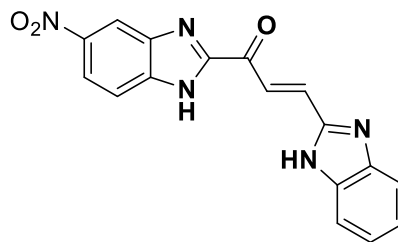


Şekil 4.3. EA-3 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötrale edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 51
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,34 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.45 (bs, 1H, -NH), 13.31 (bs, 1H, -NH), 8.49 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.85 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.79-7.68 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.57 (m, 1H, Ar-H), 7.53-7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.34-7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.26-7.18 (m, 1H, Ar-H), 2.49 (s, 3H, -CH ₃).

4.1.4. (E)-3-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-4)

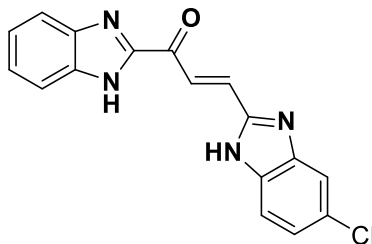


Şekil 4.4. EA-4 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-İl)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 46
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,26 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.35 (bs, 1H, -NH), 8.74-8.61 (m, 1H, Ar-H), 8.46 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, -CH), 8.29 (dd, <i>J</i> = 1.84, 8.98 Hz 1H, Ar-H), 7.92 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.82-7.53 (m, 3H, Ar-H), 7.37-7.27 (m, 2H, Ar-H).

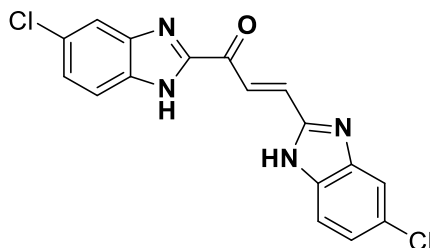
4.1.5. (E)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-5)



Şekil 4.5. EA-5 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

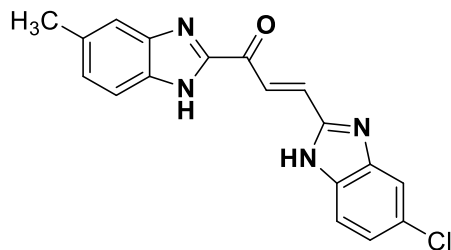
Verim	: % 44
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,32 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.56 (bs, 2H, -NH), 8.53 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.85 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.79-7.61 (m, 4H, Ar-H), 7.45-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.31 (m, 1H, Ar-H).

4.1.6. (E)-1,3-bis(5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-6)**Şekil 4.6.** EA-6 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötrale edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 52
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,38 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 8.47 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.85 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.82-7.62 (m, 4H, Ar-H), 7.47-7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.35-7.30 (m, 1H, Ar-H).

4.1.7. (E)-3-(5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-7)

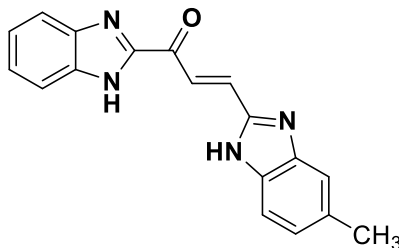


Şekil 4.7. EA-7 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötrale edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 47
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,35 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.48 (bs, 2H, -NH), 8.51 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.82 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.78-7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.54-7.41 (m, 1H, Ar-H), 7.35-7.30 (m, 1H, Ar-H), 7.27-7.18 (m, 1H, Ar-H), 2.49 (s, 3H, -CH ₃).

4.1.8. (E)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-9)

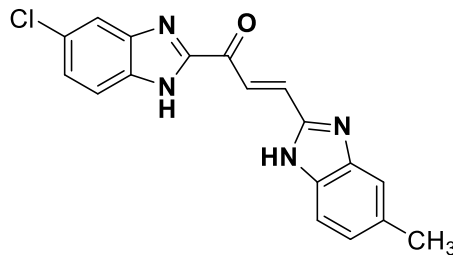


Şekil 4.9. EA-9 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötrale edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 35
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,34 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.57 (bs, 1H, -NH), 13.19 (bs, 1H, -NH), 8.47 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.85 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.74-7.4 (m, 3H, Ar-H), 7.46-7.32 (m, 3H, Ar-H), 7.18-7.08 (m, 1H, Ar-H), 2.47 (s, 3H, -CH ₃).

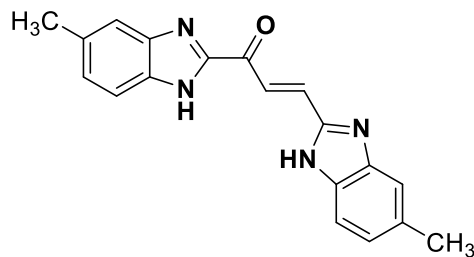
4.1.9. (E)-1-(5-kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-10)



Şekil 4.10. EA-10 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-kloro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-metil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötrale edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

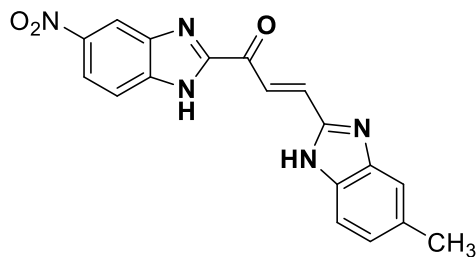
Verim	: % 43
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,36 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.70 (bs, 1H, -NH), 13.19 (bs, 1H, -NH), 8.52 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.85 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.79-7.71 (m, 1H, Ar-H), 7.65-7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.54-7.32 (m, 3H, Ar-H), 7.18-7.08 (m, 1H, Ar-H), 2.47 (s, 3H, -CH ₃).

4.1.10. (E)-1,3-bis(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-11)**Şekil 4.11.** EA-11 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 41
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,38 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.44 (bs, 1H, -NH), 13.17 (bs, 1H, -NH), 8.45 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.82 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.78-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.63-7.46 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.37 (m, 1H, Ar-H), 7.27-7.09 (m, 2H, Ar-H), 2.49 (s, 3H, -CH ₃), 2.47 (s, 3H, -CH ₃).

4.1.11. (E)-3-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-12)

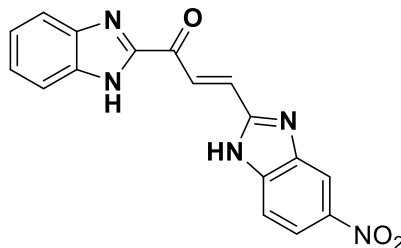


Şekil 4.12. EA-12 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 36
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,34 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 8.69-8.64 (m, 1H, Ar-H), 8.42 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 8.44-8.37 (m, 1H, Ar-H), 7.88 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.66-7.26 (m, 3H, Ar-H), 7.17-7.09 (m, 1H, Ar-H), 2.47 (s, 3H, -CH ₃).

4.1.12. (E)-1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-13)

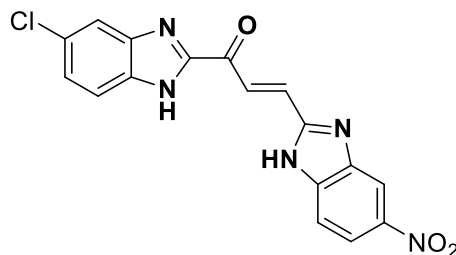


Şekil 4.13. EA-13 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 46
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,26 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 8.51 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 8.49-8.37 (m, 1H, Ar-H), 8.10 (dd, J= 2.14, 8.93 Hz, 1H, Ar-H), 7.81 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.75 (d, J= 8.93 Hz, 2H, Ar-H), 7.50-7.17 (m, 3H, Ar-H).

4.1.13. (E)-1-(5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-14)

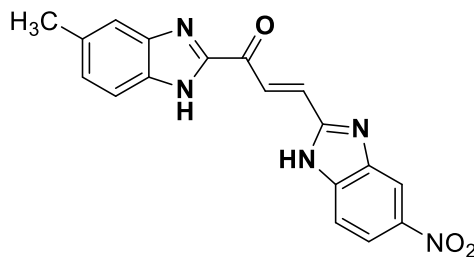


Şekil 4.14. EA-14 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-kloro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötrale edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 38
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,31 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 8.57 (d, J= 2.15 Hz, 1H, Ar-H), 8.54 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 8.18 (dd, J= 2.2, 8.94 Hz, 1H, Ar-H), 7.88 (d, J= 16.18 Hz, 1H, -CH), 7.85-7.73 (m, 3H, Ar-H), 7.44 (dd, J= 1.92, 8.73 Hz, 1H, Ar-H).

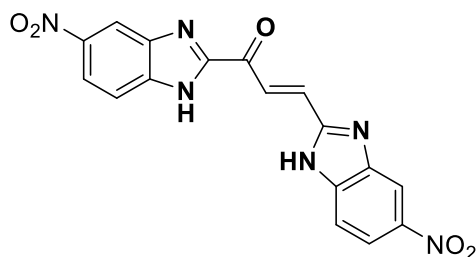
4.1.14. (E)-1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)-3-(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-15)



Şekil 4.15. EA-15 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-metil-1H-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 35
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,34 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, d ₆ -DMSO) ppm	: δ = 13.47 (bs, 1H, -NH), 8.57 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 8.56 (d, J= 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 8.18 (dd, J= 2.2, 8.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.84 (d, J= 16.2 Hz, 1H, -CH), 7.83 (d, J= 8.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.63-7.10 (m, 3H, Ar-H), 2.48 (s, 3H, -CH ₃).

4.1.15. (E)-1,3-bis(5-nitro-1H-benzo[d]imidazol-2-il)prop-2-en-1-on (EA-16)**Şekil 4.16.** EA-16 bileşiğinin molekül yapısı

Bu türevin sentezinde Sentez Yöntemi-IV' te verilen reaksiyon yöntemi uygulanmıştır. Sentez yöntemi II ile elde edilen 0,4 mmol 1-(5-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan-1-on 5 mL metanolde çözülüp üzerine % 60' lık potasyum hidroksit çözeltisi damla damla eklendi. Oluşan çözelti üzerine Sentez Yöntemi III ile elde edilen 0,48 mmol 5-nitro-1*H*-benzo[d]imidazol-2-karbaldehit yavaşça ilave edildi. Reaksiyon buz banyosunda başlatılıp daha sonra oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı ve 12 saat sonra reaksiyon sonlandırıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak %10 hidroklorik asit çözeltisi ile nötralize edildi. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve etil asetat ile kristalize edildi.

Verim	: % 38
Renk	: Sarı
Erime Noktası	: >266 °C
Çözücü	: Etanol, Etil asetat
R _f	: 0,36 Diklorometan/Metanol (9,5:0,5) ve UV aktif
¹ H NMR spektrumu (400 MHz, <i>d</i> ₆ -DMSO) ppm	: δ = 8.67-8.56 (m, 2H, Ar-H), 8.54 (d, <i>J</i> = 16.07 Hz, 1H, -CH), 8.24 (dd, <i>J</i> = 2.2, 9.01 Hz, 1H, Ar-H), 8.18 (dd, <i>J</i> = 2.2, 8.9 Hz, 1H, Ar-H), 7.90 (d, <i>J</i> = 16.18 Hz, 1H, -CH), 7.90-7.81 (m, 2H, Ar-H).

4.2. Biyolojik Bulgular

4.2.1. Antimikrobiyal Aktivite Bulguları

Bu çalışmada 15 adet benzimidazol-kalkon türevi bileşik antimikrobiyal aktiviteleri incelenmek amacıyla sentezlendi ve sentezlenen bileşiklerin *in vitro* mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal etkileri tespit edildi. Bakteriler için, Müller Hinton Broth, mayalar için Tryptic Soy Broth besiyeri kullanıldı. Çalışmada ampisilin ve flukonazol referans bileşik olarak kullanılarak, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. faecalis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* ile *B. subtilis* bakterileri üzerine antibakteriyal aktiviteleri, flukonazol referans bileşik olarak kullanılarak, *C. albicans* ve *C. parapsilosis* fungusları üzerine antifungal aktiviteleri belirlendi.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri modifiye mikrodilüsyon yöntemi ile elde edilen MİK değerlerine göre belirlenmiştir.

Gram (+) ve Gram (-) bakterilerine karşı ampisilin referans bileşik olarak kullanılarak;

Enterococcus faecalis' e karşı **EA-1, EA-3, EA-4, EA-7, EA-13**

Streptococcus pneumoniae' ye karşı **EA-1, EA-15**

Staphylococcus aureus' ye karşı **EA-3, EA-7, EA-13, EA-15**

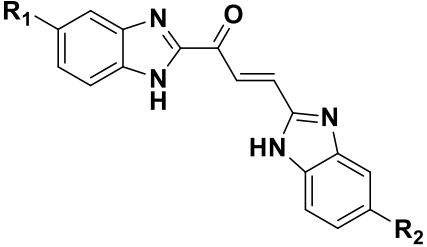
Escherichia coli' ye karşı **EA-1, EA-3, EA-4, EA-5** bileşiklerinin güçlü antibakteriyal aktivitelere,

Antifungal aktiviteleri ise flukonazol referans bileşik olarak kullanılarak;

C. metapsilosis' ye karşı **EA-12**

C. parapsilosis' ye karşı **EA-12** bileşiğinin oldukça güçlü antifungal aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir.

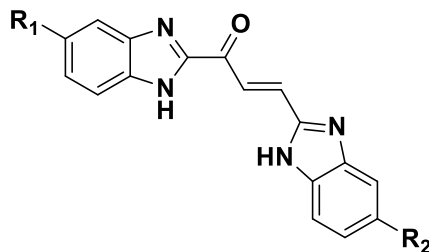
Tablo 4.1. Benzimidazol-kalkon türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları

										
Bileşik No	R ₁	R ₂	<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	<i>Streptococcus pneumoniae</i> ATCC 49619	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>Candida parapsilosis</i> ATCC 22019	<i>Candida metapsilosis</i> CBS 2916	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231
EA-1	-H	-H	31,25	31,25	125	31,25	62,5	62,5	125	125
EA-2	-Cl	-H	62,5	250	500	62,5	62,5	62,5	250	62,5
EA-3	-CH ₃	-H	31,25	62,5	31,25	31,25	62,5	500	125	62,5
EA-4	-NO ₂	-H	31,25	125	62,5	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5
EA-5	-H	-Cl	250	125	250	31,25	62,5	500	500	500
EA-6	-Cl	-Cl	250	250	250	62,5	62,5	31,25	62,5	125
EA-7	-CH ₃	-Cl	31,25	62,5	31,25	125	62,5	62,5	31,25	62,5
EA-9	-H	-CH ₃	250	125	250	62,5	125	250	250	250
EA-10	-Cl	-CH ₃	62,5	62,5	125	62,5	62,5	125	125	125
EA-11	-CH ₃	-CH ₃	250	250	500	125	125	500	500	500
EA-12	-NO ₂	-CH ₃	62,5	125	62,5	62,5	62,5	15,62	15,62	62,5
EA-13	-H	-NO ₂	31,25	62,5	31,25	62,5	62,5	31,25	31,25	31,25
EA-14	-Cl	-NO ₂	500	250	500	62,5	62,5	125	250	125
EA-15	-CH ₃	-NO ₂	62,5	15,62	15,62	62,5	125	62,5	31,25	62,5
EA-16	-NO ₂	-NO ₂	125	500	125	125	62,5	31,25	62,5	62,5
Flukonazol			*	*	*	*	*	-	-	-
Ampisilin			-	-	-	31,25	31,25	*	*	*

- : Çalışılan tüm konsantrasyonlarda mikroorganizma üzerinde etkilidir; * : Mikroorganizma üzerinde çalışılmamıştır.

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Bu çalışmada, benzimidazol-kalkon hibrit yapısı taşıyan kalkon türevi 15 bileşik tasarlanmış ve sentezlenmiştir. Benzimidazol-kalkon bileşiklerinin yapısındaki benzimidazol halkasının 5(6) numaralı konumlarından nonsüstitüe, klor, metil ve nitro süstitüenti taşıyan türevler tasarlanmıştır (Şekil 5.1).



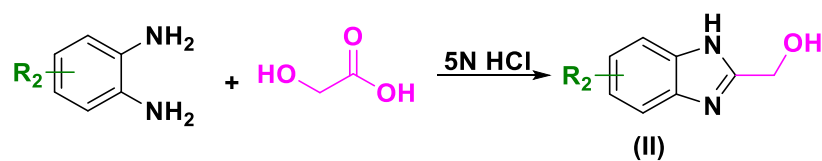
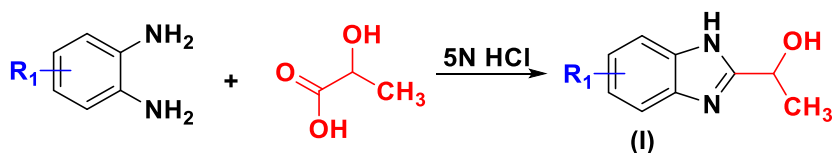
R_1 : -H, -Cl, -CH₃, -NO₂

R_2 : -H, -Cl, -CH₃, -NO₂

Şekil 5.1. Sentezlenen benzimidazol-kalkon türevi bileşiklerin genel yapısı

Çalışmada kullanılan tüm çözücüler analitik nitelikte olup sentezler yüksek saflıktaki başlangıç maddeleri gerçekleştirilmiştir. Hedef moleküller 3 aşamada sentezlenmiştir.

İlk aşamada ticari olarak satın alınan 1,2-fenilendiamin ve türevleri ile uygun karboksilik asit türevlerinin reaksiyonu sonucunda 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-ol (**I**) ve (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol (**II**) türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 5.2).

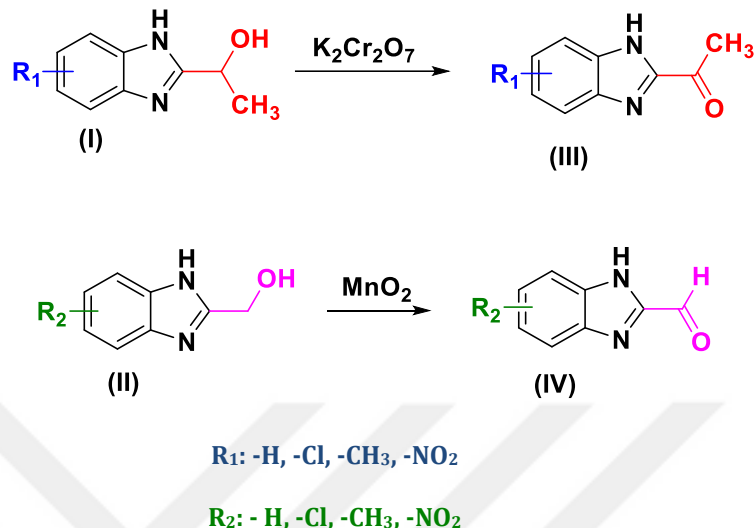


R_1 : -H, -Cl, -CH₃, -NO₂

R_2 : -H, -Cl, -CH₃, -NO₂

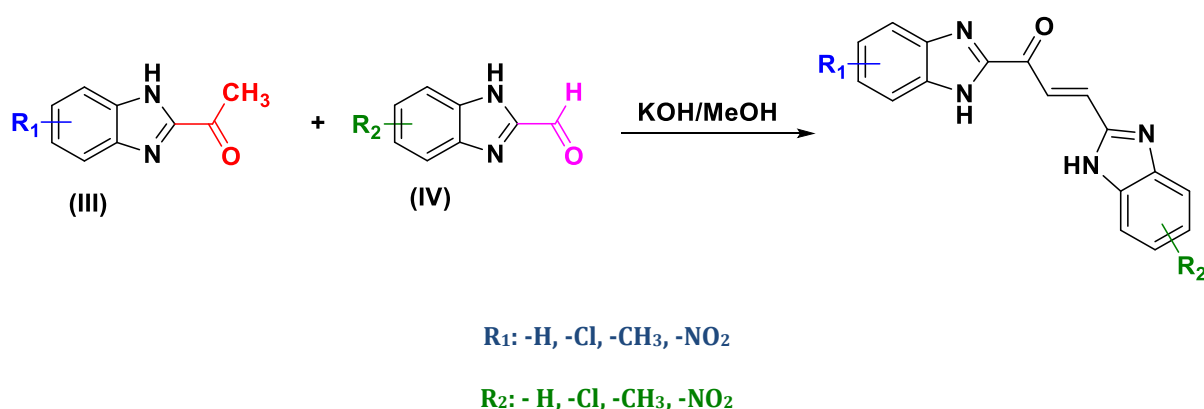
Şekil 5.2. 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-ol ve (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol türevi bileşiklerin sentezi

İkinci aşamada sentezlenen 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-ol **(I)** ve (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol **(II)** türevi bileşikler uygun yükseltgen ajanlar ile yükseltgenerek 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-on **(III)** ve 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-karbaldehit **(IV)** türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 5.3).



Şekil 5.3. 1-(1*H*-Benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-on ve 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-karbaldehit türevi bileşiklerin sentezi

Üçüncü aşamada sentezlenen 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-on **(III)** ve 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-karbaldehit **(IV)** türevi bileşiklerin Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonu ile hedef moleküller olan benzimidazol-kalkon bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 5.4 ve Tablo 5.1).



Şekil 5.4. Benzimidazol-kalkon bileşiklerin sentezi

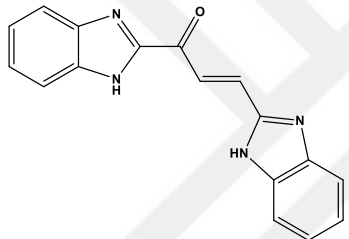
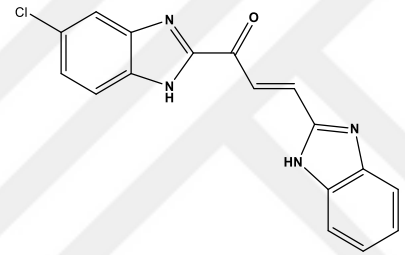
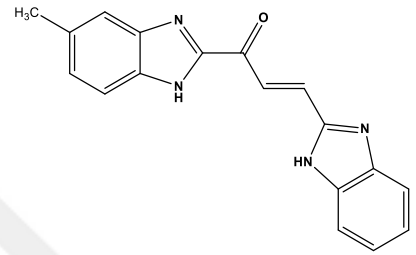
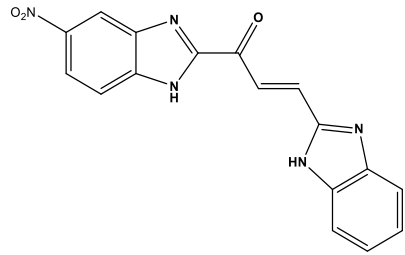
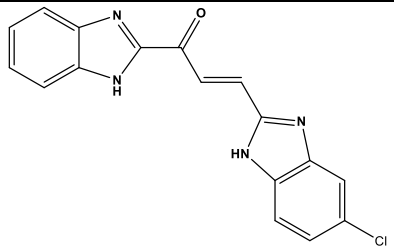
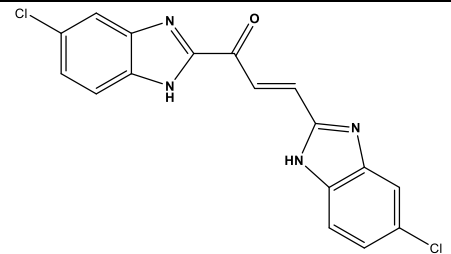
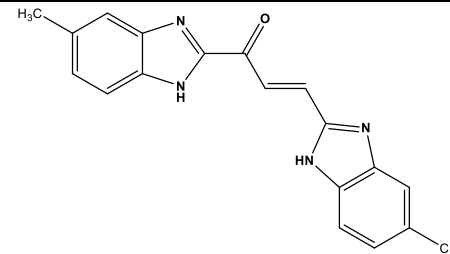
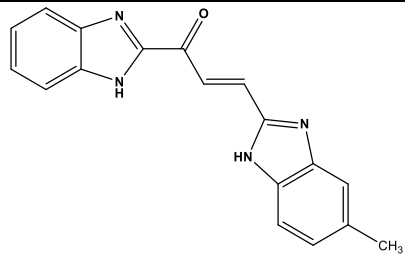
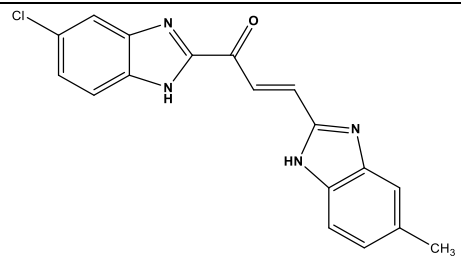
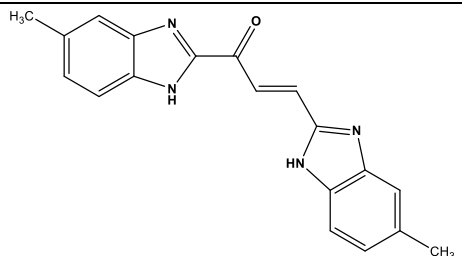
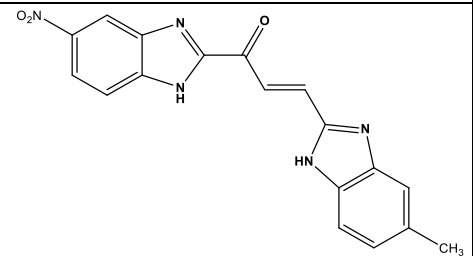
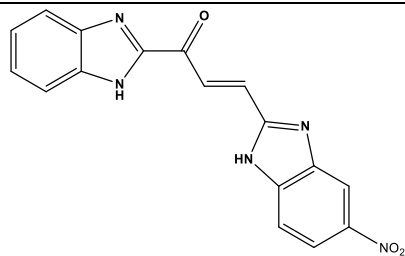
Sentezlenen 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-ol ve (1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metanol türevi bileşikler % 80-90 arasında değişen verimlerde sentezlenmiş ve literatür verileri ile karşılaştırılarak bileşiklerin yapıları belirlenmiştir.

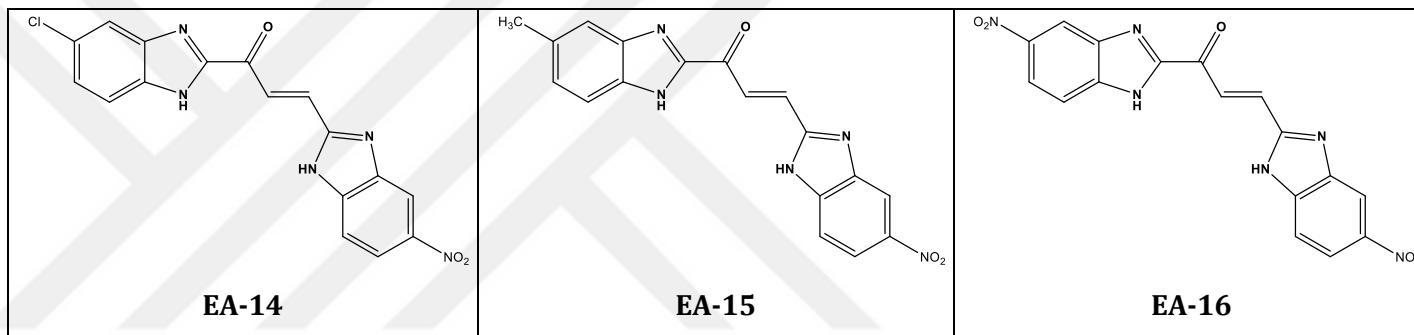
Sentezlenen 1-(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)etan-1-on türevi bileşikler % 40-65, 1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-karbaldehit türevi bileşikleri ise % 20-55 arasında değişen verimlerde sentezlenmiş ve bileşiklerin yapıları literatür verileri ile karşılaştırılarak belirlenmiştir.

Benzimidazol-kalkon türevi bileşikler % 35-55 arasında değişen verimlerde sentezlenmiştir. Bileşiklerin erime noktalarının 169 ile 266 °C aralığında değiştiği belirlenmiştir. Genel olarak bileşiklerin erime noktalarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.



Tablo 5.1. Sentezlenen Benzimidazol-kalkon türevi bileşikler

 EA-1	 EA-2	 EA-3	 EA-4
 EA-5	 EA-6	 EA-7	 EA-9
 EA-10	 EA-11	 EA-12	 EA-13



EA-2, EA-3, EA-4, EA-5, EA-6, EA-7, EA-9, EA10, EA-11, EA-12, EA-13, EA-14, EA-15, EA-16 numaralı bileşikler ilk kez bu çalışma kapsamında sentezlenmiş olup yapılarının aydınlatılmasında $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi ve IR spektroskopisi verilerinden yararlanılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$ kullanılarak analiz edilmiştir. Benzimidazol halkasındaki N-H protonu spektrumda nadir gözlenmekle beraber δ 13.69 ile 12.47 ppm değerleri arasında gözlenmiştir. α,β -Doymamış karbonil sistemindeki ait α -konumundaki C-H protonu genel olarak δ 8,52 ile 8,42 ppm değeri arasında dublet, β -konumundaki C-H protonu δ 8,29 ile 7,88 ppm değerleri arasında dublet olarak gözlemlenmiştir. Ayrıca piklere ait olan $J=15'$ ten büyük olmasından kaynaklı olarak yapıların *trans* pozisyonunda oldukları belirlenmiştir. Aromatik halkalara ait C-H pikleri ise beklenen aromatik bölge aralığında multiplerler olarak tespit edilmiştir. Benzimidazol halkasında metil grubu taşıyan türevlerde alifatik C-H protonları δ 2,49 ve 2,47 ppm değerlerinde singlet halinde tespit edilmiştir.

Bileşiklerin IR spektrumları FT-IR spektrofotometresi yardımıyla toz veya kristal örnekler kullanılarak analiz edilmiştir. Benzimidazol yapısındaki aromatik halkalara ait $=\text{C-H}$ gerilim bandları ($3200\text{-}3049\text{ cm}^{-1}$) bölgesinde değişen aralıklarda gözlenirken, aromatik halkalar üzerinde bulunan alifatik grupları taşıyan bileşiklerdeki alifatik C-H gerilim bandları ($2962\text{-}2719\text{ cm}^{-1}$), N-H gerilim bandları ($3453, 3309\text{ cm}^{-1}$) bölgesinde görülmektedir. Bileşiklerin IR spektrumlarında incelenen ikinci bölge; $1700\text{-}1300$ bölgesidir. Bu bölgede özellikle bileşiklerin C=N gerilim bandı ($1656\text{-}1504\text{ cm}^{-1}$), C=O gerilim bandı ($1590\text{-}1665\text{ cm}^{-1}$), C=C gerilim bandı ($1595\text{-}1655\text{ cm}^{-1}$) görülmektedir.

Literatürde benzimidazol-kalkon yapısı taşıyan bileşikler ile yapılan çalışmalar incelendiğinde bileşiklerin antifungal ve antibakteriyal aktiviteleri dikkate değer olduğu görülmektedir [59,60,96–98]. Bu verilere bağlı olarak bu çalışma kapsamında tasarlanan bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri bileşiklerin yapıları aydınlatıldıktan sonra *in vitro* mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerden **EA-1, EA-3, EA-4, EA-7, EA-13** bileşiklerinin *Enterococcus faecalis*'e karşı $31,25\text{ }\mu\text{g/mL}$ MİK değerine sahip olduğu bulunmuştur.

EA-15 bileşiğinin *Streptococcus pneumoniae* ve *Staphylococcus aureus*'ye karşı $15,62\text{ }\mu\text{g/mL}$ MİK değerine sahip olduğu saptanmıştır.

Escherichia coli'ye karşı **EA-1, EA-3, EA-4, EA-5** bileşiklerinin $31,25\text{ }\mu\text{g/mL}$ MİK değeri ile ampisiline eş aktivite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır.

Antifungal aktivite açısından sentezlenen moleküller incelendiğinde **EA-12** bileşiğinin *C. metapsilosis* ve *C. parapsilosis*'a karşı güçlü aktivite (MİK: $15,62\text{ }\mu\text{g/mL}$) gösterdiği belirlenmiştir.

Antimikrobiyal tedavilerde yaşanan en temel sorun, direnç gelişmesi ve buna bağlı olarak enfeksiyonların tedavisindeki başarısızlıktır. Bu nedenle mikrobiyal etkenlere bağlı enfeksiyonların tedavisinde daha aktif, selektivitesi daha yüksek ve daha az toksik ilaçların

geliştirilmesine olan gereksinim her geçen gün artmaktadır. Bu aktivitelere sahip olabilecek yeni etki mekanizmalara sahip olan bileşiklerin keşfedilmesi için bu alandaki ilaç geliştirme çalışmaları yoğun olarak devam etmektedir. Bu tez çalışmasının temel amacı da yeni potent antimikrobiyal etkili öncü bileşiklerin tasarlanması, sentezlenmesi ve aktivitelerinin belirlenmesidir.

Bu temel amaçla tez çalışmasında geniş bir farmakolojik aktiviteye sahip olan ve DNA bazlarının temel yapılarının biyoizosteri olmalarından kaynaklı olarak canlı organizmalar tarafından kolaylıkla tanınan benzimidazol yapıları ile doğal bileşiklerin temel bileşenlerinden olan ve yine farklı farmakolojik aktiviteleri bulunan kalkon yapıları hibrit bileşikler oluşturmak üzere benzimidazol-kalkon hibrit bileşikler olarak geliştirilmiştir. Sentezleri gerçekleştirilen hibrit bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* mikrodilüsyon yöntemi ile tespit edilmiştir.

Bu çalışma, aşağıdaki aşamalarla gerçekleştirilmiştir:

1. Tasarlanan benzimidazol-kalkon bileşiklerinin sentez çalışmaları için literatür taraması
2. Primer ve sekonder alkol yapısı taşıyan benzimidazol bileşiklerin sentezlenmesi
3. Primer ve sekonder alkol yapısı taşıyan benzimidazol bileşiklerinin yükseltgenerek keton ve aldehit yapısı taşıyan benzimidazollerin sentezi
4. Keton ve aldehit yapısı taşıyan benzimidazol bileşiklerinin Claisen-Schmidt kondenzasyon reaksiyonu ile hedef moleküllerin sentezlenmesi
5. Benzimidazol-kalkon türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi
6. Benzimidazol-kalkon türevi bileşiklerin referans bileşik olarak kullanılan ampicilin ve flukonazol ile antimikrobiyal etki değerlerinin karşılaştırılması.

Çalışma kapsamında, sentezlenen moleküllerin antimikrobiyal etkili yeni bileşikler için öncü moleküller olabileceği ve elde edilen sonuçlara bağlı olarak tasarlanacak yeni moleküller ile daha aktif bileşiklere ulaşılması planlanmaktadır.

KAYNAKLAR

- [1] World Health Organization. (2022). Antimicrobial Resistance Surveillance in Europe 2022–2020 Data.; **2022**.
- [2] Graffunder, E.M.; Venezia, R.A. Risk Factors Associated with Nosocomial Methicillin-Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA) Infection Including Previous Use of Antimicrobials. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, **2002**, 49, 999–1005.
- [3] Sullivan, G.J.; Delgado, N.N.; Maharjan, R.; Cain, A.K. How Antibiotics Work Together: Molecular Mechanisms behind Combination Therapy. *Curr Opin Microbiol*, **2020**, 57, 31–40.
- [4] Bandyopadhyay, P.; Sathe, M.; Ponmariappan, S.; Sharma, A.; Sharma, P.; Srivastava, A.K.; Kaushik, M.P. Exploration of in Vitro Time Point Quantitative Evaluation of Newly Synthesized Benzimidazole and Benzothiazole Derivatives as Potential Antibacterial Agents. *Bioorg Med Chem Lett*, **2011**, 21, 7306–7309.
- [5] Modzelewska, A.; Pettit, C.; Achanta, G.; Davidson, N.E.; Huang, P.; Khan, S.R. Anticancer Activities of Novel Chalcone and Bis-Chalcone Derivatives. *Bioorg Med Chem*, **2006**, 14, 3491–3495.
- [6] Domalaon, R.; Idowu, T.; Zhanel, G.G.; Schweizer, F. Antibiotic Hybrids: The next Generation of Agents and Adjuvants against Gram-Negative Pathogens? *Clin Microbiol Rev*, **2018**, 31.
- [7] O'Callaghan, C.H.; Sykes, R.B.; Staniforth, S.E. A New Cephalosporin with a Dual Mode of Action. *Antimicrob Agents Chemother*, **1976**, 10, 245–248.
- [8] Li, Q.; Lee, J.Y.; Castillo, R.; Hixon, M.S.; Pujol, C.; Doppalapudi, V.R.; Shepard, H.M.; Wahl, G.M.; Lobl, T.J.; Chan, M.F. NB2001, a Novel Antibacterial Agent with Broad-Spectrum Activity and Enhanced Potency against β -Lactamase-Producing Strains. *Antimicrob Agents Chemother*, **2002**, 46, 1262–1268.
- [9] Labischinski H.; Cherian J.; Cleofe C.; Boyce RS. Hybrid Antimicrobial Compounds and Their Use. WO2010025906, **2011**.
- [10] Xiao, Z.P.; Wang, X.D.; Wang, P.F.; Zhou, Y.; Zhang, J.W.; Zhang, L.; Zhou, J.; Zhou, S.S.; Ouyang, H.; Lin, X.Y.; Mustapa, M.; Reyinbaike, A.; Zhu, H.L. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Fluoroquinolone–Flavonoid Hybrids as Potent Antibiotics against Drug-Resistant Microorganisms. *Eur J Med Chem*, **2014**, 80, 92–100.
- [11] Pokrovskaya, V.; Belakhov, V.; Hainrichson, M.; Yaron, S.; Baasov, T. Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Fluoroquinolone–Aminoglycoside Hybrid Antibiotics. *J Med Chem*, **2009**, 52, 2243–2254.
- [12] Singh, L.R.; Avula, S.R.; Raj, S.; Srivastava, A.; Palnati, G.R.; Tripathi, C.K.M.; Pasupuleti, M.; Sashidhara, K. v. Coumarin–Benzimidazole Hybrids as a Potent Antimicrobial Agent: Synthesis and Biological Evaluation. *J Antibiot (Tokyo)*, **2017**, 70, 954–961.
- [13] Iman, M.; Peroomian, T.; Davood, A.; Amini, M.; Sardari, S.; Azerang, P. Design, Synthesis and Evaluation of New Azoles as Antifungal Agents: A Molecular Hybridization Approach. *Pharm Chem J*, **2016**, 49, 687–693.
- [14] Elguero, J. Annular Tautomerism of Benzimidazoles: Effect of a Hydrogen Bond on the Prototropic Rate. **1975**.
- [15] Wright, J.B. The Chemistry of the Benzimidazoles. *Chem Rev*, **1951**, 48, 397–541.

- [16] Hofmann, K. *Imidazole and Its Derivatives, Volume 6, Part 1*; **2009**.
- [17] Green, H.; Day, A.R. The Tautomeric Character of the Imidazole Ring. *J Am Chem Soc*, **1942**, 64, 1167–1173.
- [18] Smith, L.I.; Harris, S.A. Studies on the Polymethylbenzenes. XI. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl and Hexaethylbenzene. *J Am Chem Soc*, **1935**, 57, 1289–1292.
- [19] Smith, L.I.; Moyle, C.L. The Jacobsen Reaction. IV. *J Am Chem Soc*, **1936**, 58, 1–10.
- [20] Hölljes, E.L.; Wagner, E.C. Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides. *Journal of Organic Chemistry*, **1944**, 9, 31–49.
- [21] Wagner, E.C. Some Reactions of Amidines as Ammono-Carboxylic Acids or Esters. *Journal of Organic Chemistry*, **1940**, 5, 133–141.
- [22] Bryant Bachman, G.; Heisey, L. v. Monomers and Polymers. VI. The Preparation of Vinyl Derivatives of Five-Atom Heterocyclic Rings^{1,2}. *J Am Chem Soc*, **1949**, 71, 1985–1988.
- [23] Lester, und; Krohnke, F.; Leister, H.; aus Aroylcyanid-anilen, H. Heterocyclen Aus Aroylcyanid-anilen. *Chem Ber*, **1958**, 91, 1479–1488.
- [24] Grenda, V.J.; Jones, R.E.; Gal, G.; Sletzinger, M. Novel Preparation of Benzimidazoles from N-Arylamidines. New Synthesis of Thiabendazole. *Journal of Organic Chemistry*, **1965**, 30, 259–261.
- [25] King, F.E.; Acheson, R.M. The Synthesis of Benziminazoles from Ortho-Phenylenediamines and Imino-Ethers. *Journal of the Chemical Society (Resumed)*, **1949**, 1396–1400.
- [26] Czarny, A.; Wilson, W.D.; Boykin, D.W. Synthesis of Mono-Cationic and Dicationic Analogs of Hoechst 33258. *J Heterocycl Chem*, **1996**, 33, 1393–1397.
- [27] Hunger, A.; Kebrle, J.; Rossi, A.; Hoffmann, K. Synthese Basisch Substituierter, Analgetisch Wirksamer Benzimidazol-Derivate. *Experientia*, **1957**, 13, 400–401.
- [28] Hunger, A.; Kebrle, J.; Rossi, A.; Hoffmann, K. Benzimidazol-Derivate Und Verwandte Heterocyclen. II. Synthese von 1-Aminoalkyl-2-benzyl-benzimidazolen. *Helv Chim Acta*, **1960**, 43, 800–809.
- [29] Hinsberg, O. Zur Constitution Der Aldehydine. *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, **1886**, 19, 2025–2027.
- [30] Phillips, M.A. Bis-Benzimidazoles. *J Am Chem Soc*, **1942**, 64, 187.
- [31] Blatt, A.H. Organic Syntheses. *Collective*, **1946**, 11, 65–73.
- [32] Lane, E.S. A Modified Benziminazole Synthesis. *J Chem Soc*, **1953**, 2238.
- [33] Thomas, P.R.; Tyler, G.J. Some New Benziminazole Derivatives. *J Chem Soc*, **1957**, 2197.
- [34] Partridge, M.W.; Turner, H.A. Cyclic Amidines. Part VII. Preparation of Benziminazoles from N'-Aryl-N-Hydroxyamidines. *J. Chem. Soc.*, **1958**, 0, 2086–2092.
- [35] Barltrop, J.A.; Richards, C.G.; Russell, D.M.; Ryback, G. Seven-Membered Heterocyclic Compounds. Part I. 1 : 5-Benzodiazepines and Derivatives of 3 : 6-Diaza-4 : 5-Benzotropone. *J Chem Soc*, **1959**, 1132.
- [36] Haruki, E.; Inaike, T.; Imoto, E. Some Reactions of N-Haloamidines. *Bull Chem Soc Jpn*, **1968**, 41, 1361–1367.

- [37] Chup N.K.; Tsupak E.B.; Simonov A.M. Benzimidazole Derivatives. Reaction 2-Aminomethylbenzimidazole and Its 1-Methyl Derivative with Nitrous Acid. *Khim. Geterosikl. Soedin*, **1970**, 10, 1393–1396.
- [38] Raeymaekers, A.H.; Gelder, J.L. van; Roevens, L.F.; Janssen, P.A. Synthesis and Anthelmintic Activity of Alkyl-(5-Acyl-1-H-Benzimidazol-2-yl) Carbamates. *Arzneimittelforschung*, **1978**, 28, 586–594.
- [39] VI Cohen. A New Method of Synthesis of Some 2-aryl and 2-heterocyclic Benzimidazole, Benzoxazole and Benzothiazole Derivatives. *J Heterocycl Chem*, **1979**, 16, 13–16.
- [40] Ichikawa, M.; Nabeya, S.; Muraoka, K.; Hisano, T. Acidic Properties of Benzimidazoles and Substituent Effects. IV. Relationship between the Acidities of N'-(Substituted Phenyl)Arylamidines and Ring Closures to Imidazole. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, **1979**, 27, 1255–1264.
- [41] Abdelhamid, A.; C Párkányi; Rashid, S.K.; Lloyd, W.D. Synthesis of Fused Ring Heterocycles from Aromatic Amines with Hydroximoyl Chlorides. *J Heterocycl Chem*, **1988**, 25, 403–405.
- [42] Ohemeng, K.A.; Roth, B. Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors: Benzimidazole and Indole Derivatives. *J Med Chem*, **1991**, 34, 1383–1394.
- [43] Perry, R.J.; Wilson, B.D. A Novel Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles. *Journal of Organic Chemistry*, **1993**, 58, 7016–7021.
- [44] Bougrin, K.; Loupy, A.; Petit, A.; Daou, B.; Soufiaoui, M. Nouvelle Voie de Synthèse Des 2-Trifluorométhylarylimidazoles Sur Montmorillonite K10 En 'Milieu Sec' Sous Micro-Onde. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 163–168.
- [45] Katritzky, A.R.; Singh, S.K. Microwave-Assisted Heterocyclic Synthesis. *Arkivoc*, **2003**, 13, 68–86.
- [46] Chhonker, Y.S.; Veenu, B.; Hasim, S.R.; Kaushik, N.; Kumar, D.; Kumar, P. Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some New 2-Phenyl Benzimidazoles Derivatives and Their Schiff's Bases. *E-journal of chemistry*, **2009**, 6(S1), 342–346.
- [47] VanVliet, D.S.; Gillespie, P.; Scicinski, J.J. Rapid One-Pot Preparation of 2-Substituted Benzimidazoles from 2-Nitroanilines Using Microwave Conditions. *Tetrahedron Lett*, **2005**, 46, 6741–6743.
- [48] Tojo, G.; Fernández, M. *Oxidation of Alcohols to Aldehydes and Ketones: A Guide to Current Common Practice*; Springer Science & Business Media., **2006**.
- [49] Wu, L.; Yang, Y.; Wang, Z.; Wu, X.; Su, F.; Li, M.; Jing, X.; Han, C. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Aromatic Amide-Substituted Benzimidazole-Derived Chalcones. The Effect of Upregulating TP53 Protein Expression. *Molecules*, **2020**, 25, 1162.
- [50] Demirayak, Ş.; Yurttaş L. Synthesis and Anticancer Activity of Some 1, 2, 3-Trisubstituted Pyrazinobenzimidazole Derivatives. *J Enzyme Inhib Med Chem*, **2014**, 29, 811–822.
- [51] Wu, L.; Jiang, Z.; Shen, J.; Yi, H.; Zhan, Y.; Sha, M.; Wang, Z.; Xue, S.; Li, Z. Design, Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazole-2-Substituted Phenyl or Pyridine Propyl Ketene Derivatives as Antitumour Agents. *Eur J Med Chem*, **2016**, 114, 328–336.
- [52] Krishna Prasad, P.M.; Sundararajan, R. Design and Synthesis of Novel 2-(5-(4-Aryl)-4,5-Dihydro-1H-Pyrazol-3-yl)-1-(Substituted Aminomethyl)-1H-Benzimidazole as Potent Anticonvulsants. *Medicinal Chemistry Research*, **2017**, 26, 3158–3172.

- [53] Kunduru, R.; Vanga, M.; Srinivas, B. Synthesis and Characterization of Some Novel 2-[(5-Aryl)-4, 5-Dihydro-1H-Pyrazole-3-yl]-1H-Benzimidazoles with Antimicrobial Activity. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, **2014**, 6(4), 278–282.
- [54] Sood, S.; Bala, R.; Kumar, V.; Singh, N.; Singh, K. Iodine Mediated Synthesis of Thiabendazole Derivatives and Their Antimicrobial Evaluation. *Curr Bioact Compd*, **2018**, 14, 273–277.
- [55] Reddy, V.M.; Reddy, K.R. Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel 4-(1H-Benzimidazol-2-yl)-1, 3-Thiazol-2-Amines. *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, **2010**.
- [56] Reddy, V.M.; Reddy, K.R. Synthesis and Biological Evaluation of Some Novel-3-(5-Substituted Benzimidazol-2-yl)-5-Arylisoxazolines. *Chinese Chemical Letters*, **2010**, 21, 1145–1148.
- [57] Sukanya, P.; Venkata Ramana Reddy, C. Synthesis, Characterization and in Vitro Anticancer, DNA Binding and Cleavage Studies of Mn (II), Co (II), Ni (II) and Cu (II) Complexes of Schiff Base Ligand 3-(2-(1-(1H-benzimidazol-2-yl) Ethylidene) Hydrazinyl) Quinoxalin-2 (1H)-one and Crystal Structure of the Ligand. *Appl Organomet Chem*, **2018**, 32.
- [58] Mathew, B.; Suresh, A.J.; Anbazhagan, S. Microwave Assisted Synthesis, Physico-Chemical Properties and Antioxidant Activity of α,β -Unsaturated Benzimidazole Derivatives Incorporated with Baritone Moiety. *Asian Journal of Chemistry*, **2013**, 25(4).
- [59] Muthu Bhupathi G., P.L.K., D.K., A.O. and C.B. Synthesis and Screening for Antimicrobial Activity of Novel Benzimidazole Chalcone. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences*, **2016**, 3, 276–287.
- [60] Drissa, S.; Mahama, O.; Doumad, Z.; Mamidou, W.K. Synthesis and Antifungal Activities of Some Benzimidazolyl-Chalcones, Analogues of Chlormidazole. *Afr J Pharm Pharmacol*, **2015**, 9, 418–423.
- [61] Hsieh; Ko; Chang; Kapoor; Liang; Lin; Horng; Hsu. Design and Synthesis of Benzimidazole-Chalcone Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Molecules*, **2019**, 24, 3259.
- [62] Hsu, M.H.; Hsu, S.M.; Kuo, Y.C.; Liu, C.Y.; Hsieh, C.Y.; Twu, Y.C.; Wang, C.K.; Wang, Y.H.; Liao, Y.J. Treatment with Low-Dose Sorafenib in Combination with a Novel Benzimidazole Derivative Bearing a Pyrrolidine Side Chain Provides Synergistic Anti-Proliferative Effects against Human Liver Cancer. *RSC Adv*, **2017**, 7, 16253–16263.
- [63] Xue, S.; Wang, Y.; Han, X.; Yi, H.; Jiang, W.; Si, S.; Guo, H.; Li, Z. Novel Cathepsin K Inhibitors Block Osteoclasts in Vitro and Increase Spinal Bone Density in Zebrafish. *RSC Adv*, **2019**, 9, 8600–8607.
- [64] Wang, Y.; Xue, S.; Li, R.; Zheng, Z.; Yi, H.; Li, Z. Synthesis and Biological Evaluation of Novel Synthetic Chalcone Derivatives as Anti-Tumor Agents Targeting Cat L and Cat K. *Bioorg Med Chem*, **2018**, 26, 8–16.
- [65] Divatia, S.M.; Rajani, D.P.; Rajani, S.D.; Patel, H.D. Novel Thiosemicarbazone Derivatives Containing Benzimidazole Moiety: Green Synthesis and Anti-Malarial Activity. *Arabian Journal of Chemistry*, **2019**, 12, 1641–1651.
- [66] Hruszkewycz, D.P.; Miles, K.C.; Thiel, O.R.; Stahl, S.S. Co/NHPI-Mediated Aerobic Oxygenation of Benzylic C–H Bonds in Pharmaceutically Relevant Molecules. *Chem Sci*, **2017**, 8, 1282–1287.
- [67] El-Ahwany, M.; El-Azim, M.H.A. Synthesis, Heterocyclization and Anti-Tumour Activity Evaluation of Some Benzimidazole Derivatives. *Curr Sci*, **2018**, 115(2), 310–314.

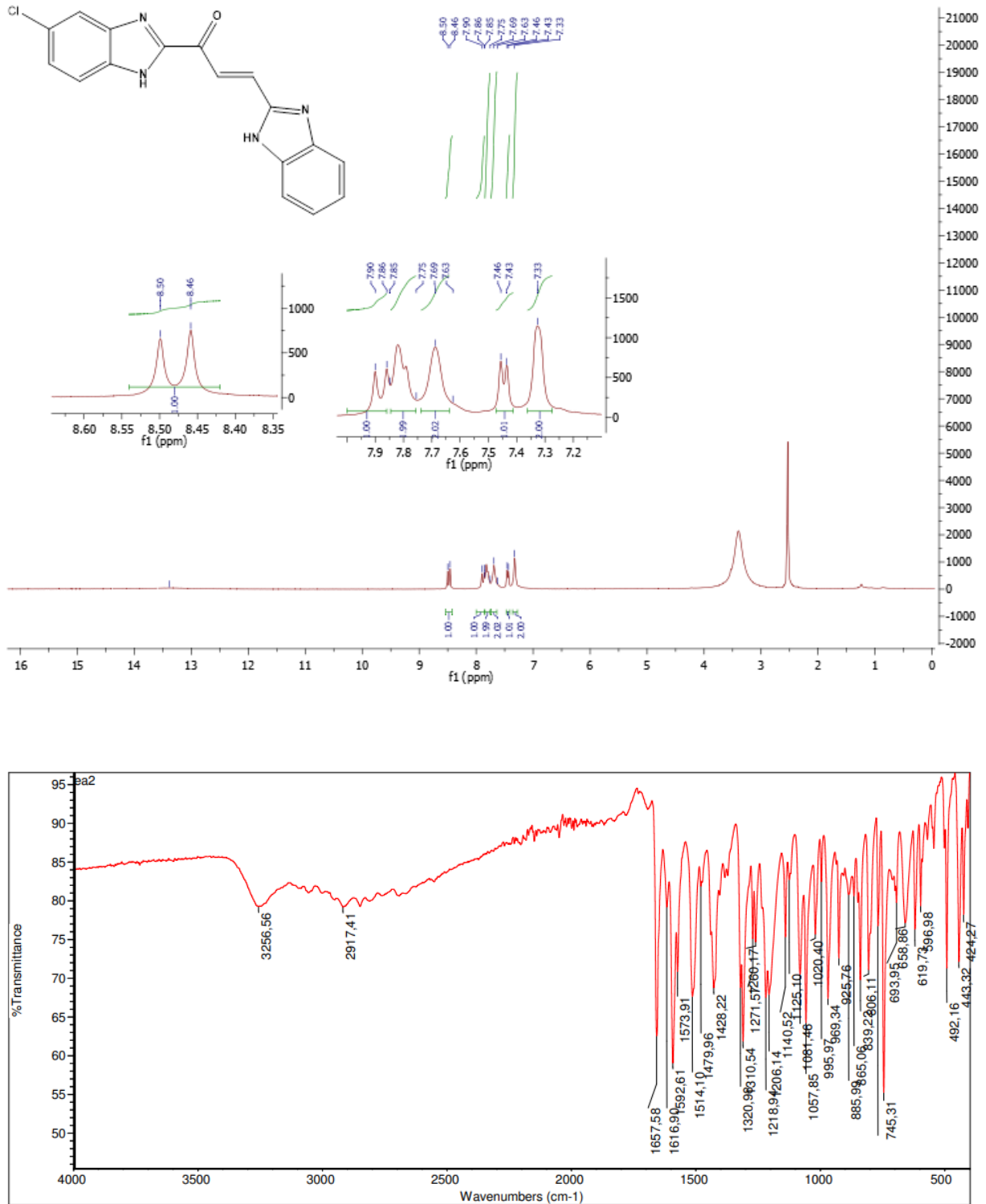
- [68] Li, J.; Hu, Q.; Yu, X.; Zeng, Y.; Cao, C.; Liu, X.; Guo, J.; Pan, Z. A Novel Rhodamine-Benzimidazole Conjugate as a Highly Selective Turn-on Fluorescent Probe for Fe 3+. *J Fluoresc*, **2011**, 21, 2005–2013.
- [69] Ooi, H.C.; Suschitzky, H. Practicable Syntheses of 2-Hydroxymethyl-Substituted Benzimidazoles and 2-Formylbenzimidazole. *Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions I*, **1982**, 2871.
- [70] Wang, X.; Chen, Y.F.; Yan, W.; Cao, L.L.; Ye, Y.H. Synthesis and Biological Evaluation of Benzimidazole Phenylhydrazone Derivatives as Antifungal Agents against Phytopathogenic Fungi. *Molecules*, **2016**, 21, 1574.
- [71] Jiang, Z.; Miao, D.; Tong, Y.; Pan, Q.; Li, X.; Hu, R.; Han, S. One-Pot Base-Mediated Synthesis of Functionalized Aza-Fused Polycyclic Quinoline Derivatives. *Synthesis (Stuttg)*, **2015**, 47, 1913–1921.
- [72] Kone, A.; Ouattara, M.; Zon, D.; Chany, A.; Collet, S.; Sissouma, D.; Adjou, A. Synthesis and Cytotoxic Activities of 3-Benzimidazolyl-Chalcones Derivatives. *World J Pharm Res*, **2018**, 7, 1589–1601.
- [73] Wang, S.; Guan, L.; Zang, J.; Xing, K.; Zhang, J.; Liu, D.; Zhao, L. Structure-Based Design of Novel Benzimidazole Derivatives as Pin1 Inhibitors. *Molecules*, **2019**, 24(7), 1198.
- [74] Liu, S.; Pan, R.; Su, W.; Li, G.; Ni, C. Synthesis of a Ruthenium Complex Based on 2,6-Bis[1-(Pyridin-2-yl)-1*H*-Benzo[d]imidazol-2-yl]Pyridine and Catalytic Oxidation of (1*H*-Benzo[d]-Imidazol-2-yl)Methanol to 1*H*-Benzo[d]Imidazole-2-Carbaldehyde with H₂O₂. *J Chem Res*, **2017**, 41, 88–92.
- [75] Eom, Y.W.; Oh, S.; Woo, H.B.; Ham, J.; Ahn, C.M.; Lee, S. Cytotoxicity of Substituted Benzimidazolyl Curcumin Mimics Against Multi-Drug Resistance Cancer Cell. *Bull Korean Chem Soc*, **2013**, 34, 1272–1274.
- [76] Satish V.Gaikwad; Subhash M. Lonkar. An Efficient Synthesis of Nitrogen Heterocarbaldehydes Synthon by Remodel Reimer-Tiemann Reaction. *Int J Chemtech Res*, **2018**, 11, 170–173.
- [77] Heim, K.E.; Tagliaferro, A.R.; Bobilya, D.J. Flavonoid Antioxidants: Chemistry, Metabolism and Structure-Activity Relationships. *J Nutr Biochem*, **2002**, 13, 572–584.
- [78] Hertog, M.; Clinical, P.H. Potential Health Effects of the Dietary Flavonol Quercetin. *Eur J Clin Nutr*, **1996**, 50, 63–71.
- [79] Juan, D.; Pérez-Vizcaíno, F.; Jiménez, J.; Tamargo, J.; Zarzuelo, A. Flavonoids and Cardiovascular Diseases. In: **2001**; Vol. 25, pp. 565–605.
- [80] Bilaloğlu, G. v.; Harmandar, M. *Flavonoidler*; Aktif Yayınevi: İstanbul, **1999**.
- [81] Şentürk, A. *Kalkon İçerikli Meakrilat Polimerlerinin Sentezi ve Karakterizasyonu*, Fırat Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü: Elazığ, **2011**.
- [82] Singh, P.; Anand, A.; Kumar, V. Recent Developments in Biological Activities of Chalcones: A Mini Review. *Eur J Med Chem*, **2014**, 85, 758–777.
- [83] Wu, J.-H.; Wang, X.-H.; Yi, Y.-H.; Lee, K.-H. Anti-AIDS Agents 54. A Potent Anti-HIV Chalcone and Flavonoids from Genus Desmos. *Bioorg Med Chem Lett*, **2003**, 13, 1813–1815.
- [84] Matos, M.J.; Vazquez-Rodriguez, S.; Uriarte, E.; Santana, L. Potential Pharmacological Uses of Chalcones: A Patent Review (from June 2011 – 2014). *Expert Opin Ther Pat*, **2015**, 25, 351–366.

- [85] Suzuki, A. Recent Advances in the Cross-Coupling Reactions of Organoboron Derivatives with Organic Electrophiles, 1995–1998. *J Organomet Chem*, **1999**, 576, 147–168.
- [86] Drake, N.L.; Gilbert, H.W. Some Gamma-Nitro-Beta-Furylbutyrophenones. *J Am Chem Soc*, **1930**, 52, 4965–4967.
- [87] Satyanarayana, M.; Tiwari, P.; Tripathi, B.K.; Srivastava, A.K.; Pratap, R. Synthesis and Antihyperglycemic Activity of Chalcone Based Aryloxypropanolamines. *Bioorg Med Chem*, **2004**, 12, 883–889.
- [88] Sebti, S.; Solhy, A.; Smahi, A.; Kossir, A.; Oumimoun, H. Dramatic Activity Enhancement of Natural Phosphate Catalyst by Lithium Nitrate. An Efficient Synthesis of Chalcones. *Catal Commun*, **2002**, 3, 335–339.
- [89] Li, J.T.; Yang, W.Z.; Wang, S.X.; Li, S.H.; Li, T.S. Improved Synthesis of Chalcones under Ultrasound Irradiation. *Ultrason Sonochem*, **2002**, 9, 237–239.
- [90] Hu, Z.; Liu, J.; Dong, Z.; Guo, L.; Wang, D.; Zeng, P. Synthesis of Chalcones Catalysed by SOCl₂/EtOH. *J Chem Res*, **2004**, 2004, 158–159.
- [91] Kulathooran, S.; Selvakumar, B.; Dhamodaran, M. Synthesis and Biological Activities of Novel Heterocyclic Chalcone Derivatives by Two Different Methods Using Anhydrous Potassium Carbonate as an Efficient Catalyst. *Der Pharma Chemica*, **2014**, 6, 240–249.
- [92] Yarishkin, O. V.; Ryu, H.W.; Park, J.-Y.; Yang, M.S.; Hong, S. G.; Park, K.H. Sulfonate Chalcone as New Class Voltage-Dependent K⁺ Channel Blocker. *Bioorg Med Chem Lett*, **2008**, 18, 137–140.
- [93] Hasan, S.A.; Elias, A.N.; Farhan, M.S. Synthesis, Characterization and Antimicrobial Evaluation of a Series of Chalcone Derivatives. *Der Pharma. Chem*, **2015**, 7, 39–42.
- [94] Babu, G.; Perumal, P.T. Convenient Synthesis of α , α 1-Bis (Substituted Furfurylidene) Cycloalkanones and Chalcones Under Microwave Irradiation. *Synth Commun*, **1997**, 27, 3677–3682.
- [95] Batt, D.G.; Goodman, R.; Jones, D.G.; Kerr, J.S.; Mantegna, L.R.; McAllister, C.; Newton, R.C.; Nurnberg, S.; Welch, P.K.; Covington, M.B. 2'-Substituted Chalcone Derivatives as Inhibitors of Interleukin-1 Biosynthesis. *J Med Chem*, **1993**, 36, 1434–1442.
- [96] Meshram, G.A.; Vala, V.A. Synthesis, Characterization, and Antimicrobial Activity of Benzimidazole-Derived Chalcones Containing 1,3,4-Oxadiazole Moiety. *Chem Heterocycl Compd (N Y)*, **2015**, 51, 44–50.
- [97] Gopal K. Padhy; Jagadeesh Panda; Ajaya K. Behera. Synthesis and Characterization of Novel Benzimidazole Chalcones as Antibacterial Agents. *Der Pharma Chemica*, **2016**, 8, 235–241.
- [98] Liu, H. B.; Gao, W. W.; Tangadanchu, V.K.R.; Zhou, C. H.; Geng, R.-X. Novel Aminopyrimidinyl Benzimidazoles as Potentially Antimicrobial Agents: Design, Synthesis and Biological Evaluation. *Eur J Med Chem*, **2018**, 143, 66–84.
- [99] Phillips, M.A. The Formation of 2-Methylbenziminazoles. *J. Chem. Soc.*, **1928**, 172–177.
- [100] Hsieh; Ko; Chang; Kapoor; Liang; Lin; Horng; Hsu. Design and Synthesis of Benzimidazole-Chalcone Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Molecules*, **2019**, 24, 3259.

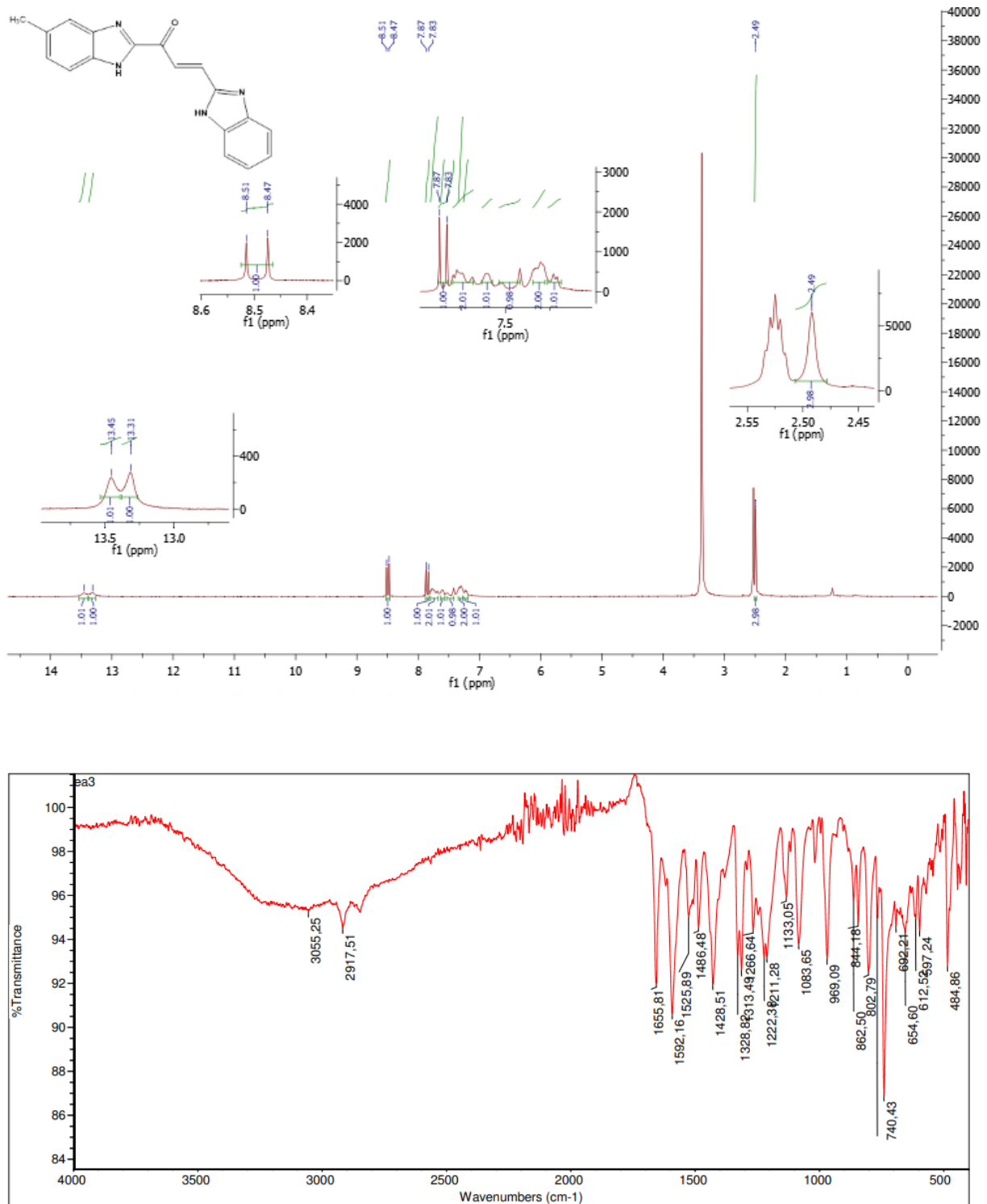
- [101] Wayne, P.A. Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically Approved Standard, (M7A5), National Committee for Clinical Laboratory Standards. 5th. *Methods for Dilution.*, **2000**.



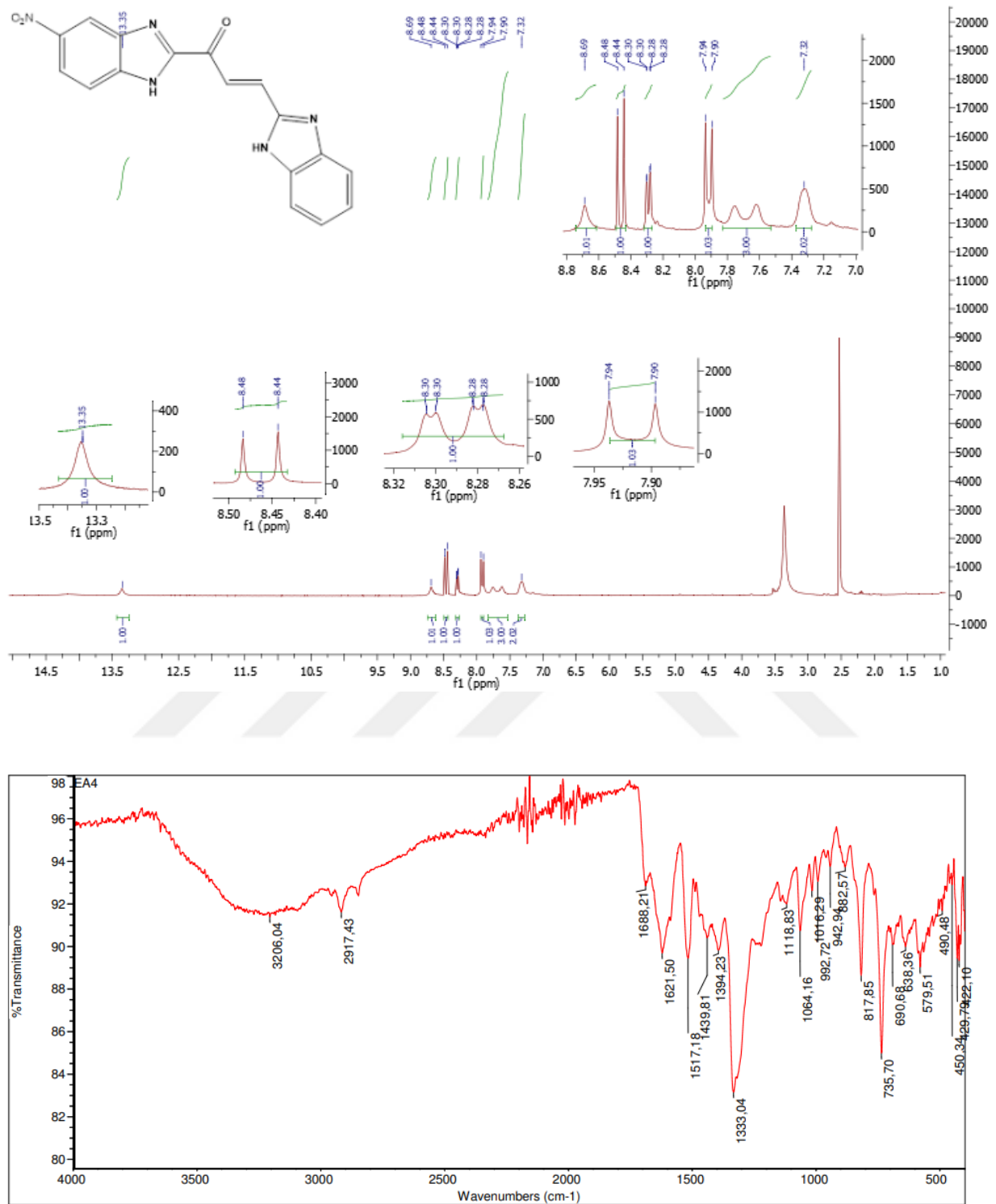
EK 1.2. EA-2 Molekülünün ^1H NMR ve IR Spektrumları



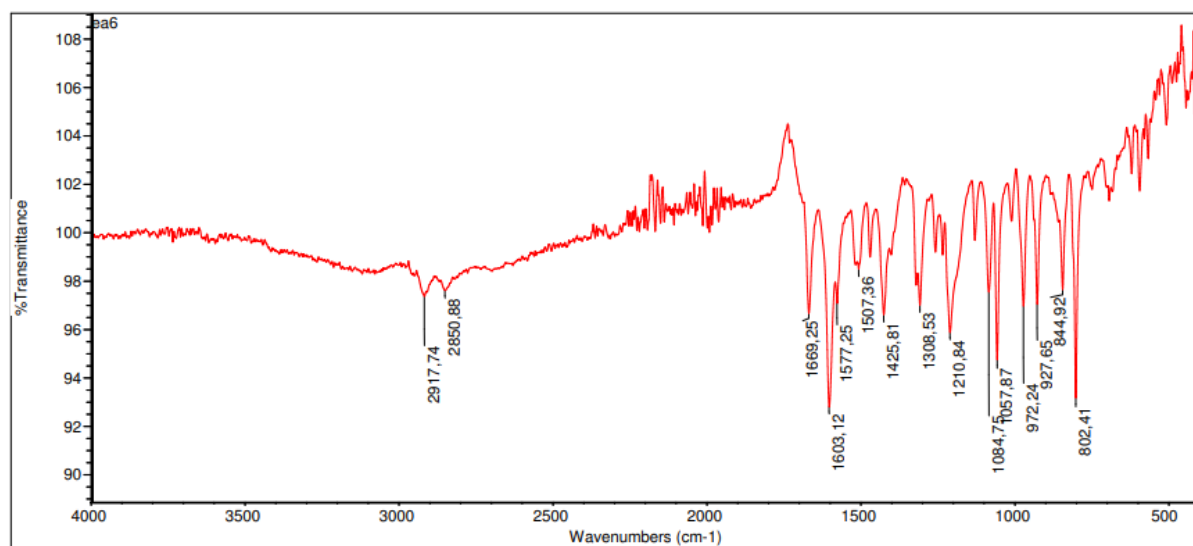
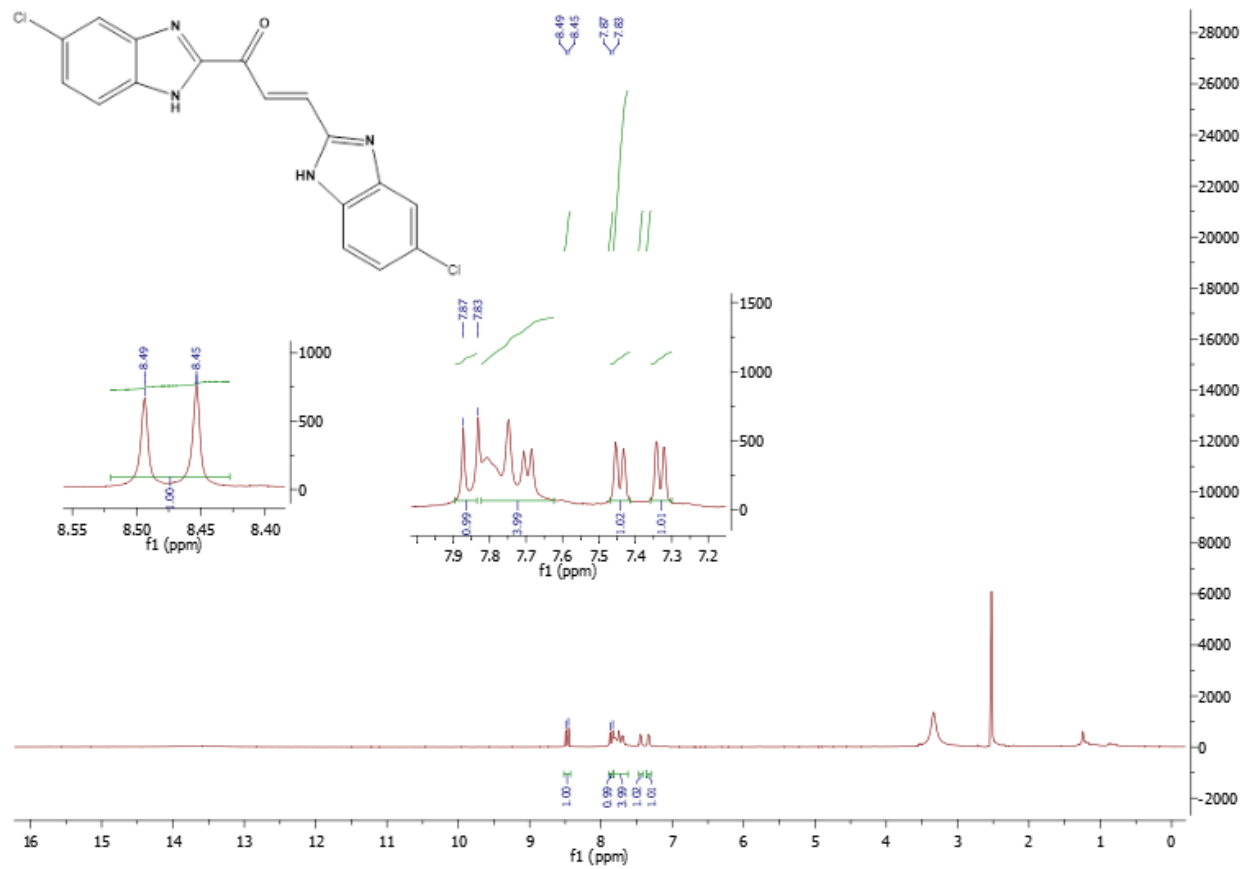
EK 1.3. EA-3 Molekülünün ^1H NMR ve IR Spektrumları



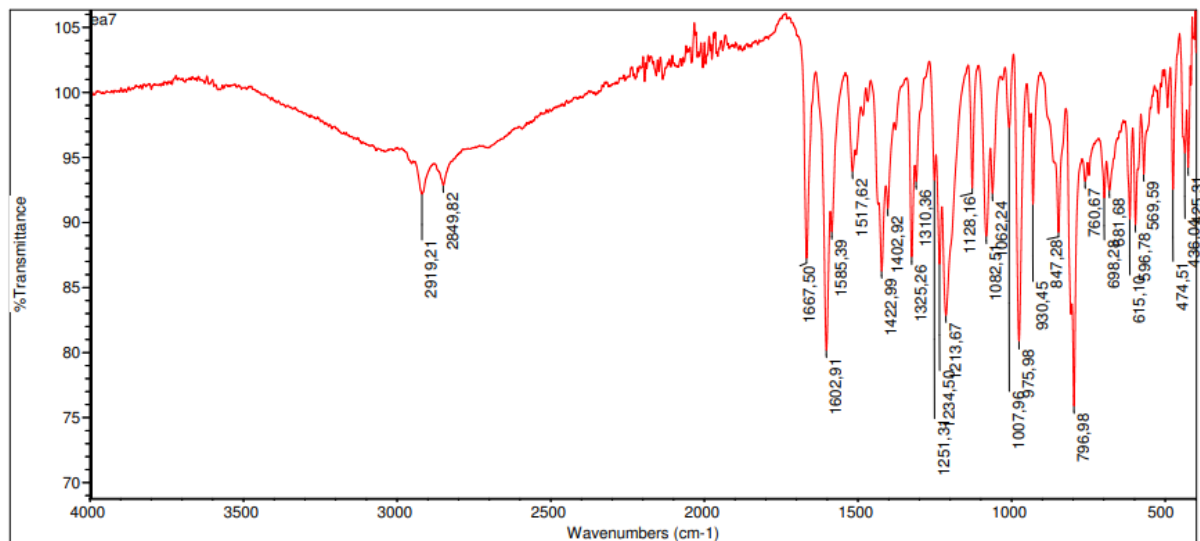
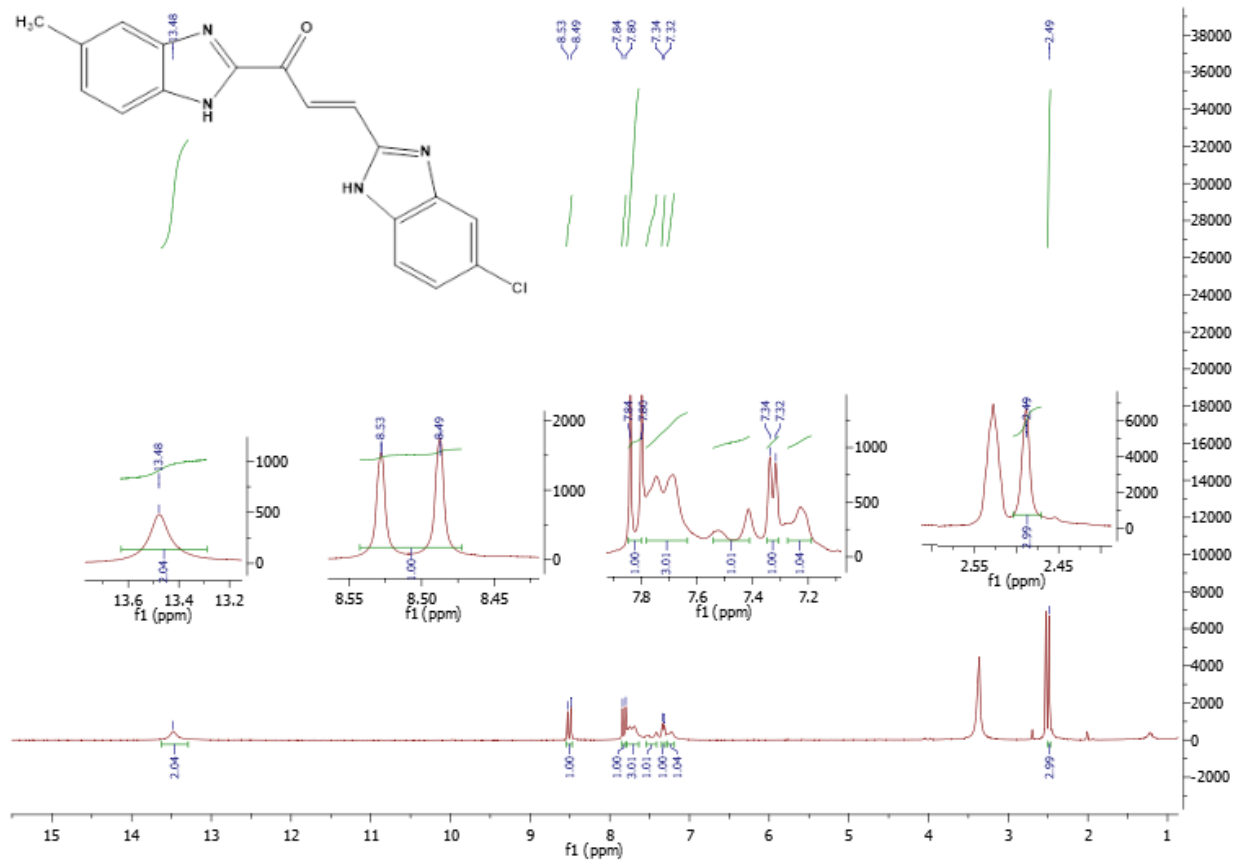
EK 1.4. EA-4 Molekülünün ^1H NMR ve IR Spektrumları



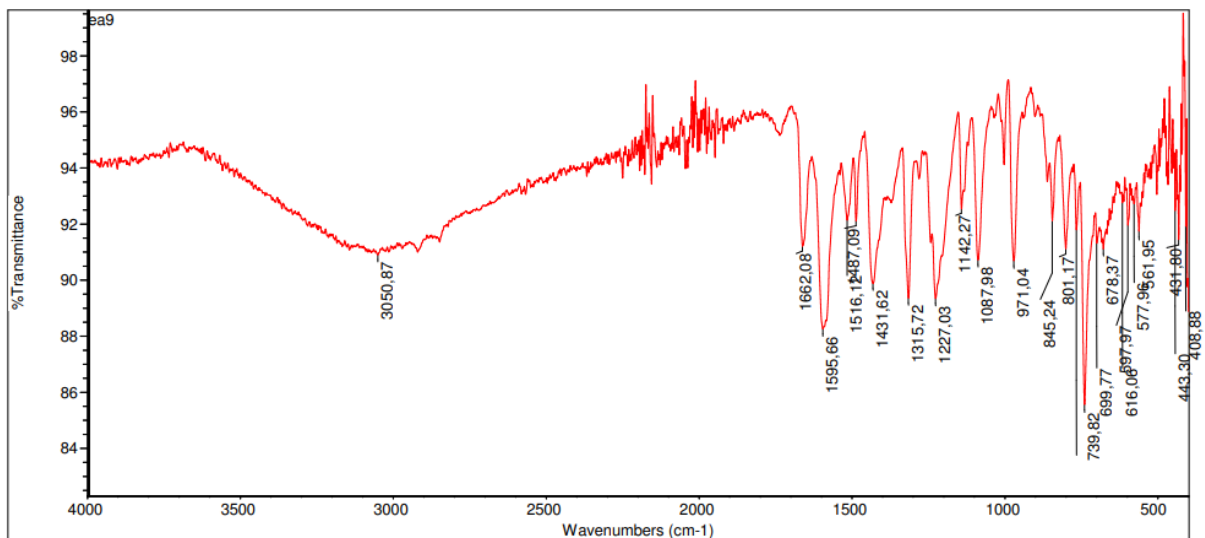
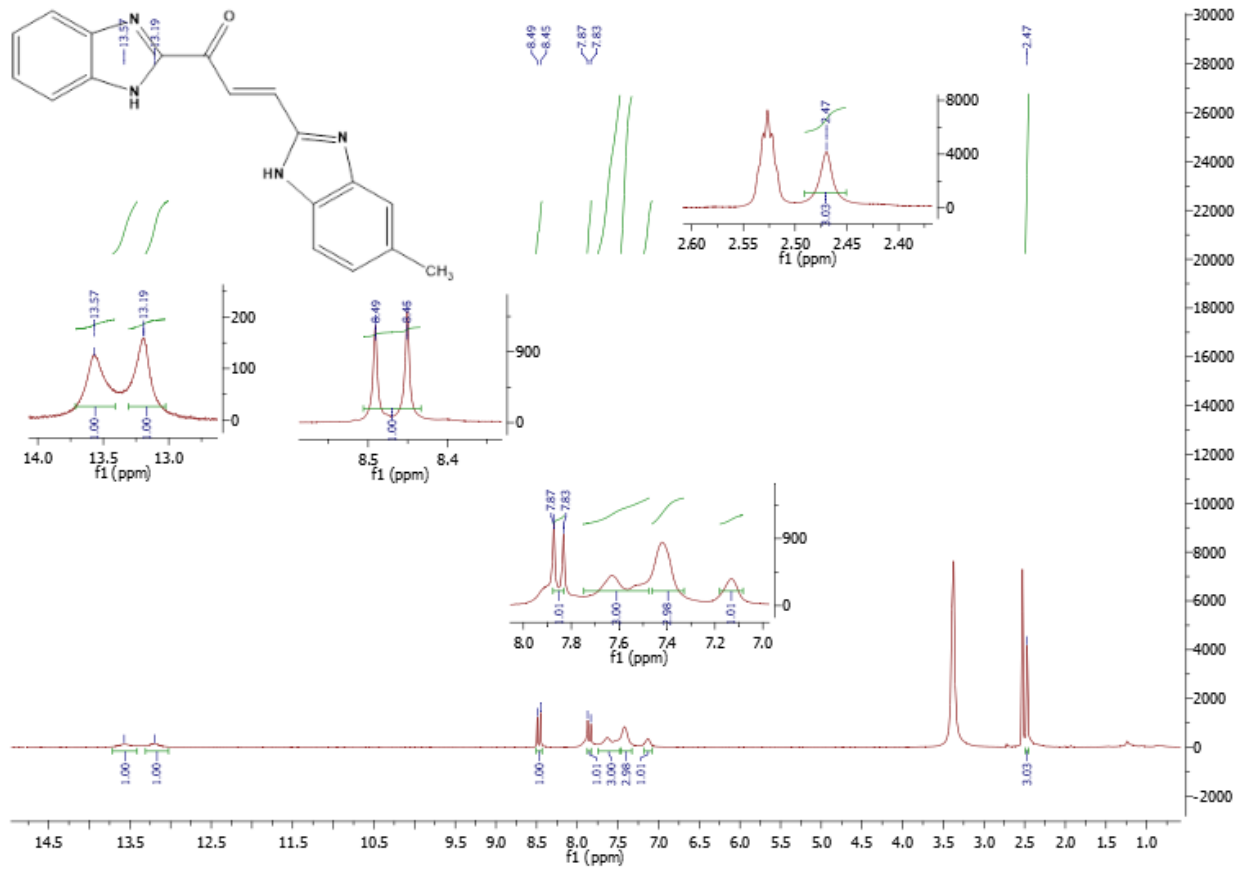
EK 1.6. EA-6 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



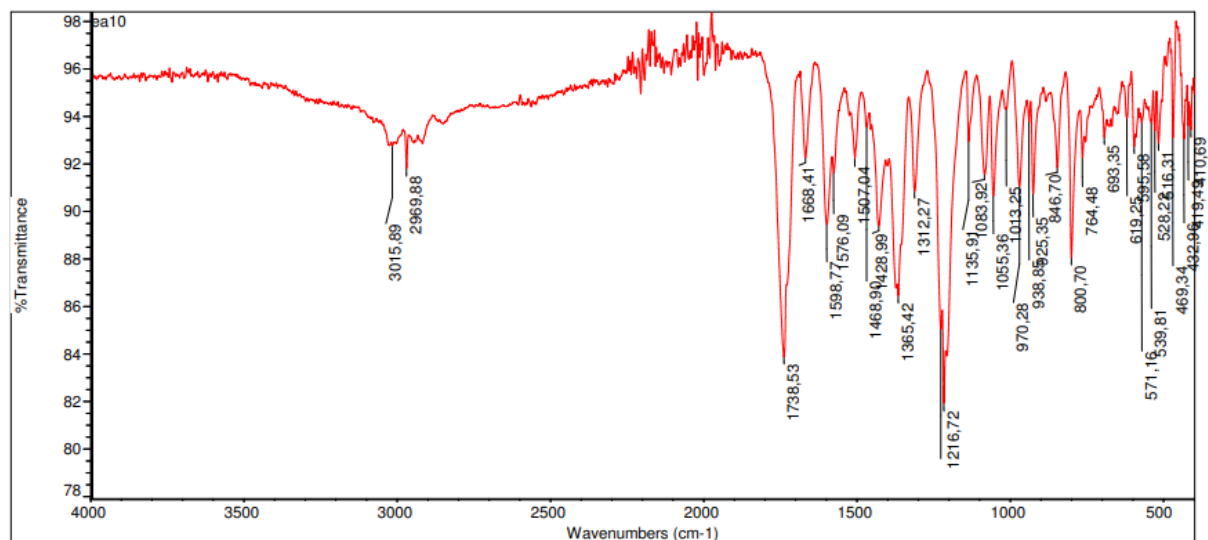
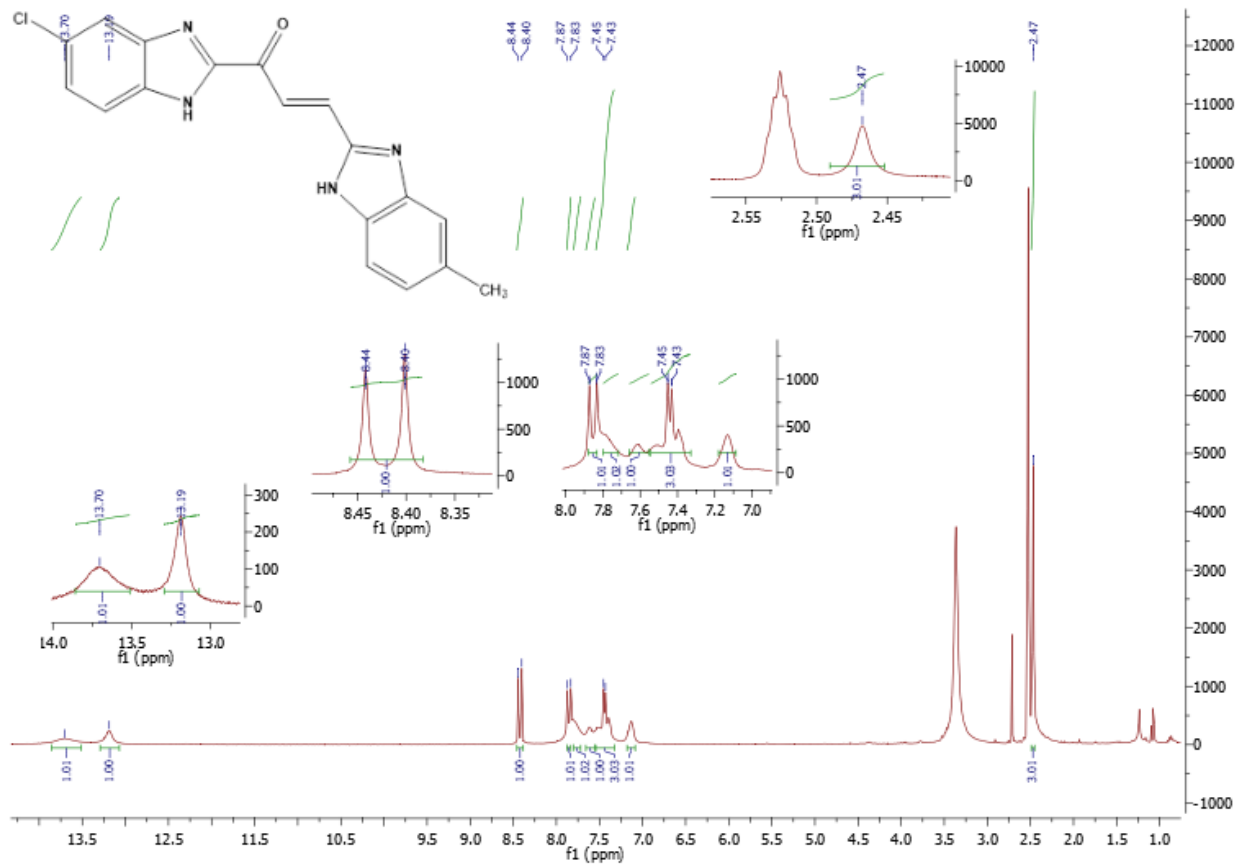
EK 1.7. EA-7 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



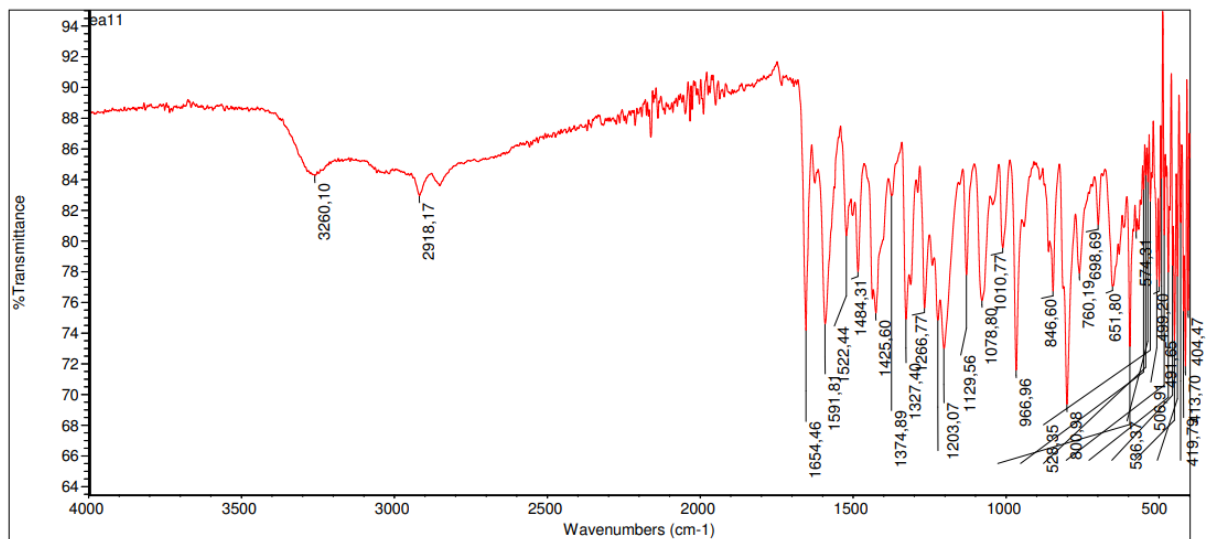
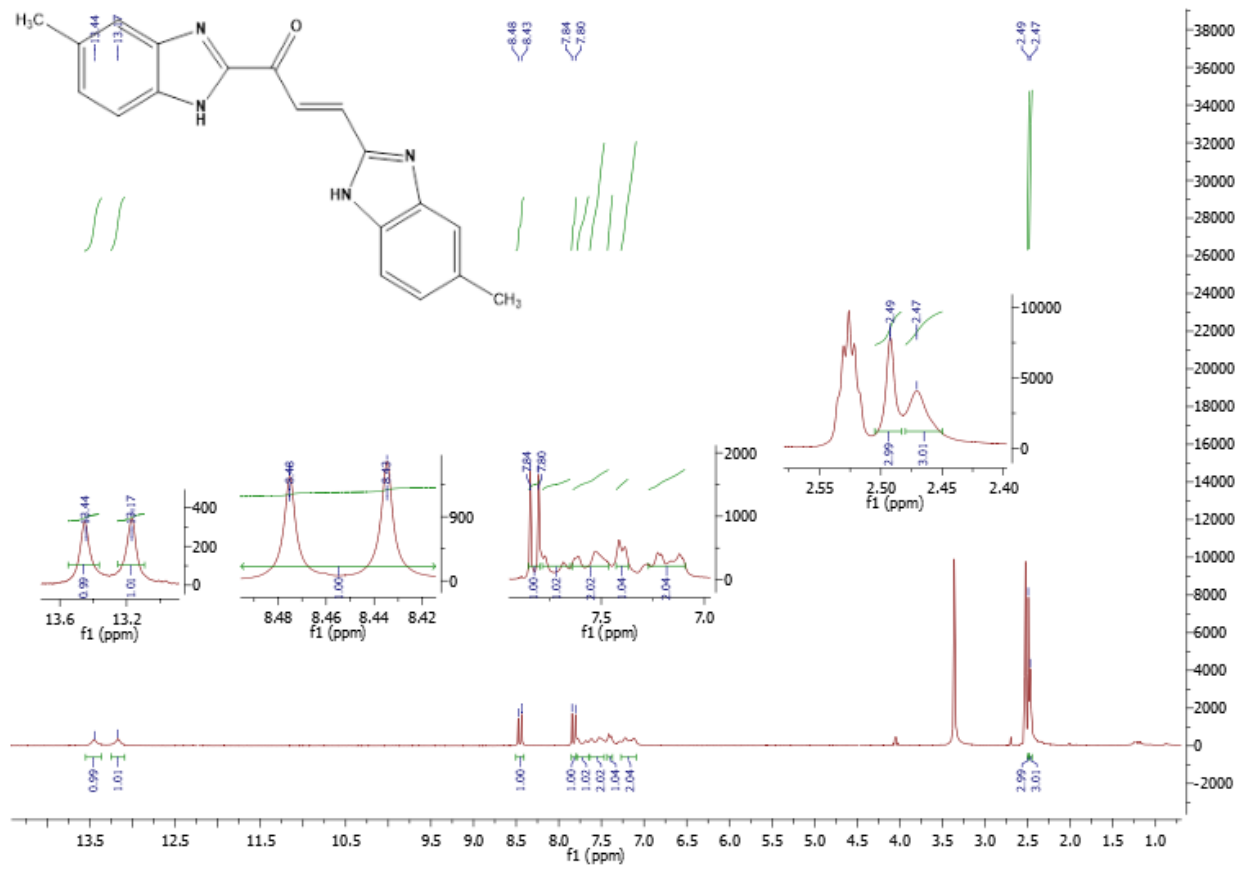
EK 1.8. EA-9 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



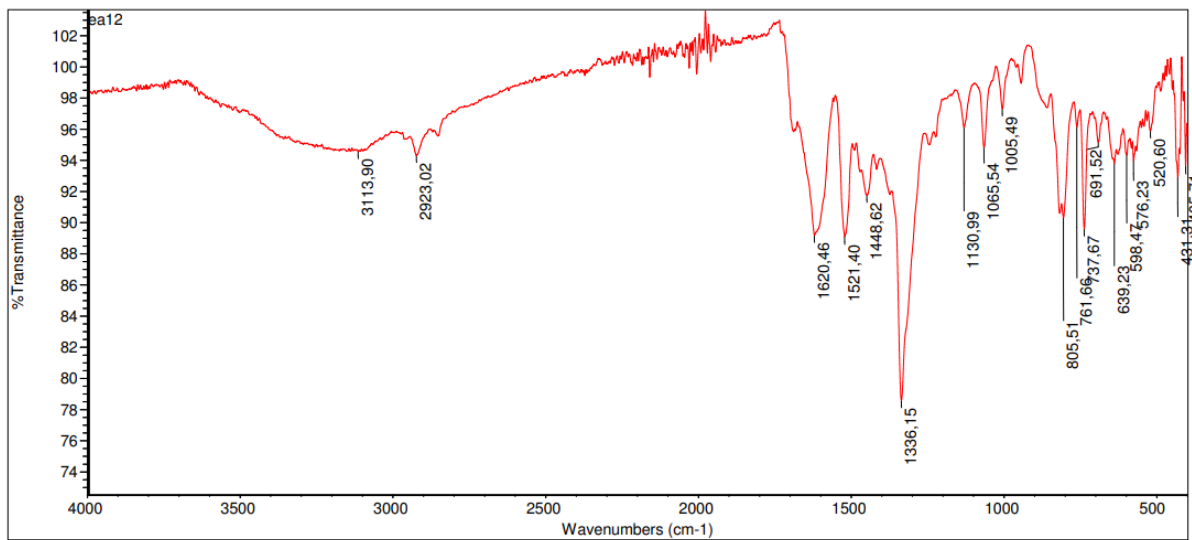
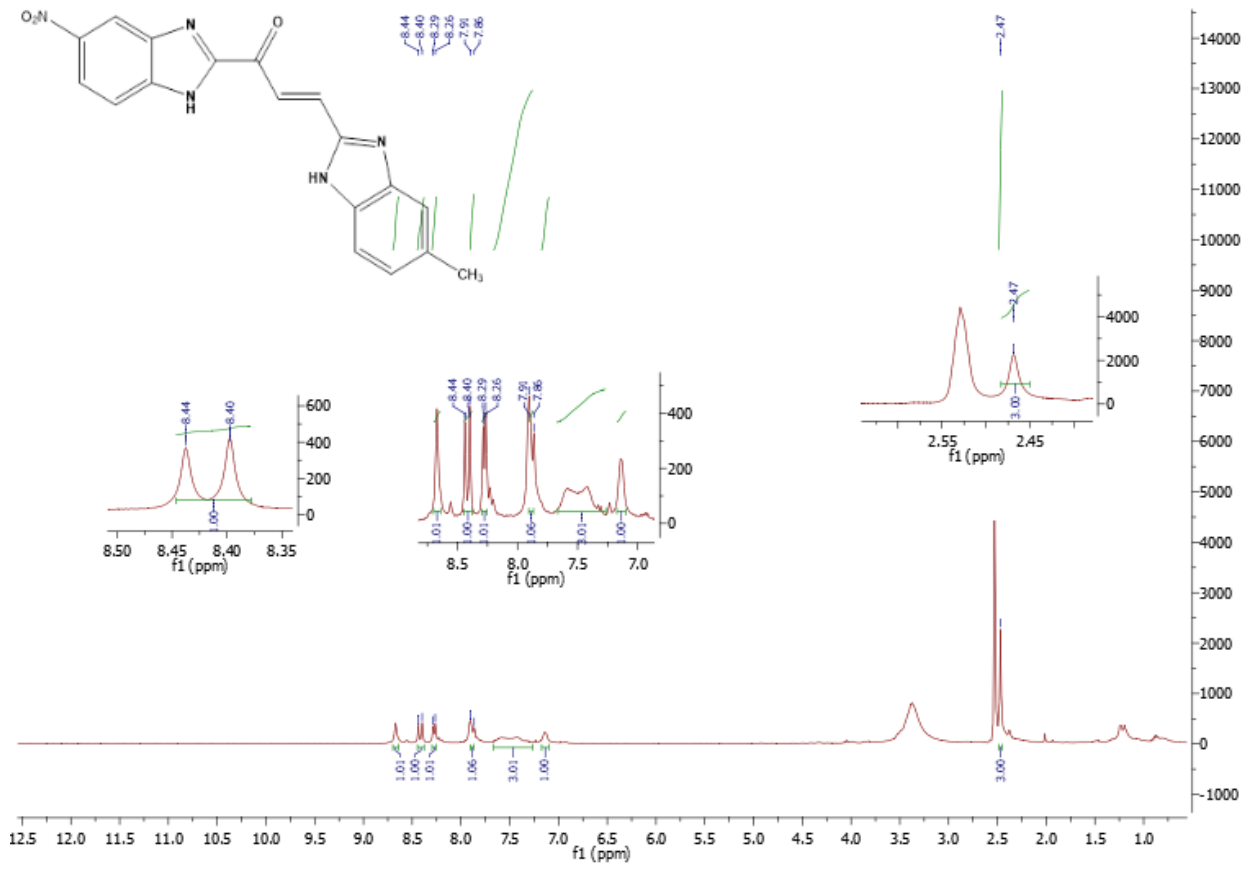
EK 1.9. EA-10 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



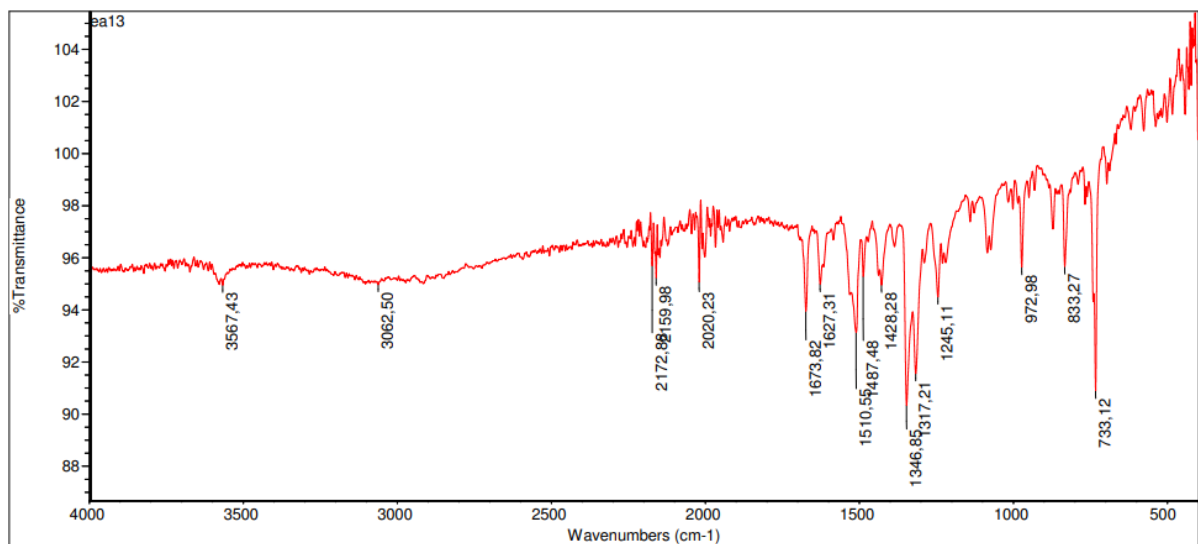
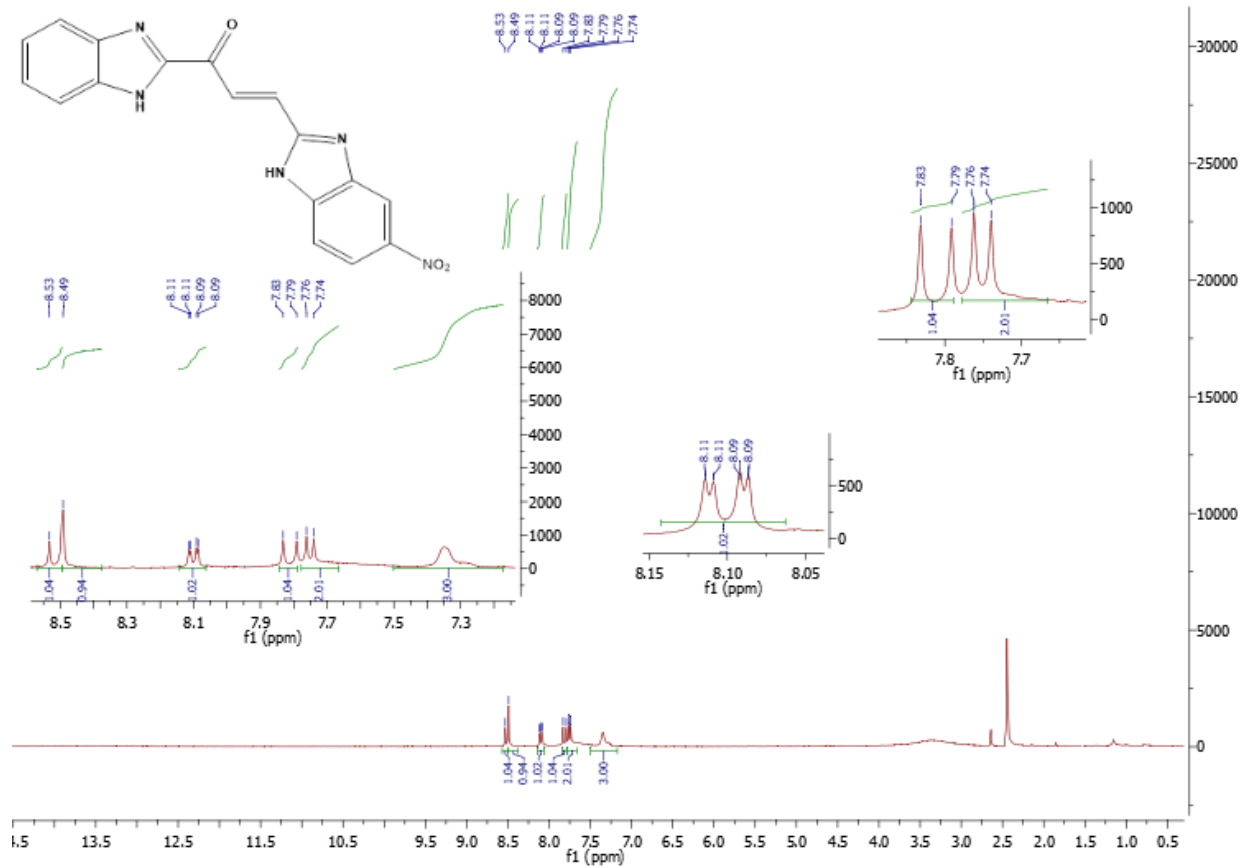
EK 1.10. EA-11 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



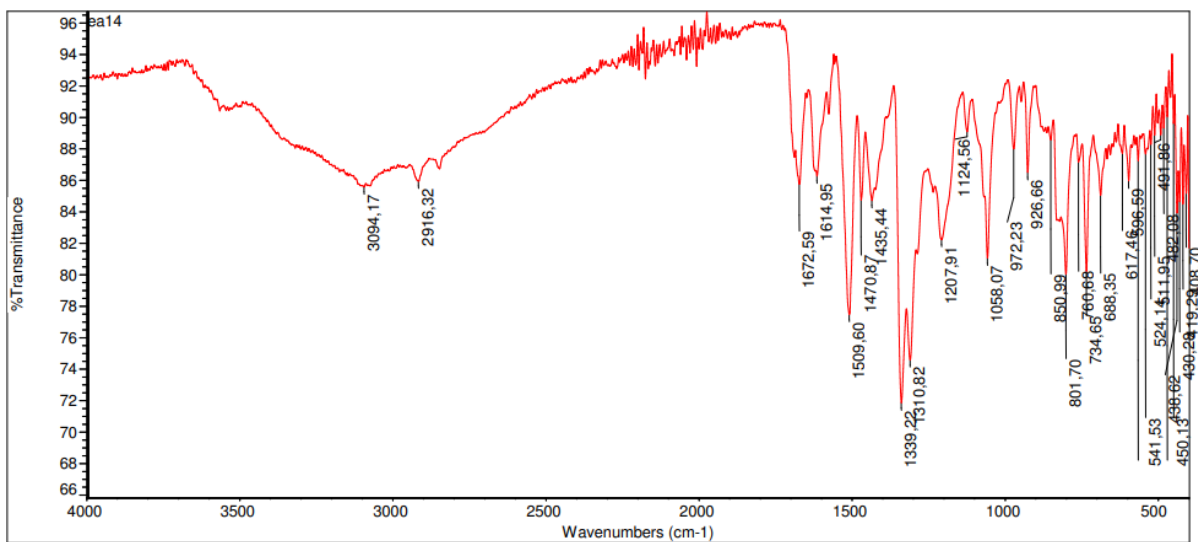
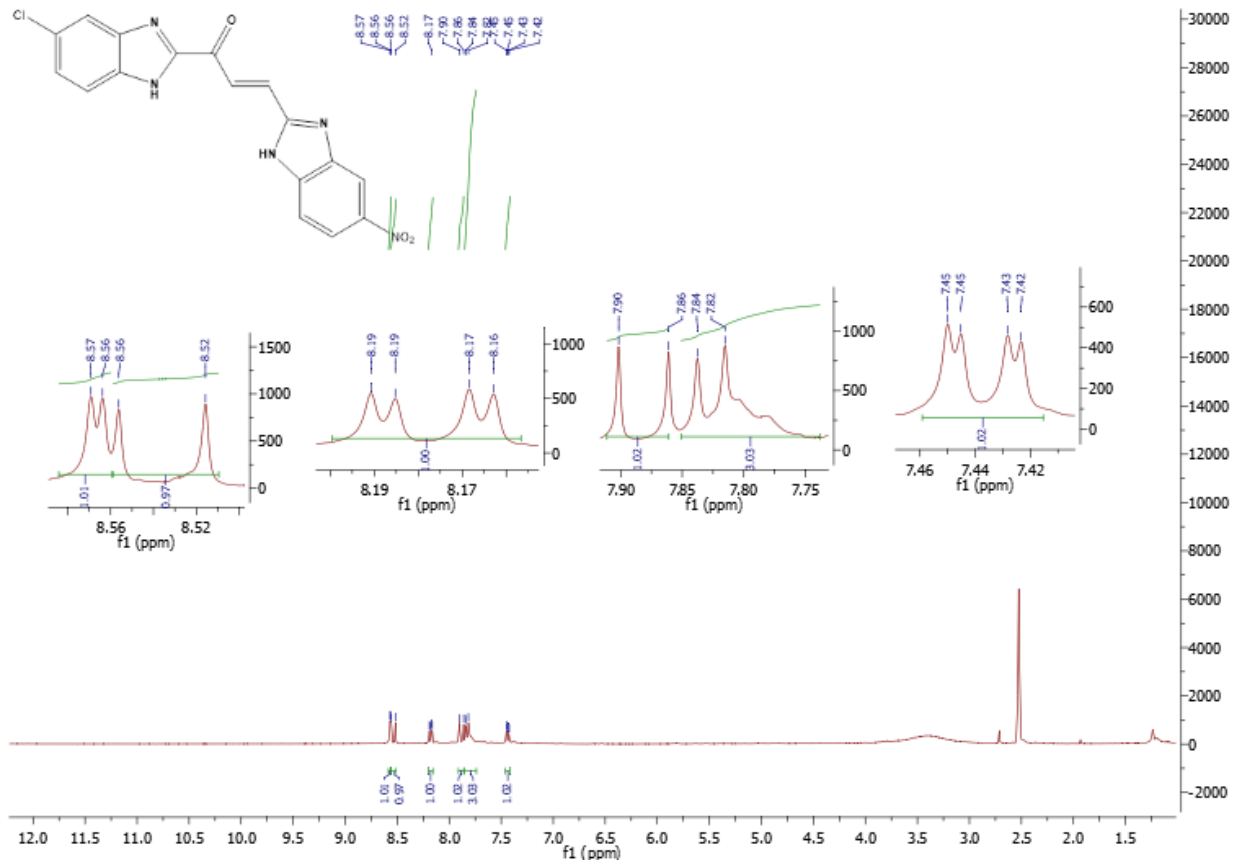
EK 1.11. EA-12 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



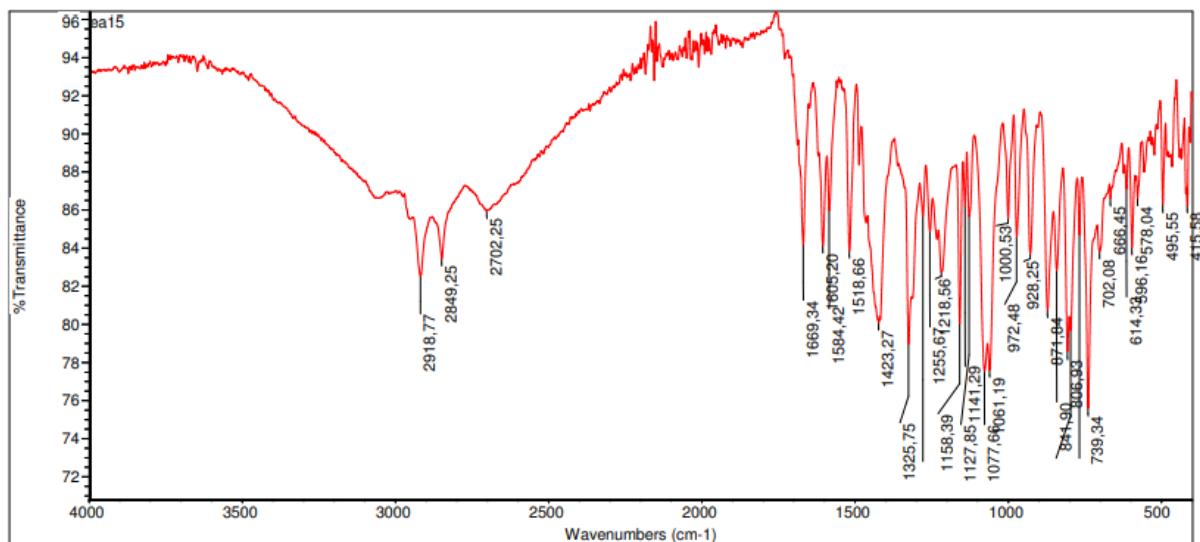
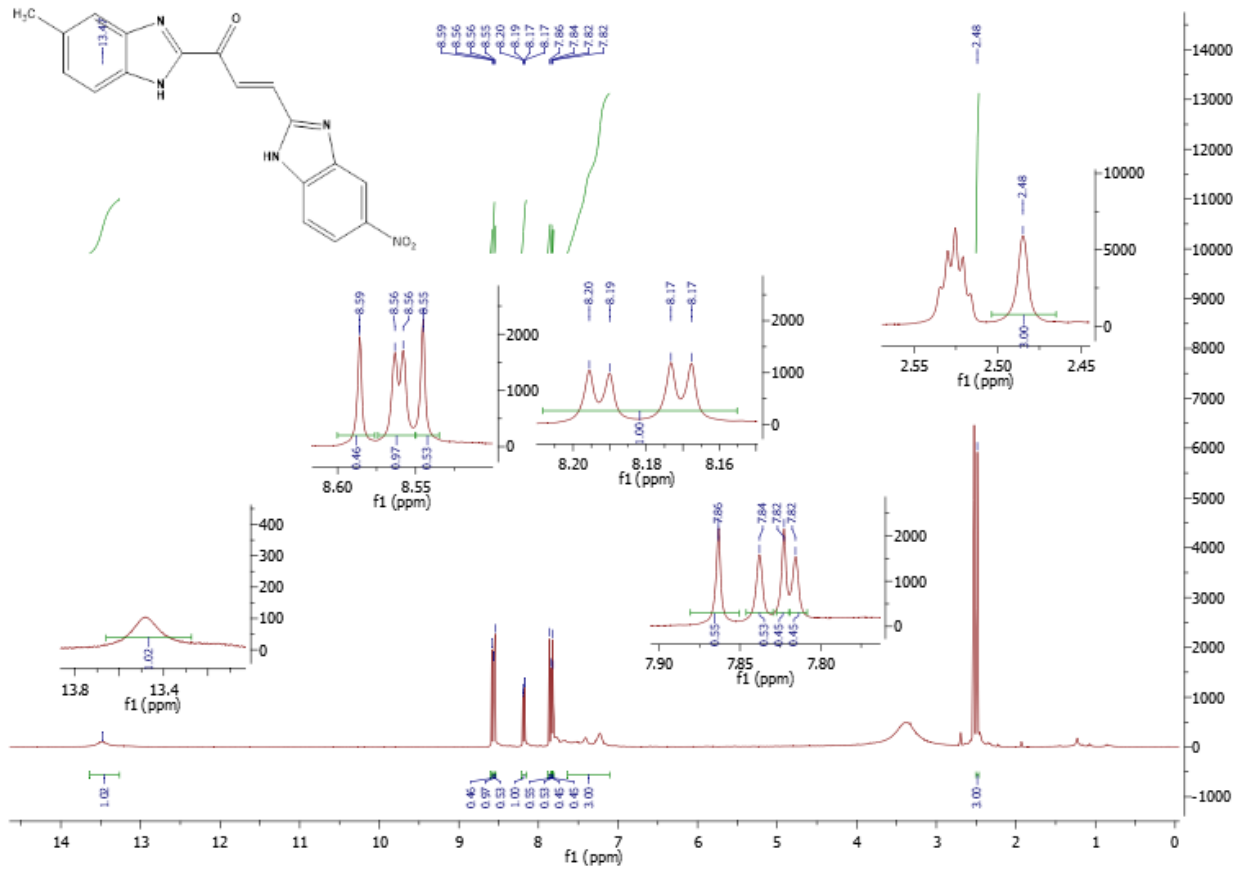
EK 1.12. EA-13 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



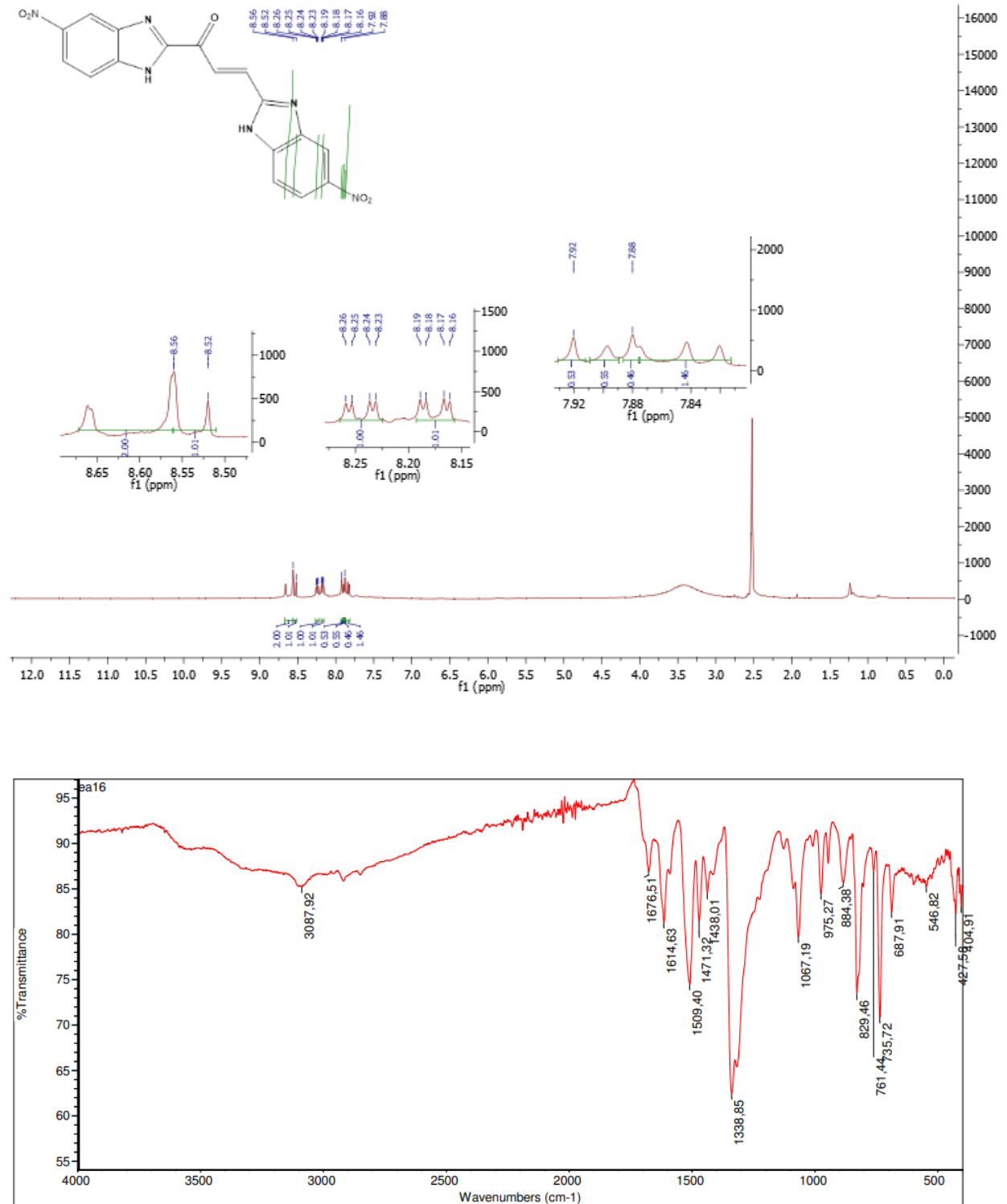
EK 1.13. EA-14 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



EK 1.14. EA-15 Molekülünün ^1H NMR Spektrumu



EK 1.15. EA-16 Molekülünün ^1H NMR ve IR Spektrumları



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : ERCAN ADAL

Doğum Tarihi :

E-mail :

Öğrenim Durumu

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Eczacılık	Mersin Üniversitesi	2015-2020

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayınız)

Görevi	Kurum	Yıl
Eczacı	Sarı Eczanesi	2020-2021
Araştırma Görevlisi	Mersin Üniversitesi/ Eczacılık Fakültesi	2021-devam ediyor

YAYINLAR (Makaleler/Bildiriler/Ödüller)

Bildiriler

- HAJ ERSAN, R., Kuzu B., BUĞA, M., ADAL, E., ALGÜL, Ö. Benzimidazole-2-Phenylwith Alkyl / Alkyloxy linker Derivatives: Synthesis and Antiproliferative Evaluation. 8th International Congress of Drug Chemistry: Design, Synthesis, Production and Standardization of Pharmaceutical Active Substances, Antalya, Türkiye, 27 Şubat -01 Mart 2020.
- ADAL, E., ALAGOZ, M. A., ALGÜL, Ö. New Bisbenzimidazole-Chalcone Structures; Design, Synthesis, and Docking Studies, 10th International Congress of Drug Chemistry: Design, Synthesis, Production and Standardization of Pharmaceutical Active Substances, Antalya, Türkiye, 10-13 Mart 2022.