

**BAZI YENİ BENZİMİDAZOL SÜBSTİTÜE ETER, BENZOTRİAZOL SÜBSTİTÜE
PROPANON VE PROPANOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ;
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Seval ÇAPANLAR

**Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalında
Doktora Tezi
Olarak Hazırlanmıştır**

**ZONGULDAK
Haziran 2013**

KABUL:

Seval ÇAPANLAR tarafından hazırlanan "BAZI YENİ BENZİMİDAZOL SÜBSTİTÜE ETER, BENZOTRIAZOL SÜBSTİTÜE PROPANON VE PROPANOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI" başlıklı bu çalışma jürimiz tarafından değerlendirilerek, Bülent Ecevit Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oybirliğiyle kabul edilmiştir. 14/06/2013

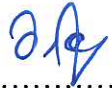

Başkan: Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN (BEÜ)

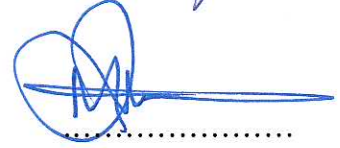
Üye : Prof. Dr. Özdemir DOĞAN (ODTÜ)

Üye : Prof. Dr. Mahmut KÖSE (BEÜ)

Üye : Prof. Dr. Metin ZORA (ODTÜ)

Üye : Doç. Dr. Adnan BULUT (KÜ)


.....

.....


.....


.....


.....

ONAY:

Yukarıdaki imzaların, adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım. .../06/2013



Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

“Bu tezdeki tüm bilgilerin akademik kurallara ve etik ilkelere uygun olarak elde edildiğini ve sunulduğunu; ayrıca bu kuralların ve ilkelerin gerektirdiği şekilde, bu çalışmadan kaynaklanmayan bütün atıfları yaptığımı beyan ederim.”


Seval ÇAPANLAR

ÖZET

Doktora Tezi

BAZI YENİ BENZİMİDAZOL SÜBSTİTÜE ETER, BENZOTRIAZOL SÜBSTİTÜE PROPANON VE PROPANOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ; BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

Seval ÇAPANLAR

Bülent Ecevit Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN

Haziran 2013, 149 sayfa

Son yıllara kadar mantar enfeksiyonlarının sistematik tedavisinde kullanılabilen ilaç sayısı çok azdır. Günümüzde ise ilaç endüstrisi dikkatini yeni antifungal ilaçların bulunması ve geliştirilmesine yoğunlaştırmıştır. Böylece birçok antifungal madde sentezlenmiş ve aktiviteleri araştırılmıştır. Bu çalışmanın temel amacı, yüksek biyolojik aktiviteye sahip yapıların bulunması ve bunların literatüre kazandırılmasıdır.

Flukonazol, mikonazol, itrakonazol, bifonazol vs. mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılan en etkili maddeler olduğu bilinmektedir.

Bu çalışmada yeni benzotriazol sübstitüe propanon ve propanol türevleri, ayrıca morfolinfenil sübstitüe benzimidazol grubu içeren eterlerin sentezi gerçekleştirilmiştir.

ÖZET (devam ediyor)

Öncelikle 2-brom-1-feniletanondan (**1**), 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (**3**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu ketonun (**3**) sodyum hidrür varlığında çeşitli süstitüe benzil halojenürlerle reaksiyonu sonucu yeni benzotriazol süstitüe propanon türevleri (**4a-i**) elde edilmiştir. Bu benzotriazol türevleri NaBH₄ ile indirgenerek yeni alkol bileşikleri (**5a-i**) sentezlenmiştir.

Daha sonra, 2-brom-1-(4-morfolinfenil)-1-etanondan (**6**) başlayarak 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (**8**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu ketonun NaBH₄ ile indirgenmesiyle 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (**9**) elde edilmiş ve bu alkolden çeşitli süstitüe benzil grubu bulunduran eter (**10a-i**) yapıları sentezlenmiştir.

¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS, Elementel Analiz, X-Işınları Spektroskopisi teknikleri kullanılarak tüm bileşiklerin karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

Sonuç olarak sentezlenen yeni maddelerin biyolojik aktivite testleri yapılmıştır. Testler sonucunda bütün bileşiklerin 14-19 mm'lik inhibisyon zon çapları ile *S. aureus* ve 12-19 mm'lik inhibisyon zon çapları ile *MRSA*'a karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca tüm bileşiklerin *C. albicans* ve *C. krusei* türlerine karşı dirençli olduğu belirlenmiştir. Sonuç olarak, sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antifungal aktivitelerinden daha çok antibakteriyel aktivite gösterdikleri bulunmuştur. Ayrıca, benzotriazol süstitüe propanon türevlerinin tere (*Lepidium sativum*) tohumları üzerinde bitki büyümesini inhibe edici etkileri araştırılmış ve etkilerinin olduğu belirlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Benzimidazol, benzotriazol, fenil, morfolin, aril eter, propanon, propanol, antifungal, antibakteriyel

Bilim Kodu: 405.02.01

ABSTRACT

Ph. D. Thesis

THE SYNTHESIS OF SOME NOVEL BENZIMIDAZOLE SUBSTITUTED ETHER, BENZOTRIAZOLE SUBSTITUTED PROPANONE AND PROPANOL DERIVATIVES; INVESTIGATION OF THEIR BIOLOGICAL ACTIVITIES

Seval ÇAPANLAR

Bülent Ecevit University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Department of Chemistry

Thesis Advisor: Prof. Özden ÖZEL GÜVEN

June 2013, 149 pages

Until recently, the number of medications used in the treatment of systemic fungal infections are very rare. Nowadays, the attention of the pharmaceutical industry focus on investigations and development of new antifungal drugs. Thus, several antifungal agents have been synthesized and investigated. The main purpose of this study is to discover some structures with a high level of activity and to introduce these structures to the literature.

Fluconazole, miconazole, itraconazole, bifonazole, etc. have been known to be the most effective agents in the treatment of fungal infections.

In this study, propanones and propanols which are new benzotriazole derivatives and morpholinophenyl group substituted benzimidazole ethers have been synthesized.

ABSTRACT (continued)

Firstly 2-(1*H*-benzotriazol-1-yl)-1-phenylethanone (**3**) has been synthesized from 2-bromo-1-phenylethanone (**1**). Novel benzotriazole substituted propanone derivatives (**4a-i**) have been synthesized by reaction of the ketone (**3**) with various aryl halides in the presence of sodium hydride. Novel alcohol compounds (**5a-i**) have been obtained by reduction of these benzotriazole derivatives (**4a-i**) with NaBH₄.

Then, 2-(1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-(4-morpholinophenyl)ethanone (**8**) has been synthesized starting from 2-bromo-1-(4-morpholinophenyl)-1-ethanone (**6**). 2-(1*H*-benzimidazol-1-yl)-1-(4-morpholinophenyl)ethanol (**9**) has been obtained by reduction of the ketone (**8**) with NaBH₄ and various benzyl group substituted ethers (**10a-i**) have been synthesized from alcohol (**9**).

The characterization studies of these compounds have been done using ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS, Elemental Analysis, X-Ray Spectroscopy techniques.

Finally, biological activity tests have been made for all synthesized novel compounds. As a result of biological activity tests, all compounds have been observed to be effective against *S. aureus* and *MRSA* with 14-19 mm, 12-19 mm inhibition zone diameters, respectively. In addition, all compounds have been observed resistant to *C. albicans* and *C. krusei* species. Consequently, all synthesized compounds have been found to have antibacterial activity more than antifungal activity. Also, plant growth inhibition effects of benzotriazole substituted propanone derivatives on the cress (*Lepidium sativum*) seeds have been studied and effects of these compounds have been determined.

Keywords: Benzimidazole, benzotriazole, phenyl, morpholine, aryl ether, propanone, propanol, antifungal, antibacterial

Science Code: 405.02.01

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, her zaman ve her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Özden ÖZEL GÜVEN'e tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Bileşiklerin biyolojik aktivite testlerini gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Bölümü'nde görev yapmakta olan Prof. Dr. Nurten ALTANLAR'a teşekkür ederim.

Bileşiklerin bitki büyümesini inhibe edici aktivite çalışmalarında desteklerini esirgemeyen Medipol Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmakoloji Anabilim Dalı'nda görev yapmakta olan Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a teşekkür ederim.

Ayrıca tez çalışması boyunca özellikle deneysel çalışmalarımda yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen grup arkadaşlarım Öğr. Gör. Hakan TAHTACI, Meral BAYRAKTAR ve Gökhan TÜRK'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen BEÜ Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde görev yapmakta olan hocalarıma ve arkadaşlarıma; parasal destek sağlayan BEÜ Araştırma Fonu'na teşekkür ederim.

Hayatım boyunca bana her konuda yardımcı olan, sevgilerini ve desteklerini esirgemeyen anneme, babama ve kardeşlerim Sibel ve Sevil'e sonsuz teşekkürler.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
KABUL	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
ÇİZELGELER DİZİNİ	xxi
EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ.....	xxv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	xxvii
FORMÜLLER TABLOSU	xxix
BÖLÜM 1 GİRİŞ	1
BÖLÜM 2 GENEL BİLGİLER	3
2.1 BENZİMİDAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	3
2.2 BENZİMİDAZOLLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ	5
2.2.1 Açılınmış <i>o</i> -Nitroarilaminlerden Benzimidazol Sentezi.....	5
2.2.2 <i>o</i> -Fenilendiamin ile Karboksilik Asitler, Asit Anhidritleri, Esterler ya da Amidlerden Benzimidazol Sentezi	6
2.2.3 <i>o</i> -Fenilendiamin ile Nitrillerden Benzimidazol Sentezi	7
2.2.4 <i>o</i> -Fenilendiamin ile İminoeterlerden Benzimidazol Sentezi	8
2.2.5 <i>o</i> -Fenilendiamin ile Aldehit ya da Ketonlardan Benzimidazol Sentezi.....	8
2.3 BENZOTRİAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER	9
2.4 BENZOTRİAZOLLER GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ	10
2.4.1 <i>o</i> -Fenilendiaminlerden Benzotriazol Sentezi.....	10
2.4.2 Click Reaksiyonu ile Benzotriazol Sentezi.....	11

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
2.5 BENZİMİDAZOL VE BENZOTRİAZOLLERİN İLAÇ KİMYASINDAKİ YERİ....	11
2.6 ANTİFUNGALLER HAKKINDA GENEL BİLGİ	13
2.6.1 Floropirimidinler.....	15
2.6.2 Poliyenler	16
2.6.3 Ekinokandinler.....	16
2.6.4 Azoller	17
2.7 ANTİBAKTERİYELLER HAKKINDA GENEL BİLGİ.....	21
BÖLÜM 3 LİTERATÜR ARAŞTIRMASI	25
BÖLÜM 4 DENEYSEL KISIM	59
4.1 BENZOTRİAZOL SÜBSTİTÜE PROPANON TÜREVİ KETONLARIN SENTEZİ.....	59
4.1.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) Sentezi.....	59
4.1.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-diarilpropan-1-on'ların (4a-i) Genel Sentezi	60
4.1.2.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (4a).....	60
4.1.2.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-on (4b)	60
4.1.2.3 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4c)	61
4.1.2.4 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-on (4d).....	61
4.1.2.5 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e)...	61
4.1.2.6 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4f).....	61
4.1.2.7 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4g)	62
4.1.2.8 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4h)	62
4.1.2.9 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4i)	62
4.2 BENZOTRİAZOL SÜBSTİTÜE PROPANOL TÜREVİ ALKOLLERİN SENTEZİ.....	63
4.2.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-diarilpropan-1-ol'lerin (5a-i) Genel Sentezi.....	63
4.2.1.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-ol (5a)	63
4.2.1.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5b)	64
4.2.1.3 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5c)	64

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
4.2.1.4 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5d).....	64
4.2.1.5 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e)....	65
4.2.1.6 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5f).....	65
4.2.1.7 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5g).....	65
4.2.1.8 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5h).....	66
4.2.1.9 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5i).....	66
4.3 4-MORFOLİNFENİL SÜBSTİTÜE KETON VE ALKOL SENTEZİ	66
4.3.1 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (8) Sentezi	66
4.3.2 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (9) Sentezi	67
4.4 ETERLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ	67
4.4.1 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10a)	68
4.4.2 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10b)	68
4.4.3 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10c).....	68
4.4.4 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10d).....	69
4.4.5 1-(2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> - benzimidazol (10e)	69
4.4.6 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10f).....	69
4.4.7 1-(2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10g)	70
4.4.8 1-(2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10h)	70
4.4.9 1-(2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10i)	70
4.5 BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARİ	71
4.5.1 Mikrobiyolojik Aktivite Çalışmaları	71
4.5.2 Bitki Büyümesini İnhibe Edici Etki Çalışmaları	71
BÖLÜM 5 BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ	73
5.1 BENZOTRİAZOL SÜBSTİTÜE PROPANON TÜREVİ KETONLARIN (4a-i) VE ALKOLLERİN (5a-i) SENTEZİ	73
5.2 4-MORFOLİNFENİL SÜBSTİTÜE KETON (8), ALKOL (9) VE ETERLERİN (10a-i) SENTEZİ.....	75

İÇİNDEKİLER (devam ediyor)

	<u>Sayfa</u>
5.3 SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	76
KAYNAKLAR.....	81
ÖZGEÇMİŞ	149

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
2.1	Benzimidazol yapısı.....	3
2.2	Çeşitli benzimidazol bileşiklerinin tautomerik yapıları.....	4
2.3	Benzimidazol molekülünün tautomerik karakteri.....	4
2.4	2,5(2,6)-Dimetilbenzimidazol'ün tautomerik karakteri.	5
2.5	Açılınmış <i>o</i> -nitroarilaminlerden benzimidazol sentezi	6
2.6	<i>o</i> -Dinitrobenzen türevlerinden benzimidazol sentezi	6
2.7	Phillips'in benzimidazol sentezi	7
2.8	Bisbenzimidazol sentezi	7
2.9	Nitrillerden benzimidazol sentezi	8
2.10	İminoeterlerden benzimidazol sentezi	8
2.11	Aldehitlerden benzimidazol sentezi.....	9
2.12	Ketonlardan benzimidazol sentezi	9
2.13	Benzotriazol yapısı	9
2.14	Benzotriazol'ün tautomerik yapısı.....	10
2.15	Benzotriazol'ün rezonans yapısı	10
2.16	<i>o</i> -Fenilendiaminlerden benzotriazol sentezi	11
2.17	Click reaksiyonu ile benzotriazol sentezi	11
2.18	Bilinen önemli benzimidazol yapısına benzer biyomoleküller.....	11
2.19	Benzimidazol içeren ilaçlar	12
2.20	Benzotriazol içeren ilaçlar	13
2.21	Tedavide kullanılan temel antifungalların hedefi	15
2.22	İnsan hastalıklarında kullanılan floropirimidinler	15
2.23	Amfoterisin-B molekül yapısı	16
2.24	Bazı antifungal ajanların molekül yapıları.....	18
2.25	Kolesterol ve ergosterolün molekül yapıları.....	19
2.26	Antifungal ajanların ergosterol biyosentezi inhibisyonu	20
2.27	Gram pozitif ve Gram negatif bakteri hücre duvarı.....	22

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 Giordani et al. (1997) tarafından yapılan α -mesiloksi-O-alkiloksimlerin enantiyoseçici sentezi	26
5.1 Benzotriazol süstitüe propanon türevi ketonların (4a-i) ve alkollerin (5a-i) sentezi	73
5.2 Benzimidazol grubu bulunduran keton (8), alkol (9) ve eterlerin (10a-i) sentezi	75
A.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (4a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	93
A.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-on (4b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	93
A.3 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4c) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	94
A.4 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-on (4d) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	94
A.5 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	95
A.6 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4f) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	95
A.7 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4g) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	96
A.8 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4h) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	96
A.9 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4i) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	97
A.10 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-ol (5a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	97
A.11 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	98
A.12 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5c) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	98
A.13 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5d) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	99

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
A.14 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	99
A.15 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5f) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	100
A.16 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5g) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	100
A.17 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5h) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	101
A.18 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5i) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	101
A.19 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (8) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	102
A.20 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (9) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	102
A.21 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10a) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	103
A.22 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10b) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	103
A.23 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10c) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	104
A.24 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10d) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	104
A.25 1-(2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10e) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	105
A.26 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10f) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	105
A.27 1-(2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10g) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	106
A.28 1-(2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10h) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu	106

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
A.29 1-(2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10i) bileşiğine ait ¹ H NMR spektrumu.....	107
B.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (4a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	111
B.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-on (4b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	111
B.3 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4c) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	112
B.4 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-on (4d) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	112
B.5 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	113
B.6 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4f) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	113
B.7 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4g) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	114
B.8 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4h) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	114
B.9 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4i) bileşiğine ait ¹³ C NMRspektrumu.....	115
B.10 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-ol (5a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	115
B.11 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	116
B.12 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5c) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	116
B.13 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5d) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	117
B.14 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	117

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
B.15 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5f) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	118
B.16 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5g) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	118
B.17 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5h) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	119
B.18 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5i) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	119
B.19 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (8) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	120
B.20 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (9) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	120
B.21 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10a) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	121
B.22 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10b) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	121
B.23 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10c) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	122
B.24 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10d) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu	122
B.25 1-(2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10e) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	123
B.26 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10f) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	123
B.27 1-(2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10g) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	124
B.28 1-(2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10h) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	124
B.29 1-(2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10i) bileşiğine ait ¹³ C NMR spektrumu.....	125

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
C.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (4a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	129
C.2 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-on (4b) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	129
C.3 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4c) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	130
C.4 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-on (4d) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	130
C.5 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	131
C.6 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4f) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	131
C.7 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4g) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	132
C.8 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4h) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	132
C.9 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4i) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	133
C.10 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-ol (5a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	133
C.11 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5b) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	134
C.12 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5c) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	134
C.13 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5d) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	135
C.14 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	135
C.15 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5f) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	136

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
C.16 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5g) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	136
C.17 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5h) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	137
C.18 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5i) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	137
C.19 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (8) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	138
C.20 2-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (9) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	138
C.21 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10a) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	139
C.22 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10b) bileşiğine ait kütle spektrumu	139
C.23 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10c) bileşiğine ait kütle spektrumu	140
C.24 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10d) bileşiğine ait kütle spektrumu	140
C.25 1-(2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10e) bileşiğine ait kütle spektrumu.....	141
C.26 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10f) bileşiğine ait kütle spektrumu	141
C.27 1-(2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10g) bileşiğine ait kütle spektrumu	142
C.28 1-(2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10h) bileşiğine ait kütle spektrumu	142
C.29 1-(2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10i) bileşiğine ait kütle spektrumu	143
D.1 2-(1 <i>H</i> -Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5h) molekülüne ait X-Işınları kristalogramı.....	147

ŞEKİLLER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>		<u>Sayfa</u>
D.2	1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (10a) molekülüne ait X-Işınları kristalogramı.....	147

ÇİZELGELER DİZİNİ

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.1 Nardi et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar	25
3.2 Min et al. (1999) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.....	27
3.3 Itoh et al. (2002) tarafından sentezlenen bileşikler.....	28
3.4 Castellano et al. (2003) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşikler	28
3.5 Castellano et al. (2003) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin <i>in vitro</i> antifungal aktivite sonuçları.....	29
3.6 Lebouvier et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.....	30
3.7 Jin et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.....	31
3.8 Jin et al. (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antifungal ve bitki büyümesini düzenleyici aktivite sonuçları.....	31
3.9 Kuş ve Altanlar (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.....	32
3.10 Kuş ve Altanlar (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri (İnhibisyon zon çapları, mm).....	32
3.11 Özel Güven et al. (2007a) tarafından sentezlenen eterik yapılar	33
3.12 Özel Güven et al. (2007a) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin <i>in vitro</i> antibakteriyel aktivite sonuçları	34
3.13 Özel Güven et al. (2007b) tarafından sentezlenen eterik yapılar.....	35
3.14 Liu et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.....	35
3.15 Emami et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.....	36
3.16 Emami et al. (2008) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin <i>in vitro</i> antifungal aktivite sonuçları.....	37
3.17 Giraud et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler	38
3.18 Giraud et al. (2008) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin <i>in vitro</i> antifungal aktivite sonuçları.....	39
3.19 Tunçbilek et al. (2009) tarafından sentezlenen bazı bileşikler	39
3.20 Tunçbilek et al. (2009) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları.....	40

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
3.21 Rezaei et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler	41
3.22 Rezaei et al. (2009) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antifungal aktivite sonuçları.....	41
3.23 Fu et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler	42
3.24 Fu et al. (2010) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antiproliferatif aktivite sonuçları.....	43
3.25 Patel et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler (a).....	44
3.26 Patel et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler (b).....	44
3.27 Patel et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler (c).....	44
3.28 Patel et al. (2010) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin <i>in vitro</i> antifungal aktivite sonuçları.....	45
3.29 Wan et al. (2010a) tarafından sentezlenen bileşikler	46
3.30 Wan et al. (2010a) tarafından sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri	47
3.31 Wan et al. (2010b) tarafından sentezlenen bileşikler.....	48
3.32 Rathee et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler	49
3.33 Demirayak et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler	49
3.34 Rezaei et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler	50
3.35 Kumar et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler	51
3.36 Kumar et al. (2011) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin spermidal ve antitrichomonas aktivite sonuçları.....	52
3.37 Kumar et al. (2011) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin anticandida aktivite sonuçları.....	53
3.38 Khabnadideh et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler	54
3.39 Khabnadideh et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite sonuçları.....	55
3.40 Salerno et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler (a).....	56
3.41 Salerno et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler (b)	56
3.42 Alkahtani et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler	57
5.1 Benzotriazol süstitüe propanon türevi ketonların (4a-i) yapıları.....	74
5.2 Benzotriazol süstitüe propanol türevi alkollerin (5a-i) yapıları.....	74
5.3 Benzimidazol grubu bulunduran eterlerin (10a-i) yapıları.....	76

ÇİZELGELER DİZİNİ (devam ediyor)

<u>No</u>	<u>Sayfa</u>
5.4 (4d), (5a-e), (5g), (8), (9), (10a), (10d) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm)	78
5.5 4a, 4b, 4c, 4e, 4f, 4g ve 4h nolu bileşiklerin bitki büyümesini inhibe edici aktivite sonuçları (TD ₅₀)	79

EK AÇIKLAMALAR DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
EK A BİLEŞİKLERİN ¹ H NMR SPEKTRUMLARI.....	91
EK B BİLEŞİKLERİN ¹³ C NMR SPEKTRUMLARI.....	109
EK C BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRUMLARI.....	127
EK D BİLEŞİKLERİN X-RAY KRİSTALOGRAMLARI.....	145

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

n	: Karbon sayısı
Δ	: Isı
\emptyset	: Fenil

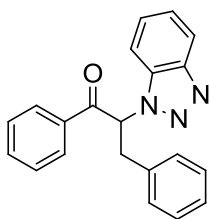
KISALTMALAR

<i>A. flavus</i>	: <i>Aspergillus flavus</i>
<i>A. fumigatus</i>	: <i>Aspergillus fumigatus</i>
<i>A. niger</i>	: <i>Aspergillus niger</i>
<i>B. subtilis</i>	: <i>Bacillus subtilis</i>
<i>C. albicans</i>	: <i>Candida albicans</i>
<i>C. glabrata</i>	: <i>Candida glabrata</i>
<i>C. krusei</i>	: <i>Candida krusei</i>
<i>C. parapsilosis</i>	: <i>Candida parapsilosis</i>
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
<i>E. coli</i>	: <i>Escherichia coli</i>
<i>E. graminis</i>	: <i>Erysiphe graminis</i>
<i>M. gypseum</i>	: <i>Microsporum gypseum</i>
MBK	: Minimum bakterisid konsantrasyonu
MFK	: Minimum fungusidal konsantrasyonu
MİK	: Minimum inhibisyon konsantrasyonu
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
MRSA	: <i>Metisilin dirençli Staphylococcus aureus</i>
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
NOS	: Nitrik oksit sentaz
SAR	: Structure activity relationship
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>

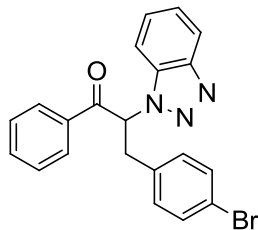
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ (devam ediyor)

S. cerevisiae : *Saccharomyces cerevisiae*
TD₅₀ : İnhibisyon veren toksik dozun yarısı

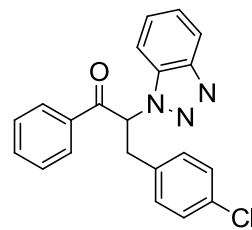
FORMÜLLER TABLOSU



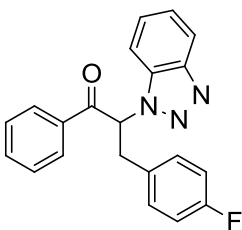
4a



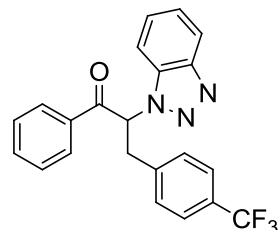
4b



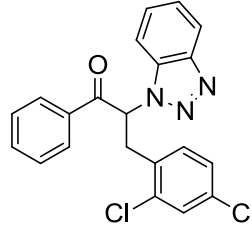
4c



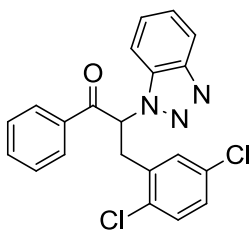
4d



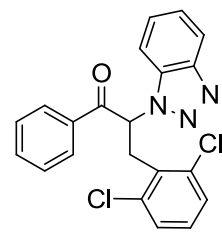
4e



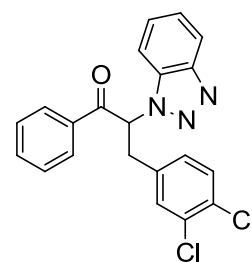
4f



4g

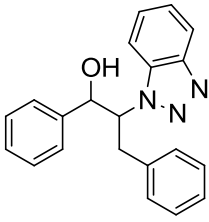


4h

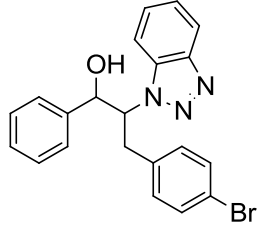


4i

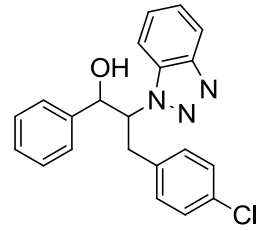
FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)



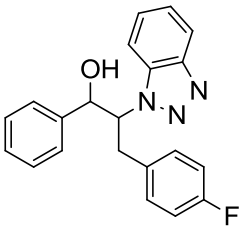
5a



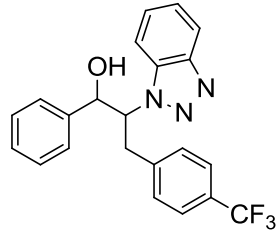
5b



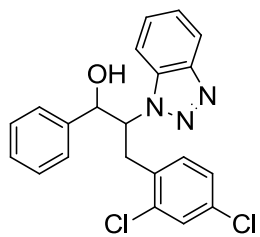
5c



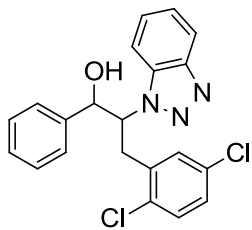
5d



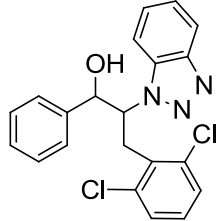
5e



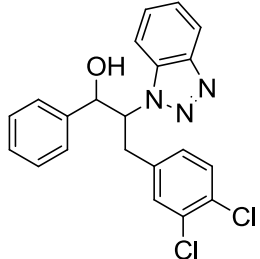
5f



5g

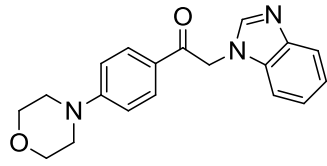


5h

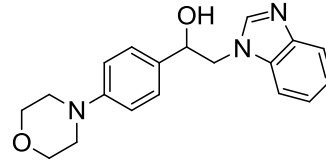


5i

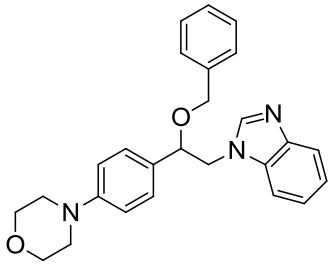
FORMÜLLER TABLOSU (devam ediyor)



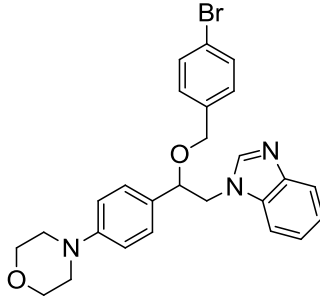
8



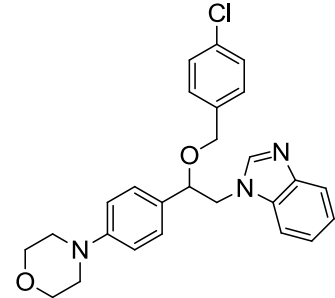
9



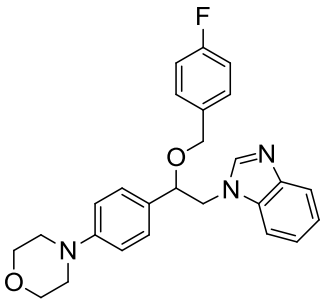
10a



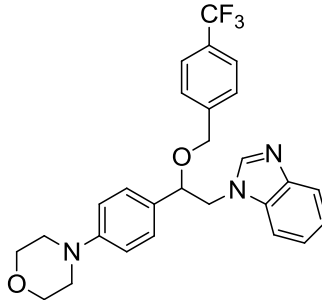
10b



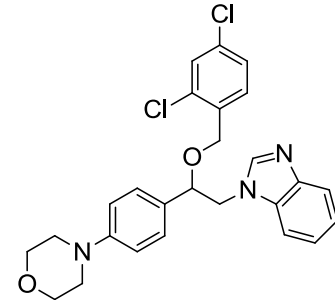
10c



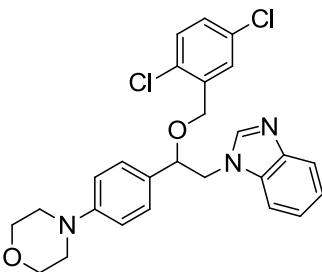
10d



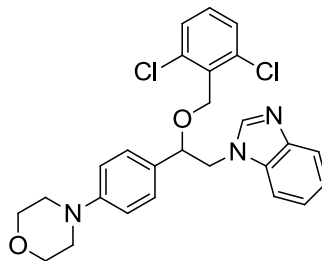
10e



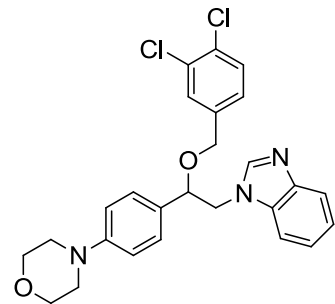
10f



10g



10h



10i

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Günümüzde sistemik mantar enfeksiyonlarının tedavisinde en çok kullanılan antifungal ilaçlar; amfoterisin B, amfoterisin B'nin lipid formülasyonları, 5-fluorositozin ve azol grubu ilaçlardır (mikonazol, ketokonazol, flukonazol ve itraconazol). Ketokonazol, flukonazol ve diğer azol grubu ilaçlar özellikle flukonazol, amfoterisin B'den daha az toksiktir ve sistemik enfeksiyonların önlenmesinde önemli bir yer tutar. Bu ilaçlar aynı zamanda amfoterisin-B'ye alternatif olmuşlardır. Ancak son çalışmalar, fungusların bu ilaçlara karşı direnç geliştirdiğini göstermektedir (Kuş ve Alp 2002).

Bu nedenle, günümüzde mantar enfeksiyonlarının tedavisi halen büyük bir sorun oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonların sistematik tedavisinde kullanılabilen ilaç sayısı azdır ve bu ilaçların kullanımı ilaçların toksitesine bağlı olarak oldukça kısıtlıdır. Bu sebeple, ilaç endüstrisi de dikkatini yeni antifungal ilaçların bulunması ve geliştirilmesine yoğunlaştırmıştır. Böylece birçok antifungal madde sentezlenmiş ve aktiviteleri araştırılmıştır.

Bu çalışmanın temel amacı, yüksek aktiviteye sahip yapıların bulunması ve bunların literatüre kazandırılmasıdır.

Çalışmamızda çeşitli azol türevlerinden esinlenilerek yeni benzotriazol süstitüe ketonlar ve alkollerin sentezi amaçlanmıştır. Ayrıca, literatürde antimikrobiyal aktivite gösterdiği belirlenen benzimidazol içeren eterlere benzer morfolin ve benzimidazol grubu içeren eterler sentezlenerek antimikrobiyal etkilerinin nasıl değiştiğinin incelenmesi amaçlanmıştır.

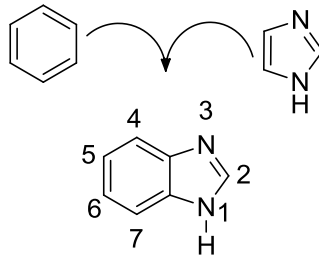
Bu amaçla benzotriazol süstitüe propanon türevi 9 yeni keton ve bunların 9 yeni alkolü, morfolinfenil ve benzimidazol grupları taşıyan 1 yeni keton, 1 yeni alkol ve 9 yeni aril eter sentezlenmiş ve bunların biyolojik aktiviteleri araştırılmıştır.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1 BENZİMİDAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

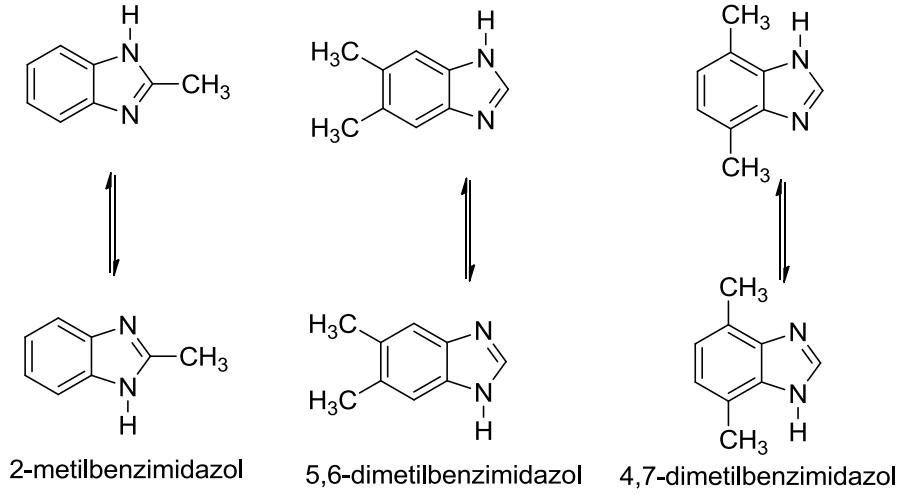
İmidazol halkasının, benzene 4. ve 5. konumlarından kaynaşması ile meydana gelen halka sistemi benzimidazoller (Şekil 2.1) olarak bilinir. Benzimidazoller, benziminazol veya benzoglyokzalin olarak isimlendirilirler (Wright 1951).



Şekil 2.1 Benzimidazol yapısı.

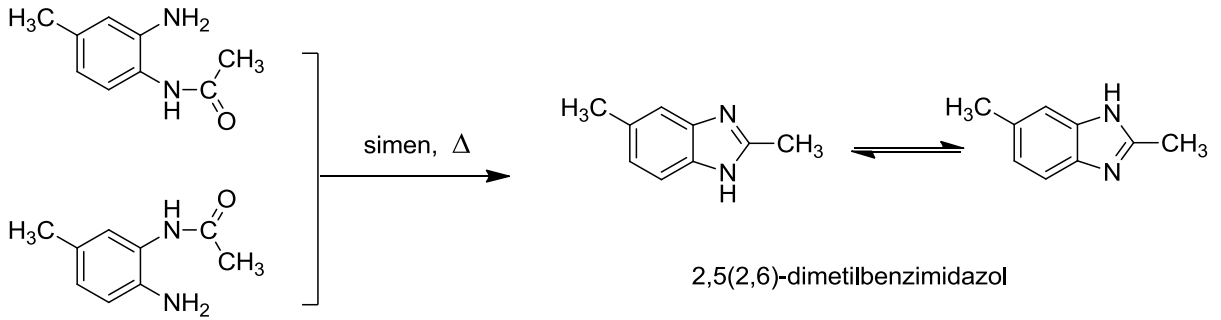
Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanır ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam etmektedir. Şekil 2.1’de görüldüğü gibi, benzimidazol halka sisteminde iki farklı yapıda azot atomu bulunur. Bunlardan biri, üzerinde hidrojen taşır ve “pirol azotu” veya “imino azotu” olarak isimlendirilir. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılır.

Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler. Mümkün olan tautomerik yapılar; 2-metilbenzimidazol, 5,6-dimetilbenzimidazol ve 4,7-dimetilbenzimidazol Şekil 2.2’de gösterilmiştir. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizim ihtimalini ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlayarak yapılır (Hoffmann 1953).



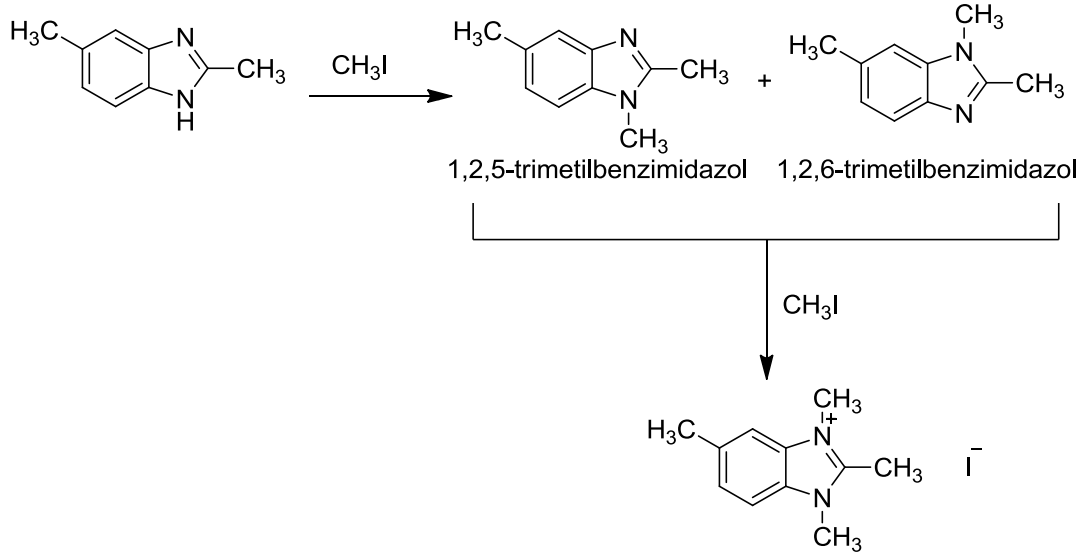
Şekil 2.2 Çeşitli benzimidazol bileşiklerinin tautomerik yapıları.

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazollerdeki imidazol halkasının tautomeri gösterdiği ilk kez Kaiser tarafından bulunmuştur. 3-Nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asidin ayrı ayrı indirgenmesiyle tek bir ürünün oluştuğunu bulmuştur. Aynı gözlem Gallinek tarafından da yapılmıştır. Day ve Green, yaptıkları çalışmada 3-amino-4-asetamidotoluen ve 4-amino-3-asetamidotolueni kuru simen içerisinde ısıtırak benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle tek ve aynı benzimidazol bileşiği elde edilmiştir (Green and Day 1942).



Şekil 2.3 Benzimidazol molekülünün tautomerik karakteri.

2,5(2,6)-dimetilbenzimidazol metil iyodür ile reaksiyona sokulduğunda ise 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol ayrı ayrı elde edilmiş, her iki izomer tekrar metillendiğinde tek bir benzimidazol bileşiğinin oluştuğu görülmektedir (Green and Day 1942).



Şekil 2.4 2,5(2,6)-Dimetilbenzimidazol'un tautomerik karakteri.

Benzimidazoller oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katı bileşiklerdir. Benzimidazol 171 °C de erir, kaynama noktası da 360 °C'dir (Eicher and Hauptmann 2003). Bu bileşikler polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözünürler. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür.

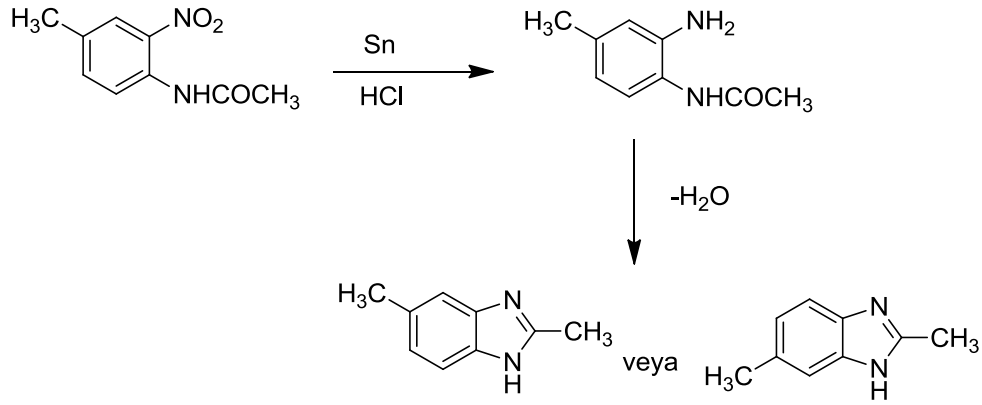
Benzimidazoller, asitlerle tuz oluşturma özelliğine sahip bazik bileşiklerdir. Bazik karakterleri piridin atomunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol (pKa 5.5), imidazolden (pKa 7.0) daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkası arasındaki konjugasyondan kaynaklanır (Hoffmann 1953).

2.2 BENZİMİDAZOLLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

Benzimidazol sentez yöntemlerinde başlangıç maddesi olarak genellikle *o*-fenilendiamin ya da süstitüe *o*-fenilendiamin türevlerinin kullanıldığı görülmektedir.

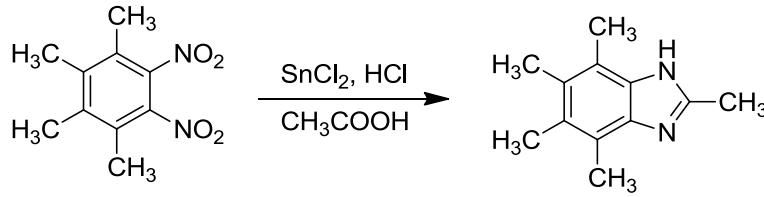
2.2.1 Açılennmiş *o*-Nitroarilaminlerden Benzimidazol Sentezi

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında Hobrecker tarafından 2-nitro-4-metilasetanilid'in indirgenmesiyle gerçekleştirilmiş 2,5(veya 2,6)-dimetilbenzimidazol türevi sentezlenmiştir (Şekil 2.5) (Wright 1951).



Şekil 2.5 Açillenmiş *o*-nitroarilaminlerden benzimidazol sentezi.

Diğer bir sentezde ise, *o*-dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür, hidroklorik asit ve asetik asit varlığında indirgenmesi benzimidazol yapısı elde edilmektedir. 1,2-Dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzenin aynı indirgenme koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentametil benzimidazol oluşmaktadır (Şekil 2.6) (Smith and Harris 1935, Smith and Moyle 1936).



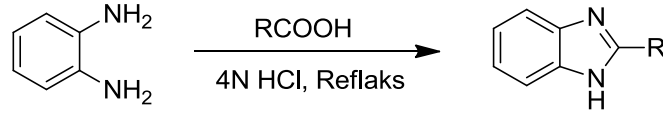
Şekil 2.6 *o*-Dinitrobenzen türevlerinden benzimidazol sentezi.

2.2.2 *o*-Fenilendiamin ile Karboksilik Asitler, Asit Anhidritleri, Esterler ya da Amidlerden Benzimidazol Sentezi

1875 yılında Ladenburg, *o*-fenilendiamin ve karboksilik asidin reaksiyonu ile benzimidazol sentezini gerçekleştirmiştir. Glasiyal asetik asit içinde 3,4-diaminotoluen ısıtılarak 2,5 (veya 2,6)-dimetil benzimidazol elde edilmiştir. *o*-Fenilendiamin ile formik asit muamele edilerek, hiçbir süstituent taşımayan benzimidazol ana halkası sentezlenmiştir (Wright 1951).

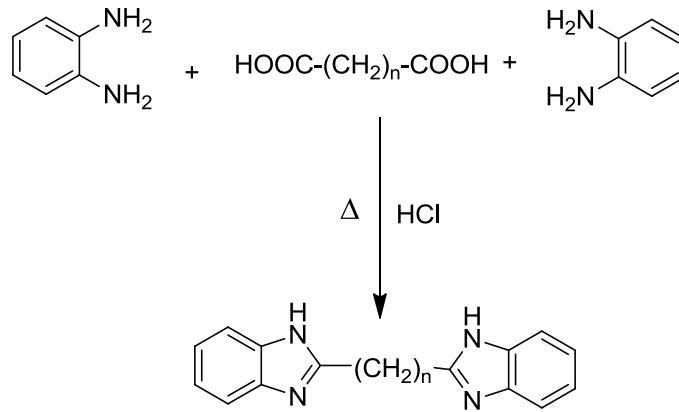
Benzimidazol sentezlerinin en önemlisi Alexandra Phillips tarafından yapılmış, *o*-fenilendiaminlerin seyreltik HCl'deki (genellikle 4N HCl) çözeltisi ile karboksilik asit ya da

asit anhidritinin reaksiyonudur (Şekil 2.7). Bu yöntem Phillips'in benzimidazol sentezi olarak bilinmektedir (Phillips1928a, Phillips 1928b, Hoffmann 1953, Chatwal and Arora 2010).



Şekil 2.7 Phillips'in benzimidazol sentezi.

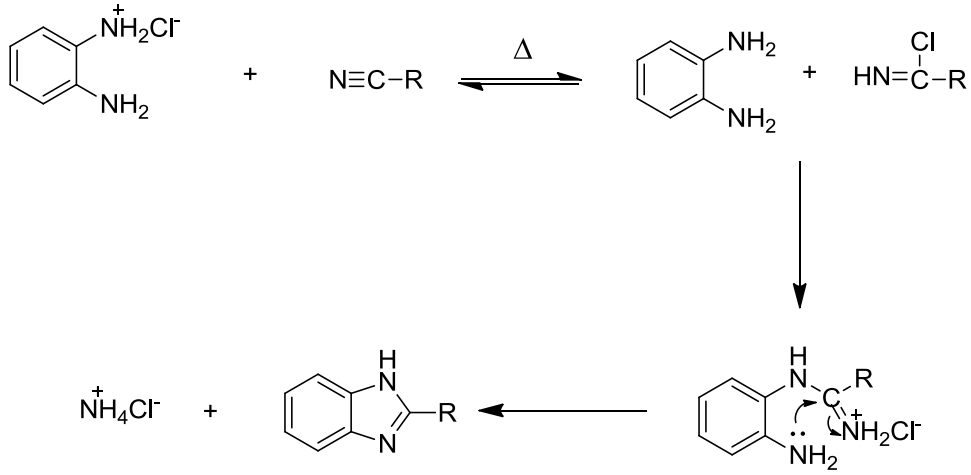
Bisbenzimidazoller ise iki mol *o*-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik HCl'li ortamda ısıtılması sonucu ana ürün olarak elde edilmektedir (Şekil 2.8) (Wright 1951).



Şekil 2.8 Bisbenzimidazol sentezi.

2.2.3 *o*-Fenilendiamin ile Nitrillerden Benzimidazol Sentezi

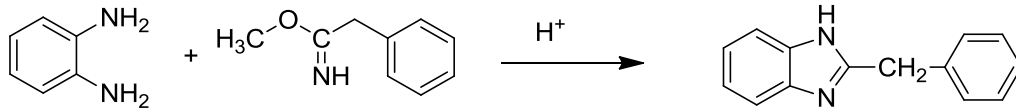
o-Fenilendiaminin monohidrojen klorür tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-sübstitüebenzimidazol yapısı elde edilmektedir (Şekil 2.9) (Wagner 1940, Hölljes and Wagner 1944).



Şekil 2.9 Nitrillerden benzimidazol sentezi.

2.2.4 *o*-Fenilendiamin ile İminoeterlerden Benzimidazol Sentezi

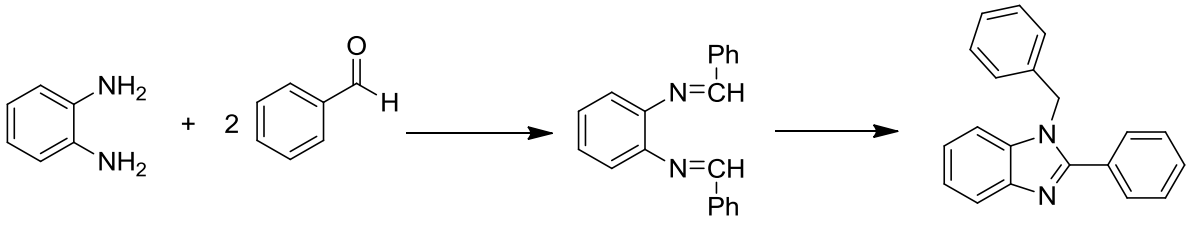
o-Fenilendiamin ile imino eter türevi bileşiklerin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Şekil 2.10) (King and Acheson 1949, Hoffmann 1953).



Şekil 2.10 İminoeterlerden benzimidazol sentezi.

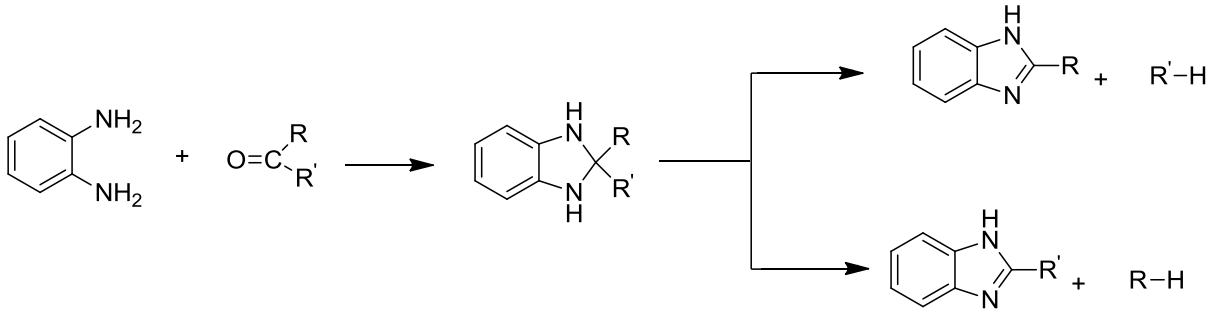
2.2.5 *o*-Fenilendiamin ile Aldehit ya da Ketonlardan Benzimidazol Sentezi

Aldehitler *o*-fenilendiamin veya süstitüe *o*-fenilendiamin türevi ile benzimidazol vermek üzere tepkimeye girerler. Bir mol *o*-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasındaki reaksiyon sonucunda 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir (Şekil 2.11) (Hinsberg 1886, Hinsberg 1887).



Şekil 2.11 Aldehitlerden benzimidazol sentezi.

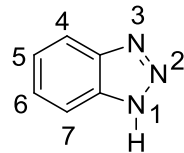
o-Fenilendiamin, ketonlarla reaksiyona sokulduğunda 2-disübstitüe benzimidazolinleri verir ve oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-sübstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır (Şekil 2.12) (Elderfield and Kreysa 1948, Elderfield and Mc Carthy 1951).



Şekil 2.12 Ketonlardan benzimidazol sentezi.

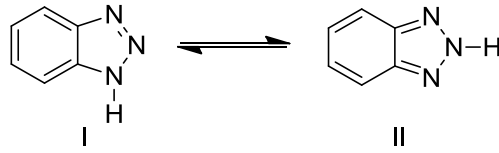
2.3 BENZOTRIAZOLLER HAKKINDA GENEL BİLGİLER

Benzotriazol, 3 azot atomu ve buna kaynaşık benzen bulduran halka sistemine sahip bir heterosiklik organik bileşiktir (Şekil 2.13) (Furmiss et al. 1989, Suma et al. 2011). Benzotriazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanır.



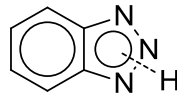
Şekil 2.13 Benzotriazol yapısı.

Benzotriazol yapısı iki farklı tautomerik formda bulunabilir (Şekil 2.14) (Sease 1978).



Şekil 2.14 Benzotriazol'ün tautomerik yapısı.

Bu yapının oda sıcaklığındaki ultraviyole, infrared ve ^1H NMR spektrumları incelendiğinde I izomerinin daha baskın olduğu kanıtlanmıştır. İkili bağ karakterine bakıldığında ise, çift bağ 2 ve 3 numaralı azotlar arasında olduğunda veya 1 ve 2 numaralı azotlar arasında olduğunda eşdeğer olduğu kanıtlanmıştır. Bu da benzotriazol bileşiğinin rezonans yapıda bulunduğunu göstermektedir (Şekil 2.15). Diğer bir deyişle, proton göçü hızlı bir şekilde 1 ve 3 numaralı azot atomları arasında meydana gelir ve proton azot atomuna sıkıca bağlanmaz. Böylece benzotriazol molekülü zayıf asit olarak proton verebilir yada azot üzerindeki elektron çiftleriyle baz gibi davranabilir (Sease 1978).



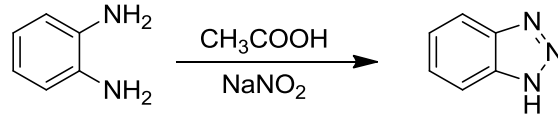
Şekil 2.15 Benzotriazol'ün rezonans yapısı.

2.4 BENZOTRIAZOLLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

Benzotriazol bileşiklerinin en önemli sentezi *o*-fenilendiamin bileşikleriyle oluşmaktadır. Değişik sentez yolları kullanılarak süstitüe benzotriazol bileşikleri elde edilebilir. Burada benzotriazolün 2 önemli sentezi anlatılacaktır.

2.4.1 *o*-Fenilendiaminlerden Benzotriazol Sentezi

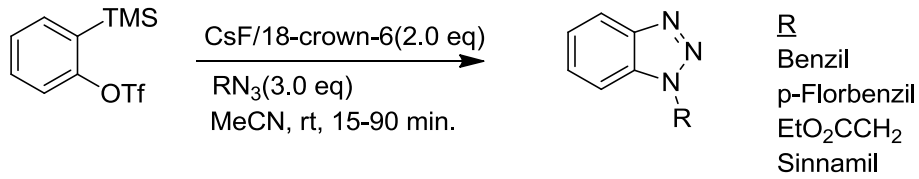
Benzotriazoller *o*-fenilendiamin ile sodyum nitrit ve asetik asitin reaksiyonu sonucu oluşmaktadır. Dönüşüm amin gruplarından birinin diazotizasyonu üzerinden gerçekleşir (Şekil 2.16) (Furmiss et al. 1989, Suma et al. 2011).



Şekil 2.16 *o*-Fenilendiaminlerden benzotriazol sentezi.

2.4.2 Click Reaksiyonu ile Benzotriazol Sentezi

Azid ve arinlerin 1,3-dipolar siklo katılma tepkimeleri sonucunda süstitüe benzotriazoller sentezlenmektedir. Arinler flor destekli *o*-(trimetilsilil) aril triflatların eliminasyonu sonucu oluşur ve çeşitli azidler kullanılarak [3+2] siklokatılma tepkimesi sonucunda süstitüe benzotriazoller sentezlenir. Kısa reaksiyon süresi ve ılımlı tepkime koşulları ile bu tepkimeler azid ve alkinlerin klasik “Click reaksiyonu” olarak bilinir (Şekil 2.17) (Campbell-Verduyn et al. 2008, Suma et al. 2011).



Şekil 2.17 Click reaksiyonu ile benzotriazol sentezi.

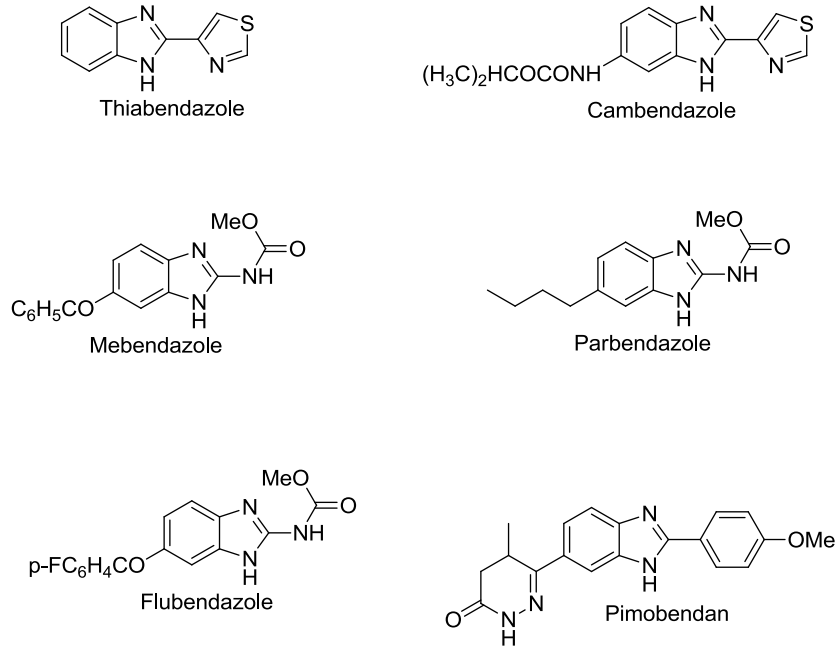
2.5 BENZİMİDAZOL VE BENZOTRİAZOLLERİN İLAÇ KİMYASINDAKİ YERİ

Benzimidazol grubu birçok biyoaktif heterosiklik bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Ayrıca benzimidazol türevleri yaşayan sistemlerdeki biyopolimerler ile kolayca etkileşime giren doğal olarak bulunan birçok nükleotitin izosterleridir (Narasimhan et al. 2012).



Şekil 2.18 Bilinen önemli benzimidazol yapısına benzer biyomoleküller.

Doğada bulunan en önemli benzimidazol bileşiği *N*-ribozil-dimetilbenzimidazol'un kobalt kompleksi olan B₁₂ vitaminidir (Walia 2011). B₁₂ molekülünün yapısında benzimidazol çekirdeğinin yer alması ve benzimidazol izosteri olan triptamin ve pürin türevlerinin biyolojik sistemde önemli rollere sahip olmaları, benzimidazol türevlerinin de önemli aktivitelere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Benzimidazoller gösterdikleri biyolojik aktiviteden dolayı birçok bilimsel araştırmada farmakolojik hedef olarak düşünülmektedir. Günümüzde ilaç olarak kullanılan çok sayıda benzimidazol türevi bileşik vardır (Şekil 2.19) (Kedar 2010, Ingle and Magar 2011, Singh et al. 2012).

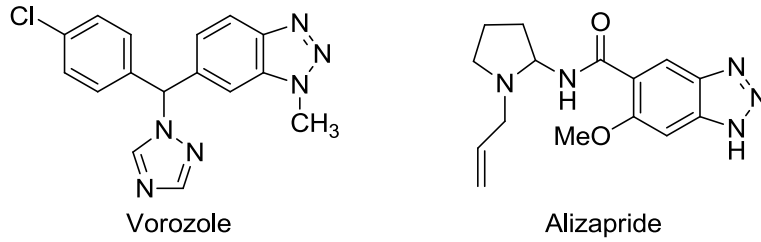


Şekil 2.19 Benzimidazol içeren ilaçlar.

Yapılan çalışmalara bakıldığında benzimidazol grubu bulunduran bileşiklerin antimikrobiyal aktivite (Ören et al. 1998, El-masry et al. 2000, Özel Güven et al. 2007a, Özel Güven et al. 2007b, Ansari and Lal 2009) gösterdikleri bulunmuştur. Bunun yanında benzimidazol içeren bileşiklerin antifungal (Maxwell and Brody 1971, Göker et al. 2002, Fang et al. 2010, Khabnadideh et al. 2012), antiviral (Cheng et al. 2005), antikanser (Labarbera and Skibo 2005, Gellis et al. 2008, Kamal et al. 2008, Zhu et al. 2008, Thimmegowda et al. 2008), antienflammatuar (Sondhi et al. 2010), antidiabetik (Wallace et al. 2008), analjezik (Vicini et al. 2005), spazmolitik (Navarrete-Vázquez et al. 2006), antiprotozoal (Kopańska et al. 2004), antileukemik (Thimme Gowda et al 2009), antialerjik (Nokano et al. 2000), sistisidal

(Palomares-Alonso et al. 2009) ve angiotensin II antogonistik (Bali et al. 2005) aktivite gösterdikleri rapor edilmiştir.

Günümüzde ilaç olarak kullanılan çok sayıda benzotriazol türevi bileşik vardır (Şekil 2.20) (Kale et al. 2010).



Şekil 2.20 Benzotriazol içeren ilaçlar.

Heterosiklik bileşik sınıfının önemli bir üyesi olan benzotriazol; düşük toksite, yüksek biyoyararlılık, geniş spektrum aralığı gibi nedenlerden dolayı antifungal ajanlar arasında en çok kullanılanlardır (Shukla and Srivastava 2008, Toraskar et al. 2009, Saini et al. 2010, Patel et al. 2010, Wan et al. 2010a). Literatürdeki çalışmalar benzotriazol türevlerinin antifungal aktivitelerinin yanında önemli antimikrobial aktivitelerinin olduğunu göstermektedir (Asati et al. 2006, Swamy et al. 2006, Salgın-Gökşen et al. 2007, Shukla and Srivastava 2008, Jamkhandi and Disouza 2012, Shukla et al. 2012). Bunların yanında benzotriazol türevlerinin antibakteriyel (Das et al. 2005, Dixit et al. 2005), antienflammatuar (Dawood et al. 2006, Salgın-Gökşen et al. 2007, Rajasekaran and Rajagopal 2009), analjezik (Asati et al. 2006, Rajasekaran and Rajagopal 2009), antitüberküloz (Sanna et al. 2000, Dixit et al. 2006), antikoronavirüs (Wu et al. 2006, Verschueren et al. 2008), antiviral (Yu et al. 2003), antiproliferatif (Fu et al. 2010), antihelmintik (Pawar et al. 2010), antihelik (Bretner et al. 2005) aktiviteleri ile protein kinaz CK2 inhibitörü (Najda-Bernatowicz et al. 2009) oldukları belirlenmiştir.

2.6 ANTİFUNGALLER HAKKINDA GENEL BİLGİ

Bakterilerden kaynaklanan epidemiler, 20. yüzyıl başlarında tüm dünyada önemli bir tehdit oluştururken, mantar enfeksiyonları henüz gündemde değildi. 1960'lı yılların sonlarında başlayan antibiyotik kullanımları mantar hastalıklarının önemli bir sağlık sorunu oluşturmasına katkıda bulunmuştur. Enfeksiyon sayısındaki artış aynı zamanda AIDS ve

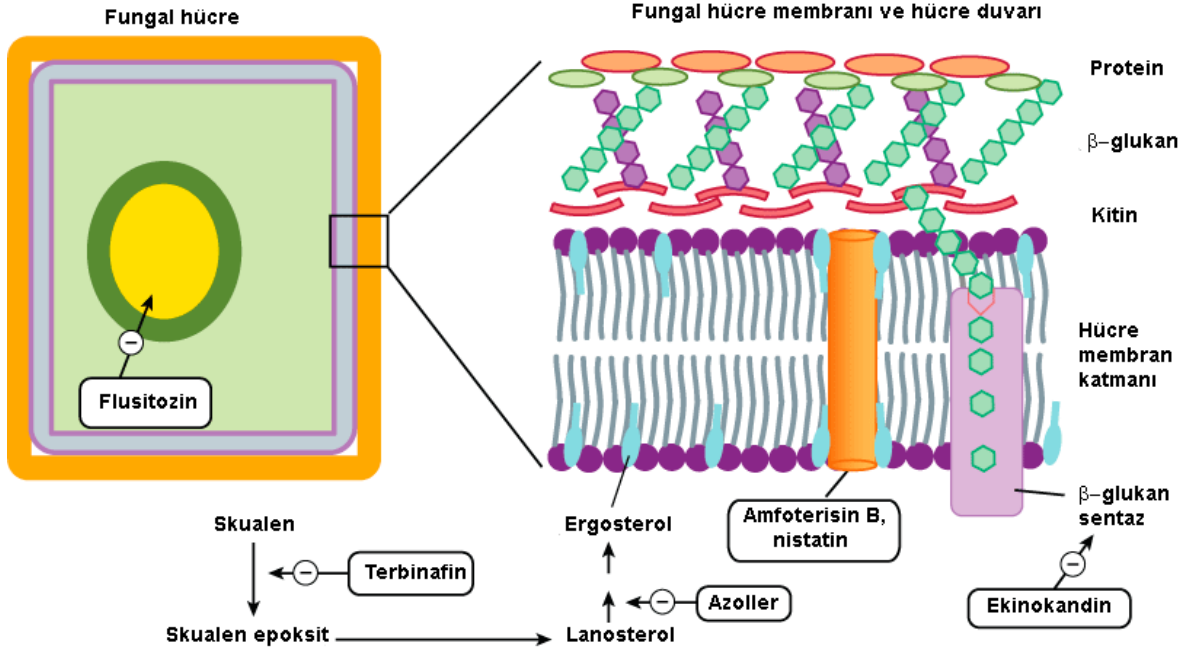
hücresel bağışıklığı bozan benzeri hastalıklar, organ nakilleri, kistik fibroz, kanser, yoğun invazif girişimler, diyabet, ileri yaş grubu v.b. ile yakından ilişkilendirilmiştir (Vandeputte et al. 2012, Yeğenoğlu 2012).

Antifungal bileşikler terapötik etkilerine göre iki ana grup altında sınıflandırılabilirler. Bunlardan ilki sistemik etkisi olmayan direkt yüzeysel mantar enfeksiyonlarında kullanılan 'topik antifungal bileşikler' diğeri ise sistemik mantar enfeksiyonlarında kullanılan 'sistemik antifungal bileşikler'dir (Kuş ve Alp 2002).

Antifungallerin uygulama alanına girmesi 1950'li yıllarda başlamış, ancak sayıca artışları enfeksiyon hızı ile aynı paralellikte artmamıştır. Ökaryotik özellikteki mantarların aynı özelliği taşıyan memeli konakta hastalık oluşturmaları nedeniyle tedavi edici maddelerin biyokimyasal ve fizyolojik farklılıklarınada bağlı olarak üretimleri son 10-15 yıla kadar sınırlı kalmıştır (Vandeputte et al. 2012, Yeğenoğlu 2012).

Antifungal bileşikler temel olarak 4 ana grupta yer alırlar. Bunlar; floropirimidin analogları, poliyenler, ekinokandinler ve azoller'dir. Etki mekanizmalarına göre ise antifungallar 4 farklı gruba ayrılırlar (Loeffler and Stevens 2003, Katzung et al. 2009);

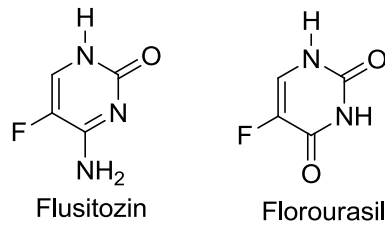
- DNA ve RNA sentezinin inhibisyonunu sağlayanlar (flusitozin)
- Membran fonksiyonunun değişmesinden sorumlu olanlar (amfoterisin-B)
- Ergosterol biyosentezinin inhibisyonundan sorumlu olanlar (azoller)
- Glukan sentezinin inhibisyonundan sorumlu olanlar (ekinokandinler)



Şekil 2.21 Tedavide kullanılan temel antifungalların hedefi.

2.6.1 Floropirimidinler

Piridin türevi sitostatik bir ilaç olan floropirimidinler, nükleotid sitozinin sentetik yapısal analoglarıdır. Mantar hücresi RNA'sında urasil antagonisti olarak bulunurlar. İnsan hastalıklarında kullanılan floropirimidinler olan flusitozin (5-flusitozin) ve 5-florourasil'in kimyasal formülleri Şekil 2.22'de gösterilmiştir.



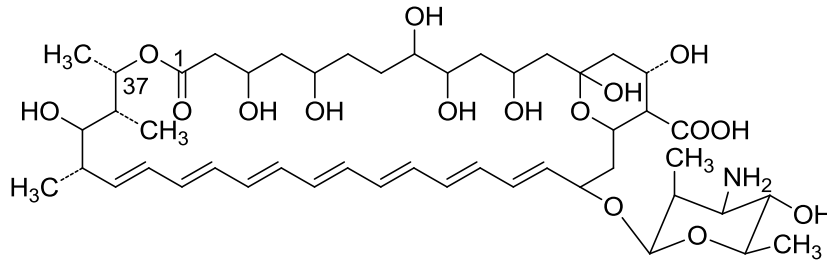
Şekil 2.22 İnsan hastalıklarında kullanılan floropirimidinler.

Flusitozin ilk kez 1950'li yıllarda antitümör tedavisinde kullanılmak üzere sentezlense *in vitro* ve *in vivo* antifungal etkilerinin bulunmasıyla antifungal tedavide klinik kullanıma girmiştir. Flusitozin fungal bir enzim olan sitozin permeaz tarafından hücre içine alınarak deaminasyona uğrar ve yeni oluşan bu bileşik (5-florourasil) RNA sentezinde inhibitör olarak

rol oynar. Ayrıca flusitozin DNA sentezinde pürin ve pirimidin ile yarışarak DNA sentezini inhibe eder (Dalgıç ve İnce 2005, Yeğenoğlu 2012).

2.6.2 Poliyenler

Poliyenler, *Streptomyces* türlerinden elde edilmiş fungal özellikli bileşiklerdir. Amfoterisin-B, nistatin ve natamisin bu grupta yer alan antifungallerdir.



Şekil 2.23 Amfoterisin-B molekül yapısı.

Amfoterisin-B, 1955 yılında bir *Streptomyces* suşundan elde edilmiştir. Hayatı tehdit edici, progresif sistemik mantar enfeksiyonlarında en çok kullanılan ilaçtır. Fakat sürekli kullanımlarda toksik etkisi olabileceğinden yan etkileri minimuma indirgenmiş lipodial formları kullanılmaktadır. Amfoterisin-B, hücre membranının geçirgenliğini bozarak membran fonksiyonunun değişmesine yol açar. Ergestrollere bağlanan antifungal, mantar hücre duvarında polar oluşturup, hücre geçirgenliğinin artmasına, makromoleküllerin dışarı sızmasına neden olur ve mantarın ölümü gerçekleşir (Dalgıç ve İnce 2005, Yeğenoğlu 2012).

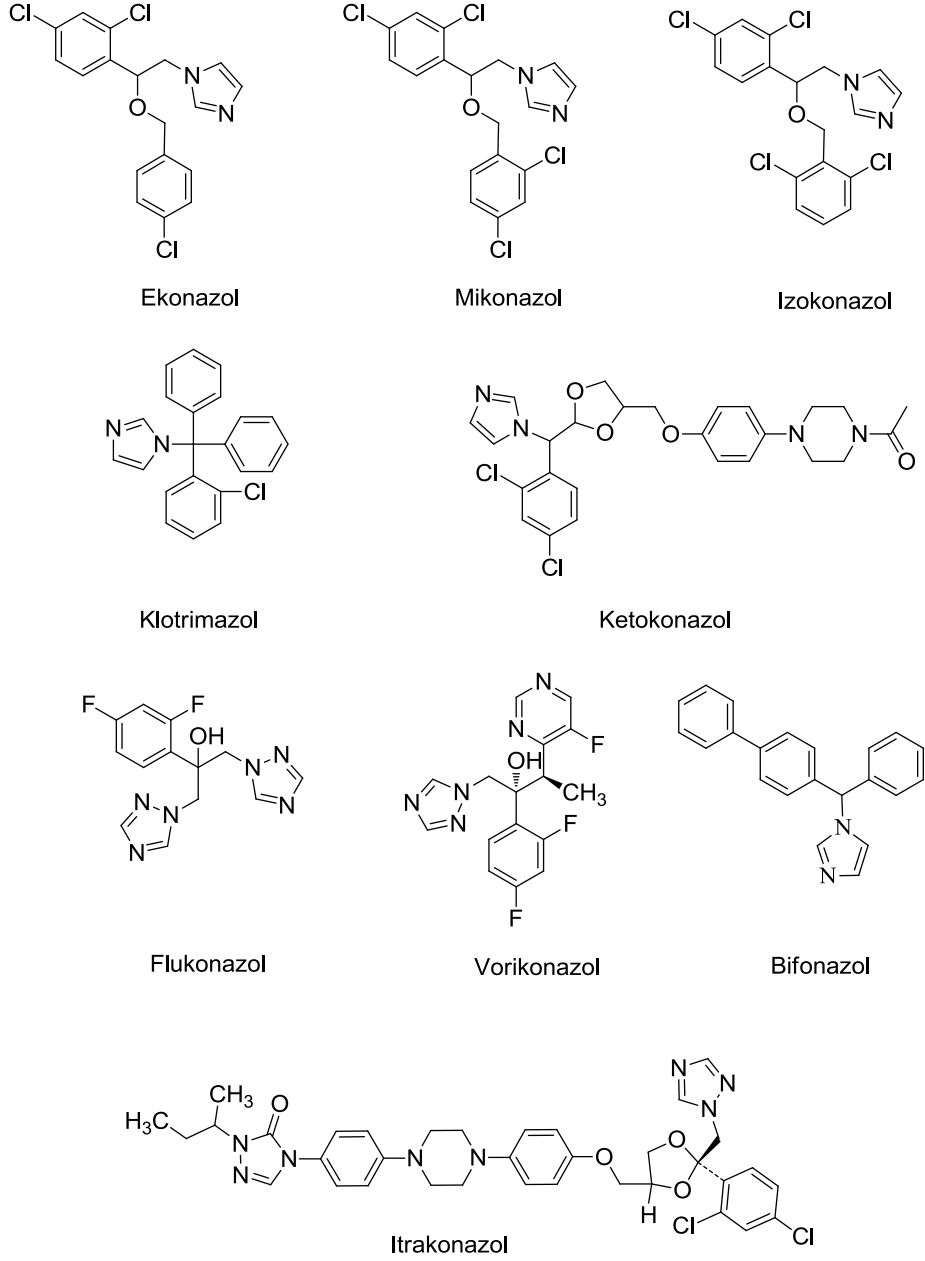
2.6.3 Ekinokandinler

Mayalar için fungisidal, küfler için fungistatik özellik gösteren ekinokandinler yeni antifungal ajanlardır. *Aspergillus rugoovalvus*'dan elde edilen kaspofungin, mikafungin ve anidulafungin bu grupta yer alır. $\beta(1-3)$ -glukan sentaz enzimini inhibe ederler. Enzim sentezinin inhibisyonu hücre duvar bütünlüğünün ve morfolojisinin bozulmasına, hücre içi bileşenlerin dışarı sızıp sonuç olarak hücre ölümüne yol açarlar (Katzung et al. 2009, Yeğenoğlu 2012).

2.6.4 Azoller

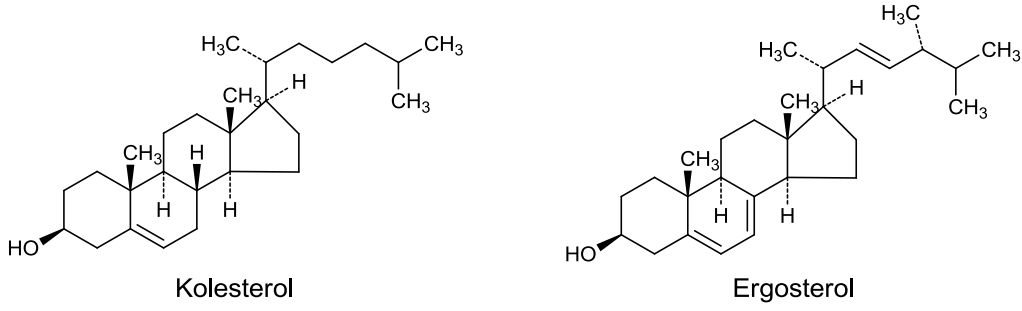
Bir azol bileşigi olan benzimidazolün antifungal aktivite gösterdiği ilk kez Woolley (1944) tarafından rapor edilmiştir (Woolley 1944). 1944’lerde mikotik hastalıklara olan ilgi az olduğundan Woolley’in bu çalışmasına önem verilmedi. Uzun bir aradan sonra Bossche feniletil imidazolün antifungal etkisinin olduğunu ve bu maddenin *Candida* türlerinde pürinlerin hücre zarından alınmasını engellediğini kanıtladı. Sonrasında yapılan çalışmalarda benzimidazol bileşiklerinin önemli antifungal aktivitelerinin olduğu bildirildi. 1958-1959’da klomedazol ilk azol türevi ilaç olarak kullanılmaya başlandı. Bu bileşiğin kullanılmasıyla azol bileşiklerinin antifungal aktivitelerine olan ilgi artmaya başladı (Bozok Johansson 1990). 1961’de Merck tarafından geniş spektrumlu bir antihelmintik ilaç olarak kullanılan thiabendazol’ün in vitro antifungal aktivitesi araştırıldı ve *Aspergillus* türlerine etkili olduğu bulundu. Fakat maya şeklindeki mantarlara karşı etkisi az olduğundan antifungal olarak kullanılmadı (Robinson et al. 1964). 1960’lı yılların sonlarında üç imidazol bileşigi klotrimazol, mikonazol ve ekonazol sentezlendi. Bu bileşikler halen mantar enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmaktadırlar. Daha sonra pek çok yeni antifungal bileşik sentezlenmiştir. Bunlardan ketokonazol antifungal kemoterapide büyük ilerlemeler kaydetmiştir. Yine azol türevi olan flukonazol ve itrakonazol’ün ketokonazolden daha az toksik ve daha aktif oldukları görülmüştür (Bozok Johansson 1990).

Azollerin yan etkileri diğer antifungal ajanlara göre daha azdır. Fakat fazla kullanımları direnç oluşumuna yol açmıştır. *C. albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* ve *C. glabrata* enfeksiyonlarında kazanılmış direnç gelişebilirken, *C. krusei* de ise primer direnç bulunmaktadır. “Sentry antimicrobial surveillance program 1997” verilerine göre candidaların yalnızca %87’si flukonazol ve %67’si itrakonazole karşı hassastır. Birçok tür bütün azollere çapraz dirençlidir. Bu durumda araştırmacıları azol grubu antifungal ilaç arayışına yönlendirmiştir (Dalgıç ve İnce 2005).



Şekil 2.24 Bazı antifungal ajanların molekül yapıları.

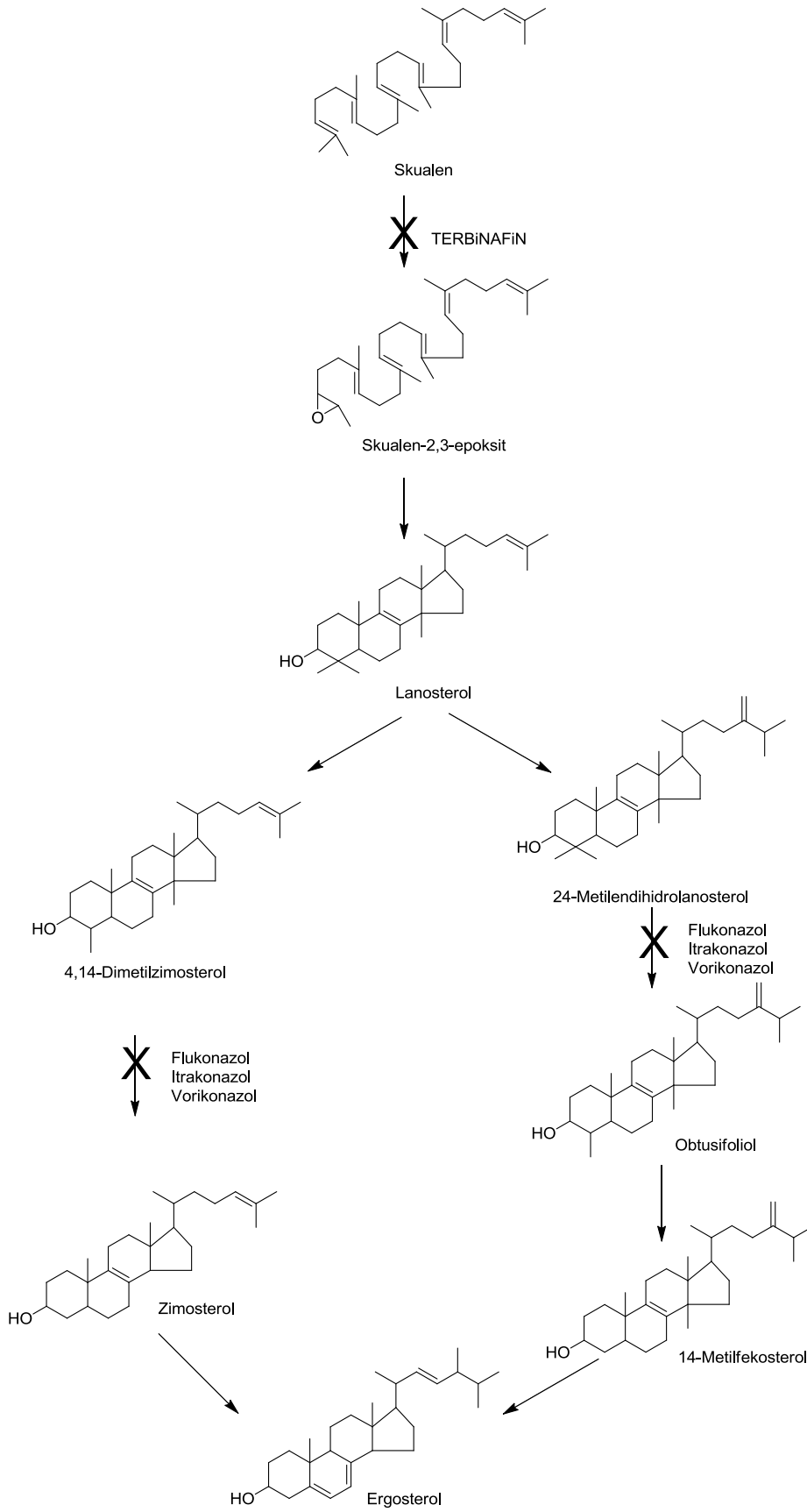
Antifungaller, fungus için önemli fonksiyonlara sahip bir sterol olan ergosterölü etkileyerek aktivitelerini göstermektedirler. Azoller, ergosterol sentezinde görev alan sitokrom P-450 enzimilanosterol 14-demetilazı inhibe etmektedirler. Ergosterol memelilerdeki kolesterole benzer bir bileşiktir. Ergosterolde memeli sterollerinden farklı olarak iki konjuge çift bağ bulunur. Şekil 2.25’de ergosterol ve kolesterölün moleküler yapıları verilmiştir.



Şekil 2.25 Kolesterol ve ergosterolün molekül yapıları.

İmidazol ve triazol türevi antifungal ilaçlar, mantarlardaki CYP P450 14 α -demetilazı inhibe etmektedir. Bu enzim lanosterolün ergosterole dönüşümünü kapsamaktadır. Genel olarak azol antifungallerinin birincil hedefi heme proteinidir. Azollerin temel azot atomu ile mantarın P-450 heme proteinleri arasında zayıf bir bağ oluşarak substrat ve oksijenin bağlanması önlenmektedir. 14 α -demetilazın inhibe edilmesi ergosterol miktarının düşmesine ve 14 α -metillenmiş sterollerin (lanosterol, 4,14-dimetilzimosterol ve 24-metilen dihidrolanosterol) birikmesine, böylece başkalaşmış yapı ve fonksiyona sahip yeni bir plazma membranının oluşmasına neden olur ve fungal büyüme engellenmiş olur. Kullanılan doza bağlı olarak azol antifungalleri fungistatik etkilerinin yanında fungisidal etki de göstermektedirler.

Fungal hücrede skualenden başlayarak ergosterol biyosentezinin nasıl gerçekleştiği Şekil 2.26'de gösterilmiştir (Ghannoum and Rice 1999, Myers 2006).



Şekil 2.26 Antifungal ajanların ergosterol biyosentezi inhibisyonu.

2.7 ANTİBAKTERİYELLER HAKKINDA GENEL BİLGİ

Bakteriler prokaryot hücre yapısında, doğada yaygın olarak bulunan canlılarda birçok hastalığın etkeni olan mikroorganizmalardır. Antibakteriyel ilaçlar ise bu çeşitli hastalık etmenlerine yönelik kullanılan maddelerdir ve önemli bir bölümünü antibiyotikler oluşturur. Bakterileri öldüren ya da inhibe edebilen mikroorganizma ve bitki metabolizması ürünleri olan kimyasal maddelere antibiyotik denir. Antibiyotik çeşitli kriterlere göre sınıflandırmak mümkündür. Ancak bugün en fazla kullanılan sınıflandırma, bu ilaçların etki güçlerine ve etki mekanizmalarına göre yapılanlardır.

Antibiyotikler etki güçlerine göre 2 gruba ayrılır.

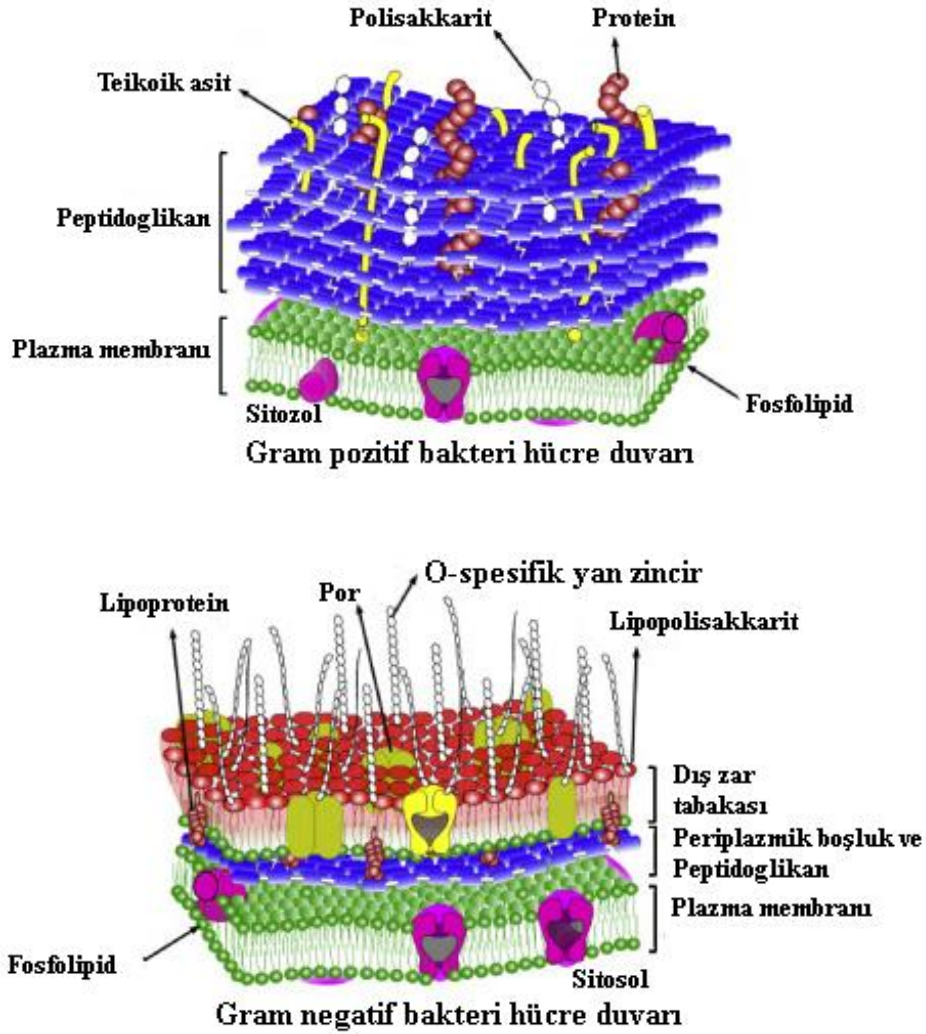
- I. Bakteriyostatikler:** Bunlar bakteri hücrelerinin gelişmesini veya üremesini önlerler. Gelişmesi ve üremesi duran bakteriler, vücudun savunma mekanizmaları tarafından kolaylıkla yok edilirler. Bakteriyostatik etki gücünün göstergesi Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK)'dur. Örnek olarak; Tetrasiklinler, Makrolitler, Sülfonamidler, Amfenikoller, Linkozamidler, Metronidazol ve Mikonazol verilebilir.
- II. Bakterisidler:** Bunlar bakteri hücrelerini dolaysız olarak yok ederler. Bakterisid etki gücünün göstergesi Minimum Bakterisid Konsantrasyon (MBK)'dur. Örnek olarak; Penisilinler, Sefalosporinler, Monobaktamlar, Karbapenemler, Polipeptidler, Florokinolonlar, Vankomisin, Rifamisin ve Teikoplanin verilebilir.

Antibiyotikler etki mekanizmalarına göre 5 gruba ayrılırlar.

- I.** Bakteri hücre duvar sentezini bozan ve litik enzimleri aktive edenler (Penisilin, Sefalosporin, Basitrasin, Novobiosin, Vankomisin, Aztreonam, İmipenem).
- II.** Bakteri hücresinin membran geçirgenliğini bozanlar (Polimiksin, Gramidin, Nistatin ve Amfoterisin B).
- III.** Ribozomlarda protein sentezini bozanlar (Tetrasiklinler, Kloromfenikol, Aminoglikozidler, Eritromisin, Linkomisin ve Oleandomisin).
- IV.** Bakteri genetik materyali üzerine etki yapanlar (Mitomisinler, Aktinomisinler, Rifamisinler, Fluorokinolanlar ve Nitroimidazoller).

V. Bakteriyel antimetabolitler (Sülfonamidler, Sülfonlar, Etambutol, Trimetoprim) (Akkan 1997, Heritage et al. 2003, Boxtel 2007).

Penisilinler ve sefalosporinlerin etki mekanizmaları, farmakolojik etkileri ve klinik etkileri birbirinin aynıdır. Bunlara yapılarında laktam halkaları bulundukları için β -laktam ilaçları da denir. Bakterilerin peptidoglikan tabakasının sentezini bozarak etki ederler. Bakteriyel hücre duvarındaki bağlayıcı proteine bağlanarak hücre duvarı hidrolazlarını etkinleştirirler. Böylece peptidoglikan tabakasının çözülmesi hızlandırılır. Peptidoglikan tabakasını sentezleyemeyen bakterinin hücre duvarının yapısal bütünlüğü bozulur ve yaşamı sona erer. Şekil 2.27’de Gram pozitif ve Gram negatif bakteri hücre duvarının yapısı verilmiştir (Tripathi et al. 2012).



Şekil 2.27 Gram pozitif ve Gram negatif bakteri hücre duvarı.

Polimiksin, Gramidin, Nistatin ve Amfoterisin B gibi ilaçlar bakteri hücresinin membran geçirgenliğini bozarak etki ederler. Bakteri sitoplazma membran geçirgenliğini artırarak hücre içinde bulunan maddelerin hücre dışına çıkmasını sağlayarak bakterisid etki oluşturur. Gelişmesini tamamlamış bakterileri de etkiler.

Kloromfenikol, Aminoglikozidler, Eritromisin, Linkomisin ve Oleandomisin bakteri hücresinin protein sentezini engellerler. Bu grup ilaçlar bakteri hücrelerinde protein sentezini inhibe ederek bakterisid ve bakteriyostatik etki oluşturur.

Mitomisinler, Aktinomisinler, Rifamisinler, Fluorokinolanlar ve Nitroimidazoller bakteri hücresinin genetik yapısını bozarak etki gösterirler. Bazıları bakteri genetik yapısını etkilerken konakçı hücre çekirdeğini de etkiler (sitotoksik etki). Bunlar antineoplastik ilaç olarak malign (kötü huylu) tümörlerin tedavisinde kullanılır.

Sülfonamidler, Sülfonlar, Etambutol, Trimetoprim bakteri metabolizması için gerekli olan bir maddenin sentezini önleyerek etkili olur (Heritage et al. 2003, Boxtel 2007).

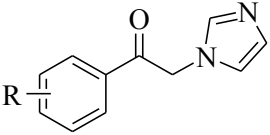
BÖLÜM 3

LİTERATÜR ARAŞTIRMASI

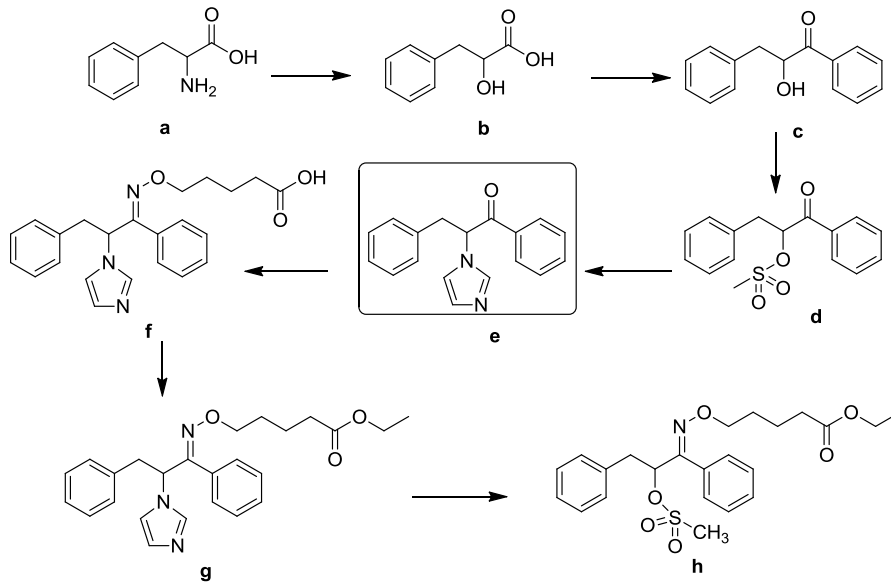
Bu bölümde, sentezlediğimiz moleküllerle yapısal benzerlik gösteren literatürde bulunan çeşitli azollerle ilgili çalışmalar anlatılacaktır.

Nardi et al. (1981) tarafından yapılan çalışmada 2-(1*H*-imidazol-1-il)-1-feniletanon ve bunun fenil grubu üzerinden türevlendirilen çeşitli bileşikler sentezlenmiştir (Çizelge 3.1). Yapılan biyolojik aktivite testleri sonucu sentezlenen bileşiklerin antikonvülzan etkiye sahip oldukları belirlenmiştir.

Çizelge 3.1 Nardi et al. (1981) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.

	
Bileşikler	R
1	-3,4-(OH) ₂
2	-4-OH
3	-4-NO ₂
4	-4-NH ₂
5	-4-NHOCCH ₃
6	4-NHSO ₂ CH ₃
7	-4-O-C ₆ H ₅
8	-4-(ter-C ₄ H ₉)
9	-4-(sek-C ₄ H ₉)
10	-4-sikloC ₆ H ₁₁
11	-2-C ₆ H ₅
12	-3-C ₆ H ₅
13	-4-C ₆ H ₅

Giordani et al. (1997) tarafından yapılan çalışmada enantiyospesifik sentezde kullanılmak üzere imidazol grubu içeren α -benzil keton (**e**) yapısı sentezlenmiştir. Başlangıç maddesi olarak kiral fenilalaninden çıkılarak enantiyospesifik sentez ile (S)- ve (R)-(E)-5-[1,3-difenil-2-(imidazol-1-il)propiliden]aminooksipentanoik asit (**f**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Weinreb keton sentezi üzerinden α -hidroksi asitlerin (**b**) kiral α -hidroksi ketonları (**c**) elde edilmiş ve bu ketonun mesilat türevine imidazolün nükleofilik süstitüsüyonu sonucu 2-(imidazol-1-il)propan-1-on (**e**) türevi elde edilmiştir. Böylece buradan homokiral **f** bileşiğinin sentezi yapılmış ve nükleofilik süstitüsüyon reaksiyonu ile α -mesiloksi-O-alkiloksimlerin (**h**) sentezi ilk kez bu stereoseçici yolla yapılmıştır.

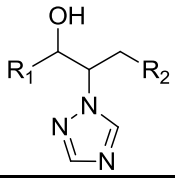
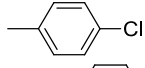
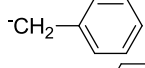
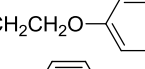

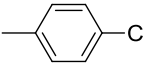
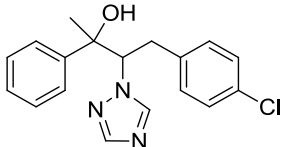


Şekil 3.1 Giordani et al. (1997) tarafından yapılan α -mesiloksi-O-alkiloksimlerin enantiyoseçici sentezi.

Min et al. (1999) tarafından yapılan çalışmada 4-(4-klorofenil)-2-fenil-3-(1,2,4-triazol)butan-2-ol ve buna benzer yapıda bileşikler sentezlenmiş ve sentezlenen bu bileşiklerin bir bitki hormonu olan brassinosteroid biyosentezini inhibe ettikleri belirlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşikler Çizelge 3.2’de verilmiştir.

Tere tohumları üzerinde yapılan çalışmada, özellikle yeni bir triazol bileşiği olan 4-(4-klorofenil)-2-fenil-3-(1,2,4-triazol)butan-2-ol’ün tohumların büyümesini engellediği bulunmuş ve bu bileşiğin brassinosteroid biyosentezi inhibitörü olduğu rapor edilmiştir.

Çizelge 3.2 Min et al. (1999) tarafından sentezi gerçekleştirilen bazı yapılar.

		
Bileşikler	R ₁	R ₂
1	<i>t</i> -Bu	
2	<i>t</i> -Bu	
3	<i>t</i> -Bu	
4		
5		

Itoh et al. (2002) tarafından yapılan çalışmada yeni antifungal azol bileşikleri sentezlenmiştir. Trimetilsililmetil bir Grignard reaktifi olarak kullanılmıştır. Bu Grignard bileşiğinin (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetofenon ile reaksiyonu sonucu silisyum-triazol bileşikleri, 2-(imidazol-1-il)asetofenon ile reaksiyonu sonucu silisyum-imidazol bileşikleri sentezlenmiştir. Ayrıca bazı alkil halojenürlerden hazırlanan Grignard bileşikleri elde edilmiş ve bunların (1*H*-1,2,4-triazol-1-il)asetofenon ile reaksiyonu ile çeşitli triazol içeren bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen yapılar Çizelge 3.3’de gösterilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri incelendiğinde 2-(4-florfenil)-1-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)-3-trimetilsililpropan-2-ol (**1a**) bileşiğinin en iyi aktiviteyi gösterdiği belirlenmiştir. Ayrıca silisyum-triazol içeren türevlerin (**1a-j**) antifungal aktivitesinin silisyum-imidazol içeren türevlerden (**2a-f**) ve silisyum içermeyen triazol türevlerinden (**3a-d**) daha iyi olduğu sonucuna varılmıştır.

Bileşiklerin *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri insan hastalıklarından sorumlu bazı patojenik mantarlara karşı test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *Candida albicans*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Tricophyton verrucosum*, *Tricophyton rubrum*, *Microsporum gypseum* karşı antifungal aktivite testleri gerçekleştirilmiştir. Bifonazol ve mikonazol referans ilaç olarak kullanılmıştır. Antibakteriyel aktiviteleri ise Gram pozitif (*Staphylococcus aureus*) ve Gram negatif (*Salmonella spp.*) bakterilerine karşı test edilmiştir. Çalışmada sentezlenen yapılara ait biyolojik aktivite test sonuçları Çizelge 3.5’de verilmiştir. Aktivite sonuçları sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivitelerinin olduğunu göstermektedir. Özellikle süstitüent bağlı olmayan **1** nolu bileşiğin serinin en aktif bileşiği olduğu, bunu 2,4-diflor türevi olan **3** bileşiğinin takip ettiği belirlenmiştir. Ayrıca bileşiklerin belirgin bir antibakteriyel aktivitelerinin olmadığı da tespit edilmiştir.

Çizelge 3.5 Castellano et al. (2003) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite sonuçları.

Bileşik	MİK/MFK					
	<i>C.parapsilosis</i>	<i>C. neoformans</i>	<i>C. albicans</i>	<i>T. verrucosum</i>	<i>M. gypseum</i>	<i>T. rubrum</i>
1	0.9/5.5	5.5/5.5	1.6/>100	0.4/3.1	33/33	33/33
2	5.5/33	5.5/33	8/40	5.5/33	33/>100	33/33
3	3.2/5.5	5.5/33	≥5.5/19	5.5/33	33/33	5.5/5.5
4	19/33	5.5/33	19.2/19	5.5/33	33/33	5.5/5.5
5	3.2/19	5.5/33	≥5.5/19	5.5/33	33/33	5.5/5.5
6	33/33	33/33	33/>100	5.5/33	33/33	5.5/5.5
7	3.2/5.5	5.5/33	≥5.5/19	5.5/5.5	33/33	5.5/5.5
8	19.2/19	5.5/33	19.2/33	5.5/33	33/33	5.5/5.5
9	3.2/5.5	5.5/33	5.5/19	5.5/33	33/33	5.5/5.5
10	19/33	33/33	19/33	5.5/33	33/33	5.5/33
11	19/33	5.5/33	33/>100	5.5/33	33/33	5.5/33
12	≥33/>100	33/33	66.5/>100	33/33	33/33	33/33
Bifonazol	>100	66/>100	83/>100	7.4/22	66/66	2.5/7.4
Mikonazol	7.8/7.8	0.8/1.6	7.0/7.0	0.4/1.6	1.6/3.1	<0.4/0.8

Lebouvier et al. (2006) tarafından yapılan çalışmada mikrodalga ısıtmasıyla Corey-Chaykovsky reaksiyonu üzerinden yeni antifungal triazol içeren alkol yapıları yüksek verimlerle sentezlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşikler Çizelge 3.6’da verilmiştir.

Çizelge 3.6 Lebouvier et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.

Bileşikler	R ₁	R ₂
1a	2,4-Diflor	F
1b	2,4-Diflor	Cl
1c	2,4-Diflor	Br
1d	2,4-Diflor	CN
2a	2,4-Diklor	F
2b	2,4-Diklor	Cl
2c	2,4-Diklor	Br
2d	2,4-Diklor	CN
2e	2,4-Diklor	4-OMePh

Jin et al. (2006) tarafından yapılan çalışmada 1*H*-1,2,4-triazol grubu bulunduran yeni ferrosen- triadimefon türevleri sentezlenmiştir ve bunların antifungal ve bitki büyümesini düzenleyici etkileri analiz edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.7’de verilmiştir. Sentezlenen maddelerin antifungal aktiviteleri *Isariopsis clavispora*, *Bremia lactucae*, *Cladosporium fulvum*, *Erysiphe graminis* ve *Alternaria mali* türlerine karşı test edilmiş ve triadimefon referans olarak kullanılmıştır. Bitki büyümesini düzenleyici aktivite çalışmalarında salatalık tohumları kullanılmıştır. Bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları Çizelge 3.8’de verilmiştir. Yapılan testler sonucunda bileşiklerin referans maddesi triadimefondan daha düşük antifungal aktiviteye sahip olduğunu göstermektedir. Bunun yanında **5** ve **7** numaralı bileşikler dışındaki diğer bileşiklerin bitki büyümesini düzenleyici etkilerinin olduğu bulunmuştur. Özellikle **8** ve **10** numaralı bileşiklerin referans maddesinden bile etkin olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 3.7 Jin et al. (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.

Bileşikler	X
1	4-Cl
2	2,4-Cl ₂
3	2,5-Cl ₂
4	2,4,5-Cl ₃
5	2,4,6-Cl ₃
6	-4-NO ₂
7	3-CH ₃ -6-Cl
8	2,4-Br ₂
9	1-Naftiloksi
10	2-Naftiloksi

Çizelge 3.8 Jin et al. (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antifungal ve bitki büyümesini düzenleyici aktivite sonuçları.

Bileşik	Antifungal aktivite					Bitki büyümesini düzenleyici aktivite
	<i>I. clavispora</i>	<i>B. lactucae</i>	<i>C. fulvum</i>	<i>E. graminis</i>	<i>A. mali</i>	
1	15.6	26.7	13.0	11.9	20.0	+60.0
2	15.6	26.7	13.0	14.3	20.0	+50.0
3	15.6	26.7	0	11.9	30.0	+40.0
4	15.6	26.7	0	11.9	20.0	+40.0
5	15.6	26.7	13.0	11.9	20.0	+16.6
6	23.3	26.7	0	16.6	20.0	+68.1
7	23.3	33.3	13.0	16.6	30.0	+16.3
8	15.6	26.7	13.0	11.9	20.0	+93.9
9	15.6	33.3	0	14.3	30.0	+76.7
10	15.6	26.7	0	11.9	20.0	+98.2
Triadimefon	92.8	76.2	42.8	56.6	96.6	+57.1

Kuş ve Altanlar (2006) tarafından yapılan bir çalışmada 5-flor-2-(süstitüefenil)-6-morfolino-1H-benzimidazol türevi bir seri bileşiğin (Çizelge 3.9) *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* ve *Candida albicans*'a karşı antimikrobiyal etkileri incelenmiştir. Bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları Çizelge 3.10'te verilmiştir.

Çizelge 3.9 Kuş ve Altanlar (2006) tarafından sentezlenen bileşikler.

Bileşikler	R	R ₁
1	H	4-OCH ₂ -Ø
2	H	4-F
3	H	3,4-di-F
4	H	2,4-di-Cl
5	H	4-OH
6	H	4-Cl
7	H	3,4-di-OCH ₃
8	H	2,5-di-F
9	C ₃ H ₇	3,4-di-OCH ₃
10	C ₂ H ₅	4-F

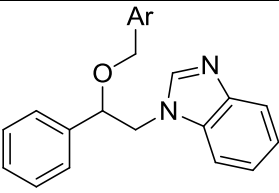
Çizelge 3.10 Kuş ve Altanlar (2006) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri (İnhibisyon zon çapları, mm).

Bileşik	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>E. coli</i>	<i>C. albicans</i>
1	-	-	-	13
2	-	-	-	17
3	-	-	-	12
4	-	-	-	12
5	-	-	-	14
6	10	-	-	13
7	12	-	-	14
8	-	-	-	10
9	-	-	-	8
10	-	-	-	11
Flukonazol	-	-	-	18
Ketokonazol	-	-	-	24
Ampisilin	13	15	11	-

En aktif bileşik, 5-flor-2-(4-florfenil)-6-morfolino-1*H*-benzimidazol (**2**), *C. albicans*'a karşı 17 mm lik inhibisyon zon çapı ile flukonazol (18 mm) oldukça yakın bir etki göstermiştir.

Özel Güven et al. (2007a) tarafından yapılan bir çalışmada 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-feniletanon yapısı sentezlenmiş, bu yapının indirgenmesiyle alkolü elde edilmiştir. Bu alkol, eterik yapıya çevrilmiş ve çeşitli süstitüe benzil grupları bağlanmıştır (Çizelge 3.11).

Çizelge 3.11 Özel Güven et al. (2007a) tarafından sentezlenen eterik yapılar.

	
Bileşikler	Ar
1	Fenil
2	4-Florfenil
3	4-Klorfenil
4	4-Bromfenil
5	4-(Triflormetil)fenil
6	2,4-Diklorfenil
7	2,6-Diklorfenil
8	2,5-Diklorfenil
9	3,4-Diklorfenil

Sentezlenen bu eterlerin antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelenmiştir (Çizelge 3.12). Bileşiklerin *S. aureus*, *MRSA*, *E. coli*, *C. albicans* ve *C. krusei*'e karşı aktiviteleri test edilmiştir. Bileşiklerden fenil halkasında *o*-konumunda iki klor atomu bulunduran 7 numaralı bileşik *S.aureus* ve *MRSA*'a karşı 3.12 ve 6.25 µg/mL MİK değeri ile en aktif bileşik olarak bildirilmiştir.

Ayrıca bu çalışma, halojen süstitüe benzil türevlerinde aktivitenin arttığını ve halojenlerin yerlerinin değişmesiyle aktiviteninde değiştiği belirlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin hiçbiri *E. coli*'e karşı aktivite göstermemiştir.

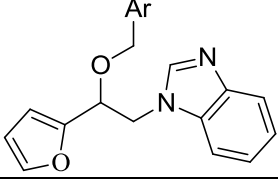
Çizelge 3.12 Özel Güven et al. (2007a) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin *in vitro* antibakteriyel aktivite sonuçları.

Bileşik	MİK(µg/mL)				
	<i>S. aureus</i>	<i>MRSA</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>E. coli</i>
1	25	25	25	25	NT
2	12.5	25	25	25	NT
3	3.12	12.5	25	25	NT
4	3.12	12.5	25	25	NT
5	6.25	12.5	25	12.5	NT
6	3.12	12.5	25	25	NT
7	3.12	6.25	12.5	12.5	NT
8	NT	NT	NT	NT	NT
9	3.12	25	12.5	25	NT
Ampisilin	0.78	25	-	-	-
Flukonazol	-	-	0.78	25	-
Mikonazol	-	-	0.19	0.78	-
Siprofloksasin	-	-	-	-	0.39

NT: Test yapılmadı.

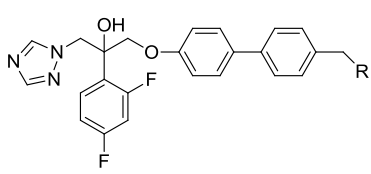
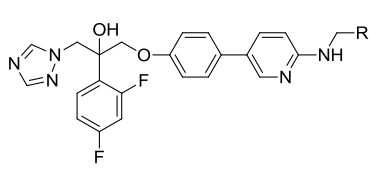
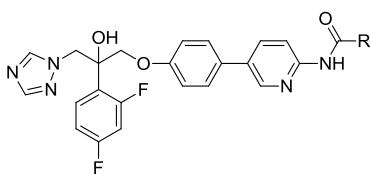

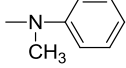
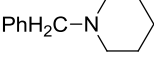
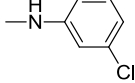
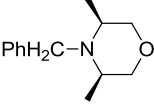
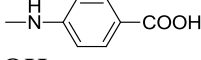
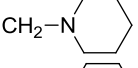
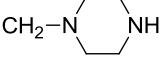
Özel Güven et al. (2007b) tarafından yapılan başka bir çalışmada ise 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(furan-2-il)etanon yapısı sentezlenmiş, bu yapının indirgenmesiyle alkolü elde edilmiştir. Bu sentezlenen alkol eterik yapıya çevrilmiş ve çeşitli süstitüe benzil grupları bağlanmıştır (Çizelge 3.13). Sentezlenen bu eterik yapıların daha çok antibakteriyel aktivite gösterdiği ortaya konmuştur.

Çizelge 3.13 Özel Güven et al. (2007b) tarafından sentezlenen eterik yapılar.

	
Bileşikler	Ar
1	Fenil
2	4-Bromfenil
3	2,4-Diklorfenil
4	2,6-Diklorfenil
5	4-Florfenil
6	4-Klorfenil
7	4-(Triflormetil)fenil
8	2,5-Diklorfenil
9	3,4-Diklorfenil

Liu et al. (2008) tarafından yapılan çalışmada 1-(süstitüe biariloksi)-2-(2,4-diflorfenil)-3-(1H-1,2,4-triazol-1-il) propan-2-ol türevleri sentezlenmiştir (Çizelge 3.14).

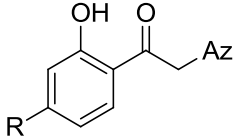
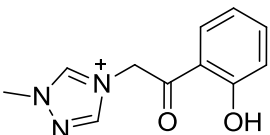
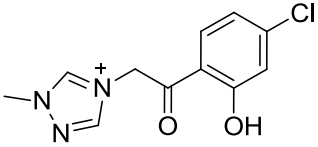
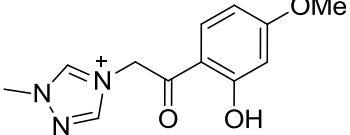
Çizelge 3.14 Liu et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.

					
Bileşikler	R	Bileşikler	X	Bileşikler	R
1a	NHCH ₃	2a	C ₆ H ₅	3a	4-(ClCH ₂)C ₆ H ₄
1b	NH(CH ₃) ₂	2b	2-(OH)C ₆ H ₅	3b	CH ₂ Cl
1c	NHC ₂ H ₅	2c	4-(OH)C ₆ H ₅	3c	4-(CH ₃)C ₆ H ₄
1d	NHCH(CH ₃) ₂	2d	3-ClC ₆ H ₅	3d	3-(CH ₃)C ₆ H ₄
1e	NHCH ₂ CH ₂ OH	2e	CH ₃	3e	4-(OCH ₃)C ₆ H ₄
1f		2f	n-C ₆ H ₁₃	3f	PhCH ₂ N(C ₂ H ₅) ₂
1g				3g	PhH ₂ C-N 
1h				3h	PhH ₂ C-N 
1i				3i	CH ₂ NHCH ₃
1k	OH			3k	CH ₂ -N 
1l	=NOH			3l	CH ₂ -N 

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktiviteleri *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis*, *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton rubrum*, *Microsporium gypseum* ve *Fonsecaea compacta*'ya karşı yapılmış ve yapıların çoğu *Candida albicans*'a karşı aktivite göstermiştir. Ayrıca SAR çalışmaları, triazol analoglarının *Candida* türlerine karşı olan antifungal aktivitelerinin biariloksi yan zincirinden kaynaklandığını göstermektedir.

Emami et al. (2008) tarafından yapılan çalışmada 2-hidroksifenasil azol ve 2-hidroksifenasil azolyum türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.15'te verilmiştir.

Çizelge 3.15 Emami et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	Az	R
1	1 <i>H</i> -imidazol-1-il	H
2	1 <i>H</i> -imidazol-1-il	Cl
3	1 <i>H</i> -imidazol-1-il	OMe
4	4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il	H
5	4 <i>H</i> -1,2,4-triazol-4-il	Cl
6	4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolyumil	H
7	4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolyumil	Cl
8	4-amino-4 <i>H</i> -1,2,4-triazolyumil	OMe
9	1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il	H
10	1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il	Cl
11	1 <i>H</i> -1,2,4-triazol-1-il	OMe
12		H
13		Cl
14		OMe

Bileşiklerin *in vitro* antifungal aktiviteleri *Candida albicans*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Aspergillus niger* ve *Microsporium gypseum*'a karşı test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin çok iyi antifungal aktivite gösterdiği ve çoğu bileşiğin MİK değerlerinin 0.25-32 µg/mL arasında olduğu belirlenmiştir. Çalışmada sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları Çizelge 3.16'da verilmiştir.

Çizelge 3.16 Emami et al. (2008) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite sonuçları.

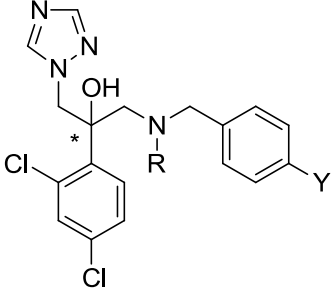
Bileşik	MİK (µg/mL)			
	<i>C. albicans</i>	<i>S.cerevisiae</i>	<i>A. niger</i>	<i>M. gypseum</i>
1	64	64	64	64
2	64	0.25	64	32
3	8	0.25	16	8
4	32	16	16	16
5	16	16	32	64
6	64	32	32	32
7	4	0.25	32	16
8	2	4	16	8
9	64	64	32	64
10	32	64	16	16
11	8	8	32	16
12	16	1	32	16
13	32	8	64	32
14	8	4	16	16
Flukonazol	8	32	32	32
Mikonazol	1	1	2	8

En yüksek antifungal aktivite *C. albicans*'a karşı 2 µg/mL'lik MİK değeri ile bileşik **8** ve **4** µg/mL'lik MİK değeri ile bileşik **7**'de gözlenmiştir. Bunun yanında **2**, **3** ve **7** numaralı bileşikler *S. Cerevisiae*'a karşı 0.25 µg/mL'lik MİK değeri ile referans flukonazolden 128 kat daha aktif oldukları bulunmuştur. Aynı şekilde **12** numaralı bileşik 1 µg/mL'lik MİK değeri *S. Cerevisiae*'a karşı ile referans mikonazol ile aynı flukonazolden 32 kat daha iyi aktivite

göstermiştir. **3, 4, 8, 10, 14** numaralı bileşiklerde 16 µg/mL'lik MİK değerleri ile *A. niger*'a karşı flukonazol kadar aktif olduğu belirlenmiştir. Ayrıca yapılan sitotoksik aktivite çalışmaları bu bileşiklerde toksisiteye rastlanmadığını göstermektedir. Sonuç olarak sentezlenen bu azol türevleri biyolojik aktivite ve tositite açısından yeni antifungallerin gelişmesi için umut verici bir çalışma sayılabilir.

Giraud et al. (2008) tarafından yapılan çalışmada 1-(*N*-benzilamino)-2-fenil-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)propan-2-ol türevleri sentezlenmiş ve bunların antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Çizelge 3.17'te bu çalışmada sentezlenen yapılar verilmiştir.

Çizelge 3.17 Giraud et al. (2008) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	R	Y
1	H	NO ₂
2	H	CN
3	H	CF ₃
4	H	NH ₂
5	CH ₃	NO ₂
6	CH ₃	CN
7	CH ₃	CF ₃
8	CH ₃	NH ₂

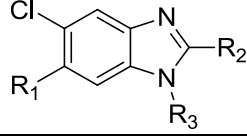
Çalışmada benzil amin türevlerinin klorlanmış analoglarının sentezi yapılmıştır. Y pozisyonu için nitro, nitril ve triflormetil grupları seçilmiştir. Bunun nedeni ise bu grupların amino asitlerle hidrojen bağı oluşturabilme potansiyelinde olmalarıdır. Sentezlenen benzil amin türevlerinin antifungal aktiviteleri *Candida albicans* ve *Aspergillus fumigatus*' a karşı test edilmiş ve referans olarak flukonazol ve itrakonazol kullanılmıştır. Çalışmada sentezlenen yapılara ait biyolojik aktivite test sonuçları Çizelge 3.18'de verilmiştir. Aktivite sonuçlarına göre **6** numaralı bileşik 0.37 ng/mL'lik MİK değerleri en aktif bileşik olurken **4** numaralı bileşik *Candida albicans*'a karşı aktif bulunmamıştır. *Aspergillus fumigatus*'a karşı en aktif **5** numaralı bileşik olduğu belirlenmiştir. Ayrıca sentezlenen bileşiklerden (*S*)-konfigurasyonunda bulunan izomerlerin daha aktif oldukları tespit edilmiştir.

Çizelge 3.18 Giraud et al. (2008) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite sonuçları.

MİK (ng/mL)		
Bileşik	<i>C. albicans</i> CA98001	<i>A. fumigatus</i> AF98003
1	6.0 ± 1.3	27,020.0 ± 840.00
2	2.8 ± 0.4	4020.0 ± 800.00
3	24.0 ± 2.0	24040.0 ± 2230.00
4	18,830.0 ± 2750.00	3060.0 ± 120.00
5	0.6 ± 1.3	1960.0 ± 170.00
6	0.37 ± 0.16	2410.0 ± 40.00
7	30.0 ± 3.0	21,130.0 ± 1380.00
8	29.0 ± 2.0	2320.0 ± 120.00
Flukonazol	190.0 ± 6.0	-
İtrakonazol	-	420.0 ± 40.0

Tunçbilek et al. (2009) tarafından yapılan çalışmada yeni benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve Gram pozitif (*S. aureus*, Metisilin-dirençli *S. aureus*, *Bacillus subtilis*), Gram negatif (*Escherichia coli*) bakterilere karşı antibakteriyel aktiviteleri ve *Candida albicans*'a karşı antifungal aktiviteleri test edilmiştir. Çizelge 3.19'te bu çalışmada sentezlenen bazı yapılar verilmiştir.

Çizelge 3.19 Tunçbilek et al. (2009) tarafından sentezlenen bazı bileşikler.

			
Bileşikler	R ₁	R ₂	R ₃
1	Cl	Cl	Siklopentil
2	Cl	Br	Siklopentil
3	Cl	NH ₂	Siklopentil
4	Cl	4-Florfenil	H
5	Cl	4-Klorfenil	H
6	Cl	4- <i>t</i> -Bütilfenil	H
7	H	4-Benziloksifenil	Siklopentil

Sentezlenen bileşiklerden N-1 pozisyonunda sübstitüenti olmayanlar (Bileşik 4, 5 ve 6) *MRSA*'a karşı siprofloksasin, ampisilin ve sultamisilin standartlarından daha fazla antibakteriyel etki göstermiştir. Tabloda gösterilen tüm bileşiklerin *S. aureus*'a karşı MİK değeri 3.12 µg/mL olduğu bulunmuştur. Gram negatif bakteri olan *E. coli*'ye karşı aktif olmadıkları belirlenmiş. Biyolojik aktivite test sonuçları Çizelge 3.20'de verilmiştir.

Çizelge 3.20 Tunçbilek et al. (2009) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivite sonuçları.

Bileşik	MİK (µg/mL)					
	<i>S. aureus</i>	<i>MRSA</i> ^a	<i>MRSA</i> ^b	<i>E. coli</i>	<i>B. subtilis</i>	<i>C.albicans</i>
1	3.12	6.25	6.25	50	25	50
2	3.12	6.25	6.25	50	25	25
3	3.12	6.25	6.25	50	6.25	6.25
4	3.12	3.12	3.12	50	6.25	6.25
5	3.12	3.12	3.12	50	50	12.5
6	3.12	3.12	3.12	50	6.25	12.5
7	3.12	6.25	6.25	50	50	25
Sultamisilin	0.39	25	25	-	0.78	-
Ampisilin	0.78	50	50	-	-	-
Siprofloksasin	0.78	6.25	12.5	0.19	0.09	-
Flukonazol	-	-	-	-	-	15.6

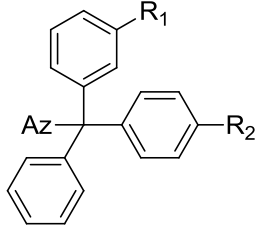
MRSA^a : Standart.

MRSA^b :Klinik izole.

Rezaei et al. (2009) tarafından yapılan çalışmada 1,2,4-triazol ve benzotriazol türevlerinin sentezi ve bunların antifungal aktiviteleri üzerine çalışılmıştır. Çalışmada 1,2,4-triazol ve benzotriazol üzerinde alkilleme yapılmış ve yüksek verimle N₁-sübstitüe azol bieşikleri elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.21'de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin *Microsporum canis*, *Trichophyton mentagrophyte*, *Trichophyton rubrum*, *Epidermophyton floccosum* ve *Candida albicans*'a karşı antifungal aktivite testleri gerçekleştirilmiştir. Referans olarak flukonazol ve klotrimazol kullanılmıştır. En fazla inhibisyon bileşik 1'de 1 µg/mL'lik MİK değeri ile *E. floccosum*'a karşı gözlenmiştir. Bunun sebebi olarak bileşik 1'in diğer bileşiklere göre daha küçük yapıda olmasından mantar hücresi içeresine daha iyi nüfus

etmesi söylenebilir. Benzotriazol içeren bileşikler ise (bileşik **4**, **5** ve **6**) daha düşük antifungal aktivite göstermiştir. Çizelge 3.22’de bu çalışmada sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir.

Çizelge 3.21 Rezaei et al. (2009) tarafından sentezlenen bileşikler.

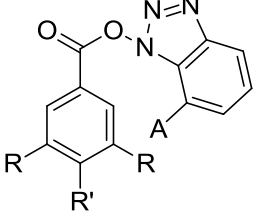
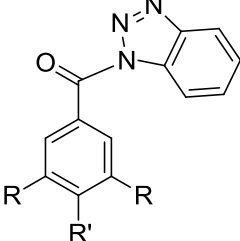
				Az-CH ₂ -(CH ₂) _n -CH ₃		
Bileşikler	Az	R ₁	R ₂	Bileşikler	Az	n
1	1,2,4-Triazol	H	H	7	1,2,4-Triazol	3
2	1,2,4-Triazol	H	OCH ₃	8	1,2,4-Triazol	6
3	1,2,4-Triazol	OCH ₃	OCH ₃	9	Benzotriazol	3
4	Benzotriazol	H	H	10	Benzotriazol	6
5	Benzotriazol	H	OCH ₃			
6	Benzotriazol	OCH ₃	OCH ₃			

Çizelge 3.22 Rezaei et al. (2009) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antifungal aktivite sonuçları.

Bileşik	MİK (µg/mL)				
	<i>T. mentagrophyte</i>	<i>C.albicans</i>	<i>T. rubrum</i>	<i>M.canis</i>	<i>E.floccosum</i>
1	32	-	64	64	1
2	16	-	32	32	8
3	32	-	8	64	16
4	-	64	64	-	64
5	64	-	64	-	64
6	64	-	32	-	-
7	64	-	64	64	64
8	16	16	16	16	8
9	32	32	32	16	16
10	64	-	64	64	32
Klotrimazol	0.05	4	0.5	0.065	4
Flukonazol	1	32	32	16	0.25

Fu et al. (2010) tarafından yapılan çalışmada benzotriazol türevleri sentezlenmiş ve insan kanser hücreleri üzerine antiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.23'te verilmiştir.

Çizelge 3.23 Fu et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler.

						
Bileşikler	A	R	R'	Bileşikler	R	R'
1	H	H	H	15	H	H
2	H	H	OH	16	H	OH
3	H	OH	H	17	OH	H
4	H	OH	OH	18	OH	OH
5	H	H	OCH ₃	19	OCH ₃	OCH ₃
6	H	OCH ₃	H	20	OCH ₃	H
7	H	OCH ₃	OCH ₃	21	OCH ₃	OCH ₃
8	OCH ₃	H	H			
9	OCH ₃	H	OH			
10	OCH ₃	OH	H			
11	OCH ₃	OH	OH			
12	OCH ₃	H	OCH ₃			
13	OCH ₃	OCH ₃	H			
14	OCH ₃	OCH ₃	OCH ₃			

Çalışmada sentezlenen benzotriazol türevlerinin antiproliferatif aktiviteleri oral epidermoid karsinoma KB hücreleri, küçük hücreli olmayan akciğer karsinoma H460 hücreleri ve mide karsinoma MKN45 hücreleri olmak üzere 3 çeşit kanser hücresi üzerinde referans olarak doksorubisin kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Çizelge 3.24'te bu çalışmada sentezlenen bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir. Aktivite sonuçlarına bakıldığında 3 kanser hücresi için bileşiklerin IC₅₀ (maksimum inhibisyon konsantrasyonunun yarısı) değerleri 1.2-750 nM arasında değişmektedir. En yüksek aktivite 1.7 nM'lık IC₅₀ değeriyle bileşik **7**'de gözlenmiştir. Aktivite sonuçları ve SAR analizleri ester benzotriazol türevlerinin (**1-14**), amit benzotriazol türevlerinden (**15-21**) daha aktif olduğunu göstermektedir. Amit benzotriazol türevlerinin IC₅₀ değerleri 300 nM üzerinde bulunmuştur. Ayrıca ester benzotriazol türevleri içerisinde benzotriazole bağlı metoksi grupları bulunan türevlerde (**8-14**) metoksi bulunmayanlara (**1-7**) göre aktivitenin düştüğü belirlenmiştir.

Çizelge 3.24 Fu et al. (2010) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antiproliferatif aktivite sonuçları.

Bileşik	IC₅₀ (nM)		
	KB	H460	MKN45
1	104	195	97
2	88	98	49
3	67	52	28
4	18	41	17
5	43	52	39
6	37	42	30
7	1.2	2.4	1.5
8	209	295	206
9	149	216	184
10	153	195	93
11	81	117	36
12	97	95	93
13	35	80	36
14	11	23	8
15	666	750	668
16	577	662	385
17	575	559	521
18	392	332	334
19	501	662	500
20	434	491	419
21	291	480	275
Doksorubisin	0.23	0.38	0.19

Patel et al. (2010) tarafından yapılan çalışmada flukonazole benzer 5(6)-süstitüe benzotriazol analogları sentezlenmiş ve bunların antifungal aktiviteleri incelenmiştir. Çalışmada flukonazoldeki 1,2,4 triazol halkalarından biri yerine benzotriazol grubu takılmış ve benzotriazolün 5 ve 6 pozisyonundaki gruplar değiştirilerek antifungal aktivitenin nasıl değiştiği incelenmiştir. Hedef bileşikler süstitüe benzotriazol ve oksiranın halka açılması

reaksiyonu ile rasemik olarak elde edilmiş sonrasında bu rasemik karışımlar ayrı ayrı saflaştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.25, Çizelge 3.26 ve Çizelge 3.27’de ve bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları Çizelge 3.28’de verilmiştir.

Çizelge 3.25 Patel et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler (a).

Bileşikler	R	R'	Bileşikler	R	R'
1	H	H	1'	H	H
2	CH ₃	CH ₃	2'	CH ₃	CH ₃

Çizelge 3.26 Patel et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler (b).

Bileşikler	R₁	Bileşikler	R₁
3	NO ₂	1'	NO ₂
4	Cl	2'	Cl
5	CH ₃	3'	CH ₃
6	F	4'	F
7	OCH ₃	5'	OCH ₃

Çizelge 3.27 Patel et al. (2010) tarafından sentezlenen bileşikler (c).

8	8'

Çizelge 3.28 Patel et al. (2010) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin *in vitro* antifungal aktivite sonuçları.

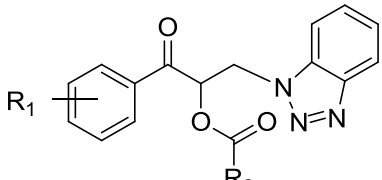
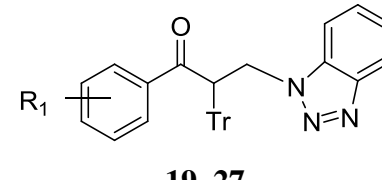
Bileşik	MİK (µg/mL)					
	<i>C. albicans</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>S. cerevisiae</i>	<i>A. niger</i>
1+1'	0.8	100	50	0.8	3.1	100
2+2'	3.1	6.2	25	12.5	1.6	>100
3+3'	12.5	> 100	100	12.5	50	100
4+4'	12.5	100	100	>100	3.1	>100
5+5'	25	50	50	3.1	12.5	12.5
6+6'	3.1	25	>100	6.2	3.1	>100
7+7'	12.5	50	25	6.2	25	100
8+8'	6.2	100	100	25	50	100
1	0.8	25	25	0.8	1.6	>100
1'	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2	12.5	100	>100	50	50	100
2'	1.6	25	100	3.1	6.2	25
3	1.6	100	50	6.2	12.5	100
3'	50	>100	>100	100	100	100
4	6.2	50	>100	12.5	6.2	25
4'	6.2	>100	100	100	00	>100
5	12.5	25	25	12.5	6.2	50
5'	25	50	25	6.2	6.2	12.5
6	25	25	50	3.1	12.5	100
6'	12.5	>100	>100	25	6.2	>100
7	12.5	50	50	12.5	25	100
7'	ND	ND	ND	ND	ND	ND
8	6.2	100	100	25	50	100
8'	ND	ND	ND	ND	ND	ND
FLC	0.8	50	50	0.8	0.8	>100
Am.B	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.8

FLC: Flukonazol; Am. B: Amfoterisin B

Sentezlenen bileşiklerin karışım halinde ve saf enantiyomer halinde *in vitro* antifungal aktiviteleri *Candida albicans* (ATCC90028), *Candida glabrata* (ATCC 3916), *Candida krusei* (ATCC 30068), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019), *Saccharomyces cerevisiae* (DSMZ 1333) ve *Aspergillus niger*'a (DSMZ 737) karşı test edilmiştir. 5,6-dimetil benzotriazol-2-il analogu (**2'**) en geniş aktiviteye sahip bileşiktir. Hidrofobik gruplar bulunduran 5,6-dimetilbenzotriazol-2-il (MİK=25 µg/mL), 5-klorbenzotriazol (MİK= 25 µg/mL) ve 6-metilbenzotriazol (MİK= 12.5 µg/mL) *A. niger*'a karşı dikkate değer antifungal aktiviteye sahipken *Candida* türlerine karşı aktivite daha az gözlenmiştir.

Wan et al. (2010a) tarafından yapılan çalışmada yeni benzotriazol türevleri sentezlenmiş ve antibakteriyel aktivite çalışmaları Gram pozitif bakteriler (*Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus* ve *Streptococcus faecalis*) ve Gram negatif bakterilere (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *Enterobacter cloacae*) karşı MTT metodu kullanılarak yapılmıştır. Bileşikler Çizelge 3.29'da, aktivite sonuçları Çizelge 3.30'da verilmiştir. 3-benzotriazol-1-il-1-(4-bromfenil)-2-[1,2,4]triazol-1-il-propan-1-on (**19**), *B. subtilis*, *S. aureus*, *S. faecalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli* ve *E. cloacae*'ya karşı sırasıyla 1.56 µg/mL, 1.56 µg/mL, 1.56 µg/mL, 3.12 µg/mL, 6.25 µg/mL ve 6.25 µg/mL MİK değerleriyle en aktif bileşiktir.

Çizelge 3.29 Wan et al. (2010a) tarafından sentezlenen bileşikler.

					
Bileşikler	R ₁	R ₂	Bileşikler	R ₁	R ₂
1	3-OCH ₃	3-Piridin	14	4-Br	4-Piridin
2	3-OCH ₃	4-Piridin	15	4-Br	4-Klorfenil
3	3-OCH ₃	Fenil	16	4-Br	2-Klorfenil
4	3-OCH ₃	2,4-Diklorfenil	17	4-Br	<i>p</i> -Tolil
5	3-OCH ₃	2-Klorfenil	18	4-Br	<i>o</i> -Tolil
6	4-CH ₃	Fenil	19	4-Br, Tr	
7	4-CH ₃	2,4-Diklorfenil	20	2- CH ₃	3-Piridin
8	4-CH ₃	4-Etilfenil	21	2- CH ₃	4-Piridin
9	4-CH ₃	4-Klorfenil	22	2- CH ₃	4-Klorfenil
10	4-CH ₃	2-Klorfenil	23	2- CH ₃	2-Klorfenil
11	3-Cl	2-Klorfenil	24	2- CH ₃	<i>p</i> -Tolil
12	3-Cl	4-Piridin	25	2- CH ₃	4-Etilfenil
13	4-Br	3-Piridin	26	2- CH ₃	<i>o</i> -Tolil
			27	2- CH ₃ , Tr	

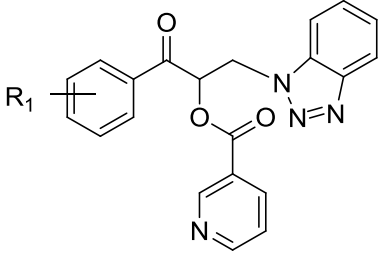
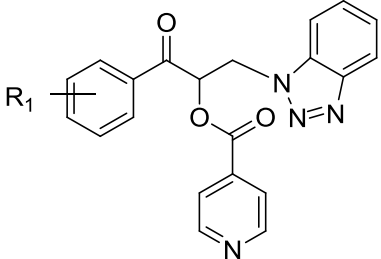
Tr: 1,2,4-Triazol

Çizelge 3.30 Wan et al. (2010a) tarafından sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri.

Bileşik	MİK (µg/mL)					
	<i>B. subtilis</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. faecalis</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>E. coli</i>	<i>E. cloacae</i>
1	12.5	25	6.25	6.25	25	12.5
2	12.5	>50	6.25	6.25	6.25	>50
3	>50	>50	25	>50	>50	>50
4	1.56	3.12	3.12	12.5	3.12	12.5
5	6.25	>50	>50	>50	>50	6.25
6	12.5	12.5	6.25	>50	6.25	12.5
7	1.56	6.25	>50	12.5	12.5	>50
8	6.25	12.5	6.25	>50	>50	12.5
9	6.25	>50	>50	12.5	6.25	>50
10	12.5	3.12	2.5	12.5	>50	12.5
11	>50	25	>50	>50	25	25
12	25	>50	>50	>50	>50	12.5
13	12.5	25	6.25	6.25	25	12.5
14	12.5	>50	6.25	6.25	6.25	>50
15	12.5	25	6.25	>50	3.12	12.5
16	1.56	3.12	1.56	>50	25	6.25
17	3.12	6.25	25	3.12	6.25	25
18	1.56	1.56	12.5	12.5	25	12.5
19	1.56	1.56	1.56	3.12	6.25	6.25
20	25	>50	>50	>50	25	12.5
21	>50	>50	25	>50	6.25	>50
22	>50	12.5	25	12.5	3.12	12.5
23	6.25	12.5	>50	12.5	25	6.25
24	3.12	25	3.12	25	3.12	25
25	3.12	25	6.25	25	25	25
26	1.56	6.25	6.25	12.5	6.25	6.25
27	>50	>50	25	25	6.25	12.5
Penisilin	1.56	1.56	1.56	6.25	6.25	3.12
Kanamisin	0.39	1.56	3.12	3.12	3.12	6.25

Wan et al. (2010b) tarafından yapılan diğerk bir çalışmada yeni 1,2,3-benzotriazol turevleri sentezlenmiş ve antitumor aktiviteri incelenmiştir. Sentezlenen bileşikler izelge 3.31'de verilmiştir.

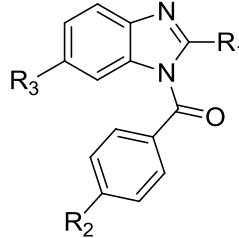
Çizelge 3.31 Wan et al. (2010b) tarafından sentezlenen bileşikler.

			
Bileşikler	R₁	Bileşikler	R₁
1	H	1	H
2	4-OCH ₃	2	4-CH ₃
3	4-CH ₃	3	4-Cl
4	4-Cl	4	2,4-Diklor
5	2,4-Diklor		
6	2,5-Diklor		

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin antitumor aktiviteri hepatoma 7402 hucrerine ve meme kanseri 4T-1 hucrerine karşı incelenmiştir. Bileşik **3** ve bileşik **4**'un antitumor aktiviteye sahip olduğu belirlenmiştir. Bileşik **3** karaciğerk kanser hucrerini ve bileşik **4**'un meme kanseri hucrerini inhibe ettikleri tespit edilmiştir.

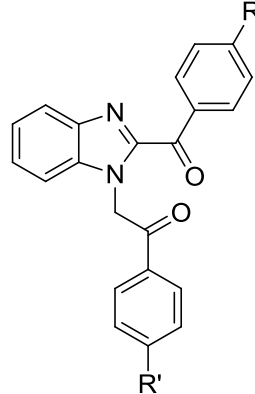
Rathee et al. (2011) tarafından yapılan çalışmada iki tip benzimidazol turevi sentezlenmiş ve bunların antimikrobiyal aktiviteri araştırılmıştır. I. seride 2-metil suestitue benzimidazol, II. seride ise 2-fenil suestitue benzimidazol grubu bulunduran bileşiklerin sentezi yapılmıştır. Sentezlenen bileşikler izelge 3.32'de verilmiştir. Sentezlenen bileşiklerden **2**, **3**, **6** ve **7** numaralı olanların antimikrobiyal aktiviterinin olduğu bulunmuştur. Benzimidazolun 5-pozisyonundaki hidroksil ve elektron ceken nitro gruplarının bağlı olduğu durumlarda antifungal aktivitenin fazla bulunması bu grupların aktiviteyi pozitif yonde etkilediği sonucunu gostermektedir.

Çizelge 3.32 Rathee et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

			
Bileşikler	R ₁	R ₂	R ₃
1	CH ₃	H	H
2	CH ₃	H	NO ₂
3	CH ₃	H	OH
4	Benzil	H	H
5	4-Nitrobenzil	H	H
6	4-Nitrobenzil	NO ₂	H
7	Benzil	H	OH

Demirayak et al. (2011) tarafından yapılan çalışmada 1-(2-aril-2-oksoetil)-2-ariloksilbenzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bunların antikanser aktivite çalışmaları yapılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.33'te verilmiştir.

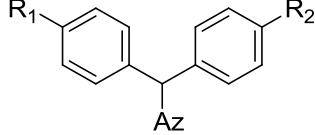
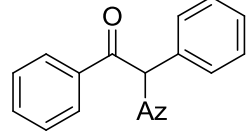
Çizelge 3.33 Demirayak et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

					
Bileşikler	R	R'	Bileşikler	R	R'
1	H	H	9	OCH ₃	F
2	H	CH ₃	10	OCH ₃	Cl
3	H	OCH ₃	11	Cl	H
4	H	F	12	Cl	CH ₃
5	H	Cl	13	Cl	OCH ₃
6	OCH ₃	H	14	Cl	F
7	OCH ₃	CH ₃	15	Cl	Cl
8	OCH ₃	OCH ₃			

Çalışmada sentezlenen bazı yapılar (**1-5**, **8-10**, **13** ve **15** numaralı olanlar) lösemi, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kolon kanseri, merkezi sinir sistemi kanseri, deri ve cilt kanseri, yumurtalık kanseri, böbrek kanseri, prostat kanseri ve meme kanseri hücrelerine karşı aktiviteleri incelenmiştir. Yapısında metoksi grubu bulunduran türevlerin (bileşik **3** ve bileşik **8**) özellikle lösemi hastalığına karşı aktivite gösterdikleri tespit edilmiştir.

Rezaei et al. (2011) tarafından yapılan çalışmada yeni 1,2,4-triazol, imidazol, benzimidazol, ve benzotriazol türevleri sentezlenmiş ve bunların antifungal aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.34'te verilmiştir.

Çizelge 3.34 Rezaei et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

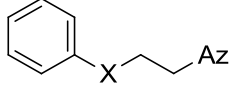
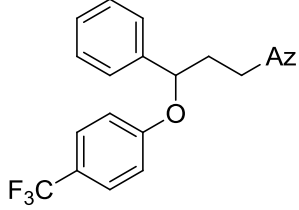














					
Bileşikler	Az	R ₁	R ₂	Bileşikler	Az
1	1,2,4-triazol	H	H	11	1,2,4-triazol
2	1,2,4-triazol	H	4-Cl	12	Benzotriazol
3	1,2,4-triazol	OCH ₃	OCH ₃	13	İmidazol
4	Benzotriazol	H	H	14	Benzimidazol
5	Benzotriazol	H	4-Cl		
6	İmidazol	H	H		
7	İmidazol	4-Cl	H		
8	İmidazol	OCH ₃	OCH ₃		
9	Benzimidazol	H	H		
10	Benzimidazol	H	4-Cl		

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri *Candida albicans*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata*, *Candida parapeilosis*, *Candida kruzei*, *Candida dubliniensis* gibi *Candida* türlerine ve *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus flavus*, *Microsporum canis*, *Microsporum gypseum*, *Trichophyton mentagrophyte*, *Epidermophyton floccosum* türlerine karşı test edilmiştir. Tüm mikroorganizmalar üzerinde en yüksek antifungal aktiviteyi **2**, **6** ve **7** bileşiklerinin gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle **6** ve **7** numaralı bileşikler *Candida* türlerine karşı referans maddeleri flukonazol ve itrakonazol kadar aktif oldukları belirlenmiştir.

Kumar et al. (2011) tarafından yapılan çalışmada 3-(azol-1-il)fenilpropan'ların ve eterlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu bileşiklerin insan sperm hücresi ve *Trichomonas vaginalis*'a

karşı spermisidal ve antitrichomonas aktiviteleri araştırılmıştır. Ayrıca bu bileşiklerin anticandida aktivitelerine bakılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.35’te verilmiştir.

Çizelge 3.35 Kumar et al. (2011) tarafından sentezlenen bileşikler.

					
Bileşikler	Az	X	Bileşikler	Az	
1	İmidazol		15	İmidazol	
2	Benzimidazol		16	Benzimidazol	
3	1,2,4-triazol		17	1,2,4-triazol	
4	Benzotriazol		18	Benzotriazol	
5	2-Metil-imidazol		19	2-Metil-imidazol	
6	4-Nitro-imidazol		20	4-Nitro-imidazol	
7	2-Metil-5-nitro-imidazol		21	2-Metil-5-nitro-imidazol	
8	İmidazol				
9	Benzimidazol				
10	1,2,4-triazol				
11	Benzotriazol				
12	2-Metil-imidazol				
13	4-Nitro-imidazol				
14	2-Metil-5-nitro-imidazol				

Sentezlenen bileşiklerden imidazol grubu bağlı olan türevlerin spermisidal aktivitelerinin daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Nitroimidazol grubu taşıyan bileşiklerde ise antitrichomonas aktivitelerinin diğer bileşiklerden iyi olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerin spermisidal ve antitrichomonas aktivite test sonuçları Çizelge 3.36’da verilmiştir.

Çizelge 3.36 Kumar et al. (2011) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin spermisidal ve antitrichomonas aktivite sonuçları.

Bileşik	İnsan sperm hücresi immobilizasyonu (%)	Antitrichomonas aktivite (MİK µg/mL)
1	100	>200
2	100	200
3	60	>200
4	80	200
5	100	>200
6	100	25
7	90	50
8	90	>200
9	90	>200
10	70	>200
11	100	>200
12	100	>200
13	95	25
14	70	50
15	100	12.5
16	50	25
17	100	50
18	70	>200
19	100	25
20	40	12.5
21	70	25
Metronidazol	-	2.00
Nonoksinol-9	100	37.4

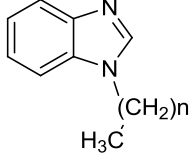
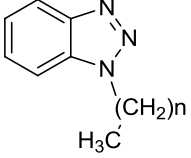
Çalışmada sentezlenen bileşiklerin anticandida aktiviteleri de belirlenmiştir. İmidazol ve 2-metilimidazol bulunduran türlerde dikkate değer anticandida aktivitenin olduğu gözlemlenmiştir. Bileşiklerin anticandida aktivite test sonuçları Çizelge 3.37’de verilmiştir.

Çizelge 3.37 Kumar et al. (2011) tarafından sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin anticandida aktivite sonuçları.

Bileşik	MİK (µg/mL)				
	<i>C. albicans</i>	<i>C. pa rapsi losis</i>	<i>C. albicans MTC-183</i>	CDRI	NCIM-3557
1	>50	>50	>50	50	>50
2	25	50	>50	25	50
3	>50	50	>50	50	>50
4	>50	>50	>50	>50	50
5	>50	>50	>50	50	>50
6	50	>50	>50	50	>50
7	>50	>50	>50	50	>50
8	>50	>50	>50	50	>50
9	>50	>50	>50	50	>50
10	>50	>50	>50	>50	>50
11	>50	>50	>50	50	>50
12	>50	>50	>50	>50	>50
13	>50	>50	>50	50	>50
14	>50	>50	>50	>50	>50
15	12.5	50	50	50	50
16	>50	>50	>50	>50	>50
17	50	>50	50	>50	50
18	>50	>50	>50	>50	>50
19	25	50	25	50	50
20	>50	>50	>50	>50	>50
21	>50	>50	>50	>50	>50
Flukonazol	0.5	0.5	0.25	0.25	0.25
Nonoksinol-9	>50	50	>50	>50	>50

Khabnadideh et al. (2012) tarafından yapılan çalışmada yeni alkil zinciri içeren benzimidazol ve benzotriazol analogları sentezlenmiş ve antifungal aktivite çalışmaları yapılmıştır. Hedef bileşikler, benzimidazol ve benzotriazolün tetraetil amonyum bromür varlığında bromalkanlar ile reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.38’de verilmiştir.

Çizelge 3.38 Khabnadideh et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler.

			
Bileşikler	n	Bileşikler	n
1a	8	1b	8
2a	9	2b	9
3a	10	3b	11
4a	11		

Sentezlenen bileşiklerin antifungal aktiviteleri çeşitli *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı mikrodilüsyon broth metodu kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Aktivite sonuçlarına bakıldığında alkil benzimidazolün alkil benzotriazolünden daha aktif olduğunu görülmektedir.

Sentezlenen türevler arasında benzimidazol içeren bileşiklerin tüm mantar türlerine karşı etkili olduğu bulunmuştur. *Candida* türlerine karşı en iyi aktivite 0.5-256 µg/mL arasında değişen MİK değeri **1a** ve 2-256 µg/mL arasında değişen MİK değeri **2a** bileşiklerine aittir. **3a** ve **4a** bileşikleri de bazı *Candida* türlerine karşı aktif oldukları gözlemlenmiştir.

Aspergillus türlerine karşı en iyi aktivite **1a**, **2a** ve **3a** bileşiklerinde 0.5-256 µg/mL arasında değişen MİK değerlerinde görülmüştür. Sonuç olarak tüm bileşiklerin antifungal aktiviteleri karşılaştırıldığında en iyi aktivite 9 karbon içeren benzimidazol türevlerinde bulunmuş karbon sayısı arttıkça antifungal aktivitenin düştüğü belirlenmiştir. Bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları Çizelge 3.39’da verilmiştir.

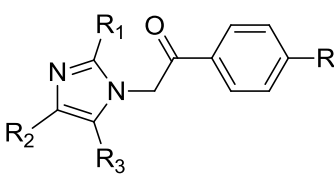
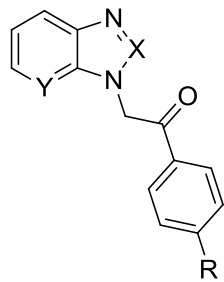
Çizelge 3.39 Khabnadideh et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşiklerin antifungal aktivite sonuçları.

	MİK (µg/mL)								
	1a	2a	3a	4a	1b	2b	3b	Flu.	Gris.
<i>C. albicans</i> (ATCC10261)	1	8	64	G	G	G	G	G	-
<i>C. albicans</i> (CBS1912)	32	G	G	G	G	G	G	G	-
<i>C. albicans</i> (10 _M)	16	G	G	G	G	G	G	G	-
<i>C. albicans</i> (34 _{D2})	0.5	G	G	G	G	G	G	G	-
<i>C. albicans</i> (46M)	32	256	G	G	G	G	G	G	-
<i>C. albicans</i> (35 _D)	256	G	G	G	G	G	G	G	-
<i>C. albicans</i> (27 _{M1})	32	G	G	G	G	G	G	G	-
<i>C. glabrata</i> (ATCC90030)	4	32	G	G	G	G	G	4	-
<i>C. parapsilosis</i> (ATCC4344)	32	256	G	G	G	G	G	2	-
<i>Cryptococcus neoformans</i> (ATCC9011)	0.5	<0.5	<0.5	128	2	G	G	4	-
<i>C. krusei</i> (14 _{M2})	G	G	G	G	G	G	G	0.5	-
<i>C. krusei</i> (ATCC6258)	2	G	G	64	G	G	G	1	-
<i>C. dubliniensis</i> (48 _{M2})	<0.5	1	32	G	G	G	G	G	-
<i>C. dubliniensis</i> (CBS8500)	8	G	G	G	G	G	G	16	-
<i>C. tropicalis</i> (8 _{D2})	64	G	G	256	G	G	G	32	-
<i>C. tropicalis</i> (ATCC750)	16	64	256	G	G	G	G	G	-
<i>C. tropicalis</i> (15 _{M2})	32	G	G	G	G	G	G	4	-
<i>A. oryzae</i>	>256	G	G	G	G	G	G	G	-
<i>A. fumigatus</i>	64	>256	G	G	G	G	G	G	-
<i>A. flavus</i>	>256	>256	G	G	G	G	G	G	-
<i>Microsporum gypseum</i>	0.5	1	0.5	32	128	32	G	-	G
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	>256	G	G	G	G	G	G	-	G
<i>Epidermophyton floccosum</i>	0.5	0.5	0.5	128	256	256	G	-	G

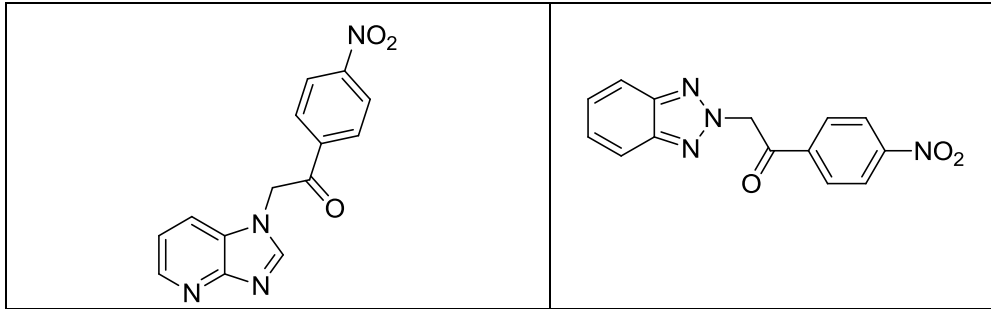
G: Büyüme; Flu. : Flukonazol; Gris.: Grisofulvin.

Salerno et al. (2012) tarafından yapılan çalışmada imidazol, benzimidazol, pridoimidazol ve benzimidazol içeren keton yapıları sentezlenmiş ve NOS aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.40 ve Çizelge 3.41’de verilmiştir.

Çizelge 3.40 Salerno et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler (a).

										
Bil.	R	R ₁	R ₂	R ₃	Bil.	X	Y	R	R ₁	R ₂
1	SO ₂ CF ₃	H	H	H	14	CH	CH	H	H	H
2	H	CH ₃	H	H	15	CH	CH	NO ₂	H	H
3	Br	CH ₃	H	H	16	CH	CH	NO ₂	CH ₃	CH ₃
4	NO ₂	H	H	H	17	CH	N	NO ₂	H	H
5	NO ₂	H	H	CH ₃	18	N	CH	NO ₂	H	H
6	H	<i>i</i> -Pr	H	H						
7	Br	<i>i</i> -Pr	H	H						
8	NO ₂	C ₃ H ₇	H	H						
9	NO ₂	C ₆ H ₅	H	H						
10	NO ₂	H	C ₆ H ₅	H						
11	NO ₂	H	NO ₂	H						
12	NO ₂	C ₂ H ₅	CH ₃	H						
13	NO ₂	H	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅						

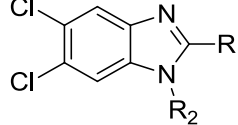
Çizelge 3.41 Salerno et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler (b).



İmidazol, benzimidazol, pridoimidazol ve benzimidazol türevleri her bir azol bileşiğinin 1-aril-2-brom-etanon kullanılarak dimetilformamit içerisinde potasyum karbonat varlığında oda sıcaklığında ve azot atmosferinde reaksiyona girmesiyle elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin NOS aktivitelere bakıldığında pek çok bileşiğin iyi aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler arasında en yüksek aktiviteyi fenil halkasına 4 konumundan nitro grubunun bağlı olduğu türevlerin gösterdikleri tespit edilmiştir.

Alkahtani et al. (2012) tarafından yapılan çalışmada 5,6-diklor benzimidazollerin sentezi ve antikanser aktiviteleri üzerinde çalışılmıştır. Sentezlenen bileşikler Çizelge 3.42’de verilmiştir.

Çizelge 3.42 Alkahtani et al. (2012) tarafından sentezlenen bileşikler.

		
Bileşikler	R ₁	R ₂
1	CF ₃	CH ₃
2	CF ₃	C ₂ H ₅
3	CF ₃	<i>i</i> -Pr
4	CF ₃	Allil
5	CF ₃	Siklopropilmetil
6	CF ₃	Benzil
7	CF ₃	<i>m</i> - CF ₃ -benzil
8	CF ₃	<i>p</i> - CF ₃ -benzil
9	CF ₃	<i>o</i> - NO ₂ -benzil
10	CF ₃	<i>m</i> - NO ₂ -benzil
11	CF ₃	<i>p</i> - NO ₂ -benzil
12	CF ₃	<i>o</i> - NH ₂ -benzil
13	CF ₃	<i>m</i> - NH ₂ -benzil
14	H	Siklopentil
15	CH ₃	Siklopentil
16	C ₂ H ₅	Siklopentil
17	CF ₃	Siklopentil
18	<i>i</i> -C ₃ H ₇	Siklopentil

1N-süstitüe benzimidazoller (**1-18**) 5,6-diklor benzimidazollerin çeşitli alkil halojenüleriyle reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir. **12** ve **13** numaralı bileşiklerde **10** ve **11** numaralı nitro bileşiklerinin asidik ortamda SnCl₄ ile amino türevlerine indirgenmesiyle elde edilmiştir.

Bileşiklerin anti-proliferatif aktivitesi, kolon kanseri hücresi HCT-116 ve göğüs kanseri hücresi MCF-7’ye karşı sitotoksikite testi ile belirlenmiştir. Bileşik **16**’nın yüksek anti-proliferatif aktivite gösterdiği ve etraftaki hücelere zarar vermeden kanser hücresinin ölmesine neden olduğu belirlenmiştir.

BÖLÜM 4

DENEYSEL KISIM

Bu çalışma Bülent Ecevit Üniversitesi Araştırma Fonu tarafından desteklenmiştir (Proje No: 2010-13-02-06).

Çalışmada sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez laboratuvarında Varian Mercury 400 MHz FT-NMR (Varian Inc., Palo Alto, CA, USA) cihazında alınmıştır. Maddelerin kütle spektrumları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez laboratuvarında Waters ZQ mikrokütle LC-MS (Waters Corporation, Milford, MA, USA) cihazında ESI (+) metodu kullanılarak alınmıştır. Maddelerin erime noktaları Stuart Scientific SMP 1 cihazında belirlenmiştir.

Bu çalışmada sentezlenen bileşiklerin mikrobiyolojik etki çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

4.1 BENZOTRIAZOL SÜBSTİTÜE PROPANON TÜREVİ KETONLARIN SENTEZİ

4.1.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (3) Sentezi

Benzotriazol (20 mmol) DMF(40 mL) içerisinde çözülür. Üzerine 2-brom-1-feniletanon (19.98 mmol) eklenir ve NaOH (2.50 mmol) varlığında 2 saat yağ banyosu altında reflaks yapılır. Bu süre sonunda çözücü uzaklaştırılır. Çözücü uzaklaştırıldıktan sonra kalan çökeleğe bir miktar su ve HCl ilave edilir. Son olarak su ile yıkama yapılır. Elde edilen keton (3) etil alkolle kristallendirilir. Lit. e.n. 115 °C (Al-Saleh et al. 2003).

Verim: 52 %, en: 111-113 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6.11 (2H, s), 7.37-7.44 (2H, m), 7.47-7.60 (3H, m), 7.66-7.72 (1H, m), 8.05-8.13 (3H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 54.14, 109.75, 120.44, 124.30, 128.10, 128.54, 129.43, 134.04, 134.24, 134.83, 146.34,

190.57. ESI (+) m/e 238 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 68.73; H, 4.74; N, 17.13. Hesaplanan $C_{14}H_{11}N_3O \cdot 0.4HOH$: C, 68.78; H, 4.86; N, 17.18.

4.1.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,3-diarilpropan-1-on'ların (4a-i) Genel Sentezi

NaH (2.33 mmol) THF (11.13 mL) de çözülür. Üzerine THF (16.70 mL)'de çözülmüş keton (2.11 mmol) ilave edilir. Bu karışım oda sıcaklığında 1 saat karıştırılır. 1 saat sonunda THF (11.13 mL) de çözülmüş aril halojenür (2.11 mmol) yavaş yavaş ilave edilir. Karışım 50 °C'de su banyosunda 3 saat karıştırılır. Bu süre sonunda MeOH (5 mL) eklenir. Çözücü evaporatörde uçurulur. Kalan çökelek eter ve H₂O ile ekstraksiyon yapılır (x3 kez). Organik faz ayrılır ve NaCl'ün doygun çözeltisi ile yıkama yapılır. Organik faz MgSO₄ ile kurutulur. Kolon kromatografisi ile kloroform kullanılarak benzotriazol grubu bulunduran propanon türevi ketonlar (4a-i) saflaştırılır.

4.1.2.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (4a)

Verim: 56 %, en: 91-93 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.62 (1H, dd, *J*= 9.2, 14.2 Hz), 3.80 (1H, dd, *J*= 6.4, 14.2 Hz), 6.75 (1H, dd, *J*=6.0, 9.0 Hz), 6.97-7.01 (2H, m), 7.15-7.16 (3H, m), 7.26-7.52 (5H, m), 7.57 (1H, dd, *J*= 0.8, 9.2 Hz), 7.97-8.02 (3H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 36.38, 65.15, 110.69, 120.53, 124.37, 127.43, 128.14, 128.95, 129.06, 129.20, 132.45, 134.42, 134.69, 136.18, 146.67, 193.05. ESI (+) m/e 328 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 77.03; H, 5.12; N, 12.43. Hesaplanan $C_{21}H_{17}N_3O$: C, 77.04; H, 5.23; N, 12.84.

4.1.2.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-on (4b)

Verim: 32 %, en: 152-153 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.57 (1H, dd, *J*= 8.8, 14.4 Hz), 3.74 (1H, dd, *J*= 6.0, 14.4 Hz), 6.71 (1H, dd, *J*= 6.4, 9.0 Hz), 6.86-6.90 (2H, m), 7.06-7.56 (8H, m), 7.97 (2H, dd, *J*= 1.6, 8.2 Hz), 8.00 (1H, d, *J*=8.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 35.73, 64.78, 110.48, 120.65, 121.47, 124.49, 128.32, 129.05, 129.24, 130.95, 132.06, 132.29, 134.54, 135.15, 146.69, 192.73. ESI (+) m/e 407 (M+1, 100), 408 (M+2, 100). Anal. Bulunan: C, 61.30; H, 4.26; N, 9.14. Hesaplanan $C_{21}H_{16}BrN_3O \cdot 0.3HOH$: C, 61.27; H, 4.06; N, 10.21.

4.1.2.3 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4c)

Verim: 23 %, en: 145-147 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (1H, dd, *J*=9.2, 14.4 Hz), 3.76 (1H, dd, *J*= 6.4, 14.2 Hz), 6.71 (1H, dd, *J*= 6.4, 9.0 Hz), 6.93 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.13 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.32-7.56 (6H, m), 7.97 (2H, dd, *J*=1.2, 8.4 Hz), 8.01 (1H, d, *J*=8.4). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 35.66, 64.84, 110.47, 120.62, 124.48, 128.30, 129.03, 129.09, 129.22, 130.57, 132.29, 133.36, 134.52, 134.61, 146.67, 192.75. ESI (+) m/e 362 (M+1, 100) 364 (M+2+1, 34). Anal. Bulunan: C, 69.90; H, 4.14; N, 11.56. Hesaplanan C₂₁H₁₆ClN₃O: C, 69.71; H, 4.46; N, 11.61.

4.1.2.4 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-on (4d)

Verim: 38 %, en: 101-103 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.59 (1H, dd, *J*= 9.2, 14.4 Hz), 3.75 (1H, dd, *J*= 6.0, 14.4 Hz), 6.69 (1H, dd, *J*= 6.4, 8.8 Hz), 6.83 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 6.85 (1H, d, *J*= 8.8 Hz), 6.94 (1H, d, *J*= 5.2 Hz), 6.96 (1H, d, *J*= 5.6 Hz), 7.32-7.56 (6H, m), 7.96-8.01 (3H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 35.55, 65.05, 110.50, 115.83 (d, *J*= 21.3 Hz), 120.59, 124.43, 128.24, 129.01, 129.20, 130.77 (d, *J*= 7.6 Hz), 131.84, 132.35, 134.47, 134.64, 146.66, 162.17 (d, *J*= 245.4 Hz), 192.90. ESI (+) m/e 346 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 73.44; H, 5.23; N, 11.28. Hesaplanan C₂₁H₁₆FN₃O: C, 73.03; H, 4.67; N, 12.17.

4.1.2.5 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (4e)

Verim: 47 %, en: 126-129 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.67 (1H, dd, *J*= 9.2, 14.4 Hz), 3.85 (1H, dd, *J*= 6.4, 14.4 Hz), 6.76 (1H, dd, *J*= 6.4, 9.0 Hz), 7.13 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.33-7.54 (8H, m), 7.97 (2H, d, *J*= 6.8 Hz), 8.01 (1H, d, *J*= 8.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 36.07, 64.59, 110.31, 120.68, 124.55, 125.86 (q, *J*= 7.2 Hz), 128.40, 129.04, 129.25, 129.65, 132.23, 134.45, 134.59, 140.32, 146.68, 192.50. ESI (+) m/e 396 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 66.65; H, 4.15; N, 10.57. Hesaplanan C₂₂H₁₆F₃N₃O: C, 66.83; H, 4.08; N, 10.63.

4.1.2.6 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4f)

Verim: 23 %, en: 111-114 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.66 (1H, dd, *J*= 9.6, 14.4 Hz), 3.90 (1H, dd, *J*= 5.6, 14.2 Hz), 6.64 (1H, d, *J*= 8.8 Hz), 6.82-6.89 (2H, m), 7.32-7.39 (4H, m),

7.45-7.57 (3H, m), 7.97 (2H, d, $J= 8.0$ Hz), 8.00 (1H, d, $J= 9.2$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 34.19, 62.07, 110.08, 120.65, 127.49, 128.33, 128.98, 129.21, 129.71, 132.33, 132.44, 132.56, 134.22, 134.51, 134.87, 146.50, 192.68. ESI (+) m/e 396 ($M+1$, 100), 398 ($M+2+1$, 61), 399 ($M+3+1$, 15). Anal. Bulunan: C, 63.97; H, 4.23; N, 10.22. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}$: C, 63.65; H, 3.82; N, 10.60.

4.1.2.7 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4g)

Verim: 72 %, en: 115-118 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.63 (1H, dd, $J= 9.6, 14.0$ Hz), 3.91 (1H, dd, $J= 6.0, 14.2$ Hz), 6.75 (1H, d, $J= 2.4$ Hz), 6.85 (1H, dd, $J= 5.6, 9.2$ Hz), 7.07 (1H, dd, $J= 2.4, 8.4$ Hz), 7.24 (1H, s), 7.33-7.38 (3H, m), 7.45-7.55 (3H, m), 7.97 (2H, dd, $J= 1.2, 9.2$ Hz), 8.01 (1H, d, $J= 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 34.40, 61.78, 109.75, 120.46, 124.27, 128.13, 128.76, 128.90, 128.97, 130.64, 131.49, 132.23, 132.31, 132.70, 134.28, 134.31, 135.29, 146.30, 192.31. ESI (+) m/e 396 ($M+1$, 100), 398 ($M+2+1$, 64), 399 ($M+3+1$, 13). Anal. Bulunan: C, 60.45; H, 3.48; N, 10.13. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}-1.15\text{HOH}$: C, 60.49; H, 4.18; N, 10.08.

4.1.2.8 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4h)

Verim: 65 %, yağimsı. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.97 (1H, dd, $J= 4.4, 14.4$ Hz), 4.06 (1H, dd, $J= 10.0, 14.4$ Hz), 6.86 (1H, dd, $J= 4.4, 10.2$ Hz), 7.03-7.07 (1H, m), 7.15 (2H, d, $J= 7.2$ Hz), 7.26-7.32 (3H, m), 7.36-7.47 (3H, m), 7.86 (2H, dd, $J= 1.6, 8.4$ Hz), 7.97 (1H, d, $J= 8.4$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 32.21, 61.92, 110.06, 120.40, 124.26, 128.03, 128.59, 128.81, 129.07, 129.22, 132.49, 132.61, 134.06, 134.36, 135.92, 146.28, 192.59. ESI (+) m/e 396 ($M+1$, 100), 398 ($M+2+1$, 72), 400 ($M+4+1$, 17). Anal. Bulunan: C, 59.15; H, 3.34; N, 9.55. Hesaplanan $\text{C}_{21}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}-1.5\text{HOH}$: C, 59.59; H, 4.29; N, 9.92.

4.1.2.9 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (4i)

Verim: 21 %, en: 125-128 °C. ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 3.56 (1H, dd, $J= 9.2, 14.4$ Hz), 3.75 (1H, dd, $J= 6.4, 14.0$ Hz), 6.70 (1H, dd, $J= 6.4, 8.8$ Hz), 6.78 (1H, dd, $J= 2.0, 8.0$ Hz), 7.16-7.22 (2H, m), 7.33-7.54 (6H, m), 7.97 (2H, d, $J= 7.2$ Hz), 8.02 (1H, d, $J= 8.0$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 35.39, 64.49, 110.25, 120.71, 124.59, 128.46, 128.64, 129.04,

129.26, 130.82, 131.27, 131.67, 132.18, 132.90, 134.42, 134.62, 136.36, 146.80, 192.20. ESI (+) m/e 396 (M+1, 100), 398 (M+2+1, 68), 400 (M+4+1, 18). Anal. Bulunan: C, 62.86; H, 3.77; N, 10.46. Hesaplanan C₂₁H₁₅Cl₂N₃O-0.27HOH: C, 62.88; H, 3.90; N, 10.48.

4.2 BENZOTRIAZOL SÜBSTİTÜE PROPANOL TÜREVİ ALKOLLERİN SENTEZİ

4.2.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,3-diarilpropan-1-ol'lerin (5a-i) Genel Sentezi

1. Yöntem: Keton (**4**) (0.51 mmol), etanol (15 mL) içerisinde çözülür. Üzerine NaBH₄ (1.01 mmol) eklenir. 5 saat süre ile reflaks uygulanır. Reflaks sonrası çözücü uçurulur. Elde edilen madde %5 lik HCl ile nötralize edilir. Bu işlemlerden sonra tekrar 30 dakika reflaks uygulanır. Soğutulan karışım % 5 lik NaOH ile alkalize edilir. Madde biraz etanol kullanılarak süzülür. Süzüntü CHCl₃ ile ekstrakte edilir. Organik faz MgSO₄ ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılır. Kolon kromatografisi kullanılarak benzotriazol grubu bulunduran propanol türevi alkol (**5h**) elde edilir ve benzenle kristallendirilir.

2. Yöntem: Keton (**4**) (1 mmol) etanol (12 mL) içerisinde çözülür ve buz banyosunda 0-5 °C'ye soğutulur. Bunun üzerine etanolde (6 mL) çözülmüş NaBH₄ (0.96 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı yarım saat buz banyosunda, sonra bir buçuk saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon bittiğinde karışım 1-2 mL eter ve doygun NaCl çözeltisi ile seyreltilir ve eter ile ekstrakte edilir. Organik faz MgSO₄ ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılır. Benzotriazol grubu bulunduran propanol türevi alkoller (**5a-i**) benzenle kristallendirilir.

4.2.1.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-ol (5a)

Verim: 58 %, en: 85-87 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.31 (1H, dd, *J*= 4.8, 14.0 Hz), 3.51 (1H, dd, *J*= 10.0, 13.8 Hz), 4.97-5.01 (1H, m), 5.41 (1H, dd, *J*= 6.4, 6.2 Hz), 6.89 (2H, dd, *J*= 2.8, 6.8 Hz), 7.01-7.05 (4H, m), 7.16-7.26 (7H, m), 7.86 (1H, dd, *J*= 2.8, 7.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 38.55, 67.85, 75.96, 109.47, 119.74, 123.98, 126.24, 127.01, 127.36, 128.51, 128.72, 128.91, 128.96, 134.62, 137.19, 140.82, 145.22. ESI (+) m/e 330 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 76.03; H, 6.08; N, 12.34. Hesaplanan C₂₁H₁₉N₃O: C, 76.57; H, 5.81; N, 12.76.

4.2.1.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5b)

Verim: 80 %, en: 136-138 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.24 (1H, dd, *J*= 4.4, 14 Hz), 3.52 (1H, dd, *J*= 10.0, 14.0 Hz), 4.96 (1H, ddd, *J*= 5.2, 6.2, 10.5 Hz), 5.38 (1H, dd, *J*= 6.4, 12.4 Hz), 6.77 (2H, dd, *J*= 2.0, 6.6 Hz), 7.06 (1H, dd, *J*= 1.2, 6.6 Hz), 7.16-7.28 (9H, m), 7.89 (1H, dd, *J*= 2.0, 7.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.53, 67.29, 75.89, 109.12, 119.64, 120.77, 123.94, 126.01, 127.37, 128.45, 128.77, 130.46, 131.59, 134.35, 135.92, 140.35, 145.06. ESI (+) *m/e* 408 (M+1, 100), 410 (M+2+1, 96). Anal. Bulunan: C, 61.48; H, 4.64; N, 10.26. Hesaplanan C₂₁H₁₈BrN₃O: C, 61.78; H, 4.44; N, 10.29.

4.2.1.3 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5c)

Verim: 85 %, en: 142-144 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (1H, dd, *J*= 5.2, 13.8 Hz), 3.54 (1H, dd, *J*= 10.8, 13.8 Hz), 5.21-5.24 (1H, m), 5.41 (1H, d, *J*= 6.0 Hz), 6.68 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 6.78 (1H, dd, *J*= 2.4, 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, *J*= 8 Hz), 7.18-7.36 (9H, m), 7.86 (1H, dd, *J*= 1.2, 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 36.40, 64.32, 76.20, 109.08, 119.78, 124.20, 126.29, 127.39, 127.69, 128.65, 128.91, 129.44, 132.54, 133.28, 133.79, 134.51, 134.64, 140.40, 145.09. ESI (+) *m/e* 364 (M+1, 100), 366 (M+2+1, 39). Anal. Bulunan: C, 69.10; H, 4.99; N, 11.62. Hesaplanan C₂₁H₁₈ClN₃O: C, 69.32; H, 4.99; N, 11.55.

4.2.1.4 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5d)

Verim: 66 %, en: 100-103 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.22 (1H, dd, *J*= 4.8, 14.0 Hz), 3.50 (1H, dd, *J*= 10.4, 14.4 Hz), 4.93 (1H, ddd, *J*= 5.2, 6.0, 12.0 Hz), 5.40 (1H, dd, *J*= 6.0, 6.4 Hz), 6.72 (2H, dd, *J*= 2.4, 6.4 Hz), 6.80-6.83 (2H, m), 7.03 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.17-7.28 (7H, m), 7.85 (1H, d, *J*= 7.6 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.65, 67.90, 76.07, 119.35, 115.56 (d, *J*= 21.4 Hz), 119.77, 124.11, 126.28, 127.51, 128.63, 128.97, 130.44 (d, *J*= 8.4 Hz), 132.85 (d, *J*= 3.0 Hz), 140.70, 145.22, 161.89 (d, *J*= 243.8 Hz). ESI (+) *m/e* 348 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 72.51; H, 5.51; N, 11.64. Hesaplanan C₂₁H₁₈FN₃O: C, 72.61; H, 5.22; N, 12.10.

4.2.1.5 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (5e)

Verim: 67 %, en: 126-129 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.33 (1H, dd, *J*= 5.2, 13.8 Hz), 3.63 (1H, dd, *J*= 10.4, 13.8 Hz), 5.00 (1H, ddd, *J*= 4.8, 6.0, 10.6 Hz), 5.40 (1H, dd, *J*= 6.2, 6.4 Hz), 7.00 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.04 (2H, dd, *J*= 1.2, 8.4 Hz), 7.21-7.31 (9H, m), 7.88 (1H, dd, *J*= 1.2, 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 38.13, 67.38, 76.22, 109.27, 119.89, 124.19, 125.63 (q, *J*= 7.2 Hz), 126.29, 127.60, 128.76, 129.04, 129.33, 134.58, 140.49, 141.33, 145.31. ESI (+) *m/e* 398 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 66.66; H, 4.60; N, 10.58. Hesaplanan C₂₂H₁₈F₃N₃O: C, 66.49; H, 4.57; N, 10.57.

4.2.1.6 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5f)

Verim: 50 %, en: 156-158 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.43 (1H, dd, *J*= 4.8, 14 Hz), 3.54 (1H, dd, *J*= 10.4, 14.0 Hz), 5.23 (1H, ddd, *J*= 5.6, 6.0, 10.9 Hz), 5.41 (1H, d, *J*= 5.6 Hz), 6.68 (1H, d, *J*= 8.4 Hz), 6.78 (1H, dd, *J*= 2.0, 8.0 Hz), 7.07 (1H, d, *J*= 7.6 Hz), 7.19-7.33 (8H, m), 7.86 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 36.39, 64.32, 76.18, 109.08, 119.78, 124.21, 126.29, 127.39, 127.69, 128.65, 128.91, 129.43, 132.53, 133.28, 133.78, 134.51, 134.64, 140.40, 145.08. ESI (+) *m/e* 398 (M+1, 100), 400 (M+2+1, 65), 402 (M+4+1, 18). Anal. Bulunan: C, 63.29; H, 4.11; N, 10.49. Hesaplanan C₂₁H₁₇Cl₂N₃O: C, 63.33; H, 4.30; N, 10.55.

4.2.1.7 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5g)

Verim: 55 %, en: 110-112 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.47 (1H, dd, *J*= 6.0, 13.8 Hz), 3.52 (1H, dd, *J*= 9.6, 13.8 Hz), 5.26 (1H, ddd, *J*= 6.0, 6.0, 9.5 Hz), 5.41 (1H, dd, *J*= 6.2, 6.4 Hz), 6.77 (1H, d, *J*= 2.8 Hz), 6.98 (1H, dd, *J*= 2.8, 8.6 Hz), 7.06 (1H, dd, *J*= 1.6, 6.8 Hz), 7.16-7.31 (8H, m), 7.94 (1H, dd, *J*= 1.6, 7.6 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 36.98, 64.10, 75.98, 108.99, 119.97, 124.20, 126.19, 127.68, 128.64, 128.83, 128.90, 130.68, 131.58, 132.18, 132.92, 136.41, 140.30, 145.15. ESI (+) *m/e* 398 (M+1, 100), 400 (M+2+1, 70), 402 (M+4+1, 18). Anal. Bulunan: C, 62.87; H, 4.36; N, 10.56. Hesaplanan C₂₁H₁₇Cl₂N₃O-0.17HOH: C, 62.84; H, 4.35; N, 10.47.

4.2.1.8 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5h)

Verim: 41 %, en: 154-156 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.52 (1H, dd, *J*= 3.6, 14.4 Hz), 3.88 (1H, dd, *J*= 10.8, 14.4 Hz), 5.31 (1H, ddd, *J*= 4.4, 6.2, 10.3 Hz), 5.66 (1H, dd, *J*= 6.4, 6.8 Hz), 6.76 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 6.95 (1H, dd, *J*= 8.0, 8.0 Hz), 7.06 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.11-7.30 (5H, m), 7.38 (2H, d, *J*= 7.6 Hz), 7.93 (1H, d, *J*= 8.0 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 34.93, 64.22, 76.06, 108.69, 119.90, 123.98, 126.41, 127.36, 128.45, 128.52, 128.78, 128.94, 133.63, 134.55, 136.05, 140.34, 145.25. ESI (+) *m/e* 398 (*M*+1, 100), 400 (*M*+2+1, 63), 401 (*M*+3+1, 18). Anal. Bulunan: C, 63.21; H, 4.56; N, 10.54. Hesaplanan C₂₁H₁₇Cl₂N₃O: C, 63.33; H, 4.30; N, 10.55.

4.2.1.9 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (5i)

Verim: 89 %, en: 98-100 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.14 (1H, dd, *J*= 5.2, 14.0 Hz), 3.46 (1H, dd, *J*= 10.8, 14.0 Hz), 4.88 (1H, ddd, *J*= 4.0, 4.8, 12.0 Hz), 6.60 (1H, dd, *J*= 2.4, 8.0 Hz), 6.95 (1H, d, *J*= 2.0 Hz), 7.02 (2H, dd, *J*= 8.8, 14.0 Hz), 7.13-7.29 (7H, m), 7.79 (1H, dd, *J*= 0.8, 8.4 Hz). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 37.36, 67.30, 76.17, 109.30, 119.88, 124.27, 126.29, 127.71, 128.43, 128.79, 129.06, 130.61, 130.86, 131.18, 132.63, 134.58, 137.40, 140.41, 145.28. ESI (+) *m/e* 398 (*M*+1, 100), 400 (*M*+2+1, 69), 402 (*M*+4+1, 16). Anal. Bulunan: C, 62.02; H, 4.28; N, 10.27. Hesaplanan C₂₁H₁₇Cl₂N₃O-0.45HOH: C, 62.06; H, 4.44; N, 10.34.

4.3 4-MORFOLİNFENİL SÜBSTİTÜE KETON VE ALKOL SENTEZİ

4.3.1 2-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (8) Sentezi

2-Brom-1-(4-morfolinfenil)-1-etanon (6) (3.52 mmol) asetonunda (11 mL) çözülür. Üzerine benzimidazol (7) (3.52 mmol) reaksiyon balonuna eklenir ve çözülmesi için biraz beklenir. Sonra reaksiyon ortamı buz banyosunda 0 °C'ye getirilir. Sonra 1 saat süre içerisinde trietilamin (0.49 mL) ilave edilir. Bu süre sonunda balon buz banyosundan çıkarılır ve oda sıcaklığında 1.5 saat karıştırılır. Daha sonra oluşan tuzlar porselen huni yardımıyla vakumda süzülür. Aseton ile yıkama yapılır. Süzüntünün çözücüsü uzaklaştırılır. Kalan çökelek

kloroform ile çözülür. Kloroform fazı H₂O ile ekstrakte edilir. Organik faz ayrılır. MgSO₄ ile kurutulur ve kolon kromatografisi ile kloroform/metanol kullanılarak keton (**8**) saflaştırılır.

Verim: 30 %, en: 255-258 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.38 (4H, t, *J*= 4.8 Hz), 3.75 (4H, t, *J*= 4.8 Hz), 5.90 (2H, s), 7.08 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.22-7.19 (2H, m), 7.46 (1H, dd, *J*= 3.2, 7.2 Hz), 7.67 (1H, dd, *J*= 4.4, 4.8 Hz), 7.97 (2H, d, *J*= 9.2 Hz), 8.18 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 47.37, 50.69, 66.48, 111.18, 113.70, 119.90, 122.03, 122.89, 124.84, 130.76, 135.36, 143.71, 145.72, 155.24, 191.47. ESI (+) *m/e* 322 (*M*+1, 100). Anal. Bulunan: C, 70.62; H, 5.78; N, 12.68. Hesaplanan C₁₉H₁₉N₃O₂-0.1HOH: C, 70.61; H, 5.99; N, 13.00.

4.3.2 2-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (**9**) Sentezi

Keton (**8**) (1 mmol) etanol (12 mL) içerisinde çözülür ve buz banyosunda 0-5 °C'ye soğutulur. Bunun üzerine etanolde (6 mL) çözülmüş NaBH₄ (0.96 mmol) damla damla ilave edilir. Reaksiyon karışımı yarım saat buz banyosunda, sonra bir buçuk saat oda sıcaklığında karıştırılır. Reaksiyon bittiğinde karışım 1-2 mL eter ve doygun NaCl çözeltisi ile seyreltilir ve eter ile ekstrakte edilir. Organik faz MgSO₄ ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılır. Benzimidazol grubu bulunduran alkol (**9**) kolon kromatografisi ile kloroform/metanol kullanılarak saflaştırılır.

Verim: 70 %, en: 228-231 °C. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.08 (4H, t, *J*= 4.8 Hz), 3.73 (4H, t, *J*= 4.8 Hz), 4.27 (1H, dd, *J*= 8.0, 14.4 Hz), 4.35 (1H, dd, *J*= 4.4, 14.2 Hz), 4.85 (1H, dd, *J*= 4.0, 8.4 Hz), 6.90 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.16-7.24 (2H, m), 7.26 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.61 (2H, t, *J*= 6.8 Hz), 8.05 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆): δ 48.46, 51.67, 65.98, 70.65, 110.66, 114.68, 119.08, 121.07, 121.88, 126.69, 133.05, 134.08, 143.11, 144.51, 150.41. ESI (+) *m/e* 324 (*M*+1, 100). Anal. Bulunan: C, 68.19; H, 6.62; N, 12.10. Hesaplanan C₁₉H₂₁N₃O₂-0.63HOH: C, 68.17; H, 6.70; N, 12.56.

4.4 ETERLERİN GENEL SENTEZ YÖNTEMLERİ

Alkol (**9**) (0.62 mmol) DMF (3-4 mL) içerisinde çözülür. Bunun üzerine NaH (0.62 mmol) parça parça ilave edilir. Bu işlem tamamlandıktan sonra bu karışım üzerine aril halojenür (0.62 mmol) yavaş yavaş ilave edilir. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığında 4 saat süreyle

kariştırılır. 4 saat sonunda bir miktar metanol ilave edilir, çözücü uzaklaştırılır ve bir miktar su ilave edilir. Diklormetan ile ekstraksiyon yapılır. Organik faz ayrılır, MgSO₄ ile kurutulur ve çözücüsü uzaklaştırılır. Kolon kromatografisi ile kloroform kullanılarak ayrılır.

4.4.1 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10a)

Verim: 35 %, en: 156-157 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.12 (4H, t, *J*= 4.8 Hz), 3.80 (4H, t, *J*= 4.8), 4.08 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.21 (1H, dd, *J*= 4.0, 14.4 Hz), 4.33 (1H, dd, *J*= 8.4, 14.4 Hz), 4.38 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.51 (1H, dd, *J*= 4.4, 8.0 Hz), 6.84 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 6.96 (2H, dd, *J*= 4.0, 5.6 Hz), 7.12-7.25 (8H, m), 7.74 (1H, dd, *J*= 1.6, 6.4 Hz), 7.79 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.20, 51.62, 67.08, 70.70, 78.96, 109.91, 115.91, 120.44, 122.25, 123.02, 127.84, 127.91, 127.98, 128.57, 129.26, 134.16, 137.70, 143.58, 144.16, 151.78. ESI (+) *m/e* 414 (*M*+1, 100). Anal. Bulunan: C, 74.95; H, 6.60; N, 10.02. Hesaplanan C₂₆H₂₇N₃O₂·0.17HOH: C, 74.96; H, 6.62; N, 10.09.

4.4.2 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10b)

Verim: 69 %, en: 121-123 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.12 (4H, t, *J*= 4.8 Hz), 3.80 (4H, t, *J*= 4.8), 4.01 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.20 (1H, dd, *J*= 4.0, 14.4 Hz), 4.30 (1H, d, *J*= 11.6 Hz), 4.32 (1H, dd, *J*= 8.4, 14.4 Hz), 4.48 (1H, dd, *J*= 4.0, 8.4 Hz), 6.77 (2H, d, *J*= 8.0 Hz), 6.85 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.12-7.24 (7H, m), 7.75 (1H, d, *J*= 8.0 Hz), 7.79 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.16, 51.58, 67.06, 69.90, 78.94, 109.89, 115.91, 120.49, 121.79, 122.37, 123.10, 127.95, 128.90, 129.43, 131.63, 134.07, 136.64, 143.57, 144.10, 151.87. ESI (+) *m/e* 492 (*M*+1, 100), 494 (*M*+2+1, 100). Anal. Bulunan: C, 63.08; H, 5.01; N, 8.60. Hesaplanan C₂₆H₂₆BrN₃O₂: C, 63.42; H, 5.32; N, 8.53.

4.4.3 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10c)

Verim: 51 %, en: 117-120 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.18 (4H, t, *J*= 5.0 Hz), 3.87 (4H, t, *J*= 4.8), 4.09 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.26 (1H, dd, *J*= 4.0, 14.6 Hz), 4.35-4.41 (2H, m), 4.54 (1H, dd, *J*= 4.0, 8.0 Hz), 6.90 (4H, dd, *J*= 5.2, 8.4 Hz), 7.12-7.31 (7H, m), 7.81 (1H, d, *J*= 7.6 Hz), 7.84 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.17, 51.55, 67.06, 69.87, 78.98, 109.85, 115.91, 120.55, 122.27, 123.02, 127.95, 128.68, 128.97, 129.10, 133.63, 134.12,

136.15, 143.80, 144.18, 151.87. ESI (+) m/e 448 (M+1, 100), 450 (M+2+1, 40). Anal. Bulunan: C, 68.96; H, 5.99; N, 9.27. Hesaplanan $C_{26}H_{26}ClN_3O_2 \cdot 0.27HOH$: C, 68.96; H, 5.91; N, 9.28.

4.4.4 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10d)

Verim: 51 %, en: 120-122 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.12 (4H, t, $J= 4.8$ Hz), 3.80 (4H, t, $J= 4.8$), 4.03 (1H, d, $J= 12.0$ Hz), 4.19 (1H, dd, $J= 4.0, 14.4$ Hz), 4.31 (1H, dd, $J= 8.0, 14.4$ Hz), 4.32 (1H, d, $J= 12.0$ Hz), 4.48 (1H, dd, $J= 4.0, 8.4$ Hz), 6.76-6.90 (6H, m), 7.13-7.24 (5H, m), 7.75 (1H, d, $J= 7.6$ Hz), 7.79 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 49.18, 51.59, 67.07, 69.95, 78.80, 109.88, 115.39 (d, $J= 21.3$ Hz), 115.91, 120.46, 122.32, 123.06, 127.96, 129.06, 129.54, 129.62, 133.38 (d, $J= 3.9$ Hz), 134.07, 143.58, 144.14, 151.84, 162.47 (d, $J= 244.6$ Hz). ESI (+) m/e 432 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 71.30; H, 6.22; N, 9.58. Hesaplanan $C_{26}H_{26}FN_3O_2 \cdot 0.36HOH$: C, 71.30; H, 6.15; N, 9.59.

4.4.5 1-(2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10e)

Verim: 77 %, yağimsı. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.20 (4H, t, $J= 4.8$ Hz), 3.88 (4H, t, $J= 4.8$), 4.20 (1H, d, $J= 12.4$ Hz), 4.30 (1H, dd, $J= 3.6, 14.4$ Hz), 4.45 (1H, dd, $J= 8.8, 14.8$ Hz), 4.47 (1H, d, $J= 12.4$ Hz), 4.57 (1H, dd, $J= 4.0, 8.4$ Hz), 6.93 (2H, d, $J= 8.4$ Hz), 7.07 (2H, d, $J= 8.0$ Hz), 7.21-7.32 (5H, m), 7.41 (2H, d, $J= 8.4$ Hz), 7.83 (1H, d, $J= 7.2$ Hz), 7.88 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 49.14, 51.57, 67.07, 69.84, 79.22, 109.86, 115.94, 120.54, 122.41, 123.12, 125.45 (q, $J= 7.6$ Hz), 125.62, 127.73, 127.97, 128.71, 129.82, 130.14, 134.07, 141.72, 143.65, 144.15, 151.93. ESI (+) m/e 482 (M+1, 100). Anal. Bulunan: C, 65.99; H, 5.68; N, 8.74. Hesaplanan $C_{27}H_{26}F_3N_3O_2 \cdot 0.55HOH$: C, 65.99; H, 5.56; N, 8.55.

4.4.6 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10f)

Verim: 48 %, en: 116-118 °C. 1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.12 (4H, t, $J= 4.8$ Hz), 3.80 (4H, t, $J= 4.8$), 4.19 (1H, d, $J= 13.2$ Hz), 4.24 (1H, dd, $J= 4.0, 14.8$ Hz), 4.34 (1H, dd, $J= 8.0, 14.4$ Hz), 4.35 (1H, d, $J= 14.0$ Hz), 4.55 (1H, dd, $J= 4.0, 8.0$ Hz), 6.85 (2H, d, $J= 8.8$ Hz), 6.91 (1H, d, $J= 8.0$ Hz), 6.96 (1H, dd, $J= 2.0, 8.4$ Hz), 7.14-7.27 (6H, m), 7.74 (1H, dd, $J= 2.8, 6.0$ Hz), 7.76 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 49.13, 51.55, 67.06, 67.32, 79.77,

109.82, 115.90, 120.58, 122.31, 123.05, 127.26, 127.91, 128.76, 129.17, 129.96, 133.62, 134.00, 134.08, 134.13, 143.76, 144.14. ESI (+) m/e 482 (M+1, 100), 484 (M+2+1, 60), 486 (M+4+1, 21). Anal. Bulunan: C, 64.42; H, 5.17; N, 8.72. Hesaplanan C₂₆H₂₅Cl₂N₃O₂: C, 64.73; H, 5.22; N, 8.71.

4.4.7 1-(2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10g)

Verim: 48 %, yağimsı. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.19 (4H, t, *J*= 4.8 Hz), 3.87 (4H, t, *J*= 4.8), 4.28 (1H, d, *J*= 13.2 Hz), 4.35 (1H, dd, *J*= 4.4, 14.8 Hz), 4.42 (1H, d, *J*= 12.8 Hz), 4.46 (1H, dd, *J*= 7.6, 14.4 Hz), 4.68 (1H, dd, *J*= 4.0, 7.6 Hz), 6.91 (2H, d, *J*= 8.4 Hz), 7.11-7.32 (7H, m), 7.38-7.40 (1H, m), 7.80-7.82 (2H, m). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 48.91, 51.35, 66.84, 67.39, 80.21, 109.62, 115.71, 120.38, 122.12, 122.95, 127.66, 128.39, 128.57, 128.60, 130.21, 130.66, 132.78, 133.96, 137.21, 143.43, 143.71, 151.71. ESI (+) m/e 482 (M+1, 100), 484 (M+2+1, 72), 486 (M+4+1, 14). Anal. Bulunan: C, 61.30; H, 5.49; N, 8.43. Hesaplanan C₂₆H₂₅Cl₂N₃O₂-1.5HOH: C, 61.30; H, 5.54; N, 8.25.

4.4.8 1-(2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10h)

Verim: 43 %, en: 165-168 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.18 (4H, t, *J*= 5.0 Hz), 3.87 (4H, t, *J*= 4.8), 4.21 (1H, dd, *J*= 4.0, 14.8 Hz), 4.33 (1H, dd, *J*= 8.4, 14.6 Hz), 4.42 (1H, d, *J*= 10.8 Hz), 4.68 (1H, dd, *J*= 4.4, 8.4 Hz), 4.69 (1H, d, *J*= 10.4 Hz), 6.91 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.08 (1H, dd, *J*= 7.6, 9.0 Hz), 7.18-7.28 (7H, m), 7.75 (1H, dd, *J*= 2.8, 6.2 Hz), 7.78 (1H, s). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃): δ 49.24, 51.72, 65.88, 67.08, 80.13, 109.70, 115.81, 120.37, 122.07, 122.86, 127.93, 128.49, 129.35, 130.17, 133.16, 133.98, 136.89, 143.60, 144.13, 151.78. ESI (+) m/e 482 (M+1, 100), 484 (M+2+1, 71), 486 (M+4+1, 15). Anal. Bulunan: C, 63.81; H, 4.98; N, 8.79. Hesaplanan C₂₆H₂₅Cl₂N₃O₂-0.4HOH: C, 63.78; H, 5.31; N, 8.58.

4.4.9 1-(2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1H-benzimidazol (10i)

Verim: 57 %, en: 143-145 °C. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 3.12 (4H, t, *J*= 4.8 Hz), 3.80 (4H, t, *J*= 4.8), 4.02 (1H, d, *J*= 12.4 Hz), 4.23 (1H, dd, *J*= 4.0, 14.4 Hz), 4.28 (1H, d, *J*= 12.0 Hz), 4.34 (1H, dd, *J*= 8.4, 14.4 Hz), 4.49 (1H, dd, *J*= 4.0, 8.4 Hz), 6.69 (1H, dd, *J*= 2.0, 8.0 Hz), 6.85 (2H, d, *J*= 8.8 Hz), 7.04 (1H, d, *J*= 2.0 Hz), 7.11-7.14 (3H, m), 7.19-7.28 (3H, m),

7.75 (1H, dd, $J= 2.4, 6.4$ Hz), 7.79 (1H, s). ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3): δ 47.86, 50.26, 65.79, 67.99, 78.12, 108.64, 114.67, 119.29, 121.18, 121.92, 125.60, 126.69, 127.31, 128.26, 129.30, 130.49, 131.27, 132.78, 136.71, 142.28, 142.77, 150.67. ESI (+) m/e 482 (M+1, 100), 484 (M+2+1, 65), 486 (M+4+1, 15). Anal. Bulunan: C, 64.67; H, 5.42; N, 8.82. Hesaplanan $\text{C}_{26}\text{H}_{25}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$: C, 64.73; H, 5.22; N, 8.71.

4.5 BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

4.5.1 Mikrobiyolojik Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen 11 adet bileşiğin *in vitro* antibakteriyel ve antifungal etkileri “Disk Difüzyon” (National Committee 2003) yöntemi kullanılarak belirlenmiştir. Standart maddeler olarak antibakteriyel etki çalışmaları için sultamisilin, siprofloksazin; antifungal etki çalışmaları için ise flukonazol ve ketokonazol kullanılmıştır. Biyolojik aktivite çalışmalarında aşağıdaki iki adet gram pozitif bakteri *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) ve Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) (ATCC 43300), bir adet gram negatif bakteri *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve iki adet mantar örneği *Candida albicans* (ATCC 10231) ve *Candida krusei* (ATCC 6258) kullanılmıştır.

4.5.2 Bitki Büyümesini İnhibe Edici Etki Çalışmaları

Çalışmada sentezlenen 7 adet bileşiğin bitki büyümesini inhibe edici etkileri için çimlenirken tek kök uzantısı çıkaran tere (*Lepidium sativum*) tohumları kullanılmıştır. Tohumlar bir gün boyunca 25 °C’de çimlenmeye bırakılarak kök uzantıları kabuğundan çıkmış olanlardan 20 adet petri kaplarına alınmıştır. Tohumların üzerlerine etkisi incelenecek benzimidazol türevlerinin %5’lik hidroksipropil metil selüloz çözeltisi ile farklı derişimlerde hazırlanmış çözeltileri 10mL olacak şekilde ilave edilmiştir. Bu şekilde 1 gün 25 °C’de bekletilmiş ve bu süre sonunda kök uzunlukları ölçülmüştür. Bulunan değerler hiç madde bulunmayan petride bulunan tohumların uzama miktarlarıyla karşılaştırılmıştır. Buradan % inhibisyon değerleri hesaplanmıştır (Demirayak 1985).

$$\% \text{ İnhibisyon} = \frac{\text{Referansın uzunluğu} - \text{Numunenin uzunluğu}}{\text{Referansın uzunluğu}} \times 100$$

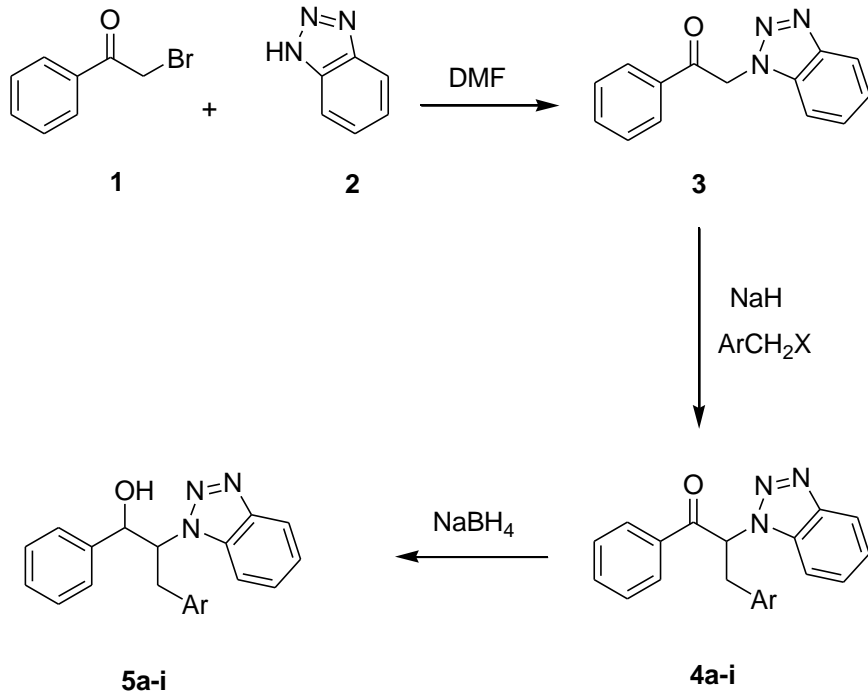
Yüzde inhibisyon değerlerine karşı çizilen log 1/C grafiğinden %50 inhibisyon veren toksik doz (TD₅₀) değerleri saptanmıştır.

BÖLÜM 5

BULGULAR, TARTIŞMA VE SONUÇ

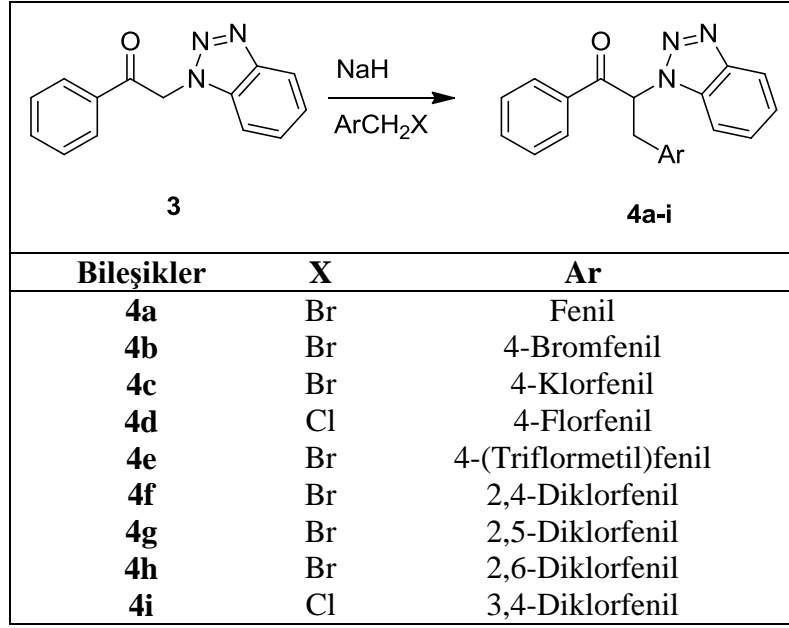
5.1 BENZOTRIAZOL SÜBSTİTÜE PROPANON TÜREVİ KETONLARIN (4a-i) VE ALKOLLERİN (5a-i) SENTEZİ

Bu çalışmada çeşitli azol türevlerinden esinlenilerek yeni benzotriazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Benzotriazol sübstitüe propanonlar ve benzotriazol sübstitüe propanoller Şekil 5.1’de verilen sentetik yol üzerinden sentezlenmişlerdir. Kullanılan aril halojenürler ve sentezlenen bileşiklerden ketonlar Çizelge 5.1’de, alkoller ise Çizelge 5.2’de verilmiştir.

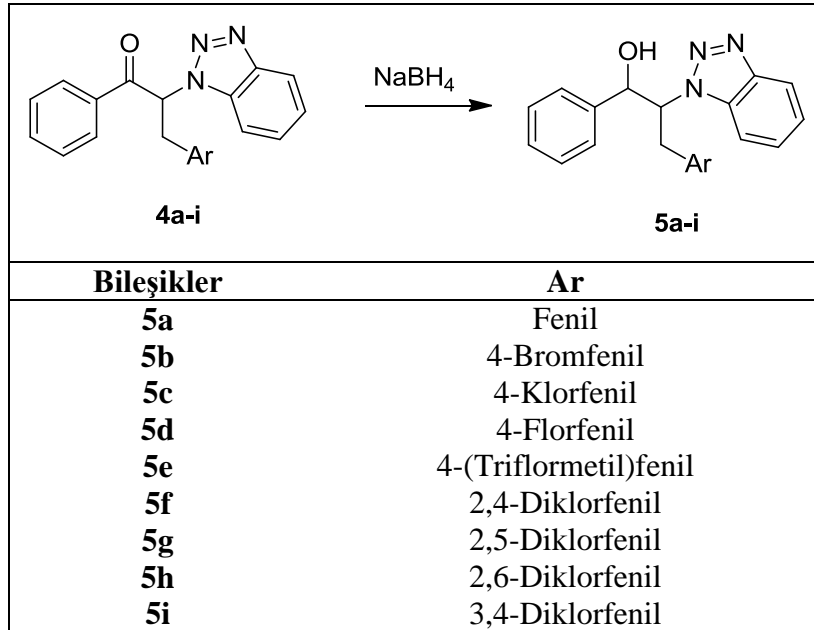


Şekil 5.1 Benzotriazol sübstitüe propanon türevi ketonların (4 a-i) ve alkollerin (5a-i) sentezi.

Çizelge 5.1 Benzotriazol süstitüe propanon türevi ketonların (**4a-i**) yapıları.



Çizelge 5.2 Benzotriazol süstitüe propanol türevi alkollerin (**5a-i**) yapıları.

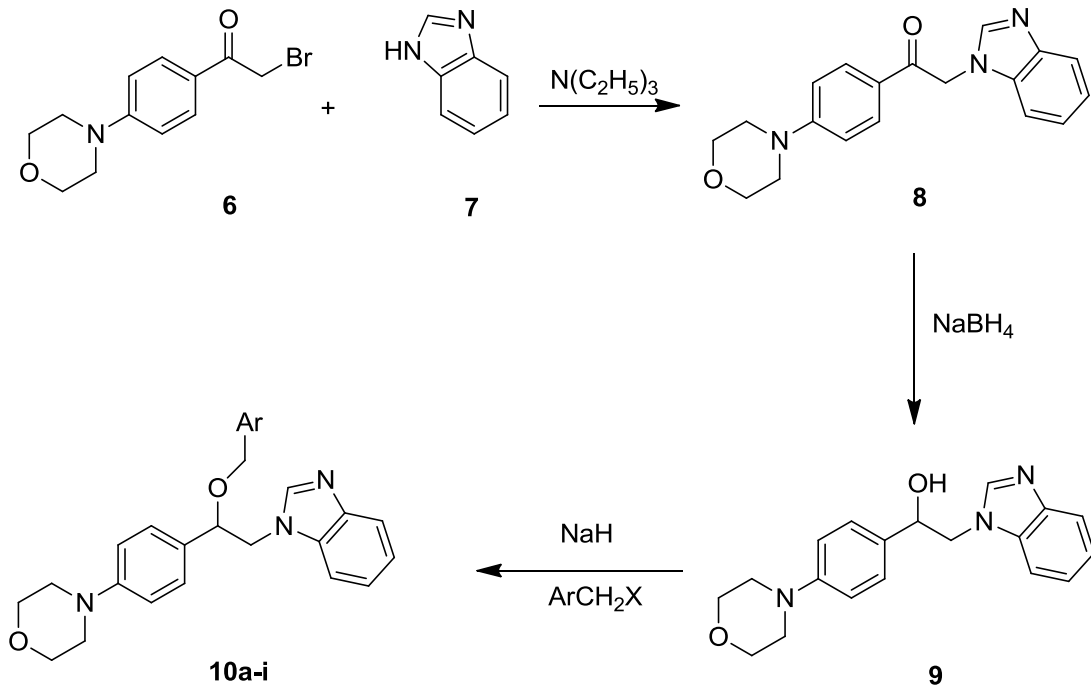


Öncelikle 2-brom-1-feniletanondan (**1**), 2-(1H-benzotriazol-1-il)-1-feniletanon (**3**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bu ketonun (**3**) sodyum hidrür varlığında çeşitli süstitüe benzil halojenürlerle reaksiyonu sonucu yeni benzotriazol süstitüe propanon türevleri (**4a-i**) elde edilmiştir. Elde edilen bu türevler NaBH₄ ile indirgenerek yeni benzotriazol süstitüe propanol bileşikleri (**5a-i**) sentezlenmiştir.

Sentezlenen yapıların karakterizasyonlarında ^1H NMR, ^{13}C NMR, LC-MS ve Elementel Analiz ile tek kristali elde edilebilen **5h** (Özel Güven et al. 2011) molekülü için ayrıca X-Işınları spektroskopisinden yararlanılmıştır. Yapılara ait veriler deneysel kısımda (Bölüm 4), ilgili spektrumlar Ek Açıklamalar kısmında verilmiştir.

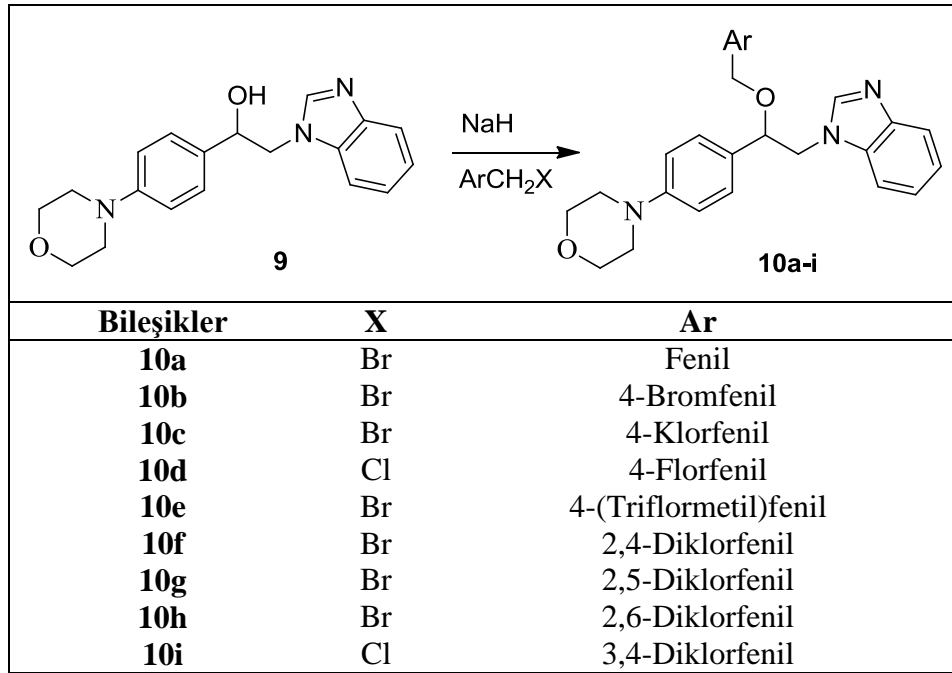
5.2 4-MORFOLİNFENİL SÜBSTİTÜE KETON (**8**), ALKOL (**9**) VE ETERLERİN (**10a-i**) SENTEZİ

Çalışmanın diğer kısmında biyolojik aktivite gösterebilecek benzimidazol grubu içeren eterlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (**8**) ve 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (**9**) Şekil 5.2’de verilen sentetik yol üzerinden sentezlenmiştir. Sentezlenen eterler (**10a-i**) alkolün çeşitli benzil halojenürlerle reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Kullanılan benzil halojenürler ve sentezlenen eterler Çizelge 5.3’de verilmiştir.



Şekil 5.2 Benzimidazol grubu bulunduran keton (**8**), alkol (**9**) ve eterlerin (**10a-i**) sentezi.

Çizelge 5.3 Benzimidazol grubu bulunduran eterlerin (**10a-i**) yapıları.



Çalışmanın bu kısmında 2-brom-1-(4-morfolinfenil)-1-etanondan (**6**) başlayarak 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (**8**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu ketonun NaBH₄ ile indirgenmesiyle 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (**9**) elde edilmiş ve bu alkolden çeşitli süstitüe benzil grubu bulunduran eter (**10a-i**) yapıları sentezlenmiştir. ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS, Elementel Analiz, X-Işımları Spektroskopisi teknikleri kullanılarak tüm bileşiklerin karakterizasyonları gerçekleştirilmiştir.

Elde edilen bileşiklerden 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol'ün (**10a**) (Özel Güven et al. 2013) tek kristali elde edilmiş ve X-Ray kristalogramı yayınlanmıştır.

5.3 SENTEZLENEN BİLEŞİKLERİN BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini belirlemek üzere "Disk Difüzyon Yöntemi" kullanılmıştır. Elde edilen bileşiklerin *S. aureus*, *MRSA*, *E. coli* türlerine karşı antibakteriyel, *C. krusei*, *C. albicans* türlerine karşı antifungal aktiviteleri test edilmiştir. Sentezlenen 29 adet maddeye DMSO-H₂O içinde çözünürlük testi yapılmış ve yapılan test sonucunda (**4d**), (**5a-e**), (**5g**), (**8**), (**9**), (**10a**) ve (**10d**) maddelerinin çözüldüğü belirlenmiştir. Belirlenen bu maddeler için inhibisyon zon çapları hesaplanarak biyolojik aktivite testleri yapılmıştır. Çizelge 5.4'te bu bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir.

Biyolojik aktivite testleri sonucunda bütün türevlerin 14-19 mm'lik inhibisyon zon çapları ile *S. aureus* ve 12-19 mm'lik inhibisyon zon çapları *MRSA*'a karşı etkili olduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin *E. coli* türlerine karşı ise 10-18 mm inhibisyon zon çapı verdiği belirlenmiştir. Bileşiklerin çoğunda *C. krusei* türlerinde inhibisyon zon çapı gözlenmezken tüm bileşikler *C. albicans* türlerine karşı direnç göstermektedir.

Sentezlenen bileşikler arasında *S. aureus*'a karşı en aktif olanlar 19 mm'lik zon çapıyla 2-(1*H*-benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (**9**) ve 1-(2-(benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10a**) olmuştur. Benzimidazol grubu bulunduran bu alkol ve eter benzotriazol bulunduran bileşiklerden *S. aureus*'a karşı daha aktiftir.

2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5b**) ise *MRSA*'ya karşı 19 mm'lik zon çapıyla sultamisiline (42 mm) kıyasla iyi-orta düzeyde bir etki göstermiştir. Bunun yanında benzotriazol süstitüe propanol türevi olan 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5b**) *E. coli*'ye karşı 18 mm'lik zon çapıyla en aktif bileşik olarak belirlenmiştir.

Çizelge 5.4 (4d), (5a-e), (5g), (8), (9), (10a), (10d) nolu bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm).

Bileşik	<i>S. aureus</i> (ATCC25923)	<i>MRSA</i> (ATCC43300)	<i>C. albicans</i> (ATCC10231)	<i>C. krusei</i> (ATCC6258)	<i>E. coli</i> (ATCC25922)
4d	16 mm	14 mm	Dirençli	Dirençli	14 mm
5a	15 mm	12 mm	Dirençli	Dirençli	14 mm
5b	16 mm	19 mm	Dirençli	Dirençli	18 mm
5c	17 mm	18 mm	Dirençli	5 mm	10 mm
5d	17 mm	17 mm	Dirençli	9 mm	11mm
5e	15 mm	16 mm	Dirençli	Dirençli	13 mm
5g	14 mm	17 mm	Dirençli	Dirençli	10 mm
8	16 mm	17 mm	Dirençli	4 mm	10 mm
9	19 mm	18 mm	Dirençli	Dirençli	12 mm
10a	19 mm	18 mm	Dirençli	Dirençli	12 mm
10d	14 mm	16 mm	Dirençli	Dirençli	11 mm
Sultamisilin	45 mm	42 mm			
Flukonazol			30 mm		
Ketokonazol				28 mm	
Siprofloksazin					43 mm

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin biyolojik aktivite testlerinden elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, bileşiklerin azol antifungalleri sınıfında yer almalarına karşın antifungal özelliklerinden daha çok antibakteriyel özelliklerinin olduğu görülmektedir.

Benzimidazol bulunduran bileşiklerin antifungal aktiviteye kıyasla daha çok antibakteriyel aktivite göstermesinin nedeni benzimidazol halkasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu durum çalışma grubumuz tarafından benzil eter türevleri üzerinde yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlarla da desteklenmektedir (Özel Güven 2007a, Özel Güven 2007b).

Çalışmada sentezlenen yeni benzotriazol süstitüe propanon türevlerinin literatürdeki benzer yapılar gibi bitki büyümesini düzenleyici etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen 7 adet bileşiğin (**4a-c**, **4e-h**) bitki büyümesini inhibe edici etkileri için çimlenirken tek kök uzantısı çıkaran tere (*Lepidium sativum*) tohumları kullanılmıştır. Çizelge 5.5'te bu bileşiklere ait biyolojik aktivite test sonuçları verilmiştir.

Çizelge 5.5 **4a**, **4b**, **4c**, **4e**, **4f**, **4g** ve **4h** nolu bileşiklerin bitki büyümesini inhibe edici aktivite sonuçları (TD₅₀).

Bileşik	TD ₅₀
4a	3.16
4b	2.92
4c	2.71
4e	2.99
4f	2.78
4g	3.03
4h	2.92

Çizelge 5.5 incelendiğinde değerlerin 2.71 ile 3.16 arasında değiştiği görülmektedir. Hazırlanan çözeltilerin log 1/C değerinin en fazla 4 olması gerektiğinden aktivitesine bakılan bu bileşiklerin bitki büyümesini inhibe edici etkilerinin olduğu görülmektedir. Bileşiklerden süstitüent bulundurmayan 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (**4a**) en düşük aktivite gösterdiği tespit edilmiştir. Benzen halkasının 4 pozisyonunda klor bulunduran 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4c**) bileşiği ve 2,4-diklor benzen içeren 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4f**) bileşiği ise bitki büyümesini en fazla inhibe eden bileşikler olarak belirlenmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışmada benzotriazol grubu bulunduran 9 yeni keton %21-72 arasında değişen verimlerle ve bunların 9 yeni alkolü %41-85 arasında değişen verimlerle, morfolinfenil ve benzimidazol grupları taşıyan 1 yeni keton %30, 1 yeni alkol %70 ve 9 yeni aril eter %35-77 arasında değişen verimlerle sentezlenmiştir. ¹H NMR, ¹³C NMR, LC-MS, Elementel Analiz ve X-Işınları spektroskopisi teknikleriyle bileşiklerin karakterizasyonları

gerçekleştirilmiştir. Elde edilen bileşiklerin *S. aureus*, *MRSA*, *E. coli* türlerine karşı antibakteriyel, *C. krusei*, *C. albicans* türlerine karşı antifungal aktiviteleri test edilmiş, bileşiklerin orta düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdikleri belirlenmiştir. Bunun yanında benzotriazol grubu bulunduran propanon türevi ketonların tere (*Lepidium sativum*) tohumları üzerinde bitki büyümesini inhibe edici etkileri araştırılmış, bileşiklerin bitki büyümesini inhibe edici etkilerinin olduğu görülmüştür.

KAYNAKLAR

- Al-Saleh B, Abdelkhalik M M, El-Asasery M A and Elnagdi M H** (2003) N-Azolylmethyl Ketones as Building Blocks in Heterocyclic Synthesis: Synthesis of New Polyfunctionally Substituted Azolylarylazophenols, azolylpyridones and azolylthiophenes. *J. Heterocyc. Chem.*, 40: 171-175.
- Alkahtani H M, Abbas AY and Wang Shudong** (2012) Synthesis and biological evaluation of benzo[d]imidazole derivatives as potential anti-cancer agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 22: 1317-1321.
- Akkan G** (1997) Antibiyotiklerin Sınıflandırılmaları. Pratikte Antibiyotik Kullanımı Simpozyumu, İstanbul, s 53-62.
- Ansari K F and Lal C** (2009) Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 4028-4033.
- Asati K C, Srivastava S K and Srivastava S D** (2006) Synthesis of 5-arylidene-2-aryl-3-(benzotriazoloacedamidyl)-1,3-thiazolidin-4-ones as analgesic and antimicrobial agents. *Indian J. Chem.*, 45B: 526-531.
- Bali A, Bansal Y, Sugumaran M, Saggi J S, Balakumar P, Kaur G, Bansal G, Sharma A and Singh M** (2005) Design, synthesis, and evaluation of novel substituted benzimidazole compounds as angiotensin II receptor antagonists. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 3962-3965.
- Bozok Johansson C** (1990) Antibiyotikler: Antifungal İlaçlar. Eczacı Odası Yayınları, 68-97.
- Boxtel C J V** (2007) İlaç Yararları ve Riskleri, Antimikrobiyal Maddeler. TEB Yayınları, Ankara, 83-115.
- Bretner M, Baier A, Kopanska K, Najda A, Schoof A, Reinholz M, Lipniacki A, Piasek A, Kulikowski T and Borowski P** (2005) Synthesis and biological activity of 1*H*-benzotriazole and 1*H*-benzimidazole analogues- inhibitors of the NTPase/helicase of HCV and of some related *Flaviviridae*. *Antiviral. Chem. Chemother.*, 16: 315-326.
- Campbell-Verduyn L, Elsinga P H, Mirfeirzi L, Dierckx R A and Feringa B L** (2008) Copper Free Click: 1,3 Dipolar Cycloaddition of Azides and Arynes. *Org. Biomol. Chem.*, 6: 3461-3463.
- Castellano S, Stefancich G, Chillotti A and Poni G** (2003) Synthesis and antimicrobial properties of 3-aryl-1-(1,1'-biphenyl-4-yl)-2-(1*H*-imidazol-1-yl)propanes as 'carbamogues' of the *N*-arylmethyl-*N*-[(1,1'-biphenyl)-4-ylmethyl]-1*H*-imidazol-1-amines, a new class of antifungal agents. *Il Farmaco*, 58: 563-568.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Chatwal G R and Arora M** (2010) *Pharmaceutical Organic Chemistry*, Volume II, IND:Global Media, Mumbai, 235-236.
- Cheng J, Xie J and Luo X** (2005) Synthesis and antiviral activity against Coxsackie virus B3 of some novel benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 267-269.
- Dalgıç H ve İnce E** (2005) Sistemik etkili antifungal ilaçlar. *Klin. Pediatr.*, 4(3):90-98.
- Das J, Laxman R C V, Sastry T V R S, Roshaiyah M, Gowri Sankar P, Khadeer A, Kumar M. S, Mallik A, Selvakumar N, Iqbal J and Trehan S** (2005) Effects of positional and geometrical isomerism on the biological activity of some novel oxazolidinones. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 337-343.
- Dawood K M, Abdel-Gawad H, Rageb E A, Ellithey M and Mohamed H A** (2006) Synthesis, anticonvulsant, and anti-inflammatory evaluation of some new benzotriazole and benzofuran-based heterocycles. *Bioorg. Med. Chem.*, 14: 3672-3680.
- Demirayak Ş** (1985) Biyolojik Aktifliği Olan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Fiziksel Sabitlerinin Saptanması ve Değerlendirilmesi. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, 138 s.
- Demirayak Ş, Kayagil İ and Yurttaş L** (2011) Microwave supported synthesis of some novel 1,3-Diarylpyrazino[1,2-a] benzimidazole derivatives and investigation of their anticancer activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 46: 411-416.
- Dixit P P, Nair P S, Patil V J, Jain S, Arora S K and Sinha N** (2005) Synthesis and antibacterial activity of novel (un)substituted benzotriazolyl oxazolidinone derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15: 3002-3005.
- Dixit P P, Patil V J, Nair P S, Jain S, Sinha N and Arora S K** (2006) Synthesis of 1-[3-(4-benzotriazol-1/2-yl-3-fluorophenyl)-2-oxo-oxazolidin-5-ylmethyl]-3-substituted-thiourea derivatives as antituberculosis agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 41: 423-428.
- Eicher T and Hauptmann S** (2003) *The Chemistry of Heterocycles*, Second ed., Wiley-VCH Verlag GmbH&Co. KGaA, Weinheim, 174-178.
- Elderfield R C and Kreysa F J** (1948) The Reaction of *o*-Phenylenediamine and of 8-Amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline Derivatives with Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.*, 70: 44-48.
- Elderfield R C and Mc Carthy J R** (1951) The Reaction of *o*-Phenylenediamines with Carbonyl Compounds. Aliphatic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 73: 975-984.
- El-masry A H, Fahmy H H and Abdelwahed S H A** (2000) Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives. *Molecules*, 5: 1429-1438.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Emami S, Foroumadi A , Falahati M, Lottfali E, Rajabalian S, Ebrahimi S A, Farahyar S and Shafiee A** (2008) 2-Hydroxyphenacyl azoles and related azolium derivatives as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 141-146.
- Fang B, Zhou C H and Rao X C** (2010) Synthesis and biological activities of novel amine-derived bis-azoles as potential antibacterial and antifungal agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 45: 4388-4398.
- Fu J, Yang Y, Zhang X W, Mao W J, Zhang Z M and Zhu H L** (2010) Discovery of 1*H*-benzo[*d*][1,2,3]triazol-1-yl 3,4,5-trimethoxybenzoate as a potential antiproliferative agent by inhibiting histone deacetylase. *Bioorg. Med. Chem.*, 18: 8457-8462.
- Furmiss B S, Hannaford A J, Smith P W G and Tatchell A R** (1989) Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5 ed., Longman Scientific & Technical, London, 1163 p.
- Gellis A, Kovacic H, Boufatah N and Vanelle P** (2008) Synthesis and cytotoxicity evaluation of some benzimidazole-4,7-diones as bioreductive anticancer agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 43: 1858-1864.
- Ghannoum M A and Rice L B** (1999) Antifungal Agents: Mode of Action, Mechanism of Resistance and Correlation of These Mechanisms with Bacterial Resistance. *Clin. Microbiol. Rev.*, 12: 501-517.
- Giordani A, Carera A, Pinciroli V and Cozzi P** (1997) Nucleophilic substitution on α -mesyloxy-O-alkyloximes-I. Enantiospecific synthesis of 2-(imidazol-1-yl)-1,3-diphenylpropan-1-one O-alkyloximes. *Tetrahedron: Asymmetry*, 8(2): 253-263.
- Giraud F, Logé C, Pagniez F, Crepin D, Pape P L and Borgne M L** (2008) Design, synthesis, and evaluation of 1-(*N*-benzylamino)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)propan-2-ols as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 1820-1824.
- Göker H, Kuş C, Boykin D, Yıldız S and Altanlar N** (2002) Synthesis of some new 2-substituted-phenyl-1*H*-benzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against candida species. *Bioorg. Med. Chem.*, 10: 2589-2596.
- Green H and Day A R** (1942) The Tautomeric Character of the Imidazole Ring. *J. Am. Chem. Soc.*, 64: 1167-1173.
- Heritage J, Evans E G V and Killington R A** (2003) Microbiology in Action. Cambridge University Press, 290 pages.
- Hinsberg O** (1886) Zur Constitution der Aldehydine. *Ber.*, 19: 2025-2027.
- Hinsberg O** (1887) Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p-Tolylendiamin. *Ber.*, 20: 1585-1591.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Hoffmann K** (1953) *Imidazole and Its Derivatives*. Interscience Publishers, INC, New York, 247-324.
- Ingle R G and Magar D D** (2011) Heterocyclic Chemistry of Benzimidazoles and Potential Activities of Derivatives. *Int. J. Drug Res. Tech.*, 1(1): 26-32.
- Itoh H, Kajino H, Tsukiyama T, Tobitsuka J, Ohta H, Takahi Y, Tsuda M and Takeshiba H** (2002) Synthesis of silicon-containing azole derivatives with magnesium bromide diethyl etherate and an investigation of their fungicidal activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 10: 4029-4034.
- Jamkhandi CM and Disouza J I** (2012) Benzotriazole Derivatives As Antimicrobial Agents. *AJBPR*, 2(3): 123-130.
- Jin Z, Hu Y, Huo A, Tao W, Shao L, Liu J and Fang J** (2006) Synthesis, characterization, and biological evaluation of novel ferrocene-triadimefon analogues. *J. Organomet. Chem.*, 691: 2340-2345.
- Kale R R, Prasad V, Mohapatra P P and Tiwari V K** (2010) Recent developments in benzotriazole methodology for construction of pharmacologically important heterocyclic skeletons. *Monatsh. Chem. Chem. Mon.*, 141(11): 1159-1182.
- Kamal A, Kumar P P, Sreekanth K, Seshadri B N and Ramulu P** (2008) Synthesis of new benzimidazole linked pyrrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine conjugates with efficient DNA-binding affinity and potent cytotoxicity. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 2594-2598.
- Kedar M S, Dighe N S, Pattan S R, Musmade D S, Thakur D, Bhosale M and Gaware V M** (2010) Benzimidazole in medicinal chemistry: An overview. *Der Pharma. Chemica.*, 2(2): 249-256.
- Katzung B G, Masters S B, Trevor A J** (2009) *Basic & Clinical Pharmacology*, 11ed., McGraw-Hill Companies, Incorporated, 1416 p.
- Khabnadideh S, Rezaei Z, Pakshir K, Zomorodian K and Ghafari N** (2012) Synthesis and antifungal activity of benzimidazole, benzotriazole and aminothiazole derivatives. *Res. Pharmaceut. Sci.*, 7(2): 65-72.
- King F E and Acheson R M** (1949) The Synthesis of Benzimidazoles from ortho-Phenylenediamines and Imino-ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396-1400.
- Kopańska K, Najda A, Żebrowska J, Chomicz L, Piekarczyk J, Myjak P and Bretner M** (2004) Synthesis and activity of 1*H*-benzimidazole and 1*H*-benzotriazole derivatives as inhibitors of *Acanthamoeba castellanii*. *Bioorg. Med. Chem.*, 12: 2617-2624.
- Kumar L, Sarswat A, Lal N, Jain A, Kumar S, Kumar S T V S K, Maikhuri J P, Pandey A K, Shukla P K, Gupta G and Sharma V L** (2011) Design and synthesis of 3-(azol-1-yl)phenylpropanes as microbicidal spermicides for prophylactic contraception. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 21: 176-181.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Kuş C ve Alp M** (2002) Sistemik Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Yeni Hedefler ve Yeni Bileşikler. *Ankara Ecz.Fak. Derg.*, 31(2): 91-131.
- Kuş C ve Altanlar N** (2006) Bazı Morfolinobenzimidazol Türevlerinin Antimikrobiyal Etkileri Üzerine Çalışmalar. *Ankara Ecz. Fak. Derg.*, 35(4): 237-244.
- Labarbera D V and Skibo E B** (2005) Synthesis of imidazo[1,5,4-*de*]quinoxalin-9-ones, benzimidazole analogues of pyrroloiminoquinone marine natural products. *Bioorg. Med. Chem.*, 13: 387-395.
- Lebouvier N, Giraud F, Corbin T, Na Y M, Baut G L, Marchand P and Borgne M L** (2006) Efficient microwave-assisted synthesis of 1-(1*H*-indol-1-yl)-2-phenyl-3-(1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)-propan-2-ols as antifungal agents. *Tetrahedron Lett.*, 47: 6479-6483.
- Liu P, Zhu S, Li P, Xie W, Jin Y, Sun Q, Wu Q, Sun P, Zhang Y, Yang X, Jiang Y and Zhang D** (2008) Synthesis and SAR studies of biaryloxy-substituted triazoles as antifungal agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 3261-3265.
- Loeffler J and Stevens D A** (2003) Antifungal Drug Resistance. *Clin. Infect. Dis.*, 36(Suppl 1): 31-41.
- Maxwell W A and Brody G** (1971) Antifungal Activity of Selected Benzimidazole Compounds. *Appl. Environ. Microbiol.*, 21: 944-945.
- Min Y K, Asami T, Fujioka S, Murofushi N, Yamaguchi I, and Yoshida S** (1999) New Lead Compounds for Brassinosteroid Biosynthesis Inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 9: 425-430.
- Myers R S** (2006) *Immunizing and Antimicrobial Agents*, Chapter VI: Antifungal agents. University of Washington, MEDCH-401, 16 p.
- Najda-Bernatowicz A, Łebska M, Orzeszko A, Kopańska K, Krzywińska E, Muszyńska G and Bretner M** (2009) Synthesis of new analogs of benzotriazole, benzimidazole and phthalimide-potential inhibitors of human protein kinase CK2. *Bioorg. Med. Chem.*, 17: 1573–1578.
- Narasimhan B, Sharma D and Kumar P** (2012) Benzimidazole: a medicinally important heterocyclic moiety. *Med. Chem. Res.*, 21: 269-283.
- Nardi D, Tajana A, Penini R, Portioli F, Magistretti M J and Subissi A** (1981) Synthesis and anticonvulsant activity of N-(benzoylalkyl)imidazoles and N-(ω -phenyl- ω -hydroxyalkyl)imidazoles. *J. Med. Chem.*, 24: 727-731.
- National Committee for Clinical Laboratory Standarts** (2003) Performance standards for antimicrobial disc susceptibility tests. 7 th ed. Approved standard M2-A7. NCCLS, Wayne, PA.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Navarrete-Vázquez G, Moreno-Diaz H, Aguirre-Crespo F, León-Rivera I, Villalobos-Molina R, Muñoz-Muñiz O and Estrada-Soto S** (2006) Design, microwave-assisted synthesis, and spasmolytic activity of 2-(alkoxyaryl)-1*H*-benzimidazole derivatives as constrained stillbene bioisosteres. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 4169-4173.
- Nokano H, Inoque T, Kawasaki N, Miyataka H, Matsumoto H, Taguchi T, Inagaki N, Nagai H and Satoh T** (2000) Synthesis and biological activities of novel antiallergic agents with 5-lipoxygenase inhibiting action. *Bioorg. Med. Chem.*, 8: 373-380.
- Ören İ, Temiz Ö, Yalçın İ, Şener E and Altanlar N** (1998) Synthesis and antimicrobial activity of some novel 2,5- and/or 6-substituted benzoxazole and benzimidazole derivatives. *Eur. J. Pharm. Sci.*, 7: 153-160.
- Özel Güven Ö, Erdoğan T, Göker H and Yıldız S** (2007a) Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Phenyl and Benzimidazol Substituted Benzyl Ethers. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 17: 2233-2236.
- Özel Güven Ö, Erdoğan T, Göker H and Yıldız S** (2007b) Synthesis and Antimicrobial Activity of Some Novel Furyl and Benzimidazol Substituted Benzyl Ethers. *J. Heterocyclic Chem.*, 44: 731-734.
- Özel Güven Ö, Çapanlar S, Coles S J and Hökelek T** (2011) 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-3-(2,6-dichlorophenyl)-1-phenylpropan-1-ol. *Acta Cryst.*, E67, o2510.
- Özel Güven Ö, Çapanlar S, Adler P D F, Coles S J and Hökelek T** (2013) 1-{2-Benzyloxy-2-[4-(morpholin-4-yl)-phenyl]ethyl}-1*H*-benzimidazole. *Acta Cryst.*, E69, o147-o148.
- Palomares-Alonso F, Jung-Cook H, Pérez-Villanueva J, Piliado J C, Rodríguez-Morales S, Palencia-Hernández G, López-Balbiaux N, Hernández-Campos A, Castillo R and Hernández-Luis F** (2009) Synthesis and *in vitro* cysticidal activity of new benzimidazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 1794-1800.
- Patel P D, Patel M R, Kocsis B, Kocsis E, Graham S M, Warren A R, Nicholson S M, Billack B, Fronczek F R and Talele T T** (2010) Design, synthesis and determination of antifungal activity of 5(6)-substituted benzotriazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, 45: 2214-2222.
- Pawar S S, Gorde1 P L and Kakde R B** (2010) Synthesis of New N₁-Substituted Benzotriazoles as Anthelmintic Agents. *Arch. Appl. Sci. Res.*, 2 (1): 80-85.
- Phillips M A** (1928a) The Formation of 2-Methylbenzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 172-177.
- Phillips M A** (1928b) The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 2393-2399.
- Rajasekaran A and Rajagopal K A** (2009) Synthesis of some novel triazole derivatives as anti-nociceptive and anti-inflammatory agents. *Acta. Pharm.* 59: 355-364.

KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Rathee P S, Dhankar R, Bhardwaj S, Gupta M and Kumar R** (2011) Synthesis and Antimicrobial studies of novel Benzimidazole derivatives. *J. App. Pharm. Sci.*, 01(04): 127-130.
- Rezaei Z, Khabnadideh S, Pakshir K, Hossaini Z, Amiri F and Assadpour E** (2009) Design, synthesis, and antifungal activity of triazole and benzotriazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 3064-3067.
- Rezaei Z, Khabnadideh S, Zomorodian K, Pakshir K, Kashi G, Sanagoei N and Gholami S** (2011) Design, Synthesis and Antifungal Activity of Some New Imidazole and Triazole Derivatives. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, 344: 658-665.
- Robinson H J, Herbert M D, Phares F and Graessle O E** (1964) Antimycotic Properties of Thiabendazole. *J. Invest. Dermatol.*, 42: 479-482.
- Saini R, Chaturvedi S, Kesari A N and Kushwaha S** (2010) Synthesis of 2-(substituted)-5-(benzotriazolomethyl)-1,3,4-oxadiazole for anti-fungal activity. *Der Pharma Chemica*, 2 (2): 297-302.
- Salerno L, Modica M N, Romeo G, Pittalà V, Siracusa M A, Amato M E, Acquaviva R, Giacomo C D and Sorrenti V** (2012) Novel inhibitors of nitric oxide synthase with antioxidant properties. *Eur. J. Med. Chem.*, 49: 118-126.
- Salgın-Gökşen U, Gökhan-Kelekçi N, Göktaş Ö, Köysal Y, Kılıç E, Işık Ş, Aktay G and Özalp M** (2007) 1-Acylthiosemicarbazides, 1,2,4-triazole-5(4H)-thiones, 1,3,4-thiadiazoles and hydrazones containing 5-methyl-2-benzoxazolinones: Synthesis, analgesic-anti-inflammatory and antimicrobial activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 15: 5738-5751.
- Sanna P, Carta A and Nikookar M E R** (2000) Synthesis and antitubercular activity of 3-aryl substituted-2-(1H(2H) benzotriazol-1(2)-yl)acrylonitriles. *Eur. J. Med. Chem.*, 35: 535-543.
- Sease C** (1978) Benzotriazole: A Review for Conservators. *Stud. Conserv.*, 23(2): 76-85.
- Sharma S, Gangal S and Rauf A** (2009) Convenient one-pot synthesis of novel 2-substituted benzimidazoles, tetrahydrobenzimidazoles and imidazoles and evaluation of their in vitro antibacterial and antifungal activities. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 1751-1757.
- Shukla D K and Srivastava S D** (2008) Synthesis of some new 5-[2-((1,2,3-benzotriazole)-1-yl-methyl)-1'-(4'-substituted aryl-3'-chloro-2'-oxo azetidine)]-amino-1,2,3-thidiazoles: Antifungal and antibacterial agents. *Indian J. Chem.*, 47B: 463-469.
- Shukla D K, Sen J P and Jain A K** (2012) Conventional and microwave assisted synthesis of new benzotriazole derivatives and their antimicrobial potential. *Indian J. Chem.*, 51B: 1776-1780.

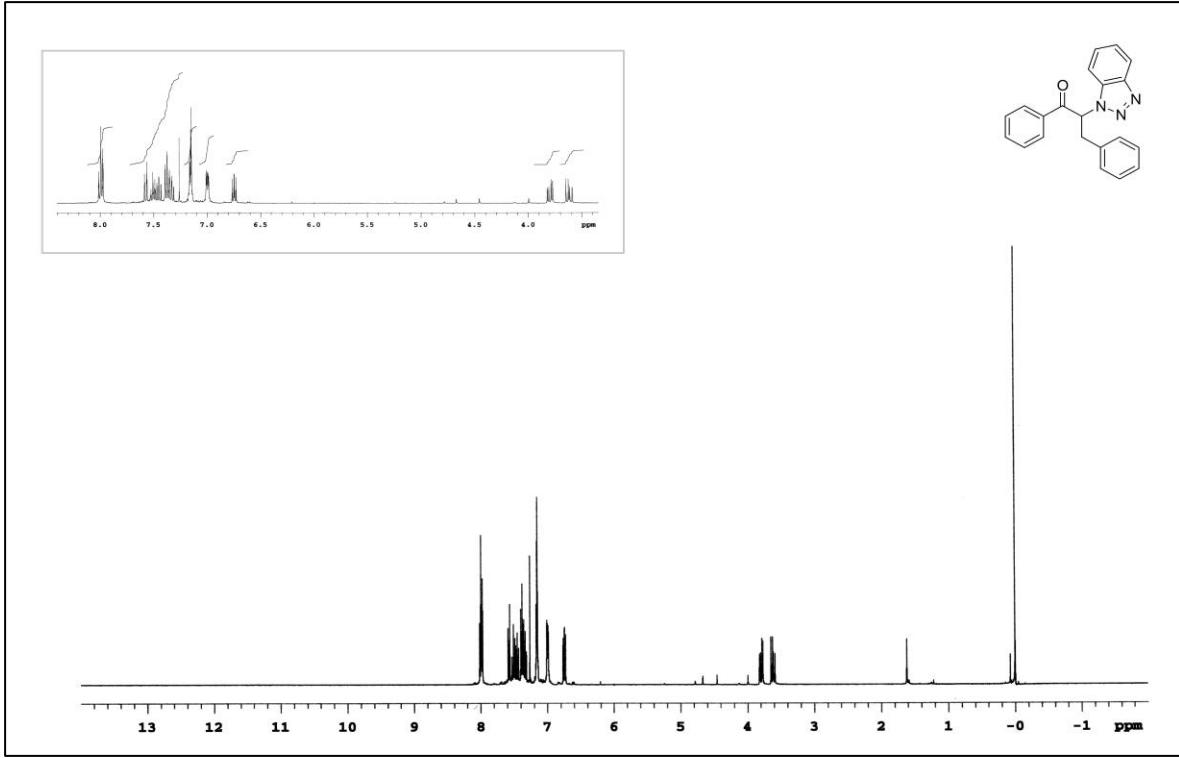
KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Singh N, Pandurangan A, Rana K, Anand P, Ahamad A and Tiwari A K** (2012) Benzimidazole: A short review of their antimicrobial activities. *Int. Curr. Pharmaceut. J.*, 1(5): 119-127.
- Smith L I and Harris S A** (1935) Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl - and Hexaethylbenzene. *J. Am. Chem. Soc.*, 57: 1289-1292.
- Smith L I and Moyle C L** (1936) The Jacobsen Reaction. *J. Am. Chem. Soc.*, 58: 1-10.
- Sondhi S M, Rani R, Singh J, Roy P, Agrawal S K and Saxena A K** (2010) Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 20: 2306-2310.
- Suma B V, Natesh N N and Madhavan V** (2011) Benzotriazole in Medicinal Chemistry: An Overview. *J. Chem. Pharm. Res.*, 3(6): 375-381.
- Swamy S N, Basappa, Sarala G, Priya B S, Gaonkar S L, Prasad J. S and Rangappa K S** (2006) Microwave-assisted synthesis of N-alkylated benzotriazole derivatives: Antimicrobial studies. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 999-1004.
- Thimmegowda N R, Nanjunda Swamy S, Ananda Kumar C S, Sunil Kumar Y. C, Chandrappa S, Yip G W and Rangappa K S** (2008) Synthesis, characterization and evaluation of benzimidazole derivative and its precursors as inhibitors of MDA-MB-231 human breast cancer cell proliferation. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 432-435.
- Thimme Gowda N R, Kavitha C V, Chiruvella K K, Joy O, Rangappa K S and Raghavan S C** (2009) Synthesis and biological evaluation of novel 1-(4-methoxyphenethyl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their precursors as antileukemic agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 19: 4594-4600.
- Toraskar M P, Kadam V J and Kulkarni V M** (2009) Synthesis And Antifungal Activity of Some Azetidiones. *Int. J. Chem. Tech. Res.*, 1(4): 1194-1199.
- Tripathi P, Beaussart A, Andre G, Rolain T, Lebeer S, Vanderleyden J, Holsc P and Dufrière Y F** (2012) Towards a nanoscale view of lactic acid bacteria. *Micron*, 43: 1323-1330.
- Tunçbilek M, Kiper T and Altanlar N** (2009) Synthesis and in vitro antimicrobial activity of some novel substituted benzimidazole derivatives having potent activity against MRSA. *Eur. J. Med. Chem.*, 44: 1024-1033.
- Vandeputte P, Ferrari S and Coste A T** (2012) Antifungal Resistance and New Strategies to Control Fungal Infections. *Int. J. Microbiol.*, 2012, ID 713687: 26 p.
- Verschueren K H G, Pumpor K, Anemüller S, Chen S, Mesters J R, and Hilgenfeld R** (2008) A Structural View of the Inactivation of the SARS Coronavirus Main Proteinase by Benzotriazole Esters. *Chem. Biol.*, 15: 597-606.

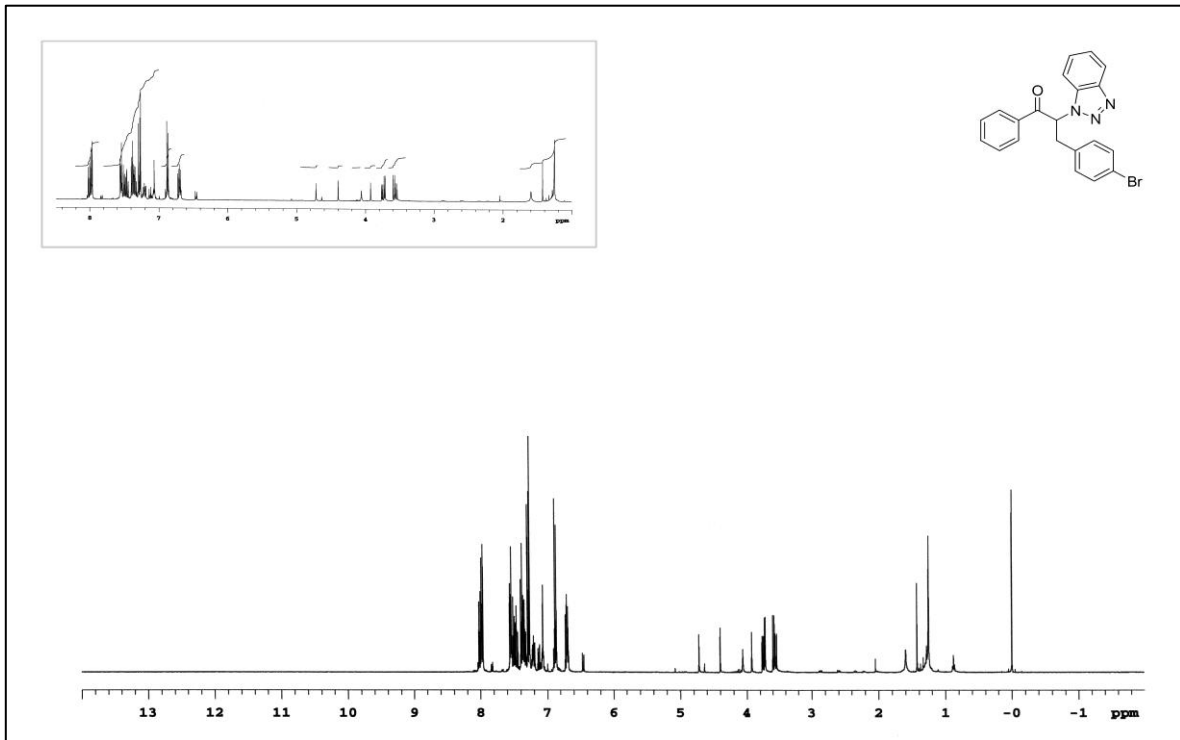
KAYNAKLAR (devam ediyor)

- Vicini P, Incerti M, Amoretti L, Ballabeni V, Tognolini M and Barocelli E** (2005) Synthesis and pharmacological properties of benzisothiazole/benzimidazole derivatives with acidic groups. *Il Farmaco*, 57: 363-367.
- Wagner E C** (1940) Some Reactions of Amidines as Ammono - Carboxylic Acids or Esters. *J. Org. Chem.*, 5: 133-141.
- Walia R, Hedaitullah Md, Naaz S F, Iqbal K and Lamba H S** (2011) Benzimidazole Derivatives-An Overview. *IJRPC*, 1(3): 565-574.
- Wallace M B, Feng J, Zhang Z, Skene R J, Shi L, Caster C L, Kassel D B, Xu R and Gwaltney S L** (2008) Structure-based design and synthesis of benzimidazole derivatives as dipeptidyl peptidase IV inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 2362-2367.
- Wan J, Lv P C, Tian N N and Zhu H L** (2010a) Facile synthesis of novel benzotriazole derivatives and their antibacterial activities. *J. Chem. Sci.*, 122(4): 597-606.
- Wan J, Yan X, Ma C, Bi S and Zhu H L** (2010b) Synthesis, structure characterization, and biological evaluation of some new 1,2,3-benzotriazole derivatives. *Med. Chem. Res.*, 19: 970-983.
- Woolley D W** (1944) Some Biological Effects Produced by Benzimidazole and Their Reversal by Purines. *J. Biol. Chem.*, 152:225.
- Wright J B** (1951) The Chemistry of Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, 48: 397-541.
- Wu C Y, King K Y, Kuo C J, Fang J M, Wu Y T, Ho M Y, Liao C L, Shie J J, Liang P H and Wong C H** (2006) Stable Benzotriazole Esters as Mechanism-Based Inactivators of the Severe Acute Respiratory Syndrome 3CL Protease. *Chem. Biol.*, 13: 261-268.
- Yeğenoğlu Y** (2012) Antifungal Direnci Gösteren Mantarlar. *ANKEM Derg.*, 26(Ek 2): 254-260.
- Yu K L, Zhang Y, Civiello R L, Kadow K F, Cianci C, Krystal M and Meanwell N A** (2003) Fundamental Structure-Activity Relationships Associated with a New Structural Class of Respiratory Syncytial Virus Inhibitor. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 13: 2141-2144.
- Zhu G D, Gandhi V B, Gong J, Thomas S, Luo Y, Liu X, Shi Y, Klinghofer V, Johnson E F, Frost D, Donawho C, Jarvis K, Bouska J, Marsh K C, Rosenberg S H, Giranda V L, Penning T D** (2008) Synthesis and SAR of novel, potent and orally bioavailable benzimidazole inhibitors of poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) with a quaternarymethylene-amino substituent. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 18: 3955-3958.

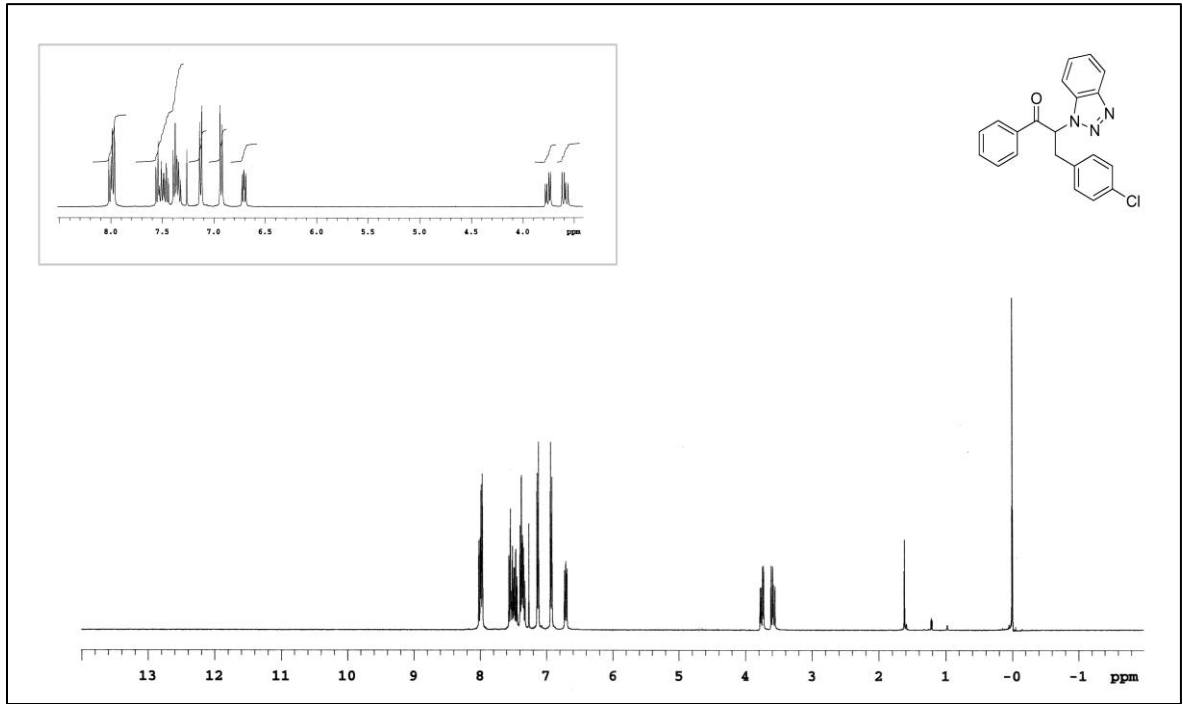
EK A
BİLEŞİKLERİN ¹H NMR SPEKTRUMLARI



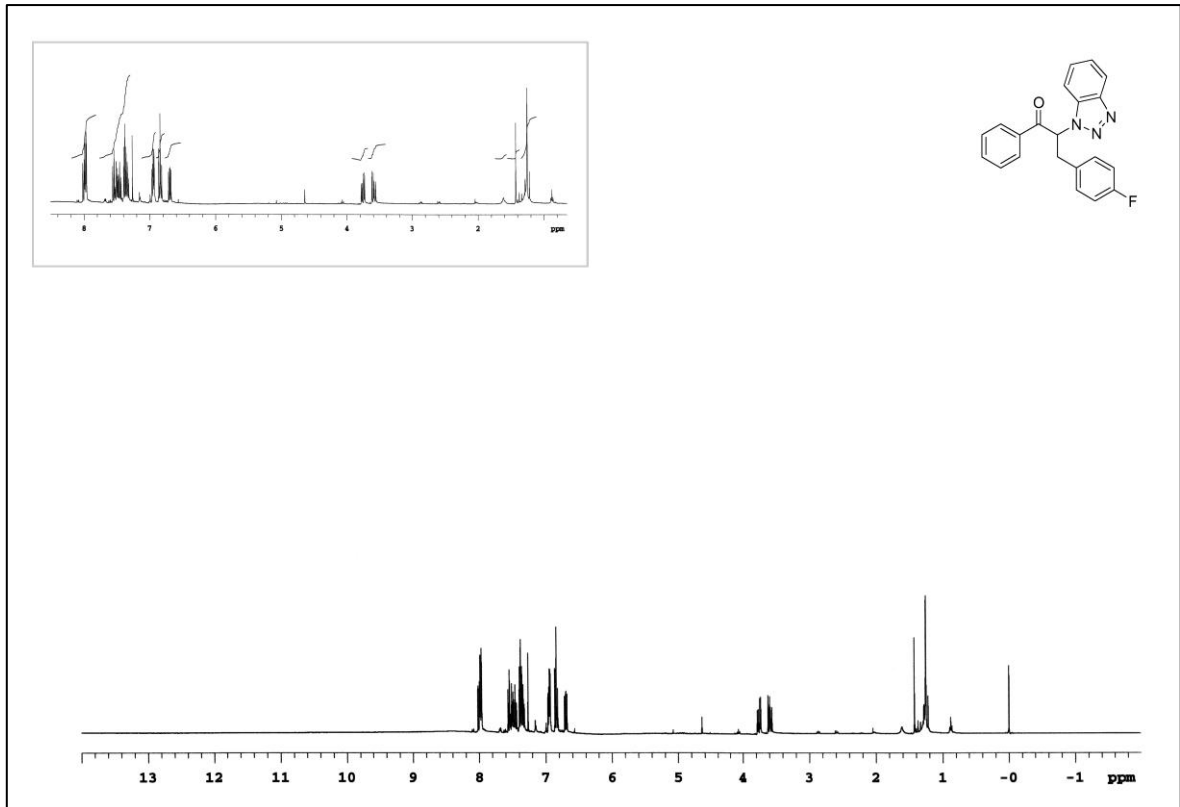
Şekil A.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (**4a**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



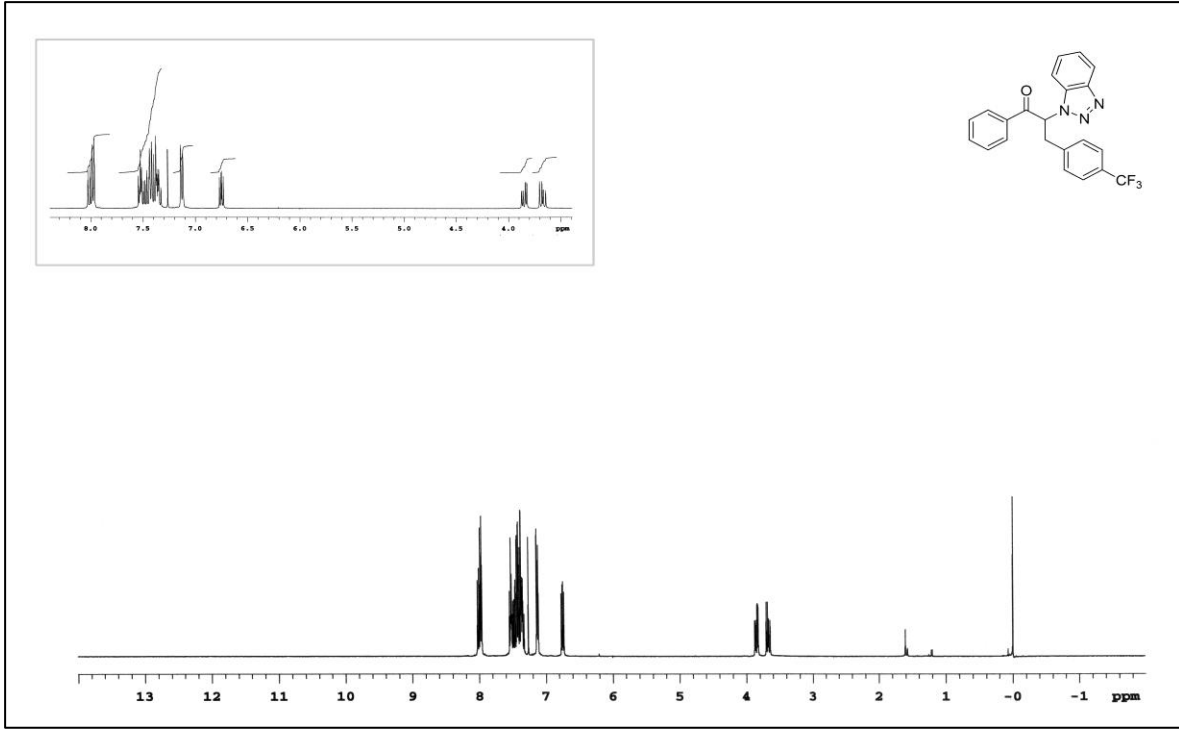
Şekil A.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4b**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



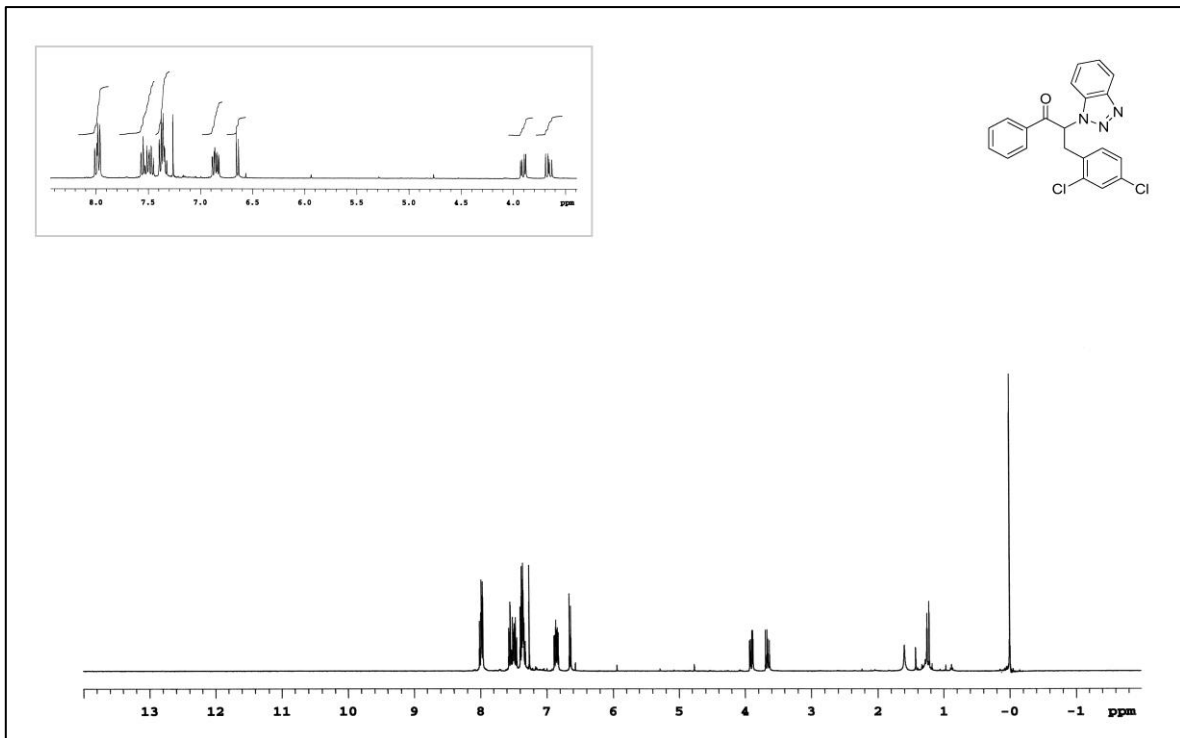
Şekil A.3 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4c**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



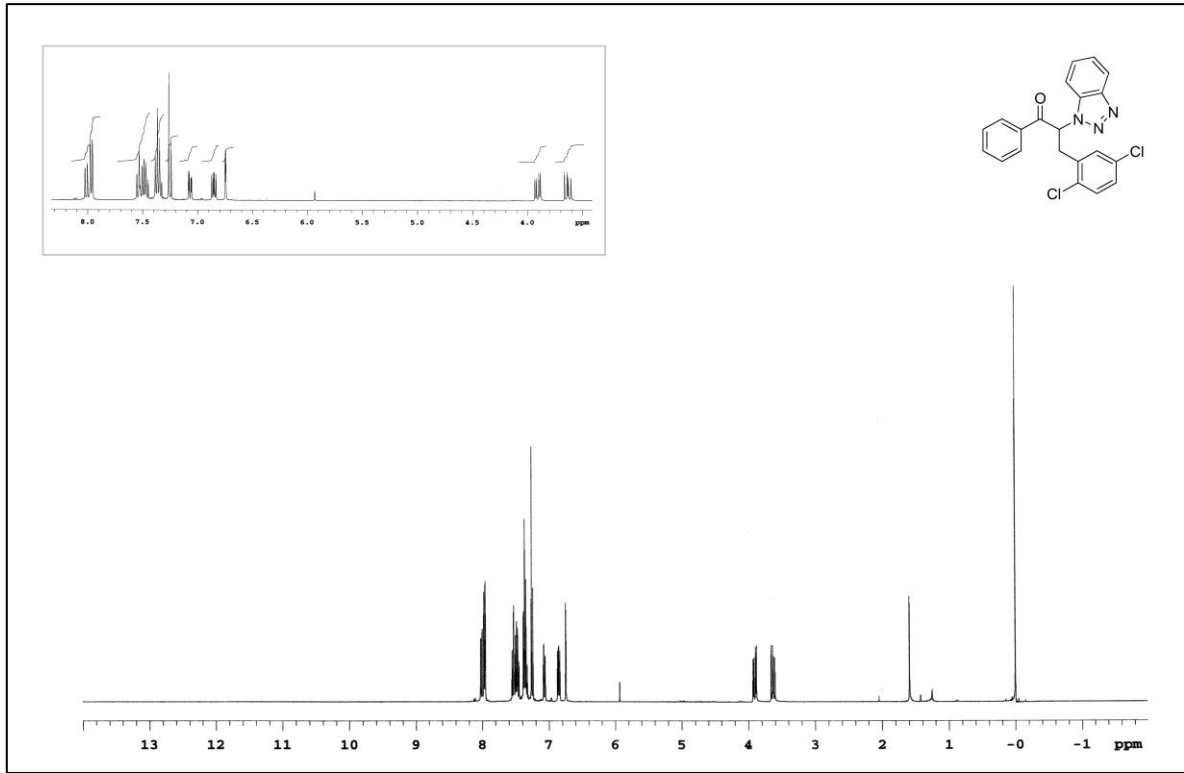
Şekil A.4 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4d**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



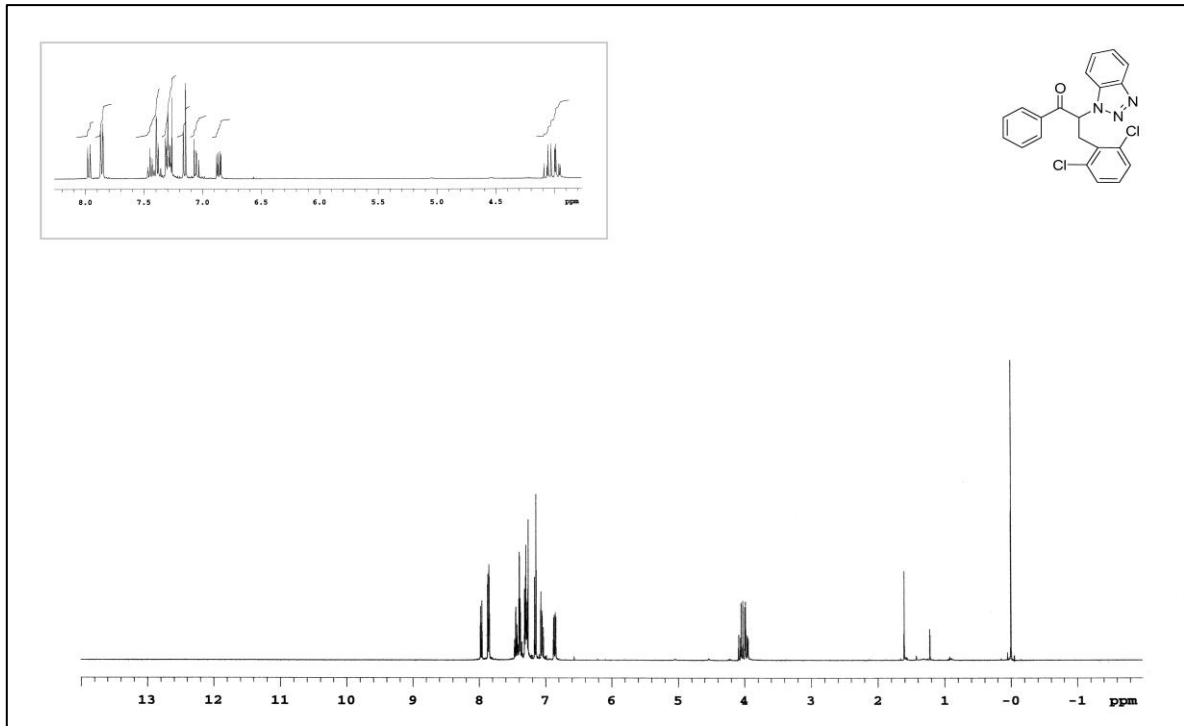
Şekil A.5 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (**4e**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



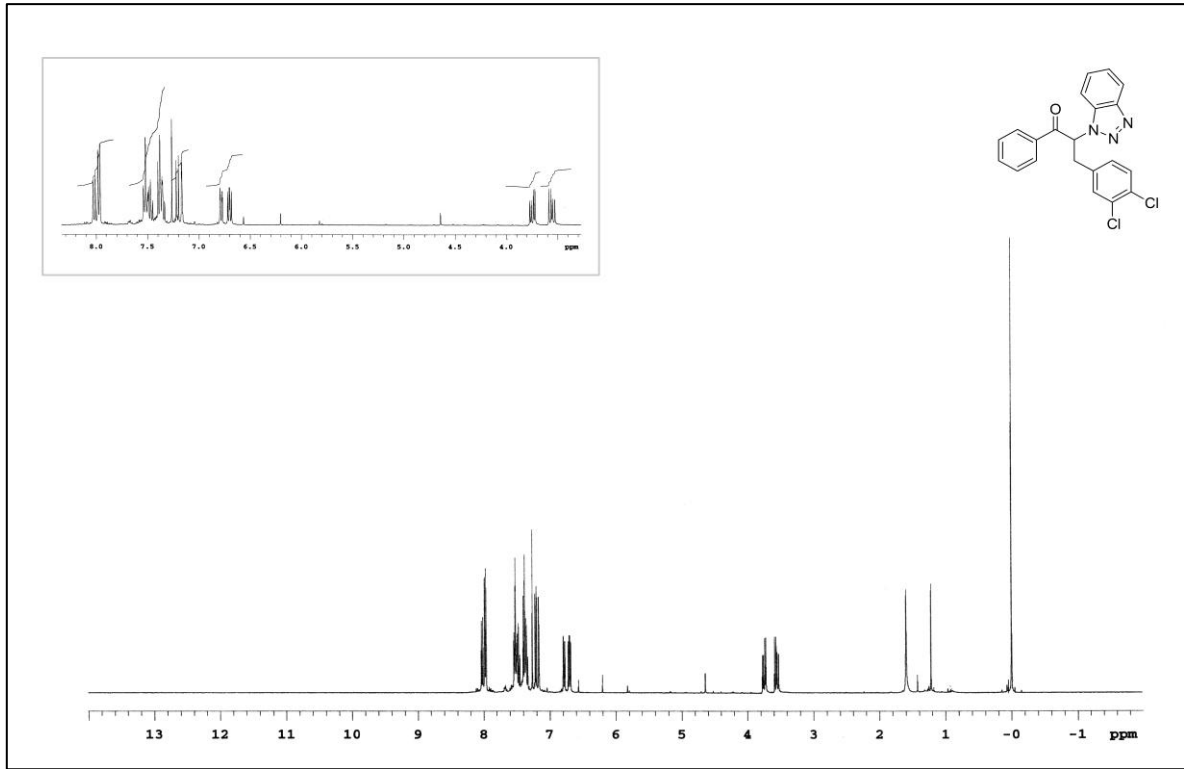
Şekil A.6 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4f**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



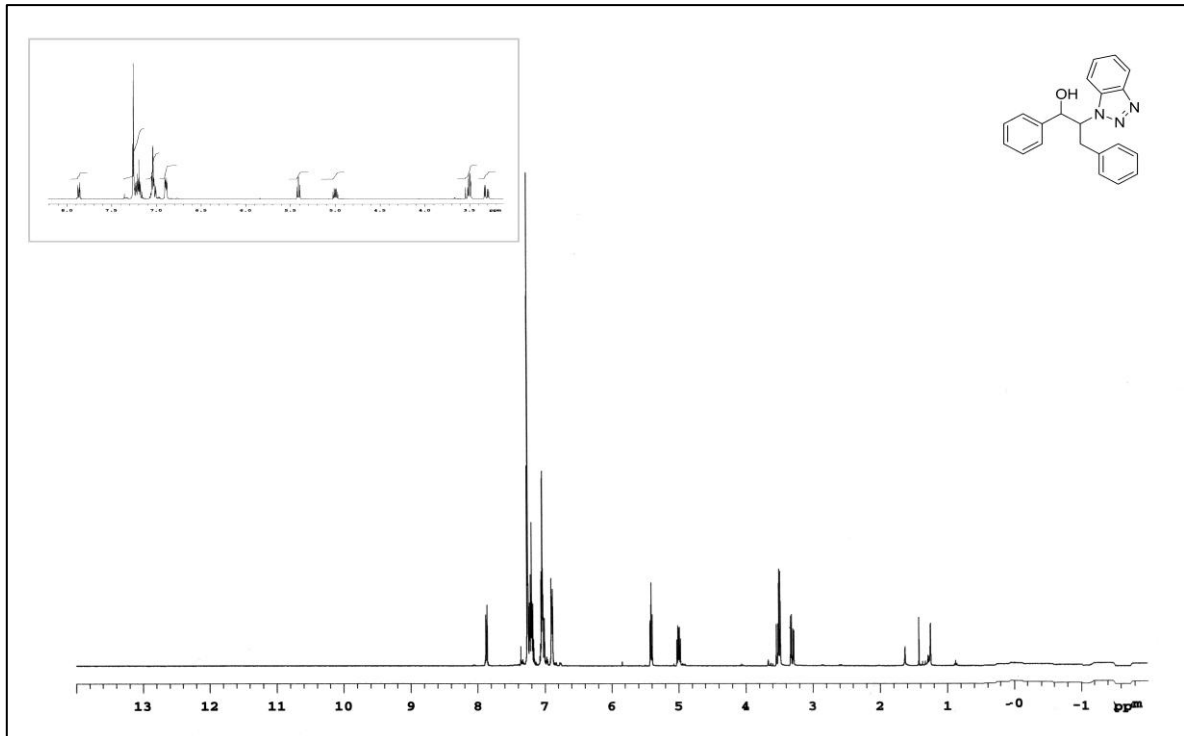
Şekil A.7 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4g**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



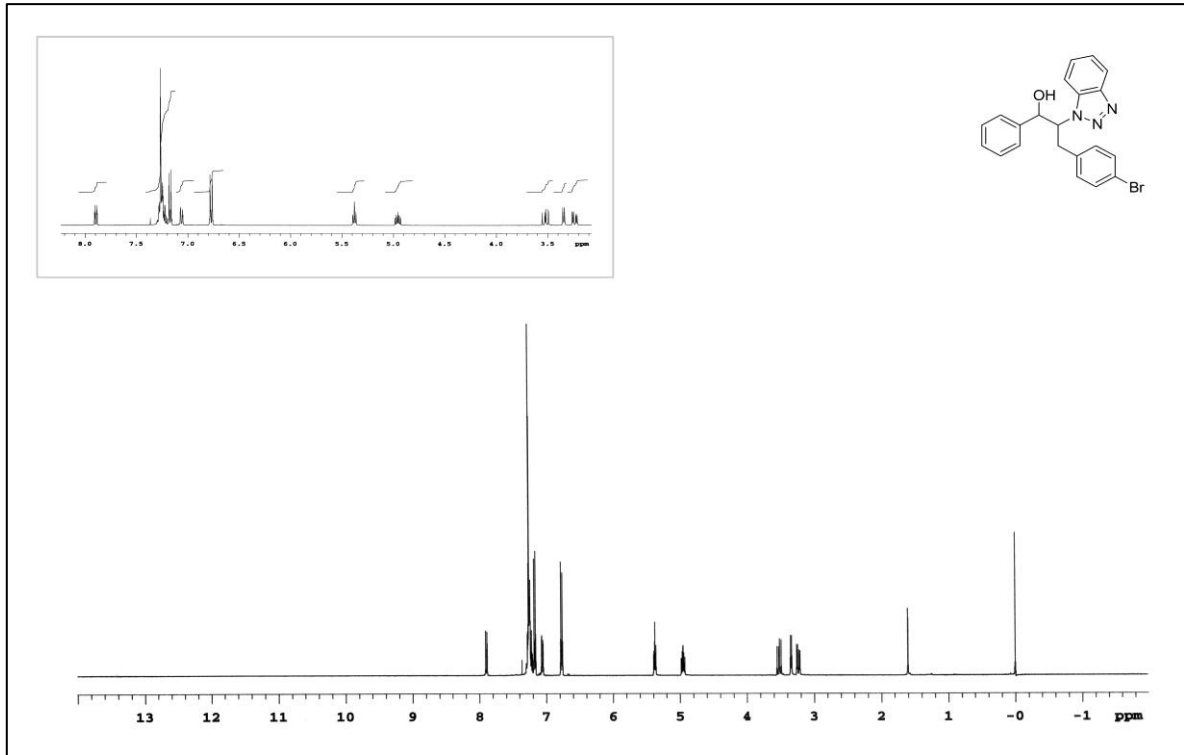
Şekil A.8 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4h**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



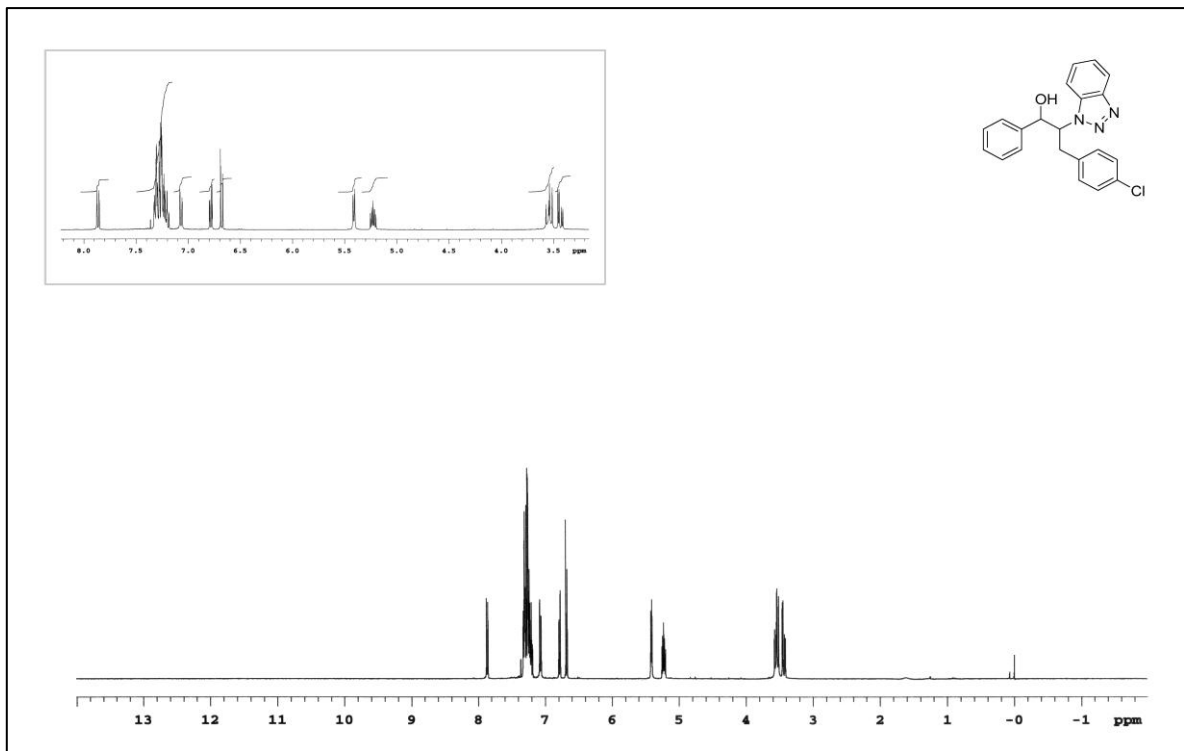
Şekil A.9 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4i**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



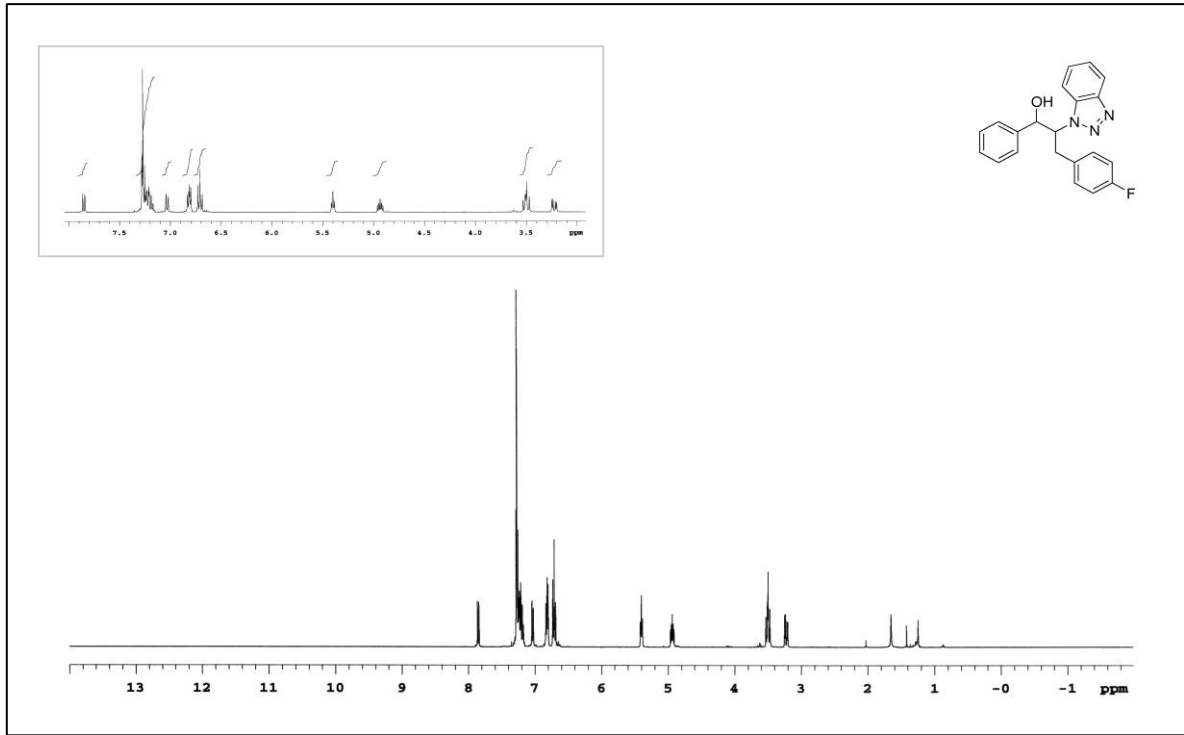
Şekil A.10 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-ol (**5a**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



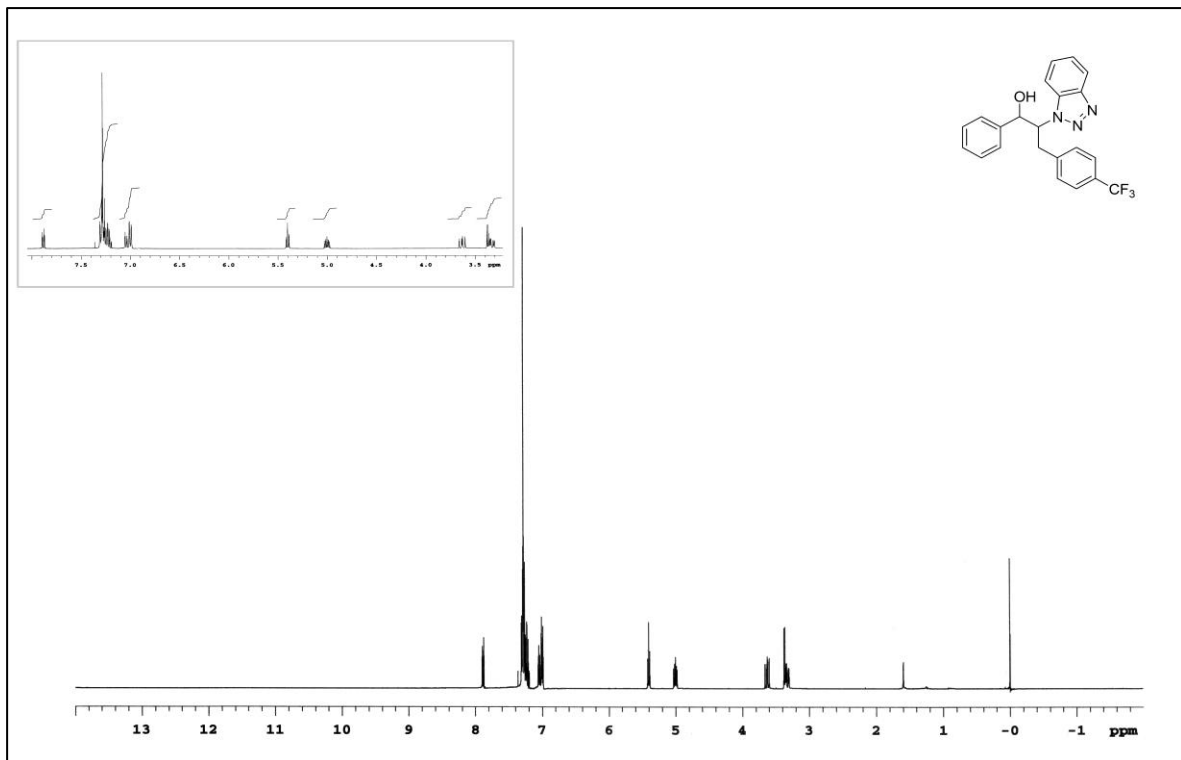
Şekil A.11 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5b**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



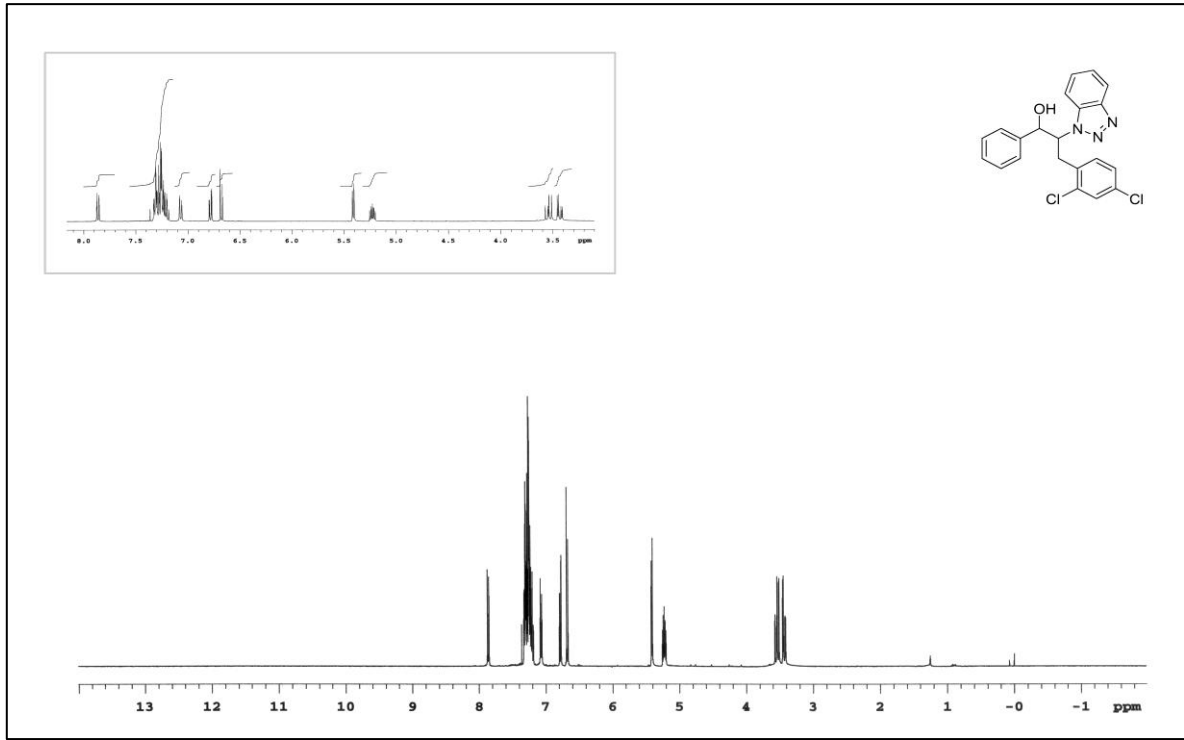
Şekil A.12 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5c**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



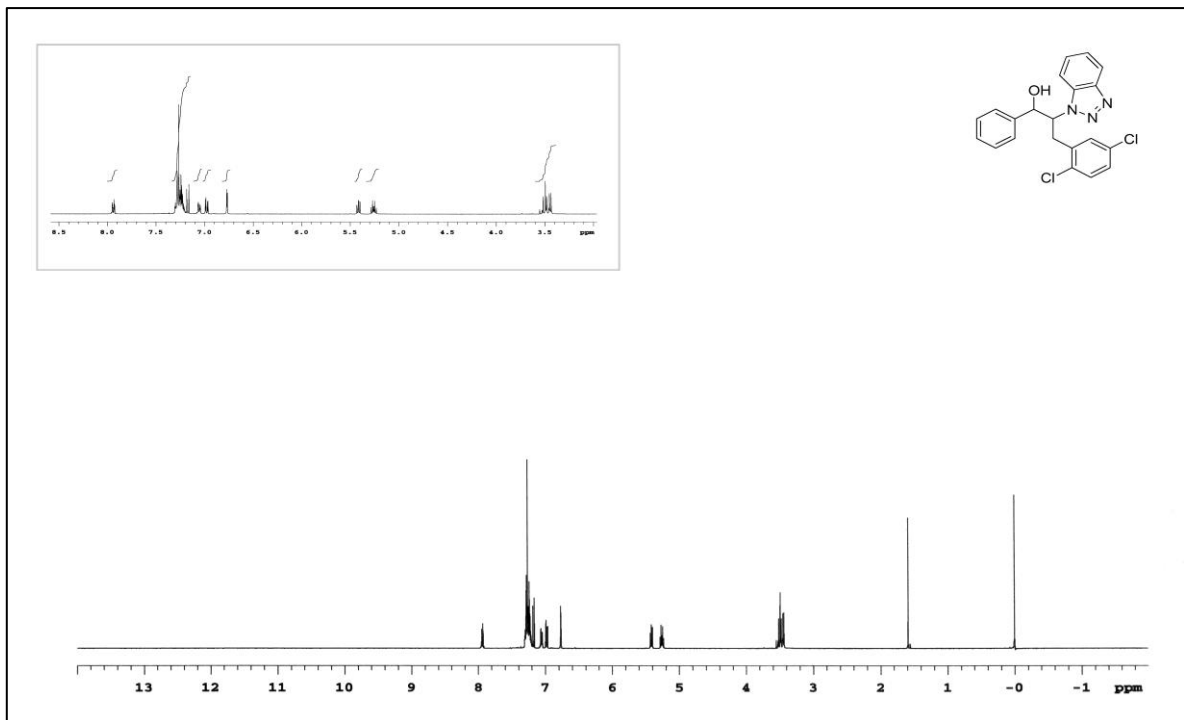
Şekil A.13 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5d**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



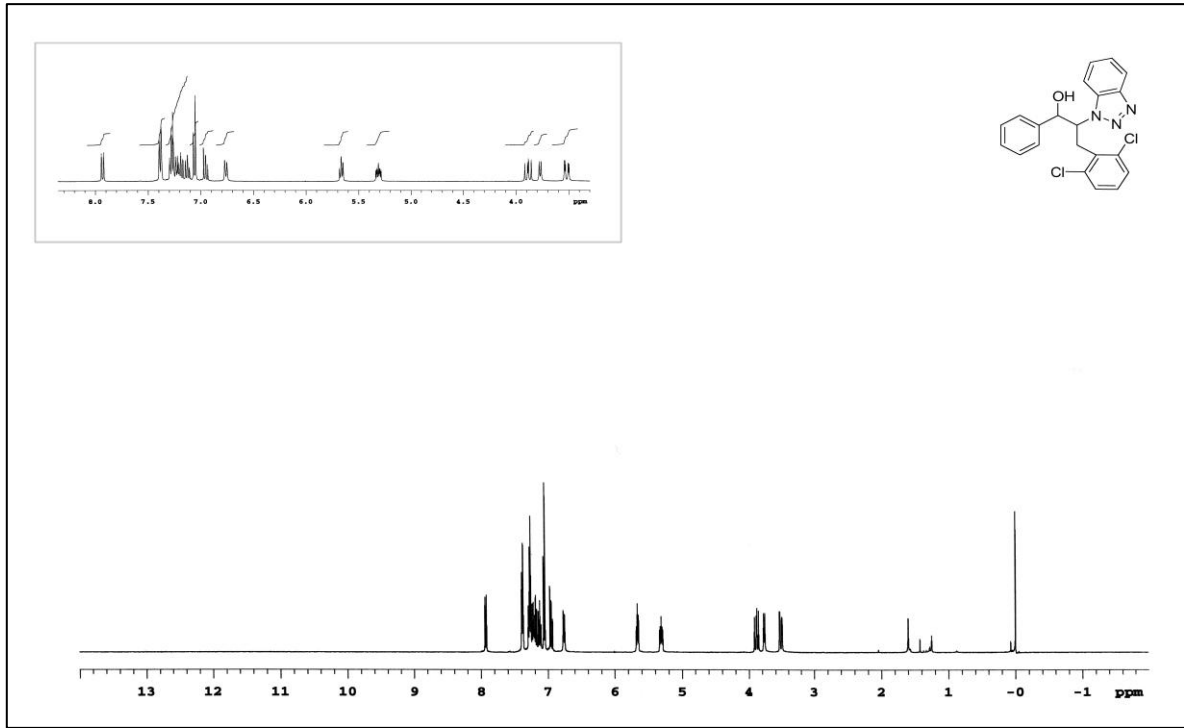
Şekil A.14 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (**5e**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



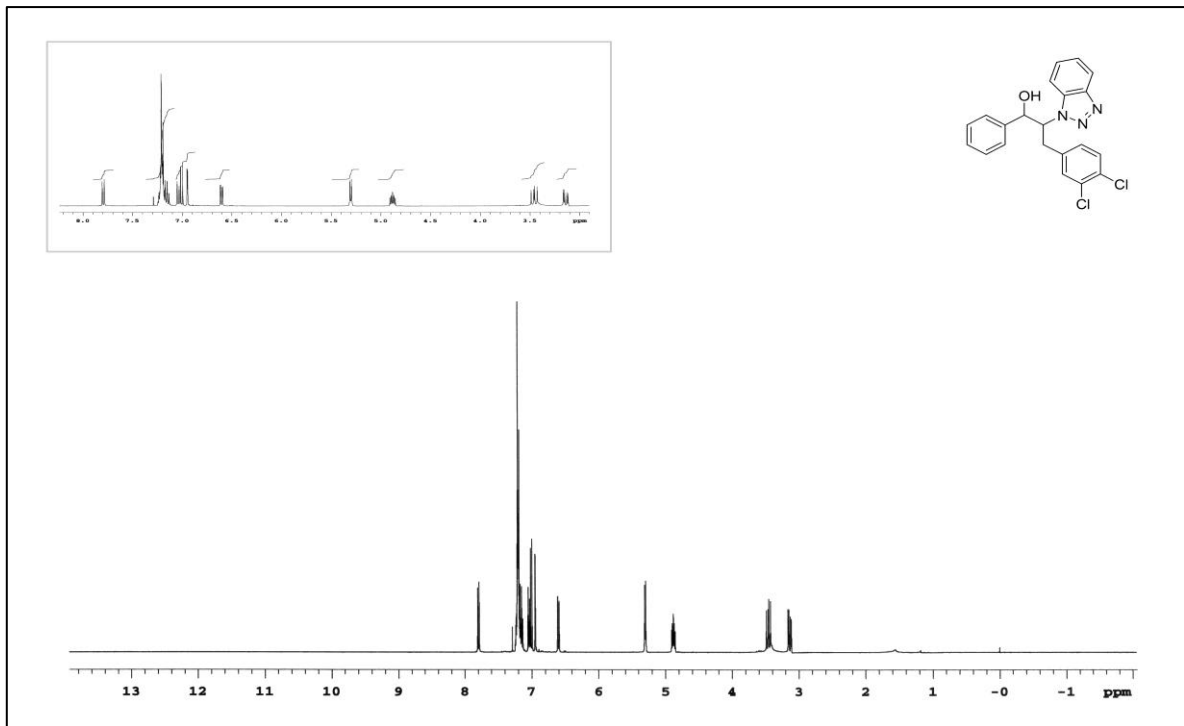
Şekil A.15 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5f**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



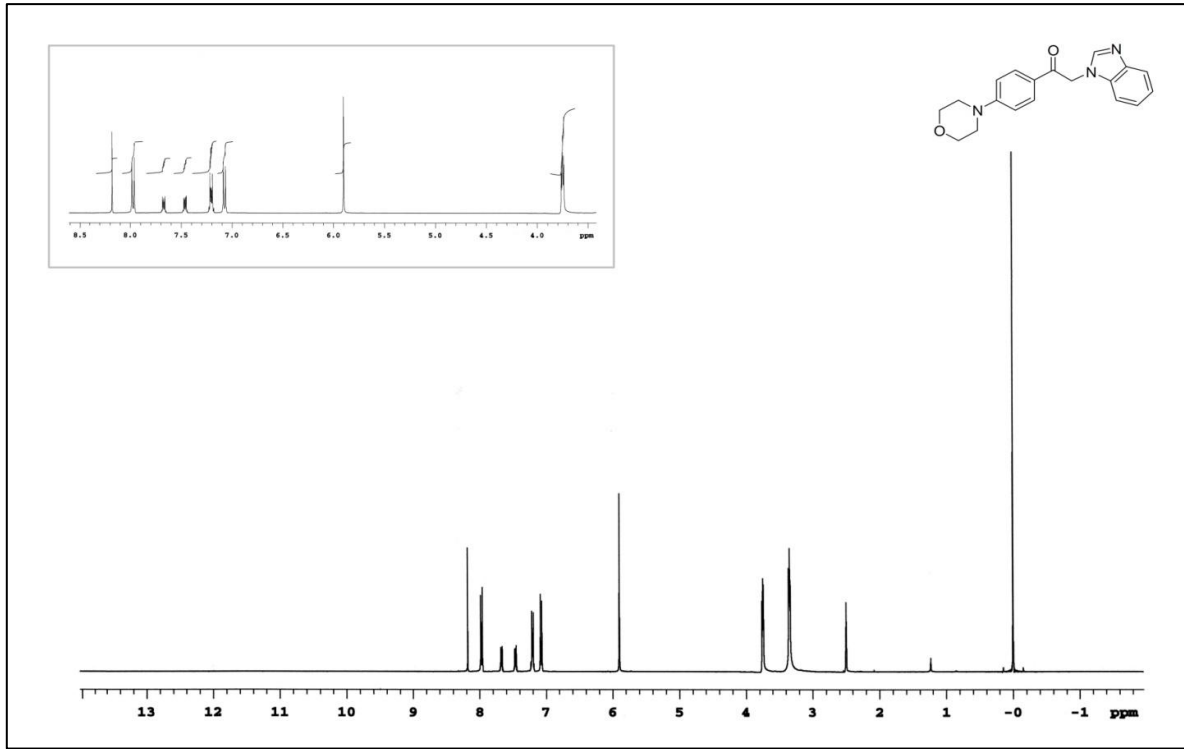
Şekil A.16 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5g**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



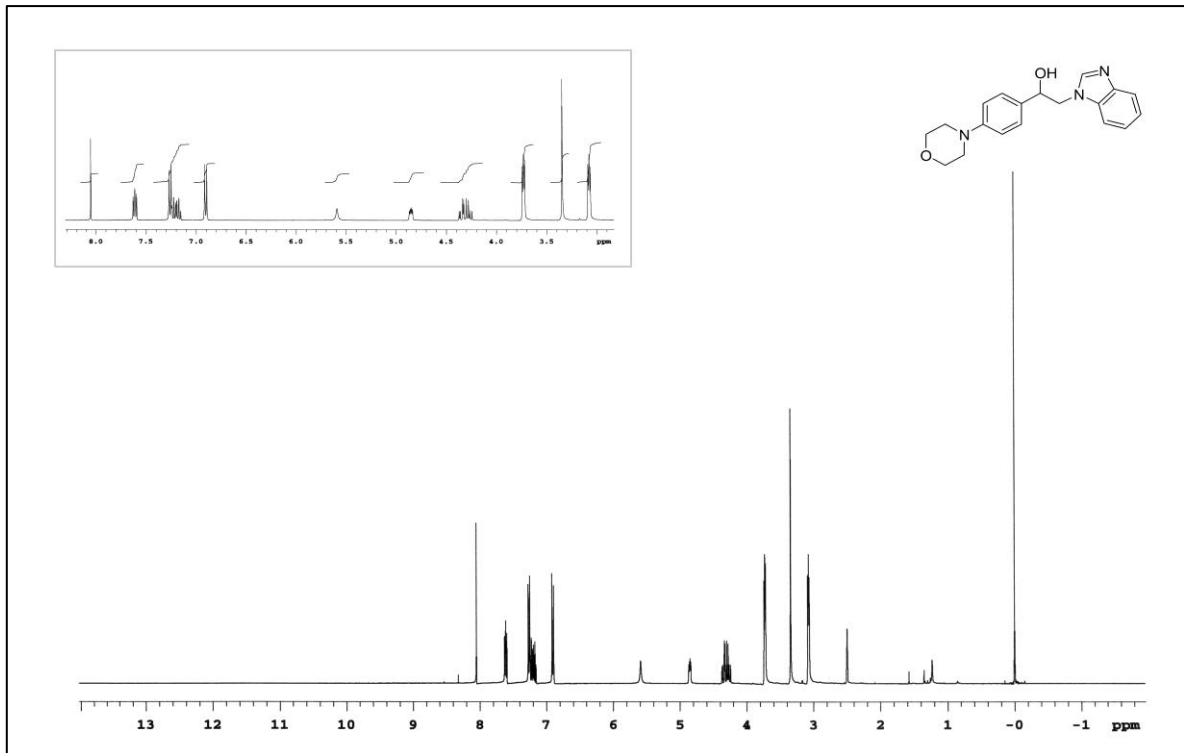
Şekil A.17 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5h**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



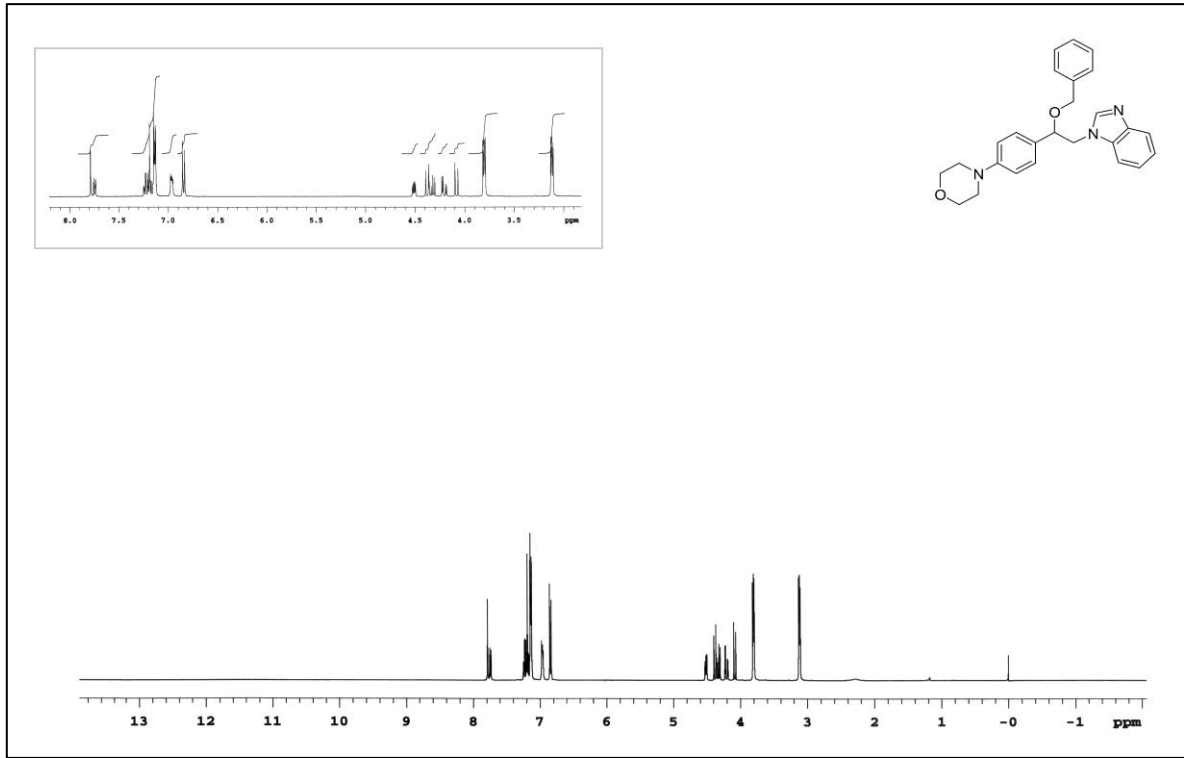
Şekil A.18 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5i**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



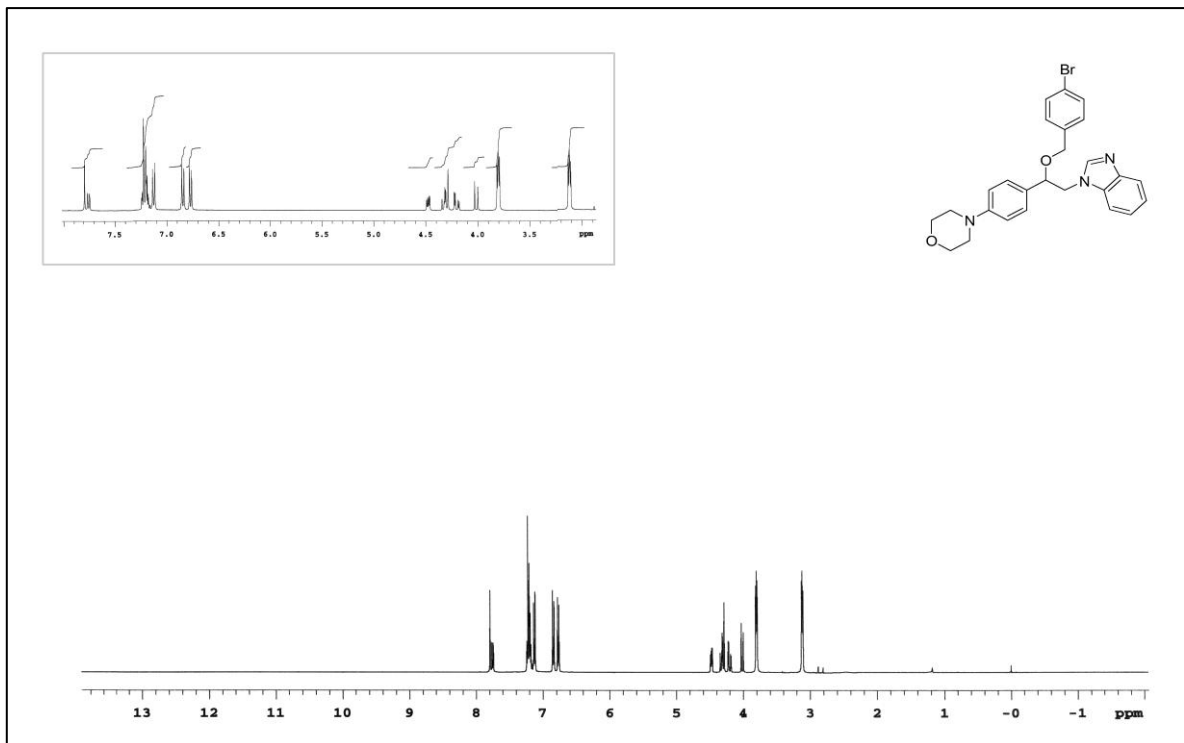
Şekil A.19 2-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (**8**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



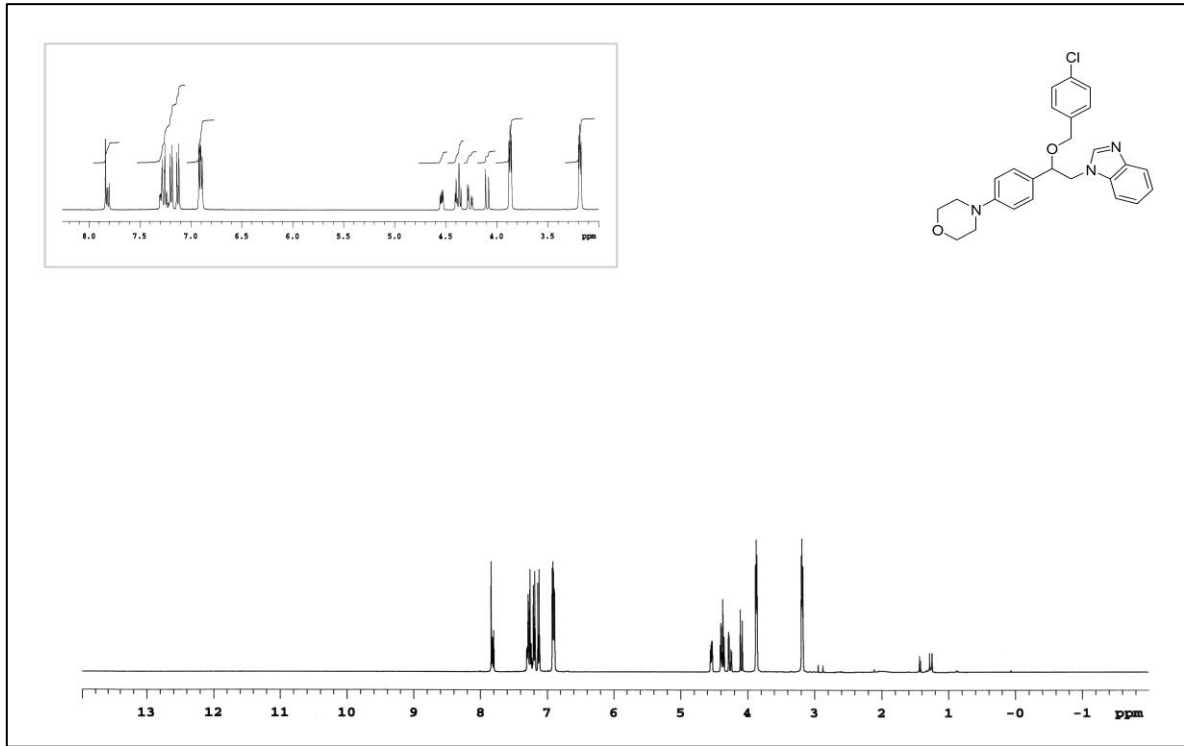
Şekil A.20 2-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (**9**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



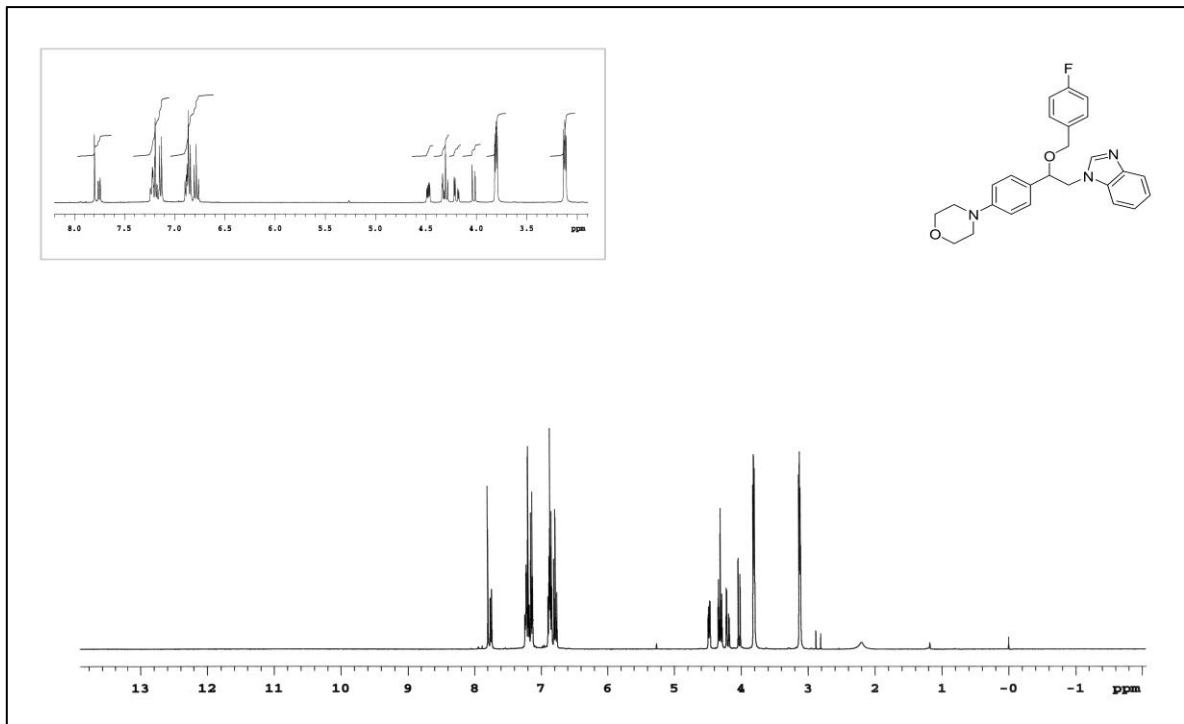
Şekil A.21 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10a**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



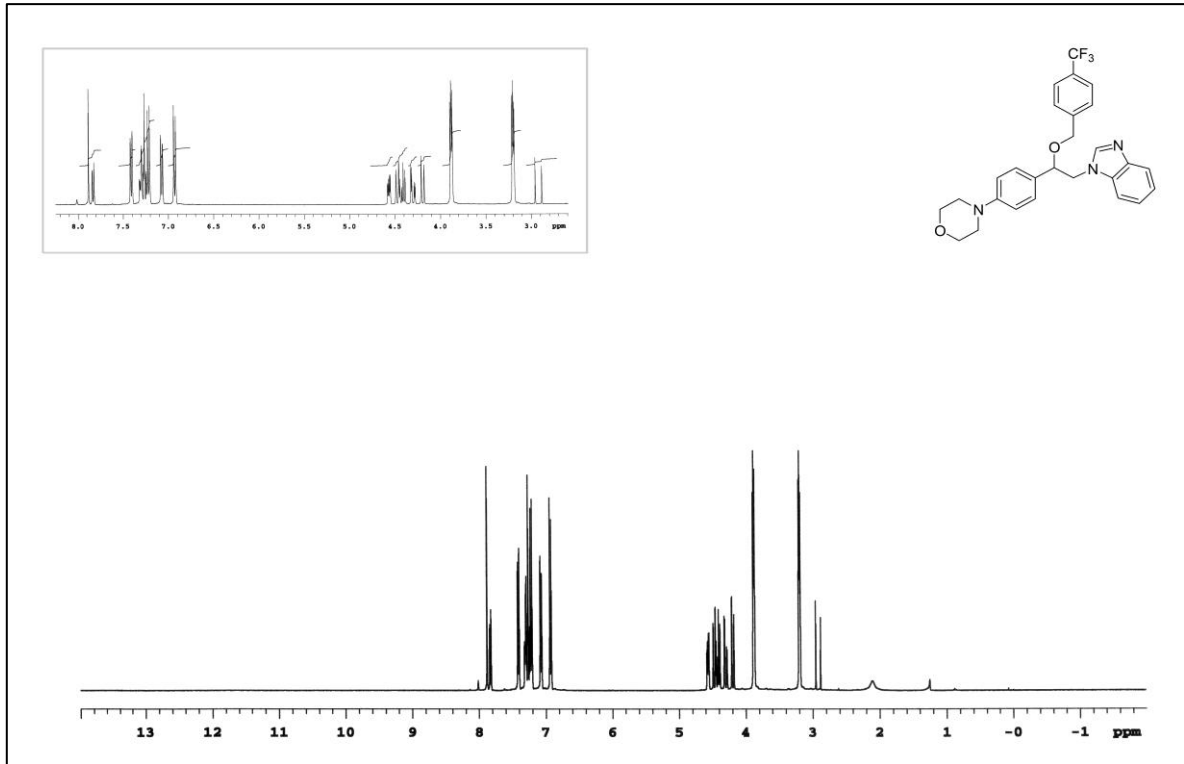
Şekil A.22 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10b**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



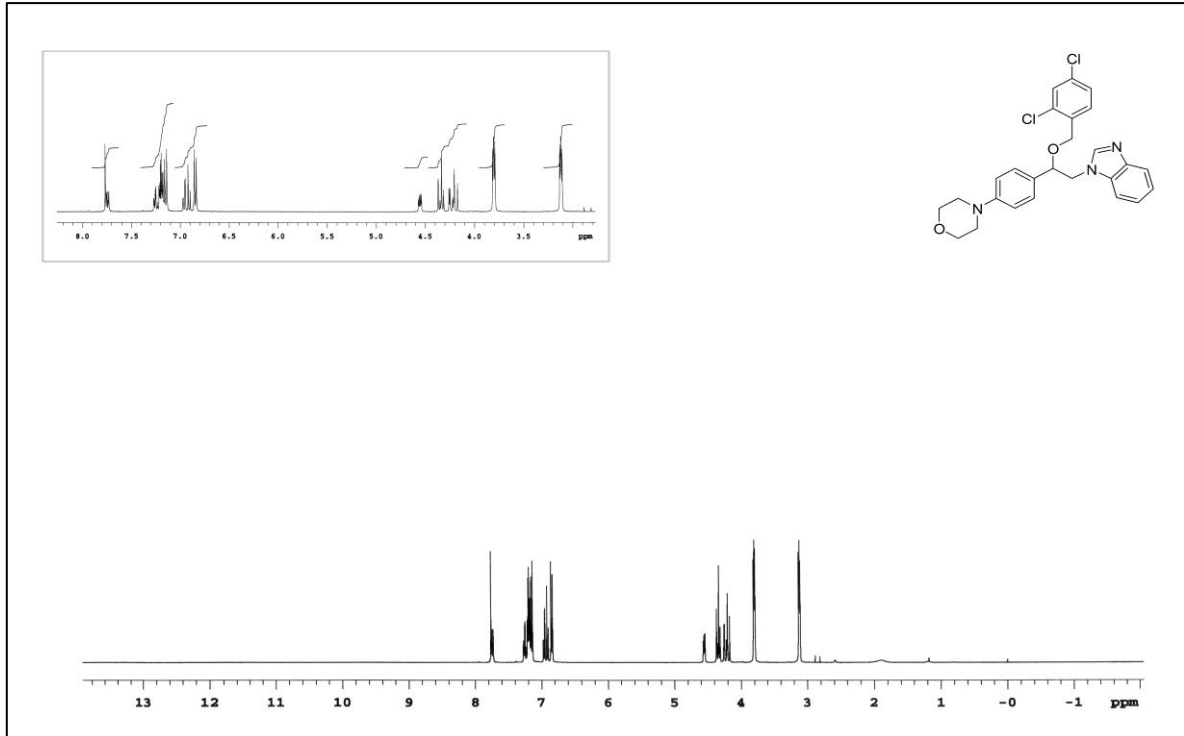
Şekil A.23 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10c**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



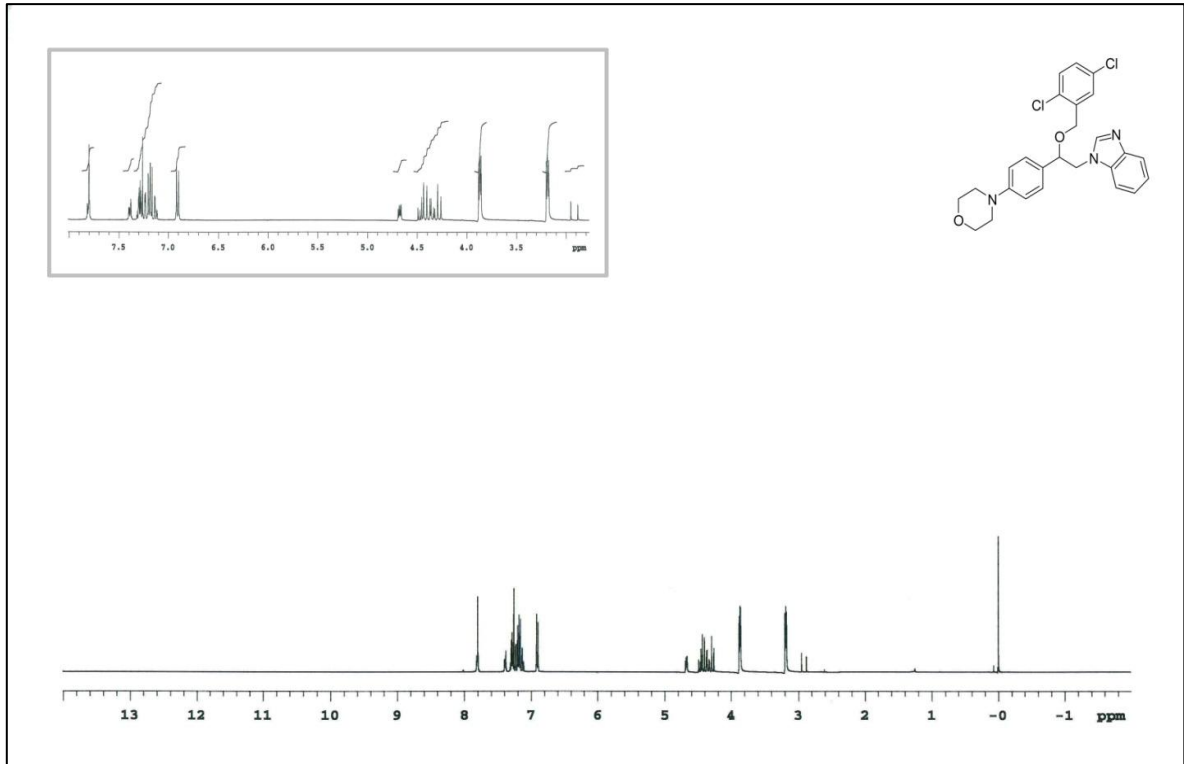
Şekil A.24 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10d**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.



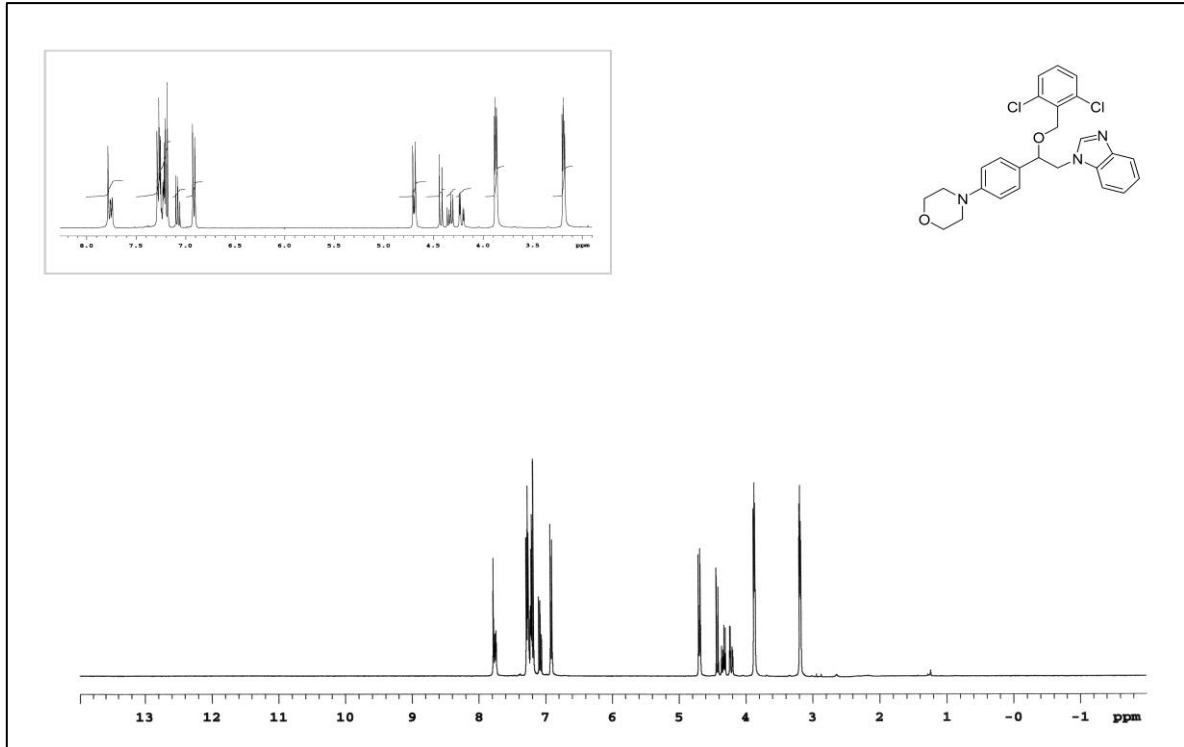
Şekil A.25 1-(2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10e**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



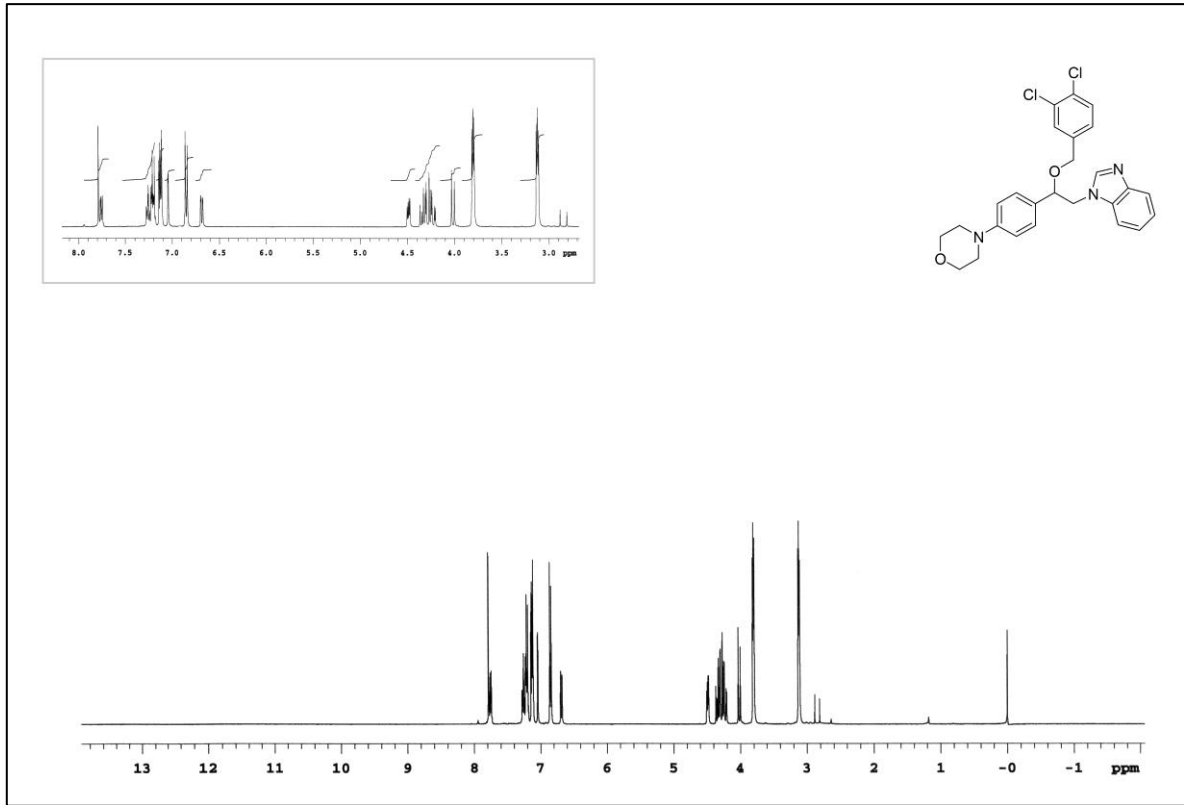
Şekil A.26 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10f**) bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.



Şekil A.27 1-(2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10g**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

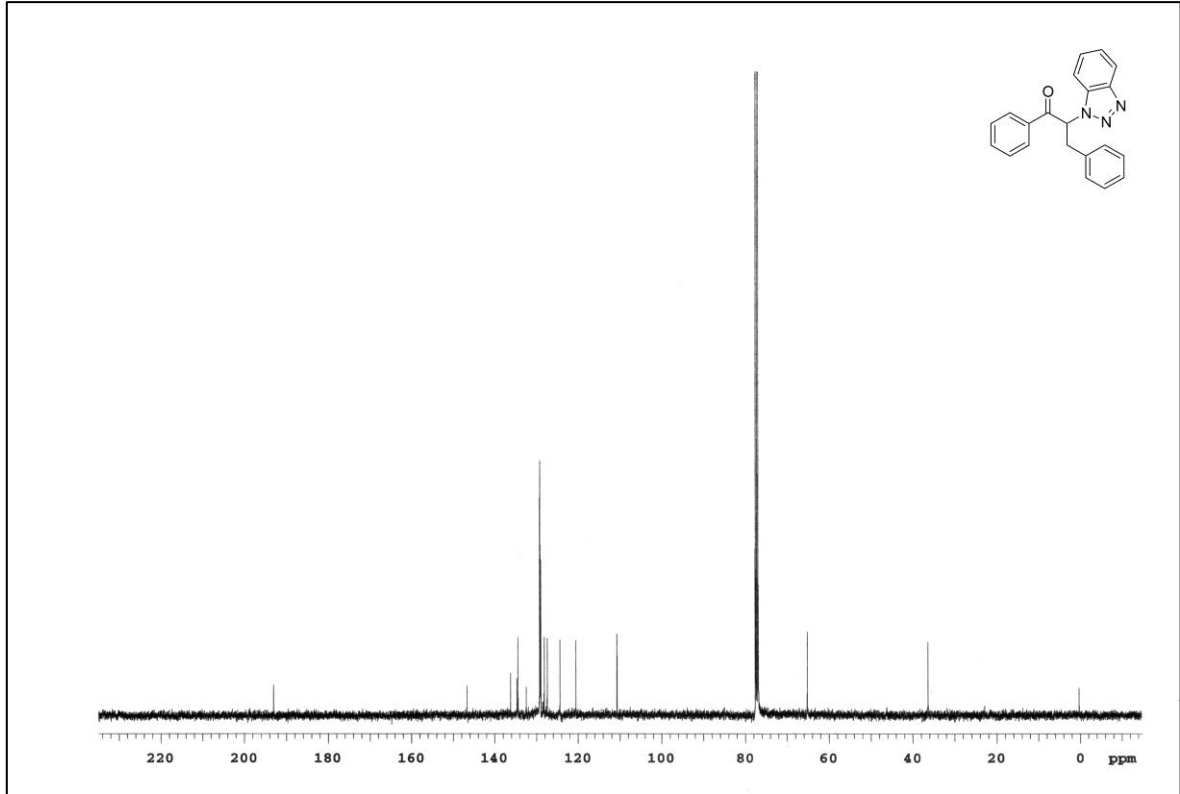


Şekil A.28 1-(2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10h**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

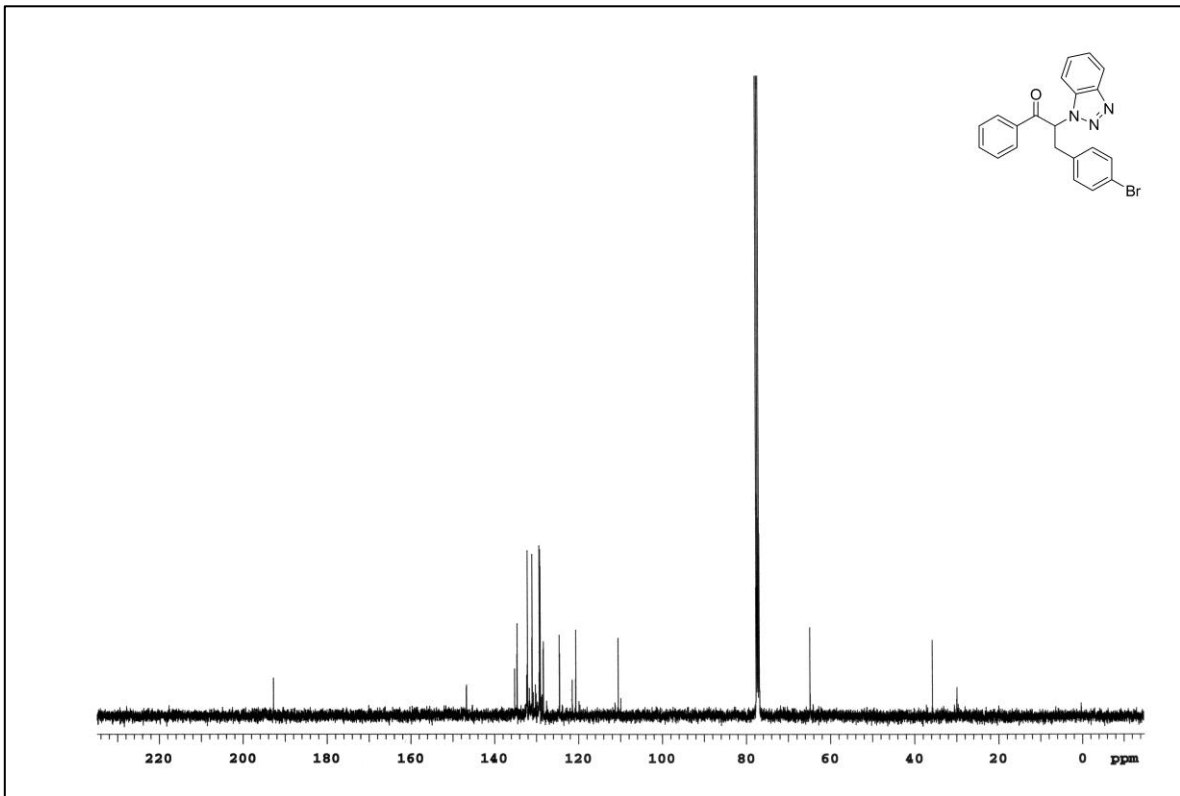


Şekil A.29 1-(2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10i**) bileşiğine ait ¹H NMR spektrumu.

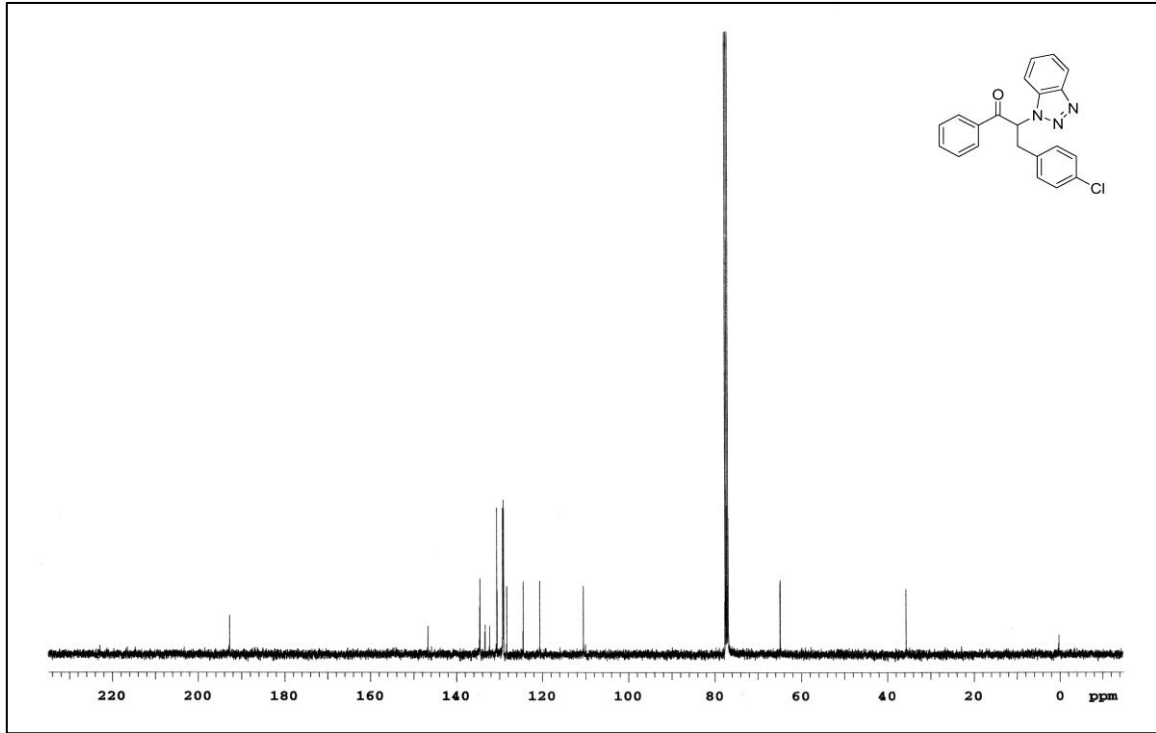
EK B
BİLEŞİKLERİN ¹³C NMR SPEKTRUMLARI



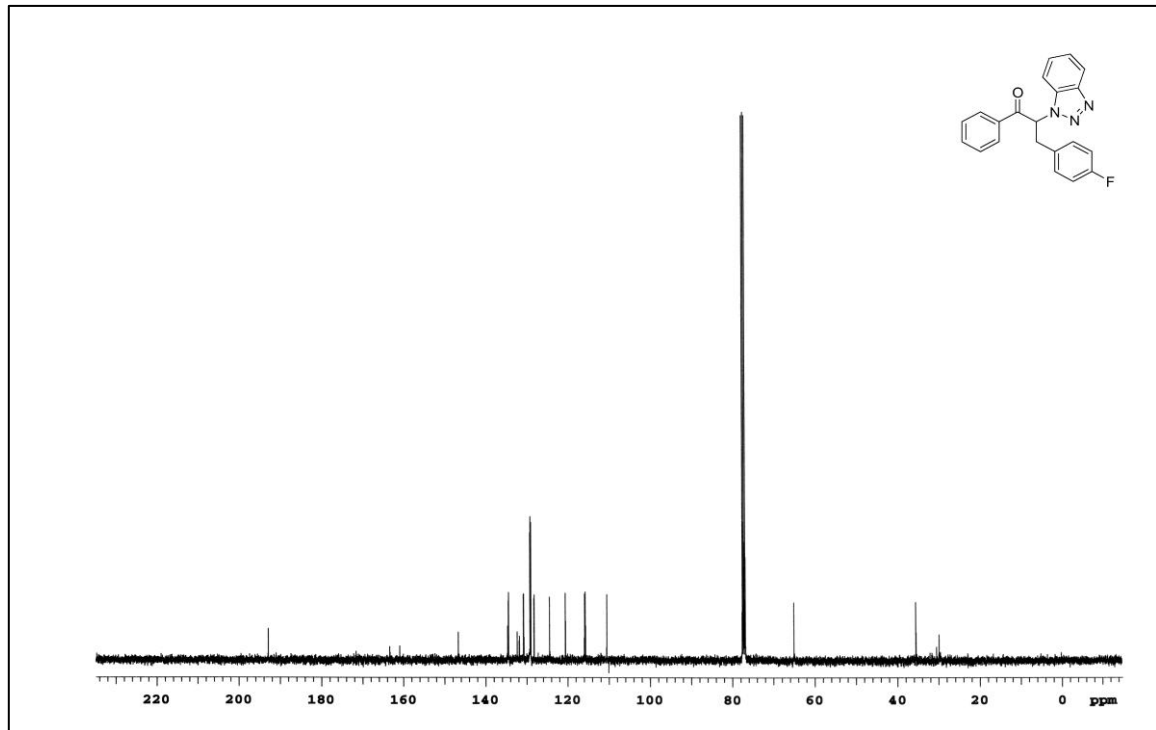
Şekil B.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (**4a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



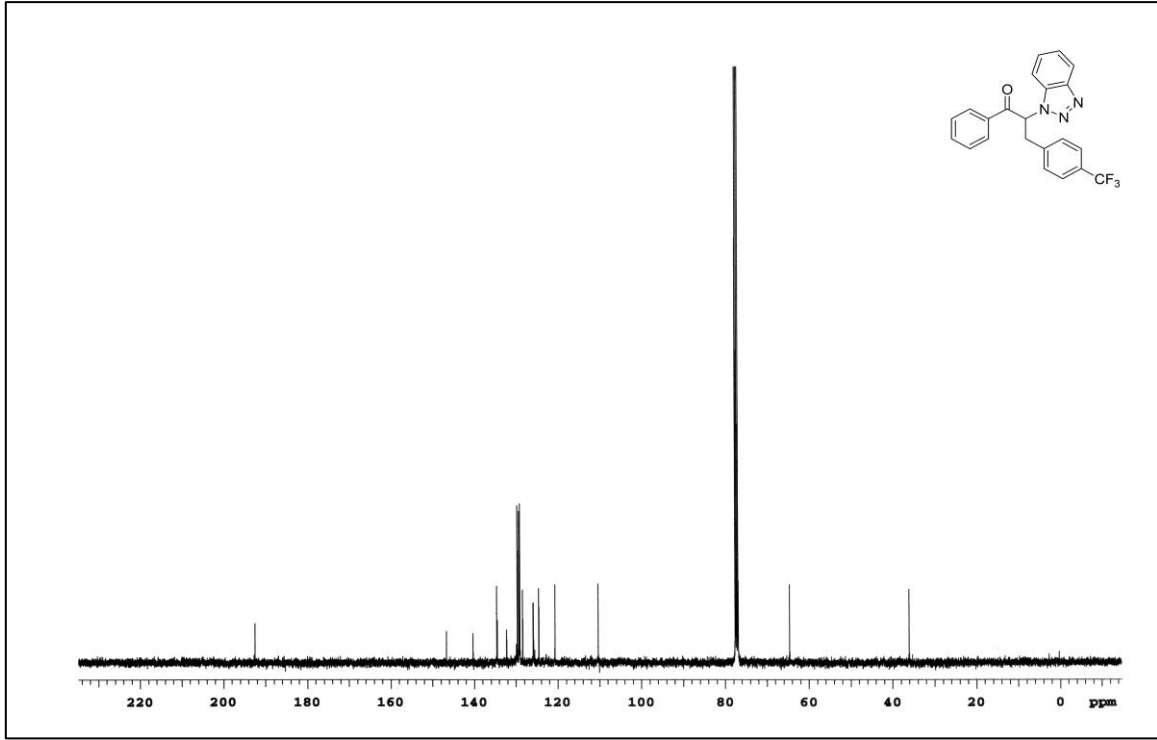
Şekil B.2 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4b**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



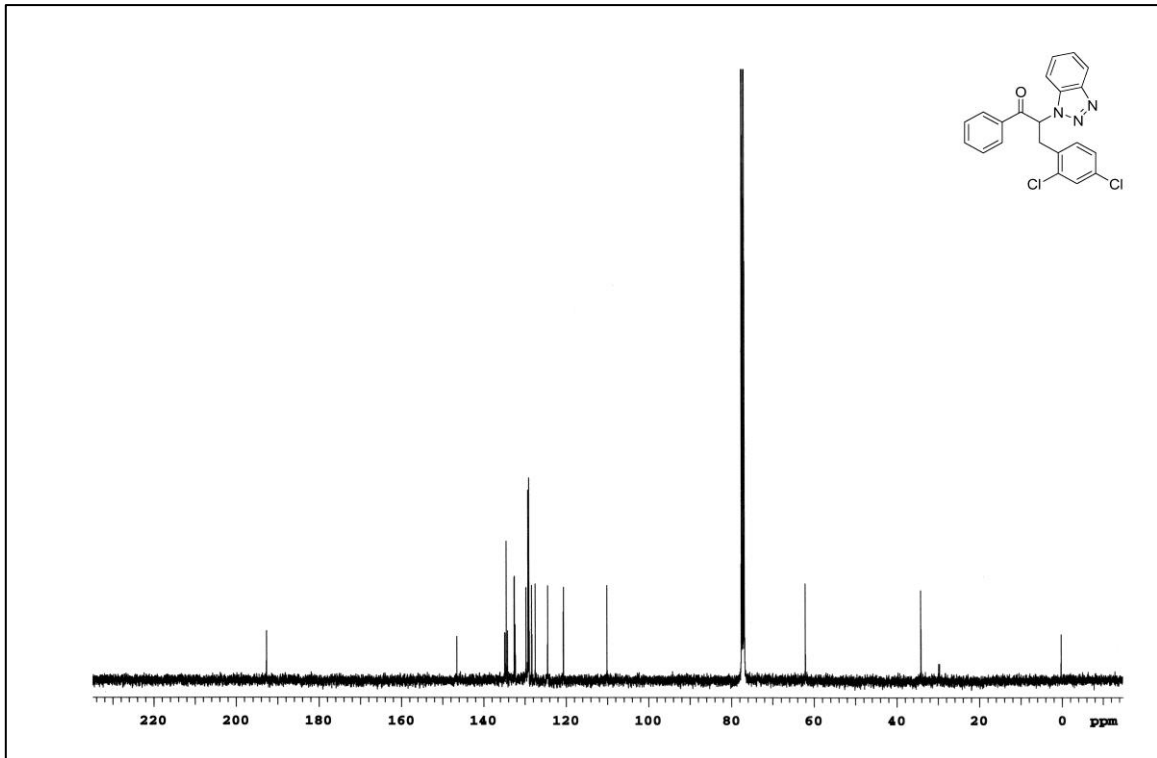
Şekil B.3 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4c**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



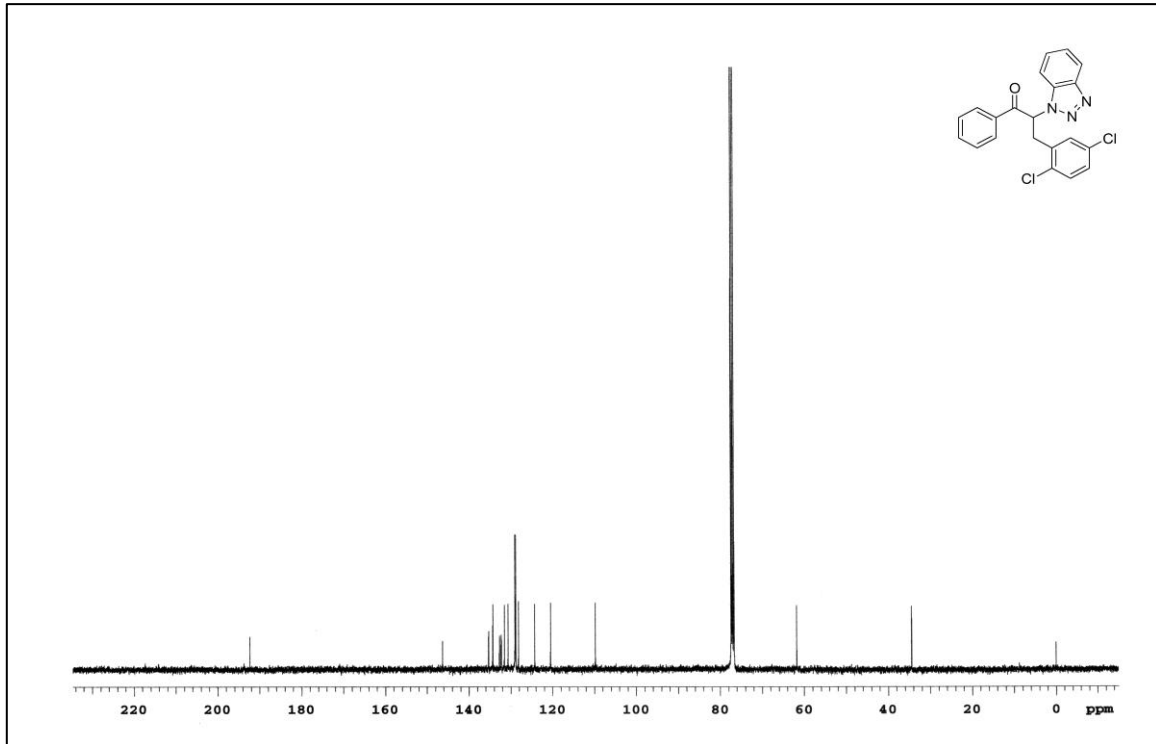
Şekil B.4 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4d**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



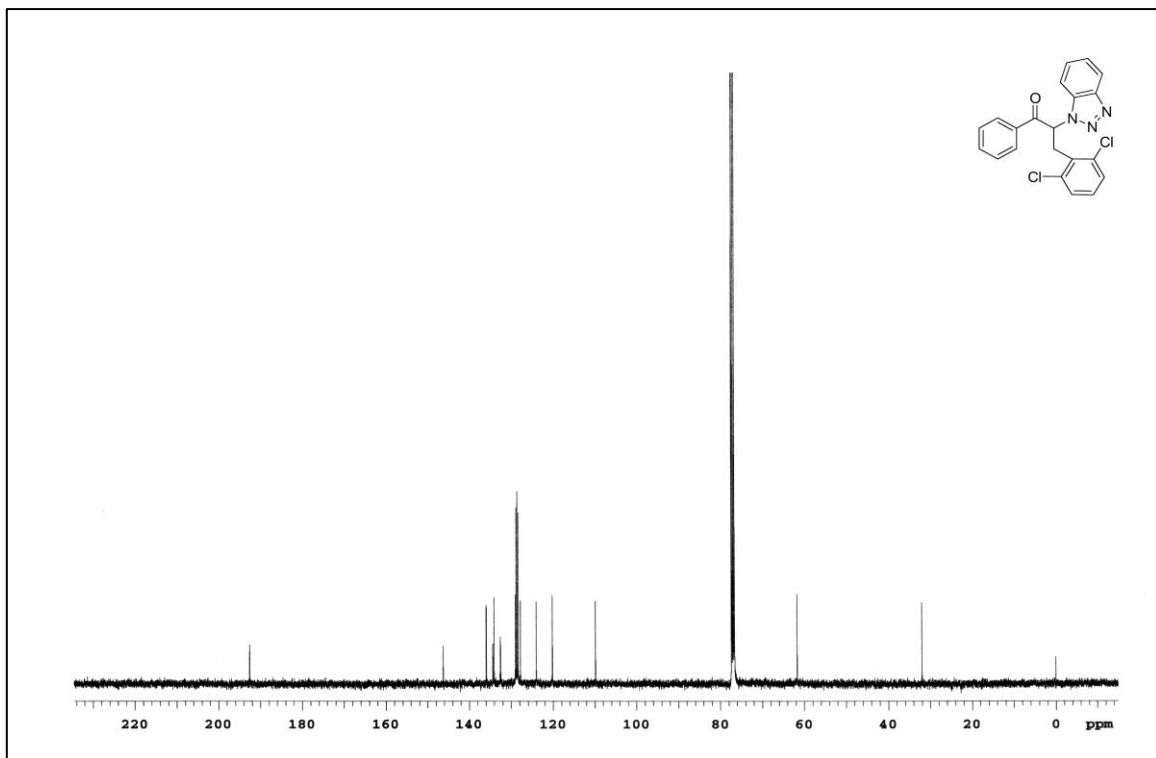
Şekil B.5 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (**4e**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



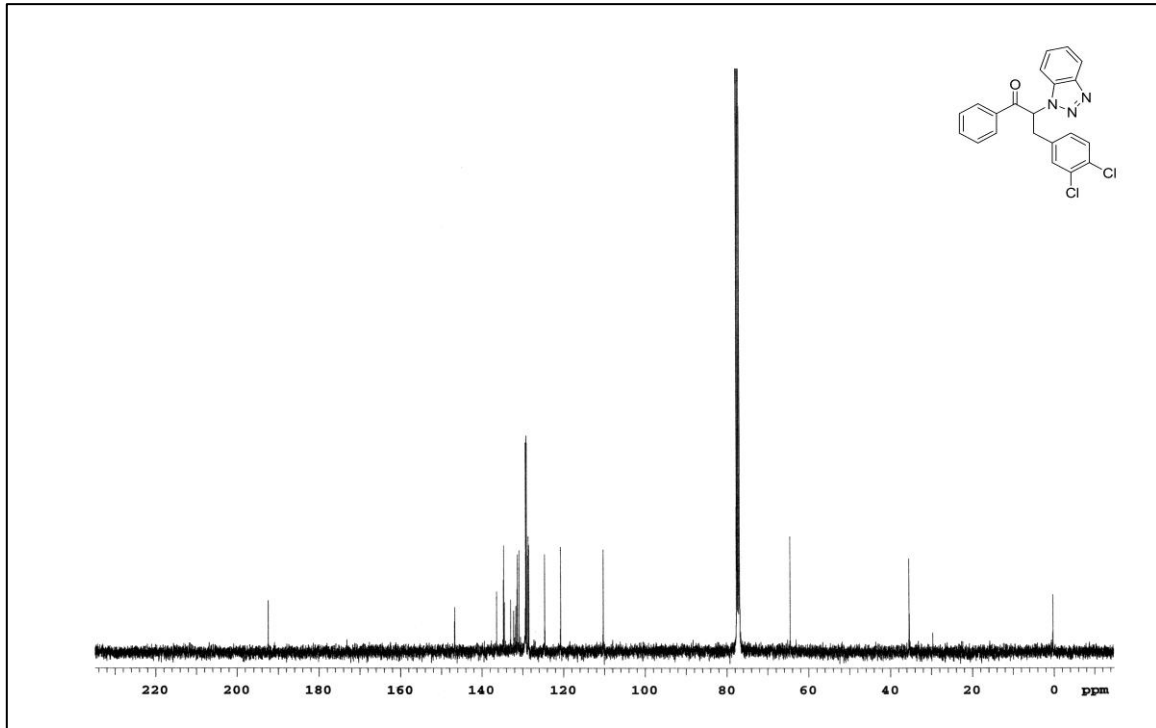
Şekil B.6 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4f**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



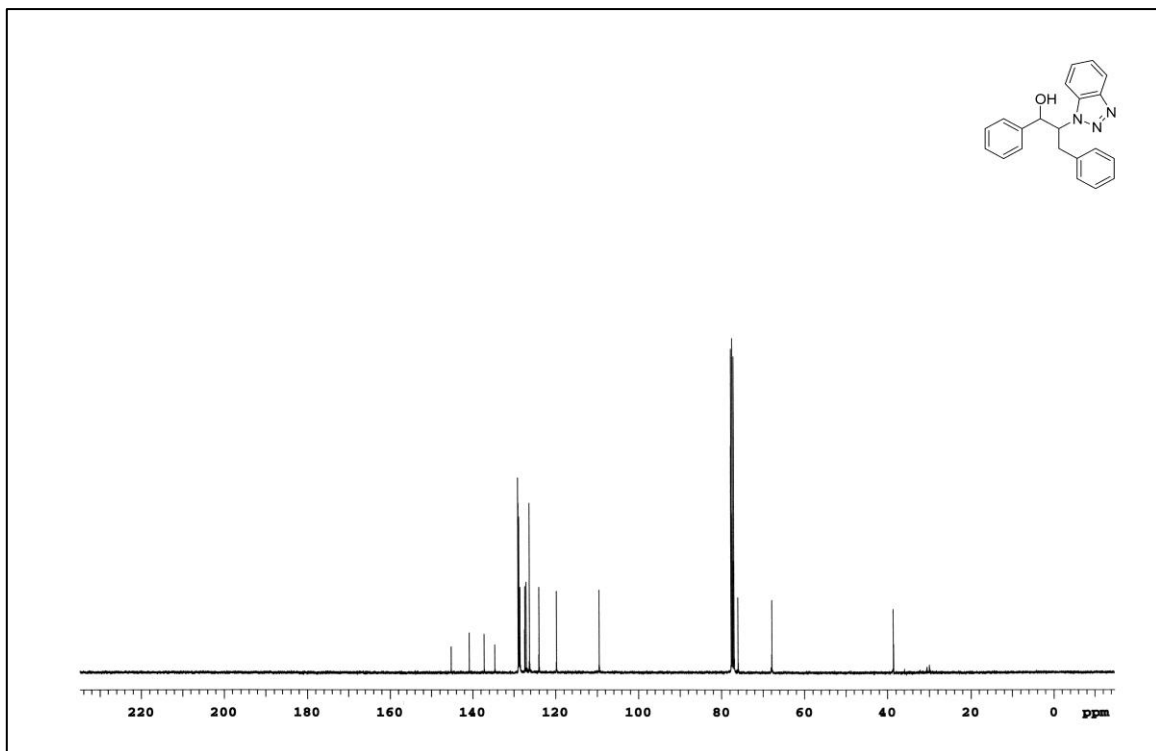
Şekil B.7 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4g**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



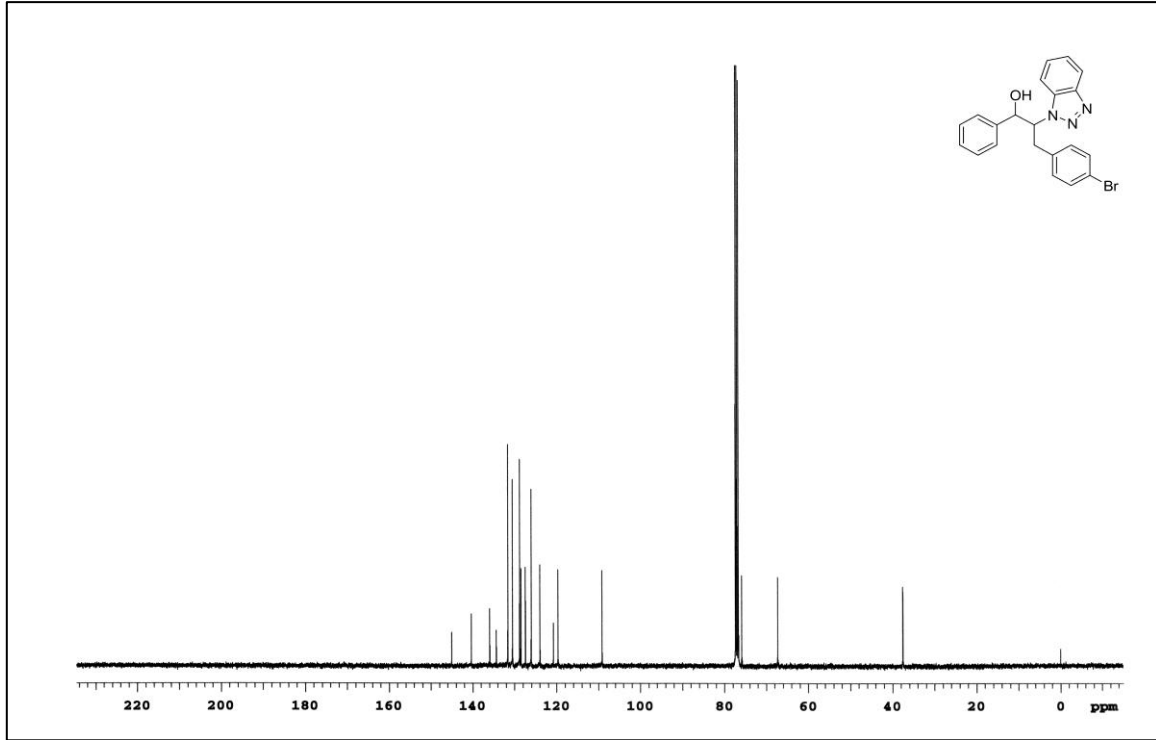
Şekil B.8 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4h**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



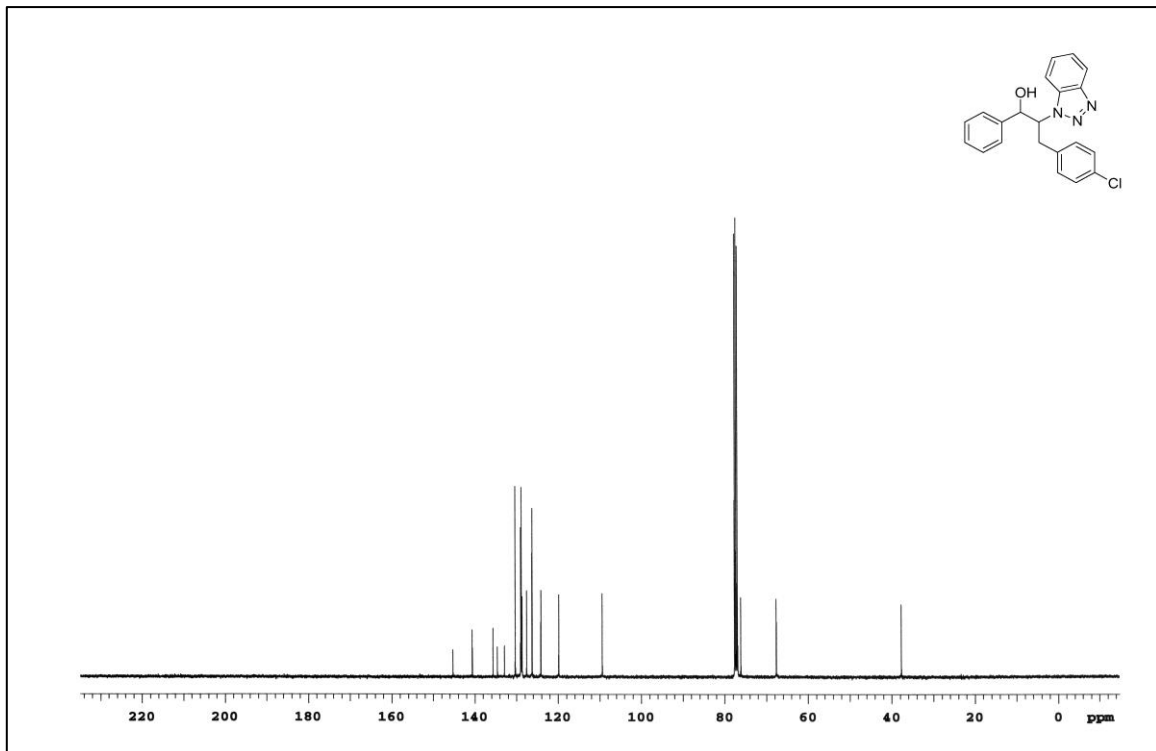
Şekil B.9 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4i**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



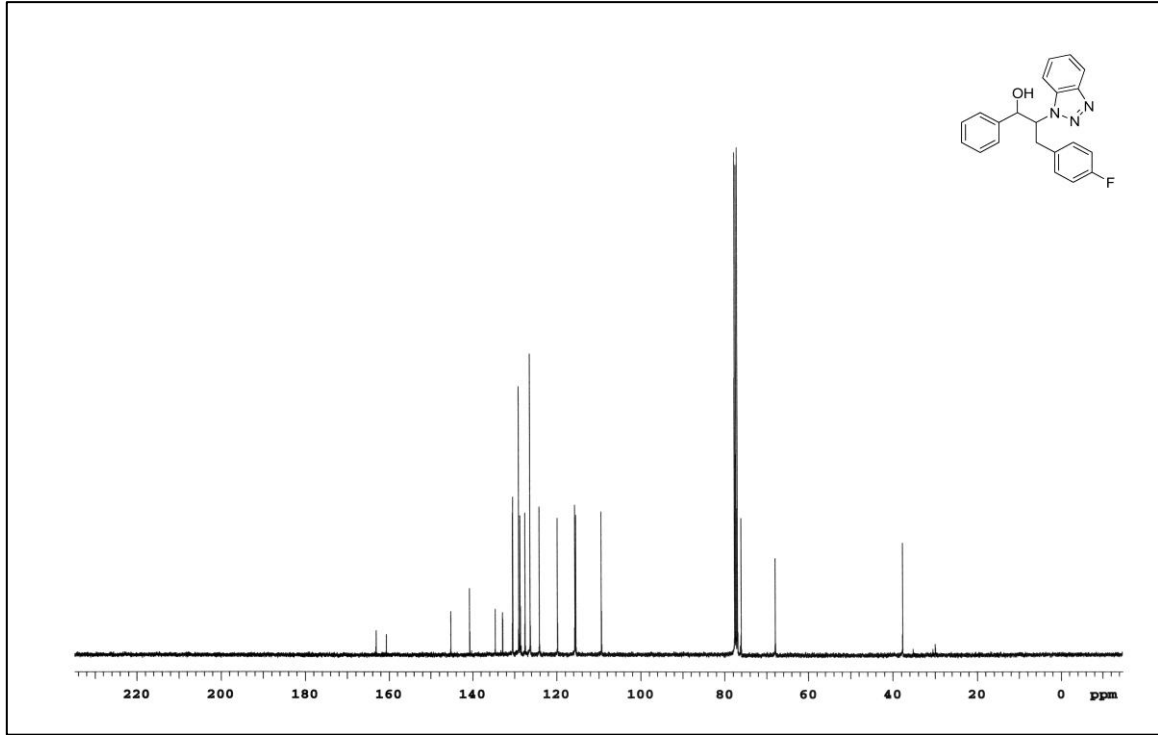
Şekil B.10 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-ol (**5a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



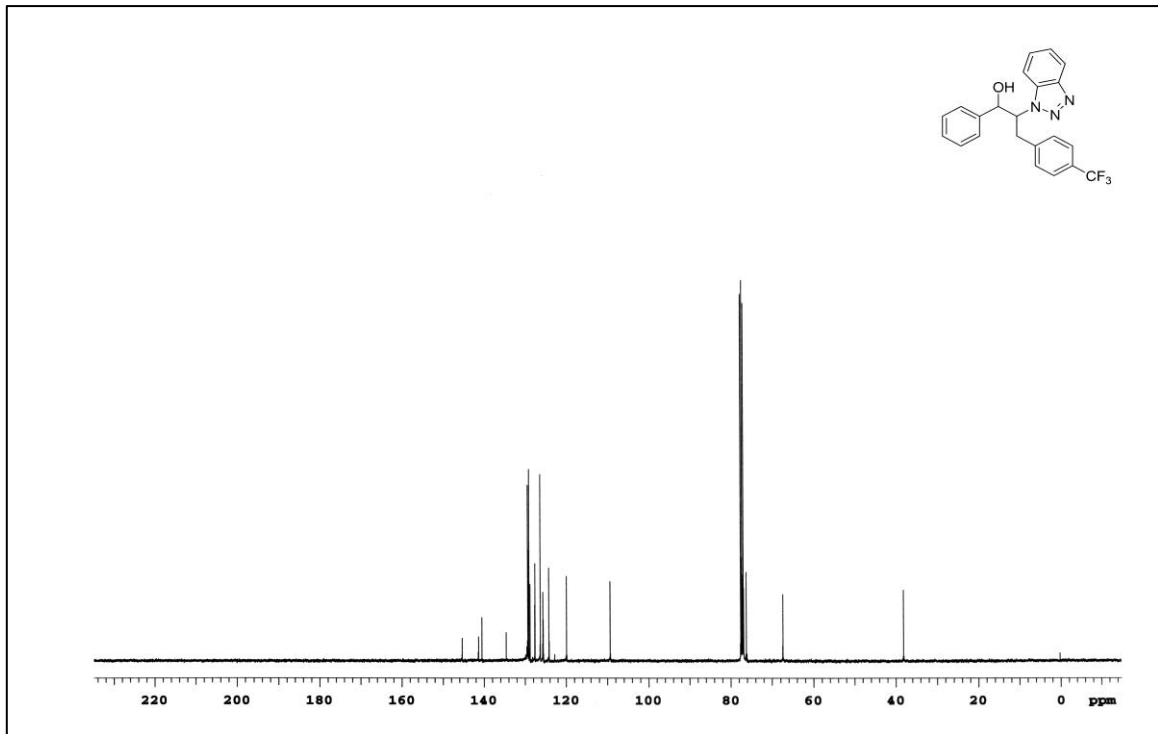
Şekil B.11 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5b**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



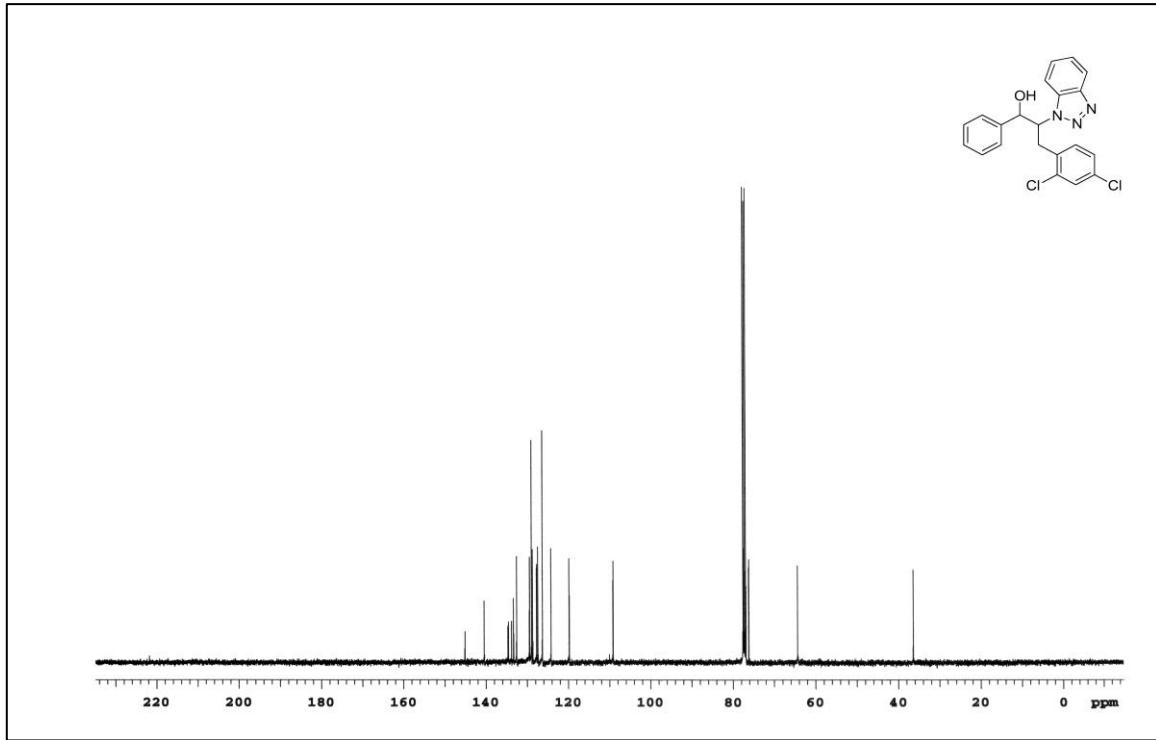
Şekil B.12 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5c**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



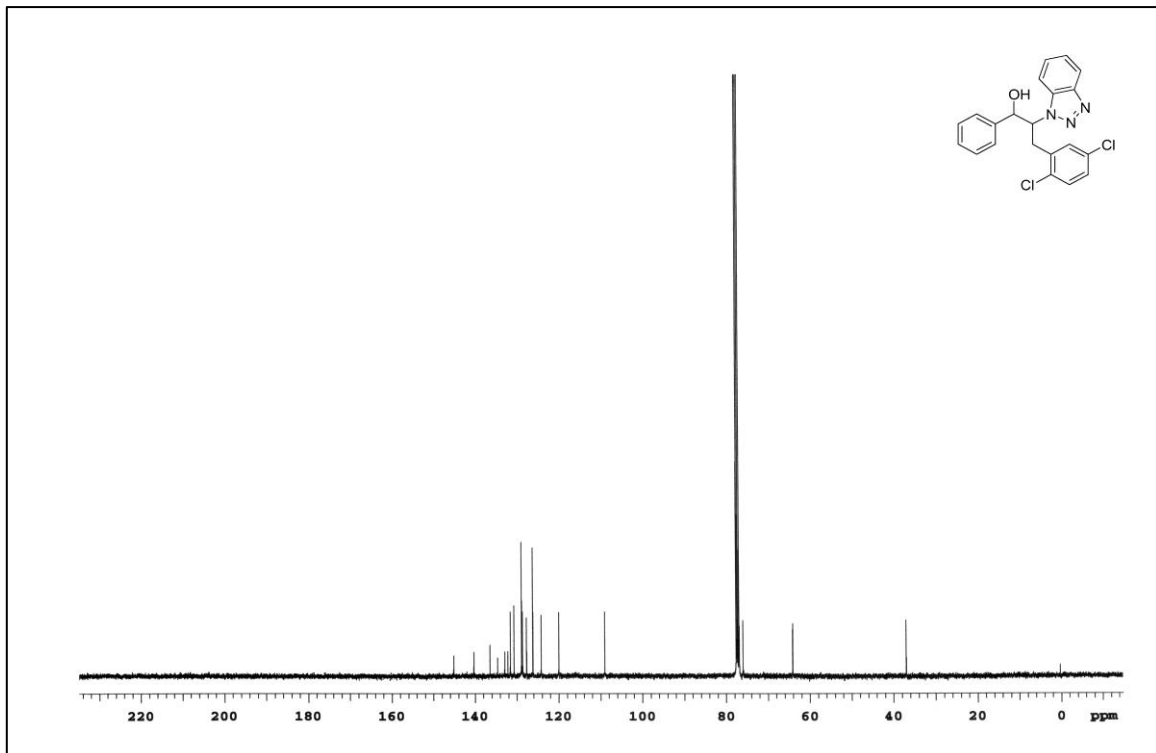
Şekil B.13 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5d**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



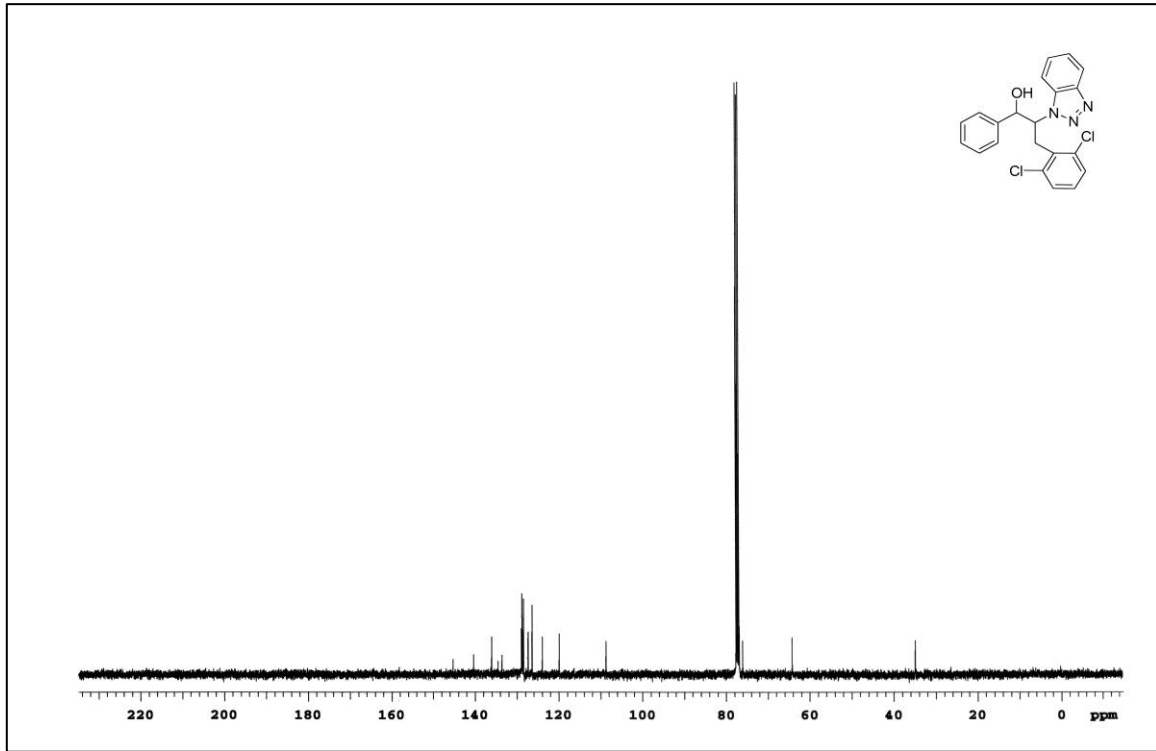
Şekil B.14 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (**5e**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



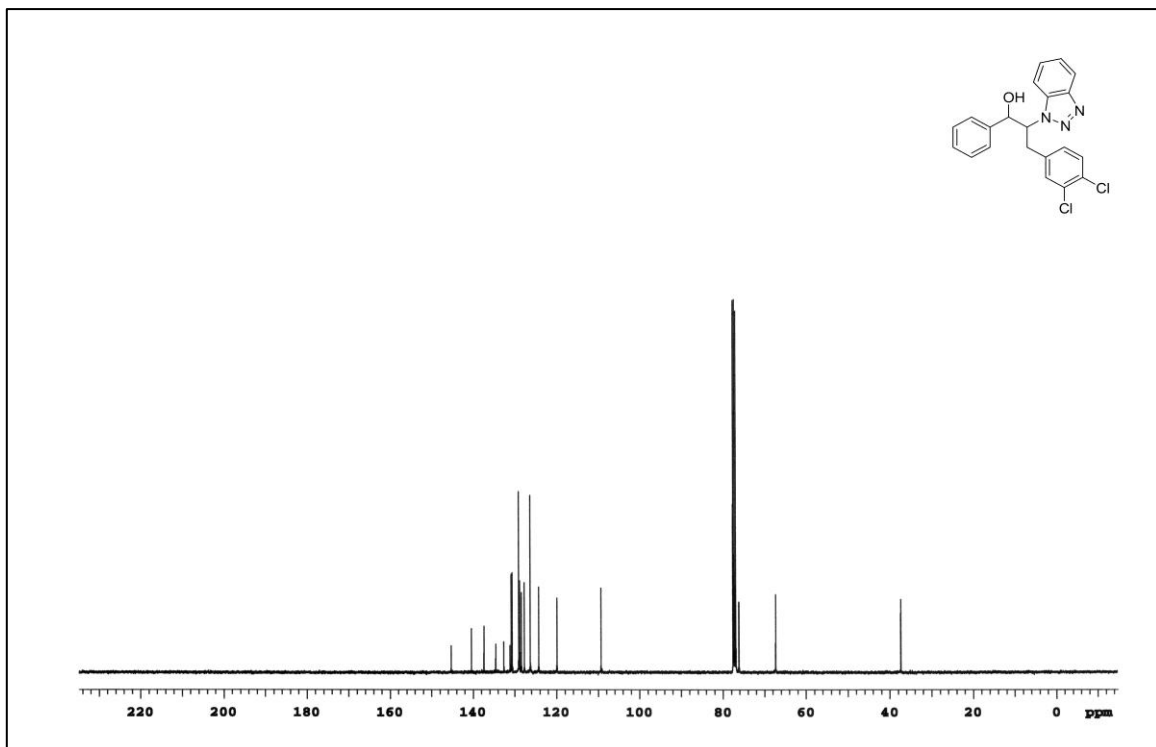
Şekil B.15 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5f**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



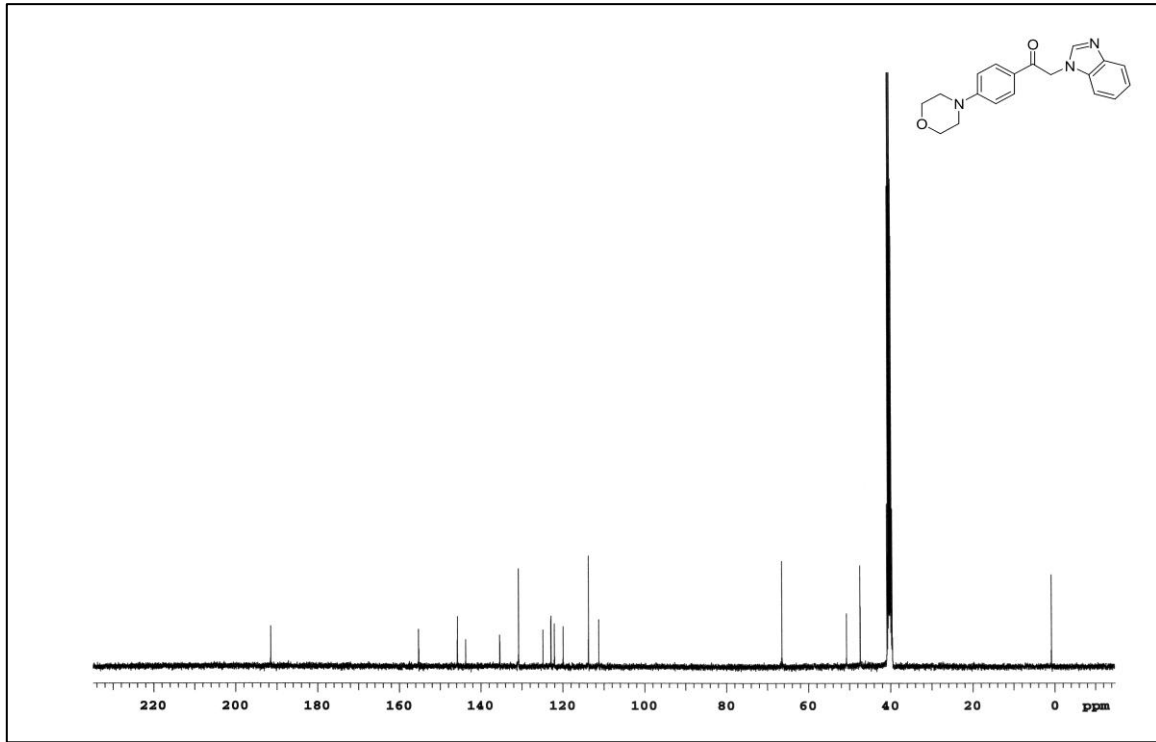
Şekil B.16 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5g**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



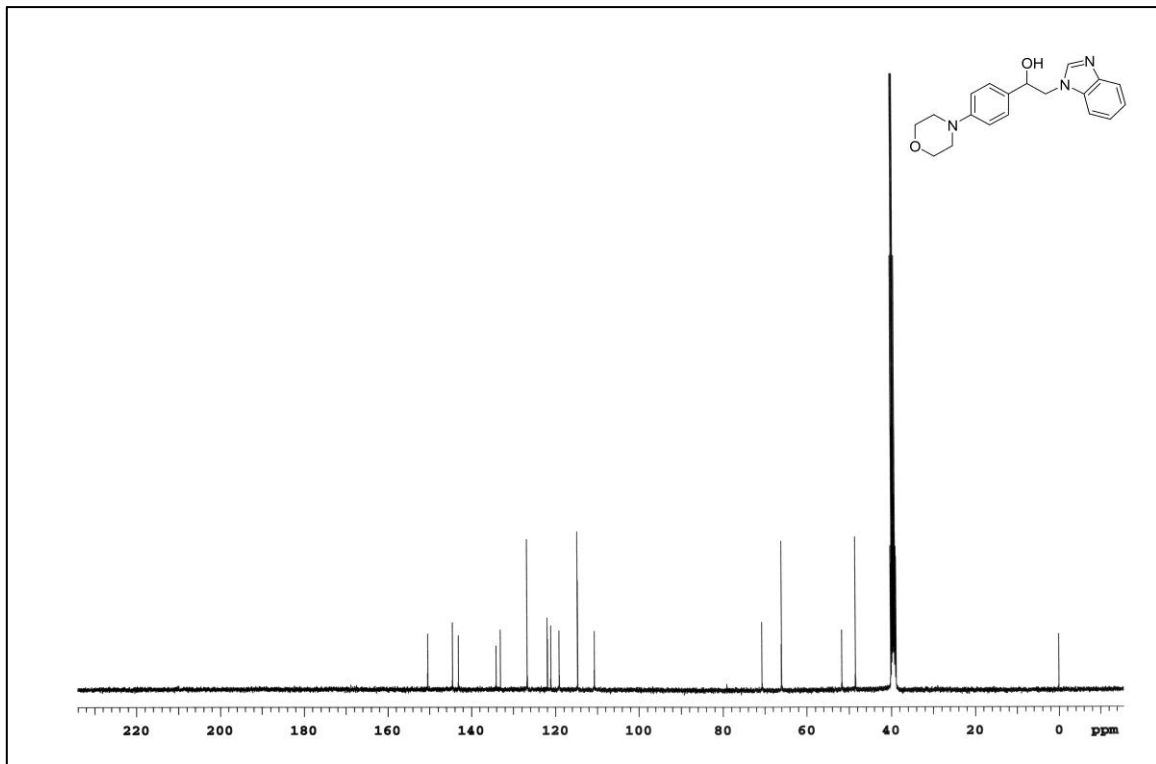
Şekil B.17 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5h**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



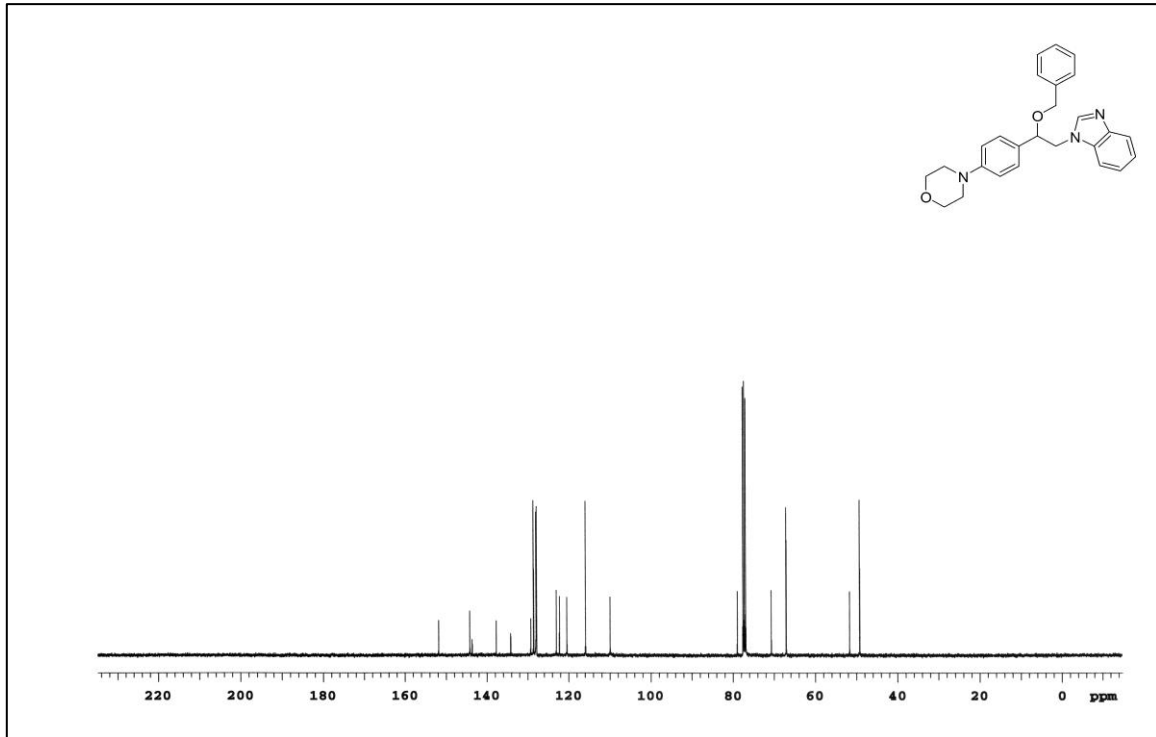
Şekil B.18 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5i**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



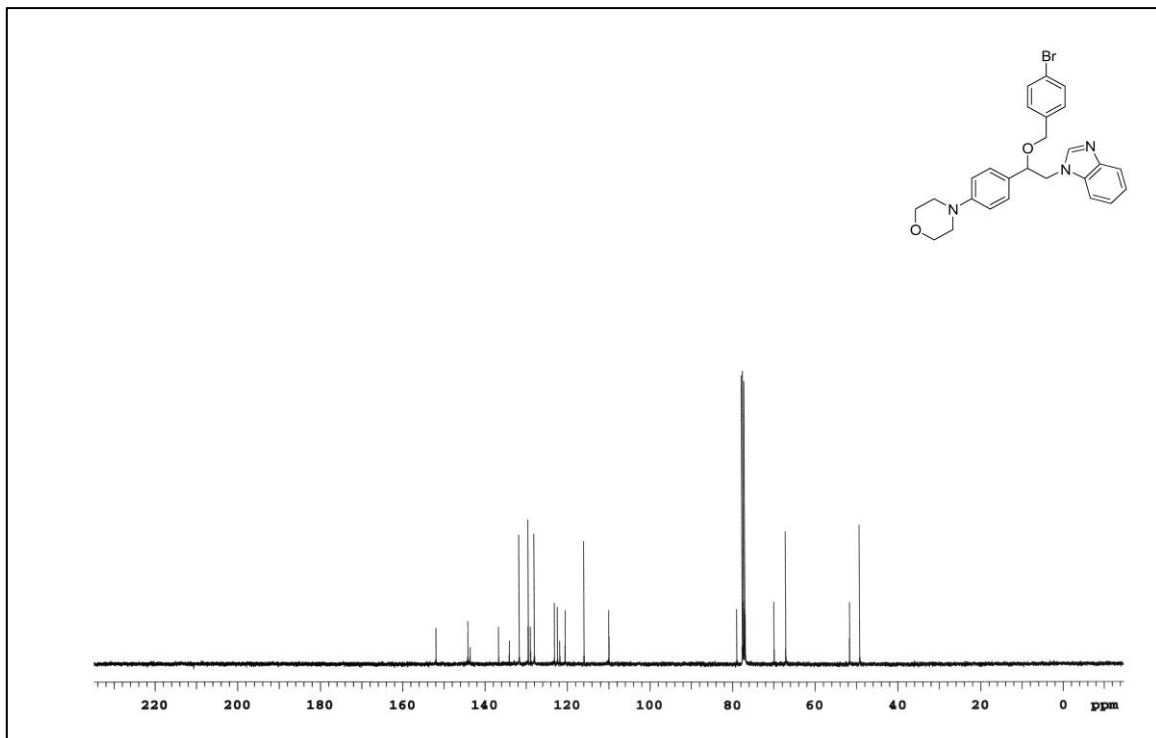
Şekil B.19 2-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (**8**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



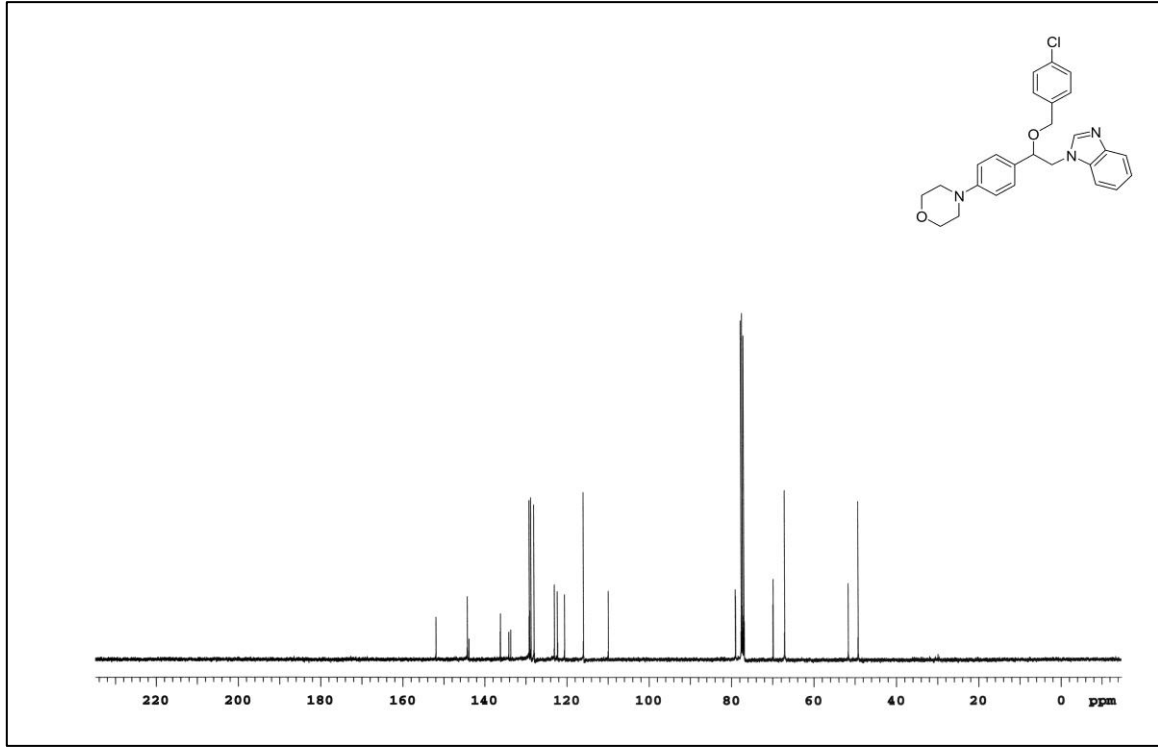
Şekil B.20 2-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (**9**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.



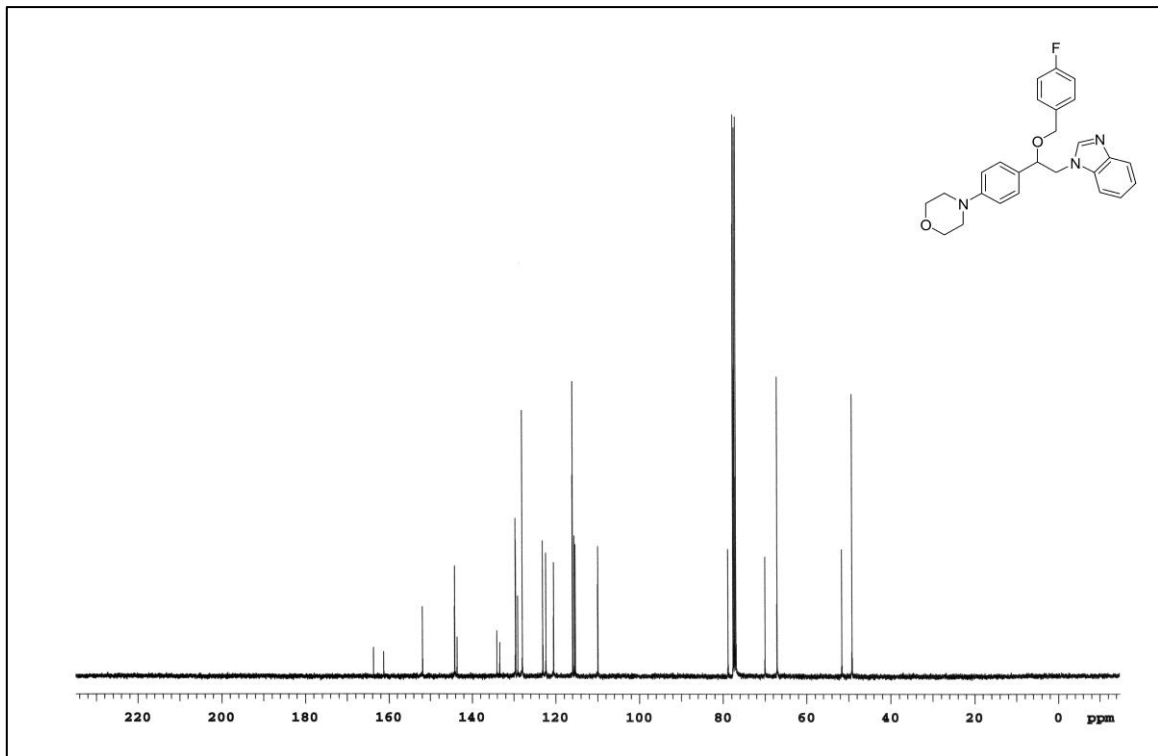
Şekil B.21 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10a**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



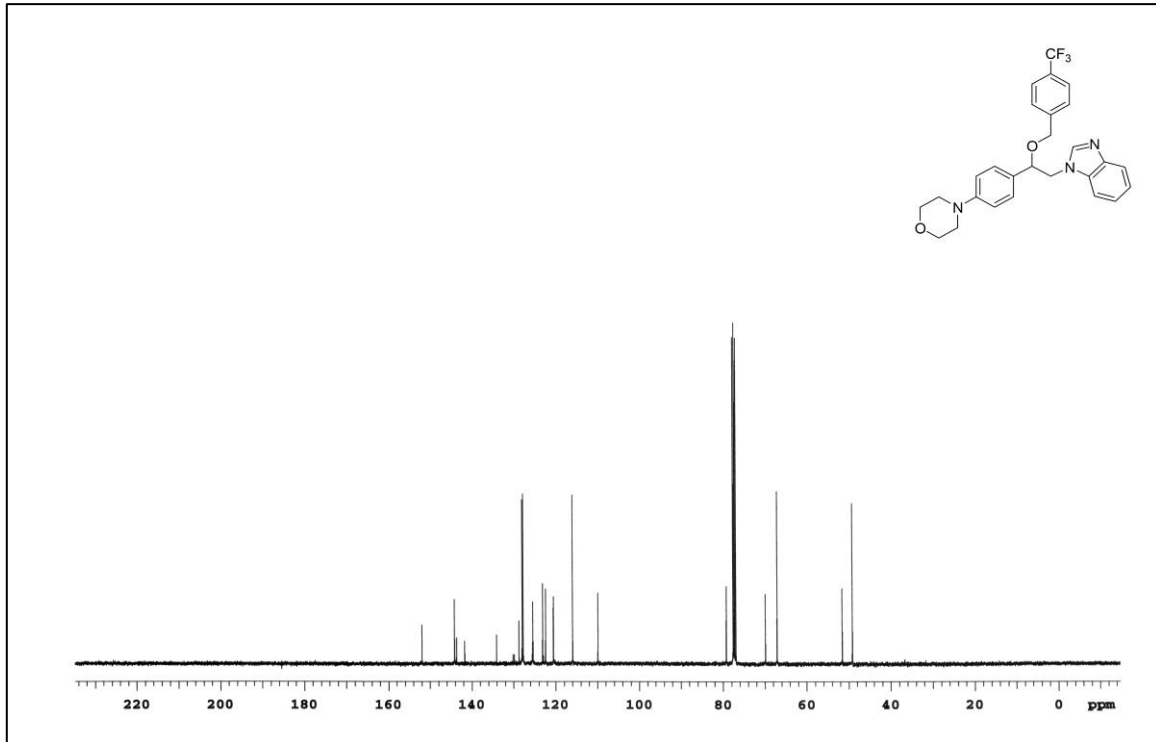
Şekil B.22 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10b**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



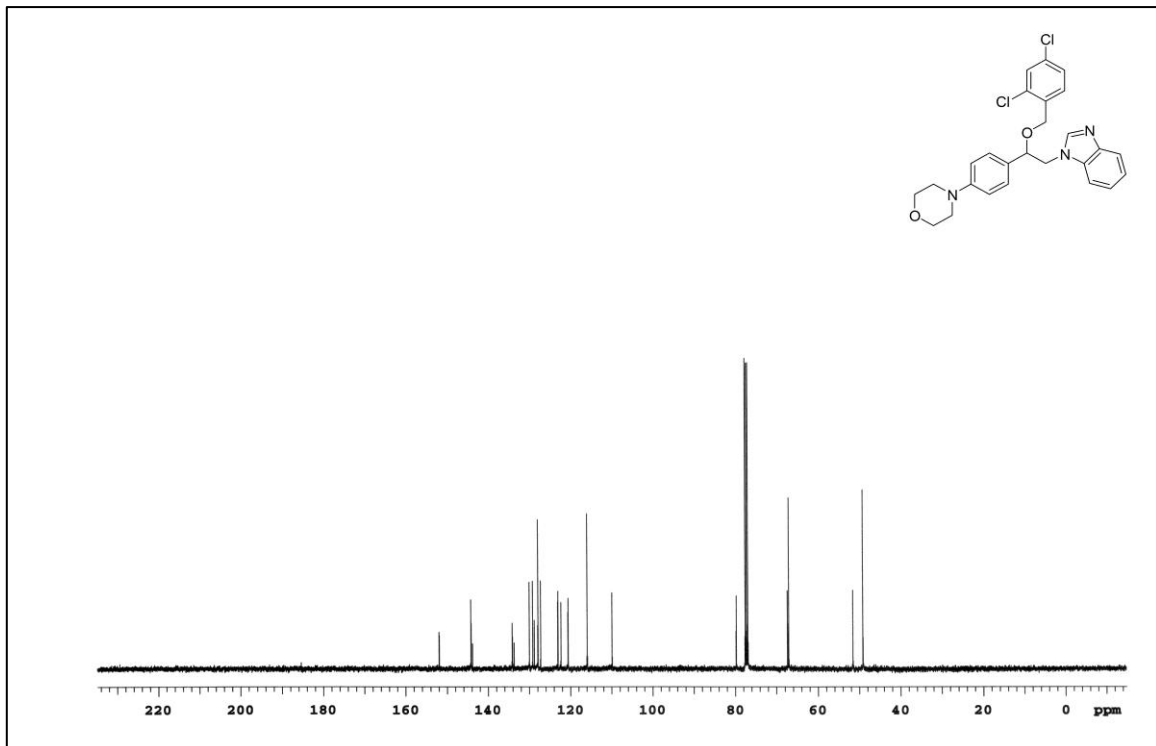
Şekil B.23 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1H-benzimidazol (**10c**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



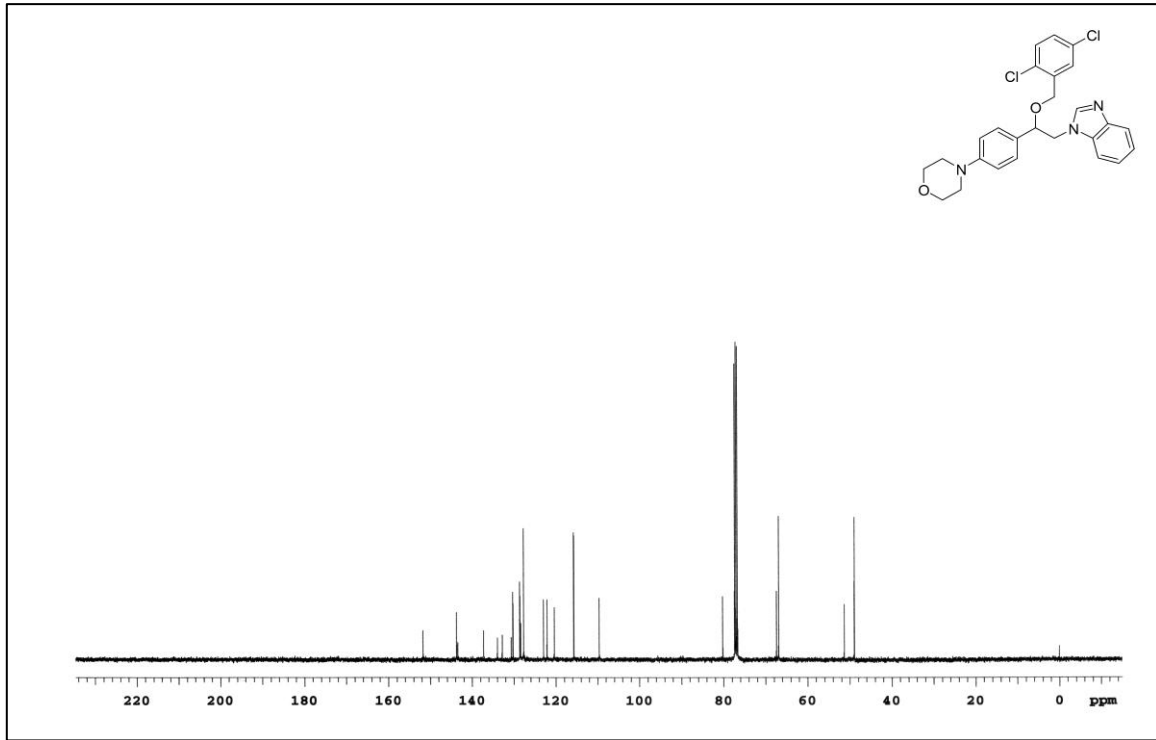
Şekil B.24 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1H-benzimidazol (**10d**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



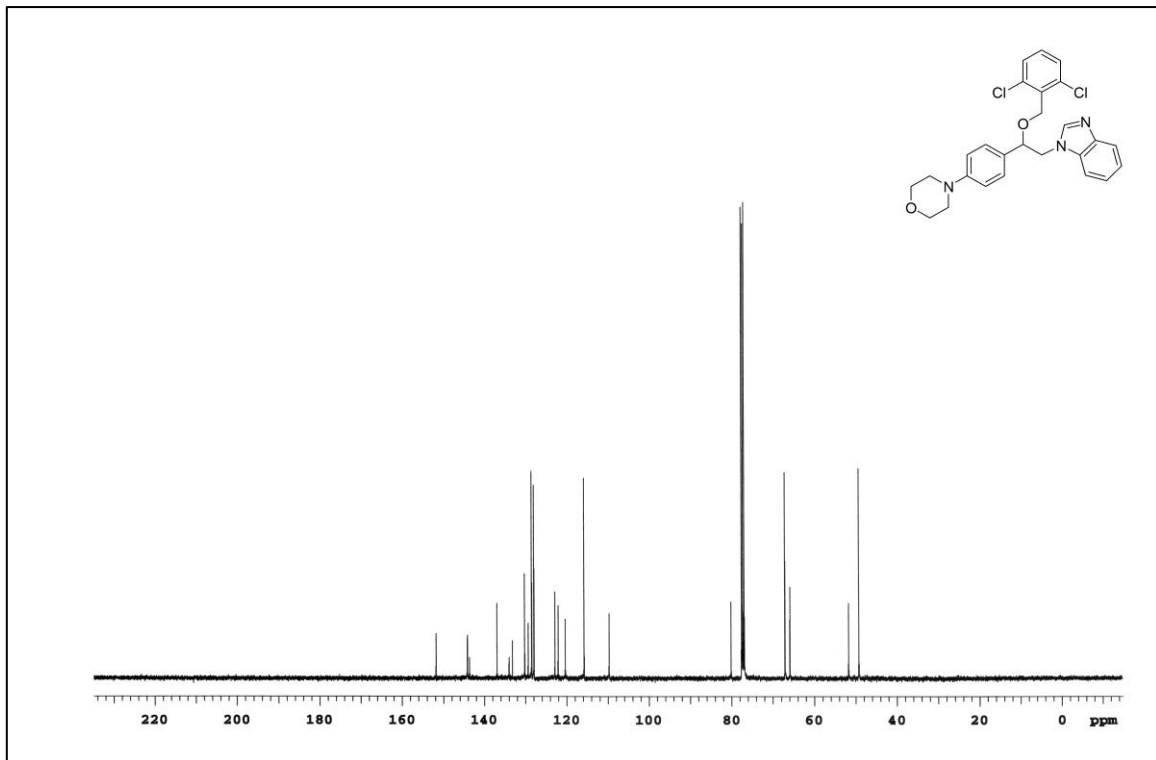
Şekil B.25 1-(2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10e**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



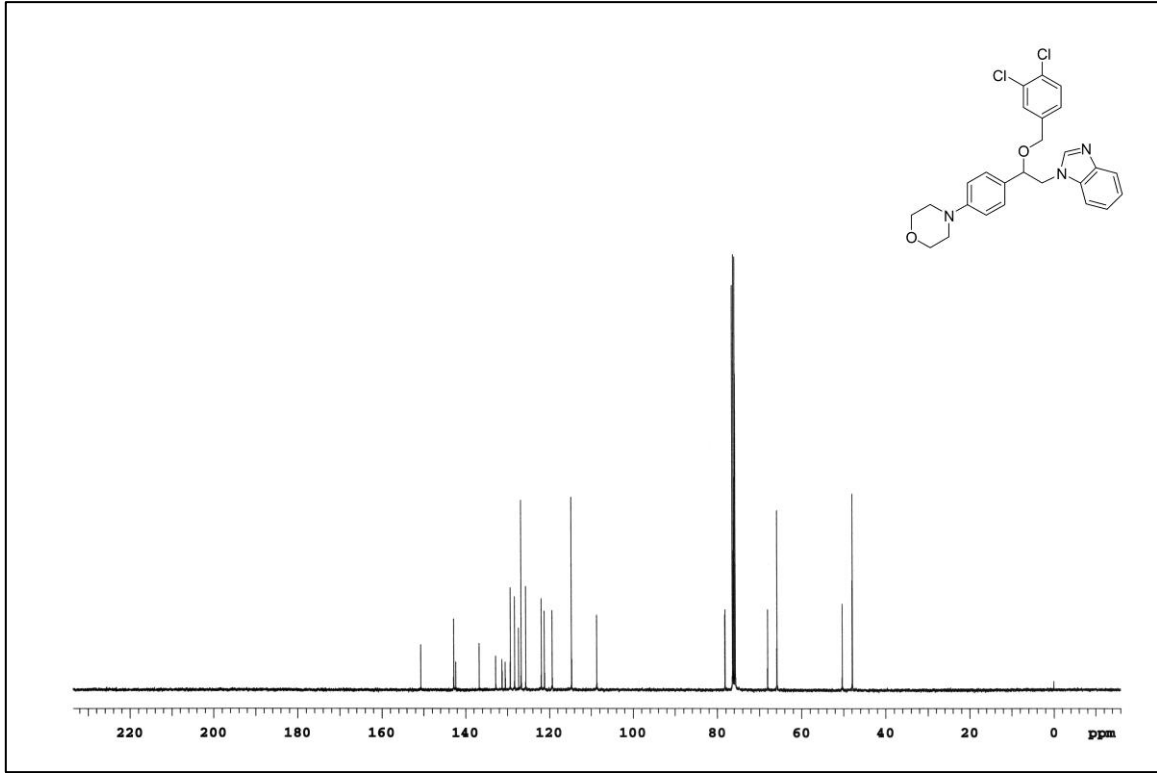
Şekil B.26 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10f**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.



Şekil B.27 1-(2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10g**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

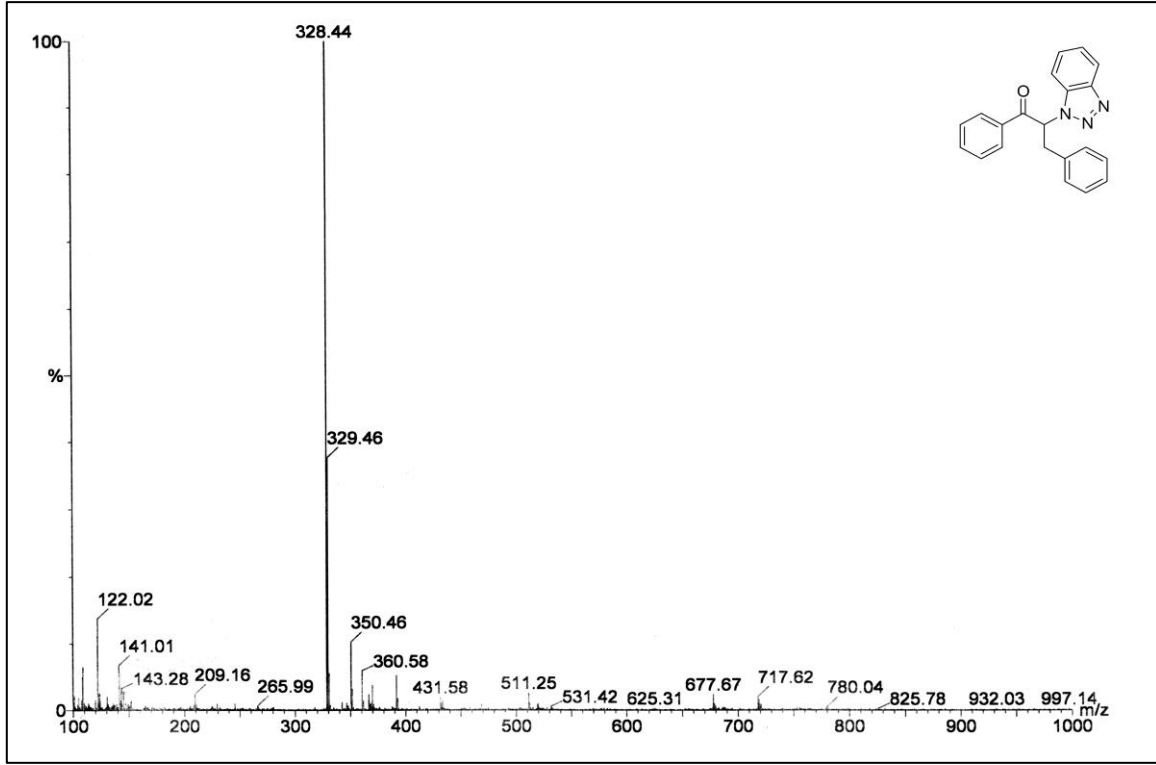


Şekil B.28 1-(2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10h**) bileşiğine ait ¹³C NMR spektrumu.

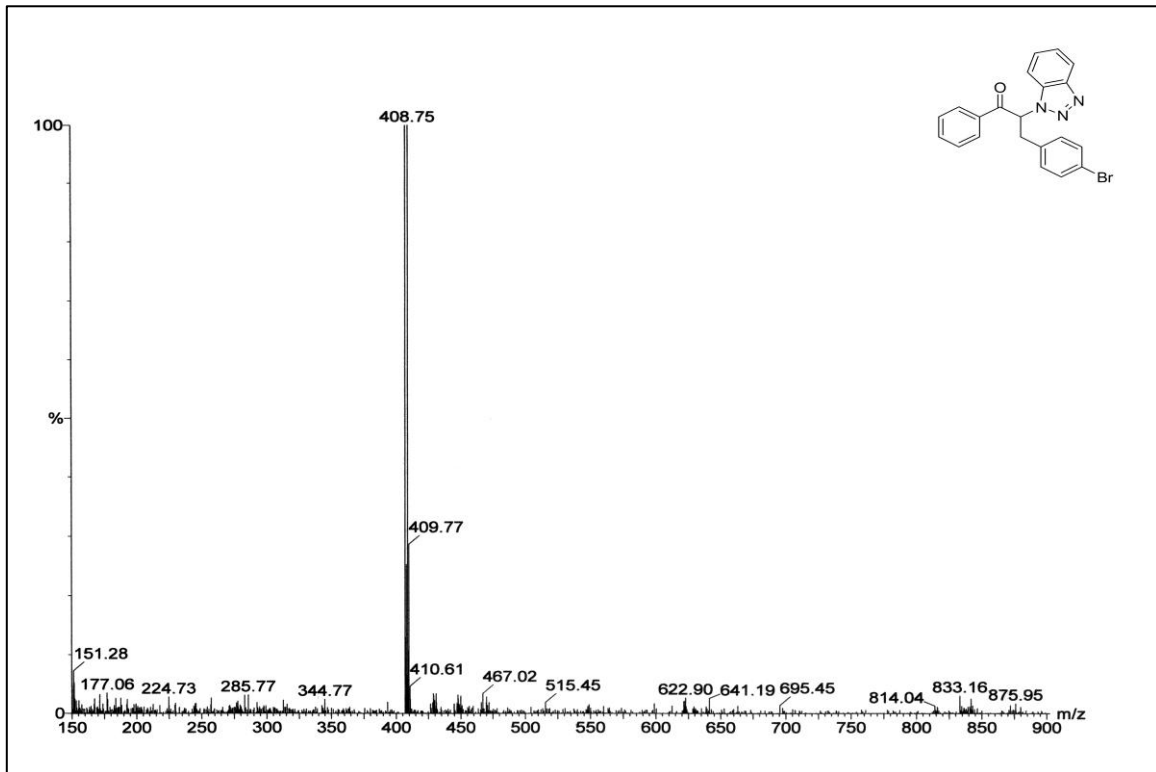


Şekil B.29 1-(2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10i**) bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

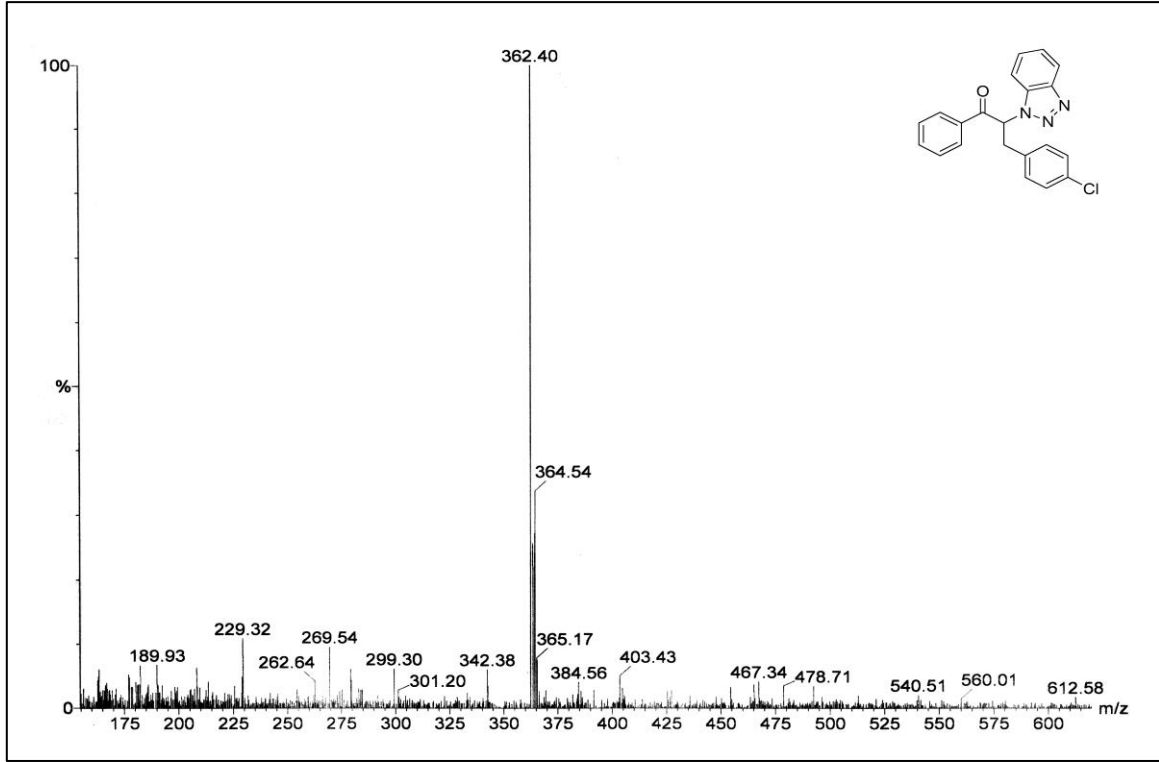
EK C
BİLEŞİKLERİN KÜTLE SPEKTRULARI



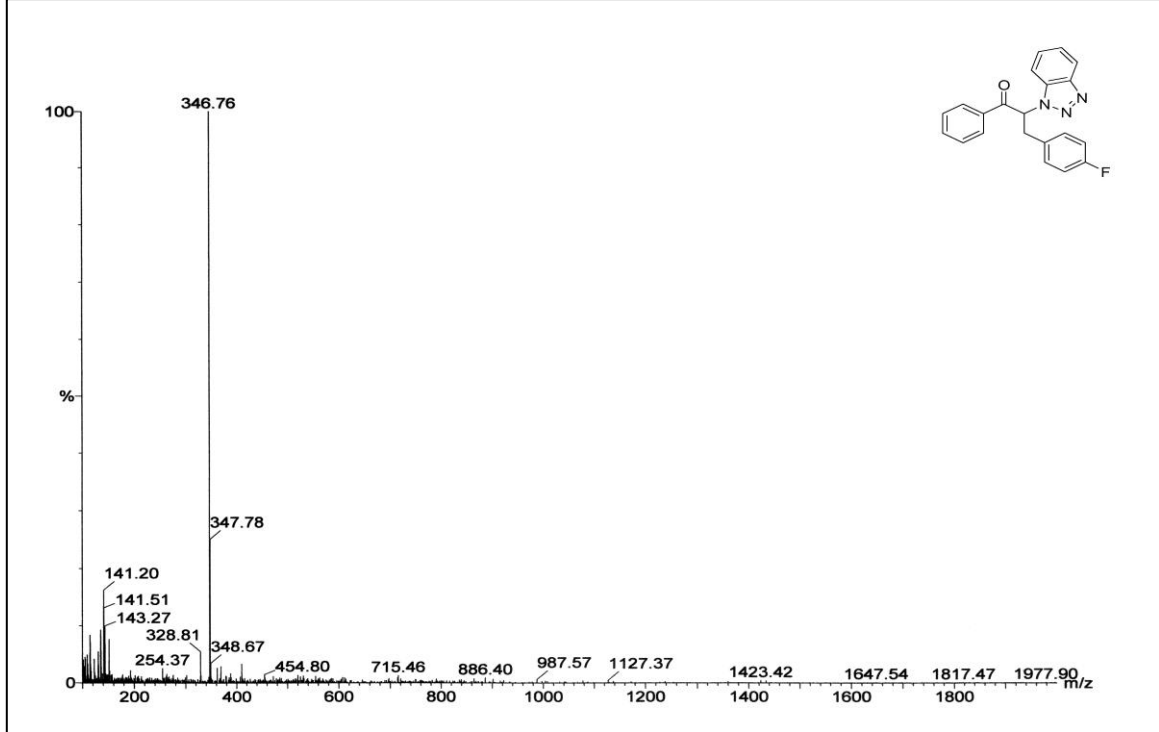
Şekil C.1 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-1,3-difenilpropan-1-on (**4a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



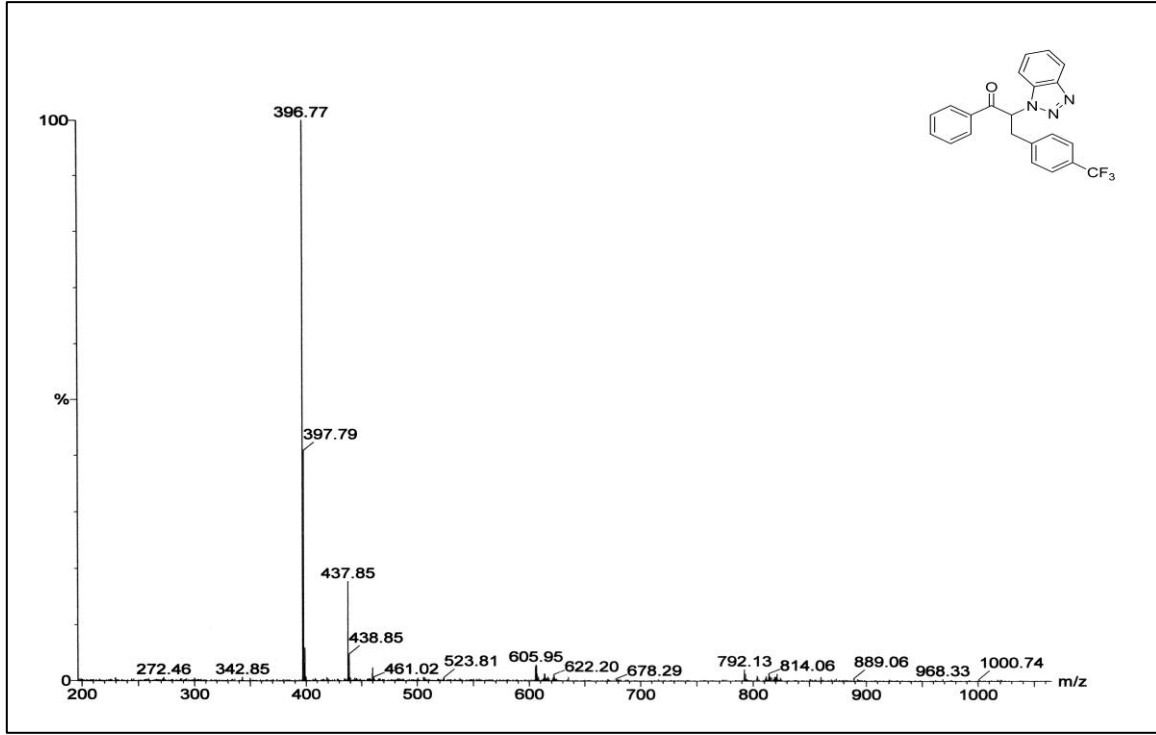
Şekil C.2 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



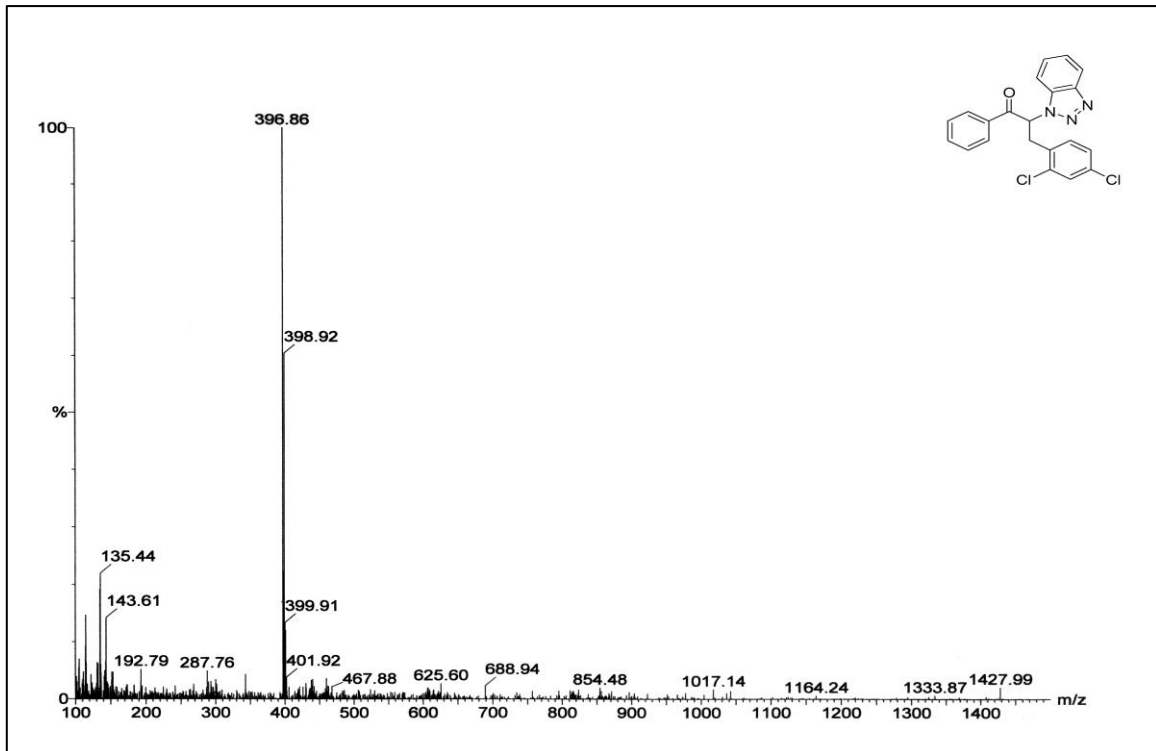
Şekil C.3 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



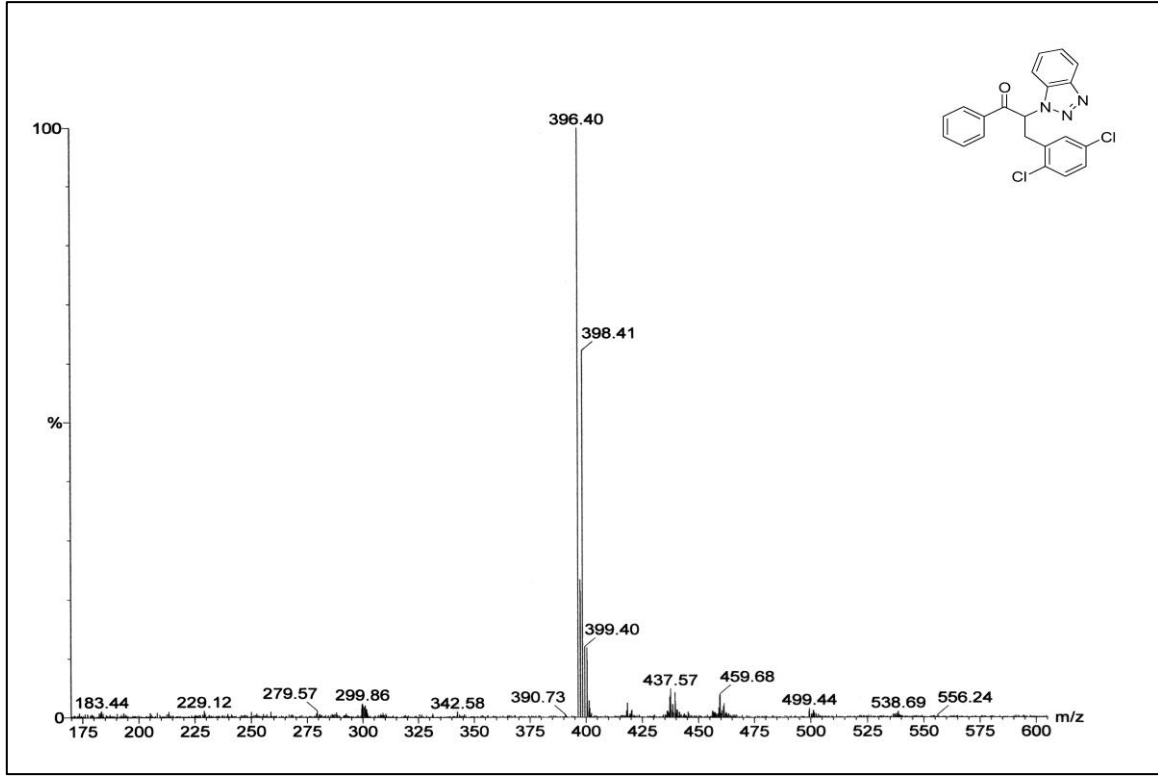
Şekil C.4 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4d**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



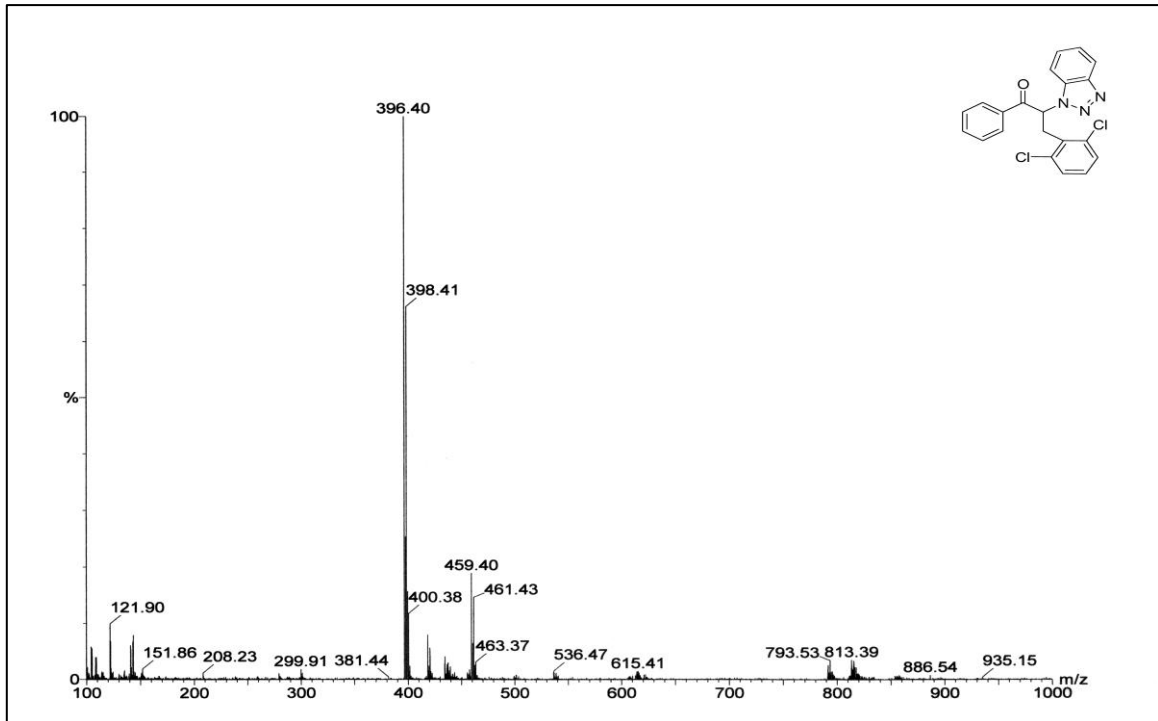
Şekil C.5 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-on (**4e**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



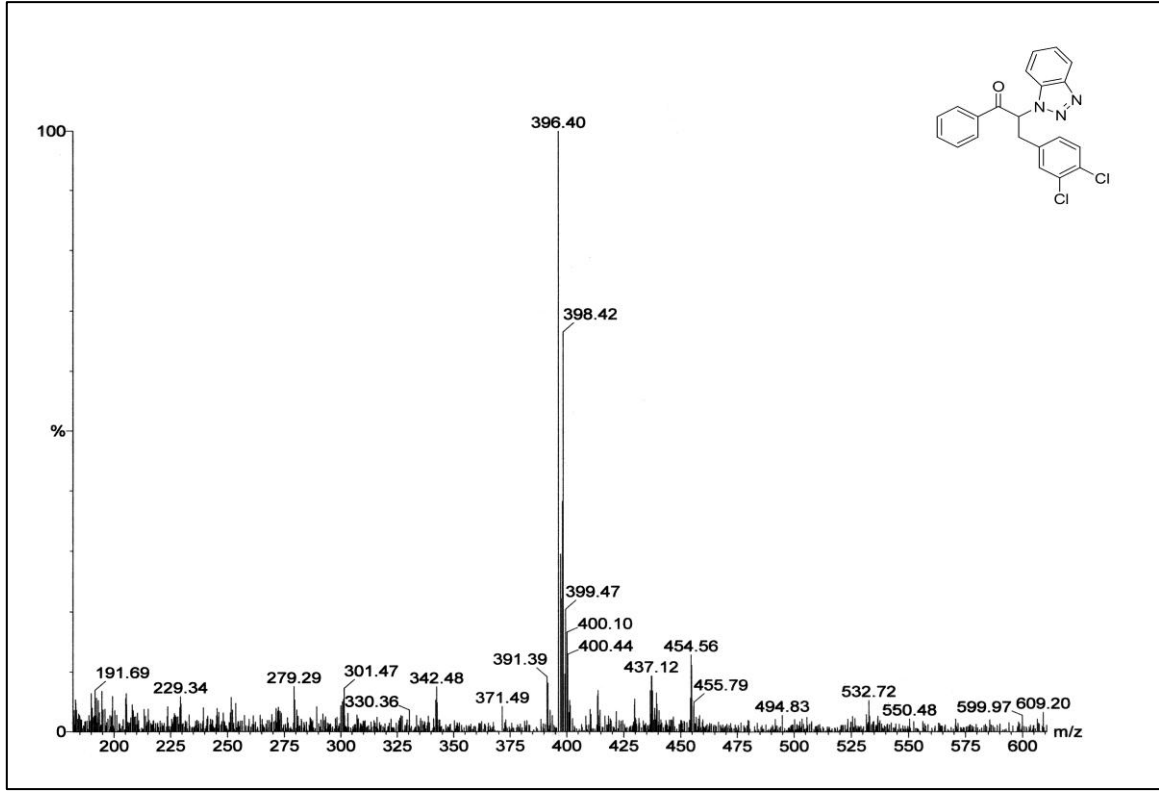
Şekil C.6 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4f**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



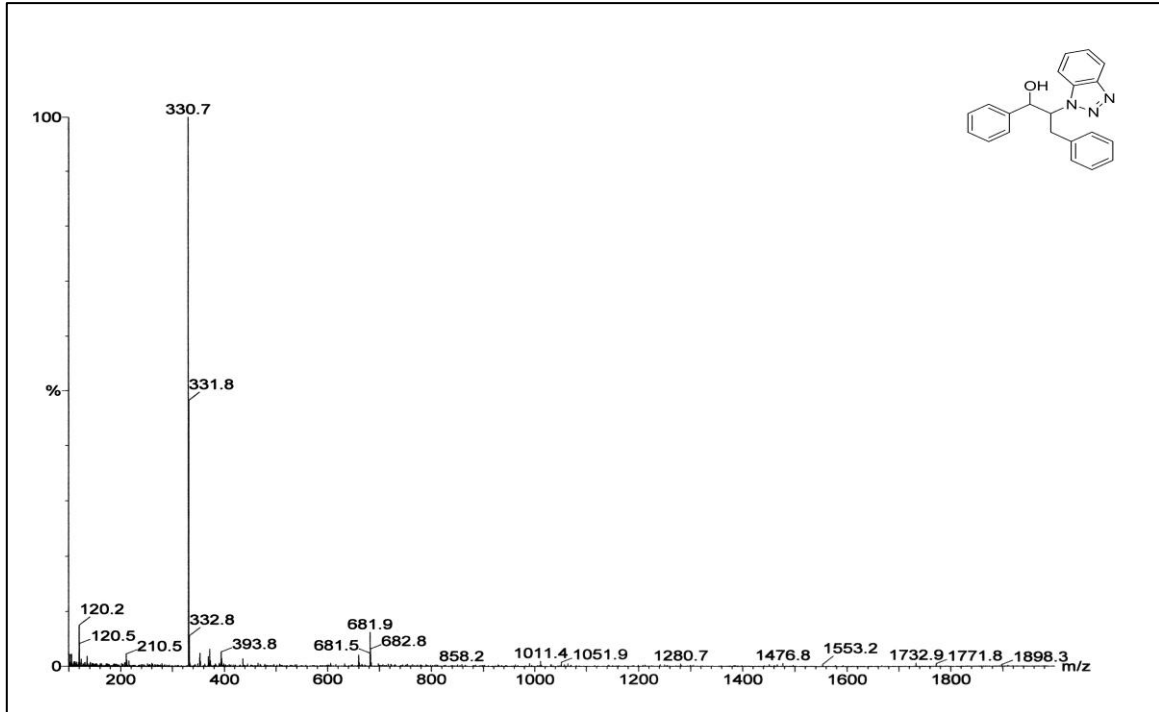
Şekil C.7 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4g**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



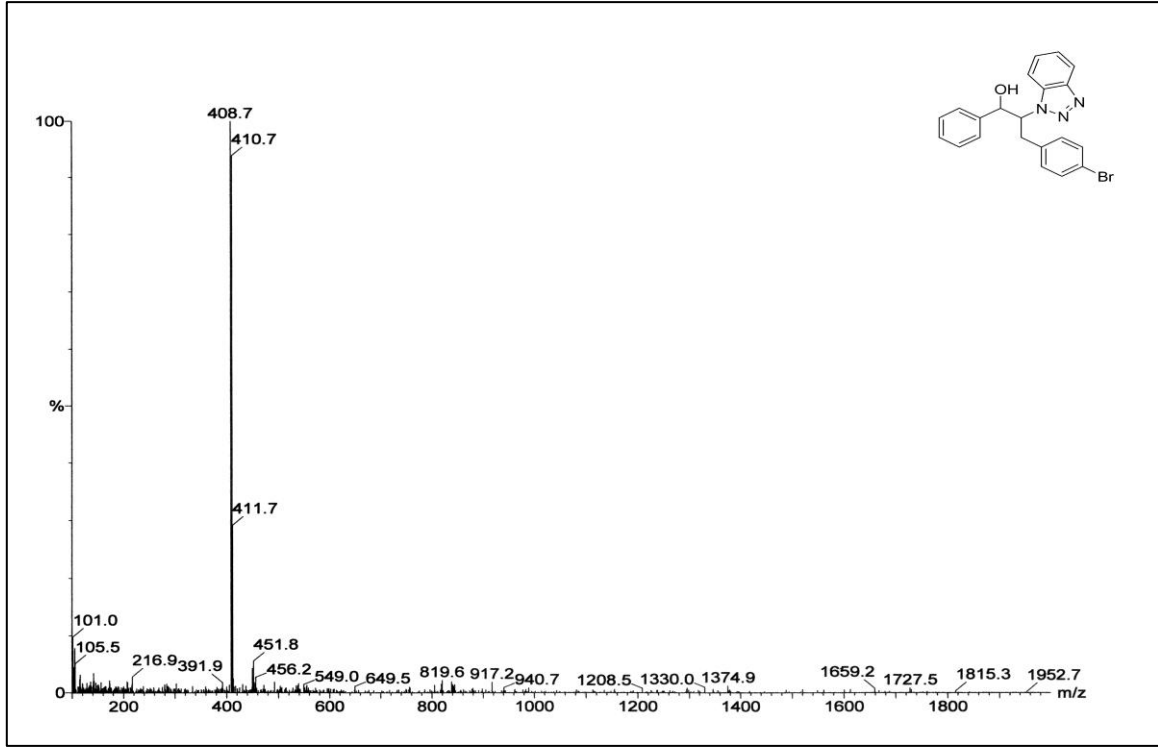
Şekil C.8 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4h**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



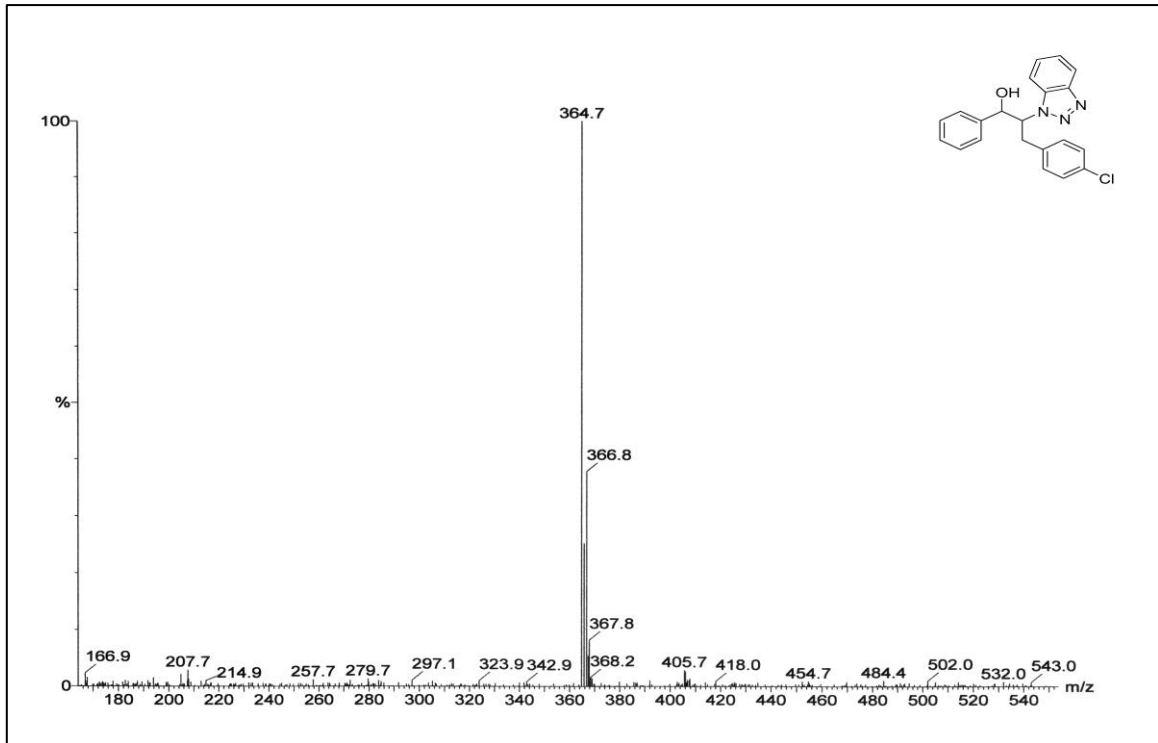
Şekil C.9 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-on (**4i**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



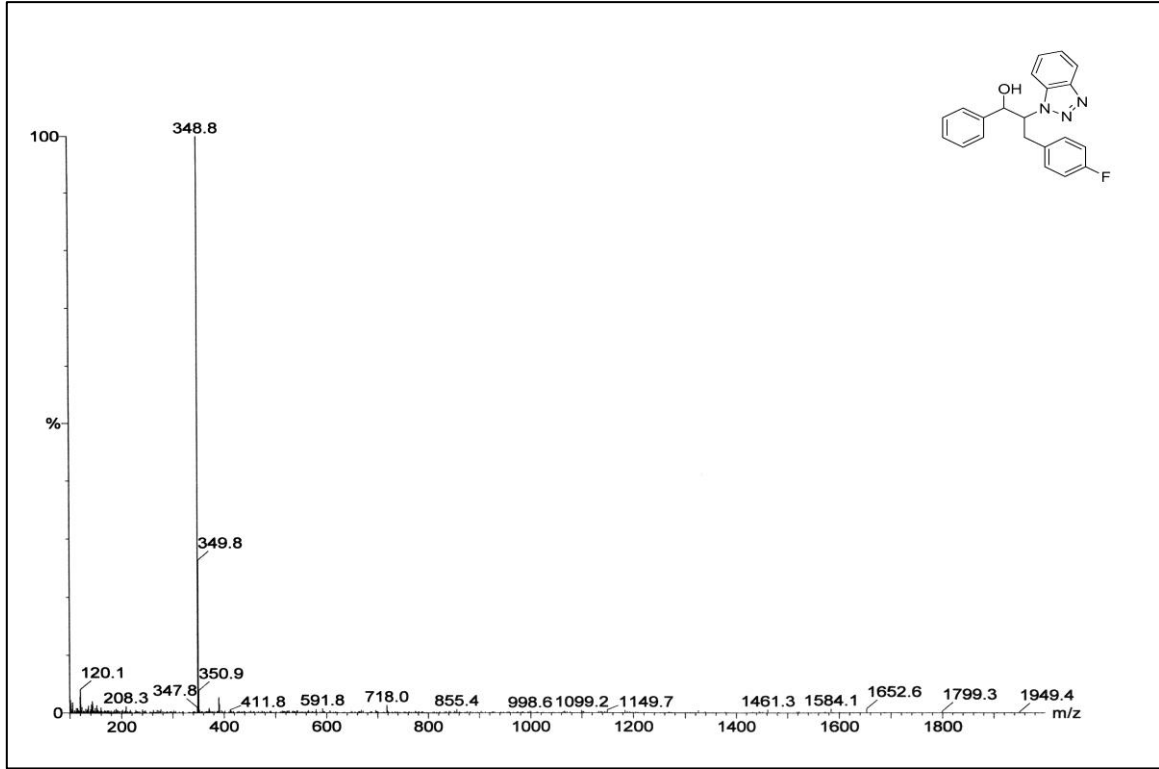
Şekil C.10 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-1,3-difenilpropan-1-ol (**5a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



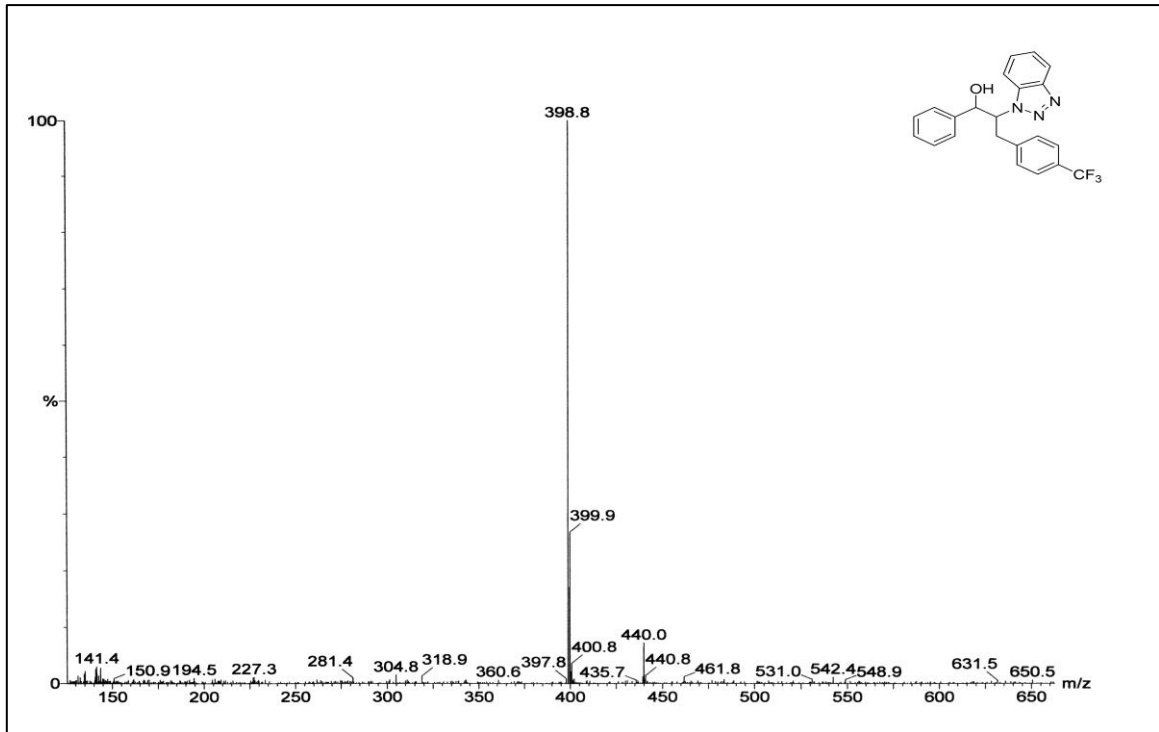
Şekil C.11 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-3-(4-bromfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5b**) bileşğine ait kütle spektrumu.



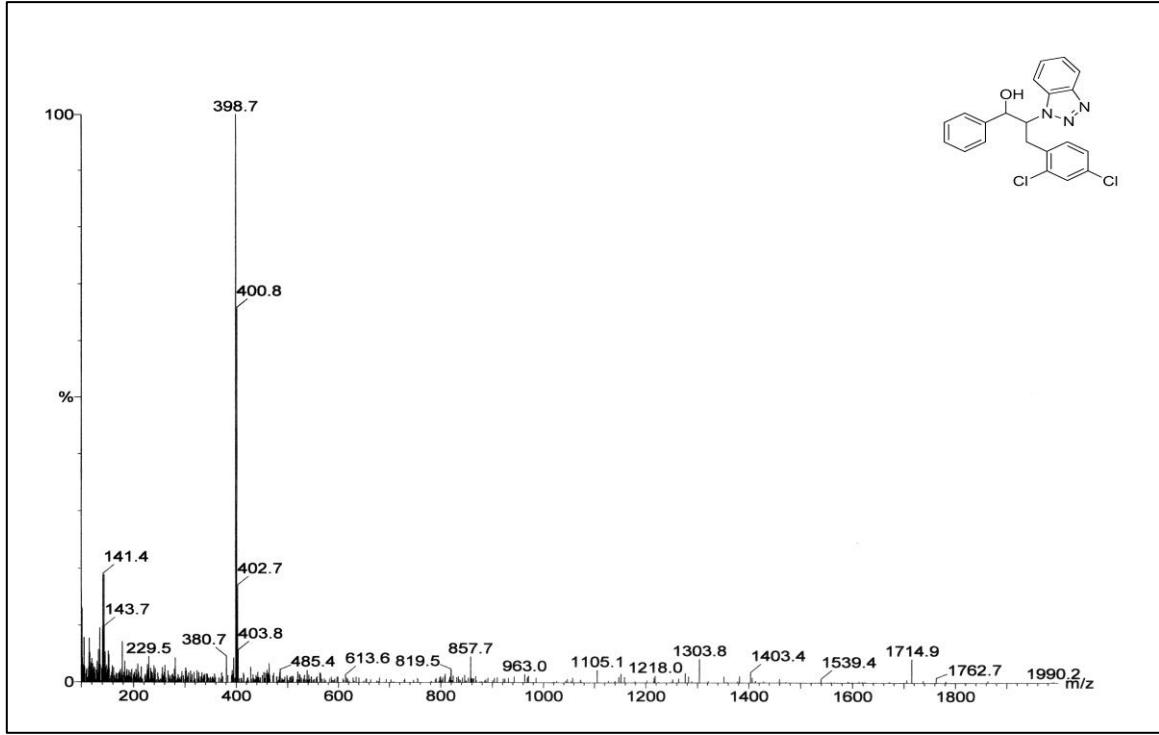
Şekil C.12 2-(1*H*-Benzotriazol-1-yl)-3-(4-klorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5c**) bileşğine ait kütle spektrumu.



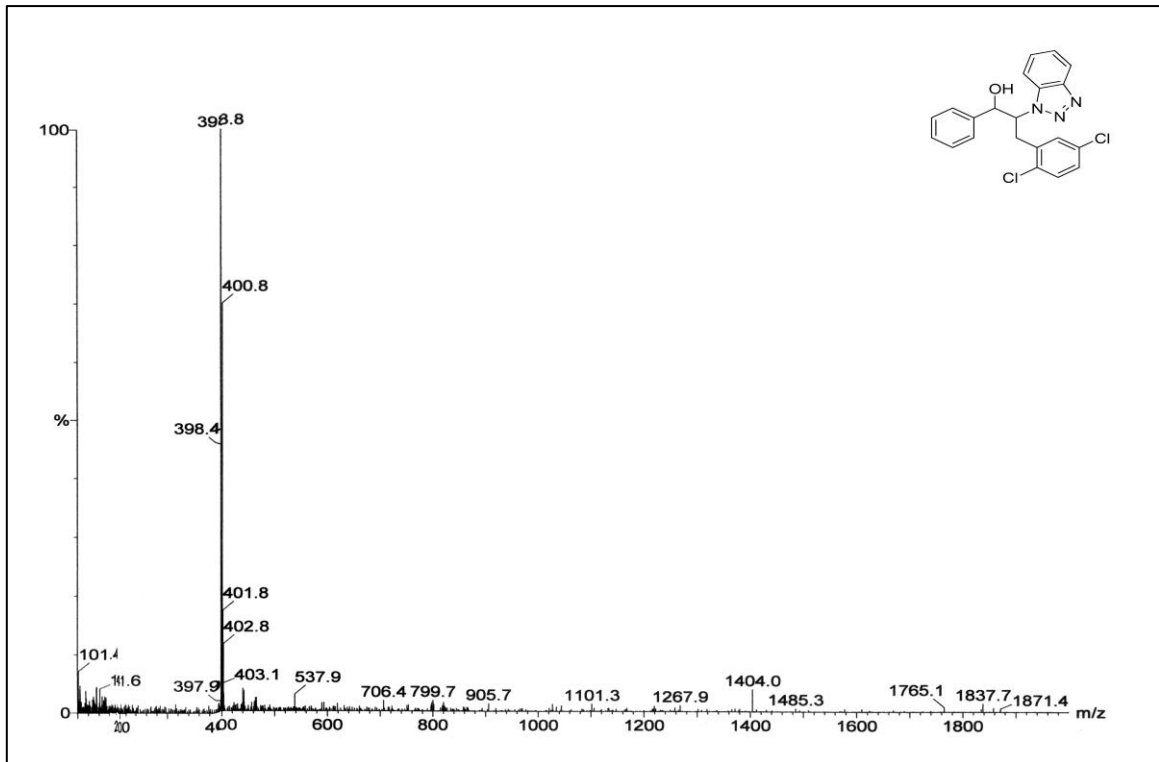
Şekil C.13 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(4-florfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5d**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



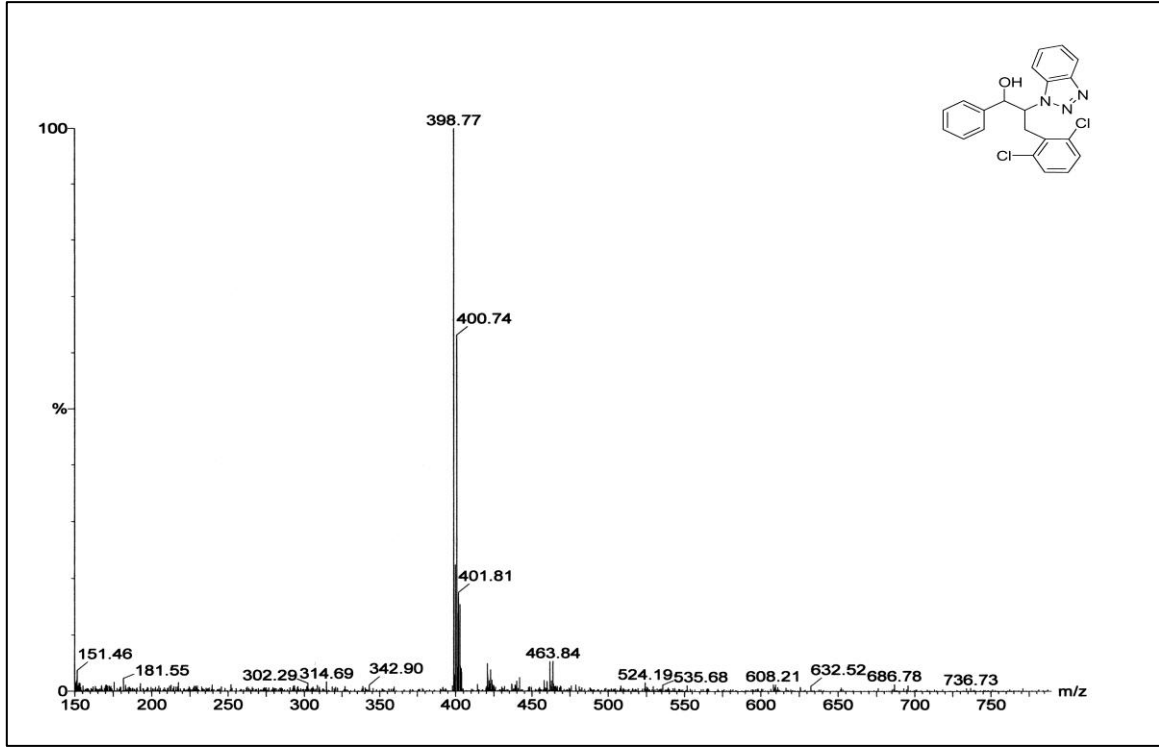
Şekil C.14 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-1-fenil-3-(4-(triflormetil)fenil)propan-1-ol (**5e**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



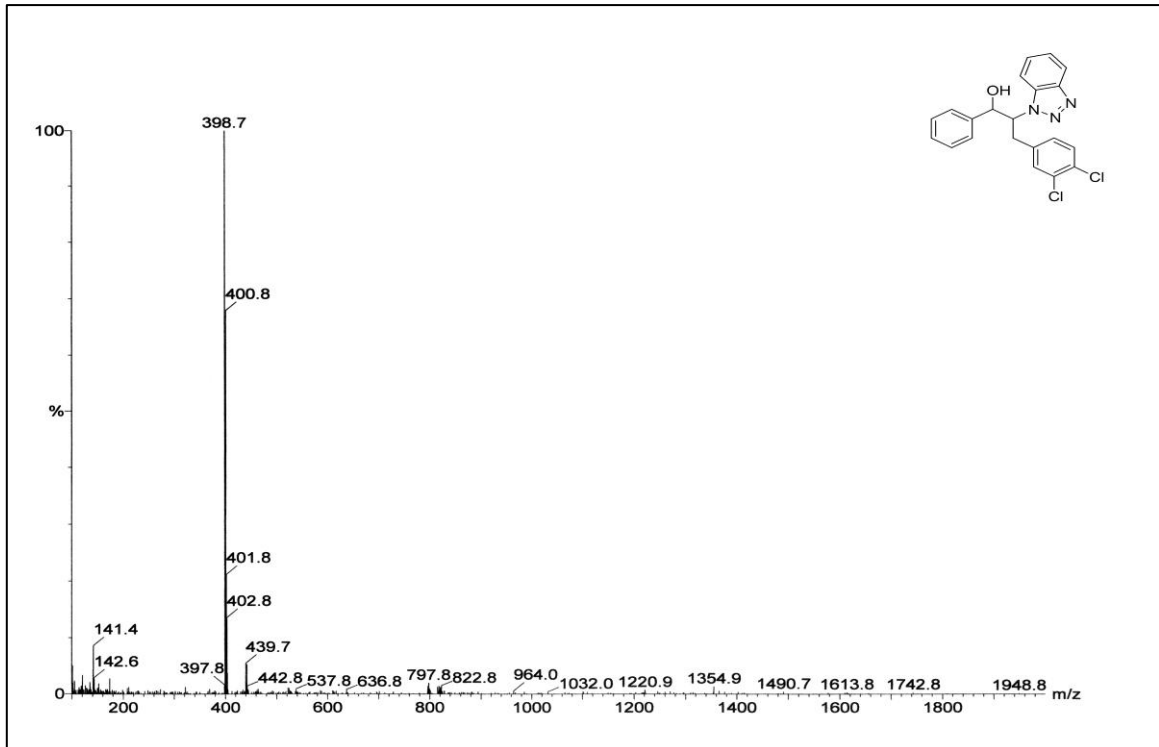
Şekil C.15 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-3-(2,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5f**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



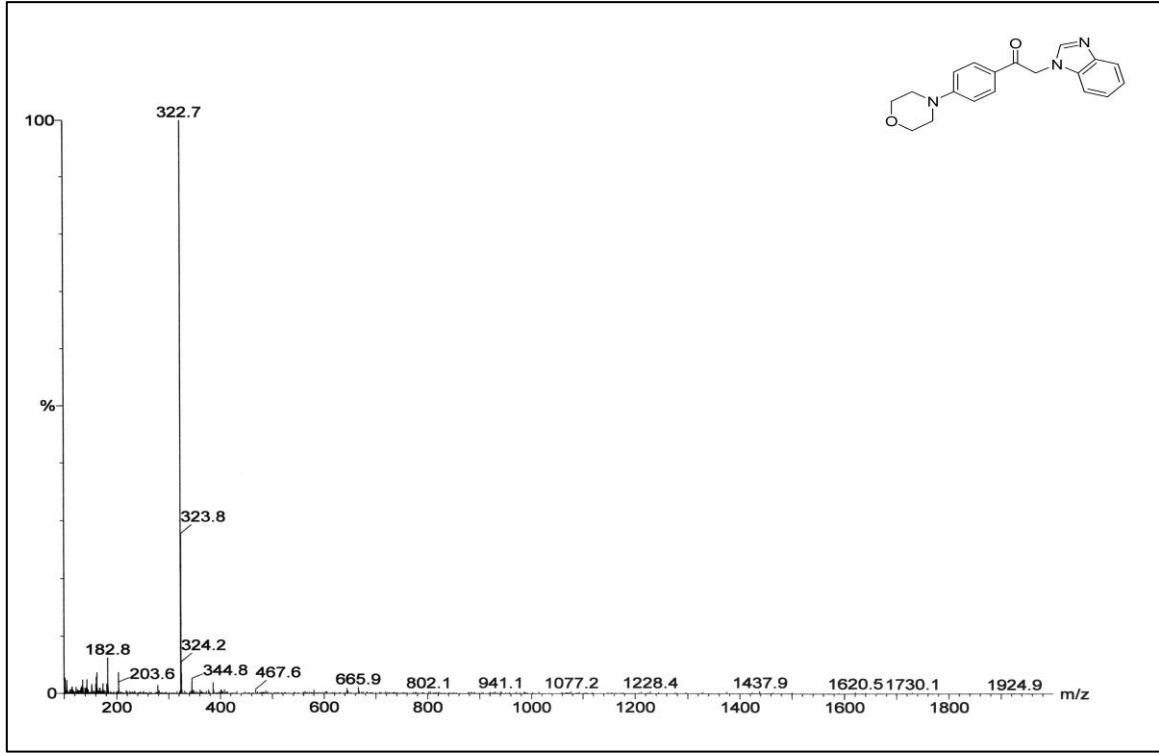
Şekil C.16 2-(1H-Benzotriazol-1-il)-3-(2,5-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5g**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



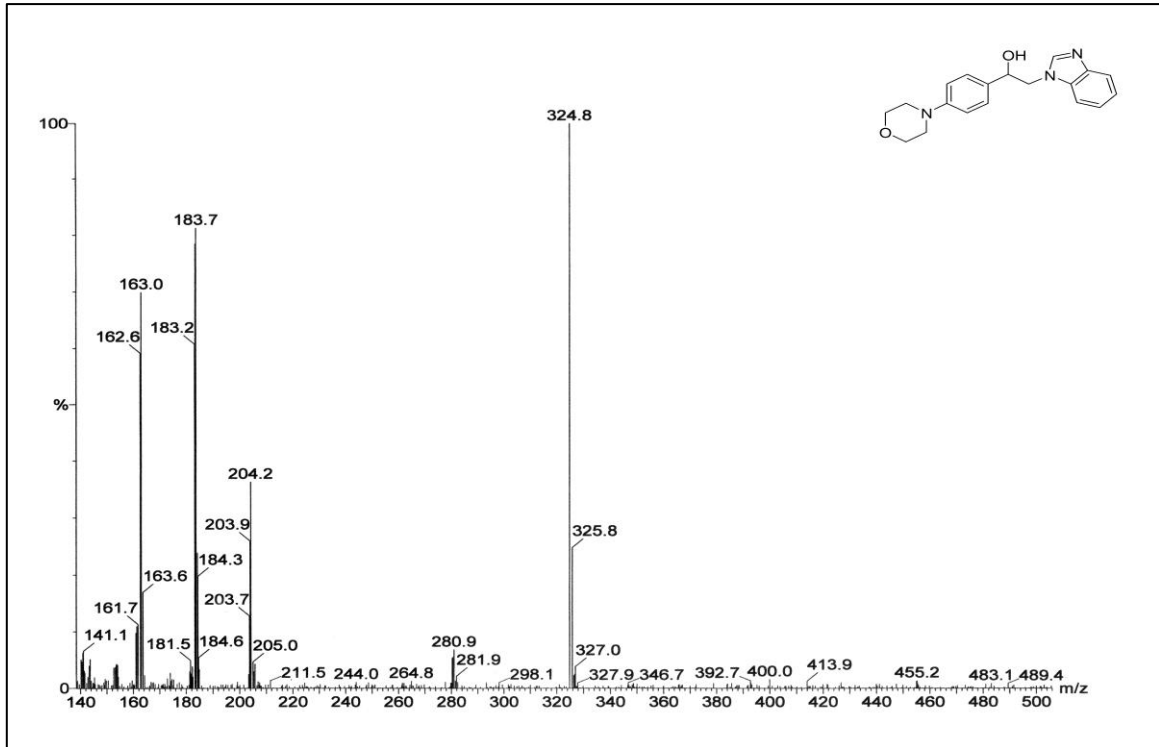
Şekil C.17 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5h**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



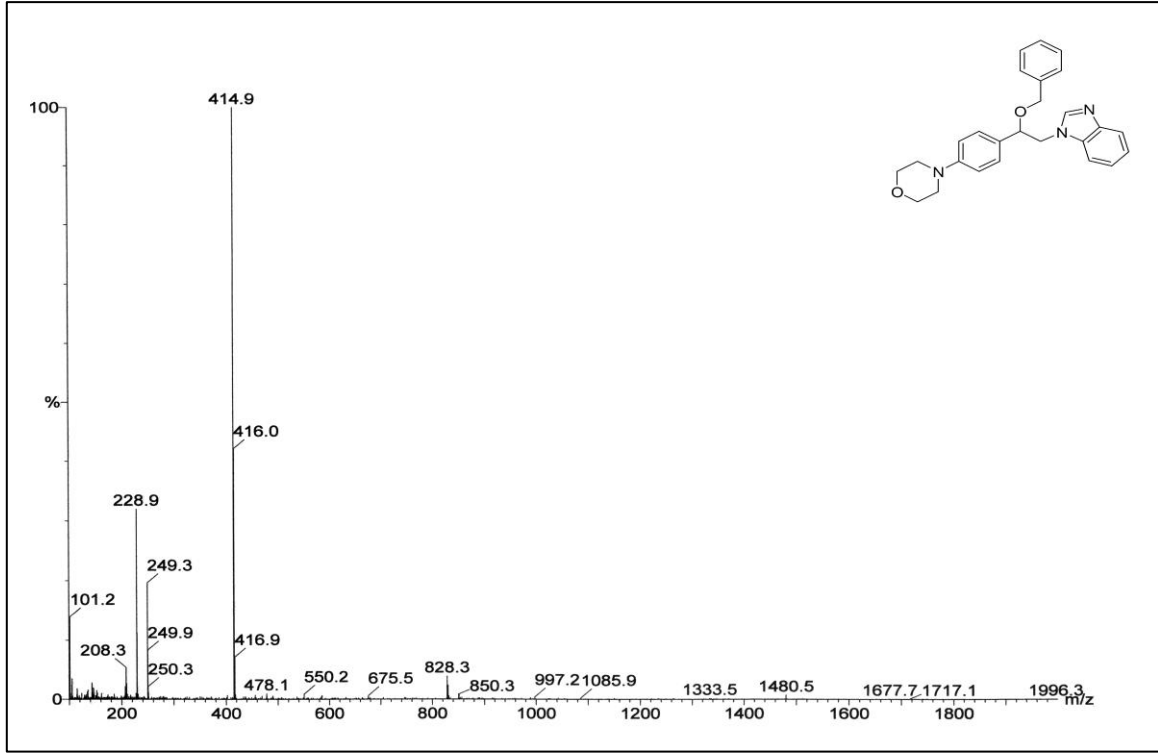
Şekil C.18 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(3,4-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5i**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



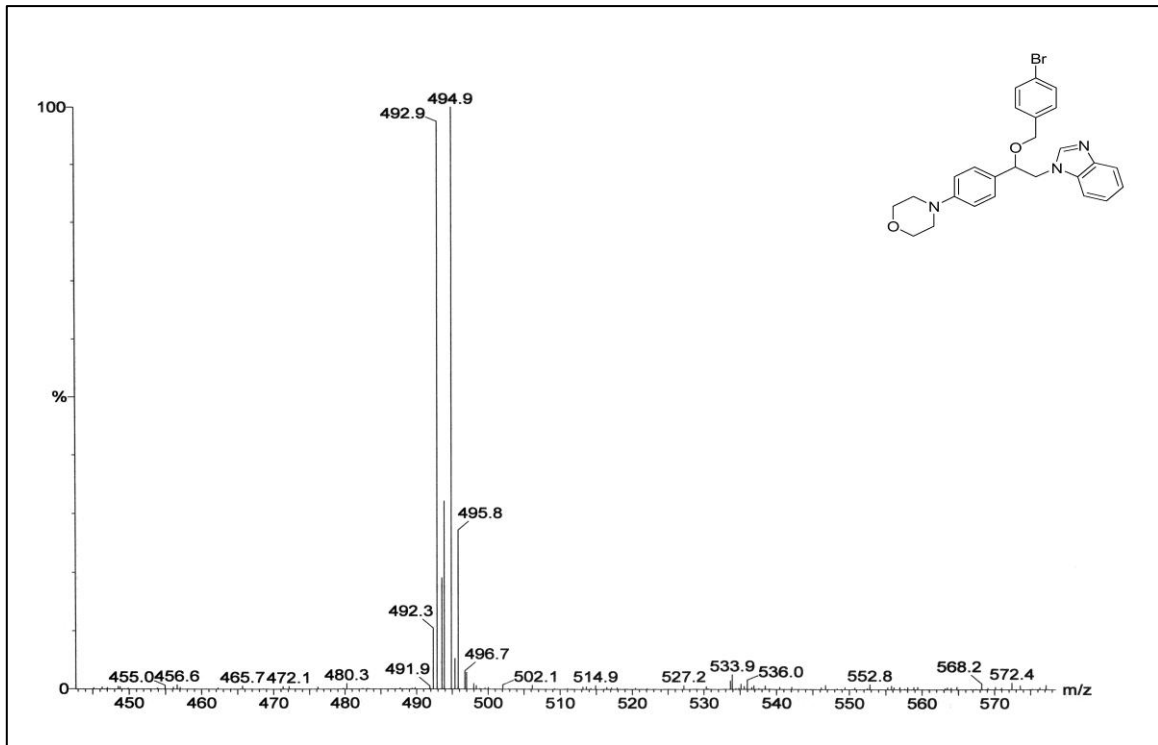
Şekil C.19 2-(1H-Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanon (8) bileşiğine ait kütle spektrumu.



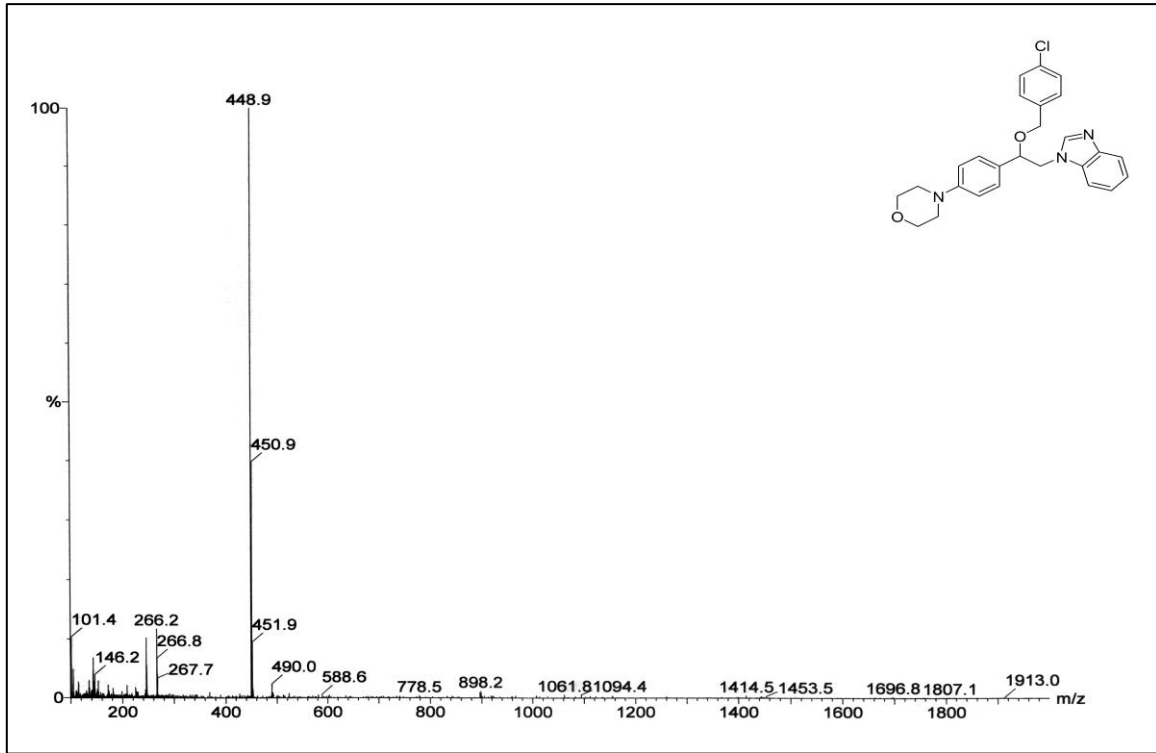
Şekil C.20 2-(1H-Benzimidazol-1-il)-1-(4-morfolinfenil)etanol (9) bileşiğine ait kütle spektrumu.



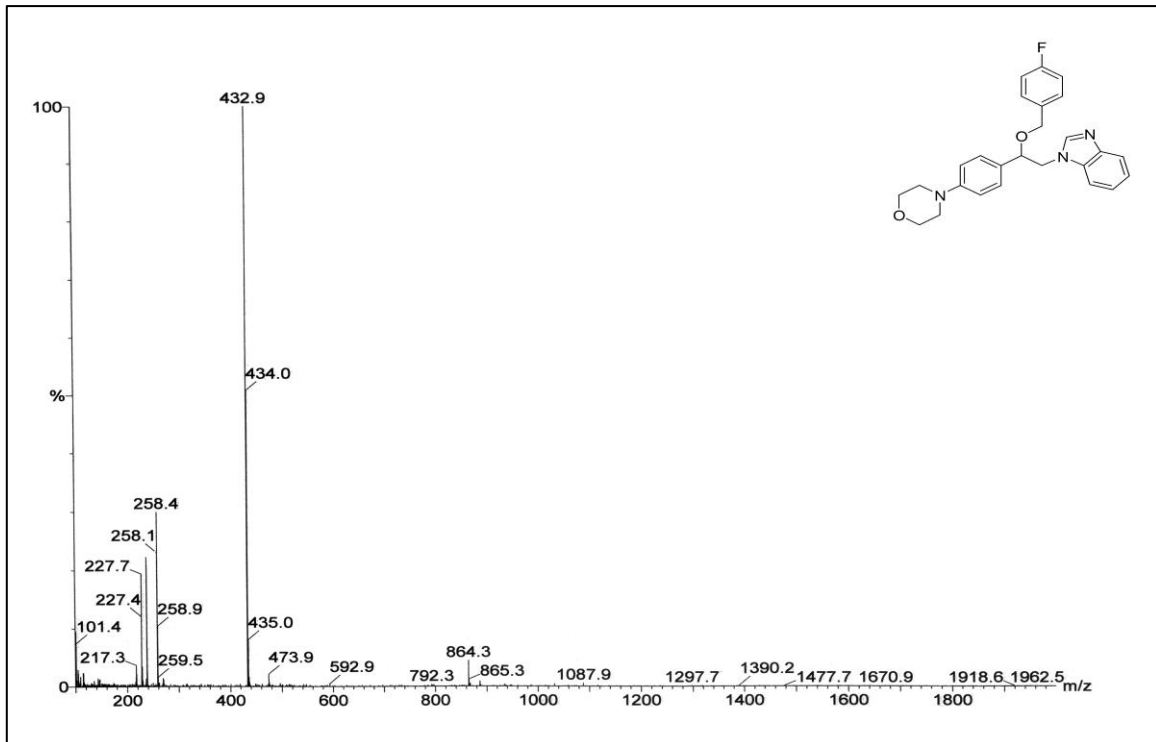
Şekil C.21 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10a**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



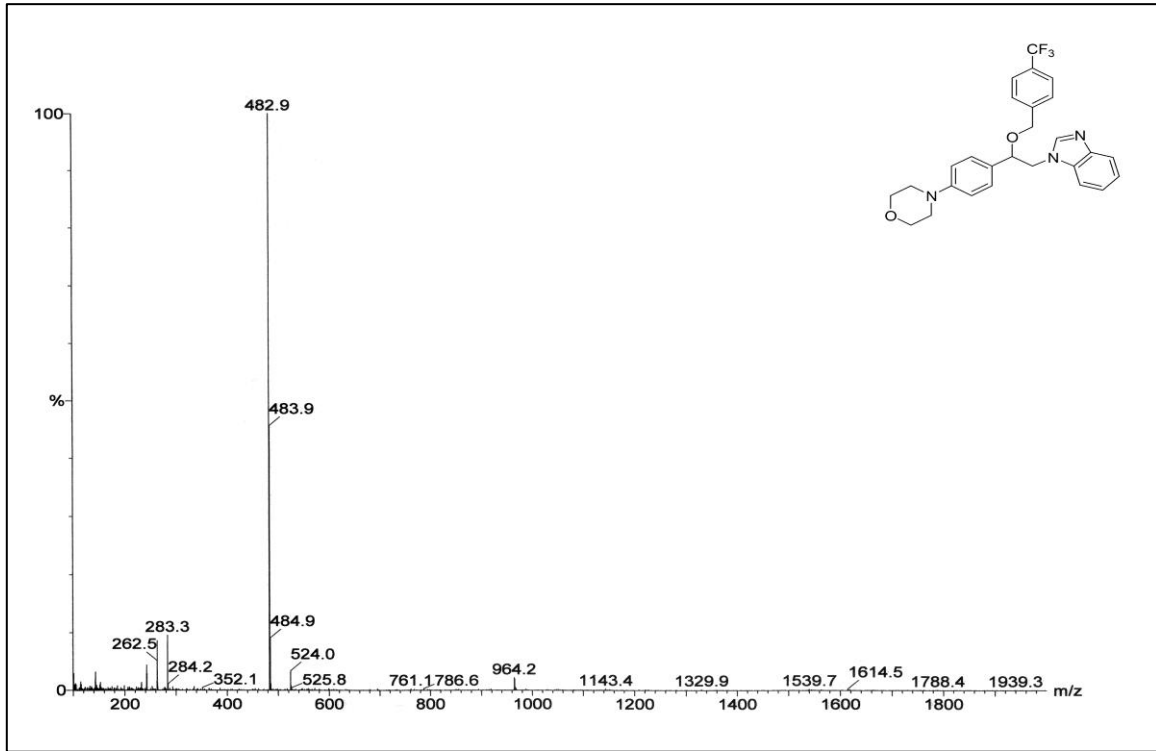
Şekil C.22 1-(2-(4-Brombenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10b**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



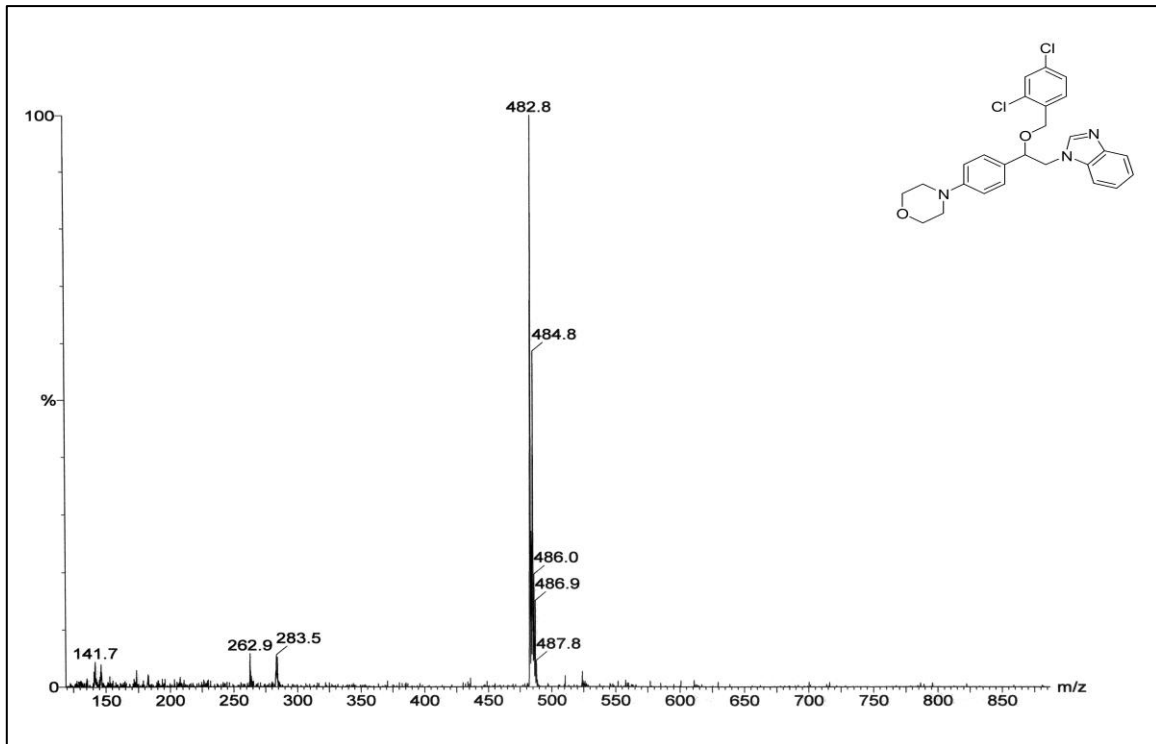
Şekil C.23 1-(2-(4-Klorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10c**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



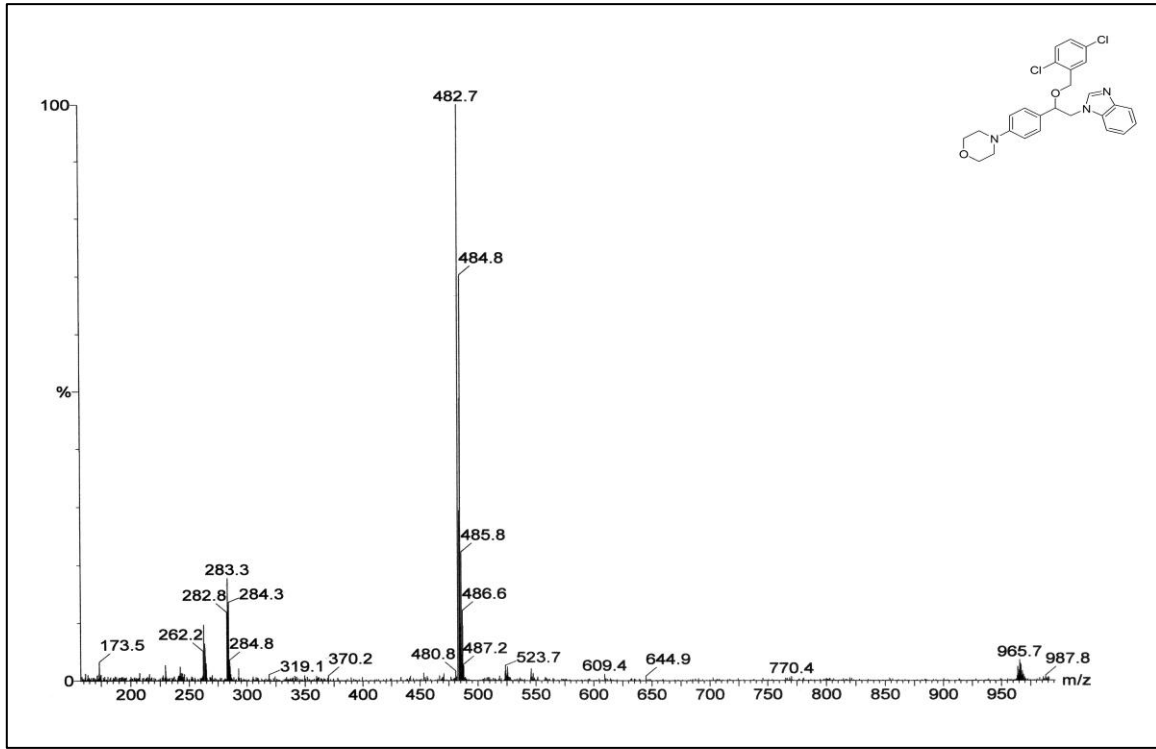
Şekil C.24 1-(2-(4-Florbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10d**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



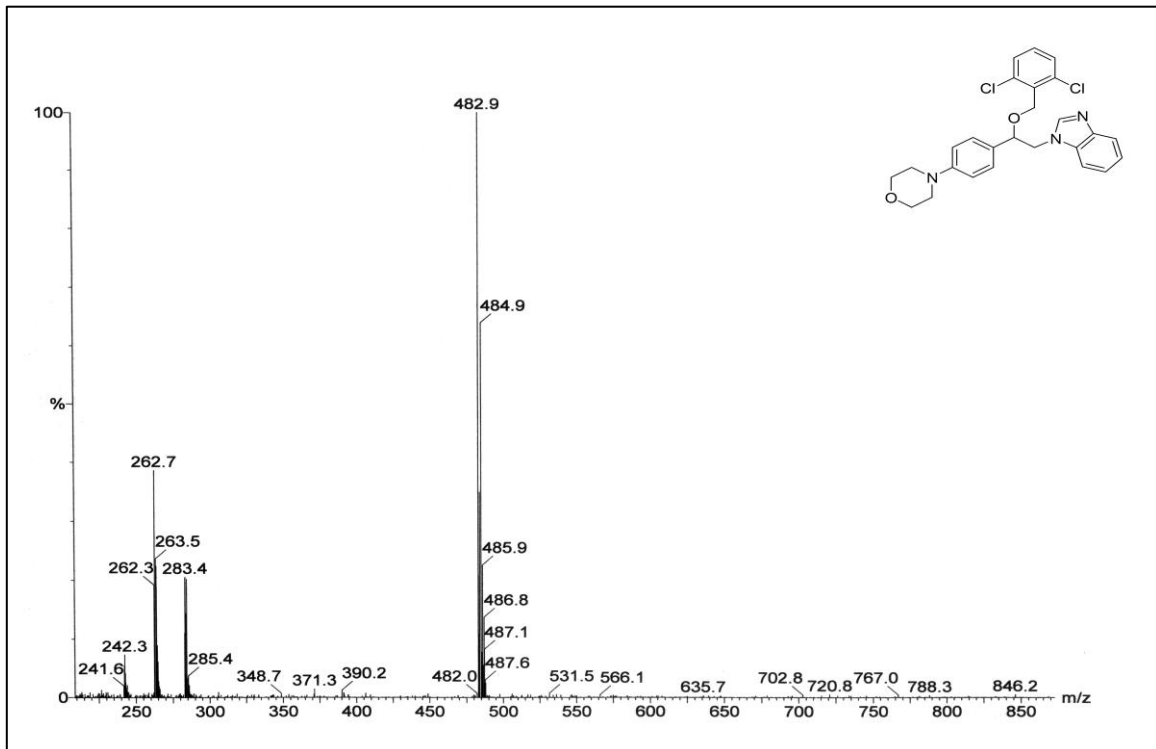
Şekil C.25 1-(2-(4-(Triflormetil)benziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10e**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



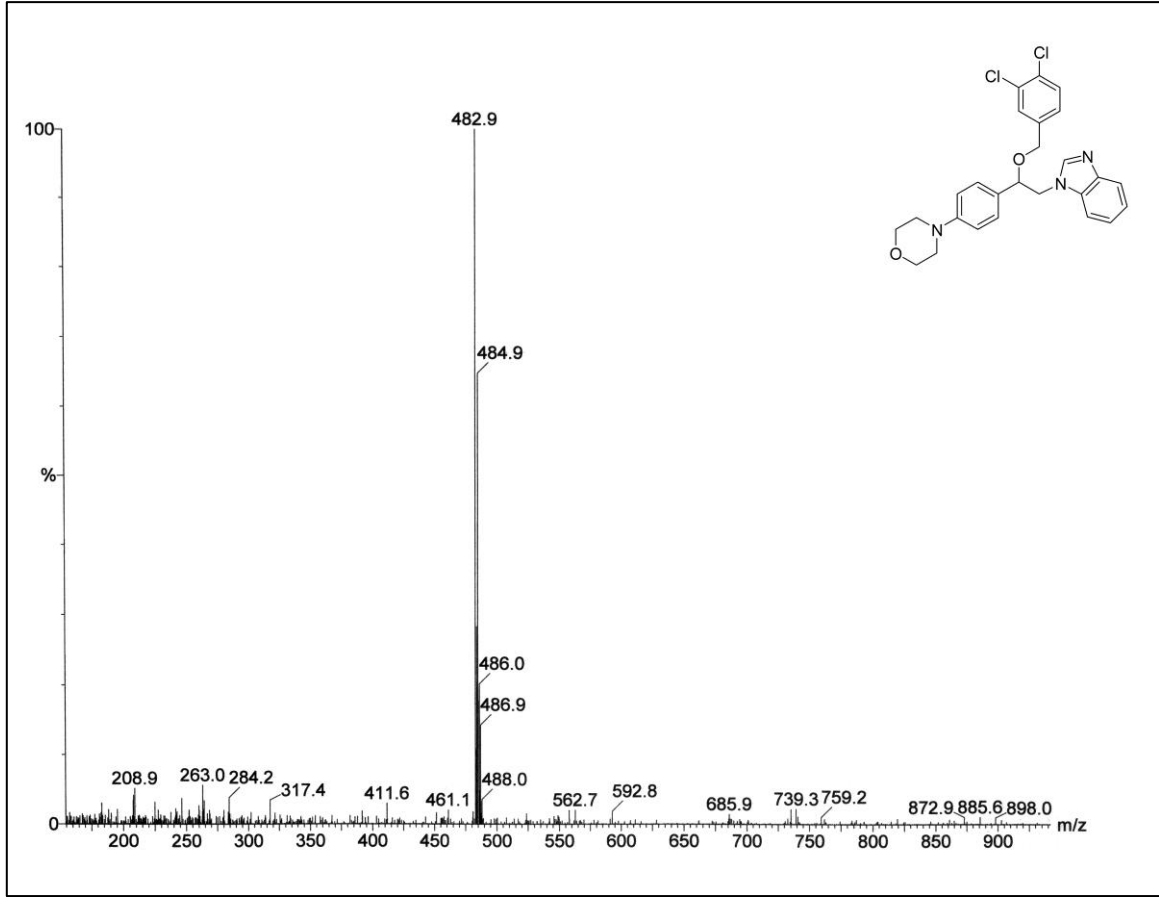
Şekil C.26 1-(2-(2,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinifenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10f**) bileşiğine ait kütle spektrumu.



Şekil C.27 1-(2-(2,5-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10g**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

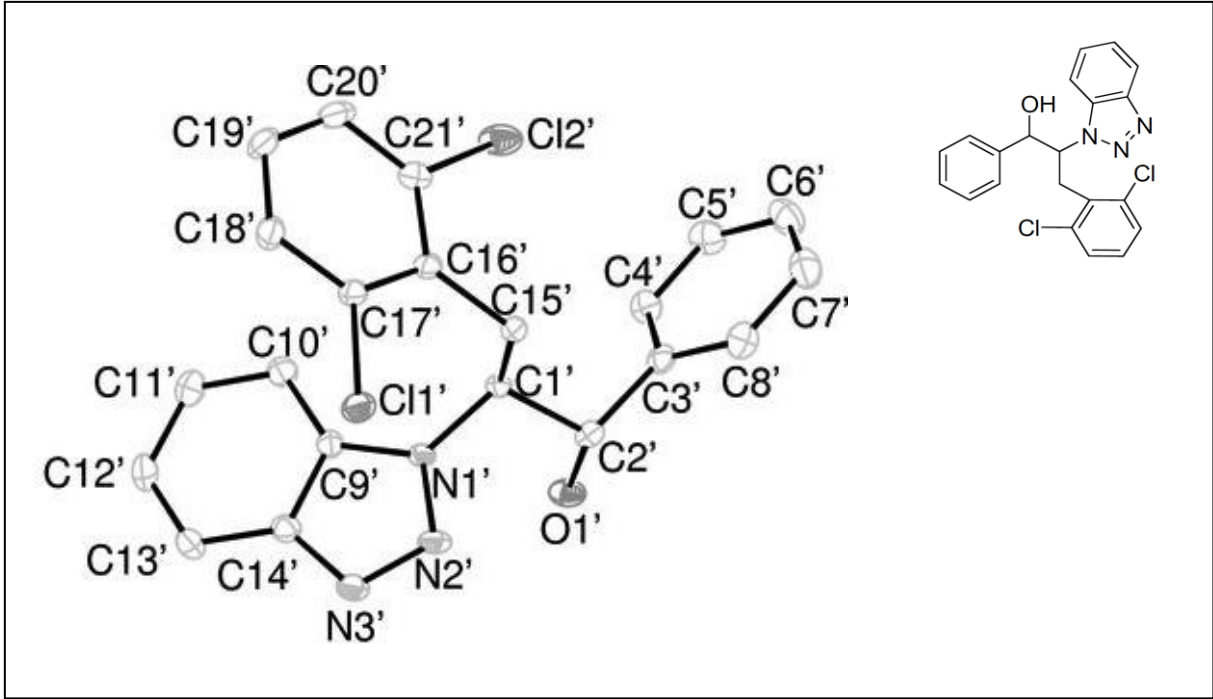


Şekil C.28 1-(2-(2,6-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10h**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

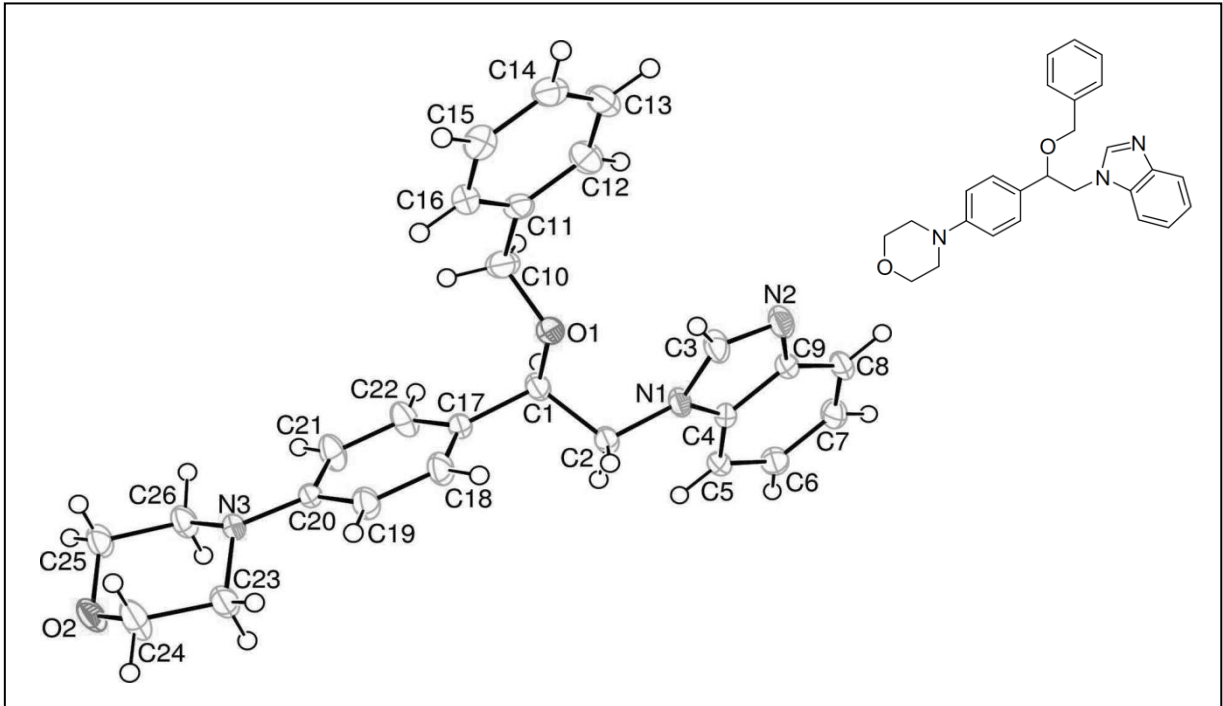


Şekil C.29 1-(2-(3,4-Diklorbenziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10i**) bileşiğine ait kütle spektrumu.

EK D
BİLEŞİKLERİN X-IŞINLARI KRİSTALOGAMLARI



Şekil D.1 2-(1*H*-Benzotriazol-1-il)-3-(2,6-diklorfenil)-1-fenilpropan-1-ol (**5h**) molekülüne ait X-Işınları kristalogramı.



Şekil D.2 1-(2-(Benziloksi)-2-(4-morfolinfenil)etil)-1*H*-benzimidazol (**10a**) molekülüne ait X-Işınları kristalogramı.

ÖZGEÇMİŞ

Seval ÇAPANLAR 1983'de İzmir'de doğdu; ilk ve orta öğrenimini aynı şehirde tamamladı; Çimentaş Lisesi'nden mezun olduktan sonra 2001 yılında Ege Üniversitesi Fen-Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nde lisans eğitimine başladı; 2006'da lisans, 2008 yılında aynı üniversitede yüksek lisans eğitimini tamamladı ve 2008 yılında doktora eğitimine başladı. 2009 yılında eski adıyla Zonguldak Karaelmas Üniversitesi yeni adıyla Bülent Ecevit Üniversitesi'ne araştırma görevlisi olarak atandı ve doktora eğitimine burada devam etti. Halen 2009 yılında girdiği Bülent Ecevit Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda doktora programını sürdürmektedir.

ADRES BİLGİLERİ

Adres : Bülent Ecevit Üniversitesi
Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü
67100, İncivez/ZONGULDAK

Tel : (372) 257 4010/1779
Faks : (372) 257 4181
E-posta : capanlarseval@yahoo.com