

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

**2-MERKAPTOMETİLBENZİMİDAZOL'ÜN
β-METİL-β- NİTROSTİRENLERLE VERDİĞİ KATIM BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Eczacı

Semra ÖZGÜÇLÜ

70269

Tez Yöneticisi

Prof.Dr. Erdoğan BERÇİN

T.C. YÜKSEK ÖĞRETİM BAKANLIĞI
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

Ankara-1998



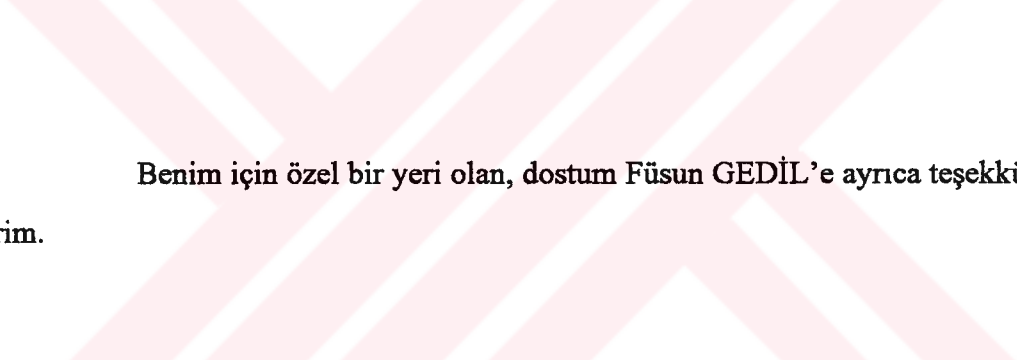
GAMM ANNE ve BABA'ma

Tez konumu belirleyen, çalışmalarımı yöneten, tezimin hazırlanmasında
büyük katkıları bulunan değerli hocam Sayın Prof.Dr. Erdoğan BERÇİN'e teşekkür
ederim.

**Çalışmalarım sırasında ilgi ve desteğini esirgemeyen Farmasötik Kimya
A.B.D. Başkanı Sayın Prof. Dr. Ningur NOYANALPAN'a teşekkürlerimi sunarım.**

Her türlü konuda karşılaştığım problemlerin çözümünde yakın ilgi ve desteğini gördüğüm sayın Dekanımız Prof. Dr. M.Fethi ŞAHİN'e teşekkür ederim.

Tez deneylerimi yaparken bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen Dr. Ecz. Mehtap GÖKÇE'ye her zaman her konuda yardımcı olan Uzm. Ecz Tijen ÖNKOL'a teşekkür ederim.



Benim için özel bir yeri olan, dostum Füsun GEDİL'e ayrıca teşekkür ederim.

Maddi manevi her zaman beni destekleyen uzaktan bana güç veren çok sevgili ailem'e ve sözlüm Deniz UTKU'ya teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. 2-Merkaptometilbenzimidazol ile İlgili Yapılan Çalışmalar	5
2.1.1. 2-Merkaptometilbenzimidazol' ün Sentez Çalışmaları	5
2.1.2. 2-Merkaptometilbenzimidazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	6
2.1.3. 2-Merkaptometilbenzimidazol' ün IR Spektroskopisi.....	7
2.1.4. 2-Merkaptometilbenzimidazol' ün NMR Spektroskopisi.....	8
2.2. β -Metil- β -nitrostirenler ile İlgili Yapılan Çalışmalar.....	9
2.2.1. β -Metil- β -nitrostirenlerin Sentez Çalışmaları	9
2.2.2. β -Metil- β -nitrostirenlerin Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri	11
2.2.2.1. β -Metil- β -nitrostirenlerin Antibakteriyel ve Antifungal Aktiviteleri	11
2.2.2.2. β -Metil- β -nitrostirenlerin Antitümör Aktiviteleri.....	17
2.2.2.3. β -Metil- β -nitrostirenlerin Katım Reaksiyonları ve Katım Ürünlerinin Aktiviteleri.....	19
3. DENEYSEL KISIM.....	29
3.1. Materyal ve Yöntem	29
3.1.1. Kimyasal Bileşikler.....	29
3.1.2. Kullanılan Aletler	30
3.1.3. Yöntemler.....	30
3.1.3.1. 2-Merkaptometilbenzimidazol Sentezi.....	30
3.1.3.2. β -Metil- β -nitrostiren	31
3.1.3.2.1. β -Metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2a)	32
3.1.3.2.2. p-Kloro- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2b)	32
3.1.3.2.3. p-Nitro- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2c)	33
3.1.3.2.4. p-Metil- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2d).....	33
3.1.3.2.5. p-Metoksi- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2e).....	34
3.1.3.2.6. 4-Hidroksi-3-metoksi- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2f).....	34
3.1.3.2.7. p-Etoksi- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2g)	35
3.1.3.2.8. p-Dimetilamino- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2h).....	35
3.1.3.2.9. p-Bromo- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (Bileşik 2i)	36

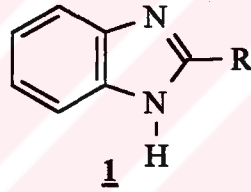
3.1.3.3. 2-[(2-Nitro-1-fenil-propil)tiyometil]benzimidazol Türevlerinin Genel Sentezi	37
3.1.3.3.1. 2-[(2-Nitro-1-fenil)propil)tiyometil]benzimidazol (Bileşik 3a)	38
3.1.3.3.2. 2-[(2-Nitro-1-(4-klorofenil) propil)tiyometil]- benzimidazol (Bileşik 3b)	40
3.1.3.3.3. 2-[(2-Nitro-1-(4-nitrofenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3c)	41
3.1.3.3.4. 2-[(2-Nitro-1-(4-tolil)propil)tiyometil]benzimidazol (Bileşik 3d)	42
3.1.3.3.5. 2-[(2-Nitro-1-(4- metoksifenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3e).....	43
3.1.3.3.6. 2-[(2-Nitro-1-(4-hidroksi-3metoksifenil)propil) tiyometil]benzimidazol (Bileşik 3f).....	45
3.1.3.3.7. 2-[(2-Nitro-1-(4-etoksifenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3g)	46
3.1.3.3.8. 2-[(2-Nitro-1-(4-dimetilaminofenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3h)	47
3.1.3.3.9. 2-[(2-Nitro-1-(4-bromofenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3i)	48
3.2. Mikrobiyoloji	50
3.2.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri.....	50
3.2.2. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Tayini	51
3.2.2.1. Materyal.....	51
3.2.2.1.1. Kullanılan Mikroorganizmalar.....	51
3.2.2.1.2. Besi Yerinin Hazırlanması	51
3.2.2.1.3. Bakteri ve Mantar Süspansiyonu Hazırlanması	52
3.2.2.1.4. Referans Antibiyotik, Antifungal ve Aktivitesi Ölçülecek Maddelerin Hazırlanması.....	52
3.2.2.1.5. Kullanılan Aletler	53
3.2.3. Yöntem.....	53
4. SONUÇ ve TARTIŞMA	54
4.1. Kimyasal Çalışmalar	54
4.1.1. 2-Merkaptometilbenzimidazol Sentezi	54
4.1.2. β -Metil- β -nitrostiren Türevlerinin Sentezi	56
4.1.3. 2- [(2-Nitro-1-fenil-propil)tiyometil] benzimidazol Türevlerinin Sentezi.....	58
4.2. 2-[(2-Nitro-1-fenil-propil)tiyometil]benzimidazol'ün Yapılarının Açıklanması	60

Sayfa No

4.2.1. ¹ H- NMR Spekturumlarının Yorumlanması	60
4.2.2. Kütle Spekturumlarının Yorumlanması	68
4.3. Aktivite Çalışmaları	70
5. ÖZET	77
6. SUMMARY	78
7. KAYNAKLAR	79
ÖZGEÇMİŞ	

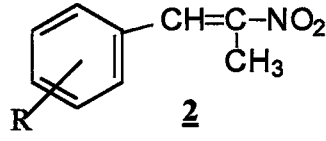


1. GİRİŞ VE AMAÇ

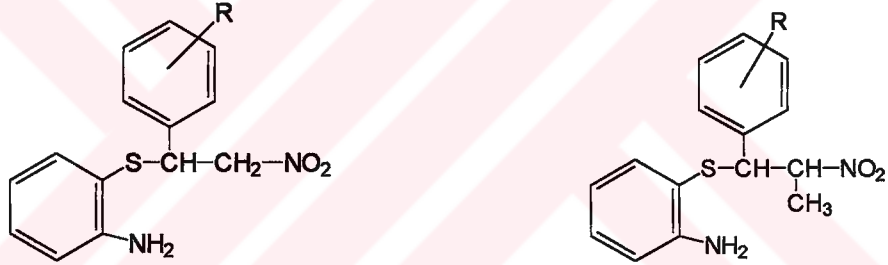


Benzimidazol yapısı, 19. yüzyılın sonlarından günümüze kadar çeşitli yöntemler ile elde edilmiş ve yapının değişik konumlarına, çeşitli gruplar yerleştirilerek farmakolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bu yapı üzerindeki grup değişiklikleri ile örneğin virüsit, fungusit, antibakteryel, antihelmentik, herbisit, mutajenik, tüberkülostatik ve antiinflamatuvar etkiler ortaya çıkmaktadır¹.

Benzimidazol yapısının 2 nolu konumunda bulunan grupların biyolojik etkiye olan katkılarında, sterik, hidrofobik ve elektronik etkenler rol oynamaktadır ve etkinin bu kavramlardan biri veya birkaçı ile tanımlanması mümkün olmaktadır. Bileşiklerdeki ortak benzimidazol yapısı ise moleküle gerekli boyutları kazandırmakta ve etki yeri ile molekül arasındaki bağların oluşumunu sağlamaktadır. Literatür çalışmaları 2 nolu konumdaki değişik grupların yapıya etkili bir antibakteryel özellik getirdiklerini ortaya çıkarmaktadır¹.



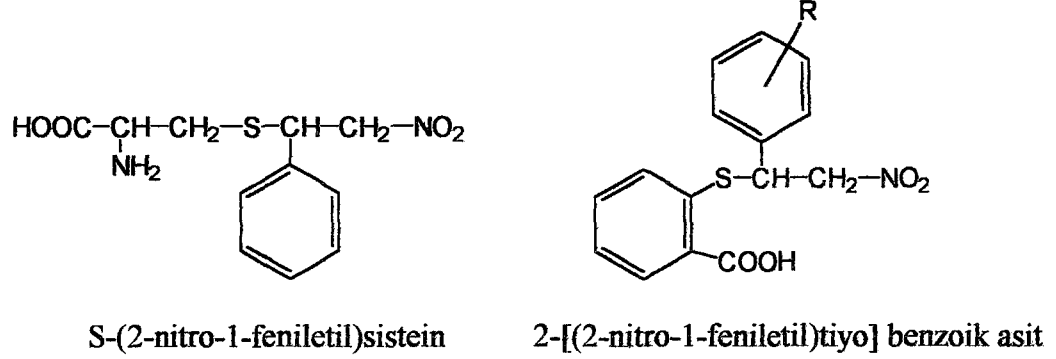
İlk defa 1899 yılında Thile² tarafından sentezlenen ve sentezi Worrall tarafından³ modifiye edilen β -metil- β -nitrostirenler çok geniş aktivitelere sahiptirler. Bunlardan özellikle antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri çok geniş olarak araştırılmıştır⁴⁻²². β -Metil- β -nitrostiren **2** türevlerinin aynı zamanda antiseptik²³, antitüberküler²⁴, insektisit²⁵⁻²⁶, amebisit²⁷, radyoprotektif²⁸, antiprotozoal²⁹, antitümoral³⁰⁻³⁶ ve herbisid³⁷ aktiviteleri de araştırılmıştır.



1-[(2-Aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan 1-[(2-aminofenil) tiyo]-1-fenil-2-nitropropan

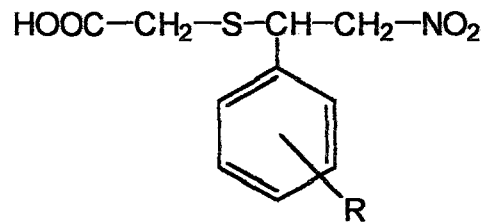
β -Nitrostirenlerin katım ürünleri de farmakolojik olarak aktif bileşiklerdir. Sentezlenen katım bileşiklerinin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir. β -Nitrostirenlerin 2-aminotiyofenol ile verdiği yeni tipteki katım ürünü 1-[(2-aminofenil) tiyo]-1-fenil-2-nitroetan bileşiğinin antibakteriyel aktivitesi Ampisilin ile antifungal aktivitesi ise Klotrimazol ile kıyaslanabilir düzeydedir³⁸.

2-Aminotiyofenol'ün β -metil- β -nitrostirenlerle verdiği 1-[(2-aminofenil) tiyo]-1-fenil-2-nitropropan türevleri de antibakteriyel ve antifungal etkilidirler³⁹.



β -Nitrostirenlerin, L-sistein ile verdiği S-(2-nitro-1-feniletil)sistein türevleri Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerinde antibakteryel aktiviteleri araştırılmıştır. Fenil halkasından sübtitüe bu türevlerde Oksikonazol' e eşdeğer antifungal aktivite tespit edilmiştir⁴⁰.

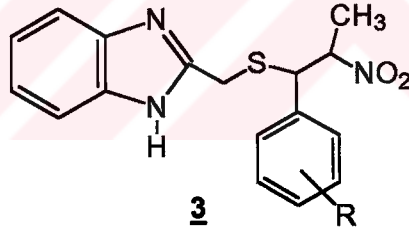
β -Nitrostirenlerin, tiyosalisilik asit ile verdiği 2-[(2-nitro-1-phenylethyl)tiyo] benzoik asit türevlerinin Gram (+) bakterilere Gram (-) bakterilerden daha fazla antibakteryel etki gösterdiği, antifungal aktivitelerinin ise Oksikonazol ile eşdeğer olduğu tespit edilmiştir⁴¹.



2-[(1-phenil-2-nitroetil)tiyo]asetikasit

β -Nitrostirenlerin, merkaptoasetik asit ile verdiği 2-[(1-phenil-2-nitroetil)tiyo]asetikasit türevi bileşiklerin antifungal aktivitesi standart olarak kullanılan Oksikonazol ile kıyaslanabilecek kadar yüksektir. Gram (+) bakterilere ise Gram (-) bakterilere göre daha aktif olduğu bildirilmiştir⁴².

p-Asetamido- β -nitrostiren bileşiğine p-metiltiyofenol katılmasıyla elde edilen 4-[2-nitro-1-(p-tolil-tiy)etil]asetanilid türevinin antimikrobiyal ve herbisit aktiviteleri tanımlanmıştır⁴³. β -Nitrostiren türevlerinin ditiyokarbamat katılması sonucu elde edilen bileşiklerinin⁴⁴ ve değişik heterosiklik bileşiklerin katılmasıyla oluşan arilazolilnitroetan bileşiklerinin değişik mikroorganizmalar üzerinde bakterisit ve fungusit aktiviteleri vardır⁴⁵. β -Nitrostiren türevlerine sülfonik asit katılmasıyla elde edilen sülfon türevlerinin de germisit aktivitelerinin olduğu bildirilmiştir⁴⁶. β -Nitrostiren türevlerinin dimetilamonyum dimetilditiyokarbamat katılmasıyla elde edilen ditiyokarbamat türevlerinin fungusit aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir⁴⁷. Sonuç olarak katım ürünlerinin de β -nitrostirenler kadar aktif bileşikler oldukları gözlenmektedir.



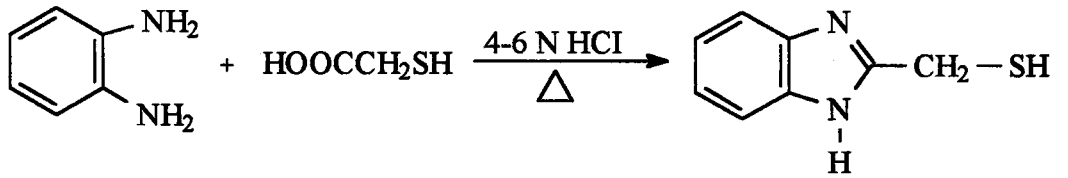
Çalışma gurubumuzun daha önceki çalışmalarının devamı olarak^{38-42,48-51}, literatür bilgilerine göre sentezi yapılan 2-merkaptometil-benzimidazol ile β -metil- β -nitrostiren türevlerinden hareketle 2- [(2-nitro-1-fenil-propil)tiyometil]benzimidazol yapısına sahip bileşiklerin sentezi ve bunların biyolojik aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Sentez edilen bütün 2-[(2-nitro-1-fenil-propil)tiyometil]benzimidazol **3** türevleri orjinaldir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. 2-Merkaptometilbenzimidazol ile İlgili Yapılan Çalışmalar

2.1.1. 2-Merkaptometilbenzimidazol'ün Sentez Çalışmaları

Bir çok araştırmacı^{1,52-60}, 2-merkaptometilbenzimidazol'ü Phillips tarafından uygulanan bir metodla sentezlediklerini bildirmişlerdir. Bu yöntem o-fenilendiamin ve tiyoglikolikasit'in 4-6 N HCl içerisinde bir kaç saat ısıtılması esasına dayanır. Daha sonra ortam NH₃ ile nötralize edilir⁶¹⁻⁶² (Şema 1).

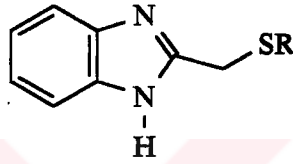


Şema 1: 2-Merkaptometilbenzimidazol'ün Phillips metoduna göre sentezi.

1964 Yılında yayınlanan bir çalışmada Milner ve arkadaşları Phillips yöntemi uygulanarak elde edilen 2-merkaptometilbenzimidazol'ün HCl tuzu halinde daha dayanıklı olduğunu bildirilmiştir^{52,63}.

2.1.2. 2-Merkaptometilbenzimidazol Türevlerinin Biyolojik Aktiviteleri

Mamedov ve arkadaşları 1965 yılında bazı S süstitüe 2-merkaptometilbenzimidazolün fungisidal aktivitelerini araştırmışlardır. Genel formülü aşağıda verilen bileşiklerden,



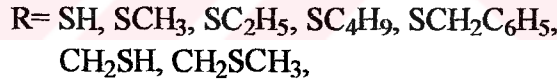
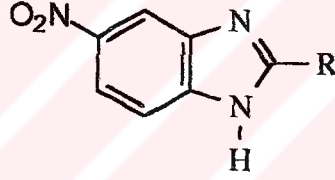
R= H, CH₂C₆H₅, tenil, morfolin, piperidin, (CH₂)₂OH, CH₂OCH₃, CH₂COOH, (CH₂)₂COOH, CH₂Cl, (:S)CN(C₂H₅)₂, C₆H₅(Et)NC(:S), (CH₂)₂NH₂, CH₂NH(CH₂)₅CH₃, C₄H₉.

R= Et₂NC(:S) veya -C₄H₉ olduğu zaman 1:25.600 dilüsyonunda *Trichophyton gypseum* ve *Microsporium lanosum*' un gelişimini inhibe ettiği ve aktivitesinin iyi olduğu bildirilmiştir. R= -C₄H₉ olduğu zaman 1 nolu N' un -H'in -CH₃ ile değiştirilmesi ile aktivitede bir değişiklik gözlenmemiştir. 2-merkaptometil' in 2-arilaminoetil ile yer değiştirilmesiyle aktivite düşmüştür. Antifungal aktivite için 2 nolu C ile S arasındaki CH₂ grubunun ve S atomunun rolü olduğu belirlenmiştir⁶⁴.

Fara ve arkadaşları 1-asetil-2-(asetilmerkaptometil)benzimidazol'ün *polio virus tip 1 ve 2*, *vaccina virus*, *İnfluenza A* ve *New castle disease virus (NDV)*' ye karşı test etmişler ve bu bileşiğin influenza A virusüne karşı virustatik etki gösterdiğini bildirmişlerdir⁶⁵.

1985 yılında Noyanalpan ve Işıkdag tarafından 2 nolu konumda süstitüent bulunduran benzimidazol bileşiklerinin, Gram (+), *B.substilis* ve Gram (-) *E.Coli*' ye karşı antibakteryel aktiviteilerini in vitro olarak Agar Difüzyon Yöntemi ile ölçülmüş, zon çapları cm olarak bulunmuştur. Bu bileşiklerden 2-merkaptometilbenzimidazol'un *B.substilis*' e karşı iyi bir antibakteryel etki gösterdiği tespit edilmiştir¹.

1983 Yılında Reddy ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada süstitüenitrobenzimidazollerin *Bruchus chinensis*, *Sitophilus oryzae*, *Tribolium costaneum*, *Rhizopertha dominica* ve *Stegobium peniceum*' a % 0.5-5 konsantrasyonunda insektisidal aktivite göstermektedirler.



Merkaptonitrobenzimidazollerin, merkaptometilnitrobenzimidazollerden daha aktif olduğu bildirilmiştir⁶⁶.

2.1.3. 2-Merkaptometilbenzimidazol'un IR Spektroskopisi

Benzimidazoller genel olarak çözüner bileşikler olmadıkları için spektrumlarının en iyi potasyum bromür diski ile pellet haline getirilerek alındığı bildirilmiştir⁶⁷. Spekturumlarda 2400-3200 cm⁻¹ de görülen kuvvetli ve yayvan bandın imino hidrojeninin kuvvetli hidrojen bağı yapmasından kaynaklandığı belirtilmiştir^{68,69}. Bu bileşiklerin çözeltilerinin IR spektrumlarında, 2400-3200 cm⁻¹ de görülen yayvan band yerini 3400 cm⁻¹' de keskin NH gerilim bandına bıraktığı gözlenmiştir.

1620- 1625 cm^{-1} ' de C=N gerilim, 1510, 1570 ve 1600 cm^{-1} de C=C gerilimine bağlı bandlar 1400-1500 cm^{-1} de iskelet titreşimine bağlı kuvvetli bandların tespit edildiği bildirilmiştir. 2-Sübstitüe benzimidazol türevlerinde 1420, 1450 ve 1480 cm^{-1} de kuvvetli bazen zayıf absorpsiyon bandları tespit edilmiştir. Ayrıca 2-sübstitüe benzimidazol türevlerinin 1320 cm^{-1} civarında kuvvetli, 1380 cm^{-1} de orta kuvvette absorpsiyon bandlarını da verdiği bildirilmiştir. Benzimidazol halkası 760-880 cm^{-1} de heterosiklik halkaya bağlı iki band, 950 cm^{-1} civarında benzenoid halkaya bağlı iki band verdiği tespit edilmiştir^{68,70}. 2-Sübstitüebenzimidazollerin 960 cm^{-1} orta kuvvette sabit olmayan bir band 850 cm^{-1} civarında bir band ve 733-747 cm^{-1} de ise kuvvetli bir band verdikleri literatürde belirtilmiştir⁶⁹.

2.1.4. 2-Merkaptometilbenzimidazol'ün NMR Spektroskopisi

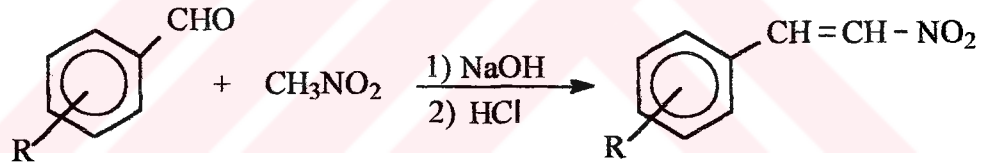
Benzimidazollerde, heterosiklik halkadaki tautomerizden dolayı $^1\text{H-NMR}$ spekturumunda aromatik protonların multipler halinde görüldüğü literatürlerde belirtilmiştir⁷¹. 2-Sübstitüe benzimidazollerin $\text{CHCl}_3\text{-d}_1$ içinde alınan NMR spekturumunda H_5 ve H_6 protonları $\delta = 7.14 - 7.24$ ppm' de, H_4 ve H_7 protonları $\delta = 7.45 - 7.70$ ppm' de gözleendiği belirtilmiştir⁷². Heteroatom üzerindeki protonun N_1 ve N_3 arasında hızlı yer değiştirdiği belirtilerek bu protonlara ait pikin oda sıcaklığında singlet olarak görüldüğü bildirilmektedir. DMSO- d_6 içerisinde döteryum değişmesine bağlı olarak alınan $^1\text{H-NMR}$ spekturumunda bu protonlara ait sinyalin kaybolduğu bildirilmiştir.

2.2. β -Metil- β -nitrostirenler ile İgili Yapılan Çalışmalar

2.2.1. β -Metil- β -nitrostiren'lerin Sentez Çalışmaları

Yöntem A:

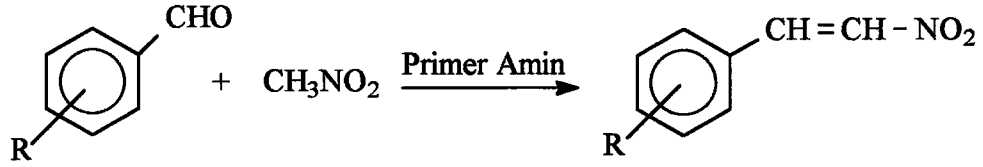
β -Nitrostirenlerin sentezi ilk defa Thiele tarafından 1899 yılında gerçekleştirilmiş² ve Worrall tarafından modifiye edilmiştir³. Bu yöntemde göre aromatik aldehit ve nitrometan karışımı metil alkol içerisinde 10-15°C de alkali ile reaksiyona sokulmuş (Thiele alkali olarak metanol içinde potasyum hidroksit², Worrall metodunda ise su içinde sodyum hidroksit kullanılmıştır³) ve nitro alkan tuzu oluşturulmuştur. Bu ürünün sulu çözeltisine 5 N HCl ilave edildiğinde β -nitrostiren sentez edilmektedir (Şema 2).



Şema 2: β -Nitrostirenlerin yöntem A ile sentezi.

Yöntem B:

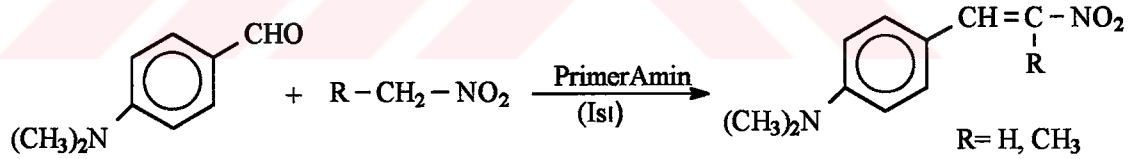
Knoevenagel ve Leonhard tarafından 1901 yılında tanımlanan bu yöntemde aromatik aldehit ve nitrometan oda ısısında primer amin katalizörlüğünde ondört gün süreyle karıştırılmış ve β -nitrostiren türevi elde edilmiştir^{5,73} (Şema 3).



Şema 3: β -Nitrostirenlerin yöntem B ile sentezi.

Yöntem C:

β -Metil- β -nitrostirenlerin senteziyle ilgili literatürde rastlanan bu yöntem Worral ve Cohen tarafından geliştirilmiştir⁷⁴. Knoevenagel reaksiyonunun daha ileri bir modifikasyonu olup 4-dimetilamino- β -nitrostiren ve 1-(4-dimetilaminofenil)-2-nitropropen hazırlanmasında kullanılmıştır. Kısa bir ısıtma periyodu gerektirmektedir (Şema 4).



Şema 4: β -Metil- β -nitrostirenlerin yöntem C ile sentezi.

Yöntem D:

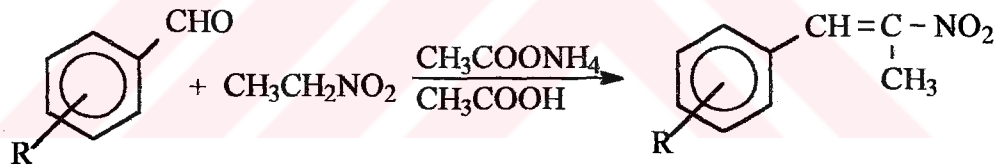
Hass ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır⁷⁵. Aldehit, nitroetan ve primer amin absolü etanol içinde 8 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtılarak sentez yapılmıştır (Şema 5).



Şema 5: β -Metil- β -nitrostirenlerin yöntem D ile sentezi.

Yöntem E:

1961 Yılında Koremura ve arkadaşları tarafından geliştirilen bu yöntemde uygun benzaldehit ve nitroetan glasiyel asetik asit içinde çözülmüş ve amonyum asetat ilave edilerek 2 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtılmıştır⁷⁶. Daha sonra reaksiyon karışımı buzlu suya boşaltılmış ve çöken madde etanolden rekristalize edilmiştir (Şema 6).



Şema 6: β -Metil- β -nitrostirenlerin yöntem E ile sentezi.

2.2.2. β -Metil- β -nitrostiren'lerin Biyolojik Aktiviteleri

2.2.2.1. β -Metil- β -nitrostiren'lerin Antibakteriyel ve Antifungal Aktiviteleri

β -Nitrostirenlerin antifungal ve antibakteriyel aktivite çalışmaları ilk defa 1948 yılında başlamıştır. Schöfer Knoevenagel metoduyla nonsüstitüe ve 2-kloro, 3-kloro, 2,6-dikloro, 4-kloro, 3,4,5-trikloro, 2-nitro-6-kloro, 3,5-dikloro-2-hidroksi, 4-nitro, 4-hidroksi- β -nitrostiren, bileşiklerinin sentezini

yapmış ve bu bileşiklerin *Staphylococcus* türleri ve *Escherichia coli*' ye karşı bakteriyostatik ve bakterisit aktiviteler gösterdiklerini tesbit etmişlerdir⁴.

1952 Yılında Scahales ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Yapılan testlerde β -nitrostiren kullanılan kültür ortamında $1\mu\text{g}/100\text{ mL}$ veya daha az konsantrasyonda *Micrococcus pyrogenes* ve *Escherichia coli*' nin üremesini inhibe etmiştir. Bu çalışmada test edilen bütün β -nitrostiren türevlerinin Gram (+) mikroorganizmalardan *Micrococcus pyrogenes var. aureus*' a karşı standart olarak kullanılan Penisilinden ve Gram (-) mikroorganizmalardan *Escherichia coli*' ye karşı standart olarak kullanılan Streptomisinden daha aktif olduğu bildirilmiştir. Albümin kültür ortamına ilave edildiği zaman β -nitrostirenlerin *Micrococcus pyrogenes* üzerindeki etkileri azalmıştır⁵.

1954 Yılında Tago ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada p-nitro- β -nitrostiren bileşiğinin *Mycobacterium tuberculosis var. hominis* üzerindeki antitüberküler aktivitesi incelenmiştir²⁴. Deneylerde Dihidrostreptomisin ve İzonikotirik asit hidraziti standart olarak kullanılmıştır. Bileşiğin antitüberküler aktivitesi standart olarak kullanılan bileşiklere göre oldukça zayıftır (MİK değerleri; p-nitro- β -nitrostiren için 50, Dihidrostreptomisin için 0.78, İzonikotirik asit hidraziti için $0.06\ \mu\text{g}/\text{mL}$ ' dir).

1956 Yılında Evans ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada 3 haftalık farelere β -metil- β -nitrostiren $184\ \text{mg}/\text{kg}$ dozda intraperitoneal olarak uygulanmıştır. Bileşik *Cryptococcus neoformans* ve *Candida albicans* türü mikroorganizmaların oluşturduğu enfeksiyonları engellemiştir. Fungusların yüksek dozlarıyla inkübasyonlarından sonra β -metil- β -nitrostiren verildiğinde herhangi bir etki gözlenmemiştir. Tavşan veya farelere injekte edilen β -metil- β -

nitrostiren kan dolaşımında inaktive olmuştur fakat tavşan serumunun yalnız başına böyle bir inaktivasyon yapmadığı bildirilmiştir⁸.

1956 Yılında Huitric ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada p-kloro-β-nitrostiren, p-bromo-β-nitrostiren, p-iyodo-β-nitrostiren, p-nitro-β-nitrostiren, p-asetoksi-β-nitrostiren, p-hidroksi-β-nitrostiren, o-kloro-β-nitrostiren, m-kloro-β-nitrostiren türevleri sentezlenmiş ve bu türevlerin *Trichophyton mentogrophytes*, *Monilia fructigena*, *Botrydis cinereo* ve *Penicillium notatum* üzerinde antifungal aktiviteleri olduğu tespit edilmiştir. β-Nitrostiren türevlerinin fungostatik etkisinde aktif çifte bağların önemli olduğu bildirilmiştir⁷⁷.

1960 yılında Senfu ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β-nitrostirenlerin antifungal ve antibakteryal aktiviteleri incelenmiş ve yapı-aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir. $\text{XC}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHNO}_2$ ve $\text{XC}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NO}_2$ bileşinde aktivite $\text{X}=\text{Cl}$ veya $\text{X}=\text{NO}_2$ olduğunda yüksektir. 4-OH, 3-OCH₃ süstitüentleri aktiviteyi azaltmaktadır. $\text{XC}_6\text{H}_5\text{CH}=\text{CHNO}_2$ β-nitrostiren türevleri arasında β-metil-β-nitrostiren türevi en aktiftir. Bu bileşik aynı zamanda trikofitozda denendiğinde iyi sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir¹⁰.

1961 yılında Pianka tarafından yapılan bir çalışmada $\text{p-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{C}(\text{R})\text{NO}_2$ genel formülüne sahip bileşikler sentez edilmiş ve bu bileşiklerin yüksek fungusit ve düşük fitosit aktiviteler gösterdikleri belirtilmiştir. R grubu 7'den daha az sayıda karbon atomu taşıyan bir alkil radikalidir⁷⁸.

1963 Yılında Nakanishi ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β-nitrostiren türevlerinin *Piricularia oryzae* üzerindeki antifungal etkileri ve yapı-aktivite ilişkileri değerlendirilmiştir⁷⁹. $\text{XC}_6\text{H}_4\text{CH}=\text{CRNO}_2$ (X= H veya değişik süstitüentlerinler; R= H, alkil veya sikloalkil) türevleri *Piricularia*

oryzae' nin gelişmesini inhibe etmektedir. En yüksek aktivite β -nitrostiren bileşiklerinde gözlenmiştir. Fenil halkasına Cl veya CH_3 gruplarının girmesi β -nitrostiren bileşiğininin aktivitesini artırmaktadır, orto konumundan süstitüe bileşiklerde bu etki daha belirgindir. β -Nitrostiren dışında en yüksek aktivite $\text{R} = -\text{C}_2\text{H}_5$ olan bileşikte gözlenmiştir. Alkil grubundaki karbon zincirinin uzatılması aktiviteyi belirgin olarak azaltmaktadır. Eğer $\text{R} =$ sikloheksenil grubu ise doz-cevap ilişkisi azalmaktadır.

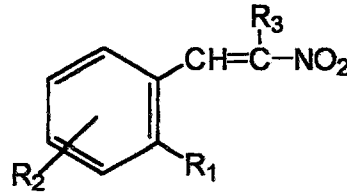
1963 Yılında Pianka ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin funguslar üzerindeki yapı-aktivite ilişkisi değerlendirilmiştir. β -Nitrostirenlerin halka üzerindeki süstitüsyonu *Venturia inaequalis*, *Batryris cinerea* ve *Fusarium bulbigenum* gibi parazitik funguslar üzerindeki aktiviteyi artırmaktadır. Halka üzerindeki süstitüentin elektronegativitesinin artması ile aktivitenin arasında paralellik vardır. β konumundaki alkil gurupları halka üzerindeki süstitüentin nitro olduğu durumlar haricinde aktiviteyi düşürmektedir. 1-(4-nitrofenil)-2-nitroalken bileşiklerinde 2-alkil süstitüentinin karbon zincirinin artması aktiviteyi düşürmektedir¹².

1970 yılında Bilich ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin *Escherichia coli* ve *Candida albicans* üzerinde antibakteryel ve antifungal aktiviteleri değerlendirilmiştir. En yüksek antibakteryel aktivite 4-kloro- β -nitrostiren türevinde gözlenmiştir (MİK= 0.8 μM). β -Metil- β -nitrostiren, 4-bromo- β -nitrostiren ve β -kloro- β -nitrostiren en yüksek antifungal aktivitelere sahip bileşiklerdir (MİK= 7.8 μM). Bu çalışmada en az toksik bileşiğin 4-bromo- β -metil- β -nitrostiren olduğu belirtilmiştir. Bu bileşiğin farelerde intraperitoneal uygulamada LD_{50} değeri 75.2 mg/kg dır¹⁴.

1970 yılında Zsolnai tarafından yapılan bir çalışmada enzimlerin SH gruplarıyla reaksiyona girerek bakteriyostatik, fungustatik, trikomonosit, amebisit, askarisit etki gösteren β -nitrostiren türevlerinin aktiviteleri araştırılmıştır. Bileşiklerin bazılarının in vitro olarak aktif fakat in vivo olarak inaktif olduğu gözlenmiştir. Bu sonuç üzerine in vitro antibakteryal aktivite tayinlerinde ortama sistein tiyoglikolat, serum ve pepton ilave edilmiş ve bu maddelerin varlığında bakteriyostatik etkinin tamamen inhibe olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmada ayrıca para pozisyonda elektrofilik sübstitüent taşıyan bileşiklerde bakteriyostatik ve fungusidal aktivitelerin çok yüksek olduğu gözlenmiştir⁸⁰.

1979 yılında Rethati tarafından yapılan bir çalışmada p-klorofenil- β -nitrostiren p-klorofenilnitroetan türevlerinin in vitro bakteriyel sistemlerde R-faktör transferinin inhibisyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Tetrasikline rezistans plasmid R₃₈₆' nın *Escherichia coli* K₁₂ ye konjugatif transferinin inhibisyonu p-klorofenilnitroetan ve p-klorofenil- β -nitrostiren türevleri ile sağlanmıştır. p-Klorofenilnitroetan tiyosemikarbazid ve metilhidrazin-bis-p-klorofenilnitroetan türevleri 5×10^{-6} M kadar düşük konsantasyonlarda etki göstermişlerdir. Bu bileşiklerin konjugasyon yoluyla R-faktör transferinin inhibisyonu üzerindeki etkileri dolaylı yoldandır⁸¹.

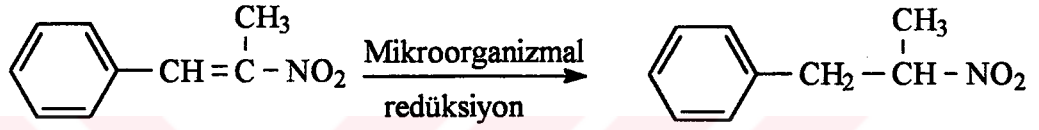
1984 Yılında Bielawski ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bazı β -nitrostiren türevlerinin fungusit aktiviteleri incelenmiştir.



R₁= H, Cl R₂= CH₃, OCH₃, OC₂H₅, OCH(CH₃)₂ R₃= H

β -Nitrostiren türevleri en yüksek aktiviteyi *Rhizoctonia solani*' ye karşı göstermişlerdir fakat bu bileşiklerin hiçbiri nonsüstitüe β -nitrostiren kadar geniş aktiviteye sahip değildirler⁸².

1990 yılında Mori ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin mikroorganizmalar kullanılarak redüksiyonları araştırılmıştır⁸³ (Şema 7).



Şema 7: β -Nitrostirenlerin mikroorganizmal redüksiyonu.

Çalışmalarda 1-fenil-2-nitro-1-propen bileşiği ve ayrıca 57 tür maya 40 tür aerob ve fakültatif anaerob bakteri, 40 tür tam anaerobik bakteri kullanılmıştır. Mayalardan 9 tanesi (*Candida tropicalis* ve benzerleri) 1-fenil-2-nitro-1-propen bileşiğini % 94.1 ve % 60.3 arasında değişen oranlarda indirgemektedir. Aerob ve anaerob bakterilerin redüksiyon yeteneği mayalardan daha azdır (Aerob bakterilerde % 35.5 ve % 14.0 arasında değişirken, anaerob bakterilerde bu oran % 5' den azdır). 11 tür tam anaerob mikroorganizma (*Clostridium innocuum* ve benzerleri) kullanıldığında redüksiyonunun verimi son derece düşüktür.

1991 Yılında Gullner ve arkadaşları tarafından bir çalışmada fungusit etkili β -nitrostiren türevlerinin yapıları ile onların küçük molekül ağırlıklı tiyol bileşikleri üzerindeki ilişki incelenmiştir. 27 tane β -nitrostiren türevinin L-sistein, glutatyon ve 2-merkaptasetik asite karşı etkileri model alınarak funguslardaki sülfhidril gruplarıyla etkileşimi araştırılmıştır. Halka üzerinden süstitüe β -nitrostiren türevleriyle Hammett σ sabiteleri arasındaki her bir tiyol

grubu için belirgin ilişki gözlenmiştir. Her üç bileşiğin tiyol grubu ile reaksiyonlarında β -nitrostirenlerin reaktiviteleri çok benzerdir. Reaktivite nitro ve siyano sübstitüsyonları ile orto pozisyon haricinde) artmıştır. Halojen atomunun varlığı etkide bir azalmaya neden olmuştur. Orto-sübstitüsyon genellikle reaksiyonun verimini azaltmıştır. Stiren çifte bağının α -karbon atomuna metil sübstitüsyonu reaksiyon verimini belirgin derecede düşürmüştür. Stiren türevlerinin lipofilitesinin reaksiyon verimini etkilemediğini bildirmişlerdir⁸⁴.

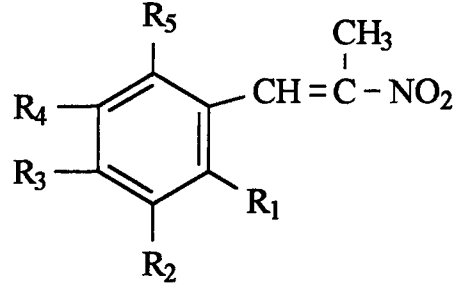
2.2.2.2. β -Metil- β -nitrostirenlerin Antitümör Aktiviteleri

1971 Yılında Montaganier ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin sitotoksik ve antitümör aktiviteleri incelenmiştir³⁰. İn vitro sitotoksik aktivite çalışmaları Rous sarcoma ile inkübasyona tabi tutulan hamster fibroblastlarında mikroskobik olarak değerlendirilmiştir. İn vivo antitümör aktivite çalışmaları Krebs II ascites karsinomada değerlendirilmiştir. Tümör taşıyan farelere, bileşiğin intraperitoneal olarak enjeksiyonundan sonra 7. günde tümörün gelişmesinin inhibe olduğu gözlenmiştir. Nitro grubunun varlığı aktivite için gereklidir. Aril çekirdeğine diğer bir nitro grubunun, alkoksi, halojen veya alkil gruplarının katılması konakçı üzerindeki toksisiteyi azaltırken antitümör aktivitenin değişmemesine veya artmasına neden olmaktadır.

1972 Yılında Viel ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada β -nitrostiren türevlerinin antitümör ve sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Araştırmacılar nitrovinil grubunun aktivite için esansiyel özellik taşıdığını ve aynı zamanda selüler nükleofilik gruplar ile Michael tipi reaksiyona girdiği belirtilmiştir³¹.

1972 yılında Bisagni ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada değişik β -nitrostiren türevleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerinin trans

izomerlerinin antitümör ajanlar olarak kullanabileceklerini belirtmişlerdir³². Sentezlenen türevler aşağıda gösterilmiştir.



R= H, CH₃, R₁= OCH₃, Cl, NO₂, R₂=H, OCH₃, Cl, NO₂, CH₃
R₃= H, OCH₃, F, Cl, NO₂, alliloksi, propiloksi, izopropil,
R₄= H, OCH₃, R₅= H, NO₂

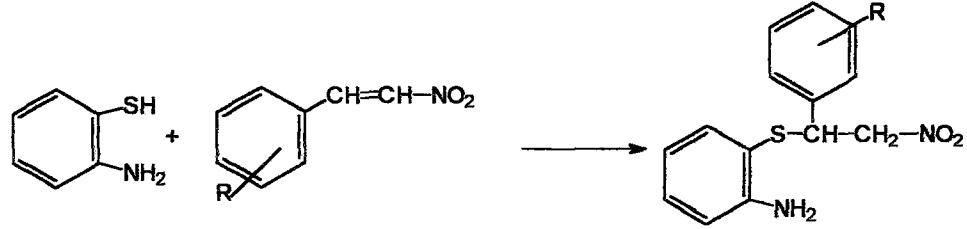
1974 Yılında Zatula ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada β -nitrostirenlerin antimikrobiyal ve antineoplastik aktiviteleri değerlendirilmiştir³³. β -Nitrostiren ve β , β -dikloro-stiren, *Bacterium megaterium* ve *Staphylococcus aureus* üzerinde incelendiklerinde yüksek antibakteriyel etki göstermişlerdir. Bileşikler aynı zamanda Ehrlich Carsinoma ve Sarcoma 37' de dehidrogenaz aktivitesini inhibe etmektedirler. β -Nitrostiren ve β , β -dikloro-stiren sarkoma 37, Lymphoma NK/1 veya Ehrlich Carsinoma taşıyan farelere enjekte edildiğinde tümörün gelişmesini belirgin olarak inhibe ettikleri bildirilmiştir.

1975 Yılında Dore ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada β -nitrostirenlerin sitotoksik ve antitümoral yapı-aktivite ilişkileri incelenerek etkili bileşikler oldukları tespit edilmiştir³⁴. Yine araştırmacılar tarafından yapılan başka bir çalışmada aktif etilen çifte bağları taşıyan bileşiklerin tümör hücreleri üzerindeki sitotoksik etkileri ile bu bileşiklere in vitro ortamda etilenimin katımı arasındaki ilişki incelenmiştir. Elektron çekici gruplar ile çifte bağların

mezomerik olarak aktivasyonu sağlanmış stiren türevlerine 20°C de etilenimin katılmasının oranı spektrofotometrik olarak incelenmiştir. β -Nitrostiren türevlerinin sitostatik aktivitesi ile katılma oranı arasında direkt bir ilişki gözlenmiştir. En yüksek aktivite p-nitro- β -nitrostiren bileşiğinde gözlenmiştir. β -Nitrostiren türevlerinin sitotoksik etkisinin grafiği çan eğrisi şeklindedir. Çünkü elektrofilik reaktivitenin bir eşiği vardır, bu nedenle çok yüksek reaktiviteye sahip bileşikler hücre duvarları veya hücreler arasındaki su ile etkileşir ve herhangi bir öldürücü etki göstermeden inaktive olurlar. Bu nedenle α -nitroalkanlar ve geminal β -elektron çekici gruplara sahip bazı stiren türevleri etilenimine karşı p-nitro- β -nitrostirenden daha reaktif olmalarına rağmen sitotoksisite azalmış veya tamamen kaybolmuştur. Elde edilen tüm bilgiler bu bileşiklerin antitümoral aktivitesinin β -nitrostirenlerin aktive edilmiş çifte bağlarına selüler bir nükleofilin atağıyla ilgili olduğu hipotezini desteklemektedir³⁵.

2.2.2.3. β -Metil- β -nitrostirenlerin Katım Reaksiyonları ve Katım Ürünlerini Aktiviteleri

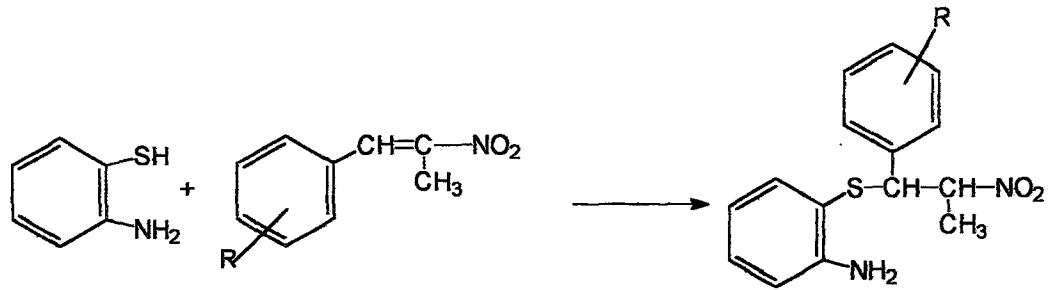
1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevi bileşikler β -nitrostirenlerin 2-aminotiyofenol ile verdiği yeni tipteki katım ürünleridir ve β -nitrostirenlerin aktif çifte bağlarına tiyol grubunun katılmasıyla sentezlenmiştir. Sentez edilen 1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitroetan türevlerini Gram (+) *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus substilis*, Gram (-) *Klebsiella Pneumoniae* ve *Escherichia coli*' lerde antibakteryel aktiviteleri Ampisilin ile kıyaslanabilir düzeydedir. Antifungal aktivite testlerinde ise *C. Albicans*, *C. Stellatoidea*, *C. Parapsilosis* ve *C. Psedotropicalis* türlerine Klotrimazol kadar etkilidirler³⁸ (Şema 8).



R= H, 4-Br, 4-Cl, 4-NO₂, 4-CH₃, 3-OCH₃, 4-OCH₃, 4-OH - 3-OCH₃,
4- NHCOCH₃, 4-OC₂H₅.

Şema 8: β-Nitrostirenlerin 2-aminotiyofenol ile verdiği katım ürünleri.

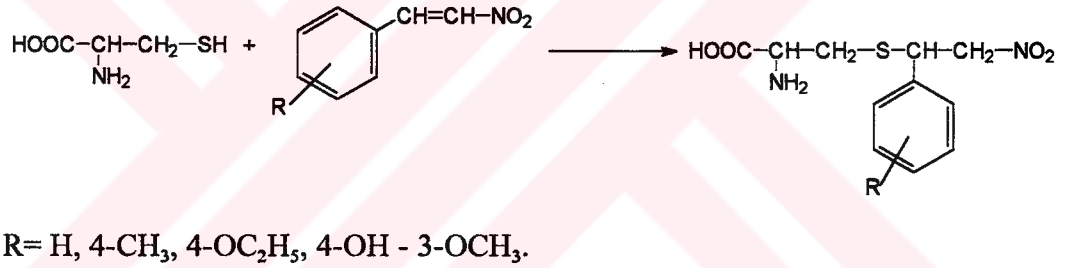
1-[(2-aminofenil)tiyo]-1-fenil-2-nitropropan türevleri, Gram (+) *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus fecalis* Gram (-) *Klepsiella pneumoniae* ve *Escherichia coli*' e karşı etkili olan Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerleri hesaplanmıştır. Hesaplanan sonuçlara göre sentez edilen bileşiklerin antibakteryel aktivitesi Gram (+) mikroorganizmalara Gram (-) mikroorganizmalardan daha fazla aktif olduğu bildirilmiştir. Antifungal aktivite testlerinde ise sentez edilen bileşiklerin *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. pseudotropicalis*'e karşı MİK değerleri, Klotrimazol'un MİK değerleri ile kıyaslanabilir düzeyde antifungal aktivite göstermektedirler³⁹ (Şema 9).



R= H, 4-Br, 4-Cl, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-OH - 3-OCH₃, 4-OC₂H₅, 4-N(CH₃)₂.

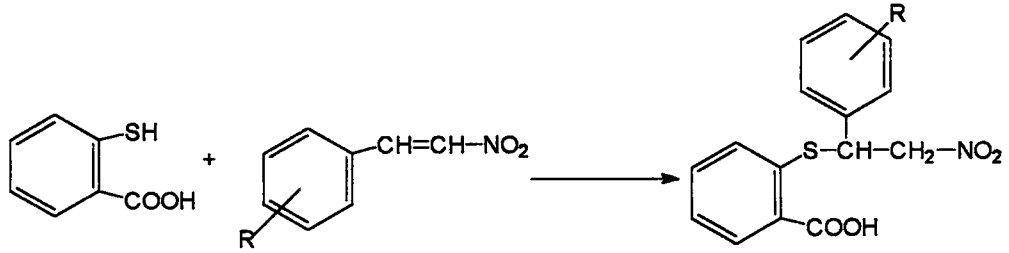
Şema 9: β-Metil-β-nitrostirenlerin 2-aminotiyofenol ile verdiği katım reaksiyonu.

S-[(2-nitro-1-fenil)etil]sistein türevi bileşikler, β -nitrostiren türevlerinin L-sistein' nin tiyol gruplarından yararlanılarak sentez edilen bileşiklerdir. Sentez edilen bileşikler, amino asitlerin zwitter iyonik özelliklerinden dolayı suda çözünebilme özelliğine sahiptirler. Antibakteriyel aktivite testlerinde Gram (+) *Staphylococcus aureus* ve *Bacillus substilus*, Gram (-) *Pseudimonas aeruginosa* ve *Escherichia coli*'ye karşı Ampisilin ile kıyaslanabilir düzeyde aktivite göstermektedirler. Antifungal aktivite testlerinde ise *C. albicans* ve *Cryptococcus neoformans* türlerine karşı Oksikonazol kadar aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir⁴⁰ (Şema 10).



Şema 10: β -Nitrostiren türevlerinin L-sistein ile verdiği katım ürünü.

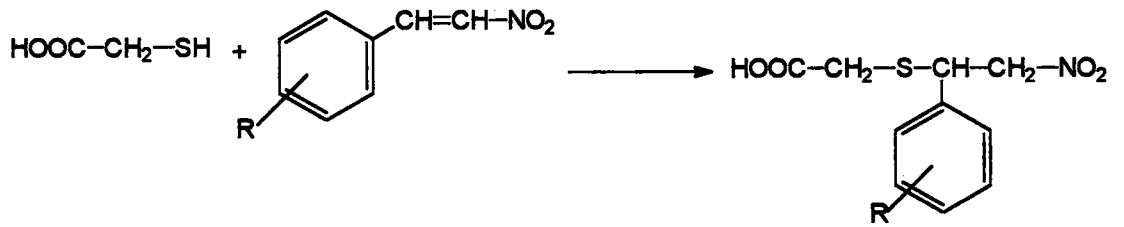
2-[(2-nitro-1-feniletıl)tiyo]benzoik asit türevleri tiyosalisilik asit ile β -nitrostiren türevlerinin Michael tipi katım reaksiyon ürünleridir. Sentez edilen bileşikler Gram (+) *Staphylococcus aureus*, *Bacillus substilus*' a, Gram (-) *Escherichia coli* ve *Pseudimonas aeruginosa*' dan daha fazla etkilidirler. Antifungal aktivite testinde ise sentez edilen bileşikler *C. albicans*, *Cryptococcus neoformans*' a karşı Oksikonazol kadar aktiftirler⁴¹ (Şema 11).



R= H, 4-Cl, 4-CH₃, 4-C₂H₅, 4-OC₂H₅, 4-OCH₃, 4-NO₂.

Şema 11: β-Nitrostiren türevlerinin tiyosalisilik asit ile verdiği Michael katım reaksiyonu.

2-[(1-fenil-2-nitroetil)tiyo]asetik asit türevi bileşikler Gram (+) ve Gram (-) bakteriler üzerindeki etkileri ampisilinden daha az olmakla beraber, özellikle Gram (+) bakterilere karşı 0.024 - 0.12 µM arasındaki MİK değerleri ile iyi aktivite gösteren bileşiklerdir. Antifungal aktivite testlerinde ise *Candida* türlerine karşı standart olarak kullanılan Oksikonazol ile yakın aktivite gösterdikleri bildirilmiştir⁴² (Şema 12).

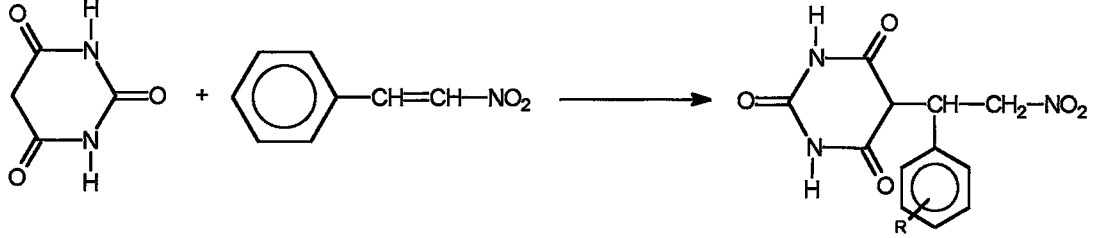


R= H, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-OC₂H₅, 4-Cl, 4-Br.

Şema 12: β-Nitrostiren türevlerinin tiyoasetik asit ile verdiği katım reaksiyonu.

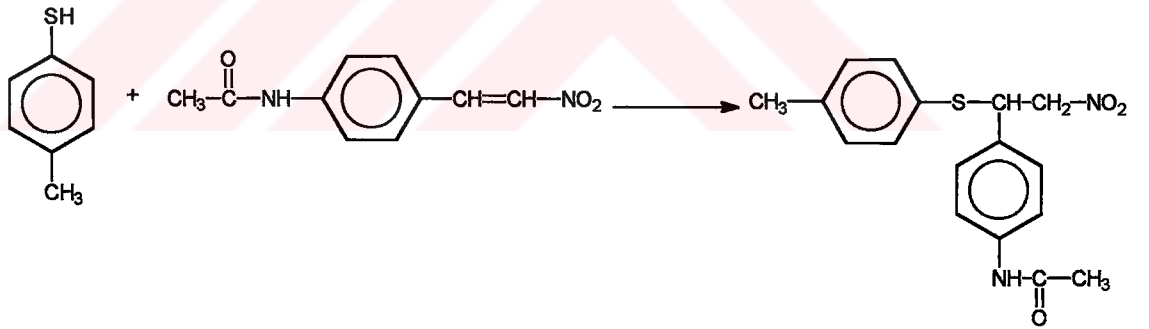
1955 yılında Mortimer ve arkadaşları β-nitrostiren ve Barbitürik asiti herhangi bir katalizör kullanmadan reaksiyona sokmuşlar ve 5-(2-nitro-1-aryl-etil)barbitürik asit türevlerini sentezlemişlerdir. Reaksiyonda β-nitrostiren ve

Barbitürük asiti ekimolar miktarlarda kullanılmış ve % 75 metanol içerisinde oda ısısında 4 saat karıştırılmıştır⁸⁵(Şema 13).



Şema 13: -β-Nitrostirenlerin barbitürük asit ile verdiği katım reaksiyonu.

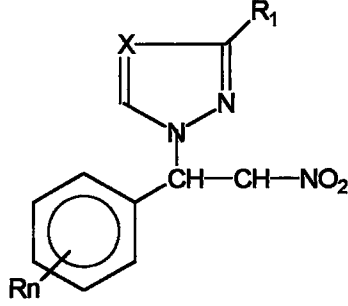
1968 yılında Cason ve arkadaşları 4-asetamido-β-nitrostiren ve 4-metiltiyofenol'u reaksiyona sokarak 4-[2-nitro-1-(p-tolil-tiyo)etil]asetanilid bileşiğini sentezlemişlerdir. Elde edilen bu bileşiğin herbisit ve antimikrobiyal aktiviteye sahip olduğu bildirilmiştir⁴³ (Şema 14).



Şema 14: 4-Asetamido-β-nitrostirenin 4-metiltiyofenol ile verdiği katım reaksiyonu.

1972 yılında Petersan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, arilazolilnitroetan türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin değişik mikroorganizmalar üzerinde fungusit ve bakterisit aktiviteler gösterdikleri

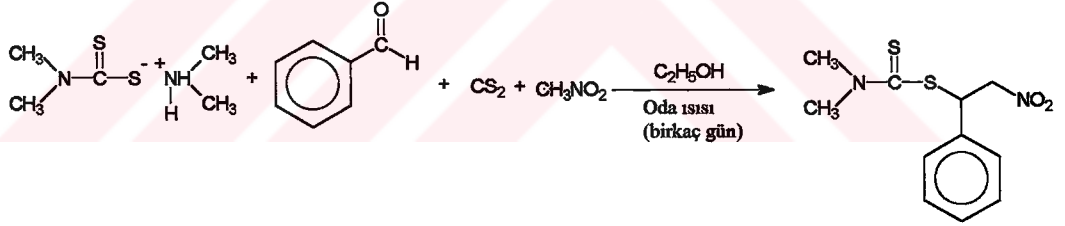
tespit edilmiştir. Sentez edilen 14 arilazolilnitroetan türevi β -nitrostirenlerin değişik heterosiklik bileşiklerle reaksiyonundan elde edilmiştir⁴⁵.



X = N, CH; R_n = H, 2,6-Cl, 2- ya da 4-Cl, 4-CH₃, 2-CF₃;
R₁ = H, Cl

1977 yılında Lies ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada bakterisit ve fungusit etkili ditiyokarbamat esterlerini sentez etmişlerdir⁴⁷

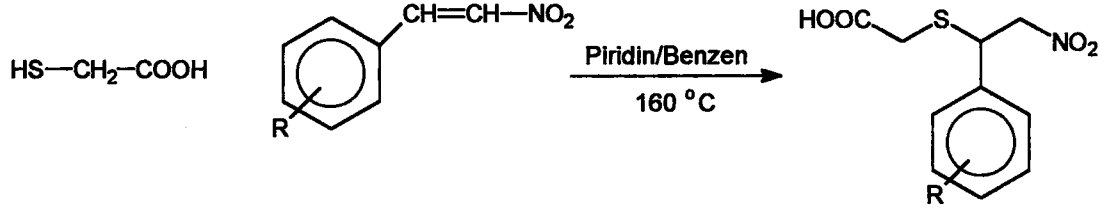
(Şema 15).



Şema 15: Ditiyokarbamat esterlerinin sentezi.

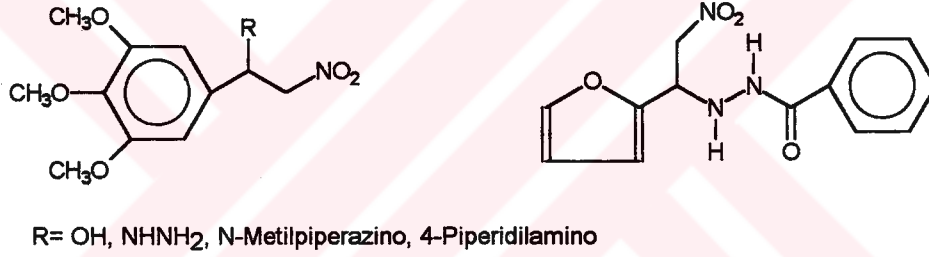
Sentezi yapılan bu bileşik 1 ppm konsantrasyonda *Monilia fructiola* ve *Aspergillus niger*'in gelişmesini tamamen inhibe etmektedir.

1977 Yılında Alexiev ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada tiyoglikolik asitin konjuge nitroalken türevlerine katım reaksiyonları yapılmıştır⁸⁶(Şema 16).



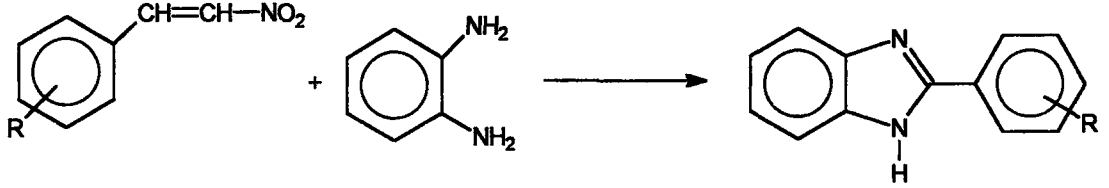
Şema 16: Tiyoglikolik asitin β-nitrostiren türevlerine katım reaksiyonu.

1979 yılında Marian ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada fenilnitroetan yapısında maddelerin sentezi yapılmış ve bu bileşiklerin kemoterapötik etkileri araştırılmıştır.



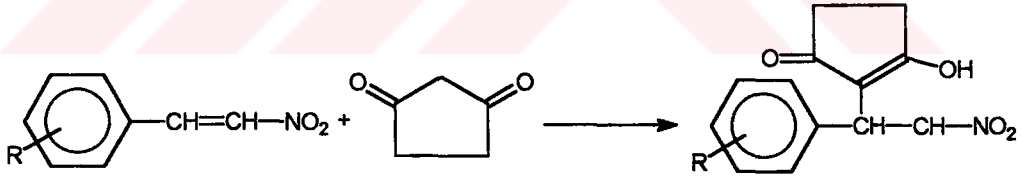
Sentezi yapılan bileşiklerin fungusidal aktivitesi *in vitro* olarak 9 tür üzerinde ve *in vivo* olarak *Candida albicans* üzerinde denenmiştir. Antiprotozoal aktivite için *Tetrahymena pyriformis* ve *Tricomonas vaginalis*'e karşı *in vitro* olarak, antitüberküler aktivite için *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* ve *in vivo* olarak (fareler üzerinde) denenmişlerdir. Bundan başka antibakteryel aktivite 11 Gram (+), 9 Gram (-) bakteri üzerinde ve antiviral aktivite için *Herpes simplex* ve kızamık virüsü üzerinde denenmişlerdir. Test edilen maddelerin bu mikroorganizmalar üzerinde etkili oldukları bildirilmiştir. Sentezi yapılan fenilnitroetan yapısındaki bu bileşiklerin ayrıca yapı-aktivite çalışmaları da yapılmıştır. p-Klorofenil grubu yerine trimetoksifenil yada furil grubu taşıyan bileşiklerde aktivite azalmaktadır. Bundan başka nitro grubu yerine amino grubu geldiğinde aktivite düşmektedir⁸⁷.

1982 yılında Latif ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada β -nitrostirenler o-fenilendiaminle reaksiyona sokularak 2-sübstitüe benzimidazol türevleri sentez edilmiştir⁸⁸ (Şema 17).



Şema 17: β -Nitrostirenden hareketle 2-sübstitüe-fenilbenzimidazollerin sentezi.

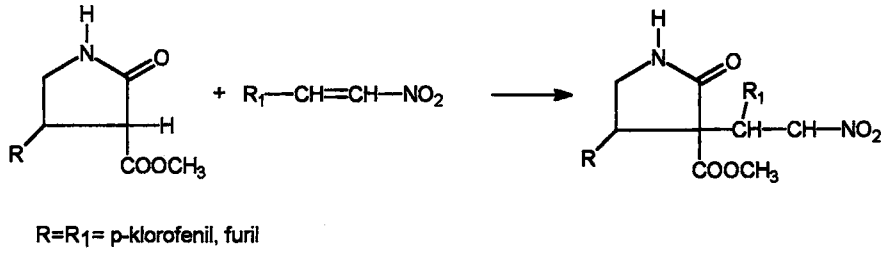
1984 Yılında 1,3-siklopentandionun fenil halkası üzerinde sübstitüent taşıyan β -nitrostiren türevlerine klasik Michael Katım reaksiyonu yapılmıştır⁸⁹(Şema 18).



R= p-kloro, p-floro, p-bromo, p-metil, p-metoksi, p-nitro, m-nitro, p-asetamido, p-dimetilamino

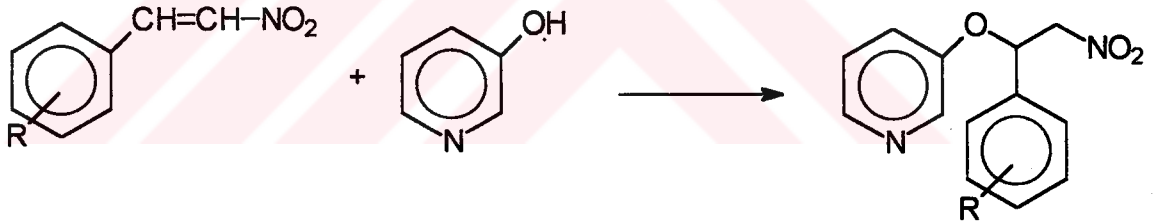
Şema 18 : 1,3-Siklopentandionun β -nitrostirenlerle verdiği katılma reaksiyonu.

1991 Yılında Sokovishina ve arkadaşları pirolidonların β -nitrostirenlerle verdiği Michael reaksiyonu sonucu nitroetan yapısında bileşikler sentez etmişlerdir⁹⁶ (Şema 19).



Şema 19: Pirolidonların β-nitrostirenlerle verdiği katılma reaksiyonu.

1992 Yılında El-Abbady ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada 3-piridinol'un β-nitrostirenlerle reaksiyonu sonucunda (3-piridiloksi)-1-fenil-2-nitroetan yapılarının sentezi yapılmıştır. Bu reaksiyonda 3-piridinol, β-nitrostirenlerin aktif çifte bağları ile Michael tipi katılma reaksiyonu vermektedir⁹⁷ (Şema 20).



Şema 20 : 3-Piridinol'un β-nitrostirenlerle verdiği katılma reaksiyonu.

1996 Yılında Schmidt ve arkadaşları askorbik asiti Michael reaksiyonuyla β-nitrostiren bileşikleriyle reaksiyona sokmuşlar elde ettikleri bileşiklerin antineoplastik ve antiviral aktivitelerini araştırmışlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre bileşiklerin antineoplastik ve antiviral aktiviteye sahip olmadıklarını bildirmişlerdir⁶⁵.

Golan ve arkadaşları 1996 yılında yapmış oldukları bir çalışmada 1-(4,5-dimetoksi-2-nitrofenil)-2-nitroeten'ile *Esheria coli*'nin β -galaktosidaz enzimini dönüşümsüz olarak inhibe etmeyi denemişlerdir. Yapmış oldukları çalışmada bileşiğin, enzimde pH= 8.3 de % 94 oranında bir inhibisyona neden olduğunu bildirmişlerdir⁶⁶.



3. DENEYSEL KISIM

3.1. Materyal ve yöntem

3.1.1. Kimyasal Bileşikler

Bu çalışmada kullanılan tüm çözücüler teknik ve analitik niteliktedir. Sentez başlangıç maddeleri olarak Merck firmasından temin edilen nitroetan, benzaldehit, 4-dimetilaminobenzaldehit 4-klorobenzaldehit, 4-nitrobenzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-hidroksi-3-metoksibenzaldehit, 4-etoksibenzaldehit, 4-bromobenzaldehit, amonyum asetat, etanol, o-fenilendiamin, merkptoasetikasit, hidroklorik asit, amonyak, asetik asit, kullanılmıştır.

Aletsel analiz çalışmalarında spektral saflıkta potasyum bromür (Merck), dimetilsülfoksit-d₆ (Aldrich), kloroform-d₁(Aldrich), kromotografi çalışmalarında DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ kullanılmıştır.

3.1.2. Kullanılan Aletler

Erime Derecesi Aleti: Electrothermal 9200 Digital Erime Noktası Tayin Aleti

İnfared Spektrofotometresi: Perkin Elmer 1330 IR Spektrofotometresi

Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi: Jeol 500 Mhz Spektrometresi

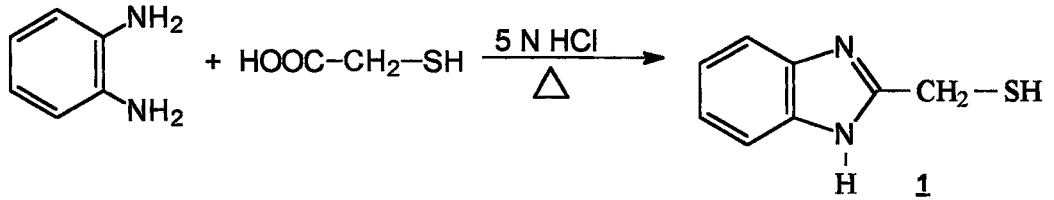
Elementel analiz aleti: Carlo Erba 1106 Elementel Analiz Aleti

Kütle Spektroskopisi: Tribid El + Magnet Spektrometresi

3.1.3. Yöntemler

3.1.3.1. 2- Merkaptometilbenzimidazol Sentezi

0.01 Mol (10.8 g) o-fenilendiamin ve 0.2 mol (18.42 g) merkaptoasetik asit 50 mL 5N HCl içerisinde çözüldü. 2.5 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığına kadar soğutuldu. Reaksiyon karışımına 100 mL distile su ilave edilerek buz-su banyosunda amonyak ile nötralize edildi.Çöken katı madde vakumda süzülde ve etanol-sudan rekristalize edildi (Şema 21).



Şema 21: 2- Merkaptometilbenzimidazol sentezi.

Verim: % 91

Kristal Rengi: Beyaz

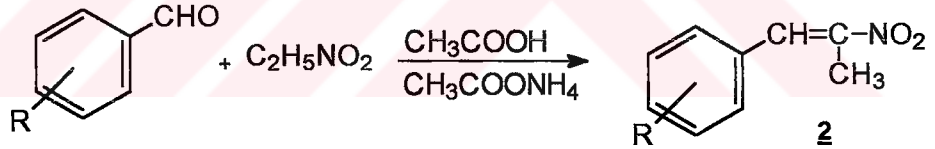
Kapalı Formülü: $C_8H_8N_2S$

Molekül Ağırlığı: 164.23

Erime Derecesi: 156-7°C

3.1.3.2. β -Metil- β -nitrostiren Türevlerinin Sentezi

β -Metil- β -nitrostiren türevlerinin 2 sentezinde genel bilgiler kısmında ayrıntılarıyla belirtilen literatürde kayıtlı değişik yöntemler arasında bir tanesi kullanılarak sentezlenmiştir (Şema 22).



Şema 22 : β -Metil- β -nitrostiren türevlerinin sentezi.

Yöntem E:

0.25 Mol (18.77 g) nitroetan ve 0.25 mol benzaldehit türevi 100 mL glasiyel asetik asit içerisinde çözüldü ve 10 g amonyum asetat ilave edildi. 2 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu su içerisinde boşaltıldı. Çöken katı madde vakumda süzülde ve etanolden rekrystalize edildi.

Sentez çalışmalarında hem reaksiyon esnasında hem de ürün elde edildikten sonra saflığının kontrolü amacıyla ince tabaka kromatografisi

yönteminden yararlanılmıştır. Kromatografik çalışmalar için aşağıda verilen solvan sistemi kullanıldı.

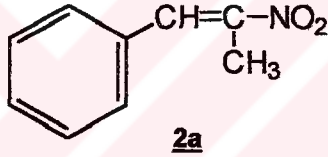
Toluen4

Etil asetat4

Etanol.....2

İnce tabaka kromatografisinin uygulandığı çalışmalarda adsorban olarak DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ kullanılmıştır.

3.1.3.2.1. β -Metil- β -nitrostiren Sentezi (2a)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 18.9 g ürün elde edildi.

Verim: % 46

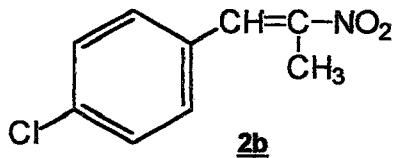
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: C₉H₉NO₂

Molekül Ağırlığı: 163.17

Erime Derecesi: 73 °C

3.1.3.2.2. *p*-Kloro- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (2b)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 28 g ürün elde edildi.

Verim: % 57

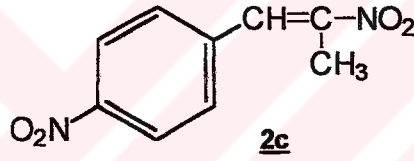
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $C_9H_8ClNO_2$

Molekül Ağırlığı: 197.62

Erime Derecesi: 68-69 °C

3.1.3.2.3. *p*-Nitro - β -metil- β -nitrostiren Sentezi (2c)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 18 g madde elde edildi.

Verim: % 54

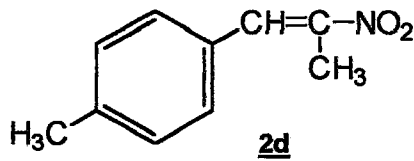
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $C_9H_8N_2O_4$

Molekül Ağırlığı: 208.17

Erime Derecesi: 70-71 °C

3.1.3.2.4. *p*-Metil - β -metil- β -nitrostiren Sentezi (2d)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 14.5 g madde elde edildi.

Verim: % 33

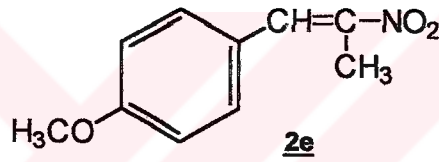
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $C_{10}H_{11}NO_2$

Molekül Ağırlığı: 177.20

Erime Derecesi: 51-52 °C

3.1.3.2.5. *p*-Metoksi - β -metil- β -nitrostiren Sentezi (2e)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 12.1 g madde elde edildi.

Verim: % 25

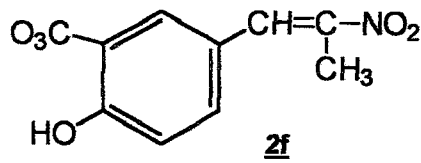
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $C_{10}H_{11}NO_3$

Molekül Ağırlığı: 193.20

Erime Derecesi: 48 °C

3.1.3.2.6. 4-Hidroksi-3-metoksi- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (2f)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 13.1 g madde elde edildi.

Verim: % 25

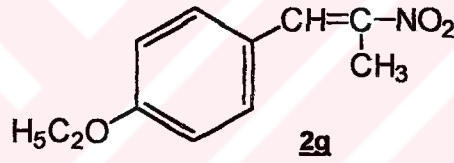
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $C_{10}H_{11}NO_4$

Molekül Ağırlığı: 209.20

Erime Derecesi: 59 °C

3.1.3.2.7. *p*-Etoksi- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (2g)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 13 g madde elde edildi.

Verim: % 25

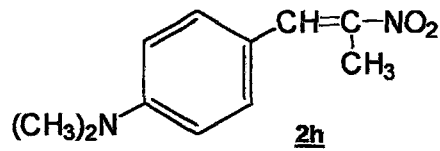
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $C_{11}H_{13}NO_3$

Molekül Ağırlığı: 207.23

Erime Derecesi: 73-74 °C

3.1.3.2.8. *p*-Dimetilamino - β -metil- β -nitrostiren Sentezi (2h)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 15.4 g madde elde edildi.

Verim: % 30

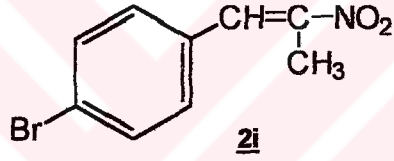
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $C_{11}H_{14}N_2O_2$

Molekül Ağırlığı: 206.24

Erime Derecesi: 61 °C

3.1.3.2.9. *p*-Bromo- β -metil- β -nitrostiren Sentezi (2i)



Yöntem E' ye göre sentez edildi. Reaksiyon sonucunda 24.2 g madde elde edildi.

Verim: % 40

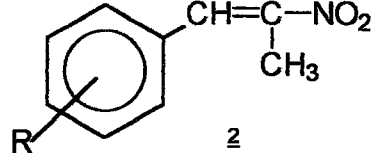
Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $C_9H_8BrNO_2$

Molekül Ağırlığı: 242.07

Erime Derecesi: 57 °C

Tablo 1: Sentez edilen bileşik 2 türevlerinin erime noktaları ve % verimleri.

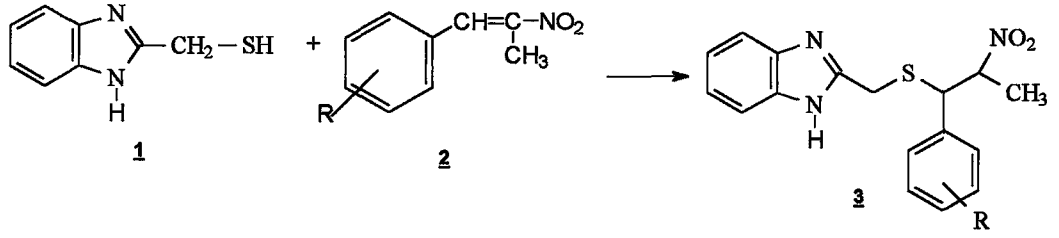


Bileşik No	R	% Verim	E.N. °C
2a	4-H	46	73
2b	4-Cl	57	68-69
2c	4-NO ₂	54	70-71
2d	4-CH ₃	33	51-52
2e	4-OCH ₃	25	48
2f	4-OH,3-OCH ₃	25	59
2g	4-OC ₂ H ₅	25	73-74
2h	4-N(CH ₃) ₂	30	73-74
2i	4-Br	40	57

3.1.3.3. 2-[(2-Nitro-1-fenil-propil)tiyometil]benzimidazol

Türevlerinin Genel Sentezi

0.005 Mol 2-merkoptometilbenzimidazol 10 mL etanol içinde çözüldü. 0.005 β-Metil-β-nitrostiren türevi, 2-merkoptometilbenzimidazol'un etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. Buzdolabında bekletildikten sonra madde çöktü ve süzüldü. Etanolden rekristalize edildi (Şema 23).



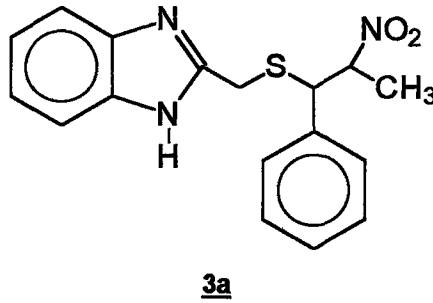
Şema 23: 2-[(2-Nitro-1 fenil-propil)tiyometil]benzimidazol türevlerinin sentezi.

Sentez edilen bileşik 3 türevlerini elde ettikten sonra saflığının kontrolü amacıyla ince tabaka kromatografisi yönteminden yararlanılmıştır. Kromatografik çalışmalar için aşağıda verilen solvan sistemi kullanıldı.

Toluen	4
Etil asetat	4
Etanol.....	2

İnce tabaka kromatografisinin uygulandığı çalışmalarda adsorban olarak DC-Alufolien Kieselgel 60 F₂₅₄ kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde Ultraviyole ışığı ve iyottan yararlanılmıştır.

3.1.3.3.1. 2-[(2-Nitro-1-fenil)propil)tiyometil]benzimidazol (Bileşik 3a)



Verim: %52

Kristal rengi: Beyaz

Kapalı Formülü: $C_{17}H_{17}N_3O_2S$

Molekül ağırlığı: 327.41

Erime derecesi: 147-148 °C

Elementel analiz değerleri: Hesaplanan(%): C: 62.37, H: 5.23, N: 12.83

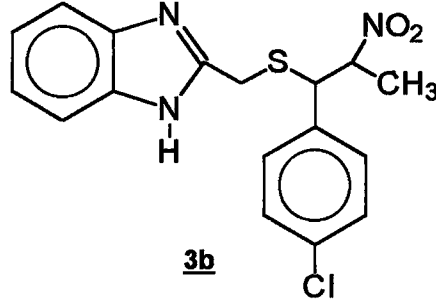
Bulunan(%): C: 61.98, H: 5.16, N: 12.92

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1540, 1360(\text{NO}_2)$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.26 (d, $J_{d,c} = 6.72$ Hz, 3H, CH_3 B), 1.55 (d, $J_{d,c} = 6.10$ Hz, 3H, CH_3 A), 3.70 (d, $J_{a,a'} = 14.00$ Hz, 1H, H_a , B), 3.74 (d, $J_{a,a'} = 14.65$ Hz, 1H, H_a , A), 3.84 (d, $J_{a,a'} = 14.65$ Hz, 1H, H_a , B), 3.90 (d, $J_{a,a'} = 14.04$ Hz, 1H, H_a , A), 4.52 (d, $J_{b,c} = 9.77$ Hz, 1H, H_b A ve B), 5.72 - 5.36 (m, 1H, H_c , A ve B), 7.15 - 7.16 (br. s, 2H, $\text{H}_4 + \text{H}_7$ A ve B), 7.25 - 7.47 (m, 5H, aromatik protonlar A ve B) 7.50-7.64 (m, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$), 12.42 (s, 1H, NH).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ (ppm) = 1.32 (d, $J_{d,c} = 6.71$ Hz, 3H, CH_3 B), 1.71 (d, $J_{d,c} = 6.72$ Hz, 3H, CH_3 A), 3.73 (d, $J_{a,a'} = 15.87$ Hz, 1H, H_a A ve B), 3.90 (d, $J_{a,a'} = 15.87$ Hz, 1H, H_a , A ve B), 4.09 (d, $J_{b,c} = 10.99$ Hz, 1H, H_b B), 4.35 (d, $J_{b,c} = 9.16$ Hz, 1H, H_b , A), 4.89-4.94 (m, 1H, H_c A ve B), 7.02 - 7.63 (m, 9H, aromatik protonlar A ve B).

3.1.3.3.2. 2-[(2-Nitro-1-(4-klorofenil) propil)tiyometil]-benzimidazol (Bileşik 3b)



0.005 Mol (0.86 g) 2-merkapto-1-metil-1H-benzimidazol 10 mL etanol içinde çözüldü. 0.005 mol (0.99g) p-kloro-β-metil-β-nitrostiren 2-merkapto-1-metil-1H-benzimidazol'ün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 saat oda ısısında karıştırıldıktan sonra 24 saat buzdolabında bekletildi. 3-4 mL su ile çöktürüldü ve süzüldü. Etanolden rekristalize edildi.

Verim: %75

Kristal rengi: Krem

Kapalı Formülü: C₁₇H₁₆ClN₃O₂S

Molekül ağırlığı: 361.86

Erime derecesi: 90-91 °C

Elementel analiz değerleri: Hesaplanan(%): C: 56.43, H: 4.43, N: 11.61

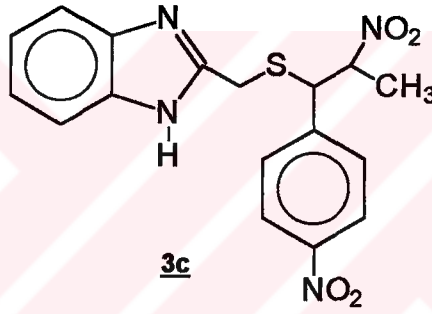
Bulunan(%): C: 56.13, H: 4.32, N: 11.30

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1540, 1360(\text{NO}_2)$.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm)= 1.27 (d, $J_{d,c} = 6.72$ Hz, 3H, CH₃ B), 1.54 (d, $J_{d,c} = 6.11$ Hz, 3H, CH₃ A), 3.70 (d, $J_{a,a'} = 14.04$ Hz, 1H, H_a B), 3.75 (d, $J_{a,a'} = 14.04$ Hz, 1H, H_a A), 3.84 (d, $J_{a',a} = 14.04$ Hz, 1H, H_a B), 3.70 (d, $J_{a,a'} = 14.65$ Hz, 1H, H_a A), 4.54 (d, $J_{b,c} = 9.15$ Hz, 1H, H_b A ve B), 5.26 - 5.34 (m, 1H, H_c, A ve B), 7.13 - 7.16 (m, 2H, H₃+H₅, A ve B), 7.24 - 7.47 (m, 2H, H₂+H₆, A ve B), 7.36 - 7.40 (m, 2H, H₄+H₇, A ve B), 7.44 - 7.49 (br. s, 2H, H₅+H₆, A ve B), 12.34 (s, 1H, NH).

Hz, 1H, H_a, A), 4.54 (d, J_{b,c} = 9.15 Hz, 1H, H_b, A ve B), 5.26 - 5.34 (m, 1H, H_c, A ve B), 7.13 - 7.16 (m, 2H, H₃+H₅, A ve B), 7.24 - 7.47 (m, 2H, H₂+H₆, A ve B), 7.36 - 7.40 (m, 2H, H₄+H₇, A ve B), 7.44 - 7.49 (br. s, 2H, H₅+H₆, A ve B), 12.34 (s, 1H, NH).

3.1.3.3. 2-[(2-Nitro-1-(4-nitrofenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3c)



0.005 Mol (0.86 g) 2-merkoptometil benzimidazol 10mL etanol içinde çözüldü. 0.005 Mol (1.04 g) p-nitro-β-metil-β-nitrostiren 2-merkoptometilbenzimidazol'ün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 saat oda ısısında karıştırıldıktan sonra 24 saat buzdolabında bekletildi. 3-4 mL su ile çöktürüldü ve süzüldü. Etanolden rekristalize edildi.

Verim: %80

Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: C₁₇H₁₆N₄O₄S

Molekül ağırlığı: 372.41

Erime derecesi: 70-72 °C

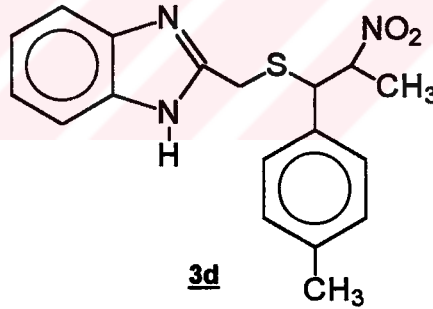
Elementel analiz değerleri: Hesaplanan (%): C: 54.83, H: 4.33, N: 15.04

Bulunan (%): C: 54.50, H: 4.06, N: 14.84

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})=1540, 1360(\text{NO}_2)$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.29 (d, $J_{d,c} = 6.10$ Hz, 3H, CH_3 B), 1.57 (d, $J_{d,c} = 6.10$ Hz, 3H, CH_3 A), 3.78 (d, $J_{a,a'} = 14.64$ Hz, 1H, H_a B), 3.83 (d, $J_{a,a'} = 14.04$ Hz, 1H, H_a , A), 3.90 (d, $J_{a',a} = 14.04$ Hz, 1H, H_a , B), 3.95 (d, $J_{a,a'} = 14.64$ Hz, 1H, H_a , A), 4.70 (d, $J_{b,c} = 6.72$ Hz, 1H, H_b B), 4.72 (d, $J_{b,c} = 7.32$ Hz, 1H, H_b , A) 5.35 - 5.38 (m, 1H, H_c , B), 5.40 - 5.44 (m, 1H, H_c , A), 7.10 - 7.13 (m, 2H, H_4+H_7 , A ve B), 7.44-7.50 (m, 2H, H_5+H_6 A ve B), 7.61 - 7.66 (m, 2H, H_2+H_6 , A ve B), 8.09 - 8.11 (m, 2H, H_3+H_5 , A ve B), 12.42 (s, 1H, NH).

3.1.3.3.4. 2-[(2-Nitro-1-(4-tolil)propil)tiyometil]benzimidazol (Bileşik 3d)



0.005 Mol (0.86 g) 2-merkoptometil benzimidazol 10mL etanol içinde çözüldü. 0.005 (0.88 g) Mol p-metil- β -metil- β -nitrostiren 2-merkoptometilbenzimidazol'ün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 saat oda ısısında karıştırıldıktan sonra 24 saat buzdolabında bekletildi. 3-4 mL su ile çöktürüldü ve süzüldü. Etanolden rekristalize edildi.

Verim: %75

Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: C₁₈H₁₉N₃O₂S

Molekül ağırlığı: 341.43

Erime derecesi: 76-77 °C

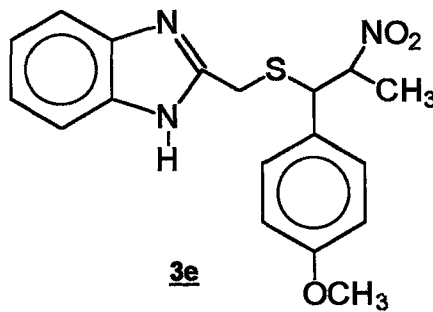
Elementel analiz değerleri: Hesaplanan (%): C: 63.32, H: 5.61, N: 12.31

Bulunan (%): C: 63.00, H: 5.51, N: 12.00

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})=1540, 1360(\text{NO}_2)$.

¹H-NMR (DMSO-d₆): δ (ppm)= 1.26 (d, J_{d,c} = 3.30 Hz, 3H, CH₃ B), 1.54 (d, J_{d,c} = 3.00 Hz, 3H, CH₃ A), 2.26 (s, 3H, CH₃ A), 2.27 (s, 3H, CH₃ B), 3.68 (d, J_{a,a'} = 14.65 Hz, 1H, H_a B), 3.72 (d, J_{a,a'} = 14.04 Hz, 1H, H_a A), 3.82 (d, J_{a',a} = 14.04 Hz, 1H, H_a, B), 3.87 (d, J_{a',} A = 14.04 Hz, 1H, H_a, A), 4.46 (d, J_{b,c} = 4.27 Hz, 1H, H_b B), 4.48 (d, J_{b,c} = 4.27 Hz, 1H, H_b, A) 5.23 - 5.30 (m, 1H, H_c, A ve B), 7.11 - 7.16 (m, 4H, aromatik protonlar A ve B), 7.24 - 7.29 (m, 2H, H₄+H₇ A ve B), 7.49-7.50 (br. s, 2H, H₅+H₆ A ve B), 12.35 (s, 1H, NH).

3.1.3.3.5. 2-[(2-Nitro-1-(4- metoksifenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3e)



0.005 Mol (0.86 g) 2-merkoptometil benzimidazol 10mL etanol içinde çözüldü. 0.005 Mol (0.68 g) p-metoksi-β-metil-β-nitrostiren 2-merkoptometilbenzimidazol'ün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 saat oda ısısında karıştırıldıktan sonra 24 saat buzdolabında bekletildi. Süre sonunda ürün çöktü ve süzüldü. Etanolden rekristalize edildi.

Verim: %54

Kristal rengi: Krem

Kapalı Formülü: $C_{18}H_{19}N_3O_3S$

Molekül ağırlığı: 357.44

Erime derecesi: 137-139 °C

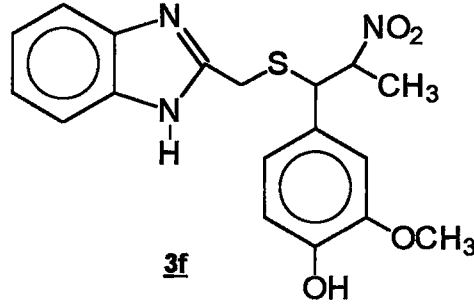
Elementel analiz değerleri: Hesaplanan (%): C: 60.49, H: 5.36, N: 11.76

Bulunan (%): C: 60.14, H: 5.35, N: 11.56

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})=1540, 1360(\text{NO}_2)$.

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-}d_6)$: δ (ppm) = 1.26 (d, $J_{d,c} = 6.72$ Hz, 3H, CH_3 B), 1.54 (d, $J_{d,c} = 6.71$ Hz, 3H, CH_3 A), 3.71 (s, 3H, OCH_3 A), 3.73 (s, 3H, OCH_3 B), 3.68 (d, $J_{a,a'} = 14.03$ Hz, 1H, H_a B), 3.72 (d, $J_{a,a'} = 14.04$ Hz, 1H, H_a A), 3.81 (d, $J_{a',a} = 14.03$ Hz, 1H, H_a B), 3.86 (d, $J_{a',a} = 14.04$ Hz, 1H, H_a A), 4.46 (d, $J_{b,c} = 9.77$ Hz, 1H, H_b A), 4.47 (d, $J_{b,c} = 9.76$ Hz, 1H, H_b B), 5.25 - 5.28 (m, 1H, H_c , A ve B), 6.86 - 6.91 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_5$, A ve B), 7.13 - 7.16 (m, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_6$, A ve B), 7.29 - 7.34 (m, 2H, $\text{H}_4 + \text{H}_7$, A ve B), 7.50 (br. s, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$, A ve B), 12.37 (s, 1H, NH).

3.1.3.3.6. 2-[(2-Nitro-1-(4-hidroksi-3metoksifenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3f)



0.005 Mol (0.86 g) 2-merkoptometilbenzimidazol 10 mL etanol içinde çözüldü. 0.005 Mol (1.04 g) 3-hidroksi-4-metoksi-β-metil-β-nitrostiren 2-merkoptometil benzimidazol'ün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 saat oda ısısında karıştırıldıktan sonra 24 saat buzdolabında bekletildi. Süre sonunda ürün çöktü ve süzüldü. Etanolden rekristalize edildi.

Verim: %47

Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: C₁₈H₂₀N₃O₄S

Molekül ağırlığı: 374.44

Erime derecesi: 85-87 °C

Elementel analiz değerleri: Hesaplanan (%): C: 57.90, H: 5.13, N: 11.25

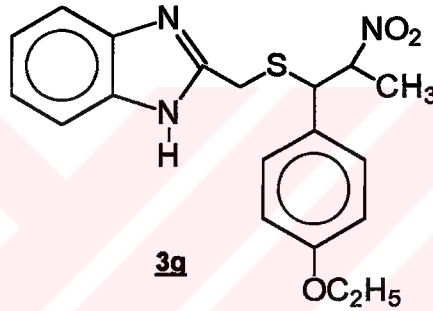
Bulunan (%): C: 57.54, H: 5.01, N: 10.86

IR(KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})=1540, 1360(\text{NO}_2)$.

¹H-NMR(DMSO-d₆): δ (ppm) = 1.26 (d, J_{d,c} = 6.11 Hz, 3H, CH₃ B), 1.56 (d, J_{d,c} = 6.71 Hz, 3H, CH₃ A), 3.65 (s, 3H, OCH₃, A), 3.69 (s, 3H, OCH₃, B) 3.71- 3.89 (m, 2H, H_a + H_a, A ve B), 4.37 (d, J_{b,c} = 10.37 Hz, 1H, H_b B), 4.40 (d, J_{b,c} = 9.15 Hz, 1H, H_b A), 5.24 - 5.26 (m, 1H, H_c B), 5.27 - 5.30 (m, 1H,

H_c A), 6.68 (dd, 1H, H₅, A) 6.71 (dd, 1H, H₅, B), 6.75 (dd, 1H, H₆, A), 6.77 (dd, 1H, H₆, B), 7.11 - 7.19 (m, 2H, H₄+H₇ A ve B), 7.42 (br. s, 2H, H₅+H₆ A), 7.58 (br. s, 2H, H₅+H₆ B), 9.05 (s, 1H, OH, A), 9.08 (s, 1H, OH, B), 12.37 (s, 1H, NH).

3.1.3.3.7. 2-[(2-Nitro-1-(4-etoksifenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3g)



0.005 Mol (0.86 g) 2-merkoptometilbenzimidazol 10 mL etanol içinde çözüldü. 0.005 Mol (1.03 g) p-etoksi-β-metil-β-nitrostiren 2-merkoptometilbenzimidazol'ün etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 saat oda ısısında karıştırıldıktan sonra 24 saat buzdolabında bekletildi. Süre sonunda ürün çöktü ve süzüldü. Etanolden rekristalize edildi.

Verim: %34

Kristal rengi: Açık sarı

Kapalı Formülü: C₁₉H₂₁N₃O₃S

Molekül ağırlığı: 371.47

Erime derecesi: 128-130 °C

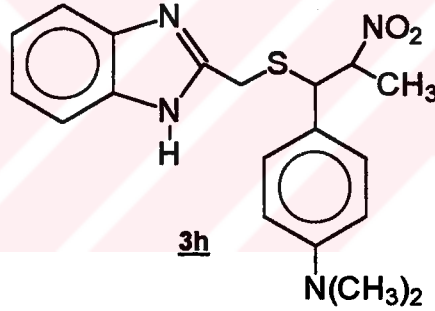
Elementel analiz değerleri: Hesaplanan (%): C: 61.44, H: 5.70, N: 11.31

Bulunan (%): C: 61.31, H: 5.58, N: 11.00

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1}) = 1540, 1360(\text{NO}_2)$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.26 (d, $J_{d,c} = 6.72$ Hz, 3H, CH_3 B), 1.53 (d, $J_{d,c} = 6.71$ Hz, 3H, CH_3 A), 1.29 (t, 3H, CH_3 , B), 1.30 (t, 3H, CH_3 , A), 3.87 - 3.66 (m, 2H, $\text{H}_a + \text{H}_a'$, A ve B), 3.95 - 4.00 (m, 2H, CH_2 A ve B), 4.46 (d, $J_{b,c} = 9.16$ Hz, 1H, H_b , B), 4.46 (d, $J_{b,c} = 9.16$ Hz, 1H, H_b , A), 5.29 - 5.20 (m, 1H, H_c , A ve B), 6.85 (d, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_5$, B), 6.88 (d, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_5$, A), 7.16 - 7.13 (m, 2H, $\text{H}_4 + \text{H}_7$ A ve B), 7.28 (d, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_6$ B), 7.31 (d, 2H, $\text{H}_2 + \text{H}_6$, A), 7.50 (br. s, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$ A ve B), 12.36 (s, 1H, NH).

3.1.3.3.8. 2-[(2-Nitro-1-(4-dimetilaminofenil)propil)tiyometil]benzimidazol (Bileşik 3h)



0.005 Mol (0.86 g) 2-merkoptometilbenzimidazol 10 mL etanol içinde çözüldü. 0.005 Mol (1.03 g) p-dimetilamino- β -metil- β -nitrostiren 2-merkoptometilbenzimidazol'un etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 saat oda ısısında karıştırıldıktan sonra 24 saat buzdolabında bekletildi. Süre sonunda ürün çöktü ve süzüldü. Etanolden rekristalize edildi.

Verim: %31

Kristal rengi: Sarı

Kapalı Formülü: $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

Molekül ağırlığı: 370.42

Erime derecesi: 125-126 °C

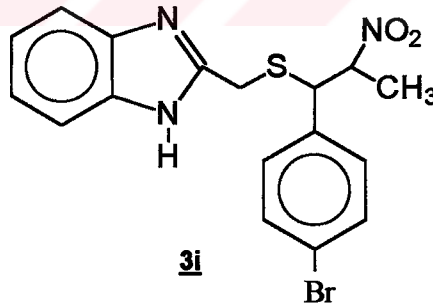
Elementel analiz değerleri: Hesaplanan (%): C: 61.60, H: 5.99, N: 15.22

Bulunan (%): C: 61.70, H: 5.80, N: 14.91

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})=1540, 1360(\text{NO}_2)$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.26 (d, $J_{d,e} = 6.11$ Hz, 3H, CH_3 B), 1.52 (d, $J_{d,e} = 6.71$ Hz, 3H, CH_3 A), 2.86 (t, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$, B), 2.88 (t, 6H, $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ A), 3.65 - 3.85 (m, 2H, CH_2 A ve B), 4.38 (d, $J_{b,c} = 6.11$ Hz, 1H, H_b B), 4.40 (d, $J_{b,c} = 6.10$ Hz, 1H, H_b A), 5.16 - 5.23 (m, 1H, H_c , A ve B), 6.63 - 6.68 (m, 2H, $\text{H}_3 + \text{H}_5$, A ve B), 7.14 - 7.21 (m, 4H, $\text{H}_4 + \text{H}_7 + \text{H}_2 + \text{H}_6$, A ve B), 7.51 - 7.49 (br. s, 2H, $\text{H}_5 + \text{H}_6$ A ve B), 12.32 (s, 1H, NH).

3.1.3.3.9. 2-[(2-Nitro-1-(4-bromofenil)propil)tiyometil] benzimidazol (Bileşik 3i)



0.005 Mol (0.82 g) 2-merkoptometilbenzimidazol 1mL etanol içinde çözüldü. 0.005 Mol (1.21g) p-bromo- β -metil- β -nitrostiren 2-merkoptometilbenzimidazol'un etanol içindeki çözeltisine oda ısısında ilave edildi. 2 saat oda ısısında karıştırıldıktan sonra 24 saat buzdolabında bekletildi. Süre sonunda ürün çöktü ve süzöldü. Etanolden rekristalize edildi.

Verim: % 20

Kristal rengi: Beyaz

Kapalı Formülü: $C_{17}H_{16}BrN_3O_2S$

Molekül ağırlığı: 405.01

Erime derecesi: 128-129 °C

Elementel analiz değerleri: Hesaplanan (%): C: 50.37, H: 3.98, N: 10.37

Bulunan (%): C: 49.16, H: 3.87, N: 10.05

IR (KBr): $\nu(\text{cm}^{-1})=1540, 1360(\text{NO}_2)$.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6): δ (ppm) = 1.28 (d, $J_{d,c} = 6.71$ Hz, 3H, CH_3 B), 1.54 (d, $J_{d,c} = 6.72$ Hz, 3H, CH_3 A), 3.76 (d, $J_{a,a'} = 14.65$ Hz, 1H, H_a B), 3.82 (d, $J_{a,a'} = 14.04$ Hz, 1H, H_a , A), 3.84 (d, $J_{a',a} = 16.03$ Hz, 1H, H_a , B), 3.90 (d, $J_{a,a'} = 14.65$ Hz, 1H, H_a , A), 4.53 (d, $J_{b,c} = 9.77$ Hz, 1H, H_b A ve B), 5.34 - 5.31(m, 1H, H_c , A ve B), 7.14 - 7.16 (m, 2H, H_5+H_6 A ve B), 7.33-7.38 (m, 2H, $H_3,+H_5$, A ve B), 7.50-7.54 (m, 4H, $H_4+H_7+H_2, H_6$, A ve B), 12.37 (s, 1H, NH).

Tablo 2: Sentez edilen bileşik 3 türevlerinin erime noktaları ve % verimleri.

3	R	%Verim	E. N.(°C)
a	H	52	147-148
b	Cl	75	90-91
c	NO_2	80	70-72
d	CH_3	75	76-77
e	OCH_3	54	137-139
f	OH, OCH_3	47	85-87
g	OCH_5	34	128-130
h	$\text{N}(\text{CH}_3)_2$	31	125-126
i	Br	20	128-129

3.2. Mikrobiyoloji

3.2.1. Antibakteriyel ve Antifungal Aktivite Tayin Yöntemleri

Antibakteriyel ve antifungal aktivite tayinlerine yönelik çalışmalarda 3 yöntem kullanılmaktadır⁹⁴.

- Disk difüzyon yöntemi
- Agar dilüsyon yöntemi
- Broth dilüsyon yöntemi

Disk difüzyon yöntemi, antimikrobik etkisi saptanacak bileşiğin mikroorganizma ile inokule edilmiş katı bası yerine difüzyon sonucunda, difüzyon alanında üremenin önlenmesi şeklinde gözlenen inhibisyon zonlarının ölçülmesi esasına dayanır. Antimikrobik etkinin şiddeti inhibisyon zonunun büyüklüğü ile belirlenir.

Bakterilere karşı antibakteriyel bir ajanın in vitro aktivitesi kantitatif olarak Broth ve Agar dilüsyon testleri ile ölçülebilir. Bu testlerde bileşiklerin minimum inhibisyon konsantrasyonları (MİK) saptanmaktadır. MİK, hiçbir üremenin (bulanıklığın) görülmediği, mikroorganizmanın üremesini engelleyen en düşük madde konsantrasyonu olarak bilinmektedir.

Agar dilüsyon yönteminde antimikrobik aktivitesi tayin edilecek bileşikler agar içine konmaktadır. Her plakta bu bileşiğin farklı konsantrasyonları bulunur. Bakteri agar yüzeyine inokule edilir. Bakterilerin ekildiği noktalar tamamen kuruyana kadar plaklar oda ısısında bekletilir. Daha sonra plaklar ters çevrilerek 35°C de 16-20 saat inkube edilir.

Broth dilüsyon yönteminde Makrodilüsyon ve Mikrodilüsyon olmak üzere iki farklı yöntem uygulanmaktadır. Makrodilüsyon yöntemi tüp dilüsyon yöntemi olarak da bilinmektedir. Bu metod pahalı ve uzun süreli bir yöntem olduğu için tercihen mikrodilüsyon yöntemi kullanılmaktadır. Mikrodilüsyon yönteminde ise 100 µL hacimli U ve V tabanlı mikroplate' ler kullanılmaktadır⁹⁵⁻⁹⁷.

3.2.2. Antibakteryel ve Antifungal Aktivite Tayini

3.2.2.1. Materyal

3.2.2.1.1 Kullanılan Mikroorganizmalar

Antibakteryel aktivite çalışmalarında Gram (-) bakteri; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 Gram (+) bakteri; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Streptococcus faecalis* ATCC 29212 kullanılırken antifungal aktivite tayininde *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis* türü maya benzeri funguslar kullanılmıştır.

Aktivite tayininde kullanılan tüm mikroorganizmalar ve referans antibiyotikleri fakültemiz bünyesinden temin edildi.

3.2.2.1.2. Besi Yerinin Hazırlanması

Mikroorganizmaların üretilmesinde kanlı agar kullanılırken, çok katlı dilüsyonların hazırlanmasında Mueller-Hinton besiyeri (Difco) kullanıldı. 21 g hazır besiyeri tartılarak 1000 mL distile suda çözüldü ve otoklavda 121°C de 15 dakika sterilize edildi. Antifungal aktivite tayininde Sabourad Liquid Medium besiyeri kullanıldı. 30 g hazır besiyeri tartılarak 1000 mL distile suda

kaynayıncaya kadar ısıtılıp çözüldü ve otoklavda 115°C de 15 dakika sterilize edildi.

3.2.2.1.3. Bakteri ve Mantar Süspansiyonu Hazırlanması

10⁸ cfu/mL konsantasyonuna sahip bakteri süspansiyonu, 0.5 McFarland standardına uygun olacak şekilde 1:1000 oranında dilüe edilerek 5x10⁵ cfu/mL [colony forming unite (koloni oluşturan birim)] konsantrasyonda hazırlandı. 10⁸ cfu/mL konsantrasyonuna sahip mantar süspansiyonu 0.5 McFarland standartına uygun şekilde 1:1000 oranında dilüe edilerek 5x10⁵ cfu/mL konsantrasyonu hazırlandı.

3.2.2.1.4. Referans Antibiyotik, Antifungal ve Aktivitesi Ölçülecek Maddelerin Hazırlanması

Referans antibiyotik Ampisilin trihidrat, antifungal olarak Oksikonazol nitrat kullanıldı. Antibiyotik ve antifungal çözeltilerinin hazırlanmasında aşağıdaki formülden yararlanıldı.

$$\text{Ağırlık} = \frac{\text{Hacim (mL)} \times \text{Konsantrasyon } (\mu\text{g/mL})}{\text{Antibiyotik Potensi } (\mu\text{g/mL})}$$

Referans antibiyotikler ile sentezi gerçekleştirilen bileşikler 1000 µg/mL konsantrasyonda olacak şekilde hazırlandı ve aktivite testlerinde kullanıldı.

3.2.2.1.5. Kullanılan Aletler

Antibakteriyel aktivite testi mikrodilüsyon yöntemine göre yapıldı ve mikrodilüsyon testinde 96 kuyulu U tabanlı mikroplate (Falkon), Eppendorf dispanser, Gilson pipeti, maddelerin seri dilüsyonlarını sağlayan çok kanallı transfer pipeti kullanıldı.

3.2.3. Yöntem

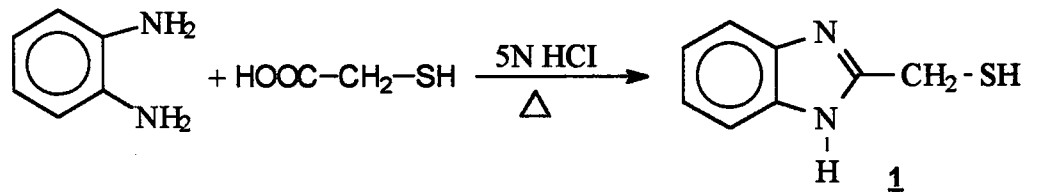
Antibakteriyel aktivite tayininde 100 µL kapasiteye sahip olan tüm mikroplate kuyularına Eppendorf pipeti ile 50 µL Mueller-Hinton besiyeri konuldu. Antifungal aktivite tayininde ise 100 µL kapasiteye sahip olan tüm mikroplate kuyularına Eppendorf pipeti ile 50 µL Liquid Medium Sv1 besiyeri konuldu. Mikroplate'in en soldaki ilk kuyularına referans madde ile aktivitesi ölçülecek madde çözeltilerinden 50 µL ilave edilerek çok kanallı transfer pipetiyle 10 seri dilüsyon yapıldı. Böylece bileşiklerin 500, 250, 125, 62.5, 31.25, 15.62, 7.81, 3.90, 1.95, 0.97 µg/mL konsantrasyonları sağlanmış oldu. Tüm mikroset kuyularındaki madde dilüsyonları üzerine antibakteriyel aktivite testinde 50 µL bakteri ve antifungal aktivite testinde 50 µL mantar süspansiyonu konulduktan sonra mikroplateler üstleri kapatılarak 35°C de 18 saat inkübasyona bırakıldı. Hiçbir üremenin (bulanıklığın) görülmediği, mikroorganizmaların üremesini engelleyen en düşük madde konsantrasyonu Minimal İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) olarak değerlendirildi.

4. SONUÇ ve TARTIŞMA

4.1. Kimyasal Çalışmalar

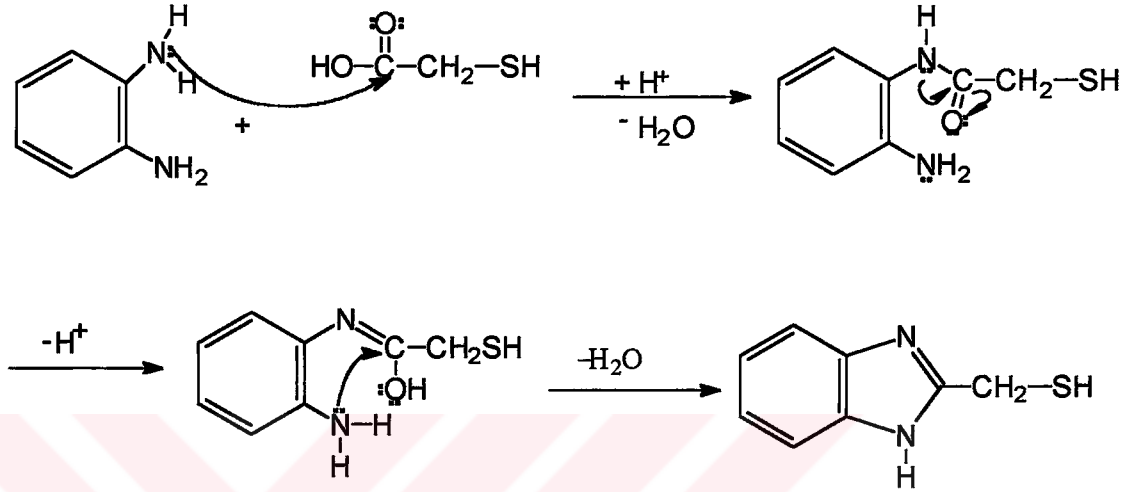
4.1.1. 2-Merkaptometilbenzimidazol Sentezi

2-Merkaptometilbenzimidazol sentezinde literatürlerde kayıtlı olan Phillips metodu uygulanmıştır^{61, 62}. 5N HCl içerisinde 0.1 mol o-fenilendiamin ve 0.2 mol tiyoglikolik asit 2.5 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldı. NH₃ ile nötrale edildikten sonra etanol-sudan rekristalize edildi. Elde edilen 2-merkaptometilbenzimidazol'ün fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları literatürde verilen değerler ile uyumludur^{57, 58} (Şema 24).



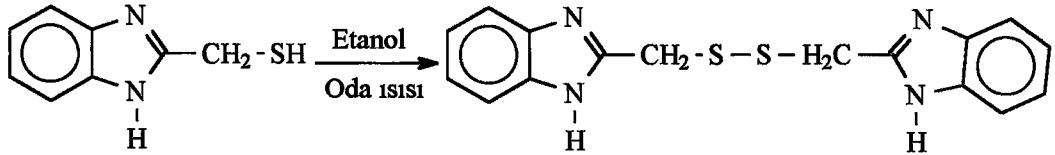
Şema 24: 2-Merkaptometilbenzimidazol sentezi.

Reaksiyon sırasında serbest arilaminden monoasit türevi oluşmakta bunu bir molekül su çıkışı ile halka oluşumu takip etmektedir¹ (Şema 25).



Şema: 25 2-Merkaptometilbenzimidazol' ün sentez mekanizması.

Kristalizasyon sırasında, ham ürün sıcak etanolde çözüldükten sonra oda ısısında uzun süre bekletildiği zaman literatürlerde de kayıtlı olan disüflitleri oluşmaktadır. Disüflitlere dönüşümünü engellemek için etanolde çözüldükten hemen sonra su ile çöktürülerek süzölmüştür^{9,11} (Şema 26).



Şema 26: 2-Merkaptometilbenzimidazol'ün disüflite yükseltgenmesi.

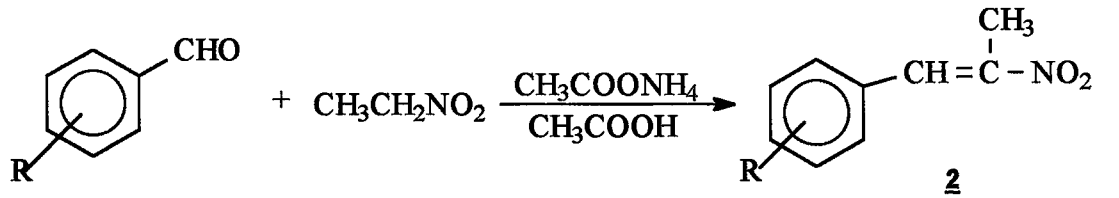
1965 Yılında Tulecki ve arkadaşları 2-merkaptometil-benzimidazol'ü Phillips metoduna göre sentezledikten sonra, ürünü metanol içinde çözüp oda ısısında 1-2 gün beklettikten sonra oksitlenerek %70 verimle disülfite haline dönüştüğünü rapor etmişlerdir. Aynı işlem etanol içinde yapıldığında ise % 50 verimle disülfite yükseltgendiğini belirtmişlerdir¹¹.

4.1.2. β -Metil- β -nitrostiren Türevlerinin Sentezi

Bu bileşiklerin hazırlanmasında genel bilgiler kısmında ayrıntılarıyla belirtilen literatürde kayıtlı değişik metodlar arasından 1 tanesi kullanılmıştır. Sentezlenen tüm β -metil- β -nitrostiren türevlerinin fiziksel ve kimyasal analiz sonuçları literatürde verilen değerler ile uyumludur.

Yöntem E:

Ekimolar miktarda nitroetan ve benzaldehit türevi, glasiyel asetik asit içerisinde çözüldü ve amonyum asetat varlığında 2 saat geri çeviren soğutucu altında kaynatıldıktan sonra reaksiyon karışımı buzlu su içerisine boşaltıldı. Çöken katı madde süzülde ve etanolden rekristalize edildi (Şema 27).

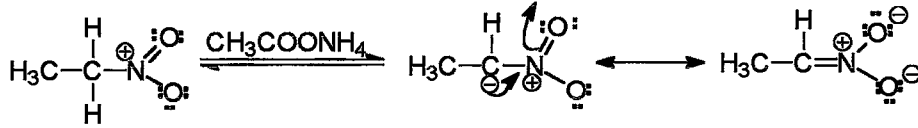


Şema 27: β -Metil- β -nitrostirenlerin yöntem E ile sentezi.

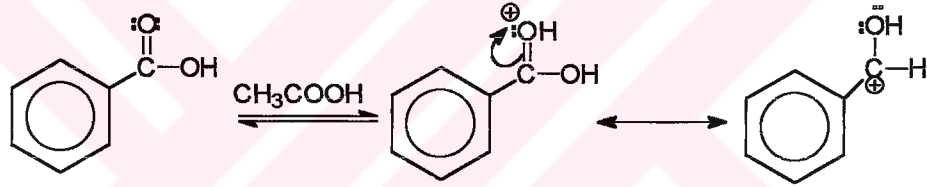
β -Metil- β -nitrostirenlerin sentezinde 1.basamakta nitroetan molekülünün asidik protonunun baz ile koparılmasıyla güçlü bir nükleofil oluşur.

2. Basamakta benzaldehitin karbonil oksijeninin protonlanır. 3. Basamakta pozitif yükü daha da artan karbonil karbonuna nükleofil atak eder. Asit katalizörlüğünde bir molekül su çıkışını takiben stiren molekülü oluşur (Şema 28).

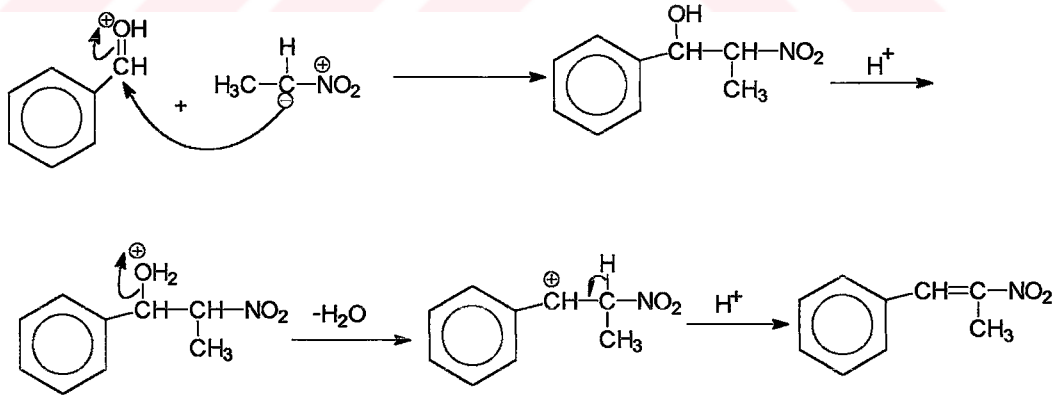
1. Basamak



2. Basamak



3. Basamak

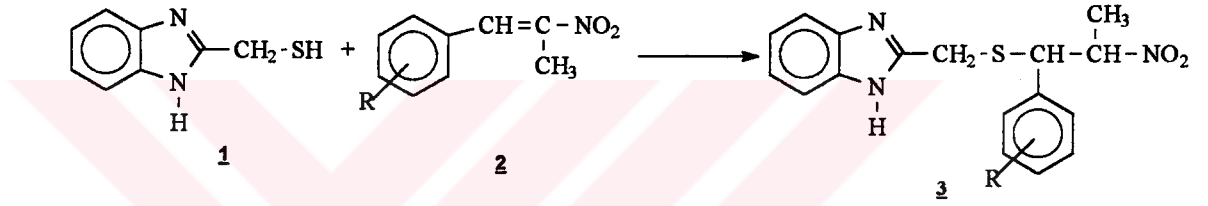


Şema 28: β -Metil- β -nitrostirenlerin sentez mekanizması.

4.1.3. 2- [(2-Nitro-1-fenil-propil)tiyometil] benzimidazol

Türevlerinin Sentezi

Sentezi yapılan 2- [(2-nitro-1-fenil-propil)tiyometil] benzimidazol türevleri β -metil- β -nitrostirenlerin 2-merkaptometilbenzimidazol ile verdiği yeni tipte katım ürünleridir. β -Metil- β -nitrostirenlerin aktif çifte bağlarına tiyol grubunun katılmasıyla sentezlenmiştir. (Şema 29).

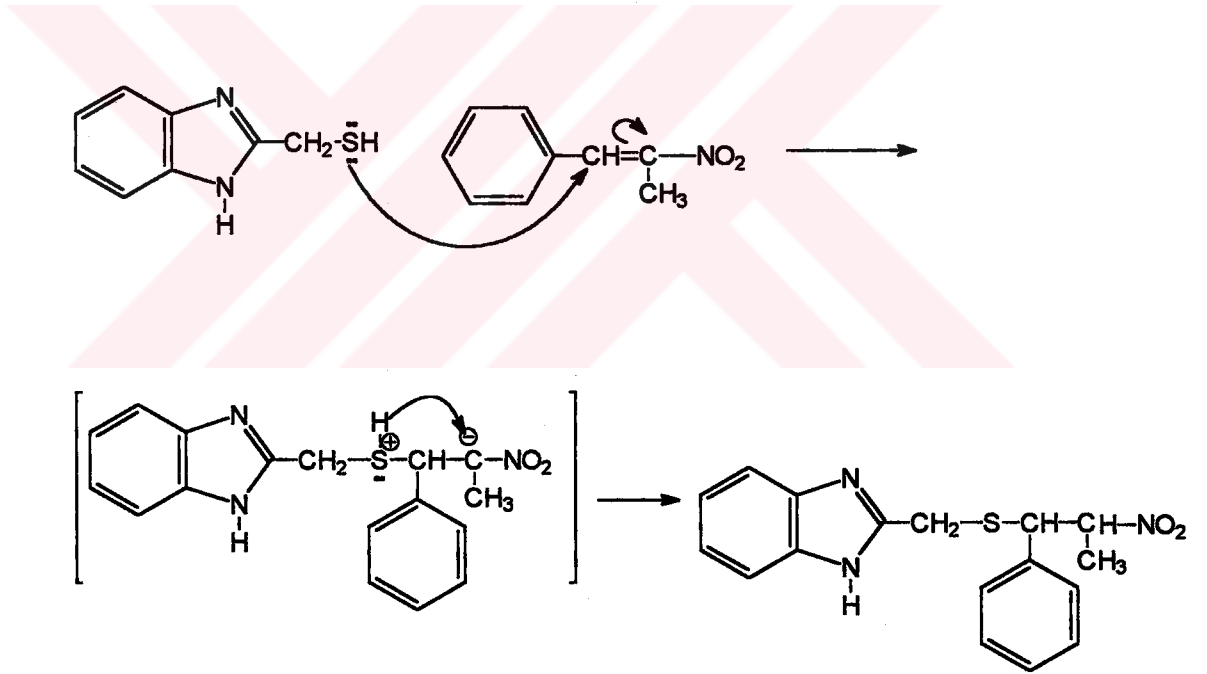
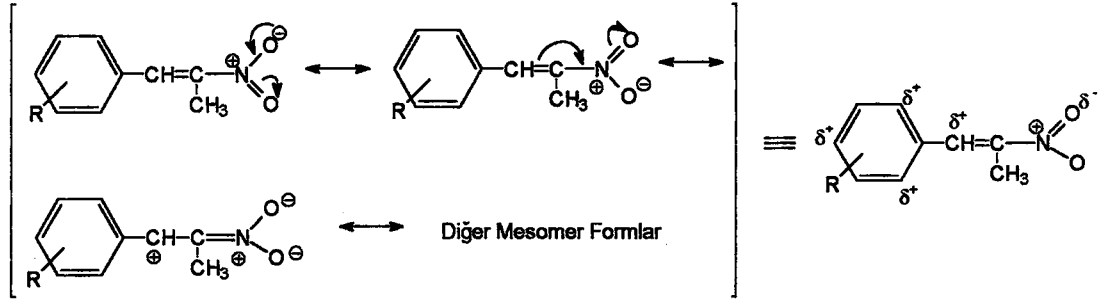


Şema 29: 2- [(2-Nitro-1-fenil-propil)tiyometil] benzimidazol türevlerinin sentezi.

2- [(2-Nitro-1-fenil-propil)tiyometil] benzimidazol türevleri, 2-merkaptometilbenzimidazol'ün etanol içindeki çözeltisine, β -metil- β -nitrostirenin etanol içindeki çözeltisi oda ısısında ilave edilerek buzdolabında bekletilmiştir. 2-Merkaptometilbenzimidazol üzerine β -metil- β -nitrostiren çözeltisi ilave edildikten bir süre sonra berrak bir çözelti oluşmakta ve buzdolabında bekletildikten bir süre sonrada ürün çökmektedir. Bileşik 3 türevlerinden 3b, 3c ve 3d ise etanollü çözeltiliye su ilave edilerek çöktürülmüştür. Diğer bir metod olarak 2-merkaptometilbenzimidazol' ün klorofom içindeki çözeltisine β -metil- β -nitrostiren oda ısısında ilave edilerek karıştırılmıştır. Ancak bu yöntem ile reaksiyon veriminin düşük ve reaksiyon süresinin uzun olması nedeniyle tercih edilmemiştir.

2-Merkaptometilbenzimidazol bir Michael donörü olarak hareket ederek β -metil- β -nitrostirendeki nitronun elektron çekici özelliğinden dolayı

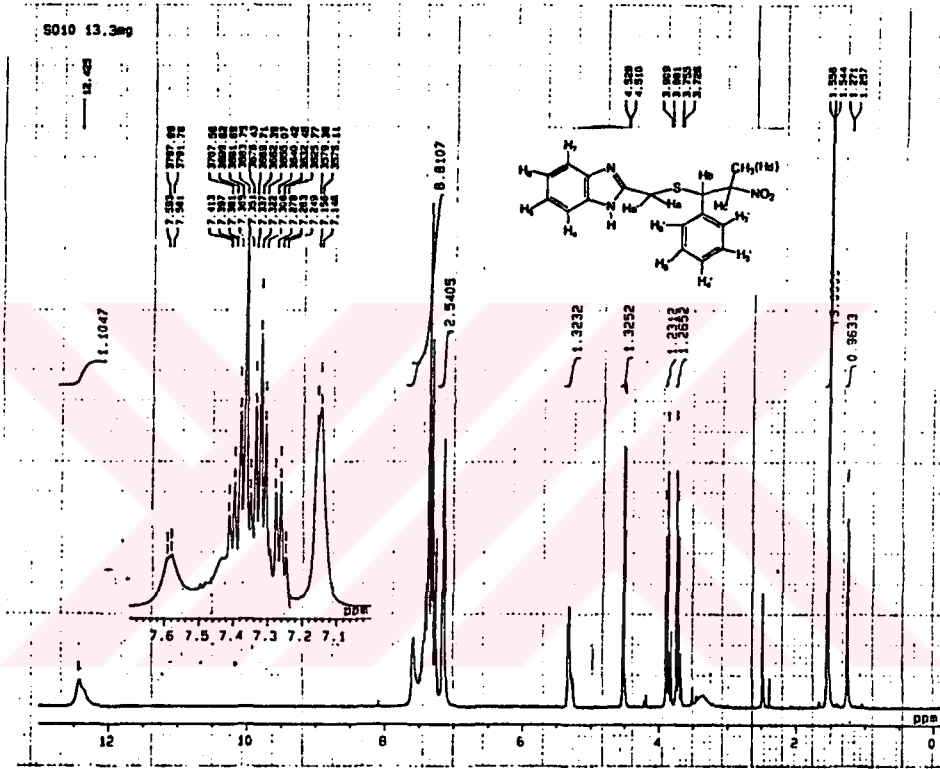
kısmi pozitif yüklü α karbonuna atak eder. Ara ürün oluşumunu hidrojen transferi takip ederek bileşik 3 türevi oluşur (Şema 30).



Şema 30: 2-Merkaptometilbenzimidazol' ün sentez mekanizması

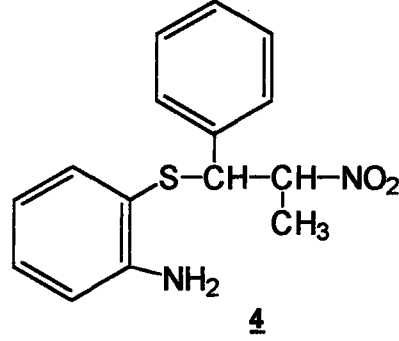
4.2. 2-[(2-nitro-1-fenil-propil)tiyometil]benzimidazol'ün Yapılarının Açıklanması

4.2.1. ¹H- NMR Spektrumlarının Yorumlanması



Şekil 1: Bileşik 3a' nın DMSO-d₆ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

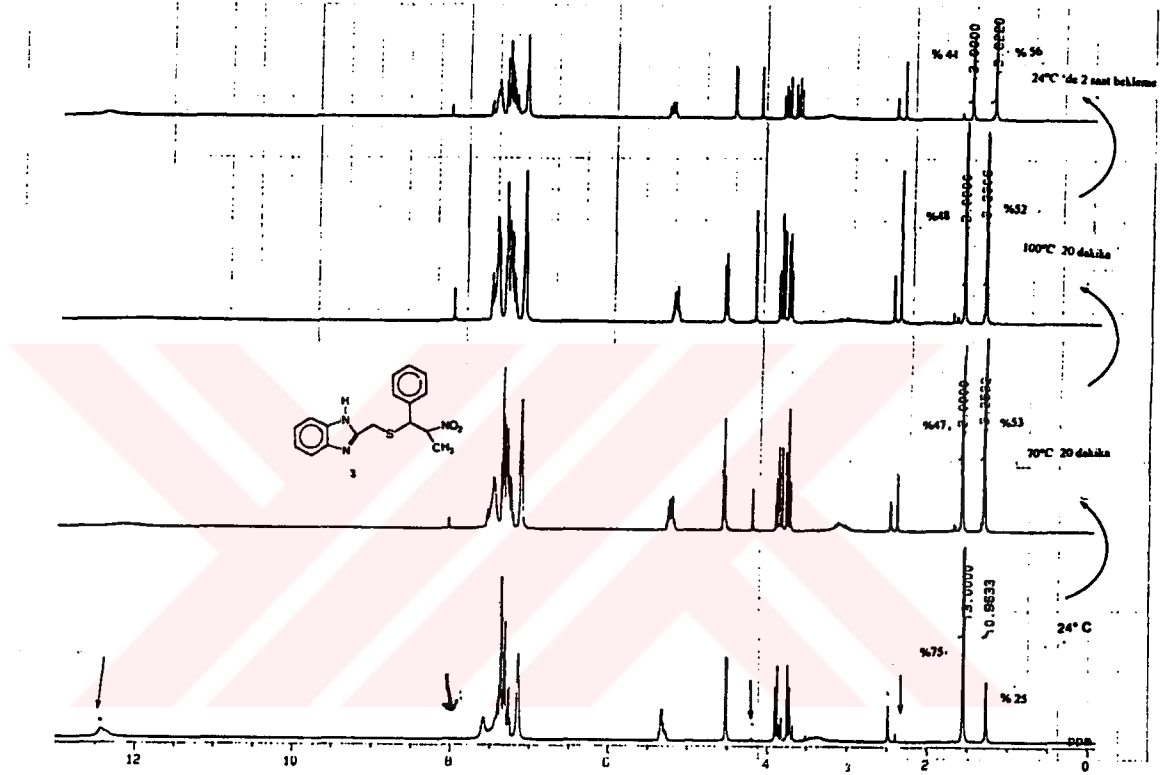
Bileşik 3 türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında nitroya göre β konumunda bulunan metil grubu protonlarına (H₉) ait yaklaşık δ= 1.26 ppm ve δ= 1.54 ppm civarında biri diğerinden yaklaşık 0.3 ppm daha alçak alanda iki dublet gözlenmektedir. Homonükleer spin dekoupling spektrumlarından elde edilen sonuçlara göre, bu iki pikin herbiri farklı iki bileşiğe aittir ve bunları birbirinden ayırt etmek için, metil grubu sinyali daha alçak alanda (δ=1.54 ppm) olan bileşiğe A daha yüksek alanda gözlenene (δ= 1.26 ppm) ise B denilecektir.



Aynı durumu daha önce yaptığımız benzer bir çalışmada bileşik 4 türevlerinde de gözlemiştik. Bu durumu reaksiyon sonucunda oluşan iki diastereoisomere ait pikler olarak yorumlamıştık³⁹. Ancak mümkün olan 4 stereoizomerin oluşum enerjilerinin birbirine çok yakın olması çok dikkatimizi çekmişti. Yeni hazırladığımız bileşik 3 türevlerinde de metil grubu protonlarının iki ayrı dublet vermesi üzerine, bu bileşiklerde de mümkün dört stereoizomerin oluşum enerjilerinin yakın olacağını düşünerek diğer olasılıklar üzerinde durduk. Metil grubuna ait bu iki ayrı dublet'in nedenini açıklayabilmek için diğer bir yol olarak, farklı ısılarda ¹H-NMR spektrumlarının çekilmesi ve bu piklerin oranında bir değişiklik olup olmadığının kontrolünü düşündük.

Pik oranları en farklı olan bileşik 3a' nın ¹H-NMR spektrumu önce 24°C' de alınmış daha sonra 20 dakika 70°C'de bekletildikten sonra tekrar spektrumu alınmıştır. Oda ısısında A: % 75, B: % 25 oranında gözlenirken, 70°C' de pik oranları A: % 47, B: % 53 olmuştur. Isının 20 dakika süresince 100°C'ye çıkarılmasıyla bu oranlar yaklaşık sabit kalmıştır. Bu NMR çözeltisi oda ısısında 2 saat bekletildikten sonra alınan spektrumda, oranların A: %44, B: %56 şeklinde değiştiği gözlenmiştir (Şekil 2). İki adet metil pikinin gözlenmesi, bileşik 3a' nın A ve B karışımından oluştuğunu göstermektedir. Ancak, metil piklerinin

şiddetinde gözlenen bu değişim, bileşik 3a' yı oluşturan A ve B'nin birbirlerinin stereoizomeri değil rotameri olduğunu göstermektedir, çünkü ısının yükselmesiyle diastereoizomerlerin birbirine dönüşmesi beklenemez.



Şekil 2: Bileşik 3a' nın farklı ısılarda alınan ¹H-NMR spektrumu.

Bileşik 3'ün diğer türevlerinin ¹H-NMR spektrumlarında da metil grubunun verdiği iki pik' in şiddetinden A ve B rotamerlerinin oranı bulunmuştur (Tablo 3).

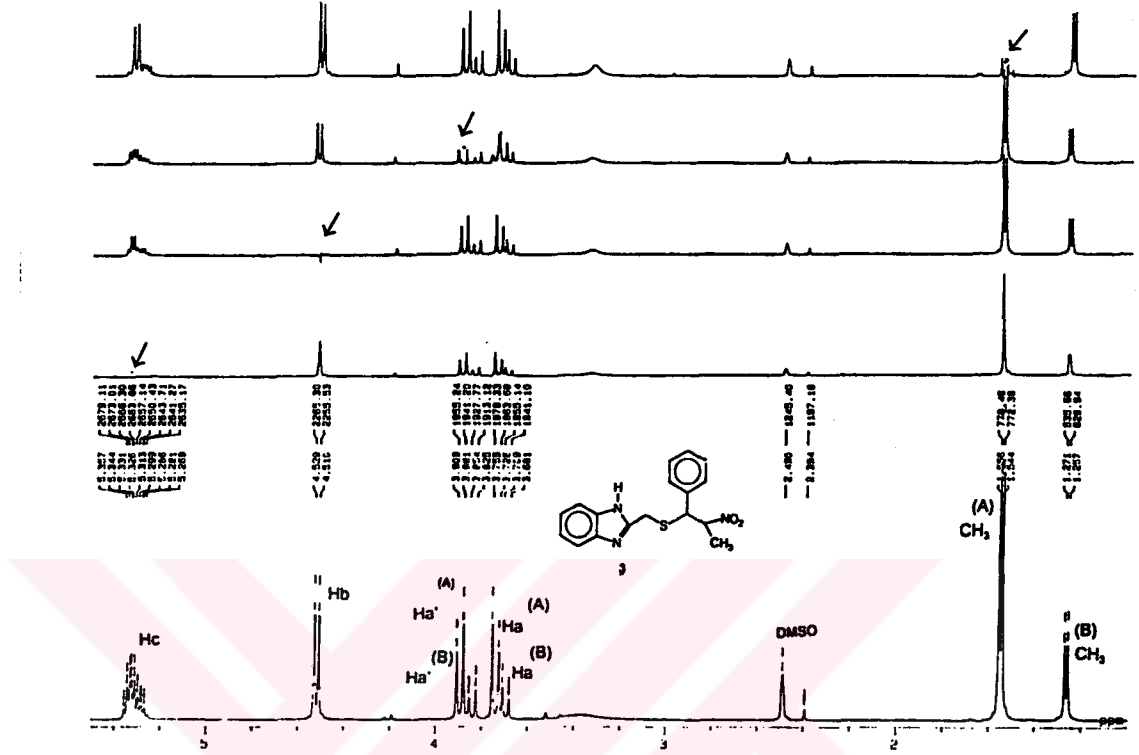
Tablo 3: Bileşik 3 türevlerinin rotamerlerinin % oranları.

3	R	A %	B %
a	H	75	25
b	Cl	45	55
c	NO ₂	42	58
d	CH ₃	47	53
e	OCH ₃	73	27
f	OH, OCH ₃	43	57
g	OC ₂ H ₅	35	65
h	N(CH ₃) ₂	50	50
i	Br	81	19

Ayrıca yüksek ısılarda alınan spektrumlarda önce kirlilik olduğunu düşündüğümüz bazı küçük piklerin yüksek ısılarda alınan spektrumlarda beklenmedik şekilde değişikliğe uğradığı ve şiddetinin arttığı gözlenmiştir.

Oda ısısında NH' a ait $\delta=12.42$ ppm de bir singlet gözlenirken 70°C' de bu sinyalin şiddeti azalmış ve 100°C' de tamamen kaybolmuştur. Fakat ısının artmasıyla aşağıda belirtilen beklenmedik değişikliklerde gözlenmiştir.

$\delta= 2.42, 4.20$ ve 8.10 ppm değerlerinde yeni pikler oluşmuştur ve bunların şiddeti NH pikinin şiddetinin azalışıyla ters orantılı olarak artmıştır. Son olarak oda ısısında iki saat bekletildikten sonra çekilen spektrumda NH piki düşük şiddette tekrar ortaya çıkmakta ve söz konusu yeni piklerin şiddetide bu oranda düşmektedir. Yüksek ısılarda alınan spektrumlarda diğer protonların tamamında yarımalar değişmektedir ve dikkatle incelendiğinde kimyasal kaymaların da bir miktar değiştiğide farkedilmektedir (Şekil 3).

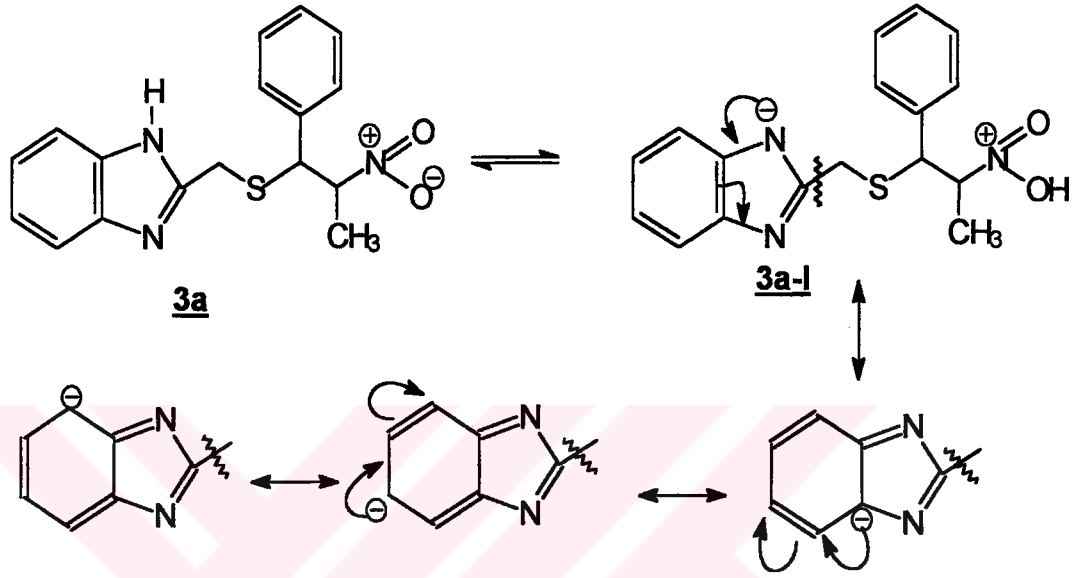


Şekil 3: Bileşik 3a' nın DMSO-d₆ içinde alifatik proton ve spin dekoupling spektrumunu.

Aromatik protonlardan özellikle H₅+H₆ protonlarının sinyali $\delta=7.59$ ppm' den $\delta=7.50$ ppm' e kaymış ve yarılımları da değişmiştir. H₄+H₇ protonlarına ait sinyalin ise daha çok yarılımlarında değişiklik gözlenmektedir. Farklı ısılarda alınan spektrumlarından elde edilen bu sonuçları aşağıdaki gibi açıklamak mümkündür.

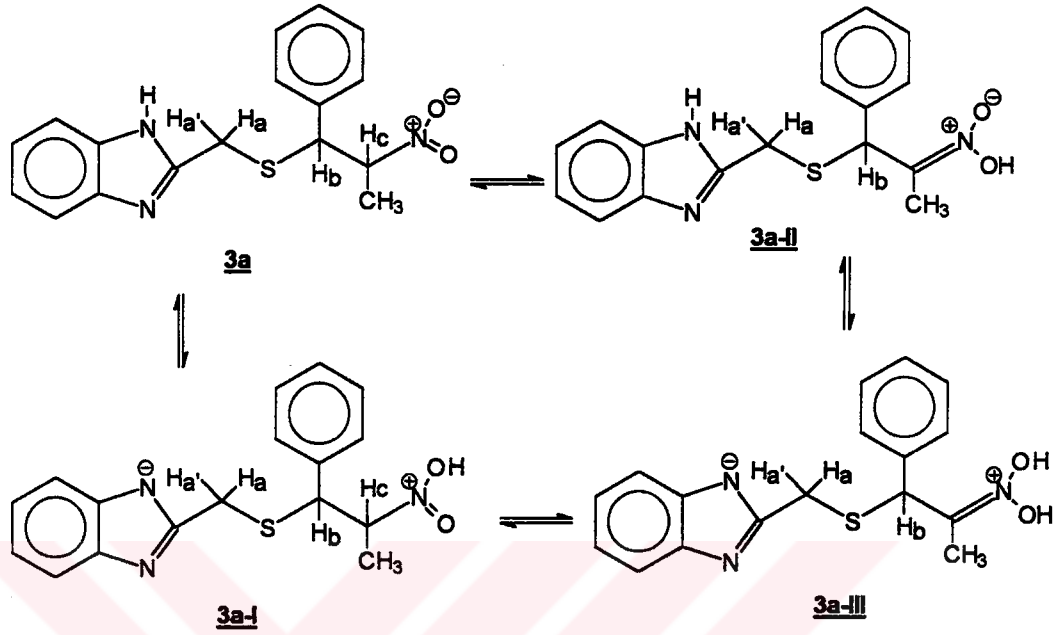
Isının yükseltilmesiyle 3a' nın NH protonu nitro grubunun oksijeni üzerine transfer edilmektedir ve böylece hem benzimidazol halkasının (3a-I) N-1 azotu negatif yük kazanmakta hem de NH yerine OH oluşmaktadır. $\delta=8.10$ ppm' de oluşan yeni pikin OH grubuna ait olduğunu düşünüyoruz. Benzimidazol halkası protonlarının sinyallerinde gözlenen değişiklikleride, N-1

üzerinde oluşan negatif yükün benzimidazol halkasının delokalizasyonuna katılması ile açıklamak mümkün olabilir (Şema 31).

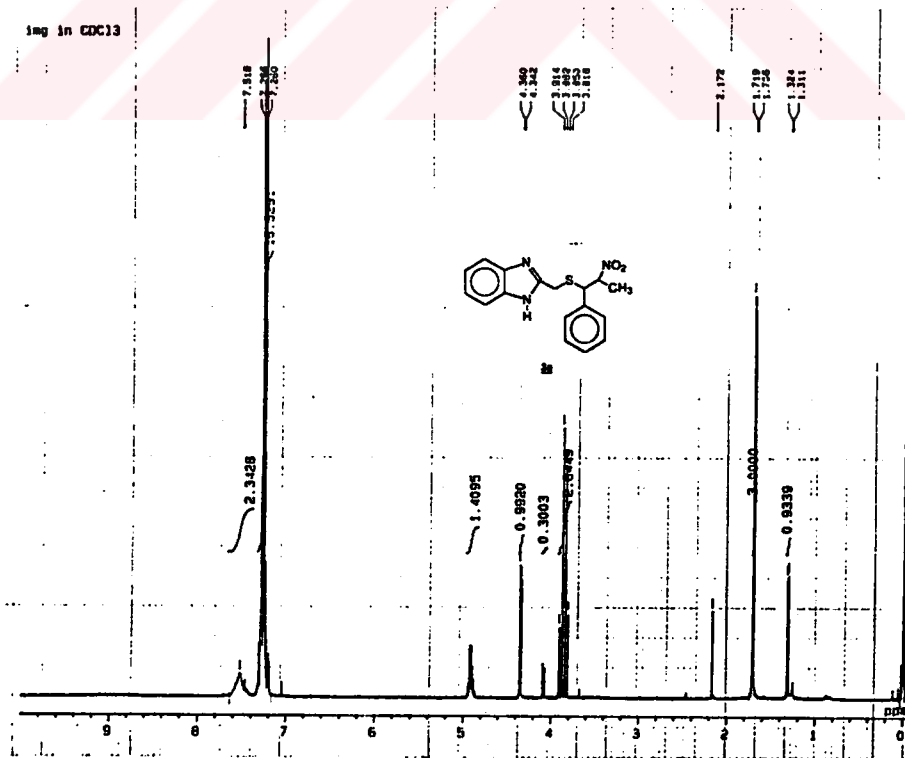


Şema 31: Bileşik 3a' nın DMSO-d₆ içinde 70°C ve 100°C de olası sınır formülleri.

Yüksek ısılarda alınan spektrumlarda oluşan yeni sinyallerin ($\delta=2.42, 4.20, 8.10$ ppm) açıklanmasında Acı-Nitro tautomerizmini göz önünde bulundurmak gerekmektedir. Bileşik 3a' nın Nitro formundaki Hc protonu, nitro grubunun oksijen atomu üzerine transfer olarak Acı 3a-II formunu oluşturur. Nitro form 3a Acı form 3a-II ile dengededir ve ısının artması ile bu denge 3a-II yönüne kayarak ve belirtilen yeni pikler oluşmaktadır (Şema 30). Böylece başlangıçta oda ısısında ihmal edilebilecek kadar küçük olan $\delta=2.42$ ppm de CH₃(Hd), $\delta=4.20$ ppm de Hb' ye, ve $\delta=8.10$ ppm de ise OH pikine ait sinyallerin şiddetinin daha yüksek ısılarda alınan spektrumlarda şiddetinin arttığı gözlenmiştir. $\delta=12.42$ ppm deki NH⁻ pikine ait sinyalde ise azalma dikkati çekmektedir. Benzimidazol halkası protonlarının sinyallerinde gözlenen değişiklikleri de şema 29 daki gibi N-1 üzerinde oluşan negatif yükün benzimidazol halkasının delokalizasyonuna katılması ile açıklamak mümkündür.

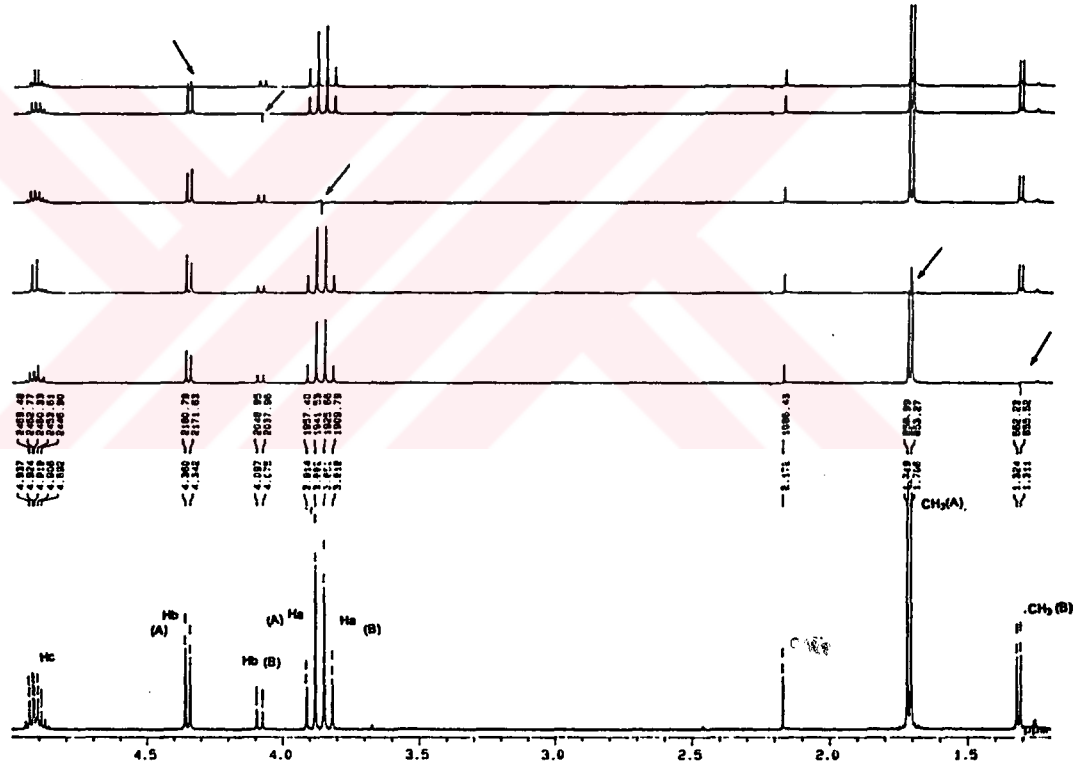


Şema 32: Bileşik 3a' nın DMSO-d₆ içinde yüksek ısılardaki olası Acı-Nitro tautomerizmi.



Şekil 4: Bileşik 3a' nın CDCl₃ içinde alınan ¹H-NMR spektrumu.

Bileşik 3a' nın CDCl_3 içinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda alifatik protonlardan sadece Ha ve Ha' protonlarının kimyasal kayması DMSO-d_6 içinde alınan spektruma göre değişmeksizin kalmıştır ancak burada da A ve B rotamerleri double dublet şeklinde aynı yerde sinyal vermiştir. Diğer alifatik protonlar ise 0.1 - 0.3 ppm civarında bir kaymaya uğramıştır. Bu durum 2-[(2-Nitro-1-fenil-propil)tiyometil] benzimidazol 3 türevlerinde farklı çözücüler içerisinde çözücülerin polaritesine bağlı olarak farklı rotamerlerin tercih edildiğini göstermektedir.



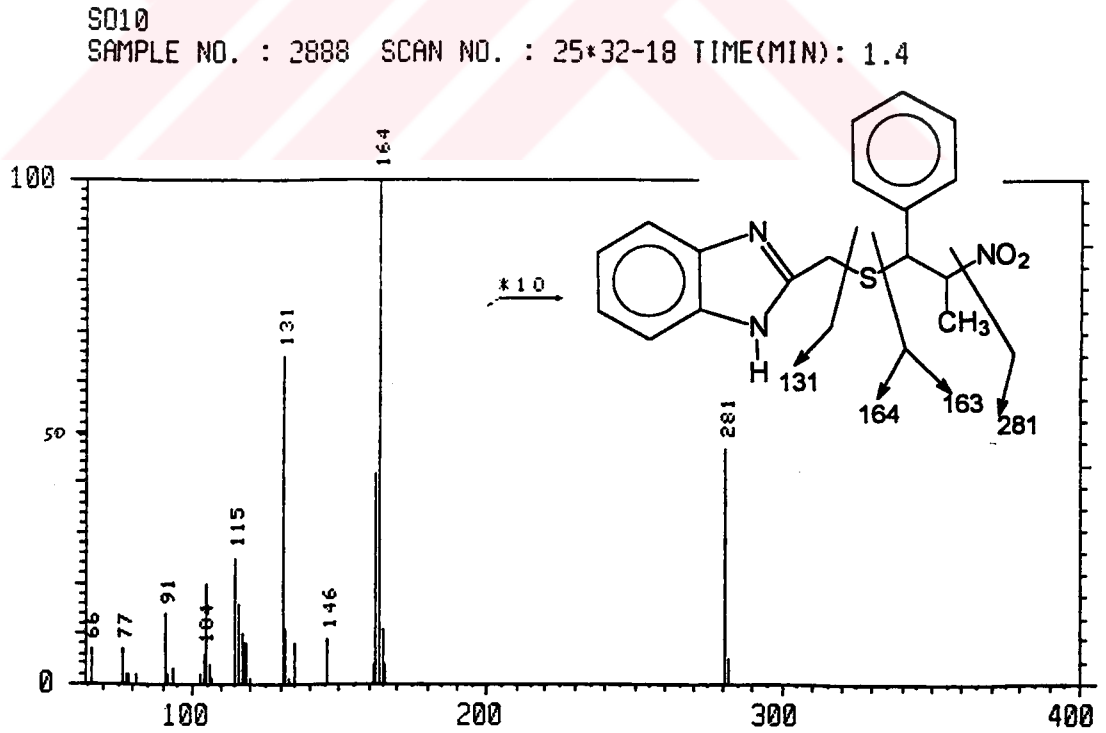
Şekil 5: Bileşik 3a' nın CDCl_3 içinde alifatik proton ve spin dekoupling spektrumunu.

Bileşik 3 türevlerinin yapılarının aydınlatılmasında $^1\text{H-NMR}$ ve homonükleer spindekoupling spektrumlarından yararlanılmıştır. $^1\text{H-NMR}$ spektrumunda gözlenen karakteristik pikler bileşik 3 örneğinde tartışılırsa,

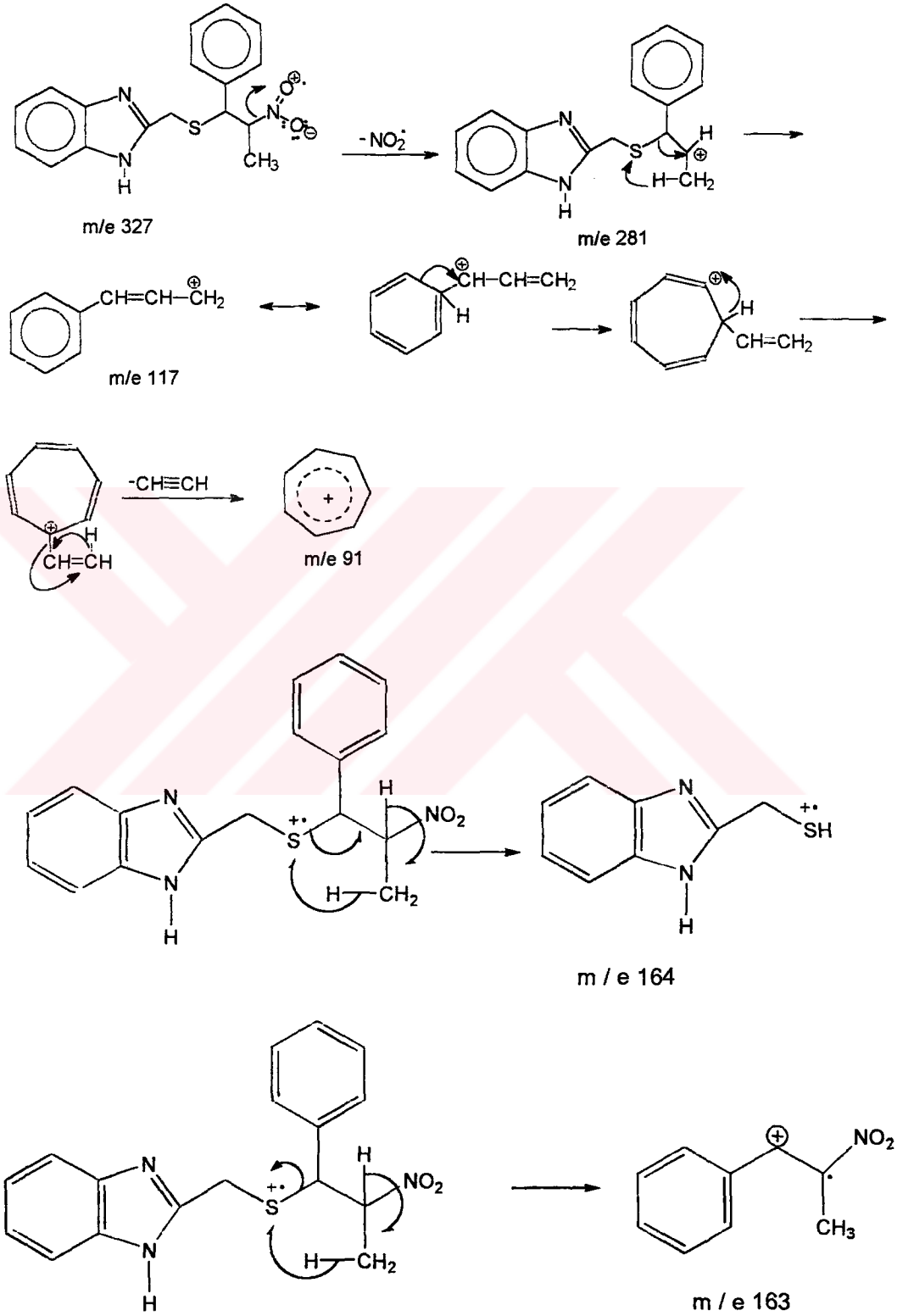
1.26 ppm (B) ve $\delta=1.55$ ppm (A) gözlenmektedir. Ha ve Ha' protonlarına ait dubletler rotamer A için $\delta= 3.74$ ve $\delta=3.90$ ppm' de B için $\delta= 3.70$ ve $\delta= 3.84$ ppm' de sadece tek bir dublet şeklinde görülmektedir. Hc piki ise, yine her iki rotamerin sinyallerinin içiçe olmasından dolayı multipler olarak gözlenmektedir (Şekil 3). Aromatik protonlar beklenen yerlerde gözlenmektedir.Yarımları tesbit edilen kopling konstantları her bileşik için deneysel kısımda ayrı ayrı verilmiştir.

4.2.1.Kütle Spektrumlarının Yorumlanması

Kütle spektrumunda molekül iyonuna ait pik gözlenmemektedir. Molekül iyondan NO_2 kopuşu ile oluşan m/e 281 piki görülmektedir. Kütle spektrumunda gözlenen fragman iyonların oluşumunda olası fragmantasyon için aşağıdaki mekanizmalar önerilebilir.



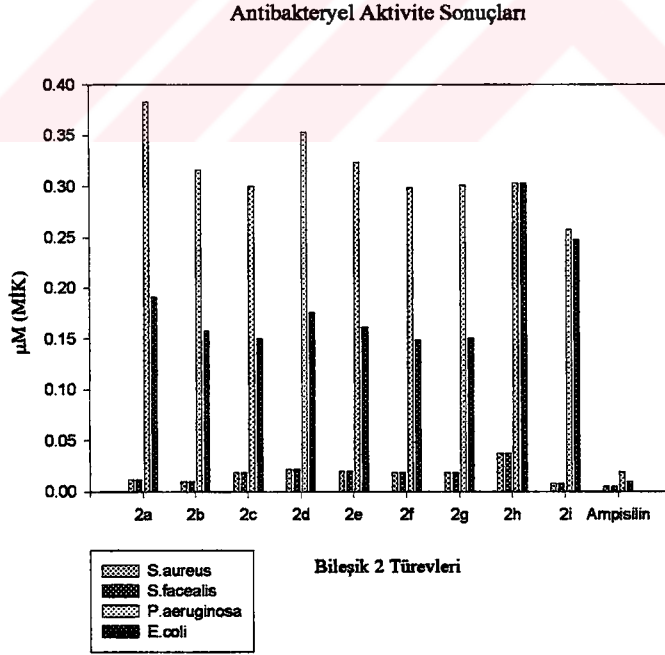
Şekil 6: Bileşik 3a' nın kütle spektrumu.



Şema 33: Kütle spektrumunda gözlenen fragman iyonların olası fragmentasyon mekanizmaları.

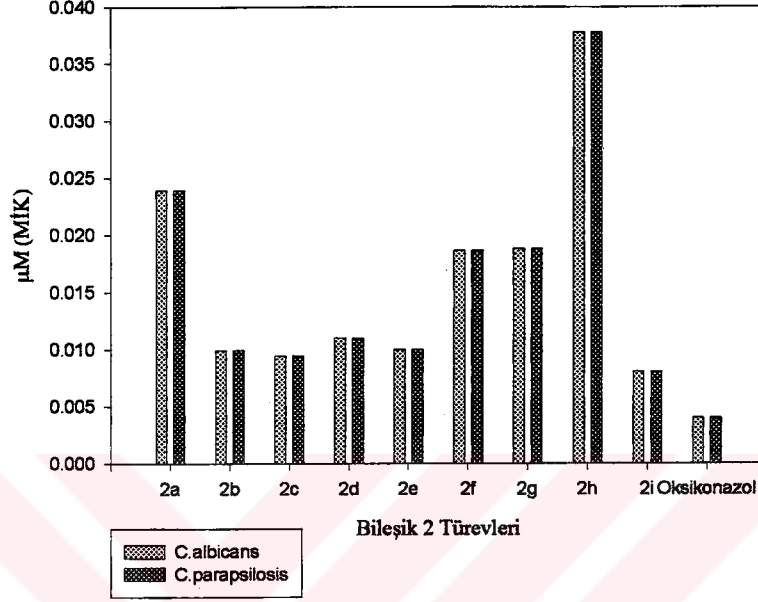
4.3. Aktivite Çalışmaları

2-Merkaptometilbenzimidazol 1, β -metil- β -nitrostiren 2 türevleri ve 1-[(2-nitro-1-fenilpropil)tiyometil]benzimidazol 3 türevlerinin antibakteriyel aktivite çalışmalarında Gram (-) bakteri; *Pseudomonas aeruginosa* ve *Escherichia coli* Gram (+) bakteri; *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus faecalis* kullanılırken antifungal aktivite tayininde *Candida albicans* ve *Candida parapsilosis* türü maya benzeri funguslara karşı aktiviteleri test edilmiştir. Aktivite sonuçları grafik 1, 2, 3, ve 4' de birbirleriyle ve antibakteriyel aktiviteleri Ampisilin trihidrat, antifungal aktiviteleri ise Oksikonazol nitrat ile kıyaslanmıştır.



Grafik 1: Bileşik 2 türevlerinin antibakteriyel aktivite sonuçları.

Antifungal Aktivite Sonuçları



Grafik 2: Bileşik 2 türevlerinin antifungal aktivite sonuçları.

Bileşik 2 türevlerinden 2a, 2b ve 2i' nin Gram (+) mikroorganizmalara etkisi en yüksek olan bileşiklerdir. Para konumunda halojen içeren içeren içeren bileşikler 4-Cl (2b) ve 4-Br (2i)' nin aktivitesi en yüksek olan bileşiklerdir. Antifungal aktivite testinde β -metil- β -nitrostiren türevlerinden 2b, 2c, 2d, 2e ve 2i Oksikonazol nitrat ile kıyaslanabilir düzeyde aktif bileşiklerdir. Özellikle para konumunda Br bulunan (2i) bileşiği ve parada Cl bulunan (2b) bileşiğinin antifungal aktivitesi Oksikonazol nitrat ile kıyaslanabilir düzeyde yüksektir.

2-Merkaptometilbenzimidazol 1, β -metil- β -nitrostiren 2 türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin MİK değerleri μ M olarak Tablo 4 ve 5' de verilmiştir.

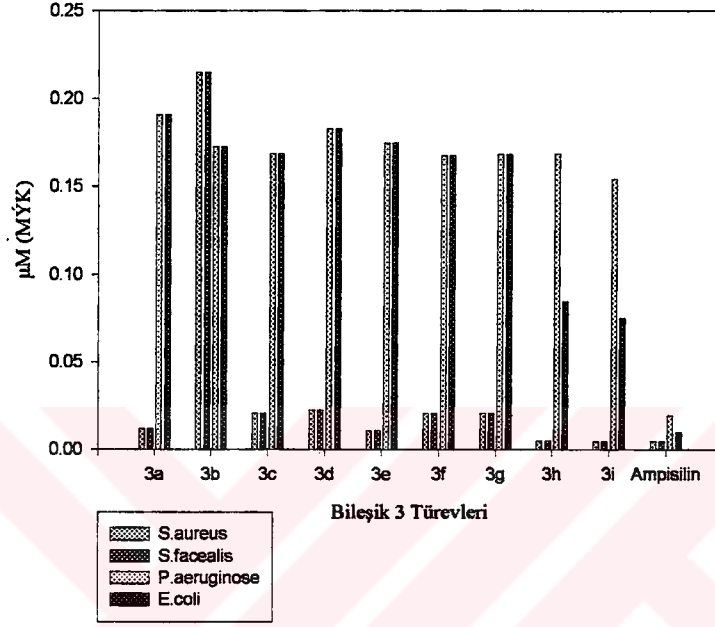
Tablo 4: Sentezlenen bileşik 1 ve 2 türevlerinin antibakteriyel aktivite sonuçları
(MİK değerleri μM olarak verilmiştir).

Bileşik No	R	Gram (+)		Gram (-)	
		S.aureus	S.facealis	P.aeruginosa	E.coli
2-Merkapto metilbenzimidazol		0.1902	0.1902	0.3805	0.3805
2a	4-H	0.0119	0.0119	0.3830	0.1915
2b	4-Cl	0.0099	0.0099	0.3162	0.1581
2c	4-NO ₂	0.00187	0.0187	0.3002	0.1501
2d	4-CH ₃	0.0220	0.0220	0.3527	0.1763
2e	4-OCH ₃	0.0201	0.0201	0.3234	0.1617
2f	4OH,3-OCH ₃	0.0186	0.0186	0.2987	0.1493
2g	4-OC ₂ H ₅	0.0188	0.0188	0.3016	0.1508
2h	4-N(CH ₃) ₂	0.0378	0.0378	0.3030	0.3030
2i	4-Br	0.0080	0.0080	0.2581	0.2481
Ampisilin.3H₂O		0.0048	0.0048	0.0193	0.0097

Tablo 5: Sentezlenen bileşik 1 ve 2 türevlerinin antifungal aktivite sonuçları
(MİK değerleri μM olarak verilmiştir).

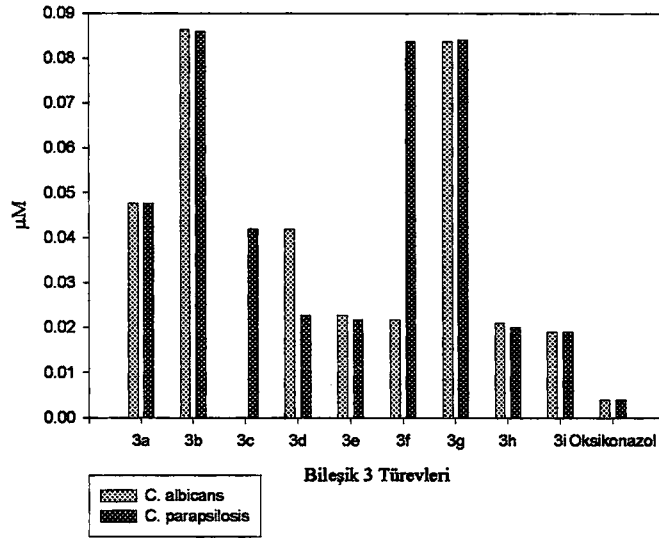
Bileşik No	R	C.albicans	C.parapsilosis
2-Merkapto metilbenzimidazol		0.3805	0.3805
2a	4-H	0.0239	0.0239
2b	4-Cl	0.0099	0.0099
2c	4-NO ₂	0.0094	0.0094
2d	4-CH ₃	0.0110	0.0110
2e	4-OCH ₃	0.0100	0.0100
2f	4-OH,3CH ₃	0.0186	0.0186
2g	4-OC ₂ H ₅	0.0188	0.0188
2h	4-N(CH ₃) ₂	0.0378	0.0378
2i	4-Br	0.0080	0.0080
Oksikonazol nitrat		0.0040	0.0040

Antibakteriyel Aktivite Sonuçları



Grafik 3: Bileşik 3 türevlerinin antibakteriyel aktivite sonuçları.

Antifungal Aktivite Sonuçları



Grafik 4: Bileşik 3 türevlerinin antifungal aktivite sonuçları.

Sentez edilen katım ürünlerinden **3a**, **3e**, **3h** ve **3i** bileşiklerinin antibakteriyel aktivitesi en yüksek olan bileşiklerdir. Para konumundan sübstitüsyon ile aktivite artmıştır. Br bulunan bileşik **3i**'nin MİK değeri Ampisilin trihidrat ile eşittir. Cl içeren bileşiğin **3c**'nin aktivitesi ise 4 kat daha azdır. Dimetilamino içeren bileşiğin aktivitesi ise **3i**'den sonra en yüksek aktivite gösteren bileşiktir. Antifungal aktivite testinde ise **3i** bileşiği aktivitesi en yüksek olan bileşiktir. **3d**, **3e** ve **3h** bileşiğinin aktivitesi ise birbirine yakın bulunmuştur. Bileşik **3** türevleri Gram (+) mikroorganizmalara Gram (-) mikroorganizmalardan daha fazla aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.

Sentez edilen 1-[(2-nitro-1-fenilpropil)tiyometil]benzimidazol **3** türevlerinin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin MİK değerleri μM olarak Tablo 6 ve 7 de verilmiştir.

Tablo 6: Sentezlenen bileşik **3** türevlerinin antibakteriyel aktivite sonuçları (MİK değerleri μM olarak verilmiştir).

Bileşik No	R	Gram (+)		Gram (-)	
		S.aureus	S.facealis	P.aeruginosa	E.coli
3a	4-H	0.0119	0.0119	0.1908	0.1908
3b	4-Cl	0.0215	0.0215	0.1727	0.1727
3c	4-NO ₂	0.0209	0.0209	0.1687	0.1687
3d	4-CH ₃	0.0228	0.0228	0.1830	0.1830
3e	4-OCH ₃	0.0109	0.0109	0.1748	0.1748
3f	4-OH,3-OCH ₃	0.0208	0.0208	0.1673	0.1673
3g	4-OC ₂ H ₅	0.0209	0.0209	0.1682	0.1682
3h	4-N(CH ₃) ₂	0.0052	0.0052	0.1687	0.0843
3i	4-Br	0.0048	0.0048	0.1538	0.0749
Ampisilin .3H₂O		0.0048	0.0048	0.0193	0.0097

Tablo 7: . Sentezlenen bileşik 3 türevlerinin antifungal aktivite sonuçları
(MİK değerleri μ M olarak verilmiştir).

Bileşik No	R	C.albicans	C.parapsilosis
3a	4-H	0.0477	0.0477
3b	4-Cl	0.0863	0.0863
3c	4-NO ₂	0.0419	0.0419
3d	4-CH ₃	0.0228	0.0228
3e	4-OCH ₃	0.0218	0.0218
3f	4-OH,3OCH ₃	0.0836	0.0836
3g	4-OC ₂ H ₅	0.0841	0.0841
3h	4-N(CH ₃) ₂	0.0210	0.0210
3i	4-Br	0.0191	0.0191
Oksikonazol nitrat		0.0040	0.0040

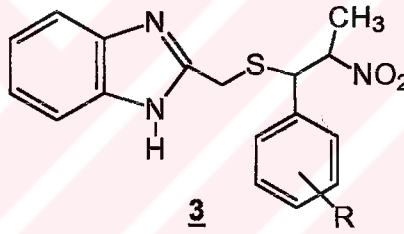
Bileşik 2 ve 3 türevlerinin antibakteriyel etkileri Gram (+) mikroorganizmalara, Gram (-) mikroorganizmalara oranla daha fazla etkilidir. Gram (+) mikroorganizmalar üzerinde genellikle bileşik 3 türevleri daha etkin olmakla beraber 2 ve 3 türevlerinin aktivitesi birbirine çok yakındır. 2i Bileşiğinin doymuş türevi olan 3i' nin antibakteriyel etkisi Ampisilin trihidrat ile eşittir. Antifungal olarak 2i bileşiği, 3i bileşiğinden daha aktiftir. Para konumunda Cl bulunan katım ürünü 3b' nin aktivitesi ise para konumunda Br bulunan 3i' den 5 kat daha azdır. Bileşik 2a ve 3a' nın Gram (+) mikroorganizmalar üzerinde aktiviteleri aynıdır fakat Gram (-) mikroorganizmalara bileşik 3a daha etkilidir. Bileşik 2a' nın antifungal aktivitesi ise daha fazladır. Bileşik 3 türevlerinden ise 3d, 3e, 3f, 3h ve 3i' nin antifungal aktivitesi en yüksek olan bileşiklerdir ancak bileşik 2 türevlerine göre antifungal aktiviteleri daha düşüktür. Bileşik 3h'ın antifungal ve antibakteriyel aktivitesi ise 2h'dan daha yüksektir. Bileşik 2c, 2f, 2g ile bunların doymuş türevleri olan 3c, 3f ve 3g'nin antibakteriyel ve antifungal

etkileri hemen hemen aynıdır. Fenil halkasında $-OCH_3$ ve bir karbon zinciri uzatılmasıyla elde edilen $-OC_2H_5$ gruplarının süstitüsüyonu ile elde edilen bileşik **2e** ve **2g** ile **3e** ve **3g** bileşiklerinin antibakteryel ve antifungal aktivite testlerinde Gram (+) mikroorganizmalardan Staphylococcus türleri ve Candida türlerine **2e** ve **3e** daha etkili iken Gram (-) mikroorganizmalara **2g** ve **3g** daha etkilidir. Bileşik **1'** in ise antifungal ve antibakteryel aktivitesi **2** ve **3** türevlerine göre düşüktür. Görüldüğü üzere sentez edilen bileşik **2** türevlerinin Oksikonazol nitrat ile bileşik **3** türevleri ise Ampisilin trihidrat ile kıyaslanabilir aktivite göstermektedir. Özellikle **3i** bileşiğinin MİK değeri Ampisilin trihidrat' ın MİK değeri ile eşit olması dikkat çekicidir.



5. ÖZET

Çalışma grubumuzun daha önceki çalışmalarının devamı olarak, antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri ayrıntılı olarak incelenen β -metil- β -nitrostiren türevlerinin aktif çifte bağlarına 2-merkaptometilbenzimidazol' ün katımı ile 2-[(2-nitro-1-fenilpropil)tiyometil]benzimidazol **3** yapısına sahip orjinal bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşik **3** türevlerinin yapıları IR, NMR, Kütle ve elementel analiz yöntemleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

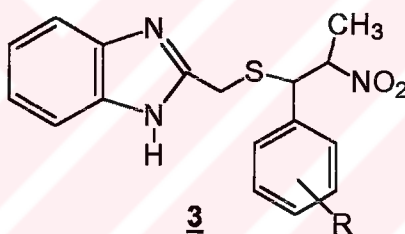


R= 4-H, 4-Cl, 4-NO₂, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-OH, 3-OCH₃, 4-OC₂H₅,
4-N(CH₃)₂,4-Br.

β -Metil- β -nitrostiren **2** ve bileşik **3** türevlerinin Gram (+) (*S. aureus*, *S. feacelis*) ve Gram (-) (*E. Coli*, *P. aeruginosa*) bakterilere karşı antibakteriyel ve *C. albicans*, *C. parapsilosis*'e türü maya benzeri mantarlara karşı antifungal aktiviteleri tayin edilmiştir. Standart olarak Ampisilin trihidrat ve Oksikonazol nitrat kullanılmıştır. Bileşik **3** türevleri antibakteriyel aktivite testinde Ampisilin trihidrat ile, bileşik **2** türevleri ise antifungal aktivite testinde Oksikonazol nitrat ile kıyaslanabilir düzeyde aktivite göstermektedirler.

6. SUMMARY

As a continuation of the previous studies of our research group some new compounds at the structure of 2-[(2-nitro-1-phenylpropyl) thiomethyl] benzimidazole **3** have been synthesized deriving by the addition of 2-mercaptomethylbenzimidazoles on the active double bond of β -methyl- β -nitrostyren derivatives of which the antibacterial and antifungal activities have been examined throughly before. The structures of the synthesized compounds **3** have been elucidated by using IR, NMR, Mass spectrometry and Elemental Analysis methods.



R= 4-H, 4-Cl, 4-NO₂, 4-CH₃, 4-OCH₃, 4-OH, 3-OCH₃, 4-OC₂H₅, 4-N(CH₃)₂, 4-Br.

The antibacterial activities of β -methyl- β -nitrostyren **2** and compound **3** derivatives against Gram (+) (*S. aureus*, *S. feacelis*) and Gram (-) (*E. Coli*, *P. aeruginosa*) and antifungal activities against *C.albicans*, *C. parapsilosis* have been determined. Ampicillin trihydrate and Oxyconazol nitrate have been used as standard comparison material. Compound **3** derivatives exhibit antibacterial activity comparable with Ampicillin trihydrate and Compound **2** derivatives exhibit antifungal activity comparable with Oxyconazol nitrate.

7. KAYNAKLAR

1. NOYANALPAN, N., IŞIKDAĞ, İ.: 2-Süstitüe Benzimidazol Türevlerinin Sentezleri, Yapı Aydınlatmaları ve Yapı Etki Çalışmaları, Doğa Bilimleri Dergisi, C, 9, 183-93. (1985).
2. THIELE, J.: Condensation des Nitromethans mit Aromatischen Aldehyden, Chem. Ber. 32, 1293-97. (1899).
3. WORRAL, D. E.: Nitrostyrene, Organic Synthesis, Coll. Vol. 1, 413-15, (1941).
4. SCHÖHÖFER, F., SCHOOM, M.: Some New Compounds as External Antibacterial Agent, Arzneimittel-Forsch., 8, 374-76. (1948).
5. SCHALES, O., GRAFEE, H. A.: Arilnitroalkanes: A New Group of Antibacterial Agents, J. Am. Chem. Soc., 74, 4486-90. (1952).
6. XORGE, A. D., JORGE, S.S., ARTURO, E.: The Preparation of 4-bromo and 4-iodo- β -nitrostyrene, J.Am.Chem. Soc., 75, 4581-82. (1953).
7. BOCOBO, F. C., CURTIS, A. C., BLOCK, W. D., HARRELL, E. R., EVANS, E. E., HAINES, R.F.: Evaluation of Nitrostyrenes as Antifungal Agents. I. In vitro Studies, Antibiotics & Chemotherapy, 6, 385-90. (1956).
8. EVANS, E. E., HAINS, R. F., CURTIS, A. C., BOCOBO, F.C., BLOCK, W. D., HARELL, E. R.: "Evaluation of Nitrostyrene as Antifungal Agents. II. In vivo Experiments , J. Invest. Dermatol., 27, 43-48. (1956).
9. RICCI, A., ANGELRTTI, P., U.: Antibacterial Potency of Styrene Derivatives I., Bull. Chim. Farm., 97, 662-67. (1958).
10. SENFU, M., MATSUDA, A. ISHIDA, S., KAWAMURA, Y., YAMANAKA, K.: Antibacterial and Antifungal Activities of β -Nitrostyrene Derivatives, Chemotherapy, 8, 252-57. (1960).
11. CARAMIA, F., RICCI, A.: Antibacterial Activity of Styrene Derivatives, Boll. Chim. Pharm., 100, 93-103. (1961). Ref. C.A. 55, 20328e (1961).

12. PIANKA, M.: Fungitoxicity of Certain β -Nitrostyrenes and Related Compounds, *J.Sci. Food Agr.*, 14, 4855. (1963). Ref. C.A. 59, 5048b (1963).
13. CLITHEROE, A., GREEN, D., JANSEN, A. B. A., PHILLIPS, P. C., RULE, A.W.: Nitro Ethylenes and Related Compounds as Trichomonacides and Candidacides, *J. Pharm. Pharm. Pharmacol.*, 17 (3), 167-72. (1965).
14. BILICH, B. E., VLADIMIRTSEV, I. F., CHERKASOV, V. M., KHRIPKO, S. S.: Antimicrobial Substances with Antibiotic Action Among β - Nitrostyrene Derivatives, *Antibiotiki (Kiev)*, 5, 31-6. (1970). Ref. C. A. 75, 116062z (1970).
15. KOREMURA, M.: Synthesis of β -alkyl- β -nitrostyrene derivatives and Their Antimicrobial and Insecticidal Activities, *Ibid.*, 7, 552-556. (1965). Ref. C. A., 62, 3962d, (1965).
16. HUITRIC, C. A., PRATT, R., OKANA, Y., KUMLER, D. W.: Antifungal Activity of β -nitrostyrenes and some cyclohexane derivatives, *Antibiotics & Chemotherapy*, 6, 290-293. (1956).
17. Murphy Chemical Co.Ltd. and PIANKA, M.: Fungicidal Coumpounds, *Brit.* 866,506, Apr. 26. (1961). Ref. C. A.,55, 25144i (1961).
18. ZSOLNAI, T.: New Fungisides II. Nitro Compounds, *Biochem. Pharmacol.*, 5, 387-404. (1961).
19. ANDREW, T.L.: 2-Nitroalkyl N,N-dialkyldithiocarbamates, Clapp, James Wellington (American Cyanamid Co.) U.S. 4,038,288 (Cl.260-329S; CO7D333/00), 26 Jul 1977, Appl. 127,825, 24 Mar 1971; 16 pp.
20. NAKANISHI, T., OKU, H., KOREMURA, M.: Relation between chemical structures and antifungal activity of β -nitrostyrene derivatives aganist *Piricularia oryzae*, *Sankyo Kenkyusho Nempo* 15, 151-55. (1963). Ref. C. A. 60, 12604g, (1963).
21. JACEK, B.: Some New β -nitrostyrene Fungicides, *Tagungsber.-Akad. Landwirtschaftswiss. D. D. R.*1984, 222 (Syst. Fungic. Antifungal Coupd.), 283-92. Ref. C. A. 103, 87598 t, (1984).

22. SHCHEGLOV, V.Yu., VLADIMIRTSEV, I.F., CHERKASOV, V.M., SPIRIDONOV, Yu. Ya., KHRIPKO, S. S.: Herbicide Activity of Some Styrene Derivatives, *Khim. Sel. Khoz.* 9(1), 50-52. (1971). Ref. C. A. 74, 110677h (1971).
23. SHUMARD, R., S.: Antiseptic Soap Composition, US., 2, 795, 554. (1957). Ref. C. A. 51, 12516e (1959).
24. TAGO, K., TAMIO, N.: Chemotherapy of Tuberculosis. I. In vitro Activity of Thiosemicarbazone and Related Compounds, *Chemotherapy*, 2, 157-61. (1954).
25. SANKYO, C. Ltd.: 1-Aryl-2-nitroethylene Soil[Pesticide] Compositions Fr. 1, 366, 63, (Cl. A 01n, C 07 c), July 10, (1964). Ref. C. A. 61, 15288h (1964).
26. BYRDY, S., ECKSTEIN, Z., KOWALA, R., PLENKIEWICH, P.: Biological Activity of β -Nitrovinylbenzene Derivatives, *J. Nitro Compds. Proc. Intern. Symp.*, 509-18. (1964). Ref. C. A. 61, 17942b (1964).
27. CAVIER, R., ALLADE, I., BOUVIER, P., COLAU, R., DORE, J. C., VIEL, C.: Amebicidal and Trichomonacidal Activity In vitro of β - Nitrostyrenes, α - Nitrostilbenes and α - or β -Substituted Analogs, *Ann.Pharm.Fr.*, 36, (11-12), 607-20. (1978).
28. SHCHEGLOV, Y. V., VLADIMIRTSEV, I. F., CHERKASOV, V. M., SPIRIDONOV, Y. Y., KHRIPKO, S. S.: Herbicide Activity of Some Styrene Derivatives, *Khim. Sel. Khoz.*, 9 (1), 50-2. (1971). Ref. C. A. 74, 110667 (1971).
29. RUBINCHIK, M.A., TOLKACHEV, O. N.: Study of the Antiprotozoal Activity of Compounds of a Group of Diphenyl Ethers and Some Nitrostyrenes, *Med. Parazitol. Parant. Bolezni*, 45 (5), 531-36. (1976). Ref. C.A. 86, 11565x (1977).
30. MONTAGNIER, L., BISAGNI, E., BOURZAT, J.D., GRUEST, J., MARQUET, J. P., PEPIN, J. J., RIVALLE, C.: Cytotoxicity and Antitumor

- Activity of β -nitrostyrenes, *Chim. Ther.* 6(3), 186-91. (1971). Ref. C. A. 75, 108029 d (1971).
31. VIEL, C., DORE, J.C.: New synthetic Cytotoxic Antitumor Agents from Aristolochi Acid, a Nitrophenathrene Acid with Antitumor Action Extracted from Aristolochiaceae, *Farmaco, Ed. Sci.* 27(4), 257-312. (1972).
 32. BISAGNI, C., MONTAGNIER, L., VIEL, C., DORE, J.: Pharmacologically Active Trans-Nitrostyrene Compounds, Fused and Heterocyclic Analogs, *Fr. Demonde* 2, 115, 089 (Cl. A 61k, C 07cd), 11 Aug 1972, *Appl.* 7042, 945, 30 Nov 1970; 24pp., Ref. C.A. 78, 110864c (1973).
 33. ZATULA, D.G., VLADIMIRTSEV, I. F., CHERKASOV, V. M., RED'ko, I. M., RENZIK, S. R.: Antimicrobial and Antineoplastic properties of different Classes of Organic Compounds, *Fiziol. Akt. Veshchestva*, 6, 30-2. (1974). Ref. C. A. 82, 149388, (1975).
 34. DORE, J. C., VIEL, C.: Antitumoral Chemotherapy X. Cytotoxic and Antitumoral Activity of β -Nitrostyrenes and Nitrovinyl Derivatives, *Farmaco, Ed. Sci.*, 30(2), 81-109. (1975).
 35. DORE, C. J., CLOUDE, V.: Antitumor Chemotherapy XI. Correlation Between Etylenimine Addition and Cytotoxic Properties on Tumor Cells of Coumpounds with Activated Ethylene Double Bounds, *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, 9(6), 666-72. (1974). Ref. C. A. 83, 5319 n (1975).
 36. EMILE, B., LUC, M., CLAUDE, V., CHRITOPHE, J.: Pharmacologically Active Trans-Nitrostyrene Compounds and fused and Heterocyclic Analogs, *Fr. Demande.*, 2, 115,-089 (Cl. A 61k, C 07cd), 11 Aug 1972, *Appl.* 70 42, 945, 30 Nov 1970; 24 pp. Ref. C. A. 78, 110864c (1973).
 37. SHCHEGLOV, Yu., V., VLADIMIRTSEV, I., F., CHERKASOV, V., M., SOIRDONOV, Yu., Yo., KHRIPKO, S., S.: Herbicide Activity of Some Styrene Derivatives, *Khim.Sel. Khoz.*, 9(1), 50-2. (1971). Ref. C. A. 74, 110667h (1971).

38. GÖKÇE, M.: 2-Aminotiyofenol ile β -Nitrostyrenlerin Verdiği Yeni Tipte Nitroetan Türevlerinin Sentezi, Reaksiyonları ve Antibakteriyel Aktivitelerinin İncelenmesi, Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara 1996.
39. BERÇİN, E., UYSAL-GÖKÇE, M., ÖZÇELİK, B., YURTSEVER, M.,NOYANALPAN,N.: Nitropropane Derivatives as New Addition Products of β -Methyl- β -nitrostyrenes and Their Antimicrobial Activities I , J. Fac. Pharm. Gazi, 12,2, 173-87. (1995).
40. BANOĞLU, B.: β -Nitrostyren Türevlerinin L-Sistein ile Verdiği Katım Ürünlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktiviteleri Üzerinde çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara 1997.
41. GÖKÇE, M., ÖZÇELİK, B., BERÇİN,E.: The Addition Products of Thiosalicylic Acid and β -Nitrostyrenes and Their Antimicrobial Activities, First International Symposium on Pharmaceutical Chemistry, September 24-26, 1997-Ankara.
42. ŞÜKÜROĞLU, M.: β -Nitrostyren Türevlerinin 2-Merkaptoasetikasit ile Verdiği Katılma Reaksiyonları ve Bunların Katılma Reaksiyonlarının İncelenmesi Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Ankara 1998.
43. CASON, L. F.: Substituted Carboxanilides, US, 3, 376, 340 (CI.260-562) 02 Apr. 1968, Appl. 23 Nov. 1965; 3 pp. Ref. C.A. 70, 3507b (1968).
44. LIES, T. A., CLAPP, J. W.:2-Nitroalkyl N,N-dialkyldithiocarbamates, US4, 038, 288 (CI. 260-329S; C07D333/00), 26 Jul 1977, Appl127, 825, 24 Mar 1971; 16pp. Ref. C. A. 87 167565w (1977).
45. PETERSEN, U., PETERSEN, S., SCHINPFLUG, H., HAMBURGER, B.: Fungicidal and Bactericidal 2-Aryl-2-(di-and-triazolyl)nitroethenes, Ger. Offen.2, 260, 704 (CI. C07d, A 01n), 20 Jun 1974, Appl. P 22 704. 1, 12 Dec 1972; 23 pp., Ref. C. A. 81, 91539u (1974).

46. MESSINGER, P.: Sulfones as Chemical Transport Forms Of Germicides. 1. Addition of Sulfinic Acids to Activated Alkenes, Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.), 30 (6), 458-62. (1973).
47. LIES, T. A., CLAP, J. W.: Dithiocarbamate Ester Bactericides and Fungicides, US 4, 011, 230 (Cl. 260-293. 85; c07D401/12) 08 Mar 1977, Appl. 127, 825, 24 Mar 1971, 21 pp., Ref. C. A. 86, 18947h (1977).
48. BERÇİN, E., UYSAL-GÖKÇE, M., ABBASOĞLU, U., NOYANALPAN, N.: Nitroethane Derivatives as New Addition Products of β -Nitrostyrenes and Their Antimicrobial Activities I, J. Fac. Pharm. Gazi, 12,2, 117-28. (1995).
49. BERÇİN, E., UYSAL-GÖKÇE, M., NOYANALPAN, N.: Reaction of Nitroethane Derivatives; Formation of New 1,5-Benzothiazepines and Benzothiazoles III, J. Fac. Pharm. Gazi, 13,1,85-96. (1996).
50. BERÇİN, E., UYSAL-GÖKÇE, M.: The Products of Michael Type Addition 2-Mercaptomethylbenzimidazole on The Derivatives of β -Nitrostyrenes and Their Structure Elucidation, J. Fac. Pharm. Gazi, 13,1, 33-4. (1996).
51. UYSAL-GÖKÇE, M., BERÇİN, E.: The Addition Products of Thiosalicylic Acid and β -Nitrostyrenes and Their NMR Studies, J. Fac. Pharm. Gazi, 13, 2, 153-60. (1996).
52. ÖĞRETİR, C., DEMİRAYAK, Ş.: Bazı 2- veya 5- Sübstitüe Benzimidazol Türevlerinin Proton-Alma Davranışlarının İncelenmesi ve Hammett İlişkileri, Doğa Tr. Kim. D., 10, 2, 112-17. (1986).
53. CARR, P., PIGGOTT, B., WONG, S. F.: ^{95}Mo NMR Spectra of $\text{MoO}_2(\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{S})_2$ and X-ray Crystal Structure of $\text{Mo}_2\text{O}_4(\text{C}_8\text{H}_7\text{N}_2\text{S})_2(\text{C}_3\text{H}_7\text{NO})_2$, Inorganica Chimica Acta, 123, 5-8. (1986).
54. CASELLA, L., GULLOTTI, M., PINTAR, A., PINCIROLI, F., VIGANO, R.: Blue Copper Models. Spectroscopic and Electrochemical Studies of Copper(II) Complexes with New Ligand Systems containing Sulphur and Nitrogen Donor Atoms, J. Chem. Soc. Dalton Trans., 6, 1161-69. (1989).

55. HANKOVSZKY, O. H., HIDEG, K., LEX, L., FOLDESI, A.: Synthesis of 2-(Tetrahydro-1-thienyl)benzimidazoles and Their Unsaturated Derivatives by the Reaction of 2-Mercaptoalkylbenzimidazoles with β Electrophilic Ketones, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 1*, 699-704. (1980).
56. BERA, B. C., CHAKRABARTTY, M. M.: Spectrophometric Determination of Palladium with 2-Mercaptomethyl-benzimidazole, *Micro Chim., Acta.*, 6, 1094-100. (1966).
57. HUGHES, G. K., LIONS, F.: The Synthesis of 2-aminomethylbenzimidazole and Related Substances, *J. Proc. Roy. Soc. N. S. Wales*, 71, 209-22. (1968). *Ref. C. A.* 32,5830-9 (1938).
58. FEDEROV, B .P., MAMEDOV, R.M.: Syntheses of Some Derivatives of 2-merkaptomethylbenzimidazole, *Izv. Akad. Nauk SSSR, Otd. Khim. Nouk.*, 9, 1626-30. (1962). *Ref. C. A.* 58, 9048g (1962).
59. TULECKI, J., RAFINSKI, L.: Synthesis of N-derivatives of bis(2-benzimidazolymethyl) disulfide, *Prace Komisji Farm.*, 3, 83-91. (1965). *Ref. C. A.*, 63, 11539h (1965).
60. JACQUELINE, S., PIERRE, L.: Synthesis and Characterization of Several 2-mercaptoalkylbenzimidazoles, *C. R. Acad. Sci. Ser. C* 278(20), 1235-38. (1974). *Ref.C. A.* 81, 375t (1974).
61. PHILLIPS, A. M.: The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles, *J. Chem. Soc.*,2393-99. (1928).
62. PHILLIPS, A. M.: Formation of 2-methylbenzimidazoles, *J. Chem. Soc.*, 172-77. (1928).
63. MILNER, S. E., SNYDER, S., JOULLIE,M.M.: Syntesis of Benzimidazol-2-ylalkanethiols and Some Derivatives, *J. Chem. Soc.*, 10, 4151-53. (1964).
64. MAMEDOV, R.M., MALKINA, A. Ya., FEDEROV, B. P.: Fungicidal Activity of Some S-Substituted 2-(mercaptomethyl)-benzimidazoles, *Azerb. Khim. Zh.*, 3. (1965). *Ref. C. A.*, 64, 2685 g (1966).

65. FARA, G. M., CAZOSZO, A. M., BOSELLA, F.: Antiviral Activity New Benzimidazole Derivatives, *Giorn. Microbiol.*, 13(4), 257-70. (1965).
66. MALLA, V. R.: Insecticidal Investigation of Some Mercaptobenzimidazoles and Derivatives, *Pesticides*, 17(6). (1938).
67. RABIGER, J. D., JOULLIE, M. M.: The Ionization Constants and Ultraviolet and Infrared Spectra of 4(7)- and 5(6)-Halogenated Benzimidazoles, *J. Chem. Soc.*, 915-20. (1964).
68. MORGAN, K. J.: The Infrared Spectra of Some Simple Benzimidazoles, *J. Chem. Soc.*, 2343-47. (1961).
69. RABIGER, D. J., JOULLIE, M. M.: The Ionization Constants, Ultraviolet and Infrared Spectra of Some Substituted Benzimidazoles, *J. Org. Chem.*, 29, 476-82. (1964).
70. KUZMIERKIEWCZ, W., FOKS, H., HAC, E., STRZALKOWSKA-GRAD, H.: Synthesis and Analgetic and Antiinflammatory Activity of Derivatives of 3-(1H-benzimidazole-2)propanoic Acid, *Pharmazie*, 40(7), 462-64. (1985).
71. SHARMA, S., ABUZER, S.: The Benzimidazole Anthelmintics Chemistry and Biological Activity, Medicinal Chemistry Division, Central Drug Research Institute Lucknow 226001, India, Communication No 2991.
72. DEMBECH, P., SECONI, G., VIVARELLI, P., SCHENETTI, L., TADDEI, F.: ¹H-NMR Study of Substituted 2-Chloro-1-methyl-Benzimidazoles, *J. Chem. Soc.*, 1670-75. (1971).
73. KNOEVENAGEL, E., LEONHARD, W.: Condensation Aliphatischer Nitrokörper mit Aromatischen Aldehyden Durch Organische Basen, *Chem. Ber.*, 37, 4502-10, (1904).
74. WORRAL, D. E., COHEN, L.: p-Dimethylamino Derivatives of Nitrostyrene, *Organic Synthesis*, 66, 842-45. (1944).
75. HASS, H. B., SUSIE, A. G., HEIDER, R. L.: Nitroalkane Derivatives, *J. Org. Chem.*, 15, 8-14. (1950).

76. KOREMURA, M., OKU, H., SHONO, T., NAKANISHI, T.: Synthesis of β -Alkyl- β -nitrostyrene Derivatives and Their Antimicrobial and Insecticidal Activities, *Takamine Kenkyusho Nempo*, 13, 198-204. (1961).
77. HUITRIC., A., C., KUMLER, W., D.: The Dipole Moments, Spectra, and Structure of Some New 2-phenyl, 2-benzyl-, 2-(p-halo-benzylidene) and 2,6-bis(p-halobenzylidene) and 2,6-bis(p-halobenzylidene)cyclohexanones, *J. Am. Chem. Soc.*, 78, 614-22. (1956).
78. PIANKA, M.: Fungicidal Compounds, *Brit. 866*, 506, Apr. 26, 1961, Ref. C. A. 55, 25144i (1961).
79. NAKANISHI, T., HACHIRO, O., MITSUNOBU, K.: Relation Between Chemical Structure and Antifungal Activity of β -Nitrostyrene Derivatives Against *Piricularia Oryzae*, *Sankyo Kenkyusho Nempo*, 15, 151-55. (1963). Ref. C. A. 60, 12604f (1963).
80. ZSOLNAI, T.: Antimicrobial Action of Potential Thiol Reagents, *Zentralbl. Bakteriol., Parasitenk., Infektionskr. Hyg. Abt. I.: Orig.*, 214 (4), 507-17. (1970). Ref. C. A. 74, 61962q (1971).
81. RETHATI, C.: New Compounds for R-Factor Transfer Inhibition In vitro Bacterial Systems, *Sejtosztudas Farmakol.*, 8(1), 277-89. (1979). Ref. C. A., 94, 188471x (1981).
82. BIELAWSKI, J., WITEK, S.: Some New β -Nitrostyrene Fungicides, *Tagungsber. Akad. Landwirtschaftswiss. D. D. R.*, 283-92. (1984). Ref. C. A., 103, 87598t (1985).
83. MORI, a., ISHIYAMA, I., AKITA, H., SUZUKI, K., MITSUOKA, T., OISHI, T.: Reduction of Nitroolefin Using Microorganisms, *Chem. Pharm. Bull.*, 38(12), 3449-51. (1990).
84. GULLNER, G., CSERHATI, T., MIKITA, G.: Correlation Between Structure of Nitrostyrene Derivative Fungicides and Their Reactivity Toward Low-Molecular-Weight Thiols, *Pestic. Biochem. Physiol.*, 39(1), 1-7. (1991). Ref. C. A. 114, 137943b (1991).

85. MORTIMER, J.K.: The Michael Reaction in Nonalkanile Media. I. The Synthesis of 5-(2-nitro-1-arylethyl)barbituric Acids, *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 4896-98. (1955).
86. ALEKSIEV, D.: Nucleophilic Addition of Thioglycolic Acid to Conjugated Nitroalkenes, *Gcd. Vissh. Khim.Tekhnol. Inst. Burgas. Bulg.*, 11, 357-60. (1976). Ref. C. A. 88, 120743h (1978).
87. MARIAN, M., HORVATH, I., KURUCZ, I., RETHATI, C., DEDE, L., FARKAS, L.: Study of The Chemotherapeutic Effect of Compounds Having the p- Chlorophenyl-Nitroethane Structure, *Sejtosztodas Farmacol.*, 8(1), 1-25. (1979). Ref. C. A. 94, 202455d (1981).
88. LATIF, N., MISHRIKY, N., ASSAD, F., M., MEGUID, S., A.: Reaction of Biologically Active β -Nitrostyrenes with o-Phenylenediamine: A New Route to the Synthesis of 2-Substituted Benzimidazoles, *Indian J. Chem., Sect. 21B(9)*, 872-74. (1982).
89. HRNCIAR, P., CULAK, I.: Michael Addition of 1,3-Cyclopentanedione, 1,3-Cyclohexanedione and 1,3-Cycloheptanedione to 1-(X-Phenyl)-2-Nitroethylenes, *Collect. Czech. Chem. Comun.* 49(6), 1421-31. (1984). Ref. C. A. 101, 210597e (1984).
90. SOKOVISHINA, I. F., ELIZAROVA, N. V.: Synthesis and Reduction of Nitroethyl Derivatives of (Alkoxy carbonyl)-2-pyrrolidinones, *Sint.Str. Khim Prevrashch. Org. Soedin. Azote: Nitrosoedin., Aminov Aminokislot*, 7-11. (1991). Ref. C. A. 116, 194081j (1992).
91. EL-ABBADY, S.A., AL-AHMADY, A., A., MOUSTAFA, A., H.: Regio and Stereochemistry of 1,3-Dipolar Cyclo Addition of 3-Pyridinol and 3-Oxidopyridinium Betaines with β -Nitrostyrenes, *Indian J. Chem., Sect. 31B(1)*, 24-9.(1992).
92. SHIMIDT, M., EGER, K.: Michael Reactions of Ascorbic Acid, 4 th Communication: Nitrostyrene as a Michael Acceptor Toward Vitamin C, *Pharmazie*, 51(1), 11-6, (1996).

93. GOLAN, R., ZEHAVID, U., NAIM, M., PATCHORNIK, A., SMIRNOFF, P.: Inhibition of Esherichia coli Beta-Galactosidase by 2-nitro-1-(4,5-dimethoxy-2-nitrophenyl)- ethyl, a Photoreversible Thiol Label, Biochim. Biophys. Acta., 1293(2), 238-42, (1996).
94. AKALIN, E.: Antibiyotiklere Direnç Mekanizmaları ve Antiyotik Duyarlılık Testleri, (Ed. Akalın, E.), Pfizer İlaçları Yayını, 45-53. (1993).
95. ISENBERG, H.D.: Clinical Microbiology Procedures Handbook, Vol.I, 5.2-5.3, Washington (1992).
96. BABWS, A., HAUSEER, W.Ü., HERMANN, K.L., ISENBERG, H.D., SHADOMY, H.J.: Manual of Microbiology, Fifth Edition, Chapter 110, 1105-16, Washington (1991).
97. THORNSBERRY, C., ANHALT, J., BARY, A., L., COTTON, L., GERLACHO, E., H., JONES, R., N., NORTON, R., A.: Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria that Grow Aerobically, NCCLS, 5, 583. (1985).

ÖZGEÇMİŞ

27/08/1974 tarihinde Gaziantep' te doğdum. İlkokulu Akyol İlkokulu' nda, Ortaokulu Yüzüncüyıl Ortaokulu' nda liseyi Gaziantep Lisesi'nde tamamladım. 1991 yılında Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde başladığım yüksek öğrenimimi Temmuz 1995' te tamamladım. 07/11/1995 tarihinde G. Ü. Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya A.B.D.' a araştırma görevlisi olarak atandım. Halen aynı bölümde araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.

T.C. YÜZÜNCÜYIL ORTAOKULU
GAZİANTEP