

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

**BAZI YENİ HETEROSİKLİK YAPI TAŞIYAN BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Özden TARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Öztekin ALGÜL

MERSİN-2011

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

**BAZI YENİ HETEROSİKLİK YAPI TAŞIYAN BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI VE BİYOLOJİK
ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Özden TARI

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Doç. Dr. Öztekin ALGÜL

Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından BAP-SBE FK(ÖT) 2009-2 YL numaralı proje ile desteklenmektedir.

Tez No:.....

MERSİN-2011

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimime başladığım günden itibaren her konuda desteğini esirgemeyen, deneyimlerini ve fikirlerini paylaşarak bana yol gösteren ve bu tezin oluşmasını sağlayan tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Öztekin Algül'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

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

Mikrobiyolojik aktivite çalışmalarımı tamamlayan Sayın Doç. Dr. Nizami Duran'a teşekkürlerimi sunarım.

Lise, lisans ve yüksek lisans eğitimim boyunca koşulsuz her zaman yanımda olan ve bundan sonra da olacağından emin olduğum, benden arkadaşlığımı ve kardeşliğini hiçbir zaman eksik etmeyen ve benim buralara gelmemdeki en büyük adımı atmamı sağlayan temiz yürekli biricik dostum Sayın Alev Tutuş'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam boyunca benden sevgi ve ilgilerini esirgemeyen arkadaşlarım, Sayın Çağla Boğatarkan'a, Sayın Özge Şahin'e ve Sayın Leman Çelik'e çok teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca, mikrobiyolojik aktivite araştırmalarımnda benden yardımını esirgemeyen Uzm. N. Didem Yüksek'e çok teşekkür ederim.

Bu hayattaki eğitimimde ilk adımı atmamı sağlayan, bana her yönüyle örnek olan, çalışmayı ve öğrenmeyi sevdiren ve aynı zamanda iyi bir insan olmayı öğreten ilkokul öğretmenim rahmetli Sayın Kemal Demirdelen'e sonsuz şükranlarımı sunarım.

Herşeyden önce beni bu hayata getiren ve fedakarlıklarla yetiştiren, ideallerimi gerçekleştirmemde yanımda olan, Mersin'deki yaşantım boyunca da her anımda maddi manevi desteklerini ve güvenlerini esirgemeyen canım annem Durdane Tarı'ya ve canım babam Musa Tarı'ya ve de tabi ki bu yaşıma kadar her an yanımda olan, sevgisini ve ilgisini eksik etmeyen ikinci annem biricik ablam Gülden Tarı'ya en içten 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. 1,2- Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri	8
2.2.2. 1,2- Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşiklerin Mikrodalga Yardımıyla Genel Sentez Yöntemleri	14
2.3. 1,2-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	16
3. GEREÇ VE YÖNTEM	27
3.1. Kimyasal Çalışmalar	27
3.1.1. Materyal	27
3.1.2. Yöntem	27
3.1.2.1. 1,2-Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Genel Sentez Yöntemi I)	27
3.1.2.2. 1,2- Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Genel Sentez Yöntemi II)	27
3.1.2.3. 1,2-Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Genel Sentez Yöntemi III)	28

3.1.2.4. 1,2-Disübstitüebenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi (Genel Sentez Yöntemi IV)	28
3.2. Analitik Çalışmalar	29
3.2.1. Erime Noktası Tayini	29
3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi ve Kolon Kromatografisi	29
3.2.3. Spektroskopik Kontroller	29
3.2.3.1. IR Spektrumları	29
3.2.3.2. ¹ H NMR Spektrumları	29
3.2.4. Elemental Analizler	30
3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar	30
3.3.1. Materyal	30
3.3.2. Kullanılan Mikroorganizmalar ve Besiyerleri	30
3.3.3. İn Vitro Metodlar	31
4. BULGULAR	32
4.1. Kimyasal Bulgular	32
4.1.1. 1,2-Difenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 1)	32
4.1.2. 2-(2,6-Diklorofenil)-1-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 2)	34
4.1.3. 1-Benzil-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 3)	35
4.1.4. 1-(4-Klorofenil)-2-fenil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 4)	36
4.1.5. 1,2-Bis(4-klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 5)	37
4.1.6. 1-(4-Klorofenil)-2-p-tolil-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 6)	38
4.1.7. 1-(4-Klorofenil)-2-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 7)	39
4.1.8. 4-(1-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-N,N-dimetilanilin (Bileşik No 8)	40
4.1.9. 1-(4-Klorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 9)	41
4.1.10. 1-(4-Klorofenil)-2-(2,6-diklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (Bileşik No 10)	42
4.2. Biyolojik Bulgular	43
4.2.1. İn Vitro Deneylelerden Elde Edilen Biyolojik Bulgular	43
5. TARTIŞMA	45

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

49

7. KAYNAKLAR

51

ÖZGEÇMİŞ

59

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	10
Reaksiyon Denklemi 7:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	10
Reaksiyon Denklemi 8:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	11
Reaksiyon Denklemi 9:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	13
Reaksiyon Denklemi 10:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	14
Reaksiyon Denklemi 11:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	15
Reaksiyon Denklemi 12:	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	15
Reaksiyon Denklemi 13:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Reaksiyon Denklemi	46
Formül 1:	Benzimidazol Türevi Bileşikler Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	2
Formül 2:	Benzimidazol Türevi Bileşikler Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	2
Formül 3:	Benzimidazol Türevi Bileşikler Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	2
Formül 4:	Benzimidazol Türevi Bileşikler Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	2
Formül 5:	Benzimidazol Türevi Bileşikler Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	2
Formül 6:	Benzimidazol Türevi Bileşikler Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	3
Formül 7:	Benzimidazol Türevi Bileşikler Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	3

Formül 8: Benzimidazol Türevi Bileşikler Üzerine Yapılan Biyolojik Aktivite Çalışmaları	3
Formül 9: Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	4
Formül 10: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	18
Formül 11: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	19
Formül 12: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	19
Formül 13: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	19
Formül 14: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	19
Formül 15: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	20
Formül 16: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	20
Formül 17: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	20
Formül 18: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	21
Formül 19: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	21
Formül 20: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	22
Formül 21: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	22
Formül 22: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	23
Formül 23: 1,2-Disüstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	23

Formül 24:	1,2-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	23
Formül 25:	1,2-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	24
Formül 26:	1,2-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	25
Formül 27:	1,2-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	25
Formül 28:	1,2-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	26
Formül 29:	1,2-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları	26
Formül 30:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	32
Formül 31:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	34
Formül 32:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	35
Formül 33:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	36
Formül 34:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	37
Formül 35:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	38
Formül 36:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	39
Formül 37:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	40
Formül 38:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	41
Formül 39:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	42
Formül 40:	Çalışmada Sentezlenen Bileşiklerin Kimyasal Formülleri	45

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 2.1. Reaksiyon Şartları ve Verimleri

Çizelge 4.1. Antibakteriyal Aktivite Bulguları

Çizelge 4.2. Antifungal Aktivite Bulguları

Çizelge 6.1. Sentezlenen Bileşiklerin Reaksiyon Şartları ve Verimleri

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

MRKNS	Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok
MRSA	Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VRSA	Vankomisine Dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
VREF	Vankomisine Dirençli <i>Enterococcus faecium</i>
MİK	Minimum İnhibitör Konsantrasyon
GABA	Gama Amino Bütirik Asit
DMSO	Dimetil sülfoksit
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
THF	Tetrahidrofuran
DMF	Dimetilformamit

ÖZET

Bazı Yeni Heterosiklik Yapı Taşıyan Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Biyolojik Etkilerinin Araştırılması

Antimikrobiyal etkili ilaçların düzensiz kullanımı ile artan direnç gelişimi ve immün yetmezliği olan hastaların sayısındaki artış nedeniyle, son yıllarda bakteriyel ve fungal enfeksiyonların tedavisindeki başarısızlık giderek artmaktadır. Bu sorun, daha etkin yeni antimikrobiyal bileşiklere olan ihtiyacı doğurmaktadır.

Günümüzde antiülseratif, antihelmintik, antiviral, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidan etkileri nedeniyle pek çok tedavi alanında kullanılmakta olan benzimidazol türevi bileşikler dikkat çekmektedir. Benzimidazol halkaları, DNA bazlarının (pürin ve pirimidin çekirdekleri) temel yapılarının izosteri olduğundan ve vitamin B₁₂ (Siyanokobalamin) ile triptofan ve serotonin gibi aminoasitlerin doğal olarak yapısında bulunduğundan canlı organizmalar tarafından tanınmaktadır. Pek çok araştırma, benzimidazol halkasının antimikrobiyal aktivitesini de kanıtlamıştır.

Bu çalışmada, 1,2-disüstitübenzimidazol türevi bileşiklerden; 1,2-difenilbenzimidazol (Bileşik No 1), 2-(2,6-diklorofenil)-1-fenilbenzimidazol (Bileşik No 2), 1-(4-klorofenil)-2-fenilbenzimidazol (Bileşik No 4), 1-(4-klorofenil)-2-(4-metilfenil)benzimidazol (Bileşik No 6), 1-(4-klorofenil)-2-(4-metoksifenil)benzimidazol (Bileşik No 7), 4-(1-(4-Klorofenil)-1*H*-benzimidazol-2-il)-*N,N*-dimetilanilin (Bileşik No 8), 1-(4-klorofenil)-2-(4-nitro fenil)benzimidazol (Bileşik No 9) ve 1-(4-klorofenil)-2-(2,6-diklorofenil)benzimidazol (Bileşik No 10)'ün konvansiyonel yöntemle, 1-benzil-2-fenilbenzimidazol (Bileşik No 3) ve 1,2-bis-4-klorofenil benzimidazol (Bileşik No 5)'ün mikrodalga sentez yöntemi ile sentezlenmesi hedeflenmiştir. Daha sonra bu bileşiklerin çeşitli mikroorganizmalar üzerine *in vitro* antimikrobiyal etkileri MİK değerleriyle ortaya konulmuştur.

Sentezlenen bileşiklerden, Bileşik No 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ve 9 antibakteriyel ve antifungal aktivite göstermiştir. Ancak Bileşik No 10, antibakteriyel etki gösterirken antifungal aktivite göstermemektedir.

Anahtar kelimeler: Benzimidazol, antimikrobiyal aktivite, minimum inhibitör konsantrasyon (MİK), mikrodalga

ABSTRACT

Synthesis, Structural Explanation and Investigation of Biological Activities of Some New Heterocyclic Compounds

In recent years, therapy of bacterial and fungal infections failure have increased because of the growing of multi-drug resistance due to anomalous used of antimicrobial drugs and number of immunocompromised patients who are susceptible to these infections. Hence there was need to most effective novel antimicrobial compounds on microorganisms.

Nowadays, benzimidazole derivatives of used for various therapy due to antiulcerative, antihelminthic, antiviral, antihistaminic, antiinflammatory and antioxidant activities have been prominent. Benzimidazole rings were also recognized by 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, researches have showed that antimicrobial activities of benzimidazole derivatives.

In this study, we synthesized some compounds, which are 2-substitutedbenzimidazole derivatives, namely 1,2-diphenylbenzimidazole (Compound 1), 2-(2,6-dichlorophenyl)-1-phenylbenzimidazole (Compound 2), 1-(4-chlorophenyl)-2-phenylbenzimidazole (Compound 4), 1-(4-chlorophenyl)-2-(4-methylphenyl)benzimidazole (Compound 6), 1-(4-chlorophenyl)-2-(4-methoxy phenyl)benzimidazole (Compound 7), 1-(4-chlorophenyl)-2-(4-dimethylamino phenyl)benzimidazole (Compound 8), 1-(4-chlorophenyl)-2-(4-nitrophenyl) benzimidazole (Compound 9) and 1-(4-chlorophenyl)-2-(2,6-dichlorophenyl) benzimidazole (Compound 10) by using conventional methods, 1-benzyl-2-phenylbenzimidazole (Compound 3) and 1,2-bis-4-chlorophenylbenzimidazole (Compound 5) microwave synthesis methods. Then, we revealed in vitro antimicrobial activity of these synthesized compounds MIC values againts various microorganisms.

Compound 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 and 9 of synthesis compounds have been found antibacterial and antifungal effective. But, while Compound 10 have been showed antibacterial activity, have not been showed antifungal activity.

Key words: Benzimidazole, antimicrobial activity, minimum inhibitory concentration (MIC), microwave

1. GİRİŞ

Mikroorganizmalar çoğunlukla tek hücreli canlılar olup, 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 antimikrobiyal ajanlar olarak isimlendirilir (1).

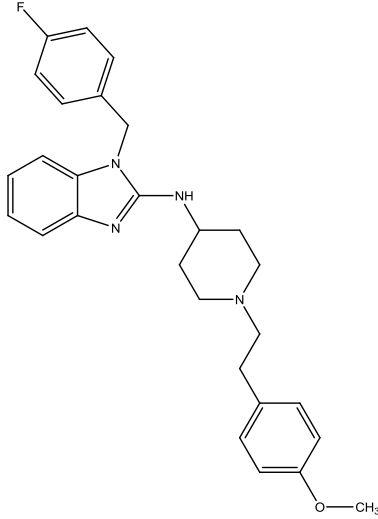
Günümüzde antimikrobiyal tedavide karşılaşılan en önemli sorun antimikrobiyal ajanların çoğuna direnç gelişmesidir. İlaçların düzensiz kullanılması ile birlikte, immün sistemi baskılanmış hastaların sayısının artması sonucunda, bu ilaçların büyük bir kısmına hızla direnç gelişmektedir. Direnç, intrinsik (doğal), çevre ve şartlara bağlı ve kazanılmış direnç olmak üzere 3 farklı yoldan gelişebilir (1). Değişik nedenlerden kaynaklanabilen bu direnç gelişmesi, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmakta ve buna bağlı olarak da, bakteriyel ve fungal enfeksiyonların yol açtığı mortalite ve morbidite insidansı giderek artmaktadır (2-4).

Antimikrobiyal ajanlara karşı hızlı direnç gelişimi, araştırmacıları yeni ve etkili antimikrobiyal ilaç geliştirme konusunda yoğun çalışmalar yapmaya yöneltmiştir. Araştırmacılar özellikle, direnç gelişimini önlemenin, mevcut ilaçlardan farklı yapıdaki yeni moleküllerin geliştirilmesiyle mümkün olabileceği konusunda fikir birliği içerisinde olduklarıdır. Bu nedenle farklı yapı taşıyan çok sayıda bileşik üzerinde araştırmalar yapılmaktadır (5-15).

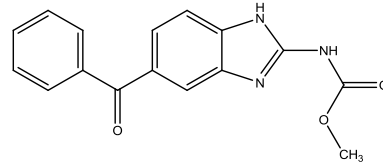
Antimikrobiyal etkili bileşiklerin geliştirilmesi için yapılan çalışmalarda, dikkat çeken kimyasal yapılardan birisi de benzimidazol halkasıdır. Benzimidazol halkası taşıyan bileşikler, antiülseratif, antihelmintik, antihistaminik, antiinflamatuvar ve antioksidan gibi pek çok etkisi nedeniyle ilaç etken maddesi olarak tedavide kullanılmaktadır (16). Benzimidazol halkaları aynı zamanda DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olduğundan pürin antimetaboliti olabilirler. Bu nedenle, benzimidazol türevi bileşiklerin canlı sistemlerdeki biyopolimerlerle daha kolay etkileşebileceği düşünülmektedir. Vitamin B₁₂ (siyanokobalamin) ile triptofan ve

serotonin gibi aminoasitlerin doğal olarak yapısında da benzimidazol halkası bulunduğu için canlı organizmalar tarafından tanınmaktadır.

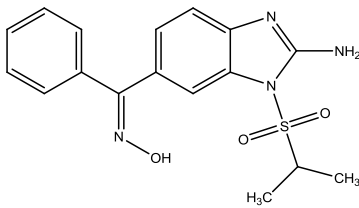
Ayrıca, astemizol (Formül 1), mebendazol (Formül 2), enviroksim (Formül 3), karbendazim (Formül 4) ve benomil (Formül 5) gibi benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin bakteri büyümesini baskıladığı da literatürlerde kayıtlıdır (17,18).



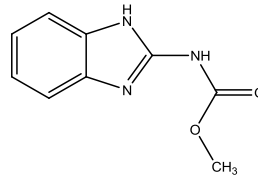
Formül 1



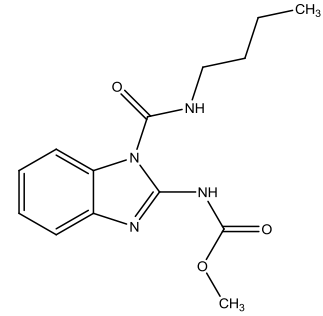
Formül 2



Formül 3

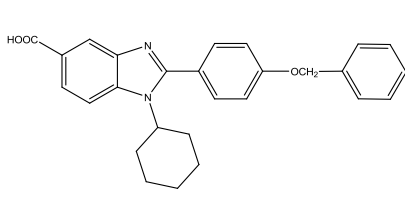


Formül 4

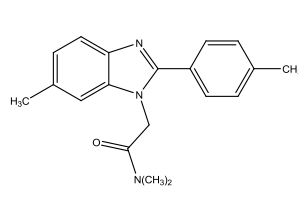


Formül 5

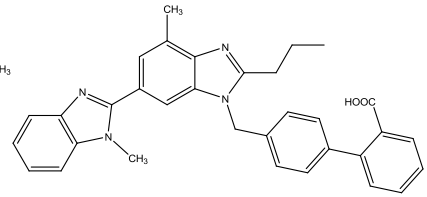
Yine grubumuz tarafından yapılan literatür çalışmalarında, 1,2-disüstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin oldukça geniş biyolojik aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Hepatitis C virüs (HCV) NS5B polimeraz inhibitörü (Formül 6), GABA_A reseptör agonisti (Formül 7) ve antihipertansif aktiviteye sahip telmisartan (Formül 8) 1,2-disüstitüe benzimidazol yapısı taşımaktadır.



Formül 6



Formül 7



Formül 8

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

Yine yapılan literatür çalışmaları sonucunda özellikle 1,2-disüstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin çeşitli biyolojik aktivitelerinin belirlenmiş olması, bu grup bileşiklerin güçlü antimikrobiyal aktiviteye de sahip olabileceği fikrini doğurmuştur. Tez çalışmamızda, bazı 1,2-disüstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi ve antimikrobiyal aktivitelerinin araştırılarak yapı-aktivite ilişkilerinin ortaya konulması planlanmıştır.

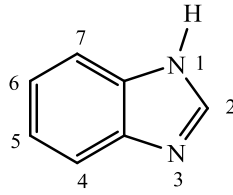
Bu çalışmada, 1,2-disüstitüebenzimidazol türevi bileşiklerden; 1,2-difenilbenzimidazol (**Bileşik No 1**), 2-(2,6-diklorofenil)-1-fenilbenzimidazol (**Bileşik No 2**), 1-benzil-2-fenilbenzimidazol (**Bileşik No 3**), 1-(4-klorofenil)-2-fenilbenzimidazol (**Bileşik No 4**), 1,2-bis-4-klorofenilbenzimidazol (**Bileşik No 5**), 1-(4-klorofenil)-2-(4-metilfenil)benzimidazol (**Bileşik No 6**), 1-(4-klorofenil)-2-(4-metoksifenil)benzimidazol (**Bileşik No 7**), 4-(1-(4-Klorofenil)-1*H*-benzimidazol-2-il)-*N,N*-dimetilanilin (**Bileşik No 8**), 1-(4-klorofenil)-2-(4-nitrofenil) benzimidazol (**Bileşik No 9**) ve 1-(4-klorofenil)-2-(2,6-diklorofenil)benzimidazol (**Bileşik No 10**)'ün konvansiyonel ve mikrodalga sentez yöntemi ile sentezlenmesi hedeflenmiştir.

Sentezlenmesi planlanan 1,2-disüstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal etkilerinin tespit edilmesi ve antimikrobiyal aktivitedeki önemlerinin ortaya konulması planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi, imidazol halkasının 4. ve 5. konumlarından benzene kaynaşması ile meydana gelmiştir (Formül 9). 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).



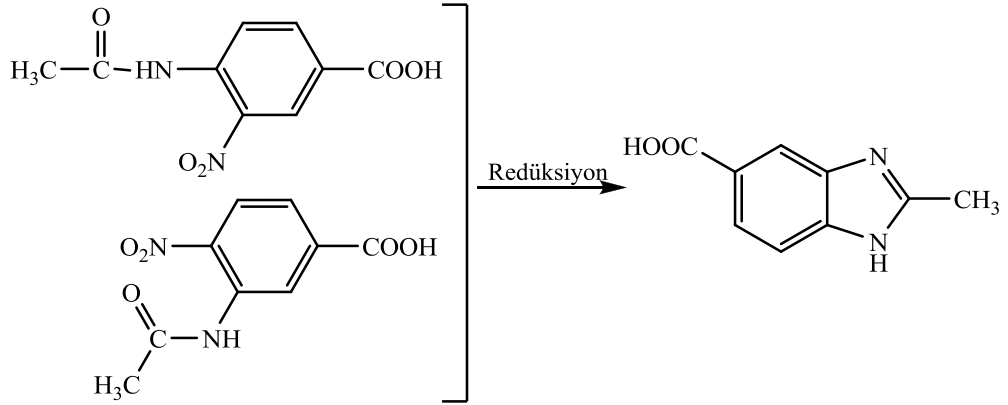
Formül 9

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 asosiyel 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).

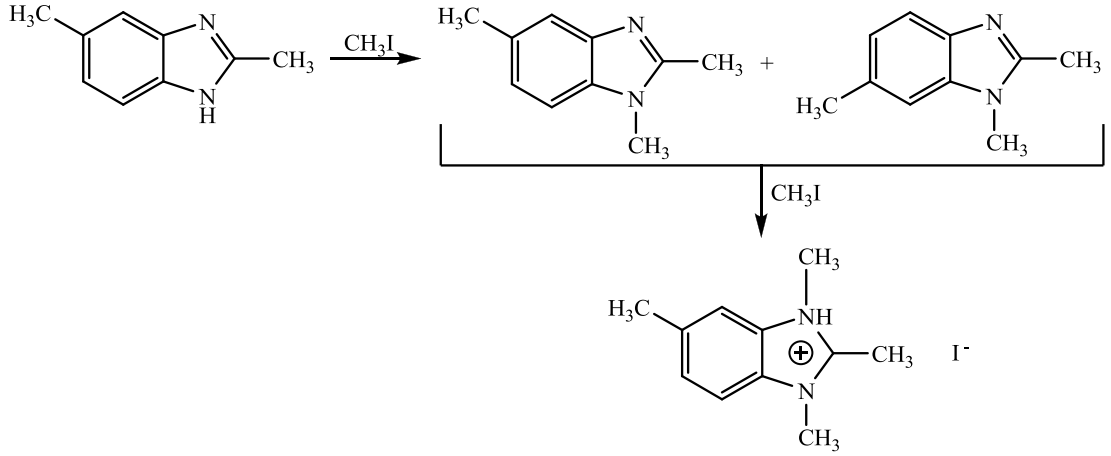
Benzimidazol (pKa 5,5), imidazol'den (pKa 7,0) daha zayıf bir bazdır. Bunun nedeni imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondur. Bu konjugasyondan dolayı oluşan rezonans, halka dayanıklılığını artırmakta ve böylece piridin azotunun bazik karakteri azalmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara 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).



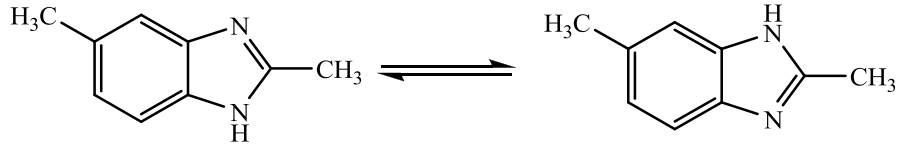
Reaksiyon Denklemi 1

Benzimidazollerin tautomerizmi, nötral şartlar altında da oluşmaktadır. Yine Green ve Day (23)'in yaptıkları bir diğer çalışmada, 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliyodür 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 tek bir türeve ulaştıklarını bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 2).



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).



Reaksiyon Denklemi 3

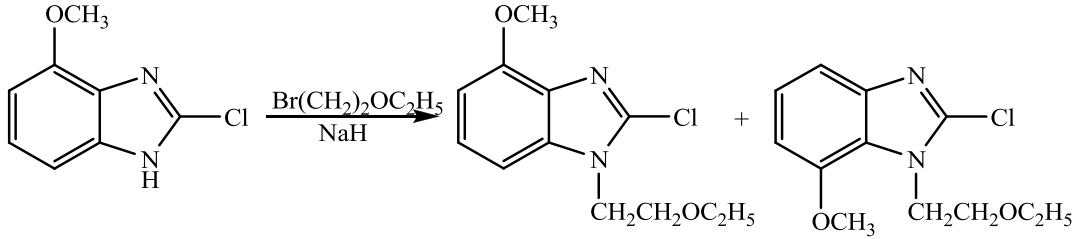
Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynıdır ve kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin; 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent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

Benzen üzerindeki süstitüentın karakteri azot üzerindeki süstitüsyonu 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 sübstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle, izomer oluşum oranının değiştiği bildirilmiştir (25). Arnau ve ark. (26) tarafından benzimidazolün 5(6). konum sübstitüentlerinin tautomerik denge üzerinde az bir etkisi olması nedeni ile bu tip sübstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir.

2-Furil ya da tiyenil sübstitüe benzimidazol türevlerinin 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 sübstitüsüonu 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).

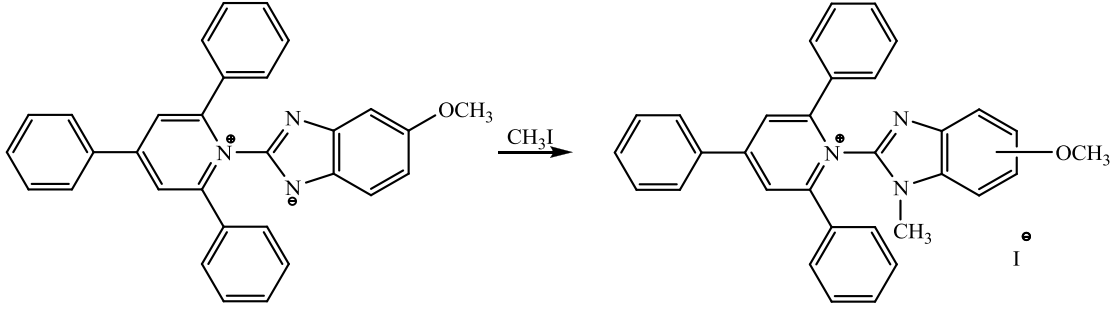


Reaksiyon Denklemi 4

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 Rachwal (32) alışılmış alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözmek 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 *o*-fenilendiamin ya da *o*-fenilendiaminin sübtitüe türevlerinin uygun karboksilik asit veya aldehit türevleri ile reaksiyonu sonucu sentezlendiği literatürlerde yer almaktadır.

2.2.1. 1,2-Disübtitüebenzimidazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentez Yöntemleri

1,2-Disübtitüe benzimidazol türevi bileşiklerin klasik olarak orto-aminoanilinlerin açılasyon/ siklizasyonu (33), orto-nitoanilinlerin redüksiyonu/ siklizasyonu (34-36) veya 2-sübtitüe benzimidazollerin alkilasyonu (37-39) ile sentezlenme yöntemleri literatürde kayıtlıdır.

Benzimidazol türevi bileşiklerin 1 numaralı konumlarındaki hidrojen atomunun alkil grupları ile sübtitüsüyonu reaksiyonu genellikle bazik ortamda uygun alkil halojenürler kullanılarak yapılmaktadır.

Phillips 1929 yılında yayınladığı çalışmasında, Skraup'un 1-metilbenzimidazol ve 1,2-dimetilbenzimidazol'ü, uygun benzimidazol türevinin 140°C'de potasyum

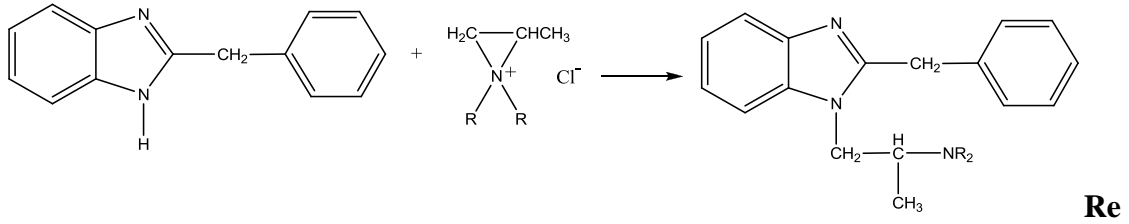
metilsülfat ile reaksiyonu ile, Fischer'in ise 1-metilbenzimidazol'ü, benzimidazol ve metil iyodürün reaksiyonu ile sentezlediklerini bildirmiştir (40).

Phillips aynı çalışmasında, 1,2-dimetilbenzimidazol'ü 2 ayrı yöntem ile sentezlediğini bildirmiştir. I. Yöntemde, N,N-diasetil-o-amino-metilanilin HCl içerisinde ısıtılması ile %65 verimle, II. Yöntemde, o-aminoasetometilanilitin yine HCl ve asetik asit içerisinde ısıtılması ile %67 oranında elde ettiğini bildirmiştir (40).

Hughes ve ark. (41) 1938 yılında 1-metil-2-hidroksimetilbenzimidazolü, 2-hidroksimetilbenzimidazol'ün metanollü çözeltisini sulu NaOH çözeltisi ve dimetilsülfat ile 100°C'de 10 dakika ısıtarak sentezlediklerini bildirmişlerdir.

Wright tarafından 1951 yılında yayınlanan bir derleme makalesinde, benzimidazollerin alkillenmesi reaksiyonunda benzimidazol türevi eşdeğer miktarda alkil halojenür kullanılması ve reaksiyonun düşük ısıda yürütülmesi durumunda 1-alkilbenzimidazolün ana ürün olarak meydana geldiği ve benzimidazol türevinin sübstitüent taşıması durumunda ise genellikle izomer karışımlarının elde edildiği bildirilmektedir (21). Benzimidazol halkasının azot atomu üzerinde bulunan hidrojenin tautomerik özellik göstermesinden dolayı, özellikle benzimidazol türevi bileşikler üzerinde yürütülen metilleme reaksiyonlarında genellikle tek ürünlerin elde edilemediği literatürde kayıtlıdır. Örneğin, Green ve Day tarafından 1942 yılında yapılan bir çalışmada, 2,5-dimetilbenzimidazol'ün, metiliyodür ile reaksiyonu sonucu 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol elde edildiği bildirilmektedir (23)

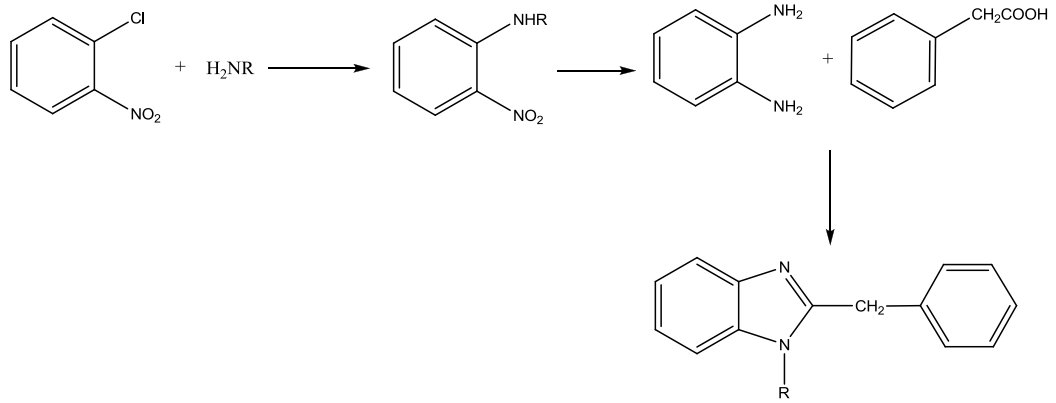
Hunger ve ark. (42,43) 1957 ve 1960 yıllarında yaptıkları iki ayrı çalışmada bazı 1-sübstitüe-2-benzilbenzimidazol türevi bileşikleri 2 ayrı yöntem ile hazırlamışlardır. Birinci Yöntem ile 2-benzilbenzimidazolün sodyum amidür varlığında ve susuz dioksan içinde dialkilaminoalkilhaloijenür ile alkillemesi reaksiyonu uygulanmıştır. Daha sonra 1966 yılında bu reaksiyon mekanizması üzerinde çalışan Casy ve Wright dialkilaminoalkil klorürün bir imonium iyonu oluşturduğunu ve 2-benzilbenzimidazolün sodyum tuzu ile reaksiyona girdiğini bildirmektedirler (44). Bu çalışmada alkil halojenür olarak 2-kloro-1-dimetilaminopropan kullanılmıştır (Reaksiyon Denklemi 6).



aksiyon Denklemi 6

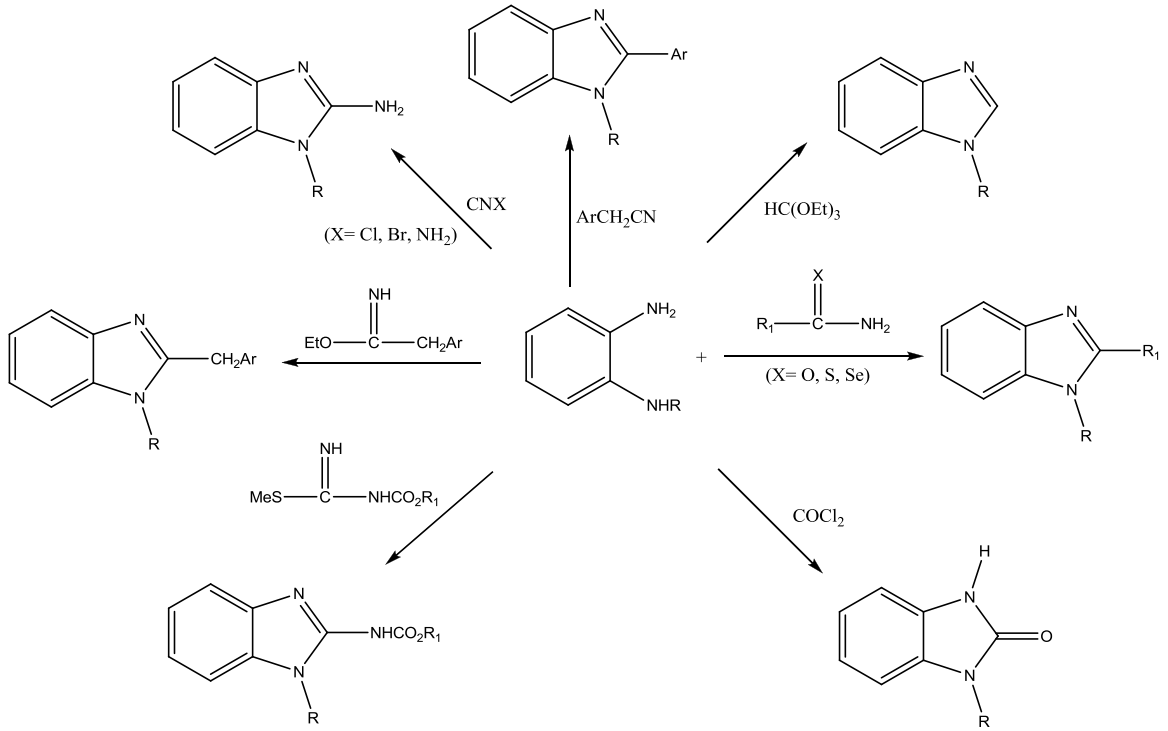
Reddy ve ark. (45) 2-, 2,5- veya 2,6- numaralı konumlarından süstitüe 23 yeni 1-benzilbenzimidazol türevi bileşiği, N-benzil-o-fenilendiaminlerin uygun alifatik asitlerle HCl'li ortamda veya uygun aromatik aldehytlerle nitrobenzenli ortamda reaksiyonu sonucu elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Hunger ve ark. (42,43) tarafından kullanılan ikinci yöntem O'Sullivan ve arkadaşları tarafından daha sonra da kullanılmıştır (46). o-Kloro-nitrobenzen, alkilamin ile basınç altında reaksiyona sokulmuş ve oluşan o-nitro-N-alkilanilin, indirgenerek N-alkil-o-fenilendiamin elde edilmiştir. Daha sonra elde edilen bu yapının fenilasetik asit ya da benzil siyanür ile kondensasyonu ile 1 numaralı konumdan süstitüe 2-benzilbenzimidazol türevi bileşiğin elde edildiği bildirilmiştir (Reaksiyon Denklemi 7).



Reaksiyon Denklemi 7

1-Metilbenzimidazol türevleri, N-metil-o-fenilendiaminden hareketle değişik yöntemler uygulanarak elde edilmektedir. Literatürde kayıtlı bu yöntemlerden bazıları aşağıdaki şemada verilmiştir (47,48) (Reaksiyon Denklemi 8).



Reaksiyon Denklemi 8

1992 yılında Muir ve ark.ları (49) 2-metilbenzimidazol'ün 1 numaralı konumda metil, etil ve izopropil süstitüe türevleri sentezlemişlerdir. KOH'in DMSO içerisindeki çözeltisine 2-metilbenzimidazolü daha sonra da uygun alkil halojenürü ilave edip 24 saat karıştırdıktan sonra diklorometan ile ekstre ederek 1-süstitüe-2-metilbenzimidazol türevini elde ettiklerini bildirmişlerdir. Ayrıca, 1,2-dimetilbenzimidazol sentezini, 2-metil-benzimidazol'ün THF'lı ortamda 0°C argon gazı altında sodyum hidrür ile bir süre karıştırdıktan sonra metil iyodür ilave edip 24 saat oda ısısında karıştırılması ile gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir.

Pilarski 1983 yılında yayınladığı bir çalışmasında, 1 numaralı konumlarında $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_2\text{H}_5$, $-\text{C}_3\text{H}_7$, $-\text{C}_4\text{H}_9$, $-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{N}=\text{CCH}_3$, $-\text{CH}_2\text{COOC}_2\text{H}_5$ gruplarını taşıyan benzimidazol ve 2-metilbenzimidazol türevlerini %50'lik sulu sodyum hidroksit çözeltisi içinde uygun alkil iyodür ve benzimidazol türevinin 10 dakika karıştırılması ya da benzimidazol türevi bileşiğin DMSO ile hazırlanmış çözeltisine sodyum hidroksit ve uygun alkil halojenürün ilavesinden sonra yeni çözeltinin 1 saat karıştırılması ile elde etmiştir (50).

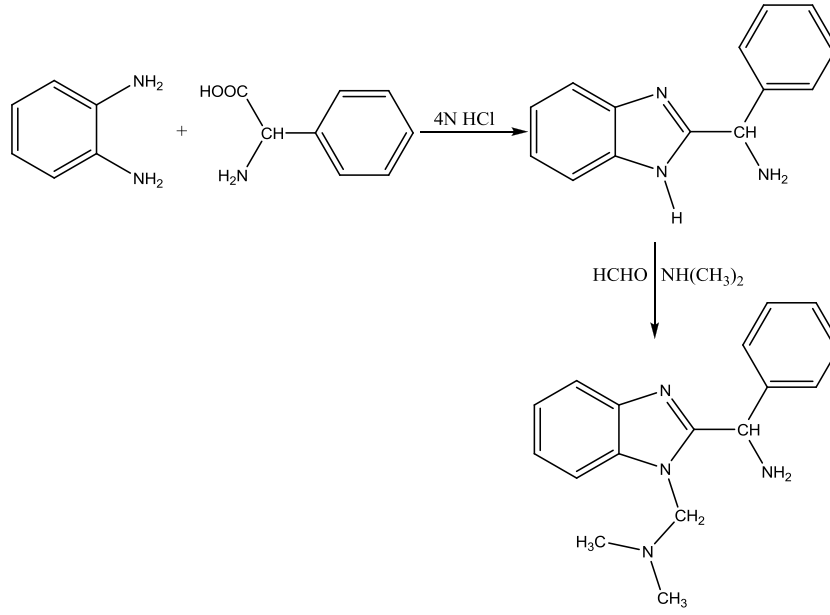
1963 yılında Shunk tarafından yayınlanan bir patent çalışmasında, 2-fenilbenzimidazolün 1 numaralı konumdan uygun alkil halojenürle (metilhalojenür) alkilasyonunda benzen, toluen, DMF gibi solvanlar içerisinde ve 50-100°C arasında değişen ısılarda ve 15 dakika ile 1 saat arasında değişen sürelerde ısıtılması ile elde edildiğini göstermiştir (51).

Feitelson ve ark. (52) 1952 yılında yayınladıkları çalışmalarında, bazı 1-metil-2-p-süstitübenzimidazol türevlerini, N-metil-o-fenilendiaminin uygun p-süstitübenzaldehit ile asetik asitli ortamda kaynatarak sentezlemişlerdir.

2002 yılında Göker ve ark. (53) tarafından yapılan bir çalışmada, benzaldehit türevleri ile 1,2-fenilendiamin türevlerinin sodyum metabisüfit ve etanollü ortamda reaksiyona girmesiyle, 1,2-disüstitü benzimidazol türevlerini sentezledikleri bildirilmiştir.

Weidner-Wells ve ark. (54) yaptıkları bir çalışmada, 1,2-fenilendiamin türevleri ile uygun aldehit türevlerinin sodyum süfitli ortamda reaksiyonu ile, 1,2-disüstitü benzimidazol türevlerini elde etmişlerdir.

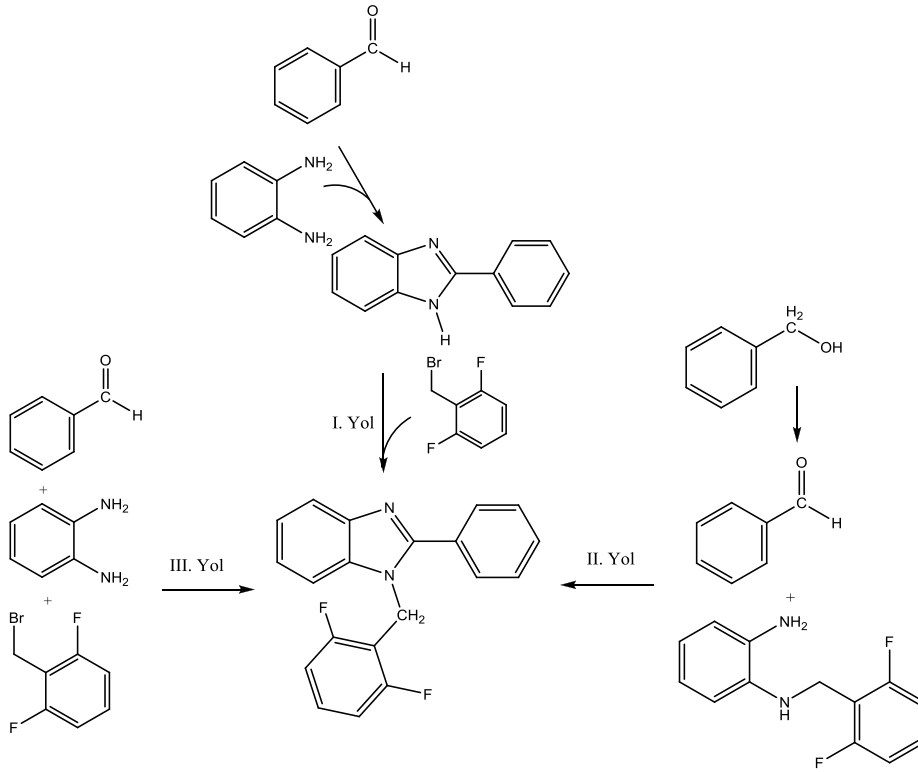
Mannich bazları kullanılarak değişik 1,2-disüstitü benzimidazol türevi bileşiklerin kolay bir şekilde sentezlenebileceği Reddy tarafından 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada ortaya konulmuştur. Çalışmada uygun karboksilik asit türevinin 4N HCl'li ortamda 1,2-fenilendiamin ile reaksiyonundan elde edilen 2-(1-amino benzil) benzimidazol bileşiği DMSO içerisinde çözüldükten sonra, uygun sekonder amin ile formaldehitli ortamda 70-75 °C'de 5 saatte %65 verimle elde edildiği bildirilmiştir (Reaksiyon Denklemi 9) (55).



Reaksiyon Denklemi 9

Mannich bazları kullanılarak 1,2-disübsitüe benzimidazol türevi sentezi 2006 yılında Leonard ve çalışma grubu tarafından da kullanılmıştır. Çalışmada uygun 2-sübsitüefenil benzimidazol türevleri etanol içerisinde çözüldükten sonra, uygun sekonder amin ile formaldehitli ortamda ısıtılması ile 20 dakikada bileşikler sentezlediklerini bildirmişlerdir (56).

Ruiz ve ark. (57) 2010 yılında yayınladıkları bir çalışmada 1-(2,6-difluorobenzil)-2-fenilbenzimidazol bileşiğini çeşitli katalizörler kullanarak 3 farklı yolla sentezlemişlerdir (Reaksiyon Denklemi 10). I. Yolda benzaldehit ve 1,2-fenilendiaminden hareketle ilk basamakta 2-fenilbenzimidazolü sentezledikten sonra katalizör varlığında 2,6-difluorobenzilbromür ile reaksiyona sokarak 1-(2,6-difluorobenzil)-2-fenilbenzimidazolü elde ettiklerini bildirmişlerdir. II. Yolda, benzil alkolden elde ettikleri benzaldehit bileşiği ile 1,2-fenilendiaminin 2,6-difluorobenzil bromür ile NEt₂ ve THF'li ortamda 24 saatte ısıtılması ile elde ettikleri N-(2,6-difluorobenzil)benzen-1,2-diamin bileşiğini iki farklı katalizör varlığında ayrı ayrı reaksiyonu ile hedeflenen bileşiği sentezlemişlerdir. III. Yolda ise başlangıç maddelerinin tamamını aynı anda reaksiyon kabına koyarak reaksiyonu gerçekleştirdiklerini bildirmişlerdir. Reaksiyon şartları ile reaksiyon verimleri Çizelge 2.1.'de gösterilmiştir.



Reaksiyon Denklemi 10

Çizelge 2.1. Reaksiyon Şartları ve Verimleri

Metod	Katalizör	Oksidasyon	Siklizasyon	Verim (%)
I. Yol	Pd-MgO	95	91	40
II. Yol	Pd-MgO	93	95	88
II. Yol	Au-CeO ₂	89	95	85
III. Yol	Pd-MgO	-	-	44
II. Yol	Pd-MgO	90	90	86
II. Yol	Au-CeO ₂	88	96	82

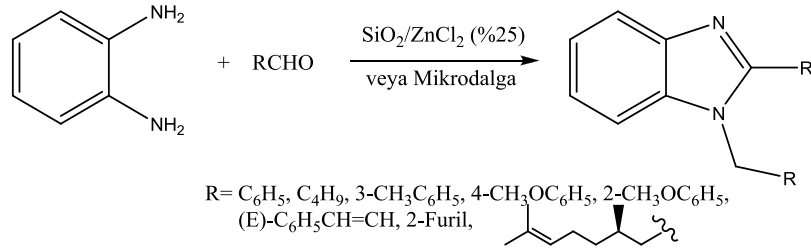
2.2.2. 1,2-Disüstitübenzimidazol Türevi Bileşiklerin Mikrodalga Yardımıyla Genel Sentez Yöntemleri

Mikrodalga ile yapılan sentezlerde konvansiyonel yöntemle yapılan sentezlerden daha saf ürünler elde edildiği ve bir reaksiyonu gerçekleştirmek için gerekli reaksiyon şartlarının daha kısa sürede optimize edilebildiği gösterilmiştir (58). Mikrodalga yardımıyla yapılan sentezlerde çok kısa sürede, çok hızlı ve etkin bir şekilde farklı metotlar denenebilir ve reaksiyon şartları hızla optimize edilebilir. Ayrıca mikrodalga yöntemiyle yapılan reaksiyonlarda çözücü ve katalizörlere olan gereksinim

azalır ya da tamamen ortadan kalkabilmektedir. Sonuç olarak, mikrodalga ile yapılan sentezlerin konvansiyonel yöntemlere göre süre ve harcanan kimyasal madde miktarı bakımından daha ekonomik sentezler olduğu literatür çalışmalarında yer almaktadır.

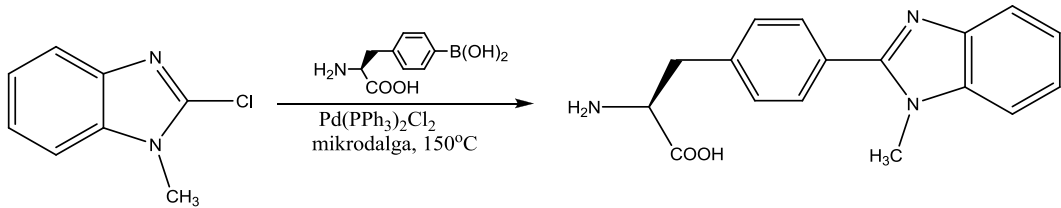
Literatür çalışmaları incelendiğinde çok sayıda ve değişik yapılarla sahip bileşiklerin mikrodalga yardımıyla sentezlendikleri görülmektedir.

Jacob ve ark. (59) 2009 yılında yaptıkları bir çalışmada çok sayıda 1,2-disübstitüe benzimidazol türevi bileşiği $\text{SiO}_2/\text{ZnCl}_2$ kullanarak çözücüsüz ortamda oda ısısında veya mikrodalga altında oldukça yüksek verimlerde elde ettiklerini bildirmişlerdir (Reaksiyon Denklemi 11).



Reaksiyon Denklemi 11

Aril boronik asit ve türevleri kullanılarak yapılan Suzuki–Miyaura reaksiyonu aracılığıyla mikrodalga yardımıyla bazı 1,2-disübstitüe benzimidazol türevlerinin sentezlendiği literatürde kayıtlıdır (60). Yine 4. konumdan arillenmiş fenilalanin sentezi mikrodalga kullanılarak 2. konumda iyi ayrılan grup olarak klor atomu taşıyan benzimidazol bileşiğinden hareketle sentezlenmiştir (Reaksiyon Denklemi 12). Aynı reaksiyon konvansiyonel metotla DME içerisinde reflaks edilerek %65 verim ile sentezlendiği bildirilmiştir. Ancak özellikle verimin mikrodalga yardımıyla gerçekleştirilen sentezden düşük olduğu ortaya konulmuştur (61).



Reaksiyon Denklemi 12

2.3. 1,2-Disübstitüebenzimidazol Türevi Bileşikler Üzerinde Yapılmış Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Mikroorganizmalar tarafından üretilen maddelerin tedavi edici özelliklerinin olduğu ilk kez 1887 yılında Pasteur ve Joubert tarafından keşfedilmiştir. Bu araştırmacılar, steril idrar içerisinde hızla çoğalan şarbon basilleri üzerinde yaptıkları bir çalışmada, tesadüfen havadan gelen sıradan bir bakterinin idrara buluşması sonucu şarbon basillerinin çoğalmalarının durduğunu ve ardından bu basillerin öldüğünü gözlemlemişlerdir. Bu gözlem alt türler arasında bir canlının diğerini yok edişi şeklinde yorumlanmıştır. Araştırmacılar, yüksek miktarlarda antraks basilinin bir hayvana söz konusu 'sıradan' bakteri ile aynı anda verilebileceği düşüncesinde birleşerek, bunun tedavide umut verici bir yaklaşım olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu fikir doğrultusunda başlayan çalışmalarla, 19. yüzyılın ikinci yarısı ve 20. yüzyılın ilk yılları boyunca bakteri kültürleri içinde çeşitli antimikrobik maddeler belirlenmiştir. Bunlardan bazıları klinikte de denenmiş ancak yüksek toksiteleri nedeni ile insanlarda kullanılamamıştır. Sülfonamid'in 1936'da klinikte kullanılması ile antimikrobiyal kemoterapinin modern çağı, penisilinlerin 1941 yılında klinik denemeler için kısıtlı miktarda üretimi ile de antibiyotiklerin altın çağı başlamıştır (62).

Daha sonraki yıllarda bakteriler üzerine etki gösteren ve kullanımları halen devam eden değişik yapıda çok sayıda molekül geliştirilmiştir. Bunlardan, sefalosporinler, imipenem, aztreonam, vankomisin, sikloserin ve basitrasin aynı penisilinler gibi hücre duvarı sentezini inhibe ederek etki gösteren bileşiklerdir. Kloramfenikol, eritromisin, klindamisin, aminoglikozitler ve tetrasiklinler protein sentezini, trimetoprim, kinolonlar ve rifampin ise sülfonamidler gibi nükleik asit sentezini inhibe ederler. Polimiksin hücre membran fonksiyonunu değiştirerek etki gösterirken, izoniazid ve metronidazol'un etki mekanizmaları henüz açıklanamamıştır.

Mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılabilecek antifungal bileşikler ise yirminci yüzyılın ikinci yarısında bulunmuştur. 1951 yılında hem oral hem de topikal etkili bir polien antibiyotik olan nistatinin bulunmasının ardından, 1956'da yine polien bir antibiyotik olan amfoterisin B'nin bulunması sistemik antifungal tedavide dönüm noktası olmuştur. 1957 yılında, potansiyel bir sitostatik madde olarak sentez edilen flusitozin'in antifungal etkili olduğu anlaşılmıştır. 1958'de ise yüzeysel mikozların

tedavisinde kullanılabilen ilk oral antifungal ajan olarak griseofulvin keşfedilmiştir. 1969 yılında antifungal etkili ilk azol bileşikler olarak klotrimazol ve mikonazolün kullanılmaya başladığı görülmektedir. Daha sonra, 1974'de ekonazol, 1977'de ketokonazol ve 1980'li yıllarda ise geniş spektrumlu flukonazol ve itrakonazol tedaviye girmiştir (63).

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, bir çok ilaca dirençli olma hali mevcuttur (64). Yine, son on yılda Metisiline Dirençli Koagülaz Negatif Stafilokok (MRKNS) ve Metisiline Dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) suşlarının artmış olduğu görülmektedir (65). 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 (66). 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 (67) ve Japonya'da (68) son çare antibiyotiği olan vankomisine dirençli VRSA suşu bulunması, daha etkin yeni bileşiklere olan ihtiyacın ne kadar fazla olduğunu ortaya koymaktadır.

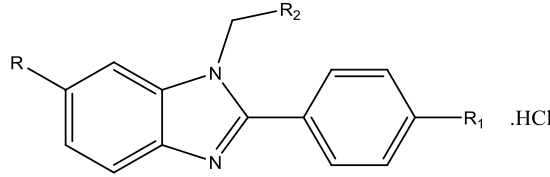
Günümüzde yapılan antimikrobiyal çalışmalara bakıldığında, izoksazol, tiyazol, piridazin, pirimidin gibi aromatik halkalar taşıyan sulfanilamid türevleri (5) ile 1,2,3-triazol (6-8), triazolotiyadiazin (9), indol (10), oksazol (11), pirol (12), imidazol (13), karbazol (14) ve bis-azol (15) türevleri üzerine yoğun çalışmalar yapıldığı görülmektedir. Yine antimikrobiyal aktivite çalışmalarının (69-71) 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-sübstitüe benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal aktivitedeki önemi ortaya konmuştur (72,73).

Yine benzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan literatür araştırmalarında, antibakteriyal ve antifungal etki açısından özellikle 1. ve 2. konum sübstitüsyonlarının önemli olduğu görülmektedir.

1-(Dialkilaminometil)-2-(p-sübstitüefenil)-5-sübstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin (Formül 10) antimikrobiyal aktivitelerinin araştırıldığı 1997 yılında yapılan bir çalışmada, 1-(dietilaminometil)-2-(4-klorofenil)-5-nitrobenzimidazol HCl'in en güçlü aktiviteye sahip olduğu, sentezlenen diğer bazı türevlerin de streptomisin ile kıyaslandığında Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı eşdeğer ya da daha güçlü antibakteriyal aktivite sahip oldukları görülmüştür (74).



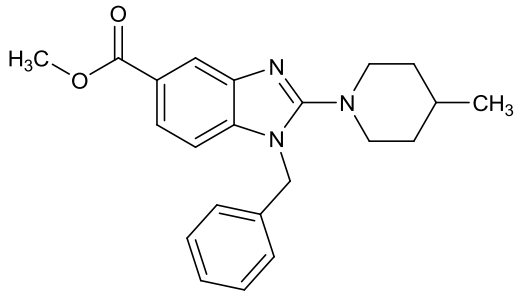
R CH₃,OCH₃,NO₂

R₁ CH₃,OCH₃,NO₂,Cl

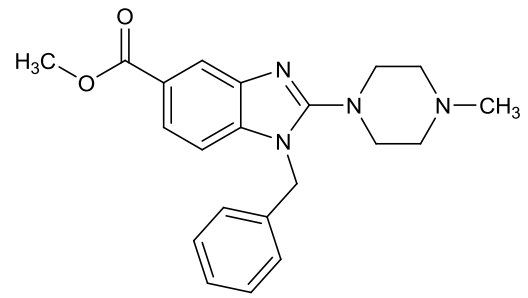
R₂

Formül 10

Göker ve ark. (75) 1998 yılında, 1,2-disübstitüe benzimidazol-5(6)-karboksamit türevlerinin *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans* mikroorganizmaları üzerine olan antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmalarda *C. albicans* ve *S. aureus* üzerine, metil benzimidazol-5-karboksilat türevlerinin (Formül 11 ve 12) diğer bileşiklerden daha aktif olduğu sonucuna varmışlardır.

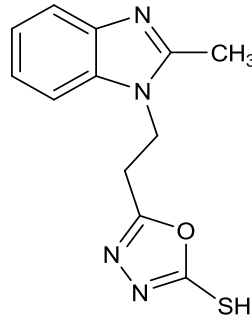


Formül 11



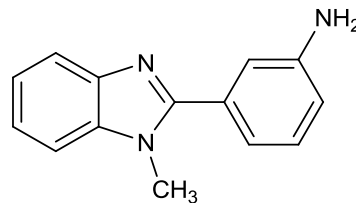
Formül 12

Yine bir başka çalışmada, El-masry ve ark. (69) tarafından sentezlenen 1,2-disübstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin çeşitli mikroorganizmalar üzerine aktiviteleri disk difüzyon yöntemi ile araştırıldığında, özellikle Formül 13’de verilen bileşiğin, *B. cereus* üzerinde inhibisyon etkisinin oldukça yüksek olduğu belirlenmiştir.



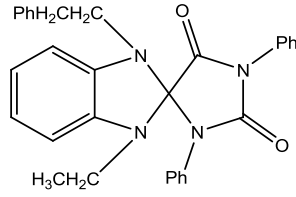
Formül 13

2003 yılında yapılan bir çalışmada, benzimidazol-5(6) karboksamido ve 4-(1H-benzimidazol-2-il)benzamid türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve 1-metil-2-(3-amino/aromatik amino sübstitüe fenil) benzimidazol türevlerinin *P. aeruginosa* üzerine olan inhibitör aktivitesinin ampisilin ile kıyaslanabilir düzeyde olduğu görülmüştür. Bileşiklerden 1-metil-2-(3-aminofenil)benzimidazol (Formül 14), *C. albicans*’a karşı flukonazol ile aynı MİK değerinde (6.25 µg/ml), *B. subtilis* üzerine 12.5 µg/ml MİK değeri ile önemli ölçüde inhibitör etkili olduğu belirlenmiştir (76).

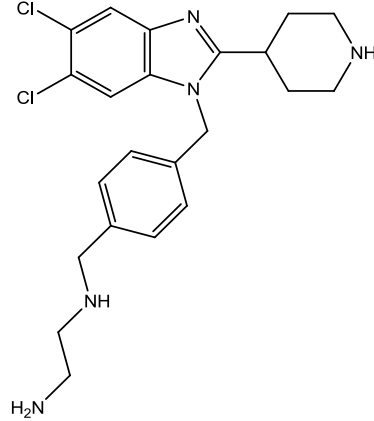


Formül 14

Aynı yıl yapılan iki ayrı çalışmada da, bazı benzimidazol türevi bileşiklerin çeşitli mikroorganizmalar üzerine olan antimikrobiyal etkileri bildirilmiştir. 2,4-Dioksi-1,3-difenil-7,8-benzo-6-etil-9-(2-feniletıl)-1,3,6,9-tetrazaspiro[4.4]nonan (Formül 15) bileşiği, *C.albicans* ve *C.tropicalis*'e karşı (77), Formül 16'de verilen bileşiğin ise, klinik olarak önemli bazı Gram-negatif ve Gram-pozitif bakterilerle birlikte özellikle *Enterococcus* türlerine karşı oldukça güçlü antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (78).

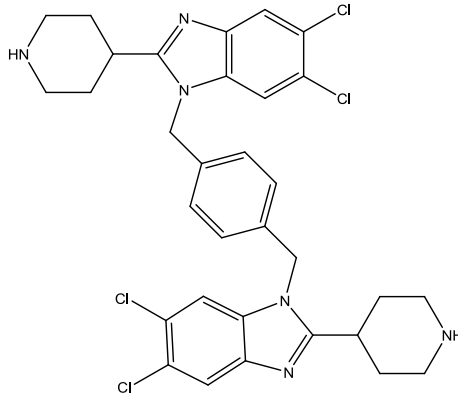


Formül 15



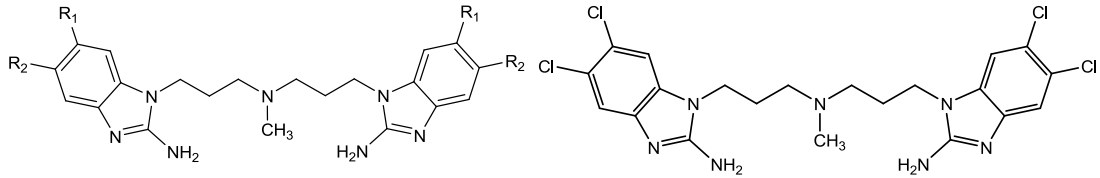
Formül 16

He ve ark. (79) 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısındaki bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini araştırdıkları çalışmalarında, bileşiklerden özellikle Formül 17'de verilen dimer türevinin *S.aureus*'a karşı 3-6 μ M, *E.coli*'ye karşı ise 6-12 μ M MİK değerleri ile en etkili bileşik olduğunu belirlemişlerdir.



Formül 17

Dimer yapısındaki farklı benzimidazol türevi bileşiklerin (Formül 18) sentezlendiği başka bir çalışmada, bileşiklerin Gram-pozitif ve Gram-negatif bakteriler üzerine olan antibakteriyal aktiviteleri incelenmiştir. En etkili bileşik Formül 19'da verilmiştir. Dimer yapısındaki benzimidazol türevi bileşiklerde, optimal antibakteriyel aktivitenin, 5. ve 6. konumları klor atomu ile süstitüe edilen yapılar ile 2. konumda primer veya sekonder amino grubu taşıyan dimerik yapılarla sağlandığı sonucuna varılmıştır. Daha lipofilik olan bu diklorosüstitüe benzimidazol dimer yapılarının, bakteriyel hücre membranlarına daha güçlü penetre olduğu ve hücresel hedeflere de daha kolay ulaşarak daha etkin olduğu belirtilmiştir (80).



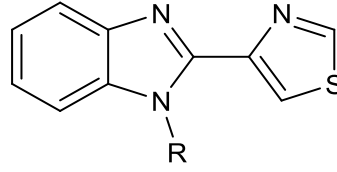
R₁; H, Me, OMe, Cl

R₂; H, Cl, CF₃, Br, CN, CO₂Me

Formül 18

Formül 19

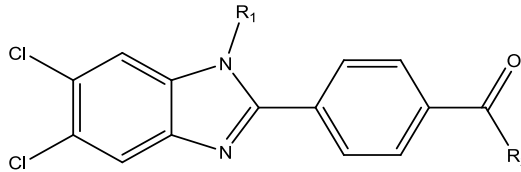
Pawar ve ark. (70) 2004 yılında yaptıkları bir çalışmada, 2-(4-tiyazolil)-1*H*-benzimidazol'un *N*-alkil ve *N*-açil türevlerinin (Formül 20), 1. konumdaki süstitüentlerinin, antimikrobiyal aktivite açısından önemini araştırmışlardır. İzopropil grubu taşıyan bileşiğin en güçlü, karboksimetil, benzil ve benzoil grupları taşıyan bileşiklerin ise daha düşük olmakla birlikte önemli ölçüde antifungal aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Özellikle bütül ve sinamat grubu taşıyan türevler, oldukça yüksek antibakteriyel aktivite gösterirken, fenil asetat, asetat ve benzoat gruplarını taşıyan türevlerinin antibakteriyel aktivitelerinin daha düşük olduğu gözlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin genel olarak, antibakteriyel etkileri, antifungal etkilerinden daha fazla bulunmuştur.



R: -CH₃, -CH₂CH₃, -CH₂CH₂CH₃, -CH(CH₃)₂, -CH₂(CH₂)₂CH₃,
-CH₂C₆H₅, -COCH₃, -COC₆H₅, -COCH=CHC₆H₅, -COCH₂C₆H₅

Formül 20

Özden ve çalışma arkadaşları tarafından benzimidazol türevi bileşiklerin 1. ve 2. konumlarının antimikrobiyal aktivite üzerindeki önemini ortaya koyan bir dizi çalışma yapılmıştır. 2004 yılındaki ilk çalışmalarında (81), 4-(5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-*N*-süstitüe benzamit yapısında sentezlenen türevlerde, N1 konumundaki p-klorobenzil süstitüenti ile antibakteriyel aktivitenin arttığını gözlemlemişlerdir. Sentezlenen iki bileşiğin (Formül 21), 3.12 µg/ml MİK değeri ile *S.aureus*, MRSA ve MRSE üzerine en etkili türevler olduğu bildirilmiştir. Aynı grup 2005 yılında yaptığı diğer bir çalışmada (82), çeşitli benzimidazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerini agar difüzyon metodu ile, aktif bulunan bileşikleri de tekrar makrodilüsyon yöntemi ile test etmişlerdir. Bileşiklerden N1 konumunda klorlanmış benzil grubu bulunan türevler (Formül 22-24) ile 2-(4-*N*-benzilkarboksamidinofenil)benzimidazol bileşiğinin, *S. aureus*, MRSA ve MRSE üzerine 1.56 ile 0.391 µg/mL arasındaki MİK değerleri ile en yüksek inhibitör etkiye sahip olduğunu belirlemişlerdir. Aynı yıl yaptıkları başka bir çalışmada (83), 1,2-disüstitüe-1*H*-benzimidazol-*N*-alkil-5-karboksamit türevlerinin *S. aureus* üzerine olan antibakteriyel aktivitelerini incelediklerinde, 2. konumunda 3,4-diklorofenil taşıyan türevlerin en güçlü (MİK=1.56–0.39 µg/ml) aktiviteye sahip olduğunu göstermişlerdir.



Bileşik

1
2

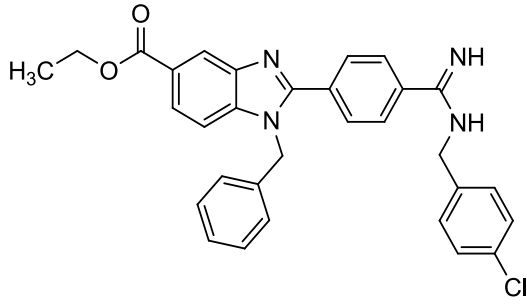
R1

p-klorobenzil
p-klorobenzil

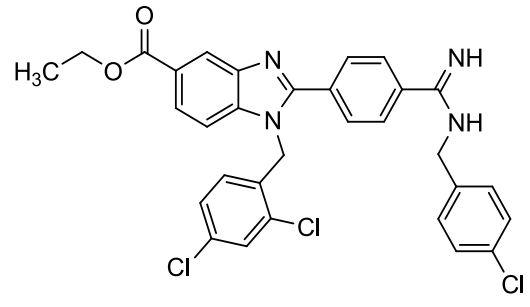
R2

-HNCH₂CH₂NCH(CH₃)₂
-HNCH₂CH₂NCH₂CH₃

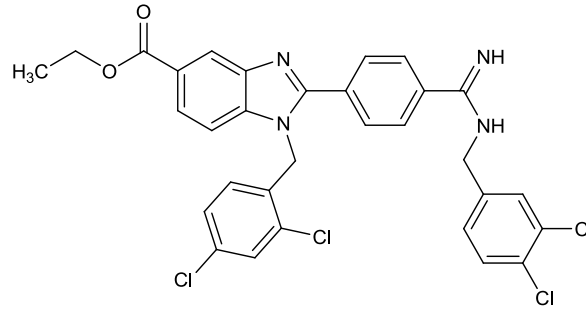
Formül 21



Formül 22

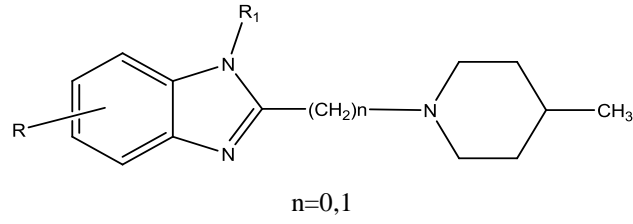


Formül 23



Formül 24

Kuş ve ark. (84) 2. konumunda piperidin halkası taşıyan bir seri 1-sübstitüe benzimidazol türevi bileşik sentezleyerek antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu türevler (Formül 25) içerisinde $n=0$, $R=H$ ve $R_1=CH_2C_6H_5$ veya $R_1=CH_2C_6H_5-(p)-F$ olan türevin ketokonazol kadar aktif olmamakla birlikte $12,5 \mu\text{g/ml}$ MİK değerleri ile *C.albicans*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Bu verilere göre, N1 atomunun, benzil veya p-florobenzil grupları ile sübtitüsyonunun antifungal aktiviteyi artırdığı, iki heterosiklik halka arasındaki metilen zincirinin ise antifungal aktivitenin azalmasına neden olduğu ve ayrıca benzimidazolün 5(6). konumundaki Cl atomunun bu seri bileşiklerde *in vitro* antifungal aktiviteyi artırmadığı sonucuna varmışlardır.



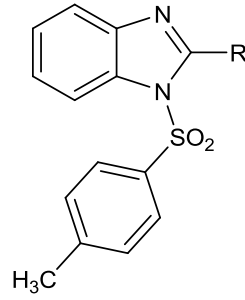
R=5(6)H, 5(6)Cl, 5-Cl, 5(6)CH₃, 5(6)COOMe, (5H-6Cl) veya (5H-6Cl) veya (5-Cl;6-H), (5-H;6-Me),
veya (5-Me;6-H)

R₁=H, CH₂-C₆H₅, CH₂-C₆H₅(p)F, CH₂-C₆H₅(m)-Cl, CH₂-C₆H₅(p)-Cl

Formül 25

Ansari ve Lal (71) tarafından yapılan çalışmalarla 2. konumda metil taşıyan 1-sübstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri belirlenmiştir. Yapılan ilk çalışmada, 1-{{5-(4-sübstitüe fenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil}-2-metil-1*H*-benzimidazol türevlerinde, benzen halkasının para konumuna süstitüsyon ile *C. albicans* üzerine daha etkin antifungal bileşikler elde ettiklerini, ayrıca 1-{{5-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil}-2-metil-1*H*-benzimidazol ve 1-{{5-(4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il}metil}-2-metil-1*H*-benzimidazol bileşiklerinin, 2 µg/ml MİK değerleriyle güçlü antibakteriyal aktiviteye sahip olduğunu açıklamışlardır. Yaptıkları diğer bir çalışmada da, 1-(azetidin-2-on)-2-metil benzimidazol türevlerinin antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini göstermişlerdir (85).

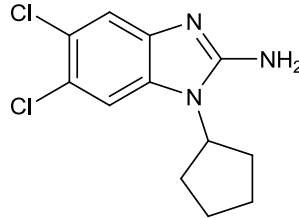
1-(4-Metil benzen sülfonil)-2-sübstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin (Formül 26) antifungal ve antibakteriyal aktivitelerinin araştırıldığı bir çalışmada, benzimidazolün 2 numaralı konumunda yer alan süstitüentlerinden metil ve 2-fenil-1-etenil gruplarını taşıyan bileşikler, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* üzerine oldukça aktif bulunmuştur (86).



R: metil, o-klorofenil, fenil, 2-fenil-1-etenil

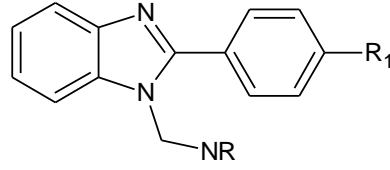
Formül 26

Diğer bir çalışmada, 2-(amino-/isopropilamino-/kloro-/bromo-) benzimidazol türevi bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri incelendiğinde, *S. aureus* üzerine 2,5,6-trihalojenbenzimidazol ile 5,6-dikloro-2-amino türevlerinin, 3.12 µg/ml MİK değeri ile oldukça güçlü antibakteriyal aktiviteye sahip olduğu gözlenmiş ve bu bileşiklerden 5,6-dikloro-2-amino türevinin (Formül 27) ayrıca iyi bir antifungal molekül (MİK= 6.25 µg/ml) olduğu belirlenmiştir (87).



Formül 27

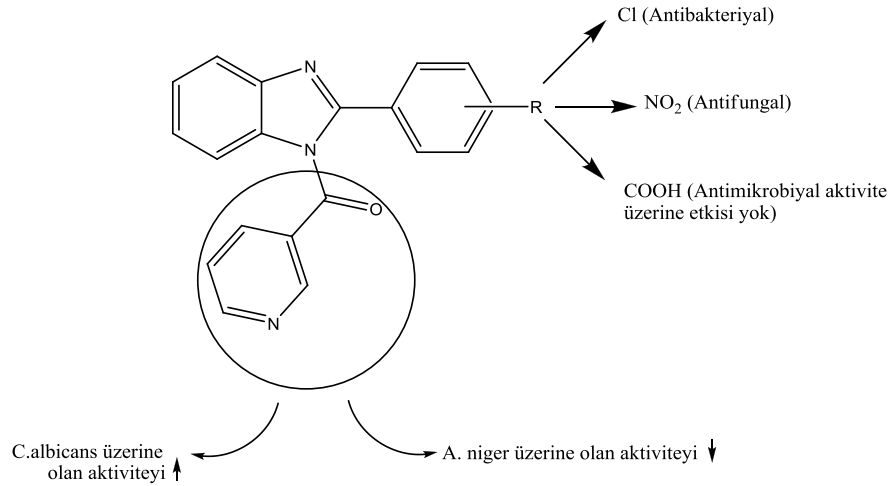
Leonard ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada (56), 1,2-disüstitüe benzimidazol türevi bileşiklerin (Formül 28), antibakteriyal aktiviteleri agar dilüsyon metodu ile test edilerek yapı-etki ilişkisi araştırılmıştır. Aktif olan bileşikler incelendiğinde, 1. konumdaki metile, piperazin, dimetilamin, dietilamin ve 4-metilpiperazin gruplarının, 2. konumdaki fenil halkasının para konumuna ise metoksi grubunun bağlanması ile antibakteriyal aktivitenin önemli ölçüde arttığı görülmüştür.



NR; Morfolin, Piperidin, Piperazin, İmidazol, Difenilamin, Dimetilamin,
Dietanolamin, Dietilamin, 4-Metilpiperazin, 4-Etilpiperazin
R₁; 4-Cl, 4-NH₂, 4-OCH₃

Formül 28

2009 yılında, [2-(süstitüefenil)-benzimidazol-1-il]-piridin-3-il-metanon türevleri üzerine yapılan QSAR çalışmasında da, Formül 29’da görüldüğü gibi antimikrobiyal aktivitede benzimidazollerin 1 ve 2 numaralı konumlarının önemi ortaya konulmuştur. Fenil halkasının 2. konumunda klor süstitüsüyonu taşıyan bileşiklerin *S. aureus* ve *E. coli* üzerine, yine aynı halkanın para konumunda hidroksil taşıyan bileşiklerin, *E. coli* üzerine en güçlü antibakteriyal etkilerinin elde edilmesi sonucu, bu bölgenin antibakteriyal aktivitedeki önemini ortaya koymuşlardır. Fenil grubunun nitrolanmasıyla da *C. albicans* üzerine en aktif antifungal bileşikler elde edilmiştir. Bu bölgedeki karboksil grubunun ise antimikrobiyal aktivite üzerine etkisinin olmadığı belirlenmiştir (88).



Formül 29

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), N-fenil-1,2-fenilendiamin (Merck), N-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin (Merck), benzaldehit (Merck), p-metoksibenzaldehit (Merck), p-tolualdehit (Merck), p-klorobenzaldehit (Merck), 2,6-diklorobenzaldehit (Merck), 4-(dimetilamino)benzaldehit (Merck), p-nitrobenzaldehit (Merck), NaHSO₃ (Merck), Na₂S₂O₅ (Merck), p-TsOH (Merck), etanol (Merck), DMF (Merck) kullanıldı.

3.1.2. Yöntem

3.1.2.1 1,2-Disübstitübenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi

(Genel Sentez Yöntemi I)

2 mmol uygun 1,2-fenilendiamin türevi 20 ml etanol içerisinde çözüldükten sonra, 2.2 mmol uygun benzaldehit türevi ile 2.2 mmol NaHSO₃'ün 20 ml etanol içerisindeki çözeltisine damla damla ilave edildi. 80°C de 6-10 saat arasında değişen sürelerde magnetik karıştırıcı ısıtıcı ile ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması İTK ile izlendi. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı. Reaksiyon karışımı soğuduktan sonra süzüldü ve uygun bir çözücüden kristallendirildi. Oluşan kristal halindeki bileşik süzülerek alındı ve vakumlu etüvde kurutuldu.

3.1.2.2 1,2- ve 2,5-Disübstitübenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi

(Genel Sentez Yöntemi II)

1.5-6 mmol arasında değişen miktarda uygun benzaldehit türevi 10 ml etanolde çözüldükten sonra aynı miktardaki Na₂S₂O₅'in 1 ml sudaki çözeltisi üzerine ilave edildi. Üzerine 5-10 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 2-12 saat bekledikten sonra buzdolabından çıkarılarak oluşan tuz süzüldü ve kurutuldu. Elde edilen tuz ile

aynı miktarda uygun 1,2-fenilendiamin türevi alındı ve 5 ml DMF'de çözülerek karıştırıldı. 4-6 saat yağ banyosunda 130 °C'de ısıtılmasıyla elde edildi. Reaksiyonun tamamlanması 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.

3.1.2.3 1,2-Disüstitübenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi

(Genel Sentez Yöntemi III)

2 mmol uygun 1,2-fenilendiamin türevi, 2.2 mmol uygun benzaldehit türevi ve 2.2 mmol Na₂S₂O₅ 20 ml etanol içerisinde karıştırıldı. Mikrodalga yardımı ile 4 dk kadar 80°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması İTK ile izlendi. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı. Soğuduktan sonra süzüldü ve rotavaporda uçuruldu. Daha sonra uygun çözücünden kristallendirildi. Kristaller süzülerek alındı ve vakumlu etüv altında kurutuldu.

3.1.2.4 1,2- ve 2,5-Disüstitübenzimidazollerin Genel Sentez Yöntemi

(Genel Sentez Yöntemi IV)

3 mmol 1,2-fenilendiamin, 6 mmol uygun benzaldehit türevi ve 6 mmol p-TsOH bir balon içerisinde karıştırıldı. Mikrodalga yardımı ile 5 dk 100°C'de ısıtıldı. Reaksiyonun tamamlanması İTK ile izlendi. Hazır plaklar kullanılarak yapılan İTK çalışmalarında, lekelerin belirlenmesinde ultraviyole ışığı ve Dragendorff belirtecinden yararlanıldı. Soğuduktan sonra 10 ml etanol ve 20 ml su ilave edilerek kloroform ile ekstre edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulurak süzüldü. Rotavaporda uçuruldu. Uygun bir çözelti ile kolon kromatografisi uygulanarak uygun çözücülerden kristallendirildi ve vakumlu etüv altında kurutuldu.

3.2. Analitik Çalışmalar

3.2.1 Erime Noktası Tayini

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

3.2.2. İnce Tabaka Kromatografisi 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 (95:5)

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. IR Spektrumları

Spektrumlar, sentezlenen bileşiklerinin Varian 1000 FT-IR 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 spektrofotometrisinde alınıp kimyasal kayma değerleri δ skalasında değerlendirildi. Eşleşme sabitleri Hz olarak verildi.

3.2.4. Elemental Analizler

Bileşiklerin elementel analizleri (C, H, N) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez II Laboratuvarında CHNS- 932 (LECO) Elementel Analiz Cihazı kullanılarak yapıldı.

3.3. Mikrobiyolojik Çalışmalar

3.3.1. Materyal

Bu çalışmada, sentezlenen on farklı 1,2-disübstitüebenzimidazol türevi bileşiğin; 1,2-difenilbenzimidazol (**Bileşik No 1**), 2-(2,6-diklorofenil)-1-fenil benzimidazol (**Bileşik No 2**), 1-benzil-2-fenilbenzimidazol (**Bileşik No 3**), 1-(4-klorofenil)-2-fenilbenzimidazol (**Bileşik No 4**), 1,2-bis-4-klorofenilbenzimidazol (**Bileşik No 5**), 1-(4-klorofenil)-2-(4-metilfenil)benzimidazol (**Bileşik No 6**), 1-(4-klorofenil)-2-(4-metoksifenil)benzimidazol (**Bileşik No 7**), 4-(1-(4-klorofenil)-1H-benzimidazol-2-il)-N,N-dimetilanilin (**Bileşik No 8**), 1-(4-klorofenil)-2-(4-nitrofenil) benzimidazol (**Bileşik No 9**) ve 1-(4-klorofenil)-2-(2,6-diklorofenil)benzimidazol (**Bileşik No 10**) in vitro antibakteriyal ve antifungal aktiviteleri araştırıldı.

3.3.2. Kullanılan Mikroorganizmalar ve Besiyerleri

Antibakteriyal aktivite çalışması için; *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228), *Staphylococcus pyogenes* (Clinical isolate), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Bacillus cereus* (Clinical isolate), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Acinetobacter baumannii* (Clinical isolate), *Proteus vulgaris* (ATCC 13315) ve *Escherichia coli* (ATCC 25922), antifungal aktivite çalışması için ise; *Candida albicans* (ATCC 90028), *Candida tropicalis* (ATCC 20336), *Candida parapsilosis* (Clinical isolate), *Candida glabrata* (ATCC 32554) ve *Candida krusei* (ATCC 6258) mantarları üzerinde çalışılmıştır.

Mueller Hinton Broth (Fluka 70192)

İn vitro yapılan standart mikrobiyolojik analizlerde klinik olarak önemli patojenlerin, antibiyotik ve MiK 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 bakteriler için kullanıldı.

Tryptic Soy Broth (Merck 1.05459)

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

3.3.3. İn Vitro Metodlar

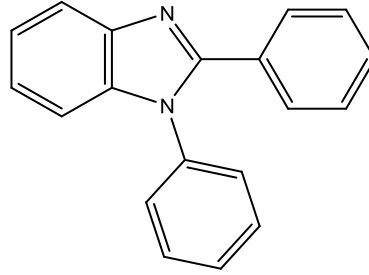
Sentezlenen benzimidazol türevi bileşiklerinden 7 mg alınıp, konsantrasyonu 1ml/1mg olacak şekilde, stok solüsyonları dimetilsülfoksit (DMSO):su (1:1) ile çözündürülerek 7 ml'ye tamamlanmıştır.

Antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenecek olan bileşikler DMSO'de çözündürüldükten sonra her bakteri ve mayalar için hazırlanmış serinin ilk tüpünde 500 µg/ml olacak şekilde tüplere ilave edildi. Sulandırım yöntemi ile 10 dilüsyon hazırlandı (500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 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 Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak saptandı (89).

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

4.1.1. 1,2-Difenil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 1)



Formül 30

0.151 ml (1.5 mmol) benzaldehit 5 ml etanol içerisinde çözüldü. 0.287 gr (1.5 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 1ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 5 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 2 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzülme ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 1.5 mmol (0.315 gr) alındı. Aynı miktarda (0.276 gr) N-fenil-1,2-fenilendiamin alındı ve 3 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 158 mg saf bileşik (Formül 30) elde edildi.

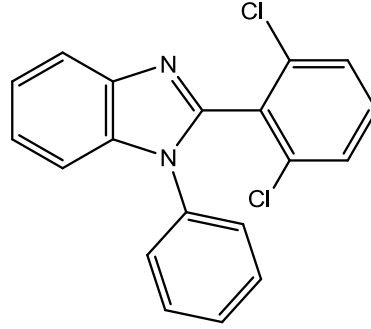
IR spektrumunda (cm^{-1}), 3050-3000 (aromatik =C-H gerilim), 1600-1590 (C=N gerilim), 1500 (aromatik C=C gerilimleri), 750 cm^{-1} (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (CDCl_3) δ ppm, 7.26-7.36 (8H, m, aromatik H), 7.47-7.51 (3H, m, aromatik H), 7.56-7.58 (2H, dd, $J=1.2-1.6\text{ Hz}$, aromatik H), 7.88-7.90 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$, aromatik H) pikleri görüldü.

Kapalı Formül (Molekül Ağırlığı) : $C_{19}H_{14}N_2$ (270.12)

Erime Noktası : 103-105 °C (Lit: 109°C⁹⁰)

4.1.2. 2-(2,6-Diklorofenil)- 1-fenil-1H-benzimidazol (Bileşik No 2)



Formül 31

0.707 gr (4.04 mmol) 2,6-diklorobenzaldehit 10 ml etanol içerisinde çözüldü. 0.767 gr (4.04 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 2 ml suda çözüldü. Bu iki çözelti karıştırılarak üzerine 5 ml daha etanol ilave edildi ve buzdolabına konuldu. 4 saat sonra buzdolabından çıkarılarak süzüldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 1.6 mmol (0.447 gr) alındı. Aynı miktarda N-fenil-1,2-fenilendiamin alındı ve 5 ml DMF’de çözülerek karıştırıldı. 130 °C’de 5,5 saat ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütülen reaksiyon ile 89 mg saf bileşik (Formül 31) elde edildi.

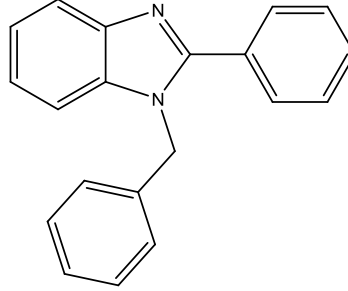
IR spektrumunda (cm^{-1}), 3070-3000 (aromatik =C-H gerilim), 1595 (C=N gerilim), 1550 (aromatik C=C gerilimleri), 1090 (=C-Cl), 750 cm^{-1} (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (CDCl_3) δ ppm, 7.29-7.46 (11H, m, aromatik H), 8.00-8.02 (1H, d, J=7.6 Hz, aromatik H) pikleri görüldü.

Elementel Analiz : $\text{C}_{19}\text{H}_{12}\text{Cl}_2\text{N}_2$ (338.04)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	: 67.3	3.5	8.3
Bulunan	: 67.0	3.2	8.0
Erime Noktası	: 95-97 °C		

4.1.3. 1-Benzil-2-fenil-1H-benzimidazol (Bileşik No 3)



Formül 32

0.324 g (3 mmol) o-fenilendiamin, 0.60 ml (6 mmol) benzaldehit ve 1.141 g (6 mmol) p-TsOH bir balon içerisinde karıştırıldı. 100°C'de 5 dk ısıtılarak, genel sentez yöntemi IV'e göre yürütülen reaksiyon ile 141 mg saf bileşik (Formül 32) elde edildi.

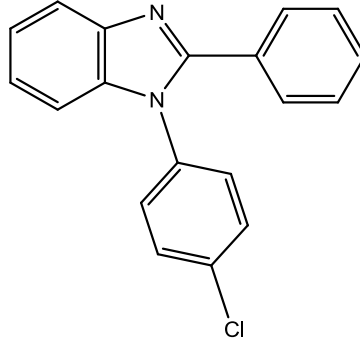
IR spektrumunda (cm^{-1}), 3120-3110 (aromatik =C-H gerilim), 2950-2900 (alifatik -C-H gerilim), 1600-1550 (C=N gerilim), 1520-1440 (aromatik C=C gerilimleri, alifatik -C-H eğilim), 730 cm^{-1} (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (CDCl_3) δ ppm, 5.46 (2H, s, -CH₂), 7.10-7.12 (2H, dd, J= 1.6 Hz, aromatik H), 7.20-7.24 (2H, m, aromatik H), 7.29-7.34 (4H, m, aromatik H), 7.44-7.47 (3H, m, aromatik H), 7.67-7.70 (2H, dd, J=1.6 ve 2.4 Hz, aromatik H), 7.86-7.88 (1H, d, J=8.4 Hz, aromatik H) pikleri görüldü.

Kapalı Formül (Molekül Ağırlığı) : C₂₀H₁₆N₂ (284.13)

Erime Noktası : 121-123 (Lit: 132°C^{91,92})

4.1.4. 1-(4-Klorofenil)- 2-Fenil-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 4)



Formül 33

0.303 ml (3.03 mmol) benzaldehit 10 ml etanol içerisinde 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 3.75 mmol (0.790 gr) alındı. Aynı miktarda N-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin (0.820 gr) alındı ve 5 ml DMF’de çözümlere karıştırıldı. 4.5 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütülen reaksiyon ile 624 mg saf bileşik (Formül 33) elde edildi.

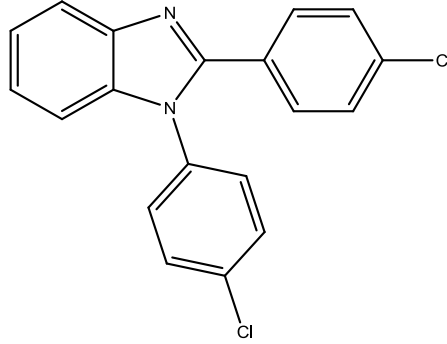
IR spektrumunda (cm^{-1}), 3400-3100 (aromatik =C-H gerilim), 1790-1600 (C=N gerilim), 1540 (aromatik C=C gerilimleri), 1090 (=C-Cl), 740 cm^{-1} (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (CDCl_3) δ ppm, 7.38-7.22 (8H, m, aromatik H), 7.46-7.49 (2H, dd, J=2 Hz, aromatik H), 7.45-7.57 (2H, dd, J=0.8 ve 2 Hz, aromatik H), 7.88-7.90 (1H, d, J=7.6 Hz, aromatik H) pikleri görüldü.

Kapalı Formül (Molekül Ağırlığı) : $\text{C}_{19}\text{H}_{13}\text{ClN}_2$ (304.77)

Erime Noktası : 117-119 °C (Lit: 122-123°C⁹³)

4.1.5. 1,2-Bis(4-Klorofenil)-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 5)



Formül 34

0.437 g (2 mmol) N-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin, 0.309 g (2.2 mmol) 4-kloro benzaldehit ve 0.418 g (2.2 mmol) Na₂S₂O₅ 20 ml etanol içerisinde karıştırıldı. 80°C’de 4 dk ısıtılarak, genel sentez yöntemi III’e göre yürütülen reaksiyon ile 280 mg saf bileşik (Formül 34) elde edildi.

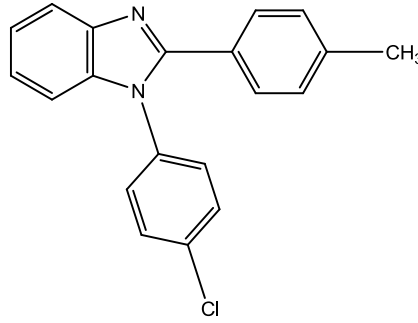
IR spektrumunda (cm⁻¹), 3090-3020 (aromatik =C-H gerilim), 1590 (C=N gerilim), 1490 (aromatik C=C gerilimleri), 1090 (=C-Cl), 740 cm⁻¹ (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (CDCl₃) δ ppm, 7.21-7.36 (7H, m, aromatik H), 7.48-7.51 (4H, dd, J=2.4 Hz, aromatik H), 7.86-7.89 (1H, d, J=8, aromatik H) pikleri görüldü.

Kapalı Formül (Molekül Ağırlığı) : C₁₉H₁₂Cl₂N₂ (338.04)

Erime Noktası : 160-162°C (Lit: 162-164°C⁹³)

4.1.6. 1-(4-Klorofenil)-2-p-tolil-1H-benzimidazol (Bileşik No 6)



Formül 35

0.358 ml (3.03 mmol) p-tolualdehit 10 ml etanol içerisinde 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 süzüldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 2.45 mmol (0.550 gr) alındı. Aynı miktarda N-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin (0.535 gr) alındı ve 5 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 4 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütülen reaksiyon ile 687 mg saf bileşik (Formül 35) elde edildi.

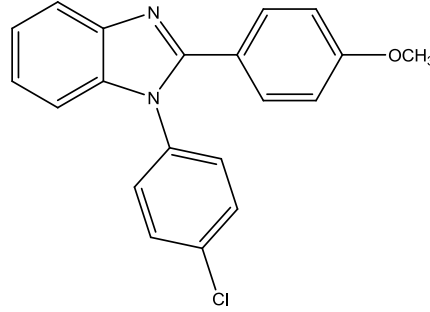
IR spektrumunda (cm⁻¹), 3330-3050 (aromatik =C-H gerilim), 2920 (alifatik -C-H gerilim), 1670-1610 (C=N gerilim), 1490-1450 (aromatik C=C gerilimleri, alifatik -C-H eğilim), 1090 (=C-Cl), 740 cm⁻¹ (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (CDCl₃) δ ppm, 2.36 (3H, s, -CH₃), 7.12-7.22 (2H, d, J=8 Hz, aromatik H), 7.12-7.36 (5H, m, aromatik H), 7.43-7.49 (4H, dd, J=8 Hz, aromatik H), 7.86-7.88 (1H, d, J=8 Hz, aromatik H) pikleri görüldü.

Elementel Analiz : C₂₀H₁₅ClN₂ (318.09)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	: 75.4	4.74	8.87
Bulunan	: 73.7	4.55	8.68
Erime Noktası	: 138-140 °C		

4.1.7. 1-(4-Klorofenil)-2-(4-metoksifenil)-1H-benzimidazol (Bileşik No 7)



Formül 36

0.437 g (2 mmol) N-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin 20 ml etanol içerisinde çözüldü. 0.237 ml (2.2 mmol) p-metoksi benzaldehit ve 0.437 ml (2.2 mmol) NaHSO₃ 20 ml etanol içerisinde çözüldü ve ilk çözelti üzerine damla damla ilave edildikten sonra 80 °C de 6 saat ısıtılarak, genel sentez yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 350 mg saf bileşik (Formül 36) elde edildi.

IR spektrumunda (cm⁻¹), 3050-3030 (aromatik =C-H gerilim), 2900-2850 (alifatik -C-H gerilim), 1650-1620 (C=N gerilim), 1600-1400 (aromatik C=C gerilimleri, alifatik -C-H eğilim), 1250 ve 1020 (-C-O gerilim), 1090 (=C-Cl), 740 cm⁻¹ (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

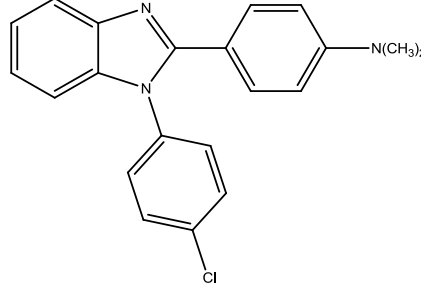
¹H NMR spektrumunda (CDCl₃) δ ppm, 3.81 (3H, s, OCH₃), 6.86-6.83 (2H, dd, J=9.2 Hz, aromatik H) 7.18-7.35 (5H, m, aromatik H), 7.46-7.50 (4H, dd, J= 3.2 Hz, aromatik H), 7.84-7.87 (1H, d, J=7.6 Hz, aromatik H) pikleri görüldü.

Kapalı Formül (Molekül Ağırlığı) : C₂₀H₁₅ClN₂O (334.09)

Erime Noktası : 176-178 °C (Lit: 183-185°C⁹³)

4.1.8. 4-(1-(4-Klorofenil)-1*H*-benzimidazol-2-il)-*N,N*-dimetilanilin

(Bileşik No 8)



Formül 37

0.437 g (2 mmol) *N*-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin 20 ml etanol içerisinde çözüldü. 0.328 g (2.2 mmol) 4-(dimetilamino) benzaldehyt ve 0.437 ml (2.2 mmol) NaHSO₃ 20 ml etanol içerisinde çözüldü ve ilk çözelti üzerine damla damla ilave edildikten sonra 80°C de 10 saat ısıtılarak, genel sentez yöntemi I'e göre yürütülen reaksiyon ile 447 mg saf bileşik (Formül 37) elde edildi.

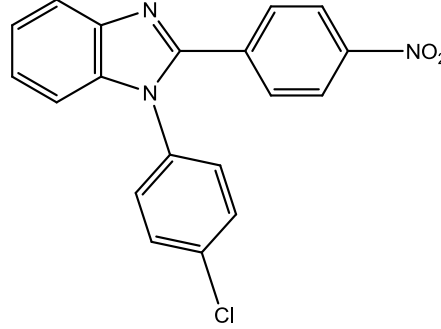
IR spektrumunda (cm⁻¹), 3100-3000 (aromatik =C-H gerilim), 2900-2860 (alifatik -C-H gerilim), 1600-1590 (C=N gerilim), 1550-1430 (aromatik C=C gerilimleri, alifatik -C-H eğilim), 1385 (-N-CH₃ gerilim), 1125 (-C-N), 1060 (=C-Cl), 755 cm⁻¹ (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (CDCl₃) δ ppm, 2.98 (6H, s, -CH₃), 6.59-6.62 (2H, dd, J=8.8 Hz, aromatik H), 7.14-7.32 (5H, m, aromatik H), 7.42-7.50 (4H, dd, dd, J=8.4 ve 8.8 Hz, aromatik H), 7.82-7.84 (1H, d, J=8 Hz, aromatik H) pikleri görüldü.

Elementel Analiz : C₂₁H₁₈ClN₃ (347.12)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	: 72.51	5.22	12.10
Bulunan	: 72.10	5.09	11.90
Erime Noktası	: 185-187 °C		

4.1.9. 1-(4-Klorofenil)-2-(4-nitrofenil)-1*H*-benzimidazol (Bileşik No 9)



Formül 38

0.457 gr (3.03 mmol) p-nitrobenzaldehit 10 ml etanol içerisinde 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 süzülde ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 2.75 mmol (0.712 gr) alındı. Aynı miktarda (0.6 gr) N-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin alındı ve 5 ml DMF’de çözülecek karıştırıldı. 4.5 saat yağ banyosunda 130 °C’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütülen reaksiyon ile 230 mg saf bileşik (Formül 38) elde edildi.

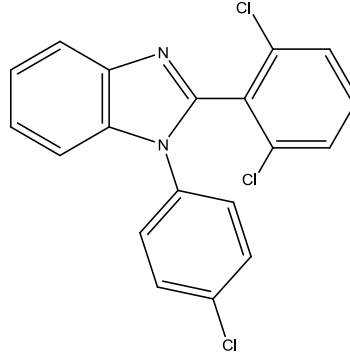
IR spektrumunda (cm⁻¹), 3390-3300 (aromatik =C-H gerilim), 1680-1600 (C=N gerilim), 1590 (aromatik C=C gerilimleri), 1550 ve 1320 (-N-O gerilimleri), 1090 (=C-Cl), 850 (=C-N), 740 cm⁻¹ (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

¹H NMR spektrumunda (CDCl₃) δ ppm, 7.24-7.29 (3H, dd, J=2 ve 4.8 Hz, aromatik H), 7.32-7.42 (2H, m, aromatik H), 7.52-7.55 (2H, dd, J= 1.6 ve 2 Hz, aromatik H), 7.75-7.77 (2H, dd, J= 2 Hz, aromatik H), 7.90-7.92 (1H, d, J=8 Hz, aromatik H), 8.19-8.21 (2H, dd, J=2 Hz, aromatik H) pikleri görüldü.

Elementel Analiz : C₁₉H₁₂ClN₃O₂ (349.77)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	: 65.24	3.46	12.01
Bulunan	: 64.90	3.38	12.10
Erime Noktası	: 193-195 °C		

4.1.10. 1-(4-Klorofenil)-2-(2,6-diklorofenil)-1H-benzimidazol (Bileşik No 10)



Formül 39

0.530 gr (3.03 mmol) 2,6-diklorobenzaldehit 10 ml etanol içerisinde 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 süzüldü ve kurutuldu. Oluşan tuzdan 1.9 mmol (0.530 gr) alındı. Aynı miktarda N-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin (0.4 gr) alındı ve 5 ml DMF’de çözümlenerek karıştırıldı. 4 saat yağ banyosunda $130\text{ }^\circ\text{C}$ ’de ısıtılarak, genel sentez yöntemi II’e göre yürütülen reaksiyon ile 232 mg saf bileşik (Formül 39) elde edildi.

IR spektrumunda (cm^{-1}), 3070 (aromatik =C-H gerilim), 1590 (C=N gerilim), 1490-1430 (aromatik C=C gerilimleri), 1090 (=C-Cl), 740 cm^{-1} (benzen =C-H plan-dışı eğilim) bantları görüldü.

^1H NMR spektrumunda (CDCl_3) δ ppm, 7.30-7.41 (10H, m, aromatik H), 7.92-7.95 (1H, d, J=6.4 Hz, aromatik H) pikleri görüldü.

Elementel Analiz : $\text{C}_{19}\text{H}_{11}\text{Cl}_3\text{N}_2$ (373.66)

	%C	%H	%N
Hesaplanan	: 61.02	2.97	7.50
Bulunan	: 59.32	3.13	7.55
Erime Noktası	: $84-86\text{ }^\circ\text{C}$		

4.2. Biyolojik Bulgular

Bu çalışmada 10 adet 1,2-disübstitübenzimidazol türevi bileşik antimikrobiyal etkilerinin araştırılması amacıyla sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin in vitro mikrodilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal etkileri tespit edilmiştir. Bakteriler için, Müller Hinton Broth, mayalar için Tryptic Soy Broth besiyeri kullanıldı. Bu yöntemde antibakteriyel etki çalışmaları için amikasin, antifungal etki çalışmaları için ise flukonazol standart maddeleri seçilmiştir.

Antibakteriyel aktivite için, *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *E. faecalis*, *B. cereus*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *P. vulgaris* ve *E. coli* bakterileri, antifungal aktivite için ise *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* ve *C. krusei* mantarları üzerinde çalışılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri MİK değerlerine göre incelenmiştir.

4.2.1. İn Vitro Deneylemlerden Elde Edilen Biyolojik Bulgular

Çizelge 4.1. Antibakteriyel Aktivite Bulguları

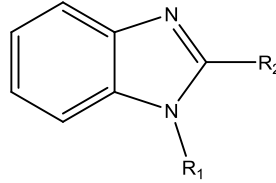
Bileşik No	Gram +					Gram -			
	S. aureus (ATCC 29213)	S. epidermidis (ATCC 12228)	S. pyogenes (Clinical isolate)	E. faecalis (ATCC 29212)	B. cereus (Clinical isolate)	P. aeruginosa (ATCC 27853)	A. baumannii (Clinical isolate)	P. vulgaris (ATCC 13315)	E. coli (ATCC 25922)
1	250	62.5	125	250	62.5	250	250	125	125
2	500	250	250	500	250	125	125	62.5	62.5
3	31.125	15.625	62.5	31.125	31.125	250	250	125	125
4	500	125	250	500	250	250	125	125	125
5	15.625	15.625	31.125	31.125	15.625	62.5	62.5	62.5	125
6	250	62.5	125	250	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
7	etkisiz	125	250	250	125	250	250	125	125
8	250	62.5	250	250	125	62.5	62.5	62.5	125
9	500	125	250	125	125	62.5	62.5	125	62.5
10	etkisiz	250	250	500	250	62.5	125	125	62.5
Amikasin	6.25	1.56	12.5	12.5	6.25	3.12	6.25	3.12	6.25

Çizelge 4.2. Antifungal Aktivite Bulguları

Bileşik No	<i>C. albicans</i> (ATCC 90028)	<i>C. tropicalis</i> (ATCC 20336)	<i>C. parapsilosis</i> (Clinical isolate)	<i>C. glabrata</i> (ATCC 32554)	<i>C. krusei</i> (ATCC 6258)
1	62.5	62.5	62.5	62.5	62.5
2	125	62.5	62.5	125	62.5
3	62.5	62.5	62.5	125	125
4	500	500	125	250	250
5	250	125	125	125	125
6	500	250	250	125	125
7	250	250	500	250	125
8	125	125	250	125	62.5
9	62.5	125	250	62.5	62.5
10	etkisiz	etkisiz	etkisiz	etkisiz	etkisiz
Flukonazol	6.25	6.25	12.5	3.12	3.12

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, 1 ve 2 numaralı konumlarında aromatik süstitüsyon taşıyan 10 adet 1,2-disüstitüe benzimidazol türevi bileşik sentezlenmesi planlanmıştır (Formül 40).

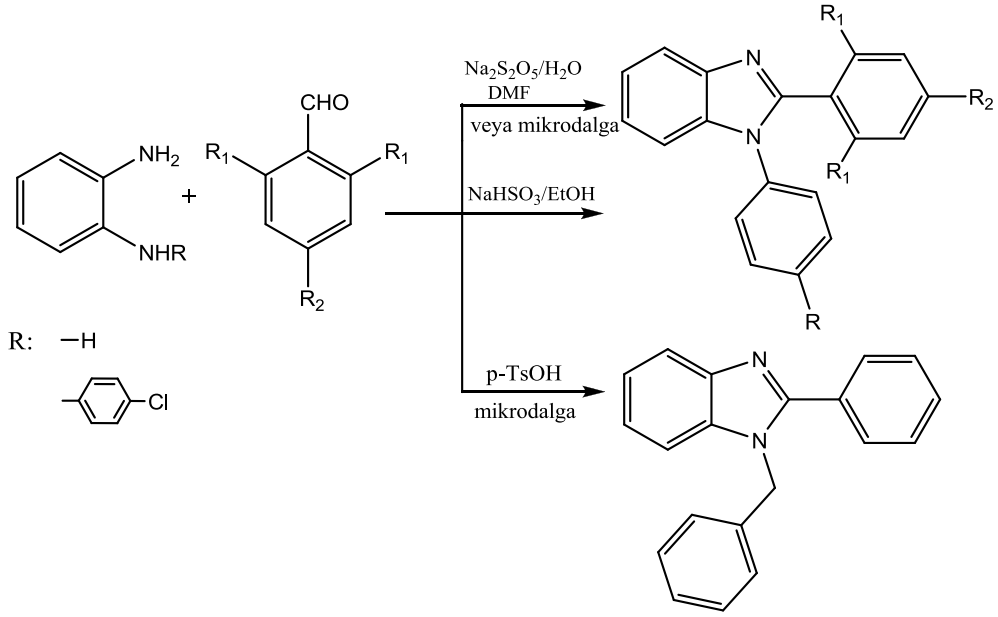


Formül 40

Bileşik No	R ₁	R ₂
1	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
2	C ₆ H ₅	2,6-Cl C ₆ H ₅
3	CH ₂ C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
4	p-Cl C ₆ H ₅	C ₆ H ₅
5	p-Cl C ₆ H ₅	p-Cl C ₆ H ₅
6	p-Cl C ₆ H ₅	p-CH ₃ C ₆ H ₅
7	p-Cl C ₆ H ₅	p-OCH ₃ C ₆ H ₅
8	p-Cl C ₆ H ₅	p-N(CH ₃) ₂ C ₆ H ₅
9	p-Cl C ₆ H ₅	p-NO ₂ C ₆ H ₅
10	p-Cl C ₆ H ₅	2,6-Cl C ₆ H ₅

Bileşiklerden 8 adeti konvansiyonel yöntemle, 2 adeti ise mikrodalga sentez yöntemi kullanılarak sentezlenmiştir. Konvansiyonel yöntemde bileşikler, etanollü ortamda Na₂S₂O₅ veya NaHSO₃ kullanılarak, mikrodalga sentez yönteminde ise p-TsOH veya etanollü ortamda Na₂S₂O₅ kullanılarak elde edilmiştir. Konvansiyonel yöntemle sentezlenemeyen veya çok düşük verimle elde edilen bileşikler mikrodalga sentez yöntemi kullanarak daha yüksek verimle elde edilmişlerdir.

Sentezlenen bileşiklerin sentez şemaları şu şekildedir;



Reaksiyon denklemi 13

Sentezlenen bileşiklerden 1, 3, 4, 5 ve 7 numaralı bileşikler daha önceden bazı araştırmacılar tarafından sentezlenmiş, literatürlerde kayıtlı bileşiklerdir ve erime dereceleri ile IR ve ¹H-NMR spektrumları literatür verileri ile uygunluk göstermektedir (89-92). Bu nedenle bu bileşiklerin elementel analizlerinin yapılmasına gerek duyulmamıştır. 2, 6, 8, 9 ve 10 numaralı bileşikler ise ilk kez grubumuz tarafından sentezlenmiş ve yapılarının belirlenmesi için, erime dereceleri, IR, ¹H-NMR spektrumlarından ile elementel analiz verilerinden yararlanılmıştır.

Bileşiklerin IR spektrumları FT-IR spektrofotometresi ile ATR (*Attenuated Total Reflectance*) yardımıyla toz veya kristal örnekler üzerinde alınmıştır. Bileşiklere ait spektrumların 3400-2300 cm⁻¹ bölgesinde kuvvetli, yayvan multipler absorpsiyon bandları görülmektedir. Bu bölgede bileşiklerin 1 ve 2 numaralı konumlarındaki sübstitüentlere bağlı olarak aromatik =C-H gerilim ve alifatik C-H gerilim bandları yer almaktadır. Bu bandların yerlerini her zaman tam olarak belirlemek zordur (94). Aromatik halkalara ait =C-H gerilim bandları 3400-3000 cm⁻¹ bölgesinde değişen aralıklarda gözlenirken, aromatik halkalar üzerinde metil veya metoksi grupları taşıyan bileşiklerdeki alifatik C-H gerilim bandları 2950-2850 cm⁻¹ bölgesinde görülmektedir.

Bileşiklerin IR spektrumlarında incelenen ikinci bölge; 1700-1300 cm^{-1} bölgesidir. Bu bölgede özellikle bileşiklerin C=N gerilim (1600 cm^{-1}), C=C gerilim ($1550-1500 \text{ cm}^{-1}$) ile 1 veya 2 numaralı konumlarda yer alan fenil halkalarına bağlı -Cl'a ait =C-Cl gerilim bandları (1090 cm^{-1}), 2 numaralı konumdaki fenil üzerindeki metoksi grubuna ait -C-O gerilim bandları (1250 ve 1020 cm^{-1}) ve dimetil amino grubuna ait -N-C gerilim bandları (1385 cm^{-1}) görülmektedir.

Elde edilen bileşiklerin $^1\text{H-NMR}$ spektrumları CDCl_3 içinde alınmıştır. Benzimidazol halkasındaki benzen ile 1 ve 2 numaralı konumlarındaki fenil halkalarına ait aromatik C-H protonunun spektrumları δ 6.59 ile 8.21 ppm arasında genellikle multiplet halinde görülmektedir. Yine benzimidazol halkasının 1 numaralı konumunda benzil taşıyan bileşiğin alifatik C-H protonunun spektrumu δ 5.46 ppm'de gözlenirken, 2 numaralı konumuna bağlı fenil üzerinde bulunan metoksi grubuna ait C-H protonunun spektrumu δ 3.81 ppm'de, aynı halkadaki metil gruplarına ait C-H protonunun spektrumları ise δ 2.36 ile 2.98 ppm aralığında singlet halinde görülmektedir.

Bileşiklerin yapılarının belirlenmesinin ardından antibakteriyal ve antifungal etkileri in vitro mikrodilüsyon yöntemi ile araştırılmıştır (89). Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyal etkileri değerlendirildiğinde özellikle Gram-pozitif bakteriler üzerine 15.625 ile 62.5 $\mu\text{g/ml}$ arasındaki MİK değeri ile 3 numaralı bileşik ve 15.625 ile 31.125 $\mu\text{g/ml}$ arasındaki MİK değeri ile 5 numaralı bileşiğin daha aktif olduğu görülmektedir. Antifungal etkileri değerlendirildiğinde ise 1, 2, 3 ve 9 numaralı bileşiklerin, birçok mantar türü üzerine 62.5 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile diğer bileşiklere göre daha etkili olduğu bulunmuştur.

1,2-disübstitübenzimidazol türevi bileşikler üzerine yapılan literatür çalışmaları incelendiğinde, 1997 yılında yapılan bir çalışmada, 2. konumda 4-klorofenil taşıyan benzimidazol türevi bileşiklerin Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı antibakteriyal aktivitesinin oldukça güçlü olduğu görülmektedir (74). Sentezlediğimiz bileşiklerden 2. konumda 4-klorofenil taşıyan bileşik de (Bileşik No 5), özellikle Gram-pozitif bakteriler üzerine 15.625-31.125 $\mu\text{g/ml}$ aralığındaki MİK değerleri ile en yüksek aktiviteyi göstererek bu çalışmayı desteklemektedir.

Yine benzimidazol türevi bileşiklerin 1. ve 2. konumlarının antimikrobiyal aktivite üzerindeki önemini ortaya koyan iki farklı çalışmada da, özellikle 1. konumda

4-klorofenil ve 4-klorobenzil taşıyan benzimidazol türevlerinin antibakteriyal aktivitelerinin daha güçlü olduğu gösterilmiştir (81,82). Bir başka çalışmada ise, benzimidazolün 1. konumundaki benzil grubunun antifungal aktiviteyi önemli ölçüde artırdığı bulunmuştur (84). Sentezlediğimiz bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçlarına baktığımızda literatürlerdeki bu verilerle de uyumlu olduğu görülmektedir. Bileşiklerden, 1. konumunda benzil grubu taşıyan bileşik (Bileşik No 3) güçlü antibakteriyal aktiviteye gösterirken (MİK=15.625-62.5 µg/ml), aynı konumda fenil grubu taşıyan bileşiklerin (Bileşik No 1 ve 2) oldukça düşük antibakteriyal aktiviteye sahip olduğu (MİK=62.5-500 µg/ml) bulunmuştur.

Benzimidazolün 2 numaralı konumunda bulunan fenil halkasının para konumuna metil (Bileşik No 6) veya dimetil amino (Bileşik No 8) grubunun gelmesi ile *S. aureus* üzerine olan antibakteriyal aktivitenin arttığı (MİK= 250 µg/ml), aynı fenil üzerine p-metoksi (Bileşik No 7) veya 2,6-dikloro (Bileşik No 10) süstitüsyonuyla ise etkinin tamamen ortadan kalktığı görülmüştür.

Yine benzimidazol yapısının 2 numaralı konumunda fenil halkasının para konumunda metil, metoksi, dimetil amino ve nitro gruplarının taşıyan bileşiklerin antibakteriyal aktivite MİK değerleri 62.5-500 µg/ml aralığında iken, bu konuma klor getirilmesi ile antibakteriyal aktivite önemli ölçüde artmıştır (MİK= 15.625-31.125 µg/ml).

1. Konumda fenil (Bileşik No 1) veya benzil (Bileşik No 3) grubu taşıyan benzimidazol türevlerinin diğer bileşiklere göre daha güçlü antifungal aktiviteye sahip oldukları belirlenmiştir (MİK= 62.5 µg/ml). Yine 1. konumda 4-klorofenil grubu taşıyan bileşiklerin 2. konumda; fenil (Bileşik No 4), 4-metilfenil (Bileşik No 6) veya 4-metoksifenil (Bileşik No 7) gruplarını taşıyan türevlerinde antifungal aktivite önemli ölçüde düşerken (MİK= 125-500 µg/ml), 2,6-diklorofenil (Bileşik No 10) grubu taşıyan türevinde ise aktivite tamamen ortadan kalkmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Bu çalışmada sentezlenen 10 adet benzimidazol türevi bileşiğin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışma, şu aşamalardan oluşmaktadır:

1. Farklı sentez yöntemleri kullanılarak yapılan sentez çalışmalarının karşılaştırılması,
2. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyal etkiye sahip olup olmadıklarının belirlenmesi,
3. Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antifungal etkiye sahip olup olmadıklarının belirlenmesi,
4. Benzimidazol halkasının 1 ve 2 numaralı konumundaki fenil grubu üzerindeki süstitüentlerin aktivite üzerindeki rolünün araştırılması.

Tez çalışması kapsamındaki benzimidazol türevi bileşikler konvansiyonel ve mikrodalga sentez yöntemleri ile sentezlenmiştir. Yapılan karşılaştırmalı sentez çalışmalarında, mikrodalga sentez yönteminin verim ve süre olarak konvansiyonel yöntemle göre oldukça başarılı olduğu belirlenmiştir. Konvansiyonel yöntemle 6-10 saatte gerçekleştirilen sentezler, mikrodalga sentez yöntemiyle 4-5 dakika gibi kısa bir sürede gerçekleştirilmiştir. Böylece mikrodalga ile gerçekleştirilen sentezlerin avantajı net olarak görülmektedir. Özellikle 3 numaralı bileşiğin konvansiyonel yöntemle yapılan sentez çalışmasında başarı sağlanamazken, mikrodalga sentez yöntemi ile düşük verimle de olsa sentezi gerçekleştirilmiştir. Yine 5 numaralı bileşiğin sentezinde mikrodalga sentez yönteminin verim olarak oldukça avantajlı olduğu belirlenmiştir.

Karşılaştırma çalışmaları bütün bileşikler için denenmemiş olmakla birlikte, yapılan karşılaştırmalı çalışmalarda, yöntemler arası verim farklılığı oldukça net olarak ortaya konulmuştur. Sentezlenen bileşiklerin reaksiyon şartları ve elde edilen verimleri Çizelge 6.1.'de görülmektedir. Yapılan konvansiyonel sentez çalışmalarında en düşük verimle elde edilen 1, 2 ve 9 numaralı bileşiklerin daha sonraki çalışmalarda mikrodalga sentez yöntemi ile sentezlenmesinin uygun olacağı düşünülmektedir. Yine, konvansiyonel yöntemle oldukça yüksek verimle elde edilen 6 numaralı bileşik dışındaki tüm bileşiklerin sentezinde de mikrodalga sentez yöntemi kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Çizelge 6.1. Sentezlenen Bileşiklerin Reaksiyon Şartları ve Verimleri

Bileşik No	Katalizör	Yöntem	Verim
1	Na ₂ S ₂ O ₅ / EtOH	Konvansiyonel	% 39
2	Na ₂ S ₂ O ₅ / EtOH	Konvansiyonel	% 16.4
3	p-TsOH	Mikrodalga	% 12.4
4	Na ₂ S ₂ O ₅ / EtOH	Konvansiyonel	% 54.7
5	Na ₂ S ₂ O ₅ / EtOH	Mikrodalga	% 41.3
6	Na ₂ S ₂ O ₅ / EtOH	Konvansiyonel	% 88
7	NaHSO ₃ / EtOH	Konvansiyonel	% 52.3
8	NaHSO ₃ / EtOH	Konvansiyonel	% 64.3
9	Na ₂ S ₂ O ₅ / EtOH	Konvansiyonel	% 23.9
10	Na ₂ S ₂ O ₅ / EtOH	Konvansiyonel	% 32.7

Aktivite çalışmaları incelendiğinde, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 8 ve 9 numaralı bileşiklerin belirli dozlarda bütün bakteriler üzerine antibakteriyel etkili olduğu görülmüştür. Bileşik 7 ve 10'un ise *S. aureus* dışındaki tüm bakteriler üzerine belirli dozlarda etkili olduğu belirlenmiştir. Bileşik 10'un dışındaki tüm bileşikler aynı zamanda antifungal aktiviteye sahiptirler.

Gram-pozitif bakterilerin hücre duvarı gram-negatiflere göre çok daha kalındır ve bol miktarda peptidoglikan içerir. Gram-negatif bakterilerin hücre duvarı ise daha ince ve komplekstir. Fakat farklı katmanlardan oluşur ve çok az peptidoglikan içerir. Hücre duvarının üzerinde, lipopolisakkarit ve proteinden oluşan bir dış zar bulunmaktadır. Sentezlenen bileşiklerin Gram-pozitif bakterilere, Gram-negatif bakterilerden daha etkili olmasının, Gram-negatif bakterilerde bulunan bu lipopolisakkarit yapıdan daha zor geçmelerinden kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tez çalışması kapsamında güçlü antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip oldukları belirlenen 1, 2, 3, 5 ve 9 numaralı bileşiklerden yola çıkılarak, özellikle 1 numaralı konumunda p-klorofenil taşıyan 1,2-disüstitü benzimidazol türevi bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerinin, 1,2-disüstitü benzimidazol türevlerinin 4, 5, 6 veya 7. konumlarında farklı gruplar taşıyan bileşiklerin ise antifungal aktivitelerinin ileri çalışmalar yapılarak incelenmesinin literatüre önemli katkısı olacağı düşünülmektedir.

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. *Veterinary microbiology*, **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. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **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-(1H-3-indolyl)-2,5-dihydro-1H-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, Jeoung 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 Pharmaitie*, **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. **Ishida T, Suzuki T, Hirashima S, Mizutani K, Yoshida A, Ando I, Ikeda S, Adachi T, Hashimoto H.** Benzimidazole inhibitors of hepatitis C virus NS5B polymerase: Identification of 2-[(4-diarylmethoxy)phenyl]-benzimidazole. *Bioorg Med Chem Lett*, **2006**; 16: 1859.

34. **Hornberger KR, Adjabeng GM, Dickson HD, Davis-Ward RG.** A mild, one-pot synthesis of disubstituted benzimidazoles from 2-nitroanilines. *Tetrahedron Lett*, **2006**; 47: 5359.

35. **Yang D, Fokas D, Li J, Yu L, Baldino CM.** Versatile Method for the Synthesis of Benzimidazoles from *o*-Nitroanilines and Aldehydes in One Step via a Reductive Cyclization. *Synthesis*, **2005**: 47.

36. **Wu Z, Rea P, Wickham G.** 'One-pot' nitro reduction–cyclisation solid phase route to benzimidazoles. *Tetrahedron Lett*, **2000**; 41: 9871.

37. **Falco JL, Pique M, Gonza M, Buira I, Mendez E, Terencio J, Perez C, Princep M, Palomer A, Guglietta A.** Synthesis, pharmacology and molecular modeling of N-substituted 2-phenyl-indoles and benzimidazoles as potent GABA_A agonists. *Eur J Med Chem*, **2006**; 41: 985.

38. **Maynard GD, Bratton LD, Kane JM, Burkholder TP, Santiago B, Steward KT, Kudlacz EM, Shatzer SA, Knippenberg RW, Farrell AM, Logan DE.** Synthesis and sar of 4-(1H-benzimidazole-2-carbonyl)piperidines with dual histamine H₁/tachykinin NK₁ receptor antagonist activity. *Bioorg Med Chem Lett*, **1997**; 7: 2819.

39. **Ries UJ, Mihm G, Narr B, Hasselbach KM, Wittneben H, Entzeroth M, Meel JCAM, Wiene W, Hanel NH.** 6-Substituted benzimidazoles as new nonpeptide angiotensin II receptor antagonists: Synthesis, biological activity, and structure-activity relationships. *J Med Chem*, **1993**; 36: 4040.

40. **Phillips MA.** The Formation of 1-Substituted Benzimidazoles. *J Chem Soc*, **1929**; 2820-2828.

41. **Hughes G, Lions F.** The Synthesis of 2-Aminomethylbenzimidazole and Related Substances. *J Proc Roy Soc New South Wales*, **1938**; 71: 209-222.

42. **Hunger A, Kebrle J, Rossi A, Hoffman K.** Synthese Basisch Substituierter, Analgetisch Wirksamer Benzimidazole Derivative. *Experien*, **1957**; 13: 400.

43. **Hunger A, Kebrle J, Rossi A, Hoffman K.** Benzimidazole-Derivative und Verwandte Heterocylen Synthese von 1-Aminoalkyl, 2-Benzimidazolen. *Helv Chim Acta*, **1960**; 43: 800.

44. **Casy AF, Wright J.** Some 2-Benzyl-5-Nitrobenzimidazoles. *J Chem Soc*, **1966** (C): 1511-1513.

45. **Reddy KK, Rao NVS, Ratnam CV.** Synthesis of some 1-benzyl benzimidazoles. *Indian J Chem*, **1963**; 1: 96-98.

46. **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.

47. **Grimmett MR.** Imidazole and Benzimidazole Synthesis, (Meth-Cohn, O. ED.). *Academic Press*, London, **1997**.

48. **Preston PN, Smith DM, Tennant G.** Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, (Weissberger A, Taylor EC, ED.). *JohnWiley&Sons*, New York, **1981**.

49. **Muir MM, Cox O, Rivera LA, Cadiz ME, Medina E.** Synthesis and Characterization of New Platinum (II) Complexes Containing Thiazole an Imidazole Donors III. Dichlorobis (styrylbenzazole)platinum(II) Complexes. *Inorg Chim Acta*, **1992**; 191: 131-139.

50. **Pilarski B.** A New Method for N-Alkylation of Imidazoles and Benzimidazoles. *Liebigs Ann Chem*, **1983**: 1078-1080.

51. **Shunk CH.** Anthelmintic Benzimidazole Derivatives. *C.A.*, **1963**; 59: 11504c.

52. **Feitelson BN, Mamalis P, Moualim RJ, Petrow V, Stephenson O, Sturgeon B.** Some Benzimidazole Derivatives. *J Chem Soc*, **1952**; 2389-2398.

53. **Göker H, Kus C, Boykin DW, Yildiz S, Altanlar N.** Synthesis of Some New 2-Substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and Their Potent Activity Against Candida Species. *Bioorg Med Chem*, **2002**; 10: 2589–2596.

54. **Michele A. Wells W, Ohemeng KA.** Amidino benzimidazole inhibitors of bacterial two-component systems. *Bioorg Med Chem Lett*, **2001**; 11(12): 1545-1548.

55. **Reddy BA.** Synthesis, characterization and biological evaluation of 1,2-disubstituted benzimidazole derivatives using Mannich bases. *E-J. Chem*, **2010**; 7(1): 222-226.

56. **Leonard JT, Jeyaseeli L, Rajesh OS, Murugesh RK, Sivakumar R, Gunasekaran V.** Synthesis, antiinflammatory and antibacterial activities of 4-substituted phenyl benzimidazoles. *Asian J Chem*, **2006**; 18(2): 1104-1108.

57. **Ruiz VR, Corma A, María J. Sabater MJ.** New Route for the Synthesis of Benzimidazoles by a One-pot Multistep process with Mono and Bifunctional Solid Catalysts. *Tetrahedron*, **2010**; 66: 730-735.

58. **Larhed M, Olofsson K.** Microwave Methods in Organic Synthesis. 1st. Ed., *Springer*, **2006**: 2-13.

59. **Jacob RG, Dutra LG, Radatz CS, Mendes SR, Perin G, Lenardão EJ.** Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazoles Using SiO₂/ZnCl₂. *Tetrahedron Lett.* **2009**; 50: 1495-1497.

60. **Wang BB, Smith PJ.** Synthesis of a terbenzimidazole topoisomerase I poison via iterative borinate ester couplings. *Tetrahedron Lett*, **2003**; 44: 8967–8969.

61. **Grivas S, Lindström S.** Palladium(0)-catalyzed phenylation on imidazo 4, 5-B&excl pyridines. *J Heterocycl Chem*, **1995**; 32: 467–471.

62. **Tosun M.** Antimikrobik İlaçlar. Erişim:
http://pharm.ege.edu.tr/pp/metinertosun/antimikrobiyal_tedavi_temel_kavramlar.pdf

63. **Ustaçelebi Ş., İnci R.** Antifungal İlaçlar. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*, Ankara, **1999**: 1155-1159.

64. **Swartz MN.** Hospital-acquired Infections: Diseases with Increasingly Limited Therapies. *Proc Natl Acad Sci USA*, **1994**; 91: 2420-2427.

65. **Tomasz A.** Multiple Antibiotic-resistant Pathogenic Bacteria. *N Eng J Med*, **1994**; 330: 1247-1251.

66. **Fridkin SK, Gaynes RP.** Antimicrobial resistance in intensive care units. *Clinics in Chest Medicine*, **1999**; 20:303.
67. Anonymous. *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin-United States. Morbidity Mortality Weekly Rep., **1997**; 46:765-766.
68. **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.
69. **El-masry AH, Fahmy HH, Abdelwahed SHA.** Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives. *Molecules*, **2000**; 5: 1429-1438.
70. **Pawar NS, Dalal DS, Shimpi SR, Mahulikar PP.** Studies of antimicrobial activity of *N*-alkyl and *N*-acyl 2-(4-thiazolyl)-*1H*-benzimidazoles. *Eur J Pharm Sci*, **2004**; 21: 115–118.
71. **Ansari KF, Lal C.** Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *Eur J Med Chem*, **2009**; 44: 4028–4033.
72. **Algül Ö, Duran N, Gülbol G.** Synthesis and evaluation of antimicrobial activity of some 1,5(6)-*H*/or –Methyl-2-süstituted benzimidazole derivatives. *Asian J Chem*, **2007**; 19(4): 3085-3092.
73. **Algül Ö, Duran N.** Activity of bisbenzimidazoles derivatives to *Staphylococcus epidermidis*. *Asian J Chem*, **2007**; 19(4): 3145-3151.
74. **Ersan S, Nacak S, Acar N, Noyanalpan N.** Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Dialkylaminomethyl-2-(*p*-substituted Phenyl)-5-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Arzneim-Forsch/Drug Res*, **1997**, 47(4): 410-412.
75. **Göker H, Tunçbilek M, Ayhan G, Altanlar N.** Synthesis of some new benzimidazolecarboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *Il Farmaco*, **1998**; 53: 415-420.
76. **Ayhan-Kılıçgil G, Altanlar N.** Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives. *Il Farmaco*, **2003**; 58: 1345-1350.
77. **Küçükbay H, Durmaz R, Orhan E, Günal S.** Synthesis, antibacterial and antifungal activities of electron-rich olefins derived benzimidazole compounds. *Il Farmaco*, **2003**; 58: 431-437.
78. **He Y, Yang J, Robinson D, Risen L, Ranken R, Blyn L, Sheng S, Swayze EE.** 2-Piperidin-4-yl-benzimidazoles with Broad Spectrum Antibacterial Activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2003**; 13: 3253-3256.
79. **He Y, Yang J, Wu B, Risen L, Swayze EE.** Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazoles as Potential Antibacteriyel Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2004**; 14: 1217-1220.

80. **Seth PP, Jefferson EA, Risen LM, Osgood SA.** Identification of 2-aminobenzimidazole Dimers as Antibacterial Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **2003**; 13: 1669-1672.
81. **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.
82. **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.
83. **Göker H, Özden S, Yıldız S, Boykin DW.** Synthesis and potent antibacterial activity against MRSA of some novel 1,2-disubstituted-1H-benzimidazole-N-alkylated-5-carboxamides. *Eur J Med Chem*, **2005**; 40: 1062–1069.
84. **Kuş C, Göker H, Ayhan G, Ertan R.** Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Piperidinyl Benzimidazoles. *II Farmaco*, **1996**; 51(6): 413-417.
85. **Ansari KF, Lal C.** Synthesis and evaluation of some new benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*, **2009**; 44: 2294-2299.
86. **Gupta SK, Pancholi SS, Gupta MK, Agrawal D, Khinchi MP.** Synthesis and Biological Evaluation Of Some 2-Substituted Derivatives Of Benzimidazoles. *J Pharm Sci & Res*, **2010**; 2(4): 228-231.
87. **Tuncbilek M, Kiper T, Altanlar N.** Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some novel substituted benzimidazole derivatives having potent activity against MRSA. *Eur J Med Chem*, **2009**; 44: 1024–1033.
88. **Sharma D, Narasimhan B, Kumar P, Jalbout A.** Synthesis and QSAR evaluation of 2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazoles and [2-(substituted phenyl)-benzimidazol-1-yl]-pyridin-3-yl-methanones. *Eur J Med Chem*, **2009**; 44: 1119-1127.
89. **Wayne PA.** Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically Approved Standard, (M7A5), National Committee for Clinical Laboratory Standards. 5th. Ed., Methods for Dilution, **2000**.
90. **Martsokha BK, Pozharskii AF, Simonov AM.** *Zh Obshch Khim*, **1964**; **34**: 1317.
91. **Kim BH, Han R, Kim JS, Jun YM, Baik W, Lee BM.** Iridium-Mediated Reductive Intermolecular Coupling Reaction of 2-Nitroaniline with Aromatic Aldehydes to Benzimidazoles. *Heterocycles*, **2004**; 63: 41–54.

92. **Itoh T, Nagata K, Ishikawa H, Ohsawa A.** Synthesis of 2-Arylbenzothiazoles and Imidazoles Using Scandium Triflates as a Catalyst for both a Ring Closing and Oxidation Steps. *Heterocycles*, **2004**; 63: 2769–2783.
93. Methods of treating or preventing interstitial cystitis (WO/1997/033873).
94. **Rabiger DJ, Joullie MM.** The ionization constants, ultraviolet and infrared spectra of some substituted benzimidazoles. *J Chem Soc*, **1964**; 29: 476-482.

ÖZGEÇMİŞ

8 Ocak 1987 yılında Adana'da doğmuştur. 1992 yılında Kasım Sacide Ener İlköğretim Okulu'nda başladığı ilköğretimini, 2000 yılında Sıtkı Kulak İlköğretim Okulu'nda bitirmiştir. Lise öğrenimini 2003 yılında A.Paksoy Lisesi'nde tamamlamıştır. Aynı yıl Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi'nde başladığı lisans eğitimini, 2007 yılında üçüncülükle bitirmiş ve Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başlamıştır. 2008 yılında Mersin'de özel bir hastanenin eczanesinde mesul müdürlük yaptıktan sonra, 2009 yılında Mersin Üniversitesi'nde araştırma görevlisi olarak başladığı görevine halen devam etmektedir.