

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ OKSADIAZOL- BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE ANTİOKSİDAN
AKTİVİTELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ.**

İlgar KERİMOV

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

DANIŞMAN

Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL

2011 - ANKARA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Denklemler Dizini	x
Şemalar Dizini	xi
Şekiller ve Tablolar Dizini	xiii
Spektrumlar Dizini	xiv

1. GİRİŞ

1.1.	Giriş ve amaç	1
1.2.	Genel Bilgiler	3
1.2.1.	Serbest Radikaller	3
1.2.1.1.	Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	3
1.2.1.1.1.	Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi	4
1.2.1.1.2.	Hücrede Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı	4
1.2.1.1.3.	Hidrojen Peroksit	9
1.2.1.1.4.	HO [•] Radikali	9
1.2.1.1.5.	Superoksit radikali	10
1.2.1.1.6.	Singlet Oksijen	10
1.2.1.1.7.	Peroksil Radikali	11
1.2.1.1.8.	HOCl (Hipokloröz Asit)	12
1.2.1.2.	Reaktif Azot Türleri (RAT)	12
1.2.1.2.1.	Nitrikoksit Radikali	12
1.2.1.2.2.	Peroksinitrit	13
1.2.2.	Lipid Peroksidasyonu	14
1.2.3.	Oksidatif Stres	15

1.2.4.	Antioksidan Bileşikler	16
1.2.4.1.	Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Bileşikler	17
1.2.4.1.1.	Askorbik Asit (C Vitamini)	17
1.2.4.1.2.	α – Tokoferol (E Vitamini)	18
1.2.4.1.3.	β – Karoten	19
1.2.4.1.4.	Likopen	20
1.2.4.1.5.	Folik asit	21
1.2.4.1.6.	İndol- 3- Karbinol	22
1.2.4.2.	Endojen Kaynaklı Antioksidan Bileşikler	23
1.2.4.2.1.	Melatonin (N – Asetil – 5 – metoksi - triptamin)	23
1.2.4.2.2.	İndol- 3- propiyonik asit	24
1.2.4.2.3.	İndolinik Nitroksitler	25
1.2.4.2.4.	α – Lipoik asit	26
1.2.4.2.5.	Glutasyon	26
1.2.4.2.6.	Koenzim Q₁₀	27
1.2.5.	Oksidatif Stresin Neden Olduğu Hastalıklar	27
1.2.5.1.	Ateroskleroz	27
1.2.5.2.	Alzheimer Hastalığı	28
1.2.5.3.	Parkinson Hastalığı	30
1.2.5.4.	Hipertansiyon	31
1.2.5.5.	Diyabet	32
1.2.6.	Anti-aging Olarak Antioksidanların Kullanımı	33
1.2.7.	Kanser Tedavisinde Antioksidanların Kullanımı	33
1.3.	Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	34
1.4.	Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	39
1.5.	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemler	45
1.5.1.	Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle	45
1.5.2.	o-Fenilendiaminlerden hareketle	47
1.5.2.1.	Karboksilik asitlerle reaksiyonuyla	47
1.5.2.2.	Nitriller ile reaksiyonuyla	49
1.5.2.3.	İminoeterler veya iminotiyo eterler ile reaksiyonuyla	49
1.5.2.4.	Aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonuyla	49

1.5.2.5.	2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla	51
1.5.2.6.	Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla	52
1.6.	Oksadiazollerin Genel Sentez Yöntemler	53
1.6.1.	Hidrazitlerden hareketle	53
1.7.	Oksadiazollerin biyolojik aktiviteleri	56

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1.	1,3,4-Oksadiazol-2-amin (1a-4a) Türevlerinin Sentezi	57
2.2.	5-Aril-1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin sentezi	57
2.3.	Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler	59
2.3.1.	Kromatografik Analizler	59
2.3.2.	Erime Noktası Tayinleri	59
2.3.3.	Spektral Analizler	59
2.3.3.1.	¹ H NMR Spektrumları	59
2.3.3.2.	Kütle Spektrumları	59
2.3.3.3.	X-Işınları Kristalografik İncelemeleri	59
2.3.4.	Antioksidan Aktivite Tayinleri	60
2.3.4.1.	DPPH Serbest Radikal Yakalama Etki Tayini	60
2.3.4.2.	EROD Enzim Aktivitesi	60
2.3.4.3.	Lipid Peroksidasyon İnhibisyonu	61

3. BULGULAR

3.1.	1 <i>H</i> -benzimidazol asetik asit hidraziti türevlerinin sentezi	62
3.2.	Bileşik 1-4 için genel	62
3.2.1.	5((2-fenil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (1)	62
3.2.2.	5-((2-(4-klorofenil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (2)	64
3.2.3.	5-((2-(4-metoksifenil)-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (3)	66

3.2.4. 5-((2-(4-(benziloksi)fenil)1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (4)	68
3.3. 5- Aril-1,3,4-oksadiazol türevi (5-24) bileşiklerin sentezi için genel yöntem	70
3.3.1. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5(4-etilfenil)-1,3,4-oksadiazole(5)	70
3.3.2. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-p-tolil-1,3,4-oxadiazole (6)	72
3.3.3. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(3-metilfenil)-1,3,4-oxadiazole(7)	74
3.3.4. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-metilfenil)-1,3,4-oxadiazole (8)	77
3.3.5. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(4-florofenil)-1,3,4-oxadiazole (9)	79
3.3.6. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(4-metoksifenil)-1,3,4-oxadiazole (10)	81
3.3.7. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(4-bromofenil)- 1,3,4- oxadiazole (11)	83
3.3.8. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(4-triflorometilfenil)-1,3,4-oxadiazole (12)	85
3.3.9. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(3-siyanofenil)-1,3,4-oxadiazole (13)	88
3.3.10. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(5-bromo-2-furil)-1,3,4-oksadiazol (14)	90
3.3.11. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol (15)	92
3.3.12. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(3-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol (16)	94
3.3.13. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol (17)	96
3.3.14. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-oksadiazol (18)	98

3.3.15. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (19)	100
3.3.16. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (20)	102
3.3.17. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil-5-(3,5-dinitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (21)	104
3.3.18. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil-5-(3-nitro-4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol (22)	108
3.3.19. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil-5-(4-kloro-3-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (23)	110
3.3.20. 2-((2-(4-klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil-5-(2-floro-5-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (24)	112
3.4. Sentez Edilen Bileşiklerin <i>İn Vitro</i> Antioksidan Aktivitelerinin Tayini	114
3.4.1. DPPH Radikalini Süpürücü Aktivite Tayini	114
3.4.2. EROD Aktivitesi Tayini	116
3.4.3. Lipid Peroksidasyon Düzeyi Tayini	116
4.TARTIŞMA	119
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	123
ÖZET	124
SUMMARY	125
KAYNAKLAR	126
ÖZGEÇMİŞ	

ÖNSÖZ

Yeni ilaç etken maddelerinin tasarımı, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, yapılarının aydınlatılması Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın başlıca araştırma konularıdır. İlaç etken madde tasarım ve sentezine duyduğum ilgi nedeniyle Doktora eğitimime Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nda devam etmeyi tercih ettim. Bu amaçla hazırladığım tez çalışmasında, oksadiazol-benzimidazol halka sistemlerini içeren yeni ilaç etken madde adayı bileşiklerin tasarlanması, sentezleri, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan aktivitelerinin incelenmesi planlanmıştır.

Doktora tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, sorunlarımla yakından ilgilenen, her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL'e tüm içtenliğimle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman bilgi ve deneyimleriyle yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine, çalışmalarım sırasında yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm Anabilim Dalı personeline,

Antioksidan aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Sayın Prof. Dr. Benay CAN-EKE ve Sayın Prof. Dr. Tülay ÇOBAN ile Araştırma Görevlisi Sayın Uzm. Elçin Deniz ÖZDAMAR'a,

NMR ve Kütle analizlerinin yapılmasındaki katkılarından dolayı Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarı sorumlusu Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e,

X-ışınları kırınım analizini yapan Hacettepe Üniversitesi Fizik Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Prof. Dr. Süheyla ÖZBEY ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü öğretim üyelerinden Sayın Doç. Dr. Canan KAZAK'a,

Her zaman bana güç veren aileme ve arkadaşlarıma,

İçtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

BHT	: Butilhidroksitoluen
DHFR	: Dihidrofolat Redüktaz
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetilsülfoksit
DPPH	: 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil
EROD	: 7-Etoksiresorufin <i>O</i> -deetilaz
FONO ₂	: 5-Fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl) benzimidazol
HPLC	: Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
MİK	: Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid
SOD	: Süperoksit dismutaz
MDA	: Malondialdehit
ROT	: Reaktif Oksijen Türleri
RAT	: Reaktif Azot Türleri
CAN	: Seryum amonyum-4-nitrat

DENKLEMLER DİZİNİ

Denklem 1.2.1 :	Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi	4
Denklem 1.2.2 :	CCl_4 'ün serbest radikal oluşturması	7
Denklem 1.2.,3 :	H_2O_2 'nin in vivo olarak oluşumu	9
Denklem 1.2.4 :	Fenton Reaksiyonu	9
Denklem 1.2.5 :	Haber-Weiss Reaksiyonu	10
Denklem 1.2.6 :	Russel mekanizması	11
Denklem 1.2.7 :	H_2O_2 'nin HOCl'e dönüştürülmesi	12
Denklem 1.2.8 :	Peroksinitrit radikalinin oluşumu	14
Denklem 1.2.9 :	E vitaminin yağ asitleri ile reaksiyonu	19

ŞEMALAR DİZİNİ

Şema 1.1 : Daha önceki çalışmalarda elde edilen antioksidan benzimidazol türevleri	3
Şema 1.2: Sentezleri planlanan 2-amino veya 5-aril 1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler	3
Şema 1.3 : Mitokondriyal elektron transport zinciri	5
Şema 1.4 : Araşidonik asit metabolizması	6
Şema 1.5 : Solunum patlaması	7
Şema 1.6 : Sitokrom P450 redüktaz O_2^- üretmesi	8
Şema 1.7 : Nitrik oksid oluşumu	13
Şema 1.8 : Peroksinitrit oluşumu	13
Şema 1.9 : İndol-3-propiyonik asidinin oksidasyonu	25
Şema 1.10 : İndolinik Nitroksitler	25
Şema 1.4.1 : Benzimidazolerin tautomerik karakteri-1	42
Şema 1.4.2 : Benzimidazolerin tautomerik karakteri-2	42
Şema 1.4.3 : Benzimidazolde tautomeri	43
Şema 1.4.4 : Benzimidazolerin tautomerik karakteri-4	44
Şema 1.4.5 : Benzimidazolerin tautomerik karakteri-5	45
Şema 1.5.1 : <i>o</i> -Nitroarilaminlerden hareketle benzimidazol sentezi	46
Şema 1.5.2 : Dinitrobenzen türevlerinden hareketle benzimidazol sentezi	46
Şema 1.5.3 : Phillips benzimidazol sentezi-1	47
Şema 1.5.4 : Bisbenzimidazol sentezi	47
Şema 1.5.5 : Polifosforik asitle benzimidazol sentezi	48
Şema 1.5.6 : <i>o</i> -Fenilendiaminlerin nitrillerle reaksiyonuyla benzimidazol sentezi	48
Şema 1.5.7 : 2-Benzilbenzimidazol sentezi	49
Şema 1.5.8 : 1-Benzil-2-fenilbenzimidazol sentezi	49
Şema 1.5.9 : Nitrobenzen varlığında benzimidazol sentezi	50
Şema 1.5.10 : 2-Arilbenzimidazol sentezi	50
Şema 1.5.11 : İndiyum beraberliğinde benzimidazol sentezi	51

Şema 1.5.12 : <i>o</i> -Fenilendiaminlerin ketonlarla reaksiyonuyla benzimidazol sentezi	51
Şema 1.5.13 :1 <i>H</i> -Benzimidazol-2-karbamat sentezi	52
Şema 1.5.14 :2-Aminobenzimidazol sentezi	52
Şema 1.6.1 :Seryumamonyum-4-nitrat varlığında 1,3,4-oksadiazol sentezi	53
Şema 1.6.2 :1,3,4-Oksadiazol-5-tiyon sentezi	53
Şema 1.6.3 :5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol sentezi	53
Şema 1.6.4 :4,5-Dihidro-1,3,4-oksadiazol sentezi	54
Şema 1.6.5 :1,3,4-Oksadiazol sentezi	54
Şema 1.6.6 :1,3,4-Oksadiazollerin mikrodalga sentez reaksiyonuyla eldesi	54
Şema 1.6.7 :5-merkapto-1,3,4 oksadiazol sentezi	55
Şema 1.6.8 :Karbazol 1,3,4-oksadiazol sentezi	55
Şema 2.1 : 1,3,4-oksadiazol-2-amin türevi bileşiklerin sentezi	57
Şema 2.2 : 5-Aril-1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin sentezi	58

ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Şekil 1.1	: Zarar görmüş bir hücrenin antioksidanlarla tedavi edilmesi	17
Şekil 3.1	: 21 no'lu bileşiğin kristalografik olarak numaralandırılmış çizimi	108
Şekil 3.2	: 21 no'lu bileşiğin birim hücrede paketlenmeleri (düzenlenimlerini) ve hidrojen bağları	109
Tablo 1	: 1,3,4-Okzadiazol-2-amin (1-4) türevleri	58
Tablo 2	: 5-Aril-1,3,4-okzadiazol türevi bileşikler	59
Tablo 3	: Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikali süpürücü aktiviteleri	115
Tablo 4	: Sentezlenen bileşiklerin lipit peroksidasyonu inhibisyonu ve EROD enzim aktivitesi üzerindeki etkiler	118

SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum 1 : Bileşik 1'in kütle spektrumu	63
Spektrum 2 : Bileşik 1'in ¹ H-NMR spektrumu	63
Spektrum 3 : Bileşik 2'nin kütle spektrumu	65
Spektrum 4 : Bileşik 2'nin ¹ H-NMR spektrumu	65
Spektrum 5 : Bileşik 3'ün kütle spektrumu	67
Spektrum 6 : Bileşik 3'ün ¹ H-NMR spektrumu	67
Spektrum 7 : Bileşik 4'ün kütle spektrumu	69
Spektrum 8 : Bileşik 4'ün ¹ H-NMR spektrumu	69
Spektrum 9 : Bileşik 5'in kütle spektrumu	71
Spektrum 10 : Bileşik 5'in ¹ H-NMR spektrumu	71
Spektrum 11: Bileşik 6'nın kütle spektrumu	73
Spektrum 12 : Bileşik 6'nın ¹ H-NMR spektrumu	73
Spektrum 13 : Bileşik 7'nin kütle spektrumu	75
Spektrum 14 : Bileşik 7'nin ¹ H-NMR spektrumu	75
Spektrum 15: Bileşik 7'nin ¹³ C-NMR spektrumu	76
Spektrum 16 : Bileşik 8'in kütle spektrumu	78
Spektrum 17 : Bileşik 8'in ¹ H-NMR spektrumu	78
Spektrum 18 : Bileşik 9'un kütle spektrumu	80
Spektrum 19 : Bileşik 9'un ¹ H-NMR spektrumu	80
Spektrum 20: Bileşik 10'un kütle spektrumu	82
Spektrum 21 : Bileşik 10'un ¹ H-NMR spektrumu	82
Spektrum 22 : Bileşik 11'in kütle spektrumu	84
Spektrum 23 : Bileşik 11'in ¹ H-NMR spektrumu	84
Spektrum 24: Bileşik 12'nin kütle spektrumu	86
Spektrum 25 : Bileşik 12'nin ¹ H-NMR spektrumu	86
Spektrum 26: Bileşik 12'nin ¹³ C-NMR spektrumu	87
Spektrum 27: Bileşik 13'ün kütle spektrumu	89
Spektrum 28 : Bileşik 13'ün ¹ H-NMR spektrumu	89
Spektrum 29: Bileşik 14'ün kütle spektrumu	91

Spektrum 30 : Bileşik 14'ün ¹ H-NMR spektrumu	91
Spektrum 31: Bileşik 15'in kütle spektrumu	93
Spektrum 32 : Bileşik 15'in ¹ H-NMR spektrumu	93
Spektrum 33: Bileşik 16'nın kütle spektrumu	95
Spektrum 34 : Bileşik 16'nın ¹ H-NMR spektrumu	95
Spektrum 35: Bileşik 17'nin kütle spektrumu	97
Spektrum 36: Bileşik 17'nin ¹ H-NMR spektrumu	97
Spektrum 37: Bileşik 18'in kütle spektrumu	99
Spektrum 38: Bileşik 18'in ¹ H-NMR spektrumu	99
Spektrum 39: Bileşik 19'un kütle spektrumu	101
Spektrum 40 : Bileşik 19'un ¹ H-NMR spektrumu	101
Spektrum 41: Bileşik 20'nin kütle spektrumu	103
Spektrum 42 : Bileşik 20'nin ¹ H-NMR spektrumu	103
Spektrum 43: Bileşik 21'in kütle spektrumu	105
Spektrum 44 : Bileşik 21'in ¹ H-NMR spektrumu	105
Spektrum 45: Bileşik 22'nin kütle spektrumu	109
Spektrum 46: Bileşik 22'nin ¹ H-NMR spektrumu	109
Spektrum 47: Bileşik 23'ün kütle spektrumu	111
Spektrum 48: Bileşik 23'ün ¹ H-NMR spektrumu	111
Spektrum 49: Bileşik 24'ün kütle spektrumu	113
Spektrum 50: Bileşik 24'ün ¹ H-NMR spektrumu	113

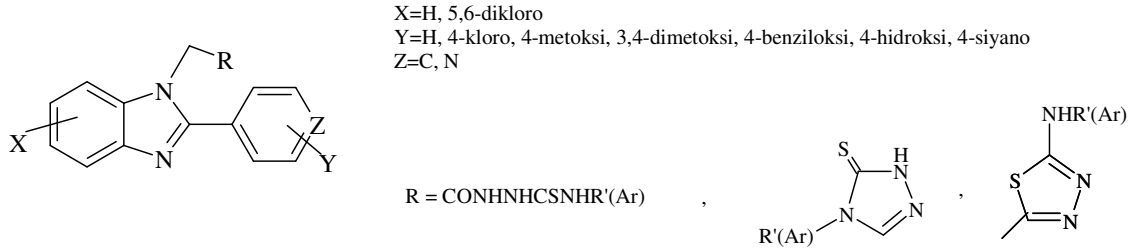
1. GİRİŞ

1.1. Giriş ve Amaç

Antioksidanların öyküsü serbest radikallerle başlar. Ortaklanmamış elektron taşıyan ve diğer biyolojik materyallerle reaksiyona girme eğilimi taşıyan atom veya moleküllere serbest radikaller adı verilmektedir. Yüksek aktiviteye sahip serbest radikaller, kirli havada, sigara dumanında, radyasyonda, bitki koruma ilaçlarında, bozulmuş gıdalarda bulunmaktadır.

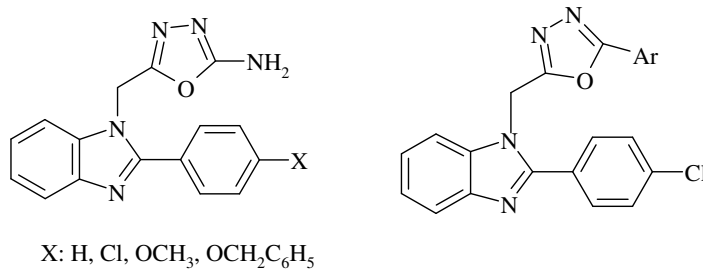
Serbest radikaller normal hücrelere saldırabilen, onları tahrip eden veya mutasyona uğratan dengesiz oksijen molekülleridir. Serbest radikallerin vücuttaki zararlarının başında kanser, kalp hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar gelmektedir. Vücudumuzun serbest radikalleri tanıyan ve onları etkisiz hale getiren bir sistemi olmasına rağmen bazı durumlarda serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasındaki denge bozulmakta, bu durumda da antioksidan bileşikler kullanılarak bu dengenin korunması sağlanmaktadır. Yüksek oranda reaktif ve tahrip gücü fazla moleküller serbest radikaller, insan sağlığı ve hastalıklardaki rollerinden dolayı son yıllarda oldukça önemli hale gelmiştir. İnsan vücudunda da oksidatif reaksiyonların neden olabileceği hasara karşı kendi savunma sistemleri vardır ve oldukça yaygındır. Antioksidan işlev gören bu mekanizmalar Reaktif Oksijen Türlerinin (ROT) farklı formlarına karşı hücreleri korumaktadır (Frei, 1997). Ancak canlı organizmada var olan bu savunma mekanizmaları bazı durumlarda yetersiz kalmakta ve oksidatif reaksiyonların hasarlarına karşı vücudumuzu korumak üzere dışardan antioksidan alımına gereksinim duyulmaktadır. Çünkü antioksidanlar ROT'ni, çeşitli biyolojik moleküllere zarar vermeden süpürürler ya da örneğin lipid peroksidasyonu gibi oksidan bir sistemin radikal zincir reaksiyonunu bölerek oksidatif hasarın yayılmasını önlerler.

Benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal, antiallerjik, antihelmantik, antikanser aktivitelerinin yanında antioksidan özelliğe de sahip olduğu bilinmektedir. Ayhan-Kılıçgil ve arkadaşları daha önceki çalışmalarında literatür verileri ışığında, benzimidazol halkasının 2. konumunda fenil/4-sübstitüefenil/piridinil, 1. konumunda ise aril veya alkil sübtitüe tiyosemikarbazit veya metilen köprüsü ile benzimidazol halkasına bağlı 1,2,4-triazol ve 1,3,4-tiyadiazol halkası içeren bileşiklerin sentezlerini gerçekleştirmiş, bileşiklerin antioksidan aktivitelerini *in vitro* lipid peroksidasyonu inhibisyonu, EROD enzim aktivitesi ve DPPH radikalini yakalayıcı özellikleri açısından incelemiş ve elde edilen bileşiklerin çoğunun standart bileşiklerden daha aktif olduklarını saptamıştır.



Şema 1.1. Daha önceki çalışmalarda elde edilen antioksidan benzimidazol türevleri

Yeni ilaç etken maddesi geliştirme amacıyla, bu çalışmada benzimidazol yapısının 1. konumunda metilen köprüsü ile bağlı ve 1,2,4-triazol veya 1,3,4-tiyadiazol halkası yerine 2. konumunda amin veya 5. konumunda aril sübtitüentleri içeren 1,3,4-oksadiazol halkası taşıyan bileşiklerin sentezleri, yapılarının aydınlatılması ve antioksidan özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



Şema 1.2. Sentezleri planlanan 2-amino veya 5-aril 1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler

1.2. Genel Bilgiler

1.2.1. Serbest Radikaller

Tahrip gücü fazla reaktif moleküler serbest radikaller, insan sağlığı ve hastalıklardaki rollerinden dolayı son yıllarda oldukça önemli hale gelmiştir.

Genelde, serbest radikaller, en yakınlarındaki stabil moleküle, onun elektronunu çalmak üzere atak yaparlar ve atak yapılan molekül elektronunu kaybettiğinde, radikal haline döner. Oluşan bu reaktif radikaller, domino taşları gibi bir dizi zincir reaksiyonu başlatırlar. Bu süreç, yaşayan bir hücrenin hasarı veya ölümü ile sonuçlanır.

Moleküler zincir reaksiyonlarının, canlı dokuların fonksiyonları ve yapısına özgü etkileri vardır. Sonuç olarak, doğal seleksiyon, reaktif oksijen türleri (ROT)'nin kuvvetli yıkıcı etkisini kontrol ya da nötralize eden bir seri intrasellüler koruma mekanizması geliştirmiştir. Bu mekanizma özellikle ROT ile reaksiyon veren moleküller tarafından gerçekleştirilir. Bu moleküllerin bazıları E ve C vitamini gibi basit moleküllerken, bazıları ise superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi enzimlerdir. Bu bileşiklerin tamamı serbest radikal süpürücüler olarak adlandırılırlar (Burkley, 2002).

1.2.1.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

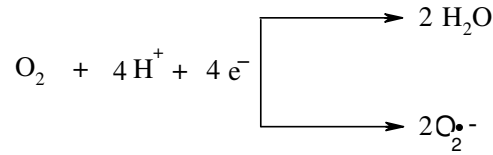
İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren ve en çok kullanılma özelliğine sahip olan moleküler oksijen (O_2), yapısı itibariyle radikal olmaya uygun olduğundan serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tabirle reaktif oksijen türleri akla gelmektedir.

Reaktif oksijen türleri, kanser, gastrik ülser, alzheimer, artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta önemli fizyolojik role sahip moleküllerdir (Rice-

Evans ve ark., 1991). Bu radikaller çoğunlukla üst düzeyde reaktif bir nitelik taşırlar. Çünkü bu tür yapıların elektronları, daha kararlı hale gelmek için, diğer bir elektron ile arasında kimyasal bir bağ kurarak bir araya gelirler. Olayın dönüm noktası diyebileceğimiz bu bulgu, yıllar önce Linus Pauling tarafından saptanmış ve kendisine 1954 senesinde kimya alanında Nobel ödülünü kazandırmıştır (Frei, 1997).

1.2.1.1.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi

Normal hücre solunum süresince, oksijen, su ve oldukça reaktif bir bileşik olan superoksida çevrilir (Denklem 1.2.1).



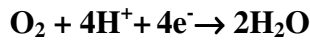
Denklem 1.2.1

1.2.1.1.2. Hücrede Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı

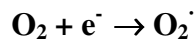
Hücrede reaktif oksijen türü olabilecek değişik kaynaklardan söz edilmektedir. Bunların başlıcaları;

- Mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı (Şema 1.3)

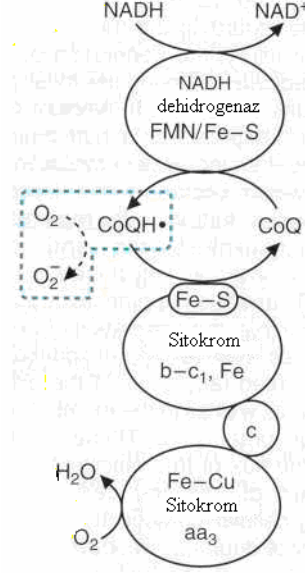
Normal elektron akışı esnasında en son oluşan ürün sudur:



Elektron taşıma zinciri dışında molekülerin oksijenle doğrudan olarak reaksiyona girmesi de superoksit radikalini oluşturmaktadır.



Mitokondriyal zincirdeki elektronların yaklaşık %1-2'si bu şekilde toksik bir ürünü oluşturmaktadır.



Şema 1.3. Mitokondriyal elektron taşıma zinciri

- Mikrozomal elektron taşıma zinciri :

Endoplazmik retikulumda özellikle ksenobiyotiklerin ve diğer endojen maddelerin metabolizması sırasında yan ürün olarak serbest radikaller üretilir. Burada elektronların etkileştiği en önemli yapı NADPH sitokrom P450 redüktaz enzimidir.

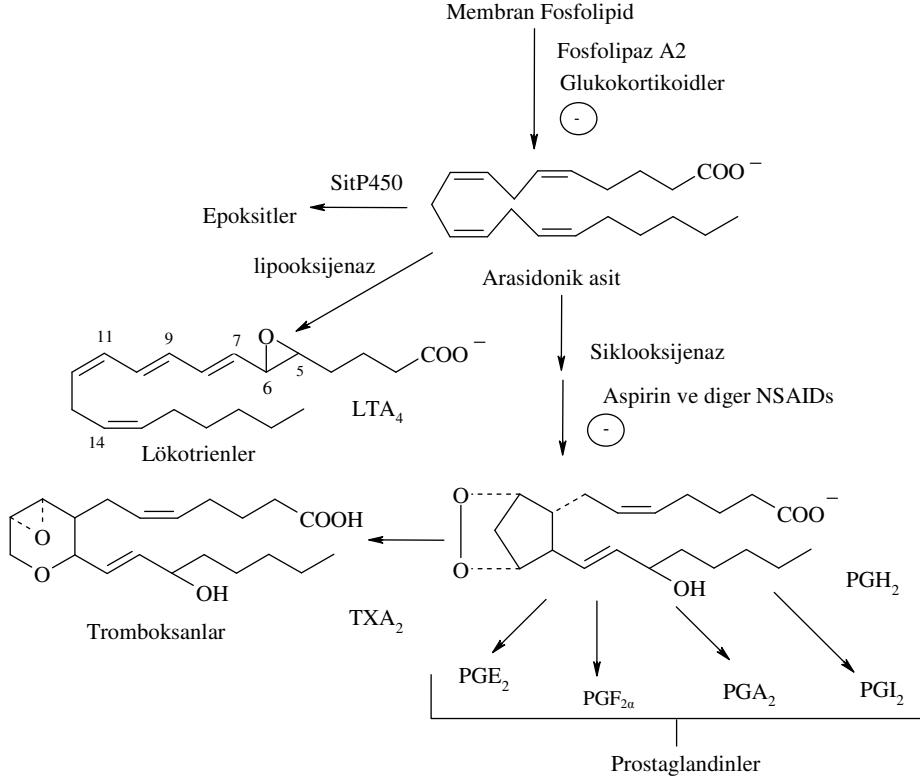
- Karışık fonksiyonlu oksidazlar:

Amino asit oksidaz, sitokrom oksidaz, monoamin oksidaz ve ksantin oksidaz radikal oluşumuna neden olan enzimlerdir. Bunlardan özellikle ksantin oksidaz pürin katabolizmasının son iki reaksiyonunu katalizleyen enzim olarak bazı özel durumlarda fazla miktarda O₂⁻ üretmektedir.

- Araşidonik asit metabolizması (enzimatik lipid peroksidasyonu)(Şema 1.4).

Araşidonik asit metabolizması da reaktif oksijen metabolitlerinin önemli bir kaynağıdır. Fagositik hücrelerin uyarılması, fosfolipaz ve protein kinazın aktivasyonuna ve plazma membranından araşidonik asidin serbestleşmesine yol

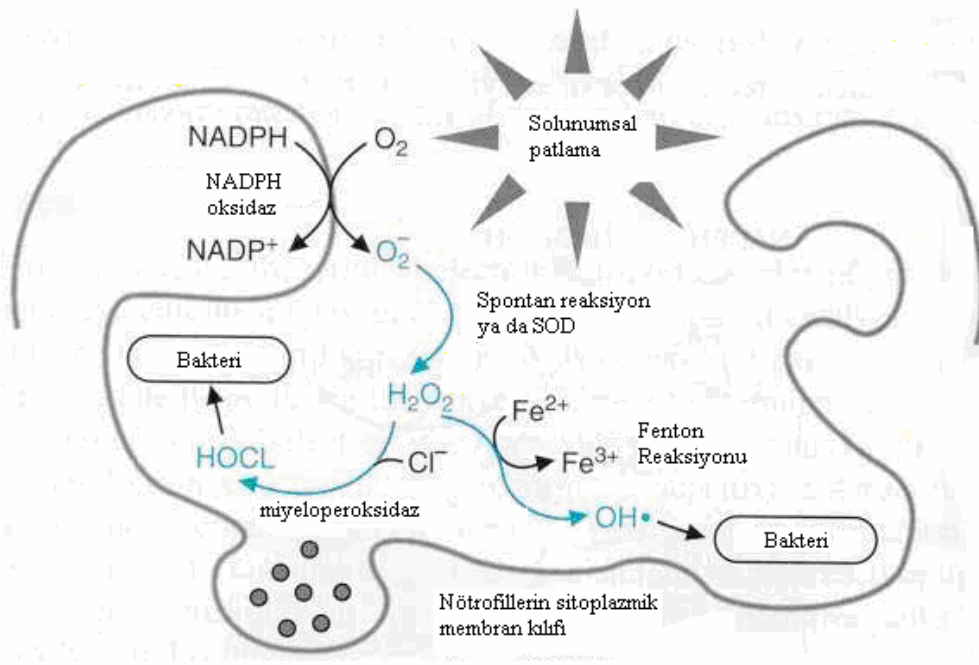
açar. Araşidonik asidin enzimatik oksidasyonu da çeşitli serbest radikal ara ürünleri meydana gelir. Araşidonik asid metabolizması sonucu serbest radikal üretimine "enzimatik lipid peroksidasyonu" denir.



Şema 1.4. Araşidonik asid metabolizması.

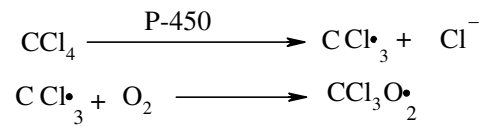
- Solunum patlaması: (Şema 1.5)

Nötrofiller fagositoz esnasında, membran ve sitoplazmalarında buldukları NADPH oksidaz ve myeloperoksidaz ve enzimleri ile hem serbest oksijen radikalleri hem de aşırı okside edici HOCl gibi bileşikleri üreterek karşılaştıkları virus, bakteri, mantar gibi patojenleri yok ederler. Bu işlemler esnasında hem ana hem de ara ürün olarak çok fazla miktarda ROT oluşmaktadır (Gülay, 2006).



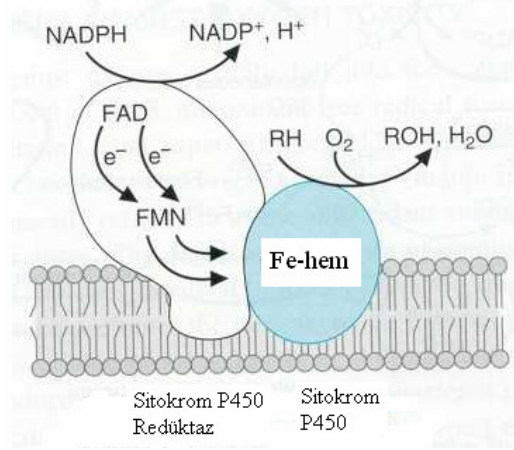
Şema 1.5. Solunum patlaması

- Bazı yabancı toksik maddelerin etkisi,
 1. Toksinin kendisi bir serbest radikaldir [kirli havanın koyu rengini veren azot dioksit gazı (NO_2^\bullet)].
 2. Toksin bir serbest radikale metabolize olur (Denklem 1.2.2).



Denklem 1.2.2 CCl_4 'ün serbest radikal oluşturması

3. Toksinin metabolizması sonucu serbest oksijen radikali meydana gelir. Bazı hallerde sitokrom P450, aşırı miktarda süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) üreten bir izoenzime dönüşür (Şema1.6).



Şema 1.6. Sitokrom P450 redüktazın $O_2^{\cdot-}$ üretmesi

4. Toksin, antioksidan aktiviteyi düşürür.

Örneğin parasetamolün karaciğerde sitokrom P450 tarafından metabolizması, glutatyonun miktarını azaltır (Altınışık, 2000).

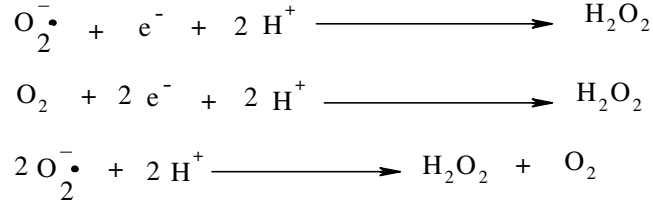
Çeşitli biçimlerde oluşan bu reaktif oksijen türleri, sonuçta protein parçalanmasına yol açarak, nükleik asitler, şekerler, proteinler ve lipidler ile reaksiyona girerler (Mignon., 2002).

Düşük konsantrasyonlarda, ROT, hücrelerin sinyalizasyon sürecinde işlev görür; yüksek konsantrasyonlarda ise DNA ve RNA gibi hücresel makromoleküllere zarar verir ve hücreleri apoptozise (programlı hücre ölümüne) götürürler..

ROT'nin lipidlere olan etkisi ise lipid peroksidasyonunu indüklemeleri şeklindedir.

1.2.1.1.3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

Hipokloröz asit gibi, H₂O₂ de serbest radikal değildir. Ancak H₂O₂ *in vivo* olarak süperoksit radikalinin oksidazlarla dismutasyonu sonucu oluşabilir (Denklem 1.2.3). H₂O₂ membranları geçerek, bir seri bileşiği yavaş yavaş oksitleyebilmektedir.



Denklem 1.2.3. H₂O₂'nin *in vivo* olarak oluşumu.

H₂O₂' in organizmadaki bazı metabolik rolü bilinmektedir. H₂O₂, tiroid hormonunun biyosentezinde (Deme ve ark., 1994), genlerin ekspresyonunda ve HIV infekte hücrelerde HIV'in ekspresyonunu indükleyici olarak rol almaktadır.

H₂O₂, mikromolar konsantrasyonlarda, oldukça az reaktiftir. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda, çeşitli hücrelerin enerji üreten sistemlerine atak yapabilir. Örneğin, glikolitik bir enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenazı inaktive eder (Aruoma ve ark., 1998).

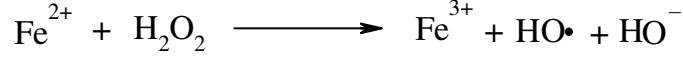
H₂O₂, geçiş metallerinin varlığında hidroksil radikalini oluşturur ve O₂' nin varlığı bu reaksiyonu kolaylaştırır (Miller ve ark., 1990).

1.2.1.1.4. Hidroksil Radikali (HO[·])

Süperoksit radikali ve hidrojen peroksidin toksisitesinin çoğu hidroksil radikali oluşumundan ileri gelmektedir. Hidroksil radikali, oksijen merkezli oldukça reaktif bir radikal olup, hücrelerdeki yarı ömrü yaklaşık 10⁻⁹ saniyedir. Diğer radikallerde olduğu gibi, hidroksil radikali de bir diğer radikalın oluşumuna neden olur. Bu moleküler zincir reaksiyonunda oluşan diğer radikaller HO[·] radikalinden daha az reaktiftir.

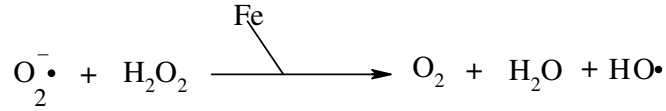
Hidroksil radikali bütün proteinlere, membranlardaki doymamış yağ asitlerine, DNA'ya ve diğer bir çok biyolojik moleküle atak yapar. '

Bir geçiş metali olan Fe^{2+} H_2O_2 'e etkiyerek Fenton reaksiyonu ile (Denklem 1.2.4) hidroksil radikali oluşturur (Hirsch, 1998).



Denklem 1.2.4. Fenton Reaksiyonu.

$HO\cdot$ Radikali Haber-Weiss reaksiyonu (Denklem 1.2.5) aracılığıyla da elde edilebilir. Bu reaksiyonda süperoksit radikalinin rolü Fe^{3+} ü Fe^{2+} ,ye redüklemektir (Kallianpur, 2004). Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur. Reaktif oksijen türlerinin en güçlüsüdür.



Denklem 1.2.5. Haber-Weiss Reaksiyonu.

1.2.1.1.5. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)

Süperoksit ortaklaşmamış bir çift elektron içeren kimyasal bir radikaldir. Oksijen molekülünün bir elektron alması sonucu oluşur.

Süperoksit radikali oluşumunun, özellikle serbest radikaller ve reaktif oksijen türlerini bol miktarda içeren sigara içimi ve ozon gibi bir kaç harici nedeni vardır. Önemli olan nokta, sigara içimi ve ozonun dışındaki çevreyi kirleten çoğu kimyasal maddenin ROT ve serbest radikallerin anlamlı şekilde artışına katkısının olmamasıdır (Frei, 1997).

1.2.1.1.6. Singlet Oksijen (O_2^{\cdot})

Singlet oksijen molekülü, yapısında iki adet ortaklaşmamış elektron taşır. Singlet oksijen hücre membranındaki doymamış yağ asitleriyle doğrudan reaksiyona girerek lipid peroksitlerin oluşumuna yol açar (Cavdar ve ark., 1997).

Singlet oksijen, başlıca şu mekanizmalarla vücutta oluşabilir:

- a) Pigmentlerin (örneğin flavin içeren nükleotidler, retinal, bilirubin) oksijenli ortamda ışığı absorblamasıyla,
- b) Hidroperoksitlerin metaller varlığındaki yıkım tepkimelerinde,
- c) Kendiliğinden dismutasyon tepkimeleri sırasında,
- d) Prostaglandin endoperoksit sentaz, sitokrom P450 tepkimeleri, myelo/kloro/laktoperoksidaz enzimlerinin etkileri sırasında.

Oksijenin bu enerjetik reaksiyonu sonucunda iki tip singlet oksijen üretilir.

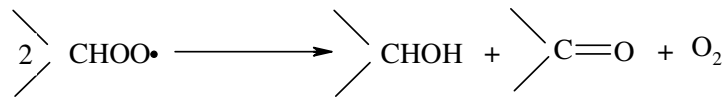
1. Sigma singlet oksijen: Enerjisi daha fazladır ve çok kısa ömürlüdür.

2. Delta singlet oksijen: Daha uzun ömürlüdür ve gözlenen kimyasal reaksiyonlardan esas sorumlu form olduğu kabul edilmektedir.

Singlet oksijen diğer moleküllerle etkileştiğinde ya içerdiği enerjiyi transfer eder, ya da kovalent tepkimelere girer. Özellikle karbon-karbon çift bağları singlet oksijenin tepkimeye girdiği bağlardır. Doymamış yağ asitleri ile de doğrudan tepkimeye girerek peroksi radikalini oluşturur ve HO[•] kadar etkin bir şekilde lipid peroksidasyonunu başlatabilir (Yurdakul, 2003).

1.2.1.1.7. Peroksi Radikali (HOO[•])

HOO[•] Radikali, protonlanmış O₂⁻ (süperoksit radikali) olarak kabul edilir. Peroksi radikalleri Russel mekanizması ile (Denklem 1.2.6) singlet oksijen oluşturmak üzere birbirleriyle reaksiyona girebilirler (Miyamoto ve ark., 2003).



Denklem 1.2.6. Russel mekanizması.

1.2.1.1.8. HOCl (Hipokloröz Asit)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde ROT arasında yer alır ve fagositik hücrelerce bakterilerin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, monosit ve makrofajlar, eozinofiller O_2^- üretirler. Üretilen radikallerin fagositik hücrelerin bakterileri ortadan kaldırmasında önemli rolü vardır. Özellikle nötrofiller içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla O_2^- 'in dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksidi, klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel bileşik olan HOCl'e dönüştürür (Denklem 1.2.7) (Spickett ve ark., 2000).



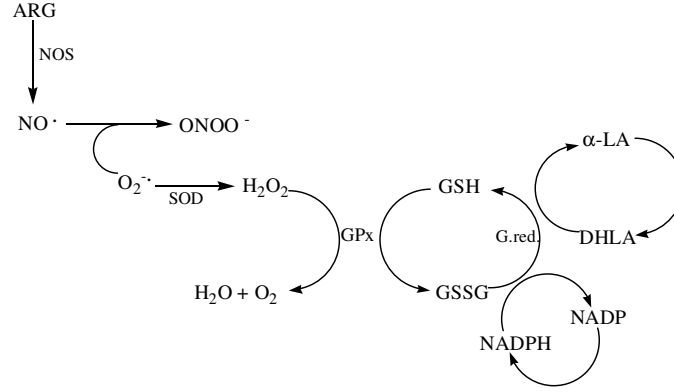
Denklem 1.2.7. H_2O_2 'nin HOCl'e dönüştürülmesi.

1.2.1.2. Reaktif Azot Türleri

Reaktif azot türleri, özellikle protein moleküllerinin oksidasyonundan sorumlu, güçlü oksidan bileşiklerdir (Leeuwenburgh, 1997). Azot atomu merkezli serbest radikallerin en önemlileri nitrik oksit radikali ve peroksinitrit radikalleridir.

1.2.1.2.1. Nitrik oksit Radikali ($NO\cdot$)

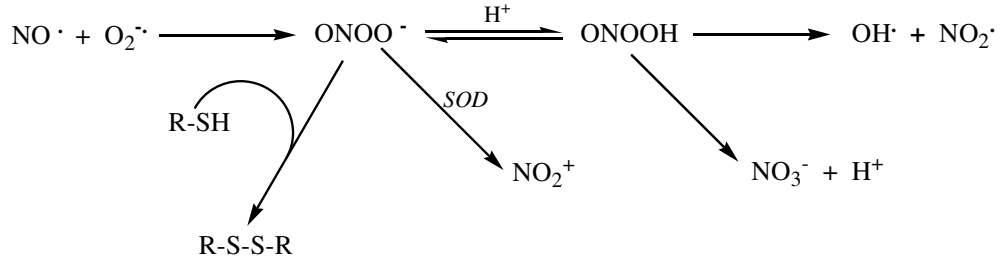
$NO\cdot$ ya da endotelium türevi gevşetici faktör, arjininden nitrik oksit sentetaz (NOS) enzimi ile sentezlenir, ve beyinde, bir nörotransmitter olarak, ve fazla miktarlarda da bir nörotoksin olarak rol oynar. $NO\cdot$, intrasellüler olarak anormal bir şekilde yüksek konsantrasyonlara ulaştığı zaman nöron ölümüne neden olan toksik olayları başlatmaktadır. Nitrik oksit fizyolojisi nörodejeneratif hastalıkların odağında yer almaktadır (Prasad ve ark., 1999).



Şema 1.7 Nitrik oksit oluşumu

1.2.1.2.2. Peroksinitrit (ONOO•)

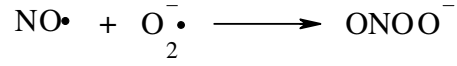
NO• , O₂•⁻ ile çok toksik oksitleyici bir ajan olan peroksinitrit anyonu (ONOO•)eydana getirmek üzere birleşir. Molekül direkt olarak lipitler, proteinler ve DNA' ya zarar verir ya da diğer çok toksik olan OH•, NO₂• gibi moleküllere parçalanır. (Saran ve ark., 1990).



Şema 1.8. Peroksinitrit anyonunun oluşumu, parçalanması ve detoksifikasyonu

Peroksinitrit (O=N-O-O⁻), *in vivo* olarak aktive edilmiş makrofajlar, nötrofiller ve endotelial hücreler tarafından üretilen bir oksidandır. Lipid peroksidasyonunu başlatır. Mitokondrial solunumu azaltarak, membran pompalarının fonksiyonunu inhibe eder.

Reaktif ve sitotoksik bir bileşik olan peroksinitrit, superoksit (O₂•⁻) ve nitrik oksit (NO•) radikallerinin reaksiyonundan oluşur. Bu reaksiyon çok hızlı bir şekilde gerçekleşir (Denklem 1.2.8.).



Denklem 1.2.8. Peroksinitrit radikalinin oluşumu.

Peroksinitrit radikali fizyolojik koşullar altında çoğunlukla zararlı bileşikler oluşturur. Örneğin, ONOO[•] keratin kinaz enzimini superoksit radikaline göre daha etkili bir şekilde inaktive eder (Augusto ve ark., 2002).

Bu oksidatif hasarlar, çeşitli nörodejeneratif bozukluklara neden olan poli sentetaz aktivasyonu yapar ve DNA hasarına neden olur.

1.2.2. Lipid Peroksidasyonu

Lipid peroksidasyonu (LP) deyimi, lipidlerin oksidatif degradasyonunu ifade eder. Lipid peroksidasyon, serbest radikallerin, hücrel membranlarda bulunan lipidlerin elektronlarını çalmasıyla başlayan ve hücrel hasarla sonuçlanan bir süreçtir. LP, çoğunlukla çoklu doymamış yağ asitlerini (poliansatüre) etkiler, çünkü bu yağ asitleri, oldukça reaktif hidrojenler taşıyan metilen (-CH₂-) grupları arasında birden fazla sayıda çifte bağ taşırlar. Radikal oluşumuna yönelik bu reaksiyon başlangıç, yayılma ve bitiş olmak üzere üç basamakta ilerler (Wagner ve ark., 1994). Bu zincir reaksiyonu, bir yağ asidi radikalinin oluşmasıyla başlar. Bu radikal, özellikle HO[•] serbest radikalinin kendi elektron açlığını gidermek üzere, su oluşturmak için yağ asidi molekülünden bir hidrojen çalmasıyla oluşur. Yağ asidi radikalleri stabil olmayan moleküllerdir, bu nedenle kolayca moleküler oksijenle reaksiyona girerler ve peroksi-yağ asidi radikallerini oluştururlar. Ancak bu molekül son derece dayanıksız bir molekül olduğu için derhal bir başka serbest yağ asidi molekülüyle etkileşir ve farklı bir yağ asidi molekülü oluşturur. Oluşan radikal, yeni bir radikal oluşturarak bu döngüyü devam ettirir. Bu nedenle bu olay, zincir reaksiyonu olarak adlandırılır (Black, 2002). Bu zincir reaksiyonunu durdurmanın tek yolu, iki farklı radikalın birbiriyle etkileşerek radikal olmayan bir yapı meydana getirmeleridir. Bu da, ancak etkileşmeler sonucunda oluşan radikal miktarının, iki farklı radikalın karşı karşıya gelme ihtimalini doğuracak kadar fazla olduğu zaman meydana gelebilir.

Fakat canlı organizmalar, bu tür serbest radikalleri yakalayan ve böylece hücre membranlarını koruyan farklı antioksidan bileşikler geliştirmiş olduklarından, lipid peroksidasyonu gibi oksidasyon mekanizmalarının, hücresel hasar oluşturma yeteneği büyük ölçüde engellenmiştir.

1.2.3. Oksidatif Stres

Oksidatif stres, organizmada reaktif oksijen türlerinin üretimi ile antioksidan savunma mekanizmalarının faaliyeti arasındaki dengesizlikten kaynaklanan bir durumdur.

Açıklanan mekanizmalarla oluşturulan ROT, çeşitli biyolojik moleküllerde oksidatif hasara neden olabilmektedir. Örneğin, hidroksil radikali, lipid peroksidasyonu olarak bilinen, olayın sonucu hücre membranlarına ve kan dolaşımındaki rolü kolesterolü ve yağı taşımak olan lipoproteinlere hasar vermektedir. Lipid peroksidasyonu, bir zincir reaksiyonu olarak meydana gelir. Başladığı andan itibaren süratle yayılır ve çok miktarda lipid molekülünü etkiler. Proteinler de ROT tarafından, enzim aktivitesinin kaybı ve yapısal değişikliklerin öncülük ettiği bir takım hasarlara uğrarlar. Normal metabolik koşullar altında, DNA da oksidatif hasara uğramaktadır. Bu lezyonların çoğunun mutasyonlara neden olduğu bilinmektedir. Bu lezyonları ortadan kaldıracı bir seri DNA onarıcı enzim olmakla birlikte, onarım mükemmel bir şekilde başarılamamaktadır. Bu nedenle kansere neden olabilen oksidatif DNA hasarı ve mutasyonları yaşla birlikte artmaktadır.

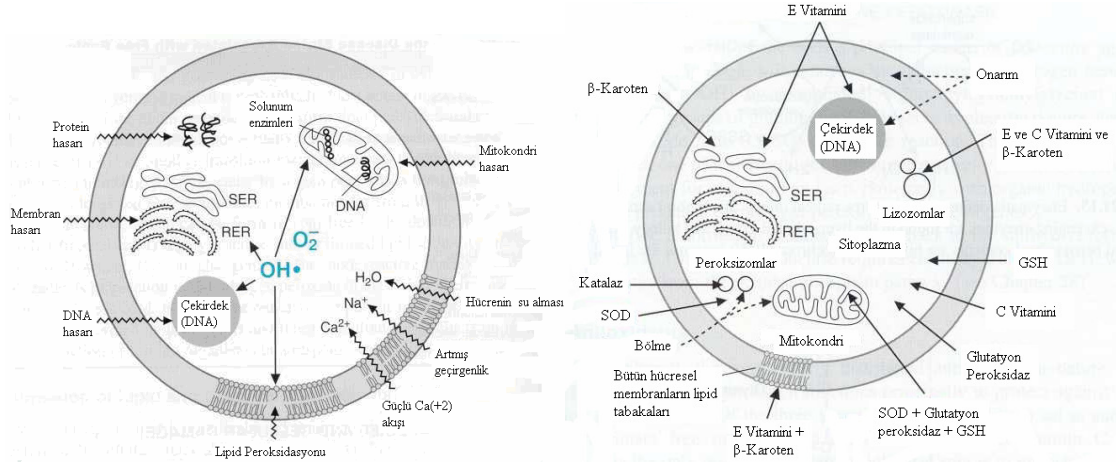
LDL (Low Density Lipoprotein / Düşük Yoğunluklu Lipoprotein)'deki lipidlerin oksidatif hasarı da aterosklerozda önemli bir rol oynamaktadır. Ateroskleroz ve buna bağlı olarak gelişen kalp krizi ve felç vakaları Amerika Birleşik Devletleri'nde bir numaralı ölüm nedenini oluşturmaktadır. İlginç olarak, doymuş yağ asitleri lipid peroksidasyonuna uğramazken, sadece çoklu doymamış yağ asitleri (yapısında birden fazla çifte bağ bulunduran yağ asitleri) lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Bu oldukça düşündürücü bir durumdur, çünkü

doymuş yağlar kanda LDL seviyesini artırırken, çoklu doymamış yağların LDL seviyesini düşük tuttuğu bilinmektedir. Bu ikileme karşı çözüm; diyetteki doymuş ve çoklu doymamış yağların her ikisinin de, ne oksitlenmeyen ve de oksitlenen, kandaki LDL seviyesini değiştirmeyen mono doymamış yağlarla yer değiştirilmesidir. Bu durum, zeytinyağının çok miktarda tüketildiği Yunanistan ve İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde yaşayan insanların belirli düzeyde alkol tüketimi ile de birlikte kalp krizi geçirme sıklığının azalması şeklinde örneklenmektedir (Frei, 1997).

1.2.4. Antioksidan Bileşikler

İnsan vücudunun oksidatif reaksiyonların neden olabileceği hasara karşı kendi savunma sistemleri vardır ve oldukça yaygındır. Antioksidan işlev gören bu mekanizmalar ROT'nin farklı formlarına karşı hücreleri korumaktadır (Frei, 1997).

Ancak canlı organizmada var olan bu savunma mekanizmaları bazı durumlarda yetersiz kalmakta ve oksidatif reaksiyonların hasarlarına karşı vücudumuzu korumak üzere dışardan antioksidan alımına gereksinim duyulmaktadır. Çünkü antioksidanlar, ROT'ni çeşitli biyolojik moleküllere zarar vermeden süpürürler ya da örneğin lipid peroksidasyonu gibi oksidan bir sistemin radikal zincir reaksiyonunu bölerek oksidatif hasarın yayılmasını önlerler. Şekil 1.1.'de oksidanların etkisiyle zarar görmüş bir hücrenin hasarlı bölgeleri ve antioksidanlarla tedavi edildikten sonraki hali görülmektedir.

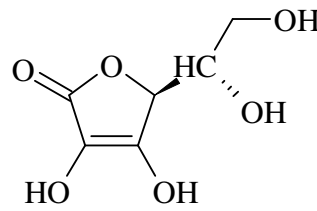


Şekil 1.1. Zarar görmüş bir hücrenin antioksidanlarla tedavi edilmesi.

1.2.4.1. Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Bileşikler

Antioksidanlar, vücuttaki kimyasal reaksiyonlar sonucu oluşan veya dışarıdan sigara, alkol veya kirli hava v.s ile alınan zararlı maddeleri (serbest radikalleri) etkisiz hale getirirler. Gıdaların üretimindeki işlemler nedeniyle de vücutta serbest radikal alımı artar ve bunların reaksiyonu sonucu oluşan toksik maddeler vücutta birikir. Vücutta biriken toksinleri atmak ve onların zararlı etkilerinden kurtulmak için antioksidan besin alımını arttırmak gerekir. Böylece serbest radikallerin meydana getirdiği hücre tahribatı büyük ölçüde önlenmiş olur. Besinler içerisinde yer alan E vitamini, C vitamini, β-karoten, likopen, folik asit ve indol-3-karbinol bitkisel antioksidanlara örnek verilebilir.

1.2.4.1.1 Askorbik Asit (C Vitamini)

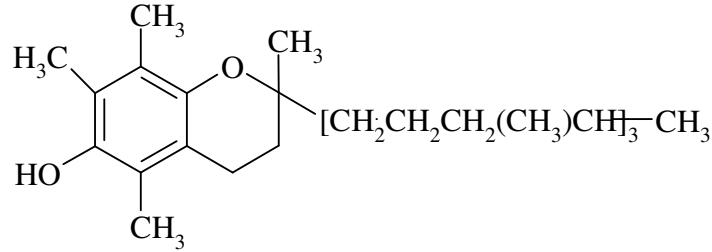


Askorbik asit, vücuda alınan vitaminler ve antioksidanlar arasında, suda en fazla çözünenlerdendir (Formül 1). Öncelikli olarak hücresel sıvılarda işlev görür. Vitamin olarak gördüğü işlevlerin yanında, sigara içimi ve kirlilik kaynaklı serbest radikal oluşumunu önlemesi de en önemli özelliklerinden biridir. Ayrıca, E vitamininin aktif şekline dönüşmesinde yardımcı olur. Yapılan çalışmalar, C vitamini alımı ile özellikle gırtlak ve özofagus başta olmak üzere, birçok kanser türünün düşük oranda gözlenmesi arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark., 2005).

C vitamini, güçlü indirgeyici etkisinden dolayı iyi bir antioksidan bileşiktir. Süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) ve hidroksil radikali (HO^{\cdot}) ile reaksiyona girerek onları ortamdaki temizler.

Askorbik asit, citrus türlerinin meyvelerinde, yeşil biberde, lahanada, ıspanakta, brokolide, kivi ve çilekte bulunan ve suda çözünen bir vitamindir.

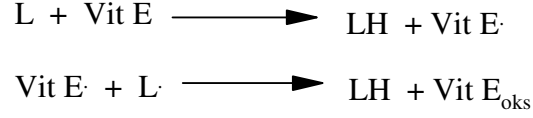
1.2.4.1.2. α – Tokoferol (E Vitamini)



Formül 2.

α – Tokoferol (E Vitamini) (Formül 2), vücutta yağlı dokuda en fazla çözünen ve lipid peroksidasyonunu önleyen en etkili antioksidanlardan birisidir. α -Tokoferol, LDL nedeniyle oluşan oksidasyonu önleyerek kardiyovasküler hastalıkların ve arter rahatsızlıklarının önlenmesinde de son derece etkindir.

α -Tokoferol, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur (Denklem 1.1.9).

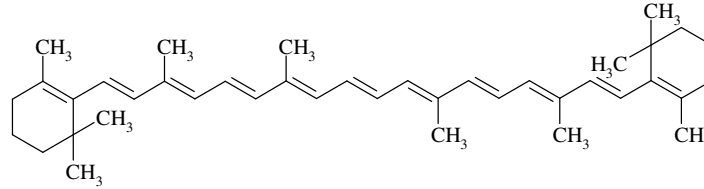


Denklem 1.2.9. E vitaminin yağ asitleri ile reaksiyonu.

E vitamini, okside olduktan sonra ve parçalanmadan önce askorbik asit ve glutatyon tarafından yeniden indirgenebilmektedir.

E vitamini, yağda çözünen bir vitamin olması nedeniyle fındıkta, cevizde, sebze ve balık yağında, bütün tahıllarda (özellikle buğday tohumunda) ve kayısıda bulunur. Tavsiye edilen günlük alım miktarı erkekler için 15 IU, kadınlar için 12 IU dir (Institute of Medicine, 2000).

1.2.4.1.3. β – Karoten



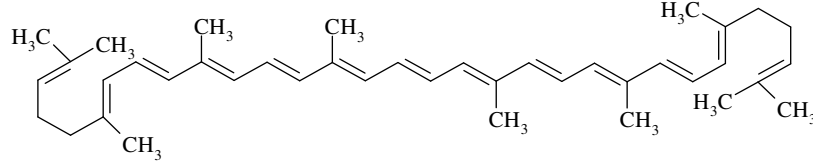
Formül 3.

Beta karoten (Formül 3), A vitamininin (retinol) prekürsörüdür. Vücut tarafından gerektiğinde, A vitaminine dönüştürülür. Beta karoten, singlet oksijeni bastırır, süperoksit radikalini temizler ve peroksi radikalleriyle direkt olarak etkileşerek, antioksidan fonksiyon görür (Handelmann, 2001).

Beta karoten antioksidan bir bileşik olmasına rağmen, A vitamininin antioksidan etkisi yoktur ve fazla alındığı zamanlarda ise, toksik etkisi ortaya çıkmaktadır.

Beta karoten, karaciğer, yumurta sarısı, süt, tereyağı, ıspanak, havuç, kabak, brokoli, yer elması, domates, şeftali ve tahıllarda bulunur.

1.2.4.1.4. Likopen

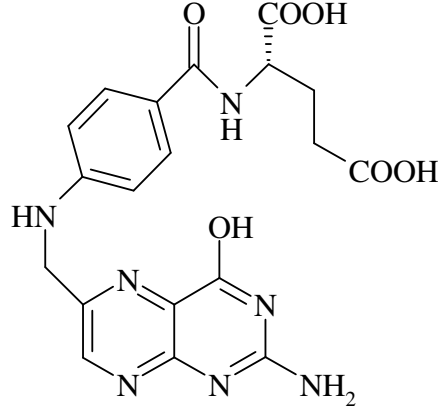


Formül 4.

Likopen (Formül 4), 8 izopren ünitesinden oluşan terpenik bir bileşik olup, singlet oksijeni süpüren en güçlü karotenoiddir (Di Masci ve ark., 1989). Ultraviyole ışık tarafından oluşturulan singlet oksijen ise, cilt yaşlanmasının birincil nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Berneburg ve ark., 1999).

Likopen zengin meyve ve sebzeler arasında ilk sırayı domates almakla birlikte, kavun, greyfurt, papaya ve kuşburnu gibi besinler de likopen miktarı yüksek gıdalar arasında yer almaktadırlar. Antioksidanlarca zengin gıdaların sıklıkla tüketimi ile kardiyovasküler hastalıklar, kanser (özellikle prostat kanseri), diyabet, osteoporoz gibi hastalıklara yakalanma riskinin azlığı arasında doğrusal bir ilişki olduğu bildirilmektedir. (Bowen ve ark., 2002). Likopenin, bu sayılan hastalıkların yanı sıra, özofagus, kolon ve ağız kanserlerine yakalanma riskini azalttığı da belirtilmektedir (Giovannucci, 1999).

1.2.4.1.5. Folik asit



Formül 5.

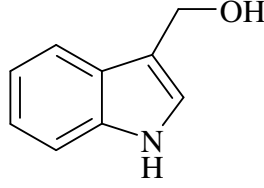
Adını, yaprak kelimesinin latince karşılığı olan *folium*'dan almış olan folik asit (Formül 5) ve anyon formu olan folat, suda çözünebilen bir çeşit B vitaminidir (B9 Vitamini).

Folat, yeni hücrelerin üretimi ve yaşamını sürdürebilmesi için gerekli bir bileşiktir (Kamen, 1997). Özellikle hamilelik ve bebeklik gibi, hızlı hücre bölünmesinin ve büyümenin eşlik ettiği dönemler için önemlidir. Folat, DNA'nın replikasyonu, oluşan hasarların tamiri ve işlevi için gereklidir. Folat eksikliği, kansere yol açabilen DNA hasarı ile sonuçlanabilir (Jennings, 1995). Yapılan çeşitli çalışmalar, folat alımının yetersiz olduğu diyetlerin, meme, pankreas ve kolon kanseri riskini arttırdığını göstermiştir (Giovanucci ve ark., 1998).

Folat eksikliği, DNA sentezini, hücre bölünmesini ve kemik iliğini etkileyerek engeller. Kemik iliğinde, megaloblast adı verilen büyük kırmızı kan hücreleri üretilir ve bunlar megaloblastik anemi hastalığını oluşturur (Fenech ve ark., 1998). Yetişkinler ve çocuklar normal kırmızı kan hücrelerine sahip olmak ve anemiye önlemek için folata ihtiyaç duyarlar (Zittoun, 1993).

Folik asit, ıspanak, şalgam, kuru baklagiller ve zengin folat kaynağı olan diğer bazı sebze ve meyvelerde bulunur.

1.2.4.1.6. İndol- 3- karbinol



Formül 6.

İndol-3-karbinol (I3C), *Brassica* familyasına ait, brokoli, karnabahar, brüksel lahanası vb. lahana sebzelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve östrojen module edici aktivitesi nedeniyle, antikarsinogenik, antioksidan, anti-aterojenik etkileri olan bir bileşiktir (Michnovicz ve ark., 1990).

Bir nutrisyonel destek olan I3C (Formül 6), son yıllarda meme kanseri ve diğer kanser tiplerinde tedavi edici ve koruyucu olarak ümit veren bir bileşik olarak dikkat çekmiştir. Bununla birlikte, *Herpes simplex* virüsünün (HSV) ve *Human papilloma* virüsünün (HPV) tedavisinde yararlı etkileri olduğu bulunmuştur (Alternative Medicine Review, 2005).

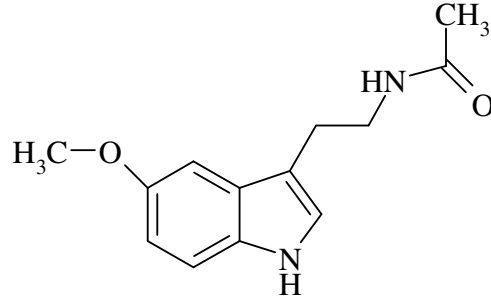
İndol-3-karbinol ve metabolitlerinden olan indolil karbazol (ICZ), anti-östrojenik etki gösterirler ve etkinliklerini östrojenle yarışarak ortaya koyarlar (Liu ve ark., 1994; Yuan ve ark., 1999).

Besinlerle alınan I3C'ün büyük bir kısmı ince bağırsakta, diindolilmetan olarak adlandırılan bir dimer oluşturarak emilir. Diindolilmetan, östrojen reseptörlerine seçici olarak bağlanır ve fizyolojik konsantrasyonlarda, östrojen antagonisti olarak davranabilir (Riby ve ark., 2000).

1.2.4.2. Endojen Kaynaklı Antioksidan Bileşikler

1.2.4.2.1. Melatonin (5-metoksi-*N*-asetiltriptamin)

Melatonin, 5-metoksi-*N*-asetiltriptamin (Formül 7), alglerden insanlara bütün canlılarda bulunan, günlük siklus içerisinde seviyesi değişen bir hormondur (Boutin ve ark., 2005). İnsanlarda melatonin, beyinde yer alan pineal bezdeki pinealositler tarafından ve beraberinde retina ve gastrointestinal sistem tarafından üretilir. Melatonin, serotonin türevi bir aminoasit olan triptofandan, 5-hidroksiindol-*O*-metil transferaz enzimi aracılığıyla sentezlenir.



Formül 7.

Melatonin, hücre membranlarını ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen güçlü bir antioksidandır (Larson ve ark., 2006). Diğer antioksidanlardan farklı olarak melatonin, redoks siklusuna dahil olmaz. Yani, tekrarlayan şekilde, redüksiyon ve oksidasyona uğrama yeteneği yoktur. Redoks siklusu, C vitamini gibi diğer antioksidanların pro-oksidan olarak hareket etmelerine izin verir. Melatonin, oksitlendiği zaman önceki formuna dönemez. Çünkü, serbest radikallerle etkileştiğinde üzere, farklı, stabil sonuç ürünler oluşturur. Melatonin, en zararlı serbest radikallerden biri olan hidroksil serbest radikalini (HO[•]) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir.

Melatoninin antioksidan aktivitesi, parkinson hastalığı nedeniyle meydana gelen hasarı azaltabilmekte, kardiyak aritmileri önlemede rol alabilmekte ve ömrü uzatabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, melatoninin, farelerin ortalama yaşam

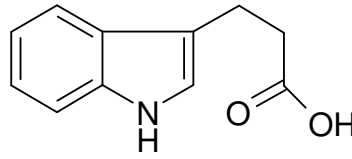
süresini %20 oranında arttırdığı gösterilmiştir (Volicer ve ark., 2001; Maestroni, 2004; Barrenetxe ve ark., 2005).

Hayvan modellerinde, melatoninin, DNA hasarına yol açan bazı karsinojenlerin kansere sebep olan mekanizmaları durdurarak, DNA hasarını önlediği kanıtlanmıştır (Wang ve ark., 2005).

Melatoninin son yıllarda özellikle kıtalar arası uçuşlarda gözlenen jet-lag (gün dönümü uyumsuzluğu) sorununa karşı da olumlu etki yaptığı bildirilmektedir.

1.2.4.2.2. İndol-3-propiyonik asit

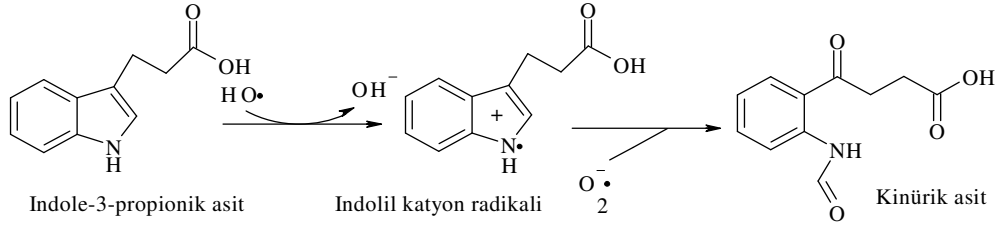
İndol-3-propiyonik asit (IPA) (Formül 8), melatonin gibi, yüksek rezonans stabilitesine sahip bir aromatik ve heterosiklik yapıya sahiptir. Bu yapı, IPA'nın nöroprotektif ve antioksidan özellikleri olabileceğini göstermektedir.



Formül 8.

IPA, fizyolojik koşullar altında plazma ve serebrospinal sıvıda bulunur (Young ve ark., 1980; Morita ve ark., 1992). İndol-3-propiyonik asit, vücuttaki konakçı bakteriler tarafından *L*-triptofanın deaminasyonu ile oluşur (Jellet ve ark., 1980).

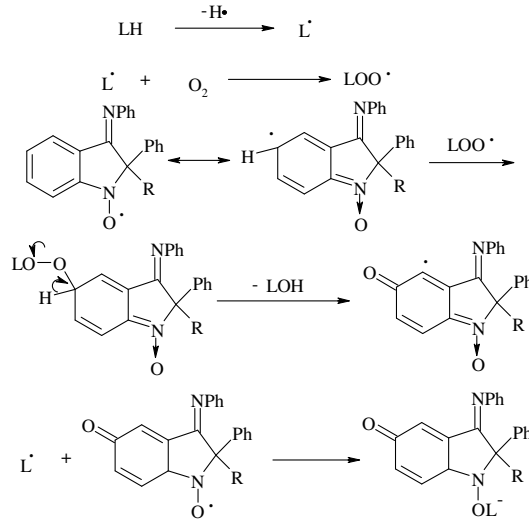
İndol-3-propiyonik asit, hidroksil radikaliyle reaksiyona girer ve bu reaktif oksijen türünü, elektron vererek hidroksil anyonuna dönüştürür. Bu esnada oluşan indolil katyon radikali, ortamda bulunan süperoksit anyon radikali ile reaksiyona girer ve kinürik aside oksitlenir (Şema 1.9) (Chyan ve ark., 1999).



Şema 1.9. İndol-3-propiyonik asidin hidroksil radikali yardımıyla oksidasyonu.

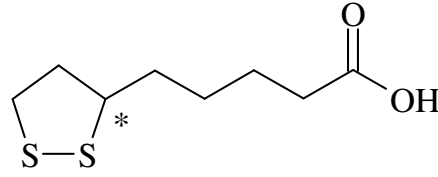
1.2.4.2.3. İndolinik Nitroksitler

İndolinik nitroksitler lipid ve proteinlerin her ikisini de koruyan çok etkin antioksidanlardır. İndolinik nitroksitlerin etki mekanizmaları (Şema 1.10)'te gösterildiği gibidir. İndolinik nitroksitlerin antioksidan etkisi, lipid ve proteinlerin peroksidasyonundan oluşan oksijen merkezli ya da karbon merkezli radikallerin meydana gelmesiyle başlar. İndol yapısının, biyolojik sistemlerde antioksidan etkili olduğu biyolojik deneylerle ispatlanmıştır (Antosiewicz ve ark., 1997).



Şema 1.10. İndolinik nitroksitler tarafından peroksil ve alkil radikalinin tutulmasının mekanizması.

1.2.4.2.4. α – Lipoik asit



Formül 9.

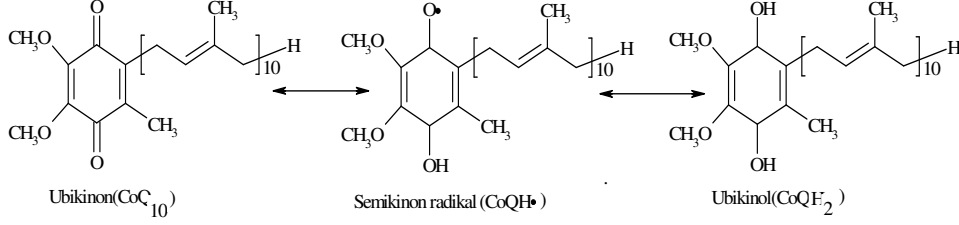
α -Lipoik asit (Formül 9), kimyasal yapısı 1,2-ditiyolan-3-pentanoik asit olan ve endojen olarak üretilen etkili bir serbest radikal yakalayıcı ve güçlü antioksidan özellikte, bir bileşiktir. α -Lipoik asitin çok toksik olan hidroksil ve nitrik oksit radikallerini, peroksi nitrit anyonunu, hidrojen peroksit, hipokloröz asiti ve singlet oksijeni yakaladığı bilinmektedir. Hem *in vivo*, hem de *in vitro* deneylerde lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Vücuttaki serbest radikal fazlalığında ortaya çıkan oksidatif stresin neden olduğu durumlarda, önemli tedavi potansiyeline sahip olduğu kanıtlanan α -lipoik asit de, bilinen en güçlü antioksidan bileşiklerden birisidir (Gürkan, 2004).

1.2.4.2.5. Glutatyon

Glutatyon serbest radikaller ve peroksitlerle reaksiyona girerek hücreleri oksidatif hasardan korur (Akkuş, 1995). Hemoglobinin oksitlenerek methemoglobine dönüşümünün engellenmesinde rol alır. Demir iyonlarını, Fe^{+2} halde tutarak protein ve enzimlerin inaktivasyonunu engeller. Ayrıca proteinlerdeki sülfidril (-SH) gruplarını redükte halde tutar ve bu grupları oksidasyona karşı korur. Koenzim olarak enzim yapısına katılır.

Hücre içi bir antioksidan olan glutatyon, çok önemli bir antioksidan olmasının yanında, ksenobiyotiklerin zehersizleştirilmesinde de görev üstlenir (Byung, 1994). Glutatyon, antioksidan etkisini bir yandan ortamdaki radikallerle birleşip, hücrenin oksidatif hasarını engelleyerek, diğer taraftan ise, proteinlerin sülfidril gruplarını redükte halde tutarak, protein ve enzimlerin inaktivasyonunu önleyerek göstermektedir (Akkuş, 1995).

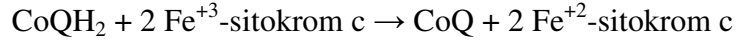
1.2.4.2.6. Koenzim Q₁₀



Formül 10.

Koenzim Q (Formül 10), 3 oksidasyon formunda bulunabilir: Redüklenmiş formu Ubikinol (CoQH₂), radikal semikinon ara ürünü (CoQH•), ve oksitlenmiş formu ubikinon (CoQ).

CoQ, endoplazmik retikulumların membranlarında, peroksisomlarda, lizozomlarda, veziküllerde ve elektron transport zincirinin önemli bir parçası olan mitokondrilerin iç membranında bulunur. Burada, CoQ, koenzim Q-sitokrom c redüktaz enzimi ile akseptör moleküllerin redüksiyonunu sağlar.



Elektron transferindeki yeteneğinden dolayı CoQ'nun, diyetle beraber de alınması gereken önemli bir antioksidan bileşik olduğu anlaşılmıştır (Gürkan ve ark., 2005).

1.2.5. Oksidatif Stresin Neden Olduğu Hastalıklar

1.2.5.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, arteriyal lümeninde daralmaya yol açan; arteriyal hasarı, lipid metabolizmasını, hüresel ve hümorale bağışıklık mekanizmalarını içeren karmaşık bir etiyolojiye sahip ve ilerlemesiyle birlikte miyokard infarktüsü gibi kardiyovasküler rahatsızlıkların ortaya çıkmasına öncülük eden bir olgudur .

Reaktif oksijen türleri ve reaktif azot türlerinin, aterosklerozun gelişiminde ve bazen de başlamasında önemli bir rolü olduğu bilinmektedir. Sözü edilen serbest radikallerin, aterosklerozun gelişimindeki rolleri şu şekillerde açıklanabilir:

- Kontrolsüz kan akışının vasküler endotel hücrelerde oksidatif hasara yol açması,
- Homosistein amino asidinin artmış plazma seviyesinin ateroskleroz ve dolayısıyla miyokard infarktüsü için diğer bir risk faktörü oluşturması (Loscalzo, 1996)].
- Makrofajların aktivasyonu sonucu damar duvarında oluşan ROT ve RAT'nin, komşu hücreleri de hasara uğratarak daha fazla endotel hasarın oluşmasına öncülük etmesi ve hatta bu hasarın düz kas hücrelerini de etkilemesi, (Hasar gören endotel hücreler damar duvarında daha fazla LDL oluşumuna yol açarlar).
- Makrofajlar, vasküler endotel hücreler ve düz kas hücreleri, *in vitro* olarak inkübasyona bırakıldığında LDL'nin peroksidasyonuna yol açması (Parthasarathy ve ark., 1992).

1.2.5.2. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı, patofizyolojisinde bir seri yolağın yer aldığı nörodejeneratif bir hastalıktır. Bu yolaklar, defektif beta-amiloid protein metabolizmasını, adrenerjik, serotonerjik ve dopaminerjik nörotransmitterlerin anormalliklerini, inflamatuvar, oksidatif ve hormonal yolakların ilişkilerini kapsar (Doraiswamy, 2002).

Alzheimer hastalığındaki nöronal dejenerasyonun nedenlerinden biri, reaktif oksijen türlerinin sayısındaki artışlardır. Beta-amiloid proteinleri, ROT'nın artışı ve apoptozisi indükler. Bu noktada, Alzheimer hastalığını da kapsayan bazı kronik hastalıkların patofizyolojisinde, oksidatif stres ve apoptozisin birbiriyle ilişkili olduğu olgusu ortaya çıkmaktadır (Kannan ve ark., 2000).

CoQ10, mitokondriyal elektron transport zincirinde, elektron akseptörü olarak işlev görür ve antioksidan bir bileşik olarak rol oynar. Bu nedenle, zayıflamış mitokondriyal fonksiyonun eşlik ettiği ve/veya aşırı oksidatif hasarın olduğu

nörodejeneratif hastalıklarda, koenzim Q, yararlı bir antioksidan olarak kullanılabilir (Frank ve ark., 2005).

Kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen ve pineal bir hormon olan melatoninin, iki önemli işlevi vardır: 24 saatlik gece-gündüz siklusunu ve serebral sirkülasyonu düzenlemek. Melatoninin vazokonstriktif etkilerinin, melatonin 1a-reseptörleri aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir. Bu reseptörlerin dansitesinin Alzheimer'lı hastalarda arttığı gösterilmiştir. Bu durumun, Alzheimer hastalarında düşen melatonin seviyesine bir cevap olarak meydana gelebileceği ileri sürülmektedir (Savaskan ve ark., 2001).

Melatonin, nöroprotektif bir antioksidandır. Alzheimer hastalarında, melatoninin serbest radikal süpürücü ve antioksidatif etkileri olduğu kadar, anti-amiloidojenik (beta-amiloid proteinlerinin plak oluşturmasını önleyen) etkileri olduğu da bildirilmiştir (Lezoualc'h ve ark., 1998; Pappolla ve ark., 2000). Melatonin, sitokinlerin sentezini sınırlayarak inflamatuvar süreçlerde rol alır ve diğer klasik antioksidanlarla (örn., E vitamini, C vitamini, ve glutatyon) sinerjik etkiler gösterir (Reiter ve ark., 2004).

Bir çok bulguda belirtildiği gibi, E ve C vitaminleri merkezi sinir sistemi için önemlidir ve konsantrasyonlarındaki azalma hücrelerde yapısal ve işlevsel hasarlara yol açar (Martin ve ark., 2002). Alzheimer hastalığının da bu açıdan değerlendirilmesi yeni tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmektedir. Alzheimer hastalarında, serebrospinal sıvıda, lipid peroksidasyon ürünlerinin takibi ile yapılan analizler sonucunda elde edilen bulgulara göre, bu peroksidasyon ürünleri: 1) Bir yıldan fazla takip edilen hastalarda önemli ölçüde artmışlardır, 2) Demans'ın bazı klinik indeksleriyle ilişkilidirler, 3) Hem α - tokoferol hem de askorbik asit alan hastalarda önemli ölçüde azalmışlardır (Quinn ve ark., 2004).

Kan-beyin bariyerini aşabilen, antioksidan etkili α -lipoik asit, Alzheimer hastalığını önlemede ve/veya tedavisinde ideal bileşik olarak görülmektedir. Bir çok araştırmacı, α -lipoik asitin nöroprotektif etkisini kanıtlamıştır (Zhang ve ark., 2001; Arizvazhagan ve ark., 2002; Farr ve ark., 2003; Sharma ve ark., 2003).

1.2.5.3. Parkinson Hastalığı

Parkinson hastalığı, “substantia nigra ve corpus striatum” daki nöronların aktivitelerinin azalmasına bağlı olarak ortaya çıkmaktadır. Adını, hastalığı ilk defa 1917’de *titremeli felç* olarak tanımlayan James Parkinson’dan almıştır. Parkinson, tremor, kas rijiditesi, bradikinezi (istemli hareketlerin başlatılması ve sürdürülmesinde yavaşlık) ve postür ve yürüme bozuklukları ile karakterizedir.

Parkinson hastalığında, dopamin metabolizmasının artması nedeniyle, dopaminerjik nöronların kaybı, oldukça nörotoksik HO[•] radikalinin önderlik ettiği serbest radikallerin oluşumu şeklinde gelişmeler gözlenir. Bu durum, Parkinson hastalığında antioksidan bileşiklerin koruyucu tedavi amacıyla kullanılabileceğini ortaya koymaktadır.

Substantia nigradaki en önemli serbest radikal süpürücüsü, güçlü bir antioksidan olan glutatyondur. Parkinson hastalarında glutasyon seviyeleri düşüktür.

Oksidatif stres boyunca, artan radikaller doku hasarına ve hücre ölümüne neden olurlar. Bu süreç, diğer dokularla karşılaştırıldığında, yüksek oranda oksijen tüketiminin, lipid içeriğinin ve göreceli düşük antioksidan savunmasının bir sonucu olarak, ROT ve RAT’ne karşı savunmasız olan merkezi sinir sistemi için özellikle önemlidir (Prasad ve ark., 2000; Russo ve ark., 2003).

RAT ve ROT arasındaki bağlantılar, RAT/ROT oranları, birbirine dönüşümü Parkinson hastalığının etiyojisi ve patogenezi de kapsayan, nöronal doku hasarı mekanizmalarında önemli bir yer tutmaktadır (Metodewa ve ark., 2000).

Yapılan çalışmalar, antioksidanların Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir. 2,5 yıl boyunca bir grup hastaya yüksek dozlarda oral C vitamini ve sentetik E vitamini desteği yapılmış, bir grup hastanın ise levodopa ile tedavisine devam edilmiştir (Fahn, 1991; Fahn, 1992). Araştırma sonuçları, E vitaminin tek başına Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, C vitaminin tek başına ya da E vitamini ile kombine kullanımında etkili olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, yağda çözünen bir vitamin olmasına rağmen E vitamininin, kan-beyin bariyerini geçememesi ya da beyinin içinde bulunduğu serebrospinal sıvıda birikmesi ile açıklanabilmektedir (Pappert ve

ark., 1996; Youdim ve ark., 1997). Diğer yandan, C vitamini kan-beyin bariyerini geçemezken, serebrospinal sıvıya girebilmekte ve günlük C vitamini alımına bağlı olarak, belli konsantrasyonlarda bulunabilmektedir (Spector ve ark., 1984; Brown ve ark., 1996; Go, 1997). C vitamini oldukça etkili bir antioksidan olduğu kadar, dopamin hücrelerini tahribinden birinci derecede sorumlu olan hidroksil radikallerini uzaklaştımda da özellikle etkilidir. Araştırmalar, C vitaminin Parkinson hastalığına karşı mükemmel bir koruyucu olduğunu ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir (Przedborski ve ark., 1995).

1.2.5.4. Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı, pro-aterojenik etkisinden dolayı, kardiyovasküler hastalıklar için oldukça önemsenen bir risk faktörüdür. Yüksek kan basıncı, muhtemelen, kanın akışındaki sorunlara bağlı olarak, vasküler endotelyumun hasarını kolaylaştırmaktadır (Darley-Usmar ve ark., 1996).

Hipertansiyonun patogenezinde, hem genetik predispozisyonlar, hem de sigaranın da dahil olduğu toksinlere karşı savunma mekanizmalarının yetersizliği vardır. Normal kan basıncı, kardiyak verimi, sodyum dengesini, vazodilatasyonu ve renal fonksiyonları etkileyen kompleks bir sistemle dengede tutulmaktadır. Bu sistemin en önemli parçalarından biri de renin-anjiyotensin sistemidir. Kaptopril gibi, anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü sağlayan anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri, sıklıkla hipertansiyon tedavisinde kullanılmaktadırlar (Halliwell ve ark., 1999).

Hipertansiyonda payı bulunan mekanizmalardan biri de, damar duvarlarında bulunan süperoksit radikali oluşumunun artmasıdır. Artan süperoksit radikali, NO• oluşumunu inaktive eder ve ONOO• oluşumuna neden olur (Lurindo ve ark., 1991; Nakazono ve ark., 1991). Örneğin, kimyasal olarak modifiye edilmiş SOD'ın injeksiyonunun, kan basıncı yüksek olan farelerde dştrdğ, kan basıncı normal olan farelerde ise etkilemediği bulunmuştur. Anjiyotensin II, damar duvarlarında, oksidazların oluşturduğu O₂⁻ seviyesini arttırır. Aterosklerozda, asetilkolin gibi vazodilatörler için, endotelial cevapta azalma meydana gelir. Bu durum,

hiperkolesterolemik hastalarda gözlenir. Bazı çalışmalarda, bu gibi durumlarda, askorbat ya da E vitamini verilmesinin vasküler cevabı arttırdığı gösterilmiştir. (Parker ve ark., 1998).

1.2.5.5. Diyabet

Diabetes mellitus (DM) insulinin tamamen veya kısmi eksikliğine bağlı olarak gelişen ve yüksek kan şekeri (hiperglisemi) ile karakterize bir hastalıktır. İnsülin eksikliğinin yanı sıra insüline karşı gelişen direnç, diabetes mellitus gelişiminde rol oynamakta ve karbonhidrat, lipid ve protein metabolizmasını da etkilemektedir (Hasselbaink ve ark., 2003; Abou-Seif ve ark., 2004).

Oksidatif stres, diyabet ve diyabetin daha sonraki komplikasyonlarının patogeneğinde önemli bir yer tutar. Enzimatik olmayan glikozilasyon (glikoza bağlanma), otooksidatif glikozilasyon, sorbitol yolu aktivitesi, antioksidan savunma sistemindeki çeşitli değişiklikler, hipoksi gibi nedenler diyabette oksidatif stresi arttıran mekanizmalardır.

Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (Akkus, 1995). Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (Langenstroer ve ark., 1992; Cheesman ve ark., 1993). Serbest radikallerin diyabette etkin olduğunun belirtilmesi, indirekt olarak bu hastalığın oluşumunu önleme ve tedavisinde, radikal oluşumunu önleyici antioksidan vitaminlerin kullanılabilmesi düşüncesini güçlendirmektedir (Ceriello ve ark., 1988; Cengiz ve ark., 2000). Diyabette, proteinlerin enzimatik olmayan yollarla glikozilasyon ve bunun diyabette artmış olması, glikozillenen proteinlerin oksidasyonu sonucu serbest radikallerin oluşmasına yol açmaktadır (Akgül ve ark., 1999; Cengiz ve ark., 2000).

Diyabetik hastaların diyetlerinde, başta antioksidan vitaminler olmak üzere bütün vitaminlerden günlük dozlarda bulunması ile enzimatik olmayan antioksidan savunma sistemlerinin daha iyi çalışabileceği vurgulanmaktadır (Halifelioglu ve ark., 2005).

1.2.6. Anti-aging Olarak Antioksidanların Kullanımı

Yaşlanma, makromoleküller, hücreler, dokular ve organlarda, zaman içerisinde oluşan hasarların birikmesidir. Bundan hareketle, DNA hasarının onarımındaki etkinlik, antioksidan enzimlerin tipleri, kaliteleri ve dolayısıyla iş görürlükleri, serbest radikal üretiminin farklı oranda olması gibi kişiye özgü özellikler insan ömrünün süresi ve kalitesi üzerine doğrudan etkimektedir.

Bir çok anti-aging (yaşlanma karşıtı olan) formülasyon, gıda destek maddelerinin kullanımını öngörür. C vitamini, E vitamini, lipoik asit, *N*-asetilsistein gibi antioksidan destek ürünlerinin kullanımı, serbest radikallerin vücutta yaptıkları hasar neticesinde meydana gelen yaşlanmayı yavaşlatarak, insan ömrünün uzamasına yardımcı olmaktadır.

Besinsel destek maddelerinin yanı sıra, bilim adamları **klotho** adı verilen bir anti-aging gen keşfetmişlerdir. Fareler üzerinde yapılan çalışmalar bu proteinin hücrelerin, zararlı reaktif oksijen türlerini detoksifiye etme yeteneğini arttırdığını göstermiştir. Anti-aging bir gen olan aynı zamanda, oksidatif strese dayanıklılığı arttıran bir sinyal mekanizması ortaya çıkardığı bildirilmektedir. Klotho proteinleri hücre yüzeyine bağlanarak, bu gene ait reseptörlerin sinyal mekanizmalarıyla, süperoksit dismutaz (SOD) enziminin oluşumunu artırarak reaktif oksijen türlerinin ortadan kaldırılmasını sağlar. Klotho geninin etkinliği SOD enziminin oluşumunun indüksiyonuna bağlıdır (Yamamoto ve ark., 2005).

1.2.7. Kanser Tedavisinde Antioksidanların Kullanımı

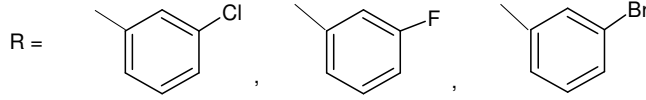
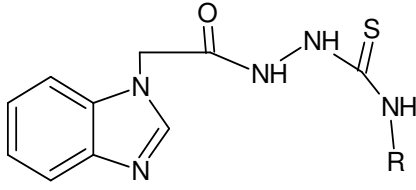
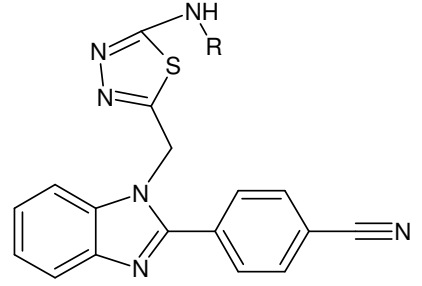
Kanser, hücrelerin kontrolsüz bir şekilde bölünmesi, çoğalması ile karakterize bir hastalıktır. Kanser hücrelerinin civar dokulara ulaşarak, kan ve lenf yoluyla vücudun diğer taraflarına yayılmasına metastaz denilmektedir.

Beslenme uzmanları, sebze ve meyveden zengin diyetlerin bazı kanser türleri insidansını düşürdüğü konusunda hemfikirdirler (Willett, 1994).

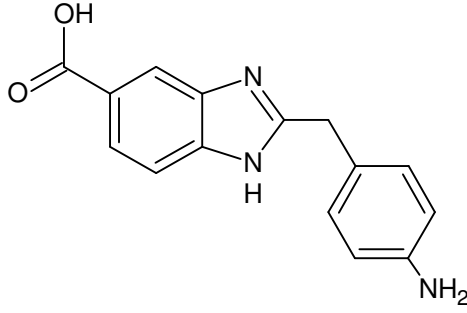
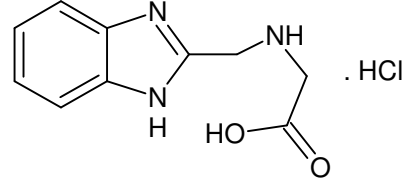
Kanserli hücrelerde, kanserin etiolojisinde yer alan hasarlarla güçlü ilişkisi olan, oksidatif DNA lezyonlarının artışı dikkat çekmiştir. DNA hasarının, kanser sürecinin başlamasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Kanser başlamasında ve ilerlemesinde serbest radikallerin yapısal, kimyasal ve biyokimyasal görünüşleri, üretimlerinde yer alan ekzojen ve endojen kaynaklar, geçiş metallere katalizlediği serbest radikallerin üretimi (örn. Fenton reaksiyonu), nükleer ve mitokondriyal DNA hasarı, lipid ve proteinlere serbest radikallerin verdiği hasar, oksidatif stres ve hücrel sinyal mekanizmalarının dengesizliği önemli rol oynar. Bu nedenle, enzimatik (SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz vb.) ve non-enzimatik (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, glutatyon, lipoik asit vb.) antioksidanlar, organizmadaki çeşitli düzenleyici faktörlerle bağlantılı olarak karsinogenez sürecinde önemli bir yere sahiptirler (Valko ve ark., 2006).

1.3. Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri

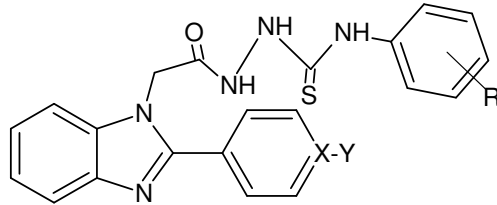
Kerimov ve ark., (2007) tiyosemikarbazit, tiyadiazolmetilbenzimidazol ve triazolmetilbenzimidazol yapısında bir seri yeni bileşik sentezlemiş ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri, NADPH'a bağımlı lipid peroksidasyonu ve EROD inhibisyonu düzeylerini araştırmıştır. (Formül 11) ile gösterilen tiyosemikarbazit taşıyan türevlerin lipid peroksidasyonu inhibe edici etkileri % 80-100 aralığında bulunmuştur. Yine (Formül 12) ile gösterilen tiyosemikarbazit tiyadiazolmetilbenzimidazol türevleri EROD (etoksirezorufin *O*-deetilaz) aktivitesini %98-%100 aralığında inhibe etmektedir ki, bu spesifik inhibitör kafeinin inhibisyonundan daha iyi bir sonuçtur (% 85). Aril halkasında *m*-kloro/bromo süstitüenti taşıyan tiyosemikarbazit, tiyadiazol türevlerin en aktif bileşikler olduğu saptanmıştır.

**Formül 11.****Formül 12.**

Can-Eke ve ark., (1998) bir seri yeni benzimidazol türevi bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidan özelliklerini *in vitro* ortamda sıçan mikrozomlarında doku bağımlı lipid peroksidasyon, PROD (7-pentoksiresorufin *O*-depentilaz) ve EROD (etoksiresorufin *O*-deetilaz) inhibisyon düzeylerini araştırmışlardır. (Formül 13) ile gösterilen bileşiğin lipid peroksidasyonunu sıçan karaciğerinde, 10^{-4} M konsantrasyonda %20; 10^{-3} M konsantrasyonda % 40 inhibe ettiğini; ancak akciğer ve böbreklerde lipid peroksidasyon inhibisyonunun gözlenmediğini bildirmişlerdir. BHT (butilhidroksitoluen) ile çalışılan tüm dokularda ise lipid peroksidasyonun 10^{-4} M konsantrasyonda %70 oranında inhibe edilmiştir. 2. Numaralı konumda glisin süstitüenti taşıyan bileşiğin (Formül 14) sıçan akciğer ve böbreklerinde lipid peroksidasyon inhibisyonunu arttırdığı; fakat sıçan karaciğerinde etkisiz olduğu bildirilmiştir. (Formül 13) ile gösterilen bileşiğin 10^{-4} M ve 10^{-3} M konsantrasyonlarda hepatik mikrozomal EROD u %37-%65 ve PROD u %14-%65 oranında inhibe ederken, BHT nin ise sırası ile % 3 ve %62 oranında inhibe ettiğini bildirmişlerdir.

**Formül 13.****Formül 14.**

Kuş ve ark., (2004) ve Ayhan-Kılıçgil ve ark., (2004, 2005) benzimidazol halkasının 1 numaralı konumunda süstitüe tiyosemikarbazit, tiyadiazol-2-il-metil ve triazo-5-il-metil taşıyan bir seri bileşiğin sentezini yaparak antioksidan özelliklerini araştırmışlardır. Tiyosemikarbazit (Formül 15) türevlerinin lipid peroksidasyonunu güçlü inhibe edici özelliğinin yanı sıra, DPPH radikalini yakalamada da 1,3,4-tiyadiazol ve 2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon türevlerinden daha iyi aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



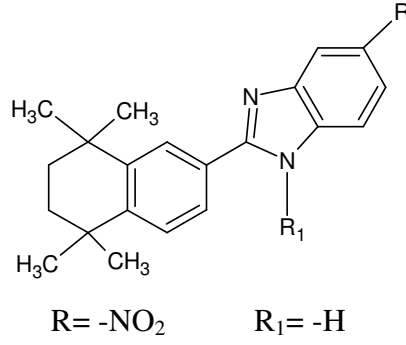
X= C,N

Y= -H,-Cl, -OCH₃

R=-H,-Cl, di-Cl,-F,-Br,-CH₃, -OCH₃

Formül 15

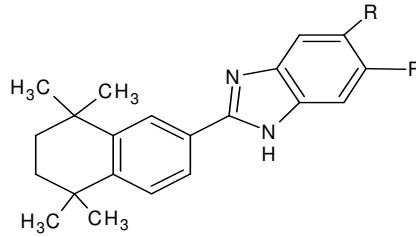
Büyükbingöl ve ark., (2004) sentezini yaptıkları bir seri yeni benzimidazol türevi bileşikten (Formül 16) ile gösterilen bileşiğin süperoksit radikalini süpürücü etkinliğinin 10⁻⁴M konsantrasyonda %72, 10⁻³M konsantrasyonda ise %19 olduğunu bildirmişlerdir.



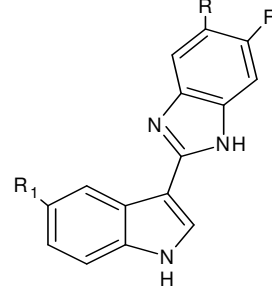
Formül 16

Ateş-Alagöz ve ark., (2005) süstitüe indol ya da 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen ve benzimidazol halkalarını aynı molekül üzerinde birleştirerek sentezledikleri bileşiklerin (Formül 17 ve 18), 10⁻³M konsantrasyonda %98-81 aralığında süperoksit radikalini süpürücü etki gösterdiklerini ve ayrıca benzimidazol halkası üzerinde 4-metilpiperazin ve indol halkasında brom taşıyan türevlerin

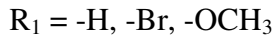
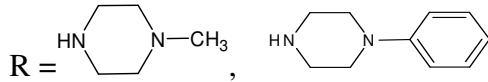
10⁻³M konsantrasyonda DPPH radikal inhibisyonunun % 61 olduğunu bildirmişlerdir.



Formül 17

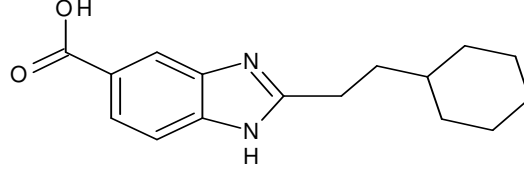


Formül 18



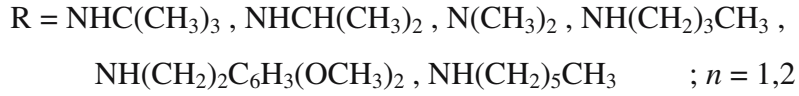
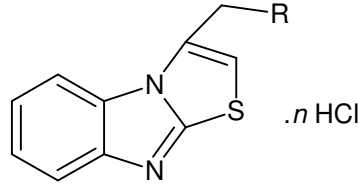
Gürer-Orhan ve ark., (2006) sentezini yaptıkları bir seri melatonin analogu yeni benzimidazol türevi bileşiğin *in vitro* ortamda H₂O₂ indüksiyonlu EMLP (Eritrosit Membran Lipid Peroksidasyonu) sisteminde antioksidan aktivite

gösterdiğini bildirmişlerdir. (Formül 19) de yer alan türevin, 0,5 mM konsantrasyonda EMLP'yi en yüksek değerle inhibe ettiğini ve bu bulgunun, benzimidazol halkasına bağlı apolar yan zincirin, eritrosit membranında yer alan apolar fosfolipit vb. bileşenler ile etkileşimiyle açıklanabileceğini bildirmişlerdir.



Formül 19

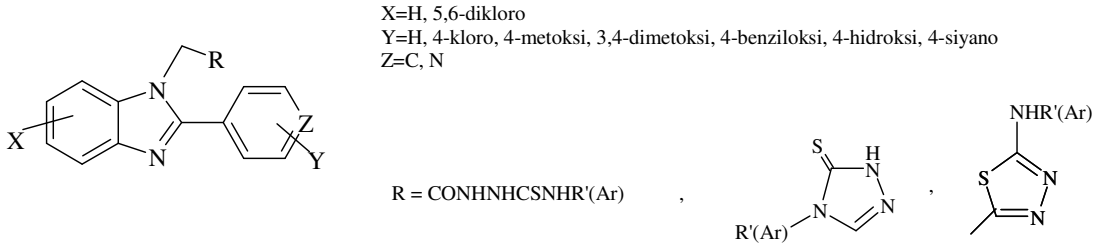
Dianov (2007) bir seri 3-aminoalkil-süstitüe tiyazolobenzimidazol türevi yeni bileşiğin sentezini yapmıştır. *İn vitro* ortamda yapılan antioksidan aktivite çalışmaları sonucunda (Formül 20) ile gösterilen bileşikler, adrenalinin adrenokroma otooksidasyonunu %42-%82 değerle inhibe ederken, biyolojik antioksidanlar askorbik asit (%86) ve bemetil (%71) oranında inhibisyon yapmıştır. Bu sonuçla sentezlenen bileşiklerin, askorbik asite ve bemetile yakın yada daha az antioksidan aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca tiyabenzimidazol halkasına bağlı metilen gruplarının sayısının artmasının antioksidan aktiviteyi arttırdığı gözlemlenmiştir.



Formül 20

Kuş ve ark., (2008) benzimidazol halkasının 1. numaralı konumundan *N*-metil-tiyosemikarbazit, 2-metilamino-1,3,4-tiyadiazol ve 4-metil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon (Formül 21) süstitüe bir seri yeni bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidan özelliklerini, DPPH radikali inhibisyonu, süperoksit anyonu

inhibisyonu ($O_2^{\cdot-}$), lipid peroksidasyonu ve EROD inhibisyonu düzeylerini tanımlayarak belirlemişlerdir. *N*-Metil-tiyosemikarbazit taşıyan türevlerin IC_{50} değerlerinin (26-74 μM) aralığında DPPH radikalini yakalamada BHT (54 μM) ile karşılaştırıldığında iyi aktivite gösterdiğini; fakat süperoksit radikalini yakalamada iyi etki gösteremediğini bildirmişlerdir.

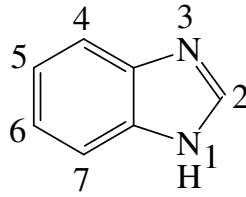


Formül 21

Aynı çalışmada (Formül 24) ile gösterilen bileşiğin lipid peroksidasyonunu, 10^{-3} M konsantrasyonda, % 28 inhibe ettiği bulunmuştur. Yine (Formül 25) ile gösterilen bileşiğin ise EROD (etoksirezorufin *O*-deetilaz) aktivitesini inhibe etmektedir ki, bu spesifik inhibitör kafeinin inhibisyonundan daha iyidir.

1.4. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi (Formül 22) imidazol halkasının, 4 ve 5. numaralı konumlarından benzen halkasına kaynaşması ile meydana gelmiştir.



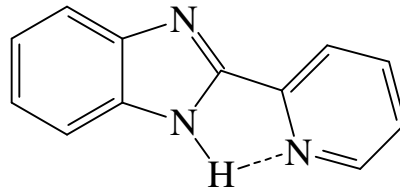
Formül 22

Benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir. Bunlardan biri, üzerinde hidrojen taşımaktadır ve “pirol azotu” veya “imino azotu” olarak tanımlanmaktadır. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot

ise ‘‘piridin azotu’’ veya ‘‘tersiyer azot’’ olarak adlandırılmaktadır. Bu adlandırma, imidazol halkası için daha yaygın kullanıma sahip olmakla birlikte, benzimidazol halkası için de bazı literatürlerde rastlanmaktadır. Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanmakta ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam edilmektedir. Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizm olasılığını ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlayarak yapılır (Hoffmann, 1953).

Benzimidazoller oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katı bileşiklerdir. Örneğin; benzimidazolün kendisi 170 °C de erir. Bu bileşikler polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözümler ve polar olan çözücülerde serbest imino hidrojeni assosiyasyon halinde bulunur. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (Hoffmann, 1953).

Hisano ve Ichikawa (1974), benzimidazolün 2. numaralı konumuna hidrojen, metil, 2-piridil, 4-piridil, 2-kinolil ve 4-kinolil gibi süstitüentleri getirip pKa değerlerini incelediklerinde, 2-piridil türevinin en yüksek pKa değerine sahip olduğunu gözlemişlerdir. Bunun nedeninin piridin azotu ile benzimidazolün imino hidrojeninin, hidrojen bağı yapması olduğunu ileri sürmüşlerdir (Formül 23).



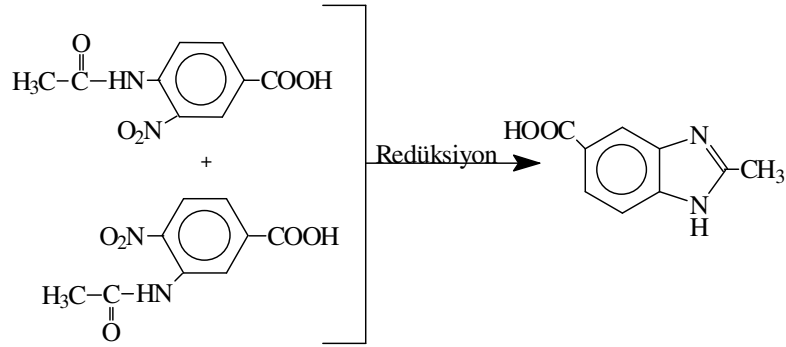
Formül 23

Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallerle tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine AgNO₃ ilavesi ile suda az çözümlen gümüş tuzu oluşur. Bu tuz seyreltik mineral asitlerde ve asetik asitte çözümlenir.

Benzimidollerin asidik karakterlerinin bir diğer göstergesi ise Grignard bileşikleri ile reaksiyona girerek *N*-magnezyum halojenürleri vermesidir. Benzimidazollerin imino hidrojeninin süstitüsüyonu pseudo-asidik karakteri ortadan kaldırır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır. Örneğin; nitrobenzimidazoller, Na_2CO_3 veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

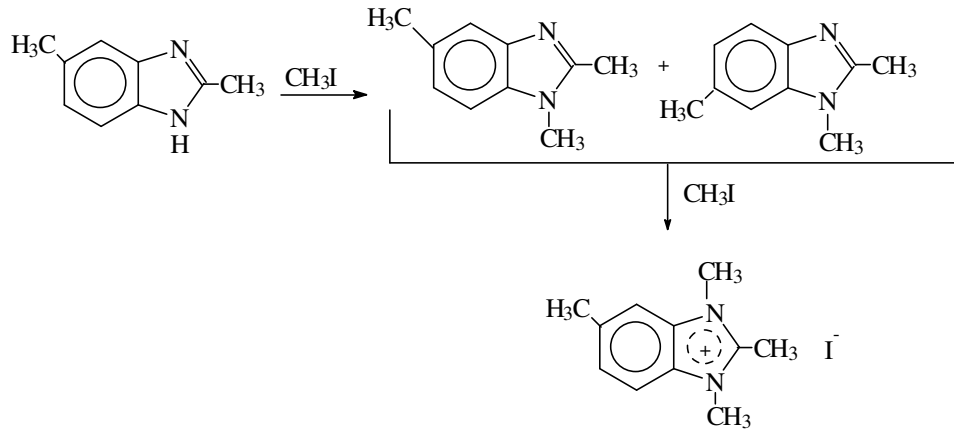
Benzimidazoller, aynı zamanda asitlerle tuz oluşturma kabiliyetine sahip bazik bileşiklerdir. Rogers ve Clayton, 1972 yılında yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış türevleri 305 nm de floresans vermektedir. Bazik karakterleri piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol (pKa 5.5), imidazolden (pKa 7.0) daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun proton yakalama kabiliyeti azalmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdır ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler. Metilbenzimidazollerin permanganat ile oksidasyonu, benzimidazolkarboksilik asitleri verir. Ancak permanganat ile yapılan kuvvetli oksidasyon, benzimidazolün 4,5-imidazoldikarboksilik aside dönmesine neden olur (Rogers ve Clayton, 1972).

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle aşağıda da gösterildiği gibi 3-nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol elde edilmiştir (Şema 1.4.1) (Green ve Day, 1942).



Şema 1.4.1 Benzimidazolerin tautomerik karakteri-1

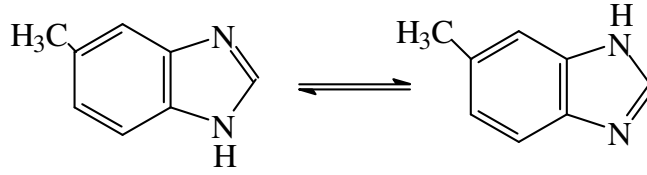
Benzimidazolün tautomerizmi, nötral şartlarda da oluşmaktadır. 2,5-Dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5-trimetil benzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol, ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşılmaktadır (Şema 1.4.2) (Green ve Day, 1942).



Şema 1.4.2 Benzimidazolerin tautomerik karakteri-2

Ayrıca, $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi ile 2. numaralı konumda, heteroatom üzerindeki hidrojen ile intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bir sübstitüentin bulunması halinde, proton değişme hızının yavaşladığını kanıtlamışlardır. Aynı zamanda ortama konsantre H_2SO_4 ilavesi ile benzimidazolium iyonu oluşturarak da bu süreç büyük ölçüde yavaşlatılabilmektedir. Zira bu esnada 2. konumdaki hidrojen atomu azot atomları üzerindeki her bir hidrojen ile etkileşerek triplet vermektedir ($J_{1,2} = J_{2,3} = 2.5 \text{ Hz}$) (Elquero ve ark., 1975) .

5(6)-Metilbenzimidazol gibi simetri düzlemi içermeyen türevlerin iki farklı izomer formuna sahip olması imino azotunun mevcudiyetinden kaynaklanmaktadır (Şema 1.4.3). Bu tip bileşiklerde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Aşağıda görüldüğü gibi 5-metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomerik formudur. Aynı durum 4(7)-sübstitüe benzimidazoller ile de örneklenebilir (Rabinowitz ve Wagner, 1951) .



Şema 1.4.3 Benzimidazolde tautomeri

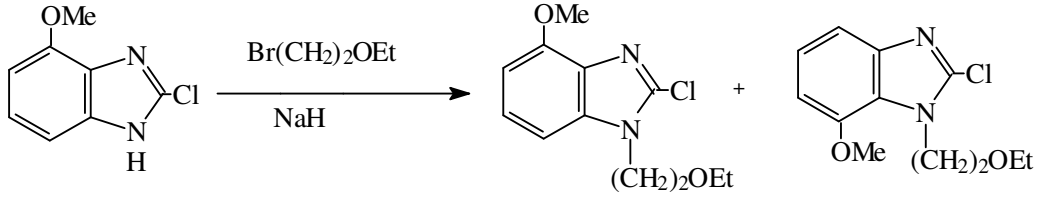
Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynıdır ve kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin: 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde sübstitüent taşıması halinde imino hidrojeni sübstitüe edilecek olursa, iki farklı izomer karışımı elde edilmektedir (Hoffmann, 1953).

Benzen üzerindeki sübstitüentin karakteri azot üzerinden sübstitüsyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. 4. Numaralı konum sübstitüentleri, önemli ölçüde elektrostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahipken, 5. numaralı konumdaki sübstitüentlerde bu

etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (Howell ve Rasmussen, 1993). Benzimidazolün 5(6). numaralı konum süstitüentlerinin tautomerik denge üzerinde az bir etkisi olması nedeni ile bu tip süstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir (Arnau ve ark., 1995).

2-Furil ya da tiyenil süstitüe benzimidazol türevleri ile, DMSO içinde tautomerizm gözlenirken, 2-fenilbenzimidazolde gözlenememesinin, molekülde, heteroaril gruplar varlığında NH asiditesinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Lee ve Jeoung, 1996).

Iemura ve ark., (1989) 2-Kloro-4-metoksibenzimidazolün, imino hidrojeninin süstitüsüonu ile 2-kloro-1-(2-etoksietil)-4-metoksi-1*H*-benzimidazol ve 2-kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1*H*-benzimidazol yapıları elde edilmiş ve bu izomerler kolon kromatografisi ile ayrılmıştır (Şema 1.4.4).



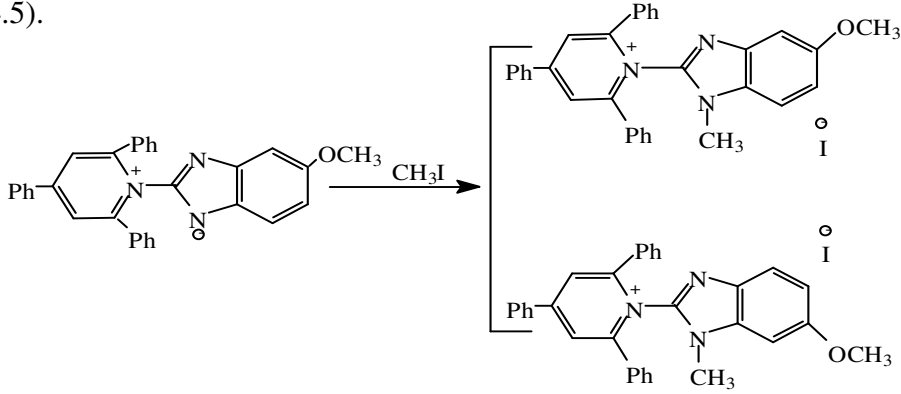
Şema 1.4.4. Benzimidazollerin tautomerik karakteri-4

Matassa ve ark., (1990) 5-nitrobenzimidazolü, 3-metoksi-4-bromometil metilbenzoat ile 1. numaralı konumdan alkillediklerinde elde ettikleri izomer karışımını kolon kromatografisi ile ayrabildiklerini bildirmişlerdir .

Diğer bir çalışmada ise, 1-(p-fluorobenzil)-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5 ve 6-kloro-1*H*-benzimidazol izomer karışımının kolon kromatografisi ile ayrılabilirdiği bildirilmiştir (Göker ve Kuş, 1995).

Alcalde ve ark., (1991) 2,4,6-trifenilpiridinyum benzimidazolat (içtuz) ile metiliyodürden hareketle elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon ile ayırmaya çalıştıklarında, 6-metoksi izomerini saf olarak elde edebildiklerini

ancak 5-metoksi izomeri için bunun mümkün olmadığını bildirmişlerdir (Şema 1.4.5).



Şema 1.4.5 Benzimidazolerin tautomerik karakteri-5

Yine aynı araştırmacı grubu, Alcalde ve ark., (1992) yukarıda verilen çalışmalarına benzer olarak elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon tekniği ile ayrı ayrı saf olarak elde etmişlerdir.

Arnau ve ark., (1995) ise sentez sonucu elde ettikleri izomer karışımını ancak preparatif ince tabaka kromatografisi ile ayırabildiklerini bildirmişlerdir.

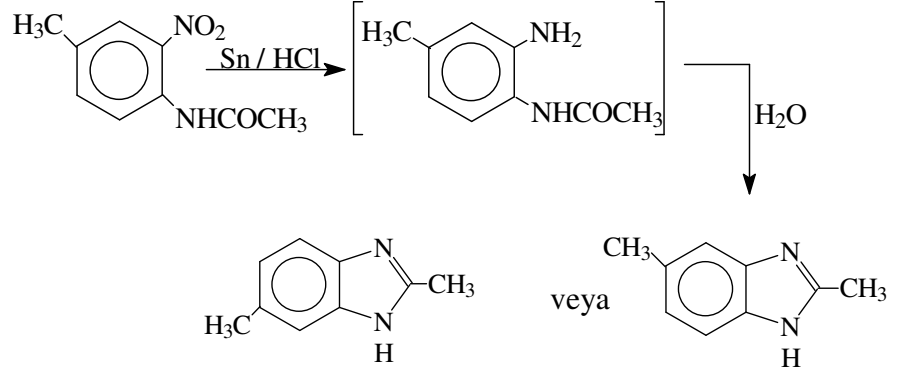
Katritzky ve Rachwal, (1994) alışlagelmiş alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözümlmek üzere, 5-nitrobenzimidazol üzerinden selektif alkilasyon ile 1-metil-5-nitrobenzimidazol ve 1-metil-6-nitrobenzimidazol regioizomerlerin ayrı ayrı elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

1.5. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

1.5.1. Açillenmiş *o*-nitroarilaminlerden hareketle ;

a) *o*-Nitroarilamin türevlerinden hareketle

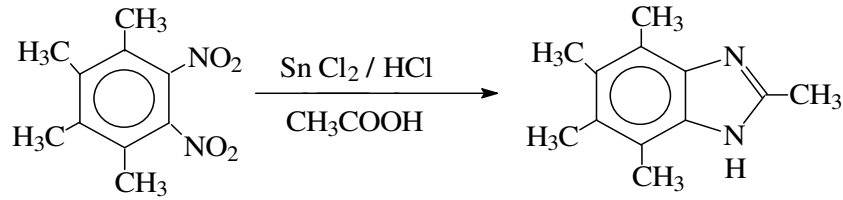
Tarihsel açıdan ilk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metilasetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilerek 2,5 (veya 2,6) dimetilbenzimidazol türevine ulaşılmıştır (Şema 1.5.1) (Wright, 1951).



Şema 1.5.1. *o*-Nitroarilaminlerden hareketle benzimidazol sentezi

b) Dinitrobenzen türevlerinden hareketle

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında redüksiyonu sonucu 2-metilbenzimidazol türevleri elde edilmektedir.(Şema 1.5.2) (Smith ve Haris,1935 ; Smith ve Moyle, 1936).



Şema 1.5.2 Dinitrobenzen türevlerinden hareketle benzimidazol sentezi

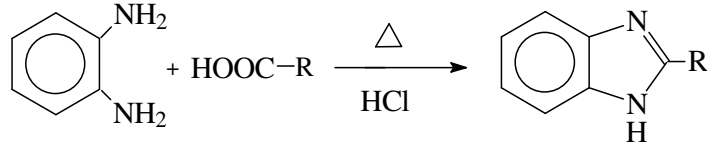
1.5.2.o-Fenilendiaminlerden hareketle ;

1.5.2.1. Karboksilik asitlerle reaksiyonuyla;

o-Fenilendiamin ve karboksilik asidin reaksiyonu ile ilk benzimidazol sentezi, Ladenburg (1875) tarafından gerçekleştirilmiştir. 3,4-Diaminotoluen, glasiyal asetik asit içinde ısıtılarak 2,5-(ya da 2,6) dimetilbenzimidazol elde edilmiştir.

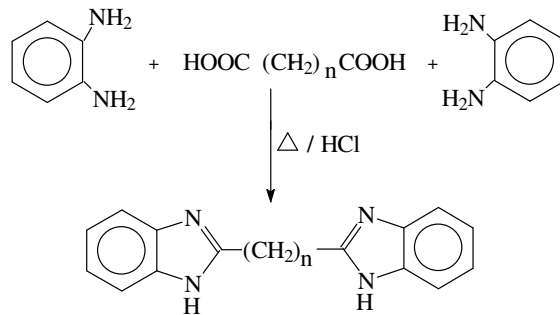
o-Fenilendiamin ile formik asit muamele edilerek benzimidazol ana halkası sentezlenmiştir (Wright, 1951). 2-Alkil benzimidazoller de yine *o*-fenilendiamin ile karboksilli asitlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool ve ark., 1937) .

Benzimidazol sentezlerinde, en çok kullanılan yöntem, *o*-fenilendiaminlerin seyreltik HCl'deki (genellikle 4N HCl kullanılmaktadır) çözeltisi ile karboksilik asit ya da asit anhidritinin reaksiyonudur (Şema1.5.3.). Bu yöntem Phillips'in benzimidazol sentezi olarak bilinmektedir (Phillips, 1928a ; Phillips, 1928b) .



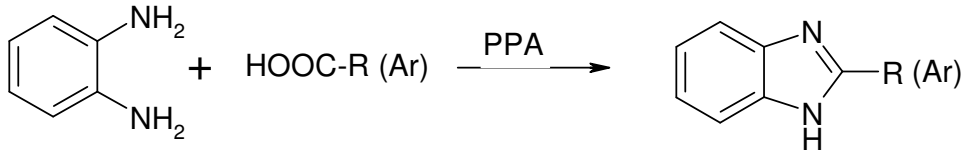
Şema 1.5.3 Phillips benzimidazol sentezi-1

Bisbenzimidazoller ise iki mol *o*-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik HCl'li ortamda ısıtılması sonucu major ürün olarak elde edilmektedir (Şema 1.5.4.) (Phillips, 1942) .



Şema 1.5.4. Bisbenzimidazol sentezi

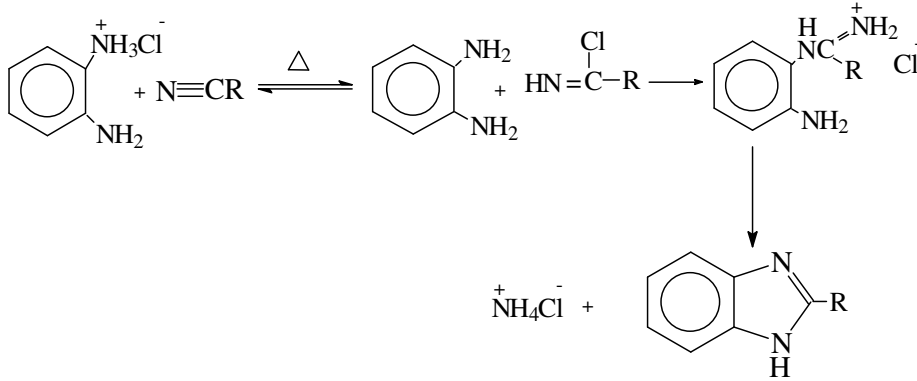
2-Alkilsüstitü türevi bileşiklerin elde edilmesinde Philips sentezi iyi sonuç vermesine karşın, 2-arilsüstitü benzimidazollerin sentezi sıklıkla başarısızlıkla yaşanmakta ya da reaksiyon verimi oldukça düşük olmaktadır. *o*-Fenilendiamin türevi bileşiklerin polifosforik asit (PPA) varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu ile yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Şema 1.5.5.) (Hein ve ark., 1957).



Şema 1.5.5 Polifosforik asitle benzimidazol sentezi

1.5.2.2. Nitriller ile reaksiyonuyla ;

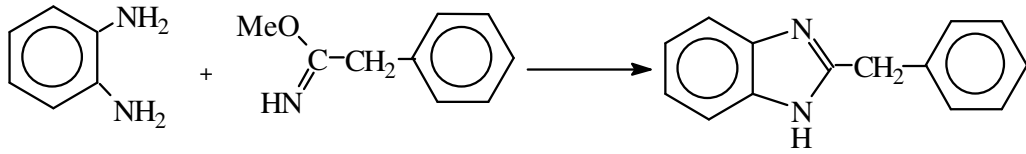
o-Fenilendiaminin mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsüstitübenzimidazol yapısı elde edilmektedir (Şema 1.5.6.) (Wagner, 1940 ; Hölljes ve Wagner, 1944).



Şema 1.5.6 *o*-Fenilendiaminlerin nitrillerle reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

1.5.2.3. İminoeterler veya iminotiyo eterler ile reaksiyonuyla ;

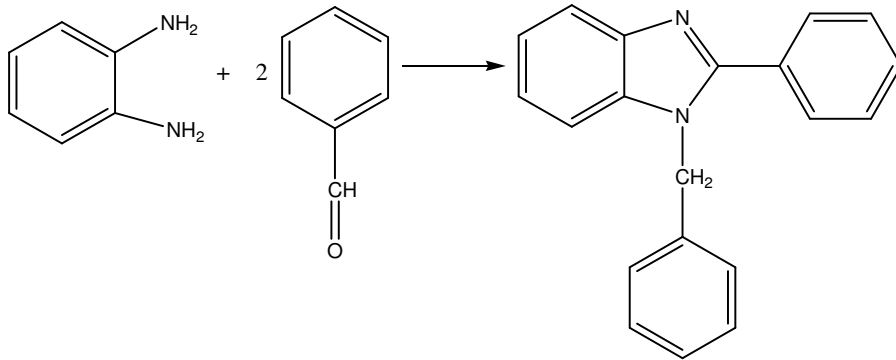
o-Fenilendiamin ile fenasetikasitiminometilesterinin metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol oluşmaktadır (Şema 1.5.7.) (King ve Acheson, 1949).



Şema 1.5.7 2-Benzilbenzimidazol sentezi

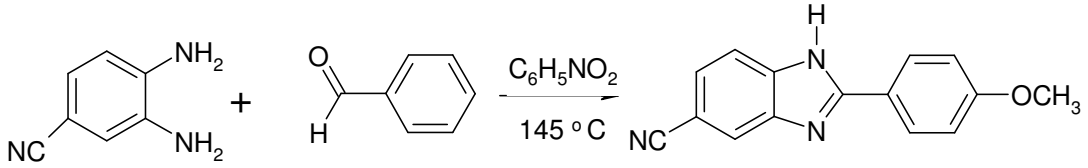
1.5.2.4. Aldehit ya da ketonlar ile reaksiyonuyla :

Bir mol *o*-fenilendiamin ile iki mol aldehitin ara basamakta oluşan Schiff bazı oluşumu ile yürüyen reaksiyonda 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir (Şema 1.5.8.) (Hinsberg, 1886; Hinsberg, 1887).



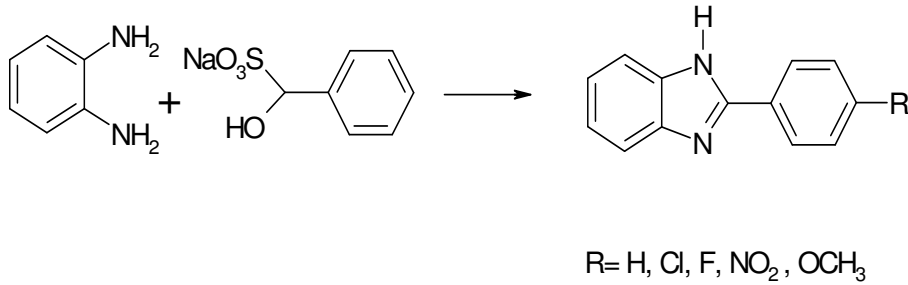
Şema 1.5.8 1-Benzil-2-fenilbenzimidazol sentezi

Weidenhagen (1936), aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünü, katalizör olarak, bakır asetat kullanımı ile gideren bir yöntem önermiştir. Ekvivalan *o*-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitrobenzen varlığında 145-150°C de reaksiyona girmesiyle, benzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Şema1.5.9.) (Sun ve ark., 1995; Kim ve ark., 1997).



Şema 1.5.9 Nitrobenzen varlığında benzimidazol sentezi

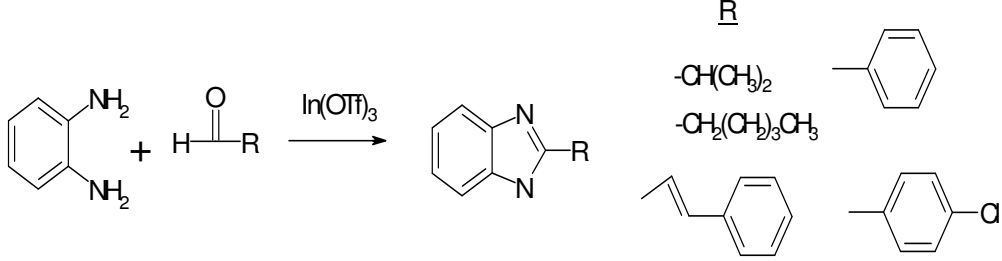
o-Fenilendiamin ile aldehitlerin sodyumbisülfid (sodyum pirosülfid) katım ürünlerinin reaksiyonu ile 2-arilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir (Şema 1.5.10.) (Ridley ve ark., 1965).



Şema 1.5.10 2-Arilbenzimidazol sentezi

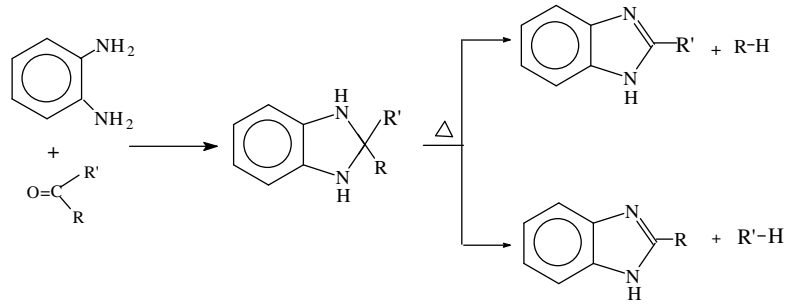
o-Fenilendiamin ve türevleri ile çeşitli alifatik ya da aromatik aldehitlerin indiyum III triflorometansülfonat [In-(CF₃SO₃)₃, indiyum triflat, In-(OTf)₃] katalizörlüğünde oda sıcaklığında reaksiyona girmesiyle, yüksek verimlerde 2-süstitübenzimidazol türevi bileşiklerin (Şema 1.5.11.) elde edildiği bildirilmiştir. Mevcut sentez yöntemleriyle karşılaştırıldığında; bu yeni yöntemin kolay

uygulanabilir olması, reaksiyon süresinin kısalığı, verimin yüksek oluşu ve katalizörün reaksiyon sonunda geri kazanılarak tekrar kullanılabilmesi gibi avantajlara sahip olduğu görülmektedir (Trivedi ve ark., 2006).



Şema 1.5.11 İndiyum beraberliğinde benzimidazol sentezi

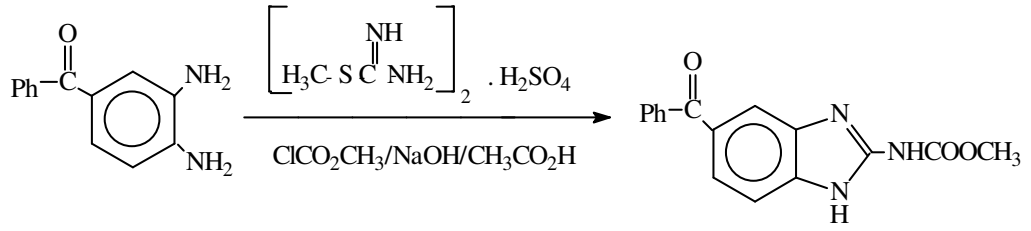
o-Fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiğinde 2,2-disüstitüe benzimidazolinleri vermekte ve oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır (Şema 1.5.12.) (Elderfield ve Kreysa, 1948 ; Elderfield ve Mc Carthy, 1951).



Şema 1.5.12 *o*-Fenilendiaminlerin ketonlarla reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

1.5.2.5. 2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla :

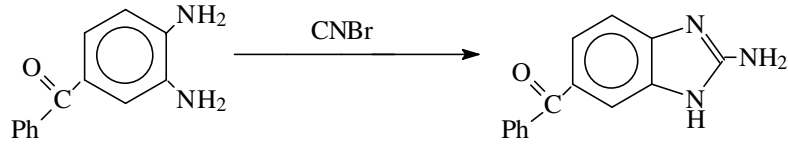
o-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımından, bazik ortamda 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir (Şema 1.5.13.). Antihelmentik etkili mebendazol bu yolla sentezlenmiştir. (Raeymaekers ve ark., 1978).



Şema 1.5.13 1*H*-Benzimidazol-2-karbamat sentezi

1.5.2.6 Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla :

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoyil-1*H*-benzimidazol elde edilir (Şema 1.5.14) (Ohemeng ve Roth, 1991).

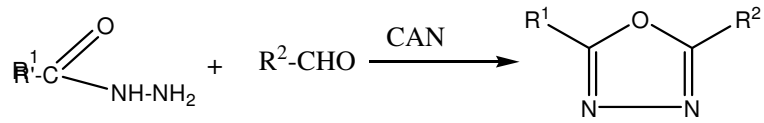


Şema 1.5.14 2-Aminobenzimidazol sentezi

1.6. Oksadiazollerin Genel Sentez Yöntemleri

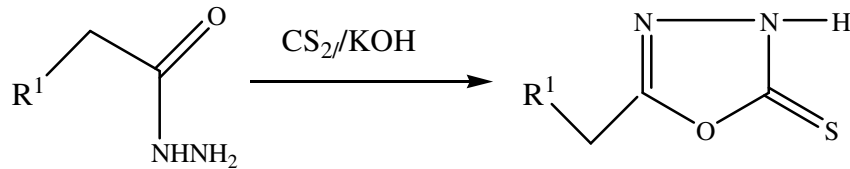
1.6.1. Hidrazitlerden hareketle

Açilhidrazitlerin seryum amonyum-4-nitrat (CAN) varlığında aldehitlerle reaksiyonu sonucu 1,3,4-oksadiazoller elde edilmektedir (Şema 1.6.1) (Minoo Dabiri ve ark., 2006).

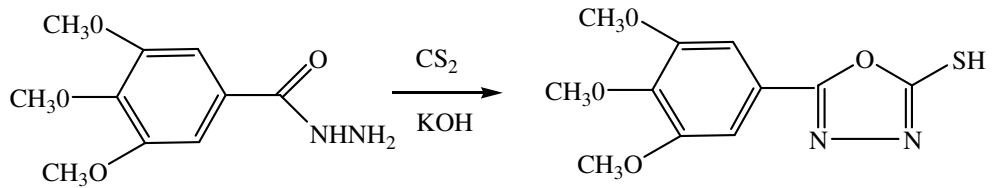


Şema 1.6.1 Seryumamonyum-4-nitrat varlığında 1,3,4-oksadiazol sentezi

Karboksilik asid hidrazitlerinin alkali ortamda karbon sülfürle reaksiyonu sonucu 1,3,4-oksadiazol-5-tiyonlar (Şema 1.6.2) (A.P. Andrushko ve ark, 2000, A.El-Sayed ve ark., 2008) ve 3,4,5-trimetoksibenzoik asid hidrazitin karbon sülfürle reaksiyonu sonucu ise 5-merkpto-1,3,4-oksadiazoller elde edilmektedir (Şema 1.6.3) (Kishor H. Chikhaliya ve ark., 2009).

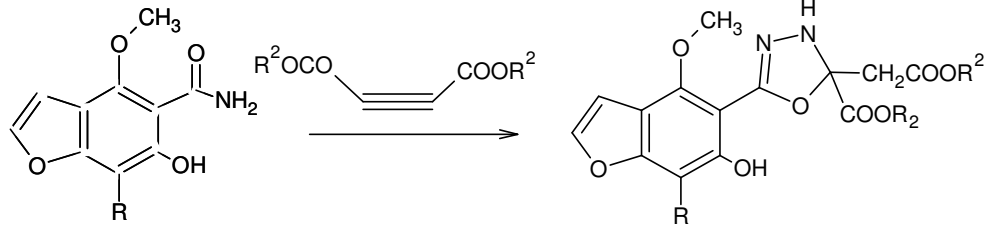


Şema 1.6.2 1,3,4-Oksadiazol-5-tiyon sentezi



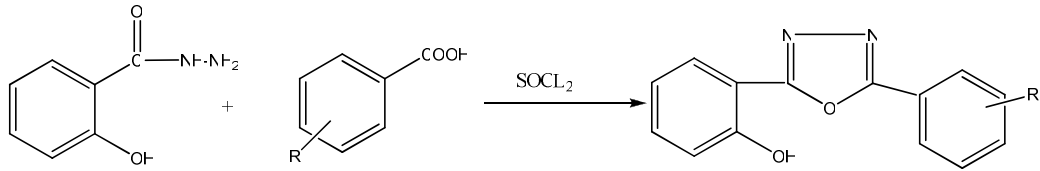
Şema 1.6.3 5-Merkpto-1,3,4-oksadiazol sentezi

4,7-Disübstitüe-6-benzofuranol-5-karbohidrazitlerden hareketle (4,5-dihidro-1,3,4-oksadiazol-2-il)-6-benzofuranol türevleri elde edilmektedir (Şema 1.6.4) (H.M.Hassaneen ve ark., 2002).



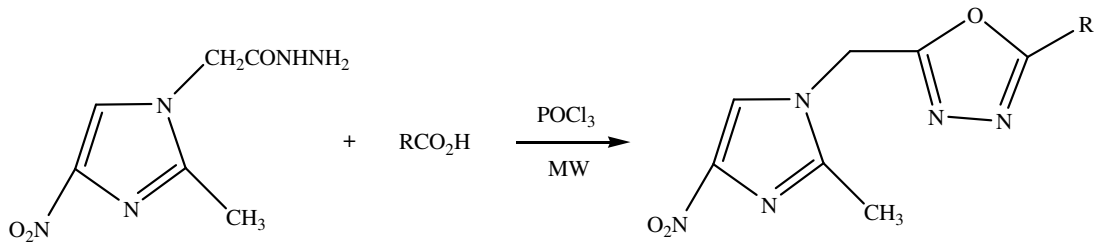
Şema 1.6.4 4,5-Dihidro-1,3,4-oksadiazol sentezi

Salisilik asit hidrazitinin aril karboksilik asit türevleri ile reaksiyonu sonucu 5-aril-2-(2-hidroksifenil)-1,3,4-oksadiazol elde edilmektedir (Şema 1.6.5) (Amer Saeed, 2007).



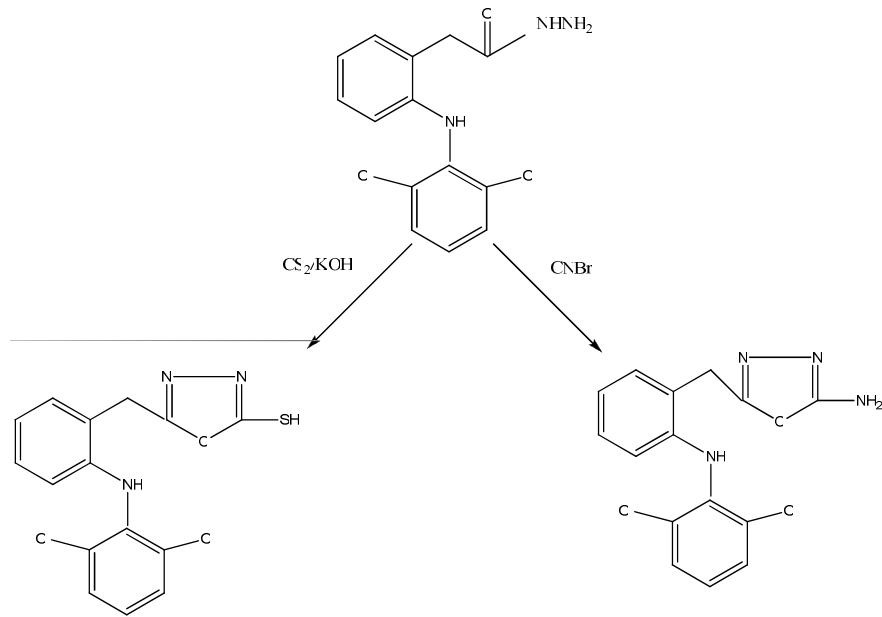
Şema 1.6.5 1,3,4-Oksadiazol sentezi

2-Metil-4-nitro-1-imidazoasetilhidrazitin karboksillik asitlerle mikrodalgada reaksiyonu girerek 5-sübstitüe-2-(2-metil-4-nitro-1-imidazolilmetil)-1,3,4-oksadiazoller elde edilmiştir (Şema 1.6.6.) (Priya V Frank ve ark., 2007).



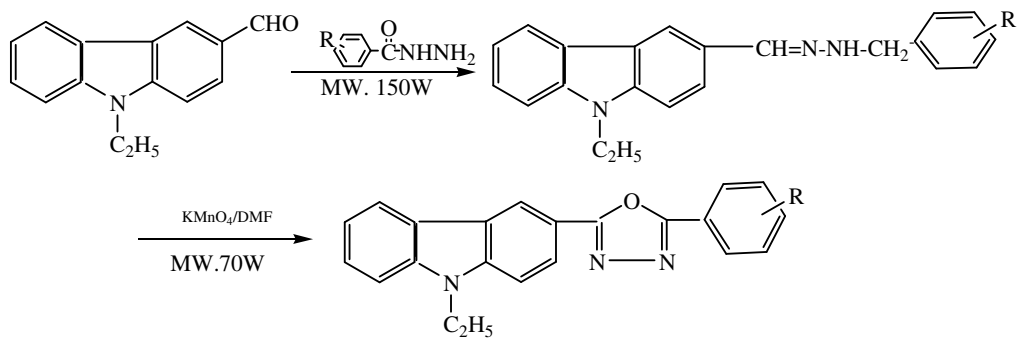
Şema 1.6.6 1,3,4-Oksadiazollerin mikrodalga sentez reaksiyonuyla eldesi

2-(2,6-Dikloroanilin)fenilasetikasit hidrazitlerinin karbon sülfürle reaksiyonuyla 5-merkpto 1,3,4-oksadiazol, siyanojen bromürle reaksiyonuyla ise 5-amino-1,3,4-oksadiazol türevleri elde edilmektedir (Şema 1.6.7.) (Mohd Amir ve ark., 2004).



Şema 1.6.7 5-Merkapto-1,3,4 oksadiazol sentezi

Karbazollerin aroyil hidrazitlerle reaksiyonu sonucu oluşan imin türevlerinin KMnO_4 'lı ortamda mikrodalgada reaksiyona girerek ile 2-aril-5-(9'-etilkarbazol-3'-il)-1,3,4 oksadiazol türevleri elde edilmiştir (Şema 1.6.8.) (Zheng Li ve ark., 2006).



Şema 1.6.8 Karbazol 1,3,4-oksadiazol sentezi

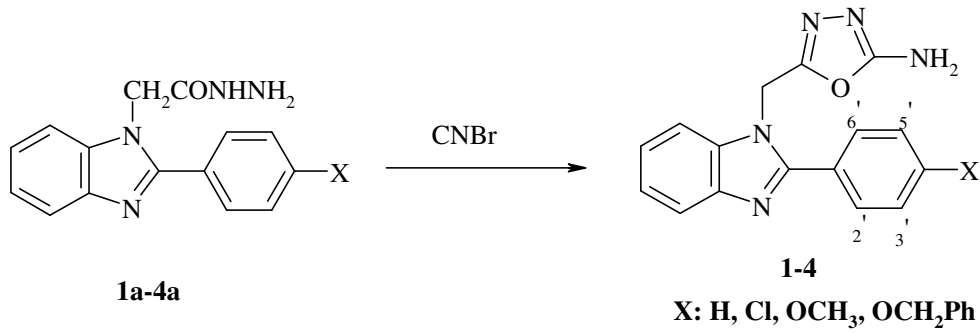
1.7. Oksadiazollerin biyolojik aktiviteleri.

Oksadiazol türevlerinin biyolojik aktiviteleri: antipertansif (S.Vardan ve ark., 1981), antibakteriyal (Sahin ve ark., 2002), anti-inflamatuvar (Ramalingam ve ark., 1981), antikonvülsan (Ram Vj ve ark., 1974), hipnotik ve sedatif (Adelstein GW ve ark.,1976), diüretik, analjezik ve antiemetik (J.Tomas ve ark.,1974), antimikrobiyal (H.M.Hassaneen ve ark., 2002), antiviral (Wael A. El-Sayed ve ark., 2008), antifungal (Priya V Frank ve ark., 2007), antiparazitik (Jose Mauricio dos Santos Filho ve ark., 2007), antikanser (Xinmei Yang ve ark., 2009) olarak belirtilmektedir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. 1,3,4-Oksadiazol-2-amin (1-4) Türevlerinin Sentezi

Tasarlanan 2-aril benzimidazol yapısının 1. konumunda 2-aminooksadiazol halkası taşıyan bileşikler aşağıdaki reaksiyon şemasında gösterildiği üzere değişik hidrazit türevlerinin siyanojen bromür ile reaksiyonuyla elde edilmiştir.



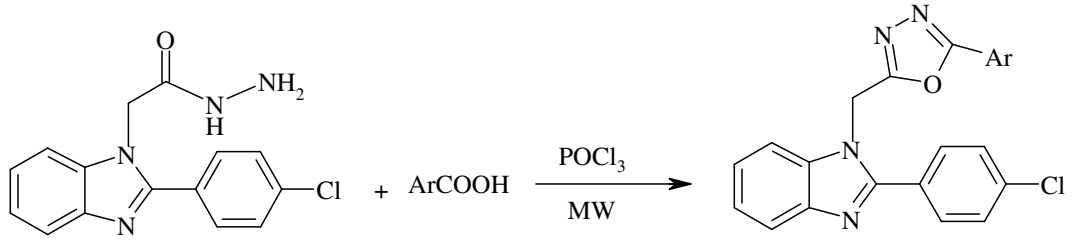
Şema 2.1. 1,3,4-Oksadiazol-2-amin türevi bileşiklerin sentezi

Bileşik	X
1	H
2	Cl
3	OCH ₃
4	OCH ₂ C ₆ H ₅

Tablo 1. 1,3,4-Oksadiazol-2-amin (**1-4**) türevleri

2.2. 5-Aril-1,3,4-oksadiazol türevlerinin (5-24) bileşiklerin sentezi

Hedeflenen bileşiklere POCl₃ katalizörlüğünde ekivalan miktarlarda hidrazit ve arilkarboksilik asit türevinin mikrodalga reaksiyonuna dayanan yöntem kullanılarak ulaşılmıştır.



5-24

Şema 2.2. 5-Aril-1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin sentezi

Bileşik	Ar	Bileşik	Ar
5		15	
6		16	
7		17	
8		18	
9		19	
10		20	
11		21	
12		22	
13		23	
14		24	

Tablo 2. 5-Aril-1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler

2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler

2.3.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında, reaksiyonun izlemek ve elde edilen ürünlerin saflığını kontrol etmek amacıyla İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Uygulamada Silica Gel 60 F254 kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanılmış ve lekelerin belirlenmesi için 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır.

2.3.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Electrothermal 9100 cihazı ile tayin edilmiştir.

2.3.3. Spektral Analizler

2.3.3.1. NMR Spektrumları

Bileşiklerin ^1H ve ^{13}C NMR Spektrumları, Varian Mercury 400 NMR spektrometresi ile çözücü olarak DMSO- d_6 ve CDCl_3 kullanılarak alınmıştır.

2.3.3.2. Kütle Spektrumları

Kütle (Mass) analizleri, Waters ZQ Mikromass LC-MS spektrometresinde Pozitif Elektrosprey İyonizasyon (ESI+) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

2.3.3.3 X-Işınları Kristalografik İncelemeleri

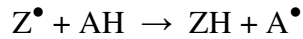
X ışınları kristalografik incelemeleri Stoe difraktometresi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

2.3.4. Antioksidan Aktivite Tayinleri

2.3.4.1 DPPH Serbest Radikal Yakalama Etki Tayini

Sentezi gerçekleştirilen ürünlerin DPPH serbest radikalini süpürücü etkileri 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil stabil radikalının menekşe/mor rengini giderme yetenekleri ile ölçülmekte ve DPPH ile oluşturdukları rengin 517 nm’de ölçümüne ve standart madde ile karşılaştırılmasına dayanmaktadır (Blois, 1958).

DPPH çözeltisi, bir hidrojen atomu verebilecek bir madde ile karıştırıldığında, mor-menekşe rengin kaybolması ile birlikte indirgenmiş forma dönüşmektedir. DPPH radikali Z^{\bullet} ile ve donör molekül AH ile gösterilirse, primer reaksiyon şu şekilde gerçekleşir:



ZH, indirgenmiş formu ve A^{\bullet} , ilk basamakta oluşan serbest radikali göstermektedir. Bu radikal daha sonra tüm sitokiyometriyi kontrol eden yani, indirgeyici bir molekül tarafından indirgenen (rengi giderilen) DPPH moleküllerinin sayısı kadar reaksiyona girecektir. Üstteki reaksiyon bu nedenle bir lipidin veya doymamış bir maddenin otooksidasyonu gibi okside edici bir sistem içinde gerçekleşen reaksiyonlar için bir temel oluşturmaktadır. DPPH molekülü Z^{\bullet} , sistem içindeki aktiviteleri AH tarafından baskılanan serbest radikalleri temsil etmektedir.

2.3.4.2. EROD Enzim Aktivitesi

Burke ve ark.’larının tarif ettikleri spektrofotometrik yöntemle göre tayin edilmiştir (Burke, 1974). 7-Etoksiresorufin *O*-deetilaz enzimi 7-etoksi-resorufin’in resorufine dönüşümü sağlayan enzimdir. Oluşan resorufin miktarının spektrofotometrik ölçümü sonucu enzim aktivitesi hesaplanmıştır. Kofaktör olarak NADPH üreten sistem kullanılmıştır.

Standart olarak resorufin çözeltisi kullanılmıştır. Bu çözelti ışığa karşı çok hassas olduğundan koyu renkli bir şişede ve taze hazırlanmıştır. Beş farklı derişimde (31.5, 62.5, 125, 250, 500 pmol) tepkime ortamına ilave edilmiştir. Farklı derişimdeki resorufin çözeltilerinden elde edilen FI değerleri standart eğrinin

çiziminde kullanılmıştır. Resorufin standart eğrisi çalışılan bu koşullarda doğrusal olarak bulunmuştur.

2.3.4.2. Lipid Peroksidasyonu İnhibisyonu

Lipid peroksidasyon düzeyi, oluşan MDA(malondialdehit) miktarının Wills'in tarif ettiği spektrofotometrik yöntemle göre tayini ile gerçekleştirilmiştir (Wills, 1966,1969).

1.0'lik toplam hacimde 0.2 mg karaciğer mikrozomal protein, pH: 7.4 0.1 M Potasyum fosfat tamponu ve 2,5 mM glikoz-6-fosfat, 0.25 mM NADP⁺, 1U glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve 2,5 mM MgCl₂ kullanılmıştır.

Standart olarak MDA çözeltisi kullanılmıştır. Her deneyde 0.5 mM MDA çözeltisi taze olarak hazırlanmıştır. Dört farklı düzeyde (5.0, 12.5, 25.0, 50.0 nmol) inkübasyon ortamında ilave edilmiştir. Elde edilen absorbans değerleri farklı MDA miktarlarına karşı standart eğimin çiziminde kullanılmıştır.

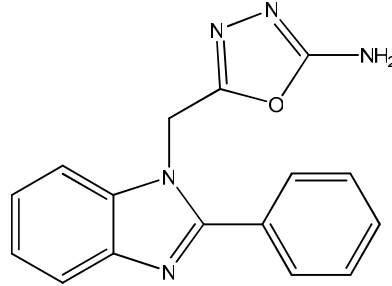
3. BULGULAR

3.1. 1*H*-Benzimidazol asetik asit hidrazit türevlerinin sentezi

2-Fenil/(p-klorofenil)/(p-metoksifenil/p-benziloksifenil-1*H*-benzimidazol asetik asit etil esteri (1.5 mmol)'nin 5 ml etanol içinde 4 ml hidrazin hidrat ile geri çeviren soğutucu altında 4 saat ısıtılması yoluyla elde edildi. Süre sonunda soğutulan karışım buzlu suya döküldü ve oluşan ürün süzüldü. Etanolden kristallendirilen ürün 60-85 % verimle elde edildi (Ayhan-Kılıçgil G ve ark., 2007; Kuş C ve ark., 2008).

3.2. Bileşik 1-4 için genel yöntem: 0.33 mmol hidrazit ve 0.33 mmol siyanojenbromür 2 ml absölu etanol içinde 60-70°C'de 6 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Soğutulduktan sonra NaHCO₃ çözeltisi ile nötrale edilen karışımdan çöken madde süzülerek ayrıldı ve etanolden kristallendirildi.

3.2.1. 5-[(2-Fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-amin (1)

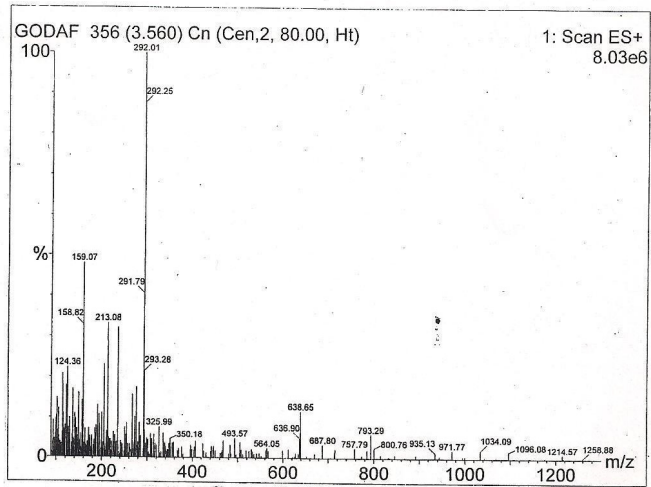


88 mg (0.33 mmol) 2-fenil-1*H*-benzimidazol asetik asit hidrazit 35 mg (0.33 mmol) siyanojen bromür ile yöntem 3.2. de belirtildiği üzere sentezlendi ve % 60 verimle 58 mg ürün elde edildi.

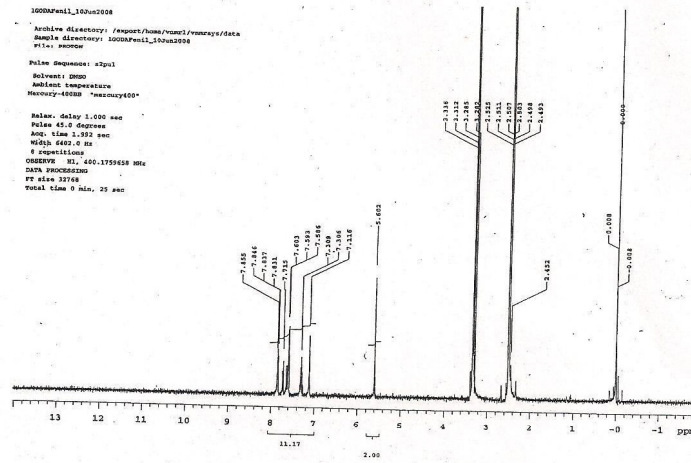
E.N. 265 °C

Kütle m/z (ESI+): 292.01 (M+H)

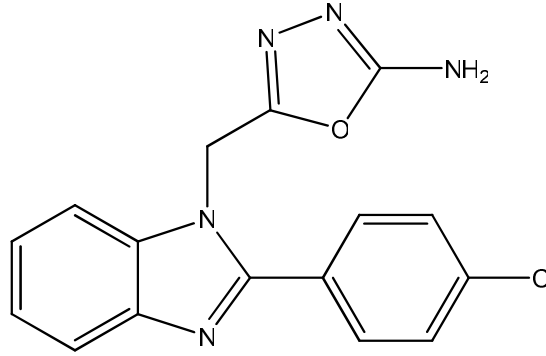
¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 5.60 (s, 2H, CH₂), 7.11 (s, 2H, NH₂), 7.27-7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.58-7.64 (m, 4H, Ar-H), 7.71 (dd, 1H, J_o =7.03Hz, J_m = 1.57Hz, Ar-H), 7.83-7.85 (m, 2H, Ar-H).



Spektrum 1. Bileşik 1'in kütle spektrumu

Spektrum 2. Bileşik 1'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.2. 5-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-amin (2)

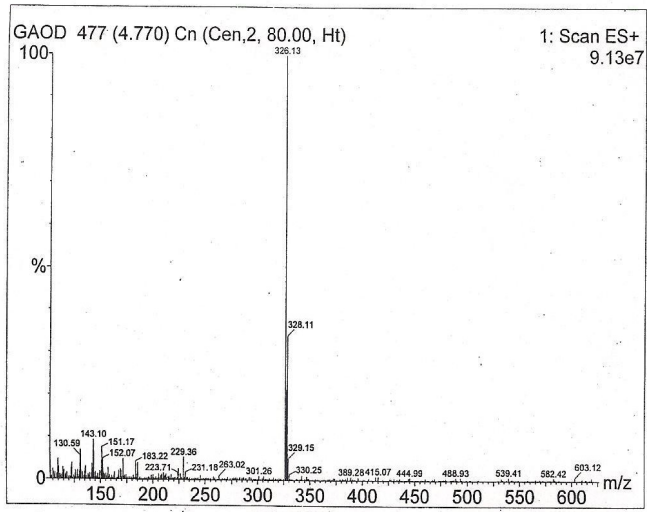


99 mg (0.33 mmol) 2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzimidazol asetik asit hidrazit 35 mg (0.33 mmol) siyanojen bromür ile yöntem 3.2. de belirtildiği üzere sentezlendi ve % 37 verimle 40 mg ürün elde edildi.

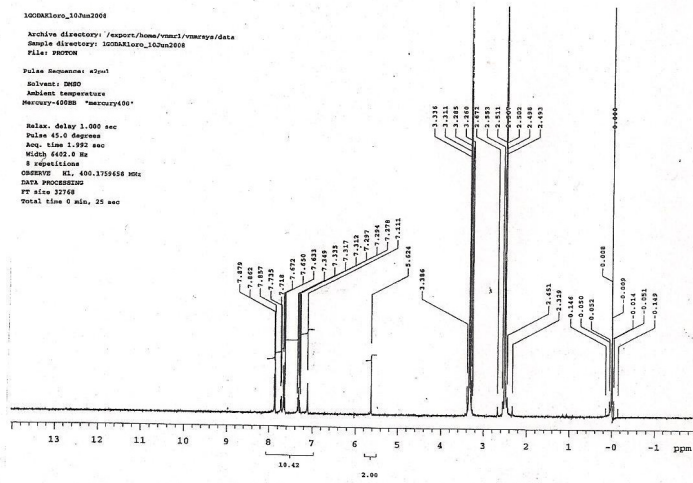
E.N. 256 °C

Kütle m/z (ESI+): 326.13 (M+H), 328.15 (M+2)

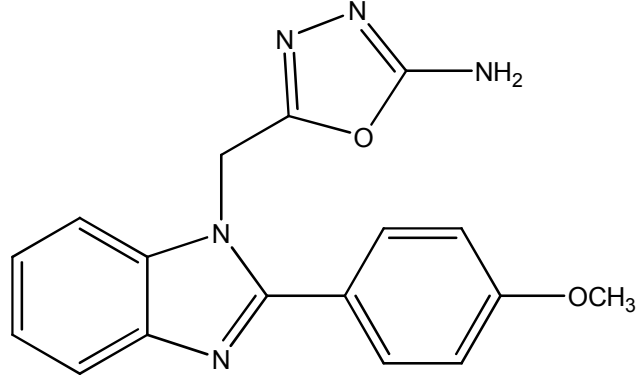
¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆): 5.62 (s, 2H, CH₂), 7.11 (s, 2H, NH₂), 7.27-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.63-7.73 (m, 4H, Ar-H), 7.86 (d, 2H, J_o= 8.60 Hz, Ar-H).



Spektrum 3. Bileşik 2'in kütle spektrumu

Spektrum 4. Bileşik 2'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.2.3. 5-[(2-(4-Metoksifenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-amin (3)

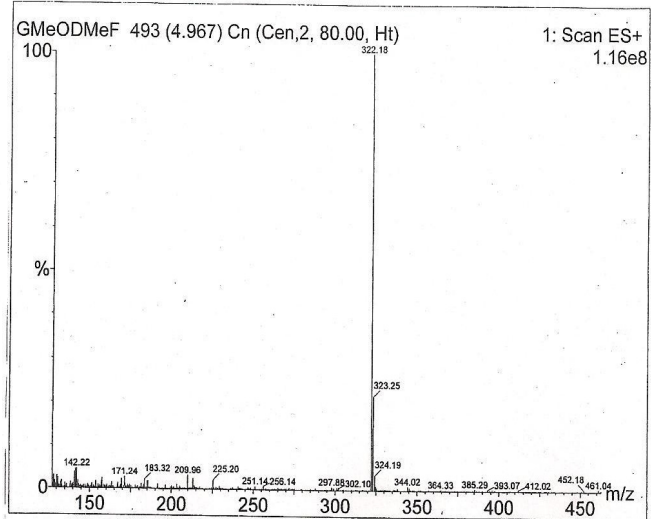


98 mg (0.33 mmol) 2-(4-Metoksifenil)-1*H*-benzimidazol asetik asit hidrazit 35 mg (0.33 mmol) siyanojen bromür ile yöntem 3.2. de belirtildiği üzere sentezlendi ve % 33 verimle 35 mg ürün elde edildi.

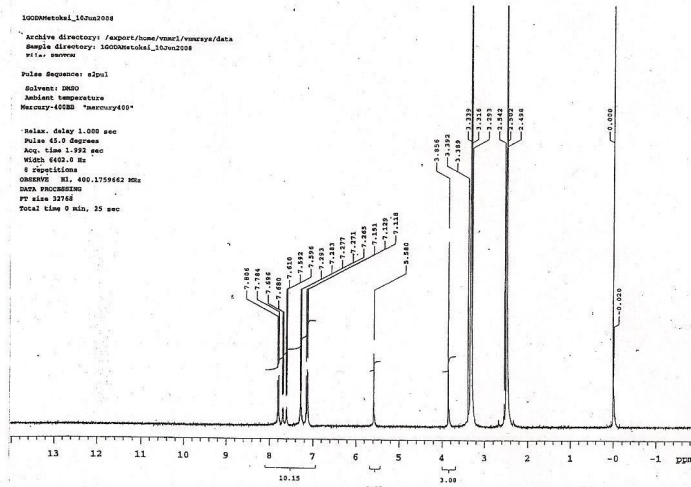
E.N. 265 °C

Kütle m/z (ESI+): 322.18 (M+H)

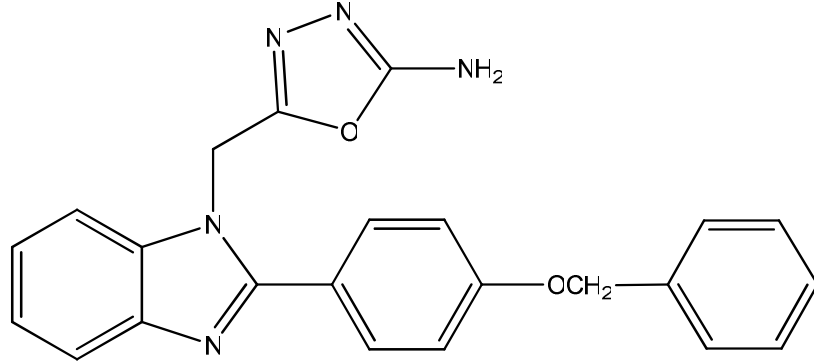
¹H –NMR δ ppm (DMSO-d₆): 3.85 (s, 3H, OCH₃), 5.58 (s, 2H, CH₂), 7.11-7.30 (m, 6H, NH₂, Ar-H), 7.59-7.69 (m, 2H, Ar-H), 7.79 (d, 2H, J_o= 8.60 Hz, Ar-H).



Spektrum 5. Bileşik 3'ün kütle spektrumu

Spektrum 6. Bileşik 3'ün ¹H-NMR spektrumu

3.2.4. 5-[(2-(4-(Benziloksi)fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-amin (4)

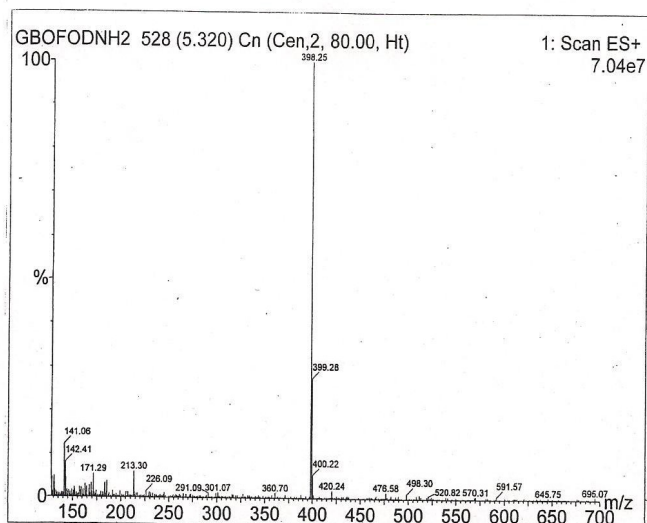


122 mg (0.33 mmol) 2-(4-benziloksifenil)-*1H*-benzimidazol asetik asit hidrazit 35 mg (0.33 mmol) siyanojen bromür ile yöntem 3.2. de belirtildiği üzere sentezlendi. % 38 verimle 50 mg ürün elde edildi.

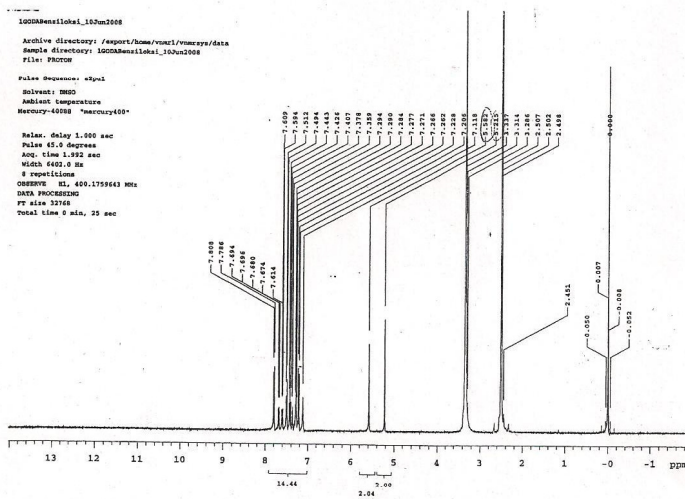
E.N. 255 °C

Kütle m/z (ESI+) : 398.25 (M+H)

¹H –NMR δ ppm (DMSO-*d*₆): 5.21 (s, 2H, O-CH₂), 5.58 (s, 2H, CH₂), 7.11 (s, 2H, NH₂), 7.21 (d, 2H, J_o= 8.59 Hz, H-3',5'), 7.26-7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.50 (d, 2H, J_o=7.03, Ar-H), 7.59-7.69 (m, 2H, Ar-H), 7.79 (d, 2H, J_o= 8.60 Hz, Ar-H).



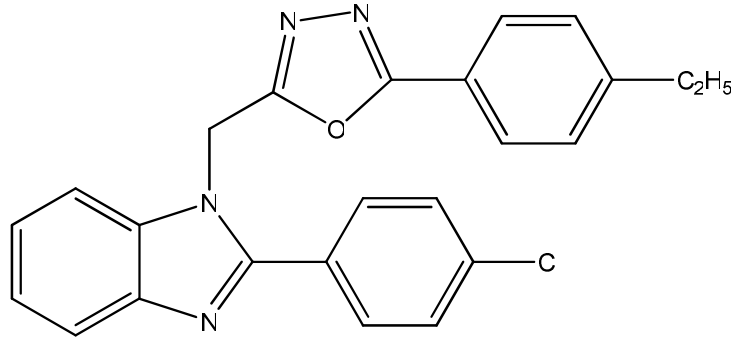
Spektrum 7. Bileşik 4'ün kütle spektrumu

Spektrum 8. Bileşik 4'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3. 5-Aril-1,3,4-oksadiazol türevi (5-24) bileşiklerin sentezi için genel yöntem

0.166 mmol 2-(p-klorofenil)-1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 0.166 mmol arilkarboksilik asit türevi 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında 30 dakika reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda elde edilen artık üzerine buzlu su ilave edildi ve oluşan çökelek süzüldü. 10%'luk NaHCO₃ çözeltisi ile yıkanan artık hekzan:etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

3.3.1. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-etilfenil)-1,3,4-oksadiazol (5)

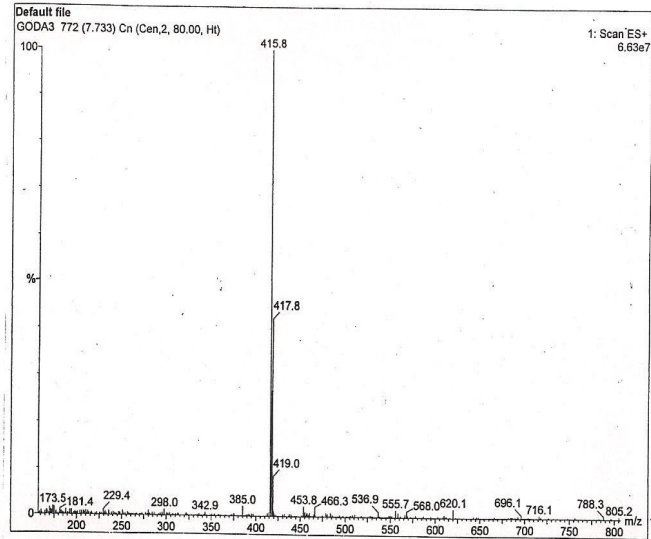


50 mg (0.166 mmol) 2-(p-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 25 mg (0.166 mmol) 4-etil benzoik asit 1 ml POCl₃ katalizörlüğünde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %22 verimle 15 mg ürün elde edildi.

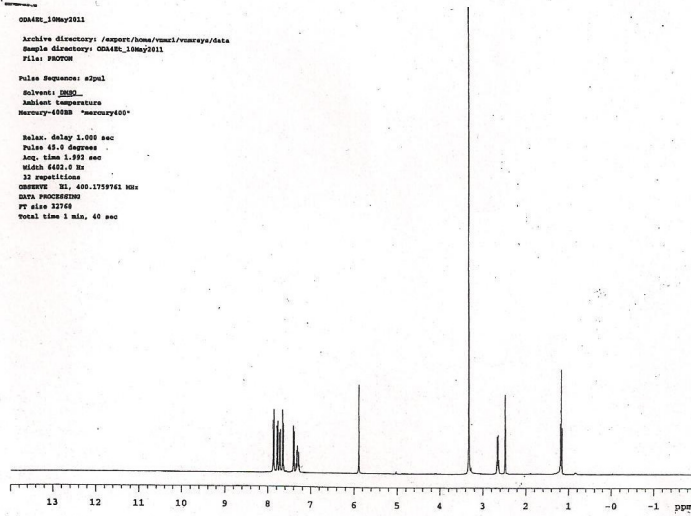
E.N. 178 °C

Kütle m/z (ESI+) : 415.8 (M+H), 417 (M+2)

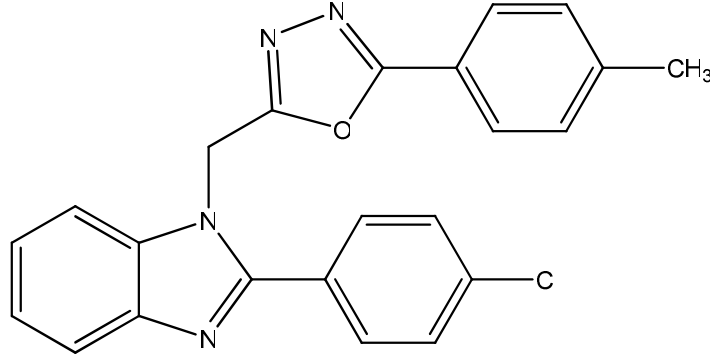
¹H –NMR δ ppm (DMSO-d₆): 1.16 (t, 3H, CH₂-CH₃), 2.64 (q, 2H, CH₂-CH₃), 5.88 (s, 2H, -CH₂), 7.62-7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.39 (d, 2H, J_o=8.21Hz, Ar-H), 7.64 (d, 2H, J_o=8.59Hz, J_m=1.96Hz, Ar-H), 7.71 (dd, 2H, J_o= 7.43Hz, J_m= 1.17Hz, Ar-H), 7.77 (d, 2H, J_o= 8.20Hz, Ar-H), 7.86 (dd, 2H, J_o= 8.60Hz, Ar-H)



Spektrum 9. Bileşik 5'in kütle spektrumu

Spektrum 10. Bileşik 5'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.2. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-p-tolil-1,3,4-oksadiazol (6)

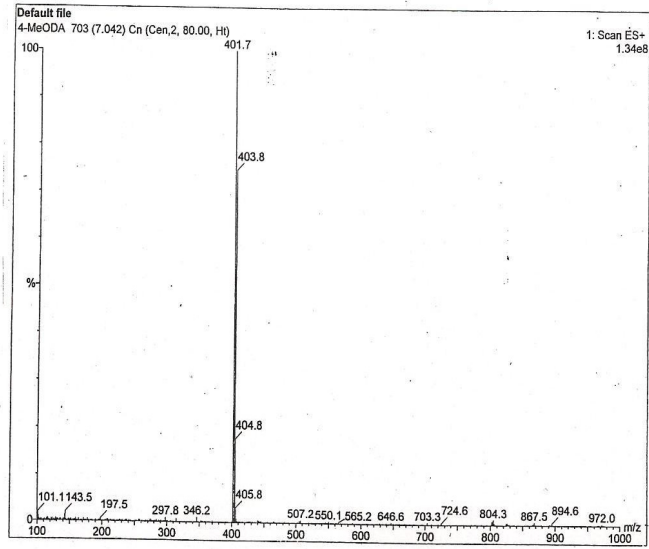


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 23 mg (0.166 mmol) 4-metilbenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %38 verimle 25 mg ürün elde edildi.

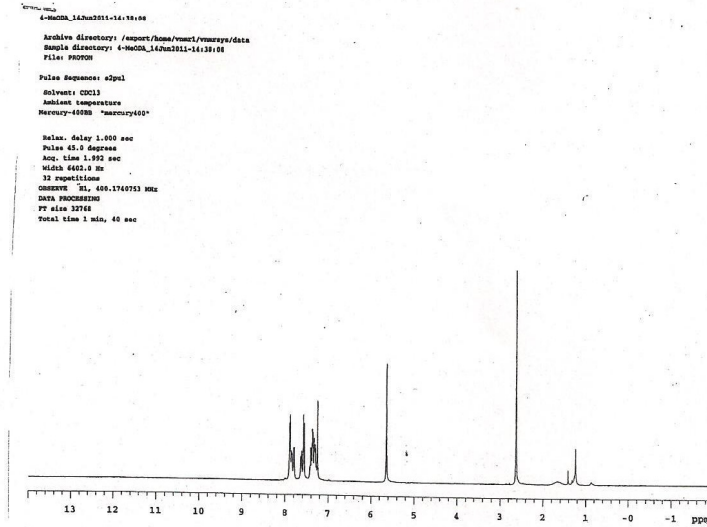
E.N. 132 °C

Kütle m/z (ESI+): 401.1 (M+H), 403.41 (M+2)

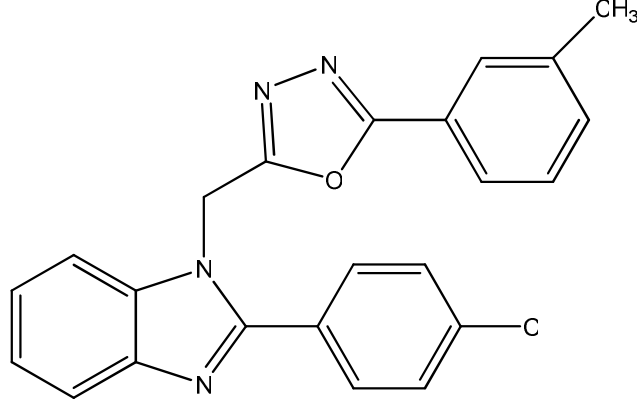
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 2.62(s, 3H, CH₃), 5.65 (s, 2H, CH₂), 7.28-7.44 (m, 5H, Ar-H), 7.57 (d, 2H, J_o=8.20Hz, Ar-H), 7.62-7.65 (m, 1H, Ar-H), 7.80 (d, 1H, J_o=7.82Hz, Ar-H), 7.84-7.86 (m, 1H, Ar-H), 7.89 (d, 2H, J_o= 8.21Hz, Ar-H)



Spektrum 11. Bileşik 6'in kütle spektrumu

Spektrum 12. Bileşik 6'in ¹H-NMR spektrumu

3.3.3. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-m-tolil-1,3,4-oksadiazol (7)



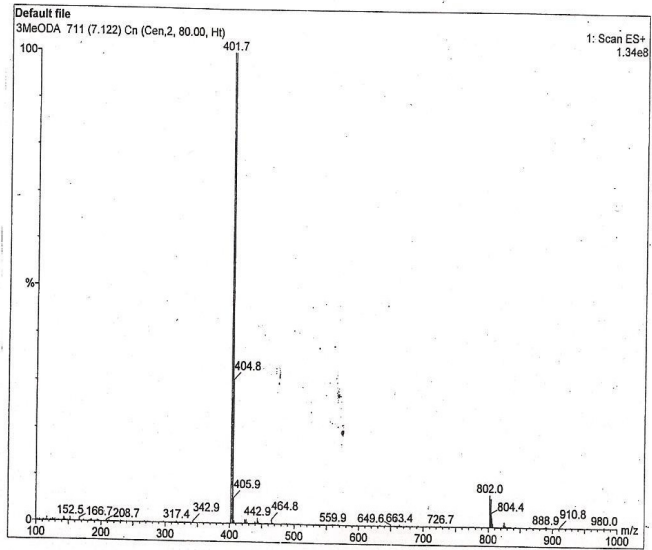
50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 23 mg (0.166 mmol) 3-metil benzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %21 verimle 14 mg elde edildi.

E.N. 147 °C

Kütle m/z (ESI+) : 401.36 (M+H), 403.33 (M+2)

¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 2.39 (s, 3H, CH₃), 5.60 (s, 2H, CH₂), 7.32-7.38 (m, 4H, Ar-H), 7.55-7.60 (m, 3H, Ar-H), 7.70-7.87 (m, 5H, Ar-H)

¹³C-NMR δ ppm (CDCl₃): 21.5, 39.9, 110.3, 120.5, 123.0, 123.7, 124.2, 124.3, 127.7, 127.9, 129.3, 129.6, 131.1, 133.4, 135.7, 137.0, 139.3, 143.0, 152.7, 161.2, 166.2



Spektrum 13. Bileşik 7'nin kütle spektrumu

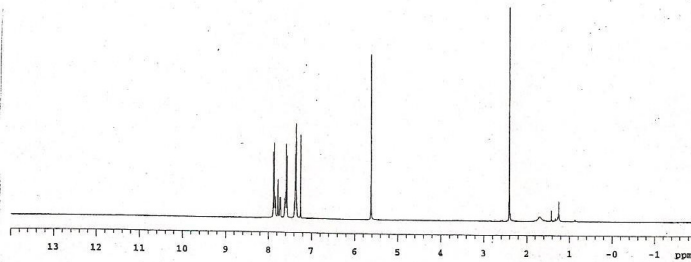
```

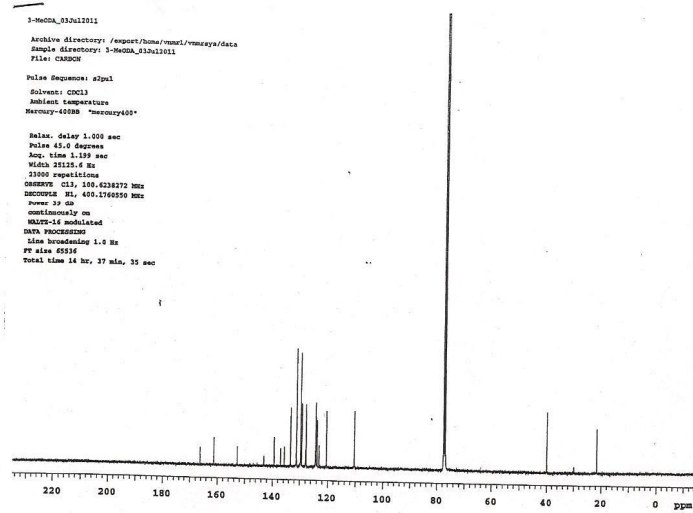
3-MeODA_16Jan2011
Archive directory: /export/home/nmc1/nmrays/data
Sample directory: 3-MeODA_16Jan2011
File: 3MeODA

Pulse sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Sublist temperature
Mercury:40200 "mercury400"

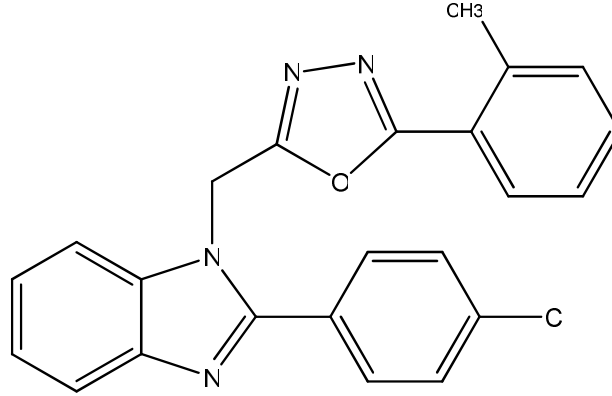
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.992 sec
Width 6602.0 Hz
# repetitions
8
NAME: 3MeODA_16Jan2011
PROBHD: 5mm QNP1HHR
P1: 13.760
Total time 9 min, 25 sec

```

Spektrum 14. Bileşik 7'nin ¹H-NMR spektrumu

Spektrum 15. Bileşik 7'nin ^{13}C -NMR spektrumu

3.3.4. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(2-metilfenil)-1,3,4-oksadiazol (8)

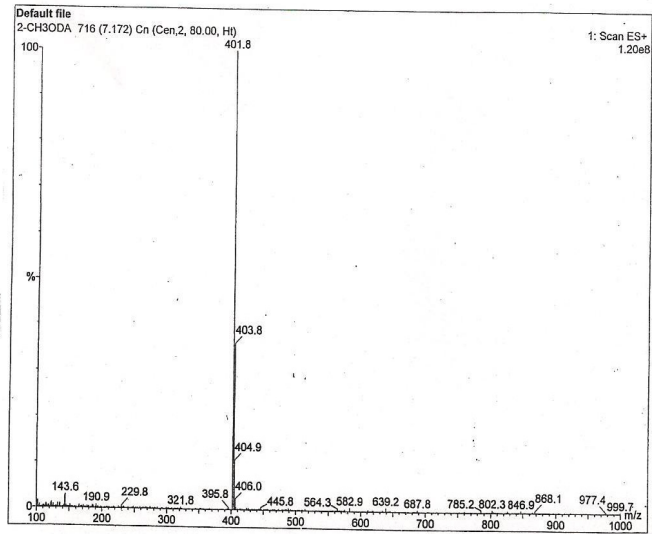


50 mg (0.166 mmol) 2-(p-klorofenil)-1H-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 23 mg (0.166 mmol) 2-metil benzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %23 verimle 15 mg elde edildi.

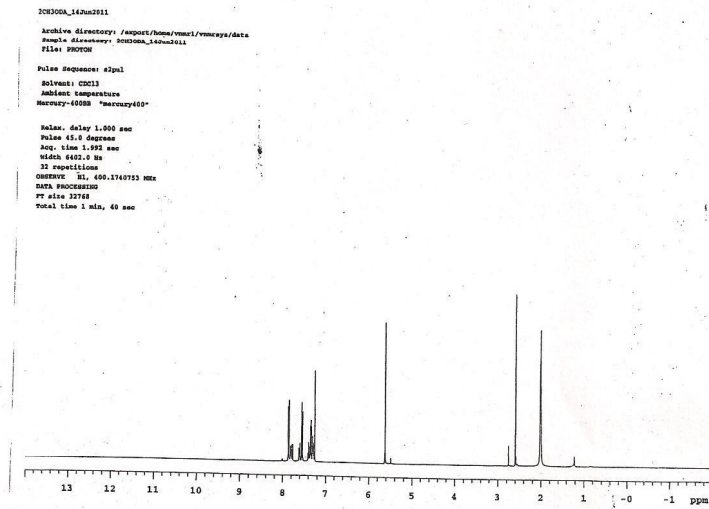
E.N. 146 °C

Kütle m/z (ESI+) : 401.8 (M+H), 403.8 (M+2)

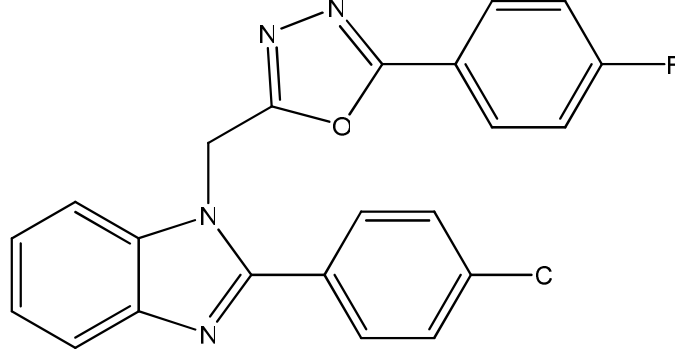
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 2.59 (s, 3H, CH₃), 5.62 (s, 2H, CH₂), 7.25-7.41 (m, 5H, Ar-H), 7.53-7.56 (m, 3H, Ar-H), 7.76-7.87 (m, 4H, Ar-H)



Spektrum 16. Bileşik 8'in kütle spektrumu

Spektrum 17. Bileşik 8'in ¹H-NMR spektrumu

3.3.5. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-fluorofenil)-1,3,4-oksadiazol (9)

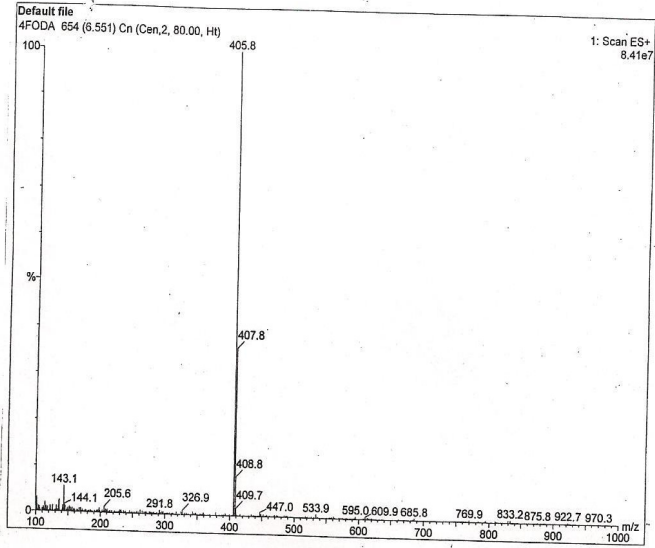


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 23 mg (0.166 mmol) 4-fluorobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %31 verimle 21 mg elde edildi.

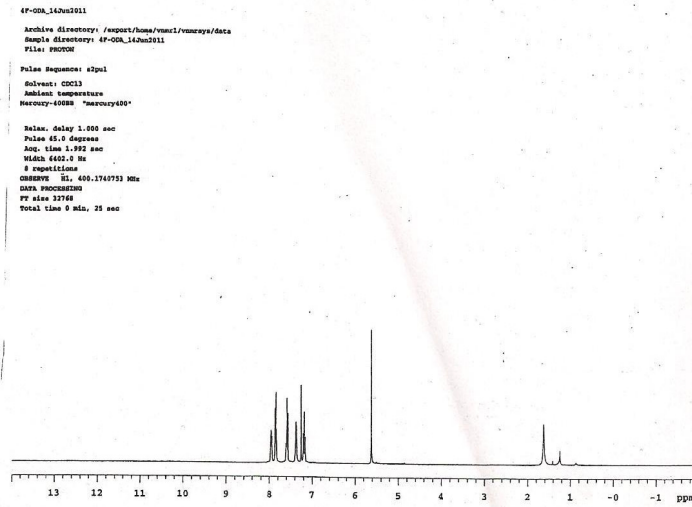
E.N. 199 °C

Kütle m/z (ESI+) : 405.8 (M+H), 407.8 (M+2)

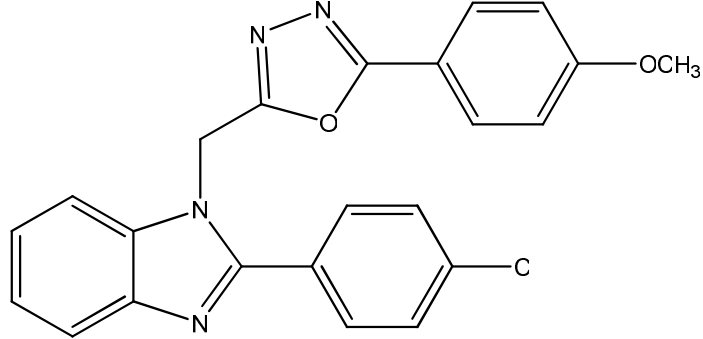
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.62 (s, 2H, CH₂), 7.16-7.20 (td, 2H, Ar-H), 7.35-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.56-7.61 (m, 3H, Ar-H), 7.83-7.86 (m, 3H, Ar-H), 7.93-7.97 (m, 2H, Ar-H)



Spektrum 18. Bileşik 9'un kütle spektrumu

Spektrum 19. Bileşik 9'un ¹H-NMR spektrumu

3.3.6. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)]metil)-5-(4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol (10)

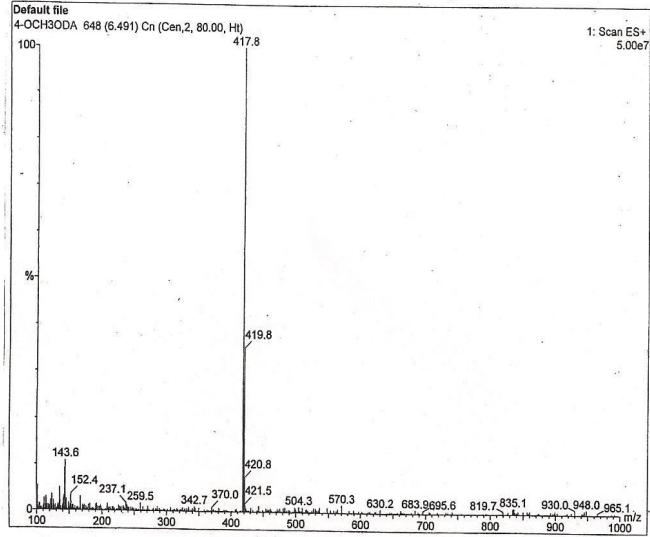


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 25 mg (0.166 mmol) 4-metoksi benzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %19 verimle 13 mg elde edildi.

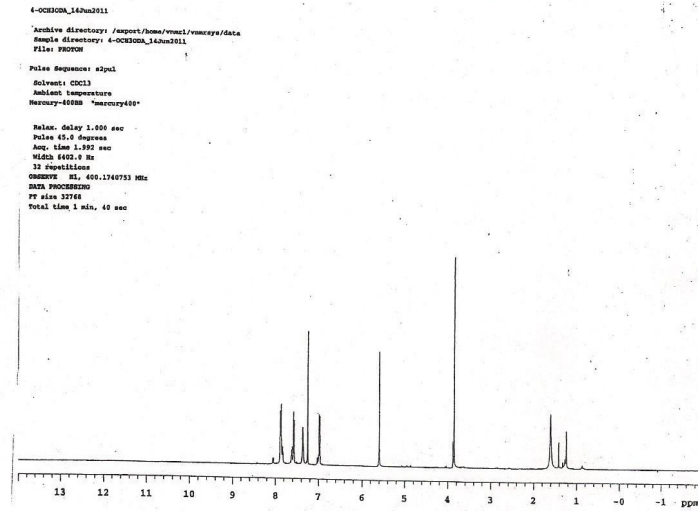
E.N. 167.5 °C

Kütle m/z (ESI+) : 417 (M+H), 419 (M+2)

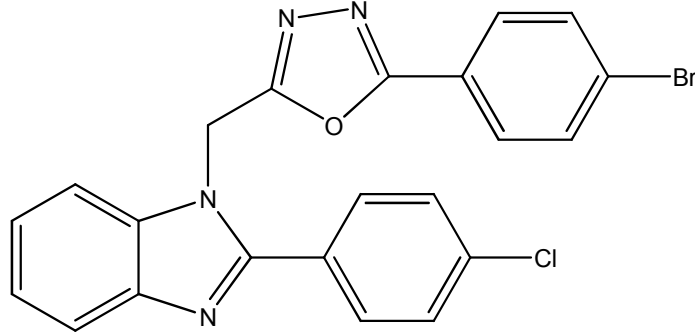
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 3.86 (s, 3H, -OCH₃), 5.60 (s, 2H, -CH₂), 6.98 (d, 2H, Jo=8.8Hz, Ar-H), 7.34-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.56-7.63 (m, 3H, Ar-H), 7.82-7.89 (m, 5H, Ar-H)



Spektrum 20. Bileşik 10'un kütle spektrumu

Spektrum 21. Bileşik 10'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.7. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol (11)

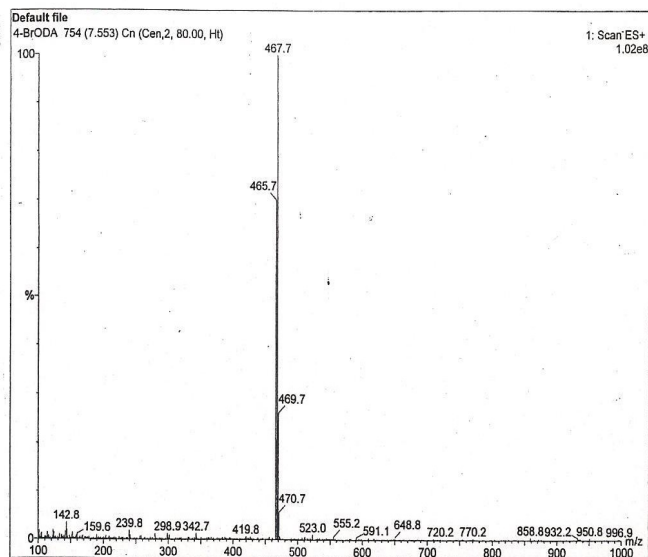


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 34 mg (0.166 mmol) 4-bromo benzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %21 verimle 16 mg elde edildi.

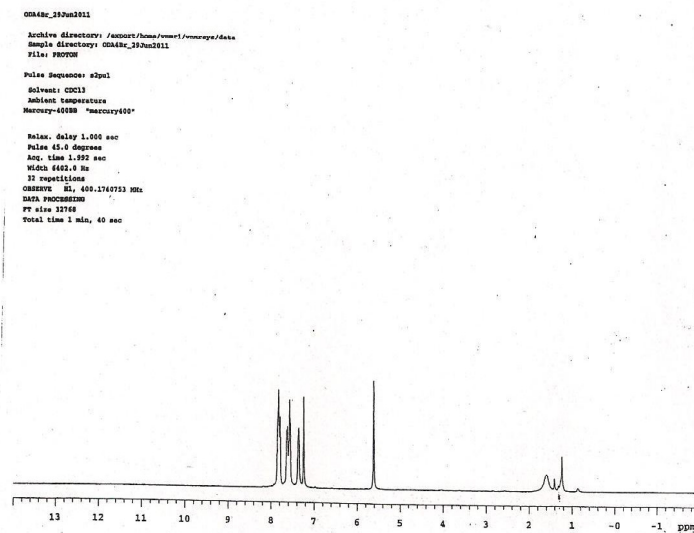
E.N. 201 °C

Kütle m/z (ESI+) : 465.7 (M+H), 467.7 (M+2), 469.7 (M+4)

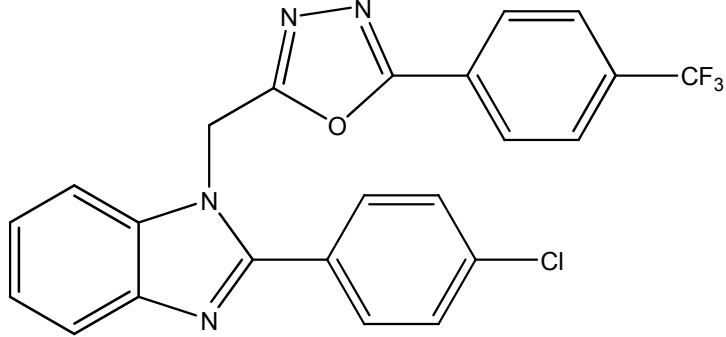
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃) : 5.62 (s, 2H, -CH₂), 7.36-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.56-7.65 (m, 10H, Ar-H)



Spektrum 22. Bileşik 11'in kütle spektrumu

Spektrum 23: Bileşik 11'in ¹H-NMR spektrumu

3.3.8. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1H-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-triflorometil fenil)-1,3,4-oksadiazol (12)



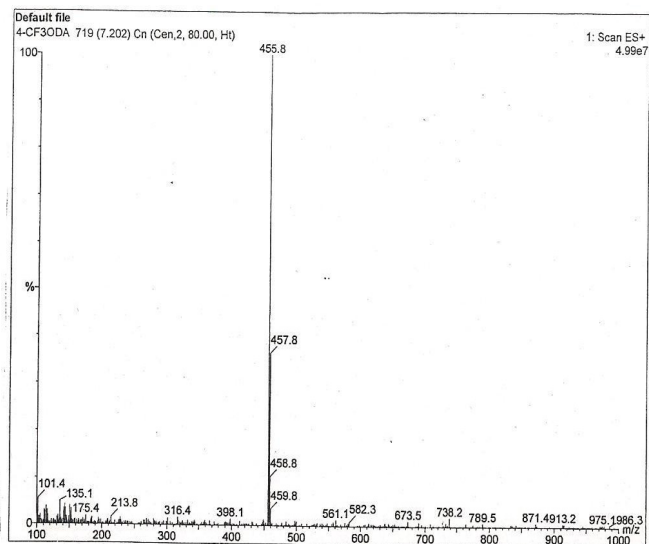
50 mg (0.166 mmol) 2-(p-klorofenil)- 1H-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 32 mg (0.166 mmol) 4-triflorometil benzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %15 verimle 11 mg elde edildi.

E.N. 178 °C

Kütle m/z (ESI+) : 455.8 (M+H), 457.8 (M+2)

¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.65 (s, 2H, CH₂), 7.35-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.56-7.60 (m, 3H, Ar-H), 7.76 (d, 2H, J_o=8.00Hz, Ar-H), 7.83-7.86 (m, 3H, Ar-H), 8.07 (d, 2H, J_o=8.40 Hz, Ar-H)

¹³C-NMR δ ppm (CDCl₃): 39.9, 110.1, 120.6, 122.2, 123.8, 124.9, 126.4 (q), 127.6, 127.8, 129.7, 131.1, 134.0, 134.3, 135.6, 137.1, 143.1, 152.7, 162.0, 164.9

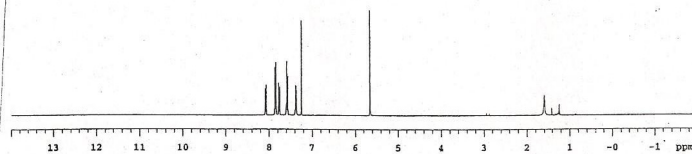


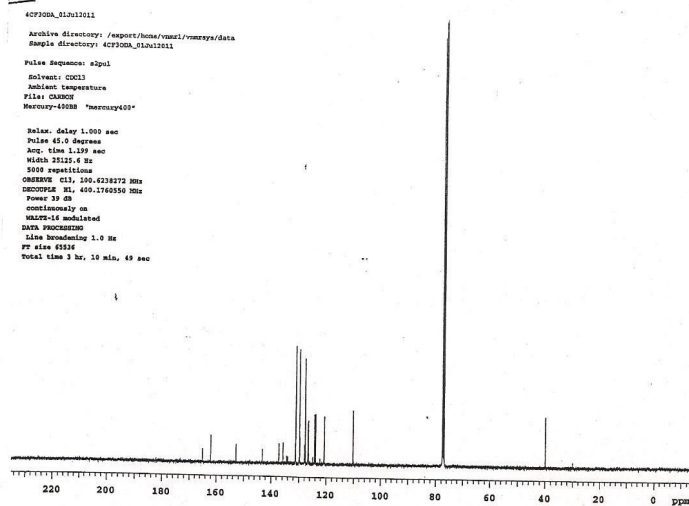
Spektrum 24. Bileşik 12'nin kütle spektrumu

```
4-CF3ODA_09Jun2011
Archive directory: /export/home/vnm1/vnmexya/data
Sample directory: 4-CF3ODA_09Jun2011
File: sp0209

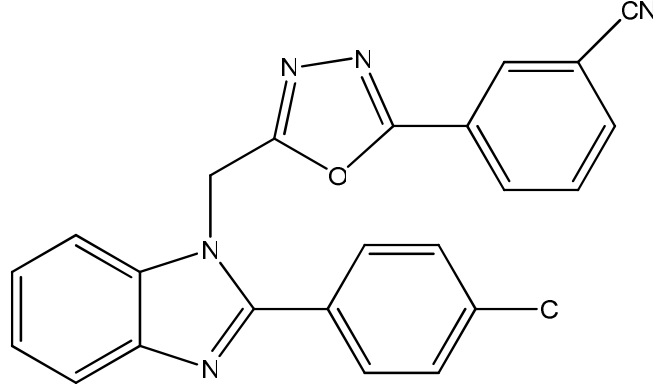
Pulse Sequence: sfpul
Solvent: CDCl3
Solvent temperature
Mercury-400SB "mercury400"

Pulse delay: 1.000 sec
Pulse: 45.0 degrees
Acq: time: 1.392 sec
Width: 6682.6 Hz
8 repetitions
csmvpr: 10, 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT size: 32768
Total time: 8 min, 25 sec
```

Spektrum 25. Bileşik 12'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 26. Bileşik 12'nin ^{13}C -NMR spektrumu

3.3.9. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(3-siyanofenil)-1,3,4-oksadiazol (13)

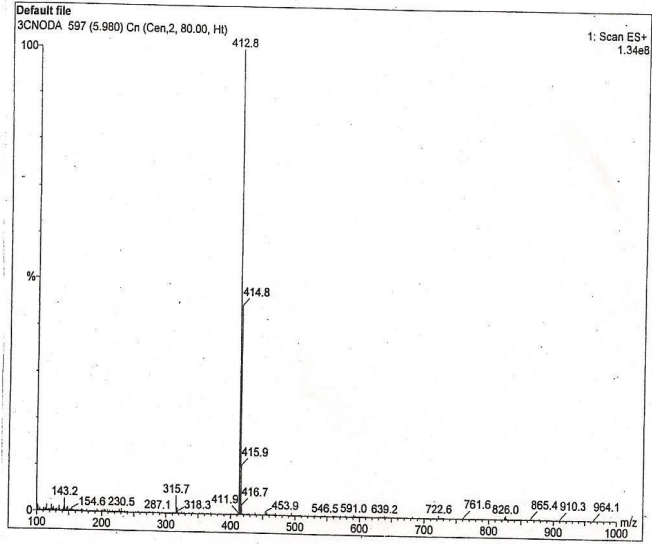


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 25 mg (0.166 mmol) 3-siyanobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %9 verimle 6.5 mg elde edildi.

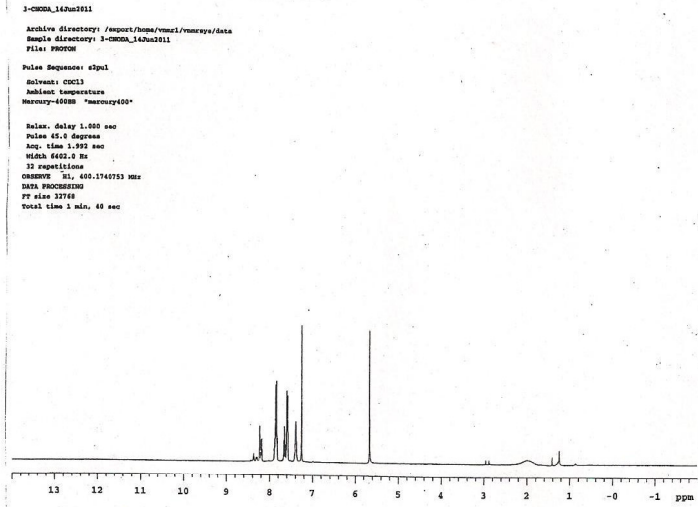
E.N. 147.5 °C

Kütle m/z (ESI+) : 412.8 (M+H), 414.8 (M+2)

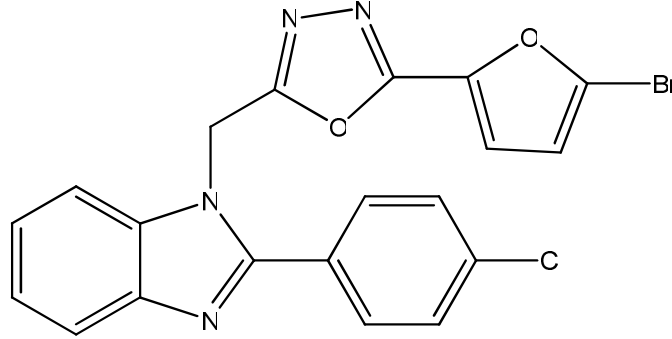
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.66 (s, 2H, -CH₂), 7.36-7.41 (m, 2H, Ar-H), 7.58 (dd, 2H, J_o= 8.00 Hz, J_m= 2.00 Hz, Ar-H), 7.65 (td, 2H, J_o= 8.00 Hz, 7.60 Hz, Ar-H), 7.85 (qd, 2H, J_o= 7.20Hz, 6.80Hz, Ar-H)8.18 (d, 1H, J_o= 7.60 Hz, Ar-H), 8.22 (s, 1H, Ar-H)



Spektrum 27. Bileşik 13'ün kütle spektrumu

Spektrum 28. Bileşik 13'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.10. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(5-bromo-2-furil)-1,3,4-oksadiazol (14)

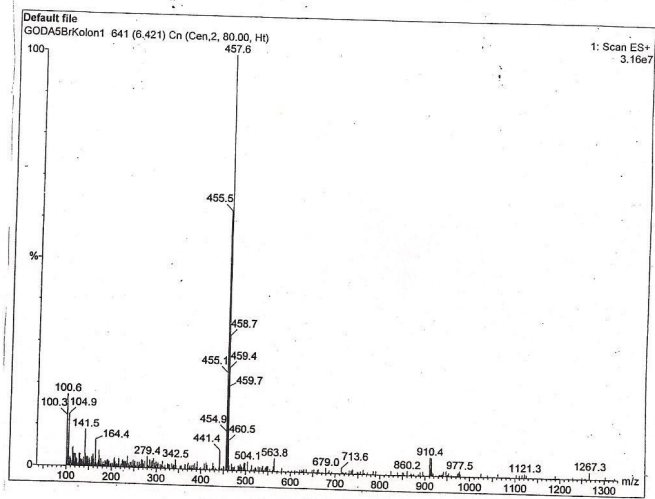


50 mg (0.166 mmol) 2-(p-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 32 mg (0.166 mmol) 5-bromofuran-2-karboksilik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %50 verimle 38mg elde edildi.

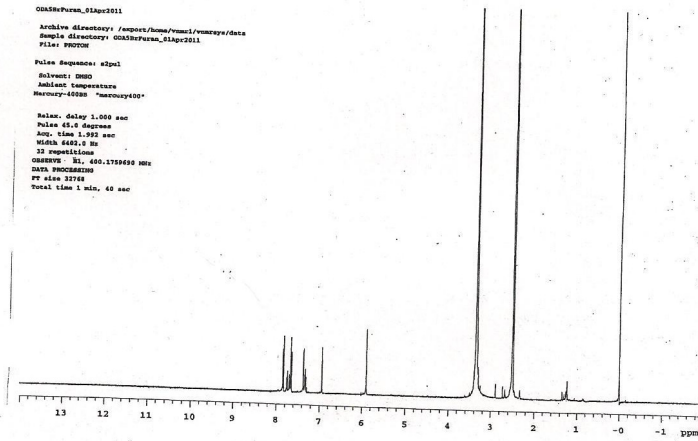
E.N. 138 °C

Kütle m/z (ESI⁺) : 455.1 (M+H), 457.6 (M+2), 459.7 (M+4)

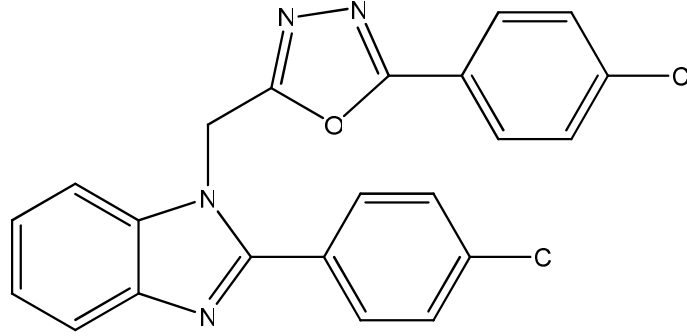
¹H-NMR δ ppm (DMSO-d₆): 5.90 (s, 2H, -CH₂), 6.94 (d, 1H, J_o=3.52 Hz, Furil-H), 7.31-7.35 (m, 2H, Ar-H), 7.38 (d, 1H, J_o= 3.52 Hz, Furil-H), 7.65-7.76 (m, 4H, Ar-H), 7.84 (dd, 2H, J_o= 8.59 Hz, J_m= 1.95 Hz, Ar-H)



Spektrum 29. Bileşik 14'ün kütle spektrumu

Spektrum 30. Bileşik 14'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.11. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol (15)

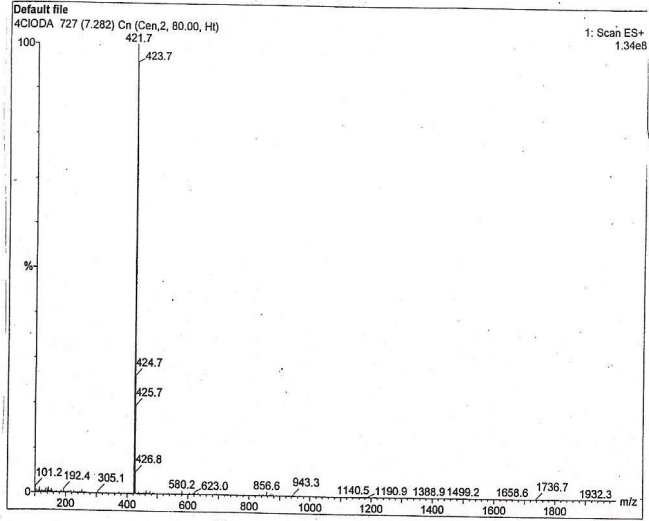


50 mg (0.166 mmol) 2-(p-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 26 mg (0.166 mmol) 4-klorobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %10 verimle 7mg elde edildi.

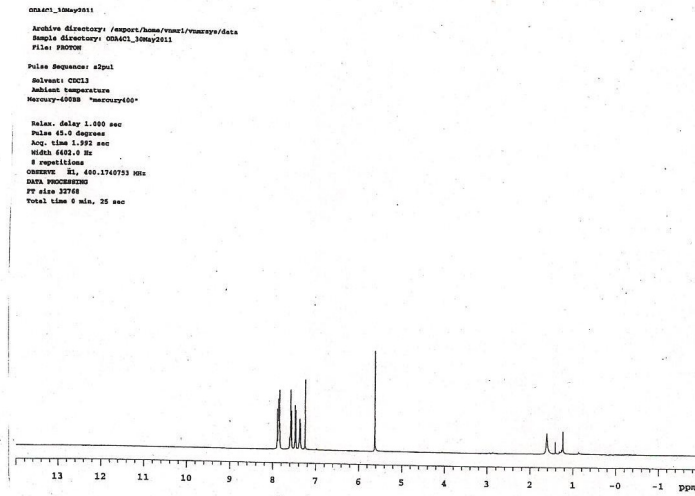
E.N. 199 °C

Kütle m/z (ESI⁺) : 421.7 (M+H), 423.7 (M+2)

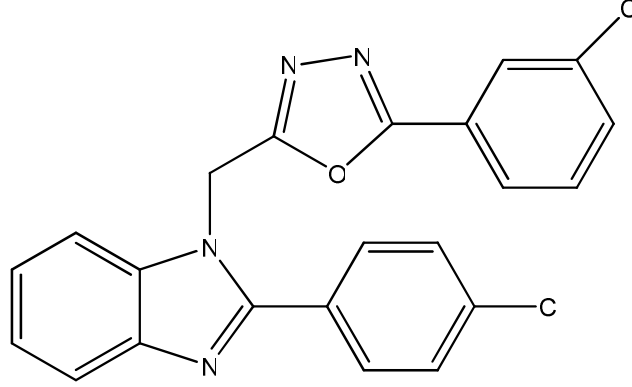
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.62 (s, 2H, CH₂), 7.34-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.47 (d, 2H, Jo= 8.40 Hz, Ar-H), 7.56-7.60 (m, 3H, Ar-H), 7.83-7.89 (m, 5H, Ar-H)



Spektrum 31. Bileşik 15'in kütle spektrumu

Spektrum 32. Bileşik 15'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.12. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(3-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol (16)

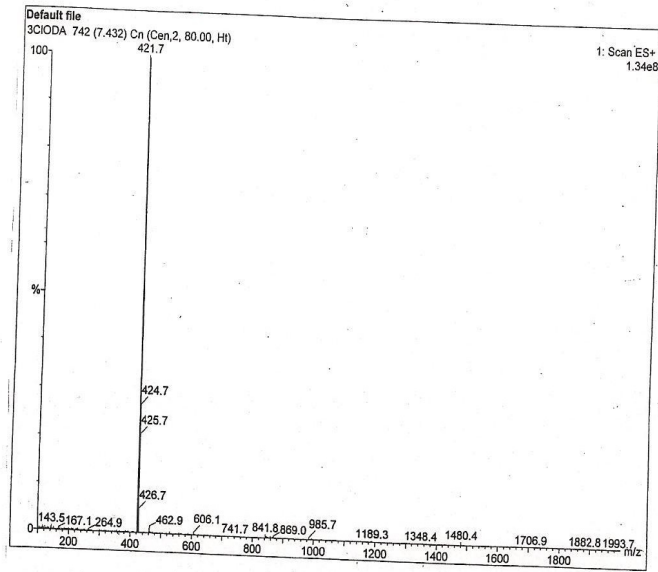


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 26 mg (0.166 mmol) 3-klorobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %11 verimle 8mg elde edildi.

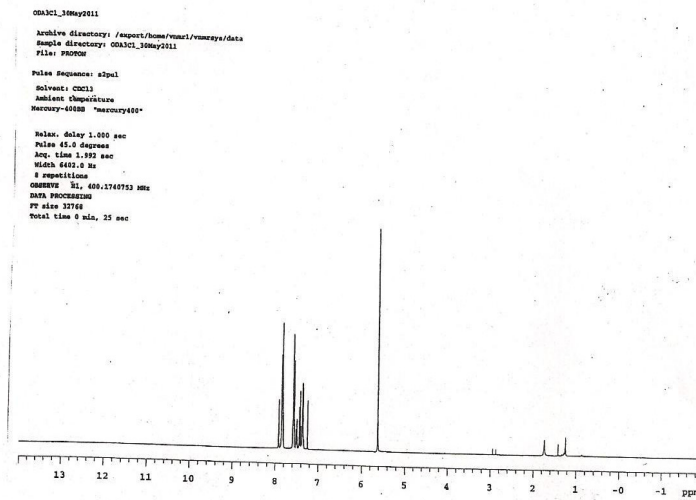
E.N. 190 °C

Kütle m/z (ESI+) : 421.7 (M+H), 424.7 (M+2),

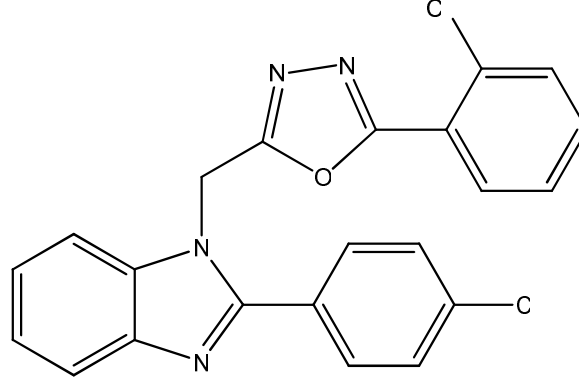
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.62 (s, 2H, -CH₂), 7.35-7.59 (m, 7H, Ar-H), 7.81-7.85 (m, 4H,Ar-H), 7.92-7.93 (m, 1H, Ar-H).



Spektrum 33. Bileşik 16'nın kütle spektrumu

Spektrum 34. Bileşik 16'nin ¹H-NMR spektrumu

3.3.13. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(2-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol (17)

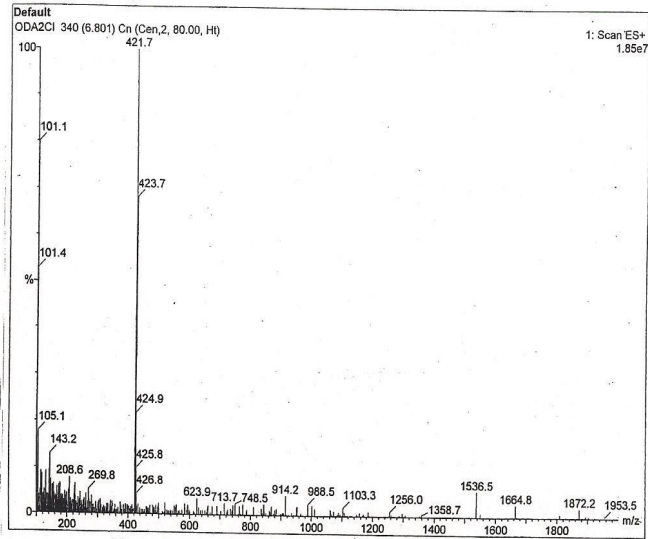


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-Klorofenil)-1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 26 mg (0.166 mmol) 2-klorobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %13 verimle 9mg elde edildi.

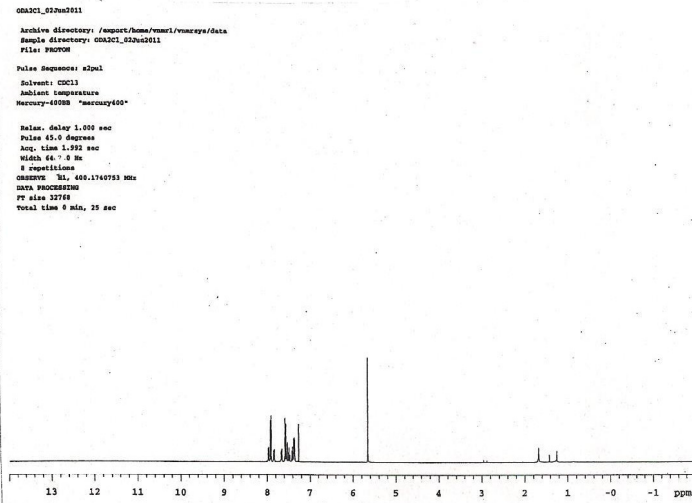
E.N. 193 °C

Kütle m/z (ESI+) : 421.7 (M+H), 423.7 (M+2)

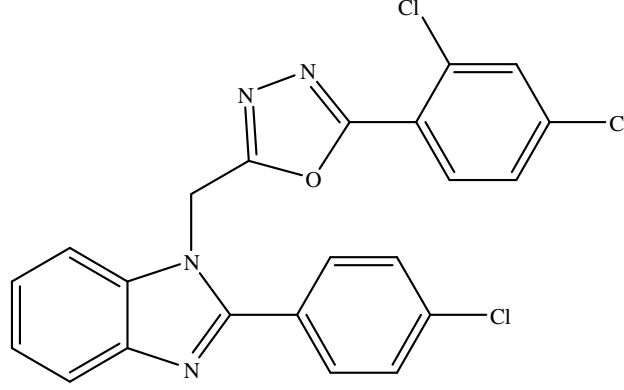
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.65 (s, 2H, -CH₂), 7.35-7.41 (m, 3H, Ar-H), 7.46-7.58 (m, 4H, Ar-H), 7.64-7.67 (m, 1H, Ar-H), 7.82-7.85 (m, 1H, Ar-H), 7.91 (dd, 2H, J_o= 8.60 Hz, J_m= 1.96 Hz, Ar-H), 7.96 (dd, 1H, J_o= 7.81 Hz, J_m= 1.56 Hz, Ar-H)



Spektrum 35. Bileşik 17'nin kütle spektrumu

Spektrum 36. Bileşik 17'nin ¹H-NMR spektrumu

3.3.14. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(2,4-diklorofenil)-1,3,4-oksadiazol (18)

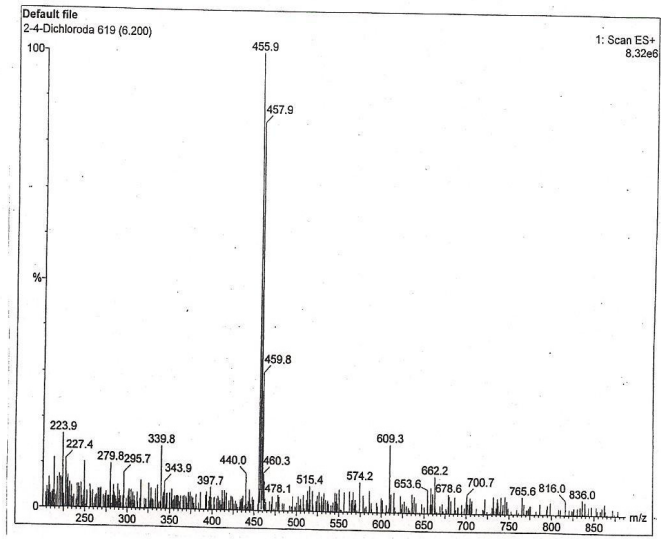


50 mg (0.166 mmol) 2-(p-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 32 mg (0.166 mmol) 2,4-diklorobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %29 verimle 22 mg elde edildi.

E.N. 199 °C

Kütle m/z (ESI+) : 455.9 (M+H), 457.9 (M+2), 459.8 (M+4)

¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.65 (s, 2H, -CH₂), 7.34-7.42 (m, 3H, Ar-H), 7.54-7.64 (m, 4H, Ar-H), 7.82-7.92 (m, 4H, Ar-H)



Spektrum 37. Bileşik 18'in kütle spektrumu

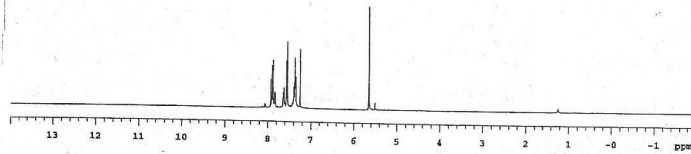
```

00A74d1c1_282u0211
Archive directory: /support/home/rumel/mercury/data
Sample directory: 00A74d1c1_282u0211
File: 282u0211

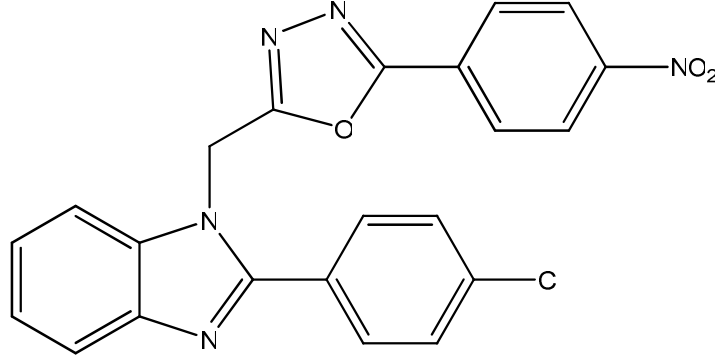
Pulse Sequence: s1p1
Solvent: CDCl3
Solvent temperature
Mercury-40288 "mercury400"

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degree
Acq. time 1.392 sec
Width 662.6 Hz
8 repetitions
OBSERVED IN 400.1740753 MHz
DATA PROCESSING
FT sine 32768
Total time 0 min, 25 sec

```

Spektrum 38. Bileşik 18'in ¹H-NMR spektrumu

3.3.15. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (19)

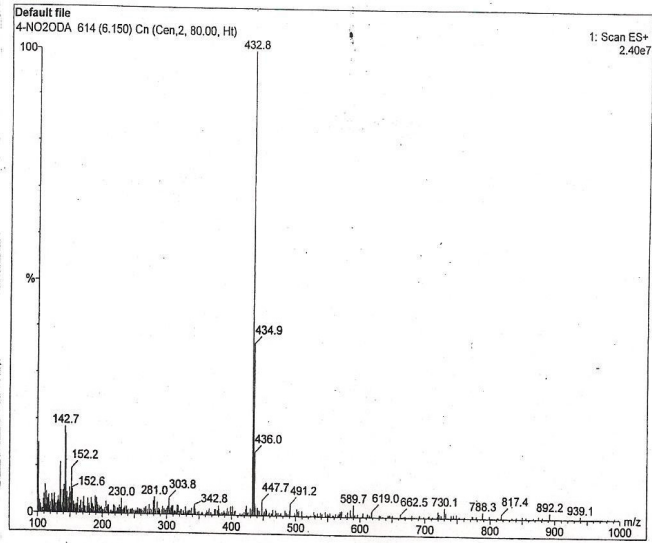


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 28 mg (0.166 mmol) 4-nitro benzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %17 verimle 12 mg elde edildi.

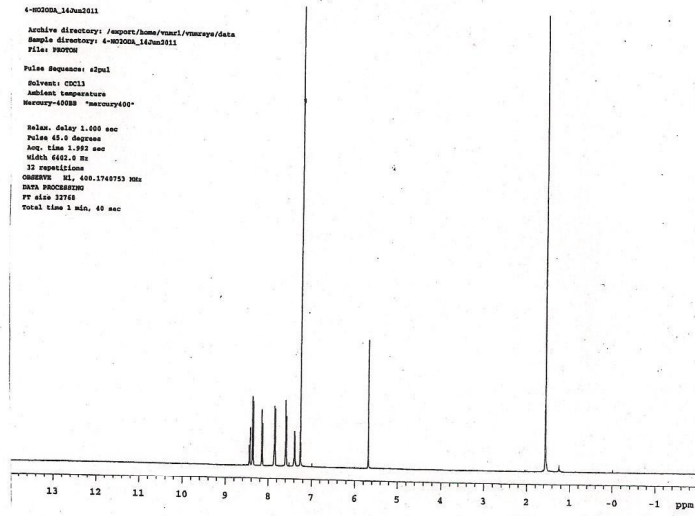
E.N. 237 °C

Kütle m/z (ESI+) : 432.8 (M+H), 434.9 (M+2)

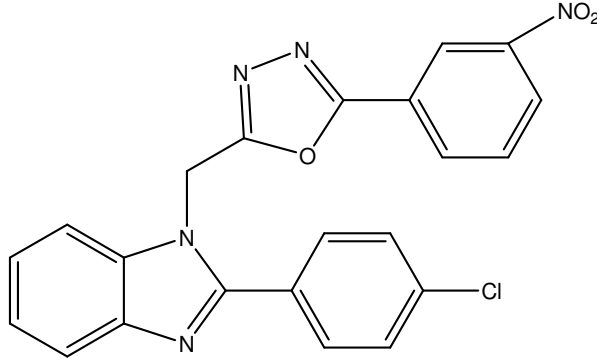
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.67 (s, 2H,-CH₂), 7.36-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.57 (d, 2H, Jo= 8.21 Hz, Ar-H)7.82 (d, 2H, Jo= 8.20Hz, Ar-H), 8.13 (d, 2H, Jo= 8.59 Hz, Ar-H), 8.35 (d, 2H, Jo= 8.99 Hz, Ar-H)



Spektrum 39. Bileşik 19'un kütle spektrumu

Spektrum 40. Bileşik 19'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.16. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(3-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (20)

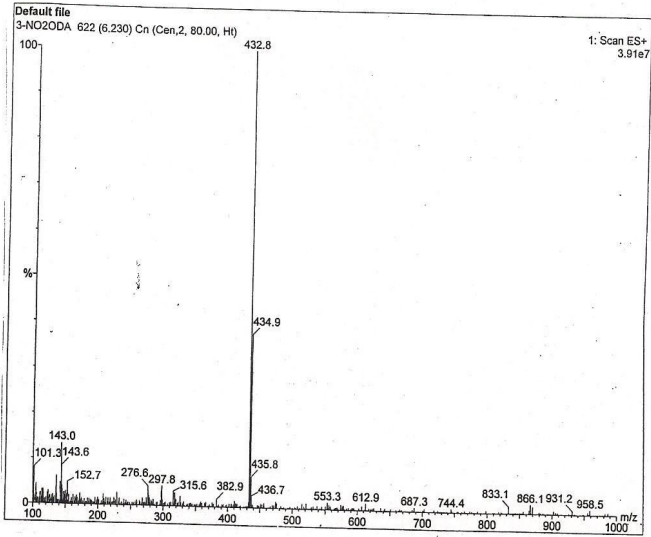


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 32 mg (0.166 mmol) 3-nitrobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %18 verimle 13 mg elde edildi.

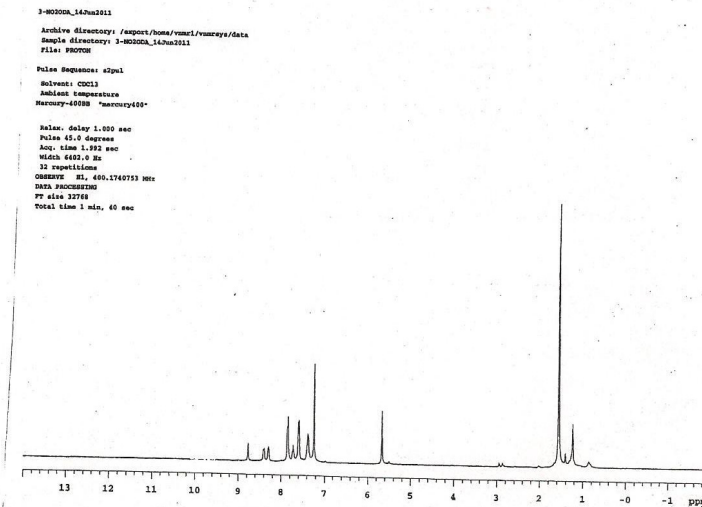
E.N. 219 °C

Kütle m/z (ESI+) : 432.8 (M+H), 434.8(M+2)

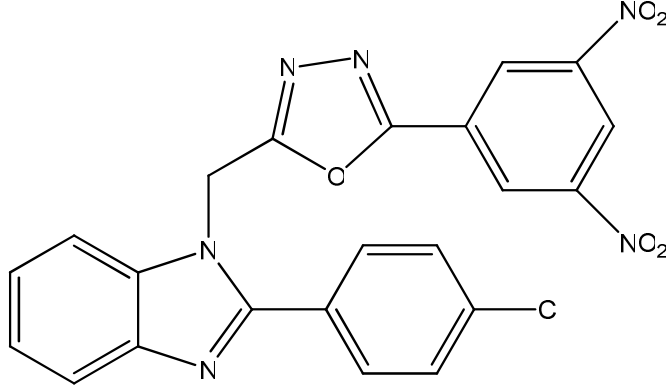
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.67 (s, 2H, -CH₂), 7.38-7.85 (m, 9H, Ar-H), 8.29-8.41 (m, 2H, Ar-H), 8.77 (s, 1H, Ar-H)



Spektrum 41. Bileşik 20'nin kütle spektrumu

Spektrum 42. Bileşik 20'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.17 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(3,5-dinitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (21)

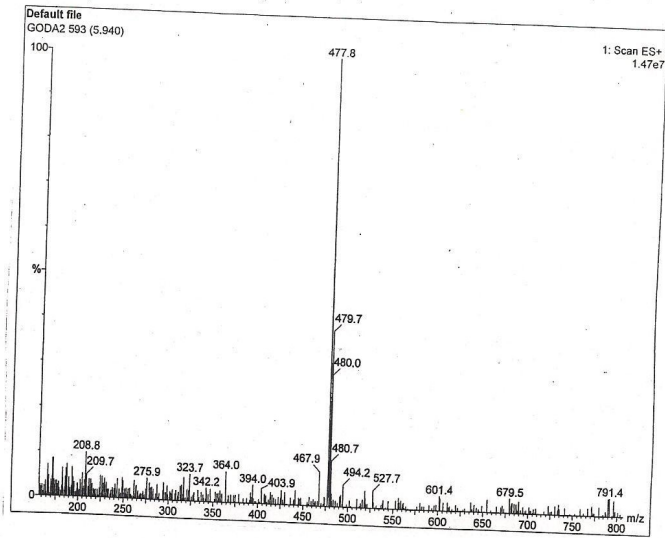


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 36 mg (0.166 mmol) 3,5-dinitrobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %13 verimle 10 mg elde edildi.

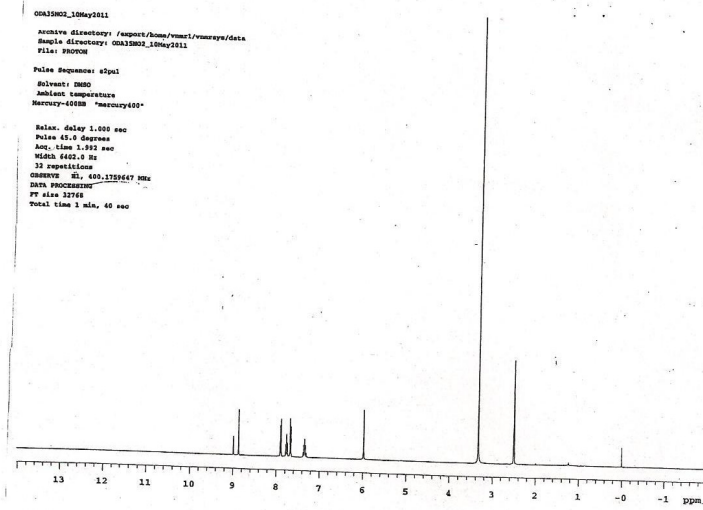
E.N. 231 °C

Kütle m/z (ESI+) : 477.8 (M+H), 479.8 (M+2)

¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆): 5.98 (s, 2H, CH₂), 7.30-7.39 (m, 2H, Ar-H), 7.67 (dd, 2H, J_o= 8.59 Hz, J_m=1.95 Hz, Ar-H), 7.74-7.78 (m, 2H, Ar-H), 7.90 (dd, 2H, J_o=8.60 Hz, J_m=1.96Hz, Ar-H), 8.87 (d, 2H, J_m= 2.35 Hz, Ar-H), 8.99 (td, 1H, J_m= 2.34 Hz, 1.96 Hz, Ar-H)

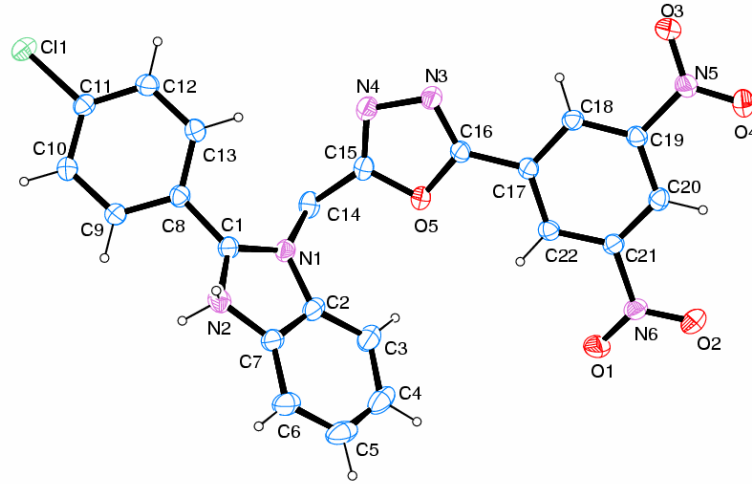


Spektrum 43. Bileşik 21'in kütle spektrumu

Spektrum 44. Bileşik 21'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

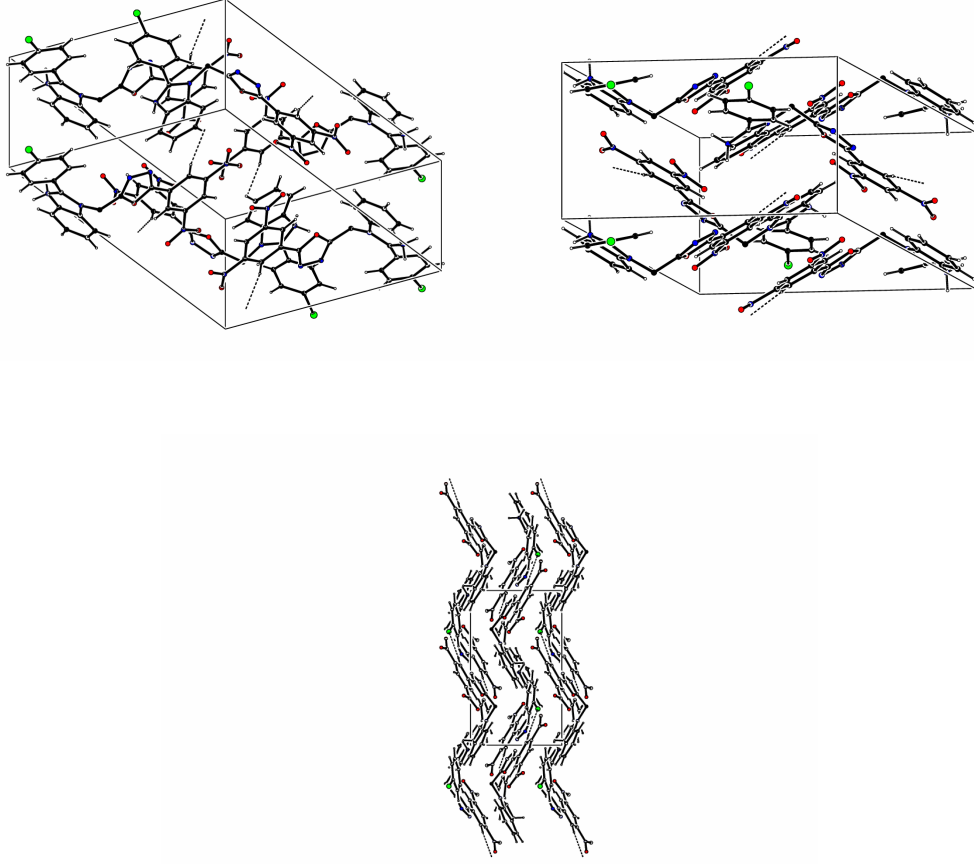
X Işınları Kırınım Analizi

2-((2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil)-5-(3,5-dinitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (21) bileşiğinin X-ışınları* kırınım incelemelerinden elde edilen sonuçlar Şekil 3.1 ve 3.2’de verilmiştir.



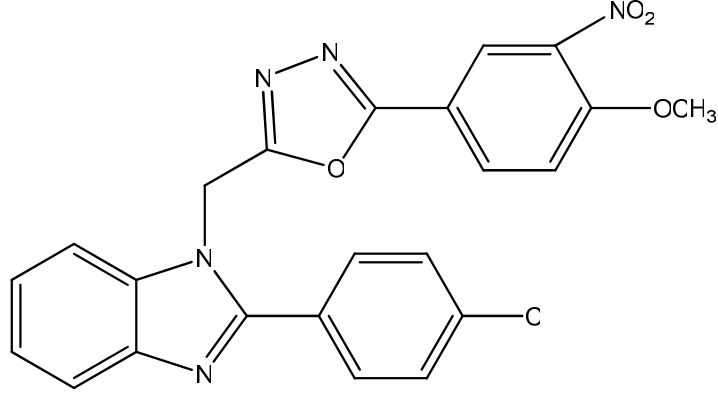
Şekil 3.1 21 No’lu bileşiğin kristalografik olarak numaralandırılmış çizimi.

* X Işınları kırınım analizi Hacettepe Üniversitesi Fizik Mühendisliği Bölümü öğretim üyelerinden Prof. Dr. Süheyla Özbey ve Ondokuz Mayıs Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fizik Bölümü öğretim üyelerinden Doç. Dr. Canan Kazak’ın katkılarıyla gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.2 21 No'lu bileşiğin birim hücrede paketlenmeleri (düzenlenimleri) ve hidrojen bağları

3.3.18. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-metoksi-3-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (22)

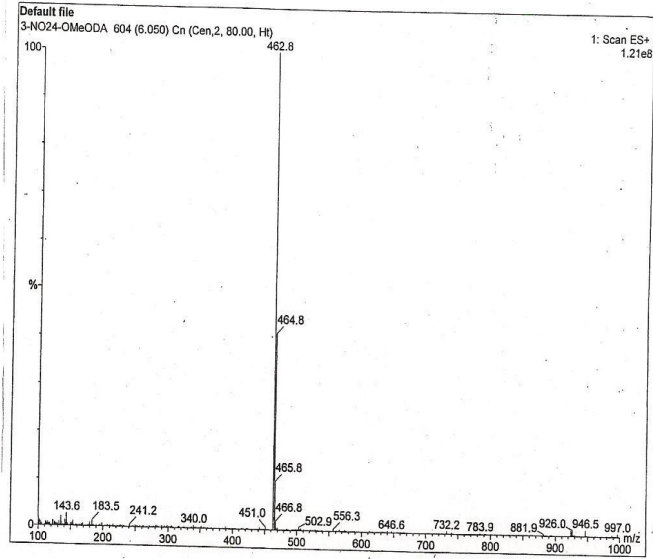


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)-1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 33 mg (0.166 mmol) 3-nitro-4-metoksibenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %16 verimle 12 mg elde edildi.

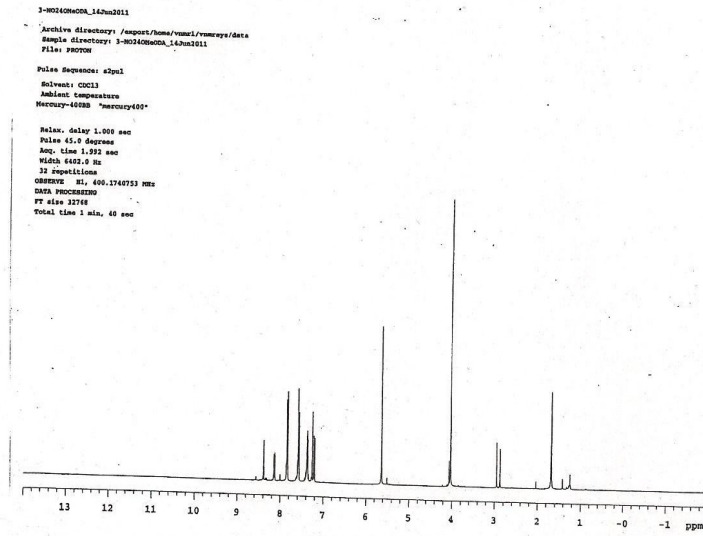
E.N. 195 °C

Kütle m/z (ESI⁺) : 462.8 (M+H), 464.8 (M+2)

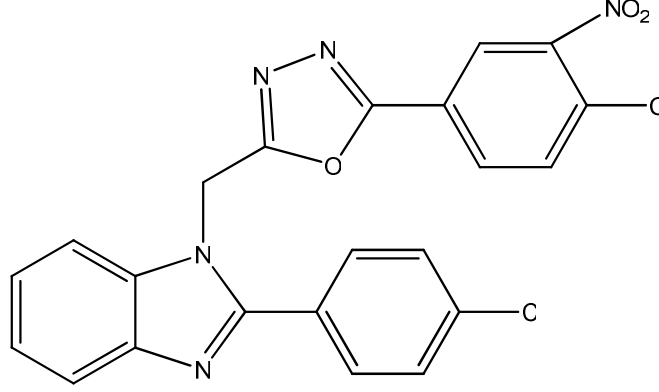
¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 4.03 (s, 3H, -OCH₃), 5.63 (s, 2H, -CH₂), 7.21 (d, 1H, J_o=8.99 Hz, Ar-H), 7.35-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.56-7.59 (m, 2H, Ar-H), 7.82-7.85 (m, 3H, Ar-H), 8.13 (dd, 1H, J_o= 8.99 Hz, J_m= 2.35 Hz, Ar-H), 8.39 (d, 1H, J_m= 1.95 Hz, Ar-H).



Spektrum 45. Bileşik 22'nin kütle spektrumu

Spektrum 46. Bileşik 22'nin ¹H-NMR spektrumu.

3.3.19. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(3-nitro-4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol (23)

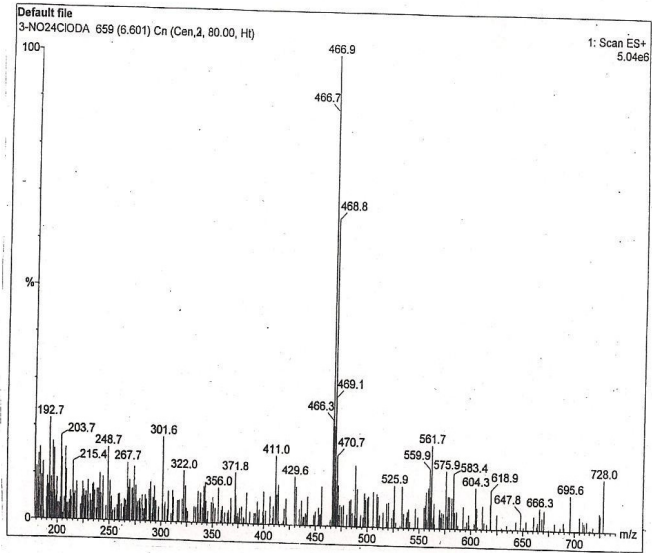


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 34 mg (0.166 mmol) 3-nitro-4-klorobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %28 verimle 22 mg elde edildi.

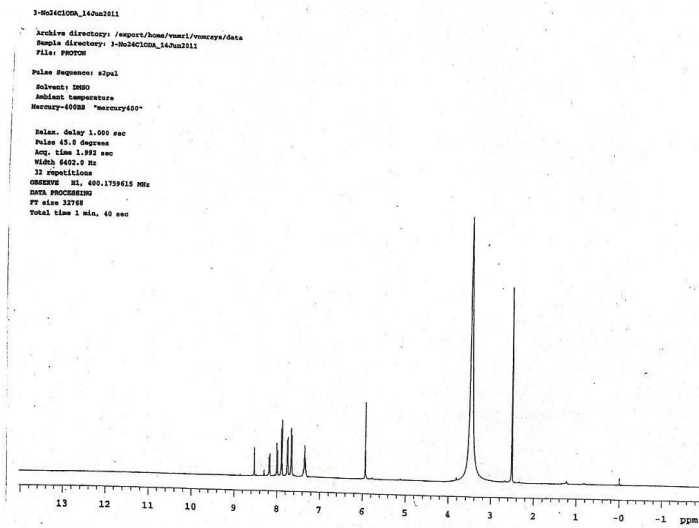
E.N. 217 °C

Kütle m/z (ESI+) : 466.9(M+H), 468.8 (M+2)

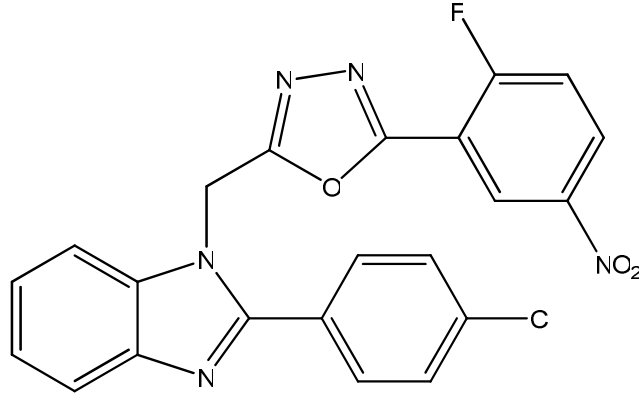
¹H-NMR δ ppm (DMSO-*d*₆): 5.93 (s, 2H, -CH₂), 7.31-7.38 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (d, 2H, J_o= 8.59 Hz, Ar-H), 7.75 (d, 2H, J_o= 7.42 Hz, Ar-H), 7.89 (d, 2H, J_o=8.59 Hz, Ar-H), 7.99 (d, 1H, J_o= 8.59 Hz, Ar-H), 8.18 (dd, 1H, J_o= 8.60 Hz, J_m= 1.95 Hz, Ar-H), 8.52 (d, 1H, J_m= 1.95 Hz, Ar-H)



Spektrum 47. Bileşik 23'ün kütle spektrumu

Spektrum 48. Bileşik 23'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

3.3.20. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(2-fluoro-5-nitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (24)

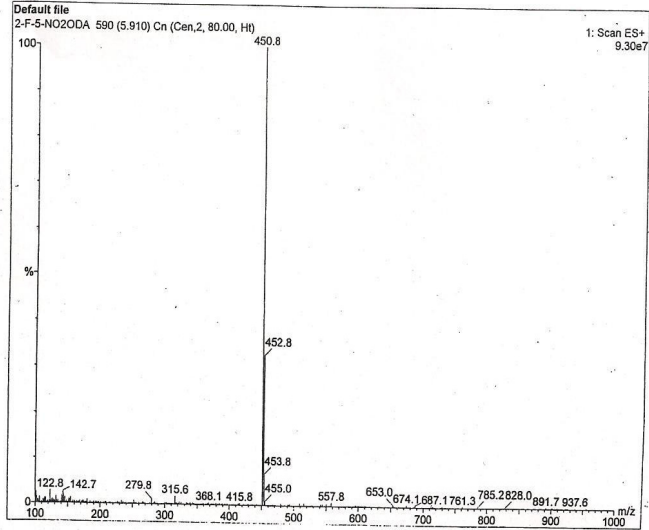


50 mg (0.166 mmol) 2-(*p*-klorofenil)- 1*H*-benzimidazol asetik asit hidraziti ve 31 mg (0.166 mmol) 2-fluoro-3-nitrobenzoik asit 1 ml POCl₃ beraberliğinde ev tipi mikrodalga fırında yöntem 3.3. de belirtildiği üzere reaksiyona sokuldu ve %20 verimle 15 mg elde edildi.

E.N. 150 °C

Kütle m/z (ESI+) : 450.8 (M+H), 452.8 (M+2)

¹H-NMR δ ppm (CDCl₃): 5.65 (s, 2H, CH₂), 7.39-7.43 (m, 3H, Ar-H), 7.55-7.61 (m, 3H, Ar-H), 7.78-7.86 (m, 3H, Ar-H), 8.37- 8.41 (m, 1H, Ar-H), 8.90-8.92 (m, 1H, Ar-H)



Spektrum 49. Bileşik 24'ün kütle spektrumu

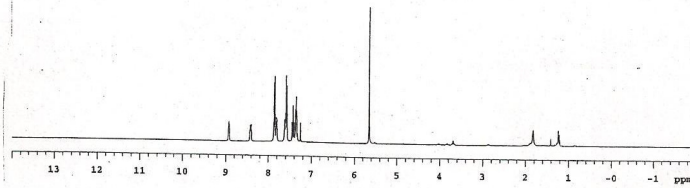
```

2F-5N0200A_14Nm2011
*Archive directory: /export/home/rueml/rumaysa/data
Sample directory: 2F-5N0200A_14Nm2011
File: 2F0000

Pulse Sequence: s2pul
Solvent: CDCl3
Pulsetemp: 300.2
Mercury: 40000 "mercury400"

Relax. delay: 1.000 sec
Pulse: 15.0 degrees
Acq. time: 1.992 sec
Width: 1402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE: 400.144733 MHz
DATA PROCESSING
FT size: 22748
Total time: 0 min, 25 sec

```

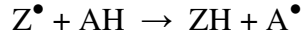
Spektrum 50. Bileşik 24'ün ¹H-NMR spektrumu

3.4. Sentez Edilen Bileşiklerin *In Vitro* Antioksidan Aktivitelerinin Tayini

3.4.1 DPPH Radikalini Süpürücü Aktivite Tayini

Sentezi gerçekleştirilen ürünlerin DPPH serbest radikalini süpürücü etkileri 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil stabil radikalının menekşe/mor rengini giderme yetenekleri ile ölçülmekte ve DPPH ile oluşturdukları rengin 517 nm’de ölçümüne ve standart madde ile karşılaştırılmasına dayanmaktadır (Blois, 1958).

DPPH çözeltisi, bir hidrojen atomu verebilecek bir madde ile karıştırıldığında, mor-menekşe rengin kaybolması ile birlikte indirgenmiş forma dönüşmektedir. DPPH radikali Z^{\bullet} ile ve donör molekül AH ile gösterilirse, primer reaksiyon şu şekilde gerçekleşir:



ZH, indirgenmiş formu ve A^{\bullet} , ilk basamakta oluşan serbest radikali göstermektedir. Bu radikal daha sonra tüm sitokiyometriyi kontrol eden yani, indirgeyici bir molekül tarafından indirgenen (rengi giderilen) DPPH moleküllerinin sayısı kadar reaksiyona girecektir. Üstteki reaksiyon bu nedenle bir lipidin veya doymamış bir maddenin otooksidasyonu gibi okside edici bir sistem içinde gerçekleşen reaksiyonlar için bir temel oluşturmaktadır. DPPH molekülü Z^{\bullet} , sistem içindeki aktiviteleri AH tarafından baskılanan serbest radikalleri temsil etmektedir.

Sentezlenen bileşiklerin dimetilsülfoksit (DMSO) içerisinde 0.01 M’lik çözeltileri hazırlanmış ve üzerine 2×10^{-2} g/L DPPH çözeltisi ilave edilerek vortekste karıştırılmış ve oda sıcaklığında 30 dakika bekletilmiştir. Çözeltilerde oluşan renk değişiklikleri 517 nm’deki absorbansları okunarak kaydedilmiştir. Sonuçlar Tablo 3’de verilmiştir. Referans bileşik olarak güçlü bir antioksidan madde olan butilhidroksitoluen (BHT) kullanılmış ve radikal süpürücü etki, radikal redüksiyonunun yüzdesi olarak aşağıdaki denkleme göre hesaplanmıştır.

$$\% \text{ Radikal Yakalama Kapasitesi} = \frac{(A_{\text{çözücü}} - A_{\text{numune}})}{A_{\text{çözücü}}} \times 100$$

A: absorbans

Reaksiyon ortamı 100 µM DPPH (metanol) ve değişik konsantrasyonlarda sentez maddesi içermektedir.

Bileşik No	DPPH radikali süpürücü kapasite (% kontrol) (1 mM)
1	68 ± 3.0
2	81 ± 2.5
3	EG
4	74 ± 3.0
5	EG
6	53 ± 3.2
7	EG
8	EG
9	60 ± 3
10	EG
11	90 ± 1.4
12	85 ± 2.4
14	EG
15	EG
16	60 ± 2.0
17	90 ± 2.0
18	EG
19	EG
20	83 ± 2.0
22	EG
23	EG
24	EG
BHT	12 ± 3.0
DMSO	100

Her değer 2-3 deneyin ortalaması alınarak standart sapmaları ile birlikte gösterilmiştir.
EG. Etki görülmedi

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin DPPH radikali süpürücü aktiviteleri

3.4.2. EROD Aktivitesi Tayini

Burke ve ark.'larının (1974) tarif ettikleri spektrofiorimetrik yöntemle göre tayin edilmiştir.

7-Etoksiresorufin *O*-deetilaz enzimi 7-etoksi-resorufin'in resorufine dönüşümü sağlayan enzimdir. Oluşan resorufin miktarının spektrofiorimetrik ölçümü sonucu enzim aktivitesi hesaplanmıştır. Kofaktör olarak NADPH üreten sistem kullanılmış ve sonuçlar Tablo 4'de verilmiştir.

Standart olarak resorufin çözeltisi kullanılmıştır. Bu çözelti ışığa karşı çok hassas olduğundan koyu renkli bir şişede ve taze hazırlanmıştır. Beş farklı derişimde (31.5, 62.5, 125, 250, 500 pmol) tepkime ortamına ilave edilmiştir. Farklı derişimdeki resorufin çözeltilerinden elde edilen FI değerleri standart eğrinin çiziminde kullanılmıştır. Resorufin standart eğrisi çalışılan bu koşullarda doğrusal olarak bulunmuştur.

Tepkime ortamında, 1 mL' lik toplam hacimde 0.20 mg karaciğer mikrozomal protein, pH 7.8 Tris HCl tamponu, 1µM 7-etoksiresorufin ve NADPH üreten kofaktör olarak 2,5 mM glikoz-6-fosfat, 0.25 mM NADP⁺, 1U glikoz-6-fosfat dehidrojenaz ve 2,5 mM MgCl₂ içermektedir.

Tepkime ortamı elemanlarından NADPH üreten sistem hariç diğer maddeler içeren tüplere NADPH üreten sistem ilavesi ile reaksiyon başlatılmıştır. Tüpler ağzı açık olarak sallamalı su banyosunda 37°C' de 5 dakika reaksiyon devam ettirilmiştir. Süre sonunda reaksiyon 3 mL metanol ilavesi ile durdurulmuştur. Tüpler buz banyosuna konulmuştur. Denatüre olmuş protein 4000 rpm de 60 dakika döndürerek çöktürülmüştür. Supernatantın 3 mL' si otomatik pipet yardımıyla başka bir tüpe alınmıştır. Bu çözeltinin spektrofiorimetrik yöntemle (eksitasyon 538 nm, emisyon 587 nm) FI değerleri ölçüldükten sonra EROD aktivitesi hesaplanmıştır.

3.4.3. Lipid Peroksidasyon Düzeyinin Tayini.

Lipid peroksidasyon düzeyi oluşan MDA (malondialdehit) miktarının Wills'in tarif ettiği spektrofotometrik yöntemle göre tayin edilmiştir. Kofaktör olarak NADPH üreten sistem kullanılmış ve sonuçlar Tablo.4'de verilmiştir.

1.0'lik toplam hacimde 0.2 mg karaciğer mikrozomal protein, pH: 7.4 0.1 M Potasyum fosfat tamponu ve 2,5 mM glikoz-6-fosfat, 0.25 mM NADP⁺, 1U glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve 2,5 mM MgCl₂ kullanılmıştır.

Standart olarak MDA çözeltisi kullanılmıştır. Her deneyde 0.5 mM MDA çözeltisi taze olarak hazırlanmıştır. Dört farklı düzeyde (5.0, 12.5, 25.0, 50.0 nmol) inkübasyon ortamında ilave edilmiştir. Elde edilen absorbans değerleri farklı MDA miktarlarına karşı standart eğimin çiziminde kullanılmıştır.

Tepkime ortamı elemanlarından NADPH üreten sistem ilavesi ile reaksiyon başlatılmıştır. Tüplerin ağzı açık olarak, sallamalı su banyosunda, 37°C de 30 dakika tutularak reaksiyon devam ettirilmiştir. Reaksiyon 0.5 ml %25'lik trikloroasetik asit ilavesiyle durdurulmuştur. Tüpler hemen bir buz banyosuna alınmıştır.

Denatüre olmuş protein 4000 rpm'de 20 dakika kadar döndürülerek çöktürülmüştür. Üstte kalan çözeltinin 1.0 ml'si otomatik bir pipetle çekilerek başka bir tüpe alınmıştır. Üzerine 0.5 ml tiyobarbitürik asit (TBA) reaktifi /0.5 g TBA+ 1.65ml 2 N NaOH/100 ml distile su) ilave edilmiştir. Tüpler vortex yardımıyla karıştırılmıştır.

Tüpler 100⁰ C deki kaynar su banyosunda 15 dakika bekletildikten sonra, oluşan pembe rengin absorbansı 535 nm.de spektrofotometrede ölçülmüştür.

Bileşik No	EROD(pmol/mg/dk)	% kontrol	LP(nmol/mg/dk)	% kontrol
1	22.18±2.33	53	23.87±0.30	147
2	14.38±0.01	35	35.54±3.54	218
3	16.72±0.31	40	22.09±0.41	136
4	19.60±0.01	47	32.43±4.35	199
5	21.25±0.13	50	23.28±2.53	143
6	15.05±0.71	35	11.27±1.02	69
7	15.32±0.22	36	24.82±3.81	152
8	14.55±1,65	34	23.66±2.74	146
9	12.68±0.08	30	7.45±1.55	46
10	13.75±1.41	32	12.02±2.02	74
11	12.49±0.30	29	27.00±2.42	166
12	20.17±0.52	47	31.31±3.32	193
14	15.54±0.49	37	40.08±4.39	246
15	22.34±3.20	53	21.30±1.26	131
16	19.04±0.07	45	24.58±1.12	151
17	12.39±0.05	29	18.84±0.48	115
18	16.03±0.70	38	32.29±2.98	198
19	22.43±0.33	53	18.30±0.52	113
20	16.59±0.21	39	16.70±1.30	103
22	20.65±0.38	49	21.07±3.37	130
23	17.34±0.36	41	33.39±0.35	205
24	18.05±0.89	43	30.66±3.47	188
BHT	-		5.68±0.22	35
Kafein	6.41±036	15	-	
DMSO	41.53±0.99	100	16.25±1.45	100

Tablo 4. Sentezlenen bileşiklerin lipit peroksidasyonu inhibisyonu ve EROD enzim aktivitesi üzerindeki etkileri

4. TARTIŞMA

Serbest radikaller normal hücrelere saldırabilen, onları tahrip eden veya mutasyona uğratan dengesiz oksijen molekülleridir. Serbest radikallerin vücuttaki zararlarının başında kanser, kalp hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar gelmektedir. Vücudumuzun serbest radikalleri tanıyan ve onları etkisiz hale getiren bir sistemi olmasına rağmen bazı durumlarda serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasındaki denge bozulmakta, bu durumda da antioksidan bileşikler kullanılarak bu dengenin korunması sağlanmaktadır.

Yüksek oranda reaktif ve tahrip gücü fazla moleküler serbest radikaller, insan sağlığı ve hastalıklardaki rollerinden dolayı son yıllarda oldukça önemli hale gelmiştir. Genelde, serbest radikaller, en yakınlarındaki stabil moleküle, onun elektronunu çalmak üzere atak yaparlar ve atak yapılan molekül elektronunu kaybettiğinde, radikal haline dönüşür. Oluşan bu reaktif radikaller, domino taşları gibi bir dizi zincir reaksiyonu başlatırlar. Bu süreç, yaşayan bir hücrenin hasarı veya ölümü ile sonuçlanır. Moleküler zincir reaksiyonlarının, canlı dokuların fonksiyonları ve yapısına özgü etkileri vardır. Sonuç olarak, doğal seleksiyon, reaktif oksijen türleri (ROT)'nin kuvvetli yıkıcı reaktivitesini kontrol ya da nötralize eden bir seri intrasellüler koruma mekanizması geliştirmiştir. Bu mekanizma özellikle ROT ile reaksiyon veren moleküller tarafından gerçekleştirilir. Bu moleküllerin bazıları E ve C vitamini gibi basit moleküllerken, bazıları ise superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi enzimlerdir. Bu bileşiklerin tamamı serbest radikal süpürücüler olarak adlandırılır (Burkley, 2002). İnsan vücudunda bütün hücrelere hiçbir zorlukla karşılaşmadan giren en çok kullanılma özelliğine sahip olan moleküller (O_2), yapısı itibarıyla radikal olmaya en çok uygun olduğundan serbest radikal denilince aslında serbest oksijen radikalleri, daha genel bir tabirle reaktif oksijen türleri akla gelmektedir. Reaktif oksijen türleri, kanser, gastrik ülser, alzheimer, artrit, kardiyovasküler hastalıklar gibi birçok hastalıkta önemli fizyolojik role sahip moleküllerdir (Rice-Evans ark., 1991). Bu radikaller çoğunlukla üst düzeyde reaktif bir nitelik taşırlar. Çünkü bu tür yapıların elektronları, daha stabil hale gelmek için, diğer bir elektron ile arasında kimyasal bir bağ kurarak bir araya gelirler. Olayın dönüm noktası diyebileceğimiz bu bulgu, yıllar önce Linus Pauling tarafından

saptanmış ve kendisine 1954 senesinde kimya alanında Nobel ödülünü kazandırmıştır (Frei, 1997). İnsan vücudunda da oksidatif reaksiyonların neden olabileceği hasara karşı kendi savunma sistemleri vardır ve oldukça yaygındır. Antioksidan işlev gören bu mekanizmalar ROT'nin farklı formlarına karşı hücreleri korumaktadır (Frei, 1997).

Ancak canlı organizmada var olan bu savunma mekanizmaları bazı durumlarda yetersiz kalmakta ve oksidatif reaksiyonların hasarlarına karşı vücudumuzu korumak üzere dışardan antioksidan alımına gereksinim duyulmaktadır. Çünkü antioksidanlar ROT'ni, çeşitli biyolojik moleküllere zarar vermeden süpürürler ya da örneğin lipid peroksidasyonu gibi oksidan bir sistemin radikal zincir reaksiyonunu bölerek oksidatif hasarın yayılmasını önlerler. Kuş ve ark., (2004) ve Ayhan-Kılıçgil ve ark., (2004, 2005) benzimidazol halkasının 1. numaralı konumunda süstitüe tiyosemikarbazit, tiyadiazol-2-il-metil ve triazolil-5-il-metil taşıyan bir seri bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidan özelliklerini, NADPH'a bağımlı lipid peroksidasyon, DPPH radikal ve EROD inhibisyon düzeylerini tanımlayarak araştırmışlardır. Tiyosemikarbazit türevlerinin lipid peroksidasyonunu güçlü inhibe edici özelliğinin yanı sıra, DPPH radikalini yakalamada da 1,3,4-tiyadiazol ve 2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon türevlerinden daha iyi aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Kuş ve ark., (2008) benzimidazol halkasının 1. numaralı konumundan [*N*-metil-tiyosemikarbazit], [2-metil amino-1,3,4-tiyadiazol] ve [4-metil-2*H*-1,2,4-triazol-3(4*H*)-tiyon] süstitüe bir seri yeni bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidan özelliklerini, DPPH radikali inhibisyonu, süperoksit anyonu inhibisyonu (O_2^-), lipid peroksidasyonu ve EROD inhibisyonu düzeyleri tanımlanarak araştırmışlardır. [*N*-Metil-tiyosemikarbazit] taşıyan türevlerin IC_{50} değerlerinin (26-74 μ M) aralığında DPPH radikalini yakalamada BHT ile karşılaştırıldığında (54 μ M) iyi aktivite gösterdiğini fakat süperoksit radikalini yakalamada iyi etki gösteremediğini bildirmişlerdir. Ayhan-Kılıçgil ve arkadaşları (2007) 5. merkapt 1,3,4-oksadiazol yapısı içeren benzimidazol türevlerini sentezlemiş ve bu bileşiklerin antioksidan özelliklerinin standart maddeler ile karşılaştırıldığında oldukça kayda değer olduğunu bildirmiştir.

Bu veriler ele alındığında bu çalışmada yukarıdaki sonuçlar değerlendirilerek benzimidazol halkasının 1. numaralı konumunda metilen köprüsü ile bağlı 2. numaralı konumunda amin veya 5. numaralı konumunda aril grupları olan oksadiazol halkası taşıyan bileşiklerin sentezlenmesi ve antioksidan aktivitelerinin değerlendirilmesi düşünülmüştür.

2-Amino-1,3,4-oksadiazol (**1-4**) türevleri ilgili hidrazitlerin siyanojen bromür ile reaksiyonu sonucu %33-60 verimle elde edilmiştir. Bileşiklerin saflık kontrolleri yapıldıktan sonra kütle spektrumları ESI+ yöntemiyle alınmış ve hepsinin M+H piki gözlenmiş ayrıca benzimidazol halkasının 2.numaralı konumunda 4-klorofenil yapısı taşıyan **2** nolu bileşikte ilave olarak M+2 piki de izlenmiştir. ¹H NMR spektrumlarında ise metilen protonları 5.58-5.62, 2.numaralı konumdaki amin protonları 7.11, aromatik protonlar ise 7.21-7.86 ppm'de gözlenmiştir.

5-Aril 1,3,4-oksadiazol (**5-24**) türevleri ise 2-(p-klorofenil)-1*H*-benzimidazol asetik asit hidrazitinin POCl₃ beraberliğinde aril karboksilik asitlerle reaksiyonu sonucu elde edilmiştir. Reaksiyon ilk olarak POCl₃ ile geri çeviren soğutucu altında saatlerce ısıtılarak yapılmış ancak ürün elde edilememiştir. Daha sonra ev tipi mikrodalga fırın kullanılarak sentez yapılmış ancak ara basamakta oluşan açıl türevinin tamamen tükenmemesi sonucu bileşikler düşük verimlerle (%9-31) elde edilmiştir. 5-Bromo-2-furil türevi ise %50 verimle elde edilmiştir. Verimin artırılması amacıyla Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında bulunan mikrodalga sentez cihazında POCl₃ beraberliğinde değişik süre ve enerjide reaksiyon yürütülmüş ancak ev tipi mikrodalga fırında yapılan sentezlerden daha düşük verimlere ulaşılmıştır. Elde edilen bileşikler kolon kromatografisi ile saflaştırılıp ergime noktaları tayin edildikten sonra kütle spektrumları ESI+ yöntemiyle alınmış ve hepsinde M+H ve M+2 piki, ayrıca aril yapısı üzerinde brom ve klor taşıyan türevlerde M+4 piki de izlenmiştir. Bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları incelendiğinde metilen protonları 5.60-5.98, aromatik protonlar ise 6.98-8.99 aralığında gözlenmiştir.

X-ışınları kırınımı analizi kullanılarak 2-(2-(4-klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil-5-(3,5-dinitrofenil)-1,3,4-oksadiazol (**21**) bileşiğinin kristalografik yapısı da ortaya konmuştur.

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antioksidan aktivite tayinleri DPPH serbest radikal yakalama kapasiteleri ile lipit peroksidasyonun inhibisyonu ve EROD enzim aktivitesi üzerindeki etkileri ölçülerek test edilmiştir.

Elde edilen bileşiklerin DPPH radikalini yakalama kapasiteleri standart madde olarak BHT kullanılarak ölçülmüş ve grup içerisinde en dikkat çekici etki gösteren **1** (5[(2-fenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-amin), **6** (p-tolil), **9** (4-floro) ve **16** (3-kloro) numaralı bileşiklerin sırasıyla %32, 47, 40 ve 40 inhibisyon değerleriyle BHT (88%)’den zayıf aktivite gösterdikleri saptanmıştır.

EROD enzim aktivitesi açısından incelendiğinde aril yapısı üzerinde 4-F (%70) , 4-OCH₃ (%68), 4-Br (%71) ve 2-Cl (%71) grubu taşıyan **9-11** ve **17** numaralı bileşiklerin standart madde olan kafeine (%85) yakın, diğer bileşiklerin ise orta derecede (%47-68) etki gösterdikleri gözlenmiştir.

Lipit peroksidasyonu üzerine etkilerine bakıldığında ise 4-F grubu taşıyan **9** (%54) numaralı bileşiğin BHT (%65)’ye yakın , 4-metil grubu taşıyan **6** (%31) ve 4-OCH₃ grubu taşıyan **10** (%26) numaralı bileşiklerin ise orta dereceli etki gösterdikleri saptanmıştır.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antioksidanların öyküsü serbest radikallerle başlar. Ortaklanmamış elektron taşıyan ve diğer biyolojik materyallerle reaksiyon girme eğilimi taşıyan ve kirlili havada, sigara dumanında, radyasyonda, bitki koruma ilaçlarında, bozulmuş gıdalarda bulunan atom veya moleküllere serbest radikaller adı verilmektedir.

Serbest radikallerin vücuttaki zararlarının başında kanser, kalp hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıklar gelmektedir. Vücudumuzun serbest radikalleri tanıyan ve onları etkisiz hale getiren bir sistemi olmasına rağmen bazı durumlarda serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemi arasındaki denge bozulmakta, bu durumda da antioksidan bileşikler kullanılarak bu dengenin korunması sağlanmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerin yapıları aydınlatıldıktan sonra DPPH radikali süpürücü aktivite, lipit peroksidasyonunun inhibisyonu ve EROD enzim aktivitesi üzerindeki etkileri incelenmiş ve bileşiklerin DPPH radikali süpürücü aktivite ve lipit peroksidasyonu inhibisyonu açısından standart bileşikle karşılaştırıldığında genellikle orta derecede aktif oldukları, EROD enzim aktivitesi üzerinde ise iyi derecede etki gösterdikleri saptanmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında her üç aktivite açısından değerlendirildiğinde en aktif olanı 5-aril-1,3,4-oksadiazol türevlerinden 4-fluorofenil halkası taşıyan **9** numaralı bileşiktir.

6. ÖZET

Bazı Yeni Oksadiazol-Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antioksidan Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Bu çalışmada, 4 adet 5[(2-Fenil/p-süstitüefenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-1,3,4-oksadiazol-2-amin, 20 adet 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(aril)-1,3,4-oksadiazol olmak üzere toplam 24 adet benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Saflık kontrolleri İTK ve ergime noktaları ile yapıldıktan sonra yapıları kütle spektroskopisi ve ¹H- ¹³C NMR ile kanıtlanmıştır. Ayrıca 21 no'lu bileşiğin kristal yapısının aydınlatılmasında X-ışınları kristalografisi tekniği kullanılmıştır.

Elde edilen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri DPPH radikali süpürücü aktivite, lipit peroksidasyonu inhibisyonu ve EROD enzim aktivitesi üzerindeki etkileri açısından incelenmiş ve bileşiklerin her üç aktivite açısından orta derecede etki gösterdikleri izlenmiştir. 2-[(2-(4-Klorofenil)-1*H*-benzo[d]imidazol-1-il)metil]-5-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol (**9**) bileşiğinin ise incelenen bileşikler arasında en aktif bileşik olduğu ve lipit peroksidasyonu inhibisyonu (54%) ile EROD enzim aktivitesi (70%) üzerindeki etkisinin standart bileşikler olan BHT (65%) ve kafein (85%)'e yakın olduğu saptanmıştır.

Anahtar Sözcükler: Antioksidan aktivite, Benzimidazol, Oksadiazol, X-Işınları, Spektral analiz

7. SUMMARY

Synthesis and Structure Elucidation of Some New Oxadiazole-Benzimidazole Derivatives and Evaluation of Their Antioxidant Properties

In this study, 24 benzimidazole derivatives were synthesized in which four 5[(2-phenyl/p-substitutedphenyl-1*H*-benzo[d]imidazole-1-yl)methyl]-1,3,4-oxadiazole-2-amines and twenty 2-[(2-(4-chlorophenyl)-1*H*-benzo[d]imidazole-1-yl)methyl]-5-(aryl)-1,3,4-oxadiazoles. TLC and melting points were determined for their purities. After the control of their purity, the structure of the compounds were clarified using Mass and ¹H and ¹³C NMR analysis. Moreover, X-Ray crystallography technique was used to clarify of crystal structure of compound 21.

Antioxidant properties of synthesized compounds were investigated over DPPH radical scavenger properties, inhibition of lipid peroxidation and on the effects of EROD enzyme activities and determined that they have moderate activities. It was observed that the 2-[(2-(4-chlorophenyl)-1*H*-benzo[d]imidazole-1-yl)methyl]-5-(4-fluorophenyl)-1,3,4-oxadiazole (**9**) was the most active compound in the tested compounds and it has similar properties on lipid peroxidation (54%) and EROD enzyme (70%) activity when comparing standard compounds BHT (65%) and caffeine (85%).

Keywords: Antioxidant activity, Benzimidazole, Oxadiazole, X-Ray, Spectral analysis

KAYNAKLAR

A.P.ANDRUSHKO, A.M.DEMCHENKO, A.N. KRASOVSKIĬ, E.B. RUSANOV, A.N. CHERNEGA and M.O. LOZĬNSKIĬ. (2000). Reactions of α -Halo Ketones with 5-Benzyl and 5-Phenoxymethyl-2H,3H-1,3,4-oxadiazole-2-thiones. Russian Journal of General Chemistry. Vol.71. No 11. 1754-1758

AAMER SAEED. (2007). An Expeditious, Solvent-Free Synthesis of Some 5-Aryl-2-(2-Hydroxy-Phenyl)-1,3,4-Oxadiazoles. Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol.43. No.8

ABOU-SEIF, M. A., YOUSSEF, A. A. (2004). Evaluation of Some Biochemical Changes in Diabetic Patients. *Clin. Chim. Acta.*, **346**, 161-170.

AFSHIN ZARGHI, ZAHRA HAJIMADI, SHOHREH MOHEBBĬ, HOOTESA RASHIDI. (2008). Design and Synthesis of New 2-Substituted-5-[2-(2-halobenzyloxy)phenyl]-1,3,4-oxadiazoles as Anticonvulsant Agents. Chem. Pharm Bull.56 (4) 509-512

AHENG LĬ, YULĬN XĬNG, XUELĬN MA, SHUXĬU XĬAO, and ZHONG LU.(2006). Microwave Assisted Expeditious Synthesis of Novel Carbazole-Based 1,3,4-Oxadiazoles. Synthetic Communications, 36: 3287-3295

AKGÜL, E., İLHAN, N., İLHAN, N., HALİFEOĞLU, İ. (1999). Tip II Diabetes Mellitusta Lipid Peroksidasyonu ve Eritrosit Antioksidan Enzim Aktiviteleri. *Türk Biyokimya Dergisi*, **3**, 28-33.

AKKUŞ, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *Mimozayay*. Konya.
ALCALDE, E., DINARES, I., FRİGOLA, J. (1991). NMR Studies of N-(benzimidazol-2-yl) Pyridinium Derivatives : QSAR with the Anti-leishmanial Activity and their Carbon-13 NMR Chemical Shifts. *Eur. J. Med. Chem.*, **26** : 633 – 642.

ALCALDE, E., PEREZ-GARCÍA, L., DINARES., I., COOMBS, G.H., FRIGOLA, J. (1992). Synthesis and Antitrichomonal Activity of Azinium (azolium) 4-Nitrobenzimidazolate Betaines and Their Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **27** : 171 - 176.

Alternative Medicine Review (2005).

Erişim:<http://www.thorne.com/altmedrev/fulltext/10/4/337.pdf> .10, 4, 337-342.

ALTINIŞIK, M. (2000). Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim: <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.ppt>.

ANASUYAMMA, U., HARANATH, P., KUMAR, M.A., REDDY, C. S., RAJU, C. N. (2007).). Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-[(substituted

carbamoyl)amino]-1*H*,3*H*-1 λ ⁵-[1,3,2]oxazaphospholo[3,4-*a*] benzimidazole-1-ones. *Synthetic Communications*, **37**, 3429-3437.

ANTOSIEWICZ, J., DAMIANI, E., JASSEM, W., WOZNIAK, M., ORENA, M., GRECI, L. (1997). Influence of Structure on The Antioxidant Acitivity of Indolinic Nitroxide Radicals., *Free Radic Biol Med.*, **22**, 1-2, 249-255.

ARIVAZHAGAN, P., PANNEERSELVAM, C. (2002). Neurochemical Changes Related to Ageing in the Rat Brain and the Effect of DL-Alpha-Lipoic acid. *Exp Gerontol.*, **37**, 1489–1494.

ARNAU, N., ARREDONDO, Y., MORENO-MANAS, M., PLEIXATS, R., VILLARROYA, M. (1995). Palladium(0)-Catalyzed Allylation of 4(5)-Substituted Imidazoles, 5(6)-Substituted Benzimidazoles, Benzotriazoles and 5(6)-Methylbenzotriazole. *J. Heterocyclic Chem.*, **32** :1325-1334.

ARUOMA, O. I., HALLIWELL, B. (1998). Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases. Saint Lucia, London: OICA International.

ATEŞ-ALAGÖZ, Z., KUŞ, C., ÇOBAN, T. (2005). Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazoles Containing Substituted Indole or 1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphalene fragments. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **20(4)**, 325-331.

AUGUSTO, O., BONINI, M. G., AMANSO, A. M., LINARES, E., SANTOS, C. C., DE MENEZES, S. L. (2002). Nitrogen Dioxide and Carbonate Radical Anion: Two Emerging Radicals in Biology. *Free Radic. Biol. Med.*, May 1, **32(9)**, 841-859.

AYHAN-KILCIGİL, G., KUŞ, C., ÇOBAN, T., CAN-EKE, B., ISCAN M. (2004). Synthesis and Antioxidant Properties of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **19(2)**, 129-135.

AYHAN-KILCIGİL, G., KUŞ, C., ÇOBAN, T., CAN-EKE, B., ÖZBEY, S., ISCAN M. (2005). Synthesis, Antioxidant and Radical Scavenging Novel Benzimidazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **20(5)**, 503-514.

AYHAN-KILCIGİL G, KUŞ C, OZDAMAR ED, et al. Synthesis and antioxidant capacities of some new benzimidazole derivatives. *Archiv Der Pharmazie* Volume: 340 Issue: 11 Pages: 607-611 NOV 2007.

BARRENETXE, J., DELANGRE, P., MARTINEZ, J. A. (2005). Physiological and Metabolic Functions of Melatonin. *Trends Pharmacol Sci.*, **26**, 8, 412-419.

BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D., DURKIN, M.M., SHAW, M.M., QUEENER, S.F., SMITH, J.W. (1992). Antimicrotubule Benzimidazoles Inhibit In Vitro Growth of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **36(4)** : 779-782.
BELL, S.C., WEI, P.H.L. (1976). Synthesis of Heterocyclic Fused Thiazole Acetic Acids.2. *J. Med.Chem.*, **19(4)**, 524-530.

BERNEBURG, M., GRETCHER-BECK, S., KURTEN, V., BRIVIBA, K., SIES, H., KRUTMANN, J. (1999). Singlet Oxygen Mediates the UVA-Induced Generation of the Photoaging Associated Mitochondrial Common Deletion. *The Journal of Biological Chemistry*, **274**, 22, 15345–15349.

BISHAYEE, S., BALASUBRAMANIAN, A. S. (1971). Lipid peroxide formation in rat brain. *Neurochem.* **18**, pp. 909-920.

BJELDANES, L. F. (1994). Indole[3,2-b]carbazole: A Dietary-derived Factor that Exhibits Both Antiestrogenic and Estrogenic Activity. *J. Natl. Cancer Inst.*, **86**, 1758-1765.

BLACK H. S. (2002). Pro-Oxidant and Anti-Oxidant Mechanism(s) of BHT and β -Karatene in Phatocarcinogenesis. *Frontiers in Bioscience* **7**, 1044-1055.

BOWEN, P., CHEN, L., STACEWICZ-SAPUNTZAKIS, M., DUNCAN, C., SHARIFI, R., GHOSH, L., KIM, H. S., CHRISTOV-TEZELKOV, K., VAN BREEMEN, R. (2002). Tomato Sauce Supplementation and Prostate Cancer: Lycopene Accumulation and Modulation of Biomarkers of Carcinogenesis. *Experimental Biology and Medicine*, **227**, 10, 886–893.

BRAUMANN, T., WEBER, G., GRIMME, H. (1983). Quantitative Structure-Activity Relationships for Herbicides. *J. Chrom.*, **261** : 329-343.

BROWN, L. A. S., JONES, D. P. (1996). The Biology of Ascorbic acid. Handbook of Antioxidants (Enrique Cadenas and Lester Packer, eds.), Marcel Dekker Inc., 1996, 117-156.

BUCKNALL, R.A., CARTER, S.B. (1967). A Reversible Inhibitor of Nucleic Acid Synthesis. *Nature*, **18** : 1099-1101.

BULKLEY, G. B. (2002). Free Radicals and Reactive Oxygen Species. *Cosmos Journal* (web journal, George S. Robinson, Editor), Erişim: <http://www.cosmos-club.org/web/journals/2002/bulkley.html>.

BUYUKBINGOL, E., ATEŞ-ALAGÖZ, Z., CAN-EKE, B., ÇOBAN, T., İŞCAN, M. (2004). Antioxidant Properties of Novel Benzimidazole Retinoids. *Arch. Pharm. Chem.*, **337**: 188-192.

BYUNG, P. Y. (1994). Cellular Defenses Against Damage from Reactive Species. *Physiol. Rev.*, **74**, 139-172.

CAN-EKE. B., PUSKULLU. M. O., BUYUKBINGOL. E., İŞCAN M. (1998). A Study on the Antioxidant Capacities of Benzimidazoles in Rat Tissues. *Chemico-Biological Interact.* **113**, 65-77

CADENAS, E., DAVIES, K. J. (2000). Mitochondrial Free Radical Generation, Oxidative Stress, and Aging. *Free Radic Biol Med*, **29**, 222–230.

CARLO, F., STEFANIA, G., SHAROOQ R. S. PCT INT. APPL. **2001**, 92 PP. CODEN: PIXXD2 WO 2001000587 A1 20010104 CAN 134:86246 AN 2001:12425 CAPLUS

CAVDAR, C., SIFIL, A., CAMSARI, T. (1997). Reaktif Oksijen Türleri ve Antioksidan Savunma. *Türk NefrolojiDiyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. **3-4**, 92-95.

CENGİZ, M., CENGİZ, S. (2000). Tip 2 Diyabetli Hastalarda C Vitamini Uygulamasının Eritrosit Glutasyon ve HbA1C Düzeyleri Üzerine Etkisi. *Cerrahpaşa Tıp Dergisi*, **31**, 211-215.

CERIELLO, A., GIUGLIANO, D., QUATRARO, A., DELLO RUSSO, P., TORELLO, R. (1988). A Preliminary Note on Inhibiting Effect of α -tocopherol on Protein glycation. *Diabet Metab*, **14**, 40-52.

CHEESMAN, K. H., SLATER, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Bio. Med. Bull.* , **49**, 481-493.

CHEM. BERICHT 1878, 11, 296 , Justus Liebigs Ann. Chem. 1881, 210, sf.337, 1880, 205, 118.

CHYAN, Y. J., POEGGELER, B., OMAR, R. A., CHAIN, D. G., FRANGIONE, B., GHISO, J., PAPPOLLA, M. A. (1999). Potent Neuroprotective Properties Against the Alzheimer Beta-amyloid by an Endogenous Melatonin-related Indole Structure, Indole-3-propionic Acid. *J Biol Chem*. **30**, 274, 31, 21937-21942.

CLARK, R.L., PESSOLANO, A.A. (1958). Synthesis of Some Substituted Benzimidazolones. *J. Amer. Chem. Soc.*, **80** : 1657-1662.

COTTAM, H.B., KAZIMIERCZUK, Z., GEARY, S., McKERNAN, P.A., REVANKAR, G.R., ROBİNS, R.K. (1985). Synthesis and Biological Activity of Certain 6-Substituted and 2,6-Disubstituted-2'-Deoxytubercidins Prepared via the Stereospecific Sodium Salt Glycosylation Procedure. *J. Med .Chem.*,**28** :1461-1467.
DARLEY-USMAR, V., HALLIWELL, B. (1996). Blood Radicals. *Pharm. Res.*,**13**, 649.

DEME, D., DOUSSIERE, J., DE SANDRO, V., DUPUY, C., POMMIER, J., VIRON, A. (1994). The Ca^{2+} / NADPH Dependent H_2O_2 Generator in Thyroid Plasma Membrane: Inhibition by Diphenyleneiodonium. *Biochemical Journal*,; **301**, 75-81.

DI MASCIO, P., KAISER, S., SIES, H. (1989). Lycopene as the Most Efficient Biological Carotenoid Singlet Oxygen Quencher". *Archives of Biochemistry and Biophysics* **274**, 2, 532-538.

DORAISWAMY, P. M. (2002). Non-cholinergic Strategies for Treating and Preventing AD. *CNS Drugs*, **12**, 811-824.

EDGARDO, L., YUKIHARU, M., U.S. **2001**, 18 pp. CODEN: USXXAM US 6251689 B1 20010626 CAN 135:61321 AN 2001:468189 CAPLUS.

ELDERFIELD, R.C., Mc CARTHY, J.R. (1951). The Reaction of o-Phenylenediamines with Carbonyl Compounds. Aliphatic Ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, **73**: 975–984.

ELDERFIELD, R.C., 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.

ELQUERO, J., LIOUQUET, G., MARZIN, C. (1975). Annular Tautomerism of Benzimidazoles, Effect of a Hydrogen Bond on the Prototropic Rate. *Tetrahedron Letters*, **46**: 4085–4086.

EMERY, V.C., HASSAN-WALKER, A.F. (2002). Focus on New Drugs in Development Against Human Cytomegalovirus. *Drugs*, **62**: 1853-1858.

FAHN, S. (1991). An open Trial of High-dosage Antioxidants in Early Parkinson's Disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, **53**, 380-382.

FAHN, S. (1992). A Pilot Trial of High-dose Alpha-tocopherol and Ascorbate in Early Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, **32**, 128-132.

FARR, S. A., POON, H. F., DOGRUKOL-AK, D., DRAKE, J., BANKS, W. A., EYERMAN, E., BUTTERFIELD, D. A., MORLEY, J. E. (2003). The Antioxidants Alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine Reverse Memory Impairment and Brain Oxidative Stress in Aged SAMP8 Mice. *J Neurochem*, **84**, 1173–1183.

FENECH, M., AITKEN, C., RINALDI, J. (1998). Folate, Vitamin B12, Homocysteine Status and DNA Damage in Young Australian Adults. *Carcinogenesis*, **19**, 7, 1163-71.

FRANCOIS, I. E. J. A., CAMMUE, B. P. A., BORGERS, M., AUSMA, J., DISPERSYN, G. D., THEVISSSEN, K. (2006). Azoles: Mode of Antifungal Action and Resistance Development. Effect of Miconazole on Endogenous Reactive Oxygen Species Production in *Candida albicans*. *Anti-Infective Agents in Medicinal Chemistry*, **5**, 3-13.

FRANK, B., GUPTA, S. (2005). A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Annals of Clinical Psychiatry*, **17**, 4, 269–286.

FREI, B. (1997). Reactive Oxygen Species and Antioxidant Vitamins. Oregon State University (The Linus Pauling Institute) Erişim: <http://lpi.oregonstate.edu/f-w97/reactive.html>.

G.W.ADELSTEİN, C.H YEN, E.Z. DAJANI, R.G. BIANCHI, J. Med Chem., 19, 1221 (1976)

GIOVANNUCCI, E., (1999). Tomatoes, Tomato-based Products, Lycopene and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. *Journal of the National Cancer Institute*, **91**, 4, 317-331.

GIOVANNUCCI, E., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., HUNTER, D. J., FUCHS, C., ROSNER, B. A., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C. (1998). Multivitamin Use, Folate, and Colon Cancer in Women in the Nurses' Health Study. *Annals of Internal Medicine*. **129**, 7, 517-524.

GO, K.G. (1997). The Normal and Pathological Physiology of Brain Water. *Advances and Technical Standards in Neurosurgery*, **23**, 47-142.

GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., SÜZEN, S., KUŞ, C., ALTANLAR, N. (2001) Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 2-phenyl-N-substituted Carboxamido-1H- benzimidazole Derivatives Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem., **334** :148-152.

GÜLAY, Z. (2006). Enfeksiyon Patogenezi. Erişim: http://www.toraks.org.tr/toraks-kitap-pdf/solunum_sistemi_PDF/03.pdf.

GREEN, H., DAY, A.R. (1942). The Tautomeric Character of the Imidazole Ring . *J. Am . Chem. Soc .*, **64** : 1167–1173.

GURER-ORHAN, H., ORHAN, H., SUZEN, S., PUSKULLU, M. O., BUYUKBINGOL, E. (2006). Synthesis and Evaluation of in vitro Antioxidant Capacities of Some Benzimidazole Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **21**(2), 241-247.

GÜMÜŞ, F., ALTUNTAŞ, T.G., SAYGUN, N., ÖZDEN, T., ÖZDEN, S. (1989). In vitro tuberculostatic activities of some 2-benzylbenzimidazole and 2-phenoxyethylbenzimidazole derivatives. *J. Pharm. Belg.*, **44**(5) : 398-402.

GÜRKAN, S. (2004). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.

GÜRKAN, S., BOZDAĞ-DÜNDAR, O. (2005). Coenzyme Q₁₀, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, **34**, 2, 129-154.

H.M. HASSANEEN, S.M.S. ATTA, N.M. FAWZY, F.A.AHMED, A.G. HEGAZI, F.A. ABDALLA, A.H. ABD EL RAHMAN. (2002). A New Synthesis of Oxadiazole, Thiazolidinone, N-Phthalimidoamino Carbonyl and Arylidene Derivatives with potential Antimicrobial Activity. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.* **6**, 251-261.

HALİFELİOĞLU, İ., KARATAŞ, F., ÇOLAK, R., CANATAN, H., TELO, S. (2005). *Firat Tıp Dergisi*, **10**, 3, 117-122.

HALLIWELL, B., GUTTERIDGE, J. M. C. (1999). *Free radicals in Biology and Medicine*. Oxford University Press.

HANDELMAN, G. J. (2001). The Evolving Role of Carotenoids in Human Biochemistry. *Nutrition*, **17**, 10, 818-822.

HARİSH RAJAK, MURLI DHAR KHARYA and PRADEEP MISHRA. (2007). Synthesis of Some Novel Oxadiazole and Oxadiazoline Analogues for Their Antiinflammatory Activity. *Yakugaku Zasshi* 127(10) 1757-1764

HASSELBAINK, D. M., GLATZ, J. F. C., LUIKEN, J. J. F. P., ROEMEN, T. H. M., VUSE, G. J. V. (2003). Ketone Bodies Disturb Fatty Acid Handling in Isolated Cardiomyocytes Derived from Control and Diabetic Rats. *Biochem J.*, **371**, 753-760.

HEIN, D. W., ALHEIM, R.J., LEVAVITT, J. J. (1957). The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**: 427-429.

HERNANDEZ-COMPOS A., IBARRA-VELARDE F., VERA-MONTENEGRO Y., RIVERA-FERNANDEZ N., CASTILLO R. (2002). Synthesis and Fascialicidal Activity of 5-Chloro-2-methylthio-6-(1-naphthyloxy)-1*H*-benzimidazole. *Chem. Pharm. Bull.*, **50** (5) : 649-652.

HINKLEY, J.M., PORCARI, A.R., WALKER, J.A., SWAYZE, E.E., TOWNSEND, L.B. (1998). An Improved Large-Scale Preparation of Benzimidazole-2-sulfonic Acids and 2-chlorobenzimidazoles. *Synthetic Communications*, **28** (9) : 1703-1712.

HINSBERG, O. (1886). Zur Constitution der Aldehydine. *Ber.*, **19** : 2025 – 2027.

HINSBERG, O. (1887). Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p- Toluyldiamin. *Ber.*, **20** : 1585 –1591.

HIRSCH, H. C., FAUCHEUX, B. A. (1998). Iron Metabolism and Parkinson's Disease. *Movement Disorders*. **13**, 1, 39-45.

HISANO, T., ICHIKAWA, M. (1974). Acidic Properties of Benzimidazoles and Substituents Effects. Correlation between Acid Dissociations and Hydrogen Bondings of Some Benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **22** (8) : 1923 – 1927.

HOFFMANN, K., (1953). *Imidazole and Its Derivatives*. Interscience Publishers, INC, New York.

HOWELL, J.R., RASMUSSEN, M. (1993). Heterocyclic Ambident Nucleophiles. V. Alkylation of Benzimidazoles. *Aust. J. Chem.*, **46** : 1177-1191.

HÖLLJES, E.L. ., WAGNER, E.C. (1944). Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides. *J. Org. Chem.*, **9** : 31 – 49.

HUBSCHWERLEN, C., PFLIEGER, P., SPECKLIN, J. L. ., GUBERNATOR, K., GMÜNDER, H., ANGEHRN, P., KOMPIS, I. (1992). Pyrimido [1,6-a]benzimidazoles : A New Class of DNA Gyrase Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **35** : 1385 – 1392.

IEMURA, R., HORI, M., OHTAKA, H. (1989). Syntheses of the Metabolites of 1-(2-Ethoxyethyl)-2-(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepin-1-yl)-1H-benzimidazole Difumarate (KG – 2413) and Related Compounds. *Chem. Pharm. Bull.*, **37** (4) : 962 – 966.

IFE, R.J., DYKE, C.A., KEELING, D.J., MEENAN, E., MEESON, M.L., PARSONS, M.E., PRICE, C.A., THEOBALD, C.J., UNDERWOOD, A.H. (1989). 2-[[4-Amino-2-Pyridyl)methyl]sulfinyl] benzimidazole H⁺/K⁺-ATPase Inhibitors. The Relationship between Pyridine Basicity, Stability, and Activity. *J. Med. Chem.*, **32** : 1970-1977.

Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, 2000.

İŞCAN M. Studies on the Activities of Drug Metabolizing Enzymes in Liver 10,000 g Supernatant Fraction and Ca Aggregated Microsomes of Guinea Pig. *Journal of Biochemistry (Turk)*, **12**, 1-8, 1987

J.THOMAS, Ger. Offen.2403357; Chem. Abstr.,81,136153 (1974)

JELLET, J. J., FORREST, T. P., MAC DONALD, A., MARRIE, T. J. (1980). *Can. J. Microbiol.*, **26**, 448–453.

JENNINGS, E. (1995). Folic Acid as a Cancer Preventing Agent". *Medical Hypotheses* . **45**, 3, 297-303.

KALLIANPUR, A.. R. (2004). Genomic Screening and Complications of Hematopoietic System Cell Transplantation: Has The Time Come? *Bone Marrow Transplantation*. **35**, 1-16.

KAMEN, B. (1997). Folate and Antifolate Pharmacology. *Seminars in Oncology* **24**, **5**, **18**, 18-30; 18-39.

KANNAN, K, JAAIN, S. K. (2000). Oxidative Stress and Apoptosis. *Pathophysiology*, **7**, 153–163.

KERIMOV, I., AYHAN-KILCIGİL, G., CAN-EKE. B., ALTANLAR, N., İSCAN M. (2007). Synthesis, Antifungal and Antioxidant Screening of Some

Novel Benzimidazole Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chem.*, **22(6)**, 696-701.

KIM, J. S., YU, C., LIU, A., LIU L. F., LAVOIE, E. J. (1997). Terbenzimidazoles: Influence of 2'', 4-, and 5-Substituents on Cytotoxicity and Relative Potency as Topoisomerase I Poisons. *J. Med. Chem.*, **40** : 2818-2824.

KING, F.E., ACHESON, R.M. (1949). The Synthesis of Benzimidazoles from ortho-Phenylenediamines and Imino-ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396 – 1400.

KISHOR H. CHIKHALIA, DHAVAL B. VASHI, MAYANK J. PATEL. (2009). Synthesis of a novel class of some 1,3,4-oxadiazole derivatives as antimicrobial agents. *Journal of Enzyme and Medicinal Chemistry*, 24(3): 617-622.

KUŞ, C., AYHAN-KILCIGİL, G., CAN-EKE. B., ISCAN M. (2004). Synthesis and Antioxidant Properties of Some Novel Benzimidazole Derivatives on Lipid Peroxidation in the Rat Liver. *Arch. Pharm. Res.* 27(2), 156-163.

KUŞ C, AYHAN-KILCIGİL G, OZBEY S, et al. Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of benzimidazole class. *Bioorganic&Medicinal Chemistry Volume: 16 Issue: 8 Pages: 4294-43003 APR 15 2008.*

KUŞ, C., AYHAN-KILCIGİL, G., ÖZBEY, S., ÇOBAN, T., KAYNAK, F. B., KAYA, M., CAN-EKE. B., (2008). Synthesis and antioxidant properties of novel N-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2H-1,2,4-triazole-3(4H)-thione derivatives of Benzimidazole Class. *Biological and Medicinal Chemistry*, 16,4394-4303.

KUŞ, C., GÖKER, H., ALTANLAR, N. (2001). Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-fluoro-1,2,6-trisubstituted Benzimidazole Carboxamide and Acetamide Derivatives *Pharm. Med. Chem.*, 334: 361-365.

LADENBURG, A. (1875). Derivate von Diaminen. *Ber.*, **8** : 677 – 678.

LANGENSTROER, P., PIEPER, G. M. (1992). Regulation of Spontaneous EDRF Release in Diabetic Rat Aorta by Oxygen Free Radical. *Am J Physiol*, 263, 257-265.

LARSON, J., JESSEN, R. E., UZ, T., ARSLAN, A. D., KURTUNCU, M., IMBESI, M., MANEV, H. (2006). Impaired Hippocampal Long-term Potentiation in Melatonin MT2 Receptor-deficient Mice. *Neurosci Lett*, 23, 393, 1, 23-26.

LAURINDO, F. R. M., DA LUZ, P. L., UNIT, L., ROCHA, T. F., JAEGER, R. G., LOPES, E. A., (1991). Evidence for O₂⁻ dependent Coronary Artery Vasospasm After Angioplasty in Intact Dogs. *Circulation*, 83, 1705.

LEE, In-S.H., JEOUNG, E.H. (1996). Synthesis and Tautomerism of 2-Aryl- and 2-Heteroaryl Derivatives of Benzimidazole. *J. Heterocyclic Chem.*, **33** :1711-1716.

LEEUWENBURGH, C., HANSEN, P., SHAISH, A., HOLLOSZY, J. O., HEINECKE, J. W. (1997). Markers of Protein Oxidation by Hydroxyl Radical and Reactive Nitrogen Species in Tissues of Aging Rats. Erişim: <http://plaza.ufl.edu/cleewen/AJPR274.PDF>

LEZOUALC'H, F., SPARAPANI, M., BEHL, C. (1998). N-acetylserotonin(normelatonin) and Melatonin Protect Neurons Against Oxidative Challenges and Suppress the Activity of the Transcription Factor NF-kappaB. *J Pineal Res.*, 24, 168–178.

LOSCALZO, J. (1996). The Oxidant Stress of Hyperhomocyst(e)inemia. *J. Clin. Invest.* 98, 5.

LOWRY, D.H., ROSEBROUGH, N.J., FARR A.L., RANDALL, R.F. Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, 193, 265-275, 1951.

MAESTRONI, G. J. (2004). Therapeutic Potential of Melatonin in Immunodeficiency States, Viral Diseases, and Cancer. *J Physiol Biochem.*, 60, 1, 61-72.

[MAMOLO, M.G.](#), [FALAGIANI, V.](#), [ZAMPIERI, D.](#), [VIO, L.](#), [BANFI, E.](#) (2001). Synthesis and Antimycobacterial Activity of [5-(pyridin-2-yl)-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio]acetic acid arylidene-hydrazide Derivatives. *Farmaco*, **56**(8): 587-592.

MANDEL L. R., PORTER C. C., KUEHL F. A. (1970). Inhibition of Adrenal Phenethanolamine *N*-Methyltransferase by Substituted Benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **13** : 1043-1047.

MARTIN, A., YODIM, K., SZPRENGIEL, A., SHUKITT-HALE, B., JOSEPH, J. (2002). Roles of Vitamins E and C on Neurodegenerative Diseases and Cognitive Performance. *Nutr Rev.*, 60, 308–326.

MATASSA, V.G., BROWN, F.J., BERNSTEIN, P.R., SHAPIRO, H.S., MADUSKUIE, T.P., CRONK, L.A., VACEK, E.P., YEE, Y.K., SNYDER, D. W., KRELL R. D., LERMAN, C.L., MALONEY, J.J. (1990). Synthesis and *In Vitro* LTD₄ Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclo-Pentylacetamide *N*-Arylsulfonyl Amides. *J. Med. Chem.*, **33**: 2621 – 2629.

METODEWA, D, KOSKA, C. (2000). Reactive Oxygen Species and Reactive Nitrogen Species: Relevance to Cyto (neuro)toxic Events and Neurologic Disorders. An Overview. *Neurotoxi Res.*, 1, 197–233.

MICHNOVICZ, J. J., BRADLOW, H. L. (1990). Induction of Estradiol Metabolism by Dietary Indole-3-carbinol in Humans. *J Natl Cancer Inst.*, 50, 947-950.

MILLER, D. M., BUETTNER, G. R., AUST, S. D. (1990). Transition Metals as Catalyst of Autooxidation reactions. *Free Radical Biology and Medicine*, 8, 95-108.

MINOO DABRİRİ, PEYMAN SALEHİ, MOSTAFA BAGHBANZADEH and MAHBOOBEH BAHRAMMEJAD. (2006). A facile procedure for the one*pot synthesis of unsymmetrical 2,5-disubstituted 1,3,4-oxadiazoles. *Tetrahedron Letters* 47. 6983-6986.

MIYAMOTO, S., MARTINEZ, G. R., MEDERIOS, M. H. G MASCIO, P. D. (2003). Singlet Molecular Oxygen Generated from Lipid Hydroperoxides by the Russell Mechanism: Studies Using ¹⁸O-Labeled Linoleic Acid Hydroperoxide and Monomol Light Emission Measurements. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 20, 6172-6179.

MIGNON, J. (2002). Chemical Modifications That Lead to Protein Degradation (ppt).Erişim:
http://mercury.chem.pitt.edu/~rob/chem2810/present281/james_mignone.ppt.

MOHD AMİR, KUMAR SHİKA.(2004). Synthesis and anti-inflammatory, analgesic, ulcerogenic and lipid peroxidation activities of some new 2-[(2,6-dichloroanilino)phenyl]acetic acid derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* 39. 535-545.

MORITA, I., KAWAMOTO, M., YOSHIBA, H. (1992). *J. Chromatogr.*, 576, 334–339.

NAKAZONO, K., WATANABE, N., MATSUNO, K., SASAKI, J., SATO, T., INOUE, M. (1991). Does O₂⁻ Underlie the Pathogenesis of Hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 10045.

NCCLS, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically M7-A5, National Committee on Clinical Laboratory Standards 2000, 20, 2.

NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; Approved standard M27-A, National Committee on Clinical Laboratory Standards 1997, 17, 9.

Ö. (1995). QSAR Study on Antibacterial Effects of Benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, 60 : 2178-2187.

ÖZEL-GÜVEN, Ö., ERDOĞAN, T., GÖKER, H., YILDIZ, S. (2007) Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Novel Phenyl and Benzimidazole Substituted Benzyl Ethers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17, 2233-2236.

PAPPERT, E. J., TANGNEY, C. C., GOETZ, C. G., LING, Z. D., LIPTON, J. W., STEBBINS, G. T., CARVEY, P. M. (1996). Alpha-tocopherol in the Ventricular Cerebrospinal Fluid of Parkinson's Disease Patients: Dose-response Study and Correlations with Plasma Levels. *Neurology*, 47, 1037-1042.

- PAPPOLA, M. A., CHYAN, Y. J., POEGELLER, B., FRANGIONE, B., WILSON, G., GHISO, J., REITER, R. J. (2000). An Assessment of the Antioxidant and the Anti-amyloidogenic Properties of Melatonin: Implications for AD. *J Neural Transm.*, 107, 203–231.
- PARKER, J., D., PARKER, J. O. (1998). Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. *N. Engl. J. Med.*, 338, 520.
- PARTHASARATHY, S., STEINBERG, D., WITZTUM, J. L. (1992). The Role of Oxidized LDL in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Annu. Rev. Med.* 43, 219-225.
- PAWAR, N.S., DALAL, D.S., SHIMPI, S.R., MAHULIKAR, P.P. (2004). Studies of Antimicrobial Activity of N-alkyl and N-acyl 2-(4-thiazolyl)-1H-benzimidazoles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 21 : 115-118.
- 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.
- PHILLIPS, M.A. (1942). Bis-Benzimidazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, 64 : 187.
- POLATLI, M. (2003). Toksik Gaz İnhalasyonu. *Solunum*, 5, 6, 244-256.
- PRIYA V FRANK, K.S GIRISH and BALAKRISHNA KALLURAYA. (2007). Solvent-free microwave-assisted synthesis of oxadiazoles containing imidazole moiety. *J.Chem. Sci.*, Vol.119. No.1, 41-46
- PRASAD, K. N., HOVLAND, A. R., COLE, W. C., PRASAD, K. C., NAHREINI, P., EDWARDS-PRASAD, J., ANDRETTA, C. P. (2000). Multiple Antioxidants in the Prevention and Treatment of Alzheimer Disease: Analysis of Biologic Rationale. *Clin. Neuropharmacol.*, 23, 2–13.
- PRZEDBORSKI, S., JACKSON-LEWIS, V., FOHN, S., (1995). Antiparkinsonian Therapies and Brain Mitochondrial Complex I Activity. *Movement Disorders*, 10, 312-317.
- Q. SUN, B. YAN, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1998, 8, 361-364
- QUINN, J. F., MONTINE, K. S., MOORE, M., MORROW, J. D., KAYE, J. A., MONTINE, T. J. (2004). Suppression of Longitudinal Increase in CSF F2-isoprostanes in AD. *J Alzheimers Dis* , 6, 93-97.
- RABINOWITZ, J.L., WAGNER, E.C. (1951). Restriction of Tautomerism in the Amidine System by Hydrogen Bonding . The case of 4 (7)-Nitrobenzimidazole. *J. Am. Chem. Soc.*, 73 : 3030 – 3037.

RAEYMAEKERS, A. H. M., VAN GELDER, J.L.H., ROEVENS, L.F.C., JANSSEN, P.A. J. (1978). Synthesis and Anthelmintic Activity of Alkyl-(5-acyl-1H-benzimidazol-2-yl) Carbamates. *Arzneim. - Forsch /Drug Res.*, **28**(1) : 586 – 594.

RAM VJ, PANDEY HN. *J.Ind Chem Soc* 1974;51:634-637

RAMALINGAM T., DESHMUKH AA, SATTUR PB, NAIK SR. *J.Ind Chem Soc* 1981;58:269-271.

REITER, R. J., TAN, D. X., GITTO, E., SAINZ, R. M., MAYO, J.C., LEON, J., MANCHESTER, L. C. (2004). Vijayalaxmi Kilic E, Kilic U: Pharmacological Utility of Melatonin in Reducing Oxidative Cellular and Molecular Damage. *Pol J Pharmacol* ; 56:159–170.

RIBY, J. E., CHANG, G. H., FIRESTONE, G. L., BJELDANES, L. F. (2000). Ligand-Independent Activation of Estrogen Receptor Function by 3,3'-diindolylmethane in Human Breast Cancer Cells. *Biochem. Pharmacol.*, **60**, 167-177.

RIDLEY, H.F., SPICKETT, R.G.W., TIMMIS, G.M. (1965). A New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-analogs. *J.Heterocyclic Chem.*, **2** : 453-456.

ROGERS, K.S., CLAYTON, C.C. (1972). Effects of PH on Benzimidazole Fluorescence. *Anal. Biochem.* , **48** : 199-201.

ROMERO, F. J., BOSCH-MORELL, F., ROMERO, M. J., JARENO, E. J., ROMERO, B., MARIN, N., ROMA, J. (1998) . Lipid Peroxidation Products and Antioxidants in Human Disease. *Environ Health Perspect* ; Suppl **5**:1229–1234.

RUSSO, A., BORRELLI, F., CAMPISI, A., ACQUAVIVA, R., RACITI, G., VANELL, A. (2003). Nitric Oxide-Related Toxicity in Cultured Astrocytes: Effect of Bacopa Monniera. *Life Sci* ; **73**:1517–1526.

RxMediaPharma,İnteraktif İlaç Bilgi Kaynağı (2008).

S. VARDAN, S. MOOKHERJEE, R. EICH, *Clin. Pharm. Ther.*,34,290 (1983)

SAHİN G, PALASKA E, ÖZALP M. *Farmaco* 2002;57(7): 539-542

SAIMONT, A.G., MEULEMANS, A., CREMIEUX, A.C., GIOVANANGELI, M.D., HAY, J.M., DELAITRE, B., COULAUD, J.P., (1983). Albendazole as a Potential Treatment for Human Hydatidosis, *The Lancet*, **17** : 652.

SALUJA, S., ZOU, R., DRACH, J.C., TOWNSEND, L.B., (1996). Structure-Activity Relationships among 2-Substitued-5,6-Dichloro-, 4,6-Dichloro-, and 4,5-Dichloro-1-[(2-hydroxyethoxy)methyl]- and 1-[(1,3-dihydroxy-2-propoxy)methyl]benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **39** : 881-889.

SAVASKAN, E., OLIVIERI, G., BRYDON, L., JOCKERS, R., KRAUCHI, K., WIRZ-JUSTICE, A., MULLER-SPAHN, F., (2001). Cerebrovascular Melatonin MT1-Receptor Alterations in Patients with AD. *Neurosci Lett*, **308**, 9–12.

SIRCAR, J. C., RICHARDS, M. L., MAJOR, M. W. PCT Int. Appl. **2002**, 213 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2002072090 A1 20020919 CAN 137:232653 AN 2002:716082 CAPLUS

SMITH, L.I., 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., MOYLE, C.L. (1936). The Jacobsen Reaction, *J.Am. Chem. Soc.*, **58** : 1-10.

SOTELO, J., DE BRUTTO, O.H., PENAGOS, P., ESCOBEDO, F., TORRES, B., RODRIGUEZ-CARBAJAL, J., RUBIO-DONNADIEU, F., (1990). Comparison of therapeutic regimen of anticysticercal drugs for parenchymal brain cysticercosis. *J.Neurol.*, **69** : 237.

SPECTOR, R., EELLS, J. (1984). Deoxynucleoside and Vitamin Transport into Central Nervous System. *Federation Proceedings*, **43**, 196-200.

SPICKETT, C. M., JERLICH, A., PANASENKO, O. M., ARNHOLD, J., PITT, A. R., STELMASZYNSKA, T., SCHAUR, R. J. (2000). The Reactions of Hypochlorous Acide, The Reactive Oxygen Species Produced by Myeloperoxidase, with Lipids. *Acta Biochimica Polonica*, **47**, 4, 889-899.

SUN, Q., GATTO, B., YU, C., LIU, A., LIU L. F., LAVOIE, E. J. (1995). Synthesis and Evaluations of Terbenzimidazoles as Topoisomerase I Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **38** : 3638-3644.

TOMASZ, A. (1994). Multiple Antibiotic-resistant Pathogenic Bacteria. *N. Eng. J. Med.*, **330** : 1247-1251.

TOWNSEND B.L., REVANKAR, G.R. (1970). Benzimidazole Nucleosides, Nucleotides and Related Derivatives. *Chem. Rev.*, **70** : 389-416.

TRIVEDI R., DE, S. K., GIBBS, A. (2006). A Convenient One-pot Synthesis of 2-substituted Benzimidazoles. *J. Mol. Catal. A. Chem.*, **245** : 8-11.

VALDEZ, J., CEDILLO R., HERNANDEZ-COMPOS A., YEPEZ L., HERNANDEZ-LUIS F., NAVARETE-VAZQUEZ G., TAPIA A., CORTES R., HERNANDEZ M. and CASTILLO R. Synthesis and Antiparasitic Activity of 1H-Benzimidazole Derivatives. (2002). *Bioorg. Med.Chem. Letters*, **12** : 2221-2224.

VALKO, M., RHODES, C. J., MONCOL, J., IZAKOVIC, M., MAZUR, M. (2006). Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-induced Cancer. *Chem. Biol. Interact.*, **160**, 1, 1-40.

VOLICER, L., HARPER, D. G., MANING, B. C., GOLDSTEIN, R., & SATLIN, A. (2001). Sundowning and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*, **158**[5], 704-711.

WAEEL A.EL-SAYED, NAHED M. FATHI, W.A. GAD and EL SAYED H. EL-ASHRY. (2008). Synthesis and Antiviral Evaluation of Some 5-N-arylaminoethyl-2-glycosylsulphonyl-1,3,4-oxadiazoles and Their Analogs against Hepatitis A and Herpes Simplex Viruses. *Journal of Carbohydrate Chemistry*, **27**: 357-372.

WAGNER, B. A., BUETTNER, G. R., BURNS, C. P. (1994). Free Radical-mediated Lipid Peroxidation in Cells: Oxidizability is a Function of Cell Lipid bis-allylic Hydrogen Content. *Biochemistry*, Apr 19; **33**(15):4449-53.

WAGNER, E.C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, *J. Org Chem.*, **5** : 133 – 141.

WANG, L. M., SUTHANA, N.A., CHAUDHURY, D., WEAVER, D.R., COLWELL, C.S. (2005). Melatonin Inhibits Hippocampal Long-term Potentiation. *Eur J. Neurosci.*; **22**(9):2231-2237.

WANG, X. C., ZHANG, J., YU, X., HAN, L., ZHOU, Z.T., ZHANG, Y., WANG, J.Z. (2005). Prevention of Isoproterenol-induced Tau Hyperphosphorylation by Melatonin in the Rat. *Sheng Li Xue Bao.* **25**; **57**(1):7-12.

WEIDENHAGEN, R. (1936). Eine Neue Synthese von Benzimidazol Derivaten. *Ber.*, **69**: 2263- 2266.

WILLETT, W. C. (1994). Diet and Health: What Should We Eat/ *Science.* 264, 532.

WILLS, E.D. (1966) Mechanism of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem J.* **99**, pp. 667-676.

WILLS, E.D. (1969) Lipid peroxide formation in microsomes. Relationship of hydroxylation to lipid peroxide formation. *Biochem J.* **113** , pp. 333-341.

WRIGHT, J.B. (1951). The Chemistry of Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, **48** : 397.

XU, Y. J., MIAO, H. Q., PAN, W., NAVARRO, E. C., TONRA, J. R., MITELMAN, S., CAMARA, M. M., DEEVI, D. S., KISELYOV, A. S., KUSSIE, P., WONG, W. C., LIU, H. (2006). N-(4-[[4-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-arylamino]-methyl]-phenyl)-benzamide derivatives as small molecule heparanase inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **16**, 404-408.

YAMAMOTO, M.; CLARK, J. D.; PASTOR, J. V.; GURNANI, P.; NANDI, A.; KUROSU, H.; MIYOSHI, M.; OGAWA, Y.; CASTRILLON, D. H.; ROSENBLATT, K. P.; KURO-O, M. (2005); Regulation of Oxidative Stress by the Anti-aging Hormone Klotho. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 45, November 11, 38029-38034.

YOUDIM, M. B. H., RIEDERER, P. Understanding Parkinson's disease. *Scientific American*, January 1997, 52-59.

YOUNG, S. N., ANDERSON, G. M., GAUTHIER, S., PURDY, W. C., (1980) *J. Neurochem.* **34**, 1087-1092.

YUAN, F., CHEN, D. Z., LIU, K., SEPKOVIC, D. W., BRADLOW, H. L., AUBORN, K. (1999). Anti-estrogenic Activities of Indole-3-carbinol in Cervical Cells: Implication for Prevention of Cervical Cancer. *Anticancer Res.*, **19**, 1673-1680.

YURDAKUL, Z. (2003). Oksijen ve Canlılar. Erişim: <http://www.klinikbiyokimya.com/seminer/oksijen/oksijen.htm>.

ZHANG, L., XING, G.Q., BARKER, J.L., CHANG, Y., MARIC, D., MA, W., LI, B. S., RUBINOW, D.R. (2001). Alpha-Lipoic Acid Protects Rat Cortical Neurons Against Cell Death Induced by Amyloid and Hydrogen Peroxide Through the Akt signalling pathway. *Neurosci Lett.*, **312**, 125-128.

ZHANG, Z. W., FARTHING, M. J. (2005). The Roles of Vitamin C in Helicobacter Pylori Associated Gastric Carcinogenesis. *Chin. J. Dig. Dis.*, **6**, 2, 53-58.

ZITTOUN, J. (1993). Anemias DUE to Disorder of Folate, Vitamin B₁₂ and Transcobalamin Metabolism. *La Revue du praticien*, **43**, 11, 1358-1363.

WILLS ED. Mechanism of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem J* 1966; 99: 667-676.

WILLS ED. Lipid peroxide formation in microsomes, Relationship of hydroxylation to lipid peroxide formation. *Biochem J* 1969 ; 113: 333-341.

• **ÖZGEÇMİŞ**

I. Bireysel Bilgiler

Adı : İlgar
Soyadı : Kerimov
Doğum yeri ve tarihi : Azerbaycan 27.07.1976
Uyruğu : Azeri
Medeni durumu : Evli
İletişim adresi : Sivas cad. Emre ap 88/22 Kayseri
Telefon : 0538 391 16 16
E-posta : ilgar555@hotmail.com ilker76@box.az

II. Eğitimi

2004-2011 : Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Doktora)

2001-2004 : Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)

1995-2001 : Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

1993-1994 : Bakü Tıp Üniversitesi

1983-1993 : Ahundov adına Yardımlı 1 no'lu okul

III. Ünvanı : Uzman Eczacı

IV. Verdiği Seminerler :

2002 Benzimidazol, Triazol, Tiyadiazol Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivitelerinin İncelenmesi

2005 Reflü ve Tedavisi

2006 Oligomerik Proantosyanidinler (OPC)

V. Yayınlar :

Kerimov, I., Ayhan-Kılıçgil, G., Can-Eke, B., Altanlar, N., İscan, M., Synthesis, Antifungal and Antioxidant Screening of some Novel Benzimidazole Derivatives, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 22(6),696-701,2007

VI. Bildiriler:

Ankara University Faculty of Pharmacy

8. International Symposium on Pharmaceutical Sciences

ISOPS-8

June 13-16,2006 Ankara-TÜRKİYE

P-203

**Synthesis, Antifungal and Antioxidant Screening of Some Novel
Benzimidazole Derivatives.**

I. Kerimov. G. Ayhan-Kılıçgil, M. İscan,N. Altanlar, B. Can-Eke.