

T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

**BAZI YENİ BENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ
VE BİYOLOJİK ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Emrah KÜÇÜK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Öztekin ALGÜL

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
BAP-SBE FK(EK) 2011-1 YL numaralı proje ile desteklenmektedir.

Tez No: 219

MERSİN - 2012

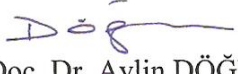
Mersin Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı Çerçevesinde yürütülmüş olan “Bazı Yeni Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması” başlıklı çalışma, jürimiz tarafından Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 28 / 06 / 2012


Doç. Dr. Öztekin ALGÜL
Mersin Üniversitesi
Jüri Başkanı


Doç. Dr. Semra UTKU
Mersin Üniversitesi
Jüri üyesi


Yrd. Doç. Dr. Aylin DÖĞEN
Mersin Üniversitesi
Jüri üyesi

Bu tez, Enstitü Yönetim Kurulunun...10.07.2012 tarih ve 2012/19.6 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Ülkü ÇÖMELEKOĞLU



TEŞEKKÜR

Kendisini her yönüyle takdir ettiğim ve örnek aldığım, yüksek lisans sürecine girmem konusunda karar vermemde büyük katkısı olan, yüksek lisansa başladığım günden itibaren deneyimlerini ve birikimlerini benden esirgemeyen, üzerimde büyük emeği olan ve bu tezin oluşmasını sağlayan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Öztekin Algül'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Yüksek lisans eğitimim boyunca bana her konuda yardımcı olan ve desteğini hiç bir zaman esirgemeyen değerli hocam Sayın Yrd. Doç. Semra Utku'ya en içten teşekkürlerimi sunarım.

Mikrobiyoloji aktivite çalışmalarında bana yardımlarıyla büyük katkı sağlayan ve emeğini esirgemeyen hocam Sayın Yrd. Doç. Dr. Aylin Döğen ile Arş. Gör. Zehra Öksüz'e teşekkürlerimi sunarım.

Daha önce yüksek lisans tecrübesi olan, arkadaşlığını, yardımseverliliğini, desteğini, fedakarlığını benden hiç bir zaman esirgemeyen, her konuda bana katkı sağlayan en yakın dostum Uzm. Ecz. Alper Karabulut'a en içten teşekkürlerimi sunuyorum.

Yüksek lisans boyunca her konuda düşüncelerini benimle paylaşan, zor günlerimde bana yol gösteren ve arkadaşlıklarını da benden esirgemeyen Farmakoloji Anabilim Dalı öğretim elemanları Sayın Yrd. Doç. Dr. C. Kemal Buharalıoğlu ile Yrd. Doç. Dr. Seyhan Şahan Fırat'a ve Arş. Gör. Meltem Kaçan'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca benden sevgi ve yardımlarını esirgemeyen arkadaşlarım, Emre Üste, Fulya Kara, Çağla Boğatarkan, Ecz. Serkar Koçoğlu, Ecz. Mustafa Loğoğlu ile Dr. Bahattin Göçer, Dr. Yasemin Avcı ve Dr. Arkın Kahyalar'a çok teşekkür ederim.

Herşeyden önce beni dünyaya getiren, büyük fedakarlıklarla yetiştiren, hayata karşı bakış açısı kazandırarak beni öğrenmeye, çalışmaya, çabalamaya sevk eden ve bu sayede ideallerime kavuşmamda en büyük emeği gösteren annem Hüsne Küçük'e, babam Rüstem Küçük'e ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ÖZET	xii
ABSTRACT	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	4
2.2. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	8
2.2.1. 2,4- Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	8
2.2.2. 2,5- Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	11
2.3. 2,4 ve 2,5-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	29
3.1. Kimyasal Çalışmalar	29
3.1.1. Materyal	29
3.1.2. Yöntem	29
3.1.2.1. 2,4 veya 2,5-Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Genel Sentez Yöntemi I)	29
3.1.2.2. 2,4- Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Phillips Yöntemi) (Genel Sentez Yöntemi II)	30
3.1.2.3. 2,4 veya 2,5-Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Etilen Glikol ile Sentez Yöntemi) (Genel Sentez Yöntemi III)	31

3.1.2.4. 2-Fenilbenzimidazol'un Genel Sentez Yöntemi (PPA ile Sentez Yöntemi) (Genel Sentez Yöntemi IV)	32
3.2. Analitik Çalışmalar	32
3.2.1. Erime Noktası Tayini	32
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ve Kolon Kromatografisi	33
3.2.3. Spektroskopik Kontroller	33
3.2.3.1. İnfrared (IR) Spektrumları	33
3.2.3.2. ¹ H NMR Spektrumları	33
3.2.3.3. Kütle (MASS) Spektrumları	33
3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar	34
3.3.1. Materyal	34
3.3.2. Kullanılan Mikroorganizmalar ve Besiyerleri	34
3.3.2.1. Mueller Hinton Broth	35
3.3.2.2. Tryptic Soy Broth	35
3.3.2.3. Patates Dektroz Agar	35
3.3.2.4. Mueller Hinton Agar	35
3.3.3. İn Vitro Metodlar	35
3.3.3.1. Makrodilüsyon Yöntemi	35
3.3.3.2. Disk Diffüzyon Yöntemi	36
4. BULGULAR	37
4.1. Kimyasal Bulgular	37
4.1.1. 2-Fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 1)	37
4.1.2. 4-Metil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 2)	38
4.1.3. 5-Metoksi-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 3)	39
4.1.4. 2-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 4)	40
4.1.5. 2-(4-Metoksifenil)-5-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 5)	41
4.1.6. 2-(4-Metoksifenil)-4-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 6)	42
4.1.7. 5-Metoksi-2-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 7)	43
4.1.8. 5-Metoksi-2-p-tolil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 8)	44
4.1.9. 5-Metoksi-2-(3-metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 9)	45

4.1.10. 2-(3-Metoksifenil)-4-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 10)	46
4.1.11. 2-Benzil-5-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 11)	47
4.1.12. 2-Benzil-4-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 12)	48
4.1.13. 2-(4-Metoksibenzil)-5-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 13)	49
4.1.14. 2-(4-Metoksibenzil)-4-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 14)	50
4.1.15. 5-Metil-2-fenetil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 15)	51
4.1.16. 4-Metil-2-fenetil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 16)	52
4.1.17. 2-[2-(4-Metoksifenil)-etil]-4-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 17)	53
4.1.18. 5-Metoksi-2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 18)	54
4.1.19. 4-[2-(5-Metoksi-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-etil]-fenol (Bileşik No 19)	55
4.1.20. 2-Fenil-1 <i>H</i> -İndol (Bileşik No 20)	56
4.2. Biyolojik Bulgular	57
4.2.1. İn Vitro Deneylelerden Elde Edilen Biyolojik Bulgular	58
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	63
7. KAYNAKLAR	65
ÖZGEÇMİŞ	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Reaksiyon Denklemi 1:	Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	5
Reaksiyon Denklemi 2:	Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	6
Reaksiyon Denklemi 3:	Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	6
Reaksiyon Denklemi 4:	Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	7
Reaksiyon Denklemi 5:	Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	8
Reaksiyon Denklemi 6:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	9
Reaksiyon Denklemi 7:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	10
Reaksiyon Denklemi 8:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	10
Reaksiyon Denklemi 9:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	11
Reaksiyon Denklemi 10:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	12
Reaksiyon Denklemi 11:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	12
Reaksiyon Denklemi 12:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	13
Reaksiyon Denklemi 13:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	13
Reaksiyon Denklemi 14:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	14
Reaksiyon Denklemi 15:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	14
Reaksiyon Denklemi 16:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	15
Reaksiyon Denklemi 17:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	15
Reaksiyon Denklemi 18:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	16
Reaksiyon Denklemi 19:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	17
Reaksiyon Denklemi 20:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	17
Reaksiyon Denklemi 21:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	17
Reaksiyon Denklemi 22:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	18
Reaksiyon Denklemi 23:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	19
Reaksiyon Denklemi 24:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	19
Reaksiyon Denklemi 25:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	19
Reaksiyon Denklemi 26:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	20
Reaksiyon Denklemi 27:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	20
Reaksiyon Denklemi 28:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	21
Reaksiyon Denklemi 29:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	21
Reaksiyon Denklemi 30:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	21

Reaksiyon Denklemi 31: Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	22
Reaksiyon Denklemi 32: Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	22
Reaksiyon Denklemi 33: Genel Sentez Yöntemleri (I)	30
Reaksiyon Denklemi 34: Genel Sentez Yöntemleri (II)	31
Reaksiyon Denklemi 35: Genel Sentez Yöntemleri (III)	31
Reaksiyon Denklemi 36: Genel Sentez Yöntemleri (IV)	32
Reaksiyon Denklemi 37: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Reaksiyon Denklemi	61
Formül 1: Biyolojik Aktivite Çalışmaları Yapılmış Benzimidazol Türevi Bileşikler	2
Formül 2: Biyolojik Aktivite Çalışmaları Yapılmış Benzimidazol Türevi Bileşikler	2
Formül 3: Biyolojik Aktivite Çalışmaları Yapılmış Benzimidazol Türevi Bileşikler	2
Formül 4: Biyolojik Aktivite Çalışmaları Yapılmış Benzimidazol Türevi Bileşikler	2
Formül 5: Biyolojik Aktivite Çalışmaları Yapılmış Benzimidazol Türevi Bileşikler	2
Formül 6: Biyolojik Aktivite Çalışmaları Yapılmış Benzimidazol Türevi Bileşikler	3
Formül 7: Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	4
Formül 8: 2,4 ve 2,5-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	24
Formül 9: 2,4 ve 2,5-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	25
Formül 10: 2,4 ve 2,5-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	26
Formül 11: 2,4 ve 2,5-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	26
Formül 12: 2,4 ve 2,5-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	27
Formül 13: 2,4 ve 2,5-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde	28

Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Formül 14: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	37
Formül 15: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	38
Formül 16: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	39
Formül 17: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	40
Formül 18: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	41
Formül 19: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	42
Formül 20: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	43
Formül 21: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	44
Formül 22: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	45
Formül 23: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	46
Formül 24: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	47
Formül 25: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	48
Formül 26: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	49
Formül 27: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	50
Formül 28: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	51
Formül 29: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	52
Formül 30: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	53
Formül 31: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	54
Formül 32: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	55
Formül 33: Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	56

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 1. Antibakteriyal Aktivite Bulguları	58
Çizelge 2. Antifungal Aktivite Bulguları	59
Çizelge 3. Disk Difüzyon Yöntemi Aktivite Sonuçları	59

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

DMAC	N,N-dimetilasetamid
DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
ESI	Elektrospray İyonizasyon
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
MRKNS	Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus epidermis</i>
PPA	Polifosforik asit
PPE	Polifosforik asit etil esteri
VREF	Vankomisine Dirençli <i>Enterococcus faecium</i>
VRSA	Vankomisine Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>

ÖZET

Bazı Yeni Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması

Antimikrobiyal ilaçlara karşı direnç gelişiminin hızla artması ve immün yetmezliği olan hastaların artışı nedeniyle, son yıllarda bakteriyal ve fungal enfeksiyonların tedavisindeki başarı oranı azalmaktadır. Bu sorun, daha etkin yeni antimikrobiyal bileşiklere olan ihtiyacı doğurmaktadır.

Günümüzde antiülseratif, antihelmintik, antiviral, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri nedeniyle pek çok tedavi alanında kullanılan benzimidazol türevi bileşiklerin benzimidazol halkaları, DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olduğundan ve vitamin B₁₂ (siyanokobalamin) ile triptofan ve serotonin gibi aminoasitlerin doğal olarak yapısında bulunduğu canlı organizmalar tarafından tanınmaktadır. Pek çok araştırma ile benzimidazol halkasının antimikrobiyal aktivitesinin de varlığı kanıtlanmıştır.

Bu çalışmada, 2,4-disübstitübenzimidazol türevi bileşiklerden; 4-metil-2-fenil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 2), 2-(4-metoksifenil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 6), 2-(3-metoksifenil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 10), 2-benzil-4-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 12), 2-(4-metoksibenzil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 14), 4-metil-2-fenil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 16), 2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-4-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 17), 2,5-disübstitübenzimidazol türevi bileşiklerden; 5-metoksi-2-fenil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 3), 2-(4-metoksifenil)-5-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 5), 5-metoksi-2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 7), 5-metoksi-2-p-tolil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 8), 5-metoksi-2-(3-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 9), 2-benzil-5-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 11), 2-(4-metoksibenzil)-5-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 13), 5-metil-2-fenil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 15), 5-metoksi-2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 18), 4-[2-(5-metoksi-1*H*-benzimidazol-2-il)-etil]-fenol (Bileşik No 19), 2-sübstitübenzimidazol türevi bileşiklerden; 2-fenil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 1) ile 2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 4) 'ün 4 farklı konvansiyonel yöntemle sentezlenmesi hedeflenmiştir. İndol türevi 2-fenil-1*H*-indol (Bileşik No 20) bileşiği antimikrobial aktivitesi karşılaştırma yapmak amacıyla ticari olarak satın alınmıştır. Daha sonra tüm bileşiklerin çeşitli mikroorganizmalar üzerine in vitro antimikrobiyal etkileri MİK değerleriyle ortaya konulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin aktibakteriyel etkileri kıyaslandığında Bileşik No 18'in, antifungal etkileri kıyaslandığında ise Bileşik No 4, 5, 6, 7 ve 15'in diğer bileşiklere göre daha aktif olduğu görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Benzimidazol, antimikrobiyal aktivite, antibakteriyal aktivite, antifungal aktivite, minimum inhibitör konsantrasyonu

ABSTRACT

Synthesis and Investigation of Biological Activities of Some New Heterocyclic Compounds

In recent years, failure in therapy of bacterial and fungal infections have increased because of the growing of multi-drug resistance due to irrational use of antimicrobial drugs and increased number of immunocompromised patients who are susceptible to these infections. Hence, there is a need for more effective novel antimicrobial compounds on microorganisms.

Nowadays, benzimidazole derivatives with antiulcerative, antihelminthic, antiviral, antihistaminic, antiinflammatory and antioxidant activities have been prominent. Benzimidazole rings were also recognized by living organism; because of they were isosteres of basic structures of DNA bases (purine and pyrimidine moieties) and placed in the natural structure of vitamin B₁₂ (cyanocobalamin), tryptophane and serotonin amino acids. Additionally, researchs have showed that antimicrobial activities of benzimidazole derivatives.

In this study, we synthesized some compounds, which are 2,4- disubstituted benzimidazole derivatives, namely 4-methyl-2-phenyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 2), 2-(4-methoxyphenyl)-4-methyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 6), 2-(3-methoxyphenyl)-4-methyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 10), 2-benzyl-4-methyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 12), 2-(4-methoxybenzyl)-4-methyl-1*H*- benzimidazole (Compound No 14), 4-methyl-2-phenethyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 16), 2-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-4-methyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 17) and 2,5-disubstituted benzimidazole derivatives, namely 5-methoxy-2-phenyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 3), 2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 5), 5-methoxy-2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazole (Compound No 7), 5-methoxy-2-p-tolyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 8), 5-methoxy-2-(3-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazole (Compound No 9), 2-benzyl-5-methyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 11), 2-(4-methoxybenzyl)-5-methyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 13), 5-methyl-2-phenethyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 15), 5-methoxy-2-[2-(4-methoxyphenyl)-ethyl]-1*H*-benzimidazole (Compound No 18), 4-[2-(5-methoxy-1*H*-benzimidazole-2-yl)-ethyl]-phenole (Compound No 19) and 2-substituted benzimidazole derivatives namely, 2-phenyl-1*H*-benzimidazole (Compound No 1) and 2-(4-methoxyphenyl)-1*H*-benzimidazole (Compound No 4) by using 4 different conventional methods. Indole derivatives of 2-phenyl-1*H*-indole (Compound No 20) compound was purchased commercially to compare with antimicrobial activities. Then, we studied antimicrobial effects (MIC values) of these synthesized compounds *in vitro*.

When the activity of all the synthesized compounds were compared antibacterial activities of Compound No 4, 5, 6, 7 and 15 and antifungal activities of Compound 18 were more than the other compounds.

Key words: Benzimidazole, antimicrobial activity, antibacterial activity, antifungal activity, minimum inhibitory concentration

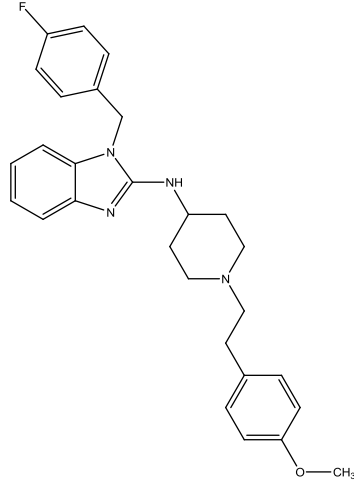
1. GİRİŞ

Mikroorganizmalar çoğunlukla tek hücreli canlılardır. Hücresel yapıda olanlar ve hücresel yapıda olmayanlar olarak gruplandırılırlar. Hücresel yapıda olan mikroorganizmaları, bakteriler, mantarlar, protistler oluştururken, hücresel yapıda olmayanları, virüsler, viroidler, prionlar meydana getirmektedir. Mikroorganizmalardan elde edilen ve küçük dozlarda insan organizmasına zarar vermeden diğer mikroorganizmaları öldüren doğal veya sentezlenmiş maddeler antimikrobiyaller olarak isimlendirilir (1).

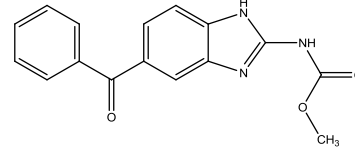
Antimikrobiyal tedavide karşılaşılan en önemli problem direnç gelişmesidir. Günümüzde ilaçların düzensiz kullanılması ile birlikte, immün sistemi baskılanmış hastaların sayısının artması sonucunda, antimikrobiyallerin büyük bir kısmına direnç gelişmiştir. Değişik nedenlerden kaynaklanan direnç gelişmesi, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak da, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların yol açtığı mortalite ve morbidite insidansı giderek artmaktadır (2-5).

Araştırmacılar direnç gelişimini önlemenin, özellikle mevcut ilaçlardan farklı yapıdaki yeni moleküllerin geliştirilmesiyle mümkün olabileceği konusunda fikir birliği içerisinde olduklarıdır. Bu nedenle çok sayıda farklı yapı taşıyan yeni, güçlü ve etkili antimikrobiyal bileşikler üzerinde araştırmalar yapılmaktadır (5-15).

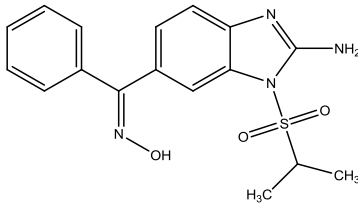
Yeni antimikrobiyal etkili bileşiklerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalarda, dikkat çeken yapılardan birisi de benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerdir. Benzimidazol türevi bileşikler, antiülseratif, antihelmintik, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidan gibi pek çok etkisi nedeniyle ilaç etken maddesi olarak kullanılmaktadır (16). Benzimidazol halkaları aynı zamanda DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olduğundan pürin antimetaboliti olabilir. Bu nedenle, benzimidazol türevi bileşiklerin canlı sistemlerdeki biyopolimerlerle daha kolay etkileşebileceği düşünülmektedir. Ayrıca vitamin B₁₂ (siyanokobalamin)'nin yapısında benzimidazol halkası bulunduğundan canlı organizmalar tarafından tanınmaktadır. Yine literatürde, astemizol (Formül 1), mebendazol (Formül 2), enviroksim (Formül 3), karbendazim (Formül 4) ve benomil (Formül 5) gibi benzimidazol türevi bileşiklerin bakteri büyümesini baskıladığı da yer almaktadır (17-18).



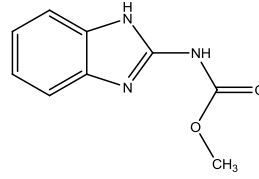
Formül 1



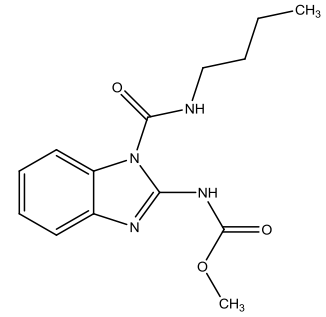
Formül 2



Formül 3



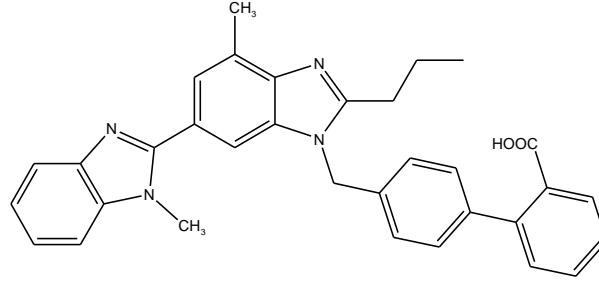
Formül 4



Formül 5

Benzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda, antimikrobiyal aktivitede özellikle 1, 2, 4, ve 5 (6). Konumlarına yapılan süstitüsyonların önemi dikkat çekmektedir (19).

Yine grubumuz tarafından yapılan literatür çalışmalarında, 1, 2, 4, 5 ve 6. konumlardan süstitüe edilmiş benzimidazol türevi bileşiklerin oldukça geniş biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Özellikle çalışmamızın konusunu teşkil eden 2,4 ve 5(6). konumlardan süstitüe benzimidazol türevi bileşiklere örnek olarak günümüzde antihipertansif aktivitesi nedeniyle ilaç olarak kullanılan telmisartan (Formül 6) verilebilir.



Formül 6

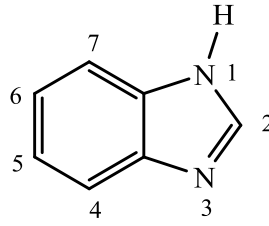
Literatür araştırmaları sonucunda çeşitli biyolojik aktiviteleri belirlenmiş 2,4 ve 2,5-disübstitüe benzimidazol türevlerinin güçlü antimikrobiyal aktiviteye de sahip olabileceğinin görölmesi, araştırmalarımızı, bu grup bileşiklere yöneltmiştir.

Bu çalışmada sentezlenmesi hedeflenen bileşikler, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ve etilen glikol kullanılarak veya Phillips yöntemi ile Polifosforik asit (PPA) yönteminden yararlanılarak sentezlenmiştir. Bu çalışmada sentezlenen 2,5-disübstitüebenzimidazol türevi bileşikler: 5-metoksi-2-fenil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 3**), 2-(4-metoksifenil)-5-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 5**), 5-metoksi-2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 7**), 5-metoksi-2-p-tolil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 8**), 5-metoksi-2-(3-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 9**), 2-benzil-5-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 11**), 2-(4-metoksibenzil)-5-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 13**), 5-metil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 15**), 5-metoksi-2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 18**), 4-[2-(5-metoksi-1*H*-benzimidazol-2-il)-etil]-fenol (**Bileşik No 19**), 2,4-disübstitüebenzimidazol türevi bileşikler: 4-metil-2-fenil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 2**), 2-(4-metoksifenil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 6**), 2-(3-metoksifenil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 10**), 2-benzil-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 12**), 2-(4-metoksibenzil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 14**), 4-metil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 16**), 2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 17**)'dür. Bu çalışmada sentezlenen 2-sübstitüebenzimidazol türevi bileşikler: 2-fenil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 1**) ve 2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 4**) ile indol türevi 2-fenil-1*H*-indol (**Bileşik No 20**) yer almaktadır. Çalışmada yer alan tüm bileşiklerin makrodilüsyon ve disk diffüzyon yöntemleri ile antimikrobiyal etkilerinin tespit edilmesi planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzene kaynaşması ile meydana gelmiştir (Formül 7). Benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomu taşımaktadır. Üzerinde hidrojen atomu taşıyan azot “imino azotu” veya “pirol azotu”, tersiyer yapıdaki diğer azot ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılmaktadır. İmino azotunun taşıdığı hidrojen atomuna da, “imino hidrojeni” denir. Numaralandırmaya imino azotundan başlanır ve tersiyer azot atomuna 3 numara verilerek devam edilir (20).



Formül 7

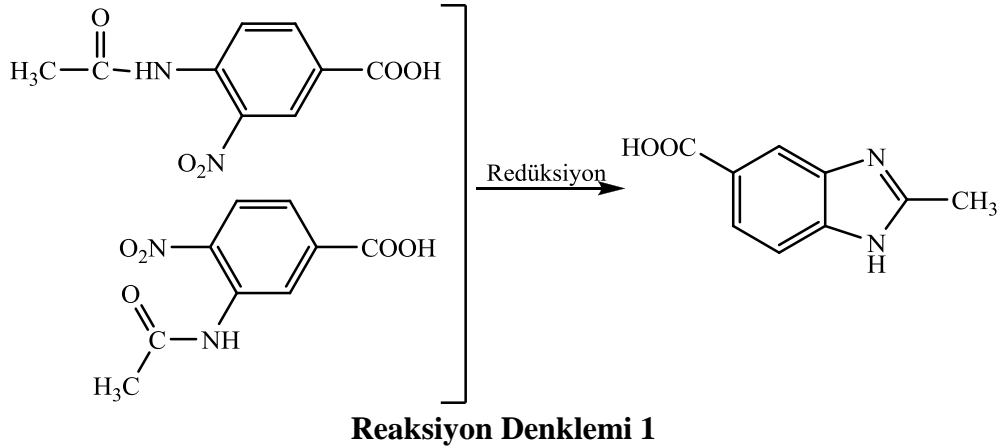
Benzimidazol türevi bileşikler genellikle yüksek erime ve kaynama noktasına sahip bileşiklerdir. Örneğin, benzimidazol molekülü 170°C’de erir. Bu bileşikler polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler. Polar çözücülerde serbest imino hidrojeni asosiyal halde bulunur ve süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (20).

Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallerle tuz oluştururlar. Üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini, reaksiyona girdikleri atom veya gruba verebilen tersiyer azot atomundan dolayı bazik karakterlidir. Asitlerle tuz oluşturabilirler. İmino hidrojeni ise yapıya asidik özellik vermektedir. Benzimidazollerin, grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek N-magnezyum

halojenürleri vermesi asidik karakterlerinin bir göstergesidir. Ayrıca elektronegatif gruplar, benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır (21).

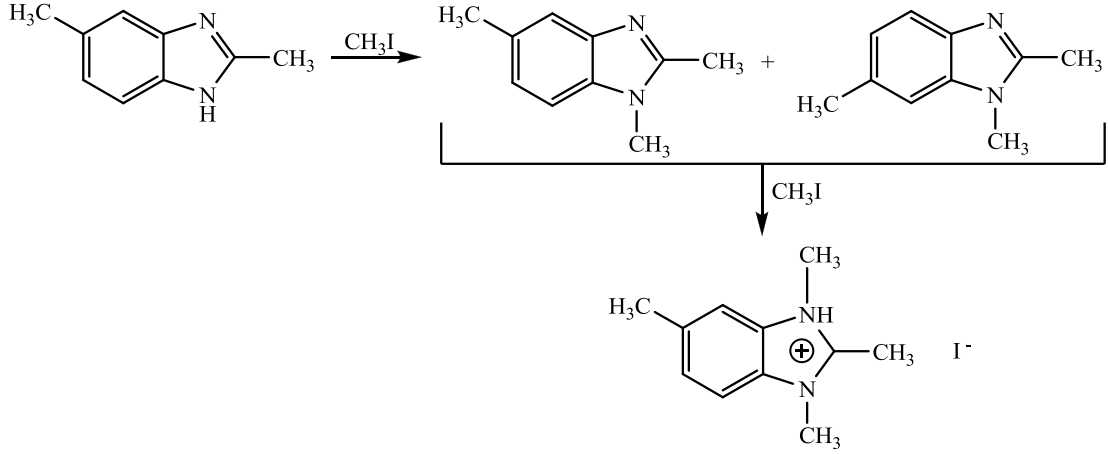
Benzimidazol (pK_a 5,5), imidazol'den (pK_a 7,0) daha zayıf bir bazdır. Bunun nedeni imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondur. Bu konjugasyondan dolayı oluşan rezonans, halka dayanıklılığını artırmakta ve böylece piridin azotunun bazik karakteri azalmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdır ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Metilbenzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu, benzimidazolkarboksilik asitleri verir. Ancak permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon, benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik aside dönüşmesine neden olur (22).

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Benzimidazolün tautomerik karakterini göstermek amacıyla, Green ve Day (23)'in 1942 yılında yaptıkları bir çalışmada, 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile aynı benzimidazolü elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 1).

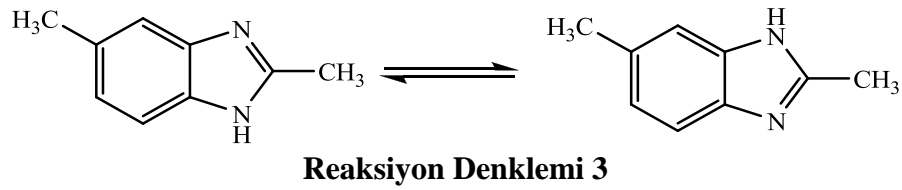


Benzimidazollerin tautomerizmi, nötral şartlar altında da oluşmaktadır. Yine Green ve Day (23)'in yaptıkları bir diğer çalışmada, 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazolü, ayrı ayrı elde ettiklerini ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile

kuaternize edildiğinde ise tek bir türeve ulaştıklarını bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 2).



5(6)-Metilbenzimidazol gibi simetri düzlemi içermeyen türevlerin iki farklı izomer formuna sahip olması imino azotundan kaynaklanmaktadır. Bu tip bileşiklerde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Reaksiyon Denklemi 3’de görüldüğü gibi 5-metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomerik formudur. Aynı durum, 4(7)-süstitüe benzimidazoller ile de örneklenebilir (24).

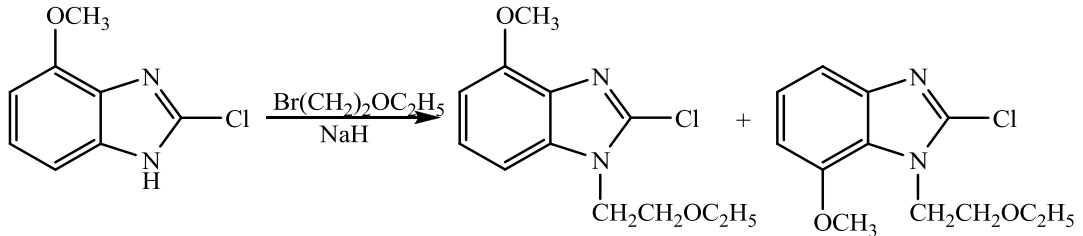


Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin; 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent taşıması halinde, imino hidrojeni süstitüe edilecek olursa, iki farklı izomer karışımı elde edilmektedir (20).

Benzen üzerindeki süstitüentin karakteri azot üzerindeki süstitüsüonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerler elde edilmesine neden olmaktadır. Benzimidazol halkasının 4. konum süstitüentleri, önemli ölçüde elektrostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahip fakat 5. konumdaki süstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle, izomer oluşum oranının değıştiği bildirilmiştir (25). Arnau ve ark. (26) tarafından benzimidazolün 5(6). konum süstitüentlerinin tautomerik denge üzerinde az bir etkisi olması nedeni ile bu tip süstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir.

2-Furil ya da tiyenil süstitüe benzimidazol türevlerinin dimetilsülfoksit (DMSO) içinde tautomerizm gözlenirken, 2-fenil benzimidazolde gözlenememesinin, molekülde heteroaril grupların varlığında -NH asiditesinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (27).

Iemura ve ark. (28) tarafından yapılan bir çalışmada, 2-kloro-4-metoksi-benzimidazolün imino hidrojeninin süstitüsüonu ile 2-kloro-1-(2-etoksietil)-4-metoksi-1*H*-benzimidazol ve 2-kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1*H*-benzimidazol yapıları elde edilmiş ve bu izomerler kolon kromatografisi ile ayrılmıştır (Reaksiyon Denklemi 4).

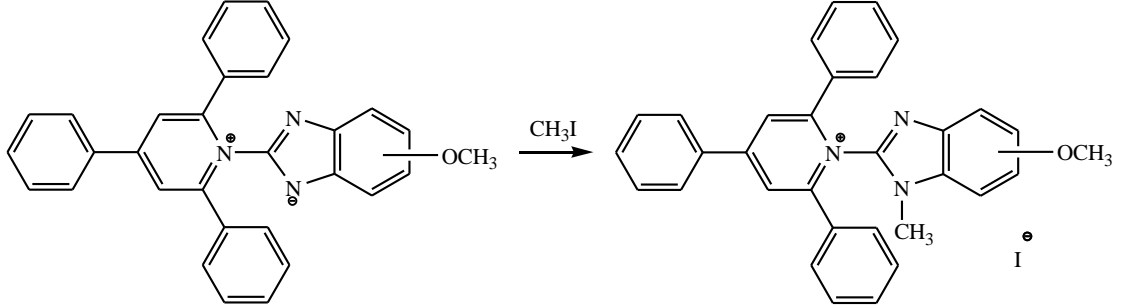


Reaksiyon Denklemi 4

Göker ve ark. (29), yaptıkları bir çalışmada 1-(*p*-florobenzil)-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5- ve 6-kloro-1*H*-benzimidazol izomer karışımını kolon kromatografisi ile ayırdıklarını bildirmişlerdir.

2,4,6-Trifenilpiridinyum benzimidazol (iç tuz) ile metil iyodürden hareketle elde edilen izomer karışımı kristalizasyonla ayrılmaya çalışıldığında, 6-metoksi izomer saf olarak elde edilebilmiş, ancak 5-metoksi izomeri için bunun mümkün olmadığı Alcalde ve ark. (30) tarafından yapılan çalışmada bildirilmiştir (Reaksiyon Denklemi 5). Aynı araştırma grubu, bu çalışmaya benzer şekilde elde ettikleri izomer karışımını

kristalizasyon tekniği ile ayrı ayrı saf olarak elde ettiklerini bildirmişlerdir (31). Başka bir çalışmada ise, sentez sonucunda elde edilen izomer karışımının, ancak preparatif ince tabaka kromatografisi (İTK) ile ayrılabilirdiği bildirilmiştir (26).



Reaksiyon Denklemi 5

Katritzky ve Rachwall (32) alışlagelmiş alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözümlmek için, 5-nitrobenzimidazol üzerinden selektif alkilasyon ile 1-metil-5-nitrobenzimidazol ve 1-metil-6-nitrobenzimidazol regioizomerlerinin ayrı ayrı elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

2.2. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

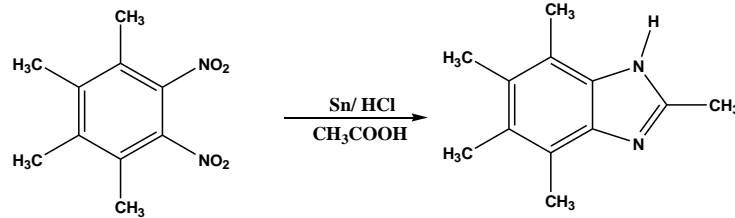
Benzimidazol türevi bileşiklerin çoğunlukla 1,2-fenilendiamin ya da 1,2-fenilendiaminin süstitüe türevlerinin uygun karboksilik asit veya aldehit türevleri ile reaksiyonu sonucu sentezlendiği literatürlerde yer almaktadır.

2.2.1. 2,4-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

Günümüze kadar yapılan çalışmalar incelendiğinde, 2-alkilsüstitüe-benzimidazol türevlerinin sentezi için en çok uygulanan yöntemin, uygun 1,2-fenilendiamin türevinin uygun bir karboksilik asit türevi ile seyreltik mineral asit çözeltisi (33-36), polifosforik asit (PPA) (37-43) veya polifosforik asit etil esteri (PPE) (37, 42, 44-47) içinde yürütölen kondensasyon reaksiyonları olduğu görölmektedir.

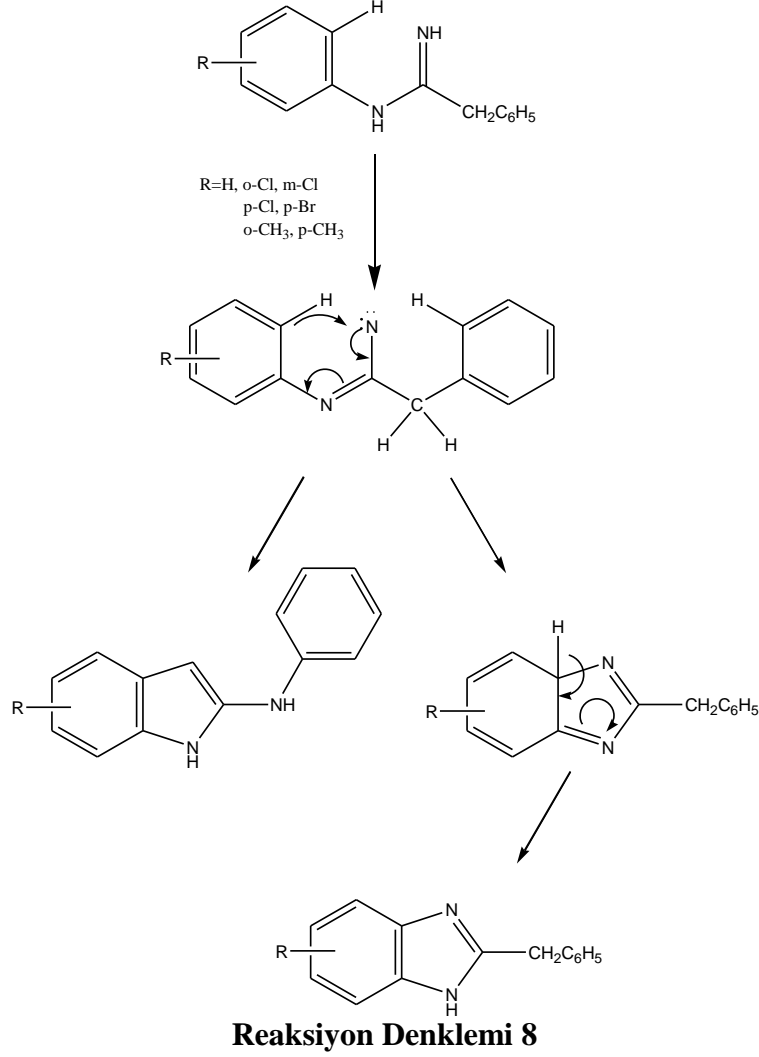
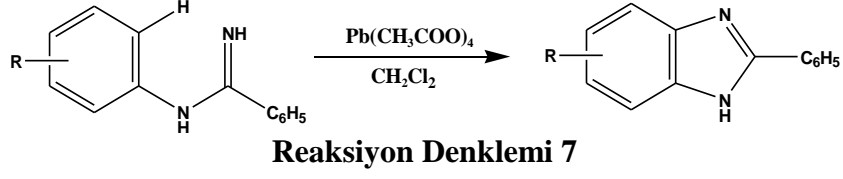
1928 yılında yayınlanan bir çalışmada Phillips (33), bazı 2-süstitüe-benzimidazollerin sentezlendiğini bildirmiştir. Kendi adını verdiği sentez yöntemini kullanarak, 2 numaralı konumda metil, etil, hidroksimetil, α -hidroksibenzil ve fenil gruplarını taşıyan benzimidazol türevlerini; 1,2-fenilendiamin ve uygun karboksilik asitin (sırası ile asetik asit, propiyonik asit, glikolik asit, mandelik asit ve benzoik asit) 4 N hidroklorik asit çözeltisi içerisinde 30-40 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile elde etmiştir. Daha sonraki yıllarda bu yöntem aynı şekilde ya da modifiye edilerek bir çok araştırmacı tarafından uygulanmış (28, 31, 48-50) ve alifatik karboksilik asitler kullanılarak yürütülen reaksiyonlarda yüksek verimde 2-alkilsüstitüe-benzimidazol türevlerinin elde edilmesine karşılık aromatik karboksilik asitler sonucu elde edilen ürünlerin eser miktarda olduğu bazı araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (28, 45).

Smith ve ark. (51, 52) 1,2-dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzen'in asetik asit içinde kalay klorür ve hidroklorik asit varlığında redüksiyonu ile 2,4,5,6,7-pentametilbenzimidazolü elde ettiklerini bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 6).

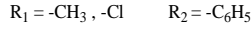
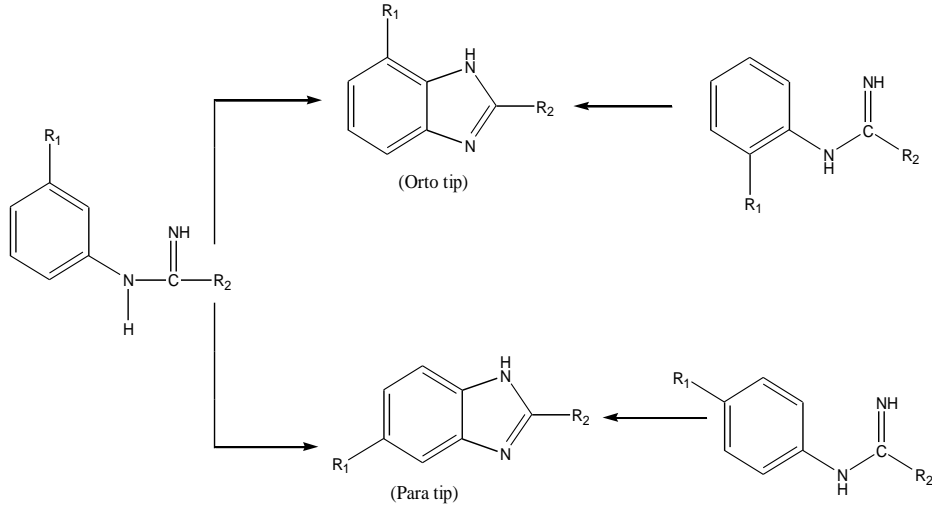


Reaksiyon denklemi 6

Chaudhury ve ark. (53) 1982 yılında yayınladıklarını bir çalışmada N-arilbenzamid veya N-arilfenilasetamid türevlerinin kurşun tetraasetat oksidasyonu ile 4(7)- veya 5(6)-substitüe-2-fenilbenzimidazol (Reaksiyon Denklemi 7) ile 4(7)- veya 5(6)-substitüe-2-benzilbenzimidazol türevlerini (Reaksiyon Denklemi 8) oldukça yüksek verimde elde ettiklerini bildirmişlerdir.



Ichikawa ve ark. (54) 1979 yılında yayınladıkları bir çalışmada, N'-(m-sübstitüefenil)arilamidlerin halka kapama reaksiyonu ile elde ettikleri benzimidazollerin aşağıdaki denklemlerde görüldüğü gibi, orto ve para tipi izomerlerin bir karışımı olduğunu ve bu izomerlerin fraksiyonlu rekristalizasyon ile ayrıldıklarını bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 9).



Reaksiyon Denklemi 9

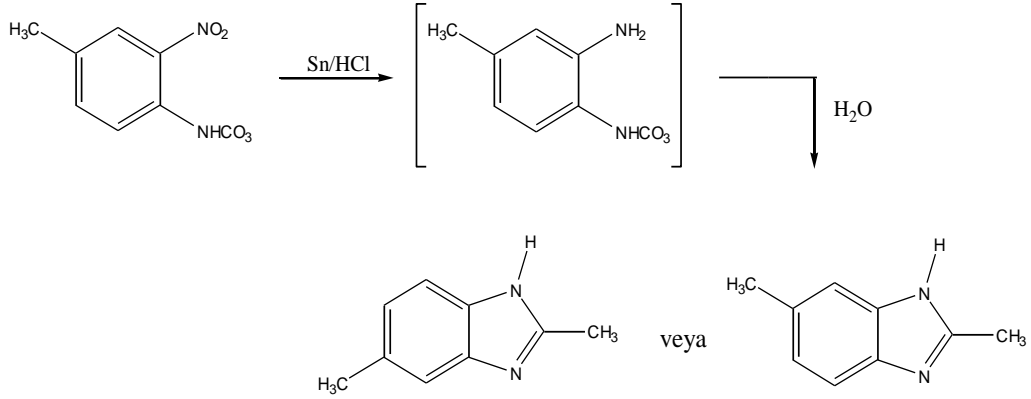
Ancak 2 numaralı konumda fenil halkası taşıyan ve 5/7-metil-sübstitüebenzimidazollerin fraksiyonlu rekristalizasyon yöntemi ile ayrılmasının güç olduğu, bu nedenle bu izomerlerin kolon kromatografisi ile ayrıldığı bildirilmiştir.

PPA kullanımının reaksiyon ve reaksiyon sonucu elde edilen ürünlerin temizlenmesi için gerekli olan süreyi azalttığı ve verimi %20 civarında arttırdığı kaydedilmiştir.

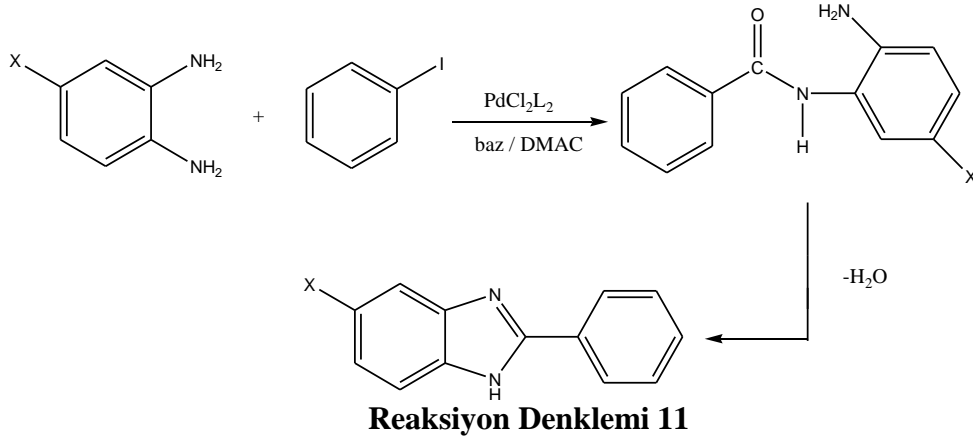
2.2.2. 2,5-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

İlk benzimidazol türevi bileşik, 1872 yılında Hoebrecker tarafından sentezlenen, 2,5(6)-dimetilbenzimidazol olduğu Wright tarafından bildirilmiştir (21). Bu bileşik 2-nitro-4-metilasetanilidin kalay klorür ile hidroklorik asit varlığında indirgenme reaksiyonu ile elde edilmiştir (Reaksiyon Denklemi 10).

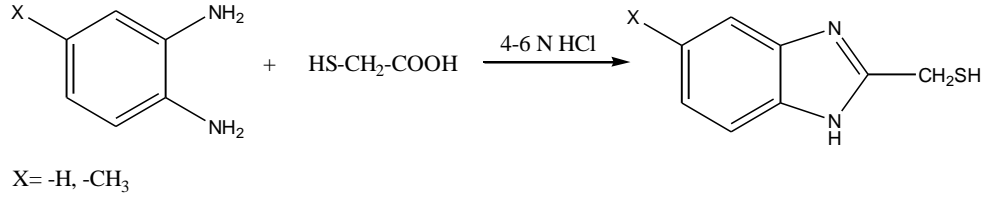
Daha sonra aynı bileşik (2,5-(ya da 2,6)dimetil benzimidazol) 3,4-diaminotoluenin glasiyal asetik asit içinde ısıtılması ile sentezlenmiştir (21).



1993 yılında Perry ve Wilson (55), 2-fenilbenzimidazol türevlerini 4-sübstitüe-1,2-fenilendiamin ile iyoda benzeni PdCl_2L_2 ($\text{L}=\text{trifenilfosfin}$) katalizörlüğünde kuvvetli bir baz ve N,N-dimetilasetamid (DMAC) içerisinde elde etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 11).



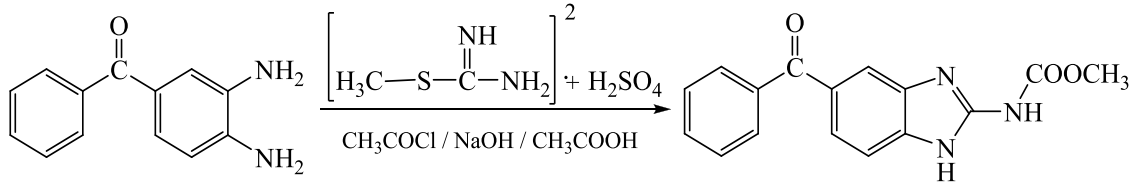
Çeşitli araştırmacılar 2-merkaptometilbenzimidazol ve 5-sübstitüe türevlerini ilk defa Phillips tarafından uygulanan yöntemle sentezlediklerini bildirmişlerdir (34). Bu yöntem uygun 1,2-fenilendiamin ve tiyoglikolik asitin 4-6 N hidroklorik asit içerisinde geri çeviren soğutucu altında bir kaç saat ısıtılması esasına dayanır (Reaksiyon Denklemi 12) (56-61).



Reaksiyon Denklemi 12

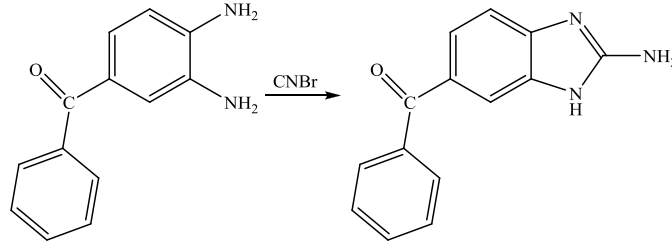
2,5(6)-Süstitüebenzimidazol türevlerinin genel sentez yöntemleri incelendiğinde 1,2-fenilendiaminler ile açılmiş o-nitroarilaminlerden (21, 51, 52), karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden (21, 23, 33 ,38 ,39 ,42 ,45 ,48 , 51, 52), nitrillerden (62-64), iminoeterlerden (58, 65, 66), aldehit ya da ketonlardan (57, 60, 67-72) hareketle yapılan reaksiyonların literatürde en çok rastlanan yöntemler olduğu görülmektedir. Literatürde yer alan bu genel sentez yöntemlerinin dışında farklı sentez yöntemlerine de rastlanmaktadır.

1,2-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımının bazik ortamdaki reaksiyonu sonucu 1*H*-benzimidazol-2-karbamat elde edilmiştir (Reaksiyon Denklemi 13) (73).



Reaksiyon Denklemi 13

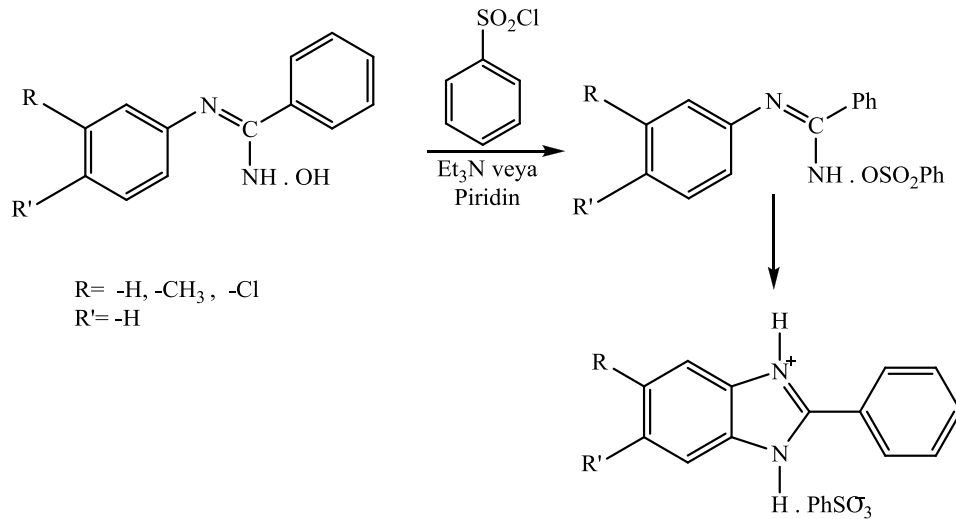
3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol bileşinin sentezlendiği bildirilmiştir (Reaksiyon Denklemi 14) (74).



Reaksiyon Denklemi 14

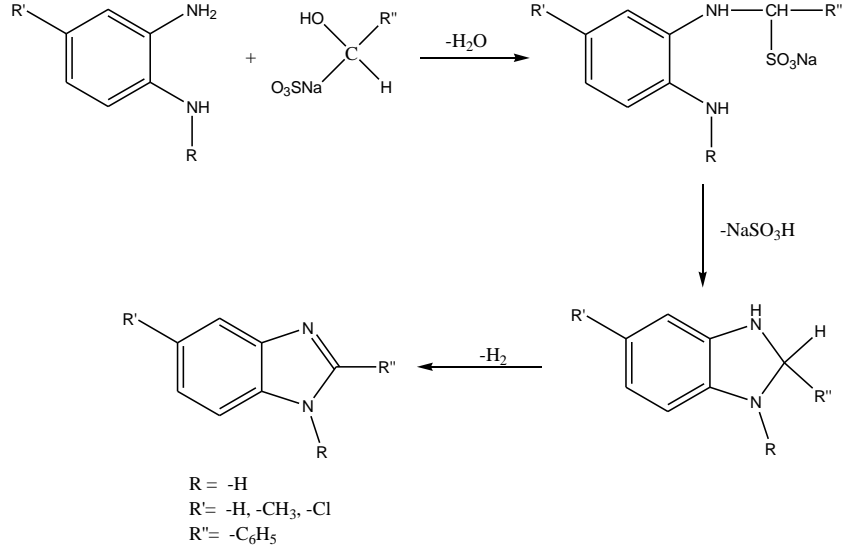
1957 yılında Thomas ve Tyler (69) tarafından yapılan bir çalışmada 2-arilbenzimidazollerin, aromatik diaminler ile imdat hidroklorürlerin metanol içinde ısıtılması ile elde edildiği bildirilmiştir. Ayrıca bu yöntemin 2-alkilbenzimidazoller için, özellikle 1,2-fenilendiaminin 4 nolu konumunda elektrofilik süstitüent taşıması durumunda kullanışlı bir yöntem olmadığını açıklamışlardır.

1958 yılında Partridge ve Turner (75) tarafından yapılan bir çalışmada, 5-süstitüe-2-fenilbenzimidazollerin, N'-aril-N-hidroksiamidin ile benzen sülfonil klorürün tersiyer bir baz varlığında (piridin veya trietilamin) susuz ortamda, reaksiyonu ile elde edildiği bildirilmiştir (Reaksiyon Denklemi 15). Bileşiklerin benzen sülfonat tuzlarının da elde edildiği literatürde kayıtlıdır.



Reaksiyon Denklemi 15

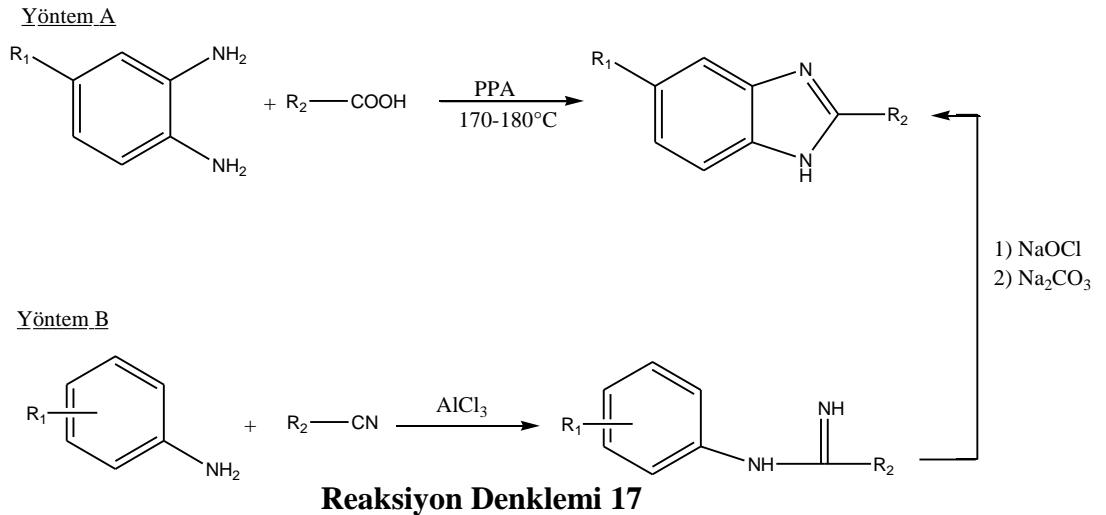
1965 yılında Ridley ve ark. (71) yaptıkları bir çalışma ile 2-aril benzimidazollerin aldehitlerin sodyum bisülfid katım ürününün o-fenilendiamin ile sıcak etanol içinde reaksiyonuyla hazırladıklarını bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 16).



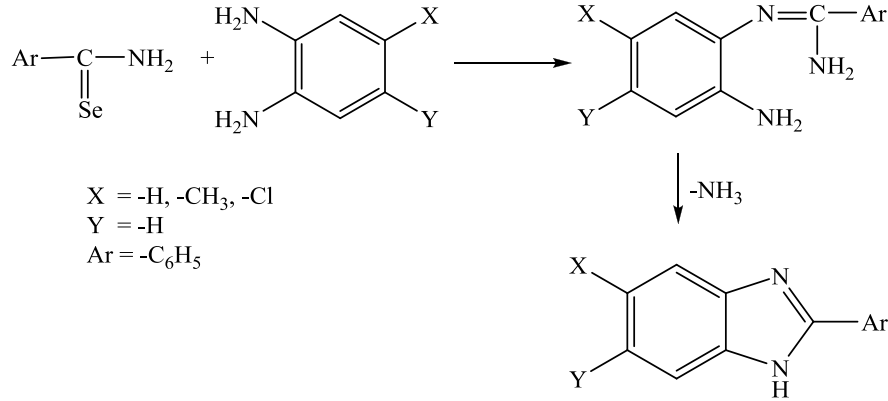
Reaksiyon Denklemi 16

Bu yöntemin hem alifatik hem aromatik aldehitlerin her ikisine de uygulanabileceği bildirilmiştir.

Ichikawa ve ark. (54) 1979 yılında yayınladıkları bir çalışmalarında, bazı 2-arilbenzimidazol ve onların 5-sübstitüe türevlerini aşağıdaki şemada görülen iki farklı yöntemle sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 17).



Cohen (76) 1979 yılında yayınlanan bir çalışmada, aromatik selenoamitler ile sübtitüe 1,2-fenilendiaminleri, toluen veya piridin içerisinde kaynatarak 2-aril-benzimidazollerini elde ettiğini bildirmiştir (Reaksiyon Denklemi 18).

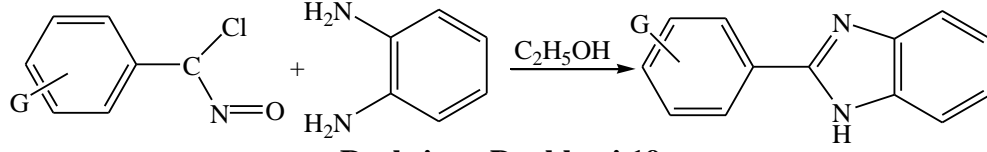


Reaksiyon Denklemi 18

Büyükbingöl ve grubunun 1986 (77) ve 1989 (78) yıllarında yaptıkları iki ayrı çalışmada 2-fenilbenzimidazol türevlerini aril aldehitlerin bisülfid katım ürünü ile uygun 1,2-fenilendiaminin dimetilformamid (DMF) içinde reaksiyonu ile elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Aynı yöntem 1988 yılında Paglietti ve ark. tarafından 2-fenil- ve 5-klor-2-fenilbenzimidazollerin sentezi için uygulanmıştır (79).

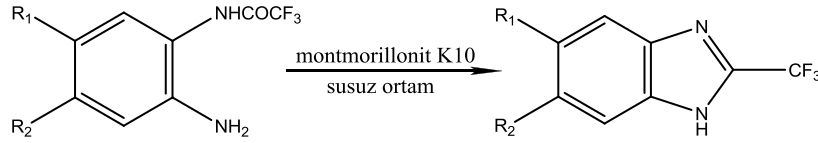
1988 yılında Abdelhamid ve ark. (80) tarafından yayınlanan bir çalışmada sübtitüe hidroksimoil klorürler ile bazı o-sübtitüe aromatik aminlerden hareketle 2 numaralı konumdan aril grupları ile sübtitüe edilmiş benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol yapısındaki bileşiklerin sentez edildiği bildirilmiştir (Reaksiyon Denklemi 19). Bu metodun uygulanması ile o-sübtitüe aromatik aminlerin asit klorürleriyle kondenzasyonu ile yürütülen reaksiyonlardan daha yumuşak şartlarda ve daha yüksek verimle ürün elde edildiği bildirilmiştir.



Reaksiyon Denklemi 19

Pamuk'a (81) ait 1997 yılında tamamlanan yüksek lisans tez çalışmasında, 2-fenil ve 5(6)-metil-2-fenilbenzimidazol türevlerinin, 1,2-fenilendiamin ile benzoik asitin polifosforik asit içinde, yağ banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında ısıtılması ile %83 ve %72 verimle elde edildiği bildirilmiştir.

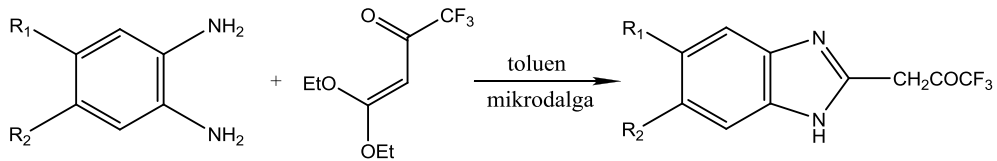
Bougrin ve ark. (82) 2001 yılında yayınladıkları bir çalışmada 2-triflorometilbenzimidazol türevi bileşikler konvansiyonel ve mikrodalga yardımıyla sentezlediklerini ve konvansiyonel yöntemle reaksiyonlar gerçekleşmezken mikrodalga yöntemiyle montmorillonit K-10 katalizörlüğünde çözücüsüz ortamda 2 dakika sürede % 84-93 verimlerde bileşiklerini sentezlediklerini bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 20).



$R_1=H, CH_3, NO_2, Cl, CO_2Et$ $R_2=H, CH_3$

Reaksiyon Denklemi 20

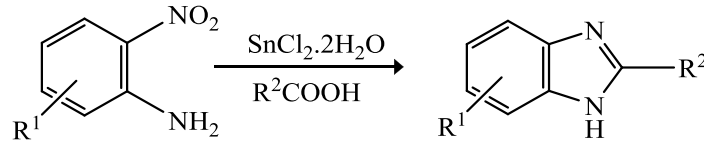
2003 yılında Katrizky ve ark. (83) yaptıkları bir çalışmada 5-mono veya 5,6-disübstitüe-2-trifluoroasetonilbenzimidazollerini 1,2-fenilendiamin ile trifluoroasetil keten dietil asetalin toluenli ortamda mikrodalga ile reaksiyona sokularak elde edildiklerini bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 21).



$(R_1=H, CH_3, R_2=H, CH_3)$

Reaksiyon Denklemi 21

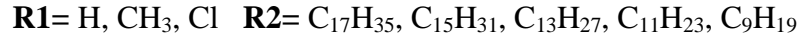
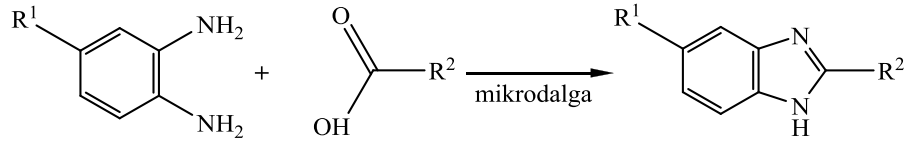
VanVliet ve ark. (84) 2-nitroanilin ve uygun karboksilik asit türevlerinden hareketle SnCl₂'lü ortamda mikrodalga ile yapılan çalışmada 2, 4 veya 5. konumlarında mono/di/tri sübstitüe benzimidazol türevlerini oldukça yüksek verimlerde sentezlediklerini, 2005 yılında yaptıkları çalışmada bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 22).



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

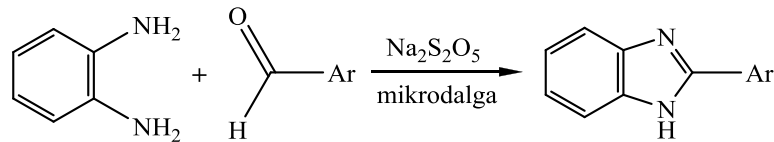
Reaksiyon Denklemi 22

Martinez-Palou ve ark. (85) 2005 yılında 2. konumunda uzun düz zincirli alkil gruplarını taşıyan benzimidazol türevlerini, 1,2-fenilendiamin, 4-metil-1,2-fenilendiamin veya 4-kloro-1,2-fenilendiamini uygun yağ asitleriyle çözücüsüz ortamda mikrodalga ışınması altında yüksek verimle sentez ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar çalışmalarında o-fenilendiamin türevleriyle uygun yağ asitlerinin bentonit, Al₂O₃ ve silikajelli ortamda yaptıkları çalışmalarda özellikle silikajelin kullanıldığı mikrodalga ışınması altındaki sentezlerin daha yüksek verimle (%76-92) gerçekleştiğini tespit etmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 23).



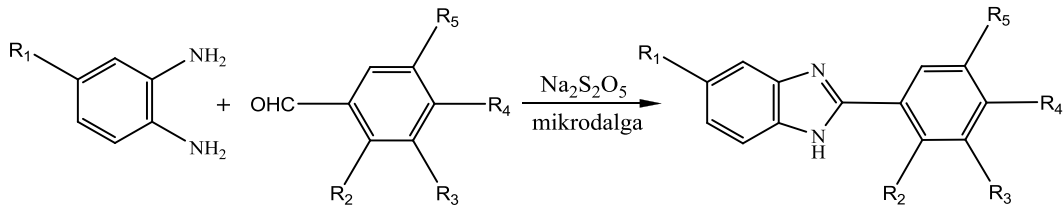
Reaksiyon Denklemi 23

Navarrete-Vazquez ve ark. (86, 87) 2006 ve 2007 yılında yayınladıkları iki ayrı çalışmada 53 adet 5. ve 6. konumlarında -H, -CH₃, -CF₃ taşıyan 2-sübstitüefenil-1H-benzimidazol türevlerini uygun arilaldehitlerin bisülfid katım ürünlerinin 1,2-fenilendiaminle reaksiyonu sonucu elde ettiklerini bildirmişlerdir. Araştırmacılar konvansiyonel ve mikrodalga yöntemlerini kullanarak yaptıkları bu çalışmada 3-4 saatte konvansiyonel yöntemle elde edilen bileşiklerin, mikrodalga yöntemiyle 24-60 saniyede ve daha yüksek verimlerle sentezlediklerini bildirmişlerdir. Çalışmacılar sentezleri, 1 mmol o-fenilendiaminin ile 1,01 mmol aldehit ve sodyummetabisülfid kullanarak mikrodalga altında gerçekleştirdiklerini, konvansiyonel yöntemde ise farklı olarak mikrodalga kullanılmadan DMF'i reaksiyon ortamına dahil ettiklerini bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 24 ve 25).



Ar=2-(benziloksi)fenil, 2-(4-klorobenziloksi)fenil, 2-(4-metilbenziloksi)fenil, 4-piridil

Reaksiyon Denklemi 24

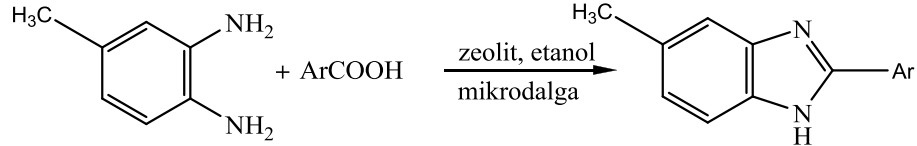


R₁=H, CH₃, CF₃ **R₂**=H, OH, OCH₃, OC₂H₅, OC₃H₇, NO₂ **R₃**=H, OCH₃

R₄=H, OH, OCH₃, N(CH₃)₂, **R₅**=H, OCH₃

Reaksiyon Denklemi 25

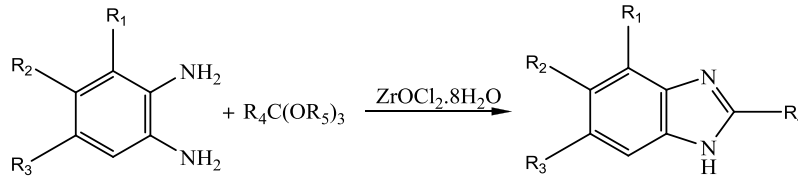
Mobinikhaledi ve ark. (88) 2007 yılında 2-aril benzimidazol türevi bileşiklerin sentezini 4-metil-1,2-fenilendiamin ve uygun karboksilik asitten hareketle zeolit katalizörlüğünde ve etanollü ortamda mikrodalga yardımıyla gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 26).



R= 3-nitrofenil, 4-nitrofenil, 4-klorofenil, 3-klorofenil, 4-metilfenil, 3-metilfenil, 4-metoksifenil, 4-bromofenil, 2-piridil

Reaksiyon Denklemi 26

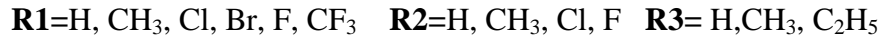
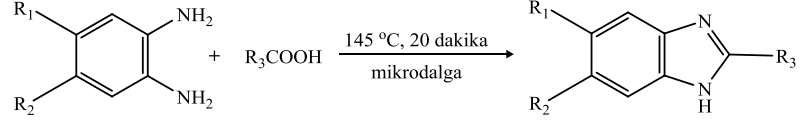
Reddy ve Nagaraj (89) 2008 yılında yayınladıkları bir çalışmada, 1 mmol 1,2-fenilendiamin türevi bileşiklerle 7,2 mmol çeşitli ortoester türevlerinin 0,1 mmol $ZrOCl_2 \cdot 8(H_2O)$ varlığında mikrodalga yöntemiyle ve aynı oranlardaki başlangıç maddelerinin etanollü ortamda konvansiyonel yöntemle ısıtılması sonucu 2-süstitüe benzimidazol türevi bileşikleri sentezlediklerini bildirmişlerdir. Bu yöntemlerden konvansiyonel yöntemde 1,5-6 saat arasında değişen sürelerde %62-80 verimle bileşikler elde edilirken mikrodalga yönteminde 5-10 dakikada %81-93 verimle elde edildiği yayında yer almaktadır (Reaksiyon denklemi 27).



R₁= H, CH₃ **R₂**= H, CH₃, Cl, NO₂, **R₃**= H, CH₃ **R₄**= H, CH₃, C₄H₉ **R₅**= CH₃, C₂H₅

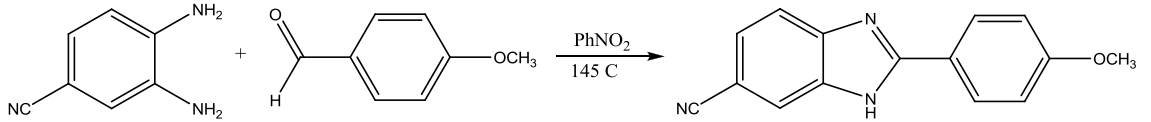
Reaksiyon Denklemi 27

Treu ve ark. (90) sübtitüe-1,2-fenilendiamin ile formik asit, asetik asit ve propiyonik asitin direkt mikrodalga altında 145°C’de ortalama 20 dakikada % 55-95 verimle sübtitüe benzimidazol türevlerini sentez ettiklerini 2008’de yayınladıkları bir çalışmada bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 28).

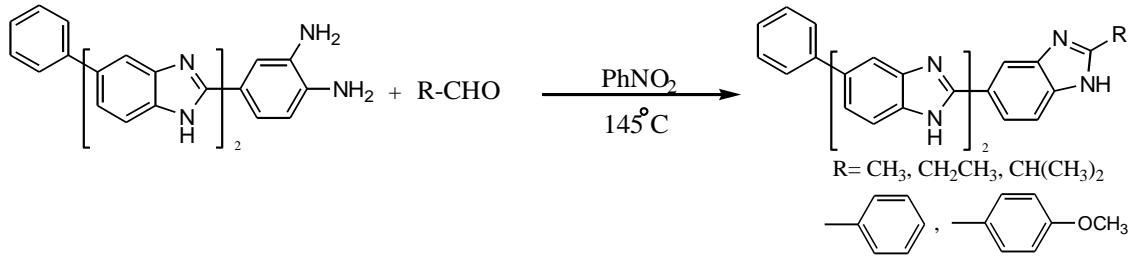


Reaksiyon Denklemi 28

Birbirine eşit moldeki o-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitrobenzen varlığında 140-150 °C’de reaksiyona girmesiyle, benzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Reaksiyon Denklemi 29). Bu yöntem, özellikle bis-benzimidazol ve ter-benzimidazol türevi bileşiklerin sentezinde (Reaksiyon Denklemi 30) kullanılmaktadır (70, 91).

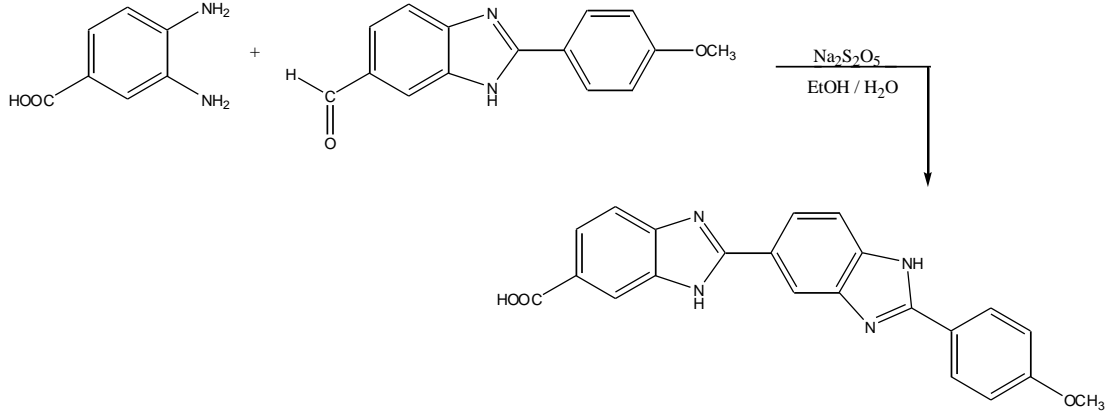


Reaksiyon Denklemi 29

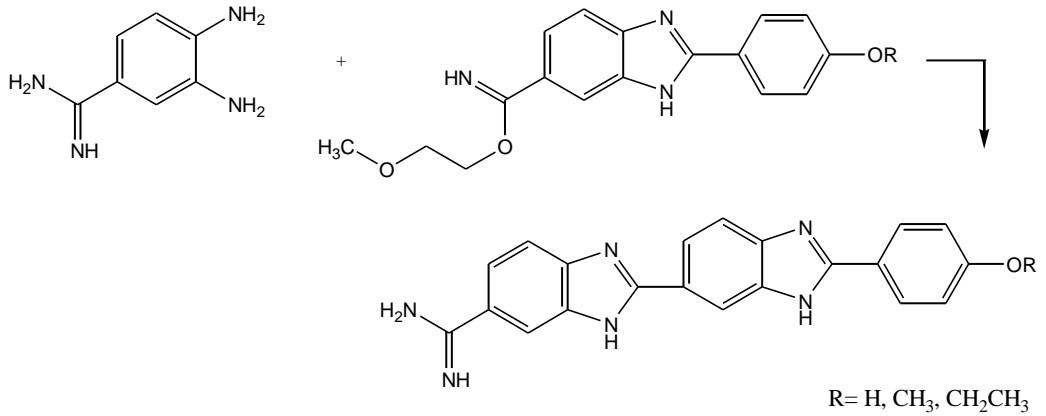


Reaksiyon Denklemi 30

3,4-Diaminobenzoik asit, sodyum piro-sülfit varlığında 2-(4-metoksifenil)benzimidazol-5-karboksaldehit ile reaksiyona girerek, bis-benzimidazol türevi bir bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir (Reaksiyon Denklemi 31) (92).



3,4-Diamino benzamidin bileşiğinin, çeşitli imdat esterleri ile reaksiyonu sonucunda, 2,5'-bis-benzimidazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Reaksiyon Denklemi 32) (67).



2.3. 2,4 ve 2,5-Disübstitübenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Antimikrobiyal ilaçların yaygın ve düzensiz kullanımı ile immün yetmezliği olan hastaların sayısındaki artış nedeniyle dirençli patojenlerin gelişmesi, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmaktadır. Bu durum özellikle Gram-pozitif hastane enfeksiyonlarında görülmekte olup, birçok ilaca dirençli olma hali mevcuttur (93). Özellikle, son on yılda Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) ve Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının artmış olduğu görülmektedir (94). Bu tür ciddi enfeksiyonlarda vankomisin sıklıkla kullanılması ile de, Vankomisin Rezistans *Enterococcus faecium* (VREF) enfeksiyonlarında anormal bir artış olmuş ve istatistiksel verilere göre, Amerikan hastanelerinde 1989 yılında % 0,5 olan oranın 1998'de % 22'ye çıktığı görülmüştür (95). Ayrıca mortalitenin %60 oranında yükseldiği ve tedavi şansının da çok kısıtlandığı bildirilmektedir. 8-9 yıl öncesine kadar Vankomisin Rezistans *Staphylococcus aureus* (VRSA) suşu olmadığı öne sürülse de, Amerika (96) ve Japonya'da (97) son çare antibiyotiği olan vankomisine dirençli VRSA suşu bulunması, daha etkin yeni bileşiklere olan ihtiyacın ne kadar fazla olduğunu ortaya koymaktadır.

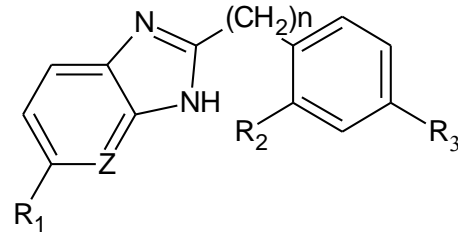
Günümüzde yapılan antimikrobiyal çalışmalara bakıldığında, izoksazol, tiyazol, piridazin, pirimidin gibi aromatik halkalar taşıyan çok çeşitli bileşiklerin (sulfanilamit türevleri ile 1,2,3-triazol, triazolotiyadiazin, indol, oksazol, pirol, imidazol, karbazol ve bis-azol vb.) üzerine yoğun çalışmalar yapıldığı görülmektedir (6, 7, 9-14). Yine antimikrobiyal aktivite çalışmalarının 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 (17, 18).

Tüm bu literatür verileri, daha etkili antimikrobiyal aktiviteye sahip yeni benzimidazol türevi bileşiklerin geliştirilmesi konusunda grubumuzun çalışmalarını desteklemektedir.

Grubumuz tarafından yapılan daha önceki çalışmalarda, özellikle 2-süstitüe benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal aktivitedeki önemi ortaya konmuştur (98, 99).

Yine benzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan literatür araştırmalarında, antibakteriyal ve antifungal etki açısından özellikle 2, 4, ve 5. konum süstitüsyonlarının önemli olduğu görülmektedir.

Özden ve ark. (100) ile Ertepinar ve ark. (101) daha önce antibakteriyal aktiviteleri test edilmiş bir seri benzimidazol (Formül 8) ve imidazopiridin türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmaları sonucunda *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin R₃ konumunda lipofilik süstitüentler ile arttığı bunun yanı sıra elektron çekici süstitüentlerin etkiyi azalttığı, R₃ konumunda hacimli gruplar olduğunda *E. coli*'ye karşı olan aktivitenin arttığı, bileşikler metilen grubuna sahip olduğunda *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin azaldığı; R₂ konumunda daha az lipofilik karakterde süstitüentler yer aldığı ise *P. aeruginosa*'ya karşı biyolojik aktivitenin daha da arttığı bildirilmiştir.

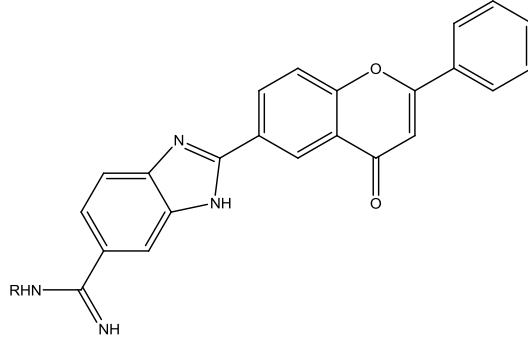


R₁=H, Cl, CH₃, NO₂; R₂=H, OCH₃, CH₃; R₃= H, Cl, Br, F, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, NO₂, C(CH₃)₃; Z=CH, N; n=0,1

Formül 8

Göker ve ark. (102) 2-fenil veya metil-4H-1-benzopiran-4-on taşıyan mono veya diaminobenzimidazol türevlerini antibakteriyal ve antifungal açıdan incelediklerinde C-6 konumunda azota bağlı hacimli alkil süstitüe, 2-fenil-4H-1-benzopiran-4-on aminobenzimidazoller (Formül 9) *S. aureus*, metisiline dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisiline dirençli *S. epidermidis* (MRSE)'e karşı 1.56 µg/ml MİK değeri, *C. albicans*'a karşı ise 3.12 µg/ml MİK değeri ile en büyük aktiviteyi elde etmişlerdir. Benzimidazol flavon serinlerinde monoamidinlerin Gram-pozitif bakterilere karşı iyi bir aktivite

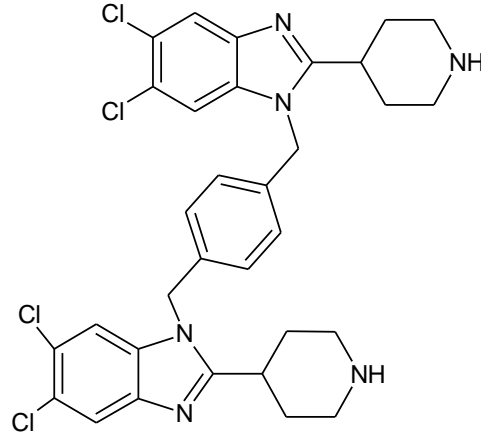
profili gösterdiğini, benzopiran halkasındaki 2-fenil grubunun yerine 2-metil geldiğinde ise aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Sentezlenen bütün dikatyonik amidinler ise inaktif bulunmuştur.



R= *n*-bütil, sikloheksil
Formül 9

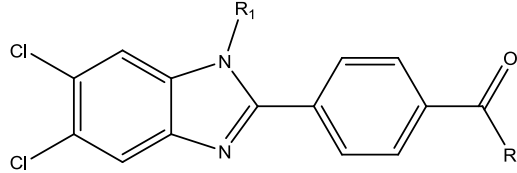
Ateş-Alagöz ve ark. (103) sentezlemiş oldukları 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamidin analoglarının Gram-pozitif bakteri ve funguslara karşı iyi bir aktivite profili gösterdiklerini bulmuşlardır. Benzimidazol halkasının N₁ konumunda hacimli alkil grubu taşıyan türevler *S. aureus*, MRSA, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı 0.78-1.56 µg/ml MİK değerleri ile en aktif bileşikler olarak bildirilmiştir.

Yine He ve ark. (104) 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısında sentezlemiş oldukları bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin birçoğu etkili olmakla birlikte özellikle aşağıda formülü verilen dimer türevi (Formül 10) *S. aureus*'a karşı 3-6 µg/ml MİK değeri, *E. coli*'ye karşı ise 6-12 µg/ml MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur.



Formül 10

Özden ve ark. (105) 4-(5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-*N*-süstitüe benzamid yapısında sentezledikleri türevlerde N_1 konumuna getirilen *p*-klorobenzil süstitüenti ile antibakteriyel aktivitenin arttığını belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden ikisi (Formül 11) 3.12 µg/ml MİK değeri ile *S. aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı en etkili türevler olarak bildirilmiştir.

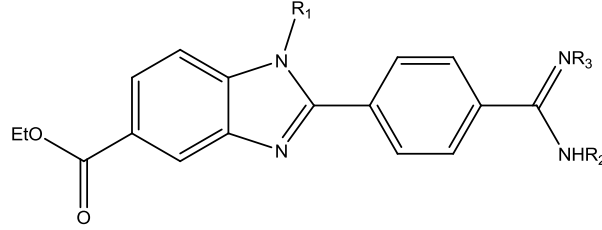


<u>Bileşik</u>	<u>R1</u>	<u>R2</u>
1	<i>p</i> -klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NCH(CH ₃) ₂
2	<i>p</i> -klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NCH ₂ CH ₃

Formül 11

Özden ve ark. (106) amid ya da amidin grubu taşıyan bir seri yeni metil veya etil-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan değerlendirdiklerinde N_1 konumunda klorobenzil grubu taşıyan 2-(4-*N*-benzilkarboksamidinofenil)benzimidazol yapısı taşıyan (Formül 12)'deki 1-3 numaralı

bileşikleri sırası ile *S. aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı 1.56-0.39 µg/ml aralığındaki MİK değerleri ile en aktif bileşikler olarak bildirmişlerdir. Benzimidazol halkasına amidin grubunun girişinin, iyi bir Gram-pozitif antibakteriyel aktivite profili ile sonuçlandığını bildirmişlerdir.

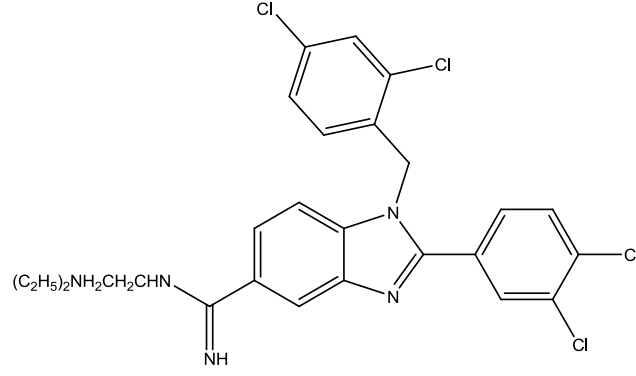


<u>Bileşik</u>	<u>R1</u>	<u>R2</u>	<u>R3</u>
1	benzil	4-klorobenzil	H
2	2,4-diklorobenzil	4-klorobenzil	H
3	2,4-diklorobenzil	3,4-diklorobenzil	H

Formül 12

Göker ve ark. (107) N-alkil-2-fenil-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin yapısında bir seri bileşik sentezleyip in vitro antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 2.konumda 3,4-diklorofenil grubu taşıyan türev (Formül 13) *S. aureus*, MRSA ve *C. albicans*'a karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur. Aminobenzimidazol'un 2-fenil grubunun 3,4-dikloro süstitüsyonunun antibakteriyel aktivitede önemli rol oynadığı ve 2. konumda 3,4-dikloro süstitüsyonunun yerine flor, siyano, metoksi, karboksil veya metil ester getirildiğinde inhibitör aktivitede azalma olduğu belirtilmiştir. Sadece metil ester taşıyan bileşik MRSA'ya karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile ılımlı bir aktivite göstermiştir. Benzimidazol'un N-atomuna fenil, benzil ve 2,4-diklorobenzil gibi daha lipofilik süstitüentler geldiğinde aktivitenin arttığı buna rağmen metil, bütül ve izopropil süstitüsyonunda ise önemli bir aktivite görülmediği bildirilmiştir. Katyonik amidine N,N-dietilaminoetil süstitüsyonu ise *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı aktivitenin ortaya

çıkmasına neden olmuştur. Aşağıda formülü verilen bileşiğin haricinde *E. faecalis* ve *C. albicans*'a karşı önemli bir inhibitör aktivite elde edilmediği bildirilmiştir.



Formül 13

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

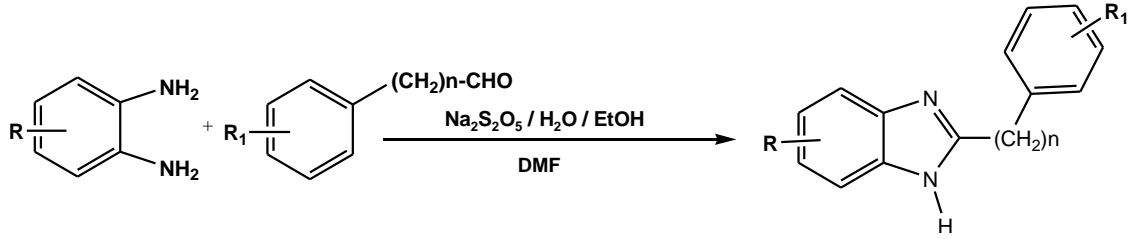
Çalışmada kullanılan tüm çözücüler Merck niteliktedir. Sentez başlangıç maddeleri olarak 1,2-fenilendiamin (Merck), 4-metoksi-1,2-fenilendiamin (Aldrich), 2,3-diaminotoluen (Aldrich), 3,4-diaminotoluen (Aldrich), benzaldehit (Merck), 4-metilbenzaldehit (Merck), 4-metoksibenzaldehit (Merck), 3-metoksibenzaldehit (Merck), benzoik asit (Merck), fenilasetik asit (Merck), 3-fenilpropanol (Aldrich), 4-metoksifenilasetik asit (Aldrich), 3-(4-hidroksifenil) propiyonik asit (Aldrich), 3-(4-metoksifenil) propiyonik asit (Aldrich), NaHSO₃ (Merck), Na₂S₂O₅ (Merck), PPA(Merck), p-TsOH (Merck), kullanıldı.

3.1.2. Yöntem

3.1.2.1 2,4 ve 2,5-Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Genel Sentez Yöntemi I)

1.5-6.6 mmol arasında değişen miktarda uygun benzaldehit türevi 10 ml etanolde çözüldükten sonra aynı miktardaki Na₂S₂O₅'in 2-5 ml sudaki çözeltisi üzerine ilave edildi. Üzerine 4-10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 2-7 saat bekledikten sonra buzdolabından çıkarılarak oluşan tuz süzüldü ve kurutuldu. Elde edilen tuz ile aynı miktarda uygun 1,2-fenilendiamin türevi alındı ve 5-10 ml DMF'de çözümlenerek karıştırıldı. 2.5-10 saat yağ banyosunda 130 °C'de ısıtılmasıyla elde edildi (Reaksiyon Denklemi 33). Reaksiyonun tamamlanması İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile izlendi. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra soğuk su üzerine döküldü ve iyice karıştırılarak süzüldü.

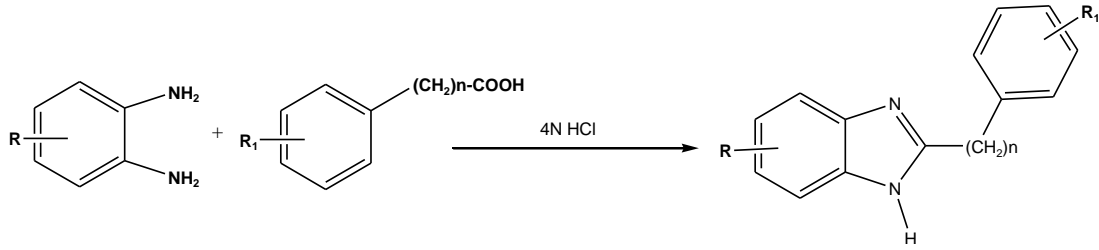
Uygun bir çözücünden kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakumlu etüvde kurutuldu.



Reaksiyon Denklemi 33

3.1.2.2 2,5-Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Phillips Yöntemi) (Genel Sentez Yöntemi II)

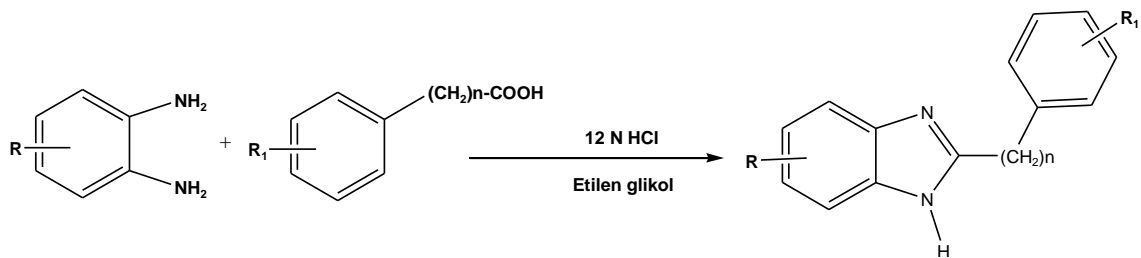
Her bileşik, 1-2 mmol 1,2-fenilendiamin türevi ile 1.2-2.4 mmol uygun karboksilik asitin 100 ml 4.5 N HCl asit içinde su banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında 5-10 saat arasında değişen sürelerde ısıtıcı karıştırıcılı ile ısıtılmasıyla elde edildi (Reaksiyon Denklemi 34). Reaksiyonun tamamlanması ince tabaka kromatografisi (İTK) ile izlendi. İTK çalışmalarında kloroform-metanol (90:10) çözücü sistemi kullanıldı. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı metalik iyot ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı. Reaksiyon karışımı bir gece oda ısısında bekletildi. Bu sürenin sonunda, reaksiyon karışımları buz banyosu içine alınarak potasyum bikarbonat ilavesi ile çöktürülerek bazı halinde elde edildi. Oluşan çökelek süzüldü. Turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar her defasından az miktarda kullanılan buzlu su ile yıkandı ve açık havada kurutuldu. Daha sonra elde edilmek istenen bileşiğe göre seçilen uygun bir solvandan kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakum desikatöründe kurutuldu.



Reaksiyon Denklemi 34

3.1.2.3 2,4 ve 2,5-Disüstitübenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Etilen Glikol ile Sentez Yöntemi) (Genel Sentez Yöntemi III)

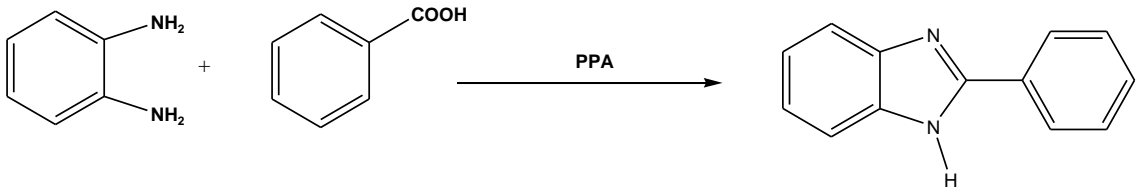
Her bileşik, 1-4 mmol 1,2-fenilendiamin türevi ile 1.2-4.8 mmol uygun karboksilik asidin 6-12 ml etilenglikol ve 3-6 ml 12 N HCl asit içinde su banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında 6-12 saat arasında değişen sürelerde ısıtıcı karıştırıcılı ile ısıtılması ile elde edildi (Reaksiyon Denklemi 35). Reaksiyonun tamamlanması (İTK) ile izlendi. İTK çalışmalarında kloroform-metanol (90:10) çözücü sistemi kullanıldı. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı metalik iyot ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içine alınarak amonyak ilavesi ile çöktürülerek elde edildi. Oluşan çökelek süzüldü. Turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar her defasından az miktarda kullanılan buzlu su ile yıkandı ve açık havada kurutuldu. Daha sonra elde edilmek istenen bileşiğe göre seçilen uygun bir solvandan kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakum desikatöründe kurutuldu.



Reaksiyon Denklemi 35

3.1.2.4 2-Fenilbenzimidazol'ün Genel Sentez Yöntemi (PPA ile Sentez Yöntemi) (Genel Sentez Yöntemi IV)

2-Fenilbenzimidazol, 60 mmol 1,2-fenilendiamin ile 64 mmol benzoik asit polifosforik asit (PPA) içinde, yağ banyosu üzerinde, geri çeviren soğutucu altında 180° C'de 5 saat ısıtılması ile elde edildi (Reaksiyon Denklemi 36). Reaksiyonun tamamlanışı İTK ile izlendi. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin belirlenmesinde UV ışığı ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı. Reaksiyon karışımı buz banyosu içerisine alınarak, turnusol kağıdına karşı alkali reaksiyon verinceye kadar katı potasyum bir karbonat ilave edildi. Oluşan çökelek süzüldü. Turnusol kağıdına nötr reaksiyon verinceye kadar her defasından az miktarda kullanılan buzlu su ile yıkandı ve açık havada kurutuldu. Daha sonra elde edilen bu çökelek etanol içinde çözüldü ve aktif kömür ile rengi giderildi. Vakumda kuruluğa kadar uçurulduktan sonra benzenden kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve kalsiyum klorür altında desikatörde kurutuldu.



3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1 Erime Noktası Tayini

Sentezleri yapılan bileşiklerin erime dereceleri, Mettler Toledo MP 90 Melting Point System erime derecesi tayin cihazı ile saptandı.

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ve Kolon Kromatografisi ile Yapılan Kontroller

Plaklar: İnce Tabaka Kromatografisi çalışmalarında Kieselgel 60 F₂₅₄ ile 0.2 mm kalınlığında kaplanmış hazır alüminyum plaklar (Merck) kullanıldı.

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

C-1: Kloroform-metanol (90:10)

C-2: Heksan-etilasetat (70:30)

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

3.2.3. Spektroskopik Kontroller

3.2.3.1. İnfrared (IR) Spektrumları

Spektrumlar, sentezlenen bileşiklerinin Varian 1000 FTIR spektrofotometresinde alındı ve dalga sayısı (cm⁻¹) cinsinden değerlendirildi.

3.2.3.2. ¹H NMR Spektrumları

Bileşiklerin ¹H NMR Spektrumları, CDCl₃ (Merck) içindeki çözeltileri ile Varian Mercury 400 FT-NMR spektrofotometresinde alınıp kimyasal kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hz olarak verildi.

3.2.3.3. Kütle (MASS) Spektrumları

Kütle (Mass) analizleri, Agilent 6460 Triple Quadropol LC-MS spektrometresinde, Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

3.3.1. Materyal

Bu çalışmada sentezlenen, 2,5-disübstitüebenzimidazol türevi bileşiklerden; 5-metoksi-2-fenil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 3**), 2-(4-metoksifenil)-5-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 5**), 5-metoksi-2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 7**), 5-metoksi-2-p-tolil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 8**), 5-metoksi-2-(3-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 9**), 2-benzil-5-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 11**), 2-(4-metoksibenzil)-5-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 13**), 5-metil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 15**), 5-metoksi-2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 18**), 4-[2-(5-metoksi-1*H*-benzimidazol-2-il)-etil]-fenol (**Bileşik No 19**), 2,4-disübstitüebenzimidazol türevi bileşiklerden; 4-metil-2-fenil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 2**), 2-(4-metoksifenil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 6**), 2-(3-metoksifenil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 10**), 2-benzil-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 12**), 2-(4-metoksibenzil)-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 14**), 4-metil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 16**), 2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-4-metil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 17**), 2-sübstitüebenzimidazol türevi bileşiklerden; 2-fenil-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 1**), 2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol (**Bileşik No 4**) ile indol türevi 2-fenil-1*H*-indol (**Bileşik No 20**) bileşiğinin in vitro antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri araştırıldı.

3.3.2. Kullanılan Mikroorganizmalar ve Besiyerleri

Antibakteriyal aktivite çalışması için; *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Streptococcus pneumoniae* (ATCC 6303), *Acinetobacter baumannii* (RSHM 2026), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) ve *Escherichia coli* (ATCC 35218), antifungal aktivite çalışması için ise; *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Candida(Torulopsis) glabrata* (RSHM 4019) mantarları üzerinde çalışılmıştır.

3.3.2.1. Mueller Hinton Broth (Fluka Spain)

In vitro yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde klinik olarak önemli patojenlerin, antibiyotik ve Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerini belirlemek için kullanılan sıvı besiyeridir. Mueller-Hinton sıvı besiyeri distile suda hazırlanıp, pH 7.4'e ayarlandıktan sonra 121°C 15 dakika otoklavda sterilize edilerek petrilere döküldükten sonra bakteriler için kullanılabildiği kadar 4 °C de bekletildi.

3.3.2.2. Tryptic Soy Broth (Merck Darmstadt Germany)

In vitro yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde genel sıvı besiyeri olarak kullanılmaktadır. Tryptic Soy Broth distile suda hazırlanıp 121°C'de 15 dakika otoklavda sterilize edilerek mantarlar için kullanıldı.

3.3.2.3. Patates Dekstroz Agar (Merck Darmstadt Germany)

Ticari olarak satın alınan Patates Dekstroz Agar 1 litrede 39 gr olacak şekilde hazırlanıp, otoklavda 121°C de 15 dakika sterilize edilerek petrilere dağıtıldı.

3.3.2.4. Mueller Hinton Agar (Merck Darmstadt Germany)

Ticari olarak satın alınan Mueller Hinton Agar 1 litrede 38 gr olacak şekilde hazırlanıp, otoklavda 121°C'de 15 dakika sterilize edilerek petrilere dağıtıldı.

3.3.3. İn Vitro Metodlar

3.3.3.1. Makrodilüsyon Yöntemi

Sentezlenen benzimidazol türevi bileşiklerinden 5 µg alınıp, stok solüsyonları %50'lik DMSO ile çözündürülerek bir kısmı su ile bir kısmı da DMSO (1µg/1ml) ile 5 ml'ye tamamlanmıştır.

Antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri incelenecek olan bileşikler DMSO'de çözüldürüldükten 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, 1.95, 0.97 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 ve bileşik içermeyen bakteri inoküle edilmiş 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 MİK olarak saptandı (108-110).

3.3.3.2. Disk Döffüzyon Yöntemi

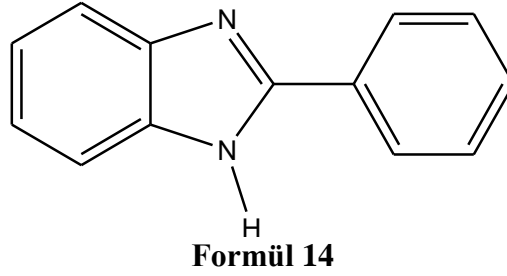
Disk diffüzyon yönteminde bakteriler için Mueller Hinton Agar mayalar için Patases Dekstroz Agar besiyerleri kullanıldı. Bakteriler için Mc.Farland 0.5'e göre, mantarlar için Mc.Farland $\sim 10^4$ cfu/ ml olacak şekilde referans mikroorganizmaların süspansiyonu hazırlandı.

Bu yoğunlukta hazırlanan süspansiyonlardan alınan örneklerin agar plakları üzerine eküvyon yardımı ile yaygın ekimi yapıldı. Daha önceden steril edilmiş 6 mm çapındaki disklerimize hazırlanmış olduğumuz bileşik çözeltilerden 30 µl alınarak emdirildi ve agar yüzeyine yerleştirildi. Bakteriler için 37°C'de 24 saat, mayalar için 28°C'de 24 saat inkübe edildi. Sonuçlar mm cinsinden ölçülerek MİK değerleri belirlendi (111).

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. 2-Fenil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 1) (55)



6.54 g (60 mmol) 1,2-Fenilendiamin ve 7.81 g (64 mmol) benzoik asitin 40 g PPA içinde genel yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, benzenden kristallendirilerek 9.98 mg saf bileşik (Formül 14) elde edildi.

Verim : % 85

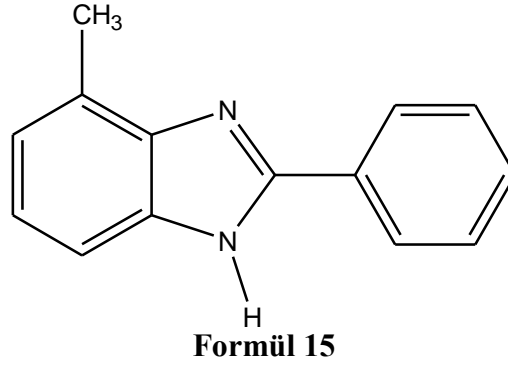
Erime Noktası : 293-296 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3100-2550 (-NH- gerilimleri, aromatik =C-H gerilim 1630-1510 (C=N gerilim, aromatik C=C gerilimleri), 735 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 7.20-.725 (2H, m, aromatik H), 7.45-7.52 (5H, m, Ar-H ve fenil halkası protonları) 8.25-8.29 (2H, d, aromatik h) 12.90 (1H, yayvan s, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{13}\text{H}_{10}\text{N}_2$ m/z (ESI+): 195 ($\text{M}+1,100$)

4.1.2. 4-Metil-2-fenil-1H-benzimidazol (Bileşik No 2) (54, 55, 112-114)



3 ml (3.03 mmol) benzaldehit 10 ml etanolde çözüldü. 0.575 gr (3.03 mmol) Na₂S₂O₅ 2 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 4 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzülme ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 3.75 mmol (0.790 gr) alındı. Aynı miktarda 2,3-diaminotoluen (0.458 gr) alındı ve 10 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 2.5 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi I’e göre yürütülen reaksiyon ile 507 mg saf bileşik (Formül 15) elde edildi.

Verim : %65

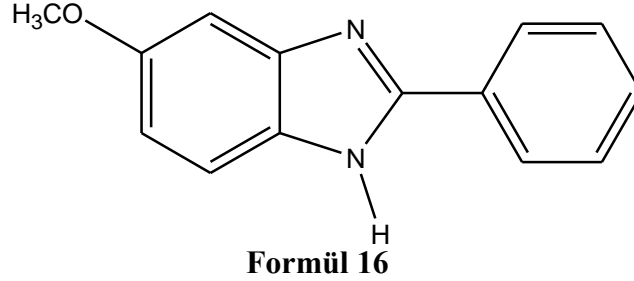
Erime Noktası : 246-247 °C

IR spektrumunda (cm⁻¹), 3400-3100 (aromatik =C-H gerilim), 2975 (alifatik –C-H gerilim), 1620 (C=N gerilim), 1459 (aromatik C=C gerilimleri), 740 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (DMSO-d₆) δ ppm, 2.30 (3H, s, CH₃), 7.11-8.23 (8H, m, aromatik H), 12.11-12.17 (1H, d, -NH) pikleri görüldü..

Kütle Spektrumu: C₁₄H₁₂N₂ m/z (ESI+): 209 (M+1,100)

4.1.3. 5-Metoksi-2-fenil-1H-benzimidazol (Bileşik No 3) (115-118)



0,530 ml (3,3 mmol) benzaldehit 10 ml etanolde çözüldü. 0,575 gr (3,03 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 2 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 6 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzülme ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 1,9 mmol (0,530 gr) alındı. Aynı miktarda 4-metoksi-1,2-fenilendiamin (0,264 g) alındı ve 5 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 10 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütülen reaksiyon ile 255 mg saf bileşik (Formül 16) elde edildi.

Verim : % 60

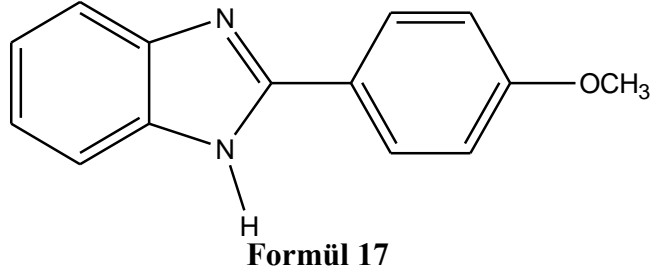
Erime Noktası : 147-148 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3070 (aromatik =C-H gerilim), 2960 (alifatik –C-H gerilim), 1590 (C=N gerilim), 1456-1435 (aromatik C=C gerilimleri), 740 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 3,80 (3H, s, OCH_3), 7,30-7,41 (8H, m, aromatik H), 12,70 (yayvan s –NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ m/z (ESI+): 225 ($\text{M}+1,100$)

4.1.4. 2-(4-Metoksifenil)-1H-benzimidazol (Bileşik No 4) (119-124)



0.273 ml (2,2 mmol) 4-Metoksibenzaldehit 10 ml etanolde çözüldü. 0.418 g (2.2 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 2 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 4 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 1,9 mmol (0,530 gr) alındı. Aynı miktarda 1,2-fenilendiamin (0.2 gr) alındı ve 5 ml DMF’de çözülerek karıştırıldı. 4 saat yağ banyosunda $130\text{ }^\circ\text{C}$ ’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütülen reaksiyon ile 166 mg saf bileşik (Formül 17) elde edildi.

Verim : % 39

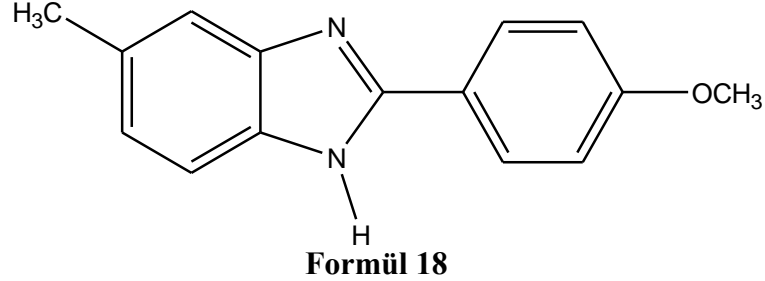
Erime Noktası: $225\text{ }^\circ\text{C}$

IR spektrumunda (cm^{-1}), 30600-2300 (-NH, aromatik =C-H gerilim), 1625 (C=N gerilim), 1600-1400 (aromatik C=C gerilimleri, -NH eğilim, alifatik -C-H eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 3.84 (3H, s, -OCH₃), 7.24 (4H, m, aromatik H), 7.48 (4H, m), 7.74 (1H, d), 7.28-7.30 (2H, d), 8.12.88 (yayvan s -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}$ m/z (ESI+): 225 (M+1,100)

4.1.5. 2-(4-Metoksifenil)-5-metil-1H-benzimidazol (Bileşik No 5)
(87,125-128)



819 ml (6.6. mmol) 4-Metoksibenzaldehyt 10 ml etanolde çözüldü. 0.575 gr (3 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 5 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 4 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzöldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 4.4 mmol (0.800 gr) alındı. Aynı miktarda 3,4-diaminotoluen (0.536 gr) alındı ve 10 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 7 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi I’e göre yürütölen reaksiyon ile etanolden kristallendirilerek 492 mg saf bileşik (Formöl 18) elde edildi.

Verim : % 47

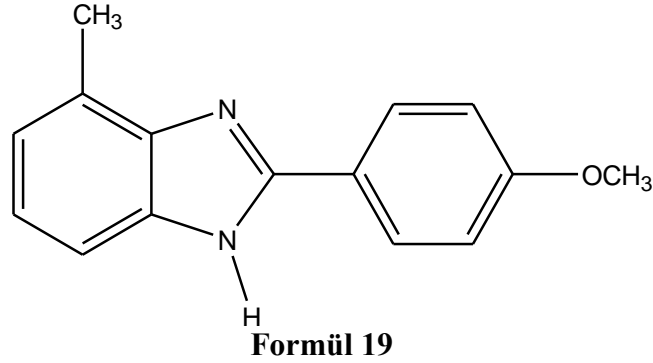
Erime Noktası : 148 °C (Dekompoze)

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3050-3014 (aromatik =C-H gerilim), 2929 (alifatik -C-H gerilim), 1634-1609 (C=N gerilim), 1506 (aromatik C=C gerilimleri), 737 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları göröldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.35 (3H, s, CH_3), 2.60 (3H, s, OCH_3), 6.87-8.31 (7H, m, aromatik H) pikleri göröldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ m/z (ESI+): 239 (M+1,100)

4.1.6. 2-(4-Metoksifenil)-4-metil-1H-benzimidazol (Bileşik No 6) (125)



2.76 ml (2.2 mmol) 4-Metoksibenzaldehit 10 ml etanolde çözüldü. 0.418 gr (2.2 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 2 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 2 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzülde ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 3.3 mmol (0,600 gr) alındı. Aynı miktarda (0.402 g) 2,3-diaminotoluen alındı ve 10 ml DMF'de çözümlerek karıştırıldı. 4 saat yağ banyosunda 130 °C'de ısıtılarak, genel sentez yöntemi I'e göre yürütölen reaksiyon ile 471 mg saf bileşik (Formül 19) elde edildi.

Verim : %60

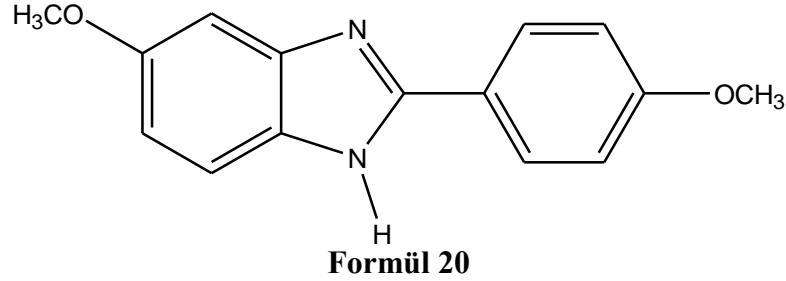
Erime Noktası : 181-182 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3059-3009 (aromatik =C-H gerilim), 2922 (alifatik -C-H gerilim), 1609 (C=N gerilim), 1511 (aromatik C=C gerilimleri), 740 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları göröldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.52 (3H, s, CH_3), 3.67 (2H, s, CH_2), 6.98-8.20 (8H, m, aromatik H), 12.42-12.67 (1H, d, -NH) pikleri göröldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ m/z (ESI+): 239 (M+1,100)

4.1.7. 5-Metoksi-2-(4-metoksifenil)-1H-benzimidazol (Bileşik No 7)
(129,130)



0,530 gr (3,03 mmol) 4-Metoksibenzaldehit 10 ml etanolde çözüldü. 0,575 gr (3,03 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 2 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 7 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzülde ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 1,9 mmol (0,530 gr) alındı. Aynı miktarda 4-metoksi-1,2-fenilendiamin (0.264 g) alındı ve 5 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 9 saat yağ banyosunda $130\text{ }^\circ\text{C}$ ’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütölen reaksiyon ile 280 mg saf bileşik (Formül 20) elde edildi.

Verim : % 58

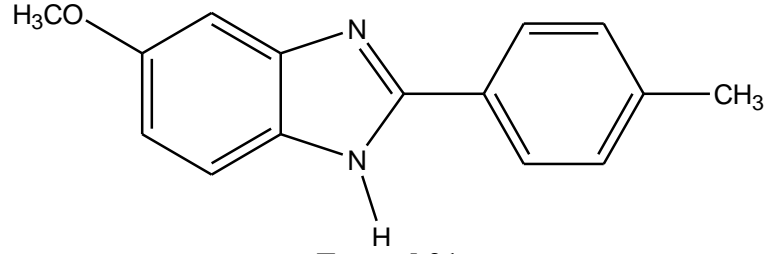
Erime Noktası : $264\text{-}266\text{ }^\circ\text{C}$ (Dekompoze)

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3150-3020 (aromatik =C-H gerilim), 2935 (alifatik -C-H gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1464-1440 (aromatik C=C gerilimleri), 731 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları göröldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 3.854 (3H, s, -OCH₃), 3.86 (3H, s, -OCH₃), 6.95-6.98 (1H, dd, J= 2.4 Hz, H⁷), 7.13-7.14 (1H, d, J=2.4 Hz, H⁶), 7.17-7.20 (2H, d, J=8.8 Hz, H², H⁶), 7.55-7.57 (1H, d, J=8.4 Hz, H⁴), 8.09-8.11 (2H, d, J=8.8 Hz, H³, H⁵) pikleri göröldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_2$ m/z (ESI+): 255 (M+1,100)

4.1.8. 5-Metoksi-2-p-tolil-1H-benzimidazol (Bileşik No 8) (131)



0,530 gr (3,03 mmol) 4-Metilbenzaldehit 10 ml etanolde çözüldü. 0,575 gr (3,03 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 2 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 4 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzülde ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 1,9 mmol (0,530 gr) alındı. Aynı miktarda 4-metoksi-1,2-fenilendiamin (0.264 gr) alındı ve 5 ml DMF’de çözümlere karıştırıldı. 6 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütülen reaksiyon ile 221 mg saf bileşik (Formül 21) elde edildi.

Verim : % 49

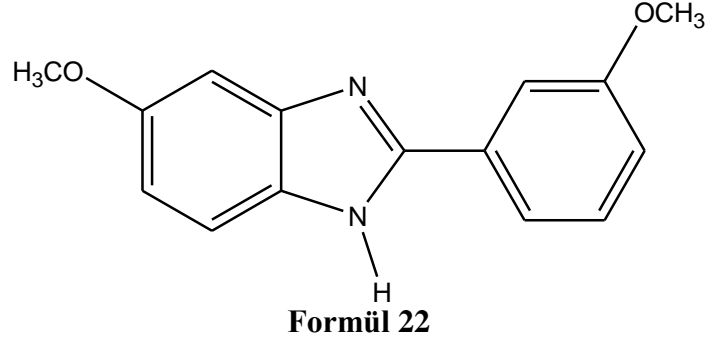
Erime Noktası : 255 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3100-3020 (aromatik =C-H gerilim), 2985 (alifatik –C-H gerilim), 1600 (C=N gerilim), 145 (aromatik C=C gerilimleri), 710 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.40 (3H, s, - CH_3), 3.83 (3H, s, - OCH_3), 6.97-7.00 (1H, dd, $J=2.4$ Hz, H^7), 7.14-7.15 (1H, d, $J=2.4$ Hz, H^6), 7.43-7.45 (2H, d, $J=8$ Hz, H^3 , H^5), 7.58-7.60 (1H, d, $J=9.2$ Hz, H^4), 8.03-8.05 (2H, d, $J=8.4$ Hz, H^2 , H^6) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ m/z (ESI+): 239 ($\text{M}+1$, 100)

4.1.9. 5-Metoksi-2-(3-metoksifenil)-1H-benzimidazol (Bileşik No 9)(132)



0,530 gr (3,03 mmol) 3-Metoksibenzaldehyt 10 ml etanolde çözüldü. 0,575 gr (3,03 mmol) Na₂S₂O₅ 2 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 12 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzöldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 1,9 mmol (0,530 gr) alındı. Aynı miktarda 4-metoksi-1,2-fenilendiamin (0.264 g) alındı ve 5 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 4 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütölen reaksiyon ile 188 mg saf bileşik (Formöl 22) elde edildi.

Verim : % 39

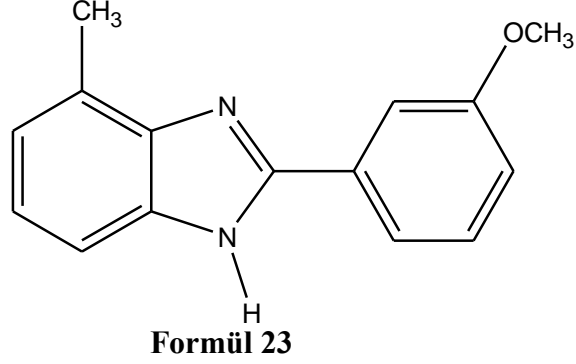
Erime Noktası : 109 °C

IR spektrumunda (cm⁻¹), 3170-3020 (aromatik =C-H gerilim), (2985,2927 alifatik –C-H gerilim), 1550 (C=N gerilim), 1460-1430 (aromatik C=C gerilimleri), 740 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları göröldü.

¹H NMR spektrumunda (DMSO-d₆) δ ppm, 3.85 (3H, s, -OCH₃), 3.88 (3H, s, -OCH₃), 7.00-7.02 (1H, d, J= 8.8 Hz, H²), 7.15-7.18 (2H, d, J=10.6Hz, H⁶, H⁴), 7.52-7.56 (1H, t, J=8 Hz, H⁵), 7.61-7.63 (1H, d, J=8.4 Hz, H⁴), 7.73-7.75 (2H, d, J=8Hz, H⁷, H⁶) pikleri göröldü.

Kütle Spektrumu: C₁₅H₁₄N₂O m/z (ESI+): 255 (M+1,100)

4.1.10. 2-(3-Metoksifenil)-4-metil-1H-benzimidazol (Bileşik No 10)



0.36 ml (3 mmol) 3-Metoksibenzaldehyt 10 ml etanolde çözüldü. 0.575 gr (3 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 5 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 4 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 4.4 mmol (0.800 gr) alındı. Aynı miktarda 2,3-diaminotoluen (0.536 gr) alındı ve 10 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 7 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi I’e göre yürütülen reaksiyon ile etanolden kristallendirilerek 450 mg saf bileşik (Formül 23) elde edildi.

Verim : %43

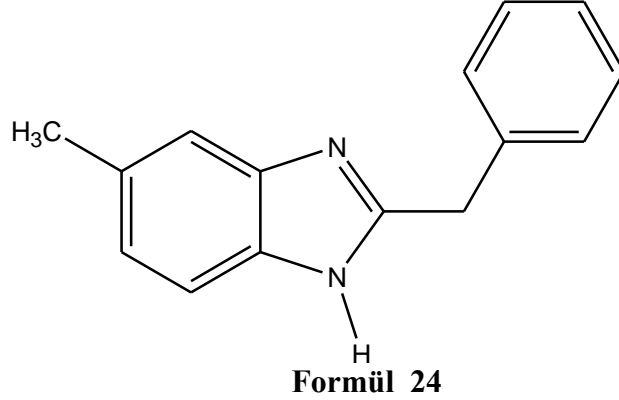
Erime Noktası : 169-171 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3063-3014 (aromatik =C-H gerilim), 2965 (alifatik -C-H gerilim), 1611-1602 (C=N gerilim), 1538 (aromatik C=C gerilimleri), 747 cm^{-1} (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.52 (3H, s, CH_3), 2.60 (3H, s, OCH_3), 7.02-7.84 (7H, m, aromatik H), 12.56-12.83 (1H, d, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$ m/z (ESI+): 239 (M+1,100)

4.1.11. 2-Benzil-5-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 11) (133)



122 mg (1 mmol) 3,4-Diaminotoluen ve 163 mg (1,2 mmol) fenilasetik asit 100 ml 4.5 N HCl içinde 5 saat ısıtılarak, Phillips genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanolden kristallendirilerek 151 mg saf bileşik (Formül 24) elde edildi.

Verim : % 68

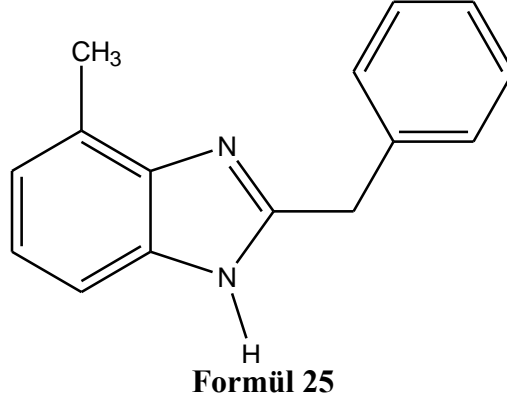
Erime Noktası : 195 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3050-3000 (aromatik =C-H gerilim, alifatik -C-H gerilim), 1600-1590 (C=N gerilim), 1501 (aromatik C=C gerilimleri), 750 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.35 (3H, s, CH_3), 3.51 (2H, s, CH_2), 6.89-7.45 (8H, m, aromatik H) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{N}_2$ m/z (ESI+): 223 (M+1,100)

4.1.12. 2-Benzil-4-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 12) (53)



244.3 mg (2 mmol) 2,3-Diaminotoluen ve 326.7 mg (2,4 mmol) fenilasetik asit 6 ml etilen glikol ve 3 ml 12 N HCl içinde 6 saat ısıtılarak, Etilen glikol genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanolden kristallendirilerek 302 mg saf bileşik (Formül 25) elde edildi.

Verim : % 68

Erime Noktası : 159 °C (Lit: 163 °C⁵³)

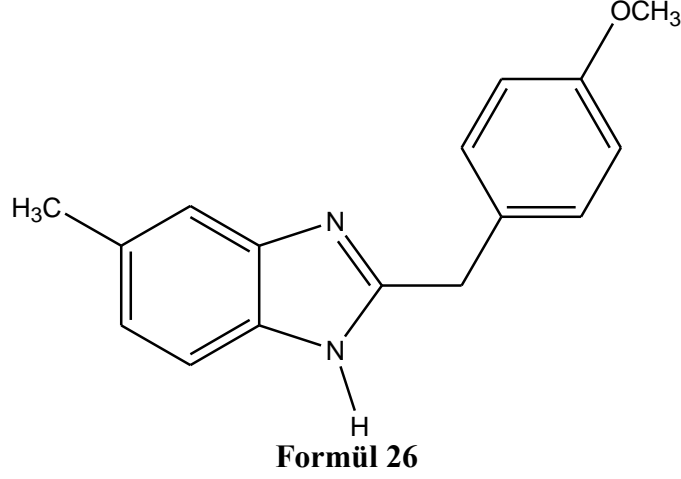
IR spektrumunda (cm⁻¹), 3061-3003 (aromatik =C-H gerilim), 2923 (alifatik -C-H gerilim), 1617-1600 (C=N gerilim), 1532 (aromatik C=C gerilimleri), 737 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (DMSO-d₆) δ ppm, 2.69 (3H, s, CH₃), 4.18 (2H, s, CH₂), 6.93-7.54 (7H, m, aromatik H), 12.21-12.38 (1H, d, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: C₁₅H₁₄N₂ m/z (ESI+): 223 (M+1,100)

4.1.13. 2-(4-Metoksibenzil)-5-metil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 13)

(134)



122 mg (1 mmol) 3,4-Diaminotoluen ve 199 mg (1,2 mmol) 4-metoksifenilasetik asit 6 ml etilen glikol ve 3 ml 12 N HCl içinde 12 saat ısıtılarak, Etilen glikol genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanol-sudan kristallendirilerek 176 mg saf bileşik (Formül 26) elde edildi.

Verim : % 70

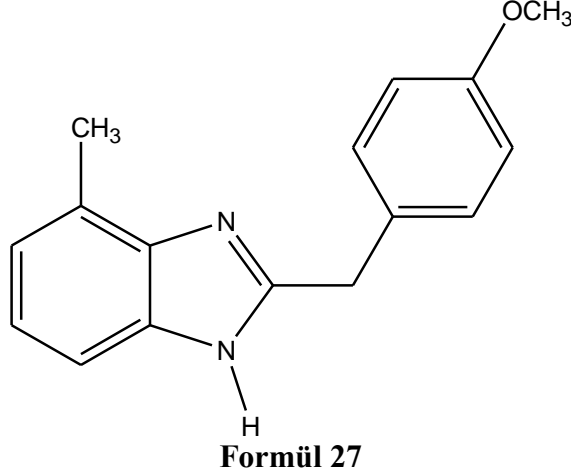
Erime Noktası : 165 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3035-3000 (aromatik =C-H gerilim), 2935-2914 (alifatik -C-H gerilim), 1629-1583 (C=N gerilim), 1512 (aromatik C=C gerilimleri), 774-752 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.39 (3H, s, CH_3), 3.71 (3H, s, OCH_3), 3.91 (2H, s, CH_2), 6.89-7.35 (7H, m, aromatik H), 12.06 (1H, yayvan s, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ m/z (ESI+): 253 ($\text{M}+1,100$)

4.1.14. 2-(4-Metoksibenzil)-4-metil-1H-benzimidazol (Bileşik No 14)



244.3 mg (2 mmol) 2,3-Diaminotoluen ve 398.8 mg (2,4 mmol) 4-metoksifenilasetik asit 6 ml etilen glikol ve 3 ml 12 N HCl içinde 6 saat ısıtılarak, Etilen glikol genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, metanol-sudan kristallendirilerek 378 mg saf bileşik (Formül 27) elde edildi.

Verim : % 75

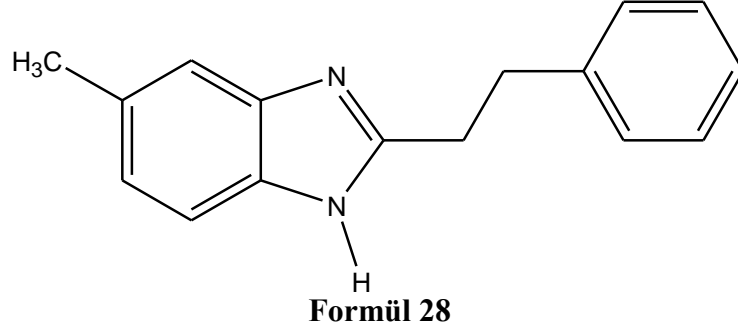
Erime Noktası : 165-167 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3061-3012 (aromatik =C-H gerilim), 2964 (alifatik -C-H gerilim), 1608-1583 (C=N gerilim), 1511 (aromatik C=C gerilimleri), 756 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.52 (3H, s, CH_3), 3.72 (3H, s, OCH_3), 4.24 (2H, s, CH_2), 6.69-7.75 (7H, m, aromatik H), 12.14-12.27 (1H, d, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$ m/z (ESI+): 253 ($\text{M}+1,100$)

4.1.15. 5-Metil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 15) (113)



0.4 ml (3.03 mmol) 3-Fenilproponal 10 ml etanolde çözüldü. 0.575 gr (3.03 mmol) Na₂S₂O₅ 5 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 4 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 4.4 mmol (0.800 gr) alındı. Aynı miktarda 3,4-diaminotoluen (0.536 gr) alındı ve 10 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 10 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi I’e göre yürütülen reaksiyon ile etanolden kristallendirilerek 792 mg saf bileşik (Formül 28) elde edildi.

Verim : % 72

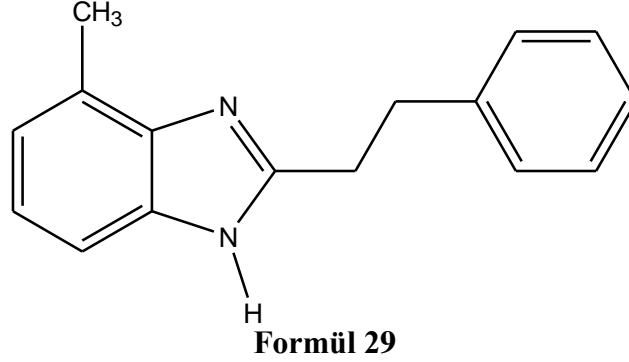
Erime Noktası : 138-140 °C

IR spektrumunda (cm⁻¹), 3330-3050 (aromatik =C-H gerilim), 2920 (alifatik -C-H gerilim), 1650-1617 (C=N gerilim), 1450 (aromatik C=C gerilimleri, alifatik -C-H eğilim), 743 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (DMSO-d₆) δ ppm, 2.35 (3H, s, CH₃), 2.45-2.69 (4H, m, -CH₂-CH₂-), 7.05-8.17 (8H, m, aromatik H), 12.77-12.34 (1H, d, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: C₁₇H₁₈N₂ m/z (ESI+): 251 (M+1,100)

4.1.16. 4-Metil-2-fenetil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 16)



0.4 ml (3.03 mmol) 3-Fenilpropanal 10 ml etanolde çözüldü. 0.575 gr (3.03 mmol) Na₂S₂O₅ 5 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 4 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 4.4 mmol (0.800 gr) alındı. Aynı miktarda 2,3-diaminotoluen (0.536 gr) alındı ve 10 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 5 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi I’e göre yürütülen reaksiyon ile etanolden kristallendirilerek 519 mg saf bileşik (Formül 29) elde edildi.

Verim : %50

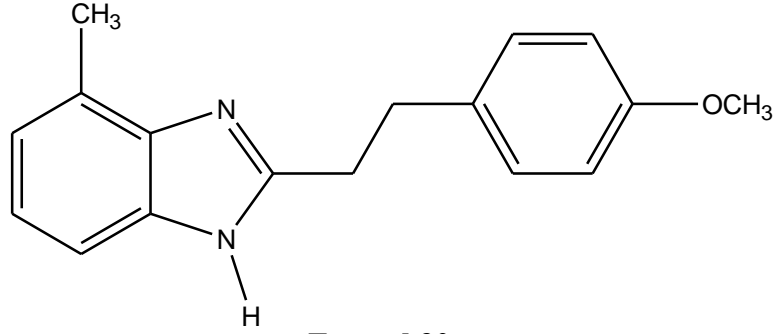
Erime Noktası : 103-105 °C

IR spektrumunda (cm⁻¹), 3059-3005 (aromatik =C-H gerilim), 2916 (alifatik -C-H gerilim), 1619-1597 (C=N gerilim), 1557 (aromatik C=C gerilimleri), 744 cm⁻¹ (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (DMSO-d₆) δ ppm, 2.35 (3H, s, CH₃), 2.45-2.69 (4H, t, -CH₂-CH₂-), 7.03-8.53 (8H, m, aromatik H), 12.38-12.63 (1H, d, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: C₁₆H₁₆N₂ m/z (ESI⁺): 237 (M+1,100)

4.1.17. 2-[2-(4-Metoksifenil)-etil]-4-metil-1H-benzimidazol (Bileşik No 17)



488 mg (4 mmol) 2,3-Diaminotoluen ve 864 mg (4.8 mmol) 3-(4-metoksifenil)propiyonik asit 12 ml etilen glikol ve 6 ml 12 N HCl içinde 6 saat ısıtılarak, Etilen glikol genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, metanol-sudan kristallendirilerek 681 mg saf bileşik (Formül 30) elde edildi.

Verim : % 64

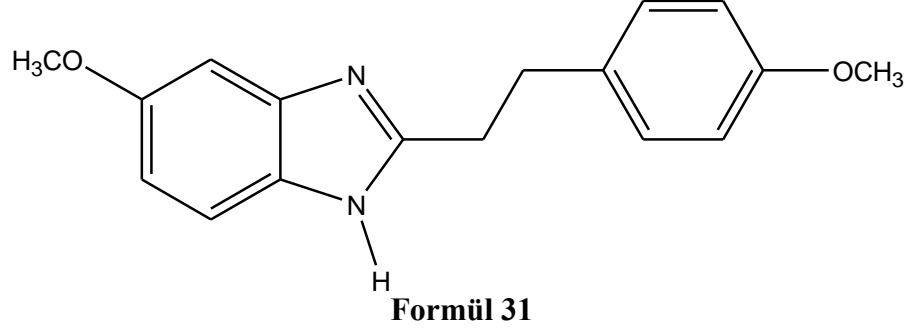
Erime Noktası : 90°C (Dekompoze)

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3055 (aromatik =C-H gerilim), 2994 (alifatik -C-H gerilim), 1608 (C=N gerilim), 1511 (aromatik C=C gerilimleri), 755 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.52 (3H, s, CH_3), 3.80 (3H, s, OCH_3), 3.06-3.38 (4H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 6.86-7.75 (7H, m, aromatik H), 12.15 (1H, s, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$ m/z (ESI+): 267 ($\text{M}+1,100$)

4.1.18. 5-Metoksi-2-[2-(4-metoksifenil)-etil]-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 18)



422 mg (2 mmol) 4-Metoksi-1,2-fenilendiamin ve 235 mg (2.4 mmol) 3-(4-metoksifenil)propiyonik asit 100 ml 4.5 N HCl içinde 8 saat ısıtılarak, Phillips genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etanolden kristallendirilerek 214 mg saf bileşik (Formül 31) elde edildi.

Verim : % 38

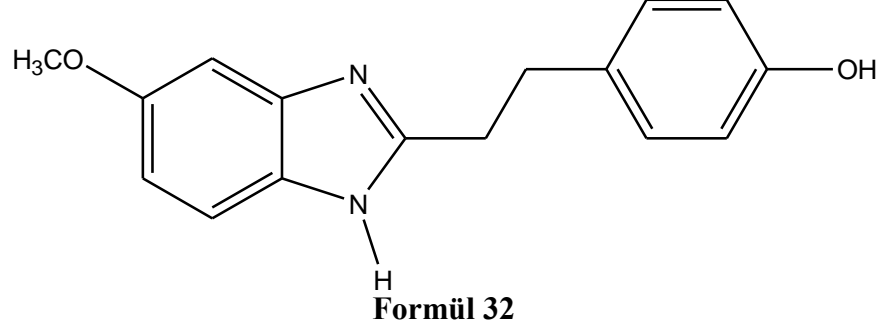
Erime Noktası : 104-105 °C

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3076-3003 (aromatik =C-H gerilim), 2958 (alifatik -C-H gerilim), 1699-1585 (C=N gerilim), 1511 (aromatik C=C gerilimleri), 758 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 3.38 (6H, m, OCH₃), 2.73 (4H, m, -CH₂CH₂-), 6.85-7.14 (7H, m, aromatik H), 12.09 (1H, yayvan s, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: C₁₇H₁₈N₂O₂ m/z (ESI⁺): 283 (M+1,100)

4.1.19. 4-[2-(5-Metoksi-1*H*-benzimidazol-2-il)-etil]-fenol (Bileşik No 19)



422 mg (2 mmol) 4-Metoksi-1,2-fenilendiamin ve 218 mg (2.4 mmol) 3-(4-hidroksifenil)propionik asit 100 ml 4.5 N HCl içinde 6 saat ısıtılarak, Phillips genel sentez yöntemine göre yürütülen reaksiyonu ile elde edildi. Elde edilen ham ürün, etilasetattan kristallendirilerek 219 mg saf bileşik (Formül 32) elde edildi.

Verim : % 41

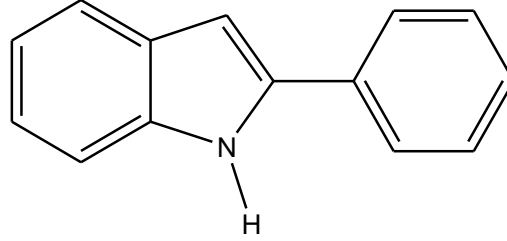
Erime Noktası : 96-98 °C (Dekompoze)

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3368 (aromatik -OH gerilim), , 3217-2936 (aromatik =C-H ve alifatik -C-H gerilim), 1634-1614 (C=N gerilim), 1516 (aromatik C=C gerilimleri), 768 cm^{-1} (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (DMSO- d_6) δ ppm, 2.69 (3H, s, OCH_3), 3.03-3.16 (4H, d, , - CH_2CH_2 -), 6.67-7.49 (7H, m, aromatik H), 9.77 (1H, yayvan, -NH) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2$ m/z (ESI+): 269 ($\text{M}+1,100$)

4.1.20. 2-Fenil-1*H*-indol (Bileşik No 20) (135)



Formül 33

Bu çalışmaya karşılaştırma yapmak amacıyla katılan 2-fenil-1*H*-indol Aldrich firmasından temin edilmiştir. Bileşiğin yapısının belirlenmesi için erime noktası tayini ile IR, ¹H-NMR ve kütle spektrumları alınmıştır.

Erime Noktası : 190-192 °C

IR spektrumunda (cm⁻¹), 3100-2550 (-NH- gerilimleri, aromatik =C-H gerilim 1630-1510 (C=N gerilim, aromatik C=C gerilimleri), 735 (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (DMSO-d₆) δ ppm, 6.85 (1H, s), 7.10-7.25 (2H, m, aromatik H), 7.29-7.45 (4H, m, aromatik H), 7.60-7.67 (3H, m, aromatik H) 8.30 (1H, yayvan s) pikleri görüldü.

Kütle Spektrumu: C₁₄H₁₁N m/z (ESI⁺): 193 (M+1,100)

4.2. Biyolojik Bulgular

Bu çalışmada 7 adet 2,4-disübstitüebenzimidazol türevi bileşik, 10 adet 2,5-disübstitüebenzimidazol türevi bileşik ve 2 adet 2-disübstitüebenzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Ayrıca ticari olarak satın alınan indol türevi bileşik sentezlenen bileşiklerle karşılaştırma yapmak amacıyla çalışmaya dahil edilmiştir. Tüm bileşiklerin in vitro makrodilüsyon ve disk diffüzyon yöntemi ile antimikrobiyal etkileri tespit edilmiştir. Makrodilüsyon yönteminde bakteriler için Müller Hinton Broth, mayalar için Tryptic Soy Broth besiyeri kullanıldı. Disk diffüzyon yönteminde bakteriler için Müller Hinton Agar, mayalar için Patates Dekstroz Agar besiyeri kullanıldı. Bu yöntemlerde antibakteriyel etki çalışmaları için ampisilin, antifungal etki çalışmaları için ise flukanazol standart maddeleri seçilmiştir.

Antibakteriyel aktivite için, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus pyogenes*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* bakterileri, antifungal aktivite için, *Candida albicans* ve *Candida(Torulopsis) glabrata* mantarları üzerinde çalışılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri MİK değerlerine göre incelenmiştir.

4.2.1. İn Vitro Deneylerden Elde Edilen Biyolojik Bulgular

Çizelge 1. Antibakteriyel Aktivite Bulguları (µg/ml)

Bileşik no	S.aureus	S.pyogenes	E.coli	P.aeruginosa	Acineto
1	250	31.25	125	125	62.5
2	250	31.25	125	62.5	125
3	250	62.5	125	125	62.5
4	250	125	125	125	62.5
5	250	62.5	62.5	62.5	62.5
6	250	62.5	125	125	62.5
7	250	62.5	125	62.5	62.5
8	250	62.5	125	62.5	62.5
9	250	125	125	125	62.5
10	125	250	250	62.5	62.5
11	250	31.25	250	250	125
12	250	125	125	62.5	125
13	250	31.25	125	62.5	62.5
14	62.5	125	62.5	31.25	31.25
15	125	15.625	62.5	31.25	31.25
16	250	125	125	125	62.5
17	125	125	125	125	125
18	31.25	31.25	31.25	31.25	31.25
19	125	125	125	125	62.5
20	125	125	125	62.5	62.5
Ampisilin	*	7.812	*	*	7.812

* Tüm dilüsyonlarda etkindir.

Çizelge 2. Antifungal Aktivite Bulguları (µg/ml)

Bileşik no	C.albicans	C.glabrata
1	125	125
2	31.25	125
3	62.5	125
4	31.25	31.25
5	31.25	31.25
6	15.625	62.5
7	31.25	31.25
8	62.5	31.25
9	125	62.5
10	31.25	62.5
11	62.5	125
12	125	125
13	62.5	62.5
14	62.5	125
15	15.625	31.25
16	62.5	62.5
17	125	62.5
18	62.5	62.5
19	62.5	125
20	62.5	62.5
Flukonazol	15.625	*

* Tüm dilüsyonlarda etkindir

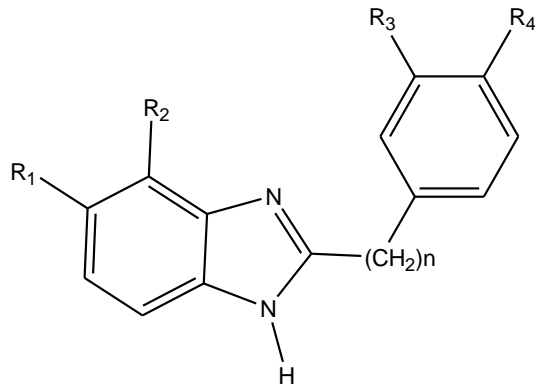
Çizelge 3. Disk Difüzyon Yöntemi Aktivite Sonuçları (µg/ml)*

Bileşik no	C.albicans	Zon çapı
7	500	13 mm

Sadece 10 mm den büyük zon çapları etkin kabul edilmektedir (128). Bileşik 7 dışındaki bileşiklerin değerlendirilebilecek bir zon çapı elde edilememiştir.

5. TARTIŞMA

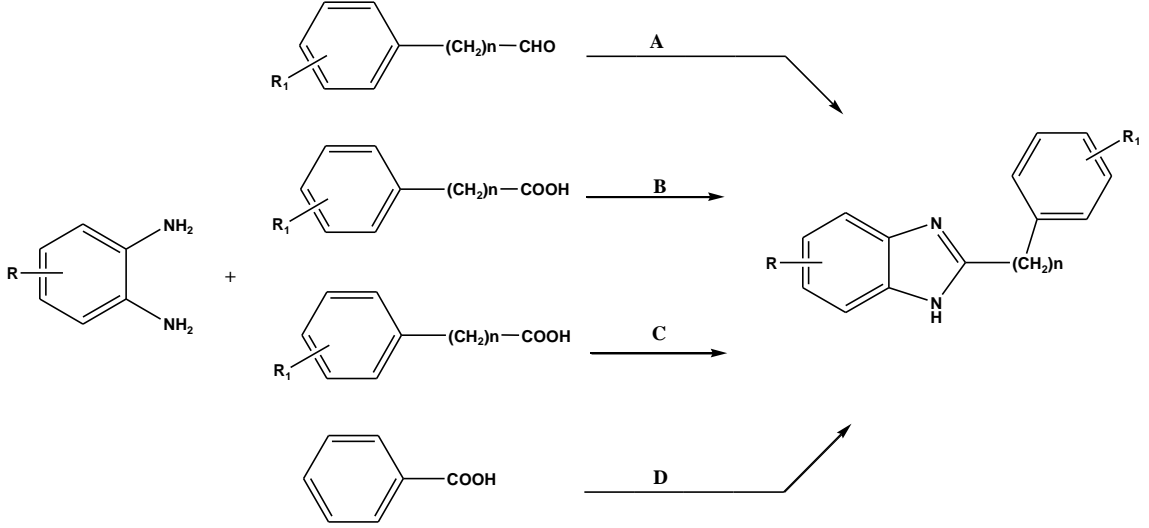
Bu çalışmada, 2, 4 ve 5 numaralı konumlarında sübstütüsyon taşıyan 7 adet 2,4-disübstütüebenzimidazol türevi bileşik, 10 adet 2,5-disübstütüebenzimidazol türevi bileşik ve 2 adet 2-disübstütüebenzimidazol türevi bileşik sentezlenmesi planlanmıştır (Formül 34). Bileşikler $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ve etilen glikol kullanılarak veya Phillips ile PPA sentez yöntemi kullanılarak sentezlenmiş, antimikrobiyal aktiviteleri MİK olarak değerlendirilmiştir.



Formül 34

Bileşik no	R ₁	R ₂	N	R ₃	R ₄
1	-	-	0	-	-
2	-	CH ₃	0	-	-
3	OCH ₃	-	0	-	-
4	-	-	0	-	OCH ₃
5	CH ₃	-	0	-	OCH ₃
6	-	CH ₃	0	-	OCH ₃
7	OCH ₃	-	0	-	OCH ₃
8	OCH ₃	-	0	-	CH ₃
9	OCH ₃	-	0	OCH ₃	-
10	-	CH ₃	0	OCH ₃	-
11	CH ₃	-	1	-	-
12	-	CH ₃	1	-	-
13	CH ₃	-	1	-	OCH ₃
14	-	CH ₃	1	-	OCH ₃
15	CH ₃	-	2	-	-
16	-	CH ₃	2	-	-
17	-	CH ₃	2	-	OCH ₃
18	OCH ₃	-	2	-	OCH ₃
19	OCH ₃	-	2	-	OH

Sentezlenen bileşiklerin sentez şemaları şu şekildedir;



A) i) Na₂S₂O₅/ H₂O, EtOH ii) DMF B) 4.5N HCl C) Etilen glikol 12N HCl D) PPA

Reaksiyon Denklemi 34

Sentezlenen bileşiklerin yapılarının belirlenmesi için, erime dereceleri, IR, ¹H-NMR ve Kütle spektrumlarından yararlanılmıştır. Bileşikler üzerinde yapılan çalışmalar literatür verileri ile uygunluk göstermektedir.

Sentezlenen bileşiklerden 1-7, 9, 11-13, 20 numaralı bileşikler daha önceden bazı araştırmacılar tarafından sentezlenmiş, literatürlerde kayıtlı bileşikler olup (53, 55, 115-124, 127-130, 132), 10, 14, 16-19 numaralı bileşikler ise ilk kez grubumuz tarafından sentezlenmiş ve aktiviteleri araştırılmıştır.

Bileşiklerin IR spektrumları FT-IR spektrofotometresi ile ATR (*Attenuated Total Reflectance*) yardımıyla toz veya kristal örnek üzerinde alınmıştır. Bileşiklere ait spektrumların 3400-2250 cm⁻¹ bölgesinde kuvvetli, yayvan multipllet absorpsiyon bandları görülmektedir. Bu bölgede bileşiklerin aromatik =C-H gerilim ve 2, 4 veya 5 numaralı konumlarındaki süstitüentlere bağlı olarak alifatik C-H gerilim bandları yer almaktadır. Bu bandların yerlerini her zaman tam olarak belirlemek zordur (136).

Bileşiklerin IR spektrumlarında incelenen ikinci bölge 1699-1430 cm⁻¹ bölgesidir. Bu bölgede bileşiklerin C=N gerilim, C=C gerilim ve 2 veya 4 ve 5 numaralı

konumlarında yer alan fenile bağılı grupların gerilim bandları görülmektedir. Ayrıca 774-710 cm⁻¹ bölgesinde benzen =C-H plan dışı eğilim bandları görülmektedir.

Elde edilen bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları DMSO-d₆ içinde alınmıştır. Benzimidazol halkasındaki benzen ile 2 numaralı konumunda yer alan fenil halkalarına ait aromatik C-H protonu spektrumları δ 6.67 ila 8.53 ppm arasında genellikle multipllet halinde görülmektedir. 2, 4 veya 5 konumlarda yer alan CH₃ veya OCH₃ grupları ile arazincirde yer alan CH₂ gruplarına ait pikler ise δ 2.35-4.18 ppm arasında singlet, multipllet veya tripllet halinde görülmektedir. Ayrıca benzimidazol halkasında yer alan NH grubuna ait pikler genellikle δ 9.77-12.90 ppm aralığında yayvan singlet olarak görülürken, 4 numaralı konumda metil süstitüenti taşıyan bileşiklerin NH pikleri dublet olarak ve δ 2.11-12.83 ppm d görülmektedir. Yine bileşik 5, 7, 8, 11 ve 12 numaralı bileşiklerin spektrumlarında ise NH pikleri görülmemektedir.

Aktivite çalışmaları incelendiğinde, bileşiklerin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı etkinliğinin genel olarak düşük olduğu görülürken, diğer bakterilere karşı daha etkilidirler. Yine *S. pyogenes*'e karşı bileşiklerin diğer bakterilerden daha yüksek etkinliğe sahip olduğu söylenebilir. Bileşik 18 ise tüm bakteriler üzerine etki gösterebilen tek bileşik olduğu görülmektedir.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada 20 adet benzimidazol türevi bileşiğin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışma, şu aşamalardan oluşmaktadır:

1. Farklı sentez yöntemleri kullanılarak bazı yeni benzimidazol türevi bileşiklerin sentezlenmesi.
2. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel etkiye sahip olup olmadıklarının belirlenmesi.
3. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antifungal etkiye sahip olup olmadıklarının belirlenmesi.
4. Benzimidazol halkasının 4 ve 5 numaralı konumundaki metil ve metoksinin aktivite üzerindeki rolünün araştırılması.
5. Benzimidazol halkasıyla 2 numaralı konumdan bağlı olan fenil arasında ki zincir uzunluğunun aktivite üzerindeki rolünün araştırılması.
6. Benzimidazol halkasının 2 numaralı konumunda ki fenil grubuna 3 ve 4. konumdan bağlı metil, metoksi ve hidroksilin aktivite üzerindeki rolünün araştırılması.

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel etkileri kıyaslandığında bileşiklerden 15 ve 18 numaralı bileşiklerin, antifungal etkilere bakıldığında ise 4, 5, 6, 7, 15 numaralı bileşiklerin diğer bileşiklere göre daha aktif olduğu görülmektedir. Yine bileşiklerin özellikle *S. gyogenes*'e karşı olan antibakteriyel etkileri diğer bakterilerin olan etkilerinden daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir. Antifungal etkileri kıyaslandığında ise *C. albicans* üzerine olan antifungal etkileri *C. glabrata*'dan daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmaktadır. 18 numaralı bileşik antibakteriyel etkinliği en yüksek bileşik olarak görülürken, 15 numaralı bileşiğin hem antifungal aktivitesi yüksek hem de kayda değer antibakteriyel etkinliğe sahip olan en yüksek antimikrobiyal aktiviteli bileşiktir. Ayrıca 4, 5, 6, 7 ve 15 numaralı bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri düşük iken, özellikle *C. albicans*'a karşı olan antifungal aktiviteleri kayda değerdir. Bunun tam tersi durumu 1, 14 ve 18 numaralı bileşikler için geçerlidir. Bileşik numaraları 3, 9, 16, 17, 19 ve 20 olan bileşiklerin ise hem antifungal hemde antibakteriyel etkilerinin oldukça düşük olduğu görülmektedir.

2 numaralı konumda 4-metoksifenil taşıyan tüm bileşiklerin (Bileşik No 4, 5, 6 ve 7) önemli antifungal etkiye sahip olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

4(7)-metil 2-fenil sübstitüenti taşıyan bileşiklerin antifungal aktivitelerinin diğer bileşiklerden daha yüksek olduğu görülmektedir.

Tez çalışması kapsamında güçlü antibakteriyal aktivitesi tespit edilen bileşik 18 ve güçlü antifungal aktiviteye sahip oldukları belirlenen 4(7)-metil türevi bileşiklerin daha sonra ileri çalışmaları yapılarak aktivitelerinin incelenmesinin gerekli olduğu düşünülmektedir.

Antimikrobiyal tedavide yeni ilaç geliştirme çalışmaları, özellikle tedavide kullanılan antimikrobiyal ilaçlara karşı oluşan direnç gelişimi nedeniyle önemi her geçen gün artmaktadır. Tez çalışmasında da 4(7)-metil sübstitübenzimidazol türevi bileşiklerin yeni etkili antimikrobiyal ilaç geliştirme çalışmalarında yol gösterici olabilecek niteliktedir.

7. KAYNAKLAR

1. **Ustaçelebi Ş, Dilek Ç.** Antimikrobiyal İlaçlar ve Etki Mekanizması. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara, **1999**; 81-89.
2. **Pfaller M, Diekema DJ.** Rare and Emerging Opportunistic Fungal Pathogens: Concern for Resistance beyond *Candida albicans* and *Aspergillus fumigatus*. *J Clin Microbiol*, **2004**; 42: 4419.
3. **Graffunder EM, Venezia RA.** Risk factors associated with nosocomial methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infection including previous use of antimicrobials. *J Antimicrob Chemother*, **2002**; 49: 999-1050.
4. **Anderson MEC, Lefebvre SL, Weese SJ.** Evaluation of prevalence and factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonization in veterinary personnel attending an international equine veterinary conference. *Vet Microbiol*, **2008**; 129: 410-7.
5. **Wang XL, Wan K, Zhou CH.** Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1,2,3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *Eur J Med Chem*, **2010**; 45(10): 4631-463.
6. **Aher NG, Pore VS, Mishra NN, Kumar A, Shukla PK, Sharma A, Bhat MK.** Synthesis and antifungal activity of 1,2,3-triazole containing fluconazole analogues. *Bioorg Med Chem Lett*, **2009**; 19: 759-763.
7. **Holla BS, Mahalinga M, Karthikeyan MS, Poojary B, Akberali PM, Kumari NS.** Synthesis, characterization and antimicrobial activity of some substituted 1,2,3-triazoles. *Eur J Med Chem*, **2005**; 40: 1173-1178.
8. **Luo Y, Lu YH, Gan LL, Zhou CH, Wu J., Geng RX, Zhang YY.** Synthesis, antibacterial and antifungal activities of novel 1,2,4-triazolium derivatives. *Arch Pharm Chem Life Sci*, **2009**; 342: 386-393.
9. **Kaplancıklı ZA, Turan-Zitouni G, Özdemir A, Revial G.** New triazole and triazolothiadiazine derivatives as possible antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*, **2008**; 43: 155-159.
10. **Mahboobi S, Eichhorn E, Winkler M, Sellmer A, Möllmann U.** Antibacterial activity of a novel series of 3-bromo-4-(1*H*-3-indolyl)-2,5-dihydro-1*H*-2,5-pyrroledione derivatives an extended structure-activity relationship study. *Eur J Med Chem*, **2008**; 43: 633-656.
11. **Shamsuzzaman M, Shaheen K, Mahboob A, Zishan T, Anis A, Asad UK.** Synthesis, antibacterial and antifungal activities of 6,5 fused steroidal oxazoles in cholestane series. *Eur J Med Chem*, **2010**; 45: 1094-1097.
12. **Onnis V, De Logu A, Cocco MT, Fadda R, Meleddu R, Congiu C.** 2-Acylhydrazino-5-arylpyrrole derivatives: Synthesis and antifungal activity evaluation. *Eur J Med Chem*, **2009**; 44: 1288-1295.
13. **Özdemir A, Turan-Zitouni G, Kaplancıklı ZA, İşcan G, Khan S, Demirci F.** Synthesis and the selective antifungal activity of 5,6,7,8-tetrahydroimidazo[1,2-*a*]pyridine derivatives. *Eur J Med Chem*, **2010**; 45: 2080-2084.
14. **Zhang FF, Gan LL, Zhou CH.** Synthesis, antibacterial and antifungal activities of some carbazole derivatives. *Bioorg Med Chem Lett*, **2010**; 20: 1881-1884.
15. **Fang B, Zhou CH, Rao XC.** Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents. *Eur J Med Chem*, **2010**; 45(9): 4388-4398.

16. **Pathak D, Siddiqui N, Bhrigu B, Ahsan W, Alam MS.** Benzimidazoles: A New Profile of Biological Activities. *Der Pharmacia Lettre*, **2010**; 2(2): 27-34.
17. **Saleh M, Abbott S, Lauzon VC, Penney C, Zacharie B.** Synthesis and antimicrobial activity of 2-fluorophenyl-4,6-disubstituted [1,3,5]triazines. *Bioorg Med Chem Lett*, **2010**; 20: 945-949.
18. **Merck, Co.** *The Merck Index, An Encyclopedia of Chemical Drugs and Biologicals*, 12th . Ed., Whitehouse Station NJ, USA, **1996**.
19. **Osborne DRD.** (Unilever Ltd.). Antibacterial Anilinobenzimidazoles. Brit. Patent 1,171,904, Ref. *Heterocyclic Compounds*, **1969**; 72: 31797-1970.
20. **Hoffmann K.** Imidazole and its derivatives. Interscience Publishers, INC, New York, **1953**.
21. **Wright JB.** The chemistry of the benzimidazoles. *Chem Rev*, **1951**; 48: 397-541.
22. **Rogers KS, Clayton CC.** Effects of pH on benzimidazole fluorescence. *Anal Biochem*, **1972**; 48: 199-201.
23. **Green H, Day AR.** The tautomeric Character of the imidazol ring. *J Am Chem Soc*, **1942**; 64: 1167-1173.
24. **Rabinowitz JL, Wagner EC.** Restriction of tautomerism in the amidine system by hydrogen bonding. The case of 4(7)-nitrobenzimidazole. *J Am Chem Soc*, **1951**; 73: 3030-3037.
25. **Howell JR, Rasmussen M.** Heterocyclic ambident nucleophiles; Alkylation of benzimidazoles. *Aust J Chem*, **1993**; 46: 1177-1191.
26. **Arnau N, Arredondoy Y, Moreno-Manas M, Pleixats R, Villaryoya M.** Palladium(0)-catalyzed allylation of 4(5)-substituted imidazoles, 5(6)-substituted benzimidazoles, benzimidazoles, benzotriazoles and 5(6)-methylbenzotriazole. *J Heterocyclic Chem*, **1995**; 32: 1325-1334.
27. **Lee In-S H, Jeung EH,** Synthesis and tautomerism of 2-aryl- nad 2-heteroaryl derivatives of benzimidazole. *J Heterocyclic Chem*, **1996**; 33: 1711-1716.
28. **Iemura R, Hori M, Othaka H.** Syntheses of the metabolites of 1-(2-ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole difumarate(KG-2413) and related compounds. *Chem Pharm Bull*, **1989**; 37(4): 962-966.
29. **Goker H, Kus C, Abbasoglu U.** Synthesis of 1,2,5(6)-trisubstituted benzimidazoles and evaluation of their antimicrobial activities. *Arciv Der Farmazie*, **1995**; 328(5): 425-430.
30. **Alcalde E, Dinares I, Frigola J.** NMR studies of N-(benzimidazol-2-yl) pyridinium derivatives: QSAR with the anti-leishmanial activity and their carbon-13 NMR chemical shifts. *Eur J Med Chem*, **1991**; 26: 633-642.
31. **Alcalde E, Perez-Garcia L, Dinares I, Coombs GH, Frigola J.** Synthesis and antitrichomonal activity of azinium (azolium) 4-nitrobenzimidazolate betains and their derivatives. *Eur J Med Chem*, **1992**; 27: 171-177.
32. **Katritzky AR, Rachwall S.** New routes to selectively methylated benzimidazoles. *J Heterocyclic Chem*, **1994**; 31: 775-779.
33. **Phillips MA.** The formation of 2-methylbenzimidazoles. *J Chem Soc*, **1928**; 172-177.
34. **Phillips MA.** The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J Chem Soc*, **1928**; 2393-2399.

35. **Wagner AF, Wittreich PE, Lusi A, Folkers K.** Benzimidazoles and novel use of 2-formylbenzimidazoles in syntheses. *J Org Chem*, **1962**; 27: 3236-3239.
36. **Holan G, Samuel EL, Enis BC, Hinde RV.** 2-trihalogenomethylbenzazoles. Part I. Formation. *J Chem Soc (C)*, **1967**; 20-25.
37. **Fieser LF, Fieser M.** Polyphosphoricacid. R. for *Org Syn* (1), **1955**; 894-905.
38. **Hein DW, Alheim RJ, Leavitt JJ.** The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl and 2-alkyl substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *J Am Chem Soc*, **1957**; 79: 427-429.
39. **Kanaoka Y, Yonemitsu O, Tanizawa K, Ban Y.** Polyphosphate ester as a synthetic reagent I. Synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *Chem Pharm Bull*, **1964**; 12: 773-778.
40. **Wegner H, Nordstorm L, Wiedenhagen R.** Über eine neue darstellung von N-alkylierten imidazoloverbindungen. *Berichte*, **1942**; 12: 1936-1948.
41. **Popp FD, Mcewen WE.** Polyphosphoricacid. *Chem Rev*, **1958**; 58: 321.
42. **Noyanalpan N, Işıkdag İ.** Synthesis of some 2-(heterocyclic-substituted) benzimidazole derivatives. *Chim Acta Turcica*, **1983**; 11: 357-361.
43. **Gümüş F, Altuntaş TG, Saygun N, Özden T, Özden S.** In vitro tuberculostatic activities of some 2-benzylbenzimidazole and 2-phenoxybenzimidazole derivatives. *J Pharm Belg*, **1989**; 44(5): 398-402.
44. **Algül Ö.** Bazı 1,2-disüstitüe benzimidazol türevlerinin Platin(II) kompleksleri üzerinde çalışmalar. *Doktora Tezi, Gazi Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara. 2000.*
45. **Langheld K.** Über metaphosphorsäure-athylester und deren anwendung in der organischen chemie. *Chem Ber*, **1910**; 43: 1987-1860.
46. **Langheld K.** Über ester und amide der Phosphorsäuren II. *Chem Ber*, **1911**; 44: 2076.
47. **Cramer F, Hettler H.** Ester der trimetaphosphorsäure. *Chem Ber*, **1958**; 91: 1181.
48. **Noyanalpan N, Işıkdag İ.** 2-süstitüe-benzimidazol türevlerinin sentezleri, yapı aydınlatmaları ve yapı etki ilişkileri üzerinde çalışmalar. *Doğa Bilim Dergisi, C*, **1985**; 9(2): 183-193.
49. **Öğretir C, Demirayak Ş.** Benzimidazol çalışmaları I. Bazı 2- veya 5-süstitüe benzimidazol türevlerinin proton alma davranışlarının incelenmesi ve Hammett ilişkileri. *Doğa Tr. Kim. D*, **1986**; 10(2): 112-117.
50. **Bera BC, Chakrabarty MM.** Spectrophotometric determination of palladium with 2-mercaptomethylbenzimidazoles. *Microchim Acta*, **1966**; 6: 1094-1100.
51. **Smith LI, Haris SA.** Studies on the polymethylbenzenes. The nitration of pentamethylbenzene and of hexamethyl and hexaethylbenzene. *J Am Chem Soc*, **1935**; 57: 1289-1292.
52. **Smith LI, Haris S.** The jacobson reaction. *J Am Chem Soc*, **1936**; 58: 1-10.
53. **Chaudhury S, Debroy A, Mahajan MP.** Synthesis of condensed imidazoles by lead tetraacetate oxidation of amidines. *Can J Chem*, **1982**; 60: 1122-1126.

54. **Ichikawa M, Nabeya S, Muraoka K, Hisano T.** Acidic properties of benzimidazoles and substituent effects. IV. Relationship between the acidities of N²-(substitutedphenyl) arylamidines and ring closures to imidazole. *Chem Pharm Bull*, **1979**; 27(5): 1255-1264.
55. **Perry RJ, Wilson B.** A novel palladium-catalyzed synthesis of 2-arylbenzimidazoles. *J Org Chem*, **1993**; 58(25): 7016-7021.
56. **Chup NK, Tsupak EB, Simonov AM.** Benzimidazole derivatives. Reaction 2-aminomethylbenzimidazole and its 1-methyl derivative with nitrous acid. *Khim Geterosikl Soedin*, **1970**; 10: 1393-1396.
57. **Noyanalpan N, Işıklıdağ İ.** 2-Substitüe-benzimidazol türevlerinin sentezlerinde değişik reaksiyon ajanlarının denenmesi ve bulguların karşılaştırılması. *J Fac Pharm Gazi*, **1984**; 1(2): 61-68.
58. **Hunger A, Kebrle J, Rossi A, Hoffman K.** Synthese basisch substituierter, analgetisch wirksamer benzimidazole derivative. *Experien*, **1957**; 16: 400.
59. **Hunger A, Kebrle J, Rossi A, Hoffman K.** Benzimidazole-derivative und verwandte heterocylen synthese von 1-aminoalkyl, 2-benzylbenzimidazolen. *Helv Chim Acta*, **1960**; 43: 800.
60. **Işıklıdağ İ.** 2 nolu konumda heterosiklik halkalarla substitüe edilmiş benzimidazol türevlerinin sentezi, yapı aydınlatması ve yapı-etki ilişkileri üzerindeki çalışmalar. *Doktora Tezi, Ankara Üniv. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara. 1982.*
61. **Jerchel VD, Kracht M, Krucker K.** Untersuchungen über benzimidazole. *Ann*, **1954**; 590: 230-232.
62. **Hughes GK, Lions F.** The synthesis of 2-aminomethylbenzimidazole and related substances. *J Proc Roy Soc New South Wales*, **1938**; 71: 209-222.
63. **Suzuki N, Vamabayashi T, Izaway Y.** A single-step synthesis of 2-substituted benzo-azoles. *Bull Chem Japan*, **1976**; 49(1): 353-354.
64. **Hölljes EL, Wagner E.** Some reactions of nitriles as acid anammonides. *J Org Chem*, **1944**; 9: 31-49.
65. **Wagner EC.** Some reactions of amidines as ammonio carboxylic acids or esters. *J Org Chem*, **1940**; 5: 133-141.
66. **Bachman GB, Heisey L.** Monomers and polymers: The preparation of vinyl derivatives of five-atom heterocyclic rings. *J Am Chem Soc*, **1949**; 71: 1985-1988.
67. **King FE, Achenson RM.** The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenyldiamines and iminoethers. *J Chem Soc*, **1949**; 1396-1400.
68. **Czarny A, Wilson WD, Boykin DW.** Synthesis of mono-cationic and dicationic analogs of Hoechst 33258. *J Heterocyclic Chem*, **1996**; 33: 1393-1397.
69. **Thomas PR, Tyler GJ.** Some new benzimidazole derivatives. *J Chem Soc*, **1957**; 2197-2202.
70. **Kim JS, Yu C, Liu LF, Lavoie EJ.** Terbenzimidazoles: influence of 2-,4- and 5-substituents on cytotoxicity and relative potency as topoisomerase I poisons. *J Med Chem*, **1997**; 40: 2818-2824.
71. **Ridley HF, Spickett RGW, Timmis GM.** A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs. *J Het Chem*, **1965**; 2(4): 453-456.
72. **Trivedi V, De SK, Gibbs A.** A convenient one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *J Mol Catal A Chem*, **2006**; 245:8-11.

73. **Deselms RC.** Benzimidazoles I. (2-heterocyclic substituted)benzimidazoles. *J Org Chem*, **1962**; 27: 2163.
74. **Stephens FF, Bower JD.** The preparation of benzimidazoles and benzoxazoles from Schiff bases. *J Chem Soc*, **1950**; 1722.
75. **Partridge MW, Turner HA.** Cyclic amidines Part VII. Preparation of benzimidazoles from N'-aryl-N-hydroxyamidines. *J Chem Soc*, **1958**; 2086-2092.
76. **Cohen VI.** A new method of synthesis of some 2-aryl and 2-heterocyclic benzimidazole, benzoxazole and benzothiazole derivatives. *J Het Chem*, **1979**; 16(1): 13-16.
77. **Büyükbingöl E, Şafak C, Öztürk Y, Şahin MF.** Quantitative structure activity relationship (QSAR) of smooth muscle relaxation and 2-substituted. Benzimidazole derivatives. *Gazi Ecz Fak Der*, **1986**; 3(2): 119-131.
78. **İscan MY, Büyükbingöl E, İscan M, Şahin MF, Şafak C.** Effects of 2-arylbzimidazoles on rat hepatic microzomal monooxygenase system. *Comp Biochem Physiol*, **1989**; 92C(1): 109-115.
79. **Paglietti G, Pirisi MA, Loriga M, Grella GE.** Preparation E attivita' farmacologica di 2-(4'R')fenil-5R-benzimidazoli E 2-(4'-piridinil)-5R-benzimidazoli. *IL Farmaco-Ed Sc*, **1988**; 43(3): 215-226.
80. **Abdelhamid AO, Parkanyi C, Rashid SMK, Lloyd WD.** Synthesis of fused ring heterocycles from aromatic amines with Hydroximoyl chlorides. *J Het Chem*, **1988**; 25(2): 403-405.
81. **Pamuk İ.** Bazı 5(6) 2-Disüstitübenzimidazol türevlerinin platin(II) kompleksleri üzerinde çalışmalar. *Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara. 1997.*
82. **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.
83. **Katrizky AR, Singh SK.** Microwave-assisted heterocyclic synthesis. *Arkivoc*, **2003**; 8: 68-86.
84. **VanVliet DS, Gillespie P, Scicinski JJ.** Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from 2-nitroanilines using microwave conditions. *Tetrahedron Lett*, **2005**; 46: 6741-6743.
85. **Martínez-Palou R, Zepeda LG, Höpfl H, Montoya A, Guzman-Lucero DJ, 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.
86. **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. *Bioorgan Med Chem Lett*, **2006**; 16: 4169-4173.
87. **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 Commun*, **2007**; 37(17): 2815-2825.
88. **Mobinikhaledi A, Zendehdel M, Jamshidi FH.** Zeolite-catalyzed synthesis of substituted benzimidazoles under solvent-free conditions and microwave irradiation. *Synth React Inorg M*, **2007**; 37(3): 175-177.
89. **Reddy CS, Nagaraj A.** A mild, efficient and one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles by ZrOCl₂.8H₂O catalyzed ring closure reaction. *Indian J Chem B*, **2008**; 47(7) : 1154-1159.

90. **Treu M, Karner T, Kousek R, Berger H, Mayer M, McConnell DB, Stadler A.** Microwave-assisted parallel synthesis of fused heterocycles in a novel parallel multimode reactor. *J Combin Chem*, **2008**; 10(6): 863-868.
91. **Sun Q, Gato B, Yu C, Liu LF, Lavoie EJ.** Synthesis and evaluation of terbenzimidazoles as topoisomerase I inhibitors. *J Med Chem*, **1995**; 38: 3638-3644.
92. **Ji YH, Bur D, Hasler W, Schmitt VR, Dorn A, Bailly C, Waring M, Hochstrasser R, Leupin W.** Tris-benzimidazole derivatives: Design, synthesis and DNA sequence recognition. *Bioorg Med Chem*, **2001**; 9: 2905-2919.
93. **Swartz MN.** Hospital-acquired Infections: Diseases with Increasingly Limited Therapies. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1994**; 91: 2420-2427.
94. **Tomasz A.** Multiple Antibiotic-resistant Pathogenic Bacteria. *N Eng J Med*, **1994**; 330: 1247-1251.
95. **Fridkin SK, Gaynes RP.** Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clin Chest Med*, **1999**; 20:303.
96. Anonymous. *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin-United States. Morbidity Mortality Weekly Rep, **1997**; 46:765-766.
97. **Hiramatsu K, Hanaki H, Ino T, Yabuta K, Oguri T, Tenover FC.** Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Strain with Reduced Vancomycin Susceptibility. *J Antimicrob Chemother*, **1997**; 40:135-136.
98. **Algül Ö, Duran N, Gülbol G.** Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of some 1,5(6)-H/or -Methyl-2-sübstituted benzimidazole derivatives. *Asian J Chem*, **2007**; 19(4): 3085-3092.
99. **Algül Ö, Duran N.** Activity of bisbenzimidazoles derivatives to *Staphylococcus epidermidis*. *Asian J Chem*, **2007**; 19(4): 3145-3151.
100. **Özden S, Ertepinar H, Geban Ö.** QSAR Study on Antibacterial Effects of Benzimidazole and İmidazopyridine Derivatives. *Collect Czech Chem Commun*, **1995**; 60:2178-2187.
101. **Ertepinar H, Gök Y, Geban Ö, Özden S.** A QSAR Study of the biological activities of some benzimidazoles and imidazopyridines against *Bacillus subtilis*. *Eur J Med Chem*, **1995**; 30:171-175.
102. **Göker H, Boykın DW, Yıldız S.** Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel 2-phenyl or methyl-4H-1-benzopyran-4-ones Carrying Aminobenzimidazoles. *Bioorg Med Chem*, **2005**; 13:1707-1714.
103. **Ateş-Alagöz Z, Alp M, Kuş C, Yıldız S, Büyükbingöl E, Göker H.** Synthesis and Potent Antimicrobial Activities of Some Novel Retinoidal Monocationic Benzimidazoles. *Arch Pharm Chem Life Sci*, **2006**; 339: 74-80.
104. **He Y, Yang J, Wu B, Risen L, Swayze EE.** Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazoles as Potential Antibacteriyel Agents. *Bioorg Med Chem*, **2004**; 14:1217-1220.
105. **Özden S, Karataş H, Yıldız S, Göker H.** Synthesis and Potent Antibacterial Activity of Some Novel 4-(5,6-dichloro-1H-benzimidazol-2-yl)-N-substituted Benzamides. *Arch Pharm Med Chem*, **2004**; 337: 556-562.
106. **Özden S, Atabey D, Yıldız S, Göker H.** Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel Methyl or ethyl 1H-benzimidazole-5-carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidine Groups. *Bioorg Med Chem*, **2005**; 13:1587-1597.

107. **Göker H, Alp M, Yıldız S.** Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel N-(Alkyl)-2-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carboxamidines. *Molecules*, **2005**; 10:1377-1386.
108. National Committee for Clinical Laboratory Standards, Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts, Approved standard NCCLS document M27-A, National Committee for Clinical Laboratory Standards, Wayne, PA, **2002**.
109. C.J. Alexopoulos and C.W. Mims, *Introductory Mycology* (3rd ed.), Wiley, NY, **1979**.
110. M.A. Ghannoum and L.A. Rice, *Clin. Microbiol. Rev.* **12** 501, 1999.
111. **Zwadyk P.** Phytochemical and Antimicrobial Screening of the leaf extracts of *Celtis integrifolia* (lam), *Journal of Tropical Biosciences Volume*, **1972**; 5(2): 72-76.
112. **Kim J, Kim J, Lee H, Lee BM, Kim BH.** Indium-mediated one-pot benzimidazole synthesis from 2-nitroanilines or 1,2-dinitroarenes with orthoesters. *Tetrahedron*, **2011**; 67: 8027-8033.
113. **Mukhopadhyay C, Tapaswi PK.** PEG-mediated catalyst-free expeditious synthesis of 2-substituted benzimidazoles and bis-benzimidazoles under solvent-less conditions. *Tetrahedron Lett*, **2008**; 49(43): 6237-6240.
114. **Gardiner JM, Loyns CR.** Efficient one-pot conversion of 6-methyl-2-nitroaniline into 1-alkoxy-2-alkyl-4-methyl-, 1-benzyloxy-2-phenyl-4-methyl-, and 1-allyloxy-4-methyl-2-vinyl-benzimidazole. *Synthetic Commun*, **1995**; 25(6): 819-827.
115. **Gaber AEM, Muathen HA, Taib LA.** 2. Thermal fragmentation and rearrangement of some N-phenylbenzamide oxime derivatives II. Synthesis of benzimidazole derivatives. *J Anal Appl Pyrol* (**2011**); 91(1), 119-124.
116. **Peng J, Ye M, Zong C, Hu F, Feng L, Wang X, Wang Y, Chen C.** 3. Copper-catalyzed intramolecular C-N bond formation: a straightforward synthesis of benzimidazole derivatives in water. *J Org Chem*, (**2011**); 76(2), 716-719.
117. **Keurulainen L, Salin O, Siiskonen A, Kern JM, Alvesalo J, Kiuru P, Maass M, Yli-Kauhaluoma J, Vuorela P.** 4. Design and Synthesis of 2-Arylbenzimidazoles and Evaluation of Their Inhibitory Effect against *Chlamydia Pneumoniae*. *J Med Chem*, (**2010**); 53(21), 7664-7674.
118. **Sharma MC, Kohli DV, Sharma S, Sharma AD.** 5. Synthesis and antihypertensive activity of some new benzimidazole derivatives of 4'-(6-methoxy-2-substitutedbenzimidazole-1-ylmethyl)-biphenyl-2-carboxylic acid in the presences of BF₃.OEt₂. *Pharmacia Sinica*, **2010**; 1(1), 104-115.
119. **Maras N, Kocevar M.** Boric Acid-Catalyzed Direct Condensation of Carboxylic Acids with Benzene-1,2-diamine into Benzimidazoles. *Helv Chim Acta*, **2011**; 94(10), 1860-1874.
120. **Murugulla AC, Donthabhakthuni S, Takehiko S.** Room temperature synthesis of benzimidazole derivatives using reusable cobalt hydroxide (II) and cobalt oxide (II) as efficient solid catalysts; *Tetrahedron Lett*, **2011**; 52 (43), 5575–5580.
121. **Kim Y, Kumar MR, Park N, Heo Y, Lee S.** Copper-Catalyzed, One-Pot, Three Component Synthesis of Benzimidazoles by Condensation and C–N Bond Formation. *J Org Chem*, **2011**; 76(23), 9577-9583.
122. **Behbahani FK, Ziaei P, Fakhroueian Z, Doragi N.** An efficient synthesis of 2-arylbenzimidazoles from o-phenylenediamines and aryl aldehydes catalyzed by Fe/CeO₂-ZrO₂ nano fine particles *Monatshefte fuer Chemie*, **2011**; 142(9), 901-906.
123. **Meshram GA, Vishwanath D.** Efficient Synthesis of Benzimidazole and quinoxaline derivatives with ZnO₂.H₂O₂ under mild conditions. *Int J Chem Sci*, **2010**; 8(1), 119-131.

124. **Bachhav HM, Saket BB, Vikas N.** Telvekar Efficient protocol for the synthesis of quinoxaline, benzoxazole and benzimidazole derivatives using glycerol as green solvent. *Tetrahedron Lett*, **2011**; 52(43), 5697-5701.
125. **Grimmett MR.** Imidazole and Benzimidazole Synthesis, (Meth-Cohn, O. ED.). *Academic Press*, London, **1997**.
126. **Dikusar EA, Potkin VI.** Synthesis of 2-[3-alkoxy-4-(hydroxy, alkoxy, acyloxy)phenyl]-5-methyl-1H-benzimidazoles. *Russian J Org Chem*, **2011**; 47(5): 694-701.
127. **Gupta S, Agarwal PK, Kundu B.** Catalyst/ligand-free synthesis of benzimidazoles and quinazolinones from amidines via intramolecular transamination reaction. *Tetrahedron Lett*, **2010**; 51(14): 1887-1890.
128. **Mukhopadhyay C, Tapaswi PK.** Dowex 50W, a highly efficient and recyclable green catalyst for the construction of the 2-substituted benzimidazole moiety in aqueous medium. *Catal Commun*, **2008**; 9(14), 2392-2394.
129. **Dettmann S, Szymanowitz K, Wellner A, Schiedel A, Mueller CE, Gust R.** 2-Phenyl-1-[4-(2-piperidine-1-ylethoxy)benzyl]-1H-benzimidazoles as ligands for the estrogen receptor: Synthesis and pharmacological Evaluation. *Bioorg Med Chem*, **2010**; 18(4): 4905-4916.
130. **Savall BM, Fontimayor JR.** Synthesis of 2-arylbenzimidazoles via microwave Suzuki-Miyaura reaction of unprotected 2-chlorobenzimidazoles. *Tetrahedron Lett*, **2008**; 49(47): 6667-6669.
131. **Belyaev EY, Kumarev VP, Kondrat'eva, LE, Shakhova EI.** Synthesis of 2-arylbenzimidazoles from o-nitroanilines and aromatic aldehydes. *Khimiya Geterotsiklicheskikh Soedinenii*, **1970**; 12: 1688-1689.
132. Rodney L.; 250 West Main Street, Suite 300, Charlottesville, Virginia 22902 (US). WO **2010/132684 A2**.
133. **Reddy KK, Rao NVS, Ratnam CV.** Sythesis of some 1-benzyl benzimidazoles. *Indian J Chem*, **1963**; 1: 96-98.
134. **O'sullivan DG, Wallis AK.** New Benzimidazole Derivatives with Powerful Protective Action on Tissue Culture Infected with Types 1,2 and 3 Polivirus. *Nature (London)*, **1963**; 198: 1270.
135. **Shriner RL, Ashley WC, Welch E.** 2-Phenylindole. *Organic Syntheses*, **1955**; Coll. 3:725; **1942**; 22: 98.
136. **Rabiger DJ, Joulie MM.** The ionization constants, ultraviolet and infrared spectra of some substituted benzimidazoles. *J Chem Soc*, **1964**; 29: 476-482

ÖZGEÇMİŞ

25 Eylül 1985 yılında Düziçi/ Osmaniye’de doğdu. İlköğretimine Adana İli Kozan ilçesinde Yavuz Sultan Selim İlköğretim Okulunda başladı ve Osmaniye İli Kadirli ilçesinde sırasıyla Yedi Mart İlköğretim Okulu ve Merkez İlköğretim Okulunda tamamladı. Lise öğrenimini 2002 yılında Kadirli Lisesinde bitirdi. Daha sonra 2003 yılında Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi’nde Eczacılık eğitime başladı ve 2008 yılında mezun oldu. 2008 yılından buyana Osmaniye İli Sumbas İlçesinde Emrah Eczanesinin sahibi ve mesül müdürü olarak meslek yaşantısını sürdürmektedir. Ayrıca 2009 yılından itibaren Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı’nda yüksek lisans eğitime devam etmektedir.