

**BİS YAPISI TAŞIYAN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE
GÖSTEREBİLECEK BİLEŞİKLERİN TASARLANMASI, SENTEZİ
VE YAPILARININ AYDINLATILMASI ÇALIŞMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAŞAK SARITAŞ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
HAZİRAN - 2018**

**BİS YAPISI TAŞIYAN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE
GÖSTEREBİLECEK BİLEŞİKLERİN TASARLANMASI, SENTEZİ
VE YAPILARININ AYDINLATILMASI ÇALIŞMASI**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

BAŞAK SARITAŞ

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FARMASÖTİK KİMYA
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Öztekin ALGÜL**

**MERSİN
HAZİRAN – 2018**

ONAY

Başak SARITAŞ tarafından Prof. Dr. Öztekin ALGÜL danışmanlığında hazırlanan "Bis Yapısı Taşıyan Antimikrobiyal Aktivite Gösterebilecek Bileşiklerin Tasarlanması, Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması Çalışması" başlıklı tez çalışması aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından 25 Haziran 2018 tarihinde yapılan Tez Savunma Sınavı sonucunda oy birliği ile Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

| Görevi | Ünvanı, Adı ve Soyadı | Kurumu | İmza |
|--------|------------------------------------|-----------------------|--|
| Başkan | Prof. Dr. Öztekin ALGÜL | Mersin Üniversitesi |  |
| Üye | Prof. Dr. Semra UTKU | Mersin Üniversitesi |  |
| Üye | Dr. Öğretim Üyesi Serdar BURMAOĞLU | Erzincan Üniversitesi |  |

Yukarıdaki Jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 24.07.2018 tarih ve 2018./321.. sayılı kararıyla onaylanmıştır.


Prof. Dr. Banu ÇOŞKUN YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürü

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

ETİK BEYAN

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

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

ETHICAL DECLARATION

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

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

25 Haziran 2018 /25 June 2018

İmza / Signature



Öğrenci Adı ve Soyadı / Student Name and Surname

Başak SARITAŞ

ÖZET

BİS YAPISI TAŞIYAN ANTİMİKROBİYAL AKTİVİTE GÖSTEREBİLECEK BİLEŞİKLERİN TASARLANMASI, SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI ÇALIŞMASI

Antimikrobiyal ilaçların aşırı ve gereksiz kullanımı tedavide başarısızlığa ve direnç gelişiminin hızlanmasına neden olmaktadır. Bu durum yakın gelecekte bakteriyel ve fungal enfeksiyonların yeniden çok önemli ölüm nedenleri arasına girmesine yol açabilir. Bu gelişmelere karşı farklı etki mekanizmalarına sahip yeni antimikrobiyal ilaç moleküllerin geliştirilmesini gerektirmektedir. Tedavide kullanılan ve literatürde yer alan antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerin yapı-aktivite çalışmaları değerlendirilerek yeni bir bileşik grubunun geliştirilmesi bu tez çalışmasının temel amacını oluşturmaktadır.

Benzimidazol ana yapısı ve bu yapıların süstitüe türevlerinin antimikrobial aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla çok sayıda araştırma yapılmış olmasına rağmen, bu yapıların biyoizosterleri ve bu yapıların bis türevleri üzerinde yapılmış karşılaştırmalı çalışmaya literatürde az rastlanmaktadır. Literatürde kayıtlı olan bileşikler üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmaları, bu tez çalışmasında sentezlenmesi planlanan bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteye sahip olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Bu çalışmada, bisbenzazol türevi bileşiklerden; bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metan (**7**), bis(benzo[d]oksazol-2-il)metan (**8**), bis(benzo[d]tiyazol-2-il)metan (**9**), 1,2-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan (**10**), 1,2-bis(benzo[d]oksazol-2-il)etan (**11**), 1,2-bis(benzo[d]tiyazol-2-il)etan (**12**), 1,3-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan (**13**), 1,3-bis(benzo[d]oksazol-2-il)propan (**14**) ve 1,3-bis(benzo[d]tiyazol-2-yl)propan (**15**) bileşikleri Phillips ve PPA yöntemiyle tek basamakta sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kristallendirildikten sonra saflığı İTK, erime noktası ile belirlenmiş olup, yapıları FT-IR, ¹H-NMR ile aydınlatılmıştır.

Bu çalışmada da 9 adet bisbenzazol ana yapısı taşıyan bileşikler ile benzer yapıdaki bileşiklerin sentezi ve mikrodilüsyon test metodu ile *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin *in vitro* antimikrobial aktiviteleri çeşitli Gram-pozitif, Gram-negatif bakteriler ile Candida türü mantarlara karşı minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) ile belirlenmiştir. En aktif bileşik, *Staphylococcus aureus* karşı en yüksek inhibitör aktiviteyi gösteren **9**'dur. Bileşik **13**'de Candida türlerine Gram pozitif bakterilere ve Gram negative bakterilerden çok daha yüksek aktivite göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antimikrobiyal aktivite, direnç, bisbenzazol, yapı-aktivite ilişkileri.

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

ABSTRACT

DESIGN, SYNTHESIS AND STRUCTURE CHARACTERIZATION OF THE COMPOUNDS CARRYING BIS STRUCTURE WITH POTENTIAL TO HAVE ANTIMICRIBIAL ACTIVITY

Excessive and unnecessary use of antimicrobial drugs lead to failure in treatment and accelerated resistance development. This may lead to bacterial and fungal infections again becoming major causes of death in the near future. These developments require the development of new antimicrobial drug molecules with different mechanisms of action. The development of new compounds by evaluating the structure-activity relationship studies of the compounds having antimicrobial activity in the literature is the main objective of this thesis.

Although numerous studies have been done to determine the antimicrobial activities of the benzimidazole core structure and the substitution derivatives of these structures, comparative studies on the bioisosters of these structures and bis derivatives are rarely found in the literature. Structure-activity studies on the compounds found in the literature have let the conclusion that these compounds synthesized in this thesis seems to have antimicrobial activity.

In this study, we synthesized some bisbenzimidazole derivatives, namely; bis(1*H*-benzo[d]imidazole-2-yl)methane **(7)**, bis(benzo[d]oxazol-2-yl)methane **(8)**, bis(benzo[d]thiazole-2-yl)metane **(9)**, 1,2-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl)ethane **(10)**, 1,2-bis(benzo[d]oxazol-2-yl)ethane **(11)**, 1,2-bis(benzo[d]thiazole-2-yl)ethane **(12)**, 1,3-bis(1*H*-benzo[d]imidazole-2-yl)propan **(13)**, 1,3-bis(benzo[d]oxazol-2-yl)propan **(14)** and 1,3-bis(benzo[d] thiazole -2-yl)propan **(15)** by using Phillips and PPA methods and the structures were elucidated by FT-IR and ¹H-NMR.

In this study, 9 antimicrobial activities of *in vitro* compounds were investigated by synthesis of compounds bearing the bisbenzazole core structure and compounds of similar structure and macrodilution test method. In vitro antimicrobial activities of the compounds were determined by various inhibition concentrations (MIC) against various Gram-positive, Gram-negative bacteria and *Candida* species fungi. The most active compound is **13**, which has the highest inhibitory activity against *Staphylococcus aureus*. In **9**, *Candida* species exhibit much higher activity than Gram positive bacterial and Gram negative bacteria.

Key words: Antimicrobial activity, resistance, bisbenzazole, structure-activity relationship.

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

TEŞEKKÜR

Lisans ve yüksek lisans eğitimimde tecrübesi ve yol göstericiliğinin yanı sıra tez çalışmamda verdiği büyük destekler sonucu başarı elde etmenin çalışma temelli olduğunu öğrendiğim Ana Bilim Dalı Başkanımız ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Öztekin ALGÜL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yine lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca büyük yardım ve desteklerini gördüğüm değerli hocam Sayın Doç. Dr. Semra UTKU'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Antimikrobiyal aktivite çalışmalarımı tamamlayan Sayın Doç. Dr. Aylin DÖĞEN ve ekibine teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca bana destek olan Farmasötik Kimya Ana Bilim Dalı Doktora programı öğrencisi arkadaşlarım Ronak Haj ERSAN, Burak KUZU'ya çok teşekkür ederim.

Tüm yaşamım boyunca desteklerini ve güvenlerini benden esirgemeyen değerli aileme gösterdikleri emekten dolayı teşekkür ederim.

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından *BAP-SBE 2017-2-TP2-2508* numaralı proje ile desteklenmiştir.

Başak SARITAŞ

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|--|-----------|
| İÇ KAPAK | ii |
| ONAY | iii |
| ETİK BEYAN | iv |
| ÖZET | v |
| ABSTRACT | vi |
| TEŞEKKÜR | vii |
| İÇİNDEKİLER | viii |
| TABLolar DİZİNİ | x |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | xi |
| KISALTMALAR ve SİMGELER | xiv |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI | 7 |
| 2.1. Benzazollerin Genel Özellikleri | 7 |
| 2.1.1 Benzimidazoller | 7 |
| 2.1.2 Benzoksazoller | 9 |
| 2.1.3 Benzotiyazoller | 10 |
| 2.2 Benzazollerin Genel Sentez Yöntemleri | 11 |
| 2.2.1 Benzimidazoller | 11 |
| 2.2.2 Benzoksazoller | 17 |
| 2.2.3 Benzotiyazoller | 20 |
| 2.3. Bibenzazollerin Genel Sentez Yöntemleri | 23 |
| 2.3.1 Bisbenzimidazoller | 23 |
| 2.3.2 Bisbenzoksazoller | 29 |
| 2.3.3 Bisbenzotiyazoller | 32 |
| 2.4. Bisbenzimidazol Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları | 35 |
| 3. MATERYAL ve YÖNTEM | 39 |
| 3.1. Kimyasal Çalışmalar | 39 |
| 3.1.1. Materyal | 40 |
| 3.1.2. Yöntem | 40 |
| 3.1.2.1. Phillips Yöntemi Uygulanarak Elde Edilen Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi | 40 |
| 3.2. Analitik Çalışmalar | 40 |
| 3.2.1. Erime Noktası Tayini | 41 |
| 3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi | 41 |
| 3.2.3. Spektroskopik Kontroller | 41 |
| 3.2.3.1. FT-IR Spektrumları | 41 |
| 3.2.3.2. ¹ H-NMR Spektrumları | 42 |
| 3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar | 42 |
| 3.3.1. Materyal | 42 |
| 3.3.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler | 42 |
| 3.3.1.2. Bakteriyolojik Tanı için Kullanılan Besiyerleri | 42 |
| 3.3.1.2.1. Mueller Hinton Broth | 42 |
| 3.3.1.2.2. Tryptic Soy Broth | 42 |
| 3.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları | 44 |
| 4. BULGULAR ve TARTIŞMA | 45 |
| 4.1. Kimyasal Bulgular | 45 |

| | Sayfa |
|---|--------------|
| 4.1.1. Bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)metan (7) | 45 |
| 4.1.2. bis(benzo[d]oksazol-2-il)methan (8) | 48 |
| 4.1.3. 1 bis(benzo[d]tiyazol-2-il)metan (9) , | 51 |
| 4.1.4. 1,2-bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)etan (10) | 54 |
| 4.1.5. 1,2-bis(benzo[d]oksazol-2-il)etan (11) | 57 |
| 4.1.6. 1,2-bis(benzo[d]tiyazol-2-il)etan (12) | 60 |
| 4.1.7. 3-bis(1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il)propan (13) | 63 |
| 4.1.8. 1,3-bis(benzo[d]oksazol-2-il)propan (14) | 66 |
| 4.1.9. 1,3-bis(benzo[d]tiyazol-2-yl)propan (15) | 69 |
| 4.2. Biyolojik Bulgular | 72 |
| 4.3. Tartışma | 74 |
| 5. SONUÇLAR ve ÖNERİLER | 82 |
| KAYNAKLAR | 83 |
| ÖZGEÇMİŞ | 97 |



TABLolar DİZİNİ

| | Sayfa |
|---|-------|
| Tablo 2.1. <i>o</i> -Fenilenediamin'in Oksalik Asit ve Türevleri ile Reaksiyonu İle Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi | 23 |
| Tablo 4.1. Bileşiklerin Anitmikrobiyal Aktivite Bulguları | 73 |
| Tablo 5.1. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin yapısı | 82 |



ŞEKİLLER DİZİNİ

| | Sayfa |
|---|-------|
| Şekil 1.1. Farklı aktivitelerinden dolayı tedavide kullanılan benzimidazol türevi bileşikleri | 2 |
| Şekil 1.2. Benzazol yapıları ile adenin ve guanin bazların yapısal benzerliği | 3 |
| Şekil 1.3. Boksazomisins A ve B yapısı | 4 |
| Şekil 1.4. Antibakteriyel etki gösteren benzoksazol türevi | 4 |
| Şekil 1.5. Kimyasal yapı olarak önemli benzotiyazoller (I-III) ve flukonazoller (IV-VI). | 5 |
| Şekil 2.1. Benzimidazol molekülünün yapısı ve numaralandırma sistemi | 7 |
| Şekil 2.2. Benzimidazol molekülünün tautomerik formu. | 8 |
| Şekil 2.3. 5(6)-Metilbenzimidazol bileşiğinin tautomerik formu. | 8 |
| Şekil 2.4. Benzoksazol'ün yapısı. | 9 |
| Şekil 2.5. Benzoksazol'ün 2. konumunda bir heteroatom taşıyan benzoksazollerin tautomer yapısı | 9 |
| Şekil 2.6. Benzoksazol halkasının hidrolizi reaksiyonu örneği | 10 |
| Şekil 2.7. Benzoksazol'ün yapısı | 10 |
| Şekil 2.8. 1 <i>H</i> -benzimidazol-2-karbamat bileşiğinin sentezi | 11 |
| Şekil 2.9. 2-Amino-5(6)-benzoil-1 <i>H</i> -benzimidazol bileşiğinin sentezi | 11 |
| Şekil 2.10 : 2-Klorometilbenzimidazolün sentezi | 12 |
| Şekil 2.11 : 5-sübstitüe-2-fenilbenzimidazollerin sentezi | 12 |
| Şekil 2.12 2-fenilbenzimidazol sentezi | 13 |
| Şekil 2.13. N-arilhaloamidinlerden 2-fenilbenzimidazol sentezi | 13 |
| Şekil 2.14. Sübstitüe 2-aril-benzimidazollerin sentezi | 13 |
| Şekil 2.15. 2-Aril sübstitüe benzazollerin sentezi | 14 |
| Şekil 2.16. Kuvvetli bazik ortamda 2-fenilbenzimidazol sentezi | 14 |
| Şekil 2.17. Konvansiyonel veya mikrodalga yardımıyla sentezlenen 2-sübstitüebenzimidiazoller | 15 |
| Şekil 2.17. 2-(6-florokroman-2-il)-1-alkil/açıl/aril-1 <i>H</i> -benzimidazol'ün sentezi | 15 |
| Şekil 2.18. 2-Stirilbenzimidazol türevi bileşiklerin mikrodalga yardımıyla sentezi | 16 |
| Şekil 2.19. 2-(1 <i>H</i> -benzimidazoliltiyo)-N'-2-(sübstitüefenil)hidrazit türevi bileşiklerin sentezi | 16 |
| Şekil 2.20 3-benzimidazolil-5-aril-2-izoksazolin türevi bileşikler | 17 |
| Şekil 2.21 Kalkon türevi benzimidazol sentezi | 17 |
| Şekil 2.22. Benzotiyazollerin genel sentez yöntemi | 18 |
| Şekil 2.23. Benzoksazol Türevlerinin Karboksilli Asitlerle Oluşum Reaksiyonu | 18 |
| Şekil 2.24. Benzoksazol Türevlerinin Schiff bazları üzerinden oluşum reaksiyonu | 19 |
| Şekil 2.25. Benzoksazollerin farklı katalizör ortamlarında sentezleri | 20 |
| Şekil 2.26. Benzoksazollerin genel sentez yöntemi | 20 |
| Şekil 2.27. 2-(3-sübstitüe-4-hidroksifenil) benzotiyazol türevlerin yöntemi | 21 |
| Şekil 2.28. Benzoksazollerin Jacobson Sentezi yöntemi ile eldesi | 21 |
| Şekil 2.28. Benzoksazollerin Hegerschoff Sentezi yöntemi ile eldesi | 22 |
| Şekil 2.29. Benzoksazollerin Hegerschoff Sentezi yöntemi ile eldesi | 22 |
| Şekil 2.30. Benzoksazollerin KSF kili ile mikrodalga yardımıyla Sentez yöntemi | 22 |
| Şekil 2.31. Benzoksazollerin Piridinyum klorokromat yardımıyla sentezi | 22 |
| Şekil 2.32. <i>o</i> -Fenilendiamin ve etandioik asitten 2,2'-bi-1 <i>H</i> -benzimidazol sentezi | 23 |
| Şekil 2.33. <i>o</i> -Fenilendiamin ve oksamit ve malonamitlerin reaksiyonuyla bisbenzimidazol sentezi | 24 |
| Şekil 2.34. Bisbenzimidazol sentez yöntemi | 24 |
| Şekil 2.35. 1,4-Dihidrokinoksalin-2,3-dion ve <i>o</i> -fenilendiaminin reaksiyonu sonucu 2,2'-bis-benzimidazol sentezi | 24 |
| Şekil 2.36. Sodyum piro sülfid varlığında 2-(4-metoksifenil)benzimidazol5-karboksaldehit ile bis-benzimidazol sentezi | 25 |

| | |
|--|----|
| Şekil 2.37. 3,4-Diamino benzamidin imidat esterleri ile reaksiyonu sonucunda, 2,5'-bis-benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmesi | 26 |
| Şekil 2.38. o-Fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitrobenzen varlığında bis-benzimidazol ve terbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi | 26 |
| Şekil 2.39. Kuru THF varlığında metalik sodyum ile bisbenzimidazollerin sentezi | 27 |
| Şekil 2.40. Alüminyum ve metansülfonik asit varlığında mikrodalga yardımıyla bisbenzimidazol türevlerinin sentezi | 27 |
| Şekil 2.41. o-Fenilendiamin ve arilkarboksilik asit türevlerinin silfoks [POCl ₃ -n(SiO ₂) _n] varlığında benzimidazol türevlerinin sentezi | 27 |
| Şekil 2.42. Oksamit varlığında bisbenzimidazol sentezi | 28 |
| Şekil 2.43. 3,3'-Diaminobenzidin -diketonlardan veya -ketoesterlerle mikrodalga altında reaksiyonu sonucu bisbenzimidazol sentezi | 28 |
| Şekil 2.44. İminoesterlerden bisbenzimidazol sentezi | 29 |
| Şekil 2.45. Bisbenzoksazol eldesi | 29 |
| Şekil 2.46. Polifosforik asit katalizle bisbenzoksazol sentezi | 29 |
| Şekil 2.47. Trikloro sodyum asetatlı ortamda bisbenzoksazol sentezi | 30 |
| Şekil 2.48. 3,5-Di-tert-butil-2-amino-fenolden hareketle bisbenzoksazol sentezi | 30 |
| Şekil 2.49. Mikrodalga yardımıyla benzoksazol ve bisbenzoksazol sentezi | 30 |
| Şekil 2.50. 2-Aminobenzoksazol'den hareketle bisbenzoksazol sentezi | 30 |
| Şekil 2.51. Halka kapama reaksiyonuyla bisbenzoksazol sentezi | 31 |
| Şekil 2.52. 5-Süstitüe izobenzofuran-1,3-dionun PPA ile reaksiyonu ile bisbenzoksazol sentezi | 31 |
| Şekil 2.53. Piridin veya naftildikarboksilik asit türevlerinin PPA'li ortamda reaksiyonu ile bisbenzoksazol türevlerinin sentezi | 32 |
| Şekil 2.54. Aldehitlerden hareketle halka kapanması reaksiyonuyla bisbenzoksazol sentezi | 32 |
| Şekil 2.55. K ₂ CS ₂ OC ₂ H ₅ 'li ortamda bis-benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi | 33 |
| Şekil 2.56. KSCN'li ortamda bis-benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi | 33 |
| Şekil 2.57. Bis-ditiyokarbamat ile civaoksitli ortamda bis(benzotiyazol-2-il)-1,4-fenilendiamin bileşiğinin sentezi | 33 |
| Şekil 2.58. Civa(II) oksitli ortamda bifenil türevi bileşiğinin metil N-fenilditiyokarbamat ile reaksiyonu ile 2,2-dianilino-6,6-bis(benzotiyazol) bileşiğinin sentezi | 33 |
| Şekil 2.59. Dimetil siyanimidoditiyokarbonat ile 2-aminofenol'ün 2,2'-iminobis(benzotiyazol) bileşiğinin sentezi | 34 |
| Şekil 2.60. Dikarboksilli asitlerler bisbenzotiyazol sentezi | 34 |
| Şekil 2.61. 2-Alkilbenzotiyazollerin magnezyum tuzları ile reaksiyonu sonucu bisbenzotiyazol sentezi | 34 |
| Şekil 2.62. 1,2-Bis(benzotiyazol-2-il)-1,2-dikloroeten bileşiğinin lityum diizopropilamitli ortamda 2-(diklorometil)benzotiyazolün ile reaksiyon ile sentezi | 35 |
| Şekil 2.63. 2,5-Di-2-benzimidazolilfuran türevlerinin yapısı. | 36 |
| Şekil 2.64. Bis-benzimidazol türevi Hoechst 33258 (Pibenzimol, NSC-322921) ve Hoechst 33342 bileşikleri. | 36 |
| Şekil 2.65. Amidin grubu içeren Hoechst 33258 ve Hoechst 33342 bileşiklerinin yapısı. | 36 |
| Şekil 2.66. Monokatyonik bis-benzimidazol türevi bileşiklerin yapıları | 37 |
| Şekil 2.67. 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısındaki antibakteriyel aktiviteleri belirlenen bileşik | 37 |
| Şekil 2.68. Güçlü Antimikrobiyal etkili bisbenzimidazol türevi bileşikler | 38 |
| Şekil 2.69. Antimikrobiyal özellikteki kalsimisin (a) ve antitümöral etkili UK-1 (b) bileşikleri. | 39 |
| Şekil 4.1. Bis(1H-benzo[d]imidazol-2-il)metan bileşiğinin yapısı. | 45 |

| | |
|--|----|
| Şekil 4.2. Bileşik 7'in FT-IR Spektrumu | 46 |
| Şekil 4.3. Bileşik 7'in ¹H-NMR Spektrumu | 46 |
| Şekil 4.4. Bileşik 7'in ¹³C-NMR Spektrumu | 47 |
| Şekil 4.5. bis(benzo[d]oxazol-2-yl)methane bileşiğinin yapısı. | 48 |
| Şekil 4.6. Bileşik 7'in FT-IR Spektrumu | 49 |
| Şekil 4.7. Bileşik 8'in ¹H-NMR Spektrumu | 49 |
| Şekil 4.8. Bileşik 8'in ¹³C-NMR Spektrumu | 50 |
| Şekil 4.9. bis(benzo[d]thiazol-2-yl)methane bileşiğinin yapısı. | 51 |
| Şekil 4.10. Bileşik 9'in FT-IR Spektrumu | 52 |
| Şekil 4.11. Bileşik 9'in ¹H-NMR Spektrumu | 52 |
| Şekil 4.12. Bileşik 9'in ¹³C-NMR Spektrumu | 53 |
| Şekil 4.13. 1,2-bis(benzo[d]thiazol-2-yl)ethanebileşiğinin yapısı. | 54 |
| Şekil 4.14. Bileşik 10'in FT-IR Spektrumu | 55 |
| Şekil 4.15. Bileşik 10'in ¹H-NMR Spektrumu | 55 |
| Şekil 4.16. Bileşik 10'in ¹³C-NMR Spektrumu | 56 |
| Şekil 4.17. 1,2-bis(benzo[d]oxazol-2-yl)ethane bileşiğinin yapısı. | 57 |
| Şekil 4.18. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu | 58 |
| Şekil 4.19. Bileşik 11'in ¹H-NMR Spektrumu | 58 |
| Şekil 4.20. Bileşik 10'in ¹³C-NMR Spektrumu | 59 |
| Şekil 4.21. 1,2-bis(benzo[d]thiazol-2-yl)ethanebileşiğinin yapısı. | 60 |
| Şekil 4.22. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu | 61 |
| Şekil 4.23. Bileşik 12'in ¹H-NMR Spektrumu | 61 |
| Şekil 4.24. Bileşik 12'in ¹³C-NMR Spektrumu | 62 |
| Şekil 4.25. 2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propyl)benzo[d]thiazole bileşiğinin yapısı. | 63 |
| Şekil 4.26. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu | 64 |
| Şekil 4.27. Bileşik 13'in ¹H-NMR Spektrumu | 64 |
| Şekil 4.28. Bileşik 13'in ¹³C-NMR Spektrumu | 65 |
| Şekil 4.29. 1,3-bis(benzo[d]oxazol-2-yl)propane bileşiğinin yapısı. | 66 |
| Şekil 4.30. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu | 67 |
| Şekil 4.31. Bileşik 14'in ¹H-NMR Spektrumu | 67 |
| Şekil 4.32. Bileşik 14'in ¹³C-NMR Spektrumu | 68 |
| Şekil 4.33. 1,3-bis(benzo[d]thiazol-2-yl)propanebileşiğinin yapısı | 69 |
| Şekil 4.34. Bileşik 15'in FT-IR Spektrumu | 70 |
| Şekil 4.35. Bileşik 15'in ¹H-NMR Spektrumu | 70 |
| Şekil 4.36. Bileşik 15'in ¹³C-NMR Spektrumu | 71 |
| Şekil 5.1. Phillips genel sentez yöntemi ile sentezlenen bisbenzazol türevi bileşikler. | 80 |
| Şekil 5.2. Bileşiklerin Phillips veya PPA genel sentez yöntemine göre sentezi. | 81 |

KISALTMALAR ve SİMGELER

| Kısaltma/Simge | Tanım |
|------------------------------------|---|
| DMSO | Dimetilsülfoksit |
| DMF | Dimetilformamit |
| DMAC | N,N-dimetilasetamit |
| DMSO | Dimetilsülfoksit |
| DDQ | Dikloro-5,6-disyano-1,4-benzokinon |
| 4-Metoksi- TEMPO | 4-Metoksi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidin-iloksi % 50 Oranında İnhibisyon Sağlayan Konsantrasyon Değeri |
| IC ₅₀ | Hücre proliferasyonunu % 50 Oranında İnhibe Eden Konsantrasyon Değeri |
| GI ₅₀ | İnce Tabaka Kromatografisi |
| İTK | hyaluran |
| HA | Piridinyum klorokromat |
| PCC | PPA |
| Polifosforik asit | Hidrojen-1 Nükleer Manyetik Rezonans |
| ¹ H-NMR | Fourier Transformlu Kızılötesi (Fourier Transform Infrared) |
| FT-IR | Sıvı Kromatografisi-Kütle/Kütle |
| LC-MS/MS | Fenil |
| Ph | Dötoro Metanol |
| CD ₃ OD | Dötoro Kloroform |
| CDCl ₃ | Dötoro Dimetilsülfoksit |
| (CD ₃) ₂ SO | Ultraviyole |
| UV | Trietil Amin |
| TEA | Aril |
| Ar | Asitlik-Bazlık Derecesi |
| pH | Asit İyonlaşma Sabiti |
| pK _a | Santigrat Derece |
| °C | Mikro |
| μ | |
| MW | Mikro Dalga |
| <i>G. intestinalis</i> | <i>Giardia intestinalis</i> |
| <i>E. histolytica</i> | <i>Entamoeba histolytica</i> |
| <i>T. vaginalis</i> | <i>Trichomonas vaginalis</i> |
| rpm | Devir Birimi |
| m | Multiplet |
| q | Quartet |
| t | Triplet |
| d | Dublet |
| s | Singlet |
| UDP-glcNAc | UDP-N-asetil glukozamin |
| UV | Ultraviyole |
| VREF | Vankomisin rezistans <i>Enterococcus faecium</i> |

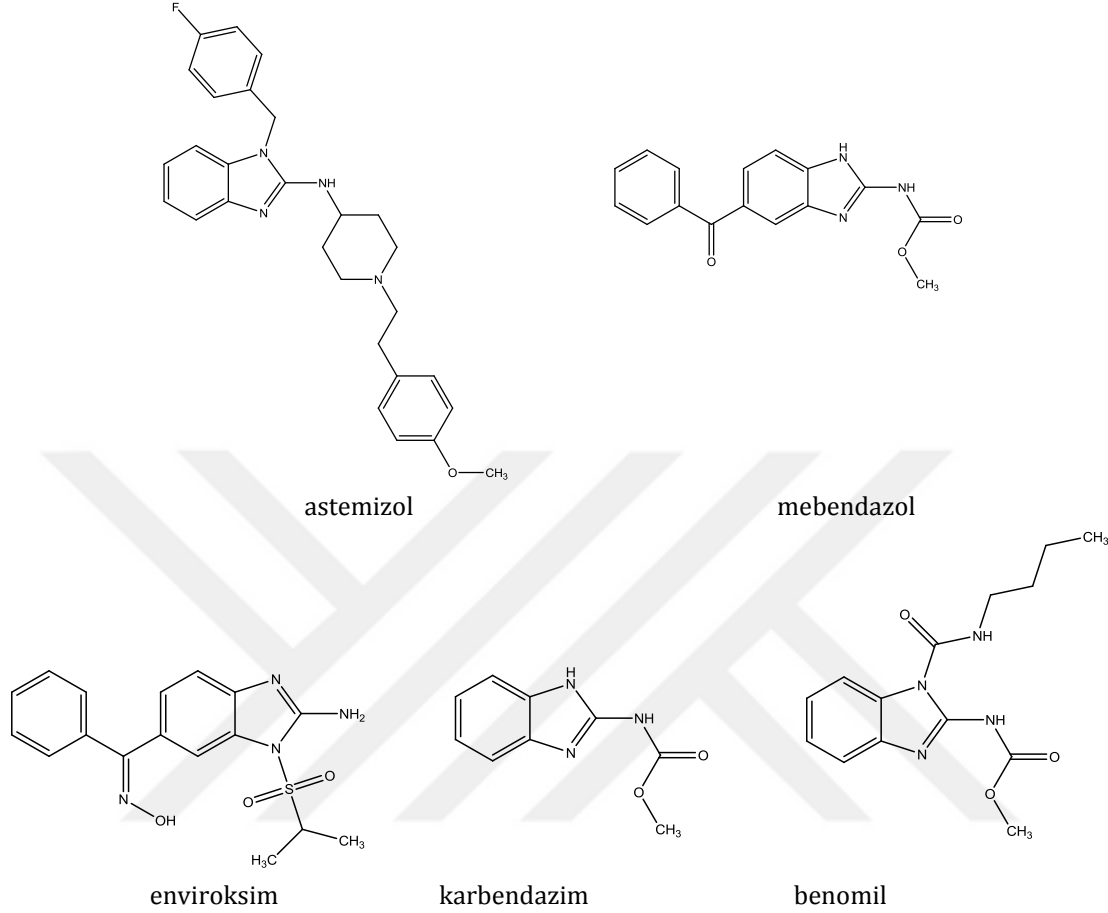
1. GİRİŞ

Günümüzde hastalıklara neden olan patojen mikroorganizmalara karşı tedavide önemli başarılar sağlanmış olmasına rağmen, antimikrobiyal ilaçların (β -laktam, makrolidler, kinolonlar ile vankomisin, flukonazol, vorikanozol, itrakonazol vb.) uygun olmayan kullanımına bağlı olarak direnç gelişiminin hızlandığı görülmektedir. Bu durum bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tedavisinde başarısızlıkların giderek artmasına ve enfeksiyon hastalıkları halk sağlığı açısından önemli problemlerden biri haline gelmesine neden olmaktadır (1-11).

Patojen mikroorganizmaların neden olduğu hastalıkların tedavisinde antimikrobiyal ilaçlar önemli bir yer tutmaktadır. Bu alanda yapılan bilimsel çalışmaların sayısı ve çeşitliliği de sürekli olarak artmaktadır. Bunun en önemli nedeni, patojen mikroorganizmalara bağlı olarak gelişen bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemlerin ortaya çıkmasıdır (12-14). Özellikle hızlı direnç gelişimi bu alandaki çalışmaların asla sona eremeyeceğinin önemli bir göstergesidir. Günümüzde bu durum özellikle Gram-pozitif bakterilerin neden olduğu hastane enfeksiyonlarında çok önemli bir sorun haline gelmiştir. Son yıllarda bu tür ciddi enfeksiyonlara karşı Vankomisin'in klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılması ile Vankomisin rezistans *Enterococcus faecium* (VREF) enfeksiyonlarında da anormal bir artış olduğunun gözlemlenmesi bu tür vakalarda mortalite oranının da yükseldiği ve antiinfektif tedavi şansının çok kısıtlı olduğunu göstermektedir (15-17). Bu nedenle farklı etki mekanizmalarına sahip yeni ilaç moleküllerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu tür ilaç moleküllerine ivedi olarak ihtiyaç duyulmaktadır. Ancak bu tür çalışmalarda görülen en önemli zorluk, ilaçların konağa zarar vermeden mikroorganizma çoğalmasının durdurması olarak bilinen "seçici toksik" etki göstermesinin büyük oranda mümkün olamamasıdır. Bu etki bugüne kadar olduğu gibi mikroorganizma ile insan yapı ve metabolizmaları arasındaki farklılıklara dayandırılarak gerçekleştirilmektedir. Ancak günümüzde bilinen özelliklerden farklı yeni özelliklerin keşfedilmesinin kolay bir durum olmadığı ve bilimsel araştırmaların bu konu üzerinde yoğunlaştırılmasına ihtiyaç duyulmaktadır (11). Dolayısıyla yeni ilaç geliştirilmede yeni yaklaşımların geliştirilmesi önemli bir nokta olarak görülmektedir.

Tüm bu zorluklar ve yeni antimikrobiyal etkili ilaçlara olan gereksinimler değerlendirildiğinde, benzimidazol halkasının purin ve pirimidin çekirdeğini taşıyan DNA bazlarının temel yapı izosteri olması, vitamin B12 (siyanokobalamin)'in yapısında yer alması ve günümüzde pek çok farklı ilaç gruplarının taşıdıkları etken maddelerin (antiülseratif, antihelmintik, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidan gibi) benzimidazol ana yapısı taşımaları ve bu yapılar üzerinde çok sayıda çalışmanın yapılması, bu tez çalışmasının tasarlanmasının en önemli noktasıdır. Yine astemizol, mebendazol, enviroksim, karbendazim ve benomil gibi (Şekil 1.1.) benzimidazol türevi bileşikler tedavide kullanılmakla birlikte

benzimidazol türevi bileşiklerin bakteri büyümesini baskıladığı da literatürde yer almaktadır (13,18). Bu etkilerin yanı sıra benzimidazol ana yapısı taşıyan bileşiklerin özellikle antimikrobiyal ve antitümör etkilerinin olduğu da çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (19-21).



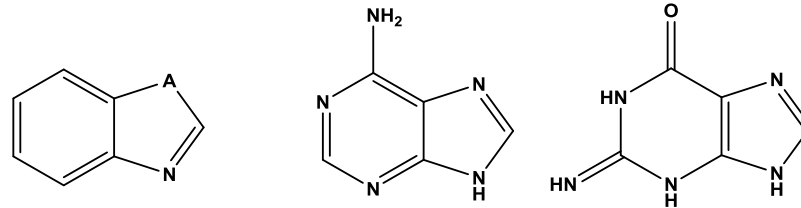
Şekil 1.1. Farklı aktivitelerinden dolayı tedavide kullanılan benzimidazol türevi bileşikleri

Birçok araştırma grubu gibi grubumuz da benzimidazol ana yapısı taşıyan heterosiklik bileşikler ile bu yapıların biyoizoster grupları üzerinde araştırmalar yapmaktadır.

Günümüzde antimikrobiyal etkili yeni bir benzimidazol türevi bileşik henüz tedavi alanına girmemiş olmakla beraber, son 10 yılda benzimidazolün antimikrobiyal aktiviteleri üzerine çok sayıda araştırma yapılması ve yapılan çalışmalarda, özellikle 2. konumdan sübtitüe benzimidazol türevlerinde antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşılması dikkat çekmektedir (22, 23). Bu araştırmalarda, farklı farmakolojik etkileri nedeniyle ilaç etken maddesi olarak kullanılan benzimidazol türevlerinde başarılı sonuçlar elde edildiği görülmektedir.

Benzimidazol halka sistemi taşıyan bileşiklerde olduğu gibi bu halka sisteminin biyoizosterleri olan benzoksazol ve benzotiyazol yapılarının üzerinde de yoğun araştırmalar yapılmaktadır (24-26).

Benzazol halka sisteminin nükleik asitlerin yapısında yer alan adenin ve guaninin bazlarına olan yapısal benzerliği DNA ile kompleks oluşturarak deoksiguanozin kalıntılarına bağlandıklarını gösterilmiştir (Şekil 1.2). Bu şekilde oluşan DNA ilaç komplekslerinin DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ettiği belirlenmiştir [30].



A= -NH-, -O-, -S-

Şekil 1.2. Benzazol yapıları ile adenin ve guaninin yapısal benzerliği

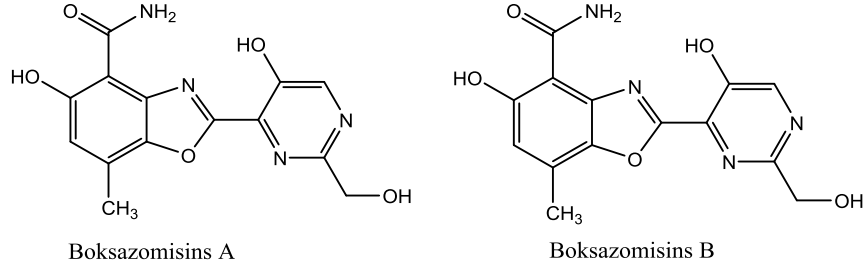
Yapılan literatür araştırmaları benzoksazol türevlerinin kemoterapötik aktiviteleri yönünden benzimidazol gibi önemli sonuçlara sahip bileşikler olduğunu göstermektedir [24, 25]. Bu çalışmalar benzoksazol türevi bileşiklerin antifungal, antibakteriyel, antiviral, antitümör ve antitüberküloz aktiviteleri gibi birçok aktiviteye sahip kemoterapötik bileşikler olduğunu göstermektedir [24, 25, 27, 28].

Benzoksazoller antibakteriyel etkilerini birçok şekilde gösterebilirler. Antibakteriyel etkiyi bakteri hücrelerinin gelişmesini ve üremesini önleyen bakteriyostatik etki ile bakteri hücrelerinin yok eden bakterisit etki şeklindedir [29].

Yine Glukozamin-6 fosfat sentaz, UDP-N-asetil glukozamin (UDP-glcNAc) içeren kompleks bir enzimdir ve hem ökaryotik, hem de prokaryotik hücrelerde makromolekül içeren tüm amino şekerlerin biyosentezinde önemli rol oynamaktadır. Bu enzim peptidoglikan yapısını oluşturmaktadır. Memelilerde UDP-glcNAc, glikoproteinlerin ve mukopolisakkaritlerin biyosentezinde kullanılmaktadır. GlcN-6-P sentaz enziminin kısa süreli inhibisyonu mikroorganizmaların hayatsal fonksiyonunun sona ermesine neden olabilir. 5,7-Dikloro-1,3-benzoksazol-2-tiyol türevi bileşikler GlcN-6-P sentaz inhibitörü olduğu ve önemli antibakteriyel etkisahip olduğu gösterilmiştir [31].

Ekstrasellular matriksin önemli bir ögesi olan hyaluran bakteriyel hyaluran liyaz tarafından parçalanır. Doku inşası için önemli rol oynayan hyaluran (HA) fertilizasyon, embriyonik gelişme hücre göçü ve farklılaşması, yaraların iyileşmesi, yangı olayları ve tümör hücrelerinin metastazı ve büyümesinde önemli role sahiptir. HA, ökaryotlarda hyaluranglikoaminidaz, prokaryotlarda ise prokaryotik hyaluran liyaz enzimi tarafından parçalanır. HA degradasyonu sonucu oluşan disakkaritleri bakteriler karbon kaynağı olarak kullanmaktadır. Bu durum patojenlerin yayılmasını ve dokularla ilişkilendirilmesini kolaylaştırmaktadır. Bu enzimin inhibitörlerinin antibakteriyel tedavideki önemi benzoksazol-2-tiyon ile *Streptococcus agalactiae* suşunda gösterilmiştir [32].

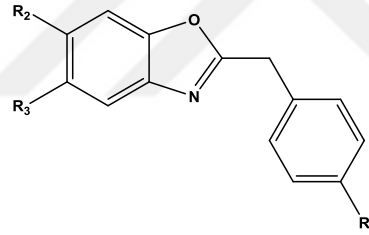
1988 yılına ait olan bir çalışmada, benzoksazol türevi olan Boksazomisins A ve B Tayvan`dan alınan bir toprak numunesinden ekstrakte edilmiştir (Şekil 1.3) [33]. Spektral çalışmalar sonucunda yapıları kanıtlanmış olan boksazomisins A ve B'nin Gram-pozitif bakterilere karşı aktiviteleri belirlenmiştir.



Şekil 1.3. Boksazomisins A ve B yapısı

Yine benzoksazol ve benzoksazol ana yapısı içeren moleküller üzerinde yapılan antimikrobiyal aktivite belirleme çalışmasında sentezlenen benzoksazol türevlerinin *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*,

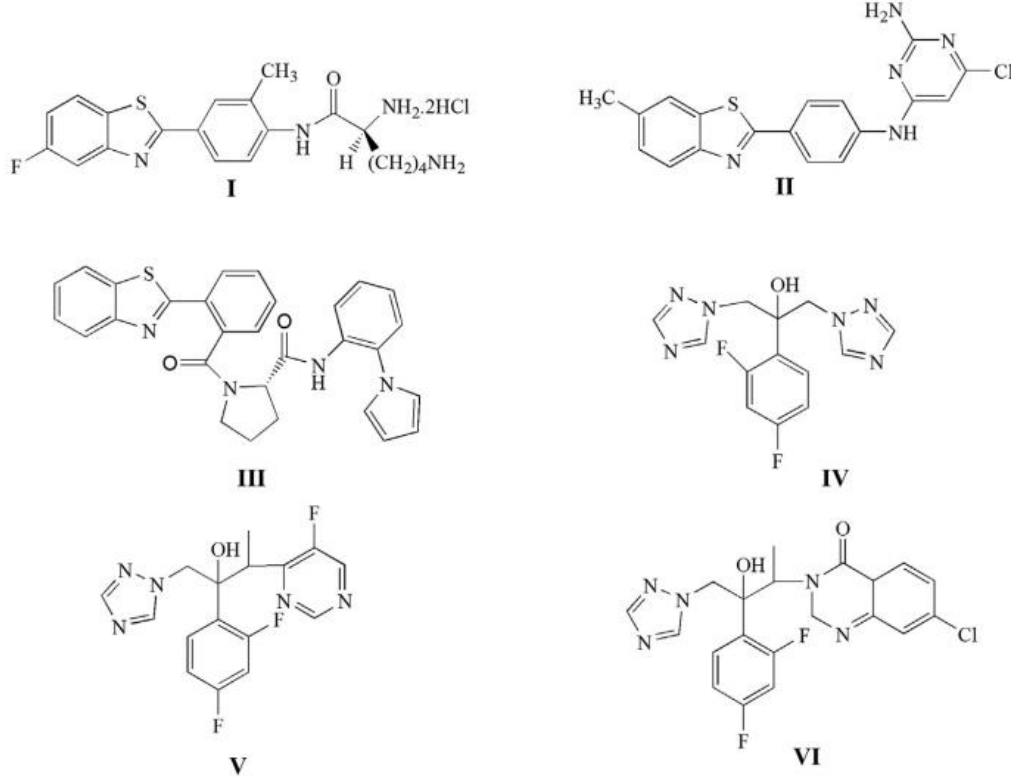
Escherichia coli, *Candida albicans* gibi bakterilere karşı güçlü antibakteriyel aktiviteleri kanıtlanmıştır (Şekil 1.4) [34].



R₁: -H, -Cl, -F, -Br, -CH₃, -C₂H₅, -C(CH₃)₃ R₂: -H, -NH₂, -NO₂ R₃: -H, -NH₂, -NO₂

Şekil 1.4. Antibakteriyel etki gösteren benzoksazol türevi

Literatürde benzimidazollerle birlikte benzoksazol ve benzotiyazollerin antimikrobiyal aktivitelerini içeren çok sayıda çalışmaya rastlanmaktadır. Benzotiyazol halkası taşıyan önemli aktiviteye sahip yapılar Şekil 1.5'de verilmiştir (35).



Şekil 1.5. Kimyasal yapı olarak önemli benzotiyazoller (I-III) ve flukonazoller (IV-VI).

Bu tez çalışmasında, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tedavisinde için yapılan çalışmalarda da araştırmacıların dikkatini çeken heterosiklik yapılar arasında bis türevi bileşiklerin yer alması (36-39), antimikrobiyal aktiviteye sahip oldukları yapı-aktivite çalışmaları sonucu belirlenen bazı bis yapılardan elde edilen sonuçlar değerlendirilerek bu konudaki çalışmalara yeni bir yaklaşım sağlanması hedeflenmiştir.

Benzazol ana yapısına benzer yapılar ve bu yapıların süstitüe türevlerinin antimikrobiyal aktiviteleri üzerinde çok sayıda araştırma olmasına rağmen, bu yapılar ile biyoizosterlerinin bis türevleri üzerinde yapılmış karşılaştırmalı çalışmaya literatürde az rastlanmaktadır.

Literatürde yapılan yapı-aktivite değerlendirme çalışmaları sonucunda bisbenzazol türevi bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivitelerinin belirlenmesi, bu grup bileşiklerin iyi antimikrobiyal aktivite de göstereceğini ortaya çıkarmıştır. Tez çalışmamızda, bisbenzazol türevi bileşiklerin sentezi, yapının karakterizasyonu ve antimikrobiyal aktiviteleri araştırılarak yapı aktivite ilişkileri ortaya konulması hedeflenmiştir.

Bisbenzazol yapısı taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal etkilerinin *in vitro* olarak belirlenmesi ve literatüre farklı etki mekanizmalara sahip yeni etkin bir bileşik grubunun

kazandırılması amacıyla bazı bisbenzazol türevi bileşikler ile biyoizoster halka sistemi taşıyan 9 adet bileşiğin karşılaştırılmalı antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılmış ve bisbenzazol ana yapısı taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal aktivitedeki önemi antimikrobiyal açıdan incelenmiştir.

Bu çalışmada, bisbenzazol türevi bileşiklerden; bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metan (**7**), 1,2-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)etan (**10**), 1,3-bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)propan (**13**), bis(benzo[d]oksazol-2-il)metan (**8**), 1,2-bis(benzo[d]oksazol-2-il)etan (**11**), 1,3-bis(benzo[d]oksazol-2-il)propan (**14**), bis(benzo[d]tiyazol-2-il)metan (**9**), 1,2-bis(benzo[d]tiyazol-2-il)etan (**12**) ve 1,3-bis(benzo[d]tiyazol-2-yl)propan (**15**) bileşikleri Phillips ve PPA yöntemiyle tek basamakta sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin kristallendirildikten sonra saflığı İTK, erime noktası ile belirlenmiş olup, yapıları FT-IR, ¹H-NMR ile aydınlatılmıştır.

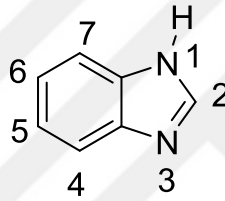
Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin *Escherichia Coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 25853), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 10353), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), *Candida glabrata* (ATCC 4322), *Candida albicans'a* (10231) karşı antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile belirlenmiştir. Geliştirilen moleküllerin literatürde yer alan benzer yapıdaki bileşiklerle karşılaştırılması yapılarak yapı-etki ilişkileri değerlendirilmiştir.

2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Benzazollerin Genel Özellikleri

2.1.1. Benzimidazoller

Benzimidazol halka sistemi, benzen ve imidazol halkalarından oluşmaktadır. Bu halka sistemi, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzen halkası ile bağlanmaları ile meydana gelmektedir. Benzimidazol halka sistemi hidrojen atomuna bağlı azot atomu “imino azotu” veya “pirol azotu” ile tersiyer formdaki “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak isimlendirilen iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir (Şekil 2.1.). Bu azot atomlarından imino azot atomunun taşıdığı hidrojen atomuna da, “imino hidrojeni” adı verilir. İmino azotu sp^3 hibritleşmesi yapar ve kendisine bağlı hidrojenle beraber proton verici merkez olarak, tersiyer azot atomu ise sp^2 hibritleşmesi yapar ve proton alıcısı olarak davranır [40,41].



Şekil 2.1. Benzimidazol molekülünün yapısı ve numaralandırma sistemi.

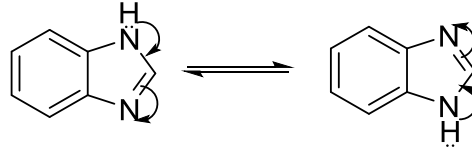
Benzimidazol türevleri erime ve kaynama noktaları genellikle yüksek olan katı forma sahip bileşiklerdir. Bu bileşikler polar çözücülerde iyi çözünürken, nonpolar çözücülerde ise az çözünürler. Serbest imino hidrojeninin polar çözücülerde asosiyede bulunur ve sübstitüsyona uğratılırsa kaynama ve erime noktaları oldukça düşer [42].

Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilme yeteneğine sahip olan bazik yapıli bileşiklerdir. Benzimidazoller bazik özellikleri ortaklanmamış elektron çiftini reaksiyona girdikleri atom veya gruba verebilen tersiyer azot atomundan kaynaklanmaktadır [43]. Benzimidazollerin asidik özelliği ise sahip oldukları imino hidrojeninden kaynaklanmaktadır. Ayrıca benzimidazollere bağlı elektronegatif grupların sayısı arttıkça asidik özellikleri artmaktadır [43].

İmidazollerin pKa değeri 7,0 iken benzimidazollerin pKa değerleri 5,5'dür. Bu değerler karşılaştırdığında benzimidazollerin daha zayıf bir baz oldukları görülmektedir. Bu fark imidazol ile benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Bu konjugasyondan dolayı oluşan tautomerleşme, halka dayanıklılığının artmasına ve imidazol

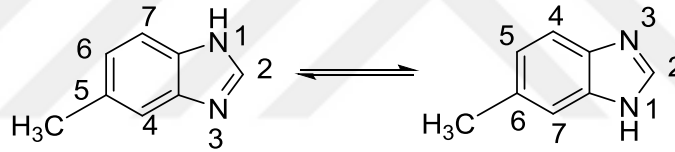
azotunun bazik karakterini azalmasına sebep olur. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı dayanıklı bileşikler olup, oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler [44].

Benzimidazol halka sisteminin numaralandırılması Şekil 2.1'de gösterilmiştir [40]. 1 numaralı konumdaki azot atomuna bağlı hidrojen atomu tautomerizm gösterir (Şekil 2.2.) [41, 45].



Şekil 2.2. Benzimidazol molekülünün tautomerik formu.

Tautomerleşme ile birlikte iki farklı yapı yazılabilmesine rağmen her iki form da aynı bileşiğe aittir. Bu iki yapı birbirinin izomeri gibi görünsede aslında birbirinin tautomeridir. Bu duruma örnek olarak 5(6)-metilbenzimidazol verilebilir. Bu molekül simetri düzlemine sahip olmayan 5-metilbenzimidazol ile 6-metilbenzimidazolün tautomeri olduğundan bu iki form da aynı bileşiktir (Şekil 2.3.) [41,43].



Şekil 2.3. 5(6)-Metilbenzimidazol bileşiğinin tautomerik formu.

1 numaralı konuma hidrojen atomundan daha büyük atom veya moleküller bağlandığında tautomerizm gözlenmez. Bu tür bileşikler izomerdirler ve farklı bileşiklerdir. 1,5-Dimetilbenzimidazol ile 1,6-dimetilbenzimidazol bu duruma örnek olarak verilebilir. Bu iki bileşik aynı bileşik değildir. Bu tür bileşiklerde de numaralandırma süstitüe azot atomundan başlanarak yapılır [43].

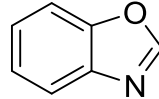
Benzen halkasından türevlendirilmiş bileşikteki süstitüentin karakteri azot üzerinden yapılacak süstitüsyonu etkilemektedir. Benzimidazol halka sisteminin 4. konumundan yapılacak süstitütüsyonları, önemli ölçüde elektrostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahipken 5. konumdaki süstitüsyonları da bu etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle, izomerin meydana gelme oranını değıştığı gösterilmiştir [46].

Bazı benzimidazol türevlerinin dimetil sülfoksit (DMSO) içindeki tautomerizm formları incelendiğinde, 2-furil ya da tiyenil türevlerinin tautomerizm formları varken, 2-fenil türevlerinde tautomerizm formlarının olmadığı tespit edilmiştir. Bu durumun heteroaril

gruplarına sahip moleküllerin, -NH azotunun asitliğinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir [47].

2.1.2. Benzoksazoller

Benzoksazol halkası, benzimidazol halka sisteminden farklı olarak benzen ve oksazol halkalarından oluşmaktadır. Bu halka sistemi, oksazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzen halkası ile bağlanmaları ile meydana gelmektedir. Numaralandırılmaya oksijen atomundan başlanarak azot atomuna 3 numara verilerek devam edilir (Şekil 2.5) (48).

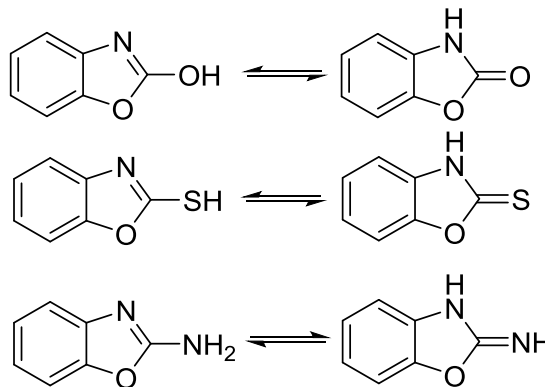


Şekil 2.4. Benzoksazol'ün yapısı.

Basit benzoksazoller oda sıcaklığında sıvıdırlar fakat bu sınıfın pek çok üyesi genellikle iyi kristallenmiş katılardır. Benzoksazollerin en önemli özellikleri arasında termal kararlılığı fazla olması vardır. 2-Fenilbenzoksazol'ün kaynama noktası 314-317°C'dir. Ayrıca çok sayıda benzoksazollerin UV spektrumu kaydedilmiştir ve bazı benzoksazoller çözelti içerisinde floresans özellik gösterirler.

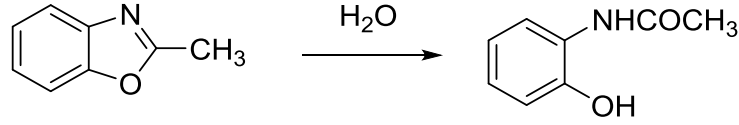
Benzoksazoller derişik asitlerle tuz oluştururlar ve bu tuzlar suda hidroliz olma eğilimindedir. Benzoksazol ve 2-metilbenzoksazol seyreltik asit içerisinde de çözünür. Benzoksazoller seyreltik asitlerle ısıtıldıklarında veya bazik ortamda da hidroliz olurlar. Benzoksazoller zayıf bazlardır ve kararsız olma eğiliminde oldukları için büyük çoğunluğu kristalli tuzlardır. Pek çok benzoksazollerin kuaterner tuzları hazırlanmıştır (49).

2. Konumda bir heteroatom taşıyan benzoksazoller; 2-hidroksibenzoaksazol, 2-merkaptobenzoaksazol, 2-aminobenzoaksazol tautomer yapıda bulunurlar ve bu tautomerik yapılar sırasıyla 2-benzoksazolon, 2-benzoksazoltiyon ve 2-iminobenzoaksazoldür (Şekil 2.5) (49).



Şekil 2.5. Benzoksazol'ün 2. konumunda bir heteroatom taşıyan benzoksazollerin tautomer yapısı

Benzoksazollerin hidrolizi görece olarak kolaydır. Örneğin, 2-metilbenzoksazol'un su ile ısıtılmasıyla veya sulu asitle o-asetamidofenolü verir.

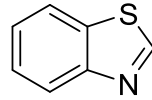


Şekil 2.6. Benzoksazol halkasının hidrolizi reaksiyonu örneği

2-Fenilbenzoksazolün hidrolizi 130°C' de HCl ile etkileştirmek gibi çok daha etkin şartlar gerektirmektedir. Hidrolizden benzoik asit ile o-aminofenol oluşmaktadır. Literatürde bazik hidrolizinde oluştuğu ve 4-, 5-, 6- ve 7-nitrometilbenzoksazoller sulu Na₂CO₃ varlığında ilgili o-asetamidofenollere dönüştüğü belirtilmektedir. 2-Metilbenzoksazol bazik hidrolize çok dirençlidir fakat 120°C de alkollü potasyum hidroksit varlığında o-aminofenole dönüşmektedir (49).

2.1.3. Benzotiyazoller

Benzotiyazol halkası (Şekil 2.7), tiyazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzen halkası ile kaynaşmasından oluşan bisiklik halka sistemidir ve aşağıda gösterilen şekilde numaralandırılır (50).



Şekil 2.7. Benzoksazol'ün yapısı.

Benzotiyazol halkası heterosiklik kısmı yönüyle tiyazol halkasına benzerlik göstermektedir. Tiyazol piridin gibi azometin grubu içerdiğinden π -elektronları bakımından piridinden daha zengin olmasına karşın pirol, furan ve tiyofene kıyasla π -elektronlarınca fakir bir halka sistemidir. Bu nedenle, halka elektrofilik yerdeğiştirme tepkimelerine kolayca giremez. Ancak benzotiyazol halkasının 4. ve 6. konumları elektrofilik yer değiştirme tepkimelerine elverişlidir (51).

Benzotiyazol halkası tiyazolün monobenzo türevidir. Benzotiyazol, kaynama noktası 234°C olan ve kokusu kinolin kokusuna benzeyen bir bileşiktir (52, 53). N3'den protonlanma yapabilen heterosiklik bir bileşiktir.

Benzotiyazol halka kapanması reaksiyonu çok çeşitli bileşiklerle kolaylıkla ve yüksek verimlerle elde edilmektedir. Aromatik aminlerle veya aromatik amin türevleri ile kükürdün yüksek sıcaklıkta reaksiyonu sonucu genellikle uygun verimlerle benzotiyazoller elde edilir. Bu

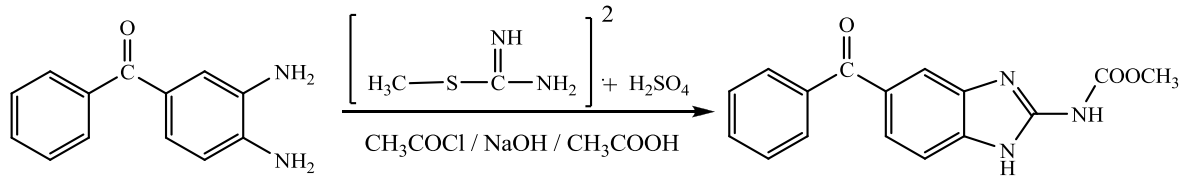
metodla elde edilen benzotiyazol yapılarına örnek olarak; %65-70 verimle 2-merkaptobenzotiyazol, N,N'- difeniltiyoüre, fenilditiyokarbamik asit tuzları, fenilizotiyosyanat veya anilin ile karbon disülfür ve kükürdün reaksiyonundan elde edilir. Dimetilanilin reaksiyon şartlarında benzotiyazolü verirken 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-fenilbenzotiyazol benzalanilin, benzilanilin veya benzalinit % 75' in üstünde bir verimle elde edilmektedir.

2.2. Benzazollerin Genel Sentez Yöntemleri

2.2.1 Benzimidazoller

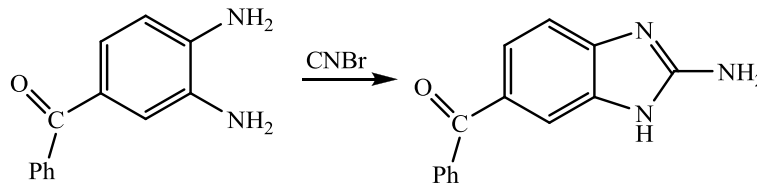
Benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi literatürde çoğunlukla *o*-fenilendiamin ya da *o*-fenilendiaminin elde edildiği sübtitüe türevlerin uygun karboksilik asit veya aldehit türevleri ile reaksiyonu sonucu gerçekleştirildiği görülmektedir. 2-Sübtitüebenzimidazol türevlerinin ise *o*-fenilendiaminler ile açılmiş *o*-nitroarilaminlerden (54-56), karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden (54, 57-80), nitrillerden (81-85), iminoeterlerden (86-89), aldehit ya da ketonlardan (72, 76, 90-106) hareketle yapılan reaksiyonlar ile sentezlendiği literatürde yer almaktadır. Bu genel sentez yöntemlerin dışında literatürde farklı yöntemlerde bulunmaktadır:

a) *o*-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımının bazik ortamdaki reaksiyonu sonucu 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmiştir (Şekil...2.8) (107).



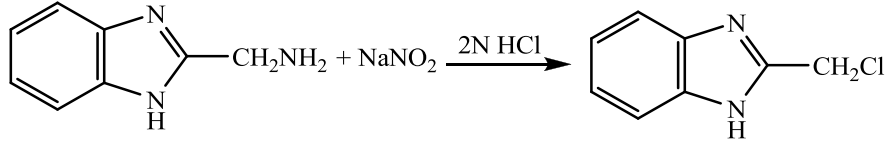
Şekil 2.8. 1*H*-benzimidazol-2-karbamat bileşiğinin sentezi

b) 3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol bileşiğinin sentezlendiği bildirilmiştir (Şekil 2.9) (108).



Şekil 2.9. 2-Amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol bileşiğinin sentezi

c) Chub ve ark. (109), 1970 yılında yaptıkları bir çalışmada, 2-aminometilbenzimidazol dihidroklorür ile sodyum nitritin sulu çözeltisinin 2N HCl varlığında soğuk şartlarda 2-klorometilbenzimidazolün elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.10).

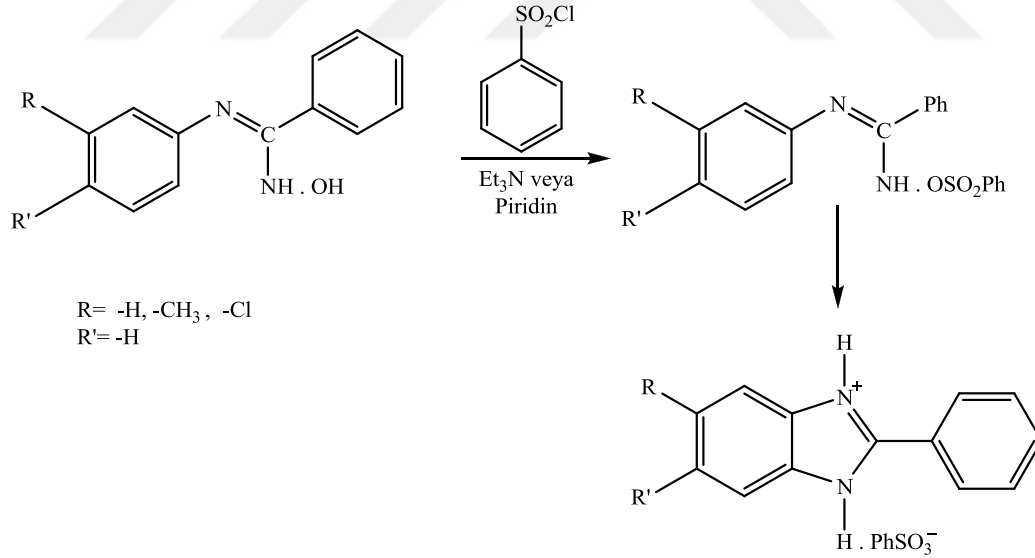


Şekil 2.10 : 2-Klorometilbenzimidazolün sentezi

d) 1953 yılında Lane (110), yapılan bir çalışmada, *o*-fenilendiaminin gliserol içerisinde amonyum benzoat ile reaksiyona girmesiyle, 2-fenilbenzimidazol'ü sentezlediğini bildirmiştir.

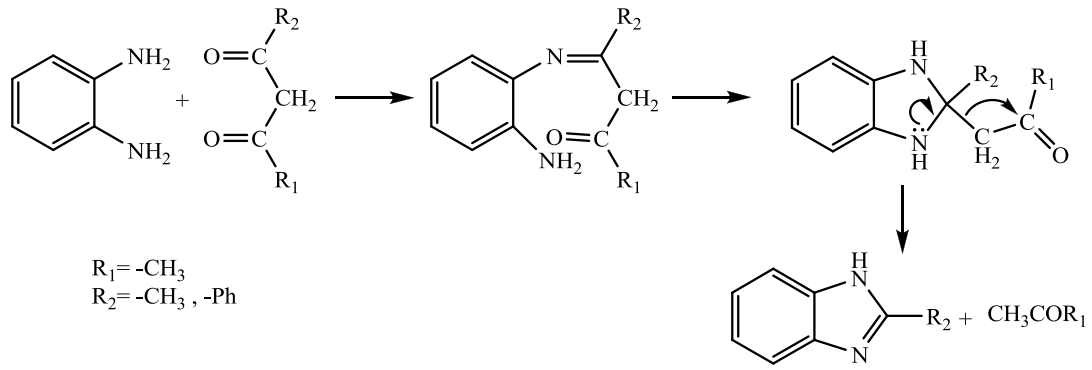
e) 2-arilbenzimidazollerin, aromatik diaminler ile imidat hidroklorürlerin metanol içinde ısıtılması ile elde edildiği Thomas ve Tyler (111) tarafından yapılan bir çalışmada bildirilmiştir. Ayrıca bu yöntemin, özellikle *o*-fenilendiaminin 4 nolu konumunda elektrofilik süstitüent taşıması durumunda kullanışlı bir yöntem olmadığını bildirilmiştir.

f) 1958 yılında Partridge ve Turner (112) yaptıkları bir çalışmada, 5-süstitüe-2-fenilbenzimidazollerin, N'-aril-N-hidroksiamidin ile benzensülfonil klorürün piridin veya trietilamin gibi tersiyer bir baz varlığında susuz ortamda, reaksiyonu ile benzensülfonat tuzlarının da elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 2.11).

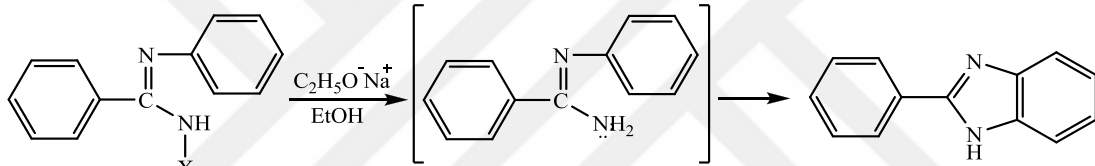


Şekil 2.11 : 5-süstitüe-2-fenilbenzimidazollerin sentezi

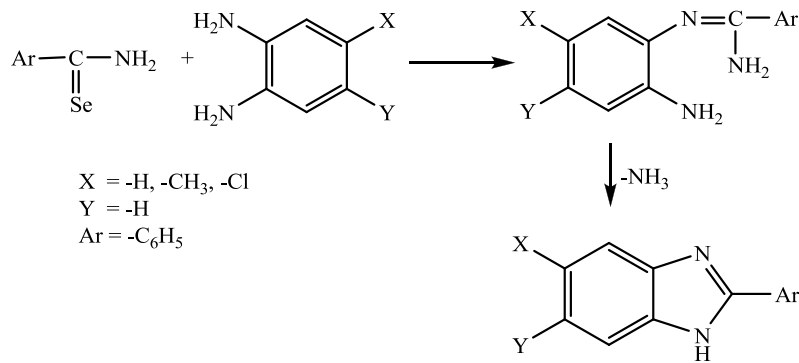
g) Barltrok ve ark. (113) 1959 yılında 2-fenilbenzimidazol'ü benzilidenasetil-asetat ile benzen içindeki *o*-fenilendiaminin piperidin ile 4 saat ısıtılması ile elde ettiklerini belirtmişlerdir. Çalışmacılar, 2-fenilbenzimidazol'ü 1,5-benzodiazepinler ve 3,6-diaza-4,5-benzotropin türevleri üzerinde çalışırken yan ürün olarak sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.12).

**Şekil 2.12** 2-fenilbenzimidazol sentezi

h) 1968 Yılında Haruki ve ark. (114) yayınladıkları bir çalışmada N-arilhaloamidinleri etanollü ortamda sodyum etoksit ile reaksiyona sokarak 2-fenilbenzimidazol'ü elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.13).

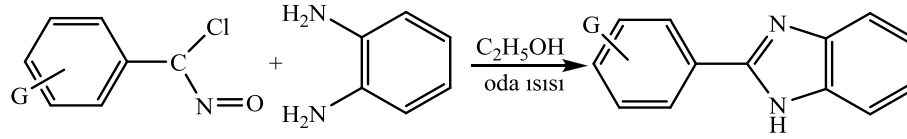
**Şekil 2.13.** N-arilhaloamidinlerden 2-fenilbenzimidazol sentezi

i) Cohen (115) sübtitüe *o*-fenilendiaminleri ile aromatik selenoamitleri, toluen veya piridin içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtarak 2-aril-benzimidazollerini elde ettiğini 1979 yılında yayınlanan bir çalışmasında bildirmiştir (Şekil 2.14).

**Şekil 2.14.** Sübtitüe 2-aril-benzimidazollerin sentezi

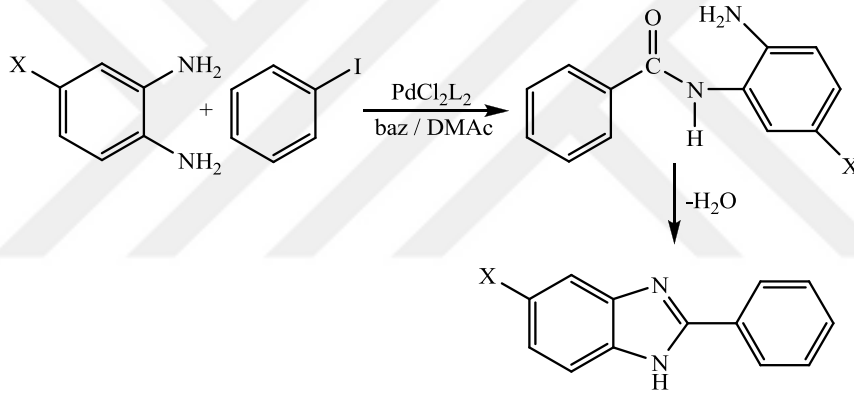
j) Sübtitüe hidroksimoil klorürler ile bazı *o*-sübtitüe aromatik aminlerden hareketle 2 numaralı konumdan aril grupları ile sübtitüe edilmiş benzimidazol, benzoksazol ve

benzotiyazol yapısındaki bileşiklerin sentez edildiği Abdelhamid ve ark. (116) tarafından bir çalışmada bildirilmiştir (Şekil 2.15). Bu metodun *o*-süstitüe aromatik aminlerin asit klorürleriyle kondenzasyonu ile yürütülen reaksiyonlarla karşılaştırıldığında daha kolay şartlarda ve daha yüksek verimle ürün elde edildiği bildirilmiştir.



Şekil 2.15. 2-Aril süstitüe benzazollerin sentezi

k) 1993 yılında Perry ve Wilson (117), 2-fenilbenzimidazol türevlerini 4-süstitüe-*o*-fenilendiamin ile iyoda benzeni $PdCl_2L_2$ (L=trifenilfosfin) katalizörlüğünde kuvvetli bir baz ve N,N-dimetilasetamid (DMAC) içerisinde elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.16).

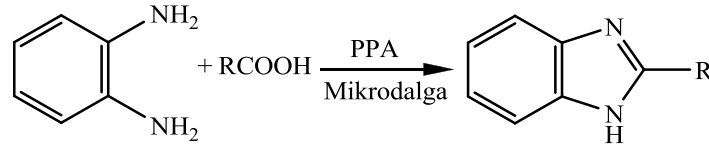


Şekil 2.16. Kuvvetli bazık ortamda 2-fenilbenzimidazol sentezi

l) Literatür çalışmalarında çok sayıda ve farklı yapılarıdaki bileşiklerin mikrodalga yardımıyla sentezlendikleri görülmektedir. Grubumuzun çalışmalarında da 2-süstitüe benzimidazoller mikrodalga yöntemiyle yapılan sentez çalışmaları bulunmaktadır.

Farklı çalışma grupları tarafından yayınlanan çalışmalarda, 2 numaralı konumlarında alkil, aril veya heteroaril gruplarını taşıyan benzimidazol türevlerini farklı ortamlarda mikrodalga yardımıyla veya konvansiyonel yöntemi ve mikrodalga yöntemi kullanarak sentezlediklerini bildirmişlerdir. Konvansiyonel yöntem olarak bildirilen yöntem, *o*-fenilendiamin ve uygun karboksilik asitin PPA'lı ortamda 170-200°C'de ve farklı sürelerde ısıtılması ile reaksiyonları gerçekleştirmişlerdir. Mikrodalga yardımıyla yapılan çalışmada ise aynı başlangıç maddeleri ve aynı ortamı kullanarak 200-270°C arasında değişen ısılarda ve sürelerde konvansiyonel yöntemle kıyasla çok daha yüksek verimlerle ürünler elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.17). Lu ve ark. (118) Yu ve ark. (119), Rishipathak ve ark. (120), Arslan

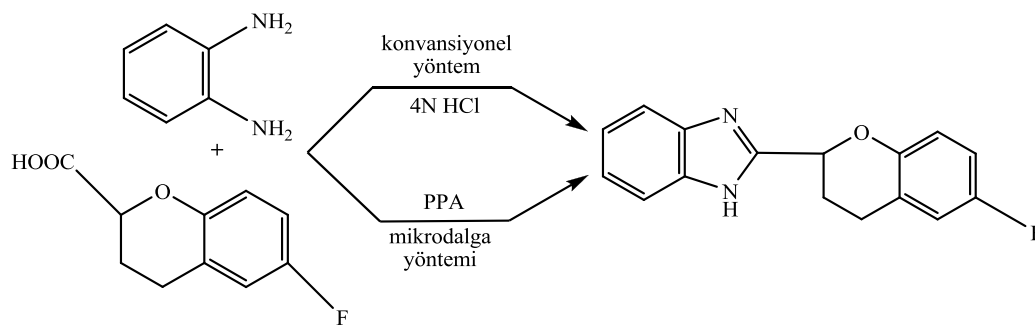
ve Algül (121), Nikham ve Fatehi-Raviz (122), Mobinikhaledi ve ark. (123), Hasaninejad ve ark. (124), VanVliet ve ark. (125) Martínez-Palou ve ark. (126), Dubey ve Moorthy (127), Treu ve ark. (128), Ben-Alloum ve ark. (129), Navarrete-Vázquez ve ark. (130, 131), Hashtroudi ve ark. (132), Jing ve ark. (133), Reddy ve Nagaraj (134), Njoya ve ark. (135), Bougrin ve ark. (136) ve Reddy ve ark. (137) yaptıkları çalışmalarda farklı yöntemlerle 2-sübsittüte benzimidazol türevi bileşikler sentezlediklerini bildirmişlerdir.



R= hidrojen, metil, klorometil, etil, propil, bütül, izobütül, pentil, formik asit, asetik asit, asetamid, fenilasetik asit, kloroasetik asit, hekzanoik asit, benzoik asit, benzamid, o-klorobenzoik asit, m-toluik asit, 2-(o-amino)fenil, fenil, 2-klorofenil, 3-klorofenil, 3-nitrofenil, 4-klorofenil, 4-bromofenil, 4-metilfenil, 2-metoksifenil, 4-aminofenil, 4-metoksifenil ve 2-hidroksifenil, piridin-4-il, piridin-3-il, 2-fenilkinolin-4-il, pirazin-2-il, piridin-3-ilmetil, piridin-3-ilvinil, 4-oktilfenil, 4'-metilbifenil-4-il, 5'-metil-2,2'-bipiridin-5-il

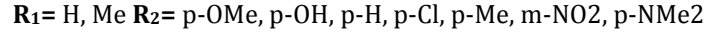
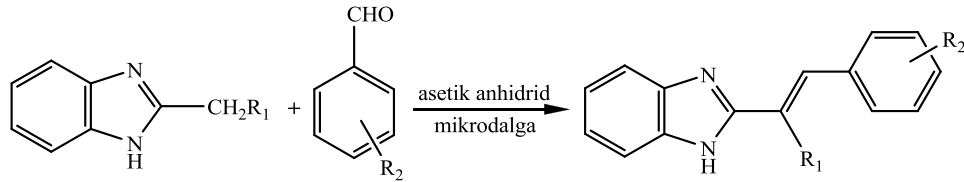
Şekil 2.17. Konvansiyonel veya mikrodalga yardımıyla sentezlenen 2-sübsittüebenzimidiazoller

2-(6-florokroman-2-il)-1-alkil/açıl/aril-1*H*-benzimidazol türevlerinin antibakteriyel aktivitelerini belirlemek üzere 2006 yılında yaptıkları bir çalışmada, o-fenilendiamin ve 6-floro-3,4-dihidro-2*H*-kroman-2-karboksilik asit bileşiklerinden hareketle 2-(6-florokroman-2-il)-1*H*-benzimidazol bileşiğini konvansiyonel ve mikrodalga yöntemleriyle sentezleyerek bu iki yöntemi karşılaştırdığı çalışma Kumar ve ark. tarafından 2006 yılında yapılmıştır (Şekil 2.18) (138).



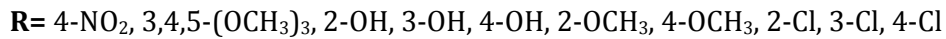
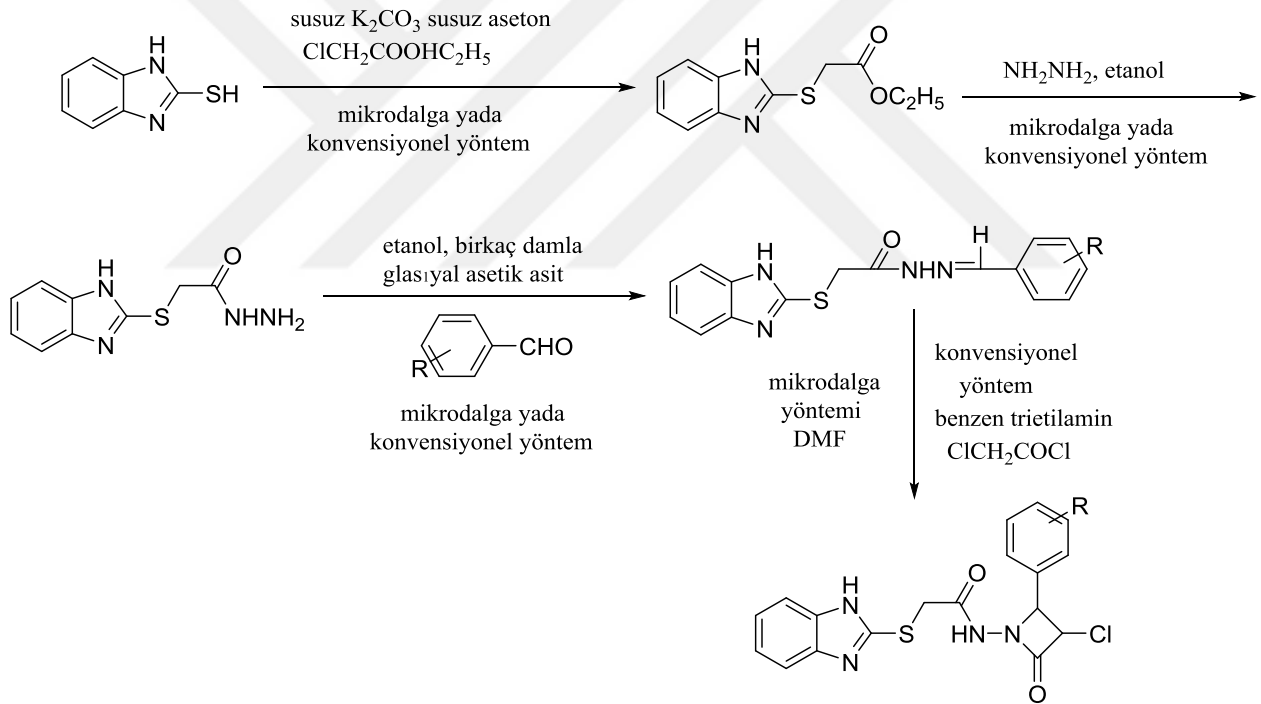
Şekil 2.17. 2-(6-florokroman-2-il)-1-alkil/açıl/aril-1*H*-benzimidazol'ün sentezi

Wang ve ark.'nın (139, 140) yaptıkları benzeri iki çalışmada mikrodalga yardımıyla, 2-metil ve 2-etil benzimidazol türevlerini para ve meta disübsittü benzaldehit türevleriyle asetik anhidritli ortamda ve yüksek verimlerle sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.18).



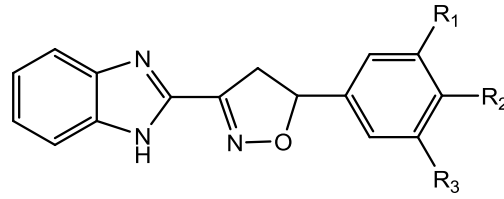
Şekil 2.18. 2-Stirilbenzimidazol türevi bileşiklerin mikrodalga yardımıyla sentezi

2006 yılında Desai ve Desai (141), yaptıkları bir çalışmada 2-(1*H*-benzimidazoliltiyo)-*N'*-2-(süstitüefenil)hidrazit türevi bileşikleri, benzimidazol-2-tiyolden hareketle dört basamaktan oluşan reaksiyonlarla elde ettiklerini bildirmişlerdir. Bileşikleri konvansiyonel ve mikrodalga yöntemleri kullanılarak sentezledikleri gerçekleştirdiklerini ve yöntemleri karşılaştırdıklarını bildirmişlerdir. Mikrodalga yardımıyla yapılan sentez çalışmalarında daha yüksek verim ve reaksiyon sürelerinin de oldukça kısa olduğunu belirlenmişlerdir (Şekil 2.19)



Şekil 2.19. 2-(1*H*-benzimidazoliltiyo)-*N'*-2-(süstitüefenil)hidrazit türevi bileşiklerin sentezi

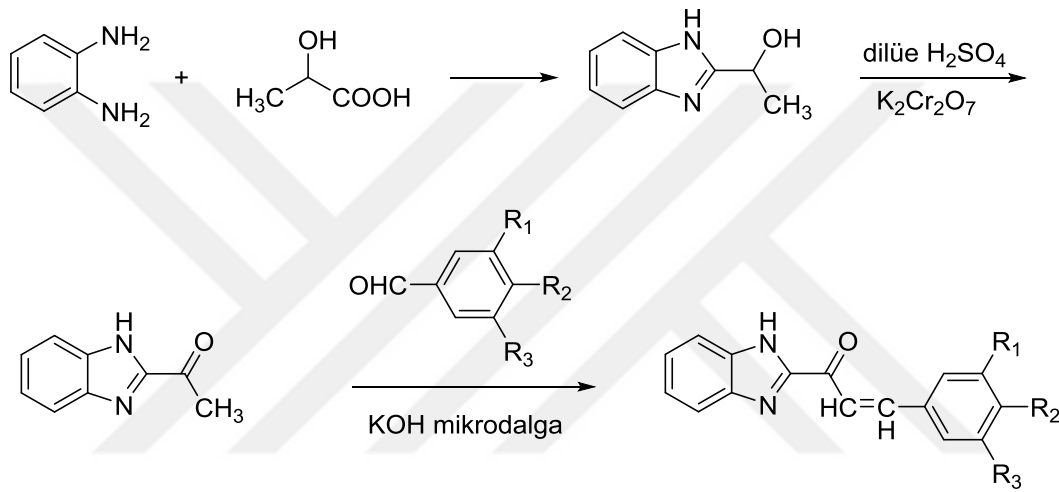
Nyati ve ark. (142) 2006 yılında yayınladıkları bir çalışmada 3-benzimidazolil-5-aril-2-izoksazolin türevi bileşiklerin uygun benzimidazolil kalkanun hidroksilamin HCl ile piridin içerisinde mikrodalga yardımıyla oldukça kısa sürede yüksek verimlerle sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.20).



$R_1 = \text{H, OMe}$ $R_2 = \text{H, OMe, Cl, NMe}_2, \text{NO}_2$ $R_3 = \text{H, OMe}$

Şekil 2.20 3-benzimidazolil-5-aril-2-izoksazolin türevi bileşikler

Nyati ve ark. 2006 yılında yaptıkları bir diğer çalışmada, altı çeşit benzimidazolil kalkon türevi bileşiği 3 basamaklı reaksiyonla sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.21) (143).



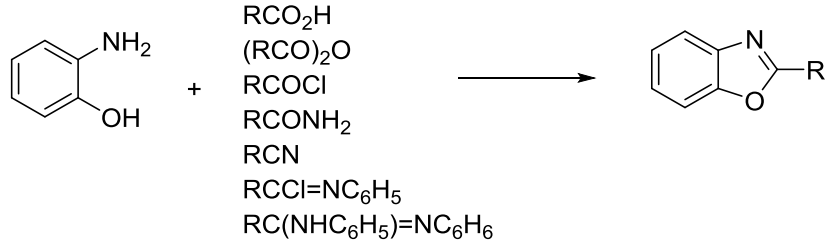
a($R_1=R_2=R_3=\text{H}$), **b**($R_1=R_3=\text{H}, R_2=\text{OCH}_3$), **c**($R_1=R_2=\text{OCH}_3, R_3=\text{H}$)

d($R_1=R_2=R_3=\text{OCH}_3$), **e**($R_1=R_3=\text{H}, R_2=\text{Cl}$), **f**($R_1=R_3=\text{H}, R_2=\text{NMe}_2$)

Şekil 2.21 Kalkon türevi benzimidazol sentezi

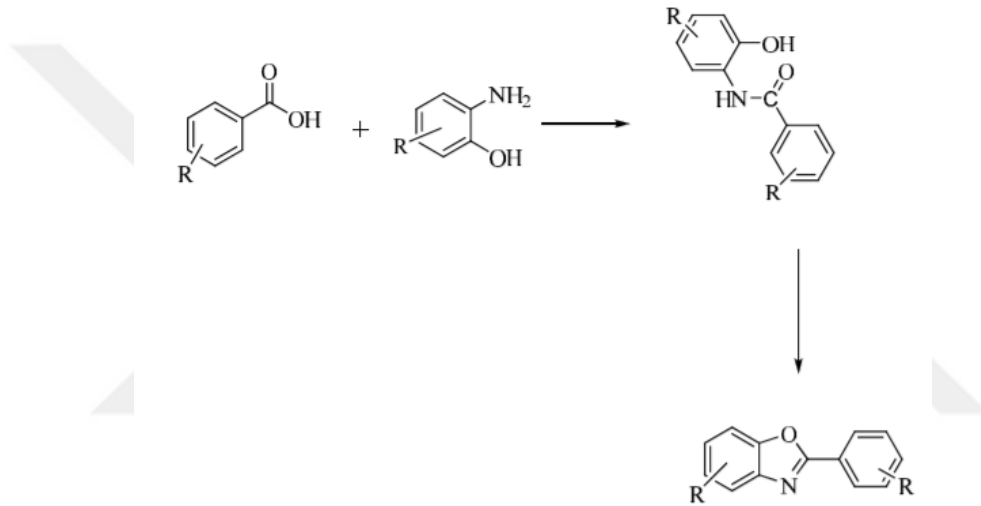
2.2.2. Benzoksazoller

Benzoksazol ve türevleri genellikle o-aminofenollerin başlangıç bileşiği olarak kullanılan reaksiyonlarından hareketle sentezlenmektedir. Bu reaksiyonlar, o-fenilendiamin türevlerinden hareketle yapılan benzimidazol sentezlerine benzemektedir. Genel olarak sentez yöntemi olarak, o-aminofenoller ile karboksilik asitler, asit klorürler, asit anhidritler veya amitler gibi yapıların (nitriller, amidinler ve imino eter hidroklorürleri gibi) polifosforik asit gibi güçlü asit varlığında belirli sıcaklıklar altında yapılan çalışmalarla gerçekleştirilmektedir (Şekil 2.22) (62, 75, 95, 144-171) .



Şekil 2.22. Benzotriazollerin genel sentez yöntemi

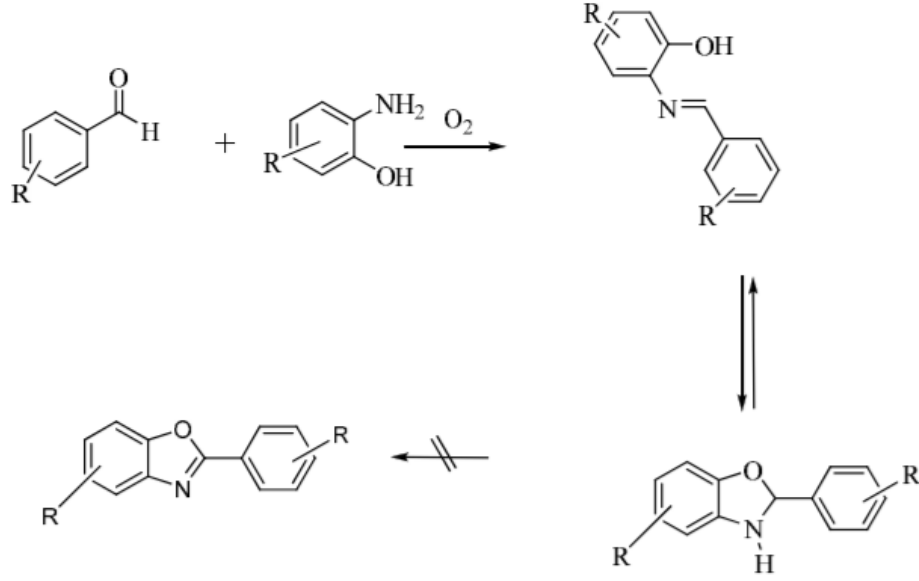
Süstitüe benzoksazollerin hazırlanmasında en çok kullanılan yöntem ise 2-aminofenol türevleriyle aldehit türevleri veya karboksilik asit türevlerinin güçlü asit katalizörlüğünde veya mikrodalga yardımıyla gerçekleştirilen reaksiyonlardır (Şekil 2.23) (172).



Şekil 2.23. Benzoksazol Türevlerinin Karboksilli Asitlerle Oluşum Reaksiyonu (Terashima ve ark. 1982).

2-Aminofenol türevlerinin karboksilik asitlerle etkileştirilmesi benzoksazollerin sentezinde en çok kullanılan yöntemlerden biri mikrodalga yardımıyla sentez yöntemidir. 2-Aminofenollerle karboksilik asitlerle reaksiyonuyla mikrodalga ortamında reaksiyonundan benzoksazollerin elde edildiği çok sayıda çalışma literatürde mevcuttur (172-174).

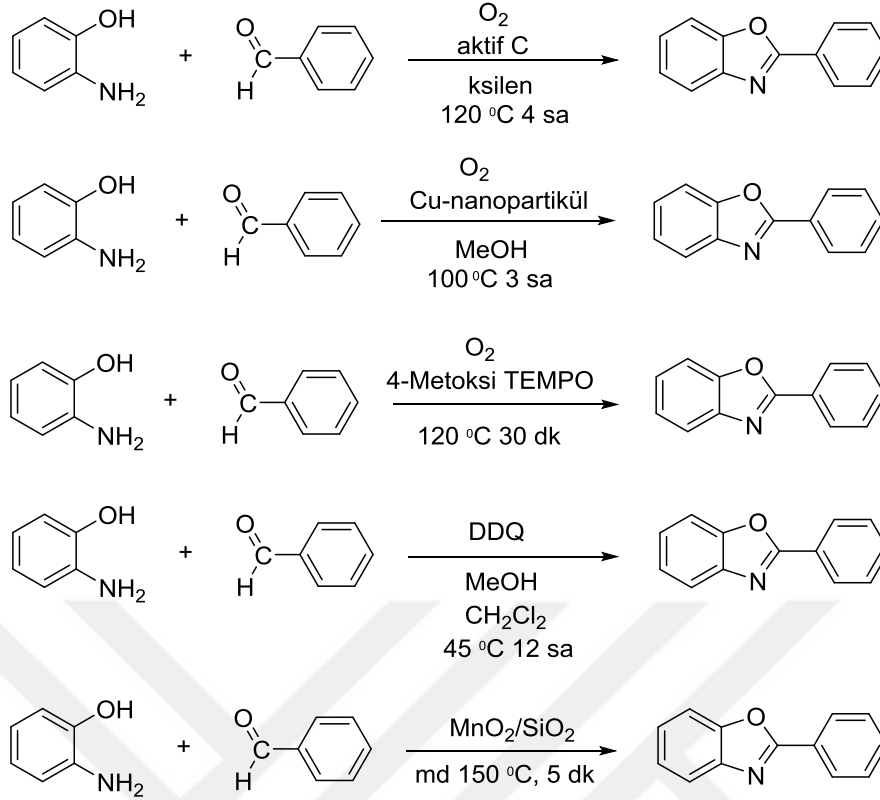
Diğer bir yöntemde ise, benzoksazol türevlerinin Schiff bazları üzerinden eldesidir. Bu yöntemde 2-aminofenol ve aldehit türevlerinin kondensasyon reaksiyonu sonucu halka kapanması gerçekleşerek bileşikler elde edilmektedir (Şekil 2.24) (175).



Şekil 2.24. Benzoksazol Türevlerinin Schiff bazları üzerinden oluşum reaksiyonu

Benzoksazollerin sentezinde sık kullanılan yöntemlerden biri olan 2-aminofenol türevlerinin aldehitlerle reaksiyonu yönteminde uygun bir yükseltgeyici reaktif varlığında halka kapanmasıyla gerçekleşmektedir. (Şekil 2.25) (176). İstenen yükseltgenmenin oluşabilmesi için bazı durumlarda oksijenli ortamda bakır nano 21 partiküller katalizörü (177), DDQ; Dikloro-5,6-disyano-1,4-benzokinon (178), 4-Metoksi-TEMPO;4-Metoksi-2,2,6,6-tetrametil-1-piperidin-iloksi radikali de kullanılmaktadır (179) (Şekil 2.25).

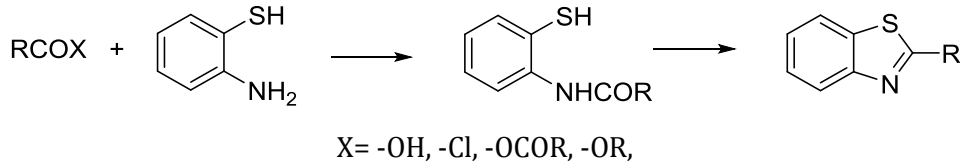
2-Aminofenoller ile benzaldehit türevlerini MnO₂/SiO₂ sisteminde mikrodalga yardımıyla etkileştirerek benzoksazol türevlerinin elde edildiği çalışmalara literatürde rastlanmaktadır (Şekil 2.25) (180).



Şekil 2.25. Benzoksazollerin farklı katalizör ortamlarında sentezleri

2.2.3. Benzotiyazoller

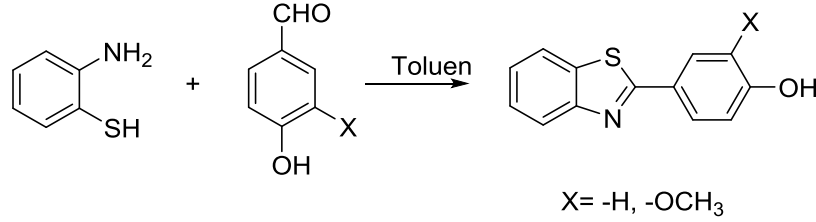
Benzotiyazollerin en sık kullanılan sentez yöntemleri o-aminofenol ile karboksilik asit veya ilgili asit türevleri veya bir aldehit ile olan reaksiyonlarıdır. Benzotiyazollerin sentezinde karboksilik asit türevleri, asit klorürleri ya da anhidritleri ile esterleri ve imino esterleri oldukça sık kullanılmaktadır (Şekil 2.26) (181, 182, 183).



Şekil 2.26. Benzoksazollerin genel sentez yöntemi

Benzotiyazollerin sentezinde alifatik aldehitler yüksek verimlerle sadece dihidro türevlerini verirken, benzaldehit ve o-klorbenzaldehit gibi bazı aromatik aldehitler yüksek verimlerle dihidrobenzotiyazolleri vermektedir. m-Nitro ve o-hidroksibenzaldehit gibi farklı yapıdaki aromatik aldehitler ise sadece benzotiyazolleri vermektedir.

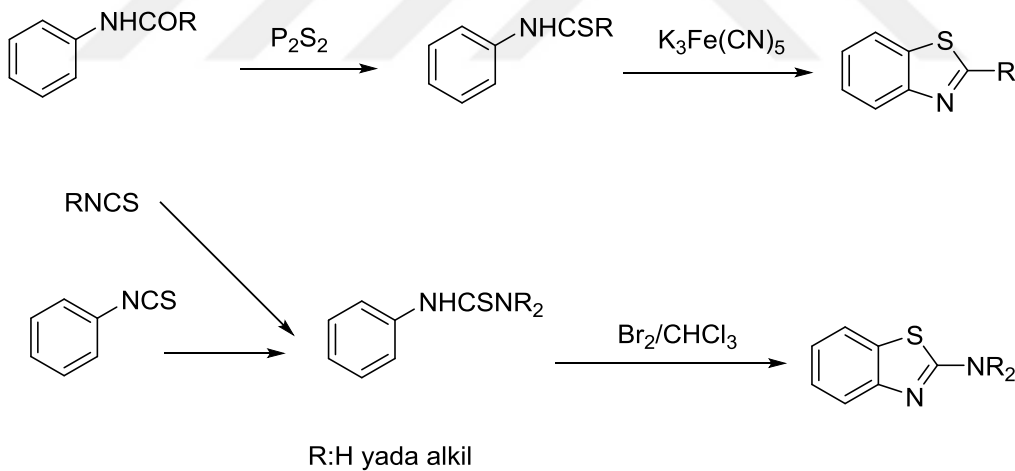
Aldehitler ile o-aminotiyofenollerin reaksiyonu aldehit ve tiyofenol kullanılmasına bağlı olarak benzotiyazoller elde edilmektedir. Kamal ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 2-aminotiyofenolün 3-süstitüe-4-hidroksibenzaldehit ile kondensasyonu sonucunda 2-(3-süstitüe-4-hidroksifenil) benzotiyazol türevlerini elde etmişlerdir (2.27). (183).



Şekil 2.27. 2-(3-süstitüe-4-hidroksifenil) benzotiyazol türevlerin yöntemi

Halka kapanması reaksiyonları benzotiyazollerin sentezinde en fazla kullanılan yöntemdir. 2. Konumdaki R grubunun yapısına ve siklizasyonun gerçekleşme şekline bağlı olarak iki isim reaksiyonu ile benzotiyazoller sentezlenebilir (184):

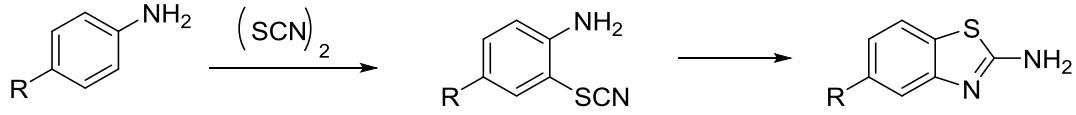
1. Jacobson Sentezi: Sulu bazik çözelti içerisinde ve potasyum ferrisiyanürlü ortamda gerçekleştirilen halkalaşma reaksiyonudur. R grubu bir hidrokarbon grubu, alkoksi grubu, karboksil grubu veya bir karboksil türevi olarak karbetoksi ya da karbamil grubu farklı gruplar olabilir (Şekil 2.28).



Şekil 2.28. Benzoksazollerin Jacobson Sentezi yöntemi ile eldesi

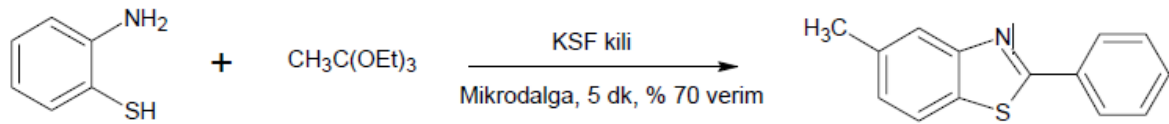
2. Hugerschhoff Sentezi: Benzotiyazollerin 2-amino türevlerinin sentezinde kullanılan başarılı bir yöntemdir. Bir ariltiyöre (R₂N: amino süstitüe amino) inert bir çözücü içerisinde bromlu ortamda 2-amino türevlerini taşıyan benzotiyazoller sentezlenir (Şekil 2.29).

Genel olarak Hugerschhoff reaksiyonu ile genellikle yüksek verimle benzotiyazol türevleri sentezlenmektedir. Ancak bromun aşırısı kullanıldığı zaman aminobenzotiyazollerin perbromür ürünü oluşmakta ve ancak SO₂ varlığında kolaylıkla ortamdaki uzaklaştırılabilmektedir.



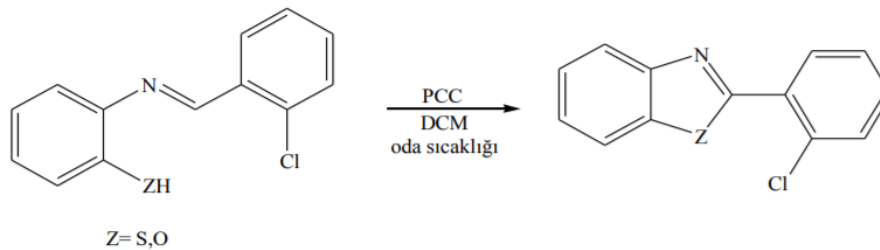
Şekil 2.29. Benzoksazollerin Hagerschoff Sentezi yöntemi ile eldesi

Süstitiüe arilamin ile tiyosiyanojenin reaksiyonunda tiyosiyanat aminler ürün olarak oluşmaktadır. Bu bileşiklerin siklizasyonu ile benzotiyazoller elde edilmektedir. Benzotiyazoller, HCl veya polifosforik asit varlığında konvansiyonel yöntem ile 2-aminotiyofenol gibi bir nükleofilin karboksilik asitlerle kondensasyonundan elde edilebilmektedir. Mikrodalga yardımıyla sentez ise böyle bir kondensasyon reaksiyonları için alternatif bir yöntemdir Orto-ester KSF kili varlığında tilasetoasetatın mikrodalga reaktöründe azot atmosferi altında 60 W'da reaksiyona sokulduğunda, 5 dk içinde %70 verimle süstitiüe benzotiyazol elde edilmiştir. Konvansiyonel yöntem ile kıyaslandığında (toluen, geri çeviren soğutucu), KSF kili varlığında mikrodalga ile elde edilene yakın verimde ürün elde edebilmek ve reaksiyonu tamamlayabilmek için 12 saate ihtiyaç duyulmaktadır (Şekil 2.30)(185).



Şekil 2.30. Benzoksazollerin KSF kili ile mikrodalga yardımıyla Sentez yöntemi

Tiyofenolik ve fenolik Schiff bazlarının piridinyum klorokromat (PCC) ile reaksiyonu sonucu benzotiyazollere ve benzoksazoller sentezlenebilmektedir (Şekil 2.31) (186).



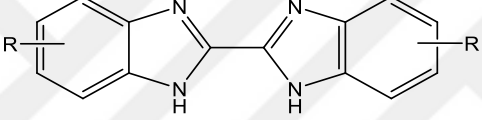
Şekil 2.31. Benzoksazollerin Piridinyum klorokromat yardımıyla sentezi

2.3. Bisbenzazollerin Genel Sentez Yöntemleri:

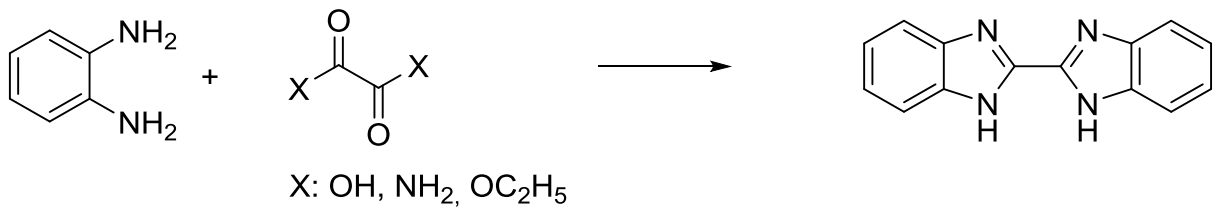
2.3.1. Bisbenzimidazoller

Bisbenzimidazol türevlerinde bağlayıcı grup olarak alkil/alifatik, aromatik ve heteroaromatik gruplar ile iki benzimidazol çekirdeğinin birleştirildiği belirlenmiştir. Simetrik bisbenzimidazol bileşiklerinin sentezinde farklı reaksiyon şartlarında tek basamaklı sentez çalışması doğrudan bağlama yoluyla gerçekleştirilmektedir. Bisbenzimidazoller iki mol *o*-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik hidroklorik asitli ortamda ısıtılması sonucu major ürün olarak elde edilmektedir (187). 1,2-Fenilendiamin, diasitler, diesterler, diimidoatlar, diamidler ile 2:1 oranında farklı reaksiyon koşullarında sentezlenmektedir. Bu tür bisbenzimidazollerin sentez yöntemleri Tablo 2.1'de ayrıntılı olarak sunulmuştur.

Tablo 2.1. *o*-Fenilenediamin'in Oksalik Asit ve Türevleri ile Reaksiyonu İle Bisbenzimidazol Türevlerinin Sentezi

|  | |
|---|---------|
| Tepkime Koşulları | Verim % |
| HCl; H ₂ O ve CH ₃ COCH ₃ ; reflüks; 10s | 82 |
| PPA; mikrodalga; 6 dk | 80 |
| (CH ₂ OH) ₂ ; reflüks; 24 s | 17 |
| (CH ₂ OH) ₂ ; mikrodalga; 1.5 dk | 92 |
| 0.1 ml % 45 HBF ₄ ; 150°C | 80 |

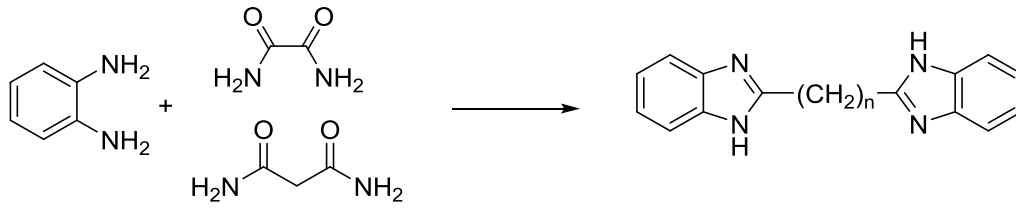
Bu sentez yöntemlerinden farklı olarak, Hou ve ark. , *o*-fenilendiamin ve etandioik asitin su ve aseton karışımı içinde HCl ortamda, 10 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile % 82 verimle 2,2'-bis-1*H*-benzimidazol sentezlemiştir. (Şekil 2.32) [188].



Şekil 2.32. *o*-Fenilendiamin ve etandioik asitten 2,2'-bi-1*H*-benzimidazol sentezi

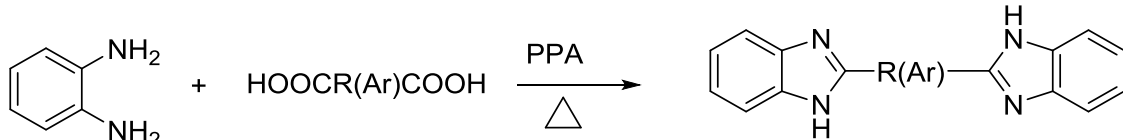
Lane, 1953 yılında yayınlanan bir çalışmasında, *o*-fenilendiamin ve alifatik diamitlerin reaksiyonuyla bisbenzimidazollerini sentezlerken, amonyum benzoat ve *o*-fenilendiaminin gliserol içerisinde reaksiyona girmesiyle, 2-fenilbenzimidazolü sentezlediğini bildirmiştir (110).

ine aynı çalışmacı, 1955 yılında yayınladığı bir diğer çalışmada, *o*-fenilendiamin ile oksamit ve malonamitlerin reaksiyonuyla sırasıyla 2,2'-dibenzimidazolilleri ve metilen-bis-benzimidazolilleri sentez ettiğini bildirmiştir (Şekil 2.33) (189).



Şekil 2.33. *o*-Fenilendiamin ve oksamit ve malonamitlerin reaksiyonuyla bisbenzimidazol sentezi

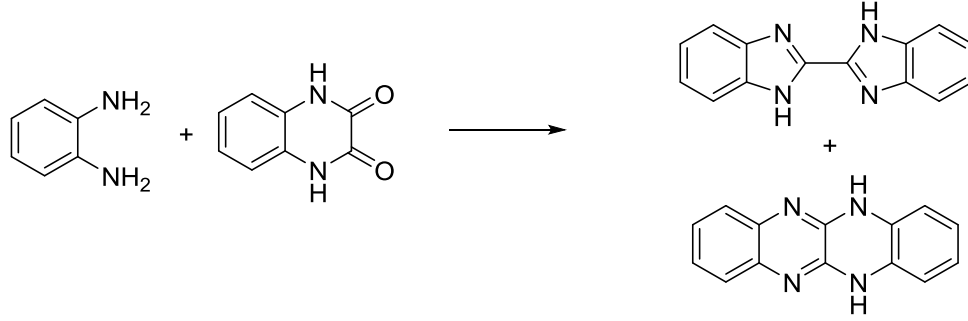
Hein ve arkadaşları 1957 yılında yayınladıkları bir çalışmada, 2-alkil sübstitüe benzimidazol türevleri oluşturmak için Phillips yöntemini kullanmanın, uygun olduğunu fakat 2-arilbenzimidazolillerin sentezi için uygun olmadığını, çok düşük verim elde edildiğini bildirmişlerdir (62). Aynı çalışmada bu yöntemi ile 2-fenilbenzimidazol sentezi çalışmalarında sadece eser miktarda ürün elde edilebildiği, ancak reaksiyon derişik hidroklorik asitli ortamda 180°C'de kapalı bir tüp içinde (basınç altında) yapıldığında 2-fenil benzimidazolün daha yüksek verimle edilebileceğini bildirmişlerdir. *o*-Fenilendiamin türevi bileşiklerin, alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu ile PPA varlığında genellikle yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevi bileşikler elde edildiği bildirilmiştir (62). Bis-benzimidazol türevi bileşikler de bu yöntemle değişen verimlerle elde edilebilmektedir (Şekil 2.34) (190).



Şekil 2.34. Bisbenzimidazol sentez yöntemi

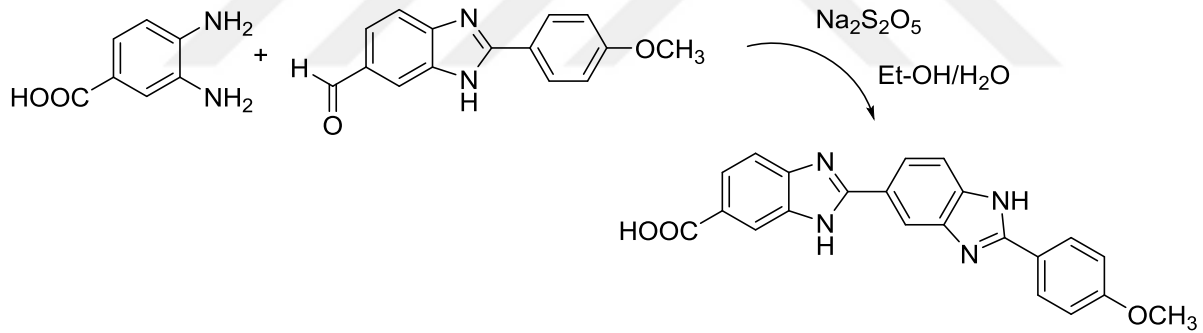
1957 Yılında Thomas ve Tyler, bakır(II) asetatlı ortamda *o*-fenilendiamin ve aromatik aldehitlerin kondensasyon reaksiyonu sonucu bis-benzimidazolilleri elde ettiklerini bildirmişlerdir (97). Kanaoka ve ark. 1964 yılına yayınladıkları bir çalışmada, PPE kullanarak 2-sübsitüe benzimidazoliller ile bis-benzimidazolilleri sentezledikleri bildirmişlerdir (77). Noyanalpan ve Işıkdığ 4N hidroklorik asitli ortamda *o*-fenilendiamin ve trikloroasetikasit varlığında %28 verimle 2,2'-bisbenzimidazolil bileşimini (191), Çakır ve ark. (192), *o*-fenilendiamin ve dikarboksilik asitlerle 4N hidroklorik asitli şartlarda bis-benzimidazol türevi bileşiklerin sentezinde başarısız olduklarını ancak serbest dikarboksilik asit yerine diamitleri kullandıklarında ve etilen glikollü ortamda çalıştıklarında %29-79 verimle bisbenzimidazolilleri elde ettiklerini bildirmişlerdir. 1997 yılında Rezende ve ark. yayınladıkları bir çalışmada

heksakloroaseton ve o-fenilendiamini 1:10 oranında oda ısında 1 saat karıştırarak %82 oranında 2,2'-bisbenzimidazol bileşimini elde ettikleri bildirmişlerdir (193). 1,4-Dihidrokinoksalin-2,3-dion ve o-fenilendiamin 1:1 oranda vakum altında 240° C'de ısıtılarak 2,2'-bis-benzimidazol ve 5.12-dihidrokinolksalino[2,3-b]kinoksalin elde edilmiştir (Şekil 2.35) (189).



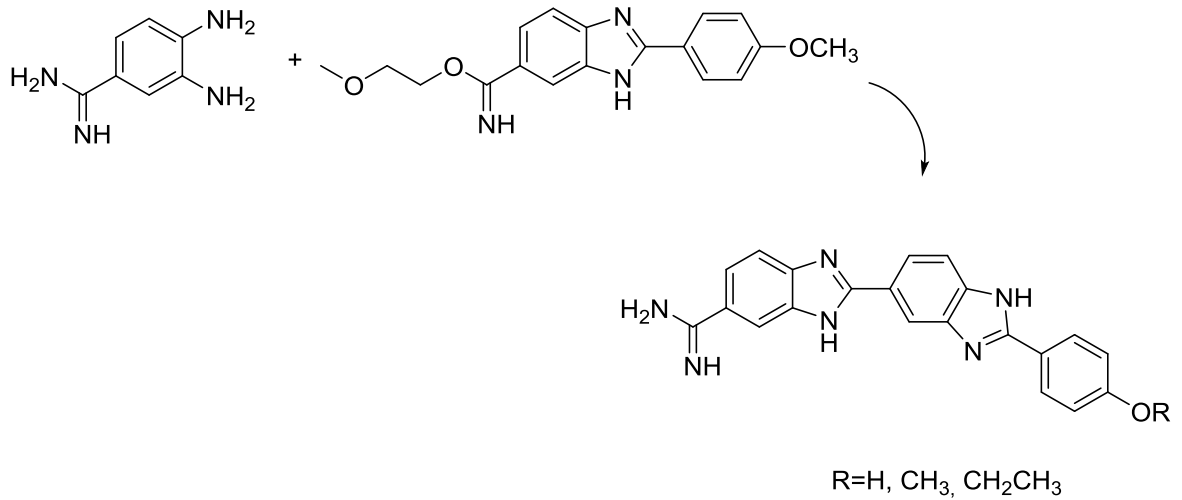
Şekil 2.35. 1,4-Dihidrokinoksalin-2,3-dion ve o-fenilendiaminin reaksiyonu sonucu 2,2'-bisbenzimidazol sentezi

3,4-Diaminobenzoik asit, sodyum piro-sülfit varlığında 2-(4-metoksifenil)benzimidazol5-karboksaldehit ile reaksiyona girerek, bis-benzimidazol türevi bir bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 2.36) (105).



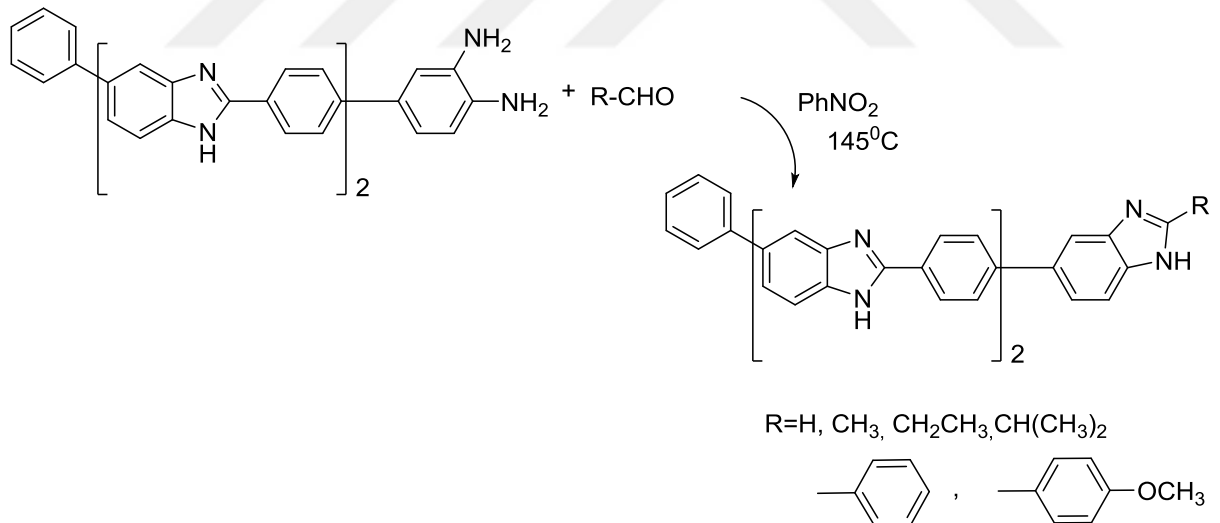
Şekil 2.36. Sodyum piro-sülfit varlığında 2-(4-metoksifenil)benzimidazol5-karboksaldehit ile bis-benzimidazol sentezi

3,4-Diamino benzamidin bileşiğinin, çeşitli imidat esterleri ile reaksiyonu sonucunda, 2,5'-bis-benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.34) (87).



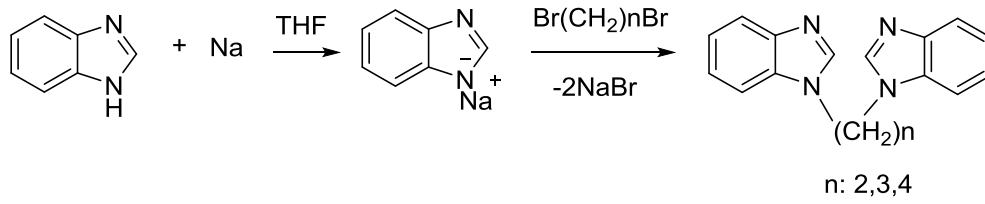
Şekil 2.37. 3,4-Diamino benzamidin imidat esterleri ile reaksiyonu sonucunda, 2,5'-bis-benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmesi

Birbirine eşit moldeki o-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitrobenzen varlığında 140-150°C'de reaksiyona girmesiyle, benzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir. Bu yöntem, özellikle bis-benzimidazol ve terbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezinde (Şekil 2.38). kullanılmaktadır (102, 103).



Şekil 2.38. o-Fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitrobenzen varlığında bis-benzimidazol ve terbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi

Küçükbay ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada benzimidazol veya 5-süstitüebenzimidazolün kuru THF varlığında metalik sodyum ile etkileştirilmesiyle oluşan Na tuzu üzerinden dibromoalkanlarla tepkimesinden bisbenzimidazoller elde edilmiştir (Şekil 2.39). (194).



Şekil 2.39. Kuru THF varlığında metalik sodyum ile bisbenzimidazollerin sentezi

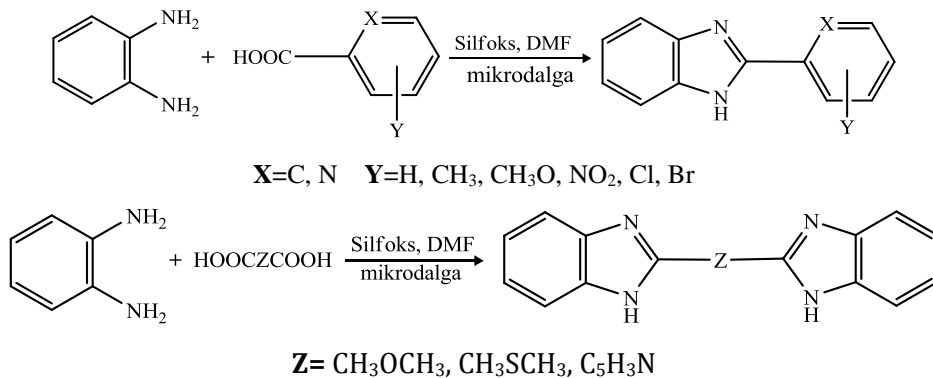
2007 yılında Nikham ve Fatehi-Raviz tarafından yapılan bir çalışmada *o*-fenilendiamin ile uygun karboksilik asit türevlerinin alüminyum ve metansülfonik asit varlığında mikrodalga yardımıyla yaptıkları çalışmalar sonucu % 77-96 verimle 2-substitübenzimidazol türevi bileşikleri, % 74-85 verimle bisbenzimidazol türevlerini elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.40) (195).



Y= CH₂CH₂, CH₂SCH₂, CH₂OCH₂, C₅H₃N, CH₂OC₆H₄OCH₂

Şekil 2.40. Alüminyum ve metansülfonik asit varlığında mikrodalga yardımıyla bisbenzimidazol türevlerinin sentezi

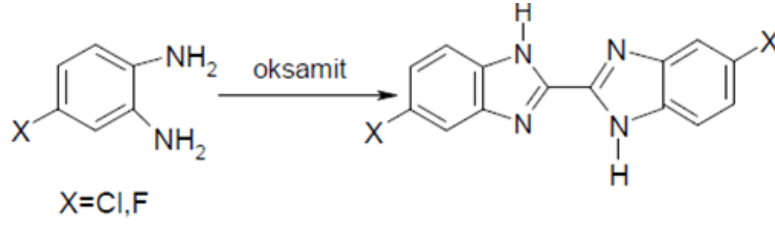
Hasaninejad ve ark. yaptıkları iki ayrı çalışmada 2-sübstitübenzimidazol türevi bileşiklerini *o*-fenilendiamin ve arilkarboksilik asit türevlerinden hareketle silfoks [POCl₃-n(SiO₂)_n] ve birkaç damla DMF varlığında 400 W'lık mikrodalga ışıması altında 7-8 dakikada sentezlediklerini ve aynı çalışmada çeşitli bisbenzimidazol türevlerinin de sentezlerinin gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.41) (196).



Şekil 2.41. *o*-Fenilendiamin ve arilkarboksilik asit türevlerinin silfoks [POCl₃-n(SiO₂)_n] varlığında benzimidazol türevlerinin sentezi

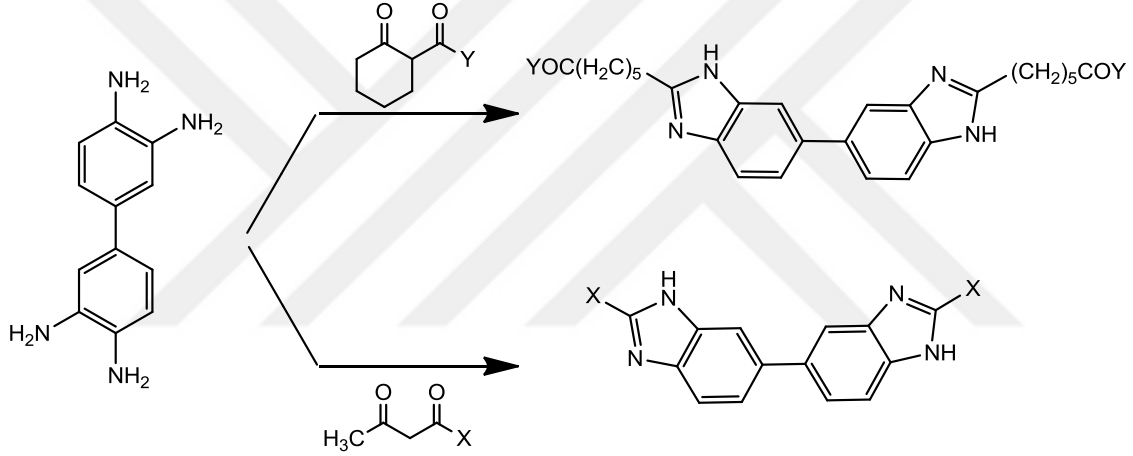
o-Fenilendiamininin 4. konumda halojen sübtitüenti taşıyan türevlerinin oksamit ile geri çeviren soğutucu altında ısıtılmaları ile aminoliz tepkimesiyle halka kapanarak 2,2'-

bisbenzimidazoller elde edildiği Glahna ve ark. yaptıkları bir çalışma ile gösterilmiştir (Şekil 2.42) (197).



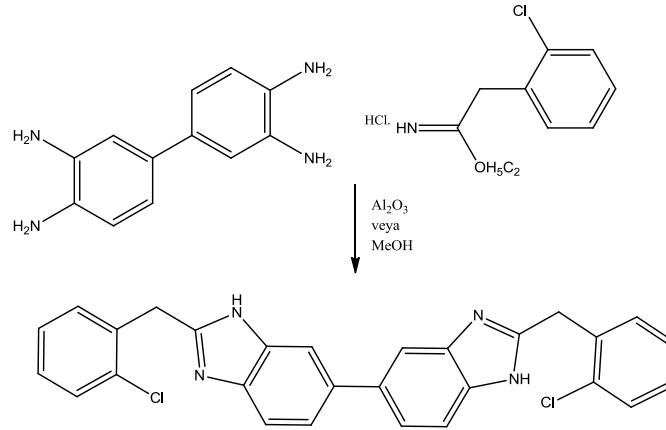
Şekil 2.42. Oksamit varlığında bisbenzimidazol sentezi

Mikrodalga sentez yöntemi ile bisbenzimidazollerin sentezleri ile ilgili literatürde kayıtlı çalışmalarda bulunmaktadır. 3,3'-Diaminobenzidinin diketonlardan veya ketoesterlerle reaksiyonu sonucu bisbenzimidazollerin sentezi gerçekleştirildiği 2005 yılında Wang ve Qin tarafından yayınlanmıştır (Şekil 2.43) (198).



Şekil 2.43. 3,3'-Diaminobenzidinin -diketonlardan veya -ketoesterlerle mikrodalga altında reaksiyonu sonucu bisbenzimidazol sentezi

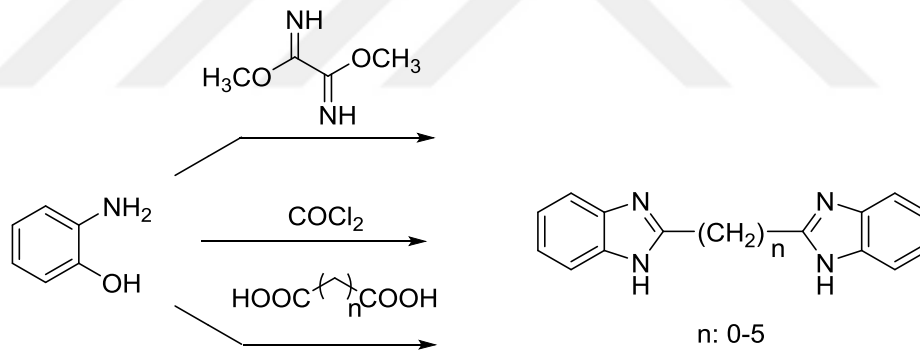
Menteşe ve ark. 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada iminoesterlerden bisbenzimidazol sentezini gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.44) (199).



Şekil 2.44. İminoesterlerden bisbenzimidazol sentezi

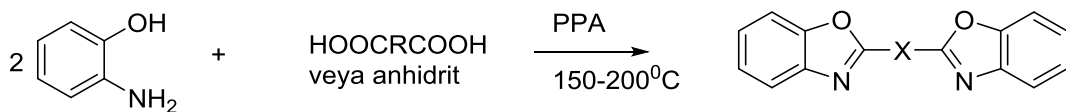
2.3.2. Bisbenzoksazoller

Bisbenzoksazollerin çeşitli yöntemlerle sentezi ile ilgili bilgilere literatürde rastlanmaktadır. o-Aminofenolün okzalidimidasitdimetil esteriyile kondenzasyonu ile bisbenzoksazol sentezi 1964 yılında Weidenger ve Kranz tarafından, o-aminofenolün okzalilklorür ile reaksiyonu ile bisbenzimidazol sentezi 1972 yılında Hünig ve arkadaşları tarafından, yine o-aminofenolün dikarboksilliasitlerle PPA varlığında sentezi ise Çakır ve ark. tarafından 1989 yıllarında yayımlanmıştır (Şekil 2.45) (200-202).



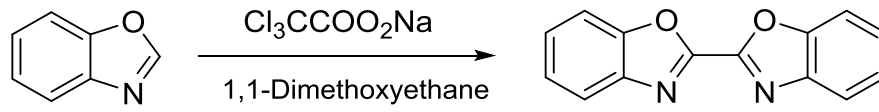
Şekil 2.45. Bisbenzoksazol eldesi

Nyilas ve Pinter o-aminofenol ile dikarboksilik asitler arasında PPA varlığında gerçekleşen kondenzasyon reaksiyonuyla bisbenzoksazol sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.42) (203).



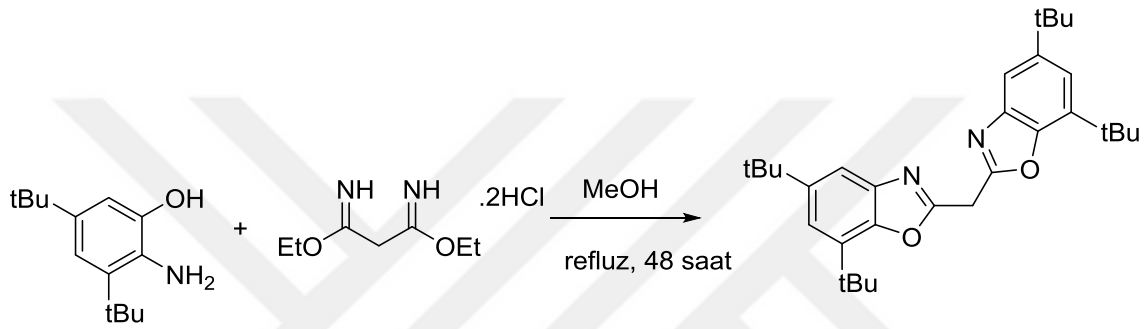
Şekil 2.46. Polifosforik asit katalizle bisbenzoksazol sentezi

Benzoksazolün trikloro sodyum asetatlı ortamda ve 1,1-dimetoksietan varlığında 2,2'-bisbenzoksazolü sentezi literatürde yer almaktadır (Şekil 2.47) (204).



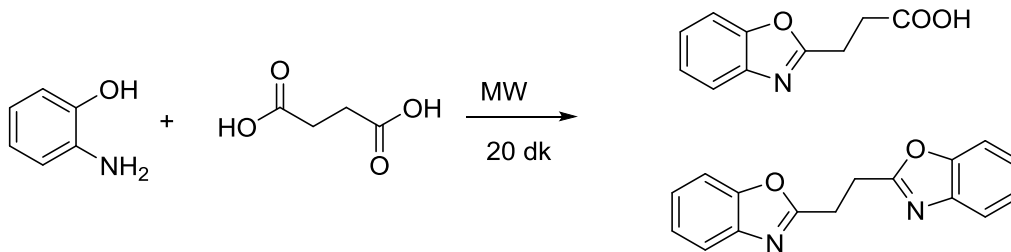
Şekil 2.47. Trikloro sodyum asetatlı ortamda bisbenzoksazol sentezi

2017 yılında yapılan bir çalışmada 3,5-di-tert-butil-2-amino-fenolden hareketle etil-bisimidat HCl ile metanollü ortamda gerçekleştirilen reaksiyon ile bis(4,6-tert-butilbenzoksazol-2-il)metan bileşiğini sentezlemişlerdir (Şekil 2.48) (205).



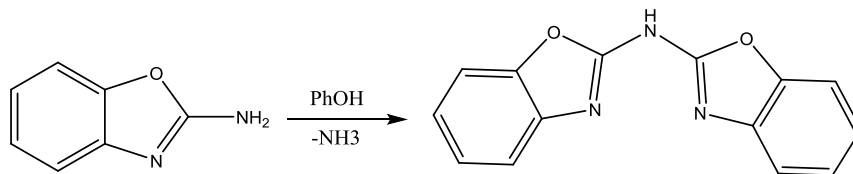
Şekil 2.48. 3,5-Di-tert-butil-2-amino-fenolden hareketle bisbenzoksazol sentezi

Mikrodalga yardımıyla bisbenzoksazol türevlerinin sentezinde kullanılan bir yöntemdir. Kumar ve ark. 2-substitüe benzoksazol ile 1,2-bis(benzo[d]tiyazol-2-il)etan, 2-aminofenol ile süksinik asitin mikrodalga yardımıyla sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.49) (206).



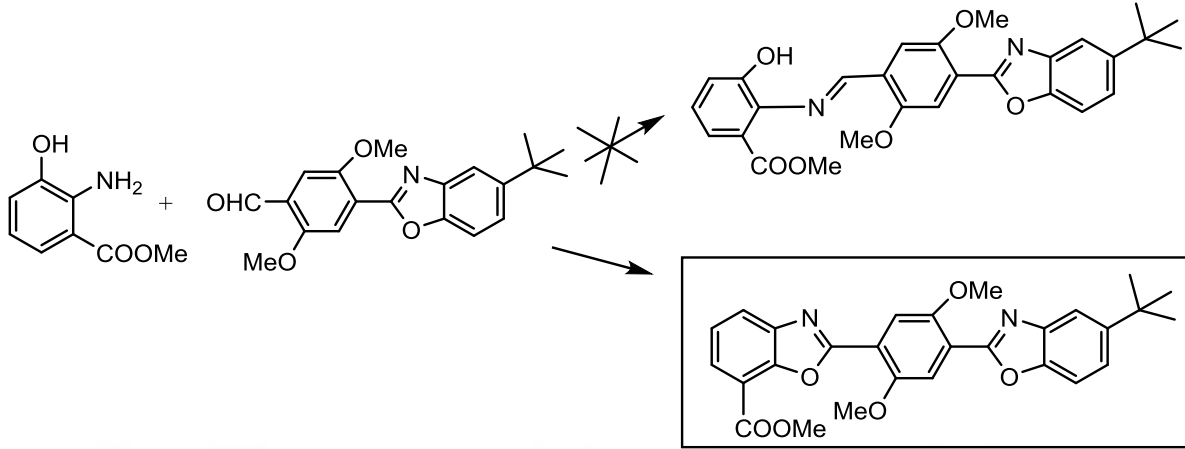
Şekil 2.49. Mikrodalga yardımıyla benzoksazol ve bisbenzoksazol sentezi

2-Aminobenzoksazol'ün fenollü ortamda reaksiyonu ile 2,2-imino-bisbenzoksazol bileşiğini elde ettiklerini 1979 Yılında Pafenfuhs ve Hoechst tarafından bildirmişlerdir (Şekil 2.50) (207).



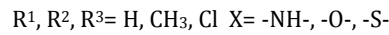
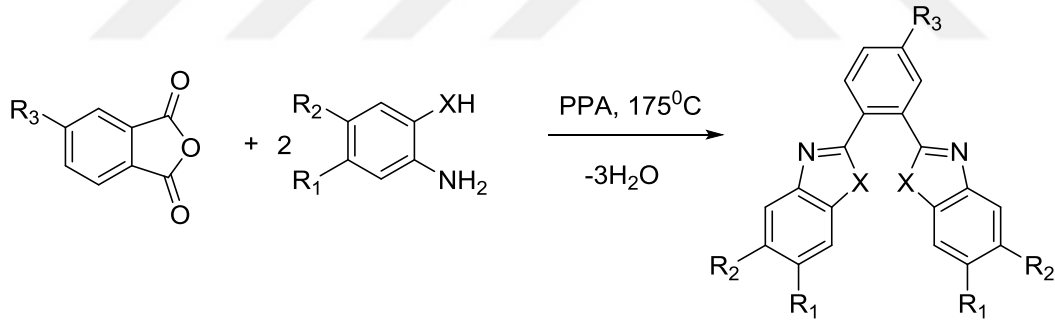
Şekil 2.50. 2-Aminobenzoksazol'den hareketle bisbenzoksazol sentezi

Wang ve Pang'ın bis-benzoksazol türevi bileşiğin halka kapama reaksiyonu ile gerçekleştirildiğini 2013 yılında yaptıkları bir çalışma ile göstermişlerdir (Şekil 2.51) (208).



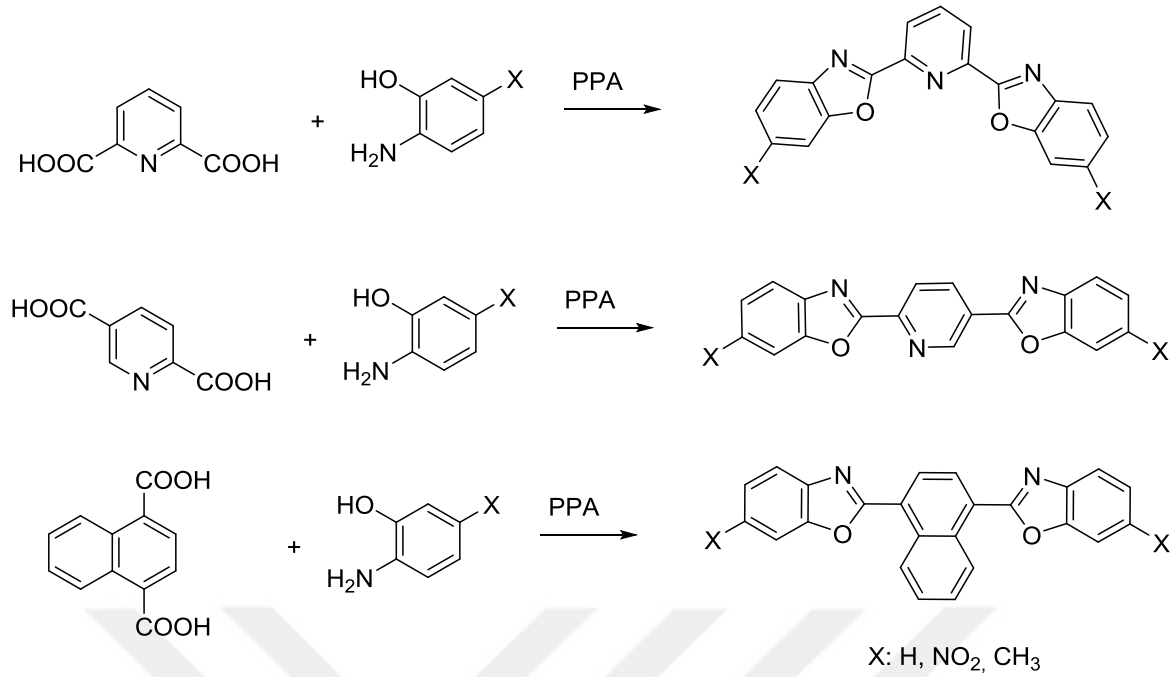
Şekil 2.51. Halka kapama reaksiyonu ile bisbenzoksazol sentezi

1957 ve 1961 yıllarında sübstitüe 1,2-diaminobenzen, 2-aminofenol veya 2-aminotiyofenol ile 5-sübstitüe izobenzofuran-1,3-dionun PPA ile ortamda reaksiyonu ile çok sayıda ara zincirde fenil taşıyan bisbenzazol türevi bileşik sentezlenmiştir (Şekil 2.52) (190, 209).



Şekil 2.52. 5-Sübstitüe izobenzofuran-1,3-dionun PPA ile reaksiyonu ile bisbenzoksazol sentezi

Seong-Il Um 2007 yılında yaptığı bir çalışmada, piridin veya naftildikarboksilik asit türevlerinin PPA'li ortamda reaksiyon ortamı sıcaklığına bağlı olarak amit bağı oluşumu veya halka kapanması oluşumu gibi iki farklı ürün elde ettiklerini çeşitli reaksiyonlar ile göstermişlerdir (Şekil 2.53) (210).

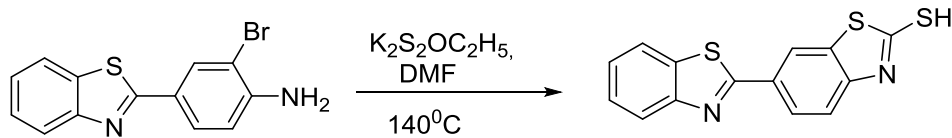


Şekil 2.53. Piridin veya naftildikarboksilik asit türevlerinin PPA'li ortamda reaksiyonu ile bisbenzoksazol türevlerinin sentezi

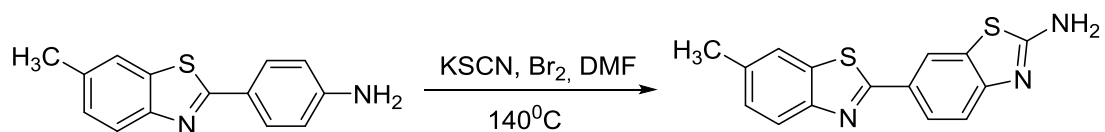
2.3.3. Bisbenzotiyazoller:

Bisbenzotiyazollerin sentezi literatürde bisbenzimidazol ve bisbenzoksazollere göre daha az rastlanmaktadır.

Karlsson ve ark., 2-(4-amino-3-bromofenil) benzotiyazolü, dimetilformamid (DMF) ortamda, potasyum O-etil ditiyokarbonat ile muamele ederek bis-benzotiyazol türevini sentezlemişlerdir. (Şekil 2.55) (212). Aynı araştırma grubu, DMF varlığında, 2-(4-aminofenil)-5-metilbenzotiyazolü, potasyum tiyosiyanat ile muamele ederek bisbenzotiyazol türevini elde etmişlerdir. (Şekil 2.56) (213).

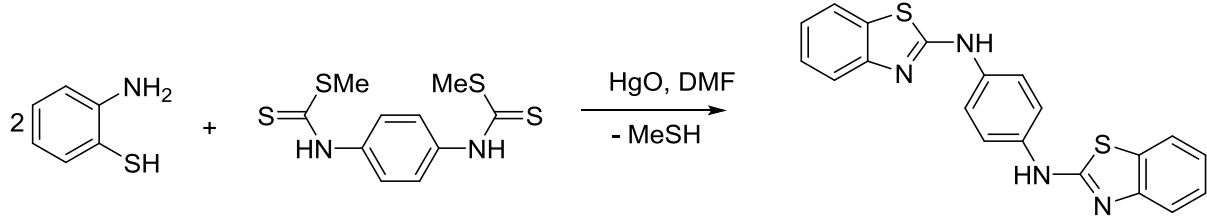


Şekil 2.55. K₂CS₂OC₂H₅'li ortamda bis-benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi



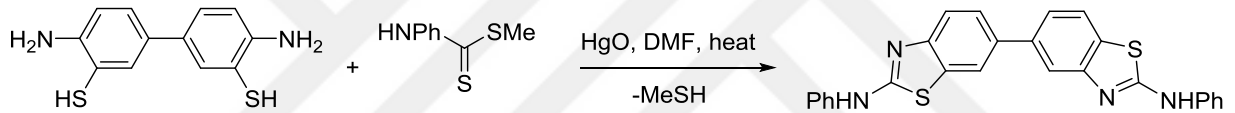
Şekil 2.56. KSCN'li ortamda bis-benzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi

Garin ve ark. 1990 yılında yaptıkları bir çalışmada 2 mol 2-aminotiyofenol bis-ditiyokarbamat ile civaoksitli ortamda reaksiyona girdiğinde bis(benzotiyazol-2-il)-1,4-fenilendiamin bileşiğini elde etmişlerdir (Şekil 2.57) (214).



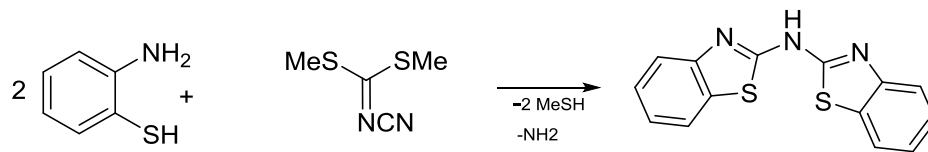
Şekil 2.57. Bis-ditiyokarbamat ile civaoksitli ortamda bis(benzotiyazol-2-il)-1,4-fenilendiamin bileşiğinin sentezi

Aynı grubun yaptığı diğer bir çalışmada, yine civa(II) oksitli ortamda bifenil türevi bileşiğinin 2 mol metil N-fenilditiyokarbamat ile DMF'li ortamda reaksiyonu ile %60 verimle 2,2-dianilino-6,6-bis(benzotiyazol) sentezlediklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.58) (216).



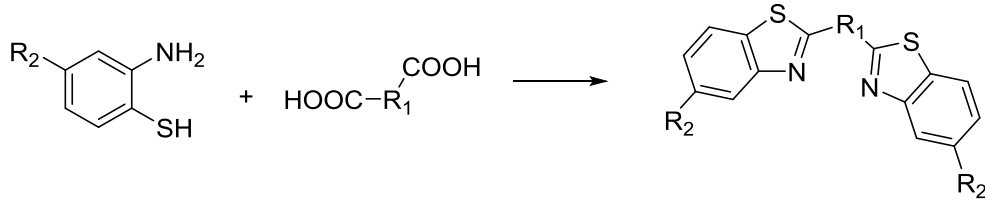
Şekil 2.58. Civa(II) oksitli ortamda bifenil türevi bileşiğinin metil N-fenilditiyokarbamat ile reaksiyonu ile 2,2-dianilino-6,6-bis(benzotiyazol) bileşiğinin sentezi

2-Aminotiyofenol'ün dimetil siyanimidoditiyokarbonat ile etanollü ortamda reflaks edilmesi ile %80 verimle 2,2'-iminobis(benzotiyazol) bileşiğini benzotiyazol-2-ilsiyanamid bileşiği üzerinde yürüye bir reaksiyon ile elde ettiklerini bildirmişlerdir (Şekil 2.59) (217).



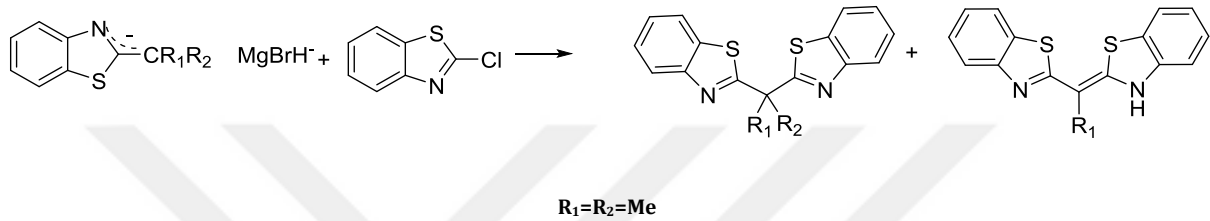
Şekil 2.59. Dimetil siyanimidoditiyokarbonat ile 2-aminofenol'ün 2,2'-iminobis(benzotiyazol) bileşiğinin sentezi

Farklı araştırma grupları tarafından farklı yıllarda sübstitüe/nonsübstitüe 2-aminotiyofenol bileşiğinin aromatik yapıdaki dikarboksilik asitlerle reaksiyonu sunucu Şekil 2.58'de yer alan bileşikler yüksek verimlerle sentezlenmiştir (Şekil 2.60) (218-220).



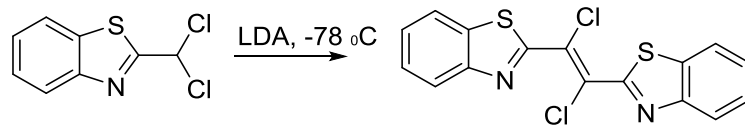
Şekil 2.60. Dikarboksilli asitlerler bisbenzotiyazol sentezi

2-Alkilbenzotiyazollerin butil magnezyum bromitten elde edilen magnezyum tuzlarının 2-klorobenzotiyazol ile reaksiyonundan bisbenzotiyazoller elde edilmiştir (Şekil 2.61) (221).



Şekil 2.61. 2-Alkilbenzotiyazollerin magnezyum tuzları ile reaksiyonu sonucu bisbenzotiyazol sentezi

1,2-bis(benzotiyazol-2-il)-1,2-dikloroeten bileşiği %60 verimle 2-(diklorometil)benzotiyazolün lityum diizopropilamit ile -78°C 'de gerçekleştirilen reaksiyonu ile elde edilmiştir (Şekil 2.62) (222).



Şekil 2.62. 1,2-Bis(benzotiyazol-2-il)-1,2-dikloroeten bileşiğinin lityum diizopropilamitli ortamda 2-(diklorometil)benzotiyazolün ile reaksiyonu ile sentezi

2003 yılında Forlani ve ark. karbonil grubunu ara zinciri olarak taşıyan yeni bir grup bis benzotiyazol bileşiğinin sentezini gerçekleştirmişlerdir (223).

2012 yılında Patmavanthi ve ark. yeni bir grup bis ve tris yapıdaki benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol bileşiğinin sentezini gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (224).

2.4. Bis Yapıdaki Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

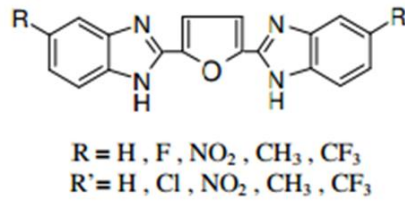
Antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişiminin artması araştırmacıları yeni antimikrobiyal ilaç geliştirme çalışmalarına yönlendirmeye neden olmaktadır. Araştırmacılar özellikle, direnç gelişimini engellemek için mevcut ilaçlardan farklı yapıdaki yeni moleküllerin geliştirilmesine

ihtiyaç olduğunu belirtmektedir. Bu yaklaşımınla farklı yapılarda çok sayıda bileşik üzerinde araştırmalar yapıldığı görülmektedir (225-235).

Günümüzde yapılan antimikrobiyal çalışmalara bakıldığında, çok farklı halka sistemleri üzerinde çalışmalar yapılmakla birlikte bis-azol (236) türevleri üzerine yoğun çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Yine antimikrobiyal aktivite çalışmalarının (102, 103, 193, 237) üzerinde yoğun olarak yapıldığı bir diğer önemli grup da, antiülseratif, *antihelmintik*, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidatif gibi etkileri nedeniyle günümüzde pek çok tedavi alanında kullanılmakta olan benzimidazol türevi bileşiklerdir. Astemizol, mebendazol, enviroksim, karbendazim ve benomil gibi bazı benzimidazol türevlerinin bakteri büyümesini önlediği de literatürlerde kayıtlıdır (1, 238).

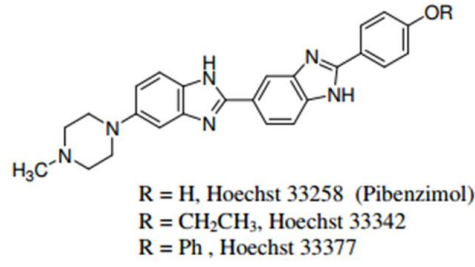
Antimikrobiyal etkili bileşiklerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalarda arasında benzimidazol halkası ile biyoizoster halkalarda bulunmaktadır. Bu halka sistemlerinin antiülseratif, *antihelmintik*, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidan gibi pek çok farklı farmkolojik aktiviteleri belirlenmiştir. Benzazol halkaları olarak adlandırılan bu halkalar DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olduğundan pürin antimetabolitlerdir. Bu nedenle, canlı sistemlerdeki biyopolimerlerle daha kolay etkileşebileceği düşünülmekte ve canlı organizmalar tarafından tanınmaktadır.

2,5-Di-2-benzimidazolilfuran (Şekil 2.63.) türevlerinin test edilen farklı kültürlerde germisidal veya fungusidal olarak aktivite göstermediği belirtilmektedir (239).



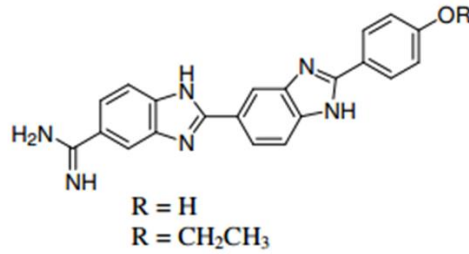
Şekil 2.63. 2,5-Di-2-benzimidazolilfuran türevlerinin yapısı.

Bis-benzimidazol türevi olan Hoechst 33258 (Pibenzimol, NSC-322921) ve Hoechst 33342 (Şekil 2.64.) DNA minör kavitedeki AT baz çiftine spesifik olarak bağlanmakta ve Topoizomeraz I inhibisyonu yapan bileşikler olarak bilinmektedir (240). Pibenzimol bileşiğinin antitümör aktivitesi tekrarlanan dozlarda *in vivo* olarak L1210 lösemisine karşı orta düzeyde iken, P388 lösemisine karşı *in vivo* tek-doz protokolüne göre etkili değildir. Hoechst 33258'deki -OH grubu yerine -OCH₂CH₃ (Hoechst 33342) veya -OPh (Hoechst 3 33377) bulunan türevlerde, sitotoksik etkide artış görülmektedir (241). Hoechst 33258 bileşiğindeki N-metil piperazin halkası yerine amidin, imidazolin ya da tetrahidropiridin getirildiğinde DNA'daki AT baz çiftine olan bağlanma afinitesi artmaktadır (242).



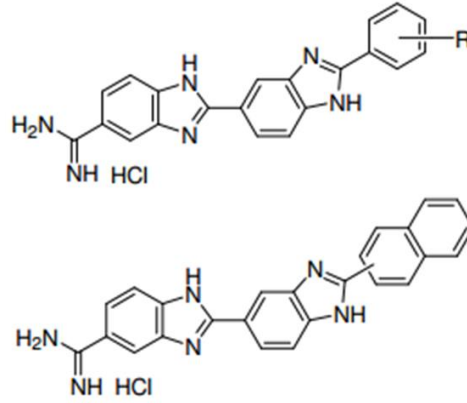
Şekil 2.64. Bis-benzimidazol türevi Hoechst 33258 (Pibenzimol, NSC-322921) ve Hoechst 33342 bileşikleri.

Yine; Hoechst 33258 ve Hoechst 33342 bileşiklerindeki N-metil piperazin yerine amidin grubu içeren türevlerin (Şekil 2.65.) *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans* karşı güçlü antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmektedir (243).



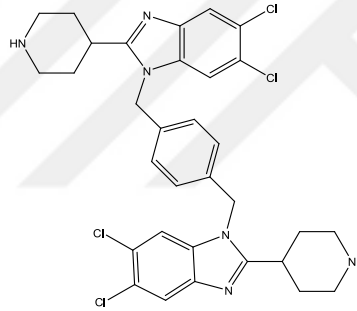
Şekil 2.65. Amidin grubu içeren Hoechst 33258 ve Hoechst 33342 bileşiklerinin yapısı.

Hoechst 33258 ve türevlerinin ve benzer kimyasal yapıdaki DNA bağlanma afinitelerinin yüksek olması ve dikatyonik benzimidazol türevi bileşiklerin güçlü antiplasmodial ve antitripanosomal aktivite göstermesi, monokatyonik bis-benzimidazol türevi bileşiklerin *Candida albicans* ve *Cryptococcus neoformans*'a karşı güçlü antifungal aktivite göstermesi göz önünde bulundurularak, amidin grubu içeren bir seri yeni monokatyonik bis-benzimidazol 4 türevi bileşiğin (Şekil 2.66.) sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması, *Plasmodium falciparum* K1, *Trypanosoma brucei rhodesiense* STIB900, *Trypanosoma cruzi* ve *Leishmania donovani*'ye olan *in vitro* antiparazitik etkileri, *Candida albicans* ve *Candida krusei*'ye olan *in vitro* antifungal etkileri ve memeli (sıçan miyoblast, L6) hücrelerine olan sitotoksitelerinin saptandığı çalışmada bileşiklerin *in vivo* antimikrobiyal aktivitelerinin oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir (245).



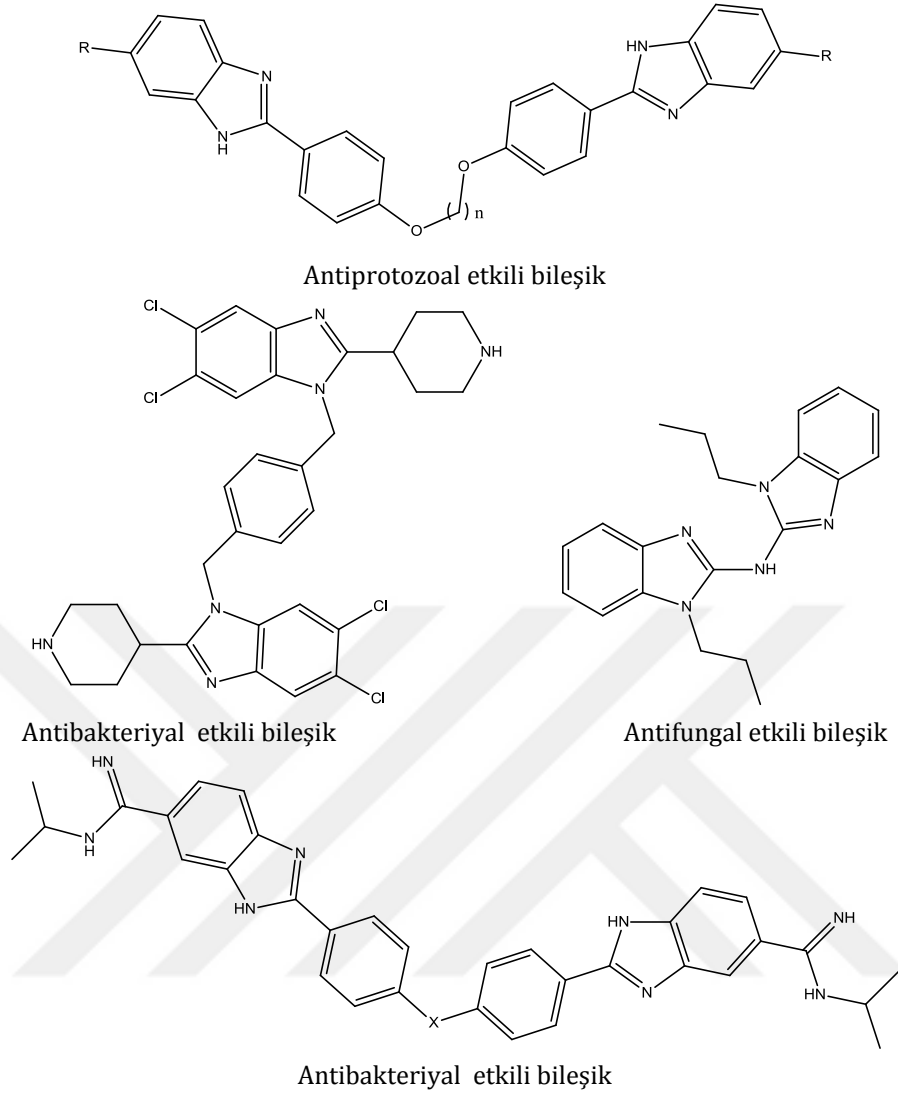
Şekil 2.66. Monokatyonik bis-benzimidazol türevi bileşiklerin yapıları

He ve ark. (246) 5,6-dikloro-2-piperidin-4-il-benzimidazol yapısındaki bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini araştırdıkları çalışmalarında, bileşiklerden özellikle Şekil 2.67'de verilen dimer türevinin *S.aureus*'a karşı 3-6 μM , *E.coli*'ye karşı ise 6-12 μM MİK değerleri ile etkili bileşik olduğunu belirlemişlerdir.



Şekil 2.67. 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısındaki antibakteriyel aktiviteleri belirlenen bileşik

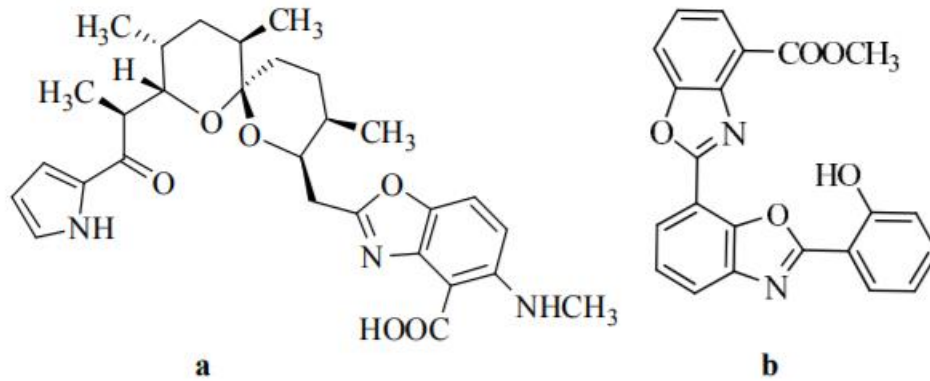
Bis-benzimidazol türevlerinin genel olarak güçlü antimikrobiyal ve antiviral etkiye sahip oldukları bunun yanı sıra Şekil 2.68'de verilen bileşiğin ise güçlü antiprotozoal etkili olduğu 2008 yılında yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (247). Formül 24'deki polisüstitüte bis-benzimidazol bileşik sentez edilmiş ve paromomisin ile karşılaştırılarak güçlü antibakteriyel etkinliği belirlenmiştir (248). Amino grubu ile 2. pozisyonundan birbirine bağlanmasıyla elde edilen yeni bis-benzimidazol türevi bileşiklerinin albendazolden daha iyi bir antifungal aktiviteye sahip olan bileşikler elde etmişlerdir (249, 250). Yine Şekil 2.62'de bir seri bis-benzimidazol türevi bileşiği sentezleyerek eter bağlayıcı grubun (-O-) taşıyan bileşiklerin Penisilin-G'den daha iyi aktivite gösterdikleri Franco ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir.



Şekil 2.68. Güçlü Antimikrobiyal etkili bisbenzimidazol türevi bileşikler

Eckstein ve ark. 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizotonia solani* mantarlarına karşı antifungal etkilerini incelemiş ve bileşiklerin antifungal etkili olduklarını bildirmişlerdir. 2-(p-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum tuzlarının bazı funguslara karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir (251). Pianka benzotiyazol, benzimidazol türevlerini *Venturia inaequalis*'e karşı incelemiş ve benzimidazol halka sistemi içeren türevlerin daha az etkili olduğunu saptamıştır (252). Heindl ve arkadaşları da 2-((2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-5-il)tiyo)benzoksazol bileşiğinin in vivo koşullarda *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (253). Başka bir çalışmada Sadasivashankar ve arkadaşları 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7-hidroksi benzoksazolün *Alternaria alternata* ve *Drechslera rostrata*'ye karşı etkin antifungal özellikte olduğunu bildirmişlerdir (254).

Benzoksazol halka sistemi nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik adenin ve guanin bazları'nın yapısal benzeri olduğu için, bu halka sistemini taşıyan türevlerin mikrobiyolojik aktivitelerini nükleik asit sentezini inhibe ederek gösterebilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle son yıllarda bu türevler üzerindeki çalışmalar arttırılmıştır. Bugüne dek yapılan araştırmalar benzoksazol halkası nın 2. konumundan süstitüsyonunun etki şeklini (255-257 Bywater ve ark., 1945; Rips ve ark., 1971; Dunwell ve Evans, 1977), 5. konumundan süstitüsyonunun ise etki şiddetini belirlediğini göstermektedir (257-260 Dunwell ve ark., 1975; Evans ve ark., 1975; Dunwell ve Evans, 1977; Pedini ve ark., 1990). Yapılan araştırmalar benzoksazol ve analoglarının mikrobiyolojik aktivite yönünden kayda değer sonuçlar veren bileşikler olduğunu ortaya koymaktadır (261-263 Cutting ve ark., 1948; Cossey ve ark., 1963; Cossey ve ark., 1966). Yapısında benzoksazol halkası taşıyan *Streptomyces chartreusis* (NRRL 3882) suşundan semisentetik olarak elde edilen kalsimisin adlı bileşik, *Bacillus* ve *Micrococcus* türlerinin de içinde bulunduğu bazı Gram pozitif bakterilere karşı oldukça etkili bulunmuştur (264-266 Prudhomme ve ark. 1986b, Boeckman ve ark.1991, Smith ve ark. 1976). Yine, *Actinomycetes* 51702 suşundan izole edilen ve benzoksazol çekirdeğine sahip UK-1 adlı bileşik de oldukça güçlü antitümöral aktiviteye sahiptir (Şekil 2.69) (267 Ueki ve ark., 1993).



Şekil 2.69. Antimikrobiyal özellikteki kalsimisin (a) ve antitümöral etkili UK-1 (b) bileşikleri.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmada kullanılan tüm çözücüler analitik niteliktedir (Merck veya Aldrich). Sentez başlangıç maddeleri olarak; 1,2-fenilendiamin (Merck), 2-aminofenol (Fluka), 2-aminotiyofenol (Acros), malonik asit (Merck), süksinik asit (ABCR), glutarik asit (Acros), hidroklorik asit (Merck), etanol (Merck) ve metanol (Merck) kullanıldı.

3.1.2. Yöntem

3.1.2.1. Philips Yöntemi Uygulanarak Elde Edilen Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi

[187]

3 veya 5 mmol uygun 1,2-fenilendiamin türevi ve 3,3 veya 5,5 mmol uygun karboksilik asit türevi 20 mL 5 N hidroklorik asit içerisinde çözüldükten sonra su banyosu içinde 41-120 saat arasında değişen sürelerde manyetik karıştırıcılı ısıtıcı ile geri çeviren soğutucu altında reflaks edilerek ısıtıldı. Reaksiyonun takibi ince tabaka kromatografisi (İTK) ile yapıldı. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK (Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 0,2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plak) çalışmalarında, lekelerin tespit edilmesinde UV (ultraviyole) ışığından yararlanıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra buzlu su üzerine döküldü ve NaHCO₃ ile karıştırılarak nötralize edildi. pH kontrolü yapmak için pH metre kullanıldı. Oluşan çökelek süzülerek ayrıldı ve soğuk su ile yıkandı. Uygun bir solvan ile kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

3.1.2.2 Polifosforik Asit (PPA) Uygulanarak Elde Edilen Bileşikler için Genel Sentez Yöntemi [118]

Phillips yöntemi ile elde edilemeyen bileşikler için PPA yöntemin uygulanmıştır. Bu yöntemde, her bileşik, 0.1 mol 1-süstitüe-1,2-fenilendiamin ile 0.15 mol uygun karboksilik asitin 15 mL PPA içinde yağ banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında gerekli sürelerde magnetik karıştırıcı ile ısıtılması ile elde edilmiştir. Reaksiyonun tamamlanmasının ince tabaka kromatografisi (İTK) ile belirlenmesinin ardından, reaksiyon karışımı oda ısısına kadar soğuması sağlanacak ve ardından %10'luk sodyum hidroksitli çözelti içersine boşaltılarak elde

edilecek olan katı madde süzülerek ayrılacak ve ardından kristallendirme çalışmaları gerçekleştirilerek, saf bileşik elde edilmiştir.

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1. Erime Noktası Tayini

Sentezleri yapılan bileşiklerin erime dereceleri, Electrothermal 9200 erime derecesi tayin cihazı ile saptandı.

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

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

Sentezleri yapılan bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanıldı.

Çözücü sistemleri: Sentezlerini yaptığımız bileşiklerin kromatografik kontrollerinde aşağıdaki çözücü sistemleri kullanıldı.

C-1: Kloroform-metanol (95:5)

C-2: Heksan-etilasetat (50:50)

C-3: Kloroform (100)

Kromotogramlarda sentez ürünleri ve başlangıç maddelerine ait lekelerin belirlenmesinde UV ışığı ve Dragendorff belirteci yararlanıldı.

3.2.3. Spektroskopik Kontroller

3.2.3.1. FT-IR Spektrumları

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

3.2.3.2. ¹H-NMR ve ¹³C-NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumları, CDCl₃ (Merck), CD₃OD (Merck), veya (CD₃)₂SO (Merck) içindeki çözeltileri ile Bruker 400 NMR spektrofotometrisinde alınıp kimyasal

kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. Spektrumlar, MestReC programı kullanılarak değerlendirildi.

3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

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 faecalis* (ATCC 29112),
- Staphylococcus aureus* (ATCC 25923),
- Streptococcus pneumoniae* (ATCC 10353),
- Bacillus subtilis* (ATCC 6633),
- Candida glabrata* (ATCC 10231),
- Candida albicans* (ATCC 4322).

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

3.3.1.1 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

3.3.1.2 Bakteriyolojik Tanı İçin Kullanılan Besiyerleri

3.3.1.2.1. Mueller Hinton Broth (Fluka 70192)

İn 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 |

3.3.1.2.2. 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; |
| K ₂ HPO ₄ | 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 | Merck Kat. No | Ambalaj |
|-------------------------|---------------|---------|
| Tryptic Soy Broth (TSB) | 1.05459.0500 | 500 g |

3.4. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen toplam 10 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.

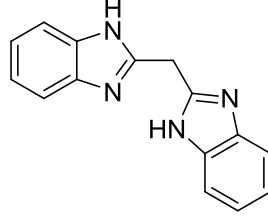
Sentezlenen bisbenzimidazol türevi bileşiklerinden 6 µg alınıp, stok solüsyonları %98'lik dimetilsülfoksit (DMSO (Merck 1.02952)) ile çözündürülerek bir kısmı su ile bir kısmı da DMSO (1ml/1ml) ile 6ml'ye tamamlanmıştır.

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. Sulandırım 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 bileşikleri 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 (yani üreme olmayan) tüpteki en düşük dilüsyon µg/ml cinsinden Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak saptandı (255).

4. BULGULAR ve TARTIŞMA

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. Bis(1*H*-benzo[d]imidazol-2-il)metan (Bileşik No 7) [256]



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

5 mmol (0,54g) 1,2-Fenilendiamin ve 2,5mmol (0,26g) malonik asit (0,26g) bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 15 saatte (0,39g) saf bileşik (Şekil 4.1.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm⁻¹), 3058 (aromatik =C-H gerilim), 2962 (alifatik -C-H gerilim), 1656 (C=N gerilim), 1520-1491 (aromatik C=C gerilimleri), 809-736 (benzen =C-H) bantları görüldü.

¹H NMR (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ =13.67 (s, 2H, NH), 7.97-7.79 (m, 4H, Ar-H), 7.53-7.39 (m, 4H, Ar-H), 3.35 (s, 2H, -CH₂) pikleri görüldü.

¹³C NMR (100 MHz, *d*₆-DMSO) δ=155.6, 152.4, 134.7, 128.0, 127.6, 125.8, 124.7, 122.8, 122.3, 118.5, 105.4.

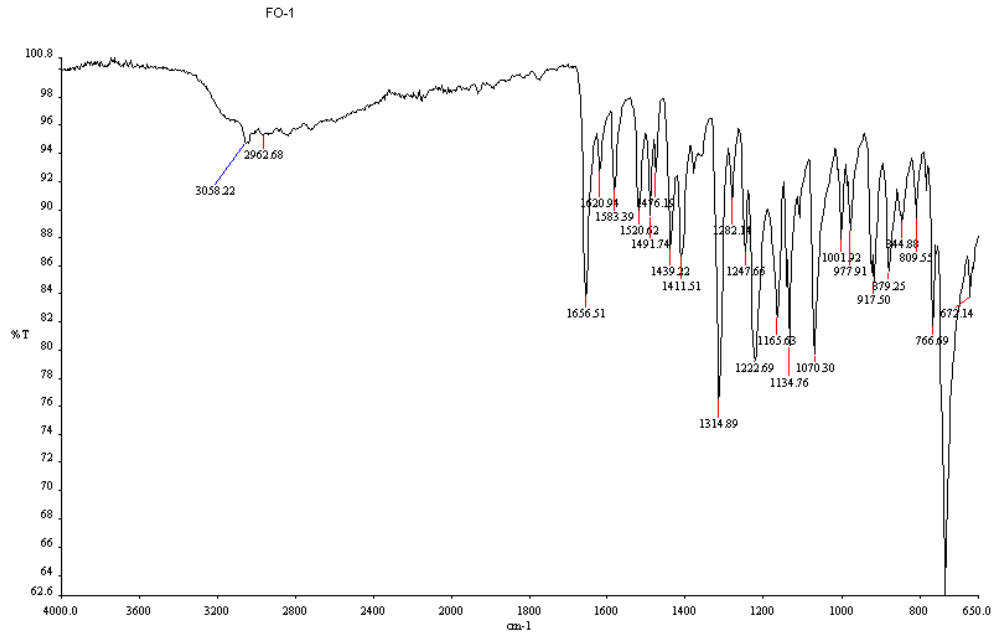
Verim : % 63

Çözücü : Kloroform

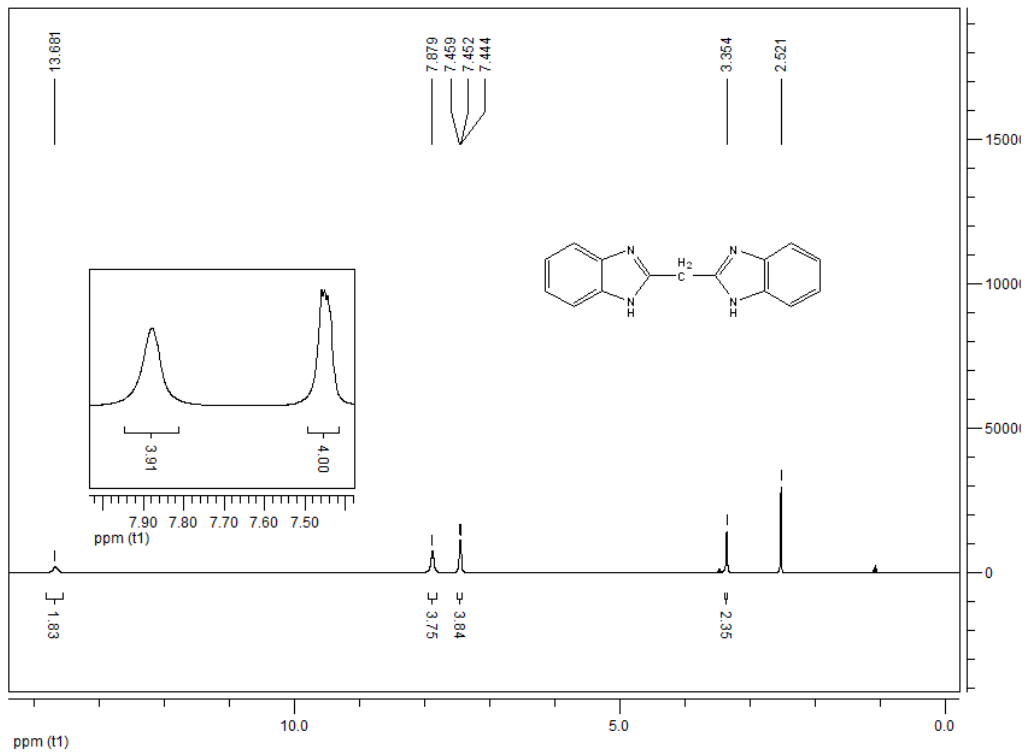
İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

Rf : 0.60

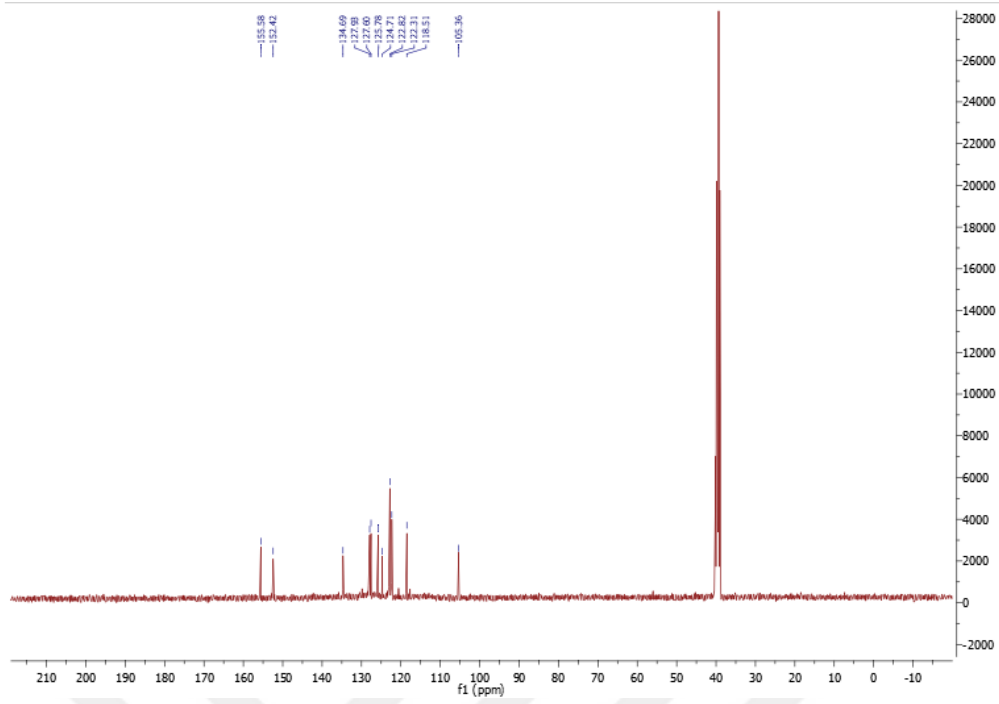
Erime Noktası : 119 °C



Şekil 4.2. Bileşik 7'in FT-IR Spektrumu

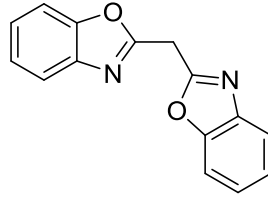


Şekil 4.3. Bileşik 7'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.4. Bileşik 7'in ^{13}C -NMR Spektrumu

4.1.2. Bis(benzo[d]oksazol-2-il)metan (Bileşik No 8) [256]



Şekil 4.5. Bis(benzo[d]oksazol-2-il)metan bileşiğinin yapısı.

5 mmol (0,543g) 2-Aminofenol, ve 2,5 mmol (0,26g) malonik asit bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 15 saatte (0,38g) saf bileşik (Şekil 4.5.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm^{-1}), 3093-3066 (aromatik =C-H gerilim), 2956 (alifatik -C-H gerilim), 1614 (C=N gerilim), 1570 (aromatik C=C gerilimleri), 1239 (C-O gerilim), 833-742 (benzen =C-H) bantları görüldü.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ = 7.81-7.77 (m, 2H, Ar-H), 7.74-7.68 (m, 2H, Ar-H), 6.48 (pd, J =3.77 Hz, 7.41 Hz, 4H, Ar-H), 3.94 (s, 2H, -CH₂-).

^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) δ = 162.1, 152.5, 142.0, 126.8, 126.0, 120.7, 111.8, 29.7.

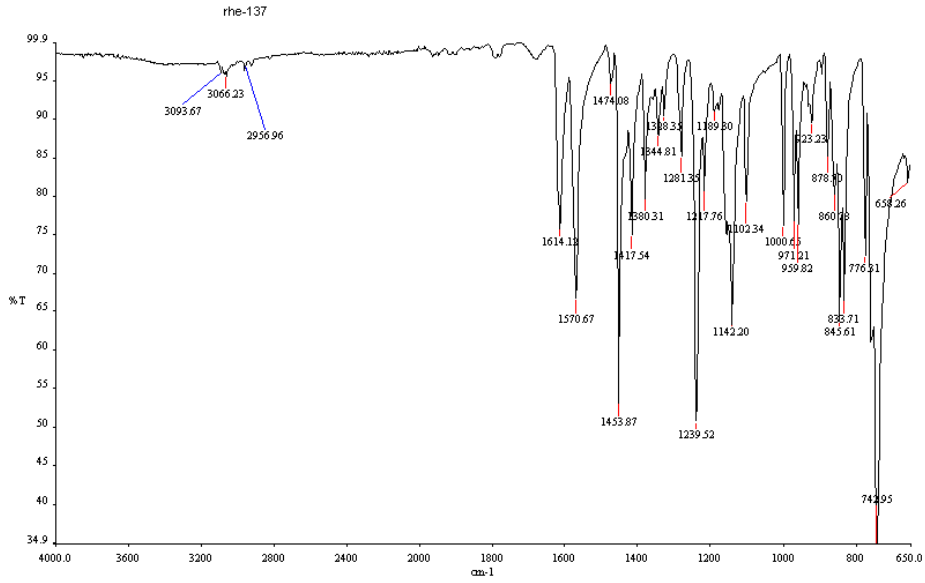
Verim : % 62

Çözücü : Kloroform

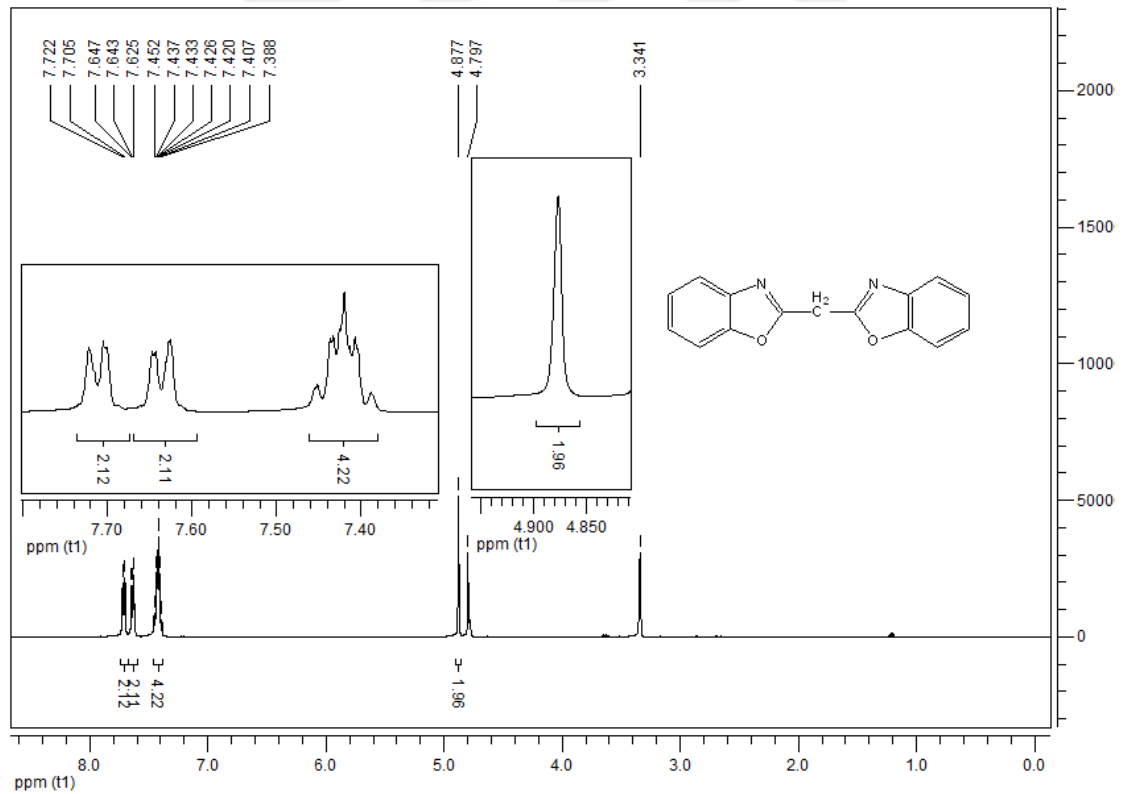
İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

Rf : 0.83

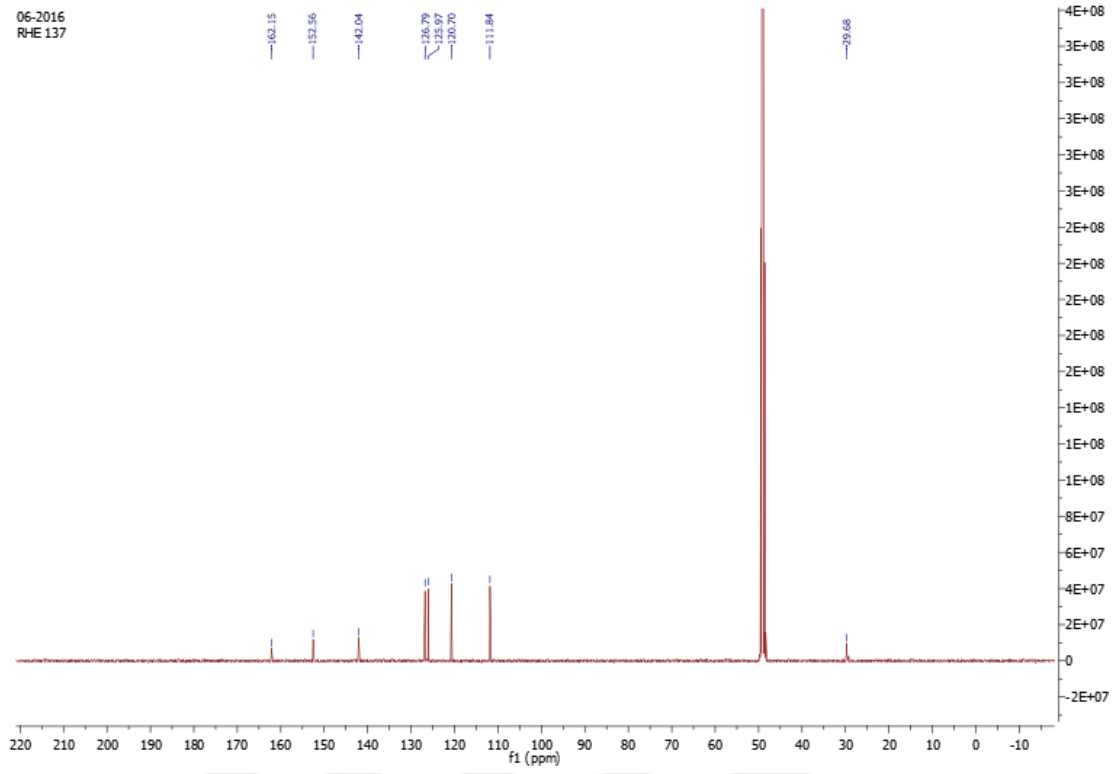
Erime Noktası : 119 °C



Şekil 4.6. Bileşik 7'in FT-IR Spektrumu

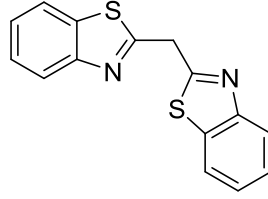


Şekil 4.7. Bileşik 8'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.8. Bileşik 8'in ^{13}C -NMR Spektrumu

4.1.3. Bis(1H-benzo[d]tiyazol-2-il)metan (Bileşik No 9) [256]



Şekil 4.9. bis(benzo[d]tiyazol-2-il)metan bileşiğinin yapısı.

5 mmol (0,543g) 2-Merkaptoanilin, ve 2,5 mmol (0,26g) malonik asit bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 25 saatte (0,34g) saf bileşik (Şekil 4.9.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm^{-1}), 3053 (aromatik =C-H gerilim), 2951 (alifatik -C-H gerilim), 1590-1503 (aromatik C=C gerilimleri), 854-729 (benzen =C-H) bantları görüldü.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.98 (d, J =8.07 Hz, 2H, Ar-H), 7.78 (d, J =8.07 Hz, 2H, Ar-H), 7.42 (t, J =7.66, 2H, Ar-H), 7.32 (t, J =7.66, 2H, Ar-H), 4.88 (s, 2H, -CH₂).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 165.0, 152.1, 135.0, 125.2, 124.3, 122.2, 120.6, 38.0.

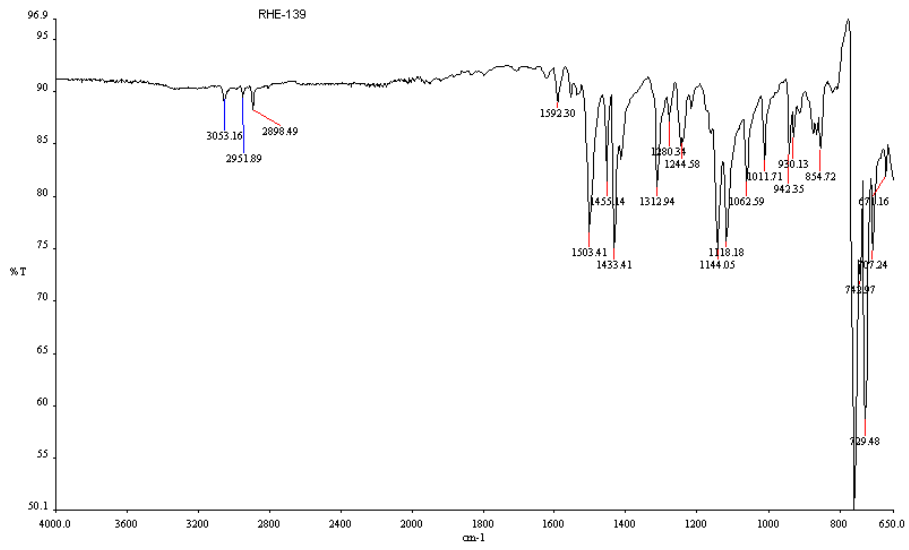
Verim : % 49

Çözücü : Kloroform

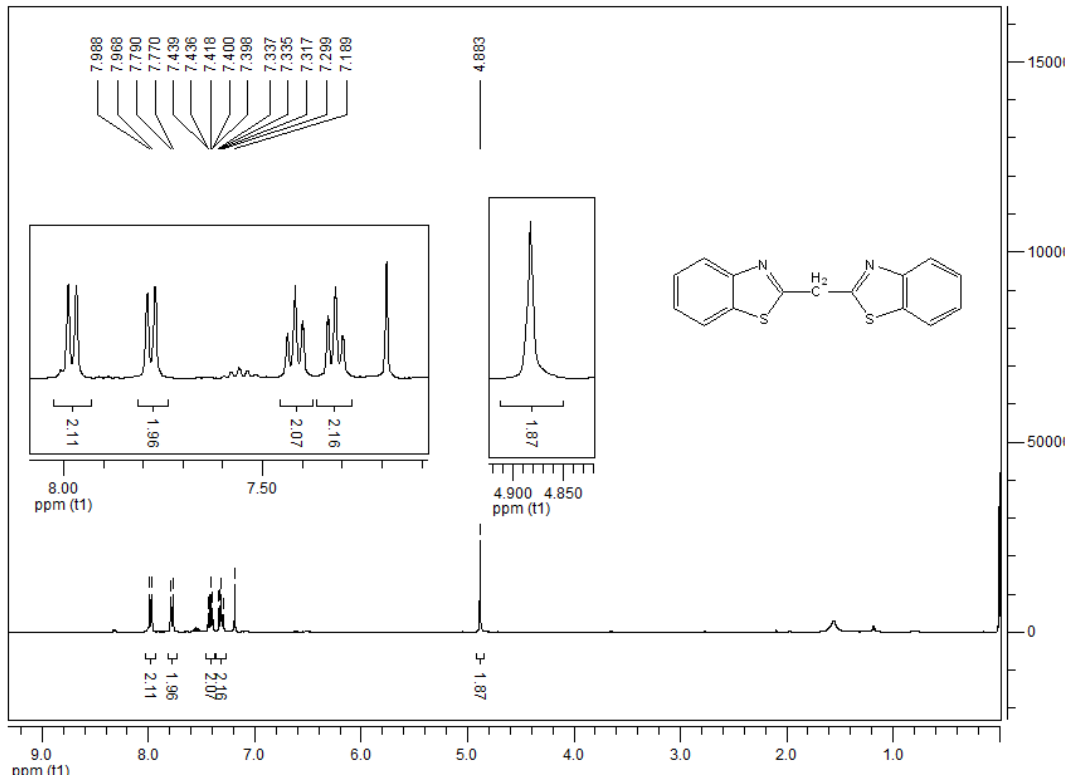
İTK : Kloroform

Rf : 0.33

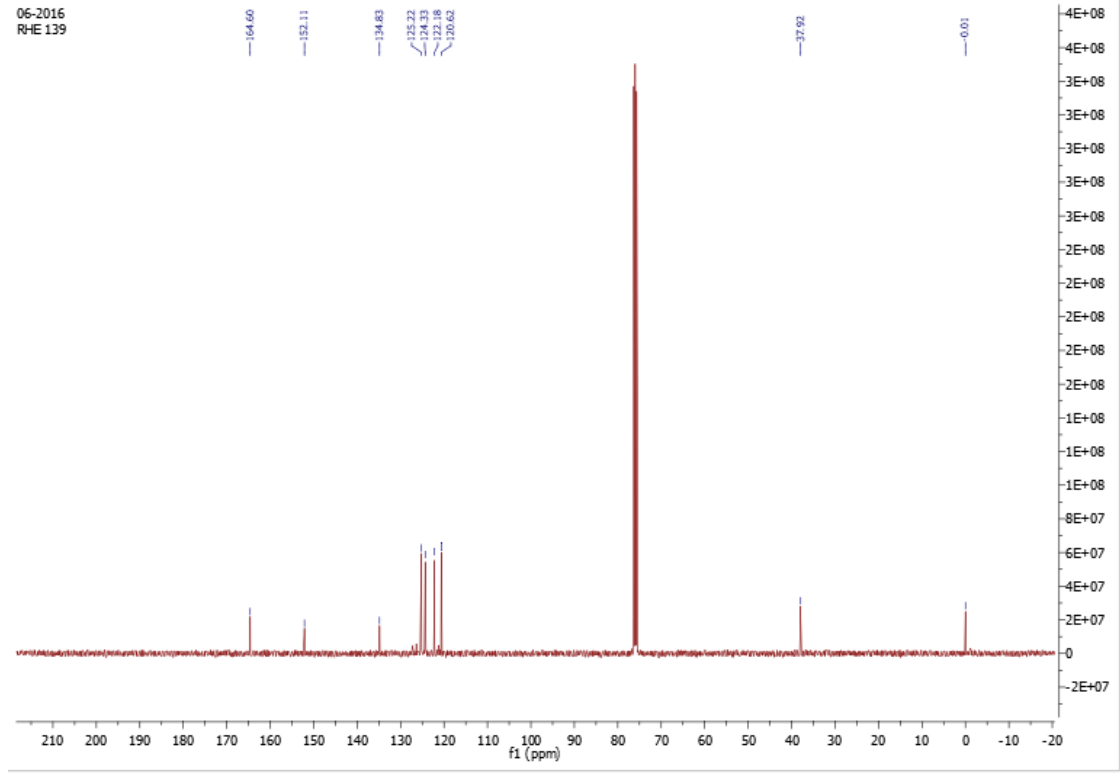
Erime Noktası :170 °C



Şekil 4.10. Bileşik 9'in FT-IR Spektrumu

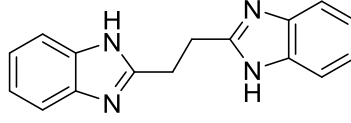


Şekil 4.11. Bileşik 9'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.12. Bileşik 9'in ^{13}C -NMR Spektrumu

4.1.4. 1,2-Bis(benzo[d]imidazol-2-il)etan (Bileşik No 10) [257]



Şekil 4.13. 1,2-Bis(benzo[d]imidazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı.

5 mmol (0,543g) 1,2-Fenilendiamin, ve 2,5 mmol (0,295g) süksinik asit bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 24 saatte (0,36g) saf bileşik (Şekil 4.13.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm^{-1}), 2719-2608 (alifatik -C-H gerilim), 1626 (C=N gerilim), 1574 (aromatik C=C gerilimleri), 814-764 (benzen =C-H) bantları görüldü.

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO) δ = 7.79 (dd, J = 3.20, 6.35 Hz, 4H, Ar-H), 7.55-7.53 (m, 4H, Ar-H), 3,91 (s, 4H, -CH₂).

^{13}C NMR (100 MHz, d_6 -DMSO) δ = 151.5, 131.3, 125.3, 113.8, 23.7.

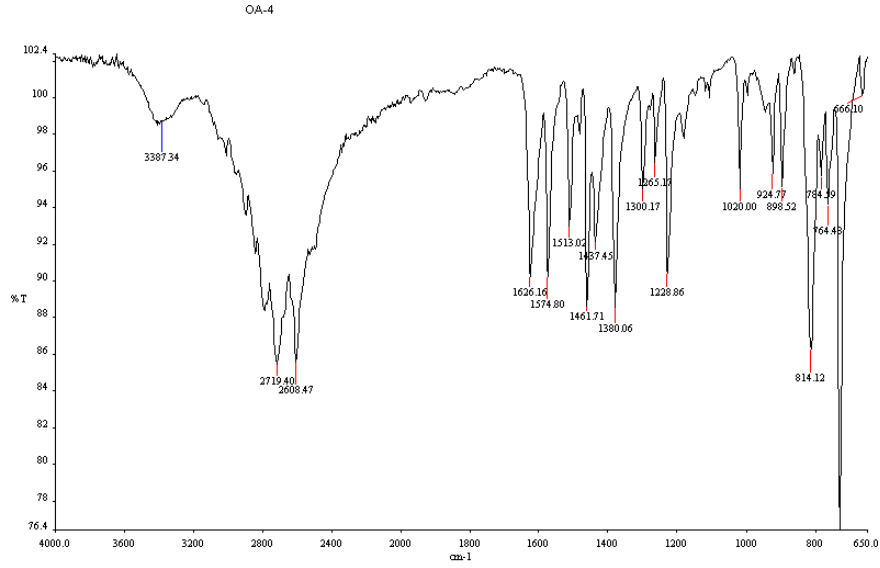
Verim : % 55

Çözücü : Kloroform

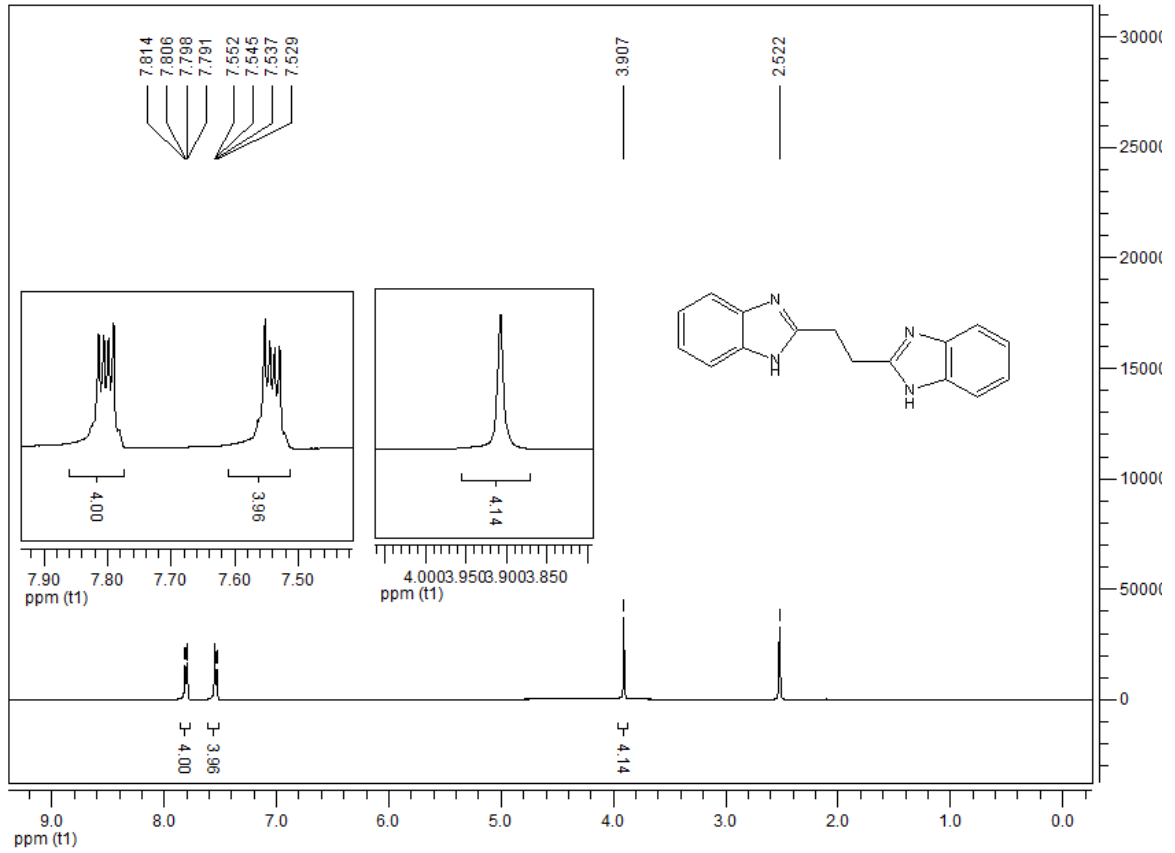
İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)

Rf : 0.58

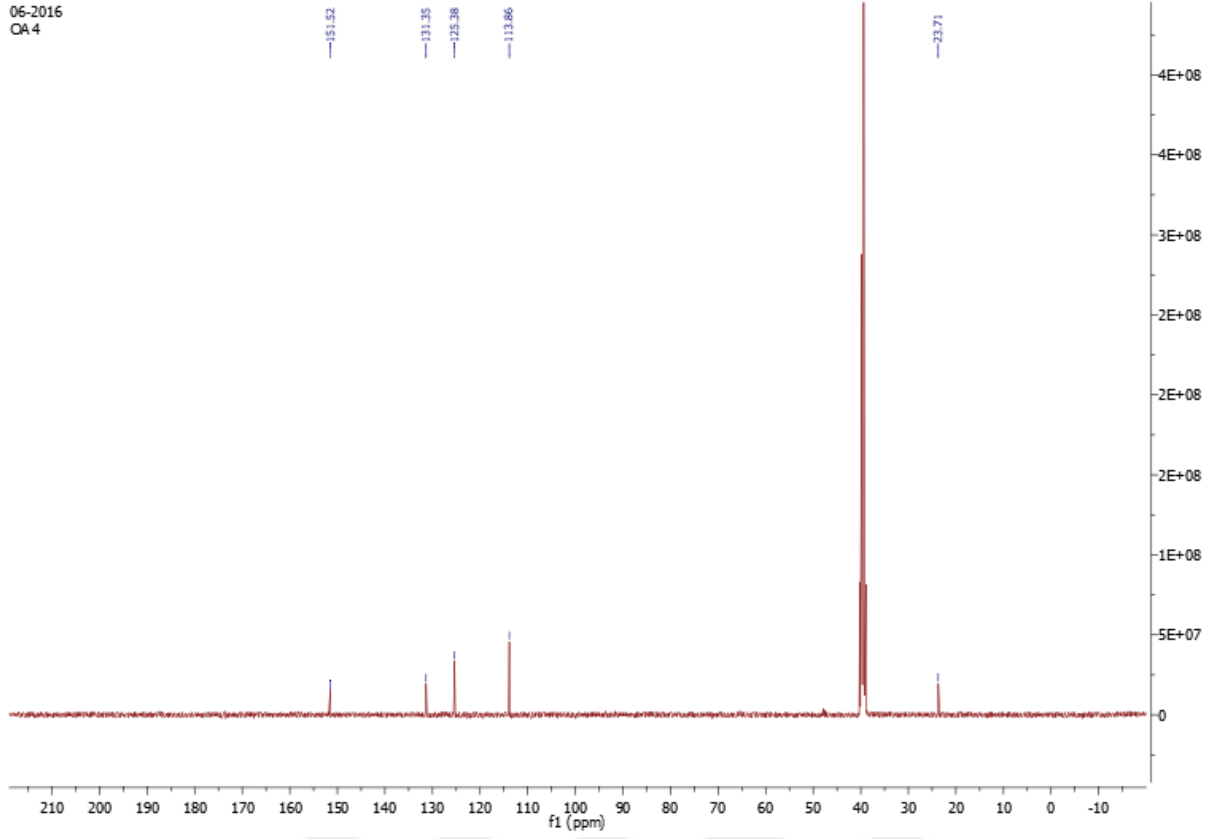
Erime Noktası : 135 °C



Şekil 4.14. Bileşik 10'in FT-IR Spektrumu

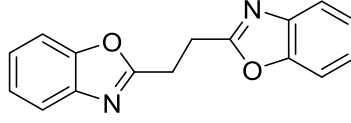


Şekil 4.15. Bileşik 10'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.16. Bileşik 10'in ^{13}C -NMR Spektrumu

4.1.5. 1,2-Bis(benzo[d]oksazol-2-il)etan (Bileşik No 11) [258]



Şekil 4.17. 1,2-Bis(benzo[d]oksazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı.

5 mmol (0,543g) 2-Aminofenol, ve 2,5 mmol (0,295g) süksinik asit bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 18 saatte (0.39g) saf bileşik (Şekil 4.17.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm^{-1}), 3098-3059 (aromatik =C-H gerilim), 2926 (alifatik -C-H gerilim), 1611 (C=N gerilim), 1569 (aromatik C=C gerilimleri), 1242 (C-O gerilim), 831-752 (benzen =C-H) bantları görüldü.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ = 7.62- 7.60 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.24 (dd, J =3.62, 5.58 Hz, 4H, Ar-H), 3.51 (bs, 4H, - CH_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ = 163.9, 160.0, 140.2, 123.8, 123.2, 118.8, 109.4, 24.5.

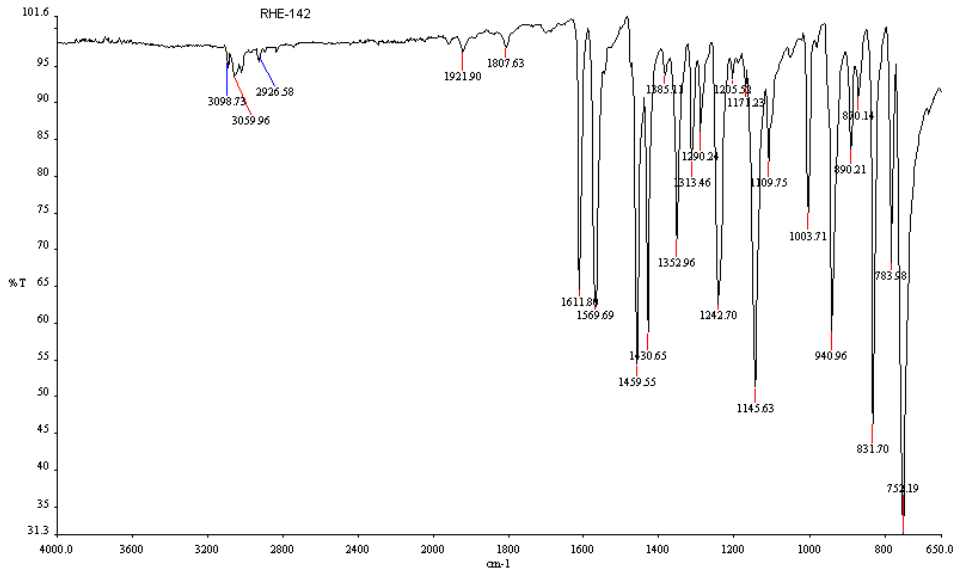
Verim : % 60

Çözücü : Kloroform

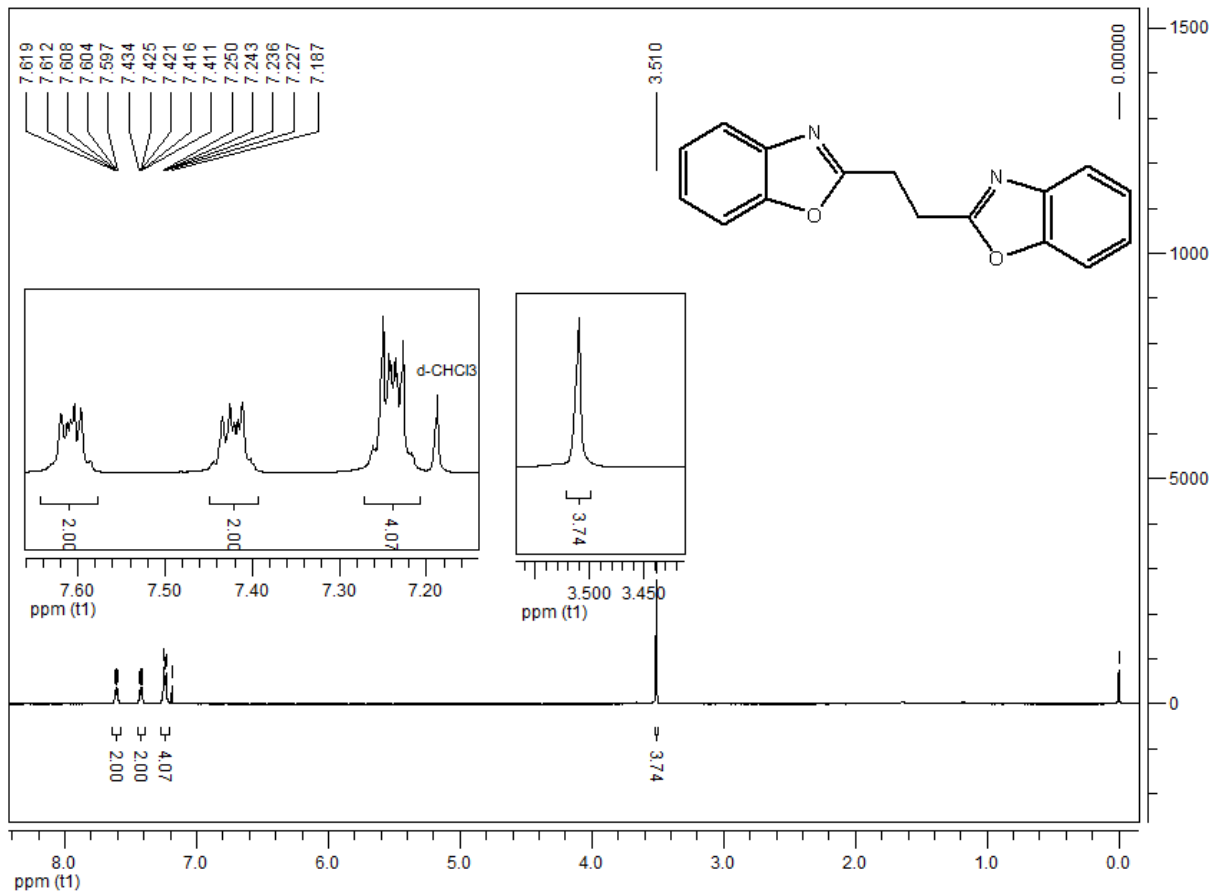
İTK : Kloroform : metanol (95:5)

Rf : 0.59

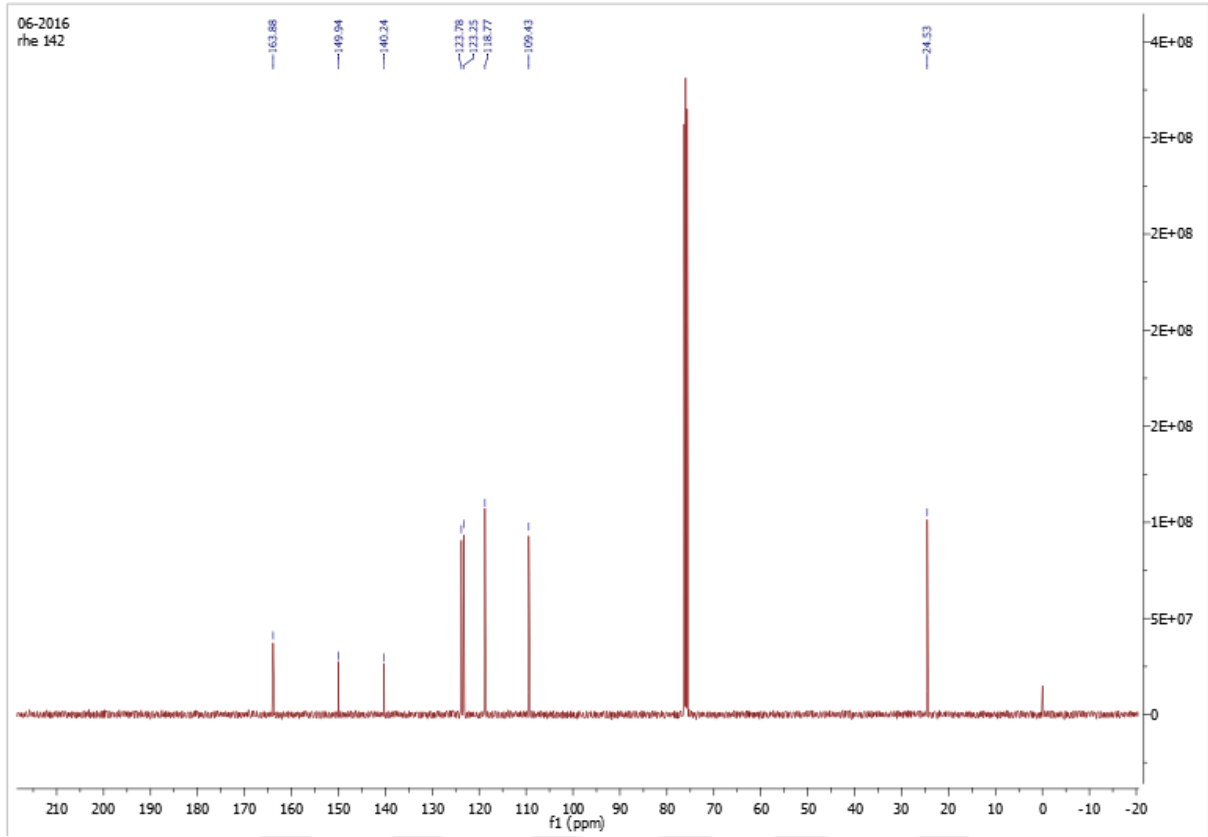
Erime Noktası : 196 °C



Şekil 4.18. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu

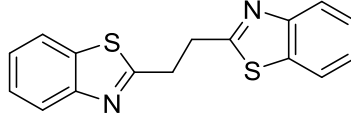


Şekil 4.19. Bileşik 11'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.20. Bileşik 10'in ^{13}C -NMR Spektrumu

4.1.6. 1,2-Bis(benzo[d]tiyazol-2-il)etan (Bileşik No 12) [259]



Şekil 4.21. 1,2-Bis(benzo[d]tiyazol-2-il)etan bileşiğinin yapısı.

5 mmol (0,543g) 2-Merkaptoanilin, ve 2,5 mmol (0,295g) süksinik asit bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 23 saatte (0.40g) saf bileşik (Şekil 4.21.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm^{-1}), 3055 (aromatik =C-H gerilim), 2993 (alifatik -C-H gerilim), 1591 (C=N gerilim), 1510 (aromatik C=C gerilimleri), 1088 (C-S gerilim), 877-724 (benzen =C-H) bantları görüldü.

^1H NMR (400 MHz, d_4 - CH_3OH) δ = 7.95 (dd, J =3.55, 7.81 Hz, 4H, Ar-H), 7.58-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.48-7.40 (m, 2H, Ar-H), 3.77 (s, 4H, - CH_2).

^{13}C NMR (100 MHz, d_4 - CH_3OH) δ = 172.0, 154.0, 136.3, 127.3, 126.3, 123.2, 123.0.

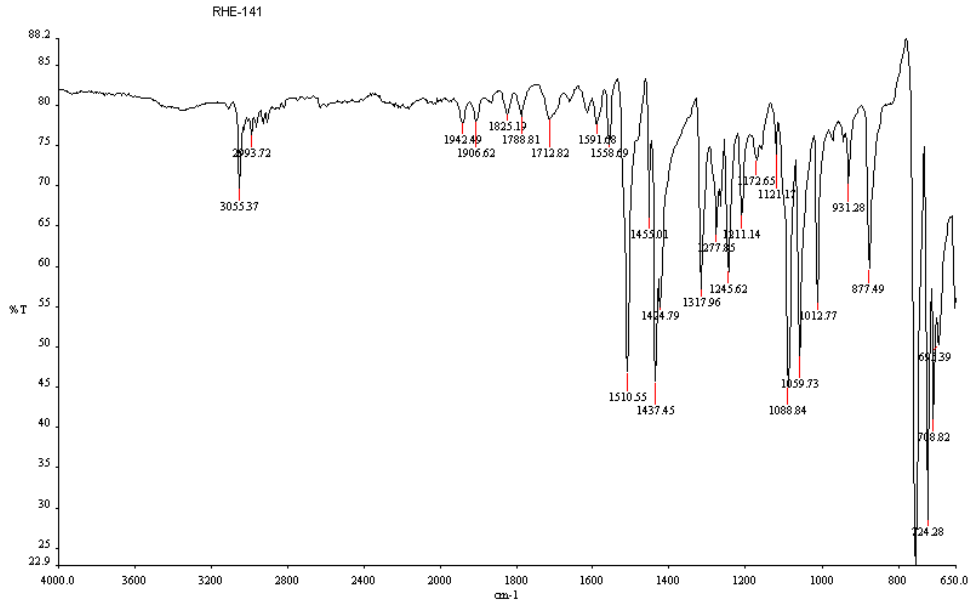
Verim : % 55

Çözücü : Kloroform

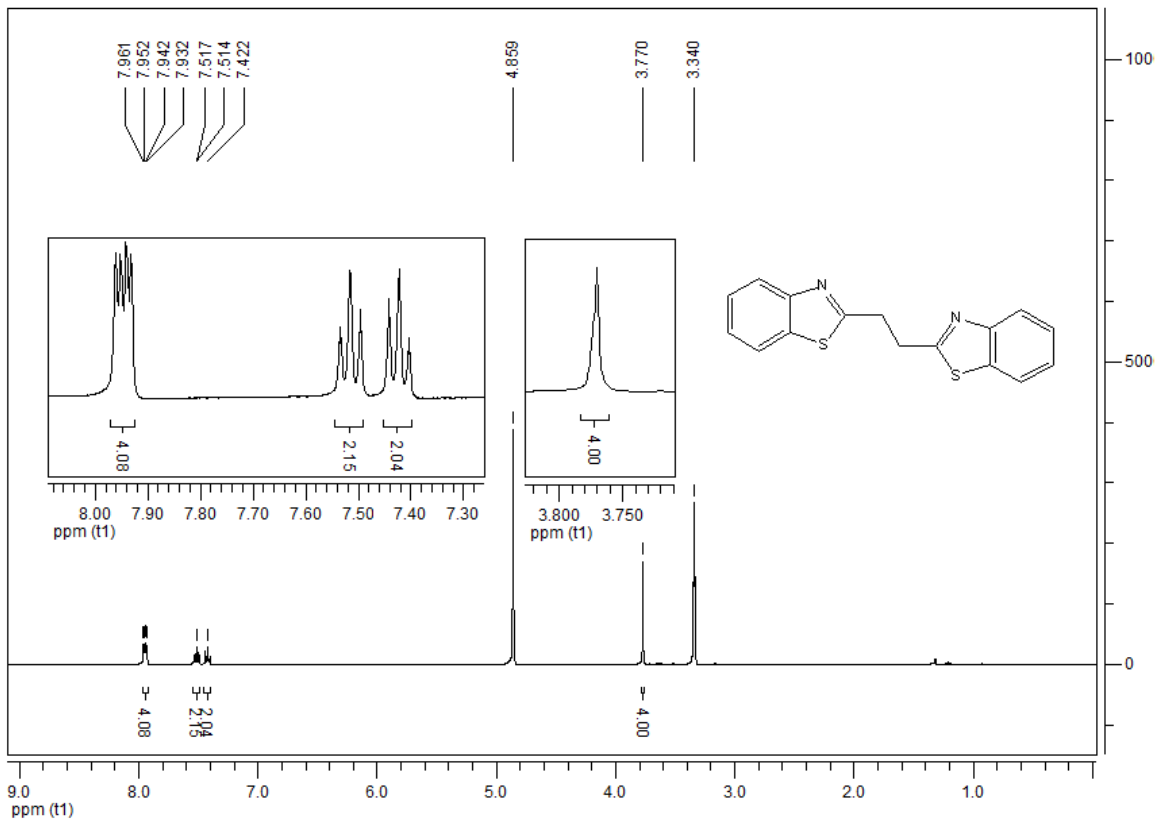
İTK : Kloroform

Rf : 0.371

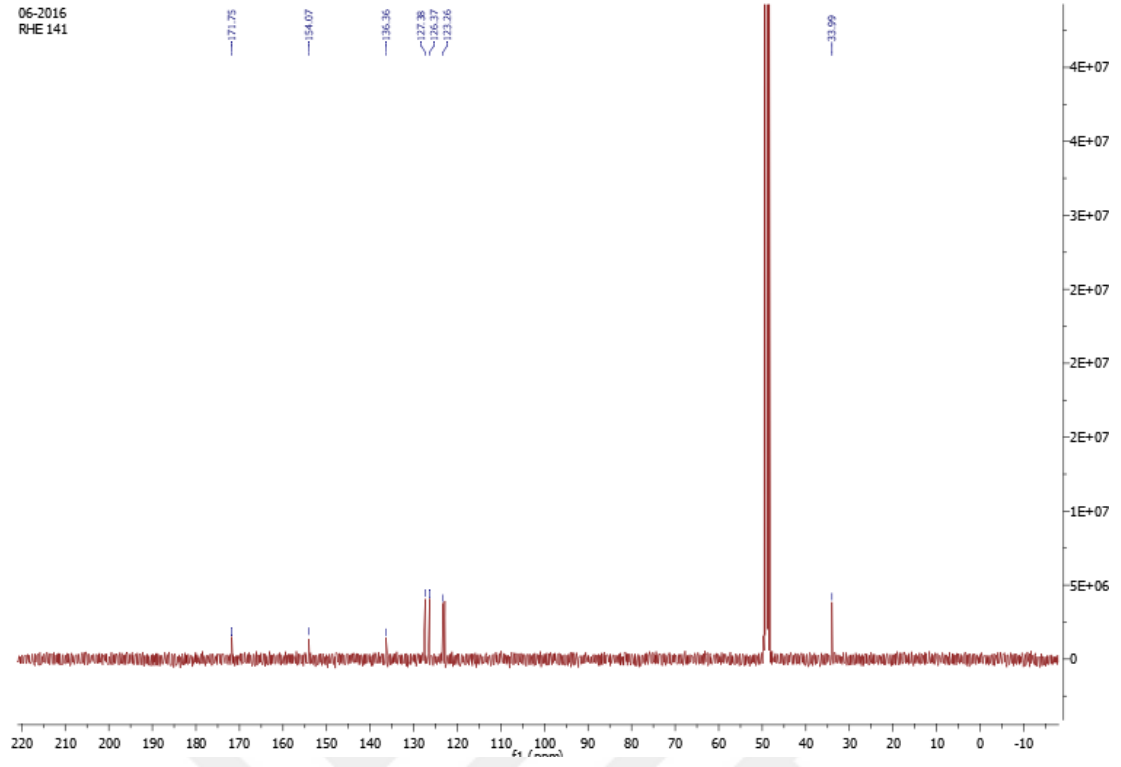
Erime Noktası : 137 °C



Şekil 4.22. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu

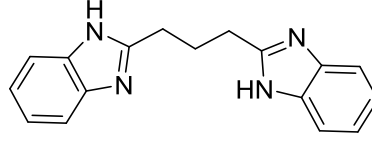


Şekil 4.23. Bileşik 12'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.24. Bileşik 12'in ^{13}C -NMR Spektrumu

4.1.7. 2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propil)benzo[d]imidazol (Bileşik No 13) [260]



Şekil 4.25. 2-(3-(1H-benzo[d]imidazol-2-yl)propil)benzo[d]imidazol bileşiğinin yapısı.

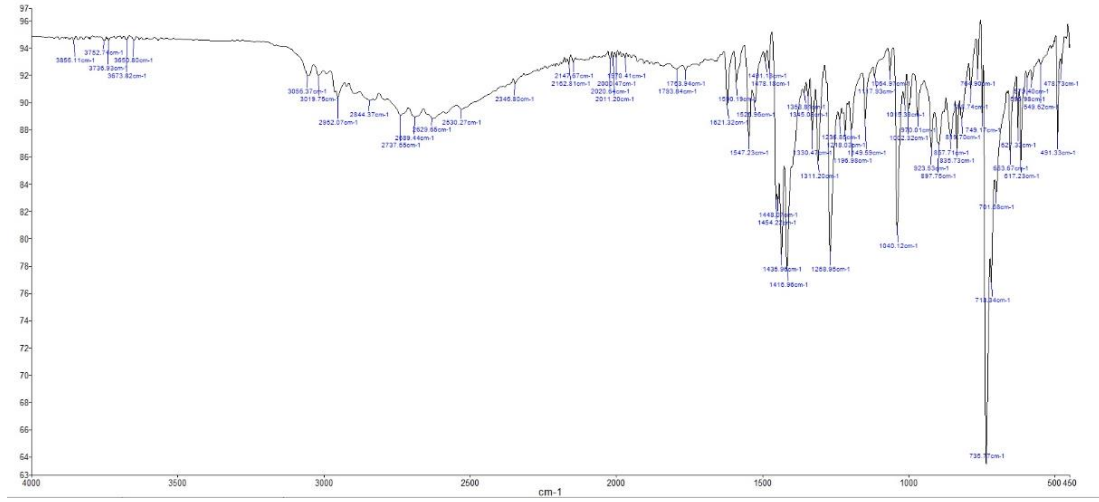
5 mmol (0,543g) 1,2-Fenilendiamin, ve 2,5 mmol (0,33g) glütarik asit bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 43 saatte (0.46g) saf bileşik (Şekil 4.25.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm^{-1}), 3056-3019 (aromatik =C-H gerilim), 2962 (alifatik -C-H gerilim), 1547 (C=N gerilim), 1454 (aromatik C=C gerilimleri), 1040 (C-S gerilim), 735 (benzen =C-H) bantları görüldü.

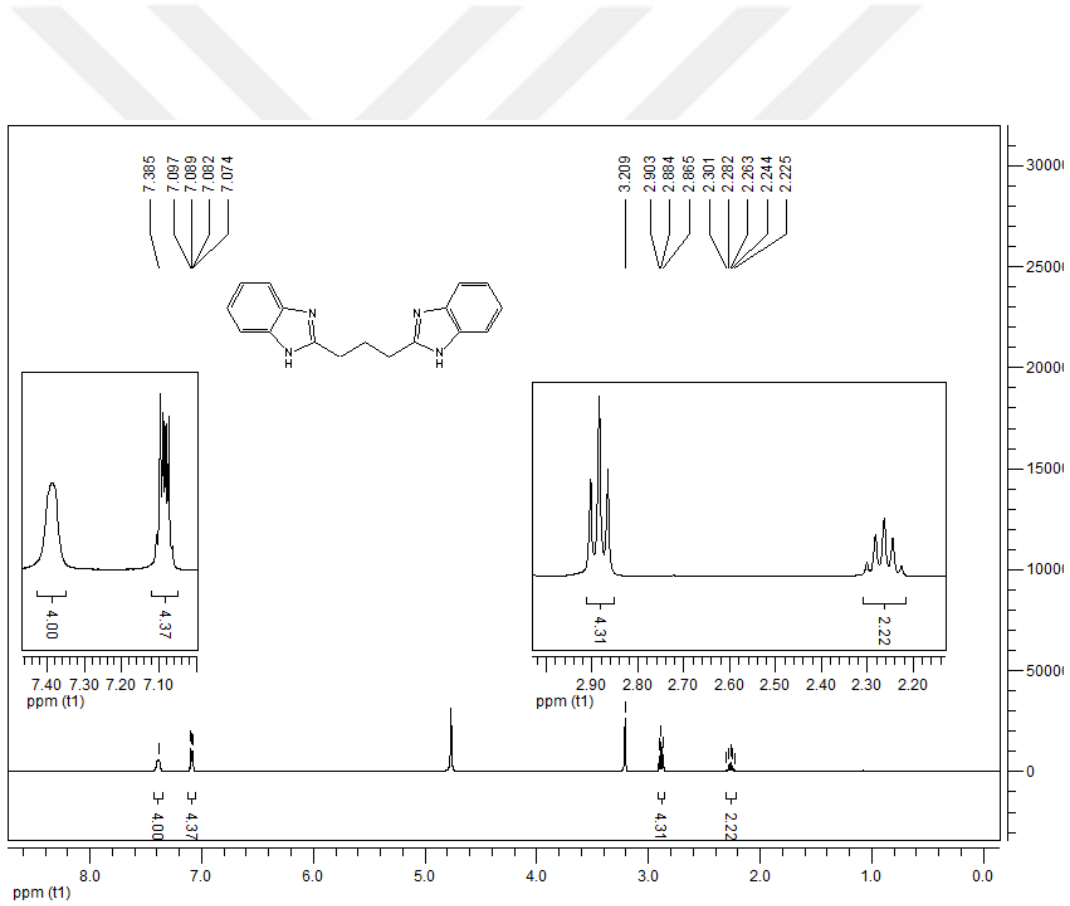
^1H NMR (400 MHz, d_4 -CH₃OH) δ =7.38 (s, 4H, Ar-H), 7.14-7.05 (m, 4H, Ar-H), 2.88 (t, J =7.56 Hz, 4H, -CH₂), 2.26 (m, 2H, -CH₂).

^{13}C NMR (100 MHz, d_4 -CH₃OH) δ =170.6, 153.3, 135.2, 126.0, 124.8, 122.7, 121.5, 33.5, 29.0.

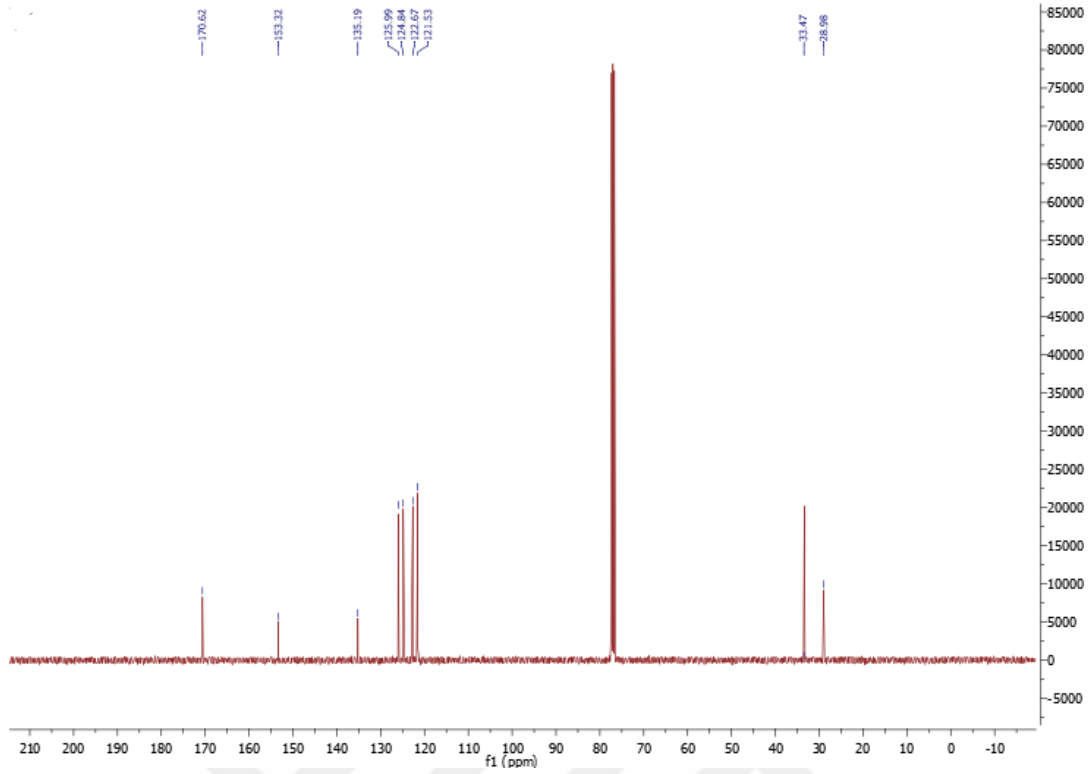
Verim : % 64
Çözücü : Kloroform
İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)
Rf : 0.58
Erime Noktası : 270 °C



Şekil 4.26. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu

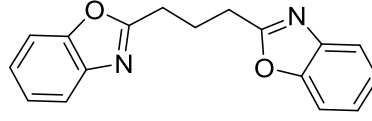


Şekil 4.27. Bileşik 13'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.28. Bileşik 13'in ¹³C-NMR Spektrumu

4.1.8. 1,3-Bis(benzo[d]oksazol-2-il)propan (Bileşik No 14) [261]



Şekil 4.29. 1,3-Bis(benzo[d]oksazol-2-il)propan bileşiğinin yapısı.

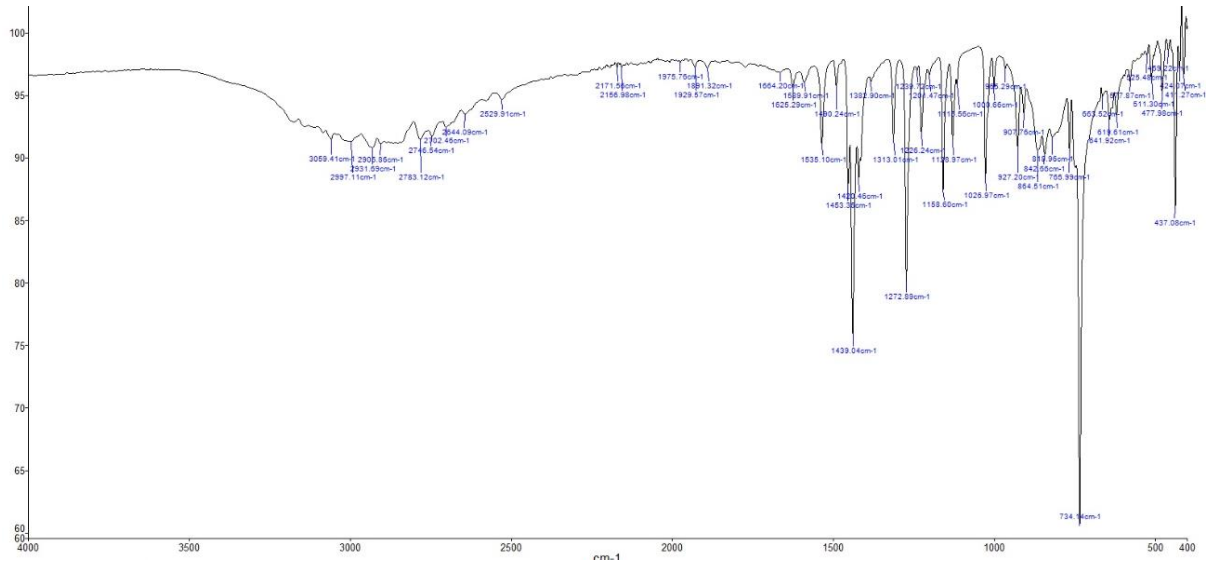
5 mmol (0,543g) 2-Aminofenol, ve 2,5 mmol (0,33g) glütarik asit bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 40 saatte (0.48g) saf bileşik (Şekil 4.29.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm^{-1}), 3069 (aromatik =C-H gerilim), 2997 (alifatik -C-H gerilim), 1535(C=N gerilim), 1429(aromatik C=C gerilimleri), 1272 (C-O gerilim), 734 (benzen =C-H) bantları görüldü.

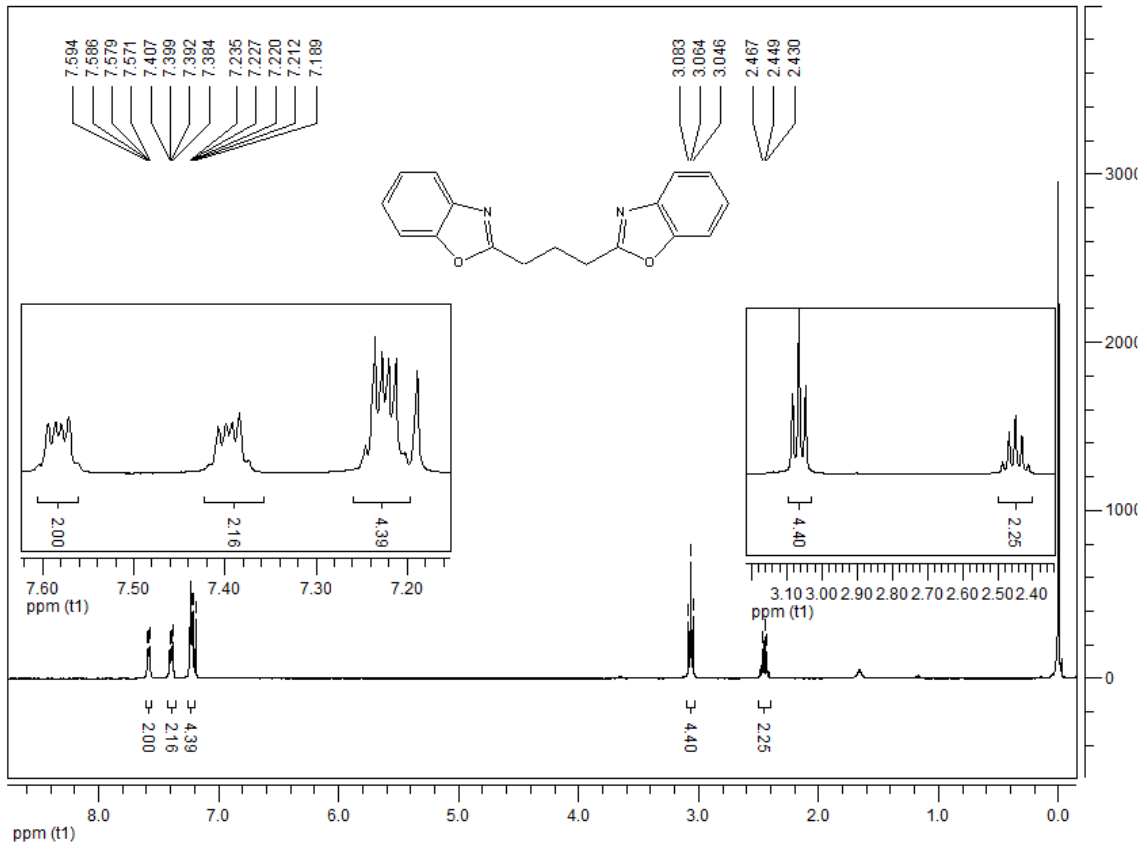
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.62-7.54 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.28 -7.20 (m, 4H, Ar-H), 3.06 (t, J =7.36 Hz, 4H, - CH_2), 2.45 (p, J =7.33 Hz, 2H, - CH_2).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =165.0, 149.9, 140.3, 123.6, 123.2, 109.3, 26.8, 22.6.

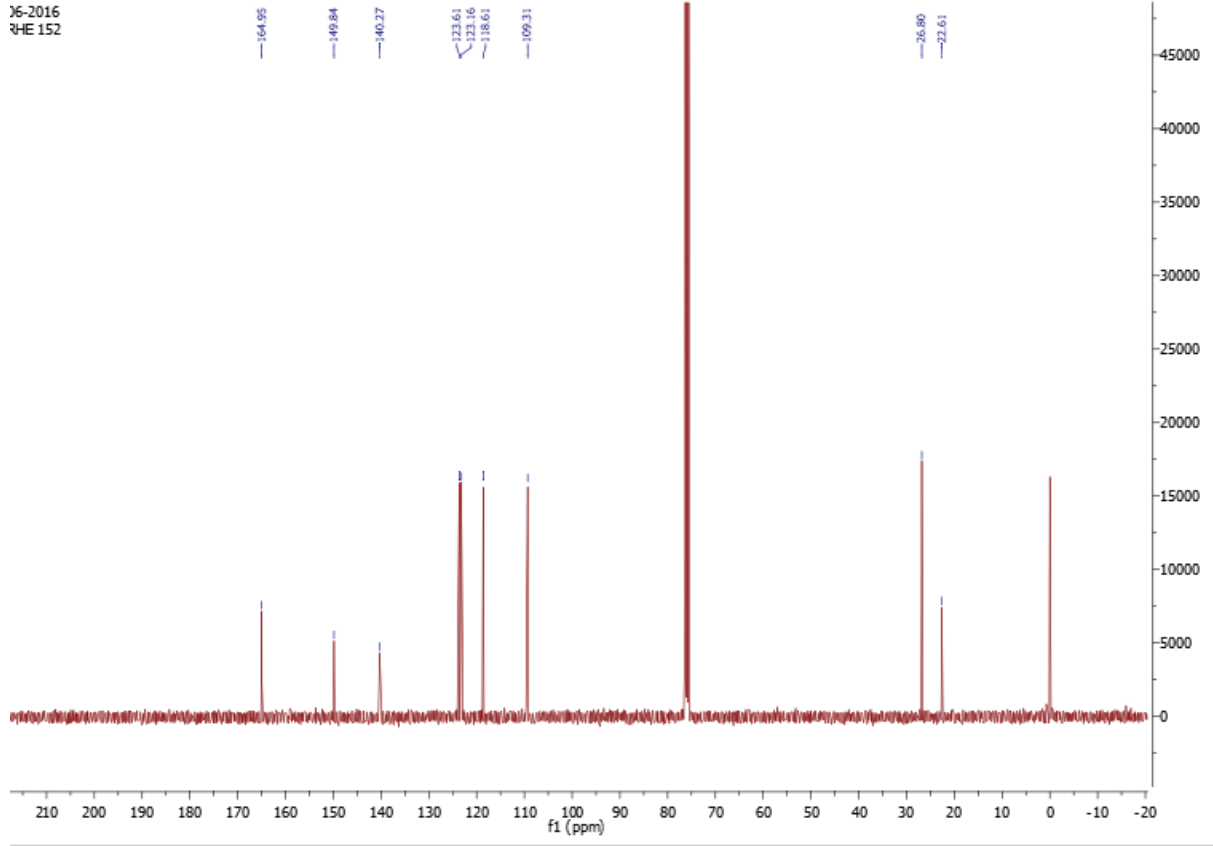
Verim : % 70
Çözücü : Kloroform
İTK : Hekzan : etilasetat (1:1)
Rf : 0.63
Erime Noktası : 146 °C



Şekil 4.30. Bileşik 11'in FT-IR Spektrumu

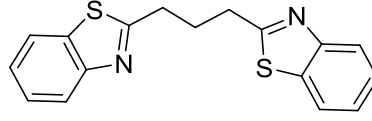


Şekil 4.31. Bileşik 14'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.32. Bileşik 14'in ^{13}C -NMR Spektrumu

4.1.9. 1,3-Bis(benzo[d]tiyazol-2-il)propan (Bileşik No 15) [261]



Şekil 4.33. 1,3-Bis(benzo[d]tiyazol-2-il)propan bileşiğinin yapısı.

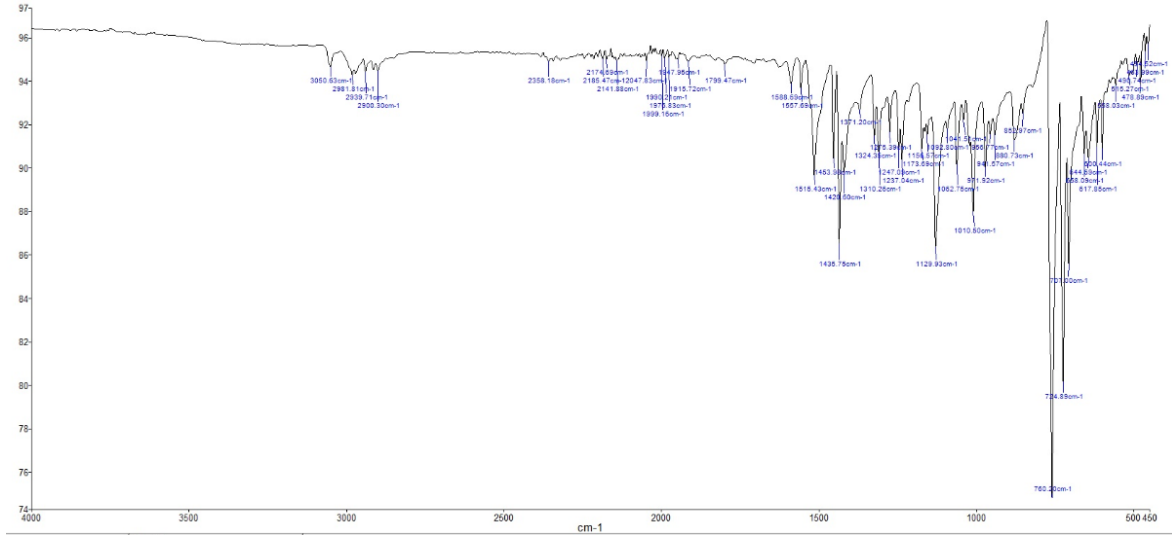
5 mmol (0,543g) 2-Merkaptoanilin, ve 2,5 mmol (0,33g) glütarik asit bir balona alındı. Üzerine 8g PPA ilave edildi. Reaksiyon karışımı geri çeviren soğutucu altında Genel Sentez Yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 18 saatte (0.47g) saf bileşik (Şekil 4.33.) elde edildi.

FT-IR spektrumunda (cm^{-1}), 2933 (alifatik -C-H gerilim), 1515 (C=N gerilim), 1436 (aromatik C=C gerilimleri), 760 (benzen =C-H) bantları görüldü.

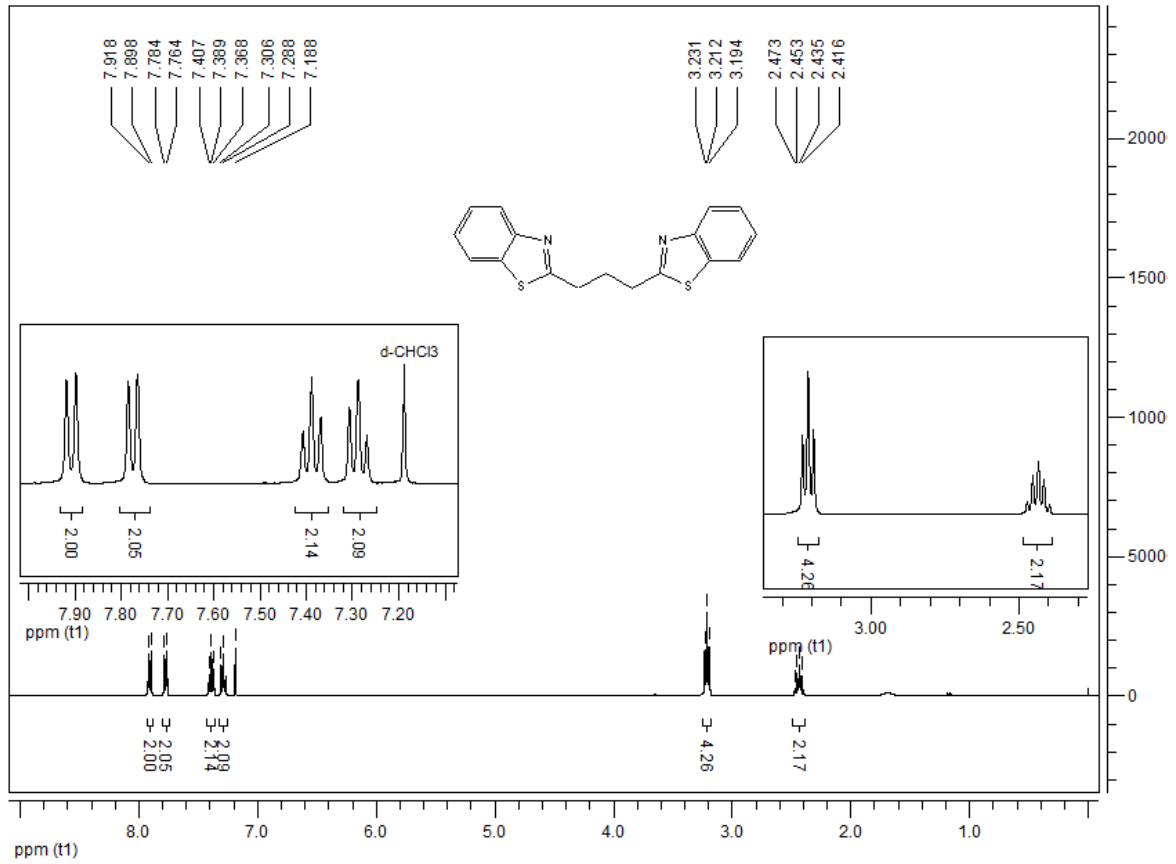
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ =7.91 (d, J =8.08 Hz, 2H, Ar-H), 7.77 (d, J =7.98 Hz, 2H, Ar-H), 7.39 (t, J =8.07 Hz, 2H, Ar-H), 7.29 (t, J =7.61 Hz, 2H, Ar-H), 3.21 (t, J =7.52 Hz, 4H, -CH₂), 2.50-2.36 (m, 2H, -CH₂),

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ =170.6, 153.3, 135.2, 126.0, 124.8, 122.7, 121.5, 33.5, 29.0.

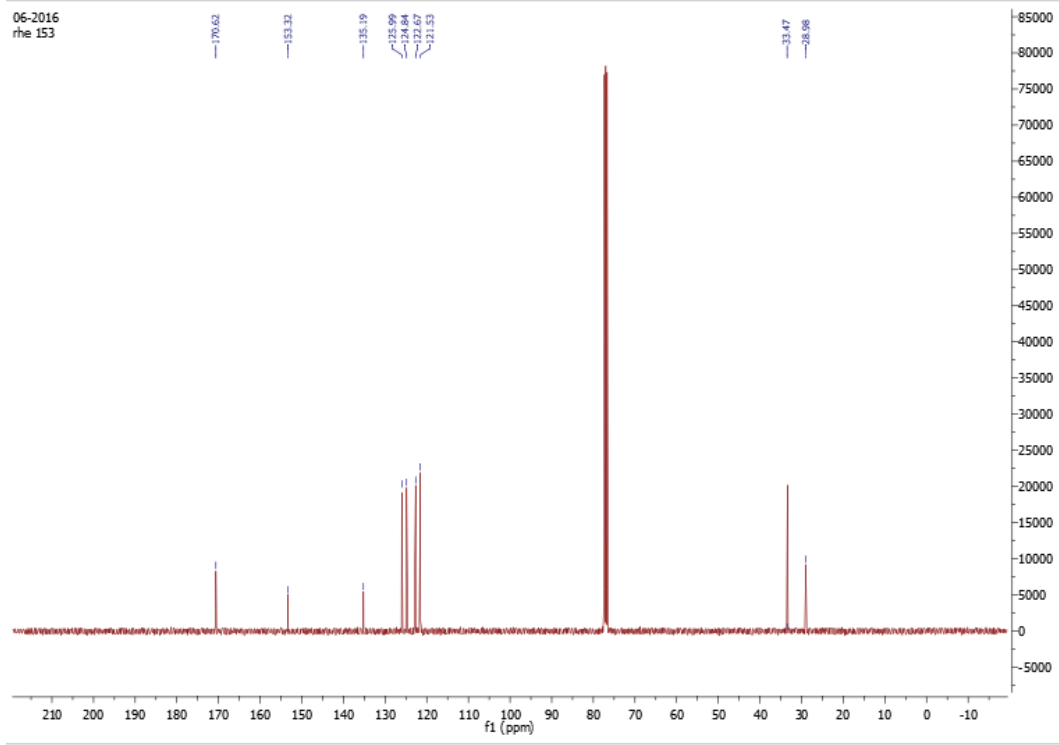
Verim : % 61
Çözücü : Kloroform
İTK : Kloroform
Rf : 0.61
Erime Noktası : 128 °C



Şekil 4.34. Bileşik 15'in FT-IR Spektrumu



Şekil 4.35. Bileşik 15'in ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 4.36. Bileşik 15'in ^{13}C -NMR Spektrumu

4.2. Biyolojik Bulgular

Sentezlenen 9 bisbenzazol türevi bileşiğin, ampisilin referans alınarak *E. coli*, *P. aeuroginosa*, *E. facealis*, *S. aureus*, *S. pneumoniae* ile *B. subtilis* bakterileri üzerine antibakteriyel aktiviteleri belirlenmiştir. Flukonazol referans olarak kullanılarak, *C. albicans* ve *C. glabrata* fungusları üzerine antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri MİK değerlerine göre incelenmiştir. Antibakteriyel aktivitelerinde bakıldığında (Tablo 4.1), *S. aureus*'a bileşik 13'ün <3,90 mg/ml de, bileşik 12 ve 15'in 15,62 mg/ml de etkili olan en güçlü antibakteriyel bileşikler oldukları görülmektedir. Bileşik 15'un *E. Coli*, *P. aeuroginasa* ve *E. facelis*'e karşı en etkili bileşik olduğu ve *E. Coli*, *P. aeuroginasa*'a karşı standart madde olarak kullanılan ampisilin ile eşit etki gücüne sahip olduğu belirlenmiştir. *S. pneumoniae* karşı bileşik 12 ve 15'in, *B. Subtilis* karşı bileşik 15'in 62,50 mg/ml MİK değeri ile etkili bileşikler oldukları görülmektedir. Antibakteriyel etki bakımında bileşik 13 en etkili bileşik olmakla beraber, bileşik 15 tüm bakteri türlerine karşı etkinlik göstermesi açısından önemli bir bileşik olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelendiğinde (Tablo 4.1), *C. albicans*, ve *C. glabrata*'ya bileşik 9'un <3,90 mg/ml MİK değeri ile flukonazol ile karşılaştırılabilir bir aktivite değerine sahip olduğu belirlenmiştir. *C. albicans*'a bileşik 15'in 62,5 mg/ml de, *C. glabrata*'ya ise bileşik 12 ve 15'in 31,25 mg/ml MİK değeri ile bileşik 9'dan sonra en etkili bileşikler oldukları görülmektedir.

Bileşiklerin antifungal aktivitelerinin antibakteriyel aktivitelerden genel olarak daha yüksek olduğu ve bileşik 15'in tüm bakteri ve fungalara karşı en etkin ya da ikinci sırada en etkin bileşik olduğu belirlenmiştir.

Bisbenzimidazol türevi bileşiklerin genellikle antibakteriyel etkinliği daha yüksek iken bisbenzotiyazol türevi bileşiklerin hem antibakteriyel hem de antifungal aktivitelerinin yüksek olduğu görülmektedir.

En düşük aktivite gösteren bileşikler ise 9, 10 ve 11 numaralı bileşikler olup, 10 ve 11 numaralı bileşiklerin hem antibakteriyel hem de antifungal aktivitesi düşük iken, bileşik 9'un sadece antibakteriyel aktivitesi düşük olduğu belirlenmiştir.

Bis yapılar değerlendirildiğinde uzun ara zincirli bileşiklerin gelecekte etkin bileşiklerin elde edilmesini sağlayabileceği yapı-aktivite ilişkileri sahip olduğu görülmektedir.

Tablo 4.1. Bileşiklerin Anitmikrobiyal Aktivite Bulguları

| Bileşik No | cLog P [#] | MİK (mg/ml) | | | | | | | |
|-------------------|---------------------|----------------|-----------------------|--------------------|------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
| | | <i>E. coli</i> | <i>P. aeuroginosa</i> | <i>E. faecalis</i> | <i>S. aureus</i> | <i>S. pneumoniae</i> | <i>B. subtilis</i> | <i>C. albicans</i> | <i>C. glabrata</i> |
| 7 | 2,825 | 62,50 | 62,50 | 62,50 | 62,50 | 125,00 | 125,00 | 125,00 | 125,00 |
| 8 | 2,525 | 125,00 | 62,50 | 125,00 | 62,50 | 125,00 | 125,00 | 125,00 | 62,50 |
| 9 | 4,085 | 500,00 | 250,00 | 250,00 | 250,00 | 250,00 | 500,00 | <3,90 | <3,90 |
| 10 | 2,974 | 500,00 | >500,00 | 500,00 | >500,00 | >500,00 | 250,00 | 125,00 | 125,00 |
| 11 | 2,674 | 125,00 | 125,00 | 125,00 | 500,00 | 125,00 | 125,00 | 125,00 | 125,00 |
| 12 | 4,464 | 125,00 | >500,00 | 62,50 | 15,62 | 62,50 | 125,00 | 125,00 | 31,25 |
| 13 | 3,503 | 125,00 | 125,00 | 125,00 | <3,90 | 125,00 | 125,00 | 125,00 | 125,00 |
| 14 | 3,203 | 62,50 | 62,50 | 125,00 | 31,25 | 125,00 | 125,00 | 125,00 | 125,00 |
| 15 | 4,993 | 31,25 | 31,25 | 31,25 | 15,62 | 62,50 | 62,50 | 62,50 | 31,25 |
| Ampisilin | -1,2045 | 31,25 | 31,25 | * | * | * | * | - | - |
| Flukonazol | -0,44 | - | - | - | - | - | - | * | * |

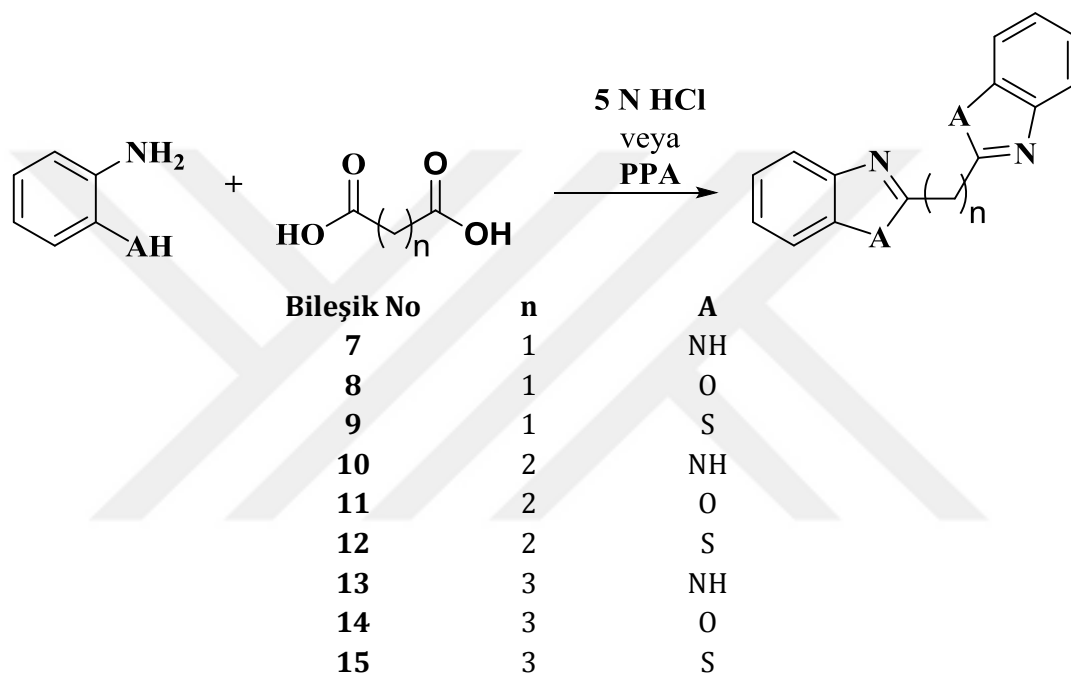
[#]: ChemBioDraw Ultra 11.0.1 yazılım indikasyonlarına göre n-oktanol ve su arasındaki partiyon katsayısının logaritması.

* Çalışılan tüm konsantrasyonlarda mikroorganizma üzerinde etkilidir.

- Mikroorganizma üzerinde çalışılmamıştır.

5. TARTIŞMA

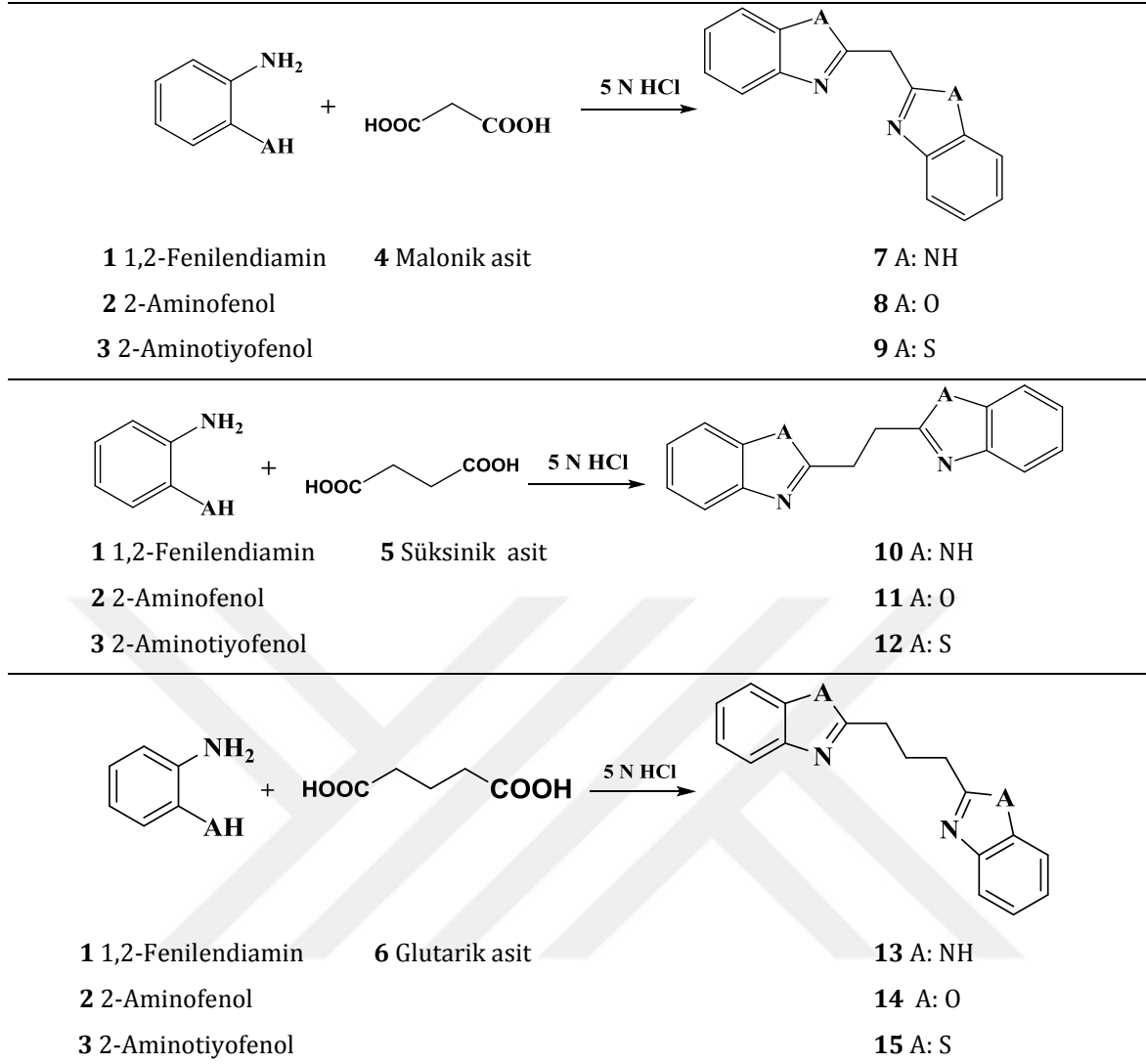
Bu çalışmada, 2,2'-konumlarından bis yapıdaki bisbenzazol türevi bileşikler tasarlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin, benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol yapılarının 2 numaralı konumunda, bir, iki ve üç karbon zincirli alkil zinciri taşıyan köprülü bis yapıda bileşikler elde edilmiştir. Tüm bileşiklerde benzazol yapılarındaki fenil halkaları non sübstitüe durumdadır. Yapılan antimikrobiyal aktivite çalışmaları ile de benzazol ana yapılarının ve ara zincirlerin yapı aktivitedeki rolü belirlenmiştir. Bileşiklerin sentezleri PPA sentez yöntemine veya Phillips sentez yöntemine göre gerçekleştirilmiştir (Şekil 5.1 ve Şekil 5.2) [118, 187].



Şekil 5.1. Phillips genel sentez yöntemi ile sentezlenen bisbenzazol türevi bileşikler.

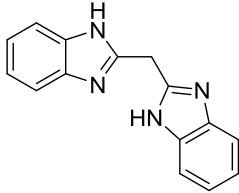
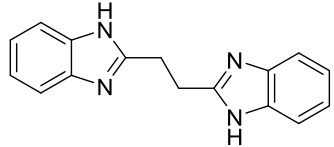
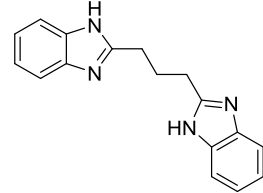
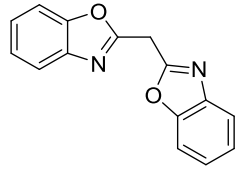
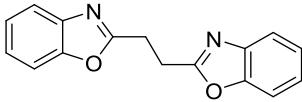
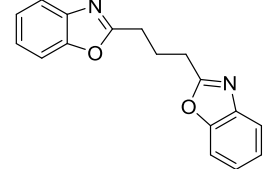
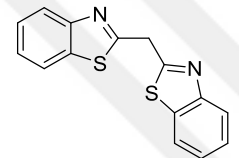
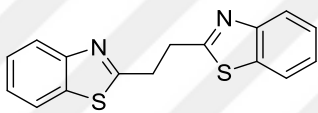
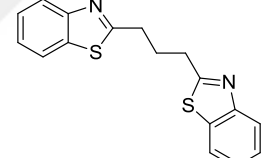
Sentezlenen bileşikler genel olarak bisbenzimidazoller, bisbenzoksazoller ve bisbenzotiyazoller olmak üzere üç grup altında toplanabilir. Her bir grup bileşiğin sentez yöntemleri ve sentezlerinde kullanılan bileşiklerin ayrıntı yapıları Şekil 5.2'de verilmiştir. Ara zincir uzunluğu 1C ve 2C olan bileşikler PPA sentez yöntemi ile 3C uzunluğunda olanlar ise Phillips sentez yöntemi ile sentezleri gerçekleştirilmiştir [118, 187]. Ayrıca sentezlenen tüm bileşiklerin kimyasal yapıları ayrıntılı olarak Tablo 5.1'de sunulmuştur.

Bileşikler ticari olarak satın alınan 1,2-fenilendiamin (**1**)/2-aminofenol (**2**)/ 2-aminotiyofenol (**3**) ile uygun dikarboksilik asit türevlerinden (**4**, **5** ve **6**) hareketle asidik ortamda elde edilmiştir (Şekil 5.2.). Yapılan çalışmalarda sentezlenen bileşiklerle ilgili veriler literatür verileri ile karşılaştırılarak bileşiklerin yapıları belirlenmiştir.



Şekil 5.2. Bileşiklerin Phillips veya PPA genel sentez yöntemine göre sentezi.

Tablo 5.1. Sentezlenen bisbenzazol türevi bileşiklerin yapısı

| Bileşik No | Bileşik Formülü | Bileşik No | Bileşik Formülü | Bileşik No | Bileşik Formülü |
|------------|---|------------|--|------------|---|
| 7 |  | 10 |  | 13 |  |
| 8 |  | 11 |  | 14 |  |
| 9 |  | 12 |  | 15 |  |

Sentezlenen bileşikler % 49 ile 70 arasında değişen verimlerle elde edilmiştir. Genel olarak ise bileşikler % 50'nin üzerinde verimle sentezlenmiştir. Bileşiklerin erime noktalarının 119 ile 270 °C aralığında değiştiği belirlenmiştir. Genel olarak bileşiklerin erime noktalarının yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sentezlenen tüm bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında FT-IR, ¹H-NMR spektrumları ve erime dereceleri verileri yanı sıra ¹³C-NMR verilerinden yararlanılmıştır.

Bileşiklerin IR spektrumları FT-IR spektrofotometresi yardımıyla toz veya kristal örneklerden alınmıştır. Bileşiklere ait spektrumlarda 3500-2300 cm⁻¹ bölgesinde kuvvetli, yayvan multipllet absorpsiyon bantları görülmektedir. Bu bölgede bileşiklerin ara zincirde yer alan gruplar ile aromatik =C-H gerilim bantları ve alifatik C-H gerilim bantları yer almaktadır. Bu bantların yerlerini her zaman tam olarak belirlemek zordur [262]. Ancak aromatik halkalara ait =C-H gerilim bantları 3100-3050 cm⁻¹ bölgesinde değişen aralıklarda gözlenirken, aromatik halkalar üzerinde veya ara zincirde metil veya metilen grupları taşıyan bileşiklerdeki alifatik C-H gerilim bantları 3000-2950 cm⁻¹ bölgesinde görülmektedir. Bileşiklerin IR spektrumlarında incelenen ikinci bölge; 1700-1300 bölgesidir. Bu bölgede özellikle bileşiklerin C=N gerilim bandı (1500-1400 cm⁻¹), C=C gerilim bandı (1470-1400 cm⁻¹) ve C-O gerilim bandı (1220-1150 cm⁻¹) görülmektedir.

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları CD₃OD, CDCl₃ veya (CD₃)₂SO içinde alınmıştır. Benzazol halkasındaki benzen halkalarına ait aromatik C-H protonu spektrumları ve fenil halkasının aromatik C-H protonu spektrumları δ 6.54 ile 7.95 ppm arasında genellikle dublet veya multipllet halinde görülmektedir. Yine bisbenzazol halkasının 2 numaralı konumunda metilen köprülerine ait alifatik C-H protonu spektrumu δ 4.09 ile 4.28 ppm değerleri arasında singlet halinde gözlenirken, etilen köprüsüne ait alifatik C-H protonu spektrumu δ 2.2 ile 4.0 ppm değerleri arasında triplet halinde gözlenmektedir. Benzimidazol halkasındaki N-H protonu spektrumu ise nadiren görülmekle birlikte δ 13.0 ile 12.0 arasında gözlemlenmiştir.

Elde edilen bileşiklerin bazılarının ¹H-NMR spektrumunda CD₃OD içerisindeki suya ait proton piki δ 4.36- 4.90 ppm değerleri arasında tespit edilmiştir. Ayrıca tüm çözücülere ait pikler literatür verileriyle uyumluluk göstermektedir [256-260].

Literatürde benzazol ana yapısı taşıyan bileşikler ile yapılan çalışmalar incelenmesinin ardından tez konumuzu oluşturan bileşiklerin antifungal ve antibakteriyal aktiviteleri MİK değerlerine göre incelenmiştir.

Antibakteriyal aktivite sonuçları değerlendirildiğinde, *S. aureus*'e bileşik 13'ün <3.90 µg/ml MİK değerinde sahip olması oldukça etkin bir bileşik olduğunu göstermektedir. *S. aureus* en sık izole edilen patojenlerden birisidir. Aynı zamanda metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) oldukça önemli bir hastane enfeksiyonu patojeni olmakla birlikte MRSA gelişimi bakımından herhangi bir

risk faktörüne sahip olmayan toplumdaki bireylerde de artan bir MRSA gelişimi bildirilmektedir. Toplum kökenli MRSA salgınları; mahkumlar, ilaç bağımlıları, atletler, homoseksüeller, askeri eğitim görenlerde sık rastlanmakta ve bu enfeksiyonlar primer olarak deri ve yumuşak doku enfeksiyonları yaygın olarak ortaya çıkarken, sepsis ve nekrotizan pnömoni şeklinde enfeksiyonlar da gelişmektedir. Sağlık üniteleri kökenli MRSA izolatları ile karşılaştırıldığında toplum kökenli izolatların daha az sayıda antibiyotiğe direnç eğiliminde olduğu bildirilmektedir.

Çalışmamızda test edilen suş MRSA olmamakla beraber bileşik bileşik 9'un <3.90 µg/ml MİK değerinde etkili sonuç vermesi oldukça önemli bir bulgudur. Bu bileşiğin klinikten izole edilen bir MRSA izolatı ile de test edilmesi oldukça anlamlı olacaktır. Eğer klinik kökenli bir MRSA izolatına da benzer aktiviteyi gösterirse bu maddenin ileri ilaç adayı bileşik olarak çalışmalarının yapılması da planlanabilir.

Bileşiklerin antifungal aktivitelerine incelendiğinde, *C. glabrata* ve *C. albicans*'a bileşik 9'un referans bileşik flukonazol ile aynı olmasa bile yakın bir MİK değerine sahip olduğu ve diğer bileşiklerden çok fazla aktivite gösterdiği görülmektedir. *C. glabrata* ve *C. albicans*'a karşı bileşik 7,8,10,11,12,13,14,15 'in 31,25 ila 125,00 mg/ml arasında ve çok düşük aktiviteli veya hiç etkili olmadıkları görülmektedir.

Test ettiğimiz 9 bileşiğin *C. glabrata* ve *C. albicans*'a karşı gösterdikleri etkiler değerlendirildiğinde 9 nolu bileşiğin ilaç adayı olması yönünden önemli bir aktiviteye sahip olduğu ve bu durumun değerlendirilmesinin gerekliliği öngörülmüştür.

Son yıllarda *C. glabrata*'ya bağlı mukozal ve sistemik enfeksiyonlar da önemli bir artış olduğu belirlenmiştir. *C. glabrata* enfeksiyonlarının tedavisinde en önemli problem azol grubu ilaçların *C. glabrata* hariç diğer *Candida* türleri tarafından oluşturulan enfeksiyonlarda oldukça etkili olmasıdır. Bu *Candida* türünün azol grubu antimikotik tedaviye karşı doğal bir direncinin olmasında önemli bir problem teşkil etmektedir.

Candida türlerinin sebep olduğu enfeksiyonların tedavisi oldukça zor olup mortalite düzeyi yüksektir (236). Bu sebeple bu patojene karşı yeni ilaçların geliştirilmesi oldukça önemlidir. Flukonazol, amfoterisin B için en sık tercih edilen alternatiftir. Bununla beraber flukonazole karşı *C. glabrata*, *C. krusei* ve *C. parapsilosis*'si de içeren non-*C. albicans* *Candida* türleri arasında %1-4,6 oranında direnç geliştiği bildirilmiştir. Ayrıca diğer azoller'den olan itrakonazol'e karşı %1,5, vorikonazol'e karşı ise %4 oranında direnç geliştiği belirtilmektedir. Özellikle endokartit gibi uzun tedavi gerektiren enfeksiyonlarda direnç oranının artma riski olduğunda kontredike olarak nitelenmektedir. Bu sebeplerle çalışmamızda test ettiğimiz bileşiklerden bileşik 9'un oldukça düşük MİK değerlerinde bu mikroorganizmaya karşı etkili olması oldukça anlamlıdır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Sentezlenen bisbenzazol ve biyoizoster türevi bileşikler *Escherichia Coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeuroginosa* (ATCC 25853), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29112), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 10353) ve *Bacillus subtilis* (ATCC 6633) üzerine *in vitro* antibakteriyel aktivite etkileri incelenirken, *C. glabrata* (ATCC 10231) ile *C. albicans* (ATCC 4322) üzerinde *in vitro* antifungal etkileri belirlendi. Bakteriler için ampisilin ve mantarlar için flukonazol referans bileşik olarak kullanıldı. Aktivite çalışmaları modifiye mikrodilüsyon metoduyla incelenmiştir. Aktivite tayinleri belirlenirken her bileşik iki defa çalışıldı.

Çalışmadan elde edilen sonuçlara göre bisbenzazol türevlerinin MİK değerlerinin antibakteriyel aktivite için $<3,90- >500 \mu\text{g/ml}$, antifungal aktivite için ise $<3,90-125.00\mu\text{g/ml}$ olduğu belirlendi.

Bis yapılarıdaki ara zincirin aktivite üzerinde önemli derecede bir etkisinin olmadığı görülmektedir. Ancak sentezlenen benzimidazol, benzotiyazol ve benzoksazol bis yapıları arasında bisbenzotiyazol türevlerinin antifungal aktivite üzerinde etkili olduğu söylenebilir. Bisbenzoksazol türevleri incelendiğinde ise aradaki zincirin uzamasının bakteri türüne karşı aktivitenin azalmasında etkili rol oynadığı, ancak 3 C'lu zincirde aktivitenin 2 C'lu zincire göre arttığı görülmektedir. Bu durum cLogP değerleri ile incelendiğinde lipofilisitenin artmasıyla aktivitede pozitif rol oynadığı görülmektedir. cLogP değerinin 5'e yaklaşması ise aktivitede tekrar pozitif rol oynadığı görülmektedir. Bu durumda aktivitenin 4 veya 5'e yakın cLogP değerinde olması gerektiği sonucunu ortaya çıkarmaktadır. Bileşik 9 ve 15'in uygun modifikasyonlar ile belirlenen cLogP değerlerine sahip yeni molekül yapıları tasarlanabileceği ve bu moleküllerin belirlenen fungus türünde daha etkili sonuçlar ortaya çıkarılabileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

Antibakteriyel aktivitede en önemli molekül olan bileşik *S. aureus*'a karşı etkili olan Bileşik 13'tür. Ancak genel olarak tüm bakterilere karşı etkili olan bileşik ise Bileşik 15'tir. Bileşik 13, cLogP açısından kıyaslandığında bu değer 3,503 ve daha fazla veya az değerlerin aktivitede negatif rol oynadığı görülmektedir. Ancak aktiviteye sahip olan diğer bileşiğin en yüksek cLogP değerlerine sahip olmasıyla antibakteriyel aktivitede daha geniş spektrumlu molekül için logP değerinin üzerinde daha geniş çalışma yapılmasını gerekli kılmaktadır. Bu çalışma sonuçları daha sonra yapılacak olan çalışmalara yol gösterici olacağı sonucuna varılmıştır.

KAYNAKLAR

- [1]. Wang, X. L.; Wan, K.; Zhou, C. H., Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45, (10), 4631-4633.
- [2]. Aher, N. G.; Pore, V. S.; Mishra, N. N.; Kumar, A.; Shukla, P. K.; Sharma, A.; Bhat, M. K., Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2009**, 19, 759-763.
- [3]. Holla, B. S.; Mahalinga, M.; Karthikeyan, M. S.; Poojary, B.; Akberali, P. M.; Kumari, N. S., Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2005**, 40, 1173-1178.
- [4]. Luo, Y.; Lu, Y. H.; Gan, L. L.; Zhou, C. H.; Wu, J.; Geng, R. X.; Zhang, Y. Y., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of novel 1,2,4-triazolium derivatives. *Archive Pharmacy Chemistry in Life Sciences* **2009**, 342, 386-393.
- [5]. Kaplancıklı, Z. A.; Turan, Z. G.; Ozdemir, A.; Revial, G., New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 43, 155-159.
- [6]. Mahboobi, S.; Eichhorn, E.; Winkler, M.; Sellmer, A.; Möllmann, U., Antibacterial activity of a novel series of 3-bromo-4-(1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-2,5-pyrroledione derivatives an extended structureactivity relationship study. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2008**, 43, 633-656.
- [7]. Shamsuzzaman, M.; Shaheen, K.; Mahboob, A.; Zishan, T.; Anis, A.; Asad, U. K., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 6,5 fused steroidal oxazoles in cholestane series. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45, 1094-1097.
- [8]. Onnis, V.; De L. A.; Cocco, M. T.; Fadda, R.; Meleddu, R.; Congiu, C., 2-Acylhydrazino-5-arylpyrrole derivatives: Synthesis and antifungal activity evaluation. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 1288-1295.
- [9]. Ozdemir, A.; Turan, G.; Kaplancıklı, Z. A.; İscan, G.; Khan, S.; Demirci, F., Synthesis and the selective antifungal activity of 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-a]pyridine derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45, 2080-2084.
- [10]. Zhang, F. F.; Gan, L. L.; Zhou, C. H., Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20, 1881-1884.
- [11]. Fang, B.; Zhou, C. H.; Rao, X. C., Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2010**, 45, (9), 4388-4398.
- [12]. Pathak, D.; Siddiqui, N.; Bhargu, B.; Ahsan, W.; Alam, M. S., Benzimidazoles: A New Profile of Biological Activities. *Der Pharmacia Lettre*, **2010**, 2, (2), 27-34.
- [13]. Saleh, M.; Abbott, S.; Lauzon, V.C.; Penney, C.; Zacharie, B., Synthesis and antimicrobial activity of 2-fluorophenyl-4,6-disubstituted [1,3,5]triazines. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2010**, 20, 945-949.
- [14]. Tomasz, A., Multiple Antibiotic-resistant Pathogenic Bacteria. *The New England Journal of Medicine* **1994**, 330, 1247-1251.
- [15]. Fridkin, S. K.; Gaynes, R. P., Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clinics in Chest Medicine*, **1999**, 20, 303-306.
- [16]. Anonymous., Staphylococcus aureus with Reduced Susceptibility to Vancomycin-United States. *Morbidity Mortality Weekly Report* **1997**, 46, 765-766.
- [17]. Hiramatsu, K.; Hanaki, H.; Ino, T.; Yabuta, K.; Oguri, T.; Tenover, F. C., Methicillin-resistant Staphylococcus aureus Clinical Strain with Reduced Vancomycin Susceptibility. *Journal Antimicrobial Chemother* **1997**, 40, 135-136.
- [18]. Merck, C., *An Encyclopedia of Chemical Drugs and Biologicals*. 12th Ed.; The Merck Index: Whitehouse Station USA, 1996; p 1.
- [19]. Rashid, M.; Husain, A.; Shaharyar, M.; Sarafroz, M., Anticancer activity of new compounds using benzimidazole as a scaffold. *Anticancer Agents Medicinal Chemistry* **2014**, 14, (7), 1003-1018.

- [20]. Błaszczak, K.; Olszewska, P.; Mikiciuk, E., Biological approach of anticancer activity of new benzimidazole derivatives. *Pharmacol Reports* **2014**, 66, (1), 100-106.
- [21]. Youssef, A. M.; Malki, A.; Badr, M. H.; Elbayaa, R. Y.; Sultan, A. S., Synthesis and anticancer activity of novel benzimidazole and benzothiazole derivatives against HepG2 liver cancer cells. *Medicinal Chemistry* **2012**, 8, (2), 151-162.
- [22]. Algul, O.; Duran, N.; Gülbol, G., Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of some 1,5(6)-H/or -Methyl-2-süstituted benzimidazole derivatives. *Asian Journal of Chemistry* **2007**, 19, (4), 3085-3092.
- [23]. Akı, E.; Bingöl, K. K.; Temiz, O.; Yalçın, İ.; Altanlar, N., Synthesis and microbiological activity of some N-(2-hydroxy-4 substitutedphenyl)benzamides, phenylacetamides and furamides as the possible metabolites of antimicrobial active benzoxazoles, *Il Farmaco* **2002**, 57, 451-456.
- [24]. Reddy, L. M.; Prakash, T. B.; Padmaja, A.; Padmavathi, V., Synthesis and antimicrobial activity of pyrazolyl benzoxazoles, benzothiazoles and benzimidazoles. *Medicinal Chemistry Research* 2015, 24, (3), 970-979.
- [25]. Padalkar, V. S.; Borse, B. N.; Gupta, V. D.; Phatangare, K. R.; Patil, V. S.; Umape, P. G.; Sekar, N., Synthesis and antimicrobial activity of novel 2-substituted benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Arabian Journal of Chemistry* 2016, 9, (2), 1125-1130.
- [26]. Chugunova, E.; Boga, C.; Sazykin, I.; Cino, S.; Micheletti, G.; Mazzanti, A.; Sazykina, M.; Burilov, A.; Khmelevtsova, L.; Kostina, N., Synthesis and antimicrobial activity of novel structural hybrids of benzofuroxan and benzothiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2015**, 26, (93), 349-359.
- [27]. Ertan, T., 2-fenil/benzilbenzoksazol Türevlerinin ve Olası Metabolitlerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Mikrobiyolojik Aktivite Çalışmaları ve Moleküler Modelleme Çalışmaları, Yüksek Lisans Tezi, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, 2005.
- [28]. Ramalingan, C.; Balasubramanian, S.; Kabilan, S.; Vasudevan, M., Synthesis and Study of Antibacterial and Antifungal Activities of Novel 1- [2-(benzoxazol-2-yl) ethoxy]- 2,6-diarylpiperidin-4-ones, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2004**, 39, 527-533.
- [29]. Ören, Ü.; Yalçın, İ., Kemoterapötik Etkili Benzoksazol Türevleri ve Halka Analogları Üzerinde Gerçekleştirilmiş Yapı Etki İlişkileri, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara Üniversitesi*, **1996**, 25, 2-10.
- [30]. Jiang, J.; Tang, X.; Dou, W.; Zhang, H.; Liu, W.; Wang, C.; Zheng, J., Synthesis and Characterization of the Ligand Based on Benzoxazole and Its Transition Metal Complexes: DNA-Binding and Antitumor Activity, *Journal of Inorganic Biochemistry* **2010**, 104, 583-591.
- [31]. Satyendra, R.; Vishnumurthy, K.; Vagdevi, H.; Rajesh, K. P. G.; Manjunatha, H.; Shruthi, A., In vitro antimicrobial and molecular docking of dichloro substituted benzoxazole derivatives, *Medicinal Chemistry Research* 2012, 21, 4193- 4199.
- [32]. Braun, S.; Botzki, A.; Salmen, S.; Textor, C.; Bernhardt, G.; Dove, S.; Buschauer, A., Design of Benzimidazole- and Benzoxazole-2-thione Derivatives as Inhibitors of Bacterial Hyaluronan Lyase, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2011**, 46, 4419-4429.
- [33]. Kusumi, T.; Ooi, T.; Walchli, M. R.; Kakisawa, H., Structure of the Novel Antibiotics Boxazomycins A, B and C, *Journal American Chemical Society* **1988**, 110, 2954-2958.
- [34]. Ertan, T.; Yıldız, İ.; Tekiner, B. G.; Bolelli, K.; Temiz Ö. A.; Özkan, S.; Kaynak, F.; Yalçın, İ.; Akı, E., Synthesis, biological evaluation and 2D QSAR analysis of benzoxazoles as antimicrobial agents, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2009**, 44, 501-510.
- [35]. Singh, M. K.; Tilak, R.; Nath, G.; Awasthi, S. K.; Agarwa, A., Design, synthesis and antimicrobial activity of novel benzothiazole analogs. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2013**, 63, 635-644.
- [36]. Mayence, A.; Pietka, A. L.; Margaret, S.; Collins, S.; Cushion, M. T.; Tekwani, B. L.; Huanga, T. L.; Eynde, J. J. V., Novel bisbenzimidazoles with antileishmanial effectiveness. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18, 2658-2661.
- [37]. Algül, Ö.; Duran, N., Activity of bisbenzimidazoles derivatives to Staphylococcus epidermidis. *Asian Journal of Chemistry* **2007**, 19, (4), 3145-3151.

- [38]. Hu, L.; Kully, M. L.; Boykin, D. W.; Abood, N., Synthesis and in vitro activity of dicationic bis-benzimidazoles as a new class of anti-MRSA and anti-VRE agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2008**, *19*, 1292-1295.
- [39]. Hu, L.; Kully, M. L.; Boykin, D. W.; Abood, N., Optimization of the central linker of dicationic bis-benzimidazole anti-MRSA and anti-VRE agents. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2009**, *19*, 3374-1220.
- [40]. Hoffmann K. Imidazole and its derivatives. Interscience Publishers, INC, New York, 1953.
- [41]. Osborne, D. R. D., Antibacterial Anilinobenzimidazoles. *Heterocyclic Compounds*, **1969**, *72*, 31797-1970.
- [42]. Merck, C., *An Encyclopedia of Chemical Drugs and Biologicals*. 12th Ed.; The Merck Index: Whitehouse Station USA, 1996; p 1.
- [43]. Wright, J. B., The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews* **1951**, *48*, 397-541.
- [44]. Rogers, K. S.; Clayton, C. C., Effects of pH on benzimidazole fluorescence. *Analytical Biochemistry* **1972**, *48*, 199-201.
- [45]. Green, H.; Day, A. R., The tautomeric Character of the imidazol ring. *Journal of American Chemical Society* **1942**, *64*, 1167-1173.
- [46]. Howell, J. R.; Rasmussen, M., Heterocyclic ambident nucleophiles; Alkylation of benzimidazoles. *Australian Journal of Chemistry* **1993**, *46*, 1177-1191.
- [47]. Arnau, N.; Arredondoy, Y.; Moreno M. M.; Pleixats, R.; Villaryoya, M., Palladium(0)-catalyzed allylation of 4(5)-substituted imidazoles, 5(6)-substituted benzimidazoles, benzimidazoles, benzotriazoles and 5(6)-methylbenzotriazole. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1995**, *32*, 1325-1334.
- [48]. Ramana, D.V.; Kantharaj, E., *Journal of Chemical Society Perkin Transactions* **1995**, *2*, 1497-1501.
- [49]. Fitton, A. O.; Smalley, R. K., *Practical Heterocyclic Chemistry*. Academic Press: London, 1968; p 55-57.
- [50]. Bogert, M. T.; Abrahamson, E. M., Researches on Thiazoles Derivatives of 2-Phenylbenzotiazole. Synthesis of an Analog of Cinchophen, *Journal of American Chemical Society* **1922**, *44*, 826-36.
- [51]. Colonna, M., Benzothiazole I. Nitration and Bromination of 2-Chlorobenzothiazole, *Publication Istassion Chemical Universty of Bologna* **1947**, *41*, 754-759.
- [52]. Katritzky, A. R.; Amber, A. P. *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*. Academic Press: New York, 1963; p 1.
- [53]. Perrin, D. D., *Dissociation constants of organic bases in aqueous solution*. Butterworths Publication: London., 1972; p 1.
- [54]. Wright, J. B., The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews*, **1951**, *48*, 397-541.
- [55]. Smith, L.; Haris, S., The Jacobsen reaction. *Journal of American Chemical Society* **1936**, *58*, 1-10.
- [56]. Smith, L. I.; Haris, S. A., Studies on the polymethylbenzenes. The nitration of pentamethylbenzene and of hexamethyl and hexaethylbenzene. *Journal of American Chemical Society* **1935**, *57*, 1289-1292.
- [57]. Green, H.; Day, A. R., The tautomeric Character of the imidazol ring. *Journal of American Chemical Society* **1942**, *64*, 1167-1169.
- [58]. Phillips, M. A., The formation of 2-methylbenzimidazoles. *Journal of Chemical Society* **1928**, *40*, 172-177.
- [59]. Pool, W. O.; Harwood, H. J.; Ralston, A. W., 2-alkylbenzimidazoles as derivatives for the identification of aliphatic acids. *Journal of American Chemical Society* **1937**, *59*, 178-179.
- [60]. McCoy, G.; Day, A. R., Ortho condensation which lead to oxazole or imidazole formation. *Journal of American Chemical Society* **1943**, *65*, 2159-2164.
- [61]. Roeder, C. H.; Day, A. R., Benzimidazoles studies I. The mechanism of benzimidazole formation from o-fenilendiamine. *Journal of Organic Chemistry* **1941**, *6*, 25-35.
- [62]. Hein, D. W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J. J., The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl and 2-alkyl substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *Journal of American Chemical Society* **1957**, *79*, 427-429.

- [63]. Hughes, G. K.; Lions, F., The synthesis of 2-aminomethylbenzimidazole and related substances. *Journal and proceedings of the Royal Society of New South Wales*, **1938**, 71, 209-222.
- [64]. Bloom, A.; Day, A. R., The preparation of 2-alkylaminobenzimidazoles. *Journal of Organic Chemistry* **1939**, 4, 14-19.
- [65]. Skolnik, H.; Miller, J. G.; Day, A. R., The allylic character of 2-(4-chloroalkyl)-benzimidazoles. *Journal of American Chemical Society* **1943**, 65, 1854-1858.
- [66]. Phillips, M. A., The hydrolysis of diacetyl-o-diamines. *Journal of Chemical Society* **1930**, 1, 1409-1419.
- [67]. Phillips, M. A., The formation of 2-substituted benzimidazoles. *Journal of Chemical Society* **1928**, 1, 2393-2399.
- [68]. Noyanalpan, N.; Işıkdag, I., 2-süstitüe-benzimidazol türevlerinin sentezleri, yapı aydınlatmaları ve yapı etki ilişkileri üzerinde çalışmalar. *Doğa Bilim Dergisi* **1985**, 9, (2), 183-193.
- [69]. Milner, E. S.; Synder, S.; Joulli'e, M. M., Synthesis of benzimidazol-2-yl-alkanethiols and some derivatives. *Journal of Chemical Society* **1964**, 1, 4151-4153.
- [70]. Lochon, P.; Schoenleber, J., Comparasion de l'action catalytique de thiols monofonctionnels et de certains thiols bifonctionnels (les mercaptoalcoly-2 benzimidazoles) aur l'hydrolyse de l'acetate de p-nitrophenyle. *Tetrahedron*, **1976**, 32, 2023-2030.
- [71]. Porai-Koshits, B. A.; Kvitko, I. Y.; Shutkova, E. A., Synthesis of aminoesters of benzimidazole derivatives. *Zurnal prikladnoj chimii* **1964**, 37, (6), 1386-1388.
- [72]. Noyanalpan, N.; Işıkdag, İ., 2-Süstitüe-benzimidazol türevlerinin sentezlerinde değişik reaksiyon ajanlarının denenmesi ve bulguların karşılaştırılması. *Journal of Faculty of Pharmacy Gazi*, **1984**, 1, (2), 61-68.
- [73]. Noyanalpan, N.; Işıkdag, İ., Synthesis of some 2-(heterocyclic-substituted) benzimidazole derivatives. *Chimica Acta Turcica*, **1983**, 11, 357-361.
- [74]. Langheld, K., Über metaphosphorsäure-äthylester und dessen anwendung in der organischen chemie. *Chemische Berichte* **1910**, 43, 1987-1860.
- [75]. Kanaoka, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O., Synthesis of 2-süstituted-benzoxales and benzthiazoles with PPE. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1970**, 18, 587-591.
- [76]. Kanaoka, Y.; Hamada, T.; Yonemitsu, O., Polyphosphate Ester as a Synthetic Agent. XIII. Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles and Benzthiazoles with PPE, *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1970**, 18, 587-590.
- [77]. Kumar, P. R., Polyethyleneglycol catalysed N-sulphonylation & N-benzoylation of substituted benzimidazoles. *Indian Journal of Chemistry- Section B*, **1986**, 25, 1273-1274.
- [78]. Kanaoka, Y.; Yonemitsu, O.; Tanizawa, K.; Ban, Y., Polyphosphate ester as a synthetic reagent I. synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1964**, 12, 773-778.
- [79]. 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. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1979**, 27, (5), 1255-1264.
- [80]. Gümüş, F.; Özden, S.; Abbasoęlu, U.; Özden, T., 2',4',5'-Trisüstitüe-2-fenilbenzimidazol türevlerinin sentez ve in vitro antitüberküloz etkileri üzerinde çalışmalar-I, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi* **1986**, 16, (1), 1-13.
- [81]. Hölljes, E. L.; Wagner, E., Some reactions of nitriles as acid ammonides. *Journal of Organic Chemistry* **1944**, 9, 31-35.
- [82]. Wagner, E.C., Some reactions of amidines as ammono carboxylic acids or esters. *Journal of Organic Chemistry* **1940**, 5, 133-141.
- [83]. Bachman, G. B.; Heisey, L., Monomers and polymers: The preparation of vinyl derivatives of fiveatom heterocyclic rings. *Journal of American Chemistry Society* **1949**, 71, 1985-1988.
- [84]. Kröhnke, F.; Leister, H., Heterocyclen aus aroylcyanid-anilen. *Chemische Berichte* **1958**, 91, 1479-1488.

- [85]. Grenda, V. J.; Jones, R.; Gal, G.; Sletzing, M., Novel preparation of benzimidazoles from Narylamidines. New synthesis of Thiabendazole. *Journal of Organic Chemistry* **1965**, 30, (1), 259-261.
- [86]. King, F. E.; Achenson, R. M., The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenylenediamines and iminoethers. *Journal of Chemistry Society* **1949**, 1396-1400.
- [87]. Czarny, A.; Wilson, W. D.; Boykin, D. W., Synthesis of mono-cationic and dicationic analogs of Hoechst 33258. *J Heterocyclic Chem*, **1996**, 33, 1393-1397.
- [88]. Hunger, A.; Kebrle, J.; Rossi, A.; Hoffman, K., Synthese basisch substituierter, analgetisch wirksamer benzimidazole derivative. *Experientia* **1957**, 16, 400-405.
- [89]. Hunger, A.; Kebrle, J.; Rossi, A.; Hoffman, K., Benzimidazole-derivative und verwandte heterocylen synthese von 1-aminoalkyl, 2-benzylbenzimidazolen. *Helvetica Chimica Acta* **1960**, 43, 800-805.
- [90]. Hinsberg, O., Zur constitution der aldehydine. *Berischte* **1886**, 19, 2025-2027.
- [91]. Hinsberg, O., Ueber die einwirkung einwerthiger aldehyde fertreihe auf m-p-toluyldiamin. *Berischte* **1887**, 20, 1585-1591.
- [92]. Weidenhagen, R., Eine neue synthese von benzimidazol-derivaten. *Berischte* **1936**, 69, 2263-2272.
- [93]. Elderfield, R. C.; Kreysa, F. J., The reaction of o-phenylenediamine and of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compuonds. *Journal of American Chemistry Society* **1948**, 70, 44-48.
- [94]. Elderfield, R. C.; Carthy, J. R., The reaction of o-phenylenediamine with carbonyl compuonds, aliphatic ketones. *Journal of American Chemistry Society* **1951**, 73, 975-984.
- [95]. Stephens, F. F.; Bower, J. D., The preperation of benzimidazoles and benzoxazoles from Schiff bases. *Journal of Chemistry Society* **1949**, 27, 2971-2972.
- [96]. Weidenhagen, R.; Train, G., Über eine neue darstellung von N-alkyllierten imidazolo verbindungen IX. Mitteil Uber Imidazole. *Chemische Berische* **1942**, 75, 1936-1948.
- [97]. Thomas, P. R.; Tyler, G. J., Some new benzimidazole derivatives. *Journal of Chemistry Society* **1957**, 1, 2197-2202.
- [98]. Jerchel, V.D.; Kracht, M.; Krucker, K., Untersuchungen über benzimidazole. *European Journal of Organic Chemistry* **1954**, 590, 232-241.
- [99]. Ried, W.; Stahlhofen, P., Umsetzung von o-phenylenediamin mit α,β -ungesättigten Carbonyl verbindungen. *Chemische Berische* **1957**, 90, 815-824.
- [100]. Charlton, P.T.; Maliphant, G.K.; Oxley, P.; Peak, D.A., Antituberculous compounds. Part VII. Some further N-substituted amidines and analogues. *Journal of Chemistry Society* **1951**, 1, 484-492.
- [101]. Jerchel, V.D.; Fischer, M., Krucker, K., Zur darstellung der benzimidazole. *Annali Di Chimica*, **1952**, 575, 162-173.
- [102]. Sun, Q.; Gato, B.; Yu, C.; Liu, L. F.; Lavoie, E. J., Synthesis and evaluation of terbenzimidazoles as topoisomerase I inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry* **1995**, 38, 3638-3644.
- [103]. Kim, J. S.; Yu, C.; Liu, L. F.; Lavoie, E. J., Terbenzimidazoles: influence of 2''-,4- and 5-substituents on cytotoxicity and relative potency as topoisomerase I poisons. *Journal of Medicinal Chemistry* **1997**, 40, 2818-2824.
- [104]. Ridley, H. F.; Spickett, R. G. W.; Timmis, G. M., A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1965**, 2, (4), 453-456.
- [105]. Ji, Y. H.; Bur, D.; Hasler, W.; Schmitt, V. R.; Dorn, A.; Bailly, C.; Waring, M.; Hochstrasser, R.; Leupin, W., Tris-benzimidazole derivatives: Design, synthesis and DNA sequence recognition. *Bioorganic Medicinal Chemistry* **2001**, 9, 2905-2919
- [106]. Trivedi, V.; De, S. K.; Gibbs, A., A convenient one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *Journal of Molecular Catalyst A-Chemistry* **2006**, 245, 8-11.
- [107]. Raeymaekers, A. H. M.; Gelder, J. L. H.; Roevens, L. F. C.; Janssen, P. A. J., Synthesis and anthelmintic activity of alkyl-(5-acyl-1H-benzimidazol-2-yl)carbamates. *Arzneimittel-Forsch* **1978**, 28, (1), 586-594.

- [108]. Ohemeng, K. A.; Roth, B., Receptor-based design of novel dihydrofolate reductase inhibitors: benzimidazole and indole derivatives. *Journal of Medicinal Chemistry* **1991**, 34, 1383-1394.
- [109]. Chup, N. K.; Tsupak, E. B.; Simonov, A.M., Benzimidazole derivatives. Reaction 2-aminomethylbenzimidazole and its 1-methyl derivative with nitrous acid. *Khim Geterosikl*, **1970**, 10, 1393-1396.
- [110]. Lane, E. S., A modified benzimidazole synthesis. *Journal of Chemistry Society* **1953**, 1, 2238-2240.
- [111]. Thomas, P. R.; Tyler, G. J., Some new benzimidazole derivatives. *Journal of Chemistry Society* **1957**, 52, 2197-2202.
- [112]. Partridge, M. W.; Turner, H. A., Cyclic amidines Part VII. Preparation of benzimidazoles from N'-aryl- N-hydroxyamidines. *Journal of Chemistry Society* **1958**, 1, 2086-2092.
- [113]. 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. *Journal of Chemistry Society* **1959**, 1, 1132-1142.
- [114]. Haruki, E.; Inaike, T.; Imoto, E., Some reaction of N-haloamidines. *B Chemistry Society of Japan* **1968**, 41, 1361-1367.
- [115]. Cohen, V. I., A new method of synthesis of some 2-aryl and 2-heterocyclic benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1979**, 16, (1), 13-16.
- [116]. Abdelhamid, A. O.; Parkanyi, C.; Rashid, S. M. K.; Lloyd, W. D., Synthesis of fused ring heterocycles from aromatic amines with Hydroximoyl chlorides. *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1988**, 25, (2), 403-405.
- [117]. Perry, R. J.; Wilson, B., A novel palladium-catalyzed synthesis of 2-arylbenzimidazoles. *Journal of Organic Chemistry* **1993**, 58, (25), 7016-7021.
- [118]. Lu, J.; Yang, B.; Bai, Y., Microwave irradiation synthesis of 2-substituted benzimidazoles using ppa as a catalyst under solvent-free conditions. *Synthetic Communication* **2002**, 32, (24), 3703-370.
- [119]. Yu, H.; Kawanishi, H.; Koshima, H., Microwave-assisted synthesis of aryl and heteroaryl derivatives of benzimidazole. *Heterocycles* **2003**, 60, (6), 1457-1460.
- [120]. Rishipathak, D. D.; Pal, S. C.; Mandal, S. C.; Belsare, D. P., Microwave assisted synthesis of 2-alkyl and 2-aryl derivatives of benzimidazole. *Asian Journal of Chemistry* **2007**, 19, (4), 3242-3244.
- [121]. Arslan, H.; Algül, O., Vibrational spectrum and assignments of 2-(4-methoxyphenyl)-1Hbenzo[d]imidazole by ab initio Hartree-Fock and density functional methods. *Spectrochimica Acta A* **2008**, 70, (1), 109-116.
- [122]. Nikham, K.; Raviz, A. F., Synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bis-benzimidazoles by microwave in the presence of alumina-methanesulfonic acid. *Journal of Iran Chemistry Society* **2007**, 4, (4), 438-443.
- [123]. Mobinikhaledi, A.; Zendejdel, M.; Jamshidi, F. H., Zeolite-catalyzed synthesis of substituted benzimidazoles under solvent-free conditions and microwave irradiation. *Synthesis Reaction Inorganic Methods* **2007**, 37, (3), 175-177.
- [124]. Hasaninejad, A.; Niknam, K.; Zare, A.; Farsimadan, E.; Shekouhy, M., Silphox [POCl₃-n(SiO₂)_n] as a New, Efficient, and Heterogeneous Reagent for the Synthesis of Benzimidazole Derivatives Under Microwave Irradiation. *Phosphorus Sulfur* **2009**, 184, (1), 147-155.
- [125]. VanVliet, D. S.; Gillespie, P.; Scicinski, J. J., Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from 2-nitroanilines using microwave conditions. *Tetrahedron Letters* **2005**, 46, 6741-6743.
- [126]. Martínez-Palou, R.; Zepeda, L. G.; Höpfl, H.; Montoya, A.; Guzman-Lucero, D. J.; Javier, G., Parallel and automated library synthesis of 2-long alkyl chain benzoazoles and azole[4,5-b]pyridines under microwave irradiation. *Mol Divers* **2005**, 9, (4), 361-369.

- [127]. Dubey, R.; Moorthy, N. S. H. N., Comparative studies on conventional and microwave assisted synthesis of benzimidazole and their 2-substitued derivative with the effect of salt form of reactant. *Chem Pharm Bull* **2007**, 55, (1), 115-117.
- [128]. Treu, M.; Karner, T.; Kousek, R.; Berger, H.; Mayer, M.; McConnell, D. B.; Stadler, A., Microwave assisted parallel synthesis of fused heterocycles in a novel parallel multimode reactor. *Journal of Combinatory Chemistry* **2008**, 10, (6), 863-868.
- [129]. Ben-Alloum, A.; Bakkas, S.; Soufiaoui, M., Benzimidazoles: Oxydation Hétérocyclisante par le Nitrobenzène ou le Diméthylsulfoxyde sur Silice et sous Irradiation Micro-ondes ou Ultra-violet. *Tetrahedron Letters* **1998**, 39, 4481-4484.
- [130]. Navarrete-Vazquez, G.; Moreno-Diaz, H.; Estrada-Soto, S.; Torres-Piedra, M.; Leon-Rivera, I.; Tlahuext, H.; Munoz-Muniz, O.; Torres-Gomez, H., Microwave-assisted one-pot synthesis of 2-(Substituted phenyl)-1H-benzimidazole derivatives. *Synthetic Communication* **2007**, 37, (17), 2815-2825.
- [131]. Navarrete-Vázquez, G.; Moreno-Diaz, H.; Aguirre-Crespo, F.; León-Rivera, I.; Villalobas-Molina, R.; Muñoz-Muñiz, O.; Estrada-Soto, S., Desing, microwave-assisted synthesis, and spasmolytic activity of 2-(alkyloxyaryl)-1H-benzimidazole derivatives as constrained stilbene bioisosteres. *Bioorganic Medicinal Chemistry Letters* **2006**, 16, 4169-4173.
- [132]. Hashtroudi, M. S.; Nia, S. S.; Asadollahi, H.; Balalaie, S., Microwave promoted synthesis of benzimidazole derivatives in solvent free condition. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **2000**, 9, 307-308.
- [133]. Jing, X.; Zhu, Q.; Xu, F.; Ren, X.; Li, D.; Yan, C., Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from esters using microwave conditions. *Synthetic Communication* **2006**, 36, 2597-2601.
- [134]. Reddy, C. S.; Nagaraj, A., A mild, efficient and one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles by ZrOCl₂.8H₂O catalyzed ring closure reaction. *Indian Journal of Chemistry B* **2008**, 47, (7), 1154-1159.
- [135]. Njoya, Y.; Boufatah, N.; Gellis, A.; Rathelot, P.; Crozet, M. P.; Vanelle, P., Microwave-assisted synthesis of new benzimidazoles. *Heterocycles* **2002**, 57, (8), 1423-1432.
- [136]. 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, (1), 163-168.
- [137]. Reddy, A. C. S.; Rao, P. S.; Venkataratnam, R. V., Fluoro organics: facile syntheses of novel 2-or 4-trifluoromethyl-1H-arylo-1,5-diazepines, oxazepines, thiazepines, 2-(1,1,1-trifluoroacetyl) imidazoles, oxazoles and thiazoles. *Tetrahedron* **1997**, 53, (16), 5847-5854.
- [138]. Kumar, B. V. S.; Vaidya, S. D.; Kumar, R. V.; Bhirud, S. B.; Mane, R. B., Synthesis and anti-bacterial activity of some novel 2-(6-fluorochroman-2-yl)-1-alkyl/acyl/aro-yl-1H-benzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry* **2006**, 41, (5), 599-604.
- [139]. Wang, L. Y.; Zhang, X. G.; Jia, Y. O.; Zhang, Z. X., Solvent-free Rapid Synthesis of Styryl Dyes with Benzimidazole Nucleus Using Microwave Irradiation. *Chinese Chemistry Letters* **2003**, 14, (11), 1116-1118.
- [140]. Wang, L.; Zhang, X.; Li, F.; Zhang, Z., Microwave-Assisted Solvent-Free Synthesis of Some Styryl Dyes with Benzimidazole Nucleus. *Synthetic Communication* **2004**, 34, (12), 2245-2252.
- [141]. Desai, K. G.; Desai, K. R., Green route for the heterocyclization of 2-mercaptobenzimidazole into β -lactum segment derivatives containing -CONH- bridge with benzimidazole: Screening in vitro antimicrobial activity with various microorganisms. *Bioorganic Medicinal Chemistry* **2006**, 14, (24), 8271-8279.
- [142]. Nyati, M.; Rao, N. S.; Shrivastav, Y. K.; Verma, B. L., Microwave induced synthesis and antimicrobial activity of some 3-benzimidazolyl-5-aryl-2-isoxazolines. *Indian Journal of Heterocyclic Chemistry* **2006**, 15, 295-296.
- [143]. Nyati, M.; Rao, N. S.; Shrivastava, Y. K.; Verma, B. L., Synthesis of some benzimidazolyl chalcones. *Asian Journal of Chemistry* **2006**, 18, (1), 757-759.
- [144]. Nyilas, E.; Pinter, J. L., Benzoxazoles I, *Journal of American Chemistry Society* **1960**, 82, (3), 609- 611.

- [145]. Nestor, J. J.; Horner, B. L.; Ho, T. L.; Jones, G. H.; Mcrae, G. I.; Vickery, B. H., Synthesis of a novel class of heteroaromatic amino acids and their use in the preparation of analogs of luteinizing hormone-releasing hormone, *Journal of Medicinal Chemistry* **1984**, 27, (3), 320-325.
- [146]. Goldstein, S. W.; Dambek, P. J., A facile synthesis of methyl 2- substituted-4-benzoxazolecarboxylates, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1990**, 27, (2) 335-336.
- [147]. So, Y. H.; Heeschen, J. P., Mechanism of Polyphosphoric Acid and Phosphorus Pentoxide – Methanesulfonic Acid as Synthetic Reagents for Benzoxazole Formation, *Journal of Organic Chemistry* **1997**, 62, (11), 3552-3561.
- [148]. Takahashi, T.; Yoneda, F., Synthesis of heterocyclic compounds with nitrogen. CXIII. Synthesis of azophenoazine derivatives. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1958**, 6, (4), 378-81.
- [149]. Linko, P., Effects of 2(3)-benzoxazolone in step water on malted barley and wheat, *Suomen Kemistilehti* **1959**, 32, 266-270.
- [150]. Nagano, T.; Itoh, M.; Matsumura, K., Preparation of Certain Derivatives of Benzoxazole, *Journal of American Chemistry Society* **1953**, 75, (11), 2770-2771
- [151]. Somayajulu, V. V.; SubbaRao, N. V., Search for physiologically active compounds. VIII. Synthesis of benzoxazoles from o-aminophenols and aromatic aldehydes, Proceedings of the Indian Academy of Sciences Animal Sciences Sect., A59: 396-402, 1964, Ref: CA: 62: 1639 f, 1965.
- [152]. Chiriac, C. I., A new convenient method for synthesis of benzoxazoles by a direct condensation reaction, *Revue Roumaine de Chimie* **1983**, 28: 37-39, 1983.
- [153]. Jenkins, G. L.; Knevel, A. M.; Davis, C. S., A New Synthesis of the Benzothiazole and Benzoxazole Rings. *Journal of Organic Chemistry* **1961**, 26, (1), 274-274.
- [154]. Kunz, K. R.; Taylor, E. W.; Hutton, H. M.; Blackburn, B. J., A Simple and Convenient Synthesis of 5-Substituted Benzoxazoles, *Organic Preparations and Procedures International* **1990**, 22, 5, 613-618.
- [155]. Kozlov, N.S. and Kiselev, B.I., 1966, Catalytic synthesis of 2-alkylbenzoxazoles, Chemistry of Heterocyclic Compounds, May-June 1966, Volume 2, Issue 3, pp 248-249.
- [156]. Braz, G.I.; Myasnikova, G.V.; Yakubovich, A.Y.; Bazov, V.P.; Kardash, I.E.; Pravednikov, A.N., Synthesis of Benzoxazoles from iminoesters I. 2- Alkyl(aryl)-substituted benzoxazoles, *Khimiya Geterotsiklicheskih Soedinanii* **1967**, Vol. 3, No. 2, pp. 215-219.
- [157]. Bunnett, J.F.; and Hrutfiord, B.F., Ring Closure via Aryne Intermediates: A General Principle of Synthesis, *Journal of American Chemistry Society* 1961, 83(7), 1691-1697.
- [158]. El-Sheikh, M.I.; Marks, A.; Biehl, E.R., Investigation of the synthesis of benzoxazole via aryne reaction, *Journal of Organic Chemistry* **1981**, 46(16), 3256-3259.
- [159]. Ohmori, H.; Ueda, C.; Nobusue, Y.; Saitou, N.; Yokota, T.; Masui, M.C., Hydrolysis of α -cyanobenzylideneanilines. Part 2. Kinetic studies in basic media, *J. Chem. Soc., Perkin Trans II*, **1981**, 1599.
- [160]. Lau, K.S.Y.; Basiulis, D.I., Oxidation of aromatic bis-amides by thallium (III) trifluoroacetate, *Tetrahedron Letters* **1981**, 22:1175-1178.
- [161]. Taylor, E.C.; Katz, A.H. and Alvarado, S.I., 1986, Thallium in organic synthesis: A novel synthesis of benzoxazoles from anilides, *Journal of Organic Chemistry* 1986, 51, 9, 1607-1609.
- [163]. Kondo, T., Yang, S., Huh, K.T., Kobayshi, M., Kotachi, S. and Watanabe, Y., , Ruthenium complex-catalyzed facile synthesis of 2-substituted benzoxazoles, *Chem. Lett.*, **1991**. 7, 1275-1278.
- [164]. Perry, R.J., Wilson, B.D. and Miller, R.J., , Synthesis of 2-arylbenzoxazoles via the palladium – catalyzed carbonylation and condensation of aromatic halides and o-aminophenols, *J. Org. Chem.*, **1992**, 57 (10), 2883-2887.
- [165]. Bhawal, B.M., Mayabhate, S.P., Likhite, A.P and Deshmukh, A.R.A.S., 1995, Use of zeolite catalysts for efficient synthesis of benzoxazoles via Beckmann rearrangement, *Synthetic Communication* **1995**, 25 (21), 3315-3321.
- [166]. Yamabe, S., Tsuchida, N. and Yamazaki, S., Is the Beckmann Rearrangement a concerted or stepwise reaction? A computational study, *Journal of Organic Chemistry* **2005**, 70 (26), 10638-10644.

- [167]. Deluca, M.R.; Kerwin, S.M., The para-toluenesulfonic acid – promoted synthesis of 2-substituted benzoxazoles and benzimidazoles from diacylated precursors, *Tetrahedron*, **1997**, 53 (2), 457-464.
- [168]. Hari, A.; Karan, C.; Rodrigues, W.C.; Miller, B.L., 2001, Extending the Scope of Chromium-Manganese Redox-Coupled Reactions: A One-Pot Synthesis of Benzoxazoles, *Journal of Organic Chemistry* **2001**, 66(3), 991-996.
- [169]. Beebe, X.; Wodka, D.; Sowin, T.J., Solid-phase synthesis of benzoxazoles from 3-nitrotyrosine, *Journal of Combinatorial Chemistry* **2001**, 3 (4), 360-366.
- [170]. Wang, F.; Hauske, J.R., Solid phase synthesis of benzoxazoles via Mitsunobu reaction, *Tetrahedron Letters* **1997**, 38, 6529-6532.
- [171]. Fitton, A. O.; Smalley, R.K."Practical Heterocyclic Chemistry", Academic 1497-1501.
- [172]. Terashima, M.; Ishii, M. A Facile Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles *Synthesis* **1982**, 484-485.
- [173]. Naeimi, H.; Zahra Rouzegar, Z.; Soraya Rahmetinejad, S., Catalyst-free microwave-promoted one pot synthesis of 2-aryl benzoxazoles using MnO₂ nanoparticles as a convenient oxidant under mild condition, *Research on Chemical Intermediates* **2017**, 43, 4745-4758.
- [174]. Praveen, C.; Nandakumar, A.; Dheenkumar, P.; Muralidharan, D.; Perumal, P. T., Microwave assisted one-pot synthesis of benzothiazol and benzoxazole libraries as analgesic agents. *Journal of Chemical Science* **2012**, 124(3), 609-624.
- [175]. Santos, F.S.; Costa, T.M.; Stefani, V.; Gonçalves, P.F.; Descalzo, R.R.; Benvenuti, E.V.; Rodembusch, F.S., Synthesis, characterization, and spectroscopic investigation of benzoxazole conjugated Schiff bases. *Journal of Physical Chemistry A* **2011**, 115(46), 13390-13398.
- [176]. Paliwal, R.; Bhargava, S., A review on synthesis and various reaction of benzoxazole, *International Journal of Advanced Research in Pharmaceutical & Bio Sciences* **2014**, 4(1), 1-6.
- [177]. Lim, C.-K.; Jangwon, S.; Sehoon; K.; Ick Chan. K. I.; Ahn, C.-H.; Park, S.Y., Concentration and pH-modulated dual fluorescence in self-assembled nanoparticles of phototautomerizable biopolymeric amphiphile Dyes and Pigments **2011**, 90(3), 284-289.
- [178]. Sum, P.-E.; How, D.; Torres, N.; Newman, H.; Petersen, P. J.; Mansour, T. S., Synthesis and activity of novel benzoxazole derivatives of mannopeptimycin glycopeptide antibiotics, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2003**, 13(15), 2607-2610.
- [179]. Xu, F.; Zhu, L.; Zhu, S.; Yan, X.; Xu, H.-C., Electrochemical Intramolecular Aminooxygenation of Unactivated Alkenes, *A European Journal* **2014**, 20(40), 12740-12744.
- [180]. Loupy, A.; Monteux, D.; Petit, A.; Aizpurua, J.M.; Palomo, C.; Dominguez, E., Towards the Rehabilitation of the Leuckart Reductive Amination Reaction Using Microwave Technology, *Tetrahedron Letters* **1996**, 37, 8177-8180.
- [181]. Ladenburg, A.; Derivate des Orthotoluidins, *Berichte* **1876**, 9, 1525-1530.
- [182]. Hölljes, E.L.; Wagner, E.C., Some Reactions of Nitriles as Acid anammonides. *Journal of Organic Chemistry* **1944**, 9, 31-49.
- [183]. Kamal, A.; Khan, M.N.A.; Reddy, K.S.; Srikanth, Y.V.V.; Srdhar, B., Synthesis, Structural Characterization And Biological Evaluation Of Novel [1,2,4]Triazolo[1,5-B][1,2,4]Benzothiadiazine-Benzothiazole Conjugates As Potential Anticancer Agents. *Chemical Biology and Drug Design* **2008**, 71, 78–86.
- [184]. Pelindağ, Ö., Benzoksazol ve Benzotiyozol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Özelliklerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, Trakya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Edirne, 2011.
- [185]. Molteni V., Ellis D. A. Recent Advances in Microwave-Assisted Synthesis of Heterocyclic Compounds, *Current Organic Synthesis* **2005**, 2, 333-375.
- [186]. Praveen, P. C., Kumar, K. H., Muralidharan, D. and Perumal, P. T., Oxidative Cyclization of Thiophenolic and Phenolic Schiff's Bases Promoted By PCC: A New Oxidant for 2-Substituted Benzothiazoles and Benzoxazoles, *Tetrahedron* **2008**, 64, 2369-2374.
- [187]. Phillips, M.A., Bis-benzimidazoles. *The Journal of the American Chemical Society* **1942**, 64, 187.

- [188]. Hou, W. L.; Dong, G.-Y.; Zhao, Y. Q.; Zhang, W.-G., Synthesis, crystal structure, and catalytic properties of a new cobalt (II) 1D coordination polymer, *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic, and Nano-Metal Chemistry* **2013**, 43(9), 1186-1189.
- [189]. Lane, E.S. A modified benzimidazole synthesis. Part II. A route to unsymmetrically substituted 2:2'-dibenzimidazolyls and methylenbis-2-benzimidazoles. *J. Chem. Soc.* **1955**, 1079-1081.
- [190]. Wang, L.L.; Joϋllie, M.M. Synthesis of bis-benzimidazoles. *The Journal of the American Chemical Society* **1957**, 79, 5706-5708.
- [191]. Noyanalpan, N.; Işıkdag, İ., 2-Substitue-benzimidazol türevlerinin sentezlerinde değişik reaksiyon ajanların denenmesi ve bulgularının karşılaştırılması, *Journal Faculty of Pharmacy Gazi* **1984**, 1(2), 61-68.
- [192]. Çakır, B.; Büyükbingöl, E.; Uçucu, Ü.; Abbasoęlu, U.; Noyanalpan, N., Benzimidazol Derivatives: Bis-Benzimidazoles and Their Antifungal Activities. *Gazi Eczacılık Fakültesi Dergisi* **1986**; 5(1), 71-77.
- [193]. Rezende, M.C.; Marques, C.A.; Dall'Oglio, E.L.; Zucco, C., The Reaction of Hexachloroacetone with Diamines. *Justus Liebigs Annalen Der Chemie* **1997**, 925-929.
- [194]. Küçükbay, H.; Çetinkaya, E.; Durmaz, R., Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Benzimidazole, Benzothiazole and Imidazole Derivatives. *Arzneimittel Forsch./Drug Res.*, **1995**; 45: 1331-1334.
- [195]. Nikham, K.; Raviz, A.F., Synthesis of 2-substitued benzimidazoles and bis-benzimidazoles by microwave in the presence of alumina-methanesulfonic acid. *Journal of Iran Chemical Society* **2007**; 4(4): 438-443.
- [196]. Hasaninejad, A.; Niknam, K.; Zare, A.; Farsimadan, E.; Shekouhy, M., Silphox [POCl_{3-n}(SiO₂)_n] as a New, Efficient, and Heterogeneous Reagent for the Synthesis of Benzimidazole Derivatives Under Microwave Irradiation. *Phosphorus Sulfur*, **2009**, **184(1)**, 147-155.
- [197]. Glahn, B.V.; Kramer, W.; Neildlein, R., Synthesis and reaction of 2,2'-besbenzimidazole systems. *J. Heterocyclic Chem.*, 1999; 36: 1001.
- [198]. Wang, Z.X.; Qin, H.L., Reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with ophenylenediamine or 3,3'-diaminobenzidine in water or under solvent-free conditions via microwave irradiation. *J. Heterocyclic Chem.*, **2005**; 42: 1001-1005.
- [199]. Menteşe, E., Yeni Bir Yöntem Kullanılarak Benzimidazol Bileşiklerinin Mikrodalga Işıma ile Sentezlemesi ve Bu Bileşiklerin Bazı Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesini. *Doktora Tezi. Karadeniz Teknik Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Trabzon, TÜRKİYE*, **2012**; 135-151.
- [200]. Weidinger, H.; Kranz, J., Synthesen mit Imidsaureestern, IV. Synthesen mit Oxaldiimidsaure-dialkylestern. *Chemical Berichte* **1964**, 97, 1599-1608.
- [201]. Çakır, B.; Uçucu, Ü.; Büyükbingöl, E.; Abbasoęlu, U., Benzoxazoles, Bisbenzoxazole Derivatives Synthesis, Antifungal Activities and QSARs. *Gazi Eczacılık Fakültesi Dergisi* **1989**, 6, (1), 15-21.
- [202]. Hünig, S.; Scheutzaw, D.; Schlaf, H.; Quast, H., Synthese Heterocyclish Tetrasubstituierter Athylene und Ihrer Höheren Oxidationsstufen. *Liebigs Annalen der Chemie* **1972**, 765, 110-125.
- [203]. Nyilas, E. and Pinter, J.L., 1960, Benzoxazoles.I, *J. Am. Chem. Soc.*, 82(3), 609- 611.
- [204]. Taschner, M. J., *e-EROS Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*, **2001**.
- [205]. Koehne, I.; Bachman, S.; Niklas, T.; Irmer, R.H.; Stalke, D., A novel bulky heteroaromatic-substituted methanide mimicking NacNac:Bis(4,6-tert-butylbenzoxazol-2-yl)methanide in s-block metal coordination. *Chemistry a European Journal*, **2017**, 23, 13141-13149.

- [206]. Kumar, R.; Selvam, C.; Kaur, G.; Chakraborti, A.K., Microwave-Assisted Direct Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles from Carboxylic Acids under Catalyst and Solvent-Free Conditions Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles from Carboxylic Acids . *Synlett* **2005**, 9, 1401–1404.
- [207]. Papenfuhs, T.; Hoechst, A. G., Verfahren zur Herstellung von 2,2-Imino-bis-benzthiazol-Verbindungen, DE 1979,29 47 489 A1, Germany.
- [208]. Wang, J.; Pang, Y., A versatile synthesis of bis[2-(2'-hydroxyphenyl)benzoxazole] derivatives as zinc sensors. *Research Advances* **2013**, 3, 10208-10212.
- [209]. Charanjit, R.; Braunwarth, J. B., Synthesis of bis(benzothiazoles), *Journal of Organic Chemistry* **1961**, 26 3434-3436.
- [210]. Seong-Il U., The synthesis and properties of benzoxazole fluorescent brighteners for application to polyester fibers. *Dyes and Pigments* **2007**, 75, 185-188.
- [211]. Wang, J.; Pang, Y., A versatile synthesis of bis[2-(2'-hydroxyphenyl)benzoxazole] derivatives as zinc sensors. *Research Advances* **2013**, 3, 10208-10212.
- [212]. Karlsson, H. J.; Bergqvist, M. H.; Lincoln, P.; Westman, G., Syntheses and DNA-Binding Studies of a Series of Unsymmetrical Cyanine Dyes: Structural Influence on the Degree of Minor Groove Binding to Natural DNA. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2004**, 12, 2369-2384.
- [213]. Karlsson, H. J.; Lincoln, P.; Westman, G., Syntheses and DNA-Binding Studies of a New Asymmetric Cyanine Dye Binding in the Minor Groove of [Poly(dAdT)]₂. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2003**, 11,1035-1040.
- [214]. Karlsson, H. J.; Lincoln, P.; Westman, G., Syntheses and DNA-Binding Studies of a New Asymmetric Cyanine Dye Binding in the Minor Groove of [Poly(dAdT)]₂. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2003**, 11,1035-1040.
- [215]. Garin, J.; Melendez, E.; Merchan, F. L.; Merino, P.; Orduna, J.; Tejedor, R.; Tejero, T., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1990**, 27, 221.
- [216]. Garin,J.; Melendez,E.; Merchan,F.L.; Merino,P.;Orduna,J.; Tejero,T., *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1990**, 27, 321.
- [217]. Neidlein, R.; Reuter, H., Synthesis , (1971), 540.
- [218]. Tsai, T. T.; Arnold, F. E., US 4 785 115, (1988); Chem. Abstr. , (1988) 109, 171065.
- [219]. Preston, J.; DeWinter, W.; Hofferbert, W. L., Heterocyclic intermediates for the preparation of thermally stable polymers. II. Benzoxazoles and benzothiazoles , *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1968**, 5, 269-273.
- [220]. Addison, A. W.; Rao, T. N.; Wahlgren, C. G., Synthesis of some benzimidazole- and benzothiazole-derived ligand systems and their precursory diacids, *Journal of Heterocyclic Chemistry* **1983**, 20, 1481-1484.
- [221]. Babudri, F.; Florio, S.; Ingrosso, G.; Turco, A. M., Cross-coupling of 2-chlorobenzothiazole with (benzothiazolylalkyl)magnesium bromide: synthesis of bis(2-benzothiazolyl)alkanes, *Heterocycles* **1986**, 24, 2215-2218.
- [222]. Florio, S.; Capriati, V.; Solimini, M. C.; Troisi, L., Self-condensation of benzothiazolylchloromethylolithiums, *Tetrahedron Letters* **1994**, 35, 8481-8184.
- [223]. Forlani, L.; Boga C.; Vecchio, E. D.; Padovani, M., Spontaneous oxidation of bis(heteroaryl)methanes and bis(heteroaryl)carbinols to ketones. *ARKIVOC* **2003** (xv) 75-91.
- [224]. Padmavanthi, V.; Venkatesh, B. C.; Muralikrishna A.; Padmaja A., Synthesis and Antioxidant activity of a new class of bis and tris heterocycles. *Archiv der Pharmazie. Chemistry in Life Sciences* **2012**, 345, 745-752.
- [225]. Kumar, D.; Jacob, M.R.; Reynolds, M.B.; Kerwin, S.M., Synthesis and evaluation of anticancer benzoxazoles and benzimidazoles related to UK-1, *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2002**, 10, (12), 3997-4004.
- [226]. Suto, M.J.; Turner, W.R., Synthesis of boxazomycin B and related analogs. *Tetrahedron Letters* **1995**, 36, 7213.

- [227]. Temiz, Ö.; Şener, E., The Microbiological Activity of Benzoxazole, Benzimidazole and Oxazolo (4,5-b) pyridine Derivatives, *Journal Faculty of Pharmacy of Ankara* **1991**, 21,1-2. [228]. Chaney, M.O.; Demarco, P.V.; Jones, N.D.; Occolowitz, J.L., The Structure of A23187, a divalent cation ionophore. *Journal of American Chemistry Society* **1974**, 96, 1932.
- [229]. Evans, D.A.; Sacks, C.E.; Kleschick, W.A.; Taber, T.R., Polyether antibiotics synthesis, total synthesis and absolute configuration of the ionophore A23187, *Journal of American Chemistry Society* **1978**, 101, 6789.
- [230]. Haugwitz, R.D.; Maurer, B.V.; Jacobs, G.A.; Narayanan, V.L.; Cruthers, L.R.; Szanto, J., Antiparasitic agents. 5. Synthesis and antihelmintic activities of novel 2-heteroaromatic-substituted isothiocyanatobenzoxazoles and benzothiazoles. *Journal of Medicinal Chemistry* **1982**, 25, (8), 969-974.
- [231]. Davis, C.S.; Jenkins, G.L.; Knevel, A.M.; Paget, C., Synthesis of some Nand S-substituted derivatives of 2-aminobenzenethiol. *Journal of Pharmaceutical Society* **1962**, 51, 840-842.
- [232]. Bywater, W.G.; Coleman, W.R.; Kamm, O.; Merritt, H.H., Synthetic anticonvulsants. The preparation and properties of some benzoxazoles. *Journal of American Chemistry Society* **1945**, 67, 905-907.
- [233]. Katsura, Y.; Inoue, Y.; Nishino, S.; Tomoi, M.; Itoh, H.; Takasugi, H., Synthesis and antiulcer activities of imidazo[1,2-a]pyridinylethylbenzoxazoles and related compounds. A novel class of histamine H₂-receptor antagonists. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* **1992**, 40, (6), 1424-1438.
- [234]. Edwards, P.D.; Meyer, E.F.; Vijayalakshmi, J.; Tuthill, P.A.; Andisik, D.A.; Gomes, B., Design, synthesis and kinetic evaluation of a unique class of elastase inhibitors, the peptidyl α -ketobenzoxazoles and the X-ray crystal structure of the covalent complex between porcine pancreatic elastase and Ac-AlaPro-Val-2-Benzoxazole. *Journal of American Chemistry Society* **1992**, 114, 1854-1863.
- [235]. Reiser, A.; Leyshon, L.J.; Saunders, D.; Mijovic, M.V.; Bright, A.; Bogie, J., Fluorescence of aromatic benzoxazole derivatives. *Journal of American Chemistry Society* **1972**, 94, (7), 2414.
- [236]. Pfaller, M.; Diekema, D., Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens: Concern for Resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *Journal of Clinical Microbiology* **2004**, 42, 4419.
- [237]. Lombardy, R.; Tanious, F.; Ramachandran, K.; Tidwell, R.; Wilson, W., Synthesis and DNA Interactions of Benzimidazole Dications which Have Activity Against Opportunistic Infections. *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 39, 1452-1462.
- [238]. Anderson, M.; Lefebvre, S.; Weese, S., Evaluation of prevalence and factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Veterinary Microbiology* **2008**, 129, 410-417.
- [239]. Kim, J.S.; Gatto, B.; Yu, C.; Liu, A.; Liu, L.F.; Lavoie, E.J., Substituted 2,5' Bi-1H-benzimidazoles; Topoisomerase I Inhibition and Cytotoxicity *Journal of Medicinal Chemistry* **1996**, 39, 992-998.
- [240]. Gravatt, G.L.; Baguley, B.C.; Wilson, W.R.; Denny, W.A., DNA Directed Alkylating Agents. 6. Synthesis and Antitumor Activity of DNA Minor Groove-Targeted Aniline Mustard Analogues of Pibenzimol (Hoechst 33258). *Journal of Medicinal Chemistry* **1994**, 37, 4338-4345.

- [241]. Baraldi, P.G.; Bovero, A.; Fruttarolo, F.; Preti, D.; Tabrizi, M.A.; Pavani, M.G.; Romagnoli, R., DNA Minor Groove Binders as Potential Antitumor and Antimicrobial Agents. *Medicinal Research Review* **2004**, 24, 475,528.
- [242]. Czarny, A.; Boykin, D.W.; Wood, A. A.; Nunn, C.M.; Neidle, S.; Zhao, M.; Wilson, W.D., Analysis of van der Waals and Electrostatic Contributions in the Interactions of Minor Groove Binding Benzimidazoles with DNA. *Journal of American Chemical Society* **1995**, 117, 4716-4717.
- [243]. Del Poeta, M.; Schell, W.A.; Dykstra, C.C.; Jones, S.; Tidwell, R.R.; Czarny, A.; Bajic, M.; Kumar, A.; Boykin, D.; Perfect, J.R., Structure In Vitro Activity Relationships of Pentamidine Analogues and Dication Substituted Bis-Benzimidazoles as New Antifungal Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, 42, 2495-2502.
- [244]. Del Poeta, M.; Schell, W.A.; Dykstra, C.C.; Jones, S.; Tidwell, R.R.; Czarny, A.; Bajic, M.; Kumar, A.; Boykin, D.; Perfect, J.R., Structure In Vitro Activity Relationships of Pentamidine Analogues and Dication Substituted Bis-Benzimidazoles as New Antifungal Agents. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* **1998**, 42, 2495-2502.
- [242]. He, Y.; Yang, J.; Wu, B.; Risen, L.; Swayze, E. E., Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazoles as Potential Antibakteriyel Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2004**, 14, 1217-1220.
- [246]. He, Y., Yang, J., Wu, B., Risen, L., Swayze, E.E. Synthesis and Biological Evaluations of Novel Benzimidazoles as Potentia Antibacterial Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry* **2004**, 14,1217-1220.
- [247]. Mayence A.; Pietka A.; Collins M. S.; Cushion M. T.; Tekwani B. L; Huang T. L; Vanden E. J. J., Novel bisbenzimidazoles with antileishmanial effectiveness, *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **2008**, 18(8), 2658-2661.
- [248]. Belohlav, L. R. Poly(benzimidazole), *Angewandte Makromolekulare Chemie* **1974**, 40-41(1), 465-483.
- [249]. Khanna, L.; Panda, S. S.; Khanna, P., Synthetic routes to symmetric bisbenzimidazoles, *Mini-Reviews in Organic Chemistry* **2012**, 9(4), 381-396.
- [250]. Agh-Atabay, N. M.; Dulger, B.; Gucin, F., Synthesis and investigation of antimicrobial activity of some bisbenzimidazole-derived chelating agents, *European Journal of Medicinal Chemistry* **2003**, 38(10), 875-881.
- [251]. Eckstein, Z; Hetnarski, B.; Urbanski, T., Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and -6-Halo- 2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2-mercaptobenzimidazoles and - 2-merkaptobenzoxazoles. *Przemysl Chemiczny* **1958**, 37, 44-46, 160-161.
- [252]. Pianka, N., Studies in Fungi Toxicity. VII. Fungicidal Activity of certain Ethylenes and Heterocyclic Compounds Substituted with the 2,4-Dinitrophenylthio Group. *Journal of the Science of Food and Agriculture* **1968**, 19, 507-512.
- [253]. Heindl, D.W.; Alheim, R. J.; Leavitt, J.J., The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted-benzimidazoles and Benzothiazoles. *Journal of the American Chemical Society* **1957**, 79, 427-429.
- [254]. Sadasivashankar, M.; Reddy, Y. D.; Charya, M.; Reddy, S.M., Antifungal and Antibacterial Activity of Some Substituted-benzoxazoles, Part I. *Indian Phytopathology*, **1985**, 37, 2, 366-367.
- [255]. Wayne, P.A.; Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically Approved Standard, (M7A5), National Committee for Clinical Laboratory Standards. 5th. Ed., Methods for Dilution, **2000**.

- [256]. Elagab, A.; Alt, H.; Alt, H., Structure-property-relationship studies with ethylene polymerization catalysts of Ti, Zr and V containing heterocyclic ligands. *Inorganica Chimica Acta* **2015**, 437, 26-35.
- [257]. Kattimani, P. P., Expedient synthesis of benzimidazoles using amides. *Research Advances* **2015**, 5, (37), 29447-29455.
- [258]. Kawa, S.; Haru, Y.; Takeshi, M., Polymerization catalysts manufacturing polyethylene having broad, bimodal or multimodal molecular weight distribution. PCT Int. Appl., 2013015425, 31 Jan 2013.
- [259]. Elagab, A.; Alt, H.; Alt, H., Oxidation of thiols to disulfides (polyphosphoric acid method). *Elixir International Journal* **2014**, 6, 21203-21208.
- [260]. Jianhua, Q., The synthesis and study of bis(1-octylbenzimidazol-2-yl) alkane oil-soluble corrosion inhibitor. *Huaxue Tongbao* **2012**, 75, (1), 88-91.
- [261]. www.aurofinechemicals.com (10.05.2018)
- [262]. Rabiger, D. J.; Joullie, M. M., The ionization constants, ultraviolet and infrared spectra of some substituted benzimidazoles. *Journal Chemical Society* **1964**, 29, 476-482.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Başak SARITAŞ

Doğum Tarihi : 07/07/1983

E-mail : eczbs0902@hotmail.com

Öğrenim Durumu :

| Derece | Bölüm/Program | Üniversite | Yıl |
|---------------|------------------|---------------------|------------|
| Lisans | ECZACILIK | MERSİN ÜNİVERSİTESİ | 2002-2006 |
| Yüksek Lisans | FARMASÖTİK KİMYA | MERSİN ÜNİVERSİTESİ | 2016-Devam |
| | | | |

Görevler :

| Görev Ünvanı | Görev Yeri | Yıl |
|--------------|---|-------|
| Eczacı | Adana İl Sağlık Müdürlüğü/Eczacılık Tıbbi Cihaz ve Biyomedikal Birimi | 2018- |

ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)