

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**BAZI YENİ N-SÜBSTİTÜE-BENZİMİDAZOL-5(6)-  
SÜLFONAMİD TÜREVLERİNİN SENTEZİ, YAPI-  
AYDINLATMALARI, ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİ VE  
KANTİTATİF YAPI-ETKİ İLİŞKİLERİ ANALİZİ**

**Mustafa Orhan PÜSKÜLLÜ**

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI**

**DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN**

**Prof. Dr. Hakan GÖKER**

**2007 - ANKARA**

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

**Farmasötik Kimya Doktora Programı**

çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından,  
**Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 23 / 07 / 2007

Prof. Dr. Rahmiye ERTAN  
Ankara Üniversitesi  
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Fethi ŞAHİN  
Gazi Üniversitesi

Prof. Dr. Hakan GÖKER  
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK  
Ankara Üniversitesi

Prof. Dr. Gülgün KILCIGİL  
Ankara Üniversitesi  
Raportör

## İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
İçindekiler.....	iii
Önsöz.....	vii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	viii
Denklemler ve Şekiller Dizini.....	ix
Şema ve Tablolar Dizini.....	x
Spektrumlar Dizini.....	xi
<b>1. GİRİŞ</b> .....	1
1.1. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri.....	6
1.2. Antiviral Etkili Benzimidazol Türevleri.....	43
1.3. Diğer Farmakolojik Etkili Sülfonamido Benzimidazol Türevleri.....	48
1.4. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri.....	49
1.5. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri.....	54
1.5.1. Açılmalı o-nitroarilaminlerden hareketle.....	55
1.5.2. o-Fenilendiamin ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle.....	56
1.5.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle.....	57
1.5.4. o-Fenilendiamin ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden hareketle.....	57
1.5.5. o-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle.....	57
1.5.6. Diğerleri.....	59
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> .....	60
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri.....	60
2.1.1. Ticari Olmayan Başlangıç Maddelerinin Sentezleri.....	60
2.1.2. Eter Yapısı Taşıyan Aldehit Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	63
2.1.3. Aldehitlerin Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Katım Ürünlerinin Hazırlanması.....	63
2.1.4. Benzimidazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri.....	64
2.2. Materyal ve Yöntem.....	68
2.2.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler.....	68
2.2.1.1. Kromatografik Analizler.....	68

2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri.....	68
2.2.1.3. Elementel Analiz.....	68
2.2.1.4. Spektral Analizler.....	69
2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	69
<b>3. BULGULAR</b> .....	70
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	70
3.1.1. 4-Kloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitrobenzensülfonamid HCl ( <b>1</b> ).....	70
3.1.2. 4-Amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitrobenzensulfonamid ( <b>2</b> ).....	70
3.1.3. 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid ( <b>3</b> ).....	71
3.1.4. 3-Nitro-4-benzilamino-N-[2-(Dimetilamino)etil]benzensülfonamid ( <b>4</b> ).....	72
3.1.5. 3-Amino-4-benzilamino-N-[2-(Dimetilamino)eti]benzensülfonamid ( <b>5</b> ).....	72
3.1.6. 3-Nitro-4-aminobenzen sülfonamid ( <b>6</b> ).....	73
3.1.7. 3,4-Diaminobenzen sülfonamid Sentezi ( <b>7</b> ).....	73
3.1.8. 4-Kloro-3-nitrobenzen sülfonik asit ( <b>8</b> ).....	74
3.1.9. 4-Amino-3-nitrobenzen sülfonik asit ( <b>9</b> ).....	74
3.1.10. 3,4-Diaminobenzen sülfonik asit ( <b>10</b> ).....	75
3.1.11. 4,5-Dikloro-N-(4-Klorobenzil)-2-nitroanilin ( <b>11</b> ).....	76
3.1.12. 4,5-Dikloro-N-(4-klorobenzil)benzen-1,2-diamin ( <b>12</b> ).....	76
3.2. Fenoksi ve Sülfonik asit Yapısı Taşıyan Benzaldehit Türevlerinin Sentezi.....	77
3.2.1. 3-Formilbenzen sülfonik asit ( <b>13</b> ).....	77
3.2.2. 4-(4-Klorofenoksi) benzaldehit ( <b>14</b> ) .....	78
3.2.3. 4-(3,4-Dimetoksifenoksi) benzaldehit ( <b>15</b> ).....	78
3.3. Aldehitlerin Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Katım Ürünlerinin Hazırlanması .....	79
3.4. Benzimidazol Türevlerinin ( <b>16-44</b> ) Genel Sentez Yöntemleri.....	80
3.4.1. Sülfonamid Grubu İçeren Benzimidazol Türevi Bileşiklerin ( <b>16-31</b> ) Sentezi.....	81
3.4.1.1. 2-(3,4-Diklorofenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5- sülfonamid ( <b>16</b> ).....	81
3.4.1.2. 2-[3,5-Bis(triflorometil)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5- sülfonamid ( <b>17</b> ).....	83
3.4.1.3. 2-(3,4-Dibenziloksifenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5- sülfonamid HCl ( <b>18</b> ).....	85

3.4.1.4. 2-(4-(3,4-Dimetoksifenoksi)fenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid HCl ( <b>19</b> ).....	88
3.4.1.5. 2-(4-(4-Klorofenoksi)fenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>20</b> ).....	91
3.4.1.6. 2-(3- <i>tert</i> -Bütil-2-hidroksi-fenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>21</b> ).....	93
3.4.1.7. 2-(3,5-di- <i>tert</i> -bütil-2-hidroksi-fenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid( <b>22</b> ).....	95
3.4.1.8. 1-Benzil-2-(3,4-diklorofenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>23</b> ).....	97
3.4.1.9. 2-[3,5-Bis(triflorometil)fenil]-1-benzil-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>24</b> ).....	99
3.4.1.10. 1-Benzil-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(2,3,5-triklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>25</b> ).....	104
3.4.1.11. 1-Benzil-2-(3-bromo-4-florofenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>26</b> ).....	106
3.4.1.12. 1-Benzil-2-[4-(4-klorofenoksi)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>27</b> ).....	108
3.4.1.13. 2-(3,4-Diklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>28</b> ).....	111
3.4.1.14. 2-(3- <i>tert</i> -Bütil-2-hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>29</b> ).....	113
3.4.1.15. 2-(4-(3,5-Dimetoksifenoksi)fenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>30</b> ).....	117
3.4.1.16. 2-(3,5-di- <i>tert</i> -Bütil 2-hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonamid ( <b>31</b> ).....	119
3.4.2. Sülfonik asit, Karboksilik asit ve Çeşitli Sübstitüent İçeren Benzimidazol Türevi Bileşiklerin ( <b>32-40</b> ) Sentezi.....	123
3.4.2.1. 2-(3,4-Diklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonik Asit ( <b>32</b> ).....	123
3.4.2.2. 2-(2,6-Diklorofenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonik Asit ( <b>33</b> ).....	126
3.4.2.3. 2-(3- <i>tert</i> -Bütil-2-hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonik Asit ( <b>34</b> ).....	129
3.4.2.4. 2-(3,5-di- <i>tert</i> -Bütil-2-hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-sülfonik Asit ( <b>35</b> ).....	133

3.4.2.5. 2-(3- <i>tert</i> -Butil-2-hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazole-5-karboksilik asit (36).....	137
3.4.2.6. 2-(3,5-di- <i>tert</i> -Bütil-2-hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karboksilik asit (37).....	139
3.4.2.7. 2-(3,5-di- <i>tert</i> -Bütil-2-hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-5-karbonitril (38).....	141
3.4.2.8. 2-(3,5-di- <i>tert</i> -Bütil-2-hidroksifenil)-5-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol (39).....	144
3.4.2.9. 2-(3- <i>tert</i> -Bütil-2-hidroksifenil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (40).....	147
3.4.3. 5,6-Diklorobenzimidazol Türevi Bileşiklerin (41-44) Sentezi.....	149
3.4.3.1. 3-[5,6-Dikloro-1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il]benzensülfonik asit (41).....	149
3.4.3.2. 3-(1-(4-Klorobenzil)-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-N-(2-(dietilamino) etil)benzensülfonamid HCl (42).....	151
3.4.3.3. 3-(1-(4-Klorobenzil)-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)-N-(2-(izopropilami- no)etil)benzensülfonamid HCl (43).....	157
3.4.3.4. 1-(4-Klorobenzil)-5,6-dikloro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il-sülfonil)fenil)-1 <i>H</i> - benzimidazol (44).....	159
3.5. Sentez Edilen Türevlerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması.....	162
3.5.1. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları.....	162
3.5.2. Disk Difüzyon Yöntemi.....	162
3.5.3. Tüp Dilüsyon Yöntemi.....	163
3.6. Sentez Edilen Türevlerin Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri.....	165
3.6.1. Hesaplanmış Parametrelerle Yapılan QSAR İlişkileri.....	166
<b>4. TARTIŞMA</b> .....	169
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER</b> .....	190
<b>ÖZET</b> .....	192
<b>SUMMARY</b> .....	193
<b>KAYNAKLAR</b> .....	194
<b>ÖZGEÇMİŞ</b> .....	210

## ÖNSÖZ

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. Hakan GÖKER'e tüm içtenliğimle teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Doktora tez çalışmalarım sırasında her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN'e ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU'na teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Uzm. Ecz. Mehmet ALP'e,

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

Mikrobiyolojik çalışmaların yapılmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Sulhiye YILDIZ'a,

Büyük fedakarlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgi ve desteğini hiçbir zaman eksik etmeyen aileme,

Çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan, olumsuzlukların ve zorlukların üstesinden gelebilmemde bana güç veren ve hayata gülen bir yüzle bakmamı sağlayan biricik kızıma ve eşime,

İçtenlikle teşekkür ederim.

**SİMGELER VE KISALTMALAR**

BDCRB = 2-Bromo 5,6-dikloro-1-( $\beta$ -D-ribofuranosil)benzimidazol

CNBr = Siyanojen bromür

DHFR = Dihidrofolat Redüktaz

DMAC = Dimetil asetamit

DMF = Dimetilformamit

DRB = 5,6-Dikloro-1-( $\beta$ -D-ribofuranosil)benzimidazol

FONO<sub>2</sub> = 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl) benzimidazol

HCMV = Human Cytomegalo Virus

HIV-1 = Human Immunodeficiency Virus Type 1

HSV-1 = Herpes Simplex Virus Type 1

IMPDH = İnozin-5'-monofosfat dehidrogenaz

LHRH = Lüteinize hormonu salgılatma hormonu

MHA = Mueller Hinton Agar

MİK = Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

MRCNS = Metisiline rezistans koagülaz negatif stafilokok

MRSA = Metisiline rezistans *Staphylococcus aureus*

QSAR = Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri

TSA = Tryptic soy agar

TCRB = 2-Kloro 5,6-dikloro-1-( $\beta$ -D-ribofuranosil)benzimidazol

## DENKLEM ve ŞEKİLLER DİZİNİ

Denklem 1 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	52
Denklem 2 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	53
Denklem 3 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	55
Denklem 4 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	56
Denklem 5 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	57
Denklem 6 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	58
Denklem 7 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	59
Denklem 8 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	59
Denklem 9 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri .....	59
Denklem 10 : Aldehitlerin katım ürünlerinin sentezi.....	79
Denklem 11 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	171
Denklem 12 : Benzoksazollerin kimyasal özellikleri.....	184
Denklem 13 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	166
Denklem 14 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	167
Denklem 15 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	167
Denklem 16 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	167
Şekil 1 : Bileşik <b>40</b> 'ın Aseton- <i>d</i> <sub>6</sub> içindeki farklı konsantrasyonlardaki <sup>1</sup> H-NMR spektrumları.....	176
Şekil 2 : Bileşik <b>40</b> 'ın DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> içindeki farklı konsantrasyonlardaki <sup>1</sup> H-NMR spektrumları.....	177
Şekil 3 : Bileşik <b>40</b> 'ın CDCl <sub>3</sub> içindeki farklı konsantrasyonlardaki <sup>1</sup> H-NMR spektrumları.....	178
Şekil 4 : Bileşik <b>40</b> 'ın kristal yapısının ORTEP gösterimi.....	185
Şekil 5 : Bileşik <b>40</b> 'ın bağlarının unit cell packing gösterimi.....	186

## ŞEMA ve TABLOLAR DİZİNİ

Şema 1 : Antimikrobiyal etkili benzimidazol türevleri.....	9
Şema 2 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	51
Şema 3 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	51
Şema 4 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	54
Şema 5 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	55
Şema 6 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	56
Şema 7 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	57
Şema 8 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	58
Şema 9 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	58
Şema 10 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	60
Şema 11 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	61
Şema 12 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri .....	61
Şema 13 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	62
Şema 14 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	62
Şema 15 : Eter Yapısı Taşıyan Aldehit Türevi Bileşiklerin Sentezi.....	63
Şema 16 : Aldehitlerin Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> Katım Ürünlerinin Hazırlanması.....	63
Şema 17 : Benzimidazol türevlerinin genel sentezleri.....	65
Şema 18 : Benzimidazol türevlerinin genel sentezleri .....	65
Tablo 1 : Antimikrobiyal etkili benzimidazol türevleri.....	40
Tablo 2 : Sentezlenen benzaldehit katım ürünleri.....	64
Tablo 3 : Sentezlenen 2,5-disübstitüebenzimidazol türevleri.....	66
Tablo 4 : Sentezlenen 5,6-diklorobenzimidazol türevleri.....	67
Tablo 5 : Kullanılan benzaldehit türevi bileşiklerin ve Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>5</sub> katım ürünlerinin miktarı ve % verimleri.....	79
Tablo 6 : Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları.....	164
Tablo 7 : Sentezlenen bileşiklerin MİK değerleri, bilgisayarda hesaplanmış sanal bazı hidrofobik parametre (log <i>P</i> , Clog <i>P</i> , <i>MR</i> ve <i>Parakor</i> ) değerleri.....	166
Tablo 8 : Bileşik 40'ın X-ışınları kristallografik verileri.....	187

## SPEKTRUMLAR DİZİNİ

Spektrum 1 : <b>16</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	82
Spektrum 2 : <b>16</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	82
Spektrum 3 : <b>17</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	84
Spektrum 4 : <b>17</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	84
Spektrum 5 : <b>18</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	86
Spektrum 6 : <b>18</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (D <sub>2</sub> O).....	86
Spektrum 7 : <b>18</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	87
Spektrum 8 : <b>19</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	89
Spektrum 9 : <b>19</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (D <sub>2</sub> O).....	90
Spektrum 10 : <b>19</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	90
Spektrum 11 : <b>20</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (D <sub>2</sub> O).....	92
Spektrum 12 : <b>20</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	92
Spektrum 13 : <b>21</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (D <sub>2</sub> O).....	94
Spektrum 14 : <b>21</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	94
Spektrum 15 : <b>22</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	96
Spektrum 16 : <b>22</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	96
Spektrum 17 : <b>23</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	98
Spektrum 18 : <b>23</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	98
Spektrum 19 : <b>24</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	100
Spektrum 20 : <b>24</b> kodlu bileşiğin NOESY spektrumu.....	101
Spektrum 21 : <b>24</b> kodlu bileşiğin NOESY spektrumu.....	102
Spektrum 22 : <b>24</b> kodlu bileşiğin <sup>19</sup> F-NMR spektrumu.....	103
Spektrum 23 : <b>24</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	103
Spektrum 24 : <b>25</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	105
Spektrum 25 : <b>25</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	105
Spektrum 26 : <b>26</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	107
Spektrum 27 : <b>26</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	107
Spektrum 28 : <b>27</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	109
Spektrum 29 : <b>27</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	109

Spektrum 30 : <b>27</b> kodlu bileşiğin NOESY spektrumu.....	110
Spektrum 31 : <b>28</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (D <sub>2</sub> O).....	112
Spektrum 32 : <b>28</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	112
Spektrum 33 : <b>29</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	114
Spektrum 34 : <b>29</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	114
Spektrum 35 : <b>29</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	115
Spektrum 36 : <b>29</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	115
Spektrum 37 : <b>29</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	116
Spektrum 38 : <b>30</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	118
Spektrum 39 : <b>30</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	118
Spektrum 40 : <b>31</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	120
Spektrum 41 : <b>31</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	121
Spektrum 42 : <b>31</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	121
Spektrum 43 : <b>31</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	122
Spektrum 44 : <b>31</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	122
Spektrum 45 : <b>32</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	124
Spektrum 46 : <b>32</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	125
Spektrum 47 : <b>32</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	125
Spektrum 48 : <b>33</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	127
Spektrum 49 : <b>33</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	127
Spektrum 50 : <b>33</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	128
Spektrum 51 : <b>34</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	130
Spektrum 52 : <b>34</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	130
Spektrum 53 : <b>34</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	131
Spektrum 54 : <b>34</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	131
Spektrum 55 : <b>34</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	132
Spektrum 56 : <b>35</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	134
Spektrum 57 : <b>35</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	134
Spektrum 58 : <b>35</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	135
Spektrum 59 : <b>35</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	135
Spektrum 60 : <b>35</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	136
Spektrum 61 : <b>36</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (51 °C).....	138

Spektrum 62 : <b>36</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	138
Spektrum 63 : <b>37</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	140
Spektrum 64 : <b>37</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	140
Spektrum 65 : <b>38</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	142
Spektrum 66 : <b>38</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	142
Spektrum 67 : <b>38</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	143
Spektrum 68 : <b>39</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	145
Spektrum 69 : <b>39</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu (NaH + D <sub>2</sub> O).....	145
Spektrum 70 : <b>39</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	146
Spektrum 71 : <b>40</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	148
Spektrum 72 : <b>40</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	148
Spektrum 73 : <b>41</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	150
Spektrum 74 : <b>41</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	150
Spektrum 75 : <b>42</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	152
Spektrum 76 : <b>42</b> kodlu bileşiğin <sup>13</sup> C-NMR spektrumu.....	152
Spektrum 77 : <b>42</b> kodlu bileşiğin gCOSY spektrumu.....	153
Spektrum 78 : <b>42</b> kodlu bileşiğin gHSQC spektrumu.....	154
Spektrum 79 : <b>42</b> kodlu bileşiğin gHSQC spektrumu.....	155
Spektrum 80 : <b>42</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	156
Spektrum 81 : <b>43</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	158
Spektrum 82 : <b>43</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	158
Spektrum 83 : <b>44</b> kodlu bileşiğin <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	160
Spektrum 84 : <b>44</b> kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	160
Spektrum 85 : <b>44</b> kodlu bileşiğin NOESY spektrumu.....	161
Spektrum 86 : <i>1H</i> -Benzimidazol'un <sup>1</sup> H-NMR spektrumu.....	171
Spektrum 87 : 2-(2-hidroksi-5-etil)fenil- <i>1H</i> -benzimidazol'un <sup>13</sup> C- Spektrumu...	179
Spektrum 88 : <b>40</b> kodlu bileşiğin a) oda sıcaklığında b) 60°C da alınan <sup>13</sup> C-NMR spektrumları.....	180
Spektrum 89 : <b>40</b> kodlu bileşiğin gHMBC spektrumu.....	181
Spektrum 90 : <b>40</b> kodlu bileşiğin DEPT spektrumu.....	182
Spektrum 91 : <b>40</b> kodlu bileşiğin gHSQC spektrumu.....	183

## 1. GİRİŞ

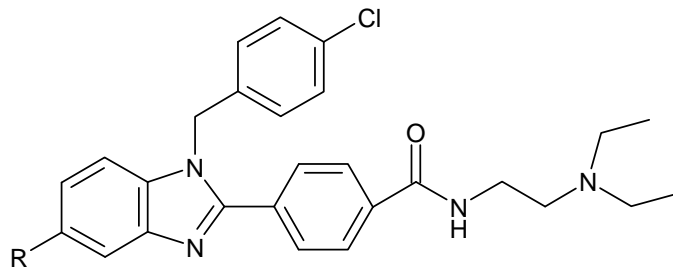
Günümüzde klinikte kullanılan;  $\beta$ -laktam, makrolit, kinolon türevleri ve vankomisin gibi bilinen birçok antibiyotik ya da antibakteriyel bileşiklere karşı patojen bakterilerin rezistansının artmasıyla bu tür bileşiklerin tedavide kullanımı kısıtlanmakta; buna bağlı olarak bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler ortaya çıkmaktadır. Bu durum özellikle Gram-pozitif hastane enfeksiyonlarında oluşmakta, birçok ilaca karşı dirençli olma hali meydana gelmektedir (Swartz, 1994). Diğer taraftan kemik iliği veya organ nakli yapılmış ya da AIDS’li hastalar gibi immün sistemi baskılanmış bireylerde gelişen, *Pneumocystis carinii* pnömonisi, kandidiyazis, kriptokokozis, aspergillozis gibi fırsatçı fungal enfeksiyonların tedavisinde kullanılan bileşiklere karşı rezistans gelişimi sık görülmekte, ayrıca toksisiteyi nedeni ile de bu bileşiklerin tedavide kullanımları kısıtlanmaktadır (Bartlett ve ark., 1992, 1994 ).

Özellikle, son yıllarda Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRCNS) ve Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları, immün sistemin baskılandığı durumlar ile antibakteriyel ajanların gelişi güzel kullanılmaları sonucunda oldukça artmıştır (Tomasz, 1994). Bu tür ciddi enfeksiyonlara karşı Vankomisin’in klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılması ile, Vankomisin rezistans *Enterococcus faecium* (VREF) enfeksiyonlarında anormal bir artış olmuştur. Yapılan istatistik çalışmalarına göre, ABD hastanelerinde 1989 yılında % 0.5 olan bu oranın 1998’de % 22’ye kadar çıktığı gözlemlenmiştir (Fridkin ve Gaynes, 1999). Ayrıca antienfektif tedavi şansının çok kısıtlı olduğu ve mortalite oranının % 60’a kadar yükseldiği bildirilmiştir. Bu konuda yeni etki mekanizmaları ile ortaya çıkacak yeni bileşiklere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. Yaklaşık 10 yıl öncesine kadar Vankomisin’e dirençli *Staphylococcus aureus* suşu olmadığı öne sürülmekte idiysede, Amerika (Anonymous, 1997) ve Japonya’da (Hiramatsu ve ark., 1997) yeni bir Vankomisin rezistans *Staphylococcus aureus* suşu bulunduğu

belirtilmesi, yeni bir bileşik arayışının ne kadar acil olduğunu ortaya koymaktadır, zira son çare antibiyotiği Vankomisine de rezistans *Staphylococcus aureus* suşları olduğu artık bilinmektedir. Öte taraftan, başta AIDS sonrası % 90 gibi yüksek bir oranda gelişen sistemik fungus enfeksiyonlarına karşı günümüzde kullanılabilen Amfoterisin B ve Flukonazol dışında başka bir ilaç yoktur, o yüzden sistemik fungus enfeksiyonları tedavi edilememektedir.

Benzimidazol halkası, bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yararlanmak üzere araştırmacıların dikkatini çeken heterosiklik halkalardan biridir. Benzimidazol halkası purin çekirdeğini taşıyan adenin ve guanin izosteri olup, purin antimetaboliti olabilir. Bu nedenle, canlı sistemlerde benzimidazol halkasının biyopolimerlerle kolayca etkileşim gösterebileceği düşünülmektedir. Benzimidazol halka sistemi ile antimikrobiyal etki geliştirmeye yönelik çalışmalar günümüzde halen sürmektedir (Townsend ve ark., 1995, Tebbe ve ark., 1997, Biron ve ark., 2002).

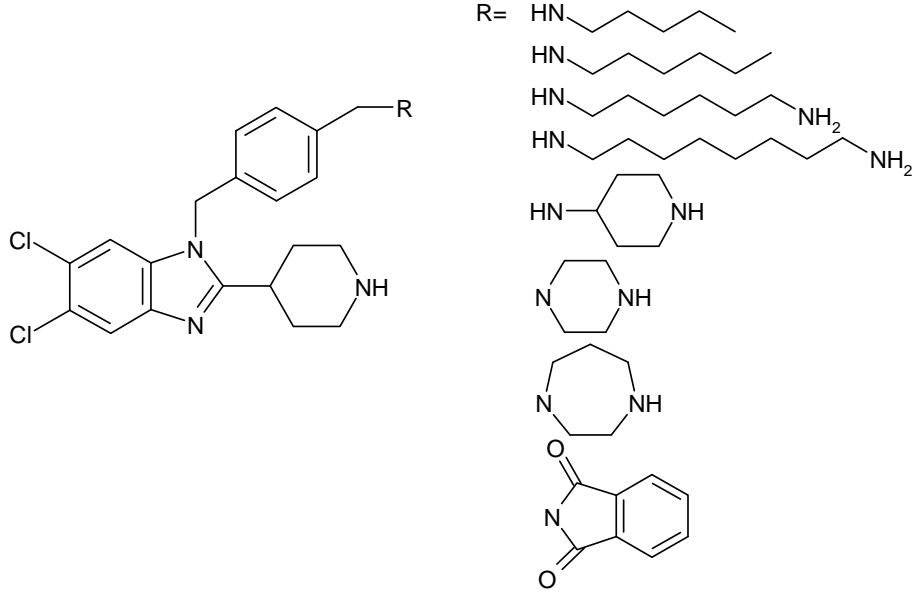
Henüz antibakteriyel etkili yeni bir benzimidazol türevi bileşik tedaviye girmemişse de özellikle son 10 yılda benzimidazollerin antibakteriyel aktiviteleri üzerine birçok araştırma yapılmaktadır. Göker ve ark.'ları (2001) 2-fenil-N-karboksamido-1*H*-benzimidazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda benzimidazol halkasının 5. konumuna klor, siyano, aldehit gibi elektron çekici grupların ve 1. konumuna p-klorobenzil grubunun getirilmesi ile antifungal etkinin arttığını [Formül 1]'deki molekülün ise *Candida albicans*'a karşı flukonazole yakın aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



R = Cl, CN, CHO

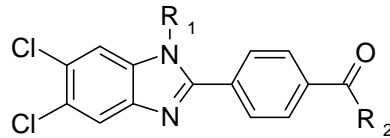
**Formül 1**

He ve ark.'ları (2003) sentezledikleri 5,6-dikloro-2[piperidin-4-il]-benzimidazol türevi bir seri bileşik [Formül 2] içerisinde *S. aureus*, *S. pneumoniae*, *E. coli*, *P. vulgaris*, *P. aeruginosa*, *E. faecium* gibi klinikte sıkça karşılaşılan Gram (+) ve Gram (-) bakterilere karşı oldukça potent etkili bileşiklere ulaştıklarını bildirmişlerdir.



**Formül 2**

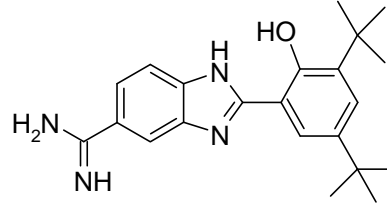
Özden ve Ark., (2004) 4-(5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-*N*-süstitüe benzamid yapısında sentezledikleri türevlerde N<sup>1</sup> konumuna getirilen p-klorobenzil süstitüenti ile antibakteriyel aktivitenin arttığını belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden ikisi [Formül 3] 3.12 µg/ml MİK değeri ile *S. aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı en etkili türevler olarak bildirilmiştir.



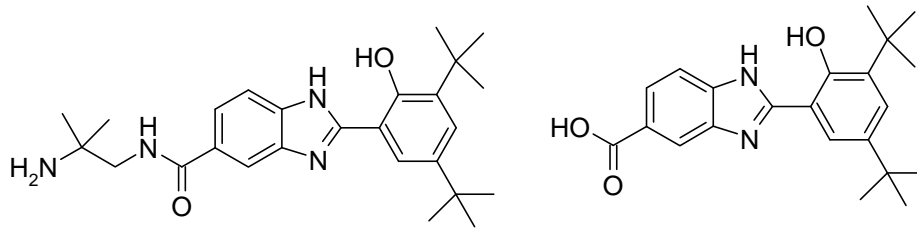
<b><u>Bileşik</u></b>	<b><u>R<sub>1</sub></u></b>	<b><u>R<sub>2</sub></u></b>
<b>1</b>	p-klorobenzil	-HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
<b>2</b>	p-klorobenzil	-HNCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>

**Formül 3**

Monokatyonik benzimidazol yapısı taşıyan bir seri bileşik üzerinde yapılan bir araştırmada (Weidner-Wells ve ark., 2001), bu bileşiklerin, Histidin Protein Kinaz (HPK) ve response regülatör (RR)'den oluşan ve bakterinin çevresel değişiklikleri algılayarak bunlara uyum sağlamasında görev alan bakteriyel iki-komponentli sistemi inhibe ettikleri bildirilmiştir. Bu inhibisyon, sinyal yollarını bloke ederek hem bakteri hücrelerinin gelişimini yavaşlatmakta, hem de bakterinin ölümüne neden olmaktadır. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 4], güçlü bir HPK KinA inhibitörüdür ve *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, metisilin rezistans *Staphylococcus aureus* OC 2089, *Enterococcus faecalis* OC 3041 ve *Enterococcus faecium* OC 3312 gibi Vankomisin ve Oksasiline duyarlı ya da dirençli gram pozitif bakterilere karşı güçlü *in vitro* aktiviteye sahiptir. Bu bileşiklerde HPK inhibisyon yapma gücü ile antibakteriyel aktivite arasında açık bir korelasyon olmasına rağmen, son zamanlarda yapılan çalışmalarda [Formül 5a-b] daha farklı etki mekanizmalarının da bakterinin ölümüne neden olabileceği bildirilmiştir (Hilliard ve ark., 1999).



**Formül 4**

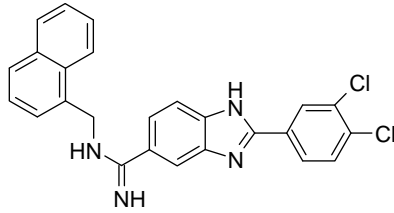


**Formül 5a**

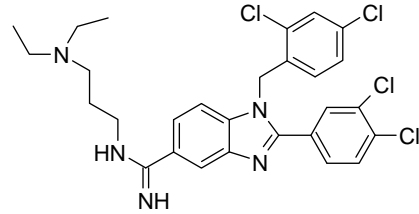
**Formül 5b**

Benzeri bir araştırmada, Göker ve Ark., (2005a,b) bir seri 1-sübstitüe-1*H* benzimidazole-5-karboksamidin türevi yeni bileşikler sentezleyerek, bu bileşiklerin *S. aureus* ve MRSA'ya karşı *in vitro* antibakteriyel aktivitelerini tayin etmişlerdir [Formül 6a]. Yine aynı grubun diğer çalışmasında 2. konumda 3,4-diklorofenil grubu ile N-üzerinden hacimli alkil grupları ile sübstitüe edilmiş benzimidazol-

karboksamidin türevlerinin 0.39 µg/ml lik MİK değerlerine kadar etkin olduklarını bildirilmişlerdir. Amidinobenzimidazol'un 2. konumdaki fenil halkası üzerinde, 3,4-dikloro süstitüsyonunun yerine flor, siyano, metoksi, karboksil veya metil ester getirildiğinde inhibitör aktivitede azalma olduğu belirtilmiştir. Sadece metil ester taşıyan bileşik MRSA'ya karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile ılımlı bir aktivite göstermiştir. Benzimidazol'un N- atomuna fenil, benzil ve 2,4-diklorobenzil gibi daha lipofilik süstitüentler geldiğinde aktivitenin arttığı buna rağmen metil, bütül ve izopropil süstitüsyonunda ise önemli bir aktivite görülmediği bildirilmiştir. Katyonik amidine N,N-dietilaminoetil süstitüsyonu ise *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı aktif türevlerin ortaya çıkmasını sağlamış, aşağıda verilen bileşiğin [Formül 6b] *E. coli* de dahil olmak üzere en iyi aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir.

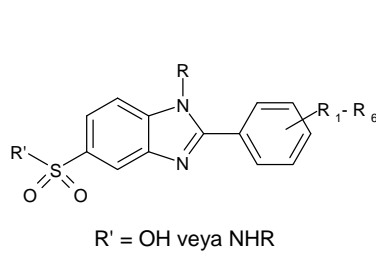


**Formül 6a**

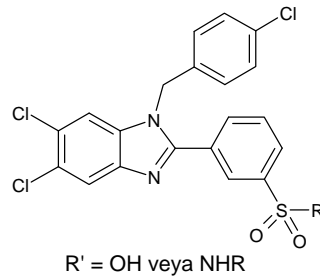


**Formül 6b**

Bizde bu çalışmalardan esinlenerek rezistan *S. aureus* enfeksiyonları başta olmak üzere çeşitli bakteri ve fungus enfeksiyonlarına karşı etkili olabilecek benzimidazol halkası taşıyan türevlerin amidin, amid yada karboksilik asit biyozosterleri olabilecek, C-5(6) pozisyonunda sulfonamid yada sulfonik asit türevlerini [Formül 7a] ve yine sulfonik asid ve amid gruplarını bu kez 2. konumdaki fenil halkası üzerinde taşıyacak 5,6-diklorobenzimidazol türevlerini [Formül 7b], farklı dizinlerde hazırlayarak, bunların antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini *in vitro* olarak incelemeyi amaçladık.



**Formül 7a**



**Formül 7b**

### 1.1. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Bugüne kadar benzimidazol halka sistemi üzerinde yapılan çalışmalarda, antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1., 2. ve 5(6). konum süstitüsyonlarının önemli olduğu ortaya çıkmaktadır.

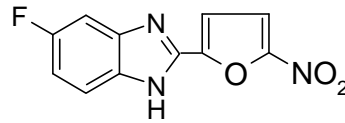
De Meo ve Ark., (1989) FONO<sub>2</sub>'nin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler yönünden kendisine karşılık benzoksazol analogundan daha üstün olması nedeniyle imidazol halkasındaki -NH- grubunun bu sınıf bileşikler için biyolojik aktivitede önemli rol oynadığını bildirmişlerdir. Aynı araştırmacı grubu, sentezlemiş oldukları yaklaşık 100'den fazla tiyenil, furil türevi benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşikler üzerinde yaptıkları Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) çalışması sonucunda;

- 1) Monosiklik heteroaromatik halkanın 5. konumundaki elektron çekici nitro grubunun varlığının,
- 2) Tiyofen ile karşılaştırıldığında furan halkasının, benzoksazol ile karşılaştırıldığında benzimidazol halkasının aktivite için önemli olduğunu bildirmişlerdir (De Meo ve ark., 1990 ; Pedini, ve ark., 1994a).

FONO<sub>2</sub>'nin biyolojik örneklerdeki konsantrasyonu zamana karşı HPLC tekniği kullanılarak incelenmiş ve sonuçta FONNO<sub>2</sub>'nin hiçbir organda selektif olarak birikmeden üriner sistem aracılığı ile hızla elimine olduğu bildirilmiştir (Pedini ve ark., 1991). *In vivo* araştırmalarda FONNO<sub>2</sub>'nin toksisitesi, karaciğer fonksiyonları için, glutamatpiruvat transaminaz (SGPT) aktivitesini, böbrek için ise kan üre azot miktarını ölçerek, fareler üzerinde 7 günlük intraperitoneal uygulama ile test edilmiştir. Aynı zamanda renal proksimal tubuler lizozomlarda yüksek konsantrasyonda oluşan bir enzim olan N-asetil-β-D-glukozaminidaz'ın (βNAG) üriner aktivitesini de incelemişlerdir. Sonuç olarak, FONNO<sub>2</sub> bileşiğinin karaciğer ya da böbrekler üzerinde toksik etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Pedini ve ark., 1994b).

Daha önce söz edilen QSAR çalışmasına dayalı olarak, sentezlenen 5. konumda -OH veya -NH<sub>2</sub> grupları taşıyan 2-(5'-nitro-2'-fural)benzimidazol türevlerinin, FONO<sub>2</sub> ye eşdeğer veya bazı mikroorganizmalara karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Fakat bu türevler *C. albicans*'a karşı inaktif bulunmuşlardır (Pedini ve ark., 1994b).

Yine Pedini ve Ark., (1990) 5.konumda farklı süstitüentler içeren 100 den fazla 2-(2'-fural) ve 2-(2'-tiyenil) benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşik sentezlemiş ve bunların antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Bu türevlerden bazılarının kayda değer aktiviteye sahip olduğu bildirilirken, 5-floro-2-(5'-nitro-2'-fural)benzimidazol'ün (FONO<sub>2</sub>) [Formül 8] ise en aktif bileşik olduğu belirtilmiştir (Bistocchi ve ark., 1984 ; De Meo ve ark., 1989). Bu türevin *Mycetes*, *Cryptococci*, *Aspergilli* ve *B. subtilis*'e karşı *in vitro* ortamdaki antimikrobiyal aktivitesini ve etki mekanizmasını *C. albicans* ile yaptıkları çalışmalar sonucunda açıklamışlardır (Bistocchi ve ark., 1984).



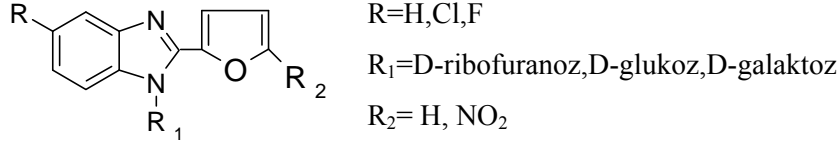
**Formül 8**

Biyolojik olarak etkin aglikon taşıyıcısı N-glikozitler, bünyelerinde oz taşıdıklarından, biyolojik aktif bileşiklerin N-glikozitlerinin kimi zaman esas bileşiğin etkisini koruması ve hatta bazen de artırması nedeniyle aynı araştırmacı grup, sudaki çözünürlüğü artırmak üzere 2-(2'-fural) benzimidazol yapısındaki türevlerin N<sup>1</sup>-heterozitlerini sentezlemişlerdir (Pedini ve ark., 1994c).

Antilösemik aktiviteyi benzer yapıdaki moleküllerin (Beres ve ark., 1985; Cottam ve ark., 1985) göstermesi nedeniyle bu türevlerde antilösemik bileşikler olarak tasarlanmıştır [Formül 9]. Ancak, yapılan incelemeler sonunda;

a) Süstitüe olmamış türevler ile N<sup>1</sup>-glikozil türevleri karşılaştırıldığında bu türevlerin daha az aktif oldukları ya da hiç antibakteriyel ve antimikotik aktivite göstermedikleri bildirilmiştir.

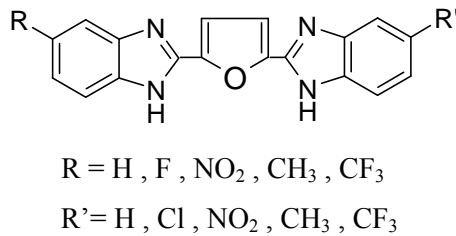
b) Benzimidazol halkasına oz molekülü katıldığında, sudaki çözünürlüğünün 3-20 kez artırıldığı bildirilmiştir. Buna rağmen, antilösemik testlerdeki IC<sub>50</sub> değeri için, bu çözünürlük değeri ile hala yeterli konsantrasyonu sağlayamadığı da belirtilmiştir (Pedini ve ark., 1994c).



### Formül 9

Abou-Shadi ve Ark., (1979) 1. ve 6. konumda alkil ve 5. konumda nitro taşıyan benzimidazol türevlerinin mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir. Aynı şekilde, Hisano ve Ark., (1982) 2., 5(6). ve 7. konumlarda çeşitli süstitüentler içeren benzimidazol türevlerini antibakteriyel aktivite yönünden incelediklerinde, 2. konumda 2-piridil grubunun, 5. konumda metoksi, etoksi, triflorometil, nitro ve klor gruplarının etki açısından önemli süstitüentler olduğunu bildirmişlerdir. Test edilen bileşikler, mikroorganizmalara karşı 50-100 µg/ml MİK (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri ile sınırlı bir aktivite gösterirken, 5-nitro-2-(2-piridil) benzimidazolün *E.coli*'ye karşı 10 µg/ml MİK değeri ile en iyi aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir.

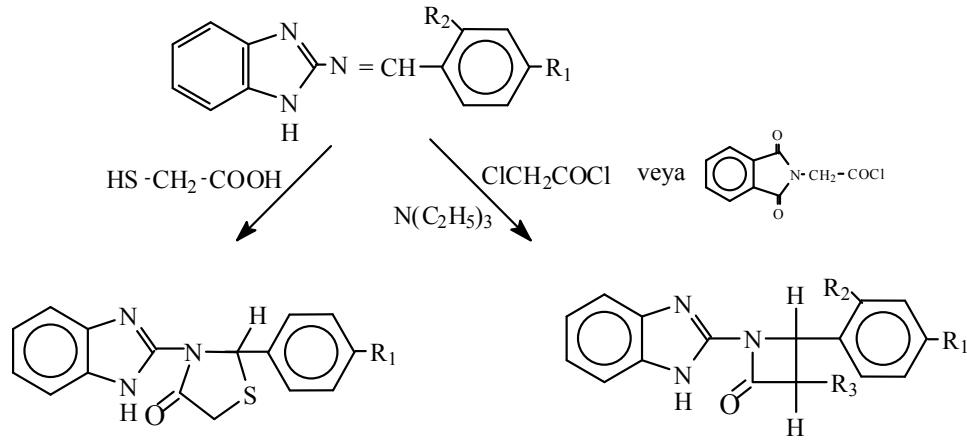
2,5-Di-2-benzimidazolilfuran [Formül 10] türevlerinin test edilen farklı kültürlerde germisidal veya fungusidal olarak aktivite göstermediği Pedini ve Ark., (1988) tarafından bildirilmiştir.



### Formül 10

Coburn ve Ark., (1987) 5-n-açıl-2-(2-hidroksifenil)benzimidazol türevlerinin periodontal rahatsızlıklardan sorumlu *Actinomyces viscosus* ve *Bacteriodes gingivalis*'e karşı yüksek düzeyde antibakteriyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Habib ve Ark., (1989) benzimidazol halkasının 1. konumunda triazol-5-tiyon, tiyadiazol ve tiyazolin halka sistemlerini taşıyan türevleri antimikrobiyal açıdan test ettiklerinde bu bileşiklerin *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı 14-22 mm lik inhibisyon zon çapı gösterdiklerini fakat hiçbirisinin referans bileşik Streptomisin ile kıyaslandığında *S.aureus* ve *E.coli*'ye karşı daha üstün bir aktivite sağlayamadığını bildirmişlerdir.

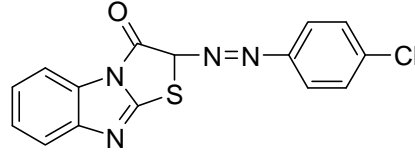
Abdel-Rahman ve Ark., (1983) 2-aminobenzimidazol'un, aromatik aldehitlerle kondensasyonu sonucu elde edilen ariliden-2-aminobenzimidazolleri, merkaptoasetik asit, kloroasetil klorür ve ftaloilglisil klorür ile siklokondensasyona tabi tutarak sırası ile 4-tiyazolidinonlar ve azetidionları ( $\beta$ -laktam) [Şema 1] sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite incelemeleri sonucunda her iki grupta da iyi aktivite gösteren bileşiklerin olduğu bildirilmiştir.



Şema 1

Tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-2-asetik asit türevlerinin antitüberküloz (Wei ve Bell,1973 ; Bell ve Wei,1976), antidepresan (Bell ve Wei,1976) ve antimetastatik (Bell ve Wei,1976; Fenichel ve ark., 1976; Gregory ve ark., 1981) olmak üzere çeşitli aktiviteler gösterdikleri bilinmektedir. Aynı zamanda tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-on türevleri antikonvülzan ve antifungal (Singh ve ark.,1978) etki de

göstermektedir. Rida ve arkadaşları (1986a), tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-on türevleri içerisinde aşağıda formülü verilen bileşiğin [Formül 11] 10 mm'lik inhibisyon zon çapı ile *S. aureus*'a karşı orta derecede bir aktivite gösterdiği, ancak daha sonra yapılan ileri birtakım testlerle 500 µg/ml lik dozda bile antibakteriyel aktivite göstermediği bildirilmiştir.

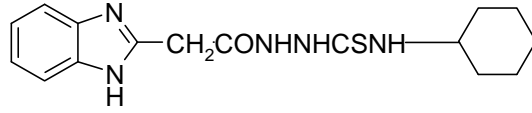


**Formül 11**

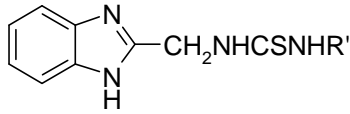
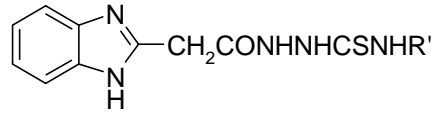
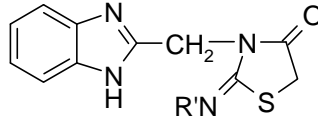
Birçok tiyazolidinon türevlerinin antimikrobiyal etkileri bilinmektedir ve aynı zamanda tiyazolidinonların 5. pozisyonda ariliden süstitüenti taşıması antimikrobiyal potansi artırmaktadır (Akerblom, 1974). Bununda ötesinde, benzimidazol'un 2. konumunda farklı heterosiklik halka taşıyan türevler, aktif antimikrobiyal bileşikler olarak bildirilmiştir (Abou-Shadi ve ark., 1979).

Benzimidazol halkasının 2. konumunda, tiyenil (Merck ve ark., 1966), furil (Fujimoto, 1967), pirazinil (Foks ve Mieczyslaw, 1978), piridil (Hisano ve ark., 1982), kinazolinil, dihidropirolil (Rida ve ark., 1986c) ve tiyazolidinil (Rida ve ark., 1986b) gibi halka sistemlerini taşıyan bileşiklerin antifungal ve antimikrobiyal aktiviteler gösterdiği bildirilmekle birlikte 2. konumda triazin ya da barbitürat halkalarını taşıyan benzimidazollerin ise *in vitro* *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *C. albicans*'a karşı inaktif oldukları, Badawey ve Ark., (1991) tarafından bildirilmiştir.

Samia ve Ark., (1986) bir seri N-benzimidazol-2-il-asetil-N'[alkil ve tiyokarbamoil] hidrazinler ve N-benzimidazol-2-il-metil-N'-alkil ve ariltiyo bileşikleri sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda bileşiklerin özellikle *S. aureus*'a karşı daha aktif oldukları ve [Formül 12]'de görülen türevin 62 µg/ml'lik MİK değeri ile *S. aureus*'a karşı oldukça iyi aktivite gösterdiğini saptamışlardır.

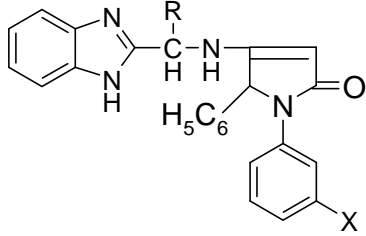
**Formül 12**

Rida ve Ark., (1985) tiyazolidinon'ların antimikrobiyal aktivite göstermesinden hareketle, tiyazolidinon ve benzimidazol halka sistemlerini aynı molekül üzerinde kondanse ederek sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyal etki tayinleri sonucunda bileşikleri *E.coli* ve *C.albicans*'a karşı inaktif bulmuş, bazı bileşiklerin ise *S. aureus*'a karşı orta derecede etkili olduğunu (62-125 µg/ml MİK değeri ile) bildirmişlerdir. Ancak aşağıda formülleri görülen benzimidazollerin tiyosemikarbazid [Formül 13] ve tiyoüre [Formül 14] türevlerinin kendilerine karşılık gelen halkalı ürünleri olan, tiyazolidinon [Formül 15] taşıyan türevlerden daha aktif olduğunu bildirmişlerdir (Rida ve ark., 1986b).

**Formül 13****Formül 14****Formül 15**

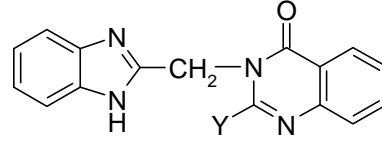
Yine, Rida ve Ark., (1986c) tiyofen (Merck ve ark., 1966), furan (Fujimoto, 1967), morfolin, piperidin ya da pirazin (Foks ve Mieczyslaw, 1978) gibi heterosiklik halkaları süstitüent olarak taşıyan benzimidazollerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite göstermelerinden hareketle sentezledikleri ve yan zincir olarak 1,5-dihidro-2*H*-pirol-2-on [Formül 16] ve 4-kinazolinon [Formül 17] taşıyan türevleri incelemişler ve bu türevlerin *in vitro* ortamda *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı

büyüme inhibisyon zon değerlerinin antibakteriyel etki açısından kabul edilebilir olduğunu fakat bu bileşiklerin *S. aureus*'a karşı etkisiz olduğunu bildirmişlerdir.



X = CH<sub>3</sub> , H  
R = H , C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> , (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>CH-CH<sub>2</sub>

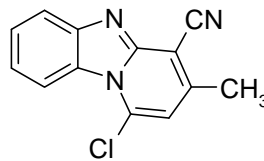
**Formül 16**



Y = CH<sub>3</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>

**Formül 17**

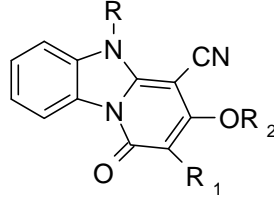
Yine, Rida ve Ark., (1988a) süstitüe 3-hidroksi-1-okso-1H,5H-pirido[1,2-a] benzimidazol-4-karbonitril türevlerinin *S. aureus*'a karşı etkilerinin tanımlanmasından sonra (Soliman ve ark., 1984 ; Rida ve ark.,1988b) 1., 2., 3. konumlarda farklı süstitüentleri taşıyan pirido[1,2-a] benzimidazol-4-karbonitril türevlerini sentezlemişler ve bunların antibakteriyel, antifungal aktivetelerini incelemişlerdir. Bileşikler arasında sadece 1-kloro-3-metilpirido[1,2-a] benzimidazol-4-karbonitril [Formül 18] 16 µg/ml MİK değeri ile *S. aureus*'a karşı belirgin bir *in vitro* aktivite göstermiştir. Ancak bu bileşik *E. coli*'ye karşı inaktif bulunmuştur.



**Formül 18**

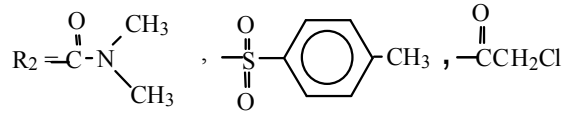
Badawey , (1992) pirido[1,2-a] benzimidazol halka sisteminin 3-OH ve N-5 konumunda farklı süstitüentleri taşıyan türevleri [Formül 19] sentezlemiştir. Antimikrobiyal etki incelemeleri sonucunda, N-5 alkilasyonu ve 3-OH tosilyasyonunun antimikrobiyal aktivite kaybına neden olduğu ve sonuçta serbest 3-OH ve 5-NH süstitüentlerinin geniş spektrumlu antimikrobiyal aktivite için gerekli olduğu

bildirilmiştir. 3-OH türevlerinin, *S. aureus* ve *C. albicans*'a karşı 3-5 µg/ml MİK değerleri ile referans antibiyotiklerle kıyaslandığında çok iyi sonuçlar verdiği de bildirilmiştir.



R=H, CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

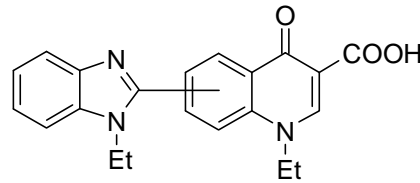
R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>, CH<sub>2</sub>-Ø, CH(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, n-C<sub>4</sub>H<sub>9</sub>



**Formül 19**

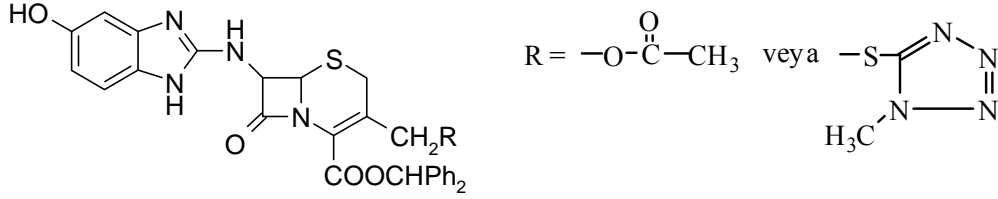
Oksikonazol ile yapısal olarak benzeyen bazı nitro-benzimidazol türevi benziloksiimino bileşiklerinin *C. tropicalis* ve *C. albicans*'a karşı antimikotik aktivite gösterdiği belirtilmiştir. Bu bileşikler ile ilgili yapı-etki ilişkilerine (SAR) yönelik çalışmalar benzimidazol çekirdeğinin nitro gibi elektron çekici bir grup ile süstitüsyonunun biyolojik aktivite açısından önemli olduğunu göstermiştir (Garuti ve ark., 1987).

Kinolon grubu kemoterapötiklerde, 6. ve 7. konumların süstitüsyonunun antibakteriyel aktiviteyi artırdığı bilinmektedir (Fujita, 1984). Ancak, Brana ve Ark., (1990) kinolon halkasının 6. ya da 7. konumunda benzimidazol halka sistemini taşıyan izomerlerden [Formül 20] sadece 7 analogunun *Shigella dysenteriae*'ye karşı 333 µg/ml MİK değeri ile zayıf bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



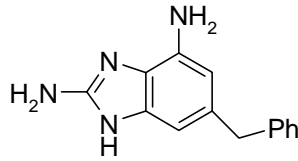
**Formül 20**

Jung ve Ark., (1991) 7. konumda aminobenzimidazol halkası taşıyan sefalosporin türevlerinde [Formül 21] Gram-pozitif ve bazı Gram-negatif mikroorganizmalara karşı cefotaxime ile karşılaştırılabilir bir aktivite elde ettiklerini bildirmişlerdir.



**Formül 21**

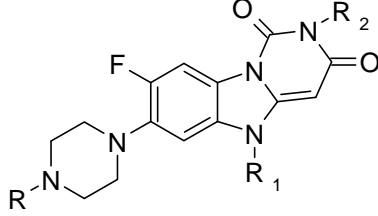
Ohemeng ve Roth, (1991) yeni Dihidrofolat redüktaz (DHFR) enzim inhibitörlerini geliştirmek üzere yaptıkları çalışmada, Trimetoprim ve Metotreksat gibi DHFR'nin güçlü inhibitörlerinde yer alan 2,4-diaminopirimidin yapısına analog olarak 2,4-diamino-6-benzilbenzimidazol [Formül 22] ve bunun indol analogları veya bunların daha kompleks tri ya da tetrasiklik türevlerini sentezlemişler, ancak yapılan incelemeler sonucunda bu bileşiklerin istenilen etki düzeyini sağlayamadığını bildirmişlerdir.



**Formül 22**

Hubschwerlen ve Ark., (1992) nalidiksik asit ve florokinonlara alternatif olarak pirimido[1,6-a]benzimidazol yapısında yeni bir sınıf potent DNA-giraz inhibitörü bileşikler sentezlemişlerdir [Formül 23]. Bu bileşiklerin norfloxacin ya da fleroxacin gibi güçlü DNA-giraz inhibitörlerinden daha az potent olduğu bildirilmekle birlikte araştırmacılar, bu yeni sınıf DNA-giraz inhibitörlerinin etki

mekanizmasının aydınlatılması için daha ileri çalışmalara ihtiyaç olduğunu ve böylece daha da potent türevlerin bulunabileceğini bildirmişlerdir.



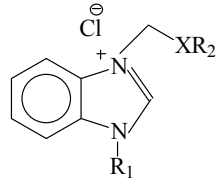
R= H , Me , BOC (Butoksikarbonil)

R<sub>1</sub>= Etil veya siklopropil

R<sub>2</sub>=H,OH,NH<sub>2</sub>,NHBOC,NMeBOC,N(Me)<sub>2</sub>

### Formül 23

Pernak ve Ark., (1993) 3-alkoksümetil-1-etil-, 3-alkiltiyometil-1-etil-, 3-alkoksümetil-1-butil-ve 3-alkiltiyometil-1-butilbenzimidazolium klorür yapısında bir seri bileşik sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlar ve 3-dodesiltiyometil-1-etilbenzimidazolium klorür'ün en yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdiğini bildirilmişlerdir. Aynı araştırmacı grubu (Pernak ve ark., 1994) aşağıda genel formülleri verilen [Formül 24] 1-hekzil ve 1-oktil benzimidazol türevlerini sentezleyerek bakteri ve funguslara karşı aktivitelerini test etmişler ve oktiltiyometil ve desiloksümetil gruplarını taşıyan klorür analoglarında en iyi antibakteriyel aktiviteyi gözlemişlerdir.



R<sub>1</sub>=C<sub>6</sub>H<sub>13</sub>,C<sub>8</sub>H<sub>17</sub>

R<sub>2</sub>= C<sub>2</sub>H<sub>5</sub> ,C<sub>4</sub>H<sub>9</sub> ,C<sub>6</sub>H<sub>13</sub> ,C<sub>8</sub>H<sub>17</sub> ,C<sub>10</sub>H<sub>21</sub>,

C<sub>12</sub>H<sub>25</sub>,C<sub>14</sub>H<sub>29</sub>,C<sub>16</sub>H<sub>33</sub>

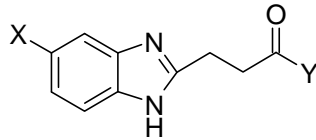
X= S , O

### Formül 24

Yine, Pernak ve Ark., (1997) yaptıkları diğer bir çalışmada kuarterner amonyum bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerinden hareketle sentezlemiş oldukları yeni 1-benzilbenzimidazolium klorürler' in antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. QSAR çalışması sonucunda, MİK değerlerinin kuarterner azot atomundaki süstitüentlerin çeşidine ve büyüklüğüne bağlı olduğunu, en uygun alkilin ise 9-12 arasında karbon atomu içerdiğini ve bileşiklerin hidrofobikliği ile antimikrobiyal aktivitenin arttığını bildirmişlerdir.

Diğer bir çalışmada ise Pernak ve Ark., (2001) sentezlemiş oldukları bileşikler arasında N,N'-bis[3-(1-alkoksimetil)piridinyum klorür]metilendiamin, 1-undesikloksimetil-3-(1-benzimidazolmetilamino)piridinyum, 1-undesikloksimetil- ve 1-dodesikloksimetil-3-[1(benzotriazol-1-il)metilamino]piridinyum klorür'ün, benzalkonyum klorür'ün aktivitesine benzer geniş bir antibakteriyel spektruma ve güçlü bir aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. Molekülde iki kuaterner amonyum parçasına sahip bileşiklerin bakteri ve mantarlara karşı güçlü aktiviteye sahip olduklarını, molekülünde 4 veya 5 azot atomu taşıyan ve molekül ağırlığı 445 den daha yüksek olan piridinyum tuzlarının ise potent biosidler olduğunu bildirmişlerdir.

Güneş ve Coşar, (1992) 1*H*-benzimidazol-2-propanoik asit türevi bir seri bileşik [Formül 25] sentezleyip antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, benzimidazol halkasının 2. ve 5. konumlarından farklı süstitüsyonları takiben yaptıkları etki incelemeleri sonucunda 2. konumda ester olduğunda etil yerine metil süstitüentinin etkiyi artırdığını, 5. konumdaki klor mevcudiyetinde ise etkinin azaldığını bildirmişlerdir. Bileşikler arasında N-hidroksi-3-(1*H*-benzimidazol-2-il)-propionamid' in, *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı önemli bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ancak bileşiklerin hiçbirinin ketokonazolden üstün olmadığı da bildirilmiştir.



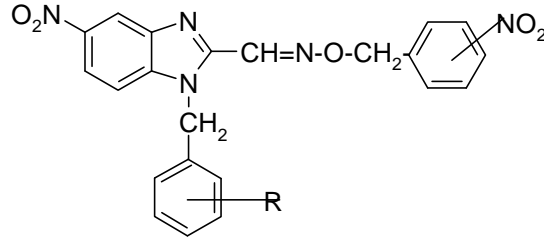
X=H, Cl

Y=OH, OCH<sub>3</sub>, NH<sub>2</sub>, NHOH, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>

**Formül 25**

Hrelia ve Ark.,da (1993) yine antimikotik aktiviteye sahip 5-nitro-benzimidazol [Formül 26] ve indol türevi bileşikler sentezleyip, *Salmonella typhimurium*'un iki farklı türü üzerinde, bunların genotoksisitelerini araştırmışlardır. Kimyasal yapı ile mutajenik aktivite arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, yüksek mutajenik aktivite için oksim grubuna bağlı fenil halkasında nitro grubunun gerektiği, buna karşılık halojenlerin ise olmaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bakteriyel enzim sistemleri tarafından yapılan metabolizmanın, genotoksisitesinin belirmesinde önemli olduğu ve bu türevlerin mutajenik aktivitesinin, klasik

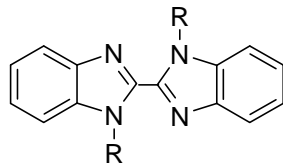
bakteriyal nitroredüktaz enzimi ile aktivasyona bağlı olduğu da bildirilmiştir. N-1 konumunda yer alan, benzil grubunda sübstitüent taşımayan türev, oldukça etkili olarak bildirilmekle birlikte türevlerin yeterince selektif ve güvenli olmadıkları da bildirilmiştir.



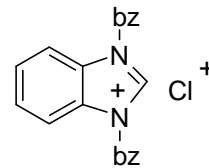
R=H , 4-Cl , 2,4-Cl, 4-F

**Formül 26**

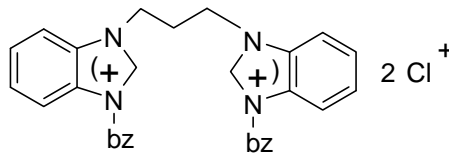
Küçükbay ve Ark., (1995) benzimidazol, benzotiyazol ve imidazol yapısında bileşikler sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Benzotiyazol türevlerinin Gram-pozitif bakterilere karşı çok etkili olduğu bildirilmekle birlikte, aşağıda formülleri verilen [Formül 27a-c] bazı benzimidazol türevlerinin Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*'e karşı önemli antibakteriyel aktivite gösterirken bileşiklerin hiçbirisinde Gram-negatif bakterilere karşı önemli bir etki bulunmamıştır. Araştırmacılar, bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesinin bakteri hücre duvarı yapısı ile ilgili olabileceği sonucuna da dikkat çekmişlerdir.



**Formül 27a**

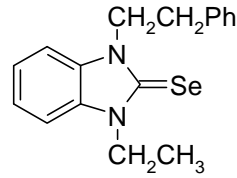


**Formül 27b**

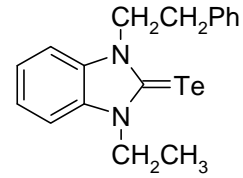


**Formül 27c**

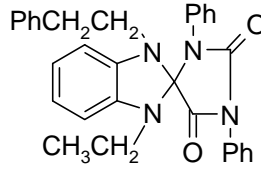
Yine Küçükbay ve Ark., (2003) yeni bir benzimidazol türevi bileşikler sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşiklerden selenyum taşıyan bileşik [Formül 28] 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus*, *E. faecalis*'e karşı en etkili; yapısında tellurium taşıyan bileşik [Formül 29] 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-negatif bakterilerden *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı tek etkili bileşik; spiro yapısı taşıyan bileşik [Formül 30] ise 50 µg/ml MİK değeri ile *C. albicans* ve *C. tropicalis*'e karşı en etkili bileşik olarak bulunmuştur.



**Formül 28**

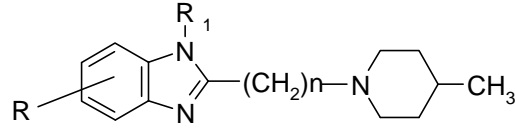


**Formül 29**



**Formül 30**

Kuş ve Ark., (1996) benzimidazol halkasının 2. konumda piperidin halkası taşıyan bir seri bileşik sentezleyip, bunların antibakteriyal ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu türevler [Formül 31] içerisinde  $n=0$ ,  $R=H$  ve  $R_1 = CH_2\emptyset$  veya  $R_1 = CH_2\emptyset$  -(p)-F olan türevlerin ketokonazol kadar aktif olmamakla birlikte 12.5 µg/ml MİK değerleri ile *C. albicans*'a karşı etkili olduğu bildirilmiştir. Bu sonuçlara göre, N<sup>1</sup> atomunun, benzil veya p-florobenzil grupları ile süstitüsyonunun antifungal aktiviteyi artırdığını, iki heterosiklik halka arasındaki metilen zincirinin ise antifungal aktivitenin azalmasına neden olduğunu ve aynı zamanda benzimidazolün 5(6). konumundaki Cl atomunun bu seri bileşiklerde *in vitro* antifungal aktiviteyi artırmadığını da bildirmişlerdir.



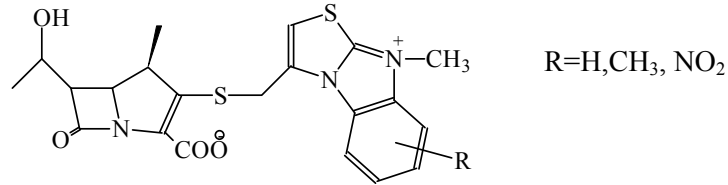
$$n = 0, 1$$

R = 5(6)H, 5(6)Cl, 5-Cl, 5(6)CH<sub>3</sub>, 5(6)COOMe, (5H- 6Cl) veya (5-Cl; 6-H),  
(5-H; 6-Me), veya (5-Me; 6-H)

R<sub>1</sub> = H, CH<sub>2</sub>-Ø, CH<sub>2</sub>-Ø<sub>(p)</sub>F, CH<sub>2</sub>-Ø<sub>(m)</sub>Cl, CH<sub>2</sub>-Ø<sub>(p)</sub>Cl

### Formül 31

Kuaterner amonyum bileşiklerinin potent antimikrobiyal ve antifungal aktivitelere sahip olduğu pek çok literatürde yer almaktadır (Okazaki ve ark., 1997). Oh ve Ark., da (1995) tiyazolo [3,2-a] benzimidazol yapısı taşıyan 1β-metil karbapenem analoglarından özellikle kuaterner amonyum grubu taşıyan türevlerde [Formül 32] *E. coli* ve *Enterobacter cloacae*'ye karşı aktivitenin arttığını bildirmişlerdir. Nitro grubu taşıyan türevlerde ise antibakteriyel aktivitenin hem Gram-pozitif, hem de Gram-negatif bakterilere karşı azaldığı da bildirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada süstitüentin bazisitesinin aktiviteyi önemli ölçüde etkilediğine de değinilmiştir (Kim ve ark., 1989).

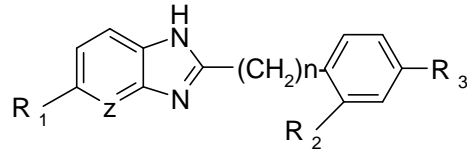


### Formül 32

Diğer bir çalışmada, 2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5(6)-kloro-1H-benzimidazolün orta şiddette antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdiği ve bu molekül üzerinden hazırlanan N<sup>1</sup>-süstitüe türevlerde ise aktivitenin bir miktar daha arttığı bildirilmiştir (Göker ve Kuş,1995).

Özden ve Ark., (1995) ve Ertepinar ve Ark., (1995) daha önce antibakteriyel aktiviteleri test edilmiş bir seri benzimidazol [Formül 33] ve imidazopiridin türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmaları sonucunda *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı

olan aktivitenin  $R_3$  konumunda lipofilik süstitüentler ile arttığı ve ideal lipofilik karakterin ( $\log P$ ) 4.9 civarında olduğu bildirilmiştir. Bunun yanısıra elektron çekici süstitüentlerin etkiyi azalttığı;  $R_3$  konumunda hacimli gruplar olduğunda *E. coli*'ye karşı olan aktivitenin arttığı; bileşikler metilen grubuna sahip olduğunda *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin azaldığı;  $R_2$  konumunda daha az lipofilik karakterde süstitüentler yer aldığındaki ise *P. aeruginosa*'ya karşı biyolojik aktivitenin daha da arttığı bildirilmiştir.



$R_1 = \text{H, Cl, CH}_3, \text{NO}_2$

$R_2 = \text{H, OCH}_3, \text{CH}_3$

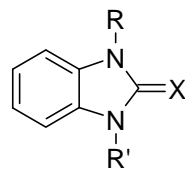
$R_3 = \text{H, Cl, Br, F, CH}_3, \text{OCH}_3, \text{OC}_2\text{H}_5, \text{C}_2\text{H}_5, \text{NO}_2, \text{C}(\text{CH}_3)_3$

$Z = \text{CH, N}$

$n = 0, 1$

### Formül 33

Çetinkaya ve Ark., (1996) 16. grup elementleri (O,S,Se,Te) ve olefinlerden hareketle sentezledikleri benzimidazol ve imidazolidin içeren siklik ürelerin antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. Aşağıda formülleri yer alan [Formül 34] benzimidazol türevleri Gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus faecalis* ve *S. aureus*'a karşı 25-400  $\mu\text{g/ml}$  arasında MİK değerleri göstermişlerdir. Bileşiklerin hiçbirisi Gram-negatif bakterilerden *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktivite göstermemiştir.



$R, R' = \text{Me, X} = \text{Se}$

$R, R' = \text{Et, X} = \text{S}$

$R, R' = \text{Et, X} = \text{Se}$

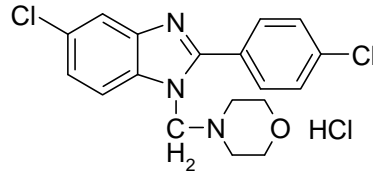
$R = \text{Me, R}' = \text{Et, X} = \text{S}$

### Formül 34

$R = \text{Me}, R' = \text{Et}, X = \text{S}$

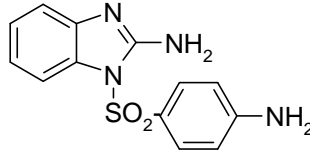
Diğer bir çalışmada, 2-aril-4-hidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ve 1-süstitüe 3-arilpirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinde önemli bir antifungal ve antibakteriyel aktiviteye rastlanmadığı bildirilmiştir (Demirayak ve Güven, 1995 ; Demirayak ve Mohsen 1996).

Uzunoğlu ve Ark., (1997) 1,2,5-trisübsitü benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelediklerinde aşağıda formülü verilen bileşiğin [Formül 35] *C. parapsilosis*'e karşı referans bileşik klotrimazolden daha yüksek, *C. albicans*'a karşı ise eşdeğer etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı bileşiğin Gram-pozitif bakterilere karşı gentamisin ve streptomisinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.

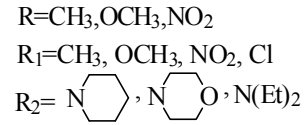
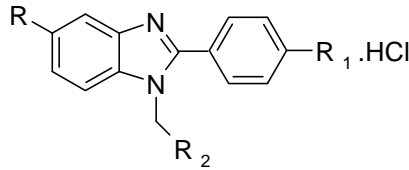


**Formül 35**

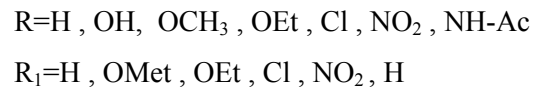
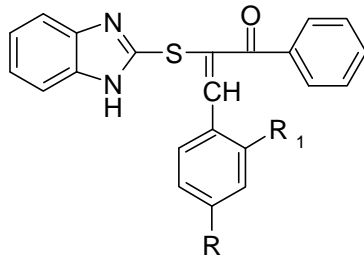
Benvenuti ve Ark., (1997) 1*H*-benzimidazol-2-il-amin ve 1-metil-1*H*-benzimidazol-2-il-amin'in benzensülfonil türevlerini sentezleyip, antimikrobiyal, antifungal ve genotoksik aktivitelerini test etmişlerdir. 2-aminobenzimidazoller N<sup>1</sup> atomundan 4-nitro ya da 4-aminobenzensülfonil ile sübsitü edildiğinde orta derecede bir antibakteriyel aktivite gözlendiği bildirilmiştir. Yapıca sülfonamidleri andıran ve aşağıda formülü verilmiş olan bileşik [Formül 36] 25 µg/ml MİK değerı ile *B. subtilis* ve 200 µg/ml MİK değerı ile de *S. aureus*' a karşı sülfametoksazol (sırası ile MİK değerleri 12 µg/ml ve 25 µg/ml ) ile kıyaslanabilir olduğu ve sülfanilamid'den ise (sırası ile MİK değerleri 200 µg/ml ve >200 µg/ml ) daha etkili olduğu bildirilmiştir. Hiçbir bileşik, 200 µg/ml lik maksimum konsantrasyon da fungus ve Gram-negatif bakterilere karşı aktivite göstermemiştir. Bu bileşikler ile ilgili olarak yapılan QSAR çalışması sonucunda ise, 2-aminobenzimidazol türevlerinin metilasyonunun genotoksisiteyi artırdığı ve buna paralel olarak da 1-metil-2-aminobenzimidazol türevinin ise en yüksek mutajenik potense sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda, 2.konumdan amino grubunun sübsitüsyonu ile de mutajenite de önemli bir azalma olduğu fakat bununla beraber antibakteriyel aktivitenin de sınırlandığı bildirilmiştir.

**Formül 36**

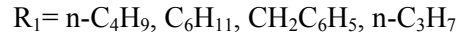
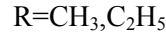
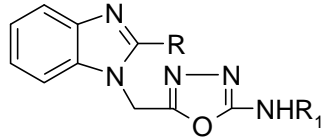
Ersan ve Ark., (1997a) 1-(Dialkilaminometil)-2-(p-süstitüe fenil)-5-süstitüe benzimidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve bu türevlerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmışlardır. Aşağıda genel formülleri yer alan [Formül 37] türevler içerisinde 1-(dietilaminometil)-2-(4-kloro-fenil)-5-nitro-benzimidazol hidroklorürün en iyi aktiviteye sahip olmakla birlikte sentezlenen bazı analogların da Streptomisin ile kıyaslandığında Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı eşdeğer ya da daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

**Formül 37**

Yine aynı araştırmacı grubu (Ersan ve Ark., 1997b), 2-merkaptobenzimidazol türevlerinin oldukça iyi antimikrobiyal aktiviteye sahip olmasından (Rida ve ark., 1986b) hareketle, β-[(2-benzimidazolil)tiyo]-β-benzoil stiren türevi bileşikler [Formül 38] sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin 12.5-50 µg/ml MİK değerleri ile, ampisilin sodyum ve klotrimazolden daha az olmakla birlikte Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere ve funguslara karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir.

**Formül 38**

Habib ve Ark., (1997a) benzimidazol türevlerinin geniş bir biyolojik aktivite spektrumu göstermesinden hareketle (Ife ve ark., 1989) bir seri 1,3,4-oksadiazol-5-il-benzimidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve yaptıkları antimikrobiyal incelemeler sonucu 1. konumda oksadiazol halkası taşıyan aşağıda genel formülü verilen [Formül 39] bileşiklerin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı araştırmacı grubu 1. konumda triazolo çekirdeği taşıyan türevlerde yapmış oldukları incelemeler sonucu antimikrobiyal aktiviteye rastlanmakla birlikte bu aktivitenin standart olarak kullanılan antibiyotiklerden daha üstün olmadığını bildirmişlerdir.



### Formül 39

Diğer bir çalışmada ise, sentezlemiş oldukları tiyazolil benzimidazol ve benzimidazolil-tiyazolo[4,5-d]pirimidinlerin *in vitro* antibakteriyel, antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, test edilen bileşiklerin *Aspergillus niger* ( MİK<50 ) ve *Penicillium* türlerine ( MİK→<50-<25 µg/ml ) karşı oldukça etkili oldukları bildirilmiştir (Habib ve ark., 1997b).

Tiyabendazol ve karbendazim'in kimyasal yapıları farklı olmasına rağmen mitoz bölünmenin potent inhibitörleri olmaları nedeniyle, aktivite için benzimidazol halka sisteminin gerekli olduğu bildirilmiştir (Davidse ve Flach, 1978). İmidazol süstitüe dipeptid amid yapısındaki bileşiklerde, imidazol halka sistemi benzimidazol gibi daha az bazik heterosiklik halkalar ile yer değiştirildiğinde antifungal aktivitede azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (Devadas ve ark., 1997).

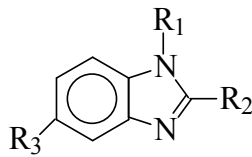
Önemli benzimidazoller arasındaki tiyabendazol, fuberidazol, karbendazim, benomil, mekarbenzid, sipendazol'un düşük konsantrasyonda hücre bölümünü inhibe ederek fungostatik, yüksek dozlarda ise fungusid etkili oldukları bildirilmiştir (Berg ve ark., 1986).

*Cryptococcus neoformans*, AIDS'li hastalarda sistemik mikoze neden olmaktadır. Bu hastalığın tedavisinde i.v. yolla kullanılan, ve bilinen en toksik antibiyotiklerden olan amfoterisin B dışında fazlaca bir alternatif olmaması nedeni ile oral kullanıma uygun ve toksik olmayan yeni anticriptococcal bileşiklere ihtiyaç vardır. Antihelmentik aktivitesi iyi bilinen ve halen piyasada da bulunabilen benzimidazol türevlerinin (Berg ve ark., 1986) fırsatçı mantar *C. neoformans*'a karşı etkisi *in vitro* ortamda ve Amfoterisin B ile karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. *C. neoformans*, C-2 de karbamat yerine tiyazol halkası taşıyan tiyabendazole karşı dirençli iken, ilk karbamat benzimidazol olan parbendazole duyarlı olarak bildirilmiştir. Fenbendazol [Formül 40] test edilen bileşikler içerisinde en potent ve etkisi amfoterisin B'den iki kat daha fazla olarak bildirilmiştir (Cruz ve ark., 1994).

*G. lamblia*, diyare salgınlarının başlıca nedenidir. Metronidazol, kuinakrin ve furazolidon bu enfeksiyonun tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. Ancak mevcut yan etkileri, normal bağırsak florasını etkilemeleri, fazla absorpsiyonları, intestinal enfeksiyonlara karşı etkilerinin sınırlı olması ve potent karsinogenezis etkileri nedeni ile Edlind ve Ark.,(1990) antihelmentik olarak etkinliği kanıtlanmış olan mebendazol, tiyabendazol ve albendazolün [Formül 40], *G. lamblia*'ya karşı etkinliğini incelemişlerdir. Mebendazol bağırsaktan absorbe olmaması nedeniyle intestinal enfeksiyon tedavisi için son derece uygundur. Aynı zamanda mebendazol oldukça az yan etkiye sahiptir ve normal bağırsak florasına karşı etkisizdir. Albendazol kısmi olarak absorbe olur ve nonintestinal helment formlarına da etkilidir. Metronidazol ve kuinakrin için IC<sub>50</sub> değerleri sırası ile 1.5 µg/ml ve 0.2 µg/ml iken, araştırmacıların incelemeleri sonucunda albendazol IC<sub>50</sub>=0.031 µg/ml ve mebendazol IC<sub>50</sub>=0.045 µg/ml değerleri ile son derece yüksek aktiviteye sahip olarak bulunmuşlardır. Albendazol ve mebendazol, metronidazol den 30-50 kez, kuinakrin'den de 30-40 kez daha aktif bulunmuştur. Tiyabendazol ( IC<sub>50</sub> = 3.9 µg/ml) bir nonkarbamat benzimidazol olarak daha az aktif bulunmuştur.

*P. carinii*, AIDS gibi immun sistemin yetersizliği sonucu ortaya çıkan hastalıklarda sıklıkla enfeksiyonlara neden olmaktadır. Tedavide mevcut kullanılan ilaçların (pentamidin ve trimethoprim-sülfametoksazol gibi) yan etkileri nedeniyle

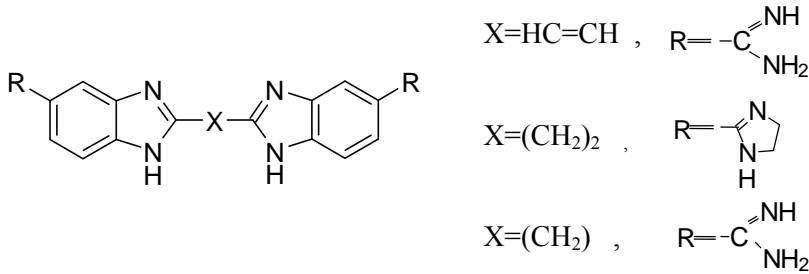
özellikle AIDS li hastalarda, *P. carinii* pneumonia'nın hem profilaksisi hem de tedavisi için yeni ilaçlara gereksinim vardır. Benzimidazol türevlerinin, diğer mikroorganizma mikrotubullerine karşı etki gösterdiğinin bilinmesi (Edlind ve ark., 1990) ve bu türevlerin [Formül 40] helmantlere karşı yüksek inhibitör aktivite gösterirken, memeli hücrelerine karşı düşük toksisiteli olmaları nedeni ile, Bartlett ve Ark., (1992) bu bileşikleri *P.carinii*'ye karşı test etmişlerdir. Test edilen ilaçlar içerisinde parbendazol'ün 0.1 µg/ml konsantrasyon ile en etkili türev olduğu ve tiyabendazol' ün ise ancak 10 µg/ml konsantrasyonda etki gösterdiği bildirilmiştir. Albendazol 0.5 µg/ml , diğer bileşikler ise 1 µg/ml konsantrasyonda etkili bulunmuşlardır. 2. konumda karbamat taşımayan iki türevin (benzimidazol ve tiyabendazol) diğer türevlere göre 10 kat daha az etkili olduğu ve bileşikler arasındaki etki şiddeti farklılığının ise 5. konumdaki süstitüente bağlı olduğu bildirilmiştir. Yine Bartlett ve Ark., (1994) antihelmentik olarak yaygın kullanıma sahip albendazolün *P. carinii*'ye karşı etkisini incelediklerinde, bunun 300-600 µg/ml/gün doz ile tedavi edilmeyen kontrollerle karşılaştırıldığında, %90'dan fazla oranda *P. carinii* enfeksiyonunu tedavi ettiğini ve *P. carinii* pneumonia'nın hem profleksisi hem de tedavisi için önemli olduğunu bildirmişlerdir.

	<b>R<sub>1</sub></b> -----	<b>R<sub>2</sub></b> -----	<b>R<sub>3</sub></b> -----
			
Benzimidazol	- H	- H	- H
Benomyl	-CONH(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	- H
Tiyabendazol	- H	-4-tiyazolil	- H
Karbendazim	- H	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	- H
Albendazol	- H	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-S(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Fenbendazol	- H	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	- S-φ
Oksifendazol	- H	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-SO- φ
Oksibendazol	- H	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>
Mebendazol	- H	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-CO- φ
Parbendazol	- H	-NHCO <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> CH <sub>3</sub>

**Formül 40**

Dykstra ve Ark., (1994) dikatyonik bisbenzimidazollerin, memeli topoizomerazlarını etkilemeksizin *P. carinii*'den izole edilen Tip I ve Tip II topoizomeraz enzimlerini selektif olarak inhibe ettiklerini ve bu nedenle de AIDS'li hastalarda sıkça rastlanan *P. carinii* pneumonia'nın tedavisinde etkili terapötik bileşikler olarak ümit verici olduklarını bildirmişlerdir.

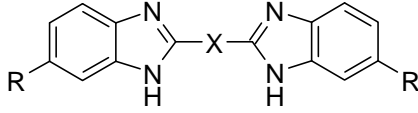
Bell ve Ark., (1993) proteaz inhibitörleri ve DNA ya bağlanan bileşikler olarak bilinen dikatyonik süstitüe bis-benzimidazol yapısındaki türevlerin *G. lamblia*'ya karşı *in vitro* ortamda antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapı-efki incelemeleri esnasında, anti giardiyal aktiviteleri ile, DNA ya bağlanma ve giardiyal topoizomeraz II enzim inhibisyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. İncelemeler sonunda, giardiyal topoizomeraz II'nin inhibisyonu ile bu bileşiklerin DNA ya bağlanma yetenekleri arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Aşağıda formülü yer alan [Formül 41] üç bileşiğin anti giardiyal aktivitesinin günümüzde bu amaçla tedavide kullanılan kuinakrin HCl ve metronidazol'le kıyaslanabilir olduğu bildirilmiştir.



**Formül 41**

Fairley ve Ark., (1993) bis (amidinobenzimidazol) yapısı ile aromatik gruplara bağlı çeşitli halkalı yapıları aynı molekül üzerinde birleştirerek sentezledikleri türevlerin [Formül 42] termal denaturasyon ve viskozite yöntemleri ile DNA ve nükleik asit homopolimerlerine bağlanma özelliklerini araştırmışlardır. İncelemeleri sonucunda; benzimidazol halkalarını birbirine bağlayan metilen zincirinin iki tane olması halinde molekülün esnekliğinin artmasına bağlı olarak DNA'ya bağlanma afinitesinin daha yüksek olduğunu, imidazol azotlarından dolayı

oluşan hidrojen bağı ve katyonik süstitüentlerden kaynaklanan elektronik etkiler nedeniyle nükleik asit afinitesine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.



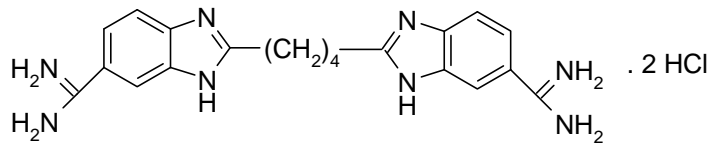
X = CH<sub>2</sub>, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>, -CH=CH- (trans),  
(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>, 1,3-fenilen vb.

R = Amidin, İmidazolin, amin, nitro  
morfolin, aminometil vb.

**Formül 42**

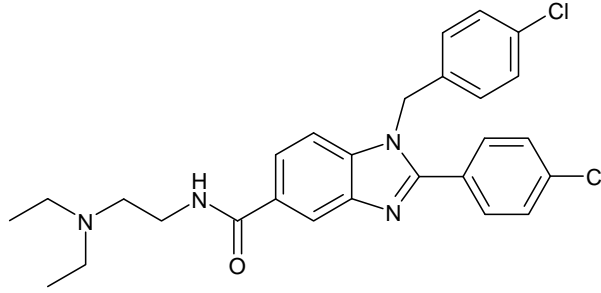
Dikasyonik moleküllerin DNA'ya bağlanma dereceleri ile antimikrobiyal (Fairley ve ark., 1993) ve anti giardiyal (Bell ve ark., 1993) aktiviteler arasındaki ilişkinin bildirilmiş olmasından hareketle Tidwell ve Ark., da (1993) yukarıda formülleri görülen [Formül 42] bileşiklerin etkisini ratlarda *Pneumocystis carinii* pneumonia'ya karşı denemişler ve 1,4-bis [5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil] bütan'ın, Pentamidin'den çok daha fazla potent ve daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir.

Benzimidazol-reseptör kompleksleri hakkında bilgi elde etmek üzere, alkil veya alkenil grupları süstitüe simetrik dikasyonik benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve DNA ile etkileşimleri incelenmiştir. Lombardy ve Ark., (1996) bütün sentezlemiş oldukları bisbenzimidazol türevlerinin, dört veya daha fazla Adenin-Timin baz çifti sırasından oluşan DNA örneklerine güçlü bir şekilde bağlanırken, Guanin-Sitozin'ce zengin DNA ya da RNA'ya ise az miktarda bağlandığını bildirmişlerdir. Aşağıda formülü görülen türev [Formül 43], anti *P. carinii* bileşik olarak daha ileri klinik denemelere aday gösterilmektedir.



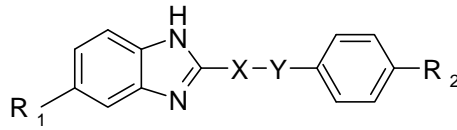
**Formül 43**

Göker ve ark., (1996) N'-(N,N-dialkilaminoetil)benzimidazol-5(6) ya da 5-karboksamid yapısında sentezledikleri türevlerde [Formül 44], N' konumuna getirilen p-klorobenzil sübstitüenti ile antimikrobiyal aktivitenin arttığını ve buna ilave olarak tersiyer azot atomunda hacimli alkil gruplarının bulunduğu türevlerde Gram (+) bakteri ve mantarlara (6.25 µg/ml ve 25 µg/ml) karşı en iyi sonuçları elde ettiklerini bildirmişlerdir.



**Formül 44**

Geban ve Ark., (1996) tüberkülostatik aktiviteleri önceden test edilmiş (Gümüş ve ark., 1989) 2,5-disübstitüe benzimidazol türevleri [Formül 45] üzerinde yapmış oldukları yapı-etki çalışmaları sonucunda R<sub>2</sub> konumunda hacimli sübstitüentler olduğunda inhibitör aktivitenin arttığını, bununla birlikte R<sub>1</sub> konumunda elektron çekici sübstitüentler yer aldığında ise, bu özelliğin inhibitör etki şiddetinin artmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.



R<sub>1</sub> = H, Cl, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>

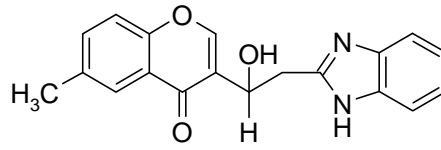
R<sub>2</sub> = H, Cl, Br, CH<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, OCH<sub>3</sub>, OC<sub>3</sub>H<sub>7</sub>

X = —, CH<sub>2</sub>

Y = —, O

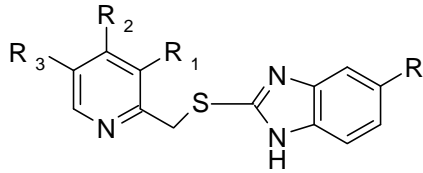
**Formül 45**

Gasparova ve Lacova, (1997) 3-formil kromonlar ile aktif metil grubu taşıyan 2-metilbenzimidazol, 2-metilbenzotiyazol ve 3-(R<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-)-2-metilbenzotiyazolium halojenür'lerin kondensasyonu sonucu elde ettikleri türevlerin antimikobakteriyel aktivitelerini *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium fortuitum*'a karşı denemişlerdir. Aşağıda formülü yer alan [Formül 46] benzimidazol türevinin referans bileşik İsoniazit'ten daha iyi olmamakla birlikte 0.6x10<sup>-4</sup> M'lık MİK değeri ile etkili olduğu bildirilmiştir.



**Formül 46**

Sjostrom ve Ark., (1997) benzimidazollerin sülfid analoglarının [Formül 47], proton pompası inhibitörü olarak *in vitro Helicobacter spp.*'e karşı selektif antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

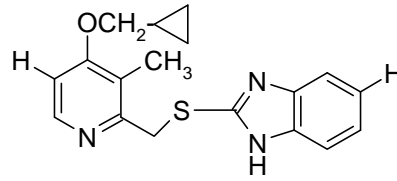


- R=H, OCH<sub>3</sub>, OCHF<sub>2</sub>  
R<sub>1</sub>=CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>  
R<sub>2</sub>=O(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>  
R<sub>3</sub>=H, CH<sub>3</sub>

**Formül 47**

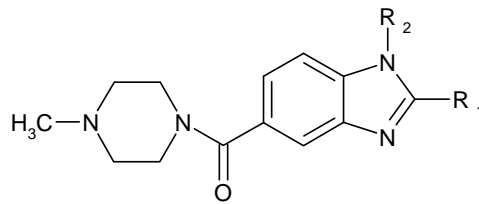
Diğer bir çalışmada ise, Kühler ve Ark., (1998) 2-[[[(2-piridil)metil] tiyo]-1H-benzimidazol'lerin *in vitro anti Helicobacter pylori* bileşikler olarak yapı-etki ilişkilerini (SAR) ve *in vivo* yararlılıklarını değerlendirmişlerdir. Piridil halkasının 4. pozisyonunda daha lipofilik ve hacimli yapıda sübstitüentlere sahip olan bileşiklerin genellikle daha düşük MBK (Minimum Bakterisidal Konsantrasyon) değerlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Yapı-etki çalışmaları sonucu potent olarak bulunan

bileşiklerden bir tanesi [Formül 48] *in vivo Helicobacter felis* ile enfekte farelerde test edilmiş ancak bu modelde net bir antibakteriyel aktivite gözlenmemiştir. Bunun yerine potent bir asit sekresyon inhibisyonu gözlenmiştir. Bu bulgudan hareketle, metil-tiyo bileşiğinin *in vivo* proton pompa inhibitörü olan metil sülfonil türevine okside olduğu ve bu yüzden yeni anti *Helicobacter pylori* terapötikleri geliştirmek için metabolik aktivasyonu önleyecek yapısal değişiklik olması gerektiği bildirilmektedir.



**Formül 48**

Göker ve ark., (1998) bir seri disüstitüe benzimidazole-5(6)-karboksamid türevi [Formül 49] sentezleyip antimikrobiyal etkilerini incelemişler ve 1. konumda p-halojenli benzil süstitüenti taşıyan türevler ile daha iyi aktivite elde ettiklerini bildirmişlerdir.

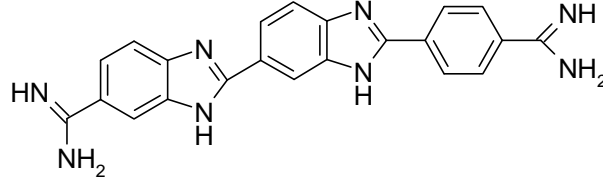


R<sub>1</sub> = benziloksifenil, p-klorofenil, N-metilpiperazin vb.

R<sub>2</sub> = H, benzil, p-kloro ya da p-fluorobenzil

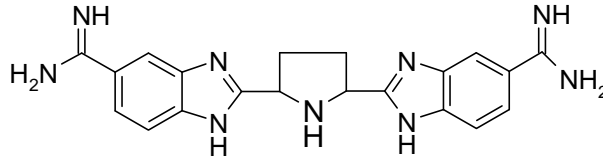
**Formül 49**

Poeta ve Ark., (1998) sentezledikleri bir seri 2-fenil benzimidazol türevleri içerisinde [Formül 50]'deki dikatyonik amidin türevinin *in vitro* olarak *C. albicans* ve *C. glabrata*'ya karşı sırasıyla 0.78, <0.09 µg/ml MIC değeri ile flukonazol ve amfoterisin B'ye yakın aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

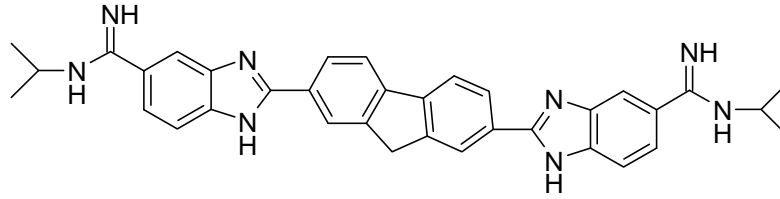


**Formül 50**

Yine aynı araştırmacı grubu (1999) dikatyonik bisbenzimidazol türevlerinden [Formül 51] ve [Formül 52]'deki bileşiklerin flukonazole dirençli *Candida albicans* suşları dahil *C. neoformans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* gibi bir çok *Candida* türüne karşı nM konsantrasyonlarda antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

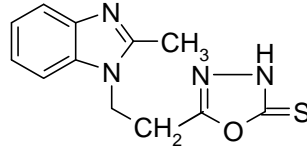


**Formül 51**



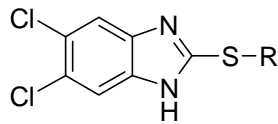
**Formül 52**

El-Masry ve ark., (2000) tarafından 5-[2-(2-metilbenzimidazol-1-il)etil]-[1,3,4]-oksadiazol-2(3*H*)-tiyon'un [Formül 53] antimikrobiyal aktivitesi *B. cereus*, *E. coli*, *S. cerevisiae* ve *A. niger*'e karşı denenmiş ve *B. cereus*'a karşı çok iyi aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır.

**Formül 53**

Navarrete-Vazquez ve Ark., (2001) ise sentezledikleri bir seri 1,5 ve 6-sübstitüe-2-triflorometilbenzimidazol analoglarının antiprotozoal açıdan albendazol ve metronidazolden daha etkili olduğunu ortaya koymuşlardır.

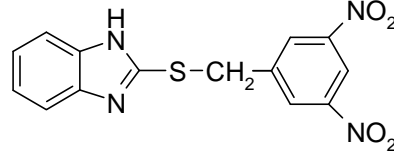
Kazimierczuk ve Ark., (2002) sentezlemiş oldukları 5,6-dinitrobenzimidazol, 2-tiyoalkil- ve tiyoaril-sübstitüe benzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antiprotozoal aktivite yönünden test etmişlerdir. [Formül 54]'deki 1 ve 2 numaralı tiyoalkil türevleri immun sistemi baskılanmış hastalarda özellikle tanımlanmış ve trimetoprim-sülfametoksazol dışında birçok antimikrobiyal bileşiğe ( $\beta$ -laktam antibiyotikler, 3.kuşak sefalosporinler, kinolonlar, aminoglikozidler) dirençli nazokomial patojen *Stenotrophomonas maltophilia* nesline karşı 50-400  $\mu\text{g/ml}$  MİK değeri ile kaydadeğer aktivite göstermiştir. Ayrıca Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı da metronidazol ile karşılaştırılabilir bir aktivite elde etmişlerdir. Test edilen bileşikler içerisinde 3 numaralı bileşik *Giardia* ve *Entamoeba*'ya karşı en belirgin antiprotozoal aktivite gösteren bileşik olarak bulunmuştur.

**Formül 54**

<b>Bileşik</b>	<b>R</b>
1	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$
2	$\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$
3	p-nitrobenzil

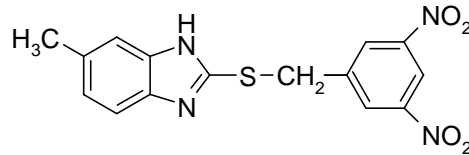
Andrzejewska ve Ark., (2002) 2.konumda triflorometil, pentafloroetil ve 2-tiyoetilaminodimetil grupları ile sübstitüe çeşitli halojen taşıyan benzimidazol türevleri sentezleyip bu bileşiklerin antiprotozoal aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşiklerin hepsinde *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica* ve *Trichomonas vaginalis*'e karşı albendazol ve metranidazol ile karşılaştırılabilir kayda değer bir antiprotozoal aktivite elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Klimesova ve Ark., (2002a) 2-alkilsülfanilbenzimidazol türevlerinin *Mycobacterium* türlerine karşı *in vitro* aktivitelerini araştırmışlardır. 3,5-Dinitro türevi [Formül 55] *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium avium*' a karşı 4-8 µmol/L MİK değeri ile standart olarak seçilen izoniyazitten daha üstün antimikobakteriyel aktivite bulunmuş ancak bileşiğin yüksek sitotoksikite gösterdiği bildirilmiştir.



**Formül 55**

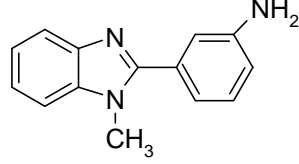
Yine Klimesova ve Ark., (2002b) 5. konumda metil grubu taşıyan 2-alkilsülfanilbenzimidazol [Formül 56] türevlerini sentezlemişler ve aşağıda formülü verilen bileşiğin *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium avium*' a karşı standart olarak seçilen izoniyazitten daha üstün antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Yapı etki çalışmaları sonucunda, alkil sülfanil kısmının anti-tüberkülostatik aktiviteden sorumlu olduğunu, benzil halkasına elektron çekici gruplar takıldığında ise aktivitenin arttığını bildirmişlerdir.



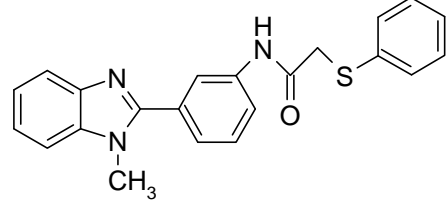
**Formül 56**

Ayhan-Kılıçgil ve Altanlar (2003) benzimidazol-il-anilin yapısında bileşiklerini sentezleyerek antimikrobiyal açıdan test etmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 57] *B. subtilis*'e karşı 12.5 µg/ml MİK değeri ile önemli bir antibakteriyel aktivite ve *C. albicans*'a karşıda 6.25 µg/ml MİK değeri ile iyi bir antifungal aktivite göstermiştir. Benzimidazol halkasının 2. konumundaki fenil'in taşıdığı aminin anilid'e süstitüsyonunun antimikrobiyal aktiviteyi azalttığı

bildirilmiştir. Kükürt taşıyan bileşik ise [Formül 58] test edilen mikroorganizmalara karşı orta derecede etkili bulunmuştur.

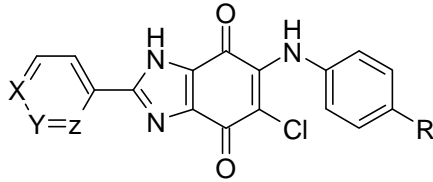


**Formül 57**



**Formül 58**

Ryu ve Ark., (2003) 2,5-disüstitüe-6-arilamino-4,7-benzimidazoldion yapısında bileşikler sentezlemişler ve antifungal aktivite bakımından test etmişlerdir. Bu bileşikler arasında 6-arilamino-5-kloro-2-(2-piridil)-4,7-benzimidazoldion türevleri [Formül 59] *Candida* türleri ve *Aspergillus niger*'e karşı potent antifungal aktivite göstermiştir. Molekülde bulunan 6-arilamino grubunun antifungal aktiviteden önemli ölçüde sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.



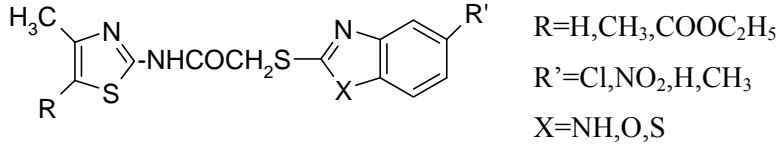
X=Y=CH

Z=N

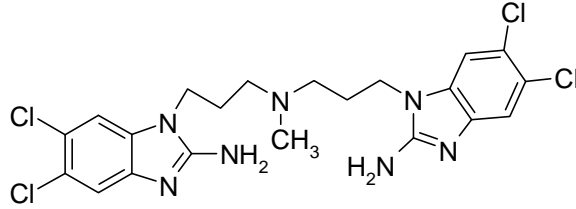
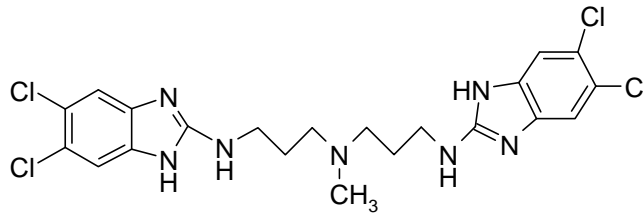
R=F, Cl, Br, I, CH<sub>3</sub>, OCH<sub>3</sub>, OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>

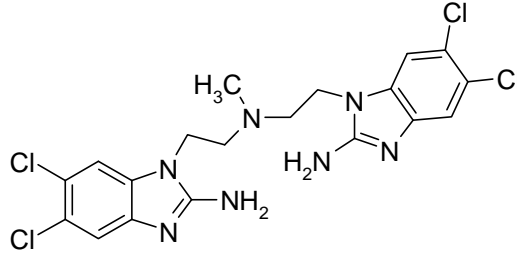
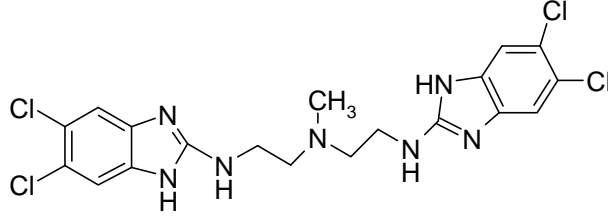
**Formül 59**

Turan-Zitouni ve Ark., (2003) 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol yapısında bir seri bileşik [Formül 60] sentezleyip, bileşikleri antimikrobiyal aktivite ve toksisite açısından değerlendirmişlerdir. Elde edilen türevlerin hepsinde ketokonazol ile karşılaştırılabilir bir antifungal aktivite ve kloramfenikol ile de karşılaştırılabilir bir antimikrobiyal aktivite görüldüğü bildirilmiştir. Bileşikler arasında sadece R=H, R'=NO<sub>2</sub> ve X=O taşıyan bileşik nontoksik ve *C. albicans*'a karşı en etkili olan türev olarak bulunmuştur.

**Formül 60**

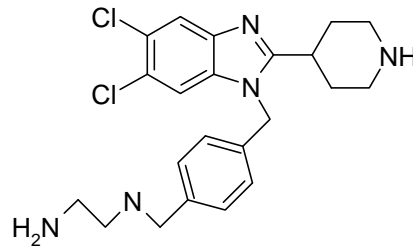
Seth ve Ark., (2003) 2-aminobenzimidazol dimer yapısında bileşikler sentezlemişler ve Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere karşı aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Optimal antibakteriyel aktivitenin primer veya sekonder 2-amino grubu ve dimerik yapı ile ayrıca C-5 ve C-6'nın klor atomu ile süstitüe edildiğinde sağlandığı bildirilmiştir. Daha lipofilik diklorosüstitüe benzimidazol dimerlerin, bakteriyel hücre membranlarına, daha etkili penetre olabildiği ve hücrenel hedeflere daha kolay ulaşabildiği belirtilmiştir. C-6'ya metil veya metoksi gibi elektron verici gruplar bağlandığında aktivite ortadan kalkmaktadır. Aşağıda formülü verilen bileşikler [Formül 61-62] test edilen Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı en etkili türevler olarak bulunmuştur. Ayrıca diklorosüstitüe dimerlerden ikisi ile [Formül 63-64] özellikle *Enterococcal* bakteri türlerine karşı 1.5-3 µM MİK değeri ile siprofloksazin ile karşılaştırılabilir bir etki elde edilmiştir.

**Formül 61****Formül 62**

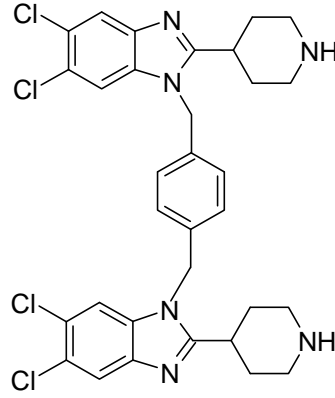
**Formül 63****Formül 64**

Agh-Atabay ve Ark., (2003) şelat yapıcı bileşikler olarak bazı bisbenzimidazol türevleri sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler ve elde ettikleri türevlerin potent antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır.

He ve Ark., (2003) sentezlemiş oldukları 2-piperidin-4-il-benzimidazol türevlerinde, klinik olarak önemli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, özellikle *Enterococcus* türlerine karşı geniş bir antibakteriyel etki spektrumu elde ettiklerini bildirmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 65]  $IC_{50}=12 \mu M$  ile en düşük değere sahip olarak bulunmuştur.

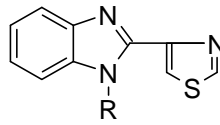
**Formül 65**

Yine He ve Ark., (2004) 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısında sentezlemiş oldukları bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin birçoğu etkili olmakla birlikte özellikle aşağıda formülü verilen dimer türevi [Formül 66] *S. aureus*'a karşı 3-6  $\mu\text{M}$  MİK değeri, *E. coli*'ye karşı ise 6-12  $\mu\text{M}$  MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur.



**Formül 66**

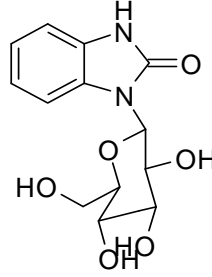
Pawar ve Ark., (2004) N-alkil ve N-açıl 2-(4-tiyazol-il)-*1H*-benzimidazol [Formül 67] türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, en iyi antibakteriyel aktiviteyi bütül ve sinnamat türevleri ile elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yapı-etki çalışmaları sonucunda dallanma (izopropil), olefinik çifte bağ (allil), benzen halkası (benzil) ve karboksil grubu (karboksimetil) içerenlerin orta derecede bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını, sinnamat başta olmak üzere fenil asetat, asetat ve benzoat esterlerinin ise en yüksek antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır. En iyi antifungal aktivite ise izopropil grubu ile sağlanmıştır. Türevlerin çoğu bakteri türlerine funguslardan daha etkili bulunmuştur.



**Formül 67**

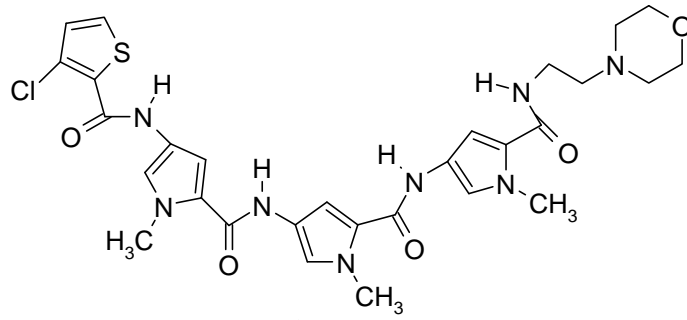
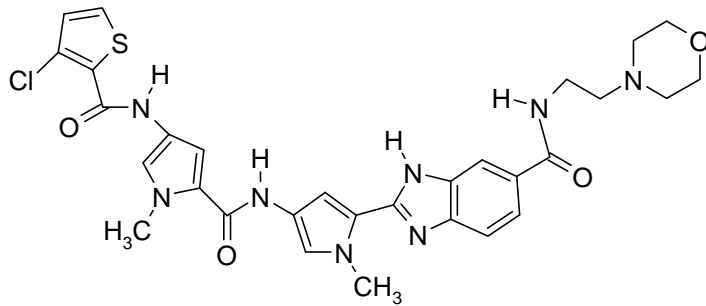
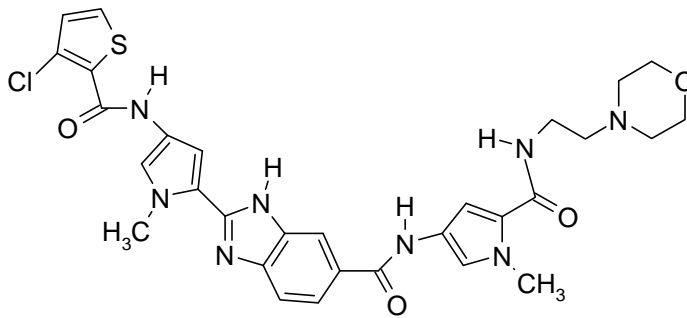
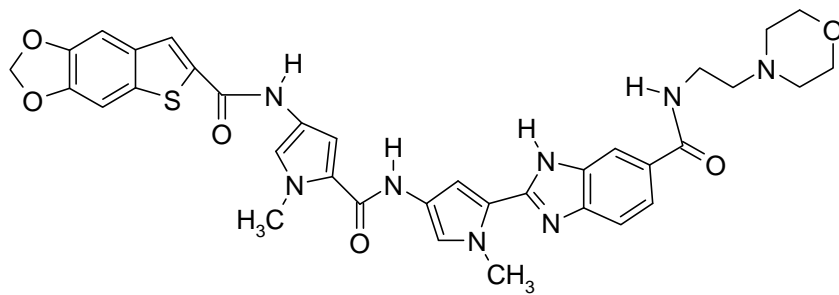
Messaoudi ve Ark., (2004) aromatik azota bağlı şeker parçası taşıyan oxindol ve benzimidazolün türevlerini sentezlediklerinde bileşiklerde glikozid molekülünün varlığının, çözünürlüğü artırdığını ve biyolojik hedeflerin aktif yöresindeki

etkileşimini güçlendirdiğini bildirmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 68] test edilen Gram-pozitif bakteriler, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı en güçlü antibakteriyel aktivite gösteren bileşik olarak bulunmuştur.



**[Formül 68]**

Burli ve Ark., (2004) *in vitro* olarak potent etki gösteren bileşikler üzerinde yapılan *in vivo* deneyler sonucunda [Formül 69]'daki 1 no'lu bileşiğin prototip olabileceği kanısına varmışlardır. Yapılan yapı-etki çalışmaları ile iyi bir antibakteriyel etki için terminal azot atomundaki tiyofen halkasının 3.konumunda güçlü elektron çekici grupların gerekli olduğu görülmüştür. DNA minör kaviteye reversibl olarak bağlanarak etki gösteren antibakteriyel bileşikler için prototip olarak kabul edilen bu bileşiğin sudaki çözünürlüğünü ve bu yolla da oral biyoyararlanımını arttırabilmek için çeşitli modifikasyonlar yapılmıştır. Bu bileşikteki terminal N-metil pirol karboksamido grubu yerine benzimidazol halkası getirilerek 2 no'lu bileşik elde edilmiştir.[Tablo 1]'de de görüldüğü gibi antibakteriyel etkide bir artış söz konusudur. Özellikle *E. coli*'ye karşı önemli bir etki gözlenmiştir. 2 no'lu bileşiğin izomeri olan, ortadaki N-metil karboksamido yerine benzimidazol halkasının getirildiği 3 no'lu bileşiğin antibakteriyel aktivitesi 2 no'lu bileşiğe benzer olmasına rağmen *E. coli*'ye karşı kaybolmuştur. Benzimidazol halkasının tiyofene komşu N-metil pirol karboksamido grubu ile yerdeğiştirmesi ile elde edilen izomerde ise antibakteriyel etki büyük oranda azalmıştır. Terminal azot atomundaki kloro tiyofen grubu üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak hem Gram-pozitif, hem de Gram-negatif bakterilere karşı oldukça etkili 4 no'lu bileşik elde edilmiştir.

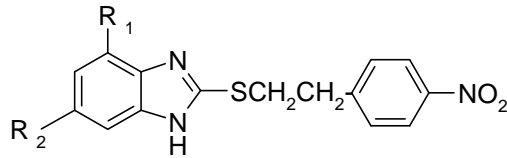
**1****2****3****4****Formül 69**

**Tablo 1** : Antimikrobiyal etkili benzimidazol türevleri

	<b>MSSA 13709</b>	<b>VSEF 29212</b>	<b>PISP 49619</b>	<b>E.coli 25922</b>
<b>1</b>	1-2	1	0.13	>32
<b>2</b>	0.25	0.25	0.25	4
<b>3</b>	0.13	0.25	0.25	>32
<b>4</b>	0.03	0.03	0.06	0.5

MIK değerleri ( $\mu\text{g/ml}$ ), MSSA=metisiline duyarlı *S. aureus*, VSEF=vankomisine duyarlı *E. faecalis*, PISP=penisiline orta duyarlı *S. pneumoniae*

Andrzejewska ve Ark., (2004) S-süstitüe 4,6-dihalojeno-2-merkaptto-1*H*-benzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antiprotozoal açıdan test ettiklerinde 4,6-dikloro ve 4,6-dibromo türevleri arasında önemli bir antibakteriyel aktivite farkı olmadığını bulmuşlardır. [Formül 70]'deki 1 ve 2 numaralı bileşikler 0.78-50  $\mu\text{g/ml}$  MİK değeri ile bütün test edilen Gram-pozitif bakterilere karşı standart olarak seçilen nitrofurantoiden 4-32 kere daha potent en aktif bileşikler olarak bildirilmiştir. Halojen varlığı antimikrobiyal aktiviteyi artırmakta ve 2-S-süstitüentinin varlığının da aktivite için olması gerektiği bulunmuştur. Bileşiklerin tümü *Giardia intestinalis*'e karşı  $IC_{50}=0.006-0.053 \mu\text{g/ml}$  ve bir bölümünde *Trichomonas vaginalis*'e karşı  $IC_{50}=0.0015-0.182 \mu\text{g/ml}$  değeri ile antiprotozoal aktivite göstermişlerdir. Bütün bileşikler *P. aeruginosa*'ya karşı inaktif bulunmuştur.

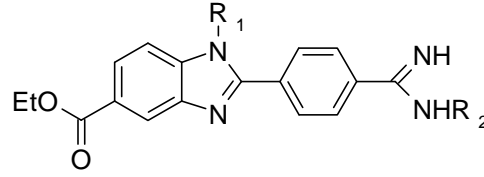


<b>Bileşik</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>
<b>1</b>	Cl	Cl
<b>2</b>	Br	Br

### Formül 70

Özden ve Ark., (2005) amid yada amidin grubu taşıyan bir seri yeni metil veya etil-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan değerlendirdiklerinde N<sup>1</sup> konumunda klorobenzil grubu taşıyan 2-(4-N-benzilkarboksamidinofenil)benzimidazol yapısı taşıyan [Formül 71]'deki 1-3 numaralı bileşikleri sırasıyla *S.aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı 1.56-0.39  $\mu\text{g/ml}$  aralığındaki MİK değerleri ile en aktif bileşikler olarak bildirmişlerdir. Benzimidazol

halkasına amidin grubunun girişinin, iyi bir Gram-pozitif antibakteriyel aktivite profili ile sonuçlandığını bildirmişlerdir.

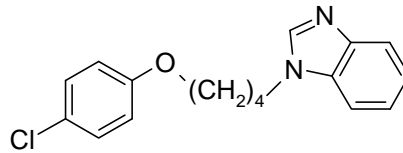


<b>Bileşik</b>	<b>R<sub>1</sub></b>	<b>R<sub>2</sub></b>
<b>1</b>	benzil	4-klorobenzil
<b>2</b>	2,4-diklorobenzil	4-klorobenzil
<b>3</b>	2,4-diklorobenzil	3,4-diklorobenzil

### Formül 71

Arjmand ve Ark., (2005) benzimidazol türevlerinin Cu(II) komplekslerinin hücrel DNA ile etkileşimini ve antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasında [C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>N<sub>8</sub>S<sub>2</sub>Cu]Cl<sub>2</sub> kompleksi, *S. aureus*, *E. coli* ve *A. niger*'e düşük konsantrasyon ile en iyi büyüme inhibisyonu yapan en aktif bileşik olarak bulunmuştur.

Khalafi-Nezhad ve Ark., (2005) bazı kloroariloksialkil imidazol ve benzimidazol türevleri ile yaptıkları çalışmada aşağıda formülü verilen benzimidazol türevinin [Formül 72] *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhi*'ye karşı orta derecede antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. Yapı-etki çalışmaları sonucunda fenoksi oksijeni etrafındaki ve azot atomu üzerindeki negatif elektrostatik potansiyelin dağılım miktarının *S.aureus*'a karşı olan antibakteriyel aktiviteyi direkt olarak etkilediğini belirtmişlerdir.

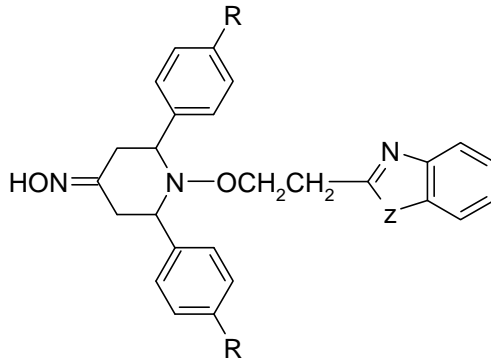


### Formül 72

Matyk ve Ark., (2005) antimikobakteriyel salisilanilidlerin bir seri süstitüe heterosiklik analoglarını sentezleyip bu bileşikleri *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium* ve *Mycobacterium kansasii*'ye karşı test etmişlerdir. Yapı-etki

çalışmaları sonucunda, açıl grubunun 4. ve 5. konum süstitüsyonunun antimikobakteriyel aktiviteyi artırdığını ve heterosiklik halkalardan benzimidazol taşıyan moleküllerin iyi antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır.

Yine Agh-Atabay ve Ark.,(2005) 1,3-bis(2-benzimidazolil)-2-tiyapropan ligand formu ve onun Pd(II) ve Zn(II) halojenür komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırdıklarında elde edilen bileşiklerin, standart antibiyotiklere eşit veya daha aktif geniş bir Gram-pozitif, Gram-negatif aktivite spektrumu ve antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir. Balasubramanian ve Ark., (2006) benzimidazol/benzoksazol-il-etoksipiperidon oksim yapısında bir seri bileşik sentezleyip bunların *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemiştir. [Formül 73]'deki 1 ve 2 numaralı bileşikler *S. aureus*, *E. coli* ve *B. subtilis*'e karşı potent antibakteriyel aktivite göstermiştir. 1, 3 ve 4 numaralı bileşikler ise *Candida albicans*, *Candida-51* ve *Aspergillus niger*'e karşı potent antifungal aktivite göstermiştir.



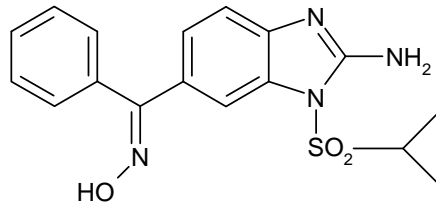
<b>Bileşik</b>	<b>R</b>	<b>Z</b>
1	Cl	NH
2	OCH <sub>3</sub>	NH
3	Cl	O
4	OCH <sub>3</sub>	O

**Formül 73**

Ateş-Alagöz ve Ark., (2006) sentezlemiş oldukları 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1H-benzimidazol-5-karboksamidin analoglarının Gram-pozitif bakteri ve funguslara karşı iyi bir aktivite profili gösterdiklerini bulmuşlardır. Benzimidazol halkasının N<sup>1</sup> konumunda hacimli alkil grupları taşıyan türevler *S. aureus*, MRSA, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı 0.78-1.56 µg/ml MİK değerleri ile en aktif bileşikler olarak bildirilmiştir.

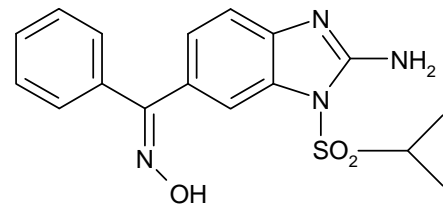
### 1.3. Antiviral Etkili Benzimidazol Türevleri

Wikel ve ark., (1980) 6-(((hidroksiimino)fenil)metil)-1-((-izopropil)sülfonil)-1H-benzimidazol-2-amin [Formül 74a-b] ve analoglarını sentezleyip, syn ve anti izomerlerini kristalizasyon ile ayırıp, yapılarını  $^{13}\text{C}$  NMR ile kanıtlayarak soğuk algınlığı ve akut solunum yolu enfeksiyonlarından en fazla sorumlu olan rhinovirüsüne karşı *in vitro* etkilerini test etmişlerdir. Bu bileşiklerin bilinen bütün rhinovirüs tiplerin karşı etkili olduğu bildirilirken anti-izomerin daha potent olduğu da belirtilmiştir.



Enviroksim (syn)

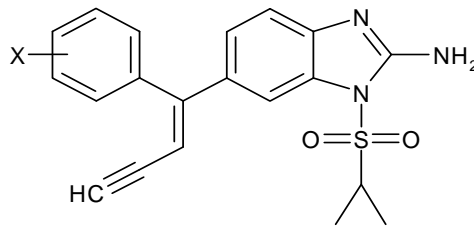
**Formül 74a**



Enviraden (anti)

**Formül 74b**

Potent antiviral bir bileşik olan bu türevin (Enviroksim) biyoyararlılığının zayıf olması ve emetik yan etkisinden dolayı Victor ve ark., (1997a) enviroksime analog bir seri vinilasetilen benzimidazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşikler içerisinde para konumunda flor taşıyan türevin [Formül 75] farelerde iyi bir oral biyoyararlanım göstererek viral RNA sentezini inhibe ettiğini bildirmişlerdir. Bu sonucun kesin olmamakla birlikte yapıya elektron çekici flor atomunun süstitüe olması ile aromatik halkanın metabolik oksidasyonunu desaktive etmesinden dolayı hızlı metabolize olmasının önlenmesi ve böylece biyoyararlanımını artırmasına bağlı olabileceğini ya da lipofilik özellikteki florun yapıya eklenmesi ve hidrojen bağı yapabilmesinin absorpsiyon olayına katkıda bulunabileceğini ileri sürmüşlerdir.



X = 3-F, 4-F

**Formül 75**

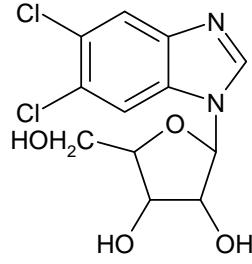
Tebbe ve ark., (1997) vinilasetilen benzimidazol türevlerinin antiviral biyoyararlanımlarını incelediklerinde, bileşiklerin terapötik indeksinin yüksek olduğunu ve selüler toksisite-antiviral aktivite arasında gözle görünür bir ilişkinin olmadığını gözlemişlerdir. Her ne kadar mono ve disüstitüe floro analoglar benzer  $IC_{50}$  değerlerine sahip olsalar da, m-floro vinilasetilen türevi bileşik test edilen diğer süstitüe türevlerden biraz daha aktif bulunmuştur. Aynı araştırmacı grubu aktivitede elektronik etkilerin rolünü incelediklerinde, para pozisyonunda elektron verici grupların olması gerektiğini, meta pozisyonunda sterik etkileşmelerden dolayı flor atomunun klor ile yer değiştirmesi durumunda aktivitede önemli bir düşüşün olduğunu, benzimidazol halkasının C-4 atomunun yerine azot atomu geldiğinde ise aktivitenin tamamen ortadan kalktığını bildirmişlerdir. Sonuç olarak aktivite için benzimidazol çekirdeğinin elektronik özelliğinin çok önemli olduğu, fenil halkasında halojen bulunması ile oral plazma düzeyi arasında bir ilişkinin bulunduğu, vinilasetilen benzimidazol türevlerinin yalnızca geniş bir aktivite spektrumuna ve potanse sahip olmakla kalmayıp çok iyi bir oral biyoyararlanım gösterdikleri bildirilmiştir. Aynı araştırmacı grubu (1999), önceki çalışmalarında bildirdikleri olumlu sonuçlara rağmen asetilen süstitüsyonu sonucu hepatotoksik etkilerin arttığını dolayısıyla daha ileri çalışmalardan vazgeçilmesi gerektiğini bildirmişlerdir.

Victor ve ark., (1997b) daha önceki çalışmanın bir devamı olarak enviroksimin C-2 analoglarının antiviral aktivitesini ve bu süstitüsyonunun aktivitedeki rolünü incelemişlerdir. Sonuç olarak, primer amin grubunun en yüksek aktiviteyi verdiğini, C-2'de dimetilamino gibi hacimli gruplar olduğunda ise sterik engel nedeniyle aktivitede önemli bir azalma olduğunu, C-2'deki amino hidrojenin N1'deki sülfonil oksijeniyle güçlü bir hidrojen bağı yaptığını ve antiviral yöre de etkileşim için ikinci hidrojenin bulunuşu ile de istenen yönlenmenin sağlanmasıyla enviroksimde olduğu şekilde aktivitenin artmasında rol oynayabileceğini bildirmişlerdir. Bileşiklerden 2. konumda hidrojen ve tiyometil taşıyan türevlerde enviroksim kadar olmasa da önemli bir aktivite gözlenmiştir. Singh ve Varma (1988) 5-kloro-2-süstitüe-fenilbenzimidazol analoglarında kayda değer antiviral aktivite gözlemişlerdir.

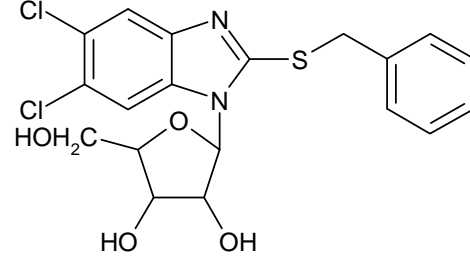
HCMV (Human Cytomegalo Virus), insanda enfeksiyona neden olan sekiz herpes virüsünden bir tanesidir. HCMV enfeksiyonları, AIDS gibi immun sistem yetersizliğine bağlı hastalıklarda oldukça yaygın olarak gözlenen ve hayatı tehdit eden fırsatçı viral enfeksiyonlardır. HCMV enfeksiyonu allogenik kemik iliği transplantasyonu ve renal transplantasyon alıcısının ölümünden birinci derecede sorumludur. HCMV enfeksiyonunun tedavisi zordur çünkü sadece birkaç terapötik alternatif vardır. Vidarabin, interferonlar ve asiklovir gibi iyi bilinen antiviral ilaçlar HCMV'ye karşı etkili değilken gansiklovir, foskarnet, sidofovir, fomivirsen ve valgansiklovir bu enfeksiyonun tedavisi için FDA tarafından onaylanmış ilaçlardır. Bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların pek çoğunda klinik olarak iyileşme olmasına rağmen zayıf oral biyoyararlanım, granülositopeni (gansiklovir) ve renal bozukluklar (foskarnet ve sidofovir) gibi yan etkilere sahip olmaları nedeniyle daha potent ve daha selektif, aynı zamanda rezistans oluşumu nedeniyle farklı etki mekanizmasına sahip antiviral ilaçlara ihtiyaç vardır.

Devivar ve ark., (1994) daha önce antiviral aktivitesi olduğu bilinen DRB'nin (5,6-dikloro-1- $\beta$ -D-ribofuranozil benzimidazol) (Tamm ve ark., 1954) [Formül 76] ve 2-sübstitüe-DRB analoglarının (Townsend ve Revankar, 1970) antiviral profilini geliştirmek üzere bu yapı üzerinde bir takım modifikasyonlar gerçekleştirmişlerdir. Halojenli benzimidazol N-glikozidlerin yüksek inhibitör aktivitesinin halojen ve karbonhidrat süstitüentlerine bağlı olması ve en yüksek inhibitör aktivitenin de  $\beta$ -ribofuranoz süstitüenti varlığında gözlenmesi nedeniyle (Camarasa ve ark., 1988), 2-alkiltiyo- ve 2-benziltiyo-5,6-dikloro-1-( $\beta$ -D-ribofuranozil)benzimidazol yapısında bileşikler sentezleyip HCMV'ye karşı inhibitör etkilerini incelemişlerdir. Sentezlenen türevlerin genelde iyi sayılabilecek düzeyde inhibitör aktivite gösterdiği belirtilmekle birlikte aşağıda [Formül 77] yer alan türev en etkili ve en az sitotoksik etkiye sahip olduğu bildirilmiştir. Bu türev HCMV'ye karşı DRB'den 2-3 kat daha aktiftir ve sitotoksitesi de DRB'nin yarısı ya da dötte biri kadardır. 2. Konumda proparjiltiyo ya da siyanometiltiyo süstitüentlerini taşıyan türevlerinde DRB'den daha aktif olduğu ancak sitotoksite özelliğinin [Formül 77]'deki türev kadar iyi olmadığı da bildirilmiştir. Bu bileşikler foskarnet ve asikloviden daha etkiliyken, sitotoksitelerinin bilinen bu ilaçlardan daha fazla olduğu bildirilmiştir. İncelemeler

sonucunda daha etkin antiviral bileşiklere ulaşmada 2. konum substitüsyonun önemine dikkat çekmişlerdir.

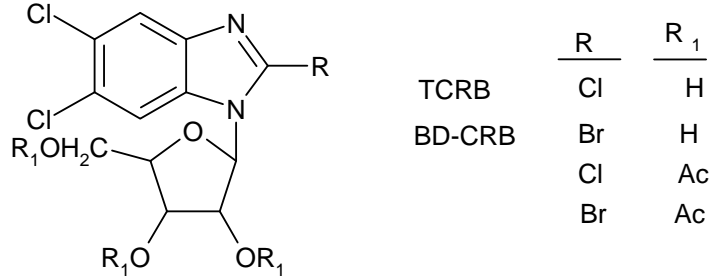


**Formül 76**



**Formül 77**

Townsend ve ark., (1995) DRB'nin 2-kloro(TCRB) ve 2-bromo(BDCRB) analoglarını ve bunlarında tri-O-asetil [Formül 78] türevlerini sentezleyip *in vitro* HCMV aktivitesini araştırmışlardır. TCRB ve BDCRB analogları HCMV'ye karşı oldukça etkili ve nonsitotoksik oldukları gözlenmiştir. Her iki bileşiğinde DNA sentezinin inhibisyonunu içeren yeni bir mekanizma ile HCMV'yi selektif ve potent bir şekilde inhibe ettikleri ve bu nedenle DRB'den üstün oldukları bildirilmiştir. Tri-O-asetil türevleri de nonsitotoksik konsantrasyonlarda HCMV replikasyonunu inhibe etmeleri nedeniyle gansiklovir ve foskarnetten daha üstün oldukları bildirilmiştir.

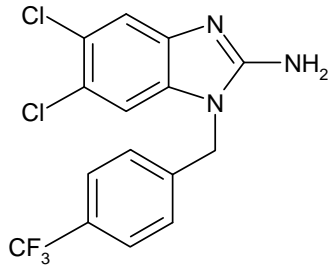


**Formül 78**

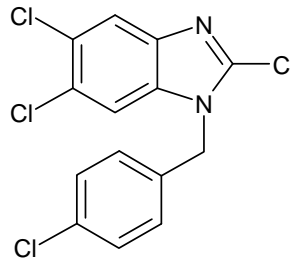
Zou ve ark., (1997) 2-kloro-1- $\beta$ -D-ribofuranozil benzimidazolün 5. ve 6. konumunda difloro, dibromo ve diiyodo substitüentlerini taşıyan analogları sentezleyip antiviral açıdan test ettiklerinde, bu türevlerin de HCMV'ye karşı etkili olduğunu ancak sitotoksiteleri nedeniyle TCRB'den üstün olmadıklarını bildirmişlerdir. Araştırmacılar, bileşiklerin HCMV'ye karşı aktivitesi ve enfekte

olmamış hücrelerdeki toksisitesi açısından 5. ve 6. konumlarındaki sübstituentlerin elektronegativitesinin ve büyüklüğünün önemli olduğuna dikkat çekmişlerdir.

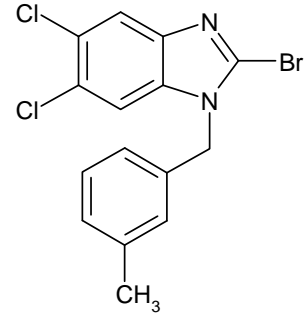
Porcari ve ark.'ları da (1998) daha önce antiviral aktivitesi bulunmuş olan 2,5,6-trikloro-1-( $\beta$ -D-ribofuranozil)benzimidazolün nonnükleozit analogları olan 1-(sübstüebenzil)-2-sübstüe-5,6-diklorobenzimidazol türevlerini antiviral yönden incelemişler ve sonuç olarak bu bileşiklerin HCMV'ye karşı benzimidazol ribonükleozidlerden daha az aktif, HSV-1'e karşı ise inaktif olduğunu, bileşiklerden bazısının ise HIV'e karşı aktif olduğunu bildirmişlerdir. Sitotoksikite ve HIV'e karşı aktivitenin en iyi şekilde ayrılması için 2. konumda bir Cl veya Br atomuna ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. 2-Kloro ve 2-bromo serileri, 2-amino serilerinden daha az toksik bulunmuştur. Yapılan incelemeler sonunda aşağıda formülü yer alan bileşikler [Formül 79-81] ümit verici olarak belirtilmiştir.



**Formül 79**

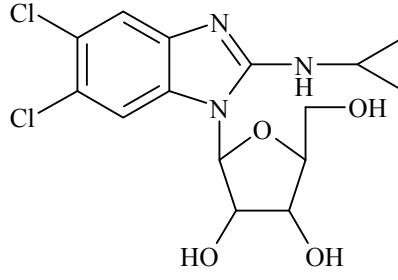


**Formül 80**



**Formül 81**

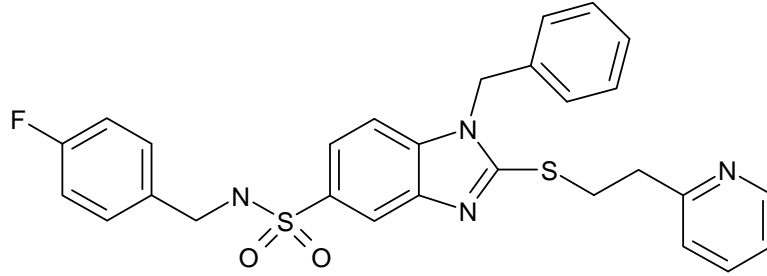
Biron ve ark.'ları (2002) sentezledikleri maribavir (5,6-dikloro-2-izopropilamino-1-( $\beta$ -L-ribofuranozil)-1H-benzimidazol, benzimidavir, 1263W94) bileşiğinin [Formül 82], HCMV'ye karşı BDCRB ve gansiklovirden daha potent, gansiklovirden daha az toksik etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Ayrıca benzimidavir gansiklovire dirençli suşlarda da etkili bulunmuştur. Yapılan farmakokinetik çalışmalarda benzimidavirin oral biyoyararlanımının sıçanlarda oldukça yüksek (%88-92), maymunlarda ise değişken (%42-58) olduğu görülmüştür. Bileşiğin Faz I ve Faz II çalışmaları (Evers ve ark., 2002) yapılmış, günümüzde de Faz III çalışmaları (Adis İnt. Litd., 2007) devam etmektedir.



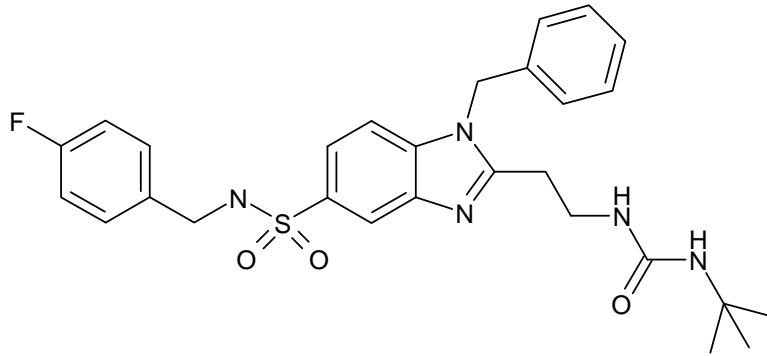
Formül 82

### 1.3. Diğer Farmakolojik Etkili Sülfonamido Benzimidazol Türevleri

Hashimoto ve ark.'ları (2005) bazı yeni benzimidazol-5-sülfonamidleri [Formül 83] sentezlemişler ve bu bileşiklerin nonpeptid LHRH'a antagonist etkilerini incelemişlerdir. Sülfonamide bağlı fenil halkasının para konumunda elektron çekici grubun olması ve benzimidazol halkasının 2. konumunda -O- ve -N- grubu yerine -S- grubunun bulunması etkiyi arttırmıştır. Li ve ark.'ları (2005) ise yapı aktivite çalışmalarında 2. konumda *tert*-bütül üre parçasının bağlanmasıyla aktivitede artış olduğunu bildirmişlerdir [Formül 84]. .



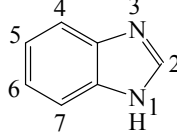
Formül 83



Formül 84

#### 1.4. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzene 4 ve 5. konumlarından imidazol halkasının kaynaşması ile benzimidazol halka sistemi [Formül 85] meydana gelmiştir.



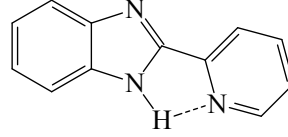
**Formül 85**

Yukarıdaki formülde de görüldüğü üzere, 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 raslanmaktadır. 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 tautomerizim 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 assosiyel halde bulunur. İmino hidrojeninin süstitüsüyonu kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür (Hoffmann,1953).

Hisano ve Ichikawa (1974), benzimidazolün 2. konumuna H, 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 86].

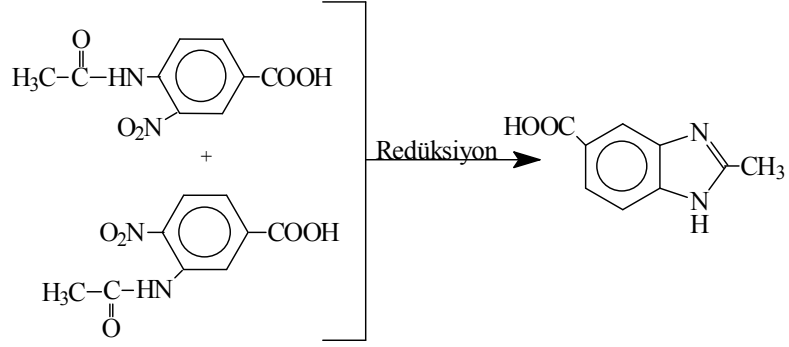


**Formül 86**

Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallerle tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine  $\text{AgNO}_3$  ilavesi ile suda az çözünen gümüş tuzu oluşur. Bu tuz seyreltik mineral asitlerde ve asetik asitte çözünür. 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,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

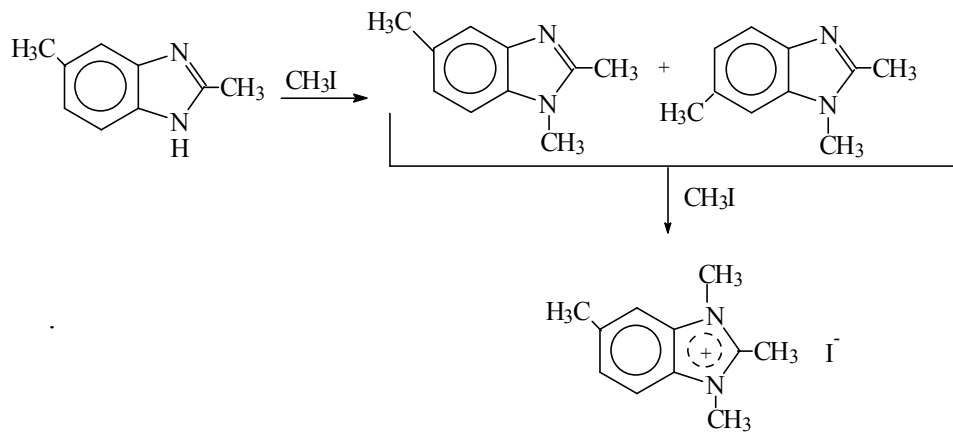
Benzimidazoller, asitlerle tuz oluşturma kabiliyetine sahip bazı bileşiklerdir. Rogers ve Clayton (1972), yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış türevleri 305 nm de floresans vermektedir. Bazı karakterleri piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol ( $\text{Pka}$  5.5 ), imidazol den ( $\text{Pka}$  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.

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Benzimidazollerin tautomerik karakteri nedeniyle aşağıda da gösterildiği gibi 3-nitro-4-asetamido-benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol elde edilmiştir (Green ve Day,1942) [Şema 2].



Şema 2

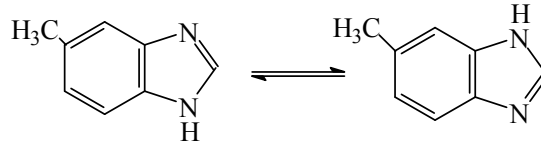
Benzimidazolün tautomerizmi, nötral şartlarda da oluşmaktadır. 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5,-trimetil benzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol, ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşılmaktadır (Green ve Day, 1942) [Şema 3].



Şema 3

Ayrıca, Elquero ve Ark., (1975)  $^1\text{H-NMR}$  spektroskopisi ile 2. konumda, heteroatom üzerindeki hidrojen ile intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bir süstitüentin bulunması halinde, proton değişme hızının yavaşladığını kanıtlamışlardır. Aynı zamanda ortama konsantre  $\text{H}_2\text{SO}_4$  ilavesi ile benzimidazolium iyonu oluşturarak da bu süreç büyük ölçüde yavaşlatılabilmektedir. Zira bu esnada H-2 protonu azot atomları üzerindeki her bir hidrojen ile etkileşerek triplet vermektedir ( $J_{1,2} = J_{2,3} = 2.5 \text{ Hz}$ ).

5(6)-metilbenzimidazol gibi simetri düzlemi içermeyen türevlerin iki farklı izomer formuna sahip olması imino azotunun mevcudiyetinden kaynaklanmaktadır [Denklem 1]. Bu tip bileşiklerde kesin yapıyı tanımlamak mümkün olmayabilir. Aşağıda görüldüğü gibi 5-metilbenzimidazol, 6-metilbenzimidazolün tautomerik formudur. Aynı durum 4(7)-süstitüe benzimidazol ile de örneklenebilir (Rabinowitz ve Wagner, 1951) .



**Denklem 1**

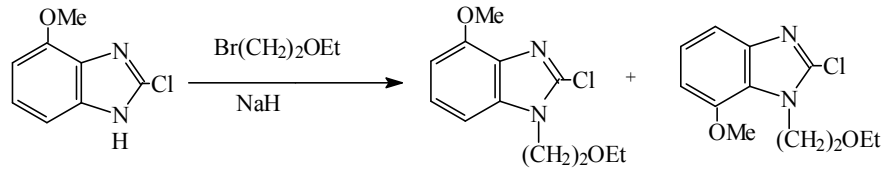
Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin: 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent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

Benzen üzerindeki süstitüentin karakteri azot üzerinden süstitüsyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. 4. konum süstitüentleri, önemli ölçüde elektrostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahipken, 5. konumdaki süstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değiştiği de

bildirilmiştir (Howell ve Rasmussen, 1993). Benzimidazolün 5(6). 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-fenil benzimidazol de gözlenememesinin, molekülde, hetero aril gruplar varlığında NH asiditesinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (Lee ve Jeoung, 1996).

Iemura ve Ark., (1989)2-kloro-4-metoksibenzimidazolün, imino hidrojeninin süstitüsüyonu ile 2-kloro-1-(2-etoksietil)- 4-metoksi-1*H*-benzimidazol ve 2-kloro-1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1*H*-benzimidazol yapılarını elde etmişler ve bu izomerleri kolon kromatografisi ile ayırmayı başarmışlardır [Denklem 2].

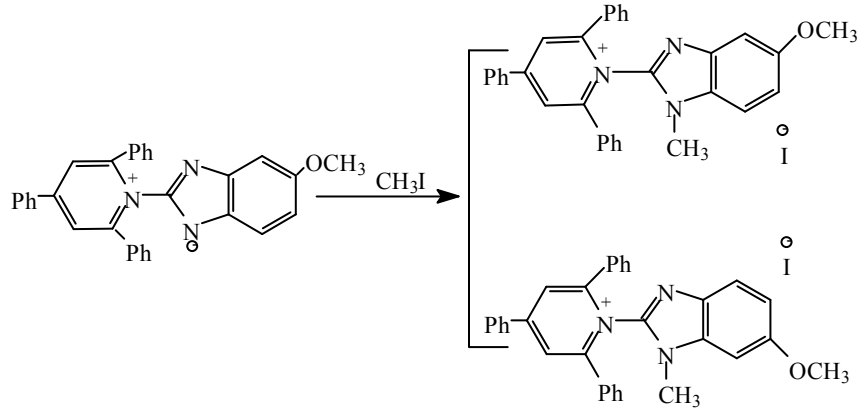


## Denklem 2

Matassa ve Ark., (1990) 5-nitrobenzimidazolü, 3-metoksi-4-bromometil metilbenzoat ile 1. konumdan alkillediklerinde elde ettikleri izomer karışımını kolon kromatografisi ile ayırabildiklerini 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 metiliodür den 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 4].



**Şema 4**

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 ettiklerini bildirmişlerdir.

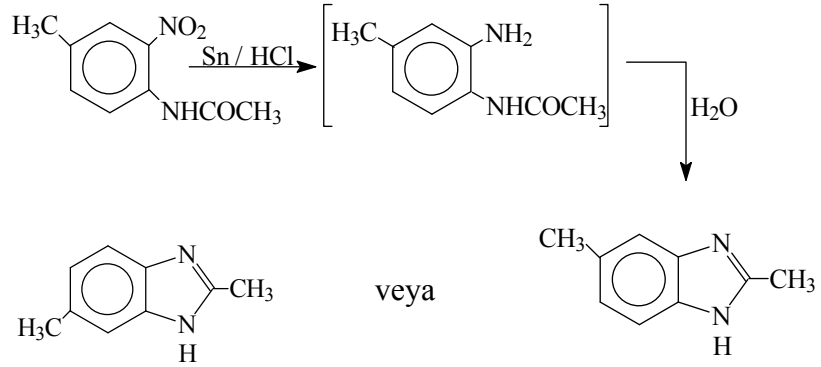
Katritzky ve Rachwal (1994), alışılmadık alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözümlenmek üzere, 5-nitrobenzimidazol üzerinden selektif alkilasyon ile 1-metil-5-nitrobenzimidazol ve 1-metil-6-nitrobenzimidazol regioizomerlerinin ayrı ayrı elde edilebileceğini bildirmişlerdir. Arnau ve Ark., (1995) ise sentez sonucu elde ettikleri izomer karışımını ancak preparatif ince tabaka kromatografisi ile ayırabildiklerini bildirmişlerdir.

### 1.5. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Benzimidazol sentez yöntemlerinde çoğunlukla o-fenilendiamin ya da bunu verecek sübtitüe türevlerinin başlangıç maddesi olarak kullanıldığı görülmektedir.

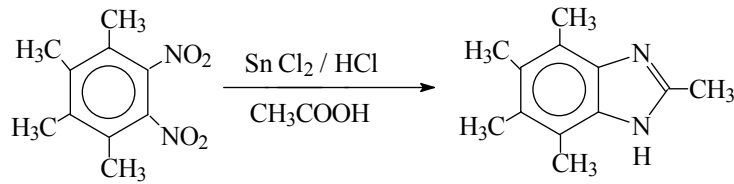
### 1.5.1. Açılmiş o-nitroarilaminlerden hareketle :

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilerek 2,5 (veya 2,6) dimetil benzimidazol türevine ulaşılmıştır [Şema 5] (Wright,1951).



Şema 5

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, izole edilmeksizin redüksiyonu benzimidazol yapısını oluşmasına neden olmaktadır. 1,2-dinitro-3,4,5,6-tetrametilbenzen'in aynı redüksiyon koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentametil benzimidazol oluşmaktadır [Denklem 3] (Smith ve Harris,1935 ; Smith ve Moyle,1936).

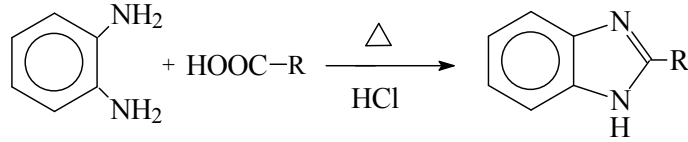


Denklem 3

### 1.5.2 o-Fenilendiaminler ile karboksilik asitler, asit anhidritleri , esterler ya da amidlerden hareketle:

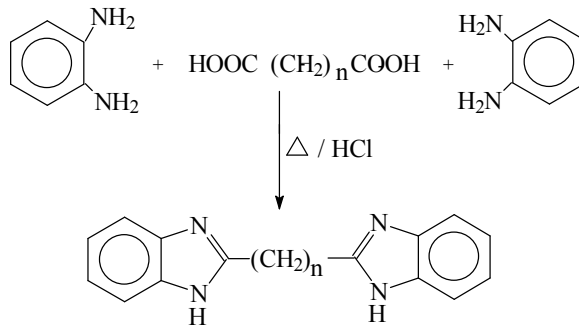
Ladenburg (1875), o-Fenilendiamin ve karboksilik asidin reaksiyonu ile ilk benzimidazol sentezini gerçekleştirmiştir. 3,4-Diaminotoluen, glasiyal asetik asit içinde ısıtılarak 2,5-(ya da 2,6 )dimetil benzimidazol elde edilmiştir.

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



**Denklem 4**

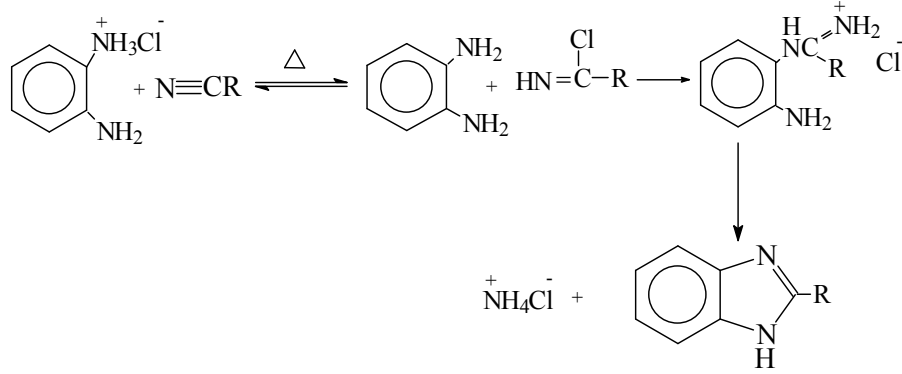
Hiç bir süstitüent taşımayan benzimidazol ana halkası, o-fenilendiamin ile formik asit muamele edilerek sentezlenmiştir (Wright,1951). 2-Alkil benzimidazoller de yine o-fenilendiamin ile karboksilli asidlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool ve ark., 1937). İki mol o-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik HCl'li ortamda ısıtılması sonucu major ürün olarak bisbenzimidazoller elde edilmektedir [Şema 6] (Phillips, 1942) .



**Şema 6**

### 1.5.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle :

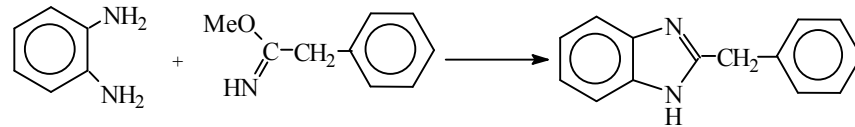
o-Fenilendiamin'in mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsübstitübenzimidazol yapısı elde edilmektedir [Şema 7] (Wagner,1940 ; Hölljes ve Wagner,1944 ).



Şema 7

### 1.5.4. o-Fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden hareketle :

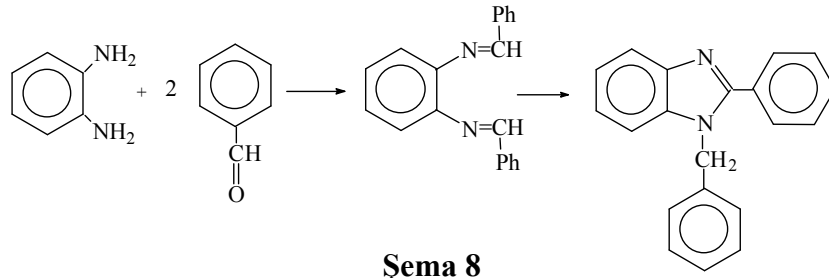
o-Fenilendiamin ile fenasetimino metil eterin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol oluşmaktadır [Denklem 5] (King ve Acheson, 1949).



Denklem 5

### 1.5.5. o-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle :

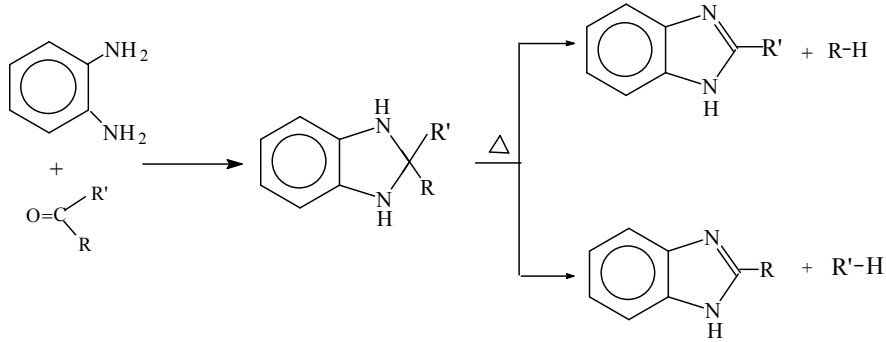
Bir mol o-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasından schiff bazını izleyerek, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir [Şema 8] (Hinsberg,1886; Hinsberg,1887).



Şema 8

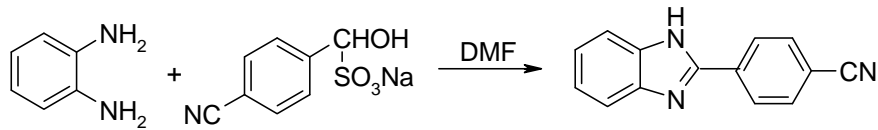
Weidenhagen (1936), aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünü, katalizör olarak, bakır asetat kullanımı ile gideren bir yöntem önermiştir.

o-Fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiğinde 2,2-disüstitüe benzimidazolinleri vermekte ve bu oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır [Şema 9] (Elderfield ve Kreysa,1948 ; Elderfield ve Mc Carthy, 1951).



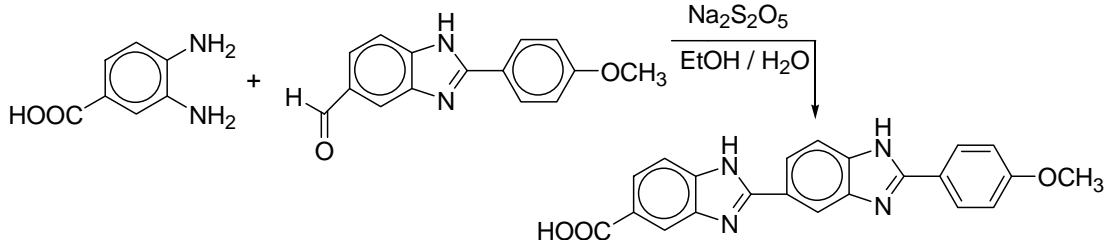
Şema 9

o-Fenilendiamin ile 4-siyanobenzaldehitin sodyumbisülfid tuzu DMF içerisinde reaksiyona sokularak 4-(1H-benzimidazol-2-il)benzonitril elde edilmektedir [Denklem 6] (Ridley ve ark., 1965).



Denklem 6

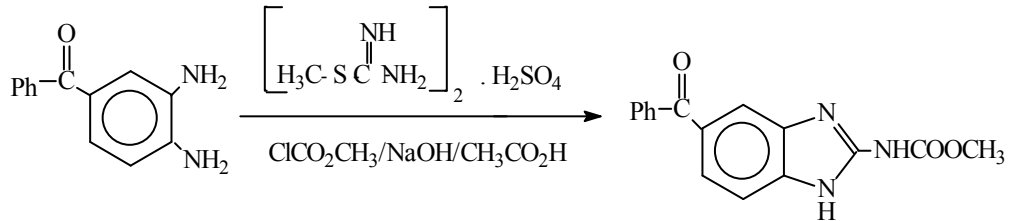
2-(4-Metoksifenil)benzimidazol-5-karboksaldehit, sodyum piro-sülfüt varlığında 3,4-diaminobenzoik asit ile reaksiyona girmiş ve bis-benzimidazol türevi bir bileşik sentezlenmiştir [Denklem 7] (Ji ve ark., 2001).



**Denklem 7**

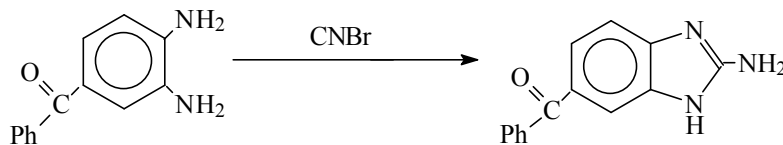
### 1.5.6. Diğerleri :

**A.** o-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımı arasından, bazik ortamda 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir [Denklem 8]. Antihelmantik etkili mebendazol bu yolla sentezlenmiştir. (Raeymaekers ve ark., 1978).



**Denklem 8**

**B.** 3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir [Denklem 9] (Ohemeng ve Roth, 1991).



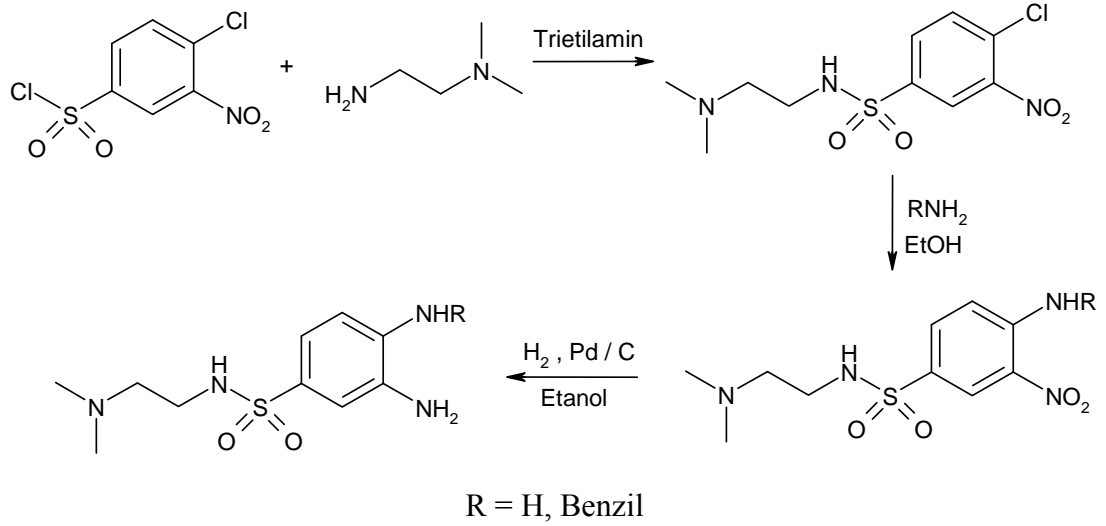
**Denklem 9**

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

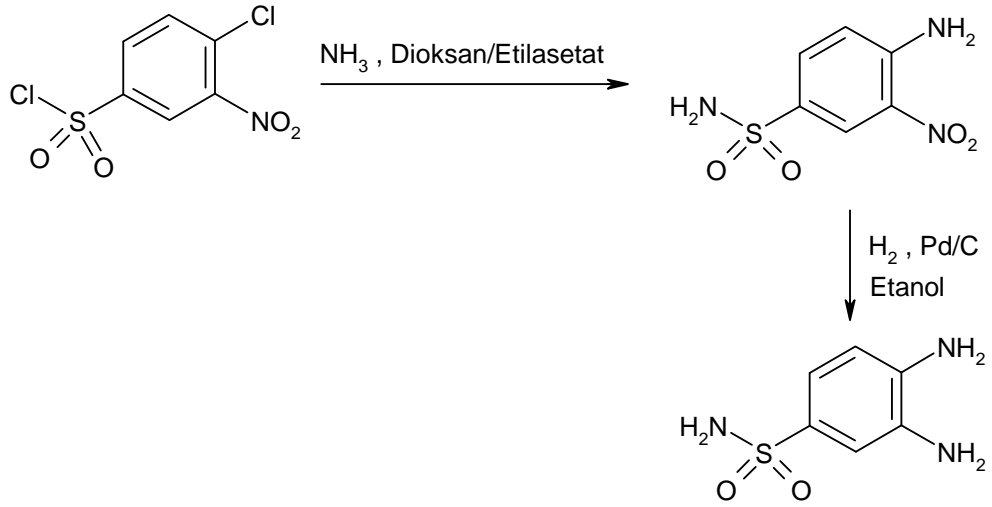
### 2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri

#### 2.1.1. Ticari Olmayan Başlangıç Maddelerinin Sentezleri

Sonuç ürün olarak tasarlanan benzimidazol bileşiklerine ulaşmak için başlangıç maddeleri farklı yollarla sentezlenmiştir. Benzimidazol-5(6)-sülfonamid türevleri için öncelikle sülfonamid yapısı oluşturulmuş sonra azot atomuna bağlı 1. konumda süstitüent taşıyan o-fenilendiamin türevleri; klor atomunun uygun amin türevleri ile aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ve daha sonra da nitro grubunun redüksiyonu ile elde edilmiştir [Şema 10-11].

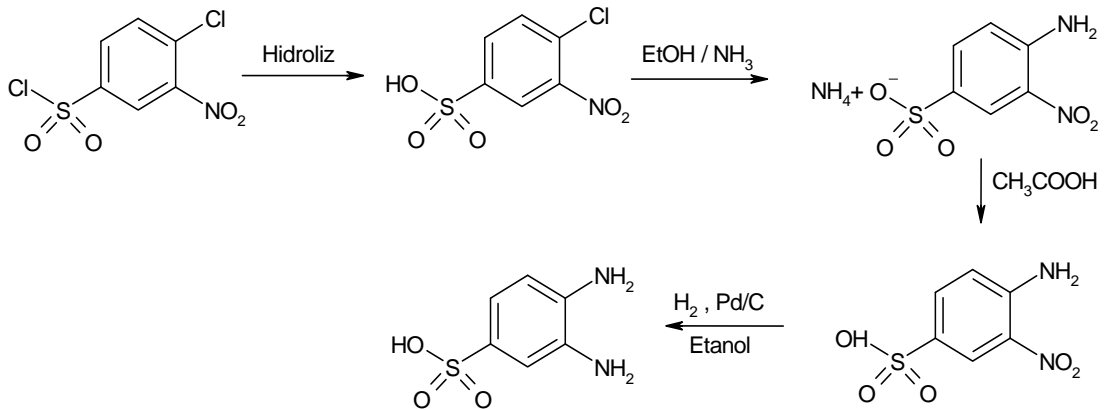


Şema 10

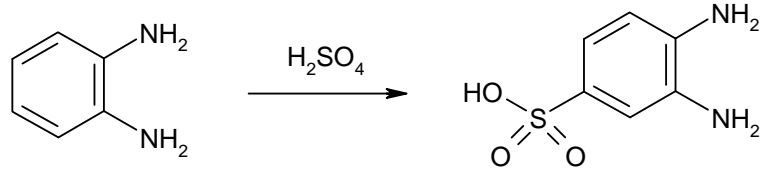


Şema 11

Benzimidazol-5(6)-sülfonik asit türevleri için kullanılan 3,4-diaminobenzen sülfonik asit farklı iki yöntemle sentezlenmiştir. Birinci yöntemde 4-kloro-3-nitrobenzensülfonil klorürün hidrolizi ile sülfonik asit türevi elde edilmiş, sonra amonyak gazı ile 4. konumda yer alan klor grubu nükleofilik süstitüsyonla amin grubu ile yer değiştirmiş, asetik asit ile sülfonik asite çevrilmiş ve nitro grubu  $\text{H}_2$ , Pd/C katalizörlüğünde redüklenerek 3,4-diaminobenzenesülfonik asit türevine geçilmiştir [Şema 12]. Diğer yöntemde o-fenilendiamin doğrudan dumanlı sülfürik asit ile reaksiyonu sonucu hazırlanmıştır [Şema 13].

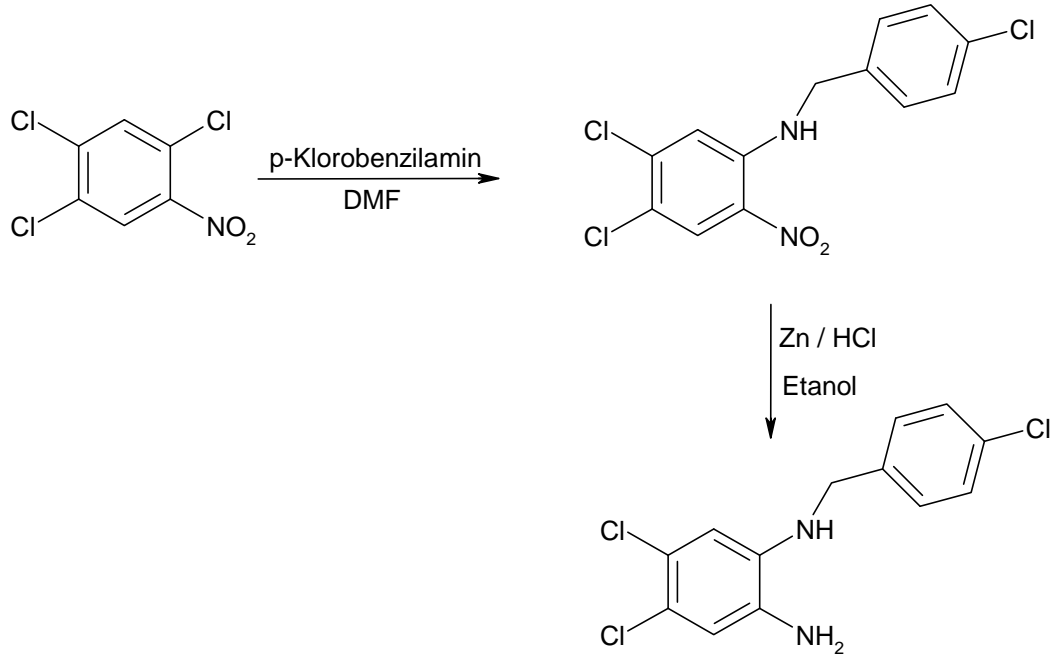


Şema 12



Şema 13

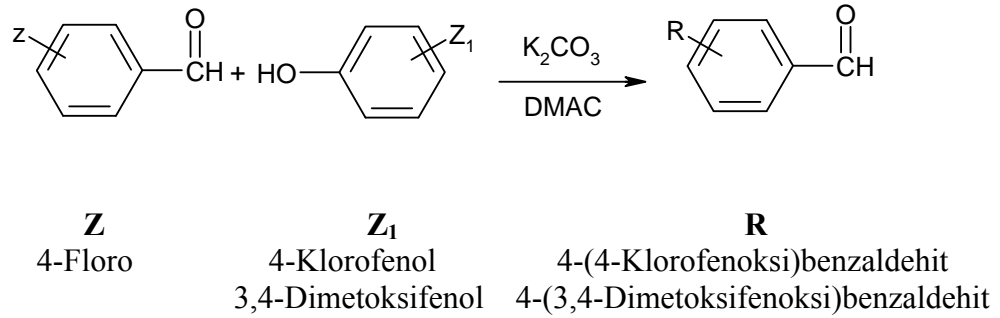
5,6-Diklorobenzimidazol türevleri için ise ilk önce 1,2,4-trikloro-5-nitrobenzen, 4-klorobenzilamin ile DMF içerisinde reaksiyona girerek 1. konumda 4-klorobenzilamin grubu elde edilmiş, ikinci konumdaki nitro grubu ise Zn/HCl ile redüklenerek 4,5-dikloro-1-(4-klorobenzil)benzen-1,2-diamin türevine geçilmiştir [Şema 14].



Şema 14

### 2.1.2. Eter Yapısı Taşıyan Aldehit Türevi Bileşiklerin Sentezi

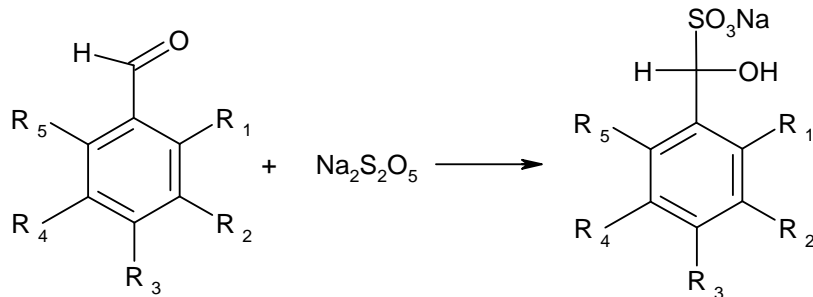
4-Fluoro benzaldehitin 4-klorofenol ile ve 4-fluoro benzaldehitin 3,4-dimetoksifenol ile  $K_2CO_3$ 'lü ortamda DMAC içindeki reaksiyonuyla eter yapısı taşıyan iki aldehit türevi (**14**, **15**) sentezlendi [Şema 15] (Yeager ve Schissel, 1991; Yeager ve Schissel, 1995).



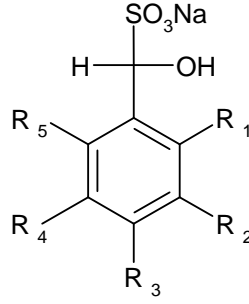
Şema 15

### 2.1.3. Aldehitlerin $Na_2S_2O_5$ Katım Ürünlerinin Hazırlanması

Benzimidazol halkasının siklizasyonunu sağlayan bir diğer başlangıç maddeleri olan benzaldehit türevi bileşikler etanolde çözüldü.  $Na_2S_2O_5$ 'in sudaki çözeltisi aldehit çözeltisinin üzerine damlatılarak karıştırıldı ve böylece katım ürünleri (**K<sub>1</sub>-K<sub>11</sub>**) elde edildi [Şema 16] [Tablo 2] (Ridley ve ark., 1965).



Şema 16



**Tablo 2 : Sentezlenen Benzaldehit Katım Ürünleri**

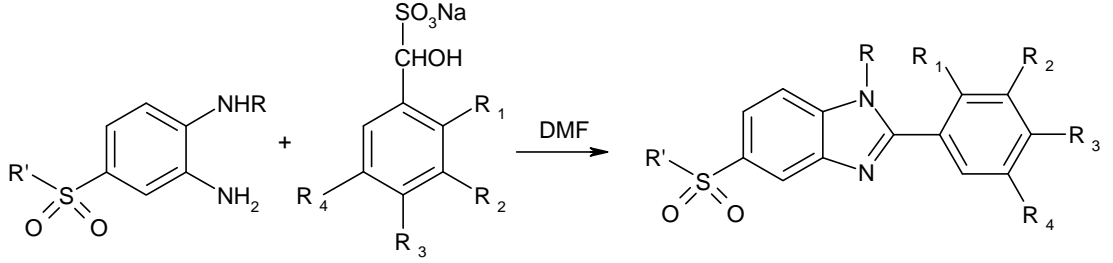
Bileşik No	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>
K <sub>1</sub>	H	Cl	Cl	H	H
K <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H
K <sub>3</sub>	H			H	H
K <sub>4</sub>	H	H		H	H
K <sub>5</sub>	H	H		H	H
K <sub>6</sub>	Cl	Cl	H	Cl	H
K <sub>7</sub>	H	Br	F	H	H
K <sub>8</sub>	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H
K <sub>9</sub>	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H
K <sub>10</sub>	H	SO <sub>3</sub> H	H	H	H
K <sub>11</sub>	Cl	H	H	H	Cl

#### 2.1.4. Benzimidazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

##### Metod A

Tasarlanan benzimidazol türevleri, sübtitüe-o-fenilendiaminlerin sübtitüe

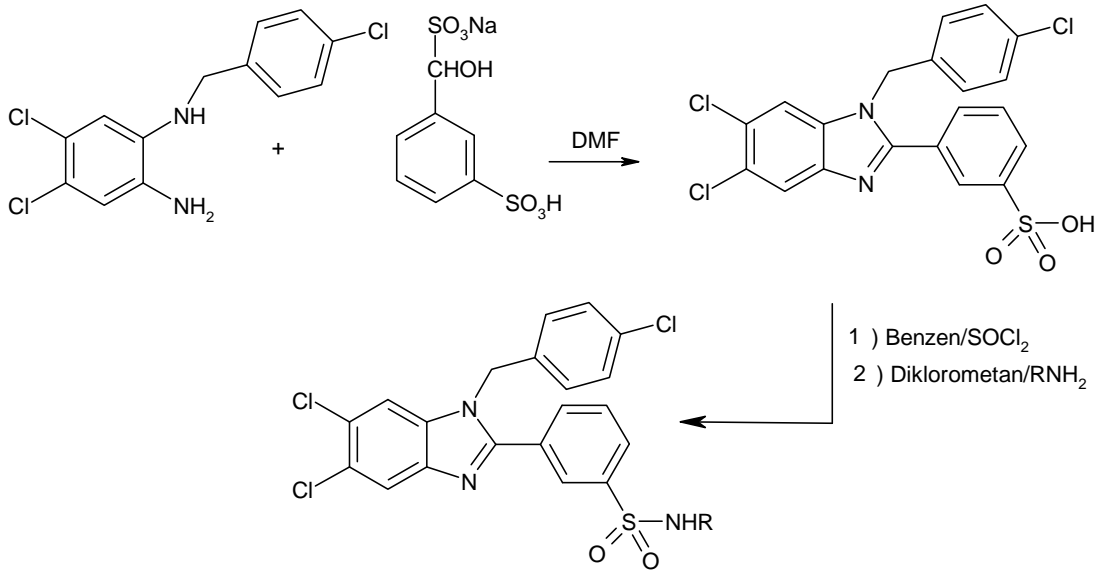
benzaldehit tuzları ile DMF'li ortamda reaksiyona girmesi sonucunda halka siklizasyonu ile elde edilmiştir [Şema 17].



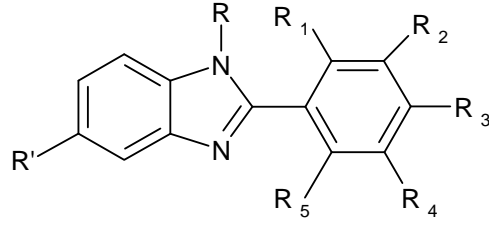
Şema 17

### Metod B

Bu yöntemde, önce 3-[5,6-dikloro-1-(4-klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]benzen-sülfonik asit Metod A'ya göre hazırlanmış, sonra sülfonik asit grubu önce açıl klorürüne çevrilmiş sonra da amin türevlerinin eklenmesiyle sülfonamid yapılarına geçilmiştir [Şema 18].



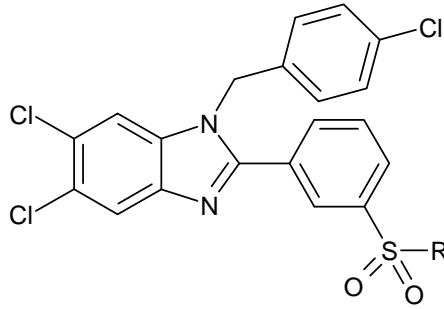
Şema 18



**Tablo 3** : Sentezlenen 2,5-Disubstitüebenzimidazol Türevleri

Bileşik	R'	R	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	R <sub>4</sub>	R <sub>5</sub>	Metod
16		H	H	Cl	Cl	H	H	A
17		H	H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	A
18		H	H			H	H	A
19		H	H	H		H	H	A
20		H	H	H		H	H	A
21		H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	A
22		H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	A
23			H	Cl	Cl	H	H	A
24			H	CF <sub>3</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	A
25			Cl	Cl	H	Cl	H	A
26			H	Br	F	H	H	A

27			H	H		H	H	A
28		H	H	Cl	Cl	H	H	A
29		H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	A
30		H	H	H		H	H	A
31		H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	A
32	HOO <sub>2</sub> S	H	H	Cl	Cl	H	H	A
33	HOO <sub>2</sub> S	H	Cl	H	H	H	Cl	A
34	HOO <sub>2</sub> S	H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	A
35	HOO <sub>2</sub> S	H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	A
36	HOOC	H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	A
37	HOOC	H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	A
38	NC	H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	A
39	O <sub>2</sub> N	H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	A
40	H	H	OH	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>3</sub>	H	H	H	A



**Tablo 4 : Sentezlenen 5,6-Diklorobenzimidazol Türevleri**

Bileşik	R	Metod
41	OH	A
42		B
43		B
44		B

## 2.2. Materyal ve Yöntem

### 2.2.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

#### 2.2.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları esnasında reaksiyonların yürüyüşünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) yararlanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF<sub>254</sub> (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm ve 366 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır. Kolon kromatografisi için silicagel 60, 0.040-0.060 mm (230-400 mesh) kullanılmıştır.

İTK çalışmaları esnasında aşağıda verilen solvan sistemleri kullanılmıştır.

Solvan 1 : Diklorometan : İzopropanol : NH <sub>3</sub>	12 : 2 : 0,1	Bileşik (16-20, 23-27)
Solvan 2 : Diklorometan : İzopropanol : NH <sub>3</sub>	20 : 2 : 0,05	Bileşik (21-22, 28-31)
Solvan 3 : Diklorometan : İzopropanol : NH <sub>3</sub>	10 : 1 : 0,1	Bileşik (42-44)
Solvan 4 : Diklorometan : Metanol : Acetik asit	10 : 1 : 0,1	Bileşik (36-37,40)
Solvan 5 : Kloroform : Etanol	10 : 2	Bileşik (32-35,41)
Solvan 6 : n-Hekzan : Etil asetat	10 : 1	Bileşik (38,39)

#### 2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası tayini, Elektrotermal 9100 kapiller erime noktası cihazı ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

#### 2.2.1.3. Elementel Analiz \*

Elementel analizler, Leco 932 CHNS Elementel analiz cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

#### 2.2.1.4. Spektral Analizler

##### NMR Spektrumları \* [ $^1\text{H}$ , $^{13}\text{C}$ , 2D-(NOESY, gCOSY, gHSQC, gHMBC, DEPT)]

NMR spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde gerçekleştirilmiştir.

##### Kütle (MASS) Spektrumları \*

Kütle (Mass) analizleri, Waters ZQ mikromass LC-MS spektrometresinde, Elektrospray iyonizasyon (ESI (+) ya da ESI (-)) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

#### 2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

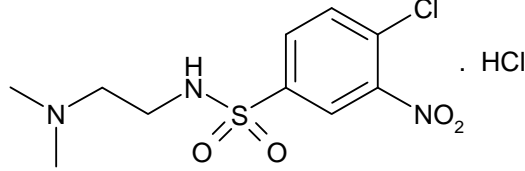
4-Kloro-3-nitro-benzensülfonil klorür (Aldrich), 1,2,4-Trikloro-5-nitrobenzen (Aldrich), 3,4-Diaminobenzoik asit (Fluka), o-Fenilendiamin (Fluka), 4-Nitrobenzen-1,2-diamin (Ega Chemie), N,N-Dietiletilendiamin (Aldrich), N,N-Dimetiletilendiamin (Aldrich), N-izopropiletilendiamin (Aldrich), 1-Metilpiperazin (Merck), 4-Klorobenzilamin (Aldrich), Benzilamin (Sigma), Trietilamin (Aldrich), Benzaldehit (Merck), 3,4-Diklorobenzaldehit (Aldrich), 2,6-Diklorobenzaldehit (Aldrich), 2,3,5-Triklorobenzaldehit (Aldrich), 3,5-Bis(triflorometil)benzaldehit (Fluka), 3,4-Dibenziloksibenzaldehit (Aldrich), 2-Hidroksi-3-*tert*-bütil-benzaldehit (Aldrich), 2-Hidroksi-3,5-Di-*tert*-bütilbenzaldehit (Aldrich), 4-Fluorobenzaldehit (Fluka), 4-Klorofenol (Fluka), 3,4-Dimetoksifenol (Aldrich), N,N-Dimetilasetamid (Riedel-deHaen), Diklorometan (Merck), Sodyum klorür (Merck), Sodyum metabisülfid (Fluka), Sodyum hidroksit (Merck), Tiyonil klorür (Merck), Dioksan (Merck), Sülfürik asit (Aldrich), Palladyum-karbon (Fluka) Sodyum hidrür (Aldrich), Sodyum karbonat (Merck), Çinko (Merck), Eter (Merck), İzopropanol (Merck), Kloroform (Merck), Glasiyal asetik asit (Merck), Hidroklorik asit (Riedel-dehaen), Celite (Fluka), *n*-Hekzan (Merck), Benzen (Merck), Etilasetat (Merck), Metanol (Merck), Etanol (Merck), Dimetilformamid (Merck), Amonyak (Merck).

\*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

### 3. BULGULAR

#### 3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

##### 3.1.1. 4-Kloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitrobenzensülfonamid HCl (Bileşik 1)



2.56 g (10 mmol) 4-Kloro-3-nitrobenzensülfonil klorür 25 ml diklorometan içerisinde çözüldü. Üzerine 10 ml diklorometan içindeki 1.1 ml (10 mmol) N,N-dimetiletildiamin ve 1.39 ml trietilamin karışımı damla damla ilave edildikten sonra 25 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Solvan uçurularak etil asetatta çözüldü, sulu NaCl çözeltisi ile ekstre edildi. Etil asetat uçurularak kalan bakiye etanolde çözüldü ve 1 ml HCl eklenerek madde etanolden kristallendirildi. % 92 Verimle 3.2 g açık sarı renkli madde elde edildi. E.n: 175-177°C.

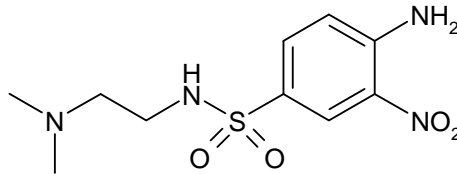
##### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

2.78 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.12-3.20 (m, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 8.06 (d, 1H, H-5, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 8.12 (dd, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 6.8 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 8.49 (d, 1H, H-2, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz).

##### Kütle Spektrumu : m/e

308 (%100) (M+1), 310 (%35) (M+1+2).

##### 3.1.2. 4-amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitrobenzensülfonamid (Bileşik 2)



0.6 g (0.18 mmol) 4-Kloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitrobenzensülfonamid HCl amonyak gazı geçirilmiş 30 ml etanol üzerine ilave edildi. Çelik tüp içinde basınç

altında 110°C'de 4 saat karıştırılarak ısıtıldı. Soğutuldu, solvan uçuruldu, % 84 verimle 0.42 g sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 250-252°C.

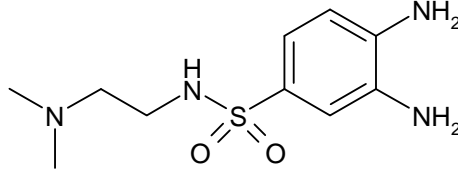
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

2.73 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.06-3.12 (s, 4H, (CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 7.18 (d, 1H, H-5, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.74 (dd, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 7.6 Hz), 8.37 (s, 1H, H-2).

**Kütle Spektrumu : m/e**

289 (%100) (M+1).

### 3.1.3. 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (Bileşik 3)



0.26 g (1 mmol) 4-Amino-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitrobenzensulfonamid 30 ml etanol içinde çözüldü, % 10 Pd/C (80-100 mg) katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojen tüketimi bitene kadar 40 psi de hidrojene edildi. Katalizör, celite üzerinden süzülerek ayrıldı, etanol uçurularak yağimsı madde elde edildi.

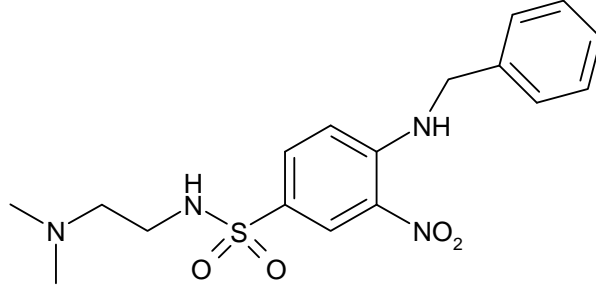
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

2.70 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.93 (2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.05 (2H, NCH<sub>2</sub>), 6.56 (d, 1H, H-5, J<sub>o</sub>= 8 Hz), 6.87 (dd, 1H, H-6), 6.93 (s, 1H, H-2 J<sub>m</sub>= 1.7 Hz), 7.40 (t, 1H, amid NH).

**Kütle Spektrumu : m/e**

259 (%100) (M+1).

**3.1.4. 3-Nitro-4-benzilamino-N-[2-(Dimetilamino)etil]benzensülfonamid (Bileşik 4)**



0.6 g (0.18 mmol) 4-Kloro-N-[2-(dimetilamino)etil]-3-nitrobenzensülfonamid HCl 1 ml DMF ve 1 ml benzilamin içerisinde 110°C'de 5 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı buzlu su üzerine boşaltıldı. Çöken madde süzülerek kurutuldu, etanol ile kristallendirildiğinde % 79 verimle 0.5 g sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 166-168°C.

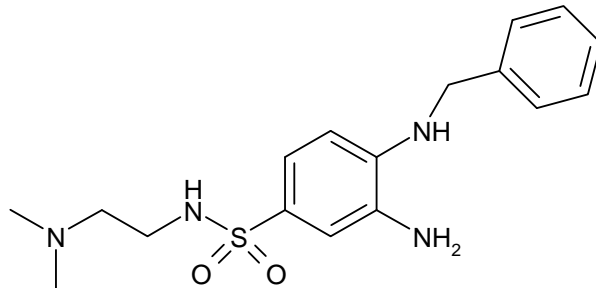
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm**

2.09 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.34 (t, 2H, (CH<sub>2</sub>)), 2.96 (t, 2H, (CH<sub>2</sub>)), 4.60 (d, 2H, benzilik CH<sub>2</sub>), 6.91 (d, 1H, H-5), 7.25-7.81 (m, 5H, diğer aromatik protonlar), 8.71-8.75 (m, 2H, H-2,6).

**Kütle Spektrumu : m/e**

379 (%100) (M+1).

**3.1.5. 3-Amino-4-benzilamino-N-[2-(Dimetilamino)etil]benzensülfonamid (Bileşik 5)**



0.45 g (1.19 mmol) 3-Nitro-4-benzilamino-N-[2-(Dimetilamino)etil]benzenesülfonamid 30 ml etanol içinde çözüldü, % 10 Pd/C (80-100 mg) katalizörlüğünde oda

sıcaklığında hidrojen tüketimi bitene kadar 40 psi de hidrojene edildi. Katalizör, celite üzerinden süzülerek ayrıldı, etanol uçurularak yağimsı madde elde edildi.

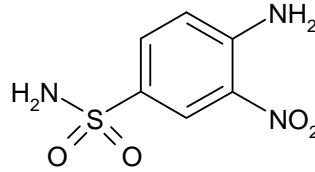
**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

2.09 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.34 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.93 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 4.36 (d, 2H, benzilik CH<sub>2</sub>), 6.61 (d, 1H, H-5), 7.25-7.81 (m, 7H, diğer aromatik protonlar).

**Kütle Spektrumu** : m/e

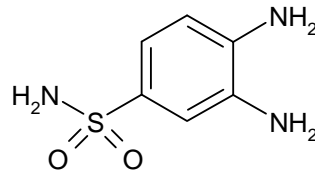
349 (%100) (M+1).

**3.1.6. 3-Nitro-4-aminobenzensülfonamid (Bileşik 6)**



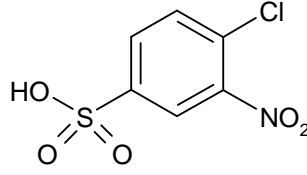
1 g 4-Kloro-3-nitrobenzensülfonil klorür, 5 ml dioksan, 5 ml etilasetat ve 5 ml amonyak karışımında çelik tüp içinde basınç altında 110°C'de 10 saat karıştırılarak ısıtıldı. Soğutulup solvan uçuruldu, % 91 verimle 0.78 g sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 207-208°C (E.n: 209°C, Ellis ve ark.,1974).

**3.1.7. 3,4-Diaminobenzensülfonamid Sentezi (Bileşik 7)**



0.5 g 4-Amino-3-nitrobenzensülfonamid 30 ml etanol içinde çözüldü, % 10 Pd/C (80-100 mg) katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojen tüketimi bitene kadar 40 psi de hidrojene edildi. Katalizör, celite üzerinden süzülerek ayrıldı, etanol uçurularak % 93 verimle siyah renkli 0.4 g madde elde edildi. E.n: 170-172°C (E.n: 174-175°C, Allen ve ark., 1944).

### 3.1.8. 4-Kloro-3-nitrobenzen sülfonik asit (Bileşik 8)



0.5 g (2 mmol) 4-Kloro-3-nitrobenzenesülfonil klorür 10 ml etanol içerisinde 1 saat ısıtılıp, soğutuldu. Madde etanolden kristallendirildi. % 86 Verimle 0.4 g ürün elde edildi.

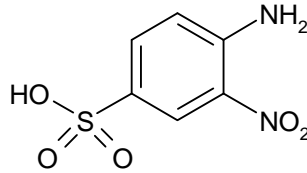
#### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

7.77 (d, 1H, H-5,  $J_o = 8.4$  Hz), 7.88 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8.4$  Hz,  $J_m = 2$  Hz), 8.15 (d, 1H, H-2,  $J_m = 2$ Hz).

#### Kütle Spektrumu : m/e

236 (%100) (M-1), 238 (% 33) (M-1-2).

### 3.1.9. 4-Amino-3-nitrobenzen sülfonik asit (Bileşik 9)



0.4 g (1.7 mmol) 4-Kloro-3-nitrobenzenesülfonik asit , 10 ml amonyak 10 ml etanol karışımında çelik tüp içinde basınç altında 100°C'de 6 saat karıştırılarak ısıtıldı. Soğutulup solvan uçuruldu, sulu asetik asit ile muamele edilerek, % 93 verimle 0.34 g sarı renkli ürün elde edildi.

#### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

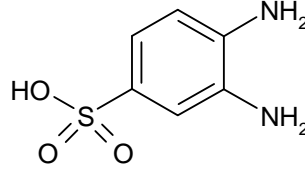
6.94 (d, 1H, H-5,  $J_o = 8.8$  Hz), 7.52 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8.8$  Hz,  $J_m = 2$  Hz), 8.13 (s, 1H, H-2).

#### Kütle Spektrumu : m/e

217 (%100) (M-1).

### 3.1.10. 3,4-Diaminobenzen sülfonik asit (Bileşik 10)

#### Metod A



0.3 g (1.4 mmol) 4-Amino-3-nitrobenzenesülfonik asit 15 ml etanol içinde çözüldü, % 10 Pd/C (80-100 mg) katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojen tüketimi bitene kadar 40 psi de hidrojene edildi. Katalizör, celite üzerinden süzülerek ayrıldı, etanol uçurularak % 81 verimle 0.210 g ürün elde edildi.

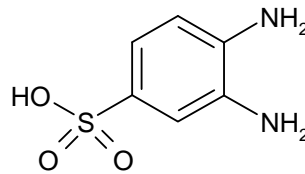
#### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

7.35 (d, 1H, H-5,  $J_o = 8$  Hz), 7.41 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8$  Hz,  $J_m = 1.2$  Hz), 7.68 (s, 1H, H-2).

#### Kütle Spektrumu : m/e

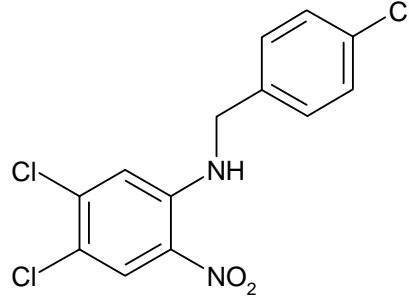
189 (%100) (M+1).

#### Metod B



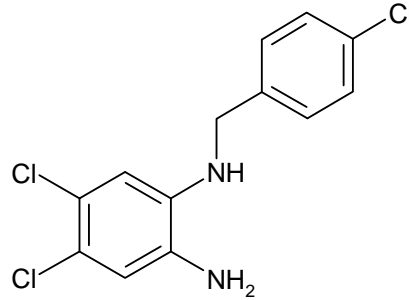
5 g o-Fenilendiamin üzerine 18 ml H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edilerek 145°C'de 8 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Üzerine su ilave edildi ve ham madde süzülerek etanolden kristallendirildi, % 55.6 verimle 4.83 g siyah renkli ürün elde edildi.

### 3.1.11. 4,5-Dikloro-N-(4-Klorobenzil)-2-nitroanilin (Bileşik 11)



5 g (22 mmol) 1,2,4-Trikloro-5-nitrobenzen üzerine 8 ml (66 mmol) 4-klorobenzil amin ve 1 ml DMF ilave edilip 80°C'de 1 saat süre ile ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı soğutulup, etanolden kristallendirildi. % 70 Verimle 5.11 g açık sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 112–113°C (E.n:111°C, Özden ve ark., 2004)

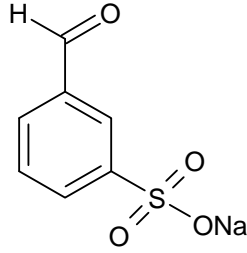
### 3.1.12. 4,5-Dikloro-N-(4-klorobenzil)benzen-1,2-diamin (Bileşik 12)



1 g (3 mmol) 4,5-Dikloro-N-(4-Klorobenzil)-2-nitroanilin üzerine 15 ml etanol ve 15 ml HCl (%37'lik) ilave edilip ısıtıldı. Reaksiyon ortamına porsiyonlar halinde 3.5 g çinko ilave edildi. Bir saat karıştırıldıktan sonra soğutulup %10'luk NaOH ile alkali yapıldı, etil asetat ile ekstre edilip rotavaporda kuruluğa kadar uçuruldu. Elde edilen ham ürün, n-hekzan : etilasetat (3:1) solvan sistemi ile kolondan geçirildi. % 65 Verimle 0.590 g koyu yeşil renkli ürün elde edildi. E.n: 103-104°C. (E.n: 103°C, Özden ve ark., 2004).

### 3.2. Fenoksi ve Sülfonik asit Yapısı Taşıyan Benzaldehit Türevlerinin Sentezi

#### 3.2.1. 3-Formilbenzen sülfonik asit sodyum tuzu (Bileşik 13)



30°C sıcaklıkta 2 g benzaldehit üzerine damla damla 5 ml dumanlı H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> ilave edildi. Daha sonra reaksiyon 40°C'de 10 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Süre sonunda buz üzerine dökülüp etil asetat ile ekstre edildi, sulu faz üzerine CO<sub>2</sub> çıkışı bitene kadar (pH = 6-7) CaCO<sub>3</sub> eklendi. Çöken CaSO<sub>4</sub> süzülerek ayrıldı, süzüntüye pH 8 olana kadar Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> eklenerek çöken CaCO<sub>3</sub> süzüldü. Süzüntü uçurularak metanolden kristallendirildi. % 88 Verimle 3.1 g ürün elde edildi (Finn ve ark., 2005).

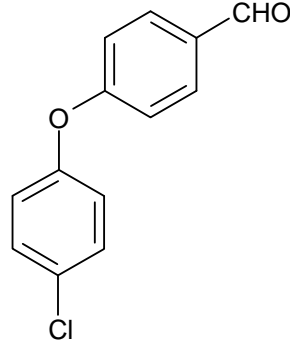
#### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (D<sub>2</sub>O) δ ppm

7.57 (t, 1H, H-5, J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.92-7.94 (m, 2H, H-4,6), 8.13 (d, 1H, H-2, J<sub>m</sub>= 1.2 Hz).

#### Kütle Spektrumu : m/e

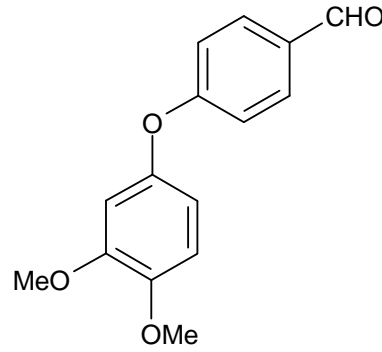
185 (%100) (M-1).

### 3.2.2. 4-(4-Klorofenoksi) benzaldehit (Bileşik 14)



0.624 g (5 mmol) 4-Klorofenol, 0.620 g (5 mmol) 4-fluorobenzaldehit, 1 g  $K_2CO_3$  3 ml dimetilasetamid içerisinde  $140^\circ C$ 'de 4 saat karıştırıldı. Süre sonunda 5 ml distile su eklenerek asetik asit ile nötralize edildi. Diklorometan ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra solvan uçuruldu. Yağimsı ham ürün *n*-hekzan : etilasetat (4:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 48 Verimle 0.550 g ürün elde edildi. E.n.:  $48^\circ C$  (E.n:  $47-48.5^\circ C$ , Yeager ve Schissel, 1991)

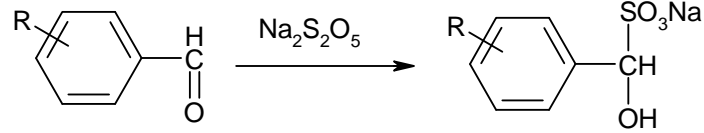
### 3.2.3. 4-(3,4-Dimetoksifenoksi) benzaldehit (Bileşik 15)



0.770 g (5 mmol) 3,4-Dimetoksifenol, 0.620 g (5 mmol) 4-fluorobenzaldehit, 1 g  $K_2CO_3$  3 ml dimetilasetamid içerisinde  $140^\circ C$ 'de 4 saat karıştırıldı. Süre sonunda 5 ml distile su eklenerek asetik asit ile nötralize edildi. Etilasetat ile ekstraksiyon yapıldıktan sonra solvan uçuruldu. Yağimsı ham madde *n*-hekzan : etilasetat (2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 35 Verimle 0.450 g ürün elde edildi. E.n.:  $116^\circ C$  (E.n.:  $115^\circ C$ , Alp, M., 2007).

### 3.3. Aldehitlerin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Katım Ürünlerinin Hazırlanması

6 mmol Başlangıç maddesi olarak kullanılan sübtitüe benzaldehit türevleri 20 ml etanolde çözüldü, 0.64 g Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>'in 3 ml sudaki çözeltisi aldehit çözeltisinin üzerine damla damla ilave edilip 30 dakika oda ısısında karıştırıldı. 2 saat buzdolabında bekletilip, süzöldü ve beyaz renkli ürünler elde edildi [Denklem 10] [Tablo 5].



**K<sub>1</sub>-K<sub>11</sub>**

**Denklem 10.** Aldehitlerin katım ürünlerinin sentezi

**Tablo 5.** Kullanılan benzaldehit türevi bileşiklerin ve Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünlerinin miktarı ve % verimleri.

Bileşik No	R	Başlangıçta kullanılan aldehitin miktarı	Elde edilen katım ürününün miktarı	Verim
K <sub>1</sub>	3,4-Dikloro	1.75 g (10 mmol)	1.670 g	% 61
K <sub>2</sub>	3,5-Bis(trifluorometil)	0.960 g (4 mmol)	0.550 g	% 40
K <sub>3</sub>	3,4-Dibenziloksi	1.590 g (5 mmol)	1.790 g	% 85
K <sub>4</sub>	4-(3,4-Dimetoksi fenoksi)	1.030 g (4 mmol)	0.838 g	% 58
K <sub>5</sub>	4-(4-Klorofenoksi)	1.160 g (5 mmol)	0.873 g	% 52
K <sub>6</sub>	3- <i>tert</i> -Butil-2-hidroksi	1.500 g (8.4 mmol)	1.540 g	% 65
K <sub>7</sub>	3,5-Di- <i>tert</i> -butil-2-hidroksi	1.400 g (6 mmol)	1.300 g	% 69
K <sub>8</sub>	2,3,5-Trikloro	1.47 g (7 mmol)	1.14 g	% 52
K <sub>9</sub>	3-Bromo-4-floro	0.820 g (4 mmol)	0,516 g	% 42
K <sub>10</sub>	3-Sülfonik asit	1.110 g (6 mmol)	1.200 g	% 69
K <sub>11</sub>	2,6-Dikloro	1.40 g (8 mmol)	1.32 g	% 48

### 3.4. Benzimidazol Türevlerinin (16-44) Genel Sentez Yöntemleri

#### Metod A

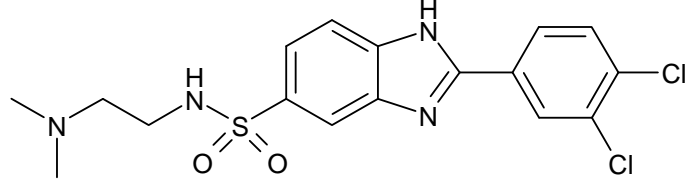
Deneysel kısımlarda verilen miktarlarda sübtitüe o-fenilendiamin türevleri (**4,5,12**) ile sübtitüe benzaldehit katım ürünleri (**K<sub>1-11</sub>**) 1.5 ml DMF içinde 110°C’de 4 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamı su üzerine boşaltıldı, oluşan çökecek süzülerek kurutuldu. Belirtilen solvan sistemleri kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile maddeler saflaştırıldı. Çökeleğin oluşmadığı durumlarda madde kloroforma çekilip solvan uçurulduktan sonra kolon kromatografisi uygulanarak maddeler saflaştırıldı.

#### Metod B

Deneysel kısımlarda verilen miktarlarda 3-[5,6-dikloro-1-(4-klorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il]bensensulfonik asit (**41**) üzerine 3-4 damla benzen ve 1-2 ml SOCl<sub>2</sub> ilave edilip 2 saat ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı 3 kez benzen ile uçuruldu, üzerine 3-5 damla CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> ve 2-3 damla ilgili amin türevi madde ilave edilerek 1 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtılıp soğutuldu. Üzerine CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> eklenip %10’luk Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> çözeltisi ile ekstre edildi. Solvan uçuruldu, kalan bakiye kolon kromatografisi ile saflaştırılarak sonuç ürünler elde edildi.

### 3.4.1. Sülfonamid Grubu içeren Benzimidazol Türevi Bileşiklerin (16-31) Sentezi

#### 3.4.1.1. 2-(3,4-Diklorofenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 16)



0.200 g (0.76 mmol) 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**4**) ile 0.210 g (0.76 mmol) 3,4-diklorobenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>1</sub>**), 1.5 ml DMF içinde 130°C'de 4 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 17.5 Verimle 0.056 g ürün elde edildi. E.n: 196-197°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	49.40	4.39	13.56	7.76
Bulunan :	49.03	4.60	13.58	7.70

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

2.05 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.26 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.82 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.70 (dd, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 8.4 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 7.81 (d, 1H, H-5', J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.88 (d, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8.8 Hz), 8.06 (s, 1H, H-2'), 8.18 (dd, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz, J<sub>m</sub>= 2 Hz), 8.42 (d, 1H, H-4, J<sub>m</sub>= 2 Hz).

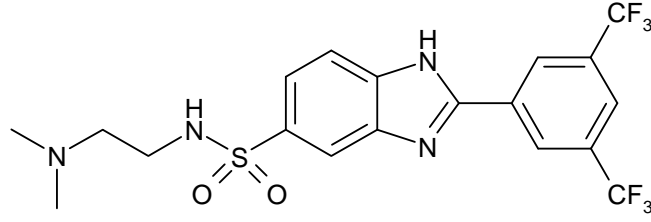
**Kütle Spektrumu** : m/e

413 (%100) (M+1), 415 (%67) (M+1+2), 417 (%11) (M+1+4).

**Spektrum 1.** Bileşik **16**'nın  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 2.** Bileşik **16**'nın Kütlevizyon spektrumu

**3.4.1.2. 2-[3,5-Bis(triflorometil)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 17)**



0.260 g (1 mmol) 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**4**) ile 0.346 g (1 mmol) 3,5-bis(triflorometil)benzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>2</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$ 'de 12 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 22.5 Verimle 0.108 g ürün elde edildi. E.n:  $215\text{-}216^\circ\text{C}$ .

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.1 \text{C}_3\text{H}_8\text{O}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	47.65	3.90	11.52	6.59
Bulunan :	47.52	3.94	11.69	6.80

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm

2.04 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 2.24 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.81 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.70 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 2 \text{ Hz}$ ), 7.84 (d, 1H, H-7,  $J_o = 8.4 \text{ Hz}$ ), 8.09 (d, 1H, H-4,  $J_m = 1.2 \text{ Hz}$ ), 8.30 (s, 1H, H-4'), 8.82 (s, 2H, H-2',6').

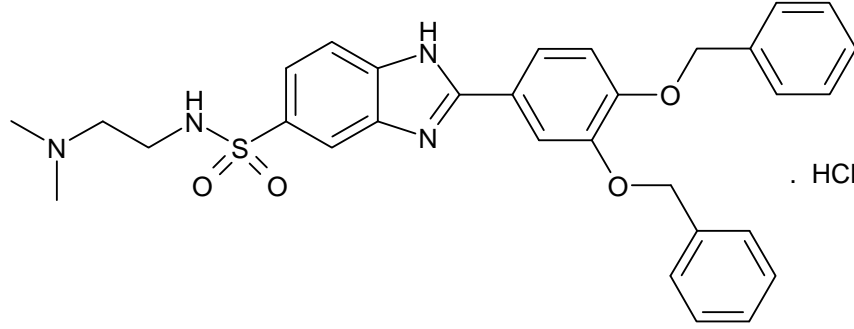
**Kütle Spektrumu** : m/e

481 (%100) (M+1)

**Spektrum 3.** Bileşik **17**'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 4.** Bileşik **17**'nin Kütle spektrumu

**3.4.1.3. 2-(3,4-Dibenziloksifenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-5(6)-sülfonamid HCl (Bileşik 18)**



0.284 g 1.1 (mmol) 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**4**) ile 0.464 g (1.1 mmol) 3,4-bis(benziloksi)benzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>3</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$ 'de 4 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen yağimsı madde çok az etanolde çözülerek birkaç damla HCl ilavesiyle tuzu hazırlandı. Etanol uçurularak vakum etüvünde bekletildiğinde % 25.3 verimle 0.156 g ürün elde edildi. E.n:  $245-246^\circ\text{C}$ .

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{31}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 2.3 \text{ HOH} \cdot 2 \text{ HCl}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	55.48	5.80	8.35	4.78
Bulunan :	55.44	5.89	8.44	4.87

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm

2.75 (d, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ,  $J = 4 \text{ Hz}$ )\*, 3.10 (4H,  $\text{CH}_2\text{CH}_2$ )\*, 5.32 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 5.35 (s, 2H,  $\text{OCH}_2$ ), 7.32-7.56 (m, 11H, H-5' ve iki fenil protonları), 7.92 (d, 1H, H-,6',  $J_0 = 9.2 \text{ Hz}$ ), 7.97 (d, 1H, H-7,  $J_0 = 8.4 \text{ Hz}$ ), 8.10 (d, 1H, H-6,  $J_0 = 8 \text{ Hz}$ ), 8.21 (s, 1H, H-2'), 8.36 (t, 1H, imidazol NH), 8.42 (s, 1H, H-4), 10.43 (s, 1H, NH).

\*  $\text{D}_2\text{O}$  değişimi yapıldığı zaman bu protonlar şu şekilde gözlenmektedir.

2.76 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 3.10 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 3.14 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ).

**Kütle Spektrumu** : m/e

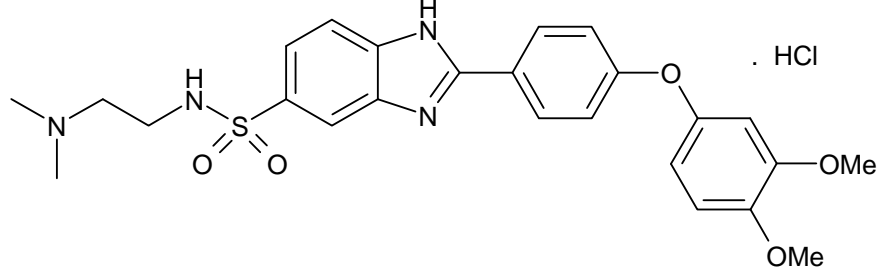
557(%100) (M+1).

**Spektrum 5.** Bileşik **18**'in  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 6.** Bileşik **18**'in  $\text{D}_2\text{O}$  exchange  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 7.** Bileşik **18**'in Kütleye spektrumu

**3.4.1.4. 2-(4-(3,4-Dimetoksifenoksi)fenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-5(6)-sülfonamid HCl (Bileşik 19)**



0.284 g (1.1 mmol) 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**4**) ile 0.398 g (1.1 mmol) 4-(3,4-dimetoksi)fenoksi benzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>4</sub>**), 1.5 ml DMF içinde 110°C'de 4 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen yağmsı madde çok az etanolde çözülerek birkaç damla HCl ilavesiyle tuzuna geçildi. Etanol uçurularak vakum etüvünde bekletildiğinde % 17.6 verimle 0.096 g ürün elde edildi. E.n: 273-275°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>25</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S · 2.75 HOH · 2 HCl

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	48.50	5.78	9.05	5.18
Bulunan :	48.24	5.58	9.02	5.19

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

2.72 (d, 6H, (NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>, J= 4.8 Hz)\*, 3.14 (4H, CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>)\*, 3.76 (d, 6H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.68 (dd, 1H, H-6'', J<sub>o</sub>= 8.4 Hz, J<sub>m</sub>= 2.4 Hz), 6.84 (d, 1H, H-2'', J<sub>m</sub>= 2.4 Hz), 7.01 (d, 1H, H-5'', J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.18 (d, 2H, H-3',5'), 7.89-7.95 (m, 2H, H-6,7), 8.19 (s, 1H, H-4), 8.19 (t, 1H, imidazol NH), 8.44 (d, 2H, H-2',6'), 10.49 (s, 1H, NH).

\* D<sub>2</sub>O değişimi yapıldığı zaman bu protonlar şu şekilde gözlenmektedir.

2.75 (s, 6H, (NCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.08 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.14 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm**

162.82, 152.46, 150.71, 148.60, 146.96, 137.08, 136.31, 134.42, 131.12, 123.71, 118.99, 117.96, 115.58, 114.18, 113.32, 112.41, 106.20, 56.59, 56.45, 56.29, 43.03, 38.31.

**Kütle Spektrumu : m/e**

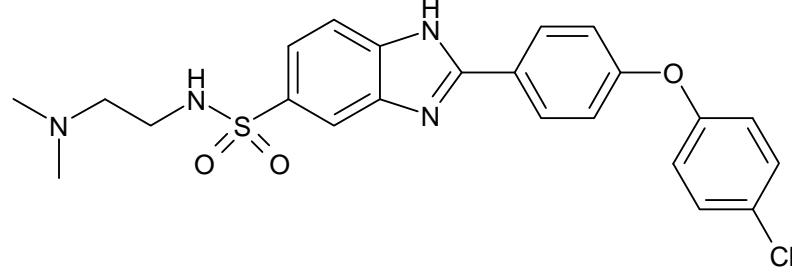
497 (%100) (M+1).

**Spektrum 8.** Bileşik **19**'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Spektrum 9.** Bileşik **19**'un D<sub>2</sub>O exchange <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Spektrum 10.** Bileşik **19**'un Kütle spektrumu

**3.4.1.5. 2-(4-(4-Klorofenoksi)fenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 20)**



0.284 g (1.1 mmol) 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**4**) ile 0.369 g (1.1 mmol) 4-(4-klorofenoksi)benzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>5</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$ 'de 4 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Etanol ile rekristalize edilerek vakum etüvünde kurutulduğunda % 12.57 verimle 0.065 g ürün elde edildi. E.n:  $68-69^\circ\text{C}$ .

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.5 \text{C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot 0.5 \text{HOH}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	57.31	5.41	11.13	6.37
Bulunan :	57.49	5.52	11.07	6.40

**$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$  + üç damla  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm

1.99 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 2.21 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.77 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 7.10-7.46 (m, 6H, aromatik protonlar), 7.62 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8.8 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 1.6 \text{ Hz}$ ), 7.72 (d, 1H, H-7,  $J_o = 8 \text{ Hz}$ ), 7.98 (s, 1H, H-4), 8.16 (d, 2H, diğer aromatik protonlar).

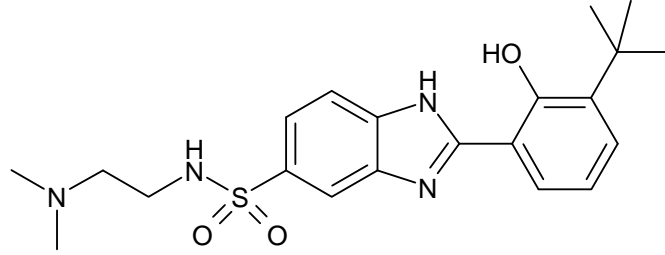
**Kütle Spektrumu** : m/e

471 (%100) (M+1), 473 (%33) (M+1+2).

**Spektrum 11.** Bileşik **20**'nin D<sub>2</sub>O exchange <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Spektrum 12.** Bileşik **20**'nin Kütle spektrumu

**3.4.1.6. 2-(3-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 21)**



0.200 g (0.76 mol) 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**4**) ile 0.214 g (0.76 mmol) 3-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>6</sub>**), 1.5 ml DMF içinde 110°C'de 8 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (20:2:0.05) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 40.37 Verimle 0.130 g ürün elde edildi. E.n: 182-183°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>21</sub>H<sub>28</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	60.55	6.78	13.45	7.70
Bulunan :	60.57	6.70	13.37	7.66

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

1.44 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 2.08 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.31 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.87 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.00 (t, 1H, H-5', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.42 (d, 1H, H-4', J<sub>o</sub>= 7.2 Hz), 7.74 (dd, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.84 (d, 1H, H-7), 7.90 (d, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 7.6 Hz), 8.10 (s, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

157.76, 155.99, 137.94, 134.79, 130.09, 125.04, 121.80, 119.54, 112.60, 58.30, 45.32, 40.90, 35.30, 29.84.

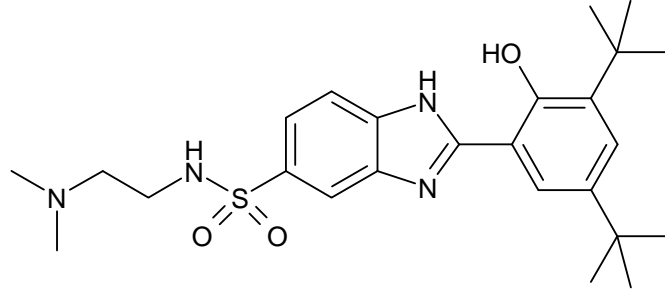
**Kütle Spektrumu** : m/e

417 (%100) (M+1).

**Spektrum 13.** Bileşik **21**'in D<sub>2</sub>O exchange <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Spektrum 14.** Bileşik **21**'in Kütle spektrumu

**3.4.1.7. 2-(3,5-di-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 22)**



0.200 g (0.76 mmol) 3,4-Diamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**4**) ile 0.257 g (0.76 mmol) 3,5-di-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>7</sub>**), 1.5 ml DMF içinde 110°C'de 8 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (20:2:0.05) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 32.33 Verimle 0.118 g ürün elde edildi. E.n: 112-114°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>25</sub>H<sub>36</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S · 0.5 C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	63.31	8.02	11.15	6.38
Bulunan :	63.16	7.89	11.36	6.47

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

1.20 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.90 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.11 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.70 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 7.25 (d, 1H, H-6', J<sub>m</sub>= 2 Hz), 7.58 (d, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.68 (s, 1H, H-4'), 7.81 (d, 1H, H-4), 7.96 (s, 1H, H-6), 13.39 (s, 1H, OH).

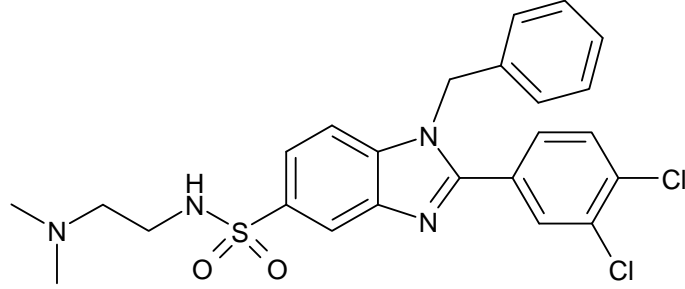
**Kütle Spektrumu** : m/e

473 (%100) (M+1).

**Spektrum 15.** Bileşik **22**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

**Spektrum 16.** Bileşik **22**'nin Kütle spektrumu

**3.4.1.8. 1-Benzil-2-(3,4-diklorofenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-5-sülfonamid (Bileşik 23)**



0.150 g (0.42 mmol) 3-Amino-4-benzilamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**5**) ile 0.120 g (0.42 mmol) 3,4-diklorobenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>1</sub>**), 1.5 ml DMF içinde 130°C'de 4 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak % 12 verimle 0.035 g ürün elde edildi. E.n: 124-126°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>24</sub>H<sub>24</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S · 0.1 C<sub>3</sub>H<sub>8</sub>O · 1.1 CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> · 1.5 HOH

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	48.43	4.80	8.90	5.09
Bulunan :	48.22	4.75	9.32	5.45

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

2.05 (s, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.32 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.00 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.48 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub>), 7.03-7.05 (m, 2H, H-2'',6''), 7.34-7.36 (m, 4H, H-5',diğer benzilik aromatik protonlar), 7.48 (dd, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 8.8 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 7.55 (d, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.79 (dd, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 7.83 (d, 1H, H-2', J<sub>m</sub>= 2 Hz), 8.39 (d, 1H, H-4, J<sub>m</sub>= 2 Hz).

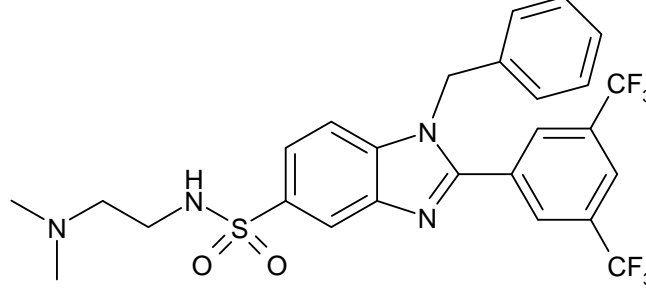
**Kütle Spektrumu** : m/e

503 (%100) (M+1), 505 (%65) (M+1+2), 507 (%11) (M+1+4).

**Spektrum 17.** Bileşik **23**'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

**Spektrum 18.** Bileşik **23**'ün Kütle spektrumu

**3.4.1.9. 2-[3,5-Bis(triflorometil)fenil]-1-benzil-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-5-sülfonamid (Bileşik 24)**



0.185 g (0.48 mmol) 3-Amino-4-benzilamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**5**) ile 0.166 g (0.48 mmol) 3,5- bis(triflorometil)benzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>2</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $130^\circ\text{C}$ 'de 7 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Etanol ile rekristalize edildiğinde % 30.59 verimle 0.093 g ürün elde edildi. E.n:  $174\text{-}175^\circ\text{C}$ .

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{F}_6\text{N}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.2 \text{C}_2\text{H}_6\text{O} \cdot 0.1 \text{HOH}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	54.52	4.40	9.63	5.51
Bulunan :	54.26	4.00	9.85	5.68

**$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

2.05 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 2.25 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.85 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.71 (s, 2H, benzilik  $\text{CH}_2$ ), 7.02 (m, 2H, H-2'',6''), 7.25-7.31 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.79 (dd, 1H, H-6,  $J_o=8.4$  Hz,  $J_m=2$  Hz), 7.87 (d, 1H, H-7,  $J_o=8.8$  Hz), 8.20 (d, 1H, H-4,  $J_m=1.6$  Hz), 8.29 ve 8.31 (s, s, 3H, H-2',4',6').

**$^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

153.33, 142.29, 139.28, 136.95, 135.88, 132.69, 131.51 (q,  $\text{CF}_3$ ), 130.44, 129.59, 128.44, 126.80, 124.94, 124.55, 122.50, 122.23, 119.40, 112.80, 58.74, 48.68, 45.71, 41.46.

**<sup>19</sup>F-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

- 61.873

**Kütle Spektrumu** : m/e

571 (%100) (M+1).

**Spektrum 19.** Bileşik **24**'ün <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

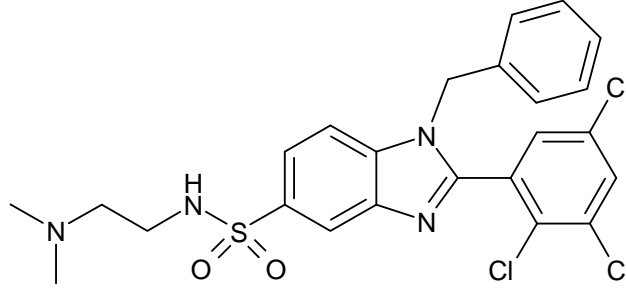
**Spektrum 20.** Bileşik 24'ün NOESY Spektrumu

**Spektrum 21.** Bileşik 24'ün NOESY Spektrumu

**Spektrum 22.** Bileşik 24'ün  $^{19}\text{F}$ -NMR Spektrumu

**Spektrum 23.** Bileşik 24'ün Kütle spektrumu

**3.4.1.10. 1-Benzil-N-[2-(dimetilamino)etil]-2-(2,3,5-triklorofenil)-1H-benzimidazol-5-sülfonamid (Bileşik 25)**



0.210 g (0.54 mmol) 3-Amino-4-benzilamino-N-[2-(dimetilamino)etil]bensensülfonamid (**5**) ile 0.169 g (0.54 mmol) 2,3,5-triklorobenzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>8</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$ 'de 6 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 29.85 Verimle 0.097 g ürün elde edildi. E.n:  $170-171^\circ\text{C}$ .

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{Cl}_3\text{N}_4\text{O}_2\text{S}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	53.59	4.31	10.42	5.96
Bulunan :	53.28	4.18	10.41	6.02

**$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

2.01 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 2.21 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.79 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.40 (s, 2H, benzilik  $\text{CH}_2$ ), 6.94-7.77 (m, 8H, diğer aromatik protonlar), 8.08 (d, 1H, H-6',  $J_m = 2$  Hz), 8.16 (s, 1H, H-4).

**$^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

151.93, 142.36, 137.69, 136.34, 135.59, 134.25, 133.16, 132.91, 132.71, 131.55, 131.34, 129.28, 128.47, 127.62, 122.21, 119.42, 112.81, 58.76, 48.41, 45.70, 41.45.

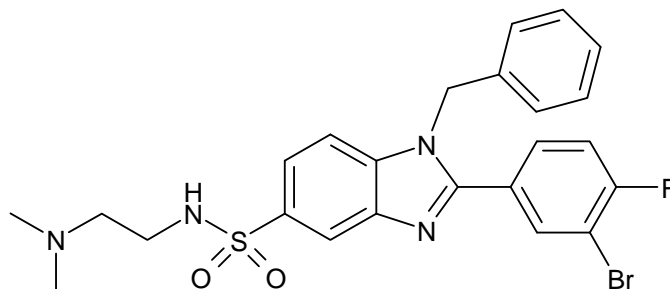
**Kütle Spektrumu** : m/e

537 (%98) (M+1), 539 (%100) (M+1+2), 541 (%35) (M+1+4).

**Spektrum 24.** Bileşik **25**'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

**Spektrum 25.** Bileşik **25**'in Kütlevizyon spektrumu

**3.4.1.11. 1-Benzil-2-(3-bromo-4-florofenil)-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol- 5-sülfonamid (Bileşik 26)**



0.210 g (0.54 mmol) 3-Amino-4-benzilamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**5**) ile 0.166 g (0.54 mmol) 3-bromo-4-florobenzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K9**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$ 'de 6 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 22.67 Verimle 0.073 g ürün elde edildi. E.n: 142-143°C.

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{BrFN}_4\text{O}_2\text{S} \cdot 0.1 \text{HOH} \cdot 0.1\text{C}_3\text{H}_8\text{O}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	54.12	4.67	10.39	5.95
Bulunan :	53.97	4.26	10.55	6.15

**$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

2.01 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 2.21 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.80 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.65 (s, 2H, benzilik  $\text{CH}_2$ ), 6.98 (d, 2H, H-2",6",  $J_o = 7.6$  Hz), 7.24-7.30 (m, 3H, aromatik protonlar), 7.55 (t, 1H, H-5',  $J_o = 8.4$  Hz), 7.70-7.79 (m, 3H, diğer aromatik protonlar), 8.05 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 6.4$  Hz,  $J_m = 1.6$  Hz), 8.15 (s, 1H, H-4).

**$^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

160.09 (d,  $J = 247$  Hz), 154.17, 142.40, 138.96, 136.99, 135.57, 134.96, 131.48 (d,  $J = 8.3$  Hz), 129.60, 128.43, 128.26 (d,  $J = 7.2$  Hz), 126.88, 122.05, 119.10, 118.02 (d,  $J = 22.8$  Hz), 112.67, 109.34 (d,  $J = 21.3$  Hz), 58.75, 48.53, 45.73, 41.46.

**$^{19}\text{F-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm

- 85.00

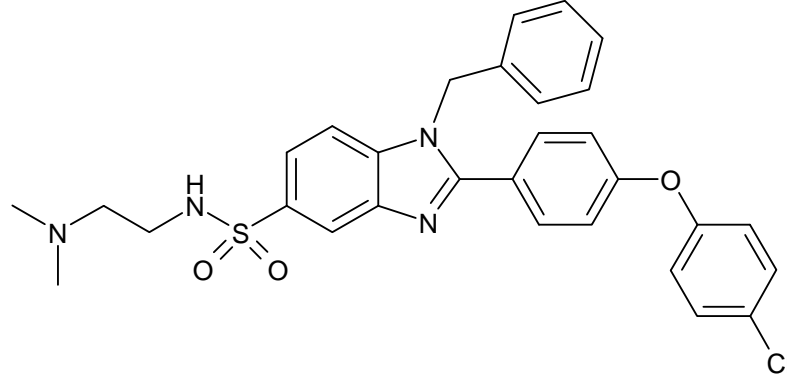
**Kütle Spektrumu : m/e**

531 (%98) (M+1), 533 (%100) (M+1+2).

**Spektrum 26.** Bileşik 26'nın  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

**Spektrum 27.** Bileşik 26'nın Kütle spektrumu

**3.4.1.12. 1-Benzil-2-[4-(4-klorofenoksi)fenil]-N-[2-(dimetilamino)etil]-1H-benzimidazol-5-sülfonamid (Bileşik 27)**



0.210 g (0.54 mmol) 3-Amino-4-benzilamino-N-[2-(dimetilamino)etil]benzensülfonamid (**5**) ile 0.181 g (0.54 mmol) 4-(4-kloro)fenoksibenzaldehytin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>5</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$ 'de 7 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (12:2:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 40.29 Verimle 0.137 g ürün elde edildi. E.n:  $153-154^\circ\text{C}$ .

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{30}\text{H}_{29}\text{ClN}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.1 \text{ HOH}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	64.01	5.22	9.98	5.70
Bulunan :	63.94	4.81	10.11	5.83

**$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu** ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm

2.05 (s, 6H,  $(\text{CH}_3)_2$ ), 2.25 (t, 2H,  $\text{CH}_2\text{NH}$ ), 2.85 (t, 2H,  $\text{NCH}_2$ ), 5.65 (s, 2H, benzilik  $\text{CH}_2$ ), 7.01 (d, 2H, H-2'',6''), 7.12-7.16 (m, 4H, klor halkasının bağlı olduğu fenil protonları), 7.24-7.28 (m, 3H, H-3'',4'',5''), 7.45-7.49 (m, 2H, H-3',5'), 7.66 (d, 1H, H-7,  $J_o = 8.8 \text{ Hz}$ ), 7.69 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 1.6 \text{ Hz}$ ), 7.76-7.79 (m, 2H, H-2',6'), 8.15 (d, 1H, H-4,  $J_m = 1.2 \text{ Hz}$ ).

**$^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu** ( $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm

158.91, 155.90, 155.27, 142.61, 138.93, 137.07, 135.31, 131.86, 130.77, 129.54, 128.81, 128.32, 126.80, 125.22, 121.86, 121.66, 119.08, 118.84, 112.44, 58.72, 48.47, 45.69, 41.41.

**Kütle Spektrumu : m/e**

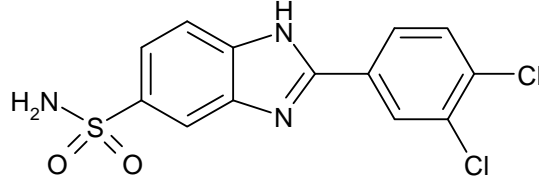
561 (%100) (M+1), 563 (%35) (M+1+2).

**Spektrum 28.** Bileşik 27'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 29.** Bileşik 27'nin Kütle spektrumu

**Spektrum 30.** Bileşik 27'nin NOESY spektrumu

### 3.4.1.13. 2-(3,4-Diklorofenil)-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 28)



0.122 g (0.65 mmol) 3,4-Diaminobenzensülfonamid (**7**) ile 0.182 g (0.65 mmol) 3,4-diklorobenzaldehytin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>1</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$ 'de 4 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (20:2:0.05) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Etanol ile rekristalize edildiğinde % 20.63 verimle 0.046 g ürün elde edildi. E.n: 254-256°C.

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2\text{S} \cdot 0.25 \text{C}_3\text{H}_8\text{O} \cdot 0.5 \text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	46.59	3.71	11.05	8.43
Bulunan :	46.78	3.59	11.29	8.41

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + üç damla D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm

7.67-7.76 (m, 3H, H-7,2',5'), 8.03-8.06 (m, 2H, H-6,6'), 8.28 (d, 1H, H-4,  $J_m = 2$  Hz).

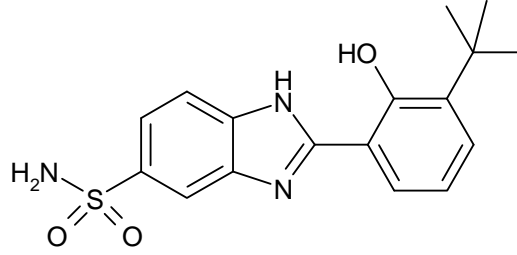
**Kütle Spektrumu** : m/e

342 (%100) (M+1), 344 (%66) (M+1+2), 346 (%11) (M+1+4).

**Spektrum 31.** Bileşik **28**'in D<sub>2</sub>O exchange <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Spektrum 32.** Bileşik **28**'in Kütlevizyon spektrumu

**3.4.1.14. 2-(3-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 29)**



0.187 g (1 mmol) 3,4-Diaminobenzensülfonamid (**7**) ile 0.279 g (1 mmol) 3-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>6</sub>**), 1.5 ml DMF içinde 110°C'de 6 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (20:2:0.05) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 49.27 Verimle 0.170 g ürün elde edildi. E.n: 234-235°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · 0.1 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> · 0.1 HOH

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	58.69	5.66	11.80	9.00
Bulunan :	58.22	5.18	11.51	8.91

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

1.41 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.71 (t, 1H, H-5', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.10 (d, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 7.2 Hz), 7.35 (dd, 1H, H-4', J<sub>o</sub>= 8 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 7.45 (d, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.88 (s, 1H, H-4), 8.05 (d, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 7.2 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

158.13, 158.07, 155.75, 155.42, 143.26, 140.57, 139.72, 139.35, 137.96, 137.89, 135.87, 133.10, 130.05, 129.96, 125.11, 121.69, 120.87, 119.33, 118.69, 116.36, 112.58, 112.49, 112.44, 110.23, 35.38, 29.93.

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

163.87, 158.14, 147.02, 143.92, 136.49, 135.25, 126.52, 125.91, 119.34, 117.72, 116.79, 115.27, 113.95, 35.13, 30.12.

**Kütle Spektrumu :** m/e

346 (%100) (M+1).

**Spektrum 33.** Bileşik **29**'un  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

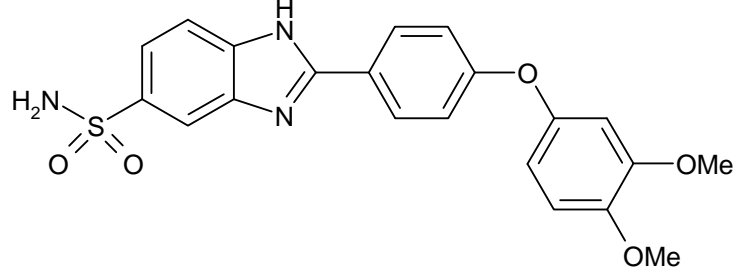
**Spektrum 34.** Bileşik **29**'un  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO- $d_6$  + NaH + D<sub>2</sub>O)

**Spektrum 35.** Bileşik **29**'un  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 36.** Bileşik **29**'un  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$  + NaH + D<sub>2</sub>O)

**Spektrum 37.** Bileşik 29'un Kütle spektrumu

**3.4.1.15. 2-(4-(3,5-Dimetoksifenoksi)fenil]-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 30)**



0.187 g (1 mmol) 3,4-Diaminobenzensülfonamid (**7**) ile 0.362 g (1 mmol) 4-(3,4-dimetoksi)fenoksi benzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>4</sub>**), 2 ml DMF içinde 110°C'de 3 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (20:2:0.05) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 15.53 Verimle 0.66 g ürün elde edildi. E.n: 280-281°C.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

3.72 (s, 3H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 3.75 (s, 3H, (OCH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 6.62 (dd, 1H, H-6'', J<sub>o</sub>= 8.8 Hz, J<sub>m</sub>= 2.8 Hz), 6.64 (d, 1H, H-2'', J<sub>m</sub>= 2.8 Hz), 6.78 (d, 1H, H-5'', J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.06-7.08 (2H, H-3',5', J<sub>o</sub>= 8.8 Hz), 7.65 ve 7.99 (3H, diğer aromatik protonlar), 8.11-8.13 (d, 2H, H-2',6').

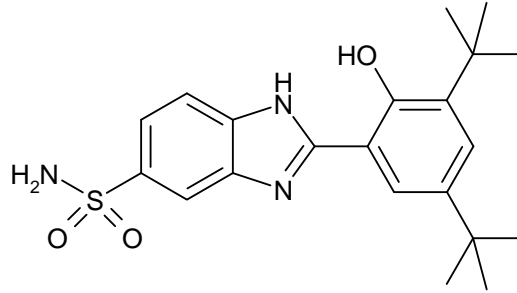
**Kütle Spektrumu** : m/e

426 (%100) (M+1).

**Spektrum 38.** Bileşik **30**'un D<sub>2</sub>O exchange <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

**Spektrum 39.** Bileşik **30**'un Kütlevizyon spektrumu

**3.4.1.16. 2-(3,5-di-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonamid (Bileşik 31)**



0.205 g (1.1 mmol) 3,4-Diaminobenzensülfonamid (**7**) ile 0.371 g (1.1 mmol) 3,5-di-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>7</sub>**), 2 ml DMF içinde 110°C'de 5 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : i-propanol : amonyak (20:2:0.05) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 15.95 Verimle 0.070 g ürün elde edildi. E.n: 263-265°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S · HOH

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	60.11	6.96	10.01	7.64
Bulunan :	60.10	6.64	10.11	7.66

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δppm

1.21 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.23-7.28 (m, 3H, aromatik protonlar), 7.60-8.02 (m, 4H, diğer aromatik protonlar ve SO<sub>2</sub>NH<sub>2</sub>), 13.18 ve 13.22 (2H, OH ve NH).

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

1.29 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.42 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.04 (s, 1H, H-4'), 7.24 (m, 2H, H-6,6'), 7.78 (s, 1H, H-4), 8.08 (br.s, 1H, H-7).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

155.85, 155.67, 155.57, 155.51, 143.08, 140.85, 140.39, 139.31, 138.95, 136.84, 136.74, 135.60, 132.80, 126.82, 126.69, 121.32, 121.30, 120.51, 118.32, 115.99, 112.05, 111.53, 111.44, 109.77, 35.24, 34.64, 31.78, 29.70.

**$^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu** (DMSO- $d_6$  + NaH + üç damla  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm  
163.01, 155.97, 145.35, 143.53, 140.92, 138.93, 135.56, 123.10, 122.37, 118.56,  
116.99, 114.53, 113.11, 35.70, 34.82, 32.14, 30.18.

**Kütle Spektrumu :** m/e  
402 (%100) (M+1).

**Spektrum 40.** Bileşik **31**'in  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 41.** Bileşik **31**'in  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$  + NaH + D<sub>2</sub>O)

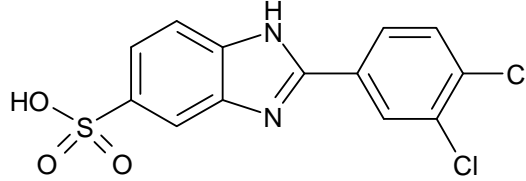
**Spektrum 42.** Bileşik **31**'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 43.** Bileşik **31**'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$  + NaH + D<sub>2</sub>O)

**Spektrum 44.** Bileşik **31**'in Kütle spektrumu

### 3.4.2. Sülfonik asit, Karboksilik asit ve Çeşitli Sübstitüent İçeren Benzimidazol Türevi Bileşiklerin (32-40) Sentezi

#### 3.4.2.1. 2-(3,4-Diklorofenil)-1H-benzimidazol-5(6)-sülfonik asit (Bileşik 32)



0.188 g (1 mmol) 3,4-Diaminobenzensülfonik asit (**10**) ile 0.263 g (1 mmol) 3,4-diklorobenzaldehytin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>1</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$  de 6 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Kloroform : etanol (10:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 29.15 Verimle 0.100 g ürün elde edildi. E.n:  $>300^\circ\text{C}$ .

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{13}\text{H}_8\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{S} \cdot 1.25 \text{CH}_4\text{O} \cdot \text{CH}_2\text{Cl}_2 \cdot 0.1\text{C}_2\text{H}_6\text{O}$

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	39.25	3.32	5.92	6.78
Bulunan :	39.16	3.18	6.40	6.29

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

7.47-8.14 (5H, aromatik proronlar), 8.36 (d, 1H, H-4), 13.15 (s, s).

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

7.18 (dd, 1H, H-6',  $J_o = 8 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 2 \text{ Hz}$ ), 7.32 (d, 1H, H-5',  $J_o = 8.4 \text{ Hz}$ ), 7.54 (d, 1H, H-7,  $J_o = 8 \text{ Hz}$ ), 7.75 (d, 1H, H-2'), 8.16 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8.4 \text{ Hz}$ ,  $J_m = 2 \text{ Hz}$ ), 8.37 (d, 1H, H-4,  $J_m = 2 \text{ Hz}$ ).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

150.64, 150.53, 144.34, 144.08, 143.31, 143.22, 135.79, 134.73, 133.07, 132.54, 131.99, 131.25, 128.71, 127.21, 122.18, 121.10, 118.74, 116.94, 111.36, 109.76.

**$^{13}\text{C}$ -NMR Spektrumu** (DMSO- $d_6$  + NaH + üç damla  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm

159.42, 148.25, 146.45, 138.55, 137.74, 131.47, 130.86, 129.49, 128.50, 127.08,  
117.16, 115.53, 114.76.

**Kütle Spektrumu** : m/e

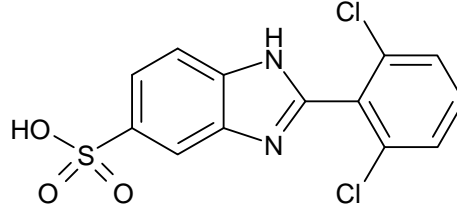
343 (%100) (M+1), 345 (%67) (M+1+2), 347 (%11) (M+1+4).

**Spektrum 45.** Bileşik **32**'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 46.** Bileşik **32**'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{NaH} + \text{D}_2\text{O}$ )

**Spektrum 47.** Bileşik **32**'nin Kütlevizyon spektrumu

### 3.4.2.2. 2-(2,6-Diklorofenil)-1H-benzimidazol-5(6)-sülfonik asit (Bileşik 33)



0.188 g (1 mmol) 3,4-Diaminobenzen-sülfonik asit (**10**) ile 0.280 g (1 mmol) 2,6-diklorobenzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>11</sub>**), 1.5 ml DMF içinde  $110^\circ\text{C}$  de 6 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : Metanol : Acetik asit (10:1:0,1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 24.06 Verimle 0.090 g ürün elde edildi. E.n:  $288-290^\circ\text{C}$ .

**$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$  + NaH + üç damla  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm

7.19 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8.4$  Hz,  $J_m = 2$  Hz), 7.31-7.42 (m, 4H, H-7 ve fenil protonları), 7.74 (d, 1H, H-4,  $J_m = 1.6$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$  + NaH + üç damla  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm

158.76, 147.45, 145.51, 138.29, 136.57, 135.72, 130.12, 128.24, 116.13, 115.36, 114.61.

**Kütle Spektrumu** : m/e

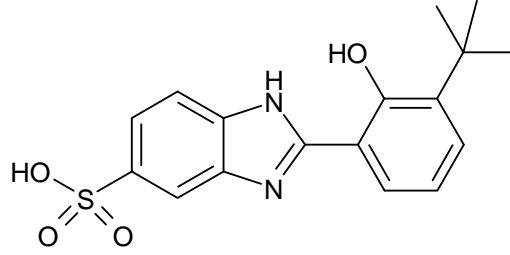
343 (%100) (M+1), 345 (%66) (M+1+2), 347 (%11) (M+1+4).

**Spektrum 48.** Bileşik **33**'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

**Spektrum 49.** Bileşik **33**'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu (DMSO-  $d_6$  + NaH +  $\text{D}_2\text{O}$ )

**Spektrum 50.** Bileşik 33'ün Kütle spektrumu

**3.4.2.3. 2-(3-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonik asit (Bileşik 34)**



0.188 g (1 mmol) 3,4-Diaminobenzensülfonik asit (**10**) ile 0.282 g (1 mmol) 3-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>6</sub>**), 1.5 ml DMF içinde 110°C de 10 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Kloroform : etanol (10:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 28.98 Verimle 0.120 g ürün elde edildi. E.n: >300°C.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

1.38 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.65 (t, 1H, H-5', J<sub>o</sub>= 7.6 Hz), 7.04 (d, 1H, H-4', J<sub>o</sub>= 7.6 Hz), 7.21 (dd, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 8 Hz, J<sub>m</sub>= 1.2 Hz), 7.32 (d, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.71 (s, 1H, H-4), 7.99 (dd, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 7.2 Hz, J<sub>m</sub>= 1.2 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

157.92, 154.07, 154.01, 144.36, 143.63, 141.24, 140.31, 137.77, 137.75, 133.87, 132.85, 129.45, 124.86, 122.31, 121.39, 119.14, 117.44, 115.62, 112.95, 112.89, 111.19, 109.56, 35.82, 30.08.

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

162.51, 158.63, 145.30, 143.45, 137.59, 136.53, 126.13, 125.78, 119.53, 117.22, 117.16, 114.53, 113.58, 35.82, 30.08.

**Kütle Spektrumu : m/e**

347 (%100) (M+1).

**Spektrum 51.** Bileşik **34**'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

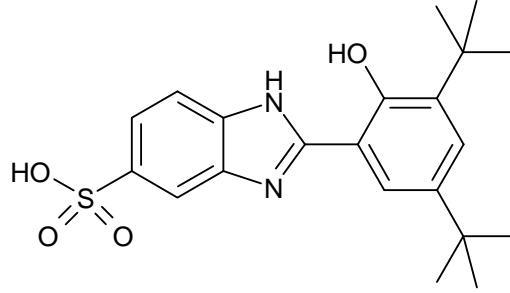
**Spektrum 52.** Bileşik **34**'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{NaH} + \text{D}_2\text{O}$ )

**Spektrum 53.** Bileşik **34**'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 54.** Bileşik **34**'ün  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$  + NaH + D<sub>2</sub>O)

**Spektrum 55.** Bileşik 34'ün Kütle spektrumu

**3.4.2.4. 2-(3,5-di-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-1*H*-benzimidazol-5(6)-sülfonik asit (Bileşik 35)**



0.206 g (1.1 mmol) 3,4-Diaminobenzensülfonik asit (**10**) ile 0.372 g (1.1 mmol) 3,5-di-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>7</sub>**), 1.5 ml DMF içinde 110°C'de 8 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Kloroform : etanol (10:2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 17.27 Verimle 0.076 g ürün elde edildi. E.n: >300°C.

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

1.24 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.36 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.09 (s, 1H, H-6'), 7.21 (d, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.34 (d, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.72 (s, 1H, H-4'), 8.08 (s, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

155.40, 155.35, 154.11, 154.06, 144.03, 143.29, 140.99, 140.62, 140.08, 136.57, 136.52, 133.53, 132.50, 126.13, 126.07, 121.88, 121.12, 121.04, 121.00, 117.04, 115.23, 111.89, 111.83, 110.74, 109.06, 35.21, 34.62, 31.81, 29.71.

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

163.20, 155.96, 145.65, 143.59, 139.15, 136.86, 135.70, 123.32, 122.44, 118.47, 117.18, 114.73, 113.56, 35.21, 34.62, 31.81, 29.71.

**Kütle Spektrumu** : m/e

401 (%100) (M+1).

**Spektrum 56.** Bileşik 35'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

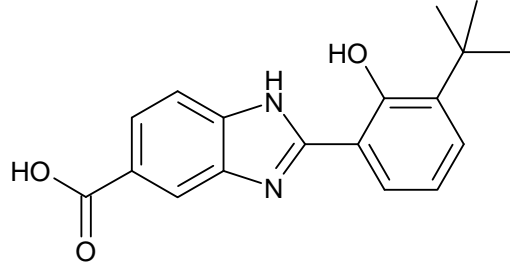
**Spektrum 57.** Bileşik 35'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{NaH} + \text{D}_2\text{O}$ )

**Spektrum 58.** Bileşik **35**'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 59.** Bileşik **35**'in  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu (DMSO- $d_6$  + NaH + D<sub>2</sub>O)

**Spektrum 60.** Bileşik 35'in Kütle spektrumu

**3.4.2.6. 2-(3-*tert*-Butil-2-hidroksifenil)-1*H*-benzimidazole-5(6)-karboksilik asit (Bileşik 36)**



0.304 g (2 mmol) 3,4-Diaminobenzoik asit ile 0.564 g (2 mmol) 3-*tert*-bütül-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>6</sub>**), 2 ml DMF içerisinde 2 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : metanol : asetik asit (10:1:0.1) solvan sistemi kullanılarak % 24.19 verimle 0.150 g ürün elde edildi. E.n: 165-166°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>18</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> · HOH

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.83	6.14	8.53
Bulunan :	65.75	6.46	8.84

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + 51 °C Sıcaklıkta) δ ppm

1.37 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.93 (t, 1H, H-5', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.35 (dd, 1H, H-4', J<sub>o</sub>= 7.6 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 7.68 (d, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.90 (dd, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 8.8 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 7.94 (d, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 8 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 8.22 (s, 1H, H-4).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

174.28, 161.69, 159.80, 145.69, 143.17, 136.94, 129.82, 126.21, 125.74, 121.64, 119.17, 117.35, 116.48, 113.98, 35.11, 30.14.

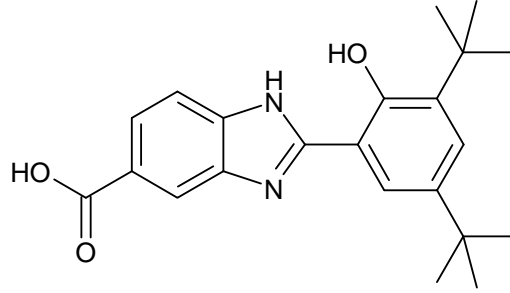
**Kütle Spektrumu** : m/e

311 (%100) (M+1).

**Spektrum 61.** Bileşik **36**'nın 51 °C Sıcaklıkta alınan  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 62.** Bileşik **36**'nın Kütle spektrumu

**3.4.2.7. 2-(3,5-di-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-1*H*-benzimidazol-5(6)-karboksilik asit (Bileşik 37)**



0.152 g (1 mmol) 3,4-Diaminobenzoik asit ile 0.338 g (1 mmol) 3,5-di-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>7</sub>**), 1.5 ml DMF içerisinde 2 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Diklorometan : metanol : asetik asit (10:1:0.1) solvan sistemi kullanılarak % 19.67 verimle 0.072 g ürün elde edildi. E.n: 273-275°C.

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	72.11	7.15	7.64
Bulunan :	72.17	7.20	7.99

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm

1.27 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.39 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.08 (d, 1H, H-4',  $J_m = 2.8$  Hz), 7.27 (d, 1H, H-7,  $J_o = 8$  Hz), 7.52 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8$  Hz,  $J_m = 1.6$  Hz), 7.98 (d, 1H, H-6',  $J_m = 1.2$  Hz), 8.11 (d, 1H, H-4,  $J_m = 2.4$  Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O)  $\delta$  ppm

210.63, 174.10, 162.34, 156.56, 138.43, 135.59, 129.79, 122.92, 122.37, 121.39, 118.63, 117.45, 113.93, 35.29, 34.55, 32.32, 30.23.

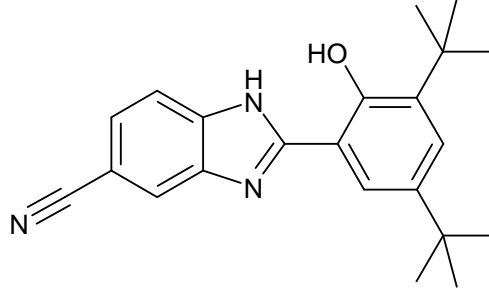
**Kütle Spektrumu** : m/e

367 (%100) (M+1).

**Spektrum 63.** Bileşik 37'nin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{NaH} + \text{D}_2\text{O}$ )

**Spektrum 64.** Bileşik 37'nin Kütle spektrumu

**3.4.2.8. 2-(3,5-di-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-1*H*-benzimidazol-5-karbonitril (Bileşik 38)**



0.120 g (0.9 mmol) 3,4-Diaminobenzonitril ile 0.304 g (0.9 mmol) 3,5-di-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>7</sub>**), 1.5 ml DMF içerisinde 3 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. *n*-Hekzan : etil asetat (10:1) solvan sistemi kullanılarak % 23.96 verimle 0.075 g ürün elde edildi. E.n: 265-267°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O · 0.1 C<sub>4</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub> · 0.1 C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	75.71	7.51	11.51
Bulunan :	75.95	7.61	11.30

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

1.25 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 1.30 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 7.13 (d, 1H, H-4', J<sub>m</sub>= 2.4 Hz), 7.16 (dd, 1H, H-6, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 7.49 (d, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, H-6'), 8.12 (d, 1H, H-4, J<sub>m</sub>= 2.4 Hz).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub> + NaH + üç damla D<sub>2</sub>O) δ ppm

165.52, 156.01, 149.08, 145.02, 139.09, 135.62, 123.75, 122.97, 122.87, 122.00, 120.17, 118.41, 116.71, 98.80, 35.31, 34.56, 32.25, 30.18.

**Kütle Spektrumu** : m/e

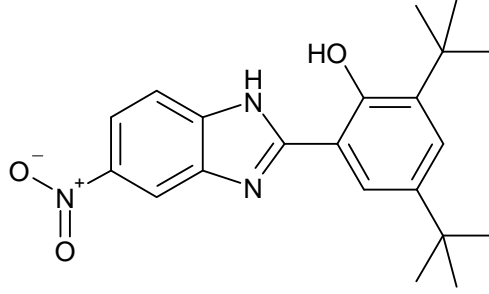
348 (%100) (M+1).

**Spektrum 65.** Bileşik **38**'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

**Spektrum 66.** Bileşik **38**'in  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{NaH} + \text{D}_2\text{O}$ )

**Spektrum 67.** Bileşik 38'in Kütle spektrumu

### 3.4.2.9. 2-(3,5-di-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-5-nitro-1*H*-benzimidazol (Bileşik 39)



0.122 g (0.8 mmol) 4-Nitrobenzen-1,2-diamin ile 0.270 g (0.8 mmol) 3,5-di-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K7**), 1.5 ml DMF içerisinde 4 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. *n*-Hekzan : etil asetat (10:1) solvan sistemi kullanılarak % 28.91 verimle 0.085 g ürün elde edildi. E.n: 264-266°C.

**Elementel Analiz** =  $\text{C}_{21}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	68.64	6.86	11.44
Bulunan :	68.37	6.92	11.49

**$^1\text{H-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$  + NaH + üç damla  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm

1.22 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 1.38 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3$ ), 7.16 (d, 1H, H-4',  $J_m = 2.4$  Hz), 7.46 (d, 1H, H-7,  $J_o = 8.8$  Hz), 7.82 (dd, 1H, H-6,  $J_o = 8.4$  Hz,  $J_m = 2$  Hz), 8.13 (d, 1H, H-6',  $J_m = 2$  Hz), 8.29 (d, 1H, H-4,  $J_m = 2$  Hz).

**$^{13}\text{C-NMR}$  Spektrumu** (DMSO- $d_6$  + NaH + üç damla  $\text{D}_2\text{O}$ )  $\delta$  ppm

167.39, 155.69, 151.41, 144.44, 139.88, 139.74, 135.79, 124.33, 122.85, 117.94, 115.49, 115.25, 112.13, 35.29, 34.57, 32.17, 30.11.

**Kütle Spektrumu** : m/e

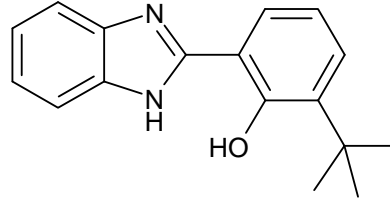
368 (%100) (M+1).

**Spektrum 68.** Bileşik **39**'un  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

**Spektrum 69.** Bileşik **39**'un  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu ( $\text{DMSO-}d_6 + \text{NaH} + \text{D}_2\text{O}$ )

**Spektrum 70.** Bileşik **39**'un Kütle spektrumu

### 3.4.2.5. 2-(3-*tert*-Bütil-2-hidroksifenil)-1*H*-benzimidazol (Bileşik 40)



0.216 g (2 mmol) o-Fenilendiamin ile 0.564 g (2 mmol) 3-*tert*-bütil-2-hidroksibenzaldehitin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünü (**K<sub>7</sub>**), 1.5 ml DMF içerisinde 2 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. *n*-Hekzan : etil asetat (10:3) solvan sistemi kullanılarak % 41.35 verimle 0.220 g ürün elde edildi. E.n: 136-137°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>17</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	76.66	6.81	10.52
Bulunan :	76.23	6.80	10.71

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 0.068 Molar konsantrasyonda)\* δ ppm

1.41 (s, 9H, (CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 6.92 (t, 1H, H-5', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.23-7.28 (m, 2H, H-5,6), 7.32 (dd, 1H, H-4', J<sub>o</sub>= 7.4 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 7.57 (dd, 1H, H-7, J<sub>o</sub>= 8.4 Hz, J<sub>m</sub>= 1.2 Hz), 7.70 (dd, 1H, H-4, J<sub>o</sub>= 7.2 Hz, J<sub>m</sub>= 1.2 Hz), 7.90 (dd, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 8 Hz, J<sub>m</sub>= 1.6 Hz), 13.20 ve 14.03 (s, s, 2H, NH ve OH).

**<sup>13</sup>C-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 0.068 Molar konsantrasyonda) δ ppm

158.04, 153.16, 141.27, 137.71, 133.80, 129.20, 124.77, 123.89, 123.01, 118.97, 118.43, 113.01, 112.03, 29.95, 22.05.

**Kütle Spektrumu** : m/e

267 (%100) (M+1).

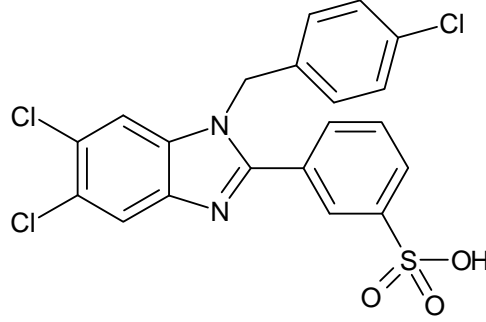
\* Değişik çözücü ve konsantrasyonlardaki değişimleri tartışma bölümünde detaylı olarak verilmiştir.

**Spektrum 71.** Bileşik **40**'ın  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 72.** Bileşik **40**'ın Kütle spektrumu

### 3.4.3. 5,6-Diklorobenzimidazol Türevi Bileşiklerin (41-44) Sentezi

#### 3.4.3.1. 3-[5,6-Dikloro-1-(4-klorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzensulfonik asit (Bileşik 41)



0.400 g (1.3 mmol) 4,5-Dikloro-N-(4-klorobenzil)benzen-1,2-diamin (**12**) ile 0.160 g (1.3 mmol) 3-formilbensülfonik asitin  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  katım ürünü (**K<sub>10</sub>**), 2 ml DMF içinde 6 saatte Metod A'ya göre sentezlendi. Daha sonra madde etanolden kristallendirildi, kloroform : etanol (10:2) solvan sistemi kullanılarak % 40.13 verimle 0.250 g ürün elde edildi. E.n: 124-125°C.

#### <sup>1</sup>H-NMR Spektrumu (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

5.63 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub>), 6.99-7.01 (d, 2H, H-3'',5'', J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.34-7.36 (d, 2H, H-2'',6'', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.48 (q, 1H, H-5'), 7.62 (d, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.78 (d, 1H, H-4', J<sub>o</sub>= 7.6 Hz), 7.91 (s, 1H, H-7), 8.04 (s, 1H, H-4), 8.06 (s, 1H, H-2').

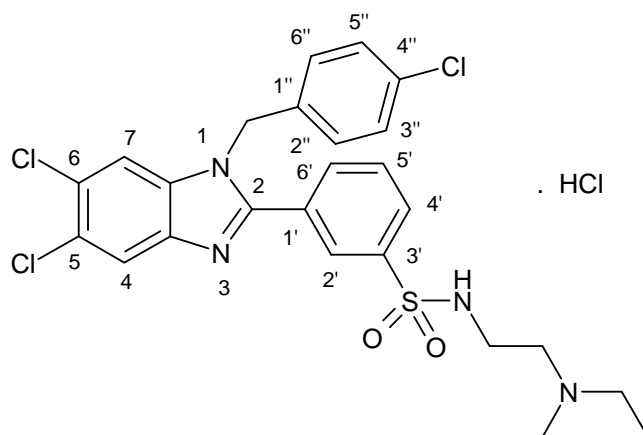
#### Kütle Spektrumu : m/e

464 (%98) (M+1), 466 (%100) (M+1+2), 468 (%35) (M+1+4).

**Spektrum 73.** Bileşik **41**'in  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 74.** Bileşik **41**'in Kütle spektrumu

**3.4.3.2. 3-(1-(4-Klorobenzil)-5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-N-(2-(dietilamino)etil)benzen-sulfonamid HCl (Bileşik 42)**



200 mg (0.43 mmol) 3-[5,6-Dikloro-1-(4-klorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzen-sulfonik asit (**41**) ile N,N-dietiletilendiamin Metod B'ye göre sentezlendi. Ham ürün, diklorometan : izopropanol : amonyak (10:1:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldığında % 16.60 verimle 0.040 g ürün elde edildi. E.n: 125-126°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>26</sub>H<sub>27</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S · 2.1 HCl · 1.9 HOH · 0.1 C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	46.19	4.96	8.23	4.71
Bulunan :	45.70	5.01	8.70	4.85

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

0.90 (t, 6H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.39 (q, 4H, (CH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.48 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 2.90 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 5.39 (s, 2H, benziklik CH<sub>2</sub>), 6.98 (d, 2H, H-3'',5'', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.32 (d, 2H, H-2'',6''), 7.35 (s, 1H, H-7), 7.63 (t, 1H, H-5'), 7.85 (d, 1H, H-4'), 7.93 (s, 1H, H-4), 7.99 (d, 1H, H6', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 8.16 (d, 1H, H-2', J<sub>m</sub>= 1.6 Hz).

**<sup>13</sup>C NMR Spektrumu** (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm

153.86, 142.31, 141.14, 135.25, 134.37, 133.51, 132.96, 130.32, 129.90, 129.60, 128.67, 127.90, 127.63, 127.45, 127.30, 121.51, 111.76, 51.04, 48.12, 46.32, 40.19, 11.50.

**Kütle Spektrumu : m/e**

565 (%98) (M+1), 567 (%100) (M+1+2), 569 (%35) (M+1+4).

**Spektrum 75.** Bileşik 42'nin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 76.** Bileşik 42'nin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 77.** Bileşik **42**'nin gCOSY spektrumu

**Spektrum 78.** Bileşik 42'nin gHSQC spektrumu

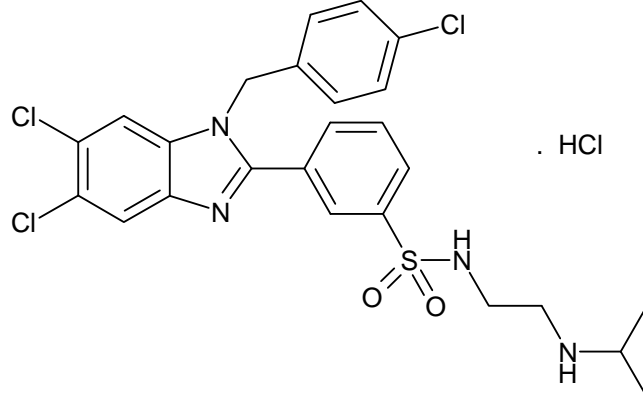
**Spektrum 79.** Bileşik 42'nin gHSQC spektrumu

Bileşik 42'nin gHSQC Spektrum Yorumu :

Pozisyon	<sup>13</sup> C (δ ppm)	<sup>1</sup> H (δ ppm)
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	11.50	0.90
SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	40.19	2.90
CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	46.32	2.39
Benzilik CH <sub>2</sub>	48.12	5.39
SO <sub>2</sub> NHCH <sub>2</sub>	51.04	2.48
7	111.76	7.35
4	121.51	7.93
3", 5"	127.30	6.98
2'	127.63	8.16
6'	128.67	7.99
2", 6"	129.60	7.32
5'	130.32	7.63
4'	133.51	7.85

**Spektrum 80.** Bileşik 42'nin Kütle spektrumu

**3.4.3.3. 3-(1-(4-Klorobenzil)-5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-N-(2-(izopropilamino)etil)benzen-sulfonamid HCl (Bileşik 43)**



180 mg (0.38 mmol) 3-[5,6-Dikloro-1-(4-klorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzen-sulfonik asit (**41**) ile N-izopropiletilendiamin Metod B'ye göre sentezlendi. Ham ürün, diklorometan : izopropanol : amonyak (10:1:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldığında % 20 verimle 0.040 g ürün elde edildi. E.n: 153-154°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>25</sub>H<sub>25</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S · 2 HCl · 0.5 HOH · 0.1 C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	47.40	4.51	8.78	5.02
Bulunan :	47.02	4.59	9.24	5.05

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

1.17 (d, 6H, (CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>), 2.92 (t, 2H, CH<sub>2</sub>NH), 3.07 (t, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.21 (m, 1H, CH), 5.69 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub>), 6.99 (d, 2H, H-3'',5'', J<sub>o</sub>= 8.4 Hz), 7.33 (d, 2H, H-2'',6'', J<sub>o</sub>= 8.8 Hz), 7.76 (t, 1H, H-5', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.94 (d, 1H, H-6', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.99 (d, 1H, H-4', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 8.07 (d, 2H, H-4,7), 8.20 (s, 1H, H-2'), 9.07 (s, 2H, (NH)<sub>2</sub>).

**<sup>13</sup>C NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

154.34, 141.79, 141.06, 136.08, 135.63, 133.58, 133.02, 130.98, 130.38, 129.55, 129.20, 128.81, 127.98, 126.78, 126.38, 121.06, 113.84, 56.73, 50.32, 48.01, 44.02, 19.06.

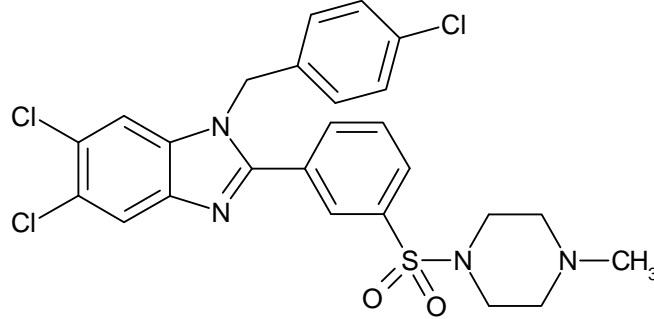
**Kütle Spektrumu : m/e**

551 (%98) (M+1), 553 (%100) (M+1+2), 555 (%35) (M+1+4).

**Spektrum 81.** Bileşik **43**'ün  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu

**Spektrum 82.** Bileşik **43**'ün Kütle spektrumu

**3.4.3.4. 1-(4-Klorobenzil)-5,6-dikloro-2-(3-(4-metilpiperazin-1-il-sülfonil)fenil)-1H-benzimidazol (Bileşik 44)**



180 mg (0.38 mmol) 3-[5,6-Dikloro-1-(4-klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]benzen-sülfonik asit (**41**) ile 1-metilpiperazin Metod B'ye göre sentezlendi. Ham ürün, diklorometan : izopropanol : amonyak (10:1:0.1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırıldığında % 29.38 verimle 0.062 g ürün elde edildi. E.n: 192-193°C.

**Elementel Analiz** = C<sub>25</sub>H<sub>23</sub>Cl<sub>3</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S

	%C	%H	%N	%S
Hesaplanan :	54.60	4.22	10.19	5.83
Bulunan :	54.12	4.11	9.99	5.92

**<sup>1</sup>H-NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

2.11 (s, 3H, NCH<sub>3</sub>), 2.30 (s, 4H, (NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 2.74 (s, 4H, (NCH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>), 5.64 (s, 2H, benzilik CH<sub>2</sub>), 6.93 (d, 2H, H-2",6", J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.32 (d, 2H, H-3",5", J<sub>o</sub>= 8.8 Hz), 7.80 (t, 1H, H-5', J<sub>o</sub>= 7.6 Hz), 7.86 (d, 1H, H-4', J<sub>o</sub>= 8 Hz), 7.89 (s, 1H, H-7), 8.06-8.11 (m, 3H, H-4, H-2',6').

**<sup>13</sup>C NMR Spektrumu** (DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm

154.40, 142.64, 136.43, 136.26, 135.86, 134.11, 132.96, 131.06, 130.95, 129.83, 129.57, 128.59, 128.37, 126.53, 126.02, 121.48, 113.60, 54.02, 47.83, 46.34, 45.86.

**Kütle Spektrumu** : m/e

549 (%98) (M+1), 551 (%100) (M+1+2), 553 (%35) (M+1+4).

**Spektrum 83.** Bileşik **44**'ün  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu

**Spektrum 84.** Bileşik **44**'ün Kütle spektrumu

**Spektrum 85.** Bileşik 44'ün NOESY spektrumu

### 3.5. Sentez Edilen Türevlerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması \*

#### 3.5.1. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

*In vitro* antibakteriyel ve antifungal etkilerinin belirlenmesi amacıyla, bu çalışmada sentezlenen toplam 25 bileşiğin “Disk Difüzyon Yöntemi” ve 15 bileşiğin de “Makrodilüsyon Broth Yöntemi” kullanılmıştır. Her iki yöntemde de antibakteriyel etki çalışmaları için ampisilin ve sultamisilin, antifungal etki içinde Flukonazol standart maddeler olarak seçilmiştir.

#### Mikroorganizmalar :

*Staphylococcus aureus* ATCC 25923

*Staphylococcus aureus* ATCC 43300 (Metisiline dirençli *S. aureus*= MRSA)

*E. coli* (ATCC 25922)

*C. albicans* ( ATCC 10231)

*C. krusei* (ATTC 6258)

#### Besiyerleri :

Mikroorganizmaların 18-24 saatlik kültürleri Tryptic Soy Agar (TSA) (Difco) da yapıldı. Antibakteriyel aktivite kontrolü için disk difüzyon yönteminde “Mueller-Hinton Agar (MHA) besiyeri kullanıldı. Hazırlanan besiyeri 121 °C de 15 dakika sterilizasyondan sonra 4 mm kalınlığında steril petri kutularına dökülüp donduruldu ve sterilite kontrolünden sonra kullanıldı. Makrodilüsyon Broth yönteminde mikroorganizmaların belirli konsantrasyonlarda süspansiyonlarını hazırlamak ve maddelerin çift katlı dilüsyonlarını yapmak için ise “Mueller-Hinton Broth ” besiyeri (Difco) kullanıldı.

#### 3.5.2. Disk Difüzyon Yöntemi

Disk difüzyon yöntemi (National Committee., 2003) için maddeler 2 mg olarak tartıldı ve 1 ml propilen glikolde çözüldü. Suşların bir gecelik taze

kültürlerinden Tryptic Soy Broth besiyerine yapılan pasajları 3-4 saat inkübasyona bırakıldı. Süre sonunda bulanıklıklar McFarland 0.5'e göre ayarlandı. Steril Mueller-Hinton Agar plaklarına eküvyonla yayıldı. Yüzey kuruyunca steril standart boş diskler (Oxoid) üzerine yerleştirildi ve pastör pipeti ile 1'er damla hazırlanan çözeltilerden damlatıldı. 35 °C de 16-20 saat inkübasyondan sonra zon çapları mm olarak ölçülerek değerlendirildi [Tablo 6]. Kontrol maddesi olarak kullanılan Ampisilin ve Sultamisilin için de aynı işlemler gerçekleştirildi. Funguslar için farklı besiyeri ortamı kullanılmıştır.

### 3.5.3. Tüp Dilüsyon Yöntemi

Makrodilüsyon Broth yönteminde (National Committee., 2000), 1'er ml steril tüplere bölünen Mueller-Hinton Broth besiyeri her madde ve her bakteri suşu için 9'ar tüplük seriler halinde hazırlandı. Bileşiklerin tartımları yapılarak steril distile suda hazırlanan % 50'lik dimetilsülfoksit (DMSO)'de çözüldü. Her serinin birinci tüpüne 1 ml çözelti aktarılıp iki kat seri dilüsyonları yapıldı. Son tüpten artan 1 ml dışarı atıldı. Bakterilerin Tryptic Soy Agar'da bir gecelik kültüründen 5 ml steril serum fizyolojik içinde hazırlanan 0.5 McFarland bulanıklığındaki süspansiyonları, Mueller-Hinton Broth besiyerinde yüz katı sulandırıldı ( $1.10^6$  CFU/ml). Bu karışımdan kendi serilerinin tüplerine 1'er ml aktarıldı. İlk deney tüpünde madde konsantrasyonu 50 yada 25 µg/ml ve DMSO konsantrasyonu % 12.5'e ayarlandı. İlk tüp yüksek DMSO konsantrasyonu nedeniyle deneylerde hesaba katılmadı, böylece solvan etkisi (DMSO) tamamen bertaraf edilmiş oldu. Kontrol maddesi olarak kullanılan Ampisilin ve Sultamisilin'in de aynı şekilde dilüsyonları hazırlandı. 35 °C de 16-20 saatlik inkübasyondan sonra her seride üremenin görülmediği son tüpteki madde miktarı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) [Tablo 6] olarak belirlendi.

---

*\*Mikrobiyolojik etki çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Sulhiye YILDIZ tarafından yapılmıştır.*

**Tablo 6:** 16-44 kodlu bileşiklerin antibakteriyel aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm; Minimum inhibisyon konsantrasyonları  $\mu\text{g/ml}$  ).

Bileşik	Disk Difüzyon yöntemi ile ölçülen zon Çapları (mm)		Tüp Dilüsyon Yöntemi ile Saptanan MİK değerleri ( $\mu\text{g/mL}$ )
	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> (MRSA) ATCC 43300	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
16	10	10	**
17	10	10	**
18	10	8	**
19	*	*	**
20	12	11	12.5
21	13½	14	3.12
22	11	11	1.56
23	12	12	25
24	10	11	**
25	12	11	50
26	11	11	50
27	*	10	**
28	*	*	**
29	13	13	1.56
30	*	*	-
31	11½	12	1.56
32	*	*	**
33	**	**	**
34	*	*	**
35	12	12	12.5
36	10	11	3.12
37	14	16	0.39
38	**	**	0.39
39	**	**	**
40	**	**	1.56
41	*	*	**
42	10	10	1.56
43	10	11	6.25
44	*	*	**
<b>Ampisilin</b>	22	9.5	0.78
<b>Sultamisilin</b>	24	9	0.78

\* Kayda değer inhibisyon zonu görülmedi.

\*\* Test edilmedi.

### 3.6. Sentezlenen Bazı Türevlerin Kantitatif Yapı – Aktivite İlişkileri

Hansch ve arkadaşları tarafından ortaya konulan Kantitatif Yapı-Etki çalışmalarının amacı biyolojik aktivite ile kimyasal yapı arasındaki ilişkiyi aynı tür bir seri bileşik grubu için kantitatif olarak niteleyebilmektir. Yapılan birçok çalışmada, ilaçların inhibitör etkilerine karşılık, parametre fonksiyonu olarak, ağırlıklı biçimde ilaçların hidrofobik karakterlerinin ele alındığı görülmektedir. Bu amaçla n-oktanol : su dağılım sistemlerinden elde edilen  $P$ , partisyon katsayısının kullanılması, biyolojik membranları modellemek üzere standart bir yöntem haline gelmiştir ve hidrofobisitenin nicel olarak ifade edilmesi  $\log P = \log C_{\text{okt}} - \log C_{\text{su}}$  olarak gösterilmiştir.  $\log P$  ya deneysel olarak yada teorik olarak sanal biçimde hesaplanmaktadır (Braumann ve ark., 1983). Biyolojik etki ile parametre arasındaki ilişkiyi ortaya koymak üzere multiple regresyon analizleri, H. Kubinyi tarafından geliştirilen BILIN (version 1994) programı ile gerçekleştirilmiştir.

Kantitatif Yapı-Etki ilişkisini ortaya koymak üzere antibakteriyel aktivitesi olan seri halde bulunan 9 bileşik sınıflandırılmış, diğerleri yapısal farklılıklar nedeniyle hariç tutulmuştur. Antimikrobiyal etki olarak MİK değerleri 50 veya 25  $\mu\text{g/ml}$ 'den başlayarak tespit edilmiş olup, daha üst limitlerin hem aktivite açısından bir önemi olmadığı ve ilaçlar dahil tüm bileşikler için geçerli olduğu üzere yüksek konsantrasyonun çözünürlük problemi oluşturması nedeniyle tayin edilmesi söz konusu olmamıştır.

Bizde bu çalışmada, bir seri içinde yer alan dokuz bileşik ile *S. aureus*'a karşı antimikrobiyal aktivite ile kimyasal yapı arasındaki ilişkiyi partisyon katsayıları ( $\log P$ ) ile ortaya koymaya çalıştık.

**Tablo 7** : Sentezlenen bileşiklerin MİK değerleri, bilgisayarda hesaplanmış sanal bazı hidrofobik parametre ( $\log P$ ,  $\text{Clog } P$ ,  $MR$  ve  $\text{Parakor}$ ) değerleri

Bileşik	MİK 25923	Log 1/C	Log $P$ (Average ) VCC	Log $P$ Chem Sketch	Log $P$ Chem Draw	Clog $P$ Chem Draw	$MR$ ( $\text{cm}^3/\text{mol}$ ) Chem Sketch	$\text{Parakor}$ ( $\text{cm}_3$ ) Chem Sketch
21	3.12	5.125	3.47	4.11	4.26	4.41	115.65	901.9
22	1.56	5.481	5.15	5.80	6.13	6.23	134.18	1056.7
29	1.56	5.345	3.05	3.31	2.92	3.26	93.22	716.8
31	1.56	5.051	4.78	5.00	4.63	5.09	111.75	871.6
35	12.5	4.507	3.85	5.14	5.04	3.45	109.66	858.8
36	3.12	4.995	4.23	4.88	3.74	4.48	88.41	663.3
37	0.39	5.972	5.79	6.57	5.44	6.30	106.79	811.4
38	0.39	5.951	6.07	6.33	5.92	5.85	103.87	811.6
40	1.56	5.232	4.43	5.20	4.18	4.41	81.48	601.2

### 3.6.1. Hesaplanmış Parametrelerle Yapılan Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri

Bu bölümde biyolojik aktiviteye karşılık, hidrofobik parametrelerden  $\log P$ ,  $\text{Clog } P$  ve sterik parametrelerden molar refraktivite ( $MR$ ), parakor ( $Pr$ ) değerleri seçilmiştir.

$\log P$ 'ye karşı (Virtual Computational Chemistry Lab) *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.321 \langle \pm 0.29 \rangle \log P + 3.841 \langle \pm 1.35 \rangle$$

$$(n = 9; r = 0.702; s = 0.354; F = 6.795)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = +0.273 \langle \pm 0.23 \rangle [\log P]^2 - 2.190 \langle \pm 2.15 \rangle \log P + 9.35 \langle \pm 4.79 \rangle$$

$$\text{Log } P \text{ optimum} = 4.01 \langle 0.52 / 4.42 \rangle$$

$$(n = 9; r = 0.887; s = 0.248; F = 11.063)$$

**Denklem 13**

$\log P$ 'ye karşı (Chem Draw) *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.185 <\pm 0.36> \log P + 4.425 <\pm 1.73>$$

$$(n = 9; r = 0.417; s = 0.452; F = 1.475)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = +0.196 <\pm 0.35> [\log P]^2 - 1.620 <\pm 3.23> \log P + 8.397 <\pm 7.27>$$

$$\text{Log } P \text{ optimum} = 4.14 <-99.0 / 99.0>$$

$$(n = 9; r = 0.610; s = 0.426; F = 1.774)$$

**Denklem 14**

Log *P*'ye karşı (Chem Sketch) *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.246 <\pm 0.34> \log P + 4.030 <\pm 1.79>$$

$$(n = 9; r = 0.542; s = 0.418; F = 2.905)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = +0.289 <\pm 0.19> [\log P]^2 - 2.644 <\pm 1.91> \log P + 10.97 <\pm 4.70>$$

$$\text{Log } P \text{ optimum} = 4.57 <3.56 / 4.94>$$

$$(n = 9; r = 0.887; s = 0.248; F = 11.027)$$

**Denklem 15**

C log *P*'ye karşı (Chem Draw) *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.305 <\pm 0.25> C \log P + 3.822 <\pm 1.24>$$

$$(n = 9; r = 0.736; s = 0.336; F = 8.290)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = -0.116 <\pm 0.29> [C \log P]^2 - 0.823 <\pm 2.82> C \log P + 6.425 <\pm 6.61>$$

$$C \text{ Log } P \text{ optimum} = 3.53 <-99.0 / 99.0>$$

$$(n = 9; r = 0.778; s = 0.337; F = 4.607)$$

**Denklem 16**

Sentezlenen bileşiklere ait Log *P* değerlerinin [Tablo 7] hesaplanmasında;

a) ALOGPS 2.1., Virtual Computational Chemistry Laboratory, On-Line Software, [www.vcclab.org](http://www.vcclab.org)

b) Chem Draw Ultra 8.03

c) ACD / Chem Sketch. Version 10.02 (09.11.2006)  
bilgisayar programları kullanılmıştır.

Hesaplanan  $\text{Log } P$  değerleri ile biyolojik etki ( $\text{Log } 1/C$ ) arasındaki ilişki [Denklem 13-16] verilmektedir. En iyi ilişki [Denklem-13]'de gözlemlenmiştir. MR ve Paracor değerleri ile kurulan ilişkilerde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

#### 4. TARTIŞMA

Bu çalışmada antimikrobiyal etkileri olduğu bilinen 2-sübstitüe-5(6)-sülfonamido-1*H*-benzimidazol ve türevlerinin sentezlenmesi ve bu türevlerin *S. aureus* ATCC 25923 ve *S. aureus* ATCC 43300 (Metisiline dirençli *S. aureus* = MRSA)'a karşı antibakteriyel etkilerinin *in vitro* incelenmesi amaçlanmıştır.

Tasarlanan türevleri elde etmek üzere aşağıdaki sentez basamakları uygulandı. Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezi literatürde evvelce verilen yöntemler ile yapıldı, bunun için ilk adım olarak 5. konumdan sülfonamid yapısı, 4-kloro-3-nitrobenzensülfonil klorür ile çeşitli amin türevlerinin nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu ile elde edildi. Sonra azot atomuna bağlı 1. konumda sübstitüent taşımayan (**4**) ve sübstitüe (**5**) türevler, klor atomunun çeşitli amin türevleri ile aromatik nükleofilik sübstitüsyonu ile hazırlandı. Daha sonra nitro grubunun Pd/C katalizörlüğünde hidrojen gazı ile redüksiyonu sonucunda istenilen başlangıç maddelerine ulaşıldı. 5. Konumda sülfonik asit grubu taşıyan bileşik ise iki yöntemle sentezlendi. Birinci yöntemde 4-kloro-3-nitrobenzensülfonil klorür önce hidroliz edilerek sülfonik aside sonra klor grubunun amonyak ile aromatik nükleofilik sübstitüsyonu ve son olarakta nitro grubunun yukarıda söylendiği şekilde redüksiyonu ile 3,4-diaminobenzen-sülfonik asit (**10**) türevine geçildi. Bu bileşiğin ikinci yöntemde sentezi ise o-fenilendiamin ile dumanlı H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>'in yüksek ısıda reaksiyonu sonucunda elde edildi. 5,6-dikloro türevlerinin sentezi ise 1,2,4-trikloro-5-nitrobenzen'deki klor atomu ile 4-klorobenzilaminin aromatik nükleofilik sübstitüsyonu, daha sonra da nitro grubu Zn / HCl ile redüksiyonu sonucunda **12**. nolu başlangıç bileşiği elde edildi. İmidazol siklizasyonunu sağlayacak diğer grup ise ticari olarak satın alınan sübstitüe benzaldehit türevleri etanol içerisinde çözüldü üzerine Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub>'in sudaki çözeltisi eklenerek benzaldehit katım ürünleri (**K<sub>1-11</sub>**) elde edildi. Başlangıç maddelerinin sentezinden sonra, hedeflenen benzimidazol türevleri, 2 farklı yöntem kullanılarak sentezlendi. Birinci yöntemde, sonuç ürünler, sübstitüe-o-fenilendiamin türevleri ile sübstitüe benzaldehit katım ürünleri (**K<sub>1-11</sub>**)

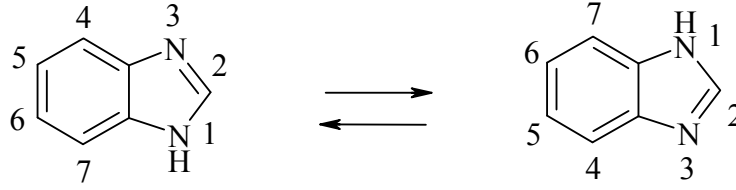
DMF varlığında siklizasyon reaksiyonu sonucunda elde edildi. İkinci yöntemde ise yukarıda söylendiği şekilde sentezlenen 3-[5,6-dikloro-1-(4-klorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il]benzensulfonik asit (**41**) üzerine benzen içerisinde SOCl<sub>2</sub> ilave edilerek önce açıl klorürleri elde edildi. Daha sonra da ilgili amin türevleri ile amidifiye edilerek sonuç ürünlere (**42 - 44**) ulaşıldı.

Yukarıda verilen reaksiyon dizininde, 10 adet bilinen ( **6 - 15**) ve 34 adet orijinal olmak üzere toplam 44 adet bileşik sentezlenmiştir.

Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri, erime noktası ve İTK incelemeleri ile yapıldıktan sonra, yapılarını kanıtlamak üzere spektral analizleri gerçekleştirilmiş ve elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>19</sup>F-NMR, ile 2D ileri NMR tekniklerinden homonükleer NOESY, gCOSY ve heteronükleer gHSQC, gHMBC ve Mass spektral analizleri ile elde edilen bulgular beklenen yapıları kanıtlar nitelikte bulunmuştur. Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen Mass spektral analizlerinde, dört adet bileşik negatif iyonizasyon tekniği (ESI-) ile diğer bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği (ESI+) ile M+1 yada M-1 iyonları halinde % 100 bağıl intensiteleri ile kolayca izlenmişlerdir. Bu teknik genellikle proteinler, polipeptidler ve oligonükleotidler gibi biyomoleküllerin (özellikle protein ve peptid yapıları) analizi için geliştirilmiş bir yöntem olup, HPLC veya kapiler elektroforez kolonlarına adapte edilebilme avantajı sağlamaktadır. Cl ve Br taşıyan bileşikler beklendiği izotop oranları ile izlenmiştir.

Sentezlenen bazı bileşiklerin (imidazol NH'ı süsbitüe olmayan türevler) <sup>1</sup>H-NMR ve <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında özellikle aromatik saha protonlarına ait piklerin hem kantite hemde şekil ve biçim olarak düzgün izlenemedikleri ve hatta daha spesifik olarak <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında beklenenden fazla sayıda piklerin gözlenmesi ve diğer tüm spektral dataların düzgün olması, bizi bu konunun nedenlerini araştırmaya yöneltmiştir.

Benzimidazol halkası ile özdeşleştirilen 1,3-tautomerizm, güncel ve popüler bir konu olup, NMR spektroskopisi teknikleri ile ne ölçüde hız değişimi gösterdiği, çeşitli şartlar altında incelenmektedir. Daha evvelce genel özellikler bölümünde de bahsedildiği üzere 1-3 göçü, imidazol halkasının alkil grupları ile değiştirilmesi durumunda ortadan kalkmakta, hidrojen göçünün şiddeti ise, bu hidrojenin intra yada inter moleküler hidrojen bağı oluşturma kapasitesi ile değişmektedir. Genellikle bu hidrojen tautomerisini engelleyen bir durum söz konusu olmadığında, 1*H*-benzimidazol örneğinde görüldüğü gibi H-4 protonu H-7 ile birlikte ve H-5'de H-6 ile birlikte eşdeğer olarak görülmektedir [Denklem 11] [Spektrum 86]. Elbette bu tautomerik etki üzerinde gerek imidazole komşu benzen halkası üzerindeki ve gerekse C-2'de ki fenil halkası ve üzerindeki özellikle o-konumundaki substitüentler ile diğer substitüentlerin doğası son derece etkili olmaktadır.

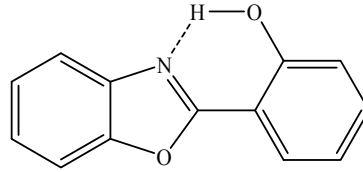


**Denklem 11**

**Spektrum 86.** 1*H*-Benzimidazol'un <sup>1</sup>H-NMR spektrumu

Örneğin yukarıda bahsi geçen bileşiğin alkillenmesi ile elde edilen rejioizomerlerin oranı % 50 olur iken, C-5(6). konumdan süstitüe edilmiş 1*H*-benzimidazol-2-fenil türevlerinin alkillenmesi suretiyle elde edilen rejioizomerlerin oranı farklı olabilmektedir. Bu da bize süstitüe grubunun tautomeri üzerinde nasıl değişikliğe yol açtığını göstermektedir ki, bu iyi bilinen durum, bizim daha önceden anabilim dalımızda yapmış olduğumuz bazı çalışmalarda ortaya konmuştur (Göker ve ark., 1995a,b)

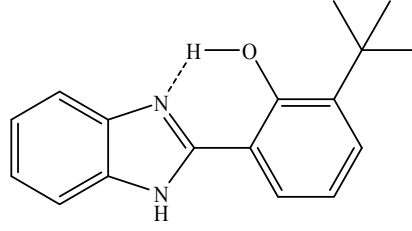
Ancak 2-fenil halkasının orto konumunda bulunan substitüentlerin etkisini burada ilk kez incelemekteyiz. Evvelce bu konuda yapılmış çalışmalara ait örneklere baktığımızda, bir seri 2-(2-hidroksi-5-süstitüearil)benzoksazol [Formül 87] türevlerinde 2-hidroksi grubunun hidrojeni ile oksazol azot atomu arasındaki hidrojen bağı etkileşmesine ait bir çalışma görülmektedir (Sridharan ve ark, 2003).



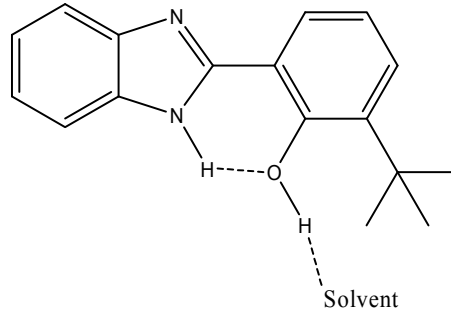
**Formül 87**

Benzeri durum benzimidazol halkası için tasarlandığında üç tür olasılık söz konusudur. Bu olasılıkları **40** no.lu bileşimiz üzerinde inceleyecek olursak ;

**1)** 2-Fenil halkası üzerindeki hidroksil grubunun hidrojeni imino azot atomu ile bağ yapabilir, bu durumda iki halkanın birleştii Ar-Ar carbon bağının serbest rotasyonu engelleneceğinden, tıpkı cis-trans izomerinde olduğu üzere geometrik izomeriden bahsedilebilir ki, bu durum bi-fenil moleküllerinde evvelce ortaya konduğu üzere atropisomerism olarak nitelendirilmiş olup, böyle oluşum gösteren bu yapı cis-enol yada  $N_{sin}$  izomeri olarak nitelendirilir. Bu durum, aprotik solventler içinde, temel enerji seviyesinde intramolekuler hidrojen bağı yapılmış en stabil normal form olarak kabul edildiği için  $N_{sin}$  (N = normal, sin konformasyon, çoğu kez cis olarak adlandırılmaktadır) şeklinde gösterilir [Formül 88].

cis-enol yada N<sub>sin</sub>**Formül 88**

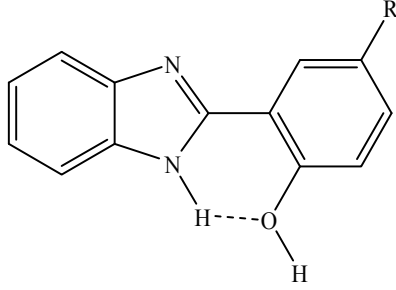
2) Hidroksil grubunun oksijeni ile imidazol halkasının protonu arasında hidrojen bağı söz konusu olabilir, bu durumda da trans-enol yada N<sub>anti</sub> izomerinden bahsedilebilir [Formül 89]. Aşağıda bizim molekülümüz için verilen örnekte, protik solventler içerisinde hidroksil grubunun hidrojeni solventler tarafından tutulunca, imidazol NH'ı ile hidroksil grubunun oksijen atomu arasında hidrojen bağı oluşmaktadır, ancak bu oluşum da maddenin içinde bulunduğu aprotik solventteki konsantrasyonu ile orantılıdır, konsantrasyon artışına bağlı olarak intermoleküler bağların artan şiddeti ile trans-enol izomerden, serbest tautomeriye geçiş başlamaktadır.

trans-enol yada N<sub>anti</sub>**Formül 89**

3) Hidrojen bağı söz konusu olabilecek durum yoktur, bu takdirde serbest tautomeri vardır ve protonun hızlı 1,3 göçü söz konusudur, yukarıda verildiği gibi tek bir maddeden bahsedilir.

Bu konuda 2005 yılında yapılmış bir çalışmada (Sridharan ve ark., 2005) benzimidazol'un benzen halkasının substitüe edilmediği yani simetrisinin bozulmadığı, sadece 2. konumda hidroksil grubu ve buna ilaveten halkada 5.

konumda çeşitli sübstitüentler taşıyan bir seri türevde [Formül 90] inceleme yapılmış ve aşağıda verilen sonuçlar bildirilmiştir.



**Formül 90**

- R**
- a) t-Bütil
  - b) i-Propil
  - c) t-Amil
  - d) Ph
  - e) Etil
  - f) Cl
  - g) Br

Yapılan bu araştırmada, aseton- $d_6$  içinde alınan spektrumlarında, dilüe konsantrasyonlarda trans-enol formunun geçerli olduğu, ancak konsantrasyon arttığı sürece, intermoleküler bağların dominant hale geldiği ve dolayısıyla imidazol NH'nin OH grubu ile yaptığı bağların ortadan kalktığı, böylece hızlı 1,3 göçünün başladığı, dolayısıyla H-4 ve H-7 proton piklerinin dilüe haldeki düzgün ve farklı  $\delta$  ppm'deki izole şekillerinin yok olduğu ve birbiri ile birleşerek yayvan singlet haline yani, üçüncü olasılığa dönüştüğü belirtilmiştir.

Benzer incelemeyi bizde kendi molekülümüz olan **40** no.lu bileşikte yaparak, daha farklı fakat benzeri sonuçları bulduk. Bu iş için, solventin etkilerini bertaraf etmek üzere hidrojen bağı en az oluşturan aprotik solventler kullanmak en uygun yöntemlerdir. Yukarıda bahsedilen literatürde, bileşiklerin kloroform içinde çözünürlüklerinin yeterli olamaması nedeniyle, yüksek yada sature konsantrasyonlar denenememiştir. Çalışmalar, hidrojen akseptör etkisi olduğu bilinen aseton- $d_6$  yada DMSO- $d_6$  içinde yapılmıştır. Bizim molekülümüz  $CDCl_3$ 'da da iyi çözündüğü için deneyleri her üç solventi de kullanarak yaptık.

Bileşik **40**'ın dilüe'den doymuş hale kadar değişik konsantrasyonlarda, hem  $^1H$ -NMR, hemde  $^{13}C$ -NMR spektrumlarını kaydettik. [Şekil 1]'de aseton- $d_6$  içinde alınan spektral datalara göre, bizim molekülümüzde de gerçekleşen trans-enol

yapısının, literatürde verilenlere göre çok daha kuvvetli olduğu, zira sature hale geldiğinde bile H-4 ve H-7 protonlarının halen izole ve şekillerinin çok değişmemiş olduğu aseton içinde intermoleküler bağların etkin olmadığı, yani 1-3 göçünün tamamen trans-enol lehine olduğu gözlenmiştir. [Şekil 2]'de görüldüğü üzere DMSO- $d_6$  içinde de yine aynı sonuçlar gözlenmiş, ancak burada asetonun farklı olarak, 48 yada 60°C sıcaklıkta alınan spektrumlar farklı sonuçları vermiştir, H-4 ve H-7 protonlarının şekli tamamen değişmiş ve birleşerek yayvan singlet haline dönüşmüştür, bu da bize imidazol NH'nin OH ile yapmış olduğu hidrojen bağından kurtularak, N<sup>1</sup>-N<sup>3</sup> tautomerisinin başladığını göstermektedir. Hem aseton- $d_6$  ve hem DMSO- $d_6$  içinde alınan bu sonuçlar, trans-enol yapısının aseton ve DMSO'nun hidrojen akseptör etkileri tarafından desteklendiğini göstermektedir. Zira bu solventler hidroksil hidrojeni ile kuvvetli bağ yaparak, imidazol NH'nin hidroksil grubunun oksijeni ile hidrojen bağı yapmasını sağlamaktadır ki, aseton- $d_6$  yada DMSO- $d_6$  sonuçları tamamem bu bulguları destekler niteliktedirler. [Şekil 2]'de görüldüğü üzere DMSO- $d_6$  içinde sature halde bile gözlenen trans-enol formu, ancak 50 yada 60°C sıcaklıkta alınan <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında, tautomeriyi başlatabilir hale getirmektedir.

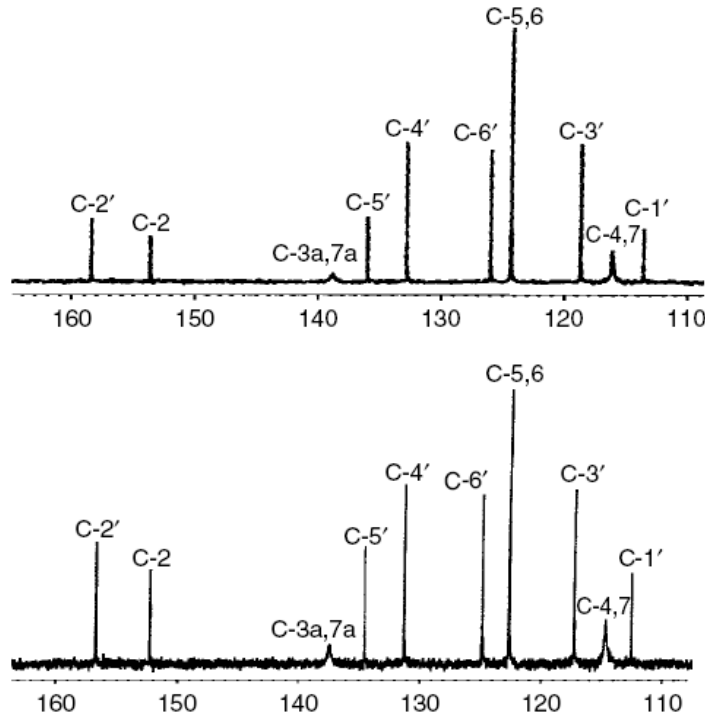
Hidrojen bağı etkisi olmayan CDCl<sub>3</sub> içinde alınan spektrumlar [Şekil 3] ile sonuçlar çok daha net bir şekilde ortaya çıkmaktadır. [Şekil 3]'de görüldüğü üzere dilüe konsantrasyonlarda H-4 ve H-7 son derece güzel spin-spin yarımaları ile, ayrı ayrı yerlerde izole halde görülürken, artan konsantrasyonlara bağlı olarak biri diğerine yaklaşmış ve düzgün şekilleri kaybolarak yayvan singlet haline dönüşmüştür, yani NMR da, hızlı değişim sonucunda, bu iki protonun ayrılabilir niteliği yok olmuştur. Üstelik buradaki konsantrasyon derişiminin çok az artması ile bu sonuçların alınıyor olması da ayrıca göz ardı edilmemelidir. İlaveten konsantrasyon artışı ile, sadece H-4 ve H-7 birleşmesi değil, OH ve NH gruplarına ait proton piklerinde de her üç solventte gerek kimyasal kayma değerleri gerekse de pik şekilleri olarak beklenen değişimler gözlenmektedir.

[Şekil 1]. Bileşik **40**'ın Aseton- $d_6$  içindeki farklı konsantrasyonlardaki  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları \*34 °C sıcaklıkta

[Şekil 2]. Bileşik **40**'ın DMSO- $d_6$  içindeki farklı konsantrasyonlardaki  $^1\text{H}$ -NMR spektrumları, konsantrasyon ve sıcaklığın H-4 ve H-7 üzerine etkileri \* 48°C sıcaklıkta, \*\* 60°C sıcaklıkta

[Şekil 3]. Bileşik **40**'ın  $\text{CDCl}_3$  içindeki farklı konsantrasyonlardaki  $^1\text{H-NMR}$  spektrumları, konsantrasyon ve sıcaklığın H-4 ve H-7 üzerine etkileri \*  $48^\circ\text{C}$  sıcaklıkta,

$^{13}\text{C}$  Spektrumları da bu bulguları desteklemektedir. Literatürde daha önceden verilen 2-(2-hidroksi-5-etil)fenil-1*H*-benzimidazol'ün C 4-7 ve C 3a-7a no.lu karbon atomlarına ait piklerin aynı yerde gözlemlenmesi (Sridharan ve ark., 2005) [Spektrum 87], diğer taraftan aseton- $d_6$  ve DMSO- $d_6$  içinde, bizim moleküle ait bu karbon piklerinin de çok farklı kimyasal değerler ile görülüyor olması, bizde trans-enol etkisinin çok daha kuvvetli olduğunu ortaya koymaktadır. Yine DMSO- $d_6$  içinde  $60^\circ\text{C}$ 'de alınan  $^{13}\text{C}$  spektrumunda başlayan tautomeri nedeniyle spektrum değişmiş, benzen halkasının karbonları yayvan biçimde gözlemlenmeye başlamıştır [Spektrum 88]. Hangi pikin hangi karbon atomuna ait olduğunu, kuarterner karbonları gHMBC [Spektrum 89] ile, metin karbonlarını da DEPT [Spectrum 90] ve gHSQC [Spektrum 91] gibi 2D-NMR tekniklerini kullanarak saptadık.



**Spektrum 87.** 2-(2-hidroksi-5-etil)fenil-1*H*-benzimidazol'ün  $^{13}\text{C}$ - Spektrumu aseton- $d_6$  (üst) ve DMSO- $d_6$  (alt)

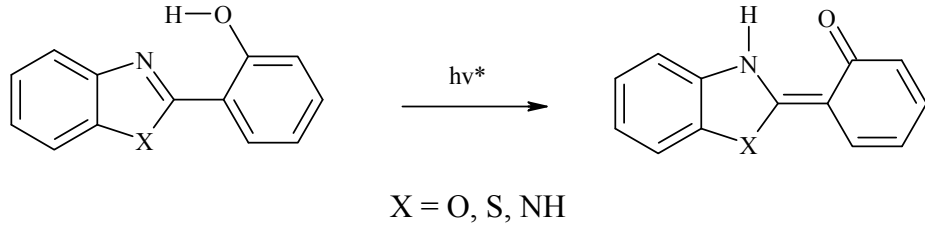
**Spektrum 88.** Bileşik **40**'ın A) oda sıcaklığında B) 60°C da alınan  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları

**Spektrum 89.** Bileşik 40'ın gHMBC spektrumu

**Spektrum 90.** Bileşik 40'ın DEPT spektrumu

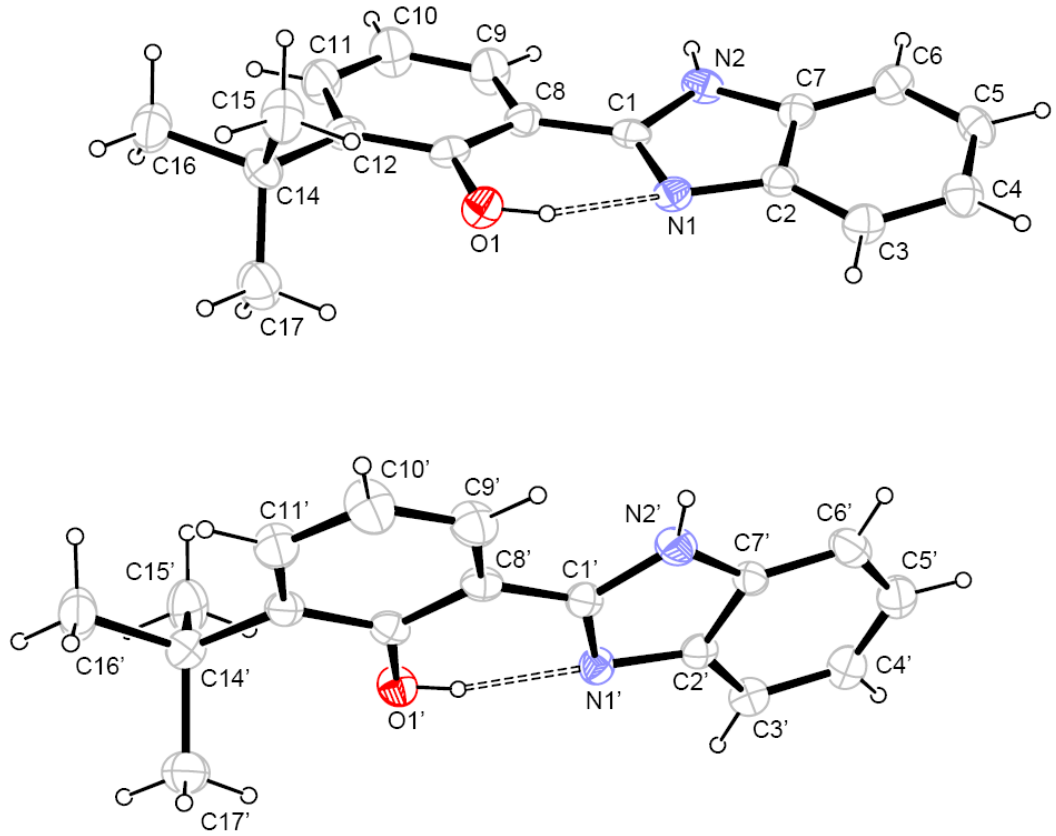
**Spektrum 91.** Bileşik 40'in gHSQC spektrumu

Ayrıca bu tarz moleküllerin enol formları ultraviyole ışığı altında uyarıldıkları zaman intra-moleküler hidrojen transferi yaparak yeni bir forma dönüşmektedirler. Bu eksitasyon ESIPT (Excited-state intramolecular proton transfer) olarak adlandırılmakta olup, son derece güncel üzerinde yoğun çalışılan bir konudur (Vazquez ve ark., 2007). Zira proton yada elektron transfer proseslerinin biyolojik enerjilerin birbirine dönüşümünde çok önemli rol oynadığı iyi bilinmektedir, örneğin; fotosentez, sinirsel impulsların iletişimi, hücresel solunum mekanizmalarında olduğu gibi. Ancak günümüzde bile, bu konuda çok sayıda araştırma yapılmasına rağmen, proton yada elektron transfer mekanizmalarını ortaya koyabilmek çoğu zaman mümkün olamamaktadır. Bu tip bir çalışmaya örnekleme gösterebilmek açısından 2-hidroksi benzazollerde verilen bu mekanizma çok önemsenmektedir [Denklem 12].

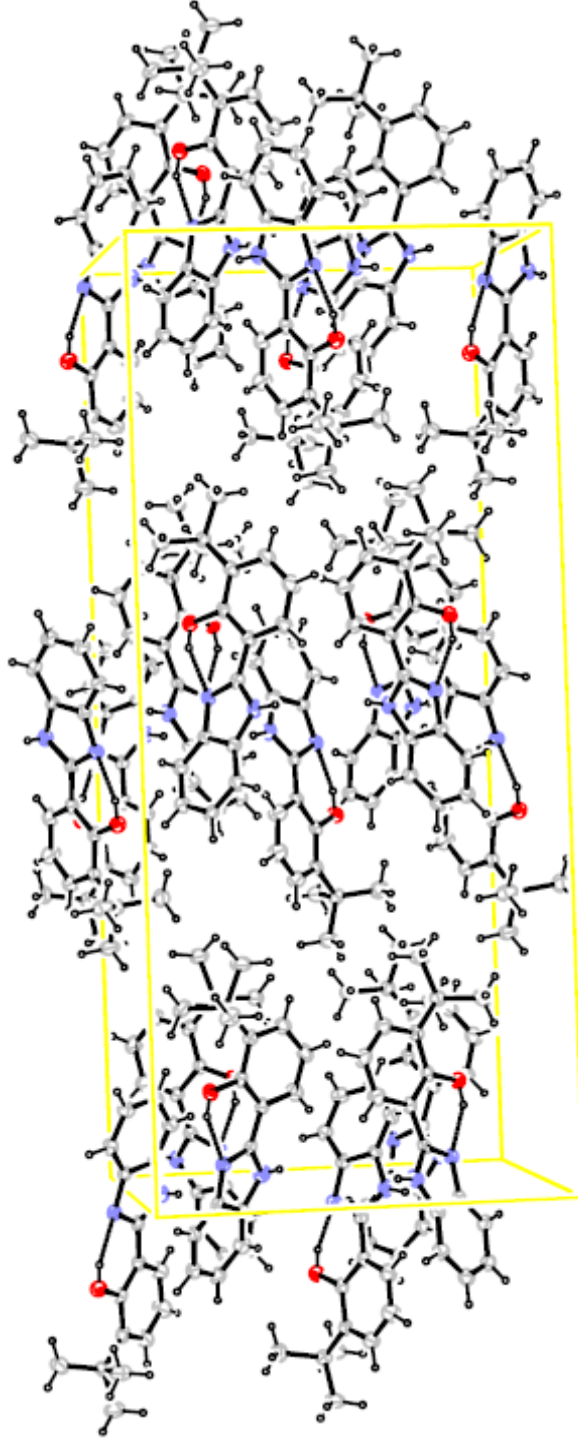


**Denklem 12**

Bu izomerizasyonun maddenin katı halde iken hangi izomer şeklinde olduğunu anlayabilmek üzere, bileşik **40**'in X-Ray kristallografisi **Hacettepe Üniversitesi, Fizik Mühendisliği Bölümü**, Kristallografi Laboratuvarında **Prof. Dr. Süheyla Özbey** tarafından yapılmıştır. Kristal data ve yapı tanımlamasının detayları [Tablo 8]'de verilmiştir. Kristal yapının, iki tane Ortep diyagramı molekül ve unit cell packing gösterimi olarak [Şekil 4] ve [Şekil 5]'de sunulmuştur. Alınan verilere göre bileşik **40**'in kristal halde **cis-enol** formunda olduğu, fenolik hidroksil grubunun hidrojeni ile imidazol halkasının imino azot atomu O(1).....N(1) arasındaki çok kuvvetli hidrojen bağı ile kanıtlanmış bulunmaktadır. Bu sonuçların, o-konumunda yine hidroksil grubu içeren benzeri bir moleküldeki verilerle tamamem uyum halinde olduğu görülmüştür (Benisvy ve ark., 2006).



Şekil 4. Bileşik 40'nin kristal yapısının ORTEP gösterimi



Şekil 5. Bileşik 40'in bağlarının unit cell packing gösterimi

**Tablo 8.** Bileşik 40'ın X-ışınları kristalografik verileri

Crystal formula	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O
Formula weight	266.33
Crystal dimensions, [mm]	0.09x0.48x0.54
Temp, [K]	293(2)
Crystal system	Tetragonal
Space group	I-4 (No: 82)
a, [Å]	13.674(2)
b, [Å]	13.675(2)
c, [Å]	31.235(4)
α, [°]	90.0
β, [°]	90.0
γ, [°]	90.0
Z; Dcalc,[g cm-3]	16; 1.212
Range of θ [°]	2.46 / 24.27
μ (CuKα) [mm-1]	0.076
Reflections collected	2624
Reflections used in refinement	2624
No. of refined parameters	362
R / Rw values	0.0569/ 0.1669
GOF	0.998
Final shift	0.000
(Δρ) <sub>min</sub> , (Δρ) <sub>max</sub> (e Å <sup>-3</sup> )	0.227,- 0.188

**Hydrogen bonding scheme:**

Nr	Typ	Res	Donor	--- H...Acceptor	D - H	H...A	D...A	D - H...A	
1	Intra	1	O(1)	--H(1)	..N(1)	0.82	1.86	2.607(8)	152
2	Intra	2	O(1')	--H(1')	..N(1')	0.82	1.83	2.575(8)	150
3	Intra	2	C(15')	--H(15B)	..O(1')	0.96	2.30	2.946(11)	124
4	Intra	1	C(15)	--H(15E)	..O(1)	0.96	2.31	2.934(11)	122
5	Intra	2	C(17')	--H(17B)	..O(1')	0.96	2.36	2.989(10)	122
6	Intra	1	C(17)	--H(17E)	..O(1)	0.96	2.36	2.995(11)	123

For C--H...Acceptor Interactions See: Th. Steiner, Cryst. Rev, (1996), 6, 1-57

Genellikle bizim diğer moleküllerimizde C-2 konumundaki fenil halkası üzerinde hidroksil grubu taşıyan türevlerimiz hep C-5(6) süstitüe olması nedeniyle, ve bu grubun fenil halkası üzerindeki simetriyi bozarak, tautomerik dengeyi ayrıca değiştiriyor olması nedeniyle durum çok daha fazla karmaşık bir hal alacağı için bu konuya giriş daha sonrası için planlanmıştır. Ancak C-5(6) üzerindeki sulfonik asit, sulfonamid ve karboksilik asit, nitril ve nitro gibi güçlü elektron çeken grupların tautomerik etkiyi tek izomer lehine değiştirdiği, bahsi geçen bileşiklerin NMR spektrumlarında görülmektedir. Bu bileşiklerin hemen <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarını ele aldığımızda özellikle imidazole kondanse fenil halkası protonlarının farklı tautomerizasyon oranı sebebiyle düzgün bir biçimde görülemediği ortaya çıkmıştır. Eğer tautomerizasyon 1*H*-benzimidazol'de [Spektrum 86] olduğu gibi iki azot atomu üzerinde eşit oranda değişiyor olsaydı, fenil halkasının protonları beklendiği spin-spin yarılmaları ile düzgün olarak gözlenecekti, yada bileşik **40**'da olduğu gibi tautomerizasyon hidroksil grubunun hidrojen bağının etkisi nedeniyle tek rejiioizomere yönelik olsaydı yine bütün protonlar beklendiği gibi düzgün gözlenebilecekti, oysaki bahsi geçen bu bileşiklerin <sup>1</sup>H-NMR spektrumlarında gözlenen pikler değişik orandaki tautomeri nedeniyle karmaşık yani açıklanabilir halde değildir. Buradaki süstitüentin tabiatı elbette tautomeri üzerine etkilidir, bazı süstitüentler tautomeri oranını hiç değiştirmezken, bazılarıda burada görüldüğü gibi önemli ölçüde değişikliğe neden olmaktadır. Bu durum <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında çok daha fazla belirgin olup karbon atomları, <sup>13</sup>C-NMR spektrumlarında beklenenin üzerinde karbon sayıları ile gözlenmektedirler. Örneğin bileşik **35**'in, <sup>13</sup>C-NMR spektrumunda 17 adet pik beklenirken, spektrumda 24 adet karbon piki gözlemlenmiştir. Bu sayının her bir bileşik için farklı olması, bu olaya diğer süstitüentlerin de farklı katkıları nedeniyledir. Önceleri bu etkinin atropisomerism'den kaynaklanabileceği düşünülmüş, yani o-konumunda yer alan hidroksil grubunun, imidazol ve fenil halkalarının serbest rotasyonunu engellediği, böylece artmış karbon pik sayısının izah edilebileceği düşünülmüştür. Bu nedenle C-2'ye bağlı fenil halkası üzerinde orto konumunda süstitüent içermeyen bileşik **32** ve o,o'-di-Cl grubu içeren bileşik **33**'de ele alınmış, ancak benzeri durum bu moleküllerde de görülünce, bu olayın atropisomerism ile alakası olmadığı anlaşılmış ve bu etkinin sulfonik asit, karboksilik asit, sulfonamid, nitro ve nitril gruplarının tautomeriyi

bozan dengeleri nedeniyle ortaya çıktığı fikri benimsenmiştir. Bu hipotezi ispatlamak üzere, bileşikteki tautomeri dengesini durdurarak, imidazole komşu benzen halkasının carbon ve hidrojen atomları üzerindeki elektron yoğunluğunun değişen dengesinin, sabit hale getirilmesi planlanmıştır. Böylece bahsi geçen bileşikler, önce DMSO- $d_6$  içinde çözülmüş, ve bu halde iken  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$ - NMR spektrumları alınmış, ancak proton spektrumları çoğu kez yeterince kesinlikte yorumlanamazken,  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları da, son derece bozuk, şarp keskin  $^{13}\text{C}$  pikleri yerine, tırtıllı yayvan pikler halinde gözlemlenmiştir. Daha sonra, tautomerik etkiyi durdurmak üzere, ortam eser miktarda sodyum hidrür (kuru, 95 %) ile muamele edilmiş, gaz çıkışının bitmesi ile 3-4 damla  $\text{D}_2\text{O}$  ilave edildikten sonra, tekrar NMR spektrumları alınmıştır. Bu durumda, hem  $^1\text{H}$  ve hemde  $^{13}\text{C}$  için alınan mükemmel sonuçlar, hipotezi tam anlamıyla kanıtlar nitelikte olmuştur. Bileşiklerimizin NMR yorumlarının deneysel kısımda böylece verilmesi de bu nedenledir. Atropisomerizm şüphesini ortadan kaldırmak üzere yukarıda bahsettiğimiz **32** ve **33**. bileşiklerde, yine aynen diğer moleküllerde olduğu gibi, NaH ve  $\text{D}_2\text{O}$  ilavesinden sonra, tekrar  $^1\text{H}$ -NMR ve  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumları alınmış ve deneysel kısımda verildiği gibi son derece düzgün spektrumlar elde edilmiştir, bu da bize bu etkinin atropisomerismden değil tamamen, tautomerizasyon sebebiyle olduğunu kanıtlamıştır.

Bileşik **24**, **27** ve **44**'deki benzilik metilen grubunun hidrojenlerinin, N-1 ve C-2 konumunda yer alan fenil halkalarının o-konumundaki hidrojenler ve H-7 ile olan uzaysal etkileşimleri, ilgili bileşiklerin 2D-Homonükleer NOESY spektrumlarında gözlenen cross piklerle ortaya konulmuştur. Örneğin bileşik **27**'deki C-2 konumundaki fenil halkasının o ve o' protonlarının yerleri böylece belirlenebilmiştir.

## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezlenen bileşiklerin, öncelikle *S. aureus* (ATCC25923), Metisillin rezistan *S. aureus* MRSA (ATCC 43300), *E. coli* (ATCC25922)'ye karşı antibakteriyel etkinlikleri ile, *C. krusei* (ATTC 6258) and *C. albicans* (ATCC 10231)'a karşı antifungal aktiviteleri, "Disk Difüzyon Yöntemi" ile belirlendi (Sayfa 164). Bu yöntemle inhibisyon zonu oluşturan bileşikler tespit edildi. Bileşiklerin hiçbiri Gram negatif *E. coli* ile funguslara karşı önemli bir inhibisyon zonu oluşturmadıkları için daha ileri değerlendirmelere alınmadı. Gram pozitif *S. aureus*'a karşı elde edilen antibakteriyel etki sonuçları [Tablo 6]'da verildi. Bileşiklerden **27**, kısmen MRSA'ya karşı etkili iken, **19, 28, 30, 32, 34, 41** ve **44** no.lu bileşikler ise hiç inhibisyon zonu oluşturmadı. Bu nedenle, bu grup ve az inhibisyon zonu oluşturan **16 - 19, 24, 27, 28, 30, 32, 33, 34, 41** ve **44** numaralı bileşikler için pratik uygulama zorluğu nedeniyle "Makrodilüsyon Broth" yöntemi yapılmadı. Diğer moleküllerin MİK değerleri bu standart yöntemle saptandı, MİK değerleri gerçek anlamda kantitatif sonuçları yansıttığı için, kantitatif yapı-etki ilişkilerinde de kullanıldı.

Alınan sonuçlara göre benzimidazol halkasının 5(6). konumunda karboksilik asit ve nitril grubu ve C-2 pozisyonundaki fenil halkası üzerinde 2-hidroksi ve 3,5-di-*tert*-butil grubu taşıyan bileşikler **37** ve **38**, 0.39 µg/ml'lik MİK değerleri ile en iyi aktiviteyi göstermişlerdir. Bu bileşiklerden, giriş bölümünde [Formül 5b]'de de verilen bileşik **37**, literatürde sadece formül ve ATCC 29213 *S. aureus* suşuna karşı, *in vitro* 2 µg/ml'lik MİK antibakteriyel aktivite değeri ile verilmiş olup (Hilliard ve ark., 1999), maddeye ait hiçbir kimyasal veri yoktur, bileşik **38**'in ise sadece patent hakkı satın alınmış olup (Ohemeng ve ark., 1999, USA 5,942,532), literatürde herhangi bir kimyasal yada biyolojik verisi bulunamamıştır. CN yada COOH grupları ile gözlenen maksimum aktivite, sulfonik asit grubu ile değiştirildiğinde etkide azalma olmuş ve MİK değeri 12.5 µg/ml'ye yükselmiştir (Bileşik **35**). Yine aynı grup, sulfonamid ile yer değiştirdiğinde, bu sefer aktivite artışı söz konusu olmuş ve 1.56 µg/ml'lik MİK değeri ile önemli bir inhibisyon sonucu gözlenmiştir (Bileşik **29**

ve **31**). Sulfonamid grubu üzerinde dimetilaminoetil grubu ile süstitüe edilen türevlerde benzer şekilde iyi inhibisyon sonuçlarını vermişlerdir (Bileşik **21** ve **22**).

Sülfonik asit ve sülfonamido grubunun benzimidazol halkasının C-2 pozisyonundaki fenil halkasının meta konumuna yerleştirilmesi suretiyle hazırlanan bileşiklerden (Bileşik **41-44**) sülfonik asit grubu içeren türevde (Bileşik **41**) herhangi bir inhibitör aktivite görülmezken, N,N-dietilaminoetil ile süstitüe edilen amid türevinde (Bileşik **42**) 1.56 µg/ml'lik MİK değeri ile iyi bir inhibisyon sonucu görülmüştür.

İnhibitör etki olarak çok iyi sonuçları bulunan, günümüz itibariyle özellikle de metisilin rezistans *S. aureus*'a karşı inhibitör etkili bir bileşiğin acil olarak aranıyor olması, konunun ne kadar isabetli seçildiğinin göstergesidir. Ancak bileşiğin yüksek bulunan *in vitro* etkinliği, *in vivo* olarak nasıl gözlenecektir, bunun uygun koşullarda yapılacak hayvan deneyleri ile ortaya konması beklenmektedir. Ayrıca bu bileşiklerin sitotoksisite, genotoksisite gibi toksikolojik incelemelerinin yapılması zorunluluğu olacak ve *in vivo* etkinliğinin ortaya konulmasından sonra etki mekanizmasının açıklanmasına katkıda bulunacak incelemelerin yapılması beklenecektir.

## ÖZET

### **Bazı Yeni N-Süstitüe-benzimidazole-5(6)-sülfonamid Türevlerinin Sentezi, Yapı-Aydınlatmaları ve Antimikrobiyal Etkileri ve Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri Analizi**

Bu çalışmada, ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezi literatürde evvelce verilen yöntemlere göre yapıldı, bunun için ilk önce 5. konumdan sülfonamid yapısı, 4-kloro-3-nitrobenzensülfonil klorürün çeşitli amin türevleri ile reaksiyonu sonucu elde edildi. Sonra klor atomu aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ile istenilen amin türevlerine çevrildi. **2, 3** ve **6**. bileşikler Pd/C katalizörlüğünde redüklenerek istenilen başlangıç maddelerine ulaşıldı (**4, 5, 7**). 5. Konumda sülfonik asit grubu taşıyan bileşik ise iki yöntemle sentezlendi. Birinci yöntemde 4-kloro-3-nitrobenzensülfonil klorür önce sülfonik aside çevrildi, sonra klor atomu amin ile yer değiştirdi. **9**. Bileşik Pd/C katalizörlüğünde redüklenerek 3,4-diamino-5(6)-benzensülfonik asit elde edildi (**10**). Bu bileşiğin ikinci yöntemle sentezi ise o-fenilendiamin ile dumanlı H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> in yüksek ısıda reaksiyonu sonucunda elde edildi. 3-[5,6-Dikloro-1-(4-klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il]benzensülfonik asiti (**41**) elde etmek için başlangıç maddesi olarak 1,2,4-trikloro-5-nitrobenzen kullanıldı. Sonuç bileşikler (**16 - 41**), DMF içinde süstitüe-o-fenilendiaminlerle (**4, 5, 7, 10, 12**) arilaldehitlerin Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> katım ürünlerinin (**K<sub>1-11</sub>**) kondensasyonu sonucunda elde edildi. **41**. Bileşik SOCl<sub>2</sub> ile açıl klorürüne çevrildi, sonra açıl klorürlerinin aminlerle reaksiyonu neticesinde hedeflenen amid türevleri (**42-44**) elde edildi.

Bu reaksiyon dizininde, 10 adet bilinen 34 adette yeni bileşik elde edildi. Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri, erime noktası ve İTK incelemeleri ile yapıldı. Bileşiklerin kimyasal yapıları elementel analiz, <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>19</sup>F-NMR, 2D-(NOESY, gCOSY, gHSQC, gHMBC, DEPT) ve Mass (ESI+, ESI-) spektral verileriyle kanıtlandı.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin, *in vitro* ortamda *S. aureus*'a ATCC 25923 karşı antibakteriyel etkileri Makrodilüsyon Broth Yöntemi ve Disk Difüzyon Yöntemi kullanılarak test edildi. Sentezlenen bileşiklerin bazıları seçilen bakteriye karşı referans maddeler ampisilin ve sultamisilin'den bile üstün potent inhibitör aktivite göstermişlerdir. **37, 38** no'lu bileşikler 0.39 µg/ml ile en düşük MİK değeri ile en aktif bileşikler olarak bulundu. Sülfonamido grubu içeren bileşiklerde de önemli derecede inhibitör etki gözlenmiştir (Bileşik **22, 29** ve **31**'in MİK değerleri 1.56 µg/ml dir).

Biyolojik etki ile yapı arasındaki kantitatif ilişki, sentezlenen 9 adet bileşiğin *S. aureus*'a karşı gösterdiği inhibitör aktivite ile çeşitli parametreler kullanılarak açıklanmıştır.

**Anahtar Kelimeler** : Benzimidazolesülfonamidler, antimikrobiyal aktivite, kantitatif yapı-aktivite ilişkisi, metisiline rezistans *S. aureus* (MRSA), tautomerizm.

## SUMMARY

### Studies on the Synthesis, Structure Elucidation of Some Novel N-Substituted-1*H*-Benzimidazole-5(6)-Sulphonamide Derivatives and Evaluation of their Antimicrobial Activity and Quantitative Structure Activity Relationships

In this study, uncommercial starting materials were prepared by the literature methods, for this purpose, N-substituted sulphonamides on the C-5(6) position were prepared by the reaction between 4-chloro-3-nitrobenzenesulphonyl chloride and corresponding amines, then, chlorine atom was converted to amines by using the aromatic nucleophilic substitution reaction. The Pd/C catalyzed reduction of **2**, **3** and **6** gave 3,4-diaminobenzen-5(6)-sulphonamides (**4**, **5**, **7**). o-Phenylenediamin-5(6)-sulphonic acid was prepared by two different methods. At the first method, 4-chloro-3-nitrobenzenesulphonyl chloride was converted to sulphonic acid, then, chlorine atom was transformed to amines. The Pd/C catalyzed reduction of **9** gave 3,4-diaminobenzen-5(6)-sulphonic acids (**10**). In the second method, o-phenylenediamine was directly treated with fuming H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, at high temperature. 3-[5,6-dichloro-1-(4-chlorobenzyl)-1*H*-benzimidazole-2-yl]benzenesulphonic acid was prepared with 1,2,4-trichloro-5-nitrobenzen as starting material. The final compounds (**16** - **41**) were obtained by the condensation of substituted-o-phenylenediamines (**4**, **5**, **7**, **10**, **12**) with Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> adduct of arylaldehydes (**K<sub>1-11</sub>**) in DMF. Compound **41** was converted to acylchloride with SOCl<sub>2</sub>, then acylchlorides were converted to targeted amide derivatives, **42-44**.

A series of novel 34 and 10 known compounds were prepared in this study. The purity of these compounds were checked with their melting points and TLC. The chemical structure of the compounds were elucidated with their <sup>1</sup>H-NMR, <sup>13</sup>C-NMR, <sup>19</sup>F-NMR, 2D-(NOESY, gCOSY, gHSQC, gHMBC, DEPT) and Mass (ESI+, ESI-) spectral data and their elemental analysis.

The *in vitro* antibacterial activity of the synthesized compounds against *S. aureus* ATCC 25923 were evaluated by the Macrodilution Broth and Disc Diffusion Techniques as well. Some of the compounds exhibited more potent inhibitory activity against the selected bacteria than reference compounds ampicilline and sultamicilline. The most active compounds **37** and **38** have the lowest MIC values with 0.39 µg/ml. In addition, the compounds having sulfonamido moieties (Compounds **22**, **29** and **31**) have important inhibitory activity with 1.56 µg/ml value.

In order to explain the quantitative structure activity relationship between the synthesized 9 compounds and their inhibitory activities against *S. aureus*, several parameters have been used.

**Key Words** : Benzimidazolesulphonamides, antimicrobial activity, quantitative structure-activity relationship, methicillin-resistant *S. aureus*, tautomerism.

## KAYNAKLAR

- ABDEL-RAHMAN, A.E., MAHMOUD, A.M., EL-NAGGAR, G.M., EL-SHERIEF, H.A. (1983). Synthesis and Biological Activity of Some New Benzimidazolyl-azetidin-2-ones and-thiazolidin-4-ones. *Pharmazie*, **38** (9) : 589-590.
- ABOU-SHADI, H., EL-TALIAWI, G., NABIH, I., KAMEL, M.M., ZAYED, A., FADDAH, L.M., (1979). Synthesis and Antibacterial Activity of Some Nitrobenzimidazoles and 2(3H) Benzimidazolones. *Pharmazie*, **34** : 576.
- ADIS INTERNATIONALE LİMİTED, (2007). *Drugs in R&D*, **8** (3) : 188-192.
- AGH-ATABAY, N.M., DULGER, B., GUCIN, F. (2003). Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activity of some Bisbenzimidazole-derived Chelating Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **38** : 875-881.
- AGH-ATABAY, N.M., DULGER, B., GUCIN, F. (2005). Structural Characterization and Antimicrobial Activity of 1,3-bis(2-benzimidazolyl)-2-thiapropane Ligand and Its Pd(II) and Zn(II) Halide Complexes. *Eur. J. Med. Chem.*, **40** : 1096-1102.
- AKERBLOM, E.B. (1974). Synthesis and Structure-Activity Relationships of a Series of Antibacterially Active 5-(5-Nitro-2-furfurylidene)thiazolones, 5-(5-Nitro-2-furly propenylidene) thiazolones and 6-(5-Nitro-2-furly)-4H-1,3-thiazinones. *J. Med. Chem.*, **17**(6) : 609 - 615.
- 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-GARCİA, 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.
- ALLEN, B., WILSON, J. (1944). *J. Am. Chem. Soc.*; **66** : 835.
- ALP, M., (2007). N-Sübstitüe Amidin Grubu Taşıyan Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatmaları ve Anitimikrobiyal Etkileri Üzerinde Çalışmalar. *Farmasötik Kimya Doktora Tezi*, Ankara Üniversitesi Basımevi.
- ANDRZEJEWSKA, M., YEPEZ-MULİA, L., CEDILLO-RIVERA, R., TAPIA, A., VILPO, L., VILPO, J., KAZIMIERCZUK, Z. (2002). Synthesis, Antiprotozoal and Anticancer Activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **37** : 973-978.

- ANDRZEJEWSKA, M., YEPEZ-MULIA, L., TAPIA, A., CEDILLO-RIVERA, R., LAUDY, A.E., STAROSCIÁK, B.J., KAZMIERCZUK, Z. (2004). Synthesis, and Antiprotozoal and Antibacterial Activities of S-substituted 4,6-dibromo- and 4,6-dichloro-2-mercaptobenzimidazoles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, **21** : 323-329.
- ANONYMOUS. (1997). *Staphylococcus aureus* with Reduced Susceptibility to Vancomycin-United States. *Morbidity Mortality Weekly Rep.*, **46** : 765-766.
- ARJMAND, F., MOHANI, B., AHMAD, S. (2005). Synthesis, Antibacterial, Antifungal Activity and Interaction of CT-DNA with a New Benzimidazole Derived Cu(II) complex. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **40** : 1103-1110.
- 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.
- ATEŞ-ALAGÖZ, Z., ALP, M., KUŞ, C., YILDIZ, S., BÜYÜKBİNGÖL, E., GÖKER, H. (2006). Synthesis and Potent Antimicrobial Activities of Some Novel Retinoidal Monocationic Benzimidazoles. *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.*, **339** : 74-80.
- AYHAN-KILCIGİL, G., ALTANLAR, N. (2003). Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Benzimidazole Derivatives. *Il Farmaco*, **58** : 1345-1350.
- BADAWEY, EI-S.A.M., HASSAN, A.M.M., KAPPE, T. (1991). Synthesis of New Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm.*, **324** : 355-357.
- BADAWEY, EI-S.A.M. (1992). Benzimidazole Condensed Ring Systems 8(1). Synthesis of Some Substituted 1-oxo-1H,5H-Pyrido[1,2-a]benzimidazole-4-Carbonitriles with Anticipated Antimicrobial Activity. *Il Farmaco*, **47(4)** : 489-496.
- BALASUBRAMANIAN, S., ARIDOSS, G., PARTHIBAN, P., RAMALINGAN, C., KABILAN, S. (2006). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazol / Benzoxazolyethoxyperidone Oximes. *Biol. Pharm. Bull.*, **29(1)** : 125-130.
- 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.
- BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D., LEE, C.H., DEAN, R., QUEENER, S.F., SHAW, M.M., SMITH, J.W. (1994). Albendazole Inhibits *Pneumocystis carinii* Proliferation in Inoculated Immunosuppressed Mice. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38(8)** : 1834-1837.
- BELL, S.C., WEI, P.H.L. (1976). Syntheses of Heterocyclic Fused Thiazole Acetic Acids.2. *J.Med.Chem.*, **19(4)** : 524-530.

- BELL, C.A., DYKSTRA, C.C., NAIMAN, N.A., CORY, M., FAIRLEY, T.A., TIDWELL, R.R.(1993). Structure Activity Studies of Dicationically Substituted Bis-Benzimidazoles Against *Giardia lamblia*: Correlation of Antigiardial Activity with DNA Binding Affinity and Giardial Topoisomerase II inhibition. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37**(12) : 2668-2673.
- BENISVY, L., BILL, E., BLAKE, A.J., COLLISON, D., DAVIES, E.S., GARNER, C.D., McARDLE, G., McINNES, E.J.L., McMASTER, J., ROSS, S.H.K., WILSON, C. (2006). Phenoxy Radicals: H-Bonded and Coordinated to Cu and Zn. *Dalton Trans.*, 258-267.
- BENVENUTI, S., SEVERI, F., SACCHETTI, A., MELEGARI, M., VAMPA, G. (1997). Synthesis, Antimicrobial and Genotoxic Properties of some Benzimidazole Derivatives. *Il Farmaco*, **52**(4) : 231-235.
- BERES, J., BENTRUDE, W.G., KRUPPA, G., McKERNAN, P.A, ROBINS, R.K. (1985). Synthesis and Antitumor and Antiviral Activities of a Series of 1- $\beta$ -D-Ribofuranosyl-5-halocytosine (5-halocytidine) Cyclic 3',5'-Monophosphates. *J.Med. Chem.*, **28** : 418-422.
- BERG, D., BUCHEL, K.H., PLEMPPEL, M., ZYWIETZ, A. (1986). Action Mechanisms of Cell – Division – Arresting Benzimidazoles and of Sterol Biosynthesis-Inhibiting Imidazoles, 1,2,4-Triazoles, and Pyrimidines. *Mykosen*, **29** (5) : 221-229.
- BIRON, K.K., HARVEY, R.J., CHAMBERLAIN, S.C., GOOD, S.S., SMITH, A.A., DAVIS, M.G., TALARICO, C.L., TOWNSEND, L.B., KOSZALKA, G.W. (2002). Potent and Selective Inhibition of Human Cytomegalovirus Replication by 1263W94, a Benzimidazole L-Riboside with a Unique Mode of Action. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **46**(8) : 2365-2372.
- BISTOCCHI, G.A., DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1984).Nouveaux Derives Heterocycliques Du Benzimidazole a Activite Germicide. *Il Farmaco*, **39** : 660-673.
- BRANA, M.F., CASTELLANO, J.M., YUNTA, M.J.R. (1990). Synthesis of Benzimidazo-substituted 3-Quinolinecarboxylic Acids as Antibacterial Agents. *J.Heterocyclic Chem.*, **27** : 1177-1180.
- BRAUMANN, T., WEBER, G., GRIMME, H. (1983). Quantitative Structure-Activity Relationships for Herbicides. *Journal of Chromatography*, **261** : 329-343.
- BURLI, R.W., MCMINN, D., KAIZERMAN, J.A., HU, W., GE, Y., PACK, Q., JIANG, V., GROSS, M., GARCIA, M., TANAKA, R., MOSER, H.E. (2004). DNA Binding Ligands Targeting Drug-resistant Gram-positive Bacteria. Part 1 : Internal Benzimidazole Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **14** : 1253-1257.
- CAMARASA, M.J., WALKER, R.T., JONES, A.S. (1988). The Synthesis of Ribosides of Asymmetrically-substituted Aminohalogenobenzimidazoles. *Nucleosides and Nucleotides*, **7**(2) : 181-193.

- COBURN, R. A., CLARK, M. T., EVANS, R. T., GENCO, R.J. (1987). Substituted 2-(2-Hydroxyphenyl)benzimidazoles as potential Agents for the Control of Periodontal Diseases. *J. Med. Chem.*, **30** : 205 – 208.
- COTTAM, H.B., KAZIMIERCZUK, Z., GEARY, S., McKERNAN, P.A., REVANKAR, G.R., ROBINS, 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.
- CRUZ, M.C., BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D. (1994). *In Vitro* Susceptibility of the Opportunistic Fungus *Cryptococcus neoformans* to Anthelmintic Benzimidazoles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**(2) : 378-380.
- ÇETİNKAYA, B., ÇETİNKAYA, E., KÜÇÜKBAY, H., DURMAZ, R. (1996). Synthesis and Antimicrobial Activity of Electron Rich Olefin Derived Cyclic Ureas. *Arzneim.-Forsch. /Drug Res.*, **46**(II) : 1154-1158.
- DAVIDSE, L.C., FLACH, W. (1978). Interaction of Thiabendazole with Fungal Tubulin. *Biochim. Biophys. Acta.*, **543** : 82-90.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1989). Nuovi Derivati Eterociclici ad Attività Germicida . VI. Sintesi ed Attività di Nuovi 2-Benzossazolil-2'-furani E-Tiofeni, Variamente Sostituiti in 5 E 5'. *Il Farmaco*, **44**(5) : 475-482.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1990). Chemometric Approach in a QSAR Study : The Antibacterial and Antimycotic Activities of Benzofused Heteroaromatic Derivatives. *Il Farmaco*, **45**(3) : 313-330.
- DEMİRAYAK, Ş., GÜVEN, K. (1995). Synthesis of Some Pyrido- and Pyrazino-benzimidazole Derivatives and Their Antifungal Activity. *Pharmazie*, **50** : 527-529.
- DEMİRAYAK, Ş., MOHSEN, U.A. (1996). Synthesis of Some 1-(2-Arylvinyl)-3-Arylpyrazino[1,2-a]-Benzimidazole Derivatives and Their Antimicrobial Activities. *Il Farmaco*, **51**(12) : 825-827.
- DEVADAS, B., FREEMAN, S.K., ZUPEC, M.E., LU, H. -F., NAGARAJAN, S.R., KISHORE, N.S., LODGE, J.K., KUNEMAN, D.W., McWHERTER, C.A., VINJAMORI, D.V., GETMAN, D.P., GORDON, J.I., SIKORSKI, J.A. (1997). Design and Synthesis of Novel Imidazole – Substituted Dipeptide Amides as Potent and Selective Inhibitors of *Candida albicans* Myristoyl CoA : Protein N-Myristoyltransferase and Identification of Related Tripeptide Inhibitors with Mechanism- Based Antifungal Activity. *J. Med. Chem.*, **40** : 2609-2625.
- DEVIVAR, R.V., KAWASHIMA, E., REVANKAR, G.R., BREITENBACH, J.M., KRESKE, E.D., DRACH, J.C., TOENSEND, L.B. (1994). Benzimidazole Ribonucleosides: Design, Synthesis and Antiviral Activity of Certain 2-(Alkylthio)- and 2-(Benzylthio)-5,6-dichloro-1-(β-D-ribofuranosyl)benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **37** : 2942-2949.

- DYATKINA, N.B., ROBERTS, C.D., KEICHER, J.D., DAI, Y., NADHERNY, J.P., ZHANG, W., SCHMITZ, U., KONGPACHITH, A., FUNG, K., NOVÍKOV, A.A., LOU, L., VELLIGAN, M., KHORLIN, A.A., CHEN, M.S. (2002). Minor Groove DNA Binders as Antimicrobial Agents. 1. Pyrrole Tetraamides are Potent Antibacterials against Vancomycin Resistant *Enterococci* and Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus*. *J. Med. Chem.*, **45** : 805-817.
- DYKSTRA, C.C., McCLERNON, D.R., ELWELL, L.P., TIDWELL, R.R. (1994). Selective Inhibition of Topoisomerases from *Pneumocystis carinii* Compared with That of Topoisomerases from Mammalian Cells. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**(9) : 1890-1898.
- EDLIND, T.D., HANG, T.L., CHAKRABORTY, P.R. (1990). Activity of the Anthelmintic Benzimidazoles against *Giardia lamblia* *In Vitro*. *The Journal of Infectious Diseases*, **162** : 1408-1411.
- 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.
- 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.
- ELLIS, Jones (1974). JCPRB4; *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1** : 903-908.
- EL-MASRY, A.H., FAHMY, H.H., ABDELWAHED, H.A. (2000). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Derivatives. *Molecules*, **5** : 1429-1438.
- 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.
- ERSAN, S., NACAĞ, S., ACAR, N., NOYANALPAN, N. (1997a). Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-Dialkylaminomethyl-2-(p-substituted Phenyl)-5-Substituted Benzimidazole Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47**(4) : 410-412.
- ERSAN, S., NACAĞ, S., ACAR, N., ÖZDEN, T. (1997b). Synthesis and Antimicrobial Activity of  $\beta$ -[(2-Benzimidazolyl)thio]- $\beta$ -benzoyl Styrene Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.*, **47**(6) : 773-775.
- ERTEPINAR, H., GÖK, Y., GEBAN, Ö., ÖZDEN, S. (1995). A QSAR Study of the biological activities of some benzimidazoles and imidazopyridines against *Bacillus subtilis*. *Eur. J. Med. Chem.*, **30** : 171-175.
- EVERS, D.L., KOMAZIN, G., SHIN, D., HWANG, D.D., TOWNSEND, L.B., DRACH, J.C. (2002). Interactions Among Antiviral Drugs Acting Late in the Replication cycle of Human Cytomegalovirus. *Antiviral Research*, **56** : 61-72.

- FAIRLEY, T.A., TIDVELL, R.R., DONKOR, I., NAIMAN, N.A., OHEMENG, K.A., LOMBARDY, R.J., BENTLEY, J.A., CORY, M. (1993). Structure, DNA Minor Groove Binding, and Base Pair Specificity of Alkyl- and Aryl-Linked Bis(Amidinobenzimidazoles) and Bis(amidinoindoles). *J. Chem. Soc.*, **36** : 1746-1753.
- FENICHEL, R. L., GREGORY, F.J., ALBURN, H.E. (1976). Anti-tumor and Anti – metastatic Activity of 3-(p-Chlorophenyl)-2,3-dihydro-3-hydroxythiazolo[3,2-a]-benzimidazole-2-acetic acid, *Brit.Cancer* , **33**(3) : 329-335. Ref. C.A. **85** : 298h, 1976.
- FINN, P.W., BANDARA, M., BUTCHER, C., FINN, A., HOLLINSHEAD, R., KHAN, N., LAW, N., MURTHY, S., ROMERO, R., WATKINS, C. (2005). Novel Sulfonamide Derivatives as Inhibitors of Histone Deacetylase. *Helvetica Chimica Acta*, **88** : 1630-1657.
- FOKS, H., MIECZYSLAW, J. (1978). Pyrazine Derivatives. IX. Synthesis and Tuberculostatic Activity of 2-Pyrazinylbenzimidazoles. *Acta Pol. Pharm.*, **35** (3) : 281-288.
- FRIDKIN, S.K., GAYNES, R.P. (1999). Clinics in Chest Medicine, **20** : 303.
- FUJIMOTO, K. (1967). Studies on the Relation Between Chemical Structure and Antimicrobial Action of Nitrofurans. I. Antibacterial Activity *In Vitro*. *Nippon Kagaku Ryohogakukai Zasshi* **15**(3) : 228-245, Ref. CA. : **67**, 97907v, 1967.
- FUJITA, T. (1984). The Role of QSAR in Drug Design. Drug Design : Fact or Fantasy? Academic Press. Inc. London. Pages : 19-33.
- GARUTI, L., GIOVANNINETTI, G., FERRANTI, A., CHIARINI, A., BERTOCCHI, G., SABATINO, P., BRIGIDI, P. (1987). Synthesis and Antimycotic Activity of Some Benzyloxyimino Compounds. *Pharmazie* , **42** : 378 - 381.
- GASPAROVA, R., LACOVA, M. (1997). Synthesis and Antimycobacterial Activity of Some New 3-Heterocyclic Substituted Chromones. *Il Farmaco*, **52** (4) : 251 - 253.
- GEBAN, Ö., ERTEPINAR, H., ÖZDEN, S. (1996). QSAR analysis of a set of benzimidazole derivatives based on their tuberculostatic activities. *Pharmazie*, **51** : 34-36.
- GÖKER, H., KUŞ, C. (1995a). Synthesis of 1,2,5(6)-Trisubstituted Benzimidazoles and Evaluation of Their Antimicrobial Activities. *Arch.Pharm.*, **328** : 425-430.
- GÖKER, H., ÖLGEN, S., ERTAN, R., AKGÜN, H., ÖZBEY, S., KENDİ, E., TOPÇU, G. (1995b). Synthesis of Some New Benzimidazole-5(6)-carboxylic Acids. *J. Heterocyclic Chem.*, **32** : 1767-1773.

- GOKER, H., TEBRİZLİ, E. (1996). Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazole-5(6)-Carboxamides and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *Il Pharmaco*, **51**(1) : 53-58.
- GOKER, H., TUNÇBİLEK, M., AYHAN, G., ALTANLAR, N., (1998). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Benzimidazole Carboxamides and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *Il Pharmaco*, **53** : 415-420.
- GOKER, H., TUNÇBİLEK, M., SÜZEN, S., ALTANLAR, N., (2001). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Phenyl-N-Substituted Carboxamido-1H-Benzimidazole Derivatives. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **334** : 148-152.
- GÖKER, H., ÖZDEN, S., YILDIZ, S., BOYKİN, D. (2005a). Synthesis and Potent Antibacterial Activity against MRSA of Some Novel 1,2-Disubstituted-1H-Benzimidazole-N-alkylated-5-carboxamidines, *Eur. J. Med. Chem.*, **40** : 1062-1069.
- GÖKER, H., ALP, M., YILDIZ, S. (2005b). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of some Novel N-(Alkyl)-2-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carboxamidines. *Molecules*, **10** : 1377-1386.
- GREEN, H., DAY, A .R. ( 1942 ). The Tautomeric Character of the Imidazole Ring . *J. Am . Chem. Soc .* , **64** : 1167 – 1173.
- GREGORY, F.J., ALBURN, H.E., WEI, P.H.L. (1981). Effect of Thiazolobenzimidazole and Thiazolobenzothiazole Compounds on metastatic and autoimmune disease models. *Prog . Cancer Res. Ther.*, **16** : 539 – 51. Ref. CA: **95** , 411w, 1981.
- 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.
- GÜNEŞ, H.S., COŞAR, G. (1992). Synthesis of Some Hydroxamic Acid Derivatives of Benzimidazole and their Antibacterial and Antifungal Activities. *Arzneim.-Forsch. /Drug Res.*, **42**(8) : 1045-1048.
- HABIB, N.S., ABDEL-HAMID, S., EL-HAWASH, M. (1989). Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Il Farmaco*, **44** (12) : 1225 – 1232.
- HABIB, N.S., SOLIMAN, R., ASHOUR, F.A., EL-TAIEBI, M. (1997a). Synthesis and Antimicrobial Testing of Novel Oxadiazolylbenzimidazole Derivatives. *Pharmazie*, **52** : 746-749.
- HABİB, N.S., RIDA, S.M., BADAWEY, E.A.M., FAHMY, H.T.Y., GHOZLAN, H.A. (1997b). Synthesis and biological investigations of some novel thiazolylbenzimidazoles, and benzimidazolyl-thiazolo [4,5-d] pyrimidines. *Pharmazie*, **52** : 346-350.

- HASHIMOTO, K., TATSUKA, M., KATAOKA, M., YASOSHIMO, K., SHOGASE, Y., SHIMAZAKI, M., YURA, T., LI, Y., YAMAMOTO, N., GUPTA, J.B., URBANS, K. (2005). Benzimidazole Derivatives as Novel Nonpeptide Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Antagonists. Part 1: Benzimidazole-5-sulfonamides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **15** (3) : 799-803.
- HE, Y., WU, B., YANG, J., ROBINSON, D., RISEN, L., RANKEN, R., BLYN, L., SHENG, S., SWAYZE, E.E. (2003). 2-Piperidin-4-yl-benzimidazoles with Broad Spectrum Antibacterial Activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13** : 3253-3256.
- HE, Y., YANG, J., WU, B., RISEN, L., SWAYZE, E.E. (2004). Synthesis and Biological Evaluations of Novel Benzimidazoles as Potential Antibacterial Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **14** : 1217-1220.
- HILLIARD, J.J., GOLDSCHMIDT, R., LICATA, L., BAUM, E.Z., BUSH, K. (1999). Multiple Mechanisms of Action for Inhibitors of Histidine Protein Kinases from Bacterial Two-Component Systems. *Antimic. Agents Chem.*, **43** : 1693-1699.
- 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.
- HIRAMATSU, K., HANAKI, H., INO, T., YABUTA, K., OGURI, T., TENOVER, F.C. (1997). Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* Clinical Strain with Reduced Vancomycin Susceptibility. *J. Antimicrob. Chemother.*, **40** : 135-136.
- 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.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M. (1982). Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of Their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chem. Pharm. Bull.*, **30** (8) : 2996 – 3004.
- 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.
- HRELIA, P., MOROTTI, M., VIGAGNI, F., BURNELLI, S., GARUTTI, L., SABATINO, P., CANTELLI-FORTI, G. (1993). Synthesis of a Series of 5-nitro-(benzimidazoles and indoles) as Novel Antimycotics and Evaluation as Genotoxins in the Ames Test. *Mutagenesis*, **8**(3) : 183-188.

- 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<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase Inhibitors. The Relationship between Pyridine Basicity, Stability, and Activity. *J. Med. Chem.*, **32** : 1970-1977.
- JI, Y.H., BUR, D., HASLER, W., SCHMITT, V.R., DORN, A., BAILLY, C., WARING, M. HOCHSTRASSER, R., LEUPIN, W. (2001). Tris-benzimidazole Derivatives: Design, Synthesis and DNA Sequence Recognition. *Bioorg. Med. Chem.*, **9** : 2905-2919.
- JUNG, F., DEIVARE, C., BOUCHEROT, D., HAMON, A. (1991). Synthesis and Structure– Activity Relationship of New Cephalosporins with Amino Heterocycles at C-7 . Dependence of the Antibacterial Spectrum and  $\beta$  – Lactamase stability on the Pka of the C-7 Heterocycle. *J. Med. Chem.*, **34** : 1110 – 1116.
- KATRITZKY, A.R., RACHWAL, S. (1994). New Routes to Selectively Methylated Benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, **31** : 775-779.
- KAZIMIERCZUK, Z., UPCROFT, J.A., UPCROFT, P., GORSKA, A., STAROSCIĄK, B., LAUDY, A. (2002). Synthesis, Antiprotozoal and Antibacterial Activity of Nitro-and Halogeno-substituted Benzimidazole Derivatives. *Acta Biochimica Polonica*, **49**(1) : 185-195.
- KHALAFI-NEZHAD, A., SOLTANI RAD, M.N., MOHABATKAR, H., ASRARI, Z., HEMMATEENEJAD, B. (2005). Design, Synthesis, Antibacterial and QSAR Studies of Benzimidazole and Imidazole Chloroarylalkyl Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13** : 1931-1938.
- KLIMESOVA, V., KOCI, J., POUR, M., STACHEL, J., WAISSER, K., KAUSTOVA, J. (2002a). Synthesis and Preliminary Evaluation of Benzimidazole Derivatives as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **37** : 409-418.
- KLIMESOVA, V., KOCI, J., WAISSER, K., KAUSTOVA, J. (2002b). New Benzimidazole Derivatives as Antimycobacterial Agents. *IL Farmaco*, **57** : 259-265.
- KING, F.E., ACHESON, R.M. (1949). The Synthesis of Benzimidazoles from ortho-Phenylenediamines and Imino-ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396 – 1400.

- KIM, C.U., LUH, B.Y., MISCO, P.F., HITCHCOCK, M.J.M. (1989). Synthesis and *in Vitro* Activity of 1 $\beta$ -Methyl C-2 Quaternary Heterocyclic Alkylthio Carbapenems. *J. Med. Chem.*, **32** : 601-604.
- KUHLER, T.C., SWANSON, M., SHCHERBUCHIN, V., LARSSON, H., MELLGARD, B., SJOSTROM, J.-E. (1998). Structure-Activity Relationship of 2-[[2-(2-Pyridyl)methyl]thio]-1H-benzimidazoles as Anti *Helicobacter pylori* Agents *in Vitro* and Evaluation of their *in Vivo* Efficacy. *J. Med. Chem.*, **41** : 1777-1788.
- KUŞ, C., GÖKER, H., AYHAN, G., ERTAN, R. (1996). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Piperidinyl Benzimidazoles. *Il Farmaco*, **51**(6) : 413-417.
- KÜÇÜKBAY, H., ÇETİNKAYA, E., DURMAZ, R. (1995). Synthesis and Antimicrobial Activity of Substituted Benzimidazole, Benzothiazole and Imidazole Derivatives. *Arzneim.-Forsch./ Drug Res.*, **45**(12) : 1331-1334.
- KÜÇÜKBAY, H., DURMAZ, R., ORHAN, E., GÜNAL, S. (2003). Synthesis, Antibacterial and Antifungal Activities of Electron-rich Olefins Derived Benzimidazole Compounds. *Il Farmaco*, **58** : 431-437.
- LADENBURG, A. (1875). Derivate von Diaminen. *Ber.*, **8** : 677 – 678.
- 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.
- Lİ, Y., KATAOKA, M., TATSUKA, M., YASOSHİMO, K., YURA, T., URBAHNS, K., KİBA A., YAMAMOTO, N., GUPTA, J.B., HASHİMOTO, K. (2005). Benzimidazole Derivatives as Novel Nonpeptide Luteinizing Hormone-Releasing Hormone (LHRH) Antagonists. Part 2: Benzimidazole-5-sulfonamides. *Bioorg. and Medicinal Chemistry Letters*, **15**(3) : 805-807.
- LOMBARDY, R.L., TANIOUS, F.A., RAMACHANDRAN, K., TIDWELL, R.R., WILSON, W.D. (1996). Synthesis and DNA Interactions of Benzimidazole Derivatives which Have Activity Against Opportunistic Infections. *J. Med. Chem.*, **39** : 1452-1462.
- 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* LTD<sub>4</sub> Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclopentylacetamide N-Arylsulfonyl Amides. *J. Med. Chem.*, **33** : 2621 – 2629.
- MATYK, J., WAISSER, K., DRAZKOVA, K., KUNES, J., KLIMESOVA, V., PALAT, K., KAUSTOVA, J. (2005). Heterocyclic Isosters of Antimycobacterial Salicylanilides. *Il Farmaco*, **60** : 399-408.

- National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2000). Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically. Fifth Edition, 17(2) ; Approved Standard M7-A5. NCCLS, Wayne, Pa.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards. (2003). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Seventh Edition ; Approved Standard M2-A7. NCCLS, Wayne, Pa.
- OH, C.,H., HAM, Y.,W., HONG, S.,Y., CHO, J.,H. (1995). Synthesis and Antibacterial Activity of New 1 $\beta$ - Methyl Carbapenem Having a Thiazolo [3,2-a]benzimidazole Moiety. *Arch. Pharm.*, **328** : 289-291.
- OHEMENG, K. A., ROTH, B. (1991). Receptor-Based Design of Novel Dihydrofolate Reductase Inhibitors : Benzimidazole and Indole Derivatives. *J. Med. Chem.*, **34** : 1383 – 1394.
- OHEMENG, K.A., FLEMINGTON, N.J., NGUYEN, N.Y. (1999). 2-Substituted Phenyl-Benzimidazole Antibacterial Agents. USA 5,942,532.
- OKAZAKI, K., MAEDA, T., NAGAMUNE, H., MANABE, Y., KOURAI, H. (1997). Synthesis and Antimicrobial Characteristics of 4,4'-( $\alpha,\omega$ -Polymethylenedithio)bis(1-alkylpyridinium iodide)s. *Chem. Pharm. Bull.*, **45**(12) : 1970-1974.
- ÖZDEN, S., ERTEPINAR, H., GEBAN, Ö. (1995). QSAR Study on Antibacterial Effects of Benzimidazole and Imidazopyridine Derivatives. *Collect. Czech. Chem. Commun.*, **60** : 2178-2187.
- ÖZDEN, S., KARATAŞ, H., YILDIZ, S., GÖKER, H. (2004). Synthesis and Potent Antibacterial Activity of Some Novel 4-(5,6-Dichloro-1H-benzimidazol-2-yl)-N-substituted Benzamides. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **337** : 556-562.
- ÖZDEN, S., ATABEY, D., YILDIZ, S., GÖKER, H. (2005). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel Methyl or Ethyl 1H-benzimidazole-5-carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidine Groups. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13** : 1587-1597.
- 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.
- PEDINI, M., BISTOCCHI, G.A., DE MEO, G., RICCI, A. (1988). Nouveaux Derives Heterocycliques du Benzimidazole a Activite Germicide . *Il Farmaco*, **43** : 935-942.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A. (1990). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity—VII-2-(5'-Nitro-2'-furyl or 2'-Thienyl) Benzimidazoles with Different Substituents in the 5-position. *Il Farmaco*, **45**(3) : 303 – 312.

- PEDINI, M., BISTOCCHI, G.A., DE MEO, G., RICCI, A. (1991). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity–IX–HPLC Detection of 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazole (F-O-NO<sub>2</sub>) in Biological Samples . *Il Farmaco* , **46**(3) : 509-520.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A.(1994a). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity -XI- Experimental Validation of QSAR Prediction on Antibacterial and Antimycotic Activity of Benzimidazole Derivatives. *Il Farmaco* , **49**(10) : 671-674.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A. (1994b). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity – X- *In vivo* Toxicity of 5-Fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)-Benzimidazole (F-O-NO<sub>2</sub>) ; Preliminary Observations. *Il Farmaco* , **49**(4) : 303-304.
- PEDINI, M., BISTOCCHI, G.A., RICCI, A. (1994c). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity -XII- Synthesis of N<sub>1</sub>-Glycosyl-2-furyl Benzimidazoles. *Il Farmaco*, **49**(12) : 823-827.
- PERNAK, J., SKRZYPCZAK, A., MICHALAK, L., JEDRASZCZYK, J., KRYSIŃSKI, J., KAZMIERCZAK, M., MROWCZYŃSKI, B. (1993). 3-Alkoxyethyl-1-ethyl-, 3-Alkylthiomethyl-1-ethyl-, 3-Alkoxyethyl-1-butyl und 3-Alkylthiomethyl-1-butyl benzimidazolium-chloride. *Arch.Pharm.*, **326** : 237-240.
- PERNAK, J., SKRZYPCZAK, A., KRYSIŃSKI, J., KAZMIERCZAK, M., JEDRASZCZYK, J., MICHALAK, L. (1994). 3-Alkoxyethyl-1-hexyl-, 3-Alkylthiomethyl-1-hexyl-, 3-Alkoxyethyl-1-oktyl- und 3-Alkylthiomethyl-1-oktylbenzimidazolium chloride. *Arch.Pharm.*, **327** : 115-117.
- PERNAK, J., ARNDT, A., BRYCKI, B. (1997). Synthesis and Antimicrobial Activity of New 1-Benzylbenzimidazolium Chlorides. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **330** : 253-258.
- PERNAK, J., ROGOZA, J., MIRSKA, I. (2001). Synthesis and Antimicrobial Activities of new Pyridinium and Benzimidazolium Chlorides. *Eur. J. Med. Chem.*, **36** : 313-320.
- 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.
- POETA, M., SCHELL, W.A., DYKSTARA, C.C., JONES, S.K., TIDWELL, R.R., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., PERFECT, J.R. (1998). In Vitro Antifungal Activities of a Series of Dication-Substituted Carbazoles, Furans, and Benzimidazoles. *J.Antimicrobial Chemotherapy*, **42** : 2503-2510.

- POETA, M., BIXEL, A.S., BARCHIESI, F., TIDWELL, R.R., BOYKIN, D.W., SCALISE, G., PERFECT, J.R. (1999). In Vitro Activity of Dicationic Aromatic Compounds and Fluconazole Against *Cryptococcus neoformans* and *Candida* spp. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, **44** : 223-228.
- POOL, W. O., HARWOOD, H.J. RALSTON, A.W. ( 1937 ). 2-Alkylbenzimidazoles as Derivatives for the Identification of Aliphatic Acids , *J. Am. Chem. Soc.*, **59** : 178 – 179.
- PORCARI, A.R., DEVIVAR, R.V., KUCERA, L.S., DRACH, J.C., TOWNSWOND, L.B. (1998). Design, Synthesis and Antiviral Evaluations of 1-(Substitutedbenzyl)-2-substituted-5,6-dichlorobenzimidazoles as Nonnucleoside Analogues of 2,5,6-Trichloro-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)benzimidazole. *J. Med. Chem.*, **41** : 1252-1262.
- 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.
- RIDA, S.M., SALAMA, H.M., LABOUTA, I.M., GHANY, Y.S.A. (1985). Synthesis of Some 3-(Benzimidazol-2-ylmethyl)thiazolidinone Derivatives as Potential Antimicrobial Agents, *Pharmazie*, **40**(10) : 727-728.
- RIDA, S.M., SALAMA, H.M., LABOUTA, I.M., GHANY, Y.S.A. (1986a) Syntheses and *In vitro* Antimicrobial Activities of Thiazolo[3,2-a]benzimidazol-3(2H)-ones. *Pharmazie*, **41** : 324-326.
- RIDA, S. M., LABOUTA, I.M., SALAMA, H.M., GHANY, Y.S., EL-GHAZZAUI, E., KADER, O. (1986b). Syntheses and *In vitro* Antimicrobial Evaluation of some Benzimidazol-2-yl methylthioureas, Benzimidazol-2-yl-acetylthiosemicarbazides and Products of Their Condensation with Monochloroacetic acid. *Pharmazie* , **41**(7) : 475 – 478.
- RIDA, S.M., SOLIMAN, F.S.G., BADAWEY, EI,S.A.M. (1986c). Novel Benzimidazoles with Potential Antimicrobial and Antineoplastic Activities. *Pharmazie*, **41**(8) : 563-565.
- RIDA, S.M., SOLIMAN, F.S.G., BADAWEY, EI-S.A.M. (1988a). Benzimidazole Condensed Ring Systems.1.Syntheses and Biological Investigations of Some Substituted Pyrido[1,2-a] benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, **25** : 1087-1093.
- RIDA, S.M., SOLIMAN, F.S.G., BADAWEY, EI-S.A.M. (1988b). Benzimidazole Condensed Ring Systems. 2[1]. New Syntheses of Substituted 1-Oxo-1H,5H Pyrido[1,2-a]benzimidazoles-4-carbonitriles and Related Derivates. *J. Heterocyclic Chem.*, **25** : 1725-1728.

- 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. *Analytical Biochemistry* , **48** : 199-201.
- RYU, C.K., SONG, E.H., SHIM, J.Y., YOU, H.J., CHOI, K.U., CHOI, I.H., LEE, E.Y., CHAE, M.J. (2003). Synthesis and Antifungal Activity of 2,5-Disubstituted-6-arylamino-4,7-benzimidazole-1-ones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13** : 17-20.
- SAMIA, R.M., IBRAHIM, M.L., HASSAN, M.S. (1986). Synthesis and in vitro Antimicrobial Evaluation of some Benzimidazol-2-yl-methyl-thioureas, Benzimidazol-2-ylacetylthiosemicarbazides and Products of their Condensation with Monochloroacetic Acid. *Pharmazie*, **41** : 267-271.
- SETH, P.P., JEFFERSON, E.A., RISEN, L.M., OSGOOD, S.A. (2003). Identification of 2-Aminobenzimidazole Dimers as Antibacterial Agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13** : 1669-1672.
- SINGH, A., HANDA R. N., PUJARI, H.K. (1978). Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atoms: Part xxxxi. Reaction of 2-Mercapto-5-Bromobenzimidazole with Chloroacetic acid ,  $\alpha$ - haloketones and 1,3-dibromopropane. *Indian J.Chem.*, **Sect. B(6)** : 478-80, Ref. CA. : 90, 72108x, 1979.
- SINGH, V.A., VARMA, R.S. (1988). Synthesis of Newer 5-Chloro-2-phenylbenzimidazoles as Potential Antiviral Agents. Part LII. *J. Indian Chem. Soc.*, **LXV** : 139-140.
- SJOSTROM, J.-E., KUHNER, T., LARSSON, H. (1997). Basis for the Selective Antibacterial Activity *In Vitro* of Proton Pump Inhibitors Against *Helicobacter* Spp. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **41(8)** : 1797-1801.
- 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.
- SOLIMAN, F.S.G., RIDA, S.M., BADAWEY, EI-S.A.M., KAPPE, T. (1984). Synthesis of Substituted 3 - Hydroxy-1H,5H pyrido[1,2-a]-benzimidazol-1-ones as Possible Antimicrobial and Antineoplastic Agents. *Arch. Pharm.*, **317** : 951 - 958.
- SRIDHARAN, V., MUTHUSUBRAMANIAN, S., SIVASUBRAMANIAN, S. (2003). *Magn. Reson. Chem.*, **41** : 291.

- SRĪDHARAN, V., SARAVANAN, S., MUTHUSUBRAMANĪAN, S., SĪVASUBRAMANĪAN, S. (2005). NMR Investigation of Hydrogen Bonding and 1,3-Tautomerism in 2-(2-hydroxy-5-substituted-aryl)benzimidazoles. *Magn. Reson. Chem.*, **43** : 551-556.
- SWARTZ, M.N. (1994). Hospital-acquired Infections: Diseases with Increasingly Limited Therapies. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.*, **91** : 2420-2427.
- TAMM, I., FOLKERS, K., SHUNK, C.H., HORSFALL, F.L. (1954). Inhibition of Influenza Virus Multiplication by N-Glycosides of Benzimidazoles. *J. Exp. Med.*, **99** : 227-250.
- TEBBE, M.J., SPĪTZER, W.A., VĪCTOR, F., MILLER, S.C., LEE, C.C., SATTELBERG, T.R., MCKINNEY, E., TANG, J.C. (1997). Antirhino/Enteroviral Vinylacetylene Benzimidazoles: A Study of Their Activity and Oral Plasma Levels in Mice. *J. Med. Chem.*, **40** : 3937-3946.
- TEBBE, M.J., JENSEN, C.B., SPĪTZER, W.A., FRANKLĪN, R.B., GEORGE, M.H., PHILLIPS, D.L. (1999). The Effects of Antirhino and Enteroviral Vinylacetylene Benzimidazoles on Cytochrome P450 Function and Hepatic Porphyrin Levels in Mice. *Antiviral Research*, **42** : 25-33.
- TIDWELL, R.R., JONES, S.K., NAIMAN, N.A., BERGER, L.C., BRAKE, W.B., DYKSTRA, C.C., HALL, J.E. (1993). Activity of Cationically Substituted Bis-Benzimidazoles against Experimental *Pneumocystis Carinii* Pneumonia. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **37**(8) : 1713-1716.
- TOMASZ, A. (1994). Multiple Antibiotic-resistant Pathogenic Bacteria. *N.Eng.J.Med.*, **330** : 1247-1251.
- TOWNSEND, L.B., DEVIVAR, S.R., TURK, S.R., NASSIRI, M.R., DRACH, J.C. (1995). Design, Synthesis and Antiviral Activity of Certain 2,5,6-Trihalo-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)Benzimidazoles. *J. Med. Chem.*, **38** : 4098-4105.
- TOWNSEND, L.B., REVANKAR, G.R. (1970). Benzimidazole Nucleosides, Nucleotides and Related Derivatives. *Chem. Rev.*, **70** : 389-416.
- TURAN-ZĪTOUNĪ, G., DEMĪRAYAK, Ŗ., ÖZDEMĪR, A., KAPLANCIKLI, Z.A., YILDIZ, M.T. (2003). Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetylamino]thiazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity and Toxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, **39** : 267-272.
- UZUNOĞLU, Ŗ., TOSUN, A.U., ÖZDEN, T. (1997). Synthesis and Activities of 5-Substituted-2-(-Substituted Phenyl)-1-Dialkylaminomethyl Benzimidazole Derivatives. *Il Farmaco*, **52** (10) : 619-623.

- VAZQUEZ, S.R., RODRÍGUEZ, M.C.R., MOSQUERA, M., PRIETO, F.R. (2007). Excited-State Intramolecular Proton Transfer and Charge Transfer in the Excited State of Some o-Hydroxyarylbenzazoles. *J. Phys. Chem. A.*, **111** : 1814-1826.
- VÍCTOR, F., BROWN, T.J., CAMPANALE, K., HEINZ, B.A., SHIPLEY, L.A., SU, K.S., TANG, J., VANCE, L.M., SPITZER, W.A. (1997a). Synthesis Antiviral Activity and Biological Properties of Vinylacetylene Analogs of Enviroxime. *J. Med. Chem.*, **40** : 1511-1518.
- VÍCTOR, F., LONCHARICH, R., TANG, J., SPITZER, W.A. (1997b). Synthesis and Antiviral Activity of C2 Analogs of Enviroxime : An Exploration of the Role of Critical Functionality. *J. Med. Chem.*, **40** : 3478-3483.
- WAGNER, E.C. ( 1940 ). Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, *J. Org. Chem.*, **5** : 133 – 141.
- WEI, P.H.L, BELL, S.C. (1973). ( Benzimidazol-2-ylthio) benzoylalkyl-carboxylic acids and their Alkyl Esters. US. 3, 775, 426 Nov 27, Ref. : C A : **80** : 70807u, 1974.
- WEIDENHAGEN , R. (1936). Eine Neue Synthese von Benzimidazol Derivaten. *Ber.*, **69** : 2263- 2266.
- WEIDNER-WELLS, M.A., OHEMENG, K.A., NGUYEN, V.N., FRAGA-SPANO, S., MACIELAG, M.J., WERBLOOD, H.M., FOLENA, B.D., WEBB, G.C., BARRETT, J.F., HLASTA, D.J. (2001). Amidino Benzimidazole Inhibitors of Bacterial Two-Component Systems. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **11** : 1545-1548.
- WIKEL, J.H., PAGET, C.J., DE LONG, D.C., NELSON, J.D., WU, C.Y.E., PASCHAL, J.W., DINNER, A., TEMPLETON, R.J., CHANEY, M.O., JONES, M.D., CHAMBERLÍN, J.W. (1980). Synthesis Syn and Anti Isomers of 6[[(Hydroxyimino)phenyl)methyl]-1-[(1-methylethyl)sulfonyl]-1H-benzimidazol-2-amine. Inhibitors of Rhinovirus Multiplication. *J. Med. Chem.*, **23**: 368-372.
- WRIGHT, J.B. ( 1951 ). The Chemistry of Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, **48** : 397.
- YEAGER, G.W., SCHISSEL, D.N. (1991). A Convenient Method for the Preparation of 4-Aryloxyphenols. *Synthesis*, 63-68.
- YEAGER, G.W., SCHISSEL, D.N. (1995). An Umpoled Synthron Approach to the Synthesis of 2-Aryloxyphenols. *Synthesis*, 28-30.
- ZOU, R., DRACH, J.C. TOWNSEND, L.B. (1997). Design, Synthesis and Antiviral Evaluation of 2-Chloro-5,6-dihalo-1-( $\beta$ -D-ribofuranosyl)Benzimidazoles as Potential Agents for Human Cytomegalovirus Infections. *J. Med. Chem.*, **40** : 811-818.

## ÖZGEÇMİŞ

### I. Bireysel Bilgiler

Adı : Mustafa Orhan  
 Soyadı : Pusküllü  
 Doğum yeri ve tarihi : Kayseri 24.04.1970  
 Uyuşu : T.C.  
 Medeni durumu : Evli  
 İletişim adresi : Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
 Eczane Bölümü C Blok Samanpazarı/Ankara  
 Telefon : 05333568388  
 E-posta : mopuskullu@hotmail.com

### II. Eğitimi

1995-2001, 2005-2007 Doktora  
 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
 Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
 1992-1995 Yüksek Lisans  
 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
 Farmasötik Kimya Anabilim Dalı  
 1988-1992 Lisans  
 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi  
 1977-1987  
 Kayseri-ilkokul, ortaokul, lise

Yabancı dili : İngilizce

### III. Ünvanı

Uzman Eczacı

### IV. Mesleki Deneyimi

2002 – Uzman Eczacı (Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi )  
 2001-2002 - Ordu İlaç Fabrikası (Kalite kontrol Laboratuvarı)  
 1992-2001 – Araştırma Görevlisi (Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi)

### V. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği

### VI. Bilimsel İlgi Alanları

#### Yayımları :

1998 CAN-EKE, B., **PUSKULLU, M.O.**, BUYUKBINGOL, E., ISCAN, M. A  
 Study on the Antioxidant Capacities of Some Benzimidazoles in Rat Tissues.  
*Chemico.-Biologico. Int.*, **113** : 65-77.

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

## **VII. Bilimsel Etkinlikleri**

### **Verdiği Seminerler :**

- 1998 Nonnükleozidal Antiviral Bileşikler  
1998 Benzimidazol Nükleozid ve Nükleotidler  
2006 8. Türkiye Eczacılık Kongresi “ Hastane Eczanelerinde Bilgi Sistemleri”

## **VIII. Diğer Bilgiler**

- 2005 Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi “İyi Eczacılık Uygulamaları/ Farmasötik Bakım/ Klinik Eczacılık” meslek içi eğitim programı katılımı  
2005 Türk Eczacıları Birliği Eczacılık Akademisi “Enfeksiyon Hastalıkları” meslek içi eğitim programı katılımı