

T.C.
EGE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI 2-SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Farmasötik Kimya Programı

Yüksek Lisans Tezi

Ecz. Pınar ALCIL

İZMİR

(2006)

DEĞERLENDİRME KURULU ÜYELERİ

(Adı Soyadı)

(İmza)

Başkan

(Danışman)

Üye

Üye

Yüksek Lisans Tezinin kabul edildiği tarih:

Bu tez çalışmasının gerçekleştirilmesinde her türlü bilgi ve katkılarını hiçbir zaman esirgemeyen danışman hocam Prof. Dr. H. Semih Güneş'e en içten teşekkürlerimi sunarım.

Antimikrobiyal ve antifungal aktivite çalışmaları ile değerli vaktini ve emeğini benimle paylaşan Yrd. Doç. Dr. Hüseyin Taşlı'ya,

Bileşiklerimiz ile DNA'nın etkileşimini inceleyerek tezime katkıda bulunan Arş. Gör. Görkem Yalçın'a,

Kütle spektrumlarının alınmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Öğretim Üyesi Prof. Dr. Hakan Göker'e,

Tez dönemim süresince mesai saatlerim konusunda bana yardımcı olarak bu çalışmayı tamamlamamı sağlayan SSK Sağlık İşleri Bölge Müdürlüğü Sorumlu Eczacısı Ecz. A. Pınar Arıkan ve Ecz. Arcan Makineci ve tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tez dönemim süresince, bana ilgi ve destekleri ile her zaman moral kaynağı olan Farmasotik Kimya Kürsüsü arkadaşlarıma,

Tüm hayatım boyunca beni destekleyen ve verdikleri enerji ile çalışmalarım daha sıkı sarılmamı sağlayan aileme sonsuz teşekkür, sevgi ve saygılarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ	1
TEORİK BÖLÜM	5
BENZİMİDAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	5
A. Kimyasal Yapı	5
B. Sentez	6
C. Spektral Özellikler	9
D. Biyolojik Aktivite	11
DENEYSEL BÖLÜM	39
I. SENTEZLER VE SPEKTRAL BULGULAR	39
A. MATERYAL	39
B. YÖNTEMLER	39
1. Kromatografik Analizler	39

2. Spektral Analizler	40
3. Erime Derecesi Tayinleri	40
4. Bileşiklerin Sentezi	40
a) Bis-1 <i>H</i> -Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi	40
b) 1 <i>H</i> -Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi	42
5. Spektral Bulguların Değerlendirilmesi	43
(1) OFD-S Bileşiğinin Spektral Bulguları	43
(2) NO ₂ -S Bileşiğinin Spektral Bulguları	47
(3) Cl-S Bileşiğinin Spektral Bulguları	50
(4) DM-S Bileşiğinin Spektral Bulguları	54
(5) OFD-M Bileşiğinin Spektral Bulguları	58
(6) NO ₂ -M Bileşiğinin Spektral Bulguları	62
(7) Cl-M Bileşiğinin Spektral Bulguları	66
(8) DM-M Bileşiğinin Spektral Bulguları	70
II. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARINA AİT BULGULAR	74
A. MATERYAL	74
B. YÖNTEMLER	74
TARTIŞMA	77
SONUÇ	91
ÖZET	94

SUMMARY	95
YARARLANILAN KAYNAKLAR	96
ÖZGEÇMİŞ	105

TABLOLAR VE SPEKTRUMLAR

Tablolar

Tablo 1. Bisbenzimidazol Türevi Bileşiklerin Erime Dereceleri	41
Tablo 2. 1 <i>H</i> -Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Erime Dereceleri	42
Tablo 3. Etkileşim Yöntemi ile Çözelti Fazında OFD-S Bileşiğinin Optimum Konsantrasyon Tayini	84
Tablo 4. Etkileşim Yöntemi ile Elektrot Yüzeyinde OFD-S Bileşiğinin Optimum Konsantrasyon Tayini	85
Tablo 5. OFD-S Bileşiğinin Optimum Süre Tayini	86
Tablo 6. Etkileşim Yöntemi ile Çözelti Fazında OFD-M Bileşiğinin Optimum Konsantrasyon Tayini.....	87
Tablo 7. Etkileşim Yöntemi ile Elektrot Yüzeyinde OFD-M Bileşiğinin Konsantrasyon Tayini	88
Tablo 8. OFD-M Bileşiğinin Optimum Süre Tayini	89
Tablo 9. Bileşiklerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonları	90

Şemalar

Şema 1	78
Şema 2	78

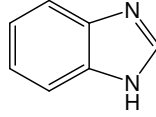
Spektrumlar

Spektrum No 1. OFD-S Bileşığının UV Spektrumu	44
Spektrum No 2. OFD-S Bileşığının IR Spektrumu	44
Spektrum No 3. OFD-S Bileşığının MS Spektrumu	45
Spektrum No 4. OFD-S Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	46
Spektrum No 5. NO ₂ -S Bileşığının IR Spektrumu	48
Spektrum No 6. NO ₂ -S Bileşığının MS Spektrumu	48
Spektrum No 7. NO ₂ -S Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	49
Spektrum No 8. Cl-S Bileşığının UV Spektrumu	51
Spektrum No 9. Cl-S Bileşığının IR Spektrumu	51
Spektrum No 10. Cl-S Bileşığının MS Spektrumu	52
Spektrum No 11. Cl-S Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	53
Spektrum No 12. DM-S Bileşığının UV Spektrumu	55
Spektrum No 13. DM-S Bileşığının IR Spektrumu	55
Spektrum No 14. DM-S Bileşığının MS Spektrumu	56
Spektrum No 15. DM-S Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	57
Spektrum No 16. OFD-M Bileşığının UV Spektrumu	59
Spektrum No 17. OFD-M Bileşığının IR Spektrumu	59
Spektrum No 18. OFD-M Bileşığının MS Spektrumu	60
Spektrum No 19. OFD-M Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	61
Spektrum No 20. NO ₂ -M Bileşığının UV Spektrumu	63

Spektrum No 21. NO ₂ -M Bileşığının IR Spektrumu	63
Spektrum No 22. NO ₂ -M Bileşığının MS Spektrumu	64
Spektrum No 23. NO ₂ -M Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	65
Spektrum No 24. Cl-M Bileşığının UV Spektrumu	67
Spektrum No 25. Cl-M Bileşığının IR Spektrumu	67
Spektrum No 26. Cl-M Bileşığının MS Spektrumu	68
Spektrum No 27. Cl-M Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	69
Spektrum No 28. DM-M Bileşığının UV Spektrumu	71
Spektrum No 29. DM-M Bileşığının IR Spektrumu	71
Spektrum No 30. DM-M Bileşığının MS Spektrumu	72
Spektrum No 31. DM-M Bileşığının ¹ H-NMR Spektrumu	73

GİRİŞ

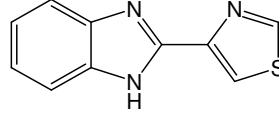
Benzimidazoller, günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan ve heterosiklik yapı taşıyan moleküllerin bir grubunu oluşturmaktadırlar. Bu moleküller, benzo[*d*]imidazol yapısında, düzlemsel ve aromatik yapıda olup, 3-konumunda taşıdıkları azot atomu nedeniyle oldukça bazik özelliktedirler.



1H-Benzimidazol

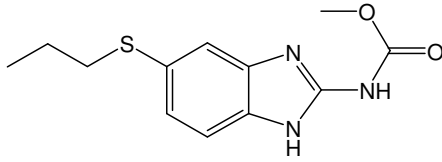
Benzimidazol halkası içeren bileşiklerin farklı süstitüsyonları, farklı biyolojik aktivitelere neden olmaktadır. Bu farmakolojik aktiviteler arasında antihelmintik (30, 43), antifungal(1,4), antibakteriyel (28), antiviral (1,4), H₂ reseptör blokeri ve proton pompası inhibitörü aktiviteler sayılabilir. Ayrıca, benzimidazol türevlerinin bir kısmı, bitkilerde canlı hastalık etmenlerini yok etmede ve veteriner ilaç olarak hayvanların tedavisinde yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.

1961 yılında sentezi yapılan ve 2-konumundan tiyazol halkası süstitüe olmuş benzimidazol türevi olan tiyabendazol, yapısının aydınlatılmasından yaklaşık 30 yıl sonra antihelmintik olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır.

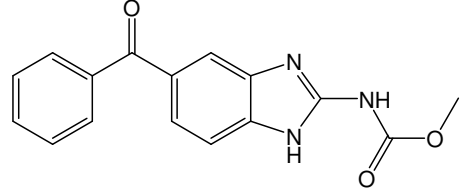


Tiyabendazol

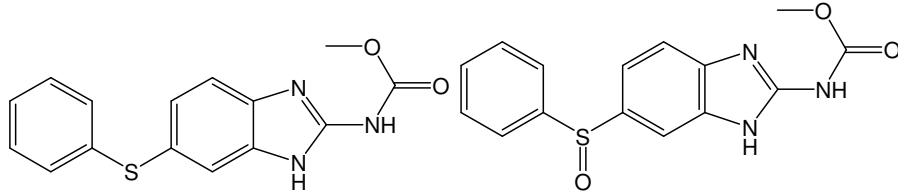
Tiyabendazolden sonra albendazol, fenbendazol, mebendazol, oksfenbendazol, triklobendazol antihelmintik amaçla tedavide yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır.



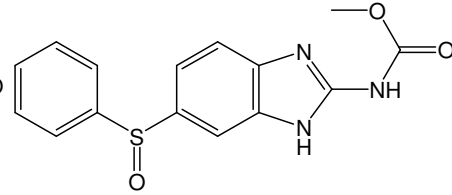
Albendazol



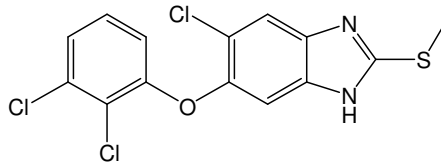
Mebendazol



Fenbendazol

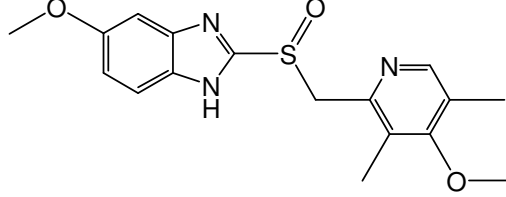


Oksfenbendazol

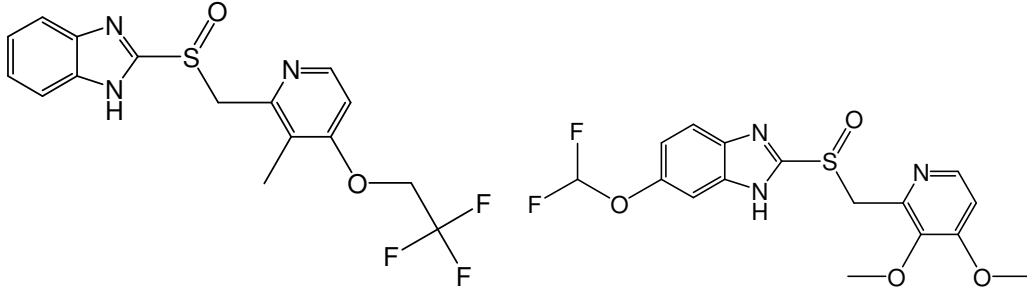


Triklobendazol

Günümüzde süstitüe benzimidazol bileşiklerinden omeprazol, lansoprazol, pantoprazol ve benzeri bazı bileşikler proton pompası inhibitörü ve H₂ reseptör blokeri olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadırlar.



Omeprazol



Lansoprazol

Pantoprazol

Farklı konumlardaki süstitüentler, benzimidazol halkasının fizikokimyasal özellikleri ve biyolojik aktivitesinde önemli değışikliklere neden olmaktadır. İlaç etken bileşği olan benzimidazollerin genellikle 2-, 5- ve 6-konumlarından süstitüe olmaları dikkat çekicidir.

Yapılan bir çalışmada çeşitli aril ve alkil köprüleri aracılığı ile birbirine bağlanmış bis(2-benzimidazol-2-il) türevlerinin sentezleri ve biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışmada, 1,2-bis(1-metilbenzimidazol-2-il)-sikloheksan ve bis(benzimidazol-2-il)metan bileşiklerinin kristal yapıları araştırılmış ve benzimidazol halkalarının beklendiği gibi düzlemsel olduğu görülmüştür. Benzimidazol düzlemleri arasındaki dihedral açı, metilen köprülü bileşik için 63.53°

bulunurken, sikloheksan köprülü bileşikte 5 derece artmış ve 68.75° bulunmuştur (51).

Biyoteknolojik alanda yeni ajanların gelişimine ilginin artması ile geçiş metal kompleksleri ile nükleik asitler arasındaki etkileşim çalışmaları önem kazanmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalar ayrıca, nükleik asit yapısının ve metal iyon toksisitesinin aydınlatılması açısından da önemlidir. Günümüzde, benzimidazol türevleri ve bunların metal kompleksleri bu doğrultuda oldukça geniş bir şekilde araştırılmaktadır (58).

Benzimidazoller hem doğal hem de sentetik kaynaklı pek çok biyoaktif bileşiğin anahtar komponentleridir. Bu ligandlar ve türevleri geniş farmakolojik aktivite gösterirler. Bileşiklerin bir kısmı antiviral ajan aktivitesi gösterirken, çoğu fungusit ve insektisit olarak aktivite gösterir. Bisbenzimidazoller AIDS ile ilişkili enfeksiyonlara sebep olanlar da dahil olmak üzere çok sayıda mikroorganizmaya karşı potansiyel aktiviteye sahiptirler (5). Örneğin 1,2-bis(2-benzimidazolil)-1,2-etandiol'ün antifungal ve polio virüsüne karşı antiviral özellik gösterdiği, 1,4-bis(2-benzimidazolil)-1,2,3,4-bütantetraol'ün ise intrasellüler virüsler üzerine etkisiz olduğu bilinmektedir (1).

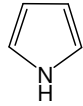
Çalışmamızda, 1*H*-benzimidazol çekirdeği taşıyan tasarlanmış bazı bileşiklerin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve bu bileşiklerin DNA ile etkileşiminin yanı sıra antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

TEORİK BÖLÜM

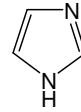
BENZİMİDAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

A. Kimyasal Yapı

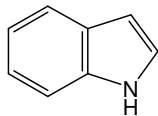
Benzimidazol halkası içeren bileşikler, benzen ve imidazol halkalarının kaynaşma ürünü olup, ilaç etken bileşiklerinin bazılarının yapılarında genellikle, *1H* ve *2H* türevleri olarak yer alırlar. İmidazol halkası bazik karakter göstermesine rağmen, benzimidazol halkası taşıdığı benzen halkasından dolayı, imidazole göre daha zayıf bazik özelliktedir. B₁₂ molekülünün yapısında benzimidazol çekirdeğinin yer alması ve benzimidazol izosteri olan triptamin ve pürin türevlerinin biyolojik sistemde önemli rollere sahip olmaları, benzimidazol türevlerinin de önemli aktivitelere sahip olabileceğini düşündürmektedir.



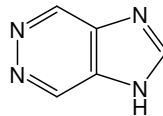
1H-pirol



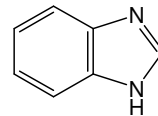
1H-imidazol



1H-indol (triptamin)



9H-pürin



1H-benzimidazol

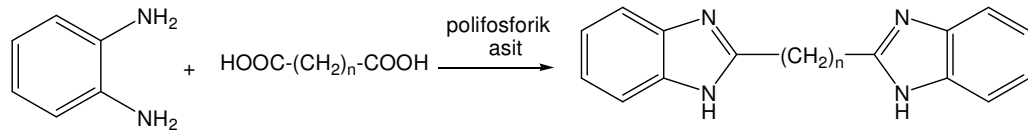
B. Sentez

Benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin sentezleri değişik yöntemlerle yapılabilmektedir. Burada bazı bisbenzimidazol ve 1*H*-benzimidazol ve türevlerinin sentezinden kısaca bahsedeceğiz.

Benzen-1,2-diamin'den Hareketle

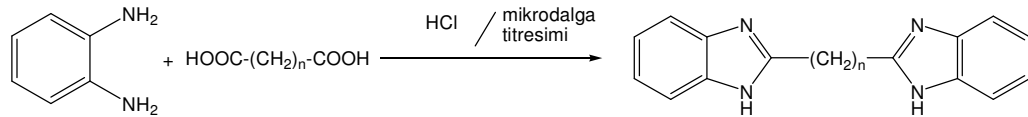
a. Karboksilli asitlerle polifosforik asitli ortamda ısıtma

Bazı bisbenzimidazol türevi bileşikler, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin polifosforik asit varlığında 200-250⁰C'de 2-4 saat süreyle, siklokondensasyon reaksiyonu sonucu elde edilebilir (56).



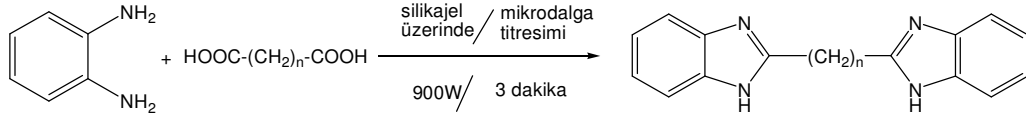
b. Mikrodalga titreşimlerine maruz bırakma

Yine bazı bisbenzimidazol türevleri, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin asit ortamda 2.5 dakika süre ile mikrodalga titreşimlerinin yardımıyla siklokondensasyon reaksiyonu sonucunda, yüksek verimle elde edilebilmektedir. Bu yöntem konvansiyonel ısıtma yönteminden daha kolay ve hızlıdır (33).



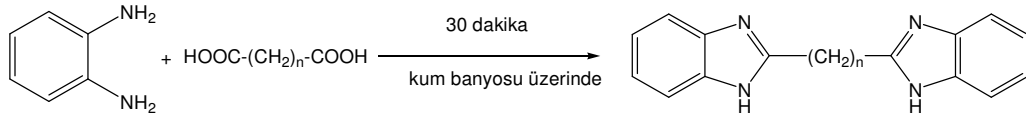
Bisbenzimidazollerin sentezinde, mikrodalga titreşimlerine maruz bırakarak solventsiz çalışma imkanı sağlayan bir başka yöntem de silikajel yardımıyla sentezin

gerçekleştirilebilmesidir. Bu yöntemde silikajel üzerindeki 1mmol süksinik asit ve 2 mmol 1,2-fenilendiamin karışımı, mikrodalga fırınında, 900 W titreşim gücü altında 3 dakika süre ile ısıtılmaktadır (2).



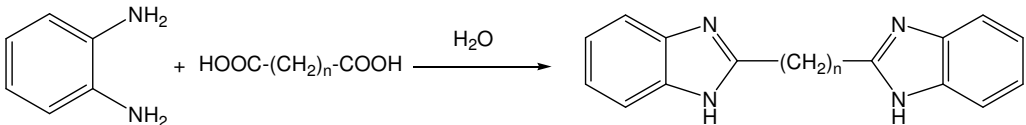
c. Kum banyosu üzerinde ısıtma

Bu yöntem ile sentez kum banyosunda gerçekleştirilmektedir. Bu yöntemde 2.2 mmol 1,2-fenilendiamin ve 1 mmol süksinik asit karışımı 30 dakika süre ile kum banyosu üzerinde ısıtılarak hedeflenen ürünün sentezi gerçekleştirilmiştir (2).



d. Karboksilli asitler ile sulu ortamda ısıtma

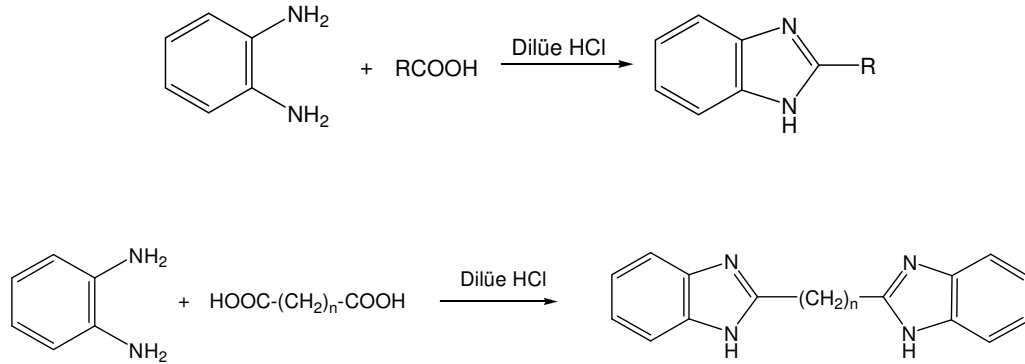
Bisbenzimidazol türevlerinin bir başka yöntem ile sentezi ise, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin sulu ortamda, 350⁰C'de 2 saat süre ile ısıtılması sonucu gerçekleşebilmektedir (15).



e. Karboksilli asitler ile seyreltik HCl’li ortamda ısıtma

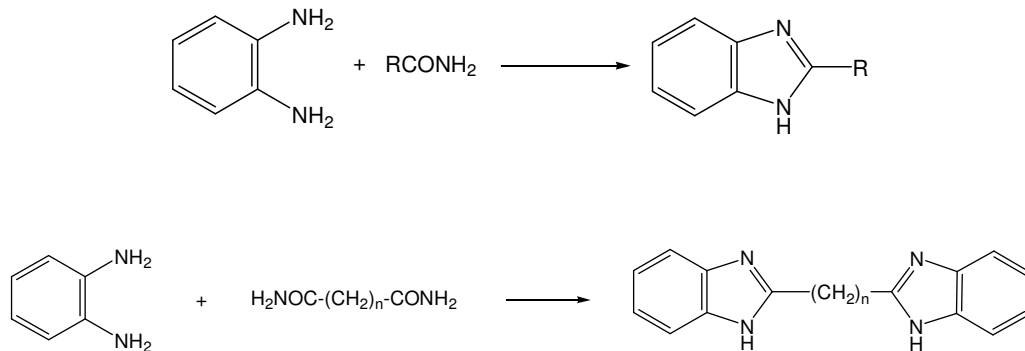
Bazı 2-sübstitüebenzimidazol türevi bileşiklerin sentezleri, Phillips yöntemine göre, 1,2-fenilendiamin ve karboksilli asitlerin, dilüe hidroklorik asit ile ısıtılması sonucu gerçekleştirilmektedir (46).

Bu yöntemde monokarboksilli asitlerin kullanılması ile 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazol, dikarboksilli asitlerin kullanılması durumunda ise bisbenzimidazol türevleri elde edilmektedir

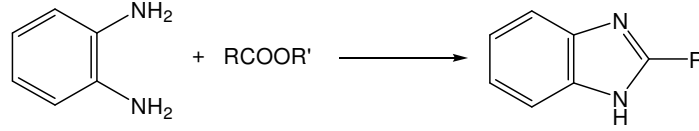


f. Karboksilik asit türevleri ile etkileşim

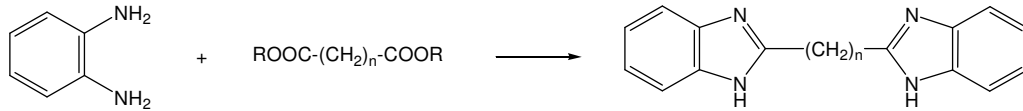
1,2-Fenilendiamin ile karboksamitlerin etkileşimi sonucunda 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazoller, dikarboksilikdiamitlerin kullanılmasıyla da bisbenzimidazoller elde edilebilmektedir. Reaksiyon, etilen glikol içerisinde gerçekleşmektedir (13).



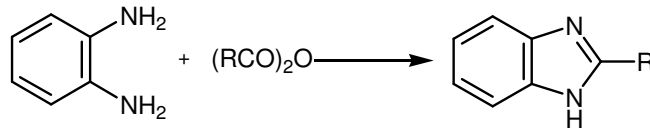
1,2-Fenilendiamin ve esterlerin oda sıcaklığında sulu etanol çözeltisi içindeki reaksiyonu ile 2-sübstitüe-1*H*-benzimidazoller elde edilmektedir.



1,2-Fenilendiamin ve diesterlerin fosforik asit içinde azot altında yüksek sıcaklıkta ısıtılması ile bisbenzimidazoller elde edilmektedir (11).



Anhidritlerle etkileşim sonucu da benzimidazol türevleri elde edilebilmektedir.



C. Spektral Özellikler

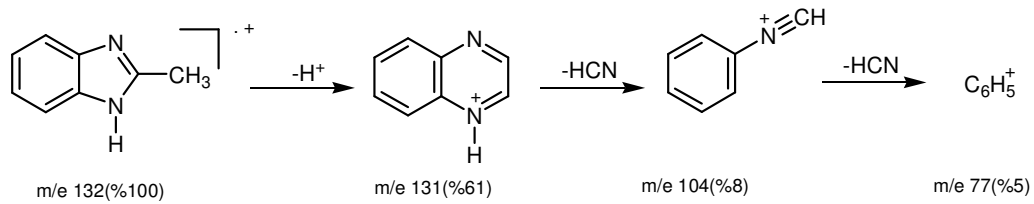
2-alkilbenzimidazol türevlerinin UV spektrumları benzimidazoller ile benzerlik göstermektedir. 2-konumunda aril sübstitüsyonu halinde tüm bantlarda küçük batokromik kaymalar gözlenmektedir. 5-konumunda nitro sübstitüsyonu ise 300 nm civarında yeni bir bantın oluşumuna neden olmaktadır. Benzimidazol çekirdeğinin seyreltik HCl çözeltisi ile oluşturduğu tuzu yapısındaki bileşiklerin spektrumlarında beklenen küçük hipsokromik kaymalar gözlenmektedir (23).

İnfrared spektrumlarında 3400 cm^{-1} civarında N-H gerilim pikleri yer alırken, $2400\text{-}3200\text{ cm}^{-1}$ civarında N-H...H etkileşmeleri görülmektedir. $1650\text{-}1500\text{ cm}^{-1}$ de ise benzimidazollere özgü pikleri görmek mümkündür (23).

Benzimidazol türevi bileşiklerin ^1H NMR spektrumlarında, benzen halkasının nonsüstitüe olması halinde 1,2-disüstitüebenzen için beklenen bölünmelerin görüleceği ancak, 2-konumundaki süstitüsyonun, benzimidazol çekirdeğinde 1-konumunda bulunan hidrojenin bir ve üç konumundaki azot üzerinde bir tautomerizasyona sebep olması durumunda, moleküldeki protonların hızlı bir değişim göstermeleri beklenmektedir (49). Ayrıca, bileşiğin simetrik yapıya sahip olması, benzen halkasının hidrojenlerine ait ^1H NMR sinyallerinin, spektrumdaki diğer sinyallerden farklı bir şekilde geniş olmasına ve entegrasyonlarının da daha az olmasına neden olmaktadır.

5-konumunda süstitüent bulunması halinde 1,2,4-trisüstitüebenzen sisteminin varlığı nedeniyle, benzimidazole ait aromatik protonların bir ABX sistemi görüntüsünde olması beklenmektedir.

Benzimidazollerin kütle spektrumlarındaki parçalanmaya örnek olarak, 2-metil-1H-metilbenzimidazol'ün kütle spektrumuna bakıldığında, parçalanmanın kinoksalinyum iyonu oluşumunu takiben devam ettiği görülmektedir (38).



D. Biyolojik Aktivite

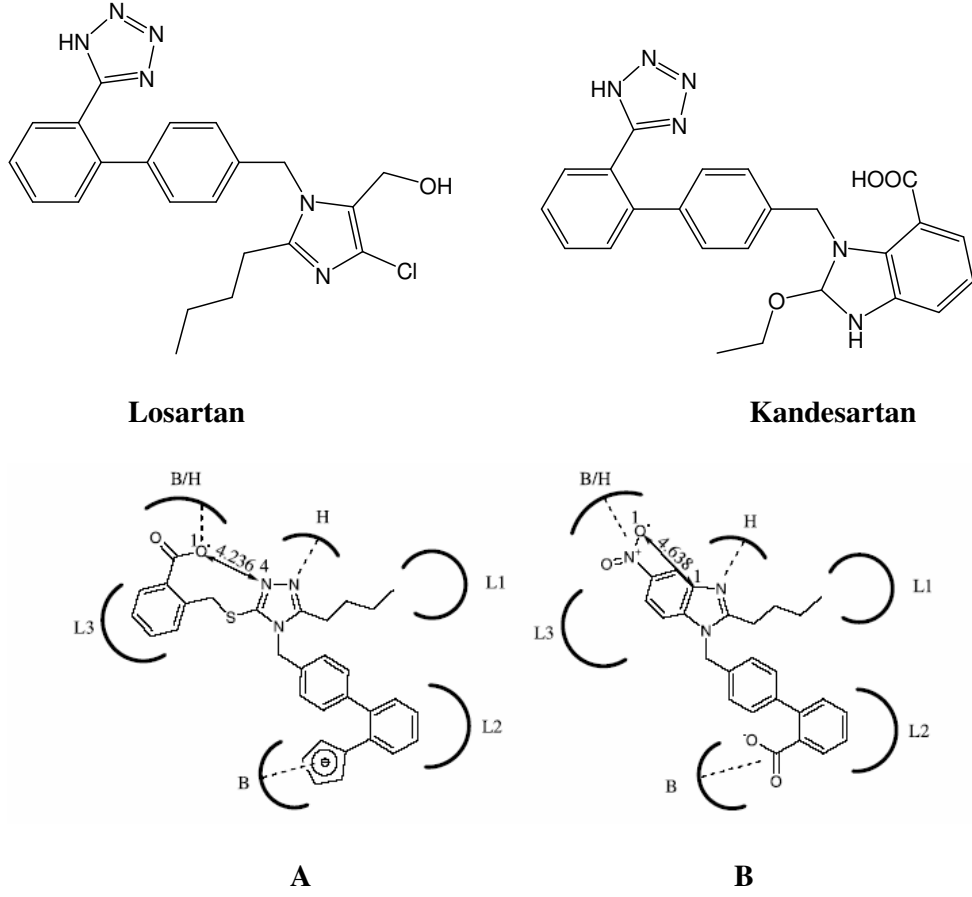
Hedef biyolojik aktivite için sentezi tasarlanan bileşiklerin sahip olması gereken moleküler niteliğin tanımlanması, hedef molekülere ulaşmada önemli faydalar sağlamaktadır. Bu da yapı ile etki arasındaki ilişkinin araştırılması ile mümkündür. Bu düşünceden hareketle benzimidazol türevlerinde, molekülün fizikokimyasal özellikleri ile biyolojik etkinin araştırılmasına yoğun bir şekilde devam edilmektedir.

Benzimidazol yapısı içeren bileşikler 1960'lı yıllardan itibaren tedavide kullanılmaktadırlar. Benzimidazol çekirdeği içeren bileşiklerin göstermiş oldukları biyolojik aktivitelerden bazıları, anjiyotensin reseptörleri üzerine antagonist etki (5), spazmolitik etki (35), dopamin reseptörleri üzerine antagonist etki (10), PARP enzim inhibisyonu etkisi (47,61,62), antiviral (43), topoizomeras I enzim inhibisyonu etkisi (3,7), antifungal (14,20), antikanser (9), antimikrobiyal etki (1,36) olarak özetlenebilir. Ayrıca bisbenzimidazol yapısı içeren bileşikler, antitümör ve antimikrobiyal ajan olarak ve topoizomeras inhibitörü olarak incelenmelerinin yanı sıra polimerizasyon katalizörü (52), serbest elektron geçişlerinde ajan, iyon değiştirici reçinelerde proton süngerisi olarak ve geometrik açıdan zorlayıcı ligandlar olarak (30) kullanılmaktadır.

Bali ve arkadaşları, 2-konumunda çeşitli süstitüentler bulunan 5-nitrobenzimidazol türevlerini sentezleyerek anjiyotensin II reseptör antagonist etkisi açısından değerlendirmişlerdir. Anjiyotensin reseptör antagonistleri ACE inhibitörlerine göre daha düşük yan etki ve daha yüksek terapötik aktivite nedeniyle klinik olarak kabul gören yeni antihipertansiflerdir. Bilindiği üzere Losartan bu grubun prototipidir. Losartandan sonra benzimidazol çekirdeği üzerinde değişik süstitüsyonlar yapılarak yeni anjiyotensin reseptör blokörleri elde edilmeye çalışılmıştır. Hazırlanan yeni bileşiklerden triazol türevleri arasında 5-konumunda

benziltiyo grubunun bulunması halinde aktivitede artış gözlenmiştir. Benziltiyo grubunun *orto* pozisyonunda karboksi grubu varlığında bileşiğin losartandan daha fazla aktivite gösterdiği görülmüştür (Şekil 1). Şekil 1 de bu çalışmada sentezleri gerçekleştirilen (A) ve (B) bileşiklerinin anjiyotensin reseptörlerine uygun bağlanma profili gösterilmiştir (5).

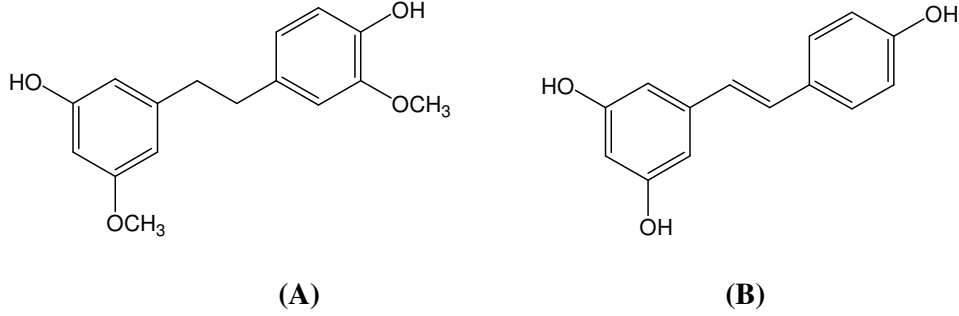
Araştırmacılar tarafından 5-konumunda benzer bir grubun karboksilat tarafından yapılan yönlendirmenin analoğu olabileceği düşünülerek bu konumunda nitro grubu bulunan türevler tasarlanmıştır (Şekil 1). Bağ uzunlukları çok benzer bulunmuş ve 5-konumundaki süstitüsyonu optimize edecek şekilde 2-pozisyonuna farklı alkil grupları süstitüe edilmiştir. 5-konumunda nitro ve 2-konumunda *N*-butil zinciri içeren bileşik (B) prototip olan losartan ve kandesartandan daha aktif bulunmuştur. 5-nitro türevinin yüksek aktivitesi, nitro grubunun reseptörün ilgili alanı ile hidrojen bağı akseptörü olarak hareket edebilmesiyle yorumlanabilir. Ayrıca nitro grubunun hacmi, reseptör cebini optimal olarak doldurması ve reseptörün etkileşim yüzeyine daha yakın yerleşmesi için uygun bulunmuştur (5).



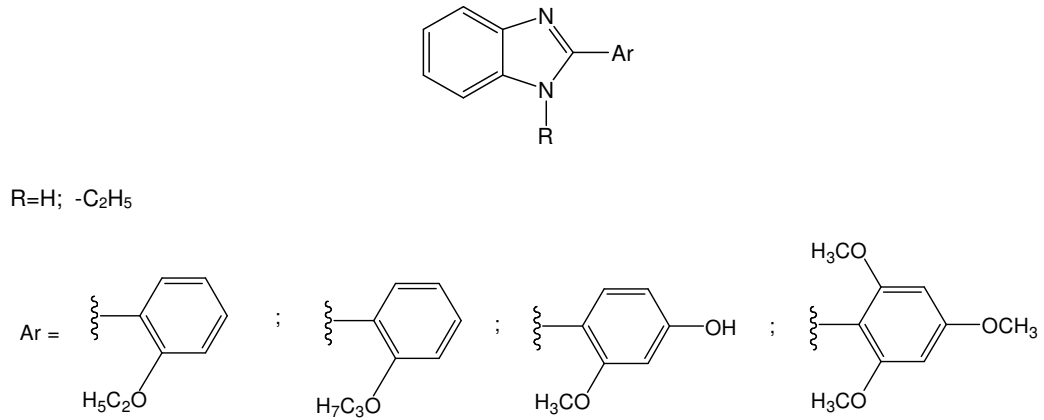
Şekil 1

Vazquez ve arkadaşları, düz kas fonksiyonlarının rahatsızlıklarında kullanılmak üzere yeni 1*H*-benzimidazol türevi bazı bileşikleri sentezleyerek yapı aydınlatma çalışmalarını gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmada doğal kaynaklı bir ürün olan ve antispazmodik özellikteki gigantol (A) ve stilben yapısındaki resveratrol (B) referans bileşik olarak seçilmiştir (Şekil 2). Araştırmacılar bu çalışma için onyediyet adet benzimidazol türevi bileşik sentezleyerek bileşiklerin spazmolitik aktivitesini araştırmışlardır. Bu bileşiklerden şekil 3’de formülleri verilen türevlerin doğal ürün olan gigantolden 3-5 kat daha aktif olduğu bildirilmiştir. Bileşiklerin biyolojik aktivitesinin fenil halkasının 2- veya 4-konumuna bağlı oksijenlenmiş radikallerin

varlığına dayandığı ve bu bileşiklerin stilben biyoizosteri gibi davrandıkları belirlenmiştir (35).



Şekil 2

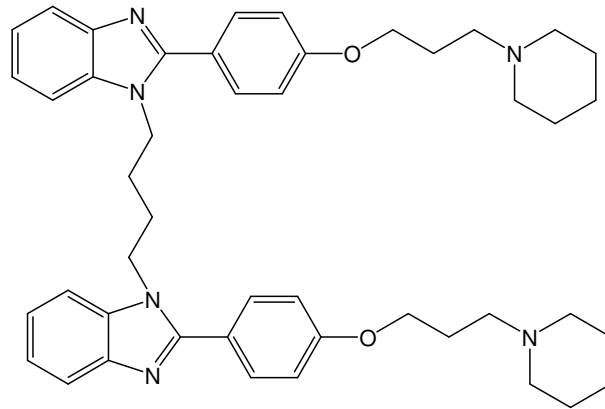


Şekil 3

Ön beyinde dopamin reseptörlerinin blokajı, antipsikotik ilaçların etki mekanizması olarak bilinmektedir. Antipsikotikler, dopamin D₂ reseptör antagonist etki ile birlikte ekstrapiramidal yan etkilere de sebep olurlar. Dopamin D₃ reseptör alt tipinin aminoasit dizisi dopamin D₂ reseptör dizisi ile büyük benzerlik göstermektedir. Bununla birlikte beyindeki D₃ reseptörlerinin mRNA dağılımı D₂ reseptörlerinin mRNA dağılımından daha azdır. Bu da D₃ reseptör antagonistlerinin

yan etkilere sebep olmadan antipsikotik aktivite gösterebileceğini akla getirmektedir (10).

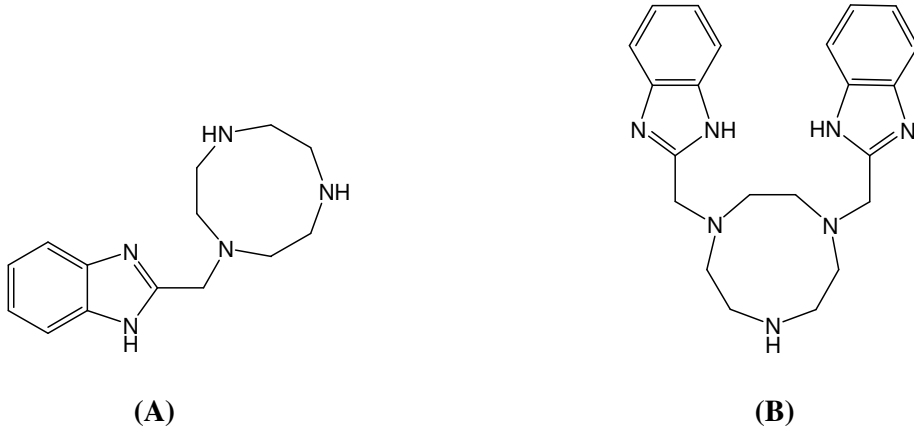
Dopamin D₃ reseptörlerinin, lokomotor aktivitenin kontrolü, beyin dopamin sentezi ve vücut sıcaklığı ile ilişkileri önerilmiştir. Corbin ve arkadaşları tarafından sentezlenen PD152255 kodlu bileşiğin (Şekil 4), CHO K1 hücrelerinin dopamin D₃ reseptörlerine yüksek afinite gösterdiği ve bununla birlikte diğer nörotransmitter reseptörler olan dopamin D_{2L}, dopamin D_{4,2} ve dopamin D₁ reseptörlerine afinite göstermediği bildirilmiştir. İnsan muskarinik reseptörlerine karşı afinite *in vitro* ortamda gözlemlenirken, fonksiyonel muskarinik agonist ve/veya antagonist aktivitenin *in vivo* ortamda gözlenmediği görülmüştür. Alışılmış dopamin D₂ antagonistlerinden farklı olarak PD152255'in sıçan beynindeki dopamin sentezini arttırmadığı ve antipsikotikler gibi sıçanlardaki lokomotor aktiviteyi azalttığı gözlemlenmiştir. Bu sonuçlar ile PD152255 antipsikotik aktivite gösterebilecek bir dopamin D₃ reseptör antagonistisi olarak önerilmiştir (10).



Şekil 4

Alzheimer hastalığı ilerleyen hafıza kaybı, konuşma yeteneklerinde azalma ve bilişsel yeteneklerde zayıflama ile karakterize, yaşlı nüfus için önemli tehdit oluşturan

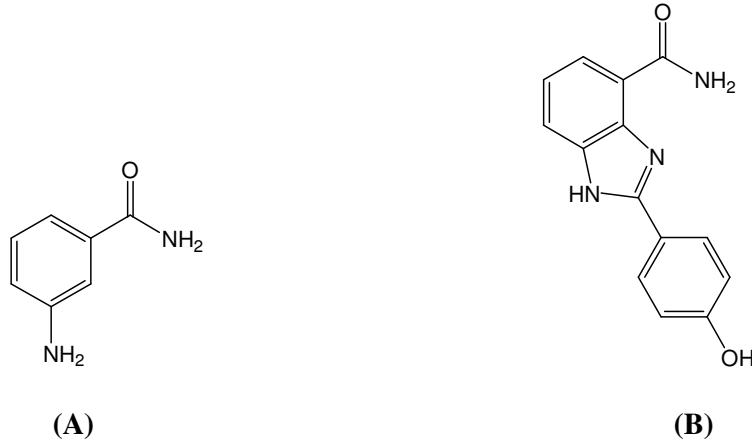
bir hastalıktır. Oksidatif stres ve aşırı biriken redoks metalleri Alzheimer hastalığının patajonezine karıştır. Bir grup araştırmacı tarafından iki yeni metal kelat türevi [1-(benzimidazol-2-ilmetil)-1,4,7-triazasiklononan] (A) ve 1,4-bis(benzimidazol-2-ilmetil)1,4,7-triazasiklononan (B) (Şekil 5) sentezlenmiş ve aktiviteleri test edilmiştir. (B) bileşiğinin tedavide kullanılan kliokinol'e benzer metal kelasyon kabiliyeti sergilediği ve bir geçiş metal iyonuna bağlandıktan sonra süperoksit dismutazı taklit ederek daha fazla avantaja sahip olabileceği belirtilmiştir (25).



Şekil 5

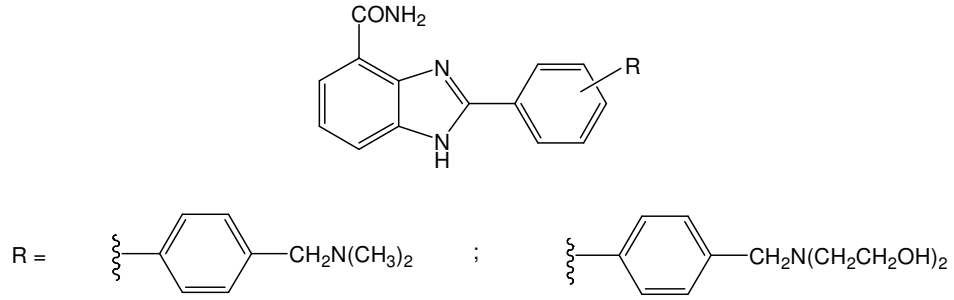
Bilindiği gibi, Poli(ADP-riboz) polimeraz (PARP) DNA zincir kırıklarının onarılmasını kolaylaştıran ve kanser hücrelerinin DNA'ya zarar veren ajanlara gösterdiği direnci arttıran nükleer bir enzimdir. Tümör hücrelerindeki PARP'ın inhibisyonu DNA'yı hedef alan kanser kemoterapisini ve radyoterapisini potansiyelize edebilir (60). İlk PARP inhibitörleri 3-aminobenzamitlerdir (A) (Şekil 6). Ancak, aminobenzamit türevleri seçicilik yönünden ve aktivite açısından yetersiz bulunmuşlardır. Aminobenzamit türevlerinden sonra tasarlanan inhibitörlerde 1H-benzimidazol türevi bazı aromatik bileşikler kullanılarak aminobenzamitlerde yer alan karboksamit grubu, intermoleküler hidrojen bağlarıyla veya bir halka sisteminin

içine dahil edilerek uygun olduğu pozisyona sabitlenmeye çalışılmıştır (47). Bu amaçla ilk olarak 2-aril-1*H*-benzimidazol-4-karboksamit türevleri sentezlenmiş ve 2-konumunda aril grubu olarak 4-hidroksifenil taşıyan türev (NU1085) (B) en aktif türev olarak bildirilmiştir (Şekil 6). Aktivite çalışmaları NU1085'in sitotoksik ajan topotekan ve temozolamidin aktivitesini 3 kat arttırdığını göstermiştir. Klinik olarak olası bir ilaç kombinasyonu ile ilaçta doz azaltılarak ilaç direncinin azaltılması ve yüksek aktivitenin mümkün olabileceği bildirilmiştir (60).



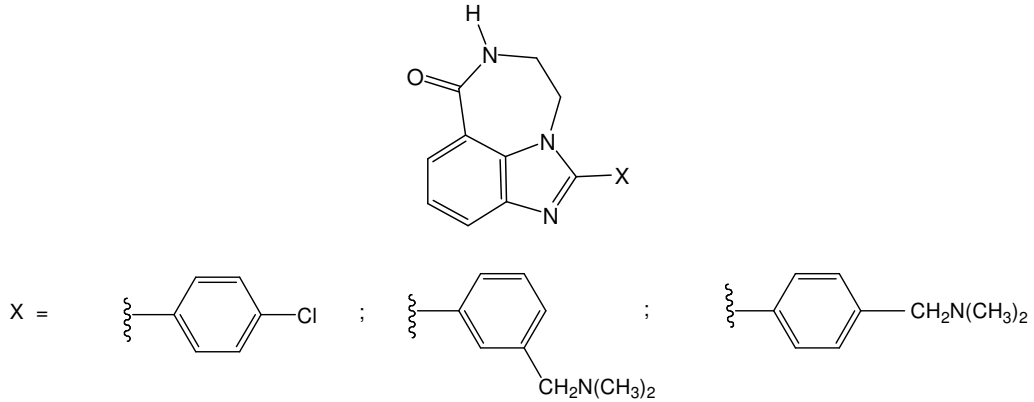
Şekil 6

Aynı araştırmacılar tarafından amin süstitüe 2-arilbenzimidazol-4-karboksamit türevleri PARP inhibitörü olarak sentezlenip değerlendirilmişlerdir. Bu bileşiklerden iki tanesinin insan koleteral kanser hücre dizisinde DNA metilleyici ajan temozolamidin sitotoksosite potansiyelini 4-5 kat arttırdıkları bildirilmiştir (Şekil 7) (61).



Şekil 7

Karboksamit grubunun bir halka sistemi içinde sabitlendiği türevler olarak trisiklik benzimidazoller görülmektedir (Şekil 8). Sentezlenen bir seri türev LoVo hücre dizisine (kolon kanser) karşı test edilmiştir. Bileşiklerden üçünün iyi derecede aktivite gösterdikleri ve 2-konumunda 4-(dimetilaminometil)fenil taşıyan türevin en aktif türev olduğu bildirilmiştir (47).



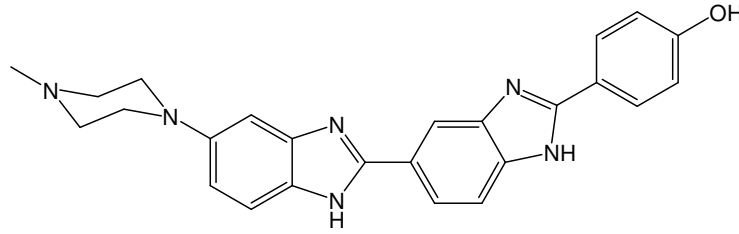
Şekil 8

Günümüzde bazı bileşikler, topoizomeraz gibi bazı enzimleri engellemenin yanı sıra DNA zincirlerine bağlanma yetenekleri sebebiyle geniş biyolojik aktivite alanı yaratarak, DNA'nın ilaç etkileri için, önemli bir hedef haline gelmesini

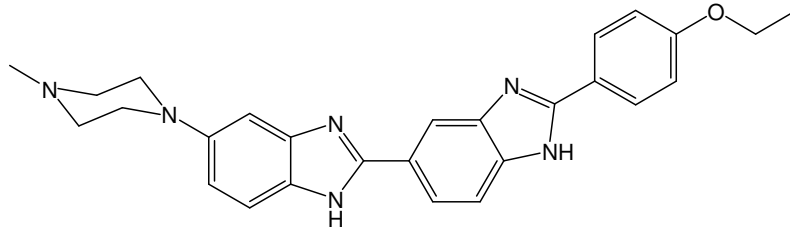
sağlamışlardır. Pekçok antitümör ajan ve karsinojenler, çift sarmal DNA'nın minör oluşuna bağlanıp transkripsiyon ve replikasyonu engelleyerek etki gösterirler (20).

Topoizomeraz I, pek çok toksin ve kemoterapi ajanlarının hedefi, fare ve drosophilaları da içeren bazı organizmaların yaşayabilmeleri için gerekli ana enzimdir. Topoizomeraz I insan patojeni *C. neoformans* için temel bir enzimdir ve bu sebepten antifungal ajanlar için yeni bir hedef olarak görülmektedir (14).

DNA'nın minör oluşuna bağlanan bileşikler topoizomeraz I inhibitörü aktivite gösterebilmektedirler. Bisbenzimidazol yapısı taşıyan Hoechst 33258 (Şekil 9) ve Hoechst 33342 (Şekil 10) bu gruba iyi birer örnek bileşiklerdir (7).



Şekil 9

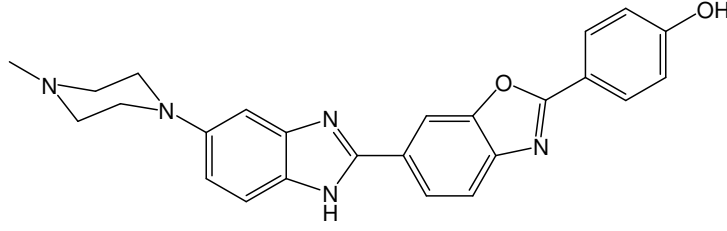


Şekil 10

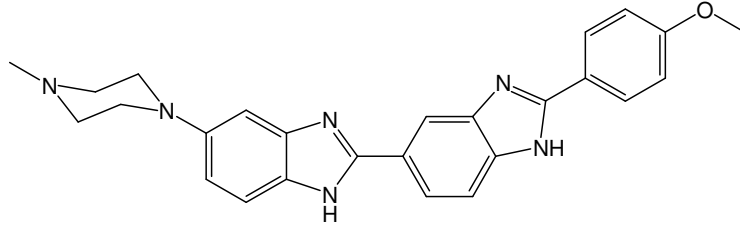
Bu iki bileşik DNA'da tercihen (Adenin-Timin) A-T açısından zengin zincire kuvvetlice bağlanır. Liu ve arkadaşları, Hoechst 33342'nin, topoizomeraz I'in yarılabılır kompleksini engellemede, tedavide topoizomeraz I inhibitörü olarak kullanılan kamptotekin ile benzer mekanizmayı kullandığını açıklamışlardır. Hoechst 33342 kodlu bileşiğin, insan tümör hücrelerinde ve *in vitro* ortamda

topoizomeraz I'i engellediği ancak topoizomeraz II'yi engelleyemediği belirlenmiştir (12).

Hoechst 33258, Hoechst 33342'den farklı DNA bağlanma özelliklerine sahiptir. Minör olukta A-T zincirine bağlanmanın yanı sıra (Guanin-Sitozin) G-C zincirlerinin arasına interkale olabilmektedir. Bu yüzden Hoechst 33258'in topoizomeraz I'i inhibisyon mekanizmasının DNA minör oluk kompleksinden çok, interkalatif bağlanmaya dayandığı düşünölmüştür (6). Bunu test etmek için Bailly ve arkadaşları tarafından iki adet Hoechst analogu sentezlenmiştir (şekil 11). Bir tanesinde benzimidazol halkalarından biri benzoksazol halkası ile değiştirilmiş (A), diğer analog için de 4-metoksi grubu tasarlanmıştır (B) (şekil 11). (B) bileşiği tam bir minör oluk bağlama ajanı gibi davranırken, (A) bileşiğinin tipik DNA interkalasyon ajanı olarak davrandığı gözlenmiştir. Ayrıca (A) bileşiğinin süpersarmalın relaksasyonunda hiçbir etkisi görülmezken, (B) bileşiğinin enzimi güçlü bir şekilde inhibe ettiği görölmüştür. Bu sonuçlar, topoizomeraz I'in benzimidazoller tarafından inhibisyonunun benzimidazollerin minör oluğa bağlanma yeteneklerine bağlı olduğunu ortaya çıkarmıştır (5).



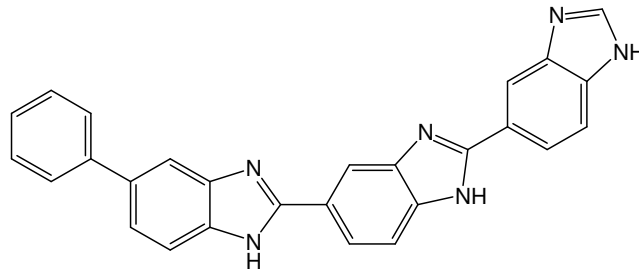
(A)



(B)

Şekil 11

Terbenzimidazol 5PTB (Şekil 12) umut verici insan topoizomeraz I zehiri olarak ortaya çıkmıştır. Çünkü bu ilaç kombine ilaç direnci gösteren tümör hücrelerine karşı toksiktir ve izomer olan d(GT4A4C)2'nin değil de, düğüm olmuş veya olabilir durumdaki d(GA4T4C)2'nin konformasyonunu değiştirebilir (53). Kim ve arkadaşları tarafından 5PTB'nin sitotoksik aktivitesinin, terbenzimidazolün 5-konumuna lipofilik sübstitüentlerin eklenmesi ile artırılabilirdiği gösterilmiştir. Örneğin 5-metoksi türevinin hem topoizomeraz inhibisyonu ve hem de sitotoksosite açısından daha aktif olduğu bildirilmiştir (28).

**Şekil 12**

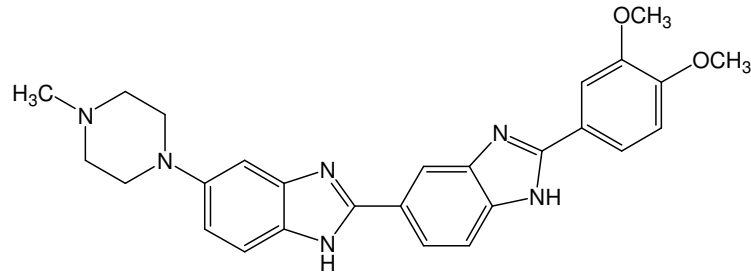
Klasik topoizomeraz II inhibitörleri seçicilik ve çoklu ilaç direnci gibi problemler oluştururken, topoizomeraz I inhibitörleri iyi seçicilik göstermekte olup direnç problemleri kontrol altında tutulabilmektedir. Topoizomeraz I inhibitörleri kemoterapide umut verici aktif antitümör ajanlar sınıfında yer alır. Alper ve arkadaşları tarafından sentezlenen bir seri bibenzimidazol ve terbenzimidazol türevi, topoizomeraz I inhibitör aktivite açısından değerlendirilmiş ve terbenzimidazollerin 5-konumunun aktivite için önemli olduğu ve bu konumda fenil, naftil veya piridil sübstitüentlerinin sitotoksisiteyi etkilediği açıklanmıştır (3).

Kim ve arkadaşları tarafından bir dizi 4,5- ve 5,6-benzoterbenzimidazol türevi bileşik sentezlenmiş ve biyolojik aktivite yönünden 5-fenilterbenzimidazoller ile karşılaştırılmıştır. Araştırmada, 5,6-benzoterbenzimidazol'ün topoizomeraz I zehiri olarak inaktif olduğu ve önemli bir sitotoksik aktivite göstermediği bildirilmiştir. 4,5-benzoterbenzimidazol'ün daha az bir sitotoksik aktivite göstermesinin yanı sıra topoizomeraz I zehiri olarak aktiviteyi koruduğu görülmüştür. Aynı araştırmada, molekülün 2" konumunda metil, etil, propil ve izopropil, fenil ve *p*-metoksifenil grupları sübstitüe edilerek aktiviteleri değerlendirilmiştir. Bu türevler arasından 2"-(*p*-metoksifenil)-5-fenilterbenzimidazol'ün sitotoksisitede önemli azalma sağladığı açıklanmıştır (26).

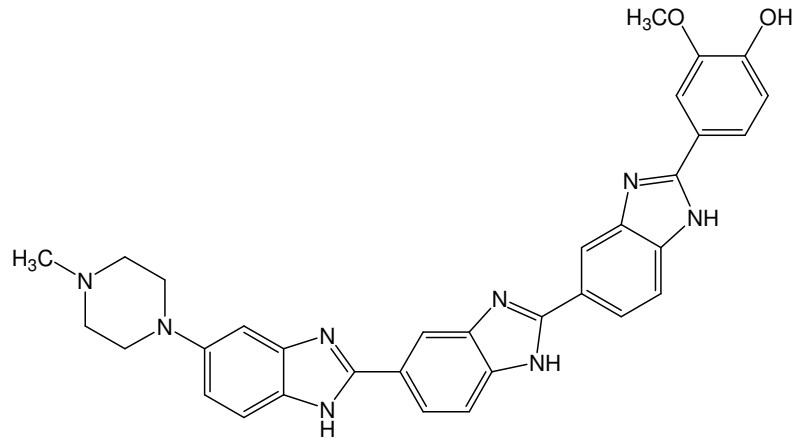
Aynı araştırmacılar tarafından bir seri sübstitüe 2-(4-metoksifenil)-1*H*-benzimidazol türevi sentezlenmiş ve topoizomeraz inhibitörü olarak değerlendirilmiştir. 5-formil, 5-aminokarbonil, 5-nitro grupları gibi hidrojen bağı akseptörü olarak davranabilecek özellikteki sübstitüentlerin varlığında, türevlerin topoizomerazı inhibe etme potansiyelleri arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bileşiklerin arasında en yüksek aktivite 5-nitro türevinde görülse de, bi ve terbenzimidazollerle

kıyaslandığında süstitübenzimidazollerin topoizomeraz zehri olarak minimum etki gösterdikleri ya da hiç etki göstermedikleri belirtilmiştir (27).

Tawar ve arkadaşları, DNA minör oluk bağlayıcıları olan Hoechst 33258 ve Hoechst 33342'nin DNA zincirinin kırılmasıyla oluşan radyasyona karşı koruyucu olduklarını, ama bu aktivitelerinin mutajenite ve sitotoksiteleri nedeniyle sınırlandığını bildirmişlerdir. Bunu önlemek için 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[2'-(3,4-dimetoksifenil)-5'-benzimidazolil]benzimidazol (Şekil 13) ve 5-(4-metilpiperazin-1-il)-2-[2'-(4-hidroksi-3-metoksifenil)-5'-benzimidazolil]-5'-benzimidazolil]benzimidazol (Şekil 14) türevlerini sentezlenmişlerdir. Bu çalışma ile fenil halkası üzerinde elektron veren grupların disüstitüsyonunun sitotoksiteyi azaltırken sellüler uptake'i arttırdığı ortaya konulmuştur (54).



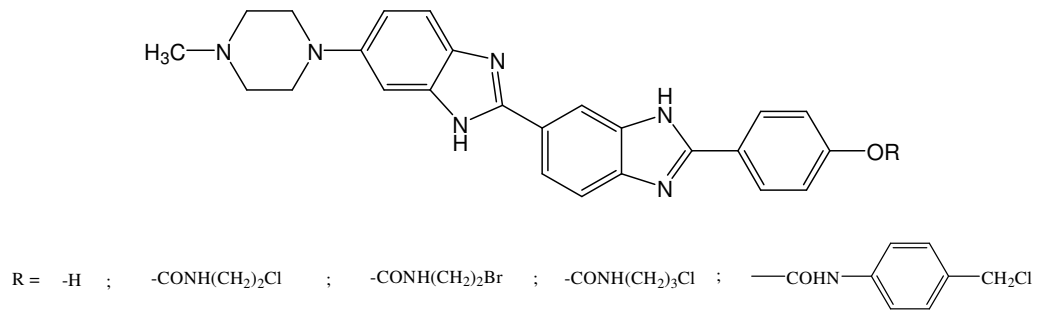
Şekil 13



Şekil 14

Bielawska ve arkadaşları kloroalkil ve bromoalkil yapısı taşıyan bisbenzimidazollerin ve Hoechst 33258'in insan MDA-MB231 göğüs kanser hücrelerindeki DNA sentezi üzerine etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışma şekil 15'de formülleri verilen bu bileşiklerin doza bağlı olarak DNA sentezini inhibe ettiğini göstermiştir. Hazırlanan seri içinde (4-klorometilfenil)aminokarboniloksi'nin en aktif bileşik olduğu bildirilmiştir. Bu türevin Hoechst 33258'den de aktif olduğu gözlenmiştir (9).

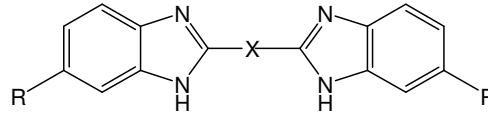
Aynı çalışmada sentezlenen bütün moleküllerin DNA'nın hem topoizomeraz I ve hem de topoizomeraz II tarafından gerçekleştirilen relaksasyonunu inhibe ettikleri ve topoizomeraz I'e karşı topoizomeraz II'ye oranla 2-7 kat daha seçici oldukları gözlenmiştir. Bileşiklerin göğüs kanser hücrelerindeki östrojen negatif ve östrojen pozitif reseptörlerinde canlı hücre sayısını azalttıkları ve üstsel büyümelerini önledikleri bildirilmiştir. Bu potansiyel inhibitörler, hormona duyarlı ve duyarlı olmayan göğüs kanser hücreleri ile tedavide potansiyel farmakolojik ajanlar olarak açıklanmıştır (9).



Şekil 15

Fairley ve arkadaşları tarafından DNA'ya yüksek afinitesini kaybetmeyen ve A-T'den zengin nükleik asit homopolimerlerine önemli seçicilik gösteren bir seri

bis(amidinobenzimidazol) ve bis(amidinoindol) türevi bileşik sentezlenmiştir. Biyofiziksel ve moleküler model verileri bu bileşiklerin nükleik asitlere minör olukta bağlandıklarını göstermiştir. Ayrıca çalışmada, benzimidazol halkalarının çift sayıda metilen içeren zincirle bağlanması sonucu oluşan bileşiklerin tek metilen zinciri ile bağlanan bileşiklerden daha yüksek afiniteye sahip olduğu gösterilmiştir. Amidin gruplarındaki süstitüentin hacim artışının, bileşiklerin A-T seçiciliğini de geliştirdiği bildirilmiştir (Şekil 16). Sentezi yapılan bis(amidinoindol) bileşiklerinin nükleik asit baz çiftlerine karşı seçicilik ve afiniteye herhangi bir yapısal farklılık göstermedikleri gözlenmiştir (18).

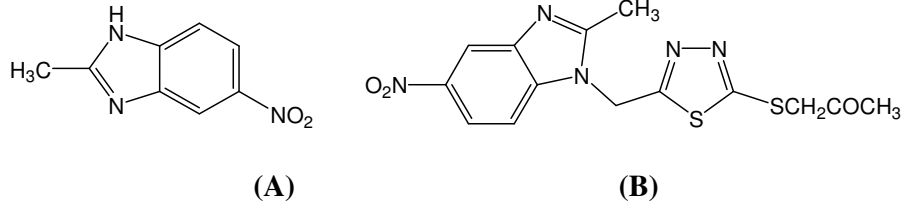


<u>R</u>	<u>X</u>	<u>AT/GC ORANI</u>
Amidin	-CH ₂ -	3
Amidin	-(CH ₂) ₂ -	4
<i>N</i> -izopropilamidin	-(CH ₂) ₂ -	12

Şekil 16

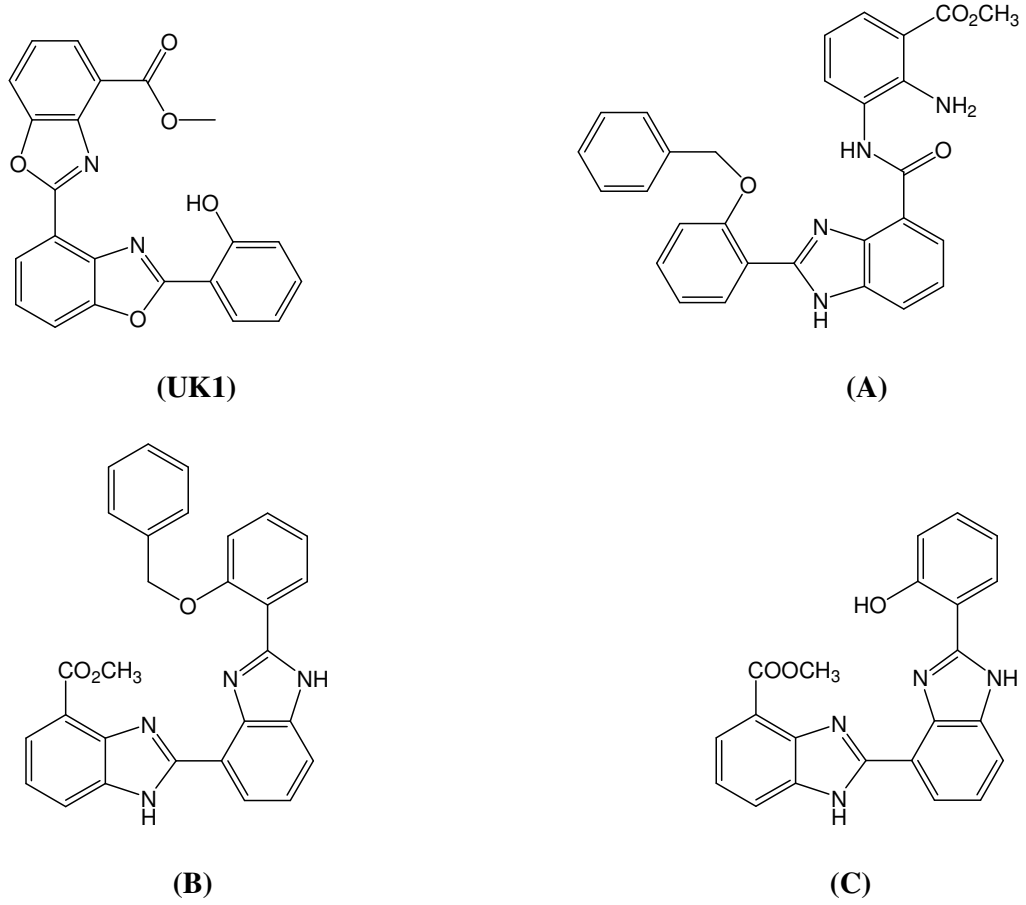
Ramla ve arkadaşları, 2-metil-5(6)nitro-1*H*-benzimidazol'ün 1-konumuna farklı süstitüentler ekleyerek farklı zincirlere sahip (tiyadiazol, tetrazol, triazol, tiyazol, triazin ve imidazol) heterosiklik bileşikler elde etmişlerdir (Şekil 17). Bu bileşiklerin aktiviteleri göğüs kanserine etkileri açısından çalışılmış ve bileşiklerden iki tanesi aktif bulunmuştur. Yapılan çalışmada bileşikler yapı-etki yönünden araştırılmıştır. 5-konumunda nitro grubu varlığının (A), benzimidazol halkasında serbest NH varlığının

aktiviteyi arttırdığı (A), 1-substitüe-5-nitrobenzimidazoller arasında, 1-konumunun metilen köprüsüyle tiyadiazole bağlanması sonucunda elde edilen bileşikler arasında da tiyadiazol halkasının 2-konumunda 2-oksopropiltiyo grubu bulunmasının aktiviteyi arttırdığı bildirilmiştir (B) (41).



Şekil 17

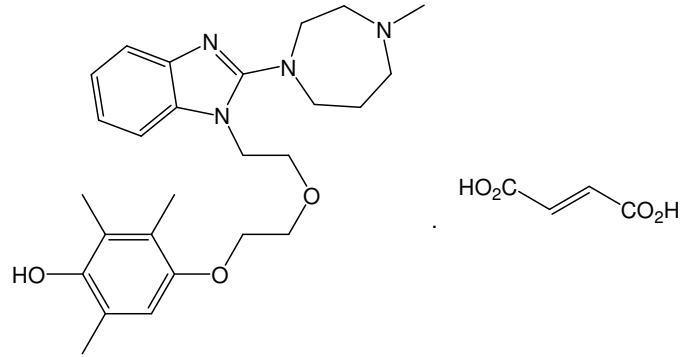
Huang ve arkadaşları tarafından (UK-1) analogu dört grup bileşik sentezlenmiş ve sitotoksiteleri insan A-549, BFTC-905, RD, MES-SA ve HeLa karsinoma hücre dizilerine karşı araştırılmıştır (Şekil 18). Elde edilen bileşiklerden bazılarının kanser hücre dizilerine karşı aktif oldukları gözlenmiştir. (B) ve (C) bileşiklerinin prekürsörü olan (A) bileşiğinin insan akciğer (A-549) ve epitelyal (HeLa) karsinoma hücrelerinde (UK-1)'den daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca (UK-1) ve yapısal olarak benzer bisbenzimidazoller (B) ve (C) bileşiklerinin de, BFTC-905, A-549 ve MES-SA hücre dizilerine selektif toksisite gösterdikleri belirlenmiştir (24).



Şekil 18

Tübülün proteinleri ilaç molekülleri için major hedefdir. Bunun sonucu olarak da tübülün inhibitörleri, kemoterapötik kullanımda antimitotik antitümör ajanları olarak büyük ilgi çekmektedir. Albendazolün de içinde bulunduğu antiparaziterlerde benzimidazol karbamat grubunun, tübülün polimerizasyonunu inhibe ederek etki gösterdikleri belirlenmiştir. Albendazol, Pourgholami ve arkadaşları tarafından çeşitli insan, sıçan ve fare hepatosellüler hücre kültüründe ve insan SKHEP-1 tümör büyümesine karşı fareler üzerinde *in vivo* olarak denenmiştir. Albendazolün tüm hücre dizilerinde doza dayalı bir inhibisyon yaptığı ve SKHEP-1 hücre sayısında dramatik bir azalma gösterdiği bildirilmiştir (40).

Nakanao ve arkadaşları tarafından bazı yeni benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bileşiklerin bazı aktiviteleri test edilmiştir. Bu bileşikler sıçan peritoneal mast hücrelerinden histamin salınımının baskılanmasında iyi aktivite göstermişlerdir. Antijen- antikor reaksiyonu, kobay barsağında histaminin sebep olduğu kasılmaya antagonist etki, sıçan bazofilik lösemi hücrelerinde 5 lipoksijenaz inhibitör aktivite ve sıçan karaciğer mikrozomlarında Fe^{3+} -ADP'nin neden olduğu NADPH'a dayalı lipid peroksidasyonunu engelleme aktivitesini gösterdikleri bildirilmiştir. Bileşiklerden BOM1006 olarak kodlandırılan bileşiğin (Şekil 19) oral uygulama ile sıçanlarda doza bağlı olarak homolog PCA reaksiyonunu 48 saatte baskılayıcı aktivite sergilediği açıklanmıştır. BOM1006, hayvanlarda oral uygulandığında alerjik etkili olduğu bulunmuş ve yeni antiallerjik ilaçların geliştirilmesinde rehberlik edebilecek bir bileşik olarak önerilmiştir (34).



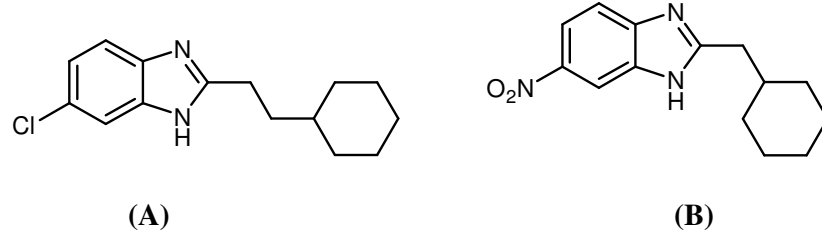
Şekil 19

Fischer ve arkadaşları tarafından antiallerjik etkili asetamizol analogu bir seri bileşiğin β -heksozaminidaz enziminin eksositozisi üzerindeki etkileri, sıçan bazofilik lösemi hücrelerinde çalışılmıştır. Bu çalışma ile Ca^{2+} geçişinin inhibisyonunun, β -heksozaminidaz salınımı ve membran stabilizasyonu ile ilişkisi belirlenmiştir. Asetamizol ve analoglarının mast hücresinden β -heksozaminidaz salınımını, (SOC)

kanallarının inhibisyonu sonucu Ca^{2+} geçişini azaltarak inhibe ettiği bildirilmiştir. Lipofilik bileşikler Ca^{2+} akışında ikili etkiye sahiplerdir. SOC kanallarının inhibisyonuna ek olarak Ca^{2+} stoklarından da Ca^{2+} salınımını azaltırlar. Çalışma ile piperidinilbenzimidazol yapısının varlığı SOC kanallarının inhibisyonu için önemli görülmüştür. Aktivitedeki farklılıklar büyük olasılıkla bileşiklerin membrandan penetre olma yollarına bağlıdır. Bu çalışmada asetamizol, mast hücre stabilizatörü antiallerjik ilaçların hazırlanmasında, yeni lider bileşik olarak işaret edilmektedir (19).

Sheng ve arkadaşları, bazı benzimidazol türevi bileşikler gingivitle ilişkili oral anaerob bakterilere karşı aktiviteleri yönünden incelemiştir. Çalışmada benzimidazollerin protonlanmış formlarının asit pH 'da aktif oldukları, ilaç-hedef disülfid bağlarının oluşumundan sorumlu enzimi geri dönüşümsüz olarak inhibe ettikleri gösterilmiştir. Bu çalışma, gingivitle ilişkili bakterilere karşı benzimidazollerin önemli potansiyel hedef bileşikler olabileceğini göstermiştir (45).

Ören ve arkadaşları tarafından 2-konumunda siklopentil ve sikloheksil bulunan benzimidazoller, 2-, 5- ve/veya 6-süstitübenzoksazoller ve 5- ve/veya 6-süstitüe-2-sikloheksilaminometilbenzoksazoller sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler kontrol ilaçları ile karşılaştırılarak üç gram pozitif, iki gram negatif bakteriye ve *Candida albicans* mantarına karşı *in vitro* test edilmiştir. Bileşikler test edilen mikroorganizmalara karşı geniş antibakteriyel spektrum göstermişlerdir. 5-kloro-2-(2-sikloheksiletil)benzimidazol (A), Gram pozitif bakterilere (*S.faecalis*) karşı en etkili bileşik olarak belirlenirken, 5-nitro-2-sikloheksilmetilbenzimidazol (B) de, *S.aereus*'a karşı en etkili antibakteriyel aktiviteye sahip türev olarak açıklanmıştır (Şekil 20) (36).



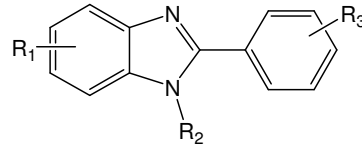
Şekil 20

Fenbendazol ve flubendazol, nematodların kontrolü için kobay çalışmalarında sıkça kullanılan benzimidazollerdir. 2005 yılında Savlik ve arkadaşları, fenbendazol ve flubendazol'ün *in vivo* ortamda sitokrom P4501A ve diğer sitokrom izoformlarının, UDP-glukuronozil transferaz ve karbonil indirgeyici enzimler üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Sonuçlar fenbendazolün domuz CYP1A'sında güçlü bir indüksiyon oluştururken, flubendazol'ün bu izoform üzerine etkisiz olduğunu göstermiştir. CYP1A'nın fenbendazol tarafından oluşturulan indüksiyonu o kadar güçlü bulunmuştur ki, bu indüksiyonun fenbendazolün ve diğer ksenobiyotiklerin terapötik etkisini ve davranışlarını negatif olarak etkileyebileceği bildirilmiştir. Biotransformasyon enzimlerinin modülasyonundaki farklılıklara bakılarak flubendazolün domuzların antihelmintik terapisi açısından fenbendazolden daha uygun olduğu bildirilmiştir (44).

Mavrova ve arkadaşları tarafından 5(6)-süstitüe(1*H*-benzimidazol-2-iltiyo)asetik asidin piperazin türevleri sentezlenip, antihelmintik aktivite açısından değerlendirilmiştir. Antinematod etkilerinin *in vitro* ve *in vivo* ortamda incelenmesi bileşiklerin önemli antiparazitik aktivite sergilediklerini göstermiştir. Test edilen tüm bileşikler *T. spiralis* larvalarına karşı albendazole göre daha iyi aktivite göstermişlerdir. *S. obveleta*'ya karşı ise albendazolden daha düşük aktivite

göstermekle birlikte, tüm bileşikler % 60 -77 aktivite sergilemişlerdir. En aktif türev albendazol ile kıyaslandığında eşit ya da daha az miktarda hepatotoksisite göstermiştir (31).

Göker ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise 2-sübstitüefenil-1*H*-benzimidazol-5-karboksilikasit, etil 5-karboksilat, 5-karboksamit, 5-karboksialdehit, 5-kloro, 5-triflorometil ve 5-karbonitril, 6-karbonitril türevleri sentezlenmiş ve *Candida* türlerine karşı aktiviteleri incelenmiştir (Şekil 21). Siyano sübstitüe bileşikler flukonazole benzer değerlerde gösterdiği etki ile en aktif türevler olarak açıklanmıştır (21).

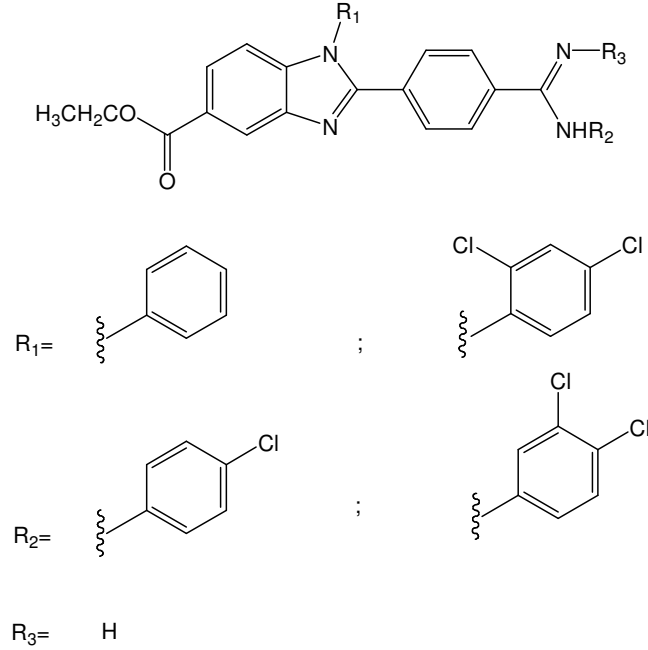


<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
5-CN	(CH ₂) ₂ CH ₃	4-F
5-CN	(CH ₂) ₃ CH ₃	H
5-CN	(CH ₂) ₃ CH ₃	4-F
5-CN	(CH ₂) ₂ CH ₂ Cl	4-F

Şekil 21

2-konumunda amit, amidin sübstitüe metil ve fenil grupları taşıyan bir seri benzimidazol-5-karboksilik asit esterleri sentezlenmiş ve antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri *S.aureus*, metisilin dirençli *S. uereus*, *E. faecalis*, metisilin dirençli *S. epidermidis*, *E. coli*, ve *C. albicans*'a karşı araştırılmıştır (Şekil 22). Sonuçlar, bütün klasik asetamitler inaktifken, aromatik amit ve amidinlerin potansiyel antibakteriyel aktiviteleri olduğunu göstermiştir. Aromatik amidin gruplarının benzimidazol

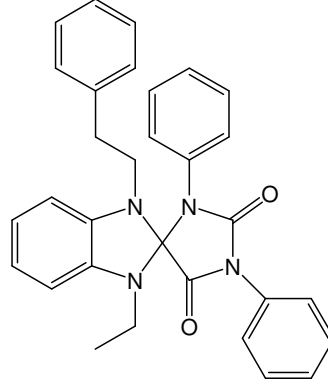
sistemine girişinin Gram pozitif antibakteriyel aktivitede iyi bir profil verdiği bildirilmiştir. Sentezlenen bileşikler içinde N-1 konumunda klorlanmış benzil grupları taşıyan ve 2-(4-N-benzilkarboksamidofenil)benzimidazollerin en iyi aktiviteye sahip oldukları belirtilmiştir (37).



Şekil 22

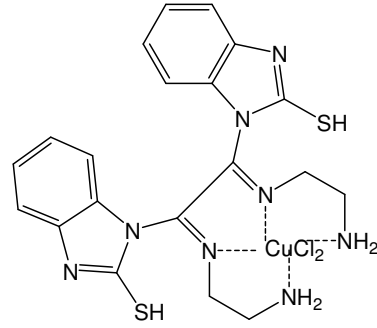
Küçükbay ve arkadaşları tarafından elektron açısından zengin olefinlerden yeni benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. Hazırlanan tüm bileşiklerin aktivitelerinin araştırılması için *E. coli*, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı referans olarak ampisilin ve flukonazol kullanılarak çalışılmıştır. Bileşiklerden onbir tanesinin Gram pozitif bakterilerin büyümesini inhibe ettiği ve dokuz tanesinin iyi antifungal aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bileşiklerden hiçbiri Gram negatif aktivite göstermemiştir. En iyi antifungal aktiviteye sahip bileşiğin formülü şekil

23'de gösterilmiştir. Bu bileşiğin aktivitesinin hidantoin ve spiro yapısından kaynaklandığı düşünülmektedir (29).



Şekil 23

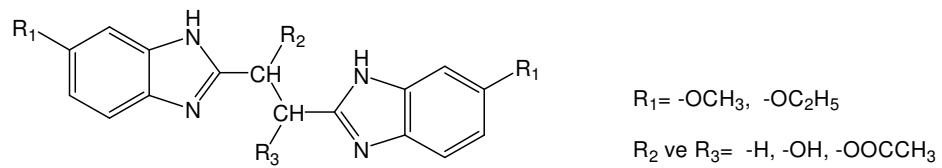
Arjmand ve arkadaşları, 2-merkaptobenzimidazol ile dietiloksalat arasındaki kondensasyon reaksiyonu ile $L(C_{16}H_{10}O_2N_4S_2)$ bileşiğini sentezlemişlerdir. L'nin bis(etilendiamin) Cu^2/Ni^2 kompleksleri ile reaksiyonu sonucunda $[C_{20}H_{22}N_8S_2Cu]Cl_2$ kompleks (1) (Şekil 24) ve $[C_{20}H_{22}N_8S_2Ni]Cl_2$ kompleks (2) elde edilmiştir. Kompleks (1)'in sığır DNA'sına (CTDNA) bağlanması spektrofotometrik olarak araştırılmıştır. CTDNA'nın viskozitesinde meydana gelen azalma, kompleks (1)'in CTDNA'ya kısmi interkrelatif olarak bağlandığına işaret etmiştir. Bileşiklerin antifungal ve antibakteriyel aktiviteleri *S. aureus*, *E. coli* ve *A. niger*'e karşı çalışılmıştır. Sonuçlar kompleks (1)'in bakteriyel dizilere karşı yüksek aktivite gösterdiğini ve fungal büyümeyi inhibe ettiğini göstermiştir (4).



Şekil 24

Roderick ve arkadaşları yirmiyedi adet bisbenzimidazol ve onbir adet monobenzimidazol türevi bileşik sentezleyerek rhinovirüs aktivitelerini incelemiştir. Monobenzimidazollerin hiçbiri aktivite göstermezken bisbenzimidazollerin sekizi aktif olarak bulunmuştur (43).

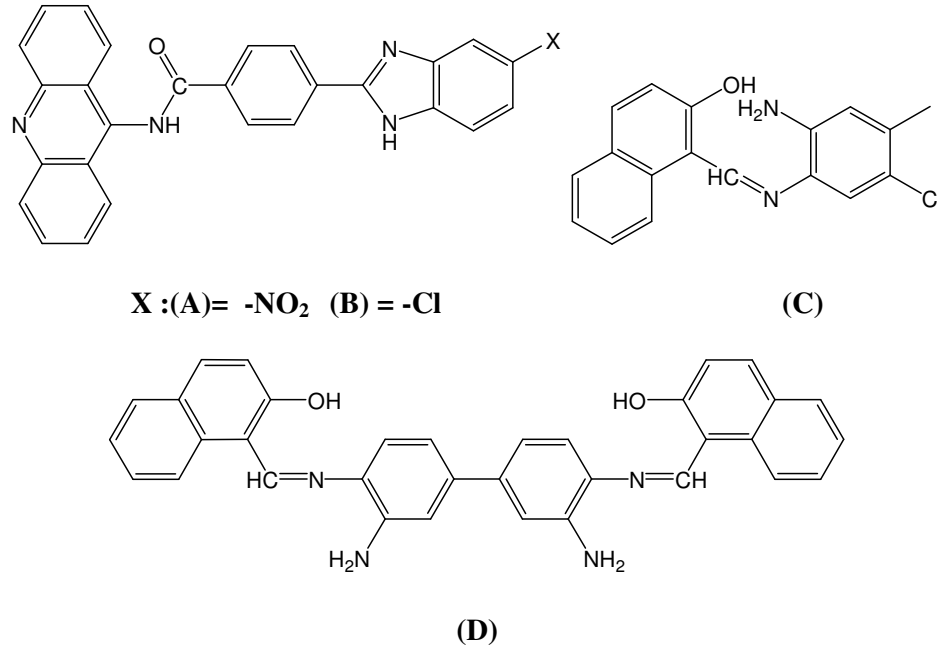
Bu çalışmada benzimidazol halkalarının 1-konumun nonsubstitüe olması, 5-konumunda metoksi veya etoksi süstitüenti bulunması ve benzimidazol halkalarını birbirine bağlayan zincirin iki karbondan oluşması ve bu karbonların nonsubstitüe veya hidroksil süstitüenti olmaları durumunda iyi aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Şekil 25) (43).



Şekil 25

Sondhi ve arkadaşları tarafından 9-aminoakridin türevleri ile benzimidazol veya benzoksazol türevlerinin kondensasyonu sonucu bir seri *N*-(akridin-9-il)-4-(benzo[d]imidazol/oksazol-2-il)benzamid elde edilmiştir. Bu bileşikler

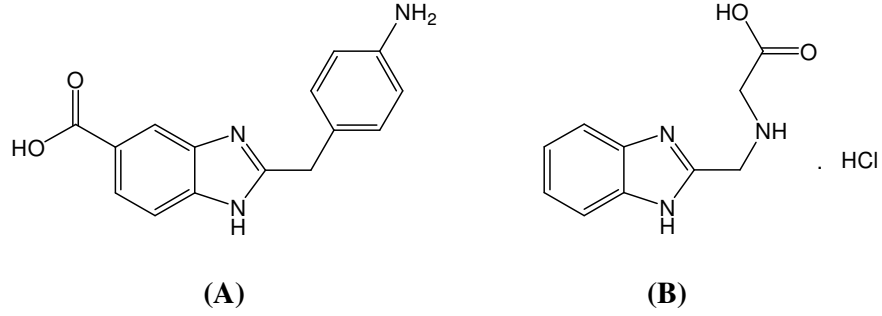
antiinflamatuvar, analjezik ve kinaz (CDK-1, CDK-5 ve GSK-3) inhibisyon aktiviteleri açısından incelenmişlerdir. Bu bileşiklerden (C) ve (D) nin (Şekil 26) iyi antiinflamatuvar ve analjezik etki gösterdikleri, (A)'nın *in vitro* ortamda CDK-1'e karşı iyi ve (B)'nin CDK-5'e karşı orta düzeyde bir inhibitör aktivite gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 26) (48).



Şekil 26

Eke ve arkadaşları yedi benzimidazol bileşiği sentezlemiş ve bunların sıçan karaciğer, akciğer ve böbrek dokularında mikrozomal NADPH'a dayalı lipid peroksidasyon düzeylerine *in vitro* etkilerini belirlemişlerdir. Elde edilen bileşiklerden (A) bileşiğinin dişi sıçan karaciğerinde mikrozomal lipid peroksidasyon seviyesinde önemli bir düşüş gösterdiği ve (B) bileşiğinin ise akciğerde lipid peroksidasyon seviyesinde önemli bir artış gösterdiği bildirilmiştir (Şekil 27). Bu bileşiklerin lipid peroksidasyonu üzerine etkilerini aydınlatmak için reaktif oksijen üretebilen bazı CYP'lerin bu bileşiklere cevapları ayrıca incelenmiştir. Sonuçlar,

sentezlenen bileşiklerin dokuya bağlı olarak CYP'ler üzerinde değişken etkilere sahip olduğunu göstermekle beraber, sıçanlarda NADPH sitokrom P450 redüktaz üzerine etkisiz olduklarını göstermiştir (16).



Şekil 27

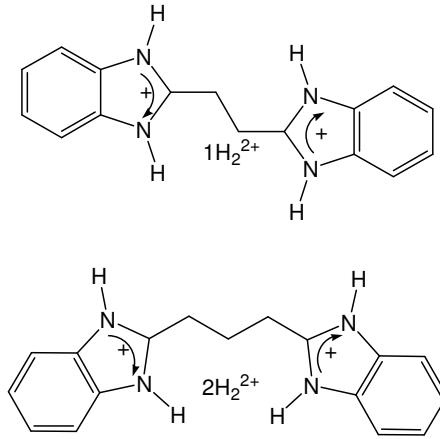
Benzimidazol ve bisbenzimidazol türevleri hem doğal hem de sentetik kaynaklı pek çok bileşimin anahtar komponentleridir. Bu liganlar ve türevleri geniş farmakolojik aktivite gösterir. Adenin deaminaz, kazein kinaz ve poliovirüs replikasyonu ile ilgili inhibitör özellikleri açıklanmıştır. Bileşiklerin bir kısmı antiviral ajan olarak aktivite gösterirken, birçoğu fungusit ve insektisit aktivite gösterir (1).

Atabay ve arkadaşları bir grup etandiol, bütantetraol, 2-tiyapropan, tiyapentan türevi bis-1*H*-benzimidazol türevi bileşiklerle kelat yapan liganları sentezleyerek yapılarını aydınlatmışlardır. Yapıları belirlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada antifungal aktiviteleri de *Candida albicans*, *Candida utilis*, *Cryptococcus neoformans*'a karşı test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin geniş spektral aktiviteye sahip oldukları görülmüştür (1).

Stibrany ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, MAO tarafından aktive edilen bakır bağlı bisbenzimidazollerin, etilen ve çeşitli akrilatların sadece

homopolimerizasyonunu değil, ayrıca bu iki monomer sınıfının copolimerizasyonunu da katalizlediği görülmüştür. Bakır komplekslerinin sentezi üç aşamada gerçekleştirilmiştir. Birinci adımda asit ortamda iki mol *o*-fenilendiamin ile dikarboksilik asidin kondensasyonu sonucu bisbenzimidazol türevi bileşikler elde edilir. İkinci adımda bisbenzimidazol türevleri alkillenir ve son olarak alkillenmiş bisbenzimidazol türevlere etanol ve trietilortoformat karışımı içinde $\text{CuCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ kullanılarak metallendirilir (52).

Bu çalışmada diprotonlanmış 1,2-bis(1*H*-benzimidazol-2-il)etan'ın sentezi gerçekleştirilerek üç tuzunun kristal yapısı açıklanmıştır (Şekil 28) (30).



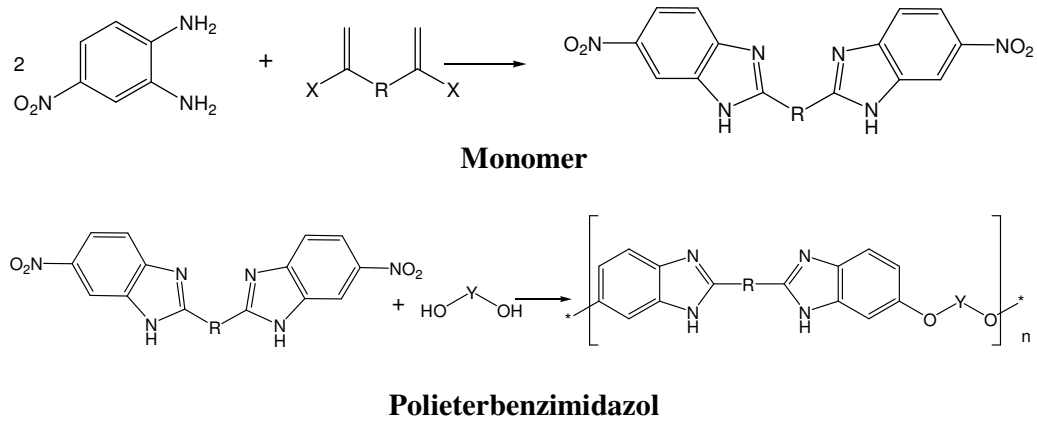
Şekil 28

Metal alanında konjuge bir iskelet boyunca elektronik iletişimi olan konjuge metalpolimerlerine ilgi giderek artmaktadır. Yin ve arkadaşları tarafından bis(2,2'-bibenzimidazol) konjuge iskelet olarak hazırlanmıştır. Multinükleer Ru kompleksi konjuge bis(2,2'-bibenzimidazol)'ün $\text{Ru}(\text{bpy})_2\text{Cl}_2$ ile kompleksleşmesi ile sentezlenmiştir. Dinükleer Ru kompleksinin deprotonasyon şekli, metal merkezi ile konjuge bibenzimidazol iskeleti arasında artan elektron geçiş kabiliyeti göstermiştir. Deprotonasyon ayrıca tetranükleer Ru kompleksinin hazırlanmasına olanak

sağlamıştır. Dinükleer kompleks $[(Ru(bpy)_2)_2(Bis-(BibzImH_2))](PF_6)_4$ mononükleer kompleks $Ru(bpy)_2(BiBzImH_2)(PF_6)_2$ ile, tetranükleer kompleks $[(Ru(bpy)_2)_4(Bis(BiBzIm))](PF_6)_4$ dinükleer kompleks ile $[(Ru(bpy)_2)_2-(BiBzIm)](PF_6)_2$ aynı oksidasyon potansiyeline sahip bulunmuştur (57) .

Elektronikte ısıya dayanıklı materyallere duyulan gereksinim değişik heterosiklik polimerlere bilimsel ilgiyi doğurmuştur. Bu gruptaki bileşikler, yüksek ısıya dayanıklı, yüksek performanslı bir polimer sınıfıdır. Polibenzimidazoller yüksek sıcaklıkta göze çarpan mekanik ve dielektrik özelliklerinden dolayı öne çıkan heterosiklik polimerlerdir. Ayrıca iyi nem çekici, yanmaz lif ve kumaşların üretimi için de uygun özelliklere sahiptir. Polibenzimidazoller genellikle aromatik bis(*o*-diamin)'lerin aromatik dikarboksilik asit türevleri ile polimerizasyonu yoluyla hazırlanmışlardır (Şekil 29). Reaksiyon çok yüksek sıcaklıkta gerçekleşir (8).

Polibenzimidazollerin prekürsörleri olan aromatik bis(*o*-diamin)'ler pahalı ve saflaştırılması zor ürünlerdir. Bu yüzden alternatif sentetik malzemeler geliştirilmiştir. Polieterbenzimidazoller aktive edilmiş aromatik bis(nitrobenzimidazol) monomerleri ile 1,6-hexandiol'ün susuz potasyum karbonattaki nükleofilik yer değiştirmesi ile sentezlenmişlerdir (8) .



Şekil 28

DENEYSEL BÖLÜM

I. SENTEZLER VE SPEKTRAL BULGULAR

A. MATERYAL

Sentez çalışmalarında kullanılan başlangıç maddelerinden 1,2-fenilendiamin ve 4-kloro-1,2-fenilendiamin Fluka firmasından, 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamin, 4-nitro-1,2-fenilendiamin ve süksinik asit Aldrich firmasından temin edilmiştir. Malonik asit BDH Chemicals firmasından temin edilmiştir. Çalışmalarda kullanılan çözücülerin tamamı ise Merck firmasına ait olup, analitik saflıktadır.

B. YÖNTEMLER

1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları esnasında tepkimeleri takip etmek ve elde edilen bileşiklerin saflığı kontrol etmek için ince tabaka kromatografisinden (İ.T.K.) yararlanıldı.

İ.T.K. kullanılarak yapılan çalışmalarda 20x20 cm boyutlarında 0.25mm kalınlıkta Kieselgel 60F₂₅₄ (Merck 5715) hazır plaklar kullanıldı. Kromatografi çalışmaları oda sıcaklığında yapıldı ve developman işlemi kromatografi tanklarının çözücü buharlarıyla doyurulmasını takiben gerçekleştirildi. Sürüklenme işlemleri tamamlandıktan sonra açık havada kurutulan plakların üzerindeki lekeler 254 nm de

ultraviyole ışığı altında tespit edildi. İ.T.K. uygulamalarında çözücü sistemi olarak benzen/metanol/ %25 amonyak (9:1:0.01) karışımı kullanıldı.

2. Spektral Analizler

Sentezi yapılan bileşiklerin yapıları erime derecesi değerleri, UV, IR, ¹H NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatıldı.

Bileşiklerin UV Spektrumları, metanoldeki çözeltileri halinde 1cm'lik kuvarz küvet içinde Shimadzu 160-A Spektrofotometresinde alındı.

IR spektrumları, analitik saflıktaki potasyum bromür (Merck) pelletleri halinde Jasco FT/IR-430 Spektrofotometresinde alındı.

¹H NMR spektrumları CD₃OD veya DMSO-d₆ çözeltileri içinde Varian AS 400 Mercury Plus NMR Spektrometresinde alındı.

Kütle spektrumları Waters 2695 Alliance Micromass ZQ marka LC/MS cihazı kullanılmak suretiyle alınmıştır.

3. Erime Derecesi Tayinleri

Bileşiklerin erime dereceleri Buchi 510 marka erime derecesi tayin cihazında gerçekleştirildi.

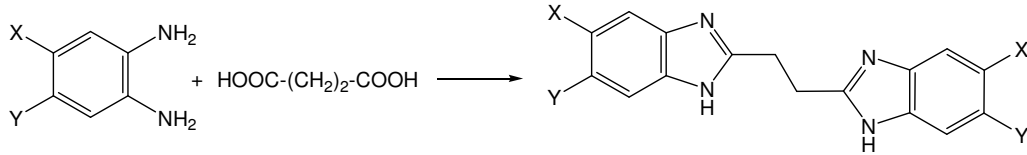
4. Bileşiklerin Sentezi

a.) Bis-1*H*-benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi

0.1 mol 4-süstitüe-2-aminofenilenamin, 0.05 mol süksinik asit ile 120 ml 4 N HCl içinde, geri çeviren soğutucu altında 135⁰C de yağ banyosunda kaynatıldı. Tepkime İ.T.K ile takip edilerek dört saat sonunda tamamlandı. Karışım oda ısısında soğumaya bırakıldı. Soğuduktan sonra oluşan çökelti süzüldü ve kurutuldu. Elde

edilen ürün kristallendirildi. Bu yöntemle, OFD-S, Cl-S, DM-S kodlu bileşikler elde edildi.

2,2'-etan-1,2-diilbis(5-nitro-1*H*-benzimidazol) türevinin elde edilmesi için ise 0.1 mol 4-nitrobenzen-1,2-diamin 50 ml 4 N HCl içerisinde çözülüp 0.05 mol süksinik asit üzerine ilave edilerek, geri çeviren soğutucu altında yağ banyosunda 100°C de kırksekiz saat süre ile karıştırıldı. Karışım soğutuldu, ürün kahverengi çökelti halinde elde edildi. Ürün etanolden kristallendirildi. Sentezlenen bisbenzimidazol türevi bileşiklerin erime dereceleri Tablo 1'de toplu halde verilmiştir.



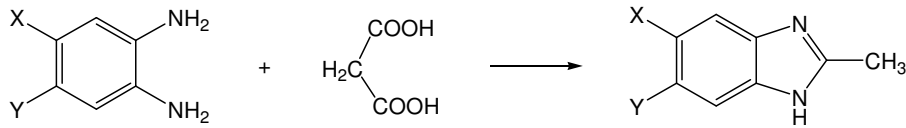
Şekil 29. Tepkime Denklemi

Bileşik No	X	Y	Erime derecesi (°C)
OFD-S	H	H	>300 (315)(50)
NO ₂ -S	NO ₂	H	288 (286-8) (8)
Cl-S	Cl	H	281 (280) (2)
DM-S	CH ₃	CH ₃	221 (245) (2)

Tablo 1. Bisbenzimidazol Türevi Bileşiklerin Erime Dereceleri

b.) 1*H*-Benzimidazol Bileşiklerinin Sentezi

Çalışmanın bu kısmında, malonik asit ile 1,2-fenilendiamin tepkimesi sonucunda di(1*H*-benzo[*d*]imidazol-2-il)metan bileşiğinin elde edilmesi hedeflenmiştir. Reaksiyon için, 0.1 mol 1,2-fenilendiamin, 0.05 mol malonik asit ile 120 ml 4 N HCl içerisinde geri çeviren soğutucu altında 135 °C de yağ banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon İ.T.K ile takip edildi ve dört saat sonunda tamamlandığı belirlendi. Oda ısısında soğumaya bırakıldı. Karışımın *pH*'sı 4 N KOH çözeltisi ile 5.7 yapıldı. Bu işlem sonucunda elde edilen çökelti süzülüp kurutuldu. Bileşikler etilasetat ve su ile kristallendirildi. Spektrel analiz sonucunda, sentezi tasarlanan bileşiğin, 2-metil-1*H*-benzimidazol olduğu belirlendi. Daha sonra aynı yöntem ile 1,2-fenilendiamin yerine sübstitüe-1,2-fenilendiaminler kullanılmak suretiyle 2-metil-1*H*-benzimidazol'ün 5-nitro, 5-kloro ve 5,6-dimetil türevleri de sentez edilerek yapıları spektrel yöntemler ile aydınlatıldı. Sentezlenen 1*H*-benzimidazol türevi bileşiklerin erime dereceleri Tablo 2'de toplu halde verilmiştir.



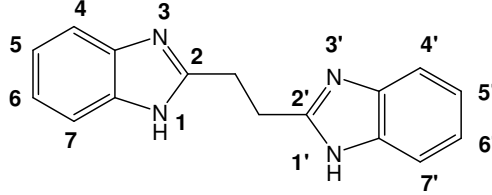
Şekil 30. Tepkime Denklemleri

Bileşik No	X	Y	Erime derecesi (°C)
OFD-M	H	H	166 (168-70)(55)
NO ₂ -M	NO ₂	H	215 (221)(39)
Cl-M	Cl	H	200 (203)(42)
DM-M	CH ₃	CH ₃	221 (229-31) (22)

Tablo 2. 1*H*-Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Erime Dereceleri

5. Spektral Bulguların Değerlendirilmesi

OFD-S Bileşiğinin Spektral Bulguları



2,2'-etan-1,2-diilbis(1H-benzimidazol)

UV (Spektrum No 1)

λ_{maks} (log ϵ) (MeOH) 278 (3.13), 258 (2.78), 244 (2.94), 228 (2.73) nm

IR (Spektrum No 2)

ν_{maks} (KBr) 3440, 2931, 2622, 1623, 1569, 1454, 1299, 1222, 1014, 948 cm^{-1}

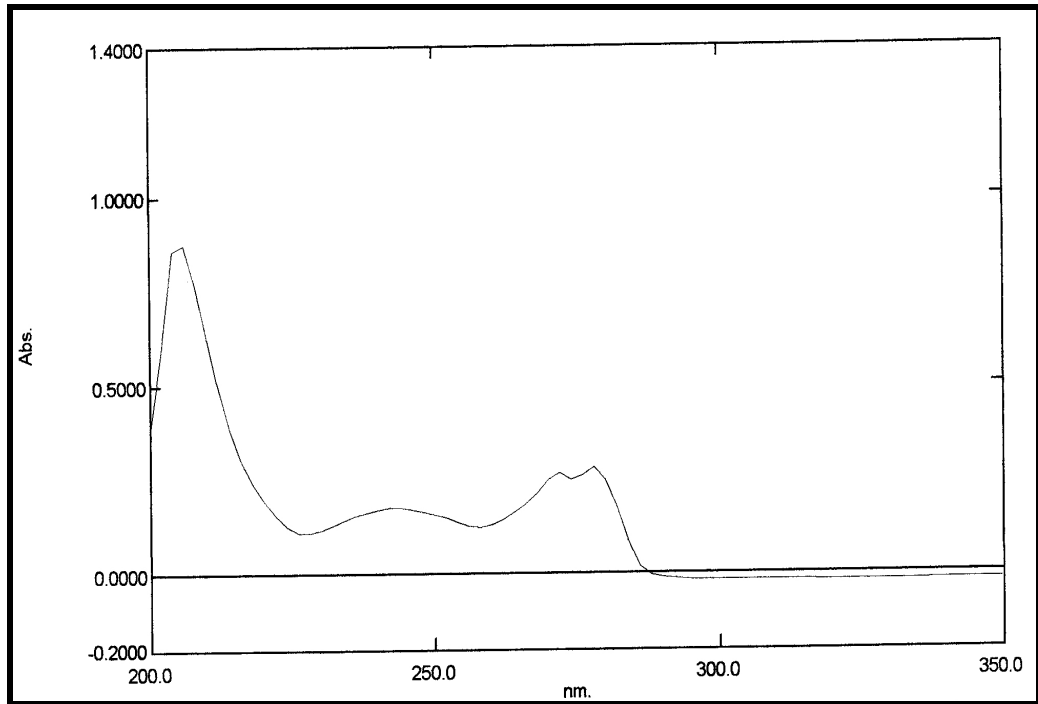
ESI MS (Spektrum No 3)

m/z 263.16 $[\text{M}+1]^+$

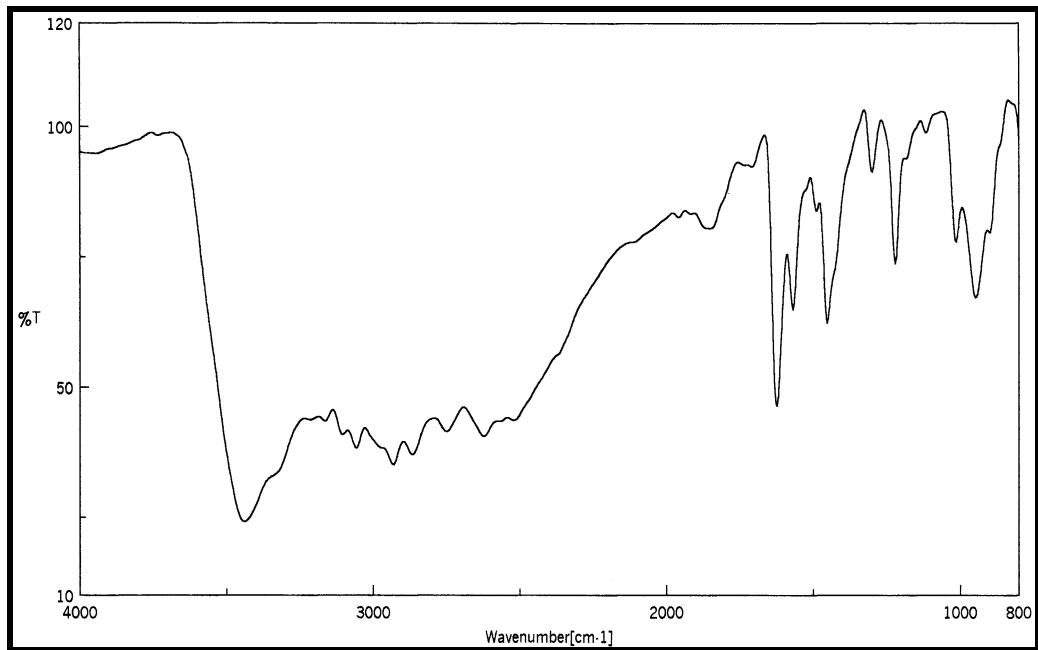
^1H NMR (Spektrum No 4)

(400 MHz, CD_3OD) δ 3.93 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 7.62 (4H, dd, $J_1=3.2$, $J_2=6.4$ Hz,

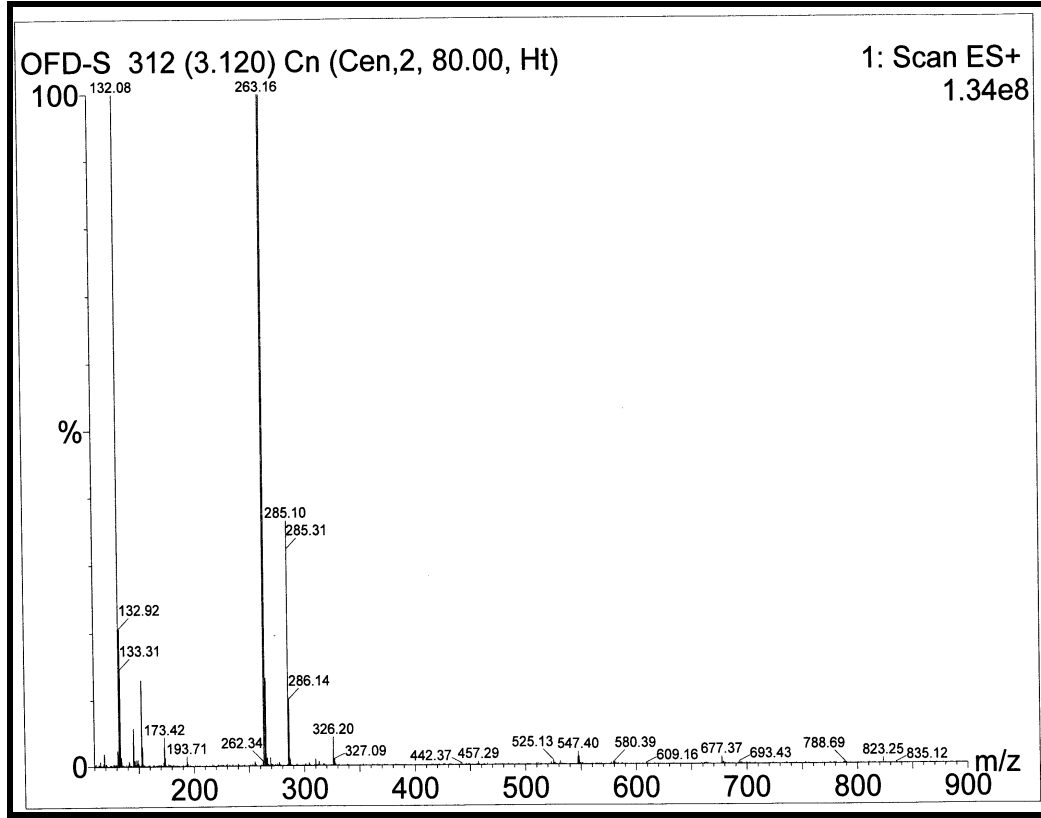
H-5, H-5', H-6, H-6'), 7.81 (4H, dd, $J_1=3.2$, $J_2=6.4$ Hz, H-4, H-4', H-7, H-7') ppm



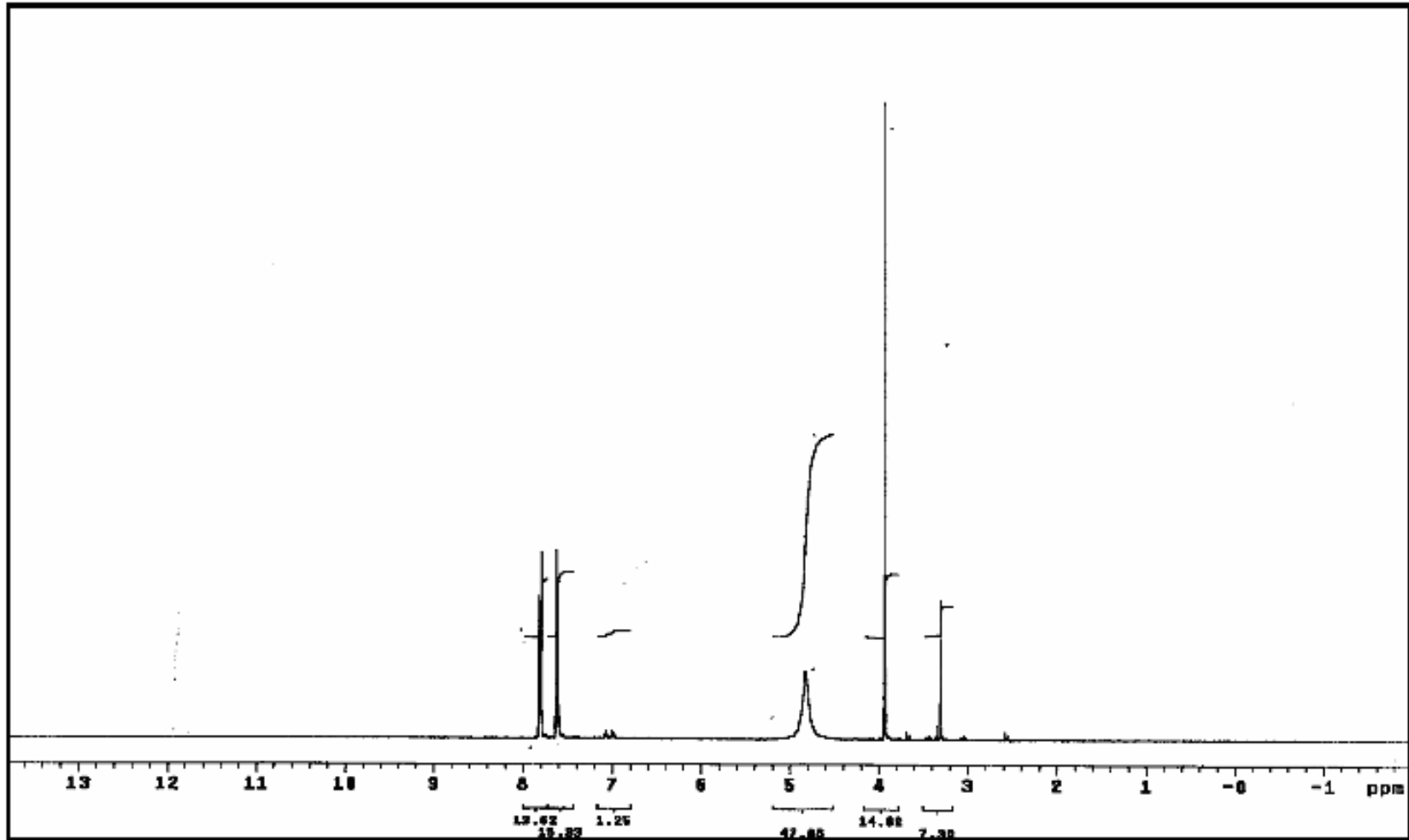
Spektrum No 1. OFD-S Bileşğinin UV Spektrumu



Spektrum No 2. OFD-S Bileşğinin IR Spektrumu

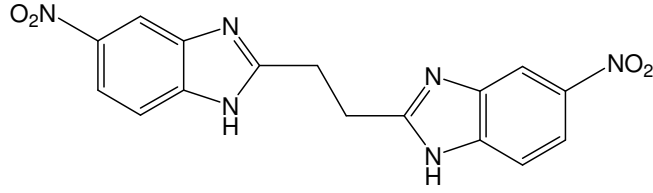


Spektrum No 3. OFD-S Bileşğinin Kütle Spektrumu



Spektrum No 4. OFD-S Bileşğinin ¹H NMR Spektrumu

NO₂-S Bileşğinin Spektral Bulguları



2,2'-etan-1,2-diilbis(5-nitro-1H-benzimidazol)

UV Bileşik DMSO'da çözüdüğü ve diğçer çözücülerde çözünlülük problemi olduğı için bileşğinin UV spektrumu alınmadı.

IR (Spektrum No 5)

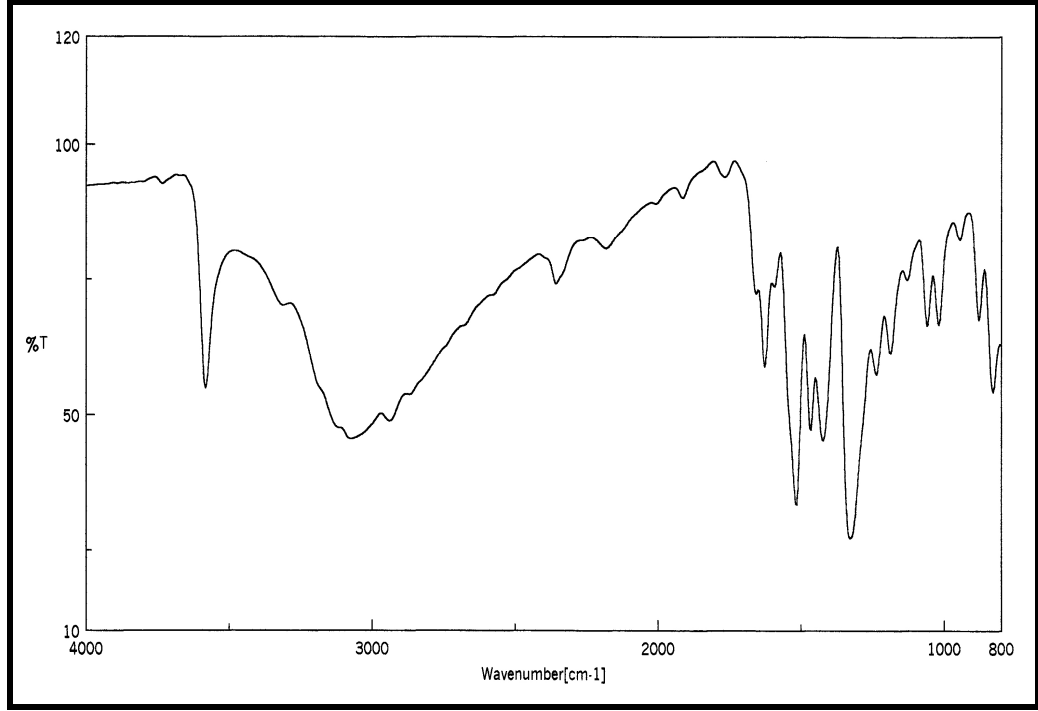
ν_{maks} (KBr) 3583, 3077, 2360, 1627, 1515, 1465, 1423, 1330, 1187, 1060, 1018, 879, 829 cm⁻¹

ESI MS (Spektrum No 6)

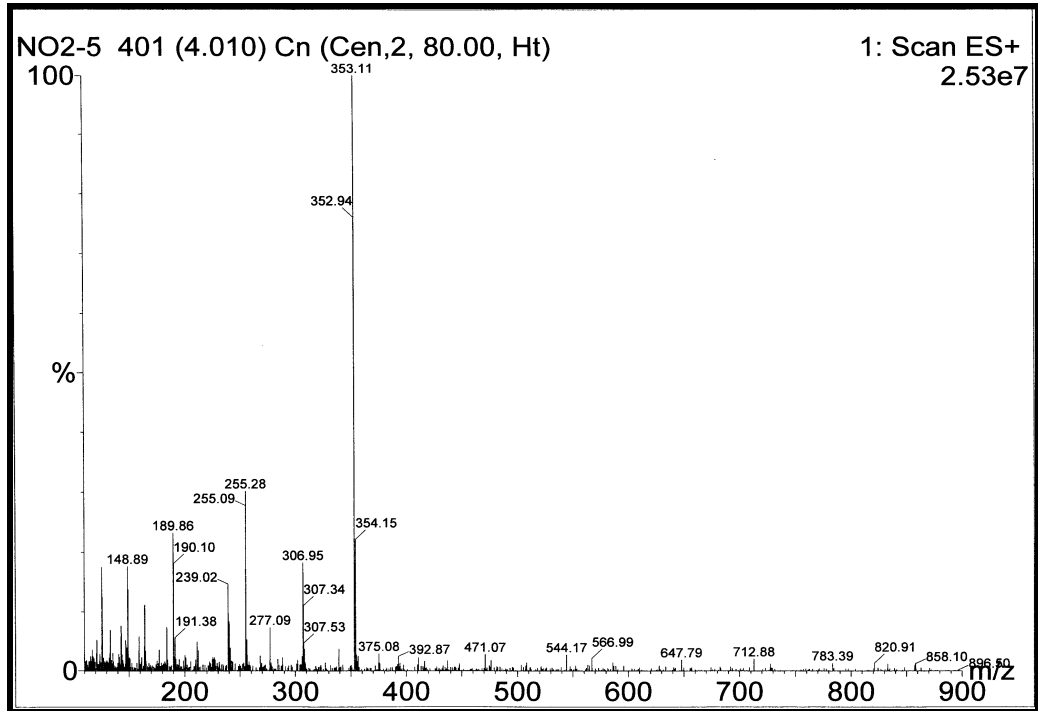
m/z 353.11 [M+1]⁺

¹H NMR (Spektrum No 7)

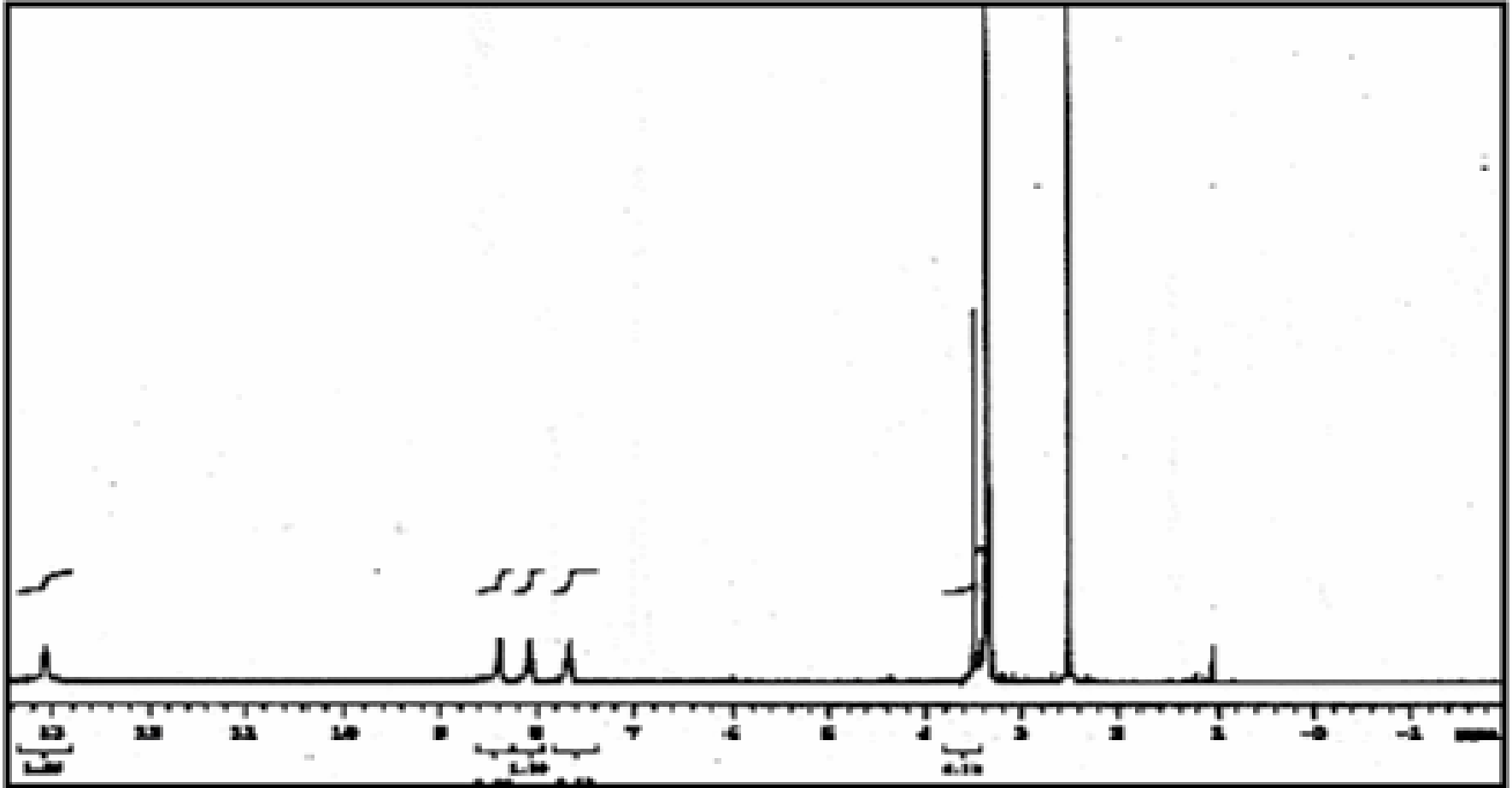
(400 MHz, CDCl₃) δ 3.62 (4H, s, -CH₂CH₂-), 7.67 (2H, s, H-6, H-6'), 8.07 (2H, d, $J=7.6$ Hz, H-7, H-7'), 8.39(2H, s, H-4, H-4') ppm



Spektrum No 5. NO₂-S Bileşğinin IR Spektrumu

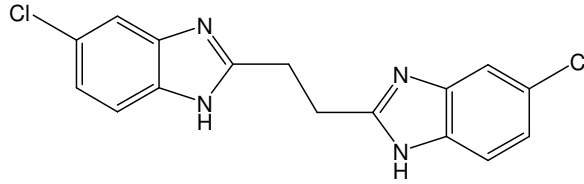


Spektrum No 6. NO₂-S Bileşğinin Kütle Spektrumu



Spektrum No 7. $\text{NO}_2\text{-S}$ Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu

Cl-S Bileşğinin Spektral Bulguları



2,2'-etan-1,2-diilbis(5-kloro-1H-benzimidazol)

UV (Spektrum No 8)

λ_{maks} (log ϵ) (MeOH) 290 (3.03), 264 (2.47), 248 (2.90), 232 (2.70), 210 (3.82) nm

IR (Spektrum No 9)

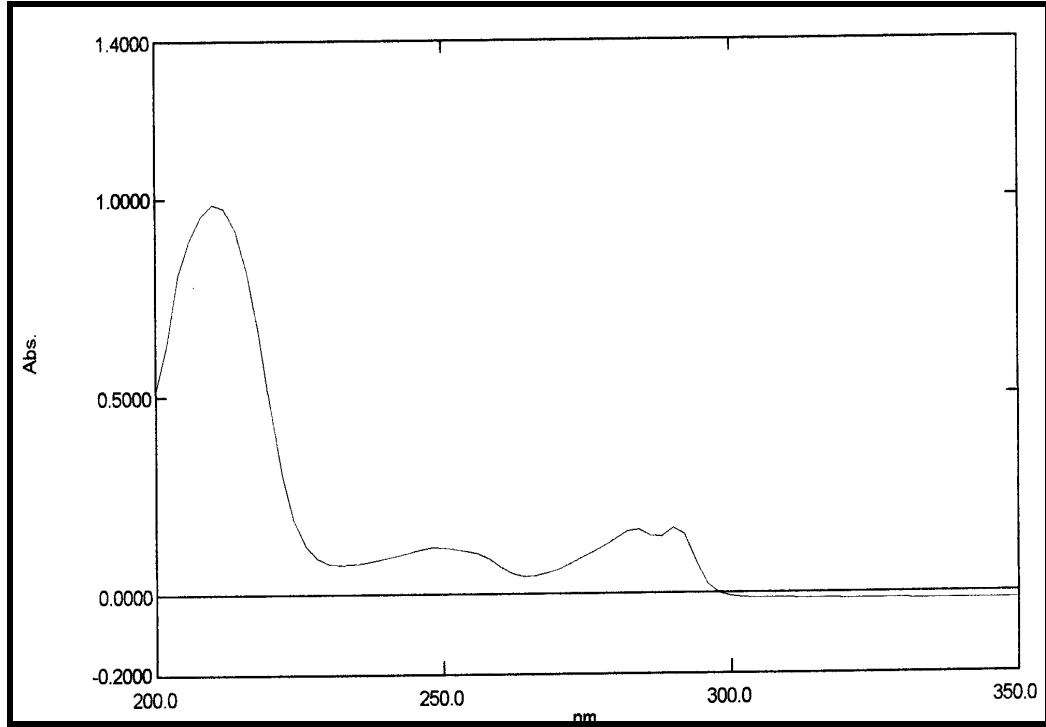
ν_{maks} (KBr) 3444, 2935, 2622, 1862, 1700, 1627, 1573, 1457, 1303, 1222, 1018, 944 cm^{-1}

ESI MS (Spektrum No 10)

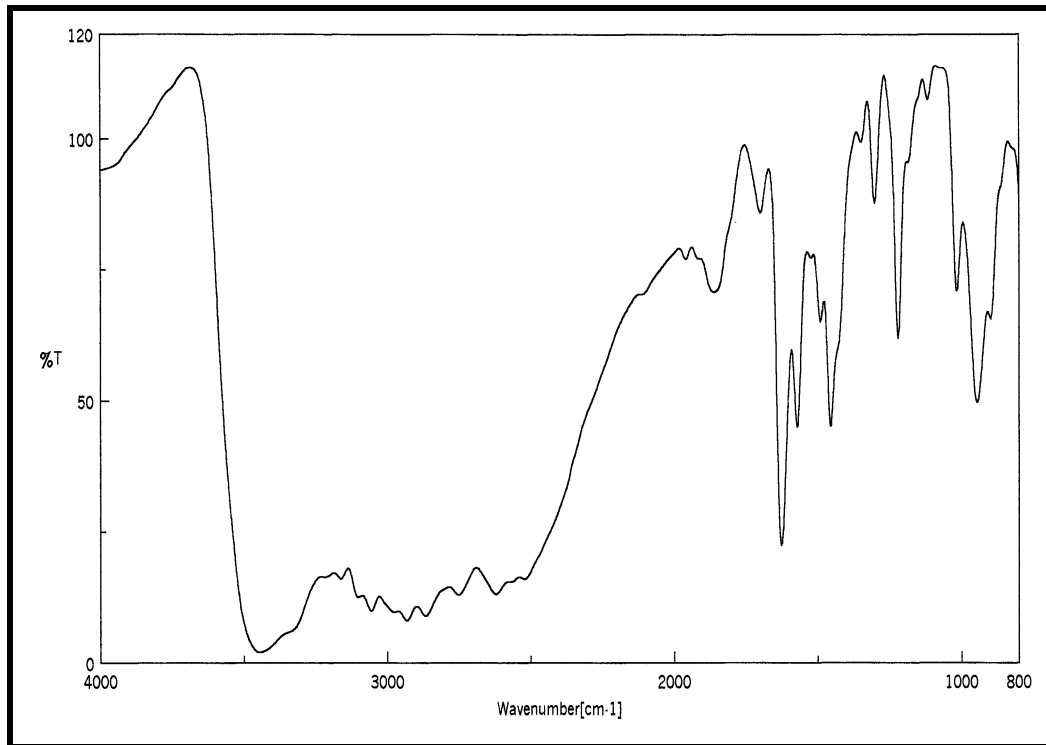
m/z 333.05 $[\text{M}+1]^+$

^1H NMR (Spektrum No 11)

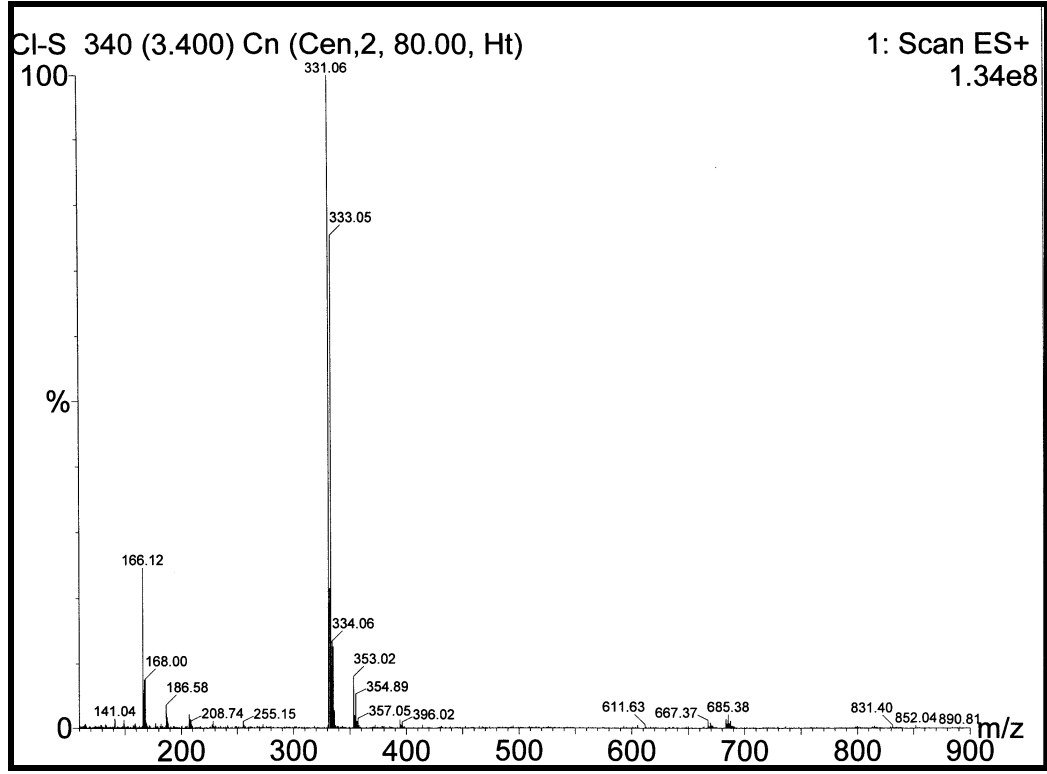
(400 MHz, CDCl_3) δ 3.62 (4H, s, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 7.38 (2H, dd, $J_1=2.0$, $J_2=9.2$ Hz, H-6, 6'), 7.59 (2H, d, $J_1=8.8$, H-7, H-7'), 7.65(2H, d, $J_1=2.0$, H-4, H-4') ppm



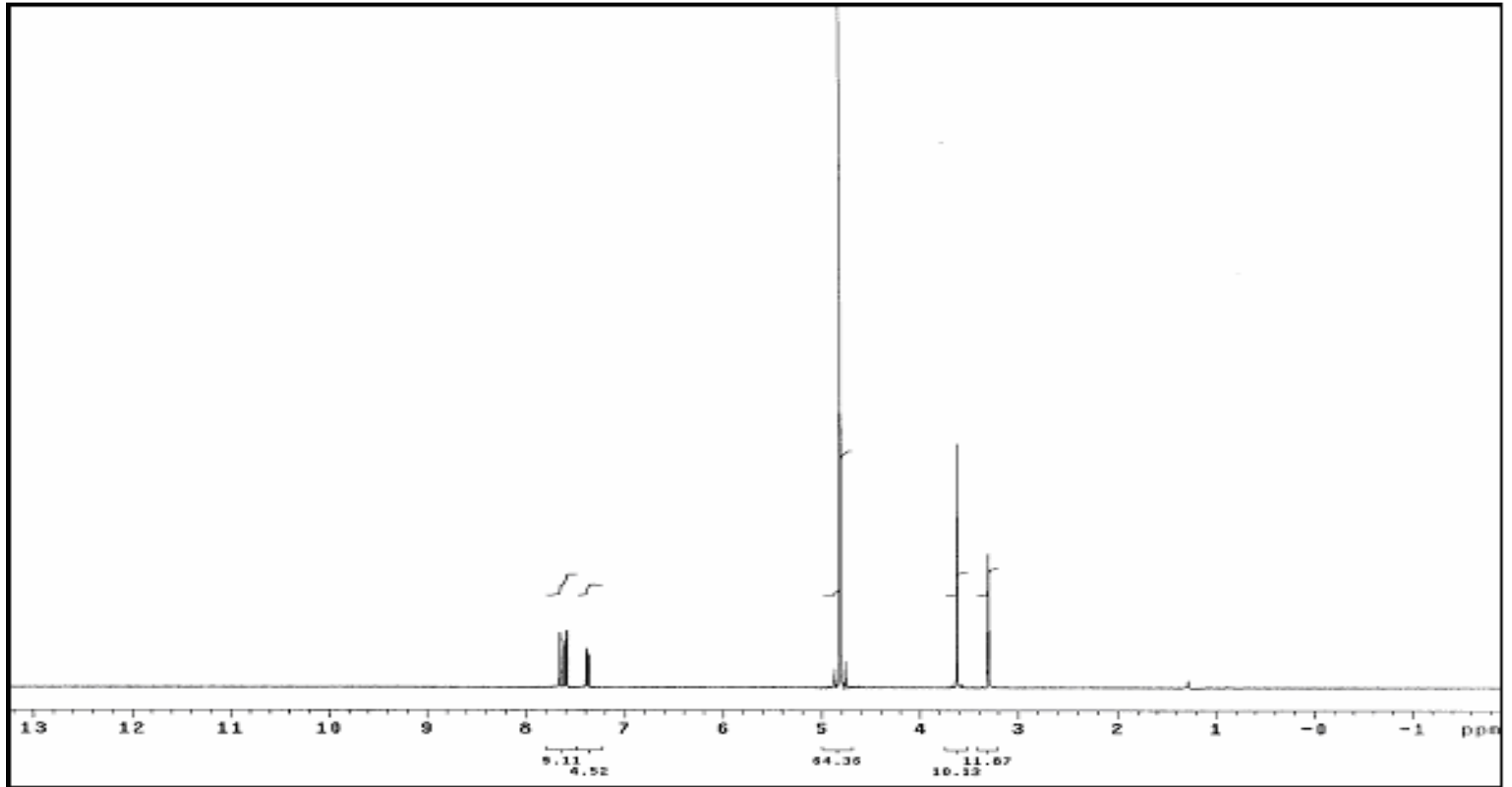
Spektrum No 8. Cl-S Bileşğinin UV Spektrumu



Spektrum No 9. Cl-S Bileşğinin IR Spektrumu

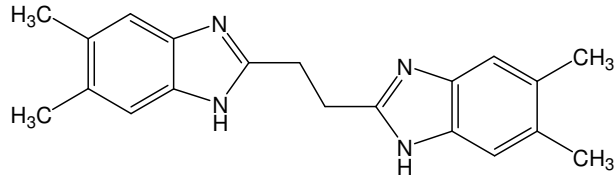


Spektrum No 10. CI-S Bileşğinin Kütle Spektrumu



Spektrum No 11. Cl-S Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu

DM-S Bileşiminin Spektral Bulguları



2,2'-etan-1,2-diilbis(5,6-dimetil-1H-benzimidazol)

UV (Spektrum No 12)

λ_{maks} (log ϵ) (MeOH) 288 (3.36), 260 (3.15) nm

IR (Spektrum No 13)

ν_{maks} (KBr) 3363, 2842, 1627, 1565, 1469, 1222, 1099, 1006, 856 cm^{-1}

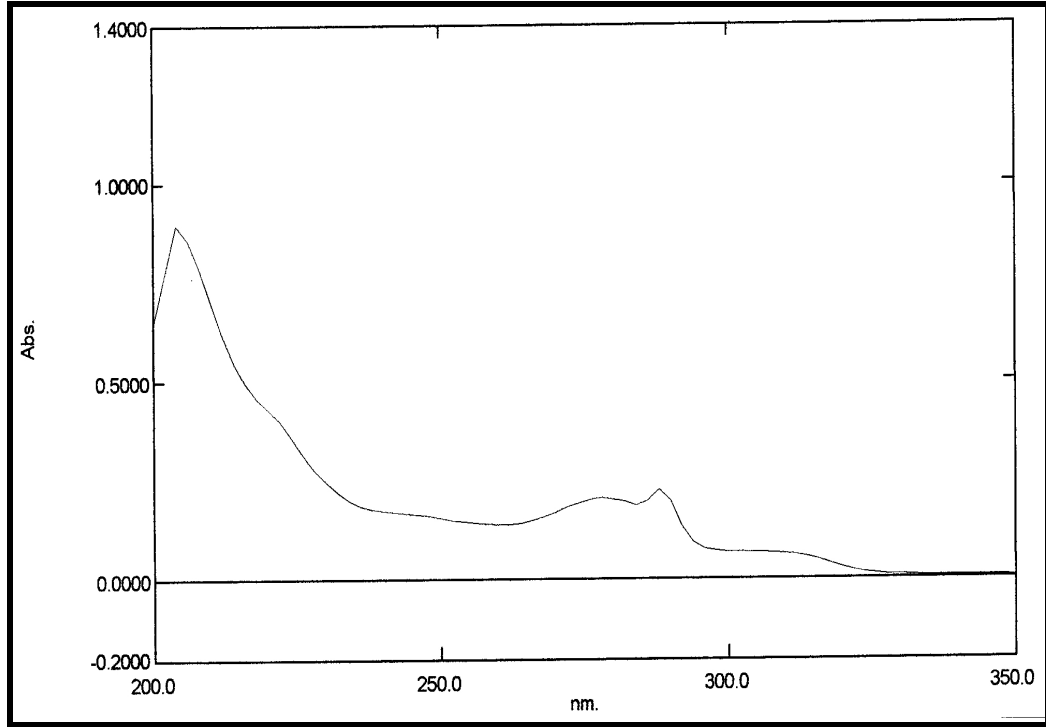
ESI MS (Spektrum No 14)

m/z 319.17 [M+1]⁺

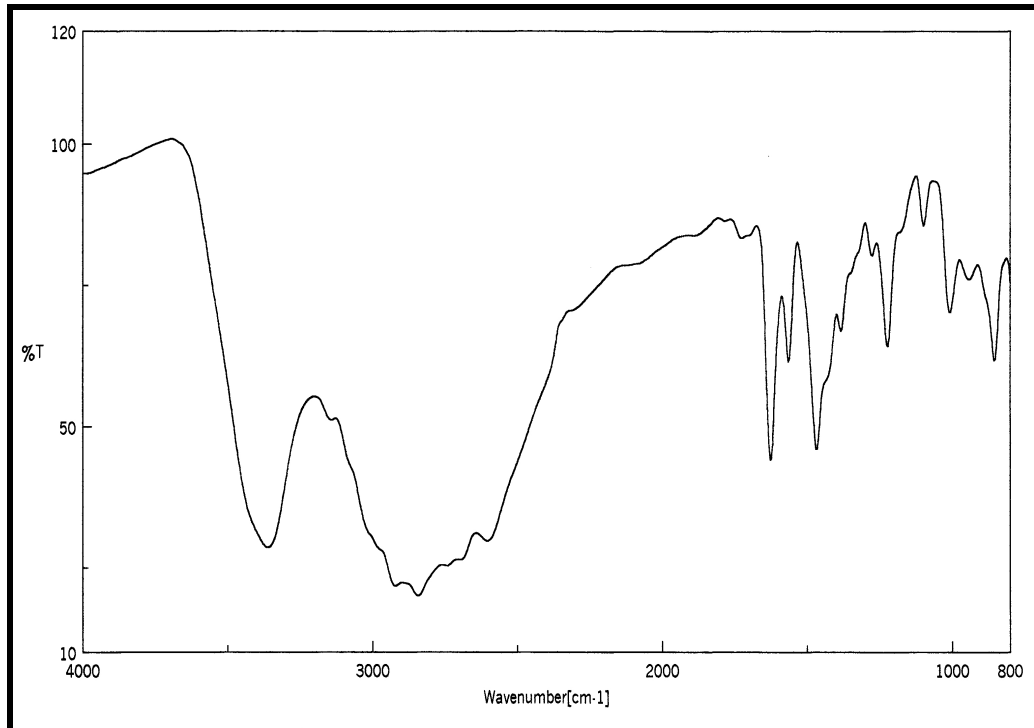
¹H NMR (Spektrum No 15)

(400 MHz, CDCl₃) δ 2.43 (12H, s, H-5 CH₃, H-6 -CH₃, H-5'-CH₃, H-6'-CH₃), 3.85

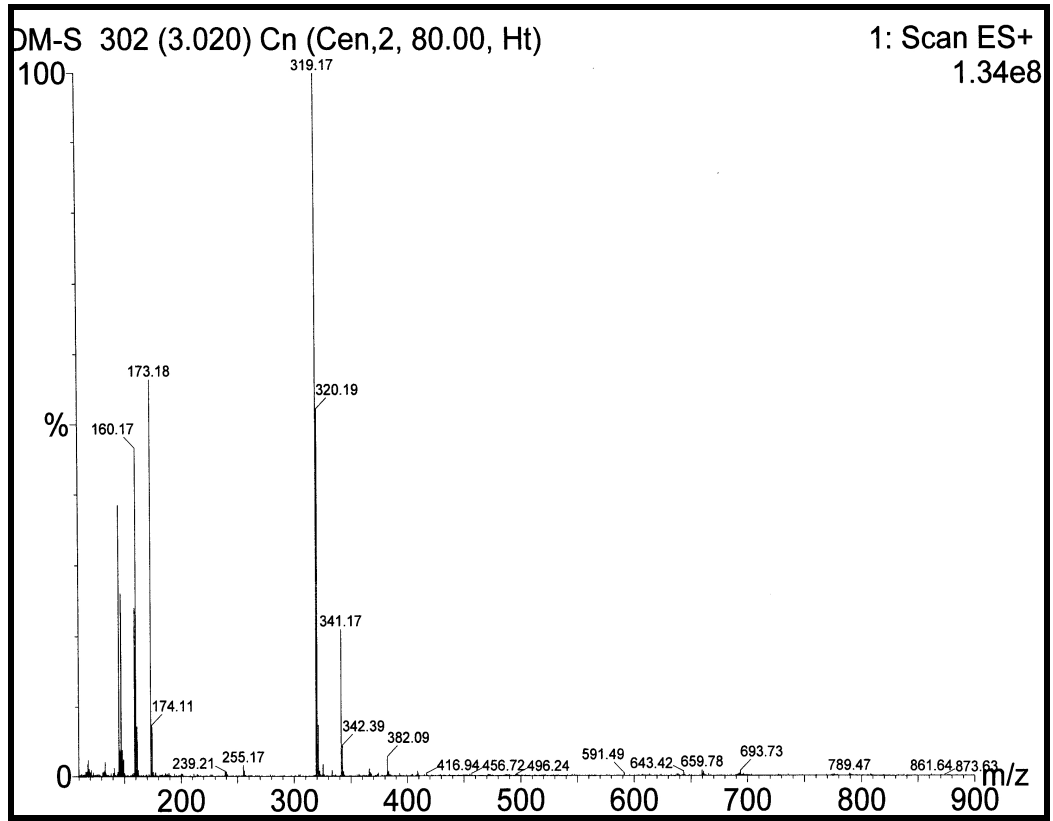
(4H, s, -CH₂CH₂-), 7.54 (4H, s, H-4, H4', H-7, H-7') ppm



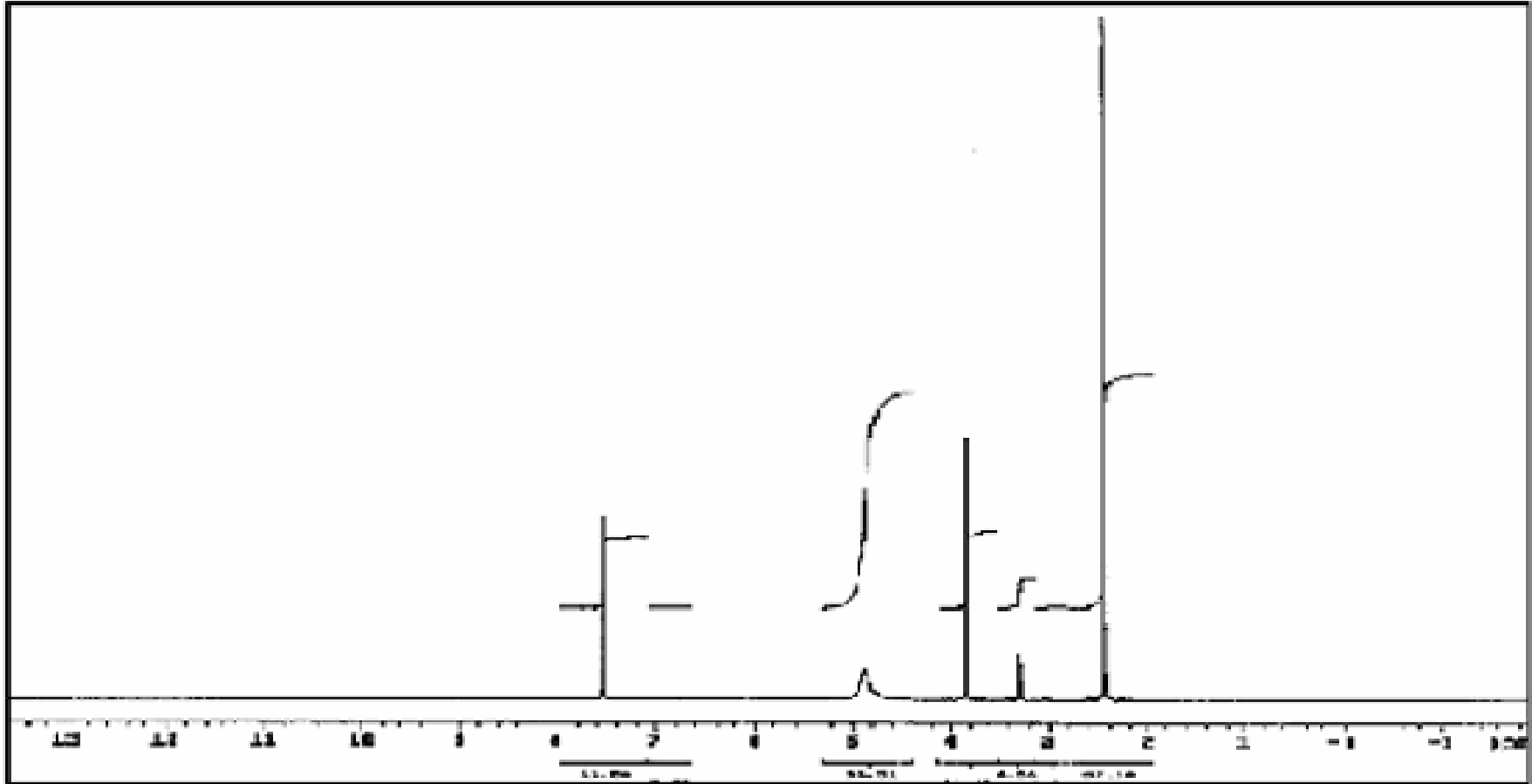
Spektrum No 12. DM-S Bileşğinin UV Spektrumu



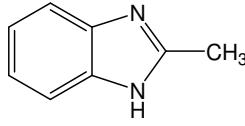
Spektrum No 13. DM-S Bileşğinin IR Spektrumu



Spektrum No 14. DM-S Bileşğinin Kütle Spektrumu



Spektrum No 15. DM-S Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu

OFD-M Bileşiğinin Spektral Bulguları**2-metil-1H-benzimidazol****UV** (Spektrum No 16)

λ_{maks} (log ϵ) (MeOH) 274 (2.75), 260 (2.5), 244 (2.76), 220 (2.42) nm

IR (Spektrum No 17)

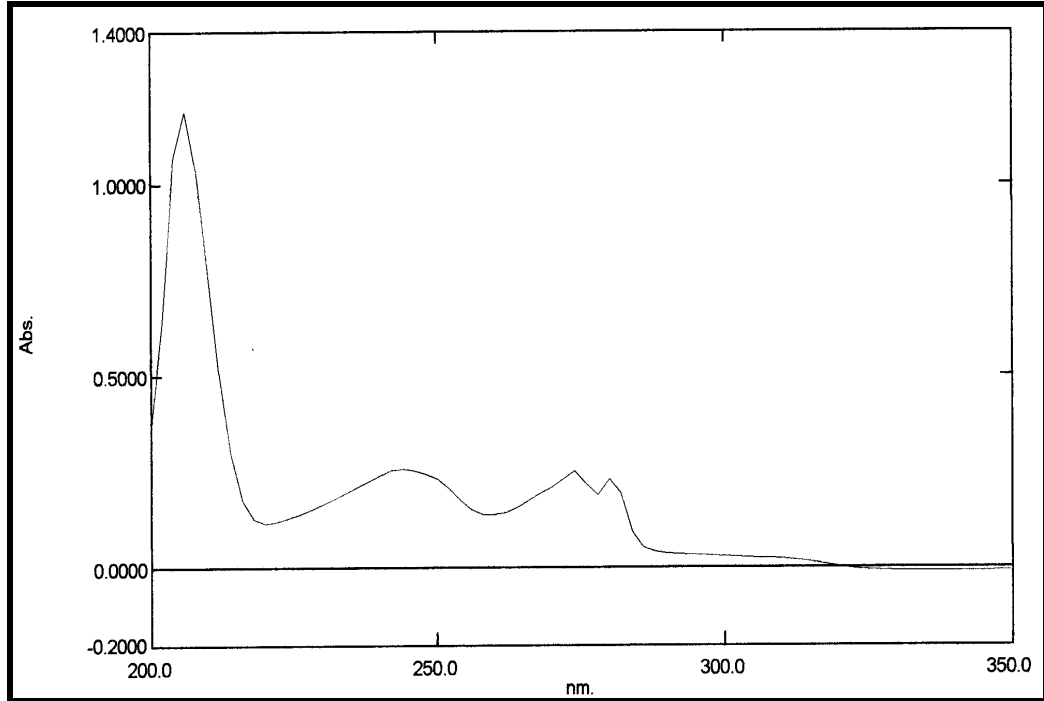
ν_{maks} (KBr) 3054, 2989, 2915, 2672, 1623, 1550, 1450, 1268, 1214, 1022, 836 cm⁻¹

ESI MS (Spektrum No 18)

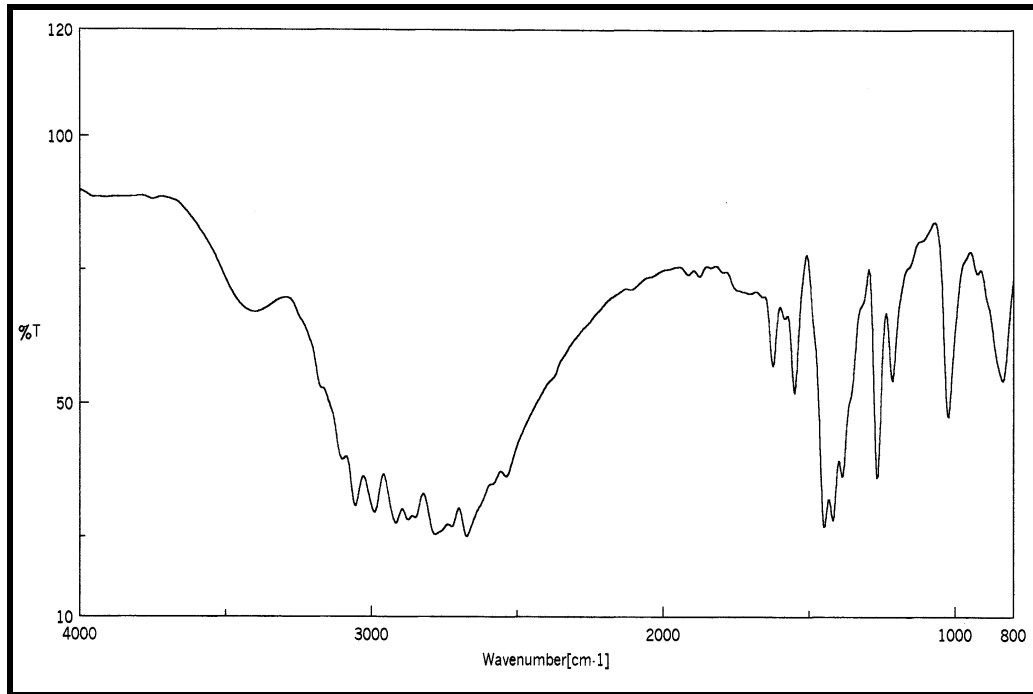
m/z 133.07 [M+1]⁺

¹H NMR (Spektrum No 19)

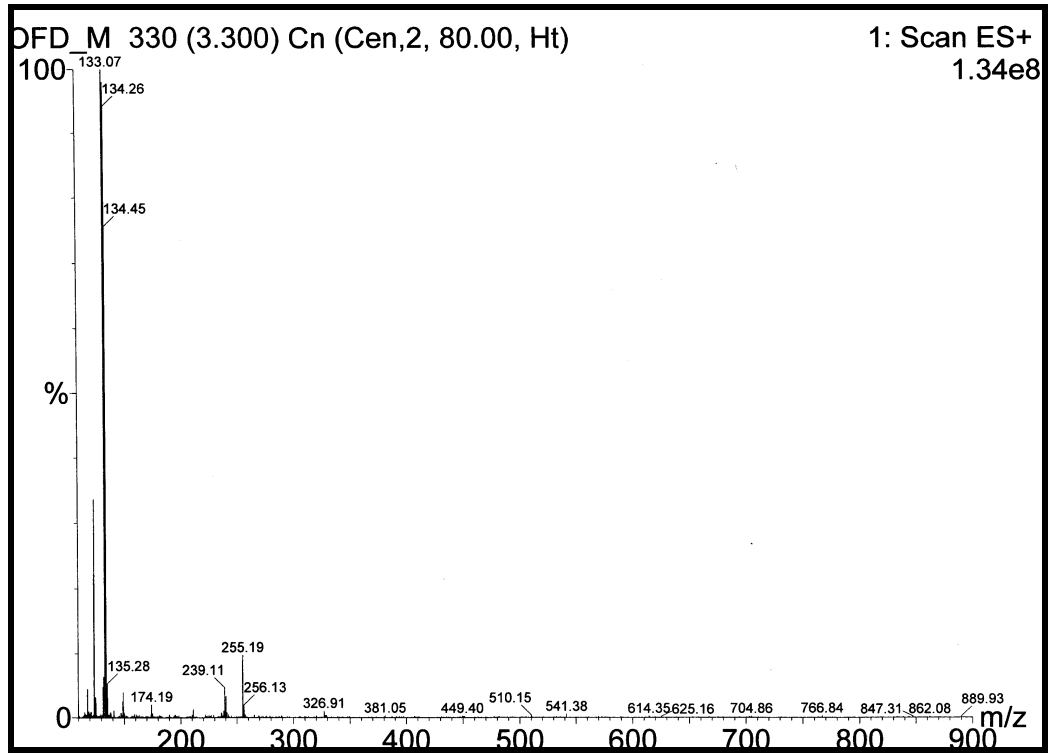
(400 MHz, CD₃OD) δ 7.45 (2H, dd, $J_1=3.2$, $J_2=6.2$ Hz, H-4, H-7), 7.16 (2H, dd, $J_1=3.2$, $J_2=6.2$ Hz, H-5, H-6), 2.54 (3H, s, 2-CH₃) ppm



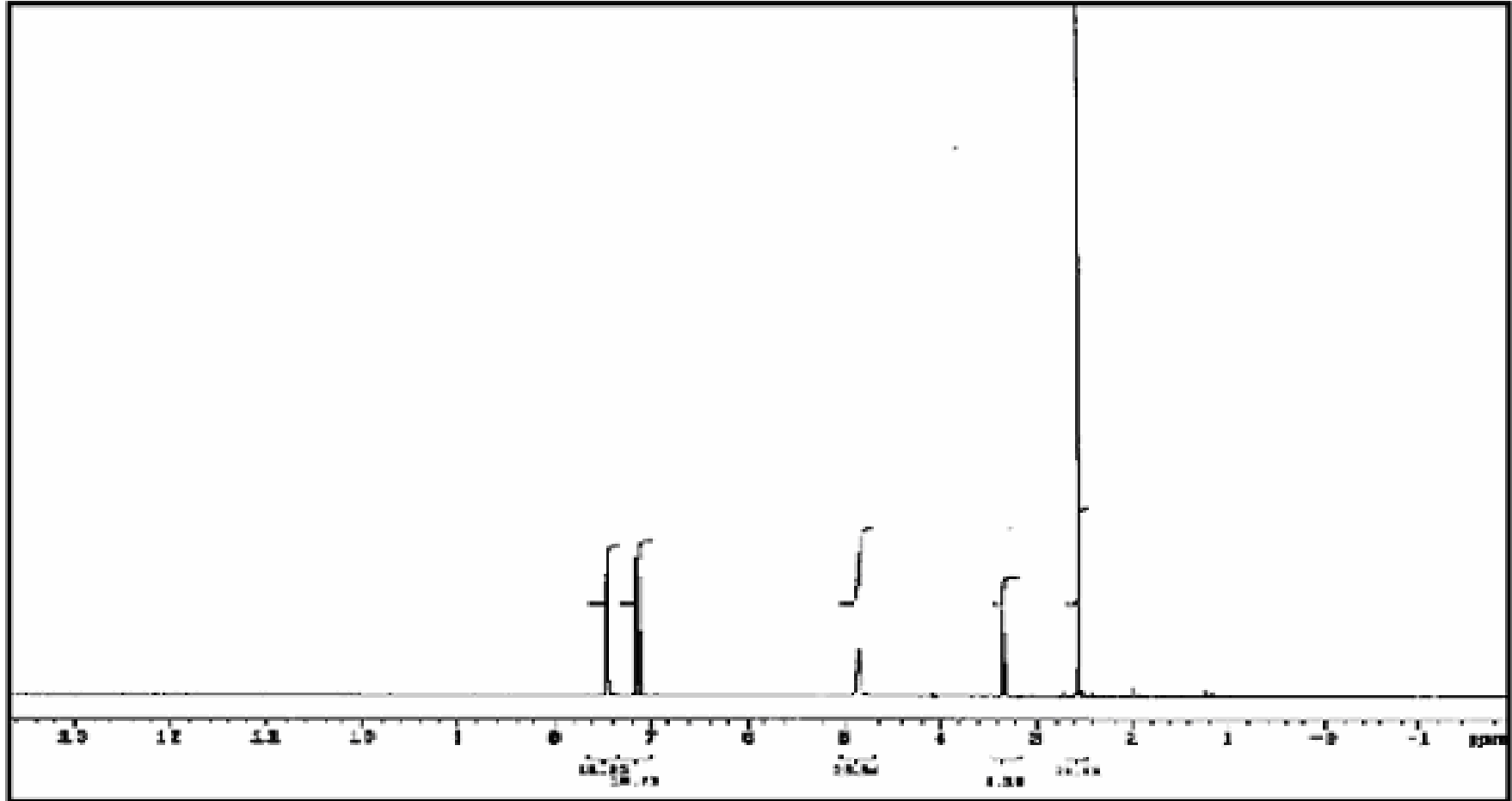
Spektrum No 16. OFD-M Bileşğinin UV Spektrumu



Spektrum No 17. OFD-M Bileşğinin IR Spektrumu

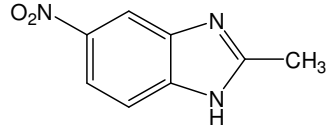


Spektrum No 18. OFD-M Bileşığının Kütle Spektrumu



Spektrum No 19. OFD-M Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu

NO₂-M Bileşğinin Spektral Bulguları



5-nitro-2-metil-1H-benzimidazol

UV (Spektrum No 20)

λ_{maks} (log ϵ) (MeOH) 308 (2.98), 262 (2.56), 236 (3.27), 212 (2.75) nm

IR (Spektrum No 21)

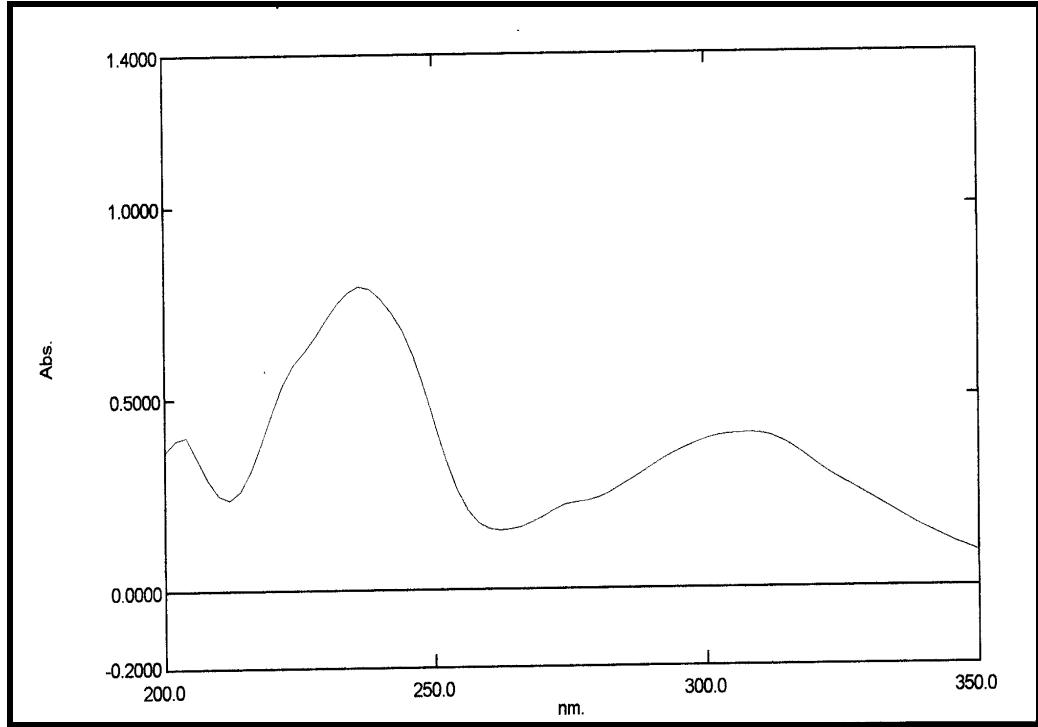
ν_{maks} (KBr) 3563, 2923, 2233, 1627, 1519, 1465, 1330, 1126, 1060, 1022, 941, 825 cm^{-1}

ESI MS (Spektrum No 22)

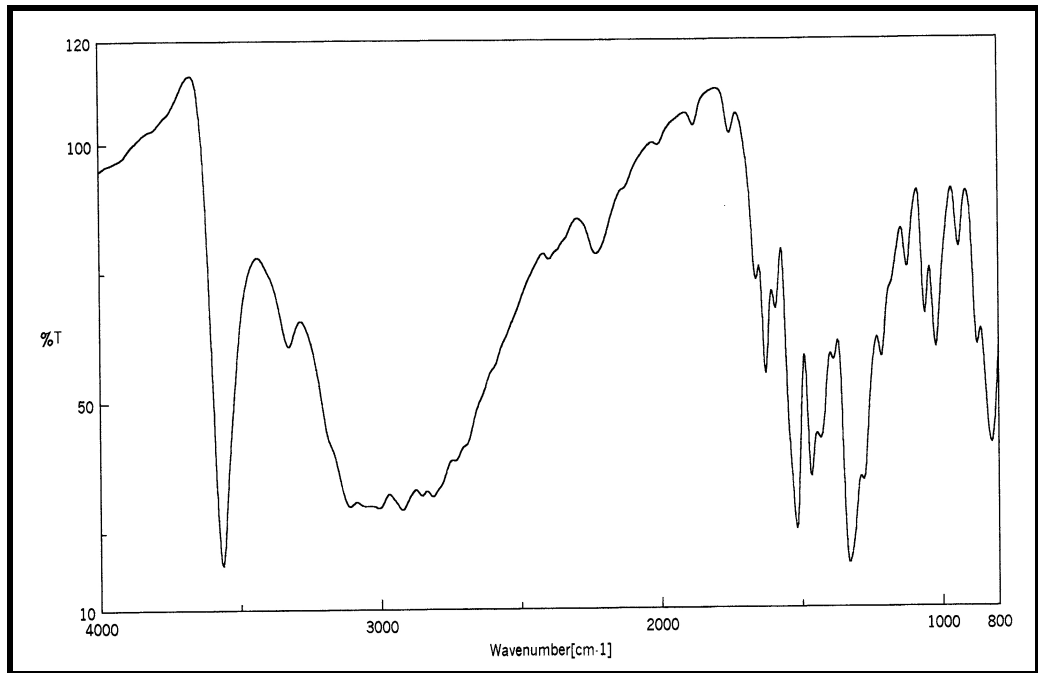
m/z 178.16 [M+1]⁺

¹H NMR (Spektrum No 23)

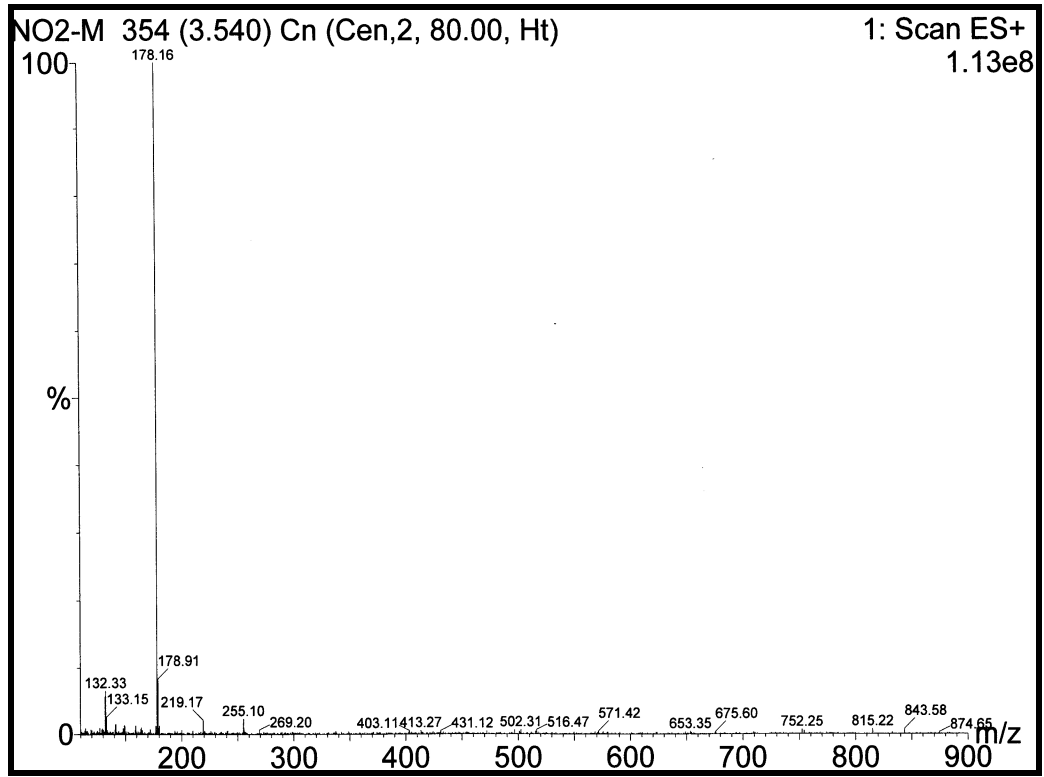
(400 MHz, CD₃OD) δ 8.36 (1H, d, $J=1.6$ Hz, H-4), 8.11 (1H, ddd, $J_1=0.8$, $J_2=2.2$, $J_3=8.6$ Hz, H-7), 7.56 (1H, d $J=8.4$ Hz, H-6), 2.61 (3H, s, 2-CH₃) ppm



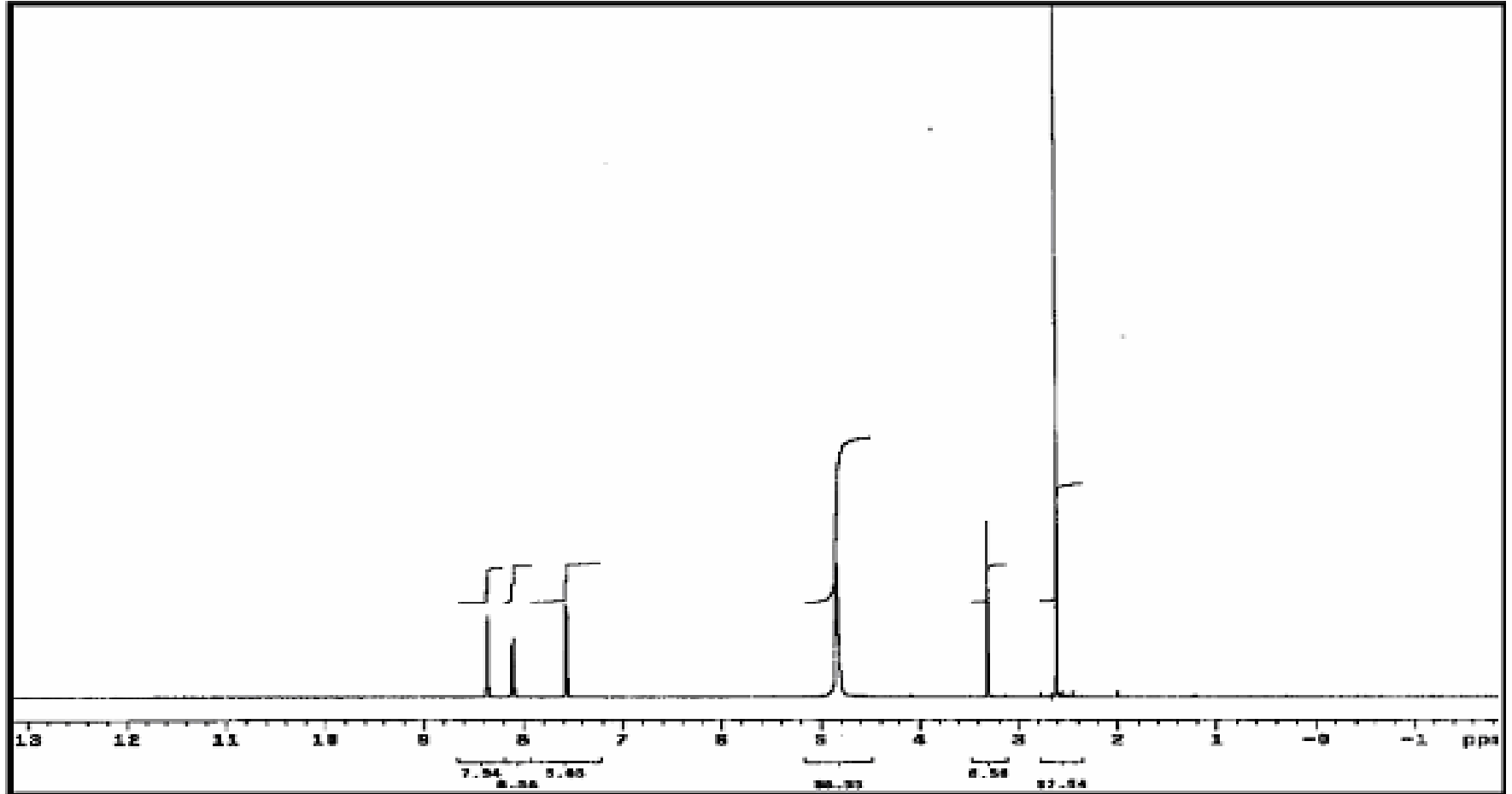
Spektrum No 20. NO₂-M Bileşğinin UV Spektrumu



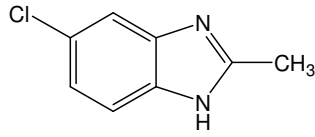
Spektrum No 21. NO₂-M Bileşğinin IR Spektrumu

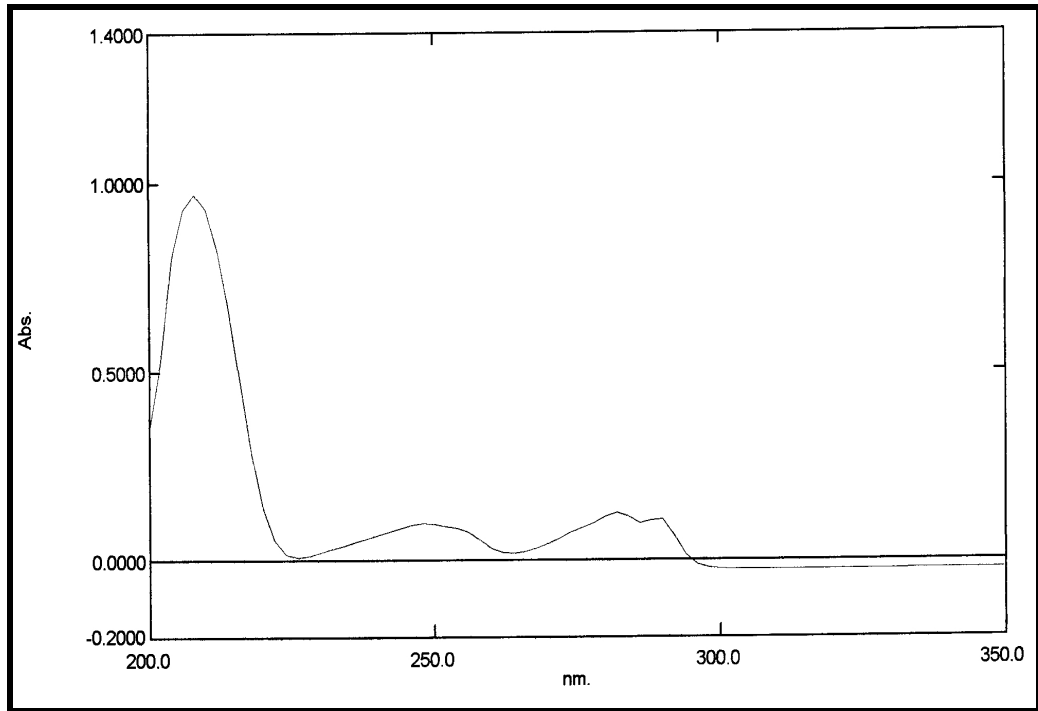


Spektrum No 22. NO₂-M Bileşğinin Kütle Spektrumu

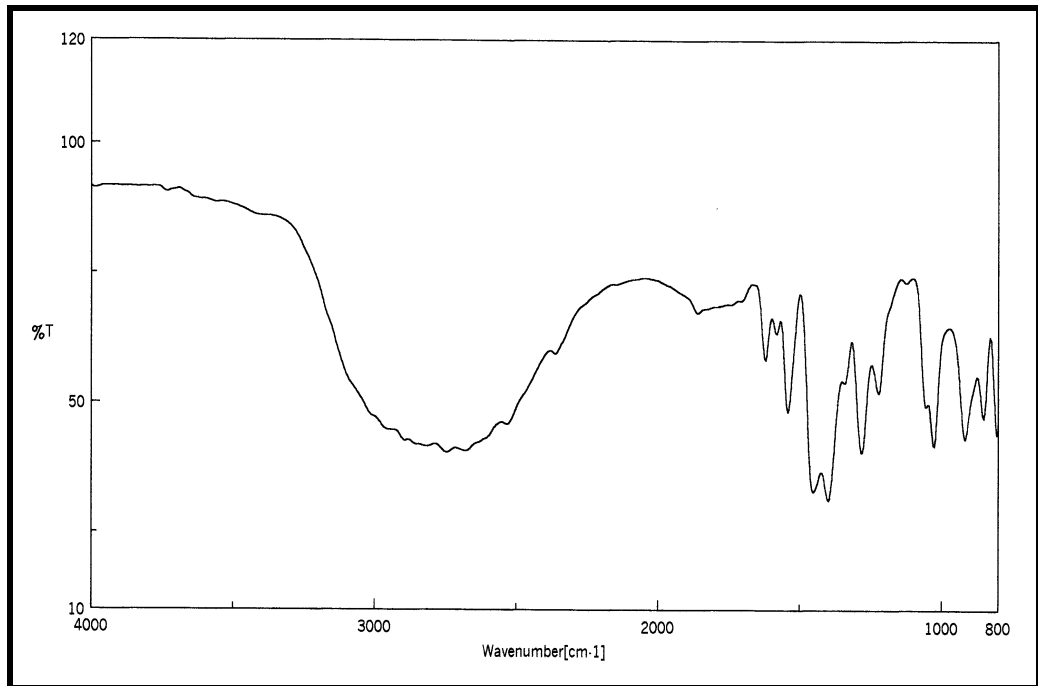


Spektrum No 23. $\text{NO}_2\text{-M}$ Bileşiğinin ^1H NMR Spektrumu

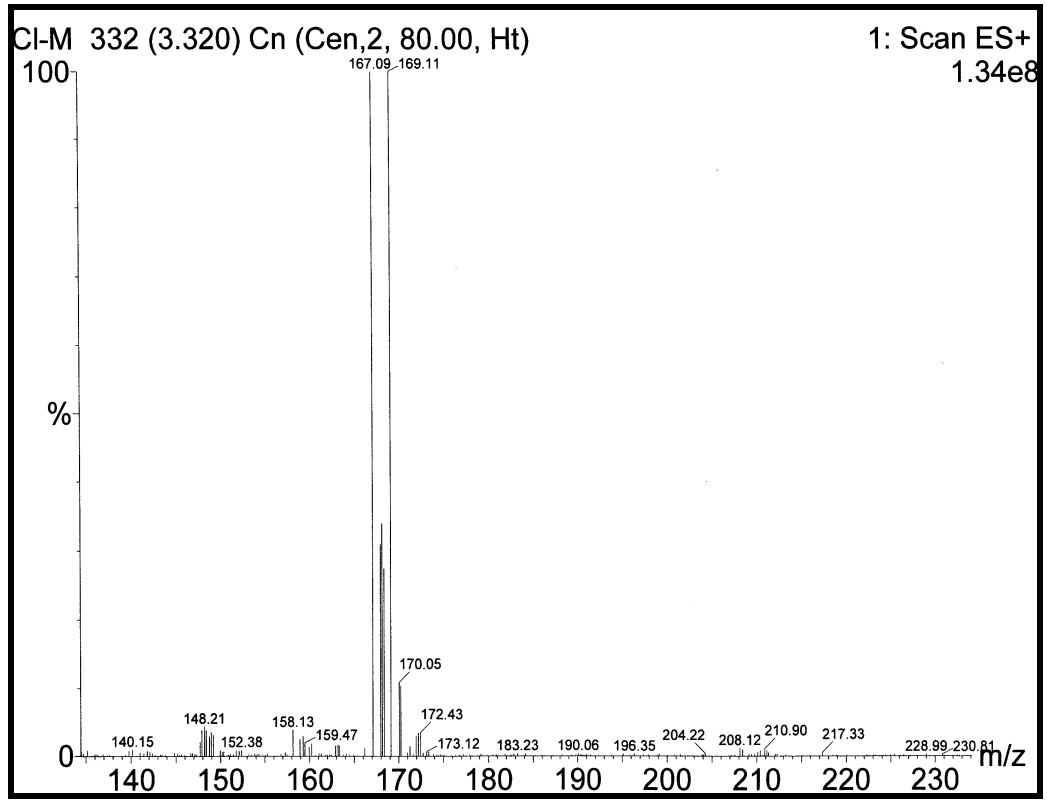
Cl-M Bileşğinin Spektral Bulguları**5-kloro-2-metil-1H-benzimidazol****UV** (Spektrum No 24) $\lambda_{\text{maks}} (\log \epsilon) (\text{MeOH})$ 282 (2.77), 264 (1.92), 248 (2.67), 226 (1.52), 208 (3.66) nm**IR** (Spektrum No 25) $\nu_{\text{maks}} (\text{KBr})$ 2746, 1862, 1619, 1542, 1400, 1284, 1222, 1025, 917, 852 cm^{-1} **ESI MS** (Spektrum No 26) m/z 167.09 $[\text{M}+1]^+$ **^1H NMR** (Spektrum No 27)(400 MHz, CD_3OD) δ 7.45 (1H, d, $J=2.0$ Hz H-4), 7.41 (1H, d, $J=8.4$ Hz, H-7), 7.15(1H, dd, $J_1=2.0$, $J_2=8.6$ Hz, H-6), 2.54 (3H, s, 2- CH_3) ppm



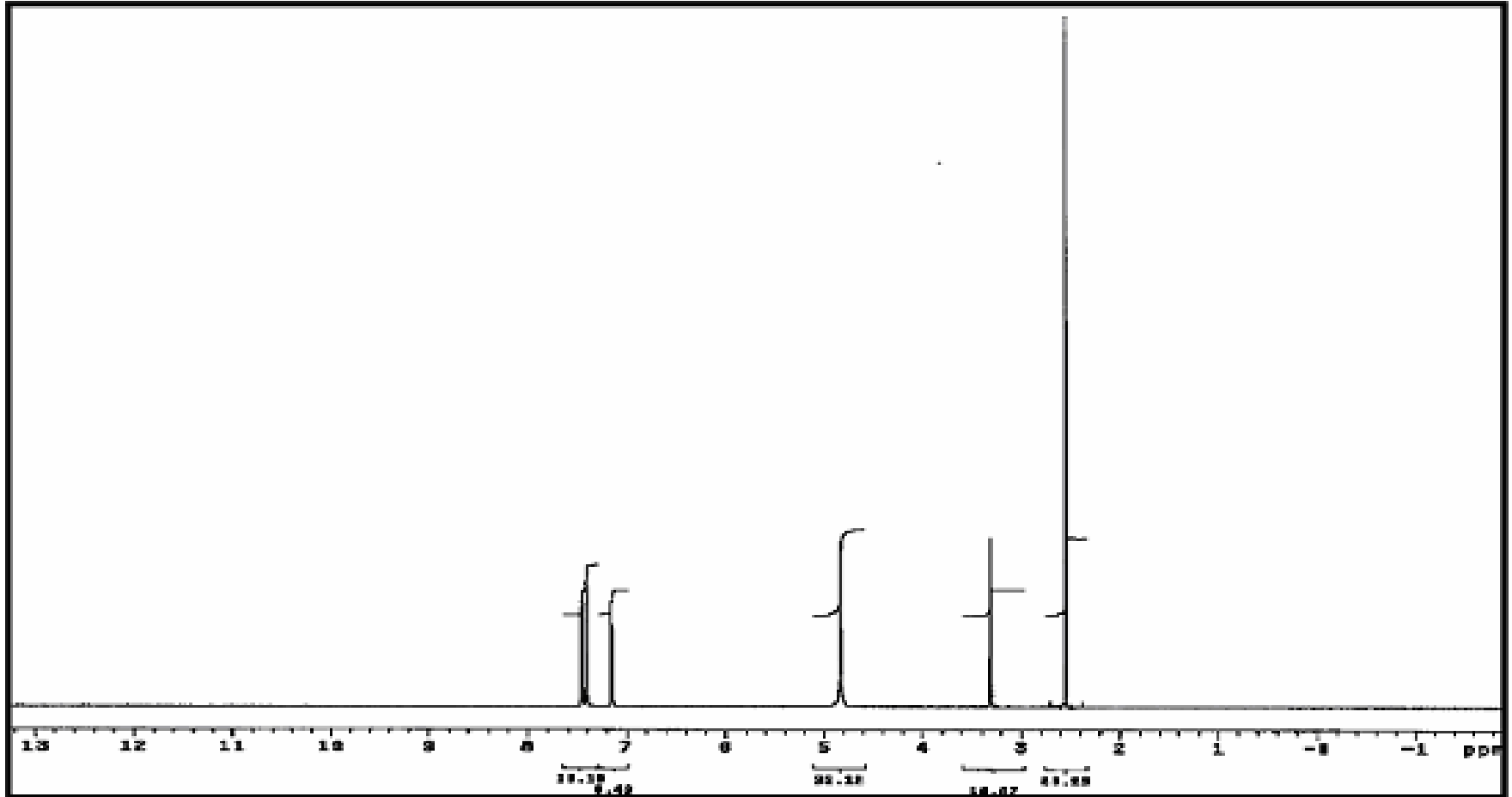
Spektrum No 24. CI-M Bileşğinin UV Spektrumu



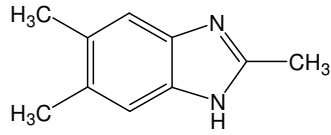
Spektrum No 25. CI-M Bileşğinin IR Spektrumu



Spektrum No 26. Cl-M Bileşinin Kütle Spektrumu



Spektrum No 27 . Cl-M Bileşğinin ^1H NMR Spektrumu

DM-M Bileşiğinin Spektral Bulguları**2,5,6-trimetil-1H-benzimidazol****UV** (Spektrum No 28)

λ_{maks} (log ϵ) (MeOH) 290 (2.49), 264 (2.04), 208 (3.39) nm

IR (Spektrum No 29)

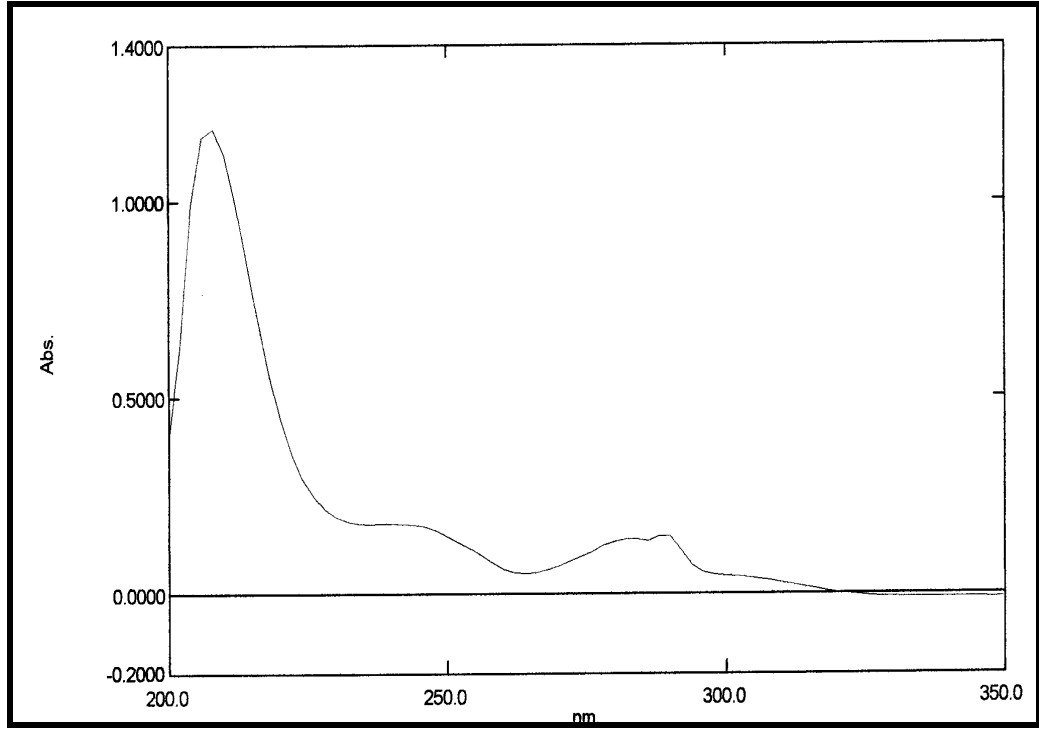
ν_{maks} (KBr) 3359, 2923, 1627, 1519, 1454, 1384, 1299, 1234, 1095, 1006, 863 cm^{-1}

ESI MS (Spektrum No 30)

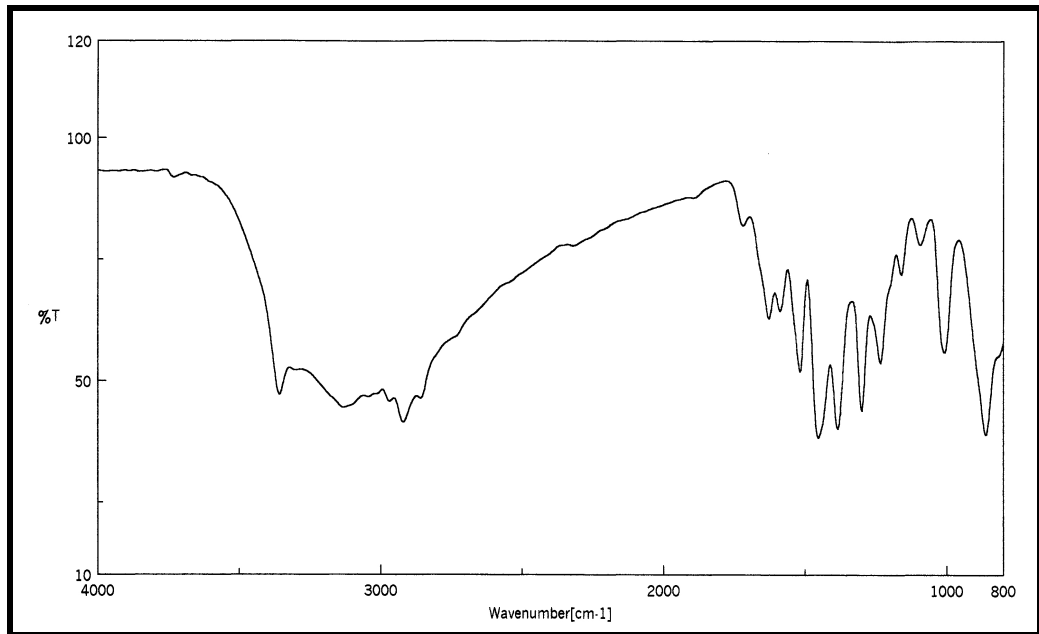
m/z 161.16 [M+1]⁺

¹H NMR (Spektrum No 31)

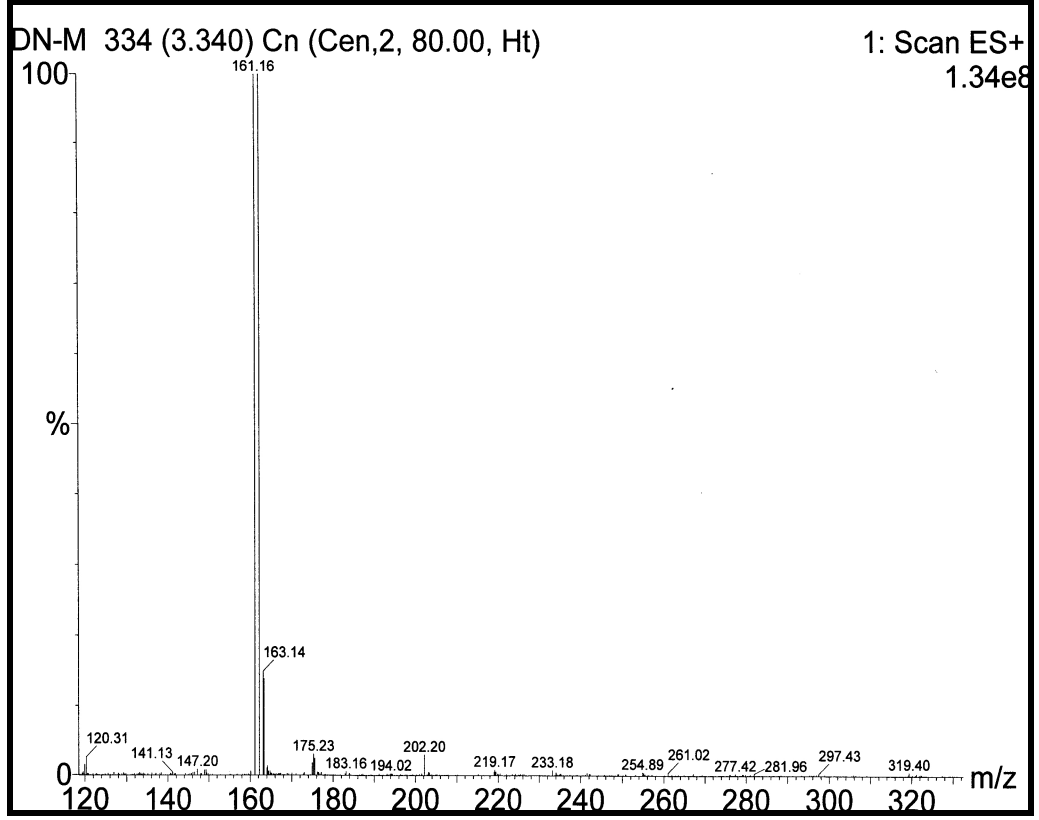
(400 MHz, CD₃OD) δ 7.21 (2H, s, H-4, H-7), 2.49 (3H, s, 2-CH₃), 2.31 (6H, s, 5-CH₃, 6-CH₃) ppm



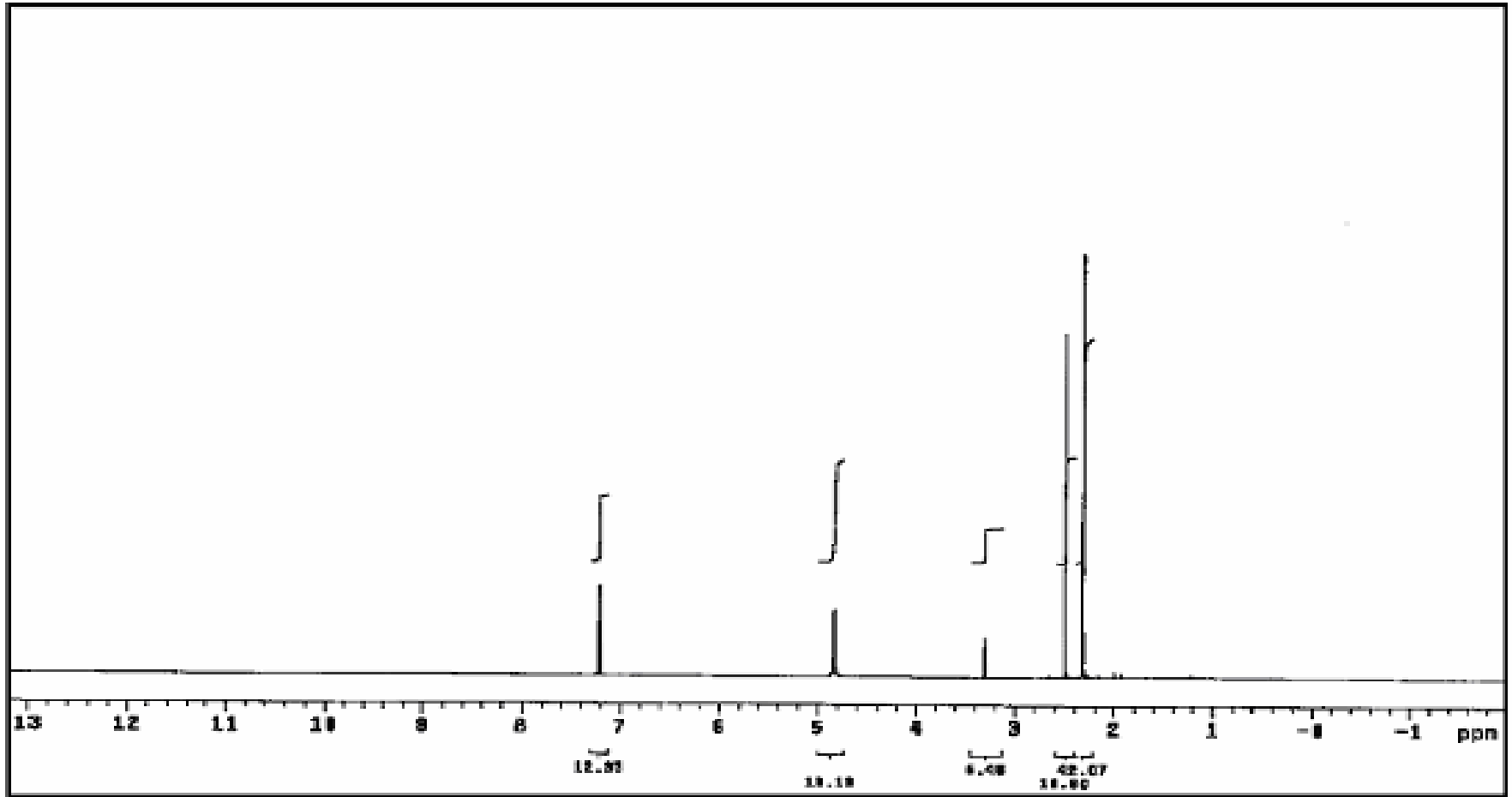
Spektrum No 28. DM-M Bileşğinin UV Spektrumu



Spektrum No 29. DM-M Bileşğinin IR Spektrumu



Spektrum No 30. DM-M Bileşğinin Kütle Spektrumu



Spektrum No 31. DM-M Bileşğinin ^{15}N MR Spektrumu

II. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARINA AİT BULGULAR

A. MATERYAL

Biyolojik aktivite çalışmalarında kullanılan Fish-sperm dsDNA substratı Sigma firmasından, grafit elektrot kalem ucu tombo 0.5 HB firmasından, Mueller-Hinton Broth besi yeri ve çözücü olarak kullanılan etanol, metanol ve DMSO Merck firmasından, antimikrobiyal aktivitenin kontrolü için kullanılan streptomisin İbrahim Ethem firmasından sağlanmıştır. DNA ile etkileşim çalışmasında ölçümler potansiyostat AUTOLAB 30 (Eco-Chemie, Hollanda) kullanılarak yapılmıştır. Tampon çözelti olarak pH 'ı 4.8 olan asetat tamponu kullanılmıştır. Tüm deneylerde sterilize su ve ultrasaf su kullanılmıştır. Deneyler oda sıcaklığında (25 °C) yapılmıştır.

B. YÖNTEMLER

Hazırlanan bileşikler DNA ile etkileşim potansiyeli açısından ve antifungal, antibakteriyel aktivite yönünden çalışılmıştır. Madde-DNA etkileşiminin sonucunda, elde edilen madde sinyali ya da DNA'daki bir bazın sinyalinden hareketle elektrokimyasal tayin gerçekleştirilebilmektedir.

DNA ile etkileşimi belirlemek amacıyla çalışmamız kapsamında kalem grafit elektrot (PGE) kullanıldı. Çalışmanın bu kısmında sentezlenen bileşiklerin diferansiyel puls voltametri tekniği kullanılarak DNA ile etkileşimi incelendi (17,59).

+1.0V potansiyelinde guanin yükseltgenme sinyalinden yararlanılarak, bileşikler ile etkileşim öncesinde ve sonrasında DNA'da meydana gelen sinyal farklılaşmalarına göre ölçümler gerçekleştirildi.

İlk olarak kalem grafit elektrot hazırlandı. Üçlü elektrot sistemini oluşturan referans elektrot, PGE ve yardımcı elektrot ($Ag^+/AgCl$) olarak Pt tel çevirici sisteme bağlanarak ve tampon çözelti içinde 60 saniye +1.40V uygulanarak aktivasyon gerçekleştirildi. Daha sonra çift sarmal DNA tutturulması aşamasında tampon çözelti ile hazırlanmış 10 ppm dsDNA örneğini içeren çözeltiliye karışan ortamda 300 saniye +0.50V uygulandı. Elektrot, asetat tamponu ile yıkandı. Sonra yüzeyine DNA tutturulmuş elektrot, belirli konsantrasyondaki ilaç ile 300 saniye karışan ortamda voltaj uygulanmadan etkileştirildi. Tekrar asetat tamponu ile yıkandı. Ölçüm aşamasında ise tekrar tampon çözelti içerisine alınan elektrot, belirli potansiyel aralığında çevirici sistemin prosedürüne göre tarandı. Değişen sinyallere göre etkileşim gözlemlendi.

DNA ilaç etkileşimi tayininden sonra, optimum ilaç konsantrasyonu tayini ve optimum süre tayini gerçekleştirilmiştir.

Bileşiklerin antimikrobiyal aktivitelerinin belirlenmesi için National Committee for Clinical Laboratory Standart (NCCLS) mikrodilüsyon yöntemi kullanıldı (62). Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri referans mikroorganizmalara karşı test edildi ve referans mikroorganizmalar üzerindeki minimum inhibitör konsantrasyonları belirlendi. 20 mg bileşik tartılıp, 250 µl metanolde çözündürüldü ve su ile 1 ml'ye tamamlandı. Bileşiklerin iki katlı seri dilüsyon yöntemiyle 5000 µg/ml'den 10 µg/ml'ye kadar değişen konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlandı. Deneyde, 'Mueller-Hilton Broth' besiyeri kullanıldı. Mikroplaktaki son kuyucuk besiyeri kontrol, sondan bir önceki kuyucuk ise bakteri kontrolü olarak ayrıldı. Çalışmamızda referans

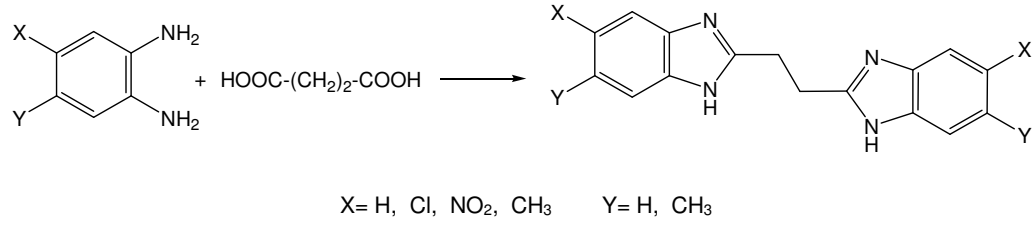
bakteriler olarak *Esherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Candida albicans* (ATCC 90028) kullanıldı. Bakteri süspansiyonları NCCLS kurallarına göre mikroorganizmaların son konsantrasyonları 5×10^5 koloni/ml olacak şekilde hazırlandı. Yöntemin doğruluğu streptomisin ile test edildi (32). Bu amaçla streptomisinin iki katlı seri dilüsyon yöntemi ile 1000 µg/ml'den 2 µg/ml' ye kadar değişen konsantrasyonlarda çözeltileri hazırlandı.

Streptomisin, deneyde kullanılan mikroorganizmalarla aynı koşullarda etkileştirildi. Streptomisinin *Esherichia coli* üzerine minimum inhibitör konsantrasyonu 2 µg/ml olarak, *Pseudomonas aeruginosa* için minimum inhibitör konsantrasyonu 7.8 µg/ml olarak ve *Staphylococcus aureus* için minimum inhibitör konsantrasyonu 2 µg/ml olarak bulundu.

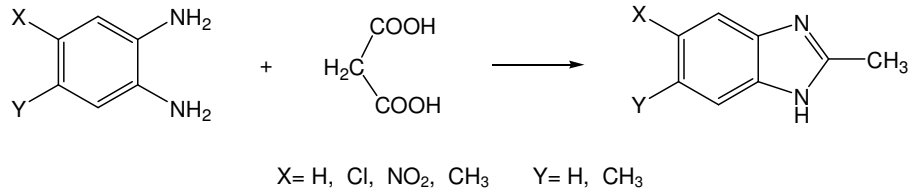
TARTIŞMA

Çalışmamızda DNA ile etkileşebilmesinin yanı sıra potansiyel antifungal ve antibakteriyel aktivite gösterebileceği düşünülerek sekiz adet 1*H*-benzimidazol türevi bileşiğin sentezi tasarlanmıştır. Çalışmamızın sonunda dört adet bisbenzimidazol türevi ve dört adet 2-metil-1*H*-benzimidazol türevi bileşik sentez edilmiştir. Antifungal aktivite gösterdikleri belirlenmiş olan 1*H*-benzimidazol türevlerinde, 5-konumunda elektron çeken ve elektron veren süstitüentlerin aktivite üzerinde önemli rol oynadıkları bilinmektedir. Bu düşünceden hareketle iki benzimidazol çekirdeği birbirine 2-konumlarından bağlanarak aktivitede oluşan değişimin incelenmesi amaçlanmıştır. 1*H*-benzimidazol çekirdeklerinin 5-,(6-) konumlarında bulunan hidrojen atomu klor, nitro ve metil atom ve grupları ile değiştirilmiş ve aktivitedeki değişimin gözlenmesi düşünülmüştür.

Çalışmamızda elde edilen bileşiklerin sentezi tek basamakta gerçekleştirilmiştir. Bisbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi süksinik asidin sırasıyla 1,2-fenilendiamin, 4-kloro-1,2-fenilendiamin, 4-nitro-1,2-fenilendiamin ve 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamin ile ayrı ayrı 4*N* HCl içerisinde geri çeviren soğutucu altında ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Ham ürünler kristallendirilerek bisbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmiştir.

**Şema 1**

2-metil-1*H*-benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi ise, malonik asidin sırasıyla 1,2-fenilendiamin, 4-kloro-1,2-fenilendiamin, 4-nitro-1,2-fenilendiamin ve 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamin ile ayrı ayrı 4N HCl içerisinde geri çeviren soğutucu altında dört saat süreyle ısıtılması ile gerçekleştirilmiştir. Ortam bazik yapılarak ham ürünler elde edilmiştir. Ürünler kristallendirilerek 2-metil-1*H*-benzimidazol türevi bileşikler elde edilmiştir.

**Şema 2**

Bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında UV, IR, ¹H NMR, MS verilerinden yararlanılmıştır.

Bulguların Değerlendirilmesi

UV Bulgularının Değerlendirilmesi

Sentezi yapılan 1,2-bis-(benzimidazol-2-il)etan ve türevleri ile 2-metil-1*H*-benzimidazol ve türevi bileşiklerinin UV spektrumlarında, benzen kromoforuna ait olan ve $\pi-\pi^*$ geçişlerinden kaynaklanan karakteristik B ve E bantlarına ait absorpsiyonlar görülmektedir. Bileşiklerin E bantları 205-210 nm, benzenoid bantları ise 250-300 nm arasında izlenmektedir. Bu veriler, literatürde benzimidazoller için belirtilen UV verileri ile uyumludur (23).

IR Bulgularının Değerlendirilmesi

Benzimidazol türevi bileşiklerin katı fazda alınan IR spektrumlarında 2400-3200 cm^{-1} 'de izlenen N-H---H türü hidrojen bağlarından kaynaklanan bir seri bant, bileşiklerimizin spektrumlarında da mevcuttur. Ek olarak N-H gerilme titreşimleri 3390-3460 cm^{-1} 'de, C=C ve C=N gerilme titreşimleri 1650-1500 cm^{-1} 'de, iskelet düzlem içi titreşimleri 1500-1400 cm^{-1} 'de, benzenoid halkaya ait titreşimler de 1000-960 cm^{-1} 'de yer almaktadır. Ayrıca benzimidazol halkasına bağlı sübstitentlerden kaynaklanan gerilme ve eğilme bantları da izlenmektedir (23).

Kütle Spektral Bulgularının Değerlendirilmesi

Elde edilen bileşiklerin kütle spektrumları eletron sprey iyonizasyon (EIS) yöntemine göre alınmıştır. Bileşiklerin spektrumlarında okunan kuasi-moleküler iyon değerlerinin ($[M+1]^+$), hesaplanan ve beklenen molekül ağırlıklarıyla tam bir uyum içerisinde olduğu görülmüştür.

NMR Bulgularının Değerlendirilmesi

OFD-S, NO₂-S, Cl-S ve DM-S bileşiklerinin ¹H NMR spektrumları ile OFD-M, NO₂-M, Cl-M, ve DM-M bileşiklerinin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde benzerlikler görülmektedir. M serisi bileşikler, 2-konumlarında etilenik bir alkil grubu ve buna ait dört hidrojen değerinde bir singlete sahip olan S serisi bileşiklerinden, 2-konumlarında taşıdıkları metil grubuna ait üç hidrojen değerindeki singletin varlığı ile ayrılmaktadırlar.

Simetrik bir yapıya sahip olan OFD-S kodlu bileşiğin ¹H NMR spektrumunda, benzimidazol çekirdeklerinin A, A' halkalarının 4-, 4'-, 5-, 5'-, 6-, 6'-, 7- ve 7'-konumlarında süstitüsyon olmadığı için, iki tane 1,2-disüstitübenzen sisteminin ve benzimidazol halkalarını birbirine bağlayan etilen zincirinin protonlarına ait sinyaller mevcuttur. Alifatik alanda, etilen zincirine ait protonlar (δ 3.93) beklenildiği üzere dört hidrojen değerinde bir singlet şeklinde görülür. Aromatik protonlara ait sinyallerin kimyasal kayma değerleri de beklenen ve literatür de bulunan değerlerle uyumludur (2). δ 7.62'de izlenen dört hidrojen değerindeki H-5, H-5', H-6, H-6', δ 7.81'deki dört hidrojen değerindeki sinyal ise H-4, H-4', H-7, H-7' protonlarına aittir. Her iki sinyalin de dublet dublet şeklinde bölündüğü ve etkileşme değişmezlerinin $J_1=3.2$, $J_2=6.4$ Hz olduğu görülmektedir. Bu değerlerin birbirine göre *orto* ve *meta* konumlarda bulunan protonlardan beklenen klasik etkileşme değişmez değerlerine çok uymadığı görülmektedir. Ancak sinyallerin bölünmesindeki bu distorsiyonun kimyasal olarak ekivalan olan protonların manyetik olarak ekivalan olmamalarından kaynaklandığı ve bu nedenle birinci dereceden bir spektrumda izlenmesi beklenen olağan bölünmeleri göstermediği düşünülmektedir.

NO₂-S kodlu bileşik, 5-konumunda nitro süstitüenti bulunan tüevdir. Benzimidazol çekirdeklerinin A halkalarında bulunan protonlar bu süstitüsyon

nedeniyle diğ er 5-sübstitüe türevlere kıyasla daha aşağı alana kaymıştır. Bölünmeler yine bir $A_2B_2X_2$ sistemi oluşturmaktadır.

Cl-S kodlu bileşiğin 1H NMR spektrumunda, benzimidazol çekirdeklerinin 5-konumlarındaki kloro sübtitüsüyonu ile oluşan iki adet 1,2,4-trisübstitüe sistemin varlığı nedeniyle benzimidazollere ait protonların belirgin bir $A_2B_2X_2$ görüntüsünde olması beklenir. H-4, H-4' (δ 7.65) protonları iki H değerinde bir dublet ($J=2.0$ Hz), H-7, H-7' (δ 7.59) protonları iki H değerinde bir dublet ($J=8.8$ Hz), H-6, H-6' (δ 7.38) protonları iki H değerinde bir dublet dublet ($J_1=2.0, J_2=9.2$ Hz) halinde izlenmektedir. Ayrıca etilen zincirine ait protonları (δ 3.62) dört H değerinde bir singlet olarak izlenmektedir.

DM-S kodlu bileşik 5- ve 6-konumlarından disübstitüe olan türevdir. Bu konumlarda birer metil grubu bulunmaktadır. Bundan dolayı bileşiğin 1H NMR spektrumunda benzimidazol çekirdeklerinin A halkalarında sadece H-4, H-4', H-7 ve H-7' (δ 7.54) protonları dört H değerinde bir singlet olarak izlenir. Etilen zincirindeki protonları (δ 3.85) dört H değerinde bir singlet halinde ve 5-, 5'-, 6- ve 6'-konumlarındaki metil gruplarına ait protonlar ise (δ 2.43) oniki H değerinde bir singlet olarak izlenmektedir.

OFD-M kodlu bileşikte, OFD-S kodlu bisbenzimidazol bileşiğine benzer şekilde, benzimidazol çekirdeğinin A halkasının 4-, 5-, 6-, 7-konumlarında sübtitüsüyon bulunmadığı için, 1H NMR spektrumunda 1,2-disübstitüebenzen sistemine ait sinyaller görölmektedir. Aromatik protonlara ait sinyaller uygun kayma değerlerinde izlenmektedir. Benzimidazol halkasına ait H-5 ve H-6 protonları δ 7.16'de iki hidrojen değerinde bir dublet dublet ($J_1=3.2, J_2=6.2$ Hz), H-4 ve H-7 ise δ 7.45'de iki hidrojen değerinde bir dublet dublet ($J_1=3.2, J_2=6.2$ Hz) halinde görölmektedir. Yine OFD-S kodlu bisbenzimidazol analogunda olduğu üzere,

etkileşme değişmezleri *orto* ve *meta* bölünmeler için beklenen değerlerden farklıdır ve bu durumun kimyasal olarak ekivalan olan hidrojenlerin manyetik nonekivalans göstermesine bağlı olduğu düşünülmüştür. Alifatik alanda 2-konumunda bulunan metil sübstitüentine ait protonlar (δ 2.54) üç hidrojen değerinde bir singlet şeklinde görülmektedir. Bu ^1H NMR bulguları, sentez sonucunda elde edilmesi beklenen 2-metil-1*H*-benzimidazol yapısının oluştuğunu kesinlikle doğrulamaktadır.

$\text{NO}_2\text{-M}$ kodlu bileşik 5-konumunda nitro sübstitüenti bulunan türevidir. Benzimidazol çekirdeğinin A halkasında bulunan protonlar bu sübstitüsyon nedeniyle diğer 5-sübstitüe türevlere kıyasla daha aşağı alana kaymıştır. Bölünmeler yine bir ABX sistemi oluşturmaktadır.

Cl-M kodlu bileşiğin ^1H NMR spektrumunda, benzimidazol çekirdeğinin 5-konumundaki kloro sübstitüsyonu ile oluşan bir adet 1,2,4-trisübstitüe sistemin varlığı nedeniyle benzimidazollere ait protonların belirgin bir ABX görüntüsünde olması beklenir. H-4 (δ 7.45) protonları bir H değerinde bir dublet ($J=2.0$ Hz), H-7 (δ 7.41) protonları bir H değerinde bir dublet ($J=8.4$ Hz), H-6 (δ 7.15) protonları bir H değerinde bir dublet dublet ($J_1=2.0$, $J_2=8.6$ Hz) halinde izlenmektedir. Ayrıca metil grubuna ait protonlar (δ 2.54) üç H değerinde bir singlet olarak izlenmektedir.

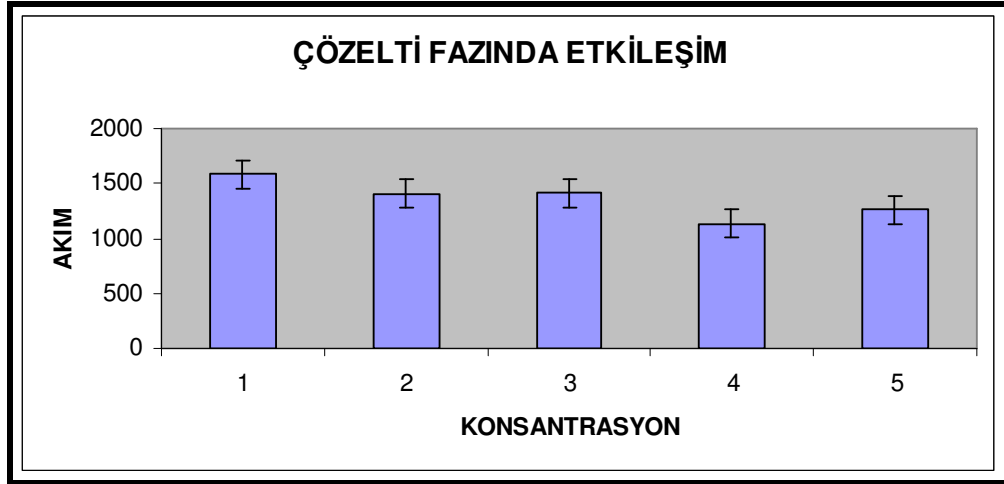
DM-M kodlu bileşik 2-, 5- ve 6-konumlarından trimetilsübstitüe türevidir. Bileşiğin ^1H NMR spektrumunda benzimidazol çekirdeğinin A halkasında sadece H-4 ve H-7 (δ 7.21) protonları iki H değerinde bir singlet olarak izlenir. 2-Konumunda yer alan metil grubu protonları (δ 2.49) üç H değerinde bir singlet halinde, 5- ve 6-konumlarındaki metil gruplarına ait protonlar ise (δ 2.31) altı H değerinde bir singlet halinde izlenmektedir.

Bu çalışmada OFD-S ve OFD-M kodlu bileşiklerin DNA ile etkileşiminin çalışılmasının yanısıra tüm bileşiklerin *E. coli*, *P. Aeruginosa*, *S. Aureus*, *E. feacalis*'e karşı antibakteriyal aktiviteleri ile *C. albicans*' a karşı antifungal aktiviteleri test edilmiştir.

OFD-S ve OFD-M kodlu bileşiklerin DNA ile etkileşiminde, öncelikle bileşiklerin yükseltgenme sinyallerine bakılarak DNA'nın guanin bazı ile aynı yerde sinyal verip vermediği kontrol edilmiştir. Bileşiklerimizin guanin ile aynı yerde sinyal vermediği görülmüş ve bileşiklerin çalışma için uygun olduğu tespit edilmiştir. Daha sonra bileşikler iki yöntemle çalışılarak (1. Çözelti fazında etkileşim, 2. DNA modifiye elektrot üzerinde etkileşim) optimum ilaç konsantrasyonu belirlenmiştir. DNA modifiye elektrot üzerinde etkileşim yöntemi ile optimum ilaç etkileşim süresi de tayin edilmiştir.

OFD-S kodlu bileşiğin çözelti fazında etkileşiminin sonucu grafikte verilmiştir (Tablo 3). Grafiğin absisinde uygulanan ilaç konsantrasyonu ($\mu\text{g/ml}$), ordinatında ise uygulanan gerilim sonucu çözültiden geçen akım miktarı (nA) yer almaktadır. Akım, guanin sinyallerine dayalı olarak ölçülmektedir. Tabloda guanin yükseltgenme sinyallerinin ortalama büyüklükleri verilmektedir. Ayrıca absiste yer alan sütunlar;

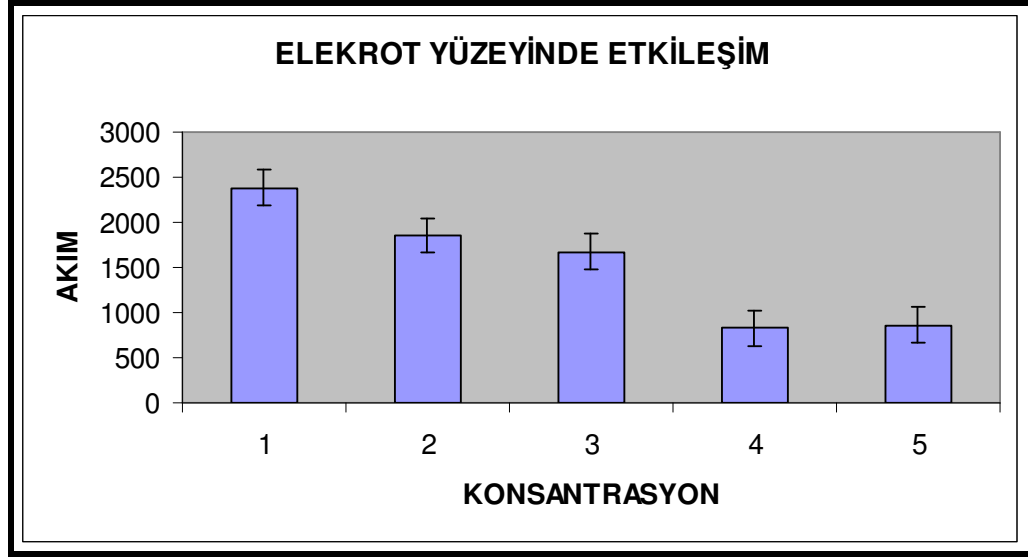
1. Asetat tamponu ile hazırlanmış $10 \mu\text{g/ml}$ dsDNA içeren çözelti,
 2. Bileşiklerin çözücüsü olarak kullanılan etanolün asetat tamponu içerisinde $10 \mu\text{g/ml}$ dsDNA örneği ile etkileştirilmesi,
 3. $10 \mu\text{g/ml}$ dsDNA örneği ile $5 \mu\text{g/ml}$ OFD-S bileşiğinin etkileştirilmesi,
 4. $10 \mu\text{g/ml}$ dsDNA örneği ile $10 \mu\text{g/ml}$ OFD-S bileşiğinin etkileştirilmesi,
 5. $10 \mu\text{g/ml}$ dsDNA örneği ile $15 \mu\text{g/ml}$ OFD-S bileşiğinin etkileştirilmesi
- durumlarını ifade etmektedir.



Tablo 3. Etkileşim Yöntemi İle Çözelti Fazında OFD-S Bileşiğinin Optimum Konsantrasyon Tayini

DNA modifiye elektrot üzerinden etkileşimin sonuçlarını içeren grafik tablo 4'de görülmektedir. Grafiğin absininde yer alan sütunlar;

1. Asetat tamponu ile hazırlanmış 10 µg/ml dsDNA örneği içeren çözelti,
 2. Çözücü olarak kullanılan etanolün asetat tamponu içerisinde elektrot yüzeyindeki dsDNA örneği ile etkileştirilmesi,
 3. Elektrot yüzeyindeki dsDNA'nın etanol ile asetat tamponu içerisinde 25 µg/ml OFD-S bileşiği ile etkileştirilmesi,
 4. Elektrot yüzeyindeki dsDNA örneği ile 50 µg/ml OFD-S bileşiğinin etkileştirilmesi,
 5. Elektrot yüzeyindeki dsDNA örneği ile 75 µg/ml OFD-S bileşiğinin etkileştirilmesi
- durumlarını ifade etmektedir.



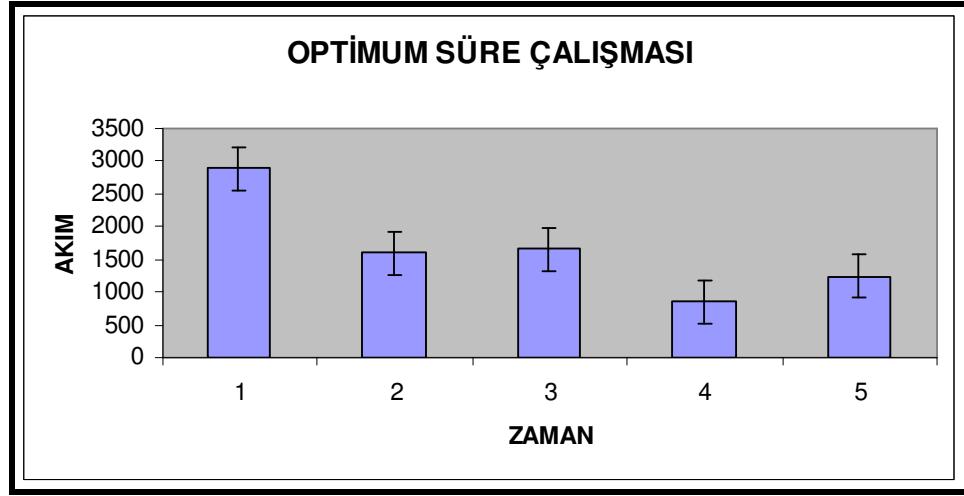
Tablo 4. Etkileşim Yöntemi İle Elektrot Yüzeyinde OFD-S Bileşiminin Optimum Konsantrasyon Tayini

Optimum ilaç etkileşim süresi tayini grafikte gösterilmiştir. Abside gerilim uygulanan süre (dakika) ve ordinatta gerilim sonucu oluşan akım (nA) yer almaktadır (Tablo 5). Grafiğinin absisinde yer alan sütunlar;

1. Asetat tamponu içinde elektrot yüzeyindeki dsDNA örneğine ait guanin bazının yükseltgenme sinyalinin ortalama büyüklüğü,
2. Elektrot yüzeyindeki dsDNA ile 50 µg/ml OFD-S bileşiminin 1 dakika etkileştirilmesi,
3. Elektrot yüzeyindeki dsDNA ile 50 µg/ml OFD-S bileşiminin 3 dakika etkileştirilmesi,
4. Elektrot yüzeyindeki dsDNA ile 50 µg/ml OFD-S bileşiminin 5 dakika etkileştirilmesi,

5. Elektrot yüzeyindeki dsDNA ile 50 µg/ml OFD-S bileşiğinin 7 dakika etkileştirilmesi

durumlarını ifade etmektedir.



Tablo 5. OFD-S Bileşiğinin Optimum Süre Tayini

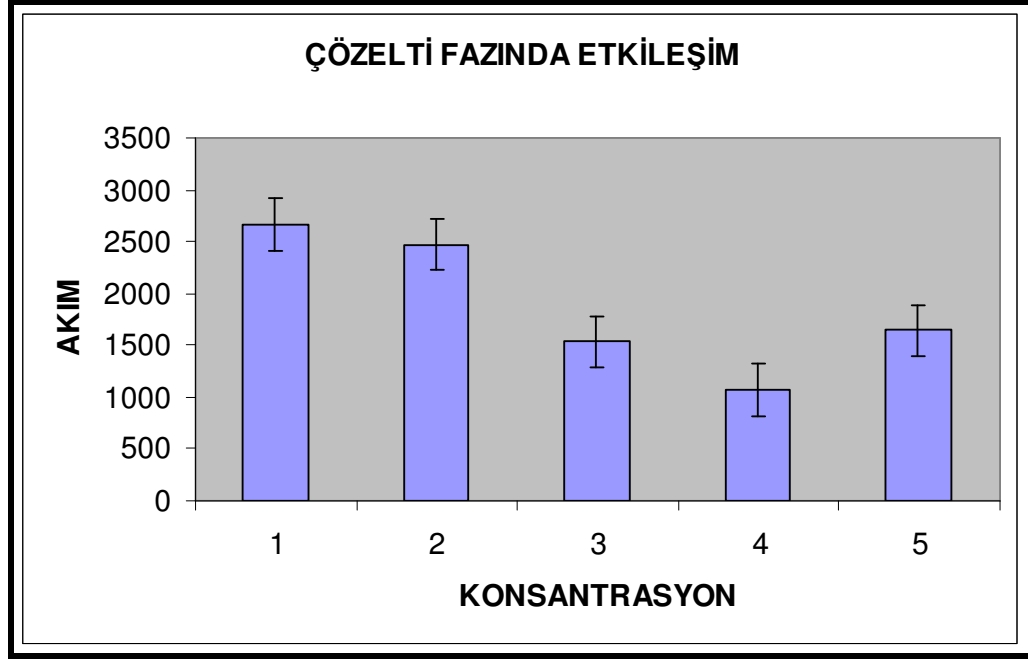
OFD-M kodlu bileşiğin DNA etkileşiminin tayini için aynı deneyler yapılmıştır.

Çözelti fazında etkileşim ile elde edilen sonuçlar tablo 6'da yer almaktadır.

Grafiğin absisinde yer alan sütunlar;

1. Asetat tamponu ile hazırlanmış 10 µg/ml dsDNA örneği içeren çözelti,
2. Bileşiklerin çözücüsü olarak kullanılan etanolün asetat tamponu içerisinde 10µg/ml dsDNA örneği ile etkileştirilmesi,
3. 10µg/ml dsDNA örneği ile 2 µg/ml OFD-M bileşiğinin etkileştirilmesi,
- 4 . 10 µg/ml dsDNA örneği ile 5 µg/ml OFD-M bileşiğinin etkileştirilmesi,
- 5 . 10 µg/ml dsDNA örneği ile 10 µg/ml OFD-M bileşiğinin etkileştirilmesi

durumlarını ifade etmektedir.



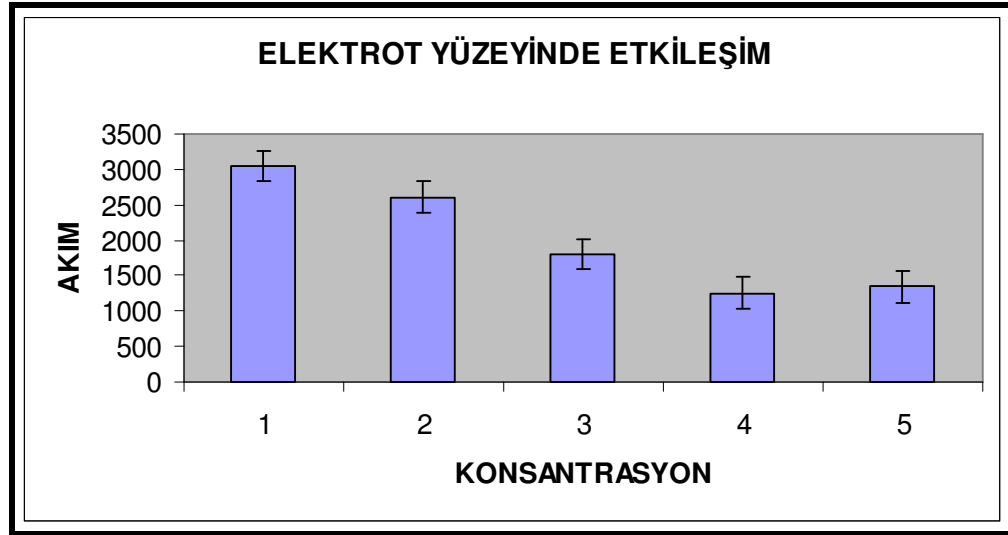
Tablo 6. Etkileşim Yöntemi İle Çözelti Fazında OFD-M Bileşiğinin Optimum Konsantrasyon Tayini

Elektrot yüzeyinde etkileşim ile elde edilen sonuçlar ise tablo 7’de yer alan grafikte verilmiştir. Grafiğin absisinde yer alan sütunlar;

1. Asetat tamponu ile hazırlanmış 10 $\mu\text{g/ml}$ dsDNA örneği içeren çözelti,
2. Çözücü olarak kullanılan etanolün asetat tamponu içerisinde elektrot yüzeyindeki dsDNA örneği ile etkileşmesi,
3. Elektrot yüzeyindeki dsDNA’nın etanol ve asetat tamponu içerisinde 25 $\mu\text{g/ml}$ OFD-M bileşiği ile etkileştirilmesi,
4. Elektrot yüzeyindeki dsDNA örneği ile 50 $\mu\text{g/ml}$ OFD-M bileşiğinin etkileştirilmesi,

5. Elektrot yüzeyindeki dsDNA örneği ile 75 µg/ml OFD-M bileşiğinin etkileştirilmesi

durumlarını ifade etmektedir.



Tablo 7. Etkileşim Yöntemi İle Elektrot Yüzeyinde OFD-M Bileşiğinin Optimum Konsantrasyon Çalışması

Optimum süre çalışması sonuçları ise tablo 8'de görülmektedir. Grafiğin absisinde yer alan sütunlar;

1. Asetat tamponu içinde elektrot yüzeyindeki dsDNA örneğine ait guanin bazının yükseltgenme sinyalinin ortalama büyüklüğü,

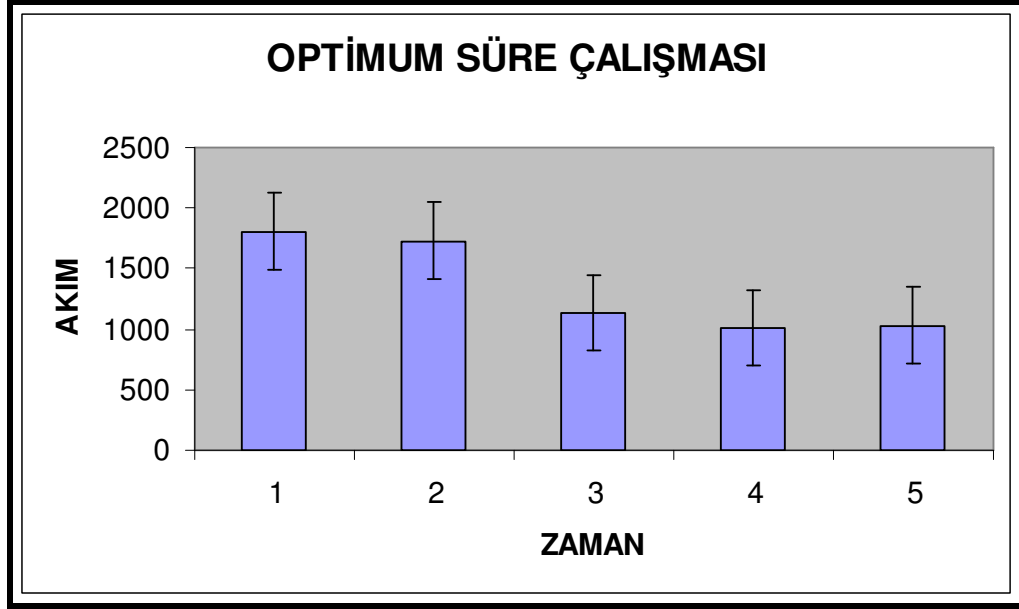
2. Elektrot yüzeyindeki dsDNA ile 25 µg/ml OFD-M bileşiğinin 1 dakika etkileştirilmesi,

3. Elektrot yüzeyindeki dsDNA ile 25 µg/ml OFD-M bileşiğinin 3 dakika etkileştirilmesi,

4. Elektrot yüzeyindeki dsDNA ile 25 µg/ml OFD-M bileşiğinin 5 dakika etkileştirilmesi,

5. Elektrot yüzeyindeki dsDNA ile 25 µg/ml OFD-M bileşiğinin 7 dakika etkileştirilmesi

durumlarını ifade etmektedir.



Tablo 8. OFD-M Bileşiğinin Optimum Süre Tayini

Sentezlenen tüm bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri çalışıldı ve minimum inhibitör konsantrasyonları belirlendi. Bileşiklere ait minimum inhibitör konsantrasyonları tablo 9’da verilmiştir.

	OFD-S	NO ₂ -S	Cl-S	DM-S	OFD-M	NO ₂ -M	Cl-M	DM-M
<i>E. coli</i>	5000	2500	>5000	>5000	2500	2500	312.5	1250
<i>P.aeruginosa</i>	5000	5000	>5000	>5000	2500	5000	625	5000
<i>S. aureus</i>	5000	1250	>5000	>5000	625	1250	312.5	1250
<i>E. faecalis</i>	5000	2500	>5000	>5000	312.5	2500	625	1250
<i>C. albicans</i>	5000	312.5	>5000	>5000	312.5	312.5	39.1	39.1

Tablo 9. Bileşiklerin Minimum İnhibitör Konsantrasyonları (µg/ml)

SONUÇ

Bu çalışmada bis(5-sübstitüe-1*H*-benzimidazol-2-il)etan ve 2-metil-5-sübstitüe-1*H*-benzimidazol türevleri sentez edilerek, yapıları aydınlatılmıştır.

Süksinik asid, 1,2-fenilendiamin, 4-kloro-1,2-fenilendiamin, 4-nitro-1,2-fenilendiamin ve 4,5-dimetil-1,2-fenilendiamin ile seyreltik hidroklorik asitli ortamda 4 saat reaksiyona sokularak bis(5-sübstitüe-1*H*-benzimidazol-2-il)etan türevi bileşikler sentezlenmiştir. Aynı yöntemden hareketle malonik asit ile aynı amin türevleri etkileştirilmiş ve reaksiyon sonunda, 2-metil-5-sübstitüe-1*H*-benzimidazol türevi bileşikler elde edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin UV, IR, ¹H NMR ve kütle spektral yöntemleri ile yapıları aydınlatılmıştır.

Çalışmanın bu kısmında, OFD-S ve OFD-M bileşikleri için iki ayrı yöntem kullanılmak suretiyle DNA ilaç etkileşimi araştırılmıştır. Bu yöntemlerden birincisinde, etkileşim çözelti fazında gerçekleştirilerek, optimum konsantrasyon, OFD-S kodlu bileşik için 10 µg/ml, OFD-M kodlu bileşik için ise 5 µg/ml olarak bulunmuştur.

İkinci yöntem olarak, elektrot yüzeyinde etkileşim uygulanmıştır. Bu yöntemde optimum konsantrasyonun OFD-S kodlu bileşik için 50 µg/ml, OFD-M kodlu bileşik için ise 25 µg/ml olduğu görülmüştür.

DNA molekülleri ile ilaç moleküllerinin çözelti içerisinde yer alması durumunda, etkileşim daha geniş bir alanda gerçekleşeceği için ilaç ve DNA molekülleri daha kolay etkileşebilmektedir. Elektrot yüzeyinde etkileşimde ise, etkileşim sadece elektrot yüzeyinde gerçekleşeceği ve elektrot yüzeyinin daha dar bir alan teşkil etmesi sebebiyle, ilaç-DNA etkileşimi daha zor gerçekleşmekte ve sonuç olarak etkileşim için daha fazla ilaca gereksinim duyulmaktadır. Bu durum, iki yöntem arasındaki optimum konsantrasyon farklılıklarını ortaya koymaktadır.

DNA etkileşiminde ayrıca, DNA ile ilaç etkileşimi için optimum sürenin belirlenmesi çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada elektrot yüzeyinde etkileşim gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem ile optimum süre OFD-S kodlu bileşik için 5 dakika, OFD-M kodlu bileşik için ise 3 dakika olarak bulunmuştur.

OFD-S kodlu bileşik ile OFD-M kodlu bileşik karşılaştırıldığında, OFD-S kodlu bileşiğin DNA ile etkileşebilmesi için daha yüksek konsantrasyonlara ve daha uzun süreye ihtiyacı olduğu görülmüştür. Bu da bize OFD-S kodlu bileşik daha hacimli bir bileşik olduğu için DNA'ya tutunmasının ve etkileşmesinin daha zor ve daha az olduğunu düşündürmektedir.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri de araştırılmıştır. Antimikrobiyal aktivite için, antibakteriyel ve antifungal çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar sonucunda, minimum inhibitör konsantrasyonları tespit edilmiştir. Cl-M kodlu bileşiğin *Esherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Staphylococcus aureus* üzerine, OFD-M kodlu bileşiğin *Enterococcus faecalis* üzerine en etkili bileşikler

olduğu, CI-M ve DM-M kodlu bileşiklerinin ise *Candida albicans* üzerine eşit oranda etkili oldukları bulunmuştur.

ÖZET

Bu çalışmada, aktivite göstermeleri beklenen sekiz bileşiğin sentezi ve yapı aydınlatma çalışmaları yapılmıştır.

Sentezler 1,2-fenilendiamin ve türevlerinin süksinik ve malonik asit ile 4N HCl'li ortamda ısıtılmasıyla gerçekleştirilmiştir. Süksünik asit üzerinden yürüyen reaksiyonların bisbenzimidazol türevlerini oluşturdukları görülmüştür. Ancak, aynı şartlarda malonik asit ile bisbenzimidazol türevlerinin yerine benzimidazol türevlerinin oluştuğu görülmüştür.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle (UV, IR, ¹H NMR, Kütle) aydınlatılmıştır.

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerden, OFD-S ve OFD-M kodlu bileşikler seçilerek DNA ile etkileşimleri konsantrasyon ve zamana karşı araştırılmıştır.

Ayrıca tüm bileşiklerin *Esheria coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*'e karşı antibakteriyel aktiviteleri ve *Candida albicans*'a karşı antifungal aktiviteleri araştırılmıştır.

SUMMARY

In this study, synthesis and structural illumination of eight compounds that are expected to display biological activity has been conducted.

The syntheses were performed by heating *o*-phenylenediamine and derivatives with succinic acid and malonic acid in 4N HCl solution. It has been observed that, the reactions with succinic acid formed bisbenzimidazole derivatives. On the other hand, the reactions with the malonic acid under the same conditions resulted in formation of benzimidazole derivatives instead of bisbenzimidazole derivatives.

The structures of all synthesized compounds were analysed with spectroscopic methods (UV, IR, ¹H NMR, MS).

Among the synthesized compounds, OFD-S and OFD-M coded compounds were selected and their interaction with DNA has been examined with respect to concentration and time.

In addition to the above, all compounds have been examined for antibacterial activities against *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, and for antifungal activities against *Candida albicans*.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Agh-Atabay, N. M., Dulger, B., Gucin, F. (2003). Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activity of Some Bisbenzimidazole-Derived Chelating Agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **38**: 875- 881
2. Aghapour, K., Mohsenzadeh, F., Darabi, H. R. (2005). Efficient and Practical Procedures for the Synthesis of Bis-benzimidazoles in Dry Media Under Various Reaction Conditions, *B. Chemical Sciences*, **60(8)**: 901-903
3. Alper, S., Arpacı, Ö. T., Aki, E. Ş., Yalçın, İ. (2003). Some New Bi- and Ter-Benzimidazole Derivatives as Topoisomerase I Inhibitors, *II Farmaco*, **58** : 497-507
4. Arjmand, F., Mohani, B., Ahmad, S. (2005). Synthesis, Antibacterial, Antifungal Activity and Interaction of CT-DNA with a New Benzimidazole Derived Cu(II) Complex, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40**: 1103- 1110
5. Bali, A., Bansal, Y., Sugumaran, M., Sagu, J. S., Balakumar, P., Kaur, G., Bansal, G., Sharma, A., Singh, M. (2005). Design, Synthesis and Evaluation of Novel Substituted Benzimidazole Compounds as Angiotensin II Receptor Antagonists, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **15**: 3962- 3965 B2

6. Bailly, C., Colson, P., Henichart, J. P., Houssier, C. (1993). The Different Binding Modes of Hoechst 33258 to DNA Studied by Electric Linear Dichroism, *Nucleic Acids Research*, **21**: 3705- 3709
7. Bailly, C. (2000). Topoisomerase I Poisons and Suppressors as Anticancer Drugs, *Current Medicinal Chemistry*, **7**: 39- 58
8. Berrada, M., Anbaoui, Z., Lajrhed, N., Berrada, M., Knouzi, N. (1997). Synthesis, Characterization and Studies of Heat-Resistant Poly(ether Benzimidazole)s, *Chemical Materials*, **9**: 1989- 1993
9. Bielawski, K., Wolczynski, S., Bielawska, A. (2004). Inhibition of DNA Topoisomerase I and II and Growth Inhibition of MDA-MB-231 Human Breast Cancer Cells by Bis-Benzimidazole Derivatives with Alkylating Moiety, *Polish Journal of Pharmacology*, **56**: 373- 378
10. Corbin, A. E., Pugsley, T. A., Akunne, H. C., Whetzel, S. Z., Zoski, K. T., Georgic, L. M., Nelson, C. B., Wright, J. L., Wise, L. D., Heffner, T. G. (1998). Pharmacological Characterization of PD 152255, a Novel Dimeric Benzimidazole Dopamine D₃ Antagonist, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, **2**: 487- 493
11. Chatterjee, S., Wolski, J. (1966). Heterocyclic Systems. I. Synthesis of Selected Bis(Benzimidazolyl)ethanes, *Journal of Indian Chemical Society*, **43(10)**: 660- 662
12. Chen, A.Y., Yu. C., Gatto, B., Liu, L.F. (1993). DNA Minor- Groove Binding Ligands: A Different Class of Mammalian DNA Topoisomerase I Inhibitors, *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **90**: 8131- 8135

13. Çakır, B., Büyükbingöl, E., Uçucu, Ü., Abbasoğlu, U., Noyanalpan, N. (1988). Benzimidazole Derivatives: Bis-Benzimidazoles and Their Antifungal Activities, *Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **5(1)**: 71- 77
14. Del Poeta, M., Toffaletti, D. L., Rude, T. H., Dykstra, C. C., Heitman, J., Perfect, J. R.(1999). Topoisomerase I Is Essential in *Cryptococcus neoformans*: Role in Pathobiology and as a Antifungal Target, *Genetics Society of America*, **152**: 167- 178
15. Dudd, L. M., Venardou, E., Garcia-Verdugo, E., Licence, P., Blake, A. J., Wilson, C., Poliakoff, M. (2003). Synthesis of Benzimidazoles in High-Temperature Water, *Green Chemistry*, **5**: 187- 192
16. Eke, B., Puskullu, M., Büyükbingöl, E., Iscan, M. (1998). A Study on the Antioxidant Capacities of Some Benzimidazoles in Rat Tissues, *Chemico-Biological Interactions*, **113**: 65- 77
17. Erdem, A., Ozsoz, M. (2002). Electrochemical DNA Biosensors Based on DNA-Drug Interactions, *Electroanalysis*, **14**: 965-974
18. Fairley, T. A., Tidwell, R. R., Donkor, I., Naiman, N. A., Ohemeng, K. A., Lombardy, R. J., Bentley, J. A., Cory, M. (1993). Structure, DNA Minor Groove Binding, and Base Pair Specificity of Alkyl- and Aryl- Linked Bis(amidinobenzimidazoles) and Bis(amidinoindoles), *Journal of Medicinal Chemistry*, **36**: 1746- 1753
19. Fischer, M., Paulussen, J., Tollenaere, J., Mol, N., Janssen, L. (1998). Structure- Activity Relationships of Asetamizole Derivatives for Inhibition of Store Operated Ca^{2+} Channels and Exocytosis, *European Journal of Pharmacology*, **350**: 353- 361

20. Goodsell, D., Dickerson, R. E. (1986). Isohelical Analysis of DNA Groove-Binding Drugs, *Journal of Medicinal Chemistry*, **29**: 727-733
21. Göker, H., Kuş, C., Boykin, D. W., Yıldız, S., Altanlar, N. (2002). Synthesis of Some New 2-Substituted-phenyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitrils and Their Potent Activity Against Candida Species, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **10**: 2589-2596
22. Grimmett, M. R. (2002). Product Class 4: Benzimidazoles, *Science of Synthesis*, **12**: 529-612
23. Güneş, H. S. (1993). Benzimidazollerin Spektroskopik Özellikleri, *Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **1(1)**: 45-47
24. Huang, S., Hsei, I., Chen, C. (2006). Synthesis and Anticancer Evaluation of Bis(benzimidazoles), Bis(benzoxazoles), and Benzothiazoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **14**: 6106- 6119
25. Ji, H., Zhang, H. (2005). A New Strategy to Combat Alzheimer's Disease. Combining Radical- Scavenging Potential with Metal-Protein-Attenuating Ability in One Molecule, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **15**: 21-24
26. Kim, J. S., Yu, C., Liu, A., Liu, L. F., LaVoie, E. J. (1997). Terbenzimidazoles: Influence of 2''-, 4-, and 5-Substituents on Cytotoxicity and Relative Potency as Topoisomerase I Poisons, *Journal of Medicinal Chemistry*, **40**: 2818-2824
27. Kim, J. S., Sun, Q., Gato, B., Yu, C., Liu, A., Liu, L. F., LaVoie, E. J. (1996). Structure-Activity Relationships of Benzimidazoles and Related Heterocycles as Topoisomerase I Poisons, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **4**: 621- 630
28. Kim, J. S., Sun, Q., Yu, C., Liu, A., Liu, L. F., LaVoie, E. J. (1998) Quantative Structure-Activity Relationships on 5-Substituted Terbenzimidazoles as

Topoisomerase I Poisons and Antitumor Agents, *Bioorganics and Medicinal Chemistry*, **6**: 163- 172

29. Küçükbay, H., Durmaz, R., Orhan, E., Günal, S. (2003). Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Electron-Rich Olefins Derived Benzimidazole Compounds, *II Farmaco*, **58**: 431-437
30. Matthews, C. J., Broughton, V., Bernardinelli, G., Melich, X., Brand, G., Wills, A. C., Williams, A. F. (2003). Molecular Bricklaying: The Protonated Benzimidazole Moiety as a Synthone for Crystal Engineering, *New Journal Chemistry*, **27**: 354- 358
31. Mavrova, A., Anichina, K. K., Vuchev, D., Tsenov, J., Denkova, P., Kondeva, M., Micheva, M. (2006). Antihelminthic Activity of Some Newly Synthesized 5(6)-(un)substituted-1*H*-benzimidazol-2-ylthioacetylpiperazine Derivates, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **XX**: 1-9
32. Mitscher, L. A., Leu, R. P., Bathala, M. S., Wu, W. N., Beal, J. L. (1971). Antimicrobial Agents from Higher Plants. I. Introduction, Rationale, and Methodology, *Lloydia*, **35**: 157- 166
33. Mobinikhaledi, A., Forughifar, N., Amrollahi, M. (2005). Microwave-assisted Synthesis of Some Benzimidazole Derivatives: A Case for a Comparative Study, *Asian Journal of Chemistry*, **17(2)**: 1301- 1303
34. Nakano, H., Inoue, T., Kawasaki, N., Miyataka, H., Matsumoto, H., Taguchi, T., Inagaki, T., Nagai, H., Satoh, T. (2000). Synthesis and Biological Activities of Novel Antiallergic Agents with 5-Lipoxygenase Inhibiting Action, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **8**: 373-380
35. Navarrete-Vazquez, G., Moreno-Diaz, H., Aguirre-Crespo, F., Leon-Rivera, I., Villalobos-Molina, R., Munoz-Muniz, O., Estrada-Soto, S. (2006). Design,

Microwave-Assisted Synthesis and Spasmolytic Activity of 2-(alkyloxyaryl)-1*H*-benzimidazole Derivatives as Constrained Stilbene Bioisosteres, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **16**: 4169- 4173

36. Ören, İ., Temiz, Ö., Yalçın, İ., Şener, E., Altanlar, N. (1998). Synthesis and Microbial Activity of Some Novel 2,5-and/or 6-Substituted Benzoxazole and Benzimidazole Derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **7**: 153-160
37. Özden, S., Atabey, D., Yıldız, S., Göker, H. (2005). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel Methyl or Ethyl 1*H*-benzimidazole-5-carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidine Groups, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13**: 1587-1597
38. Perston, P. N., Smith, D. M., Tennat, G. (1981). Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds Part1 *John Willy & Sons Inc.*, Newyork
39. Phillips, M. (1930). Hydrolysis of Diacetyl-*o*-diamines, *Journal of the Chemical Society*, 1409-1419
40. Pourgholami, M.H., Woon, L., Almajd, R., Akhter, H., Bowery, P., Morris, D.L. (2001). *In Vitro* and *In Vivo* Supression of Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells by Albendazole, *Cancer Letters*, **165**: 43- 49
41. Ramla, M. M., Omar, M. A., El-Khamry, A. M., El-Diwani, H. I. (2006). Synthesis and Antitumor Activity of 1-substituted-2-methyl-5-nitrobenzimidazoles, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **14**: 7324-7332
42. Rao, P., Jaya, P., Konda, R. (1979). N-Dibenylation of Benzimidazole Derivatives, *Current Science*, **48(1)**: 19- 20

43. Roderick, W. R., Nordeen, C. W. Jr., Von Esch, A. M., Appell, R. N. (1972). Bisbenzimidazoles. Potent Inhibitors of Rhinoviruses, *Journal of Medicinal Chemistry*, **15**: 655-658
44. Savlik, M., Fimanova, K., Szotakova, B., Lamka, J., Skalova, J., (2006). Modulation of Porcine Biotransformation Enzymes by Anthelmintic Therapy with Fenbendazole and Flubendazole, *Research in Veterinary Science*, **80**: 267-274
45. Sheng, J., Nguyen, P. T. M., Baldeck, J. D., Olsson, J., Marquis, R. E. (2006). Antimicrobial Actions of Benzimidazoles Against The Oral Anaerobes *Fusobacterium Nucleatum* and *Prevotella Intermedia*, *Archives of Oral Biology*, **51**: 1015- 1023
46. Shriner, R. L., Upson, R. W. (1941). Bis-Benzimidazoles from Dibasic Acids , *Journal of the American Chemical*, **63**: 2277-2278
47. Skalizky, D. J., Marakovits, J. T., Maegley, K. A., Eker, A., Yu, X-H., Hostomsky, Z., Webber, S. E., Eastman, B. W., Almassy, R., Li, J. (2003). Tricyclic Benzimidazoles as Potent Poly(ADP-ribose) Polymerase-1 Inhibitors, *Journal of Medicinal Chemistry*, **46**: 210-213
48. Sondhi, S. M., Singh, N., Kumar, A., Lozach, O., Meijer, L. (2006). Synthesis, Anti-Inflammatory, Analgesic and Kinase (CDK-1, CDK-5 and GSK-3) Inhibition Activity Evaluation of Benzimidazole/Benzoxazole Derivatives and Some Schiff's Bases, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **14**: 3758-3765
49. Sridhan, V., Saravanan, S., Muthusubramanian, S., Sivasubramanian, S. (2005). NMR Investigation of Hydrogen Bonding and 1,3-Tautomerism in 2-(2-hydroxy-5-substitutedaryl)benzimidazoles, *Magnetic Resonance in Chemistry*, **43**: 551-556

50. Staneck, J., Wollrab, V. (1960). Benzimidazole Derivatives from o-phenyldiamine and Hydroxydicarboxylicacids, *Monatshefte Fuer Chemre*, **91**: 1064- 1069
51. Stibrany, R. T., Schugar, H. J., Potenza, J. A. (2006). Trans-1,2-Bis(1-methylbenzimidazol-2-yl)-cyclohexane monohydrate, *Acta. Cryst*, **E62**: o140- o142
52. Stibrany, R. T., Schulz, D. N., Kacker, S., Patil, A. O., Baugh, L. S, Rucker, S. P., Zushma, S., Berluche, E., Sissano, J. A. (2003). Polymerization and Copolymerization of Olefins and Acrylates By Bis(benzimidazole) Copper Catalysts, *American Chemical Society*, **36**: 8584- 8586
53. Sun, Q., Gato, B., Yu, C., Liu, A., Liu, L. F., LaVoie, E. J. (1994). Synthesis and Evaluation of Terbenzimidazoles as Topoisomerase I Inhibitors, *Journal Medicinal Chemistry*, **38** : 3638-3644
54. Tawar, U., Jain, A. K., Dwarakanath, B. S., Chandra, R., Singh, Y., Chaudhury, N. K., Khaitan, D., Tandon, V. (2003). Influence of Phenyl Ring Disubstitution on Bisbenzimidazole and Terbenzimidazole Cytotoxicity: Synthesis and Biological Evaluation as Radioprotectors, *Journal of Medicinal Chemistry*, **46**: 3785-3792
55. Uff, B. C., Ho, Y. P., Burford, D. L. W., Popp, F. D. (1987). Studies with Reissert Compounds. Part 18. Reissert Compound Studies. Part LVI. Formation of Reissert Analougs from Benzimidazole and use of Carboxylic acids in a Retro-Reissert Reaction, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **24(5)**; 1349- 1351
56. Vyas, P. C., Oza, C. K., Goyal, A. K. (1980). A Simple Synthesis of 2,2'-bis-benzimidazoles, *Chemistry &Industry (London, United Kingdom)*, **7**: 287- 288

57. Yin, J., Elsenbaumer, R. L. (2005). Synthesis and Properties of Multi-Nuclear Ruthenium (II) Complexes of Bis(2,2'-bibenzimidazole), *Synthetic Metals*, **154**: 233- 236
58. Wang, J., Shuai, L., Xiao, X., Zeng, Y., Li, Z., Matsumara-Inoue, T. (2005). Synthesis, Characterization and DNA Binding Studies of a Zinc Complex with 2,6-Bis(benzimidazole-2-yl)pyridine, *Journal of Inorganic Biochemistry*, **99**: 883- 885
59. Wang, J., Ozsoz, M., Cai, X., Rivas, G., Shirarshi, H., Giant, D. H., Chicharro, M., Fernands, J., Palecek, E. (1998). Interactions of Antitumor Drug Daunomycin with DNA in Solution and at the Surface, *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, **45**: 33- 40
60. White, A. W., Almassy, R., Calvert, A. H., Curtin, N. J., Griffin, R. J., Hostomsky, Z., Maegly, K., Newell, D. R., Srinivassan, S., Golding, B. T. (2000). Resistance-Modifying Agents. 9. Synthesis and Biological Properties of Benzimidazole Inhibitors of the DNA Repair Enzyme Poly(ADP-Ribose) Polymerase, *Journal of Medicinal Chemistry*, **43**: 4084- 4097
61. White, A. W., Curtin, N. J., Eastman, B. W., Golding, B. T., Hostomsky, Z., Kyle, S., Li, J., Maegley, K. A., Skalitzky, D. J., Webber, S. E., Yu, X-H., Griffin, R. J. (2004). Potentiation of Cytotoxic Drug Activity in Human Tumor Cell Lines, by Amine-Substituted 2-Arylbenzimidazole-4-carboxamide PARP-1 Inhibitors, *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **14**: 2433-2437
62. NCCLS. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard. Sixth Edition, NCCLS Document M7-A6, Wayne Pa-USA 2003

ÖZGEÇMİŞ

1981 yılında Uşak'ta doğdum. İlköğrenimimi Tuğsavul İlkokulunda, orta öğrenimimi Alsancak Ortaokulu ve Lüleburgaz Lisesi Yabancı Diller Ağırlıklı Bölümü'nde tamamladım. 1999 yılında başlamış olduğum Ege Üniversitesi Eczacılık Fakültesinden 2003 yılı haziran ayında mezun oldum. Aynı yılın eylül ayında Ege Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü tarafından açılan Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda Yüksek Lisans programına başladım. Halen SSK sağlık işleri bölge müdürlüğünde eczacı olarak çalışmaktayım.