

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BAZI YENİ 2-ARİLAMİNO-1H-BENZİMİDAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZ, YAPI-AYDINLATMALARI VE
Staphylococcus aureus ve METİSİLİN-REZİSTANS *Staphylococcus
aureus* (MRSA) TÜRLERİNE KARŞI ANTİMİKROBİYAL
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Dilek ATABEY

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI

DOKTORA TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN

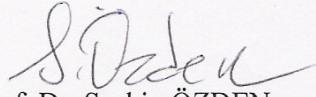
2006 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

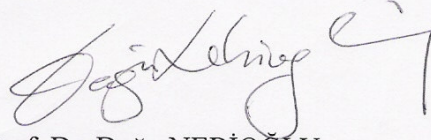
Farmasötik Kimya Doktora Programı

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

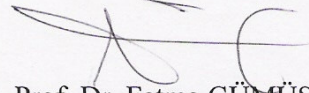
Tez Savunma Tarihi: 06 / 07 / 2006



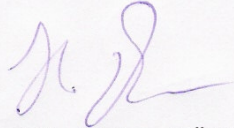
Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



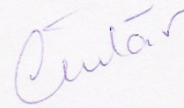
Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Fatma GÜMÜŞ
Gazi Üniversitesi



Prof. Dr. Hakan GÖKER
Ankara Üniversitesi



Doç. Dr. Gülgün AYHAN KILCIGİL
Ankara Üniversitesi
Raportör

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	ii
İçindekiler.....	iii
Önsöz.....	vii
Simgeler ve Kısaltmalar.....	viii
Tablo ve Şekiller.....	ix
1. GİRİŞ	1
1.1. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	4
1.2. Antimikrobiyal Etkili Anilino Benzazol Türevleri	39
1.3. Diğer Farmakolojik Etkili Anilino Benzazol Türevleri	41
1.4. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri.....	43
1.5. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri.....	48
1.5.1. Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle.....	48
1.5.2. o-fenilendiamin ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle	49
1.5.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle	50
1.5.4. o-fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden hareketle	50
1.5.5. o-fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle.....	51
1.5.6. Diğerleri.....	52
2. GEREÇ VE YÖNTEM	53
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri.....	53
2.1.1. Ticari Olmayan Başlangıç Maddelerinin Sentezleri	53
2.1.2. Anilino Benzimidazol Türevlerinin sentezleri	55
2.1.3. Anilino Benzotiyazol Türevlerinin Sentezleri.....	58
2.1.4. Anilino Benzoksazol Türevlerinin Sentezleri.....	58
2.2. Materyal ve Yöntem.....	59
2.2.1. Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler...59	
2.2.1.1. Kromatografik Analizler.....	59

2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri.....	59
2.2.1.3. Elementel Analiz.....	60
2.2.1.4. Spektral Analizler.....	60
2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	60
3. BULGULAR	61
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi.....	61
3.1.1. 4-Kloro-N-etil-2-nitroanilin (1).....	61
3.1.2. 4-Kloro-N'-etilbenzen-1,2-diamin (2).....	62
3.1.3. 4-Siyano-N-bütül-2-nitroanilin (3).....	62
3.1.4. 4-Siyano-N-bütülbenzen-1,2-diamin (4).....	62
3.1.5. 4,4'-Dikloro-2-nitrodifenilamin (5).....	63
3.1.6. 4,4'-Dikloro-2-aminodifenilamin (6).....	63
3.1.7. 1-(4-Klorofenoksi)-2-nitrobenzen (7).....	64
3.1.8. 2-(4'-Klorofenoksi)anilin (8).....	64
3.1.9. 4-İyodo-2-nitroanilin (9).....	64
3.1.10. 4-İyodobenzen-1,2-diamin (10).....	65
3.1.11. 5(6)-Kloro-2-merkpto-1 <i>H</i> -benzimidazol (11).....	65
3.1.12. 5(6)-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-sülfonik asit (12).....	66
3.1.13. 2,5(6)-Dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (13).....	66
3.1.14. 5(6)-Triflorometil-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on (14).....	67
3.1.15. 2-Kloro-5(6)-triflorometil-1 <i>H</i> -benzimidazol (15).....	67
3.1.16. 2,5-Dikloro-1,3-benzotiyazol (50).....	69
3.1.17. 5-Kloro-2-merkpto-1,3-benzoksazol (53).....	69
3.1.18. 5-Kloro-2-metilmerkpto-1,3-benzoksazol (54).....	69
3.2. Anilino Benzimidazol Türevlerinin (16-49) Genel Sentezleri.....	70
3.2.1. 2-(3,4-Dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (16).....	71
3.2.2. 5(6)-Kloro-2-(4-kloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (17).....	73
3.2.3. 5(6)-Kloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (18).....	75
3.2.4. 5(6)-Kloro-2-(2,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (19).....	77
3.2.5. 5(6)-Kloro-2-(3,5-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (20).....	79
3.2.6. 5,6-Dikloro-2-(4-kloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (21).....	81
3.2.7. 5,6-dikloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (22).....	83

3.2.8. 5(6)-Kloro-2-(4-floroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (23).....	85
3.2.9. 5(6)-Kloro-2-(3-floroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (24).....	87
3.2.10. 5(6)-Kloro-2-(3-kloro-4-floroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (25).....	89
3.2.11. 5(6)-Kloro-2-(3,5-difloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (26).....	91
3.2.12. 5(6)-Kloro-2-(2,4-difloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (27).....	93
3.2.13. 5(6)-Kloro-2-(4-bromoanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (28).....	95
3.2.14. 5(6)-Kloro-2-(4-metoksianilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (29).....	97
3.2.15. 5(6)-Kloro-2-(4-triflorometoksianilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (30).....	99
3.2.16. 5(6)-Kloro-2-(4-triflorometilanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (31).....	101
3.2.17. 5(6)-Kloro-2-(3-triflorometilanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (32).....	103
3.2.18. 5(6)-Kloro-2-(4-kloro-3-triflorometilanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (33)..	105
3.2.19. 5(6)-Kloro-2-(2-kloro-5-triflorometilanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (34)..	107
3.2.20. 5(6)-Kloro-2-(4-azidoanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (35).....	109
3.2.21. 5(6)-Kloro-6(5)-Metil-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (36)..	111
3.2.22. 5(6)-Kloro-2-[2-(4'-klorofenoksi)anilino]-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (37).....	113
3.2.23. 5(6)-Floro-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (38).....	115
3.2.24. 5(6)-Bromo-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (39).....	117
3.2.25. 5(6)-İyodo-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (40).....	119
3.2.26. 5(6)-Nitro-2-(4-kloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol (41).....	121
3.2.27. 5(6)-Nitro-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (42).....	123
3.2.28. 5(6)-Amino-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (43).....	125
3.2.29. 5(6)-Triflorometil-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol HCl (44).....	127
3.2.30. 5(6)-Triflorometil-2-[2-(4'-klorofenoksi)anilino]-1 <i>H</i> -benzimidazol (45)..	129
3.2.31. 1-Etil-5-kloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol (46).....	131
3.2.32. 1-Bütül-5-siyano-2-(4-floroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol (47).....	133
3.2.33. 1-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol (48).....	135
3.2.34. 1-(4-Klorofenil)-5-kloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1 <i>H</i> -benzimidazol (49).....	137
3.3. Anilino Benzotiyazol Türevlerinin (51-52) Sentezleri.....	139
3.3.1. 5-Kloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1,3-benzotiyazol (51).....	139
3.3.2. 5-Kloro-2-[2-(4'-klorofenoksi)anilino]-1,3-benzotiyazol (52).....	141
3.4. Anilino Benzoksazol Türevlerinin Sentezleri.....	143
3.4.1. 5-Kloro-2-(4-kloroanilino)-1,3-benzoksazol (55).....	143

3.5. Sentez Edilen Türevlerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması.....	145
3.5.1. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları.....	145
3.5.2. Disk Difüzyon Yöntemi.....	145
3.5.3. Tüp Dilüsyon Yöntemi.....	146
3.6. Sentez Edilen Türevlerin Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri.....	148
3.6.1. Hesaplanmış Parametrelerle Yapılan QSAR İlişkileri.....	154
4. TARTIŞMA	157
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	160
ÖZET	162
SUMMARY	164
KAYNAKLAR	166
ÖZGEÇMİŞ	181

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 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN'e tüm içtenliğimle teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Doktora tez çalışmalarım sırasında her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Çalışmalarım sırasında yakın ilgi ve desteğini gördüğüm Doç. Dr. Canan KUŞ , Uzm. Ecz. Hacer KARATAŞ ve 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 biricik anneme ve aileme,

İçtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

DHFR = Dihidrofolat Redüktaz

FONO₂ = 5-fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl) benzimidazol

IMPDH = İnozin-5'-monofosfat dehidrogenaz

MİK = Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu

MRCNS = Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok

MRSA = Metisiline Rezistans *Staphylococcus aureus*

NHE3 = Na⁺/H⁺ değişim mekanizması

QSAR = Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri

RP-HPLC = Ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi

DCCI = Disikloheksilkarbodiimid

DMF = Dimetilformamid

TABLO ve ŞEKİLLER

Denklem 1 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	46
Denklem 2 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	47
Denklem 3 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	49
Denklem 4 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	49
Denklem 5 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	50
Denklem 6 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	51
Denklem 7 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	52
Denklem 8 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	52
Denklem 9 : Sentez edilen türevlerin kantitatif yapı-aktivite ilişkileri.....	148
Denklem 10 : Sentez edilen türevlerin kantitatif yapı-aktivite ilişkileri.....	149
Denklem 11 : Sentez edilen türevlerin kantitatif yapı-aktivite ilişkileri.....	150
Denklem 12 : Sentez edilen türevlerin kantitatif yapı-aktivite ilişkileri.....	151
Denklem 13 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	154
Denklem 14 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	154
Denklem 15 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	154
Denklem 16 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	155
Denklem 17 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri	155
Denklem 18 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	155
Denklem 19 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	155
Denklem 20 : Hesaplanmış parametrelerle yapılan QSAR ilişkileri.....	156
Şema 1 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	45
Şema 2 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	45
Şema 3 : Benzimidazollerin kimyasal özellikleri.....	47
Şema 4 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	48
Şema 5 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	50
Şema 6 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	50
Şema 7 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	51
Şema 8 : Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri.....	51
Şema 9 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	53

Şema 10 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	53
Şema 11 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri	53
Şema 12 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	54
Şema 13 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	54
Şema 14 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	55
Şema 15 : Ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezleri.....	55
Şema 16 : Anilino benzimidazol türevlerinin sentezleri.....	55
Şema 17 : Anilino benzimidazol türevlerinin sentezleri.....	56
Şema 18 : Anilino benzimidazol türevlerinin sentezleri.....	56
Şema 19 : Anilino benzotiyazol türevlerinin sentezleri.....	58
Şema 20 : Anilino benzoksazol türevlerinin sentezleri.....	58
Şekil 1 : Antimikrobiyal etkili benzimidazol türevleri.....	7
Tablo 1 : Giriş	2
Tablo 2 : Antimikrobiyal etkili benzimidazol türevleri.....	34
Tablo 3 : Antimikrobiyal etkili anilino benzazol türevleri.....	40
Tablo 4 :Sentezlenen anilino benzimidazol türevleri.....	57
Tablo 5 : 16-49, 51, 52, 55 kodlu bileşiklerin antibakteriyel aktivite sonuçları.....	147
Tablo 6 : Sentezlenen bileşiklerin (16 - 45) farklı metanol : su fraksiyonlarındaki izokratik log k' değerleri.....	151
Tablo 7 : Sentezlenen bileşiklerin (16-45) log k' değerleri ile metanol : su volüm fraksiyonu arasındaki ilişkisinin regresyon analizi.....	152
Tablo 8 : Sentezlenen bileşiklerin MİK değerleri, bilgisayarda hesaplanmış sanal bazı hidrofobik parametre (log P, Clog P) ve sterik parametre [molar refraktivite (MR), parakor (Pr)] değerleri.....	153
Spektrum 1 : 15 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	68
Spektrum 2 : 15 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	68
Spektrum 3 : 16 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	72
Spektrum 4 : 16 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	72
Spektrum 5 : 17 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	74
Spektrum 6 : 17 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	74
Spektrum 7 : 18 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	76
Spektrum 8 : 18 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	76

Spektrum 9 : 19 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	78
Spektrum 10 : 19 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	78
Spektrum 11: 20 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	80
Spektrum 12 : 20 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	80
Spektrum 13 : 21 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	82
Spektrum 14 : 21 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	82
Spektrum 15 : 22 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	84
Spektrum 16 : 22 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	84
Spektrum 17 : 23 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	86
Spektrum 18 : 23 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	86
Spektrum 19 : 24 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	88
Spektrum 20 : 24 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	88
Spektrum 21 : 25 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	90
Spektrum 22 : 25 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	90
Spektrum 23 : 26 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	92
Spektrum 24 : 26 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	92
Spektrum 25 : 27 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	94
Spektrum 26 : 27 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	94
Spektrum 27 : 28 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	96
Spektrum 28 : 28 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	96
Spektrum 29 : 29 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	98
Spektrum 30 : 29 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	98
Spektrum 31 : 30 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	100
Spektrum 32 : 30 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	100
Spektrum 33 : 31 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	102
Spektrum 34 : 31 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	102
Spektrum 35 : 32 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	104
Spektrum 36 : 32 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	104
Spektrum 37 : 33 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	106
Spektrum 38 : 33 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	106
Spektrum 39 : 34 kodlu bileşiğin ¹ H-NMR spektrumu.....	108
Spektrum 40 : 34 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	108

Spektrum 41 : 35 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	110
Spektrum 42 : 35 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	110
Spektrum 43 : 36 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	112
Spektrum 44 : 36 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	112
Spektrum 45 : 37 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	114
Spektrum 46 : 37 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	114
Spektrum 47 : 38 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	116
Spektrum 48 : 38 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	116
Spektrum 49 : 39 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	118
Spektrum 50 : 39 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	118
Spektrum 51 : 40 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	120
Spektrum 52 : 40 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	120
Spektrum 53 : 41 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	122
Spektrum 54 : 41 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	122
Spektrum 55 : 42 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	124
Spektrum 56 : 42 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	124
Spektrum 57 : 43 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	126
Spektrum 58 : 43 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	126
Spektrum 59 : 44 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	128
Spektrum 60 : 44 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	128
Spektrum 61 : 45 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	130
Spektrum 62 : 45 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	130
Spektrum 63 : 46 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	132
Spektrum 64 : 46 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	132
Spektrum 65 : 47 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	134
Spektrum 66 : 47 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	134
Spektrum 67 : 48 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	136
Spektrum 68 : 48 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	136
Spektrum 69 : 49 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	138
Spektrum 70 : 49 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	138
Spektrum 71 : 51 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	140
Spektrum 72 : 51 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	140

Spektrum 73 : 52 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	142
Spektrum 74 : 52 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	142
Spektrum 75 : 55 kodlu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu.....	144
Spektrum 76 : 55 kodlu bileşiğin Mass spektrumu.....	144
Spektrum 77 : 39 kodlu bileşiğin Noesy spektrumu.....	15

1. GİRİŞ

Günümüzde, patojen bakterilerin bilinen antibiyotik yada antibakteriyel bileşiklere karşı artan rezistansı, bazı enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde ciddi problemler oluşturmaktadır. Bu durum özellikle Gram-pozitif hastane enfeksiyonlarında görülmekte olup, birçok ilaca dirençli olma hali mevcuttur (Swartz, 1994). Özellikle, son on yılda Metisiline dirençli koagülaz negatif stafilokok (MRCNS) ve Metisiline dirençli *Staphylococcus aureus* (MRSA) enfeksiyonları immun sistemin bastırıldığı durumlar ile antibakteriyel ajanların gelişi güzel kullanılmalarıyla suistimalleri sonucunda çok artmıştır (Tomasz, 1994). Bu tür ciddi enfeksiyonlara karşı Vankomisin'in klinisyenler tarafından sıklıkla kullanılması ile, Vankomisin rezistans *Enterococcus faecium* (VREF) enfeksiyonlarında anormal bir artış olmuş, alınan istatistiksel verilerde, Amerikan hastanelerinde 1989 yılında % 0.5 olan bu oranın 1998'de % 22'ye çıktığı görülmüştür (Fridkin ve Gaynes, 1999). Ayrıca mortalite oranının % 60'a kadar yükseldiği ve antiinfektif tedavi şansının çok kısıtlı olduğu bildirilmektedir. Bu konuda yeni etki mekanizmaları ile ortaya çıkacak yeni bileşiklere acilen ihtiyaç duyulmaktadır. 8-9 yıl öncesine kadar Vankomisin'e dirençli *Staphylococcus aureus* suşu olmadığı öne sürülmekte ise de, Amerika (Anonymous, 1997) ve Japonya'da (Hiramatsu ve ark., 1997) yeni bir Vankomisin rezistans *Staphylococcus aureus* suşu bulunduğunun belirtilmesi, yeni bir bileşik arayışının ne kadar acil olduğunu ortaya koymaktadır, zira son çare antibiyotiği Vankomisine de rezistans *Staphylococcus aureus* suşları olduğu artık bilinmektedir.

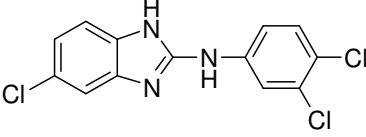
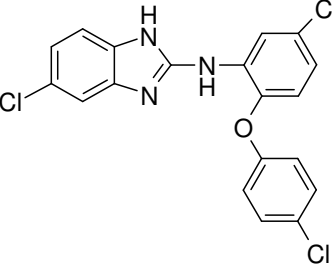
Bugün tedavide kullanılan birçok antibakteriyel ilaç, bir şekilde bakterinin replikasyon mekanizmasını inhibe eder, örneğin rifampisin bakteriyel polimerazı, aminoglikozidlerin ribozomları, florokinolonların DNA-jiraz (topoizomeraz) enzimini, trimetoprimin folik asit sentezini inhibe ettiği gibi. Ancak DNA'ya direkt olarak bağlanan bir ilaç örneği şimdilik yoktur. Bakteriyel DNA'yı direkt hedef alabilecek bir bileşiğin, bakteri hücrelerinin gelişimini ilk safhalarda durdurabileceği ve rezistans gelişiminin az olabileceği varsayımını ortaya koymaktadır. Buradaki sorun insan DNA'sına minimum toksisite oluşturmasını beklemektir. Doğal poliamid antibiyotiklerden Netropsin ve Distamycin DNA'ya bağlanan antibiyotikler olarak

iyi karakterize edilmiş bileşiklerdir. Bu antibiyotiklerden Netropsin DNA'nın minör kavitesindeki dört, distamycin beş Adenin Timin (AT) baz çiftine bağlanırlar. DNA'ya direkt bağlanarak etki gösteren Hoechst 33258 Analogları, 4',6-Diamidino-2-fenil indol (DAPI) analogları, Pentamidin, Berenil ve Diarilamidin türevi bileşikler üzerinde araştırmalar devam etmektedir. Ancak bu bileşiklerin sitotoksisiteleleri nedeniyle tedavide kullanılamamaları sürpriz değildir. Bu konuda minimum sitotoksisite ile direkt DNA bağlantısı yapacak ilaç arayışı son 20 yıldır yoğun bir çabayla süregelmektedir (Dyatkina ve ark., 2002).

Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde yararlanmak üzere araştırmacıların dikkatini çeken heterosiklik halkalardan biri de benzimidazol halkasıdır. Benzimidazol halkası purin çekirdeğini taşıyan adenin ve guanin izosteri olup, purin antimetaboliti olabilir. Bu nedenle, canlı sistemlerde benzimidazol halkasının biyopolimerlerle kolayca etkileşim gösterebileceği düşünülmektedir. Vitamim B₁₂ (siyanokobalamin)'in yapısında doğal olarak yer alan benzimidazol çekirdeği, günümüzde bazı farklı ilaç gruplarının etken maddesi olarak karşımıza çıkmaktadır.

Henüz günümüzde antibakteriyel etkili yeni bir benzimidazol türevi bileşik tedaviye girmemişse de özellikle son 10 yılda benzimidazollerin antibakteriyel aktiviteleri üzerine birçok araştırma yapılmaktadır.

Eski bir patent çalışmasında (Osborne, 1969), bazı dikloro sübtitüe anilinobenzimidazol türevlerinin [Tablo 1] potent anti-*S.aureus* etkisi gösterdiği bildirilmiştir.

	MİK
	0.8
	0.5-1

[Tablo 1]

Bu çalışmada, yukarıda bahsedilen patent çalışmasından esinlenerek bir seri yeni 2-arilamino-1*H*-benzimidazol ve ayrıca biyoizoster halkalar olan benzotiyazol, benzoksazol türevlerinin sentezlemesi ve antibakteriyel etkilerinin, yukarıda belirtilen rezistans stafilokoklara karşı *in vitro* olarak test edilmesi amaçlanmıştır.

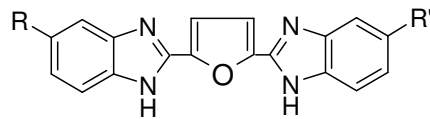
1.1. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Benzimidazol halka sistemi üzerinde bu güne kadar yapılan çalışmalarda, antibakteriyel etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1., 2. ve 5(6). konum süstitüsyonlarının önemi dikkat çekmektedir.

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.

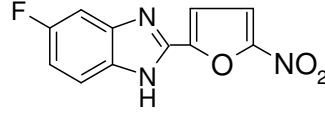
2,5-Di-2-benzimidazolilfuran [Formül 1] türevlerinin test edilen farklı kültürlerde germisidal veya fungusidal olarak aktivite göstermediği Pedini ve Ark., (1988) tarafından bildirilmiştir.



[Formül 1]

Pedini ve Ark., (1990) 5.konumda farklı süstitüentler içeren 100 den fazla 2-(2'-fural) ve 2-(2'-tijenil) 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 (FONO₂) [Formül 2] 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 2]

De Meo ve Ark., (1989) FONO₂ '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, yaklaşık 100'den fazla sentezlemiş oldukları tiyeni, 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, De Meo ve ark., 1994b).

HPLC tekniği kullanılarak FONO₂ 'nin biyolojik örneklerdeki konsantrasyonu zamana bağlı olarak incelenmiş ve sonuç olarak FONO₂ 'nin hiçbir organda selektif olarak birikmeden üriner sistem aracılığı ile hızla elimine olduğu bildirilmiştir (Pedini ve ark., 1991).

FONO₂ 'nin toksisitesini test etmek için ise *in vivo* araştırmalarda, karaciğer fonksiyonları için, glutamatpiruvat transaminaz (SGPT) aktivitesini, böbrek için ise kan üre azot miktarını ölçerek, fareler üzerinde 7 günlük intraperitoneal uygulama ile incelemişlerdir. Aynı zamanda renal proksimal tubuller lizozomlarda yüksek konsantrasyonda oluşan bir enzim olan N-asetil-β-D-glukozaminidaz'ın (βNAG) üriner aktivitesini de incelemişlerdir. Sonuç olarak, FONO₂ bileşiğinin karaciğer ya da böbrekler üzerinde toksik etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Pedini ve ark., 1994a).

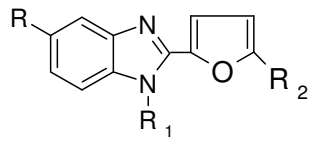
Daha önce bahsi geçen QSAR çalışmasına dayalı olarak, sentezlenen 5. konumda -OH veya -NH₂ grupları taşıyan 2-(5'-nitro-2'-furyl) benzimidazol türevlerinin, FONO₂ ye eşdeğer veya bazı mikroorganizmalara karşı daha yüksek antibakteriyel aktivite gösterdikleri bildirilmiştir. Fakat bu türevler *C. albicans*' a karşı inaktif bulunmuşlardır (Pedini ve ark., 1994b).

N-glikozitler, biyolojik aktif aglikon taşıyıcısı olarak bünyelerinde oz taşıdıklarından, biyolojik aktif bileşiklerin N-glikozitlerinin kimi zaman esas bileşiğin etkisini koruması ve hatta bazen de artırması nedeniyle aynı araştırmacı grubu, sudaki çözünürlüğü artırmak üzere 2-(2'-furyl) benzimidazol yapısındaki türevlerin N₁-heterozitlerini sentezlemişlerdir(Pedini ve ark., 1994c).

Benzer yapıdaki moleküllerin antilösemik aktivite (Beres ve ark., 1985; Cottam ve ark., 1985) göstermesi nedeniyle bu türevlerde antilösemik bileşikler olarak tasarlanmıştır [Formül 3]. Ancak, yapılan incelemeler sonunda;

a)N₁-glikozil türevlerinin, süstitüe olmamış türevler ile karşılaştırıldığında 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 IC₅₀ değeri için, bu çözünürlük değeri ile hala yeterli konsantrasyonu sağlayamadığı da belirtilmiştir (Pedini ve ark., 1994c).



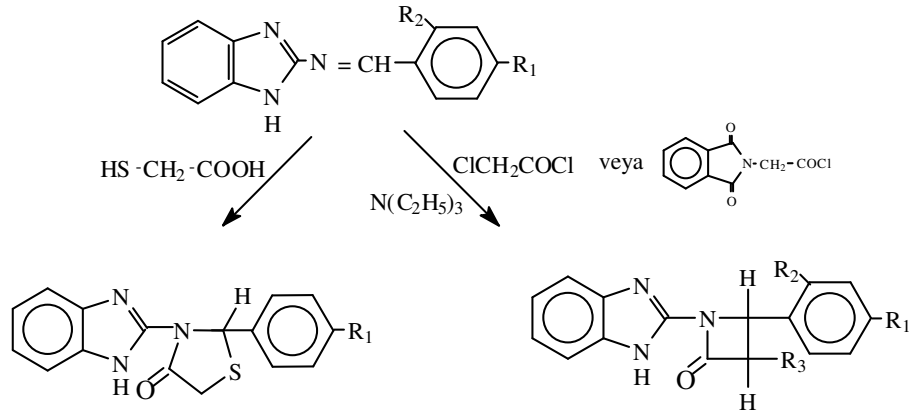
R=H,Cl,F

R₁=D-ribofuranoz,D-glukoz,D-galaktoz

R₂= H, NO₂

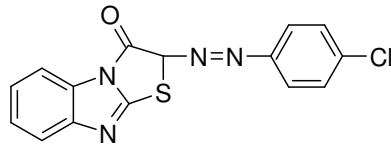
[Formül 3]

Abdel-Rahman ve Ark., (1983) 2-aminobenzimidazol'un, aromatik aldehitlerle kondensasyonu sonucu elde edilen ariliden-2-aminobenzimidazollerini, merkptoasetik asid, kloroasetiklorür ve ftaloil glisil klorür ile siklocondensasyona tabi tutarak sırası ile 4-tiyazolidinonlar ve azetidionları (β -laktam) [Şekil 1] sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite incelemeleri sonucunda her iki grupta da iyi aktivite gösteren bileşiklerin olduğu bildirilmiştir.



[Şekil 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 4] 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.

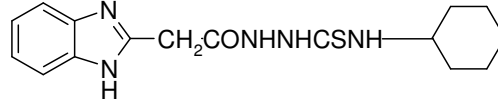


[Formül 4]

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

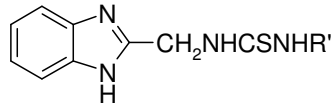
Samia ve Ark., (1986) bir seri N-benzimidazol-2-il-asetil-N'[alkil ve tiyokarbamoil] hidrazinler ve N-benzimidazol-2-il-metil-N'-alkil ve aril tiyo

bileşikleri sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda bileşiklerin özellikle *S.aureus*'a karşı daha aktif oldukları ve [Formül 5]'de görülen türevin 62 µg/ml'lik MİK değeri ile *S.aureus*'a karşı oldukça iyi aktivite gösterdiğini saptamışlardır.

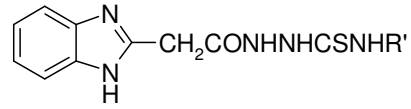


[Formül 5]

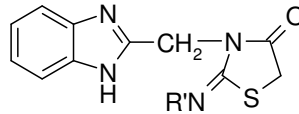
Rida ve Ark., tiyazolidinon'ların antimikrobiyal aktivite göstermesinden hareketle, tiyazolidinon ve benzimidazol halka sistemlerini aynı molekül üzerinde kondanse ederek sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyal etki tayinleri sonucunda bileşikleri *E.coli* ve *C.albicans*'a karşı inaktif bulmuş, 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 6] ve tiyoüre [Formül 7] türevlerinin kendilerine karşılık gelen halkalı ürünleri olan, tiyazolidinon [Formül 8] taşıyan türevlerden daha aktif olduğunu bildirmişlerdir (Rida ve ark., 1985 ; Rida ve ark., 1986b).



[Formül 6]



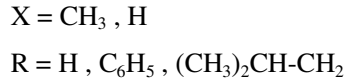
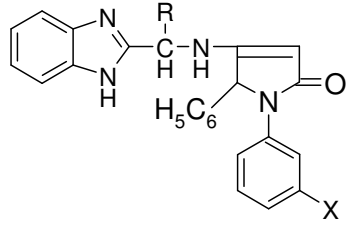
[Formül 7]



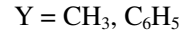
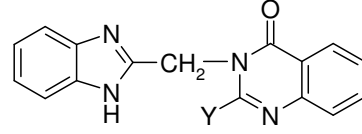
[Formül 8]

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 9] ve 4-kinazolinon [Formül 10] 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.

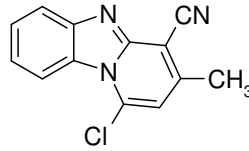


[Formül 9]



[Formül 10]

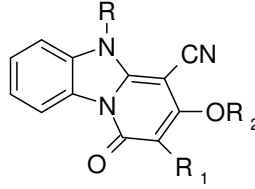
Yine, Rida ve Ark., (1988b) süstitüe 3-hidroksi-1-okso-1H,5H-pirido[1,2-a] benzimidazol-4-karbonitril türevlerinin *S. aureus*'a karşı etkilerinin tanımlanmasından sonra (Soliman ve ark., 1984 ; Rida ve ark.,1988a) 1., 2., 3. konumlarda farklı süstitüentleri taşıyan pirido[1,2-a] benzimidazol-4-karbonitril türevlerini sentezlemişler ve bunların antibakteriyal, antifungal aktivetelerini incelemişlerdir. Bileşikler arasında sadece 1-kloro-3-metilpirido[1,2-a] benzimidazol-4-karbonitril [Formül 11] 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 11]

Badawey , (1992) pirido[1,2-a] benzimidazol halka sisteminin 3-OH ve N-5 konumunda farklı süstitüentleri taşıyan türevleri [Formül 12] sentezlemiştir. Antimikrobiyal etki incelemeleri sonucunda, N-5 alkilasyonu ve 3-OH tosilasyonunun 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

$\mu\text{g/ml}$ MİK değerleri ile referans antibiyotiklerle kıyaslandığında çok iyi sonuçlar verdiği de bildirilmiştir.



$R = \text{H}, \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5$

$R_1 = \text{CH}_3, \text{C}_2\text{H}_5, \text{C}_6\text{H}_5, \text{CH}_2-\text{Ø}, \text{CH}(\text{CH}_3)_2, n-\text{C}_4\text{H}_9$

$R_2 = \text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{CH}_3)_2, \text{C}(=\text{O})\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3, \text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{Cl}$

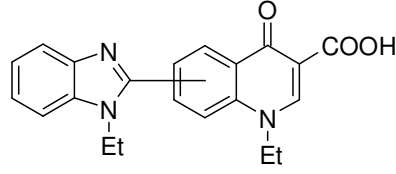
[Formül 12]

Oksikonazol ile yapısal olarak benzeyen bazı nitro-benzimidazol türevi benziloksiimino bileşiklerinin *C. tropicalis* ve *C. albicans*'a karşı antimikotik aktivite gösterdiği bildirilmiştir. 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).

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.

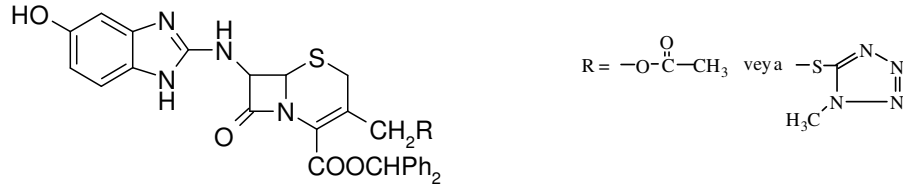
Habib ve Ark., (1989) benzimidazol halkasının 1. konumunda triazol-5-tiyon, tiyadiazol ve tiyazolin halka sistemlerini taşıyan türevleri antimikrobiyal açıdan test ettiklerinde bu bileşiklerin *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı 14-22 mm lik inhibisyon zon çapı gösterdiklerini fakat hiçbirisinin referans bileşik Streptomisin ile kıyaslandığında *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı daha üstün bir aktivite sağlayamadığını bildirmişlerdir.

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 13] sadece 7 analogunun *Shigella dysenteriae*'ye karşı 333 $\mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile zayıf bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



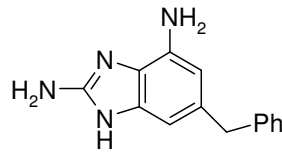
[Formül 13]

Jung ve Ark., (1991) 7. konumda aminobenzimidazol halkası taşıyan sefalosporin türevlerinde [Formül 14] Gram-pozitif ve bazı Gram-negatif mikroorganizmalara karşı cefotaxime ile karşılaştırılabilir bir aktivite elde ettiklerini bildirmişlerdir.



[Formül 14]

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 15] ve bunun indol analogları veya bunların daha kompleks tri ya da tetrasiklik türevlerini sentezlemişler, ancak yapılan incelemeler sonucunda bu bileşiklerin istenilen etki düzeyini sağlayamadıklarını bildirmişlerdir.

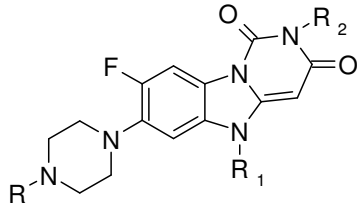


[Formül 15]

Benzimidazol halkasının 2. konumunda, tiyenil (Merck ve ark., 1966) , furil (Fujimoto, 1967) , pirazinil (Foks ve Mieczyslaw, 1978) , piridil (Hisano ve ark., 1982) , kinazolinil (Rida ve ark., 1986c) , dihidropirrolil (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.

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 16]. 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.



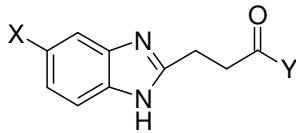
R= H , Me , BOC (Butoksikarbonil)

R₁= Etil veya siklopropil

R₂=H,OH,NH₂,NHBOC,NMeBOC,N(Me)₂

[Formül 16]

Güneş ve Coşar, (1992) 1*H*-benzimidazol-2-propanoik asit türevi bir seri bileşik [Formül 17] sentezleyip antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, benzimidazol halkasının 2.ve 5. konumlarından farklı sübstitüsyonları takiben yaptıkları etki incelemeleri sonucunda 2. konumda ester olduğunda etil yerine metil sübstitüentinin 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.



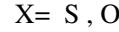
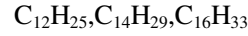
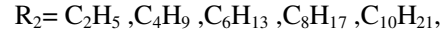
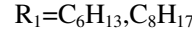
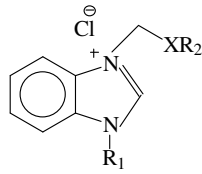
X=H , Cl

Y=OH,OCH₃ ,NH₂ ,NHOH,OC₂H₅

[Formül 17]

Pernak ve Ark., (1993) 3-alkoksimetil-1-etil-, 3-alkiltiyometil-1-etil-, 3-alkoksimetil-1-butil-ve 3-alkiltiyometil-1-butilbenzimidazolium klorür yapısında bir

seri bileşik sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler ve 3-dodesiltiyometil-1-etilbenzimidazolium klorür'ün en yüksek antibakteriyel aktiviteyi gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı araştırmacı grubu (Pernak ve ark., 1994) aşağıda genel formülleri verilen [Formül 18] 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.



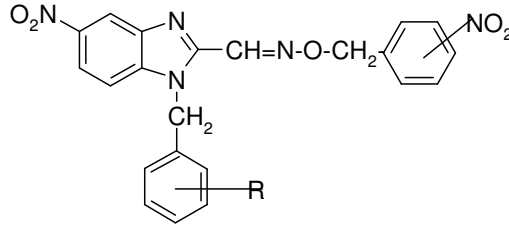
[Formül 18]

Yine, Pernak ve Ark., (1997) yaptıkları diğer bir çalışmada kuaterner amonyum bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerinden hareketle sentezlemiş oldukları yeni 1-benzilbenzimidazolium klorürler' in antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. QSAR çalışması sonucunda, MİK değerlerinin kuaterner 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-alkoksümetil)piridinyum klorür]metilendiamin, 1-undesikloksümetil-3-(1-benzimidazolmetilamino)piridinyum, 1-undesikloksümetil- ve 1-dodesikloksümetil-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.

Hrelia ve Ark.,da (1993) yine antimikotik aktiviteye sahip 5-nitrobenzimidazol [Formül 19] ve indol türevi bileşikler sentezleyip, *Salmonella typhimurium*'un iki farklı türü üzerinde, bunların genotoksisitelerini araştırmışlardır.

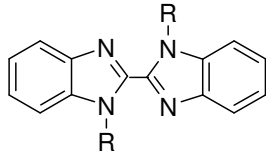
Kimyasal yapı ile mutajenik aktivite arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, yüksek mutajenik aktivite için oksim grubuna bağlı fenil halkasında nitro grubunun gerektiği, buna karşılık halojenlerin ise olmaması gerektiği bildirilmiştir. Ayrıca bakteriyal enzim sistemleri tarafından yapılan metabolizmanın, 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 süstitüent taşımayan türev, oldukça etkili olarak bildirilmekle birlikte türevlerin yeterince selektif ve güvenli olmadıkları da bildirilmiştir.



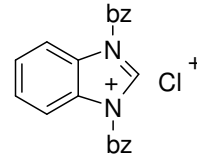
R=H , 4-Cl , 2,4-Cl, 4-F

[Formül 19]

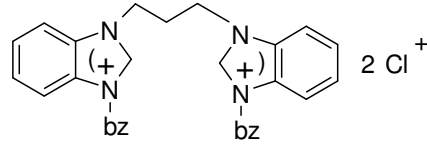
Küçükbay ve Ark., (1995) benzimidazol, benzotiyazol ve imidazol yapısında bileşikler sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Benzotiyazol türevlerinin Gram-pozitif bakterilere karşı çok etkili olduğu bildirilmekle birlikte, aşağıda formülleri verilen [Formül 20a-c] bazı benzimidazol 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 20a]

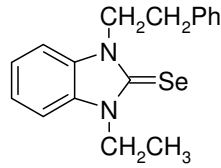


[Formül 20b]

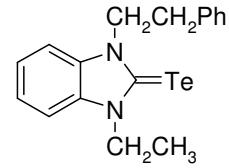


[Formül 20c]

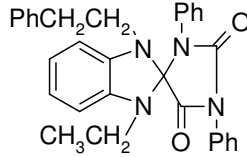
Yine Küçükbay ve Ark., (2003) yeni bir benzimidazol türevi bileşikler sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşiklerden selenyum taşıyan bileşik [Formül 21] 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-pozitif bakterilerden *S.aureus*, *Enterococcus faecalis*'e karşı en etkili; yapısında tellurium taşıyan bileşik [Formül 22] 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-negatif bakterilerden *E.coli* ve *P.aeruginosa*'ya karşı tek etkili bileşik; spiro yapısı taşıyan bileşik [Formül 23] ise 50 µg/ml MİK değeri ile *C.albicans* ve *C.tropicalis*'e karşı en etkili bileşik olarak bulunmuştur.



[Formül 21]

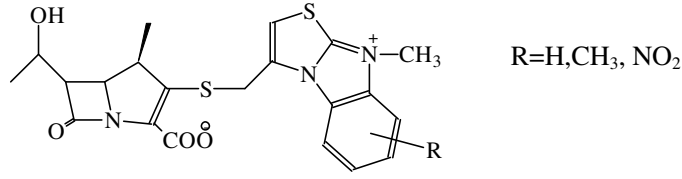


[Formül 22]



[Formül 23]

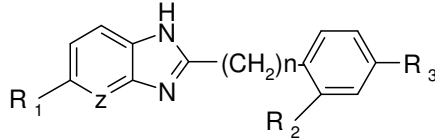
Kuaterner amonyum bileşiklerinin potent antimikrobiyal ve antifungal aktivitelere sahip olduğu pek çok literatürde yer almaktadır (Okazaki ve ark., 1997). Oh ve Ark., da (1995) tiyazolo [3,2-a] benzimidazol yapısı taşıyan 1β-metil karbapenem analoglarından özellikle kuaterner amonyum grubu taşıyan türevlerde [Formül 24] *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 24]

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 N¹-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 25] ve imidazopiridin türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmaları sonucunda *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin R₃ konumunda lipofilik süstitüentler ile arttığı ve ideal lipofilik karakterin (log P) 4.9 civarında olduğu bildirilmiştir. Bunun yanısıra elektron çekici süstitüentlerin etkiyi azalttığı; R₃ konumunda hacimli gruplar olduğunda *E. coli*'ye karşı olan aktivitenin arttığı; bileşikler metilen grubuna sahip olduğunda *B. subtilis*'e karşı olan aktivitenin azaldığı; R₂ konumunda daha az lipofilik karakterde süstitüentler yer aldığı ise *P. aeruginosa*'ya karşı biyolojik aktivitenin daha da arttığı bildirilmiştir.



R₁ = H, Cl, CH₃, NO₂

R₂ = H, OCH₃, CH₃

R₃ = H, Cl, Br, F, CH₃, OCH₃, OC₂H₅, C₂H₅, NO₂, C(CH₃)₃

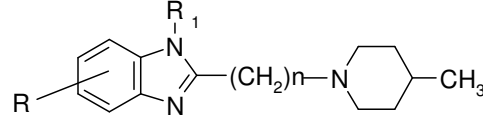
Z = CH, N

n = 0, 1

[Formül 25]

Kuş ve Ark., (1996) benzimidazol halkasının 2. konumda piperidin halkası taşıyan bir seri bileşik sentezleyip, bunların antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Bu türevler [Formül 26] içerisinde n=0, R=H ve R₁ = CH₂Ø veya R₁ = CH₂Ø - (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, N¹ 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.



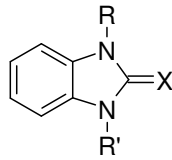
$$n = 0, 1$$

$$R = 5(6)H, 5(6)Cl, 5-Cl, 5(6)CH_3, 5(6)COOMe, (5H-6Cl) \text{ veya } (5-Cl; 6-H), \\ (5-H; 6-Me), \text{ veya } (5-Me; 6-H)$$

$$R_1 = H, CH_2-\emptyset, CH_2-\emptyset_{(p)}F, CH_2-\emptyset_{(m)}-Cl, CH_2-\emptyset_{(p)}-Cl$$

[Formül 26]

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 27] benzimidazol türevleri Gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus faecalis* ve *S. aureus*'a karşı 25-400 µg/ml arasında MİK değerleri göstermişlerdir. Bileşiklerin hiçbirisi Gram-negatif bakterilerden *E. coli* ve *P. aeruginosa*'ya karşı antimikrobiyal aktivite göstermemiştir.



$$R, R' = Me, X = Se$$

$$R, R' = Et, X = S$$

$$R, R' = Et, X = Se$$

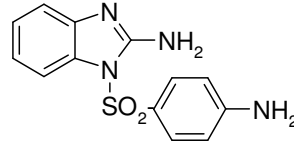
$$R = Me, R' = Et, X = S$$

$$R = Me, R' = Et, X = S$$

[Formül 27]

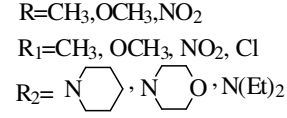
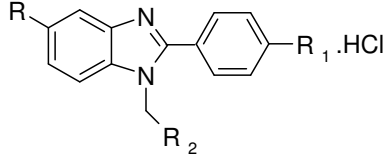
Diğer bir çalışmada, 2-aril-4-hidroksipirido[1,2-a]benzimidazol ve 1-süstitüe 3-arilpirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerinde önemli bir antifungal ve antibakteriyel aktiviteye rastlanmadığı bildirilmiştir (Demirayak ve Güven, 1995 ; Demirayak ve Mohsen 1996).

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-aminobenzimidazol N¹ atomundan 4-nitro ya da 4-aminobenzensülfonil ile süstitüe edildiğinde orta derecede bir antibakteriyel aktivite gözleendiği bildirilmiştir. Yapıca sülfonamidleri andıran ve aşağıda formülü verilmiş olan bileşik [Formül 28] 25 µg/ml MİK değeri ile *B. subtilis* ve 200 µg/ml MİK değeri 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 süstitüsyonu ile de mutajenite de önemli bir azalma olduğu fakat bununla beraber antibakteriyel aktivitenin de sınırlandığı bildirilmiştir.



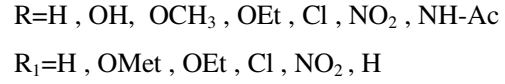
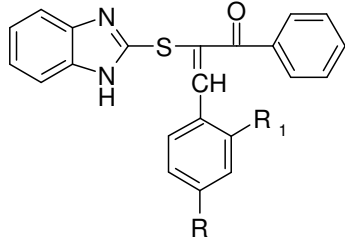
[Formül 28]

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 29] türevler içerisinde 1-(dietilaminometil)-2-(4-kloro-fenil)-5-nitrobenzimidazol 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.



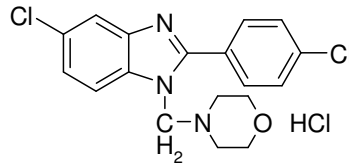
[Formül 29]

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 30] sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin 12.5-50 μ g/ml MİK değerleri ile, ampisilin sodyum ve klotrimazolden daha az olmakla birlikte Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere ve funguslara karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir.



[Formül 30]

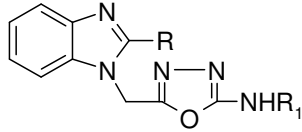
Uzunođlu ve Ark., (1997) 1,2,5-trisübsitüe benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelediklerinde aşağıda formülü verilen bileşiğin [Formül 31] *C. parapsilosis*'e karşı referans bileşik klotrimazolden daha yüksek, *C. albicans*'a karşı ise eşdeğer etki gösterdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı bileşiğin Gram-pozitif bakterilere karşı gentamisin ve streptomisinden daha etkili olduğunu bildirmişlerdir.



[Formül 31]

Habib ve Ark., (1997a) benzimidazol türevlerinin geniş bir biyolojik aktivite spektrumu göstermesinden hareketle (Ife ve ark., 1989) bir seri oksadiazol-1-il-benzimidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve yaptıkları antimikrobiyal

incelemeler sonucu 1. konumda oksadiazol halkası taşıyan aşağıda genel formülü verilen [Formül 32] 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 (Habib ve ark., 1997b).



R=CH₃, C₂H₅

R₁= n-C₄H₉, C₆H₁₁, CH₂C₆H₅, n-C₃H₇

[Formül 32]

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., 1997c).

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

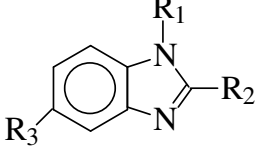
dirençli iken, ilk karbamat benzimidazol olan parbendazole duyarlı olarak bildirilmiştir. Fenbendazol [Formül 33] test edilen bileşikler içerisinde en potent ve etkisi amfoterisin B'den iki kat daha fazla olarak bildirilmiştir (Cruz ve ark., 1994).

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).

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 33], *G. lamblia*'ya karşı etkinliğini incelemiştir. 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 IC₅₀ değerleri sırası ile 1.5 µg/ml ve 0.2 µg/ml iken, araştırmacıların incelemeleri sonucunda albendazol IC₅₀=0.031 µg/ml ve mebendazol IC₅₀=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 (IC₅₀ = 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 33] helmentlere 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.

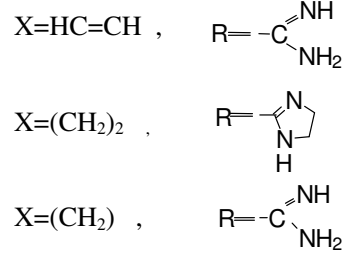
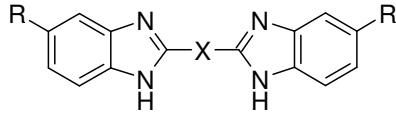
	R₁	R₂	R₃
	-----	-----	-----
	Benzimidazol	-H	-H
	Benomyl	-CONH(CH ₂) ₃ CH ₃	-NHCO ₂ CH ₃
	Tiyabendazol	-H	-4-tiyazolil
	Karbendazim	-H	-NHCO ₂ CH ₃
	Albendazol	-H	-NHCO ₂ CH ₃
	Fenbendazol	-H	-NHCO ₂ CH ₃
	Oksifendazol	-H	-NHCO ₂ CH ₃
	Oksibendazol	-H	-NHCO ₂ CH ₃
	Mebendazol	-H	-NHCO ₂ CH ₃
	Parbendazol	-H	-NHCO ₂ CH ₃
			-S(CH ₂) ₂ CH ₃
			-S-φ
			-SO- φ
			-O(CH ₂) ₂ CH ₃
			-CO- φ
			-(CH ₂) ₃ CH ₃

[Formül 33]

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 profilaksisi hem de tedavisi için önemli olduğunu bildirmişlerdir.

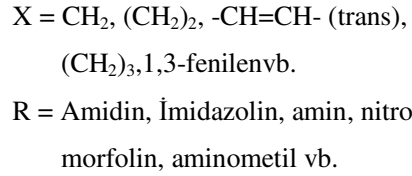
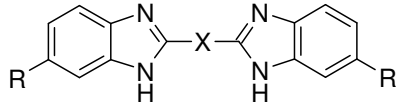
Bell ve Ark., (1993) proteaz inhibitörleri ve DNA ya bağlanan bileşikler olarak bilinen dikasyonik süstitüe bis-benzimidazol yapısındaki türevlerin *G. lamblia*'ya karşı *in vitro* ortamda antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapı-etki incelemeleri esnasında, anti giardiyal aktiviteleri ile, 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 34] üç bileşiğin anti giardiyal aktivitesinin günümüzde bu amaçla tedavide kullanılan kuinakrin HCl ve metronidazol'le kıyaslanabilir olduğu

bildirilmiştir.



[Formül 34]

Fairley ve Ark., (1993) bis (amidinobenzimidazol) yapısı ile aromatik gruplara bağlı çeşitli halkalı yapıları aynı molekül üzerinde birleştirerek sentezledikleri türevlerin [Formül 35] 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 kationik süstitüentlerden kaynaklanan elektronik etkiler nedeniyle nükleik asit afinitesine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.



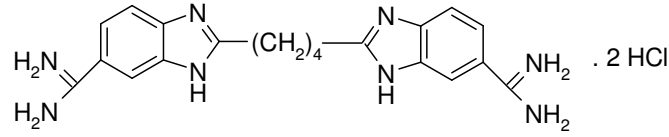
[Formül 35]

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 35] bileşiklerin etkisini ratlarda *Pneumocystis carinii* pneumonia'ya karşı denemişler ve 1,4-bis [5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil] butan'ın, Pentamidin'den çok daha fazla potent ve daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir.

Dykstra ve Ark., (1994) dikasyonik 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

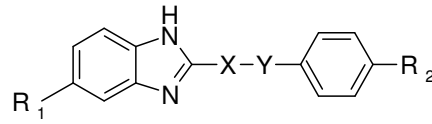
hastalarda sıkça rastlanan *P. carinii* pneumonia'nın tedavisinde etkili terapötik bileşikler olarak ümit verici olduklarını bildirmişlerdir.

Benzimidazol-reseptör kompleksleri hakkında bilgi elde etmek üzere, alkil veya alkenil grupları süstitüe simetrik dikatyonik 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 36], anti *P. carinii* bileşik olarak daha ileri klinik denemelere aday gösterilmektedir.



[Formül 36]

Geban ve Ark., (1996) tüberkülostatik aktiviteleri önceden test edilmiş (Gümüş ve ark., 1989) 2,5-disüstitüe benzimidazol türevleri [Formül 37] üzerinde yapmış oldukları yapı-etki çalışmaları sonucunda R_2 konumunda hacimli süstitüentler olduğunda inhibitör aktivitenin arttığını, bununla birlikte R_1 konumunda elektron çekici süstitüentler yer aldığında ise, bu özelliğin inhibitör etki şiddetinin artmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.



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

$$R_2 = \text{H, Cl, Br, CH}_3, \text{NO}_2, \text{NH}_2, \text{OCH}_3, \text{OC}_3\text{H}_7$$

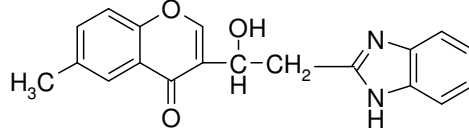
$$X = \text{—, CH}_2$$

$$Y = \text{—, O}$$

[Formül 37]

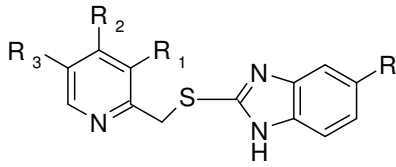
Gasparova ve Lacova, (1997) 3-formil kromonlar ile aktif metil grubu taşıyan 2-metilbenzimidazol, 2-metilbenzotiyazol ve 3-(R^2 - CH_2 -)-2-metilbenzotiyazolium halojenür'lerin kondensasyonu sonucu elde ettikleri türevlerin antimikobakteriyel

aktivitelerini *Mycobacterium tuberculosis* ve *Mycobacterium fortuitum*'a karşı denemişlerdir. Aşağıda formülü yer alan [Formül 38] benzimidazol türevinin referans bileşik İsoniazit'ten daha iyi olmamakla birlikte 0.6×10^{-4} M lık MİK değeri ile etkili olduğu bildirilmiştir.



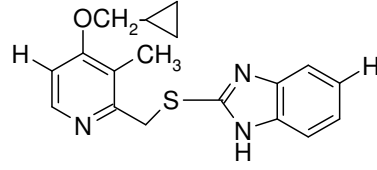
[Formül 38]

Sjöström ve Ark.,(1997) benzimidazollerin sülfid analoglarının [Formül 39], proton pompası inhibitörü olarak *in vitro Helicobacter spp.*'e karşı selektif antibakteriyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

R=H, OCH₃, OCHF₂R₁=CH₃, OCH₃R₂=O(CH₂)₃OCH₃, OCH₃, OCH₂CF₃R₃=H, CH₃

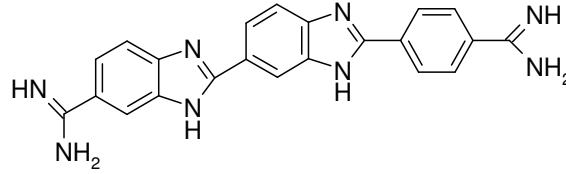
[Formül 39]

Diğer bir çalışmada ise, Kühler ve Ark., (1998) 2-[[2-(piridil)metil] tiyo]-1*H*-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 sübtütüentlere 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 40] *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 sülfenil türevine okside olduğu ve bu yüzden yeni anti *Helicobacter pylori* terapötikleri geliştirmek için metabolik aktivasyonu önleyecek yapısal değişiklik olması gerektiği bildirilmektedir.



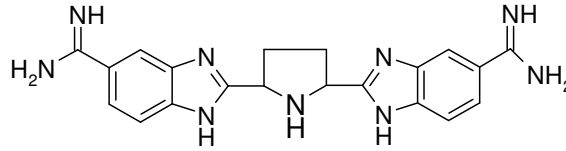
[Formül 40]

Poeta ve Ark., (1998) sentezledikleri bir seri 2-fenil benzimidazol türevleri içerisinde [Formül 41]'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.

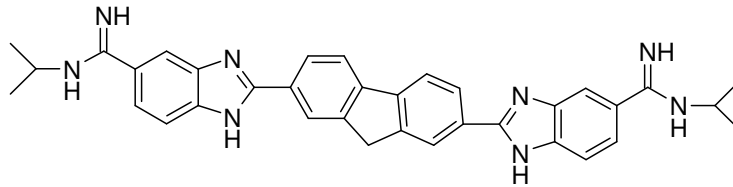


[Formül 41]

Yine aynı araştırmacı grubu (1999) dikatyonik bisbenzimidazol türevlerinden [Formül 42] ve [Formül 43]'deki bileşiklerin flukonazole dirençli *Candida albicans* suşları dahil *C. neoformans*, *C. glabrata*, *C. prapsillois*, *C. krusei* gibi bir çok *Candida* türüne karşı nM konsantrasyonlarda antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.



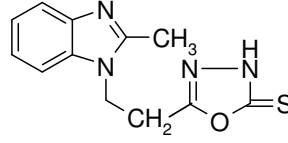
[Formül 42]



[Formül 43]

El-Masry ve ark., (2000) tarafından 5-[2-(2-metilbenzimidazol-1-il)etil]-[1,3,4]-oksadiazol-2(3*H*)-tiyon'un [Formül 44] 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.

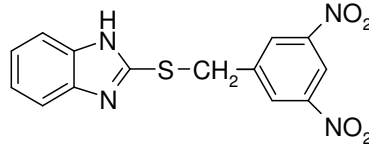


[Formül 44]

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

Andrzejewska ve Ark., (2002) 2.konumda triflorometil, pentafloroetil ve 2-tiyoetilaminodimetil grupları ile süstitüe 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.

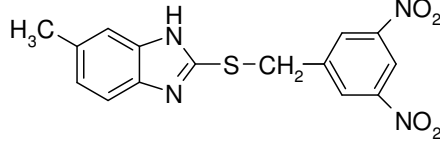
Klimesova ve Ark., (2002a) 2-alkilsülfanilbenzimidazol türevlerinin *Mycobacterium* türlerine karşı *in vitro* aktivitelerini araştırmışlardır. 3,5-Dinitro türevi [Formül 45] *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium avium*' a karşı 4-8 µmol/L MİK değeri ile standart olarak seçilen izoniyazitten daha üstün antimikobakteriyel aktivite bulunmuş ancak bileşiğin yüksek sitotoksosite gösterdiği bildirilmiştir.



[Formül 45]

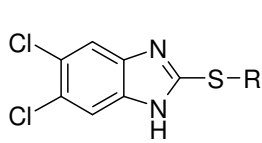
Yine Klimesova ve Ark., (2002b) 5. konumda metil grubu taşıyan 2-alkilsülfanilbenzimidazol türevlerini sentezlemişler ve aşağıda formülü verilen bileşiğin *Mycobacterium kansasii* ve *Mycobacterium avium*' a karşı standart olarak seçilen izoniyazitten daha üstün antimikobakteriyel aktivite gösterdiğini bulmuşlardır. Yapı etki çalışmaları sonucunda, alkil sülfanil kısmının

antitüberkülostatik aktiviteden sorumlu olduğunu, benzil halkasına elektron çekici gruplar takıldığında ise aktivitenin arttığını bildirmişlerdir.



[Formül 46]

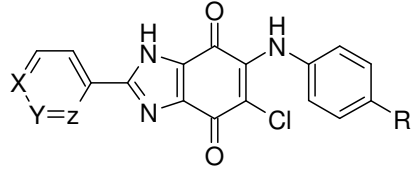
Kazimierczuk ve Ark., (2002) sentezlemiş oldukları 5,6-dinitrobenzimidazol, 2-tiyoalkil- ve tiyoaril-süstitüe benzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antiprotozoal aktivite yönünden test etmişlerdir. [Formül 47]'deki 1 ve 2 numaralı tiyoalkil türevleri immun sistemi baskılanmış hastalarda özellikle tanımlanmış ve trimetoprim-sülfametoksazol dışında birçok antimikrobiyal bileşiğe (β -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.



<u>Bileşik</u>	<u>R</u>
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

[Formül 47]

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 48] *Candida* türleri ve *Aspergillus niger*'e karşı potent antifungal aktivite göstermiştir. Molekülde bulunan 6-arilamino grubunun antifungal aktiviteden önemli ölçüde sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.



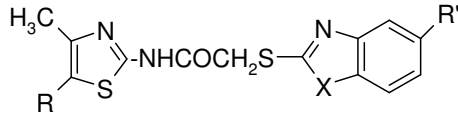
X=Y=CH

Z=N

R=F,Cl,Br,I,CH₃,OCH₃,OCH₂CH₃

[Formül 48]

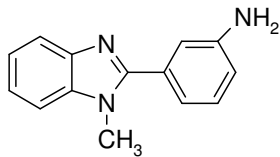
Turan-Zitouni ve Ark., (2003) 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol yapısında bir seri bileşik [Formül 49] sentezleyip, bileşikleri antimikrobiyal aktivite ve toksisite açısından değerlendirmişlerdir. Elde edilen türevlerin hepsinde ketokonazol ile karşılaştırılabilir bir antifungal aktivite ve kloramfenikol ile de karşılaştırılabilir bir antimikrobiyal aktivite görüldüğü bildirilmiştir. Bileşikler arasında sadece R=H, R'=NO₂ ve X=O taşıyan bileşik nontoksik ve *C. albicans*'a karşı en etkili olan türev olarak bulunmuştur.

R=H,CH₃,COOC₂H₅R'=Cl,NO₂,H,CH₃

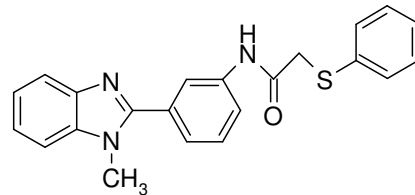
X=NH,O,S

[Formül 49]

Ayhan-Kılıçgil ve Altanlar (2003) benzimidazol-il-benzamid yapısında bileşikler sentezleyip bu bileşikleri antimikrobiyal açıdan test etmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 50] *B. subtilis*'e karşı 12.5 µg/ml MİK değeri ile önemli bir antibakteriyel aktivite ve *C. albicans*'a karşı 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 51] test edilen mikroorganizmalara karşı orta derecede etkili bulunmuştur.



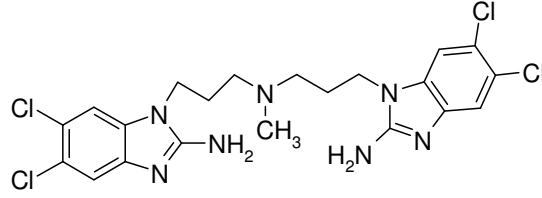
[Formül 50]



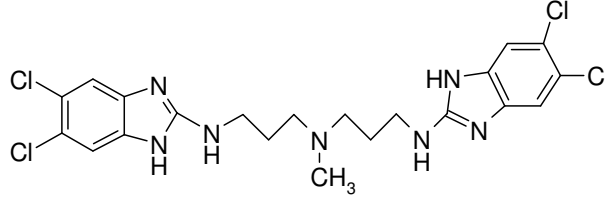
[Formül 51]

Seth ve Ark., (2003) 2-aminobenzimidazol dimer yapısında bileşikler sentezlemişler ve Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere karşı aktivitelerini

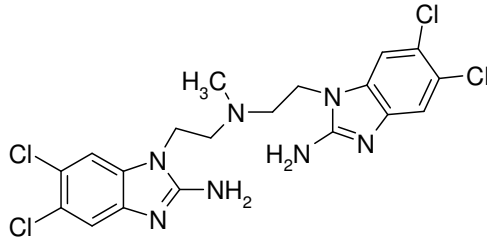
değerlendirmişlerdir. Optimal antibakteriyel aktivitenin primer veya sekonder 2-amino grubu ve dimerik yapı ile ayrıca C-5 ve C-6'nın klor atomu ile süstitüe edildiğinde sağlandığı bildirilmiştir. Daha lipofilik diklorosüstitüe benzimidazol dimerlerin, bakteriyel hücre membranlarına, daha etkili penetre olabildiği ve hücresel hedeflere daha kolay ulaşabildiği belirtilmiştir. C-6'ya metil veya metoksi gibi elektron verici gruplar bağlandığında aktivite ortadan kalkmaktadır. Aşağıda formülü verilen bileşikler[Formül 52-53] test edilen Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı en etkili türevler olarak bulunmuştur. Ayrıca diklorosüstitüe dimerlerden ikisi ile [Formül 54-55] özellikle *Enterococcal* bakteri türlerine karşı 1.5-3 µM MİK değeri ile siprofloksazin ile karşılaştırılabilir bir etki elde edilmiştir.



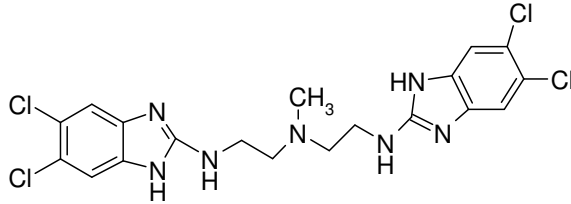
[Formül 52]



[Formül 53]



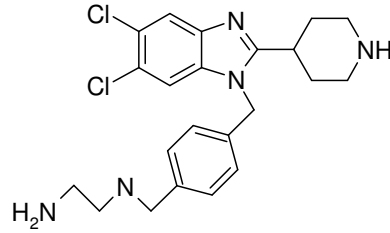
[Formül 54]



[Formül 55]

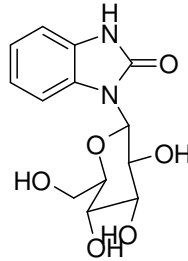
Agh-Atabay ve Ark., (2003) şelat yapıcı bileşikler olarak bazı bisbenzimidazol türevleri sentezleyip antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler ve elde ettikleri türevlerin potent aantibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır.

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 56] $IC_{50}=12 \mu M$ ile en düşük değere sahip olarak bulunmuştur.



[Formül 56]

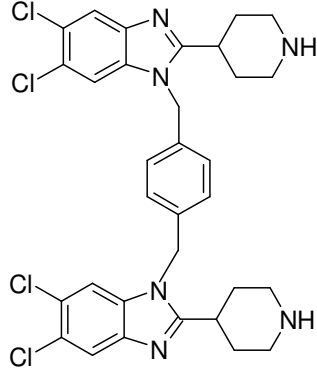
Messaoudi ve Ark., (2004) aromatik azota bağlı şeker parçası taşıyan oxindol ve benzimidazolün türevlerini sentezlediklerinde bileşiklerde glikozid molekülünün varlığının, çözünürlüğü artırdığını ve biyolojik hedeflerin aktif yöresindeki etkileşimini güçlendirdiğini bildirmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Formül 57] test edilen Gram-pozitif bakteriler, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı en güçlü antibakteriyel aktivite gösteren bileşik olarak bulunmuştur.



[Formül 57]

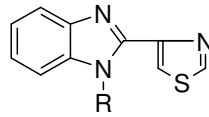
Yine He ve Ark., (2004) 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısında sentezlemiş oldukları bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin birçoğu etkili olmakla birlikte özellikle aşağıda formülü

verilen dimer türevi [Formül 58] *S. aureus*'a karşı 3-6 μM MİK değeri, *E. coli*'ye karşı ise 6-12 μM MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur.



[Formül 58]

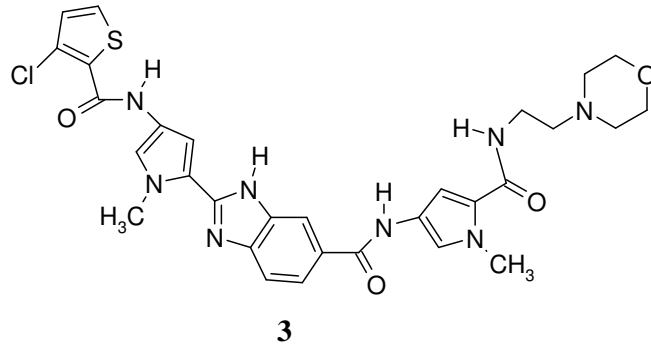
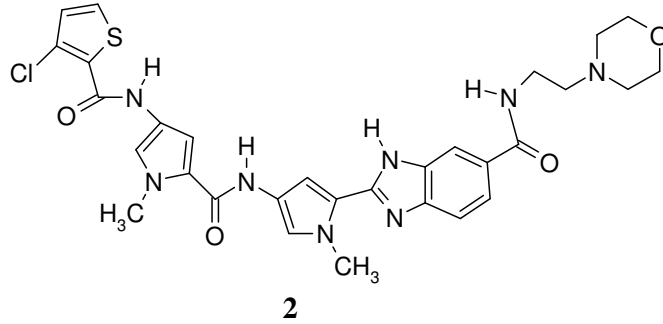
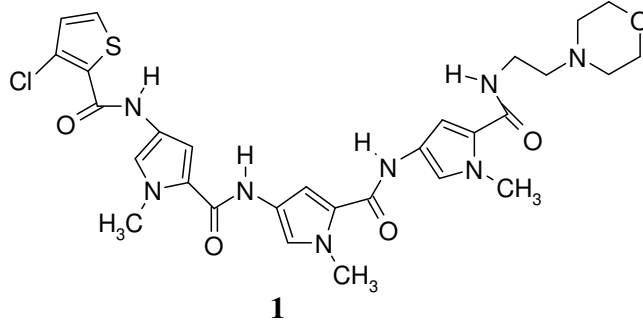
Pawar ve Ark., (2004) N-alkil ve N-açıl 2-(4-tiyazol-il)-*IH*-benzimidazol [Formül 59] türevleri üzerinde yaptıkları çalışmada, en iyi antibakteriyel aktiviteyi bütül ve sinamat türevleri ile elde ettiklerini bildirmişlerdir. Yapı-etki çalışmaları sonucunda dallanma(izopropil), olefinik çifte bağ(allil), benzen halkası(benzil) ve karboksil grubu(karboksimetil) içerenlerin orta derecede bir antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarını, sinamat 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.

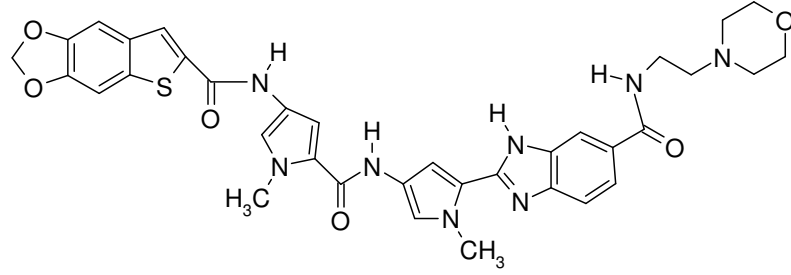


[Formül 59]

Bürli ve Ark., (2004) *in vitro* olarak potent etki gösteren bileşikler üzerinde yapılan *in vivo* deneyler sonucunda [Formül 60]'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 2]'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.





4

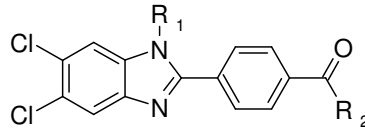
[Formül 60]

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

[Tablo 2]

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

Özden ve Ark., (2004) 4-(5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-*N*-süstitüe benzamid yapısında sentezledikleri türevlerde N^1 konumuna getirilen p-klorobenzil süstitüenti ile antibakteriyel aktivitenin arttığını belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden ikisi [Formül 61] $3.12 \mu\text{g/ml}$ MİK değeri ile *S. aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı en etkili türevler olarak bildirilmiştir.

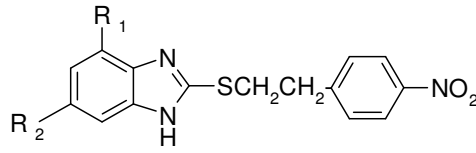


Bileşik	R₁	R₂
1	p-klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂
2	p-klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₃

[Formül 61]

Andrzejewska ve Ark., (2004) S-süstitüe 4,6-dihalojeno-2-merkaptio-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 62]'deki 1 ve 2 numaralı bileşikler 0.78-50 µg/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-sübstitüentinin varlığının da aktivite için olması gerektiği bulunmuştur. Bileşiklerin tümü *Giardia intestinalis*'e karşı IC₅₀=0.006-0.053 µg/ml ve bir bölümünde *Trichomonas vaginalis*'e karşı IC₅₀=0.0015-0.182 µg/ml değeri ile antiprotozoal aktivite göstermişlerdir. Bütün bileşikler *P. aeruginosa*'ya karşı inaktif bulunmuştur.

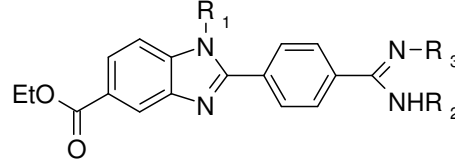


<u>Bileşik</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
1	Cl	Cl
2	Br	Br

[Formül 62]

Arjmand ve Ark., (2005) benzimidazol türevlerinin Cu(II) komplekslerinin hücresel DNA ile etkileşimini ve antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Bileşikler arasında [C₂₀H₂₂N₈S₂Cu]Cl₂ kompleksi, *S. aureus*, *E. coli* ve *A. niger*'e düşük konsantrasyon ile en iyi büyüme inhibisyonu yapan en aktif bileşik olarak bulunmuştur.

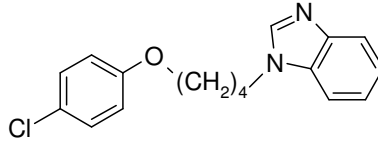
Özden ve Ark., (2005) amid yada amidin grubu taşıyan bir seri yeni metil veya etil-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan değerlendirdiklerinde N¹ konumunda klorobenzil grubu taşıyan 2-(4-N-benzilkarboksamidinofenil)benzimidazol yapısı taşıyan [Formül 63]'deki 1-3 numaralı bileşikleri sırasıyla *S.aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı 1.56-0.39 µg/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.



<u>Bileşik</u>	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>	<u>R₃</u>
1	benzil	4-klorobenzil	H
2	2,4-diklorobenzil	4-klorobenzil	H
3	2,4-diklorobenzil	3,4-diklorobenzil	H

[Formül 63]

Khalafi-Nezhad ve Ark., (2005) bazı kloroariloksialkil imidazol ve benzimidazol türevleri ile yaptıkları çalışmada aşağıda formülü verilen benzimidazol türevinin [Formül 64] *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.

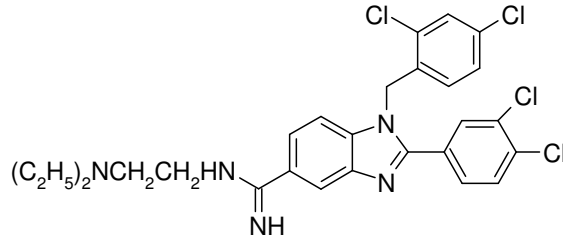


[Formül 64]

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

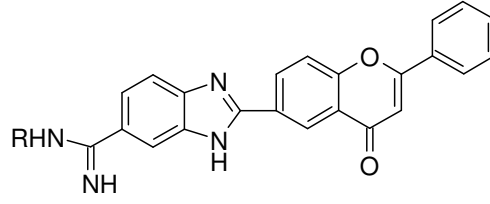
Yine Agh-Atabay ve Ark.,(2005) 1,3-bis(2-benzimidazol)-2-tiyapropan ligand formu ve onun Pd(II) ve Zn(II) halojenür komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerini araştırdıklarında elde edilen bileşiklerin, standart antibiyotiklere eşit veya daha aktif geniş bir Gram-pozitif, Gram-negatif aktivite spektrumu ve antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

Göker ve Ark., (2005a) N-alkil-2-fenil-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin yapısında bir seri bileşik sentezleyip *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 2.konumda 3,4-diklorofenil grubu taşıyan türev [Formül 65] *S. aureus*, MRSA ve *C. albicans*'a karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur. Amidinobenzimidazol'ün 2-fenil grubunun 3,4-dikloro süstitüsyonunun antibakteriyel aktivitede önemli rol oynadığı ve 2. konumda 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'ün 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 aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Aşağıda formülü verilen bileşiğin haricinde *E. faecalis* ve *C. albicans*'a karşı önemli bir inhibitör aktivite elde edilmediği bildirilmiştir.



[Formül 65]

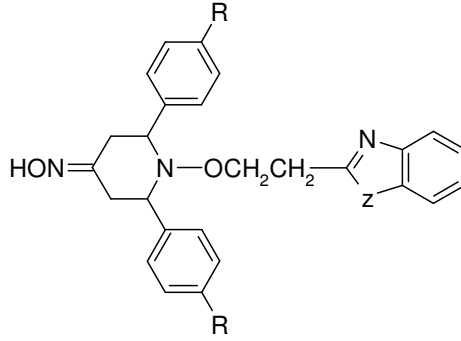
Yine Göker ve Ark., (2005b) 2-fenil veya metil-4*H*-1-benzopiran-4-on taşıyan mono veya diamidinobenzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan incelediklerinde C-6 konumunda azota bağlı hacimli alkil süstitüe, 2-fenil-4*H*-1-benzopiran-4-on amidinobenzimidazol [Formül 66] *S. aureus*, metisilin-rezistans *S. aureus* (MRSA) ve metisilin-rezistans *S. epidermidis* (MRSE)'e karşı 1.56 µg/ml MİK değeri, *C. albicans*'a karşı ise 3.12 µg/ml MİK değeri ile en büyük aktiviteyi elde etmişlerdir. Benzimidazol flavon serilerindeki monoamidinlerin Gram-pozitif bakterilere karşı iyi bir aktivite profili gösterdiğini, benzopiran halkasındaki 2-fenil grubunun yerine 2-metil geldiğinde ise aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Sentezlenen bütün dikatyonik amidinler ise inaktif bulunmuştur.



R=n-bütül, sikloheksil

[Formül 66]

Balasubramanian ve Ark.,(2006)benzimidazol/benzoksazol-il-etoksipiperidon oksim yapısında bir seri bileşik sentezleyip bunların *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. [Formül 67]'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.



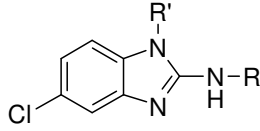
<u>Bileşik</u>	<u>R</u>	<u>Z</u>
1	Cl	NH
2	OCH ₃	NH
3	Cl	O
4	OCH ₃	O

[Formül 67]


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 N¹ 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.

1.2. Antimikrobiyal Etkili Anilino Benzazol Türevleri

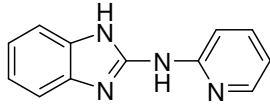
Tunçbilek ve Ark., (1979) 2-anilino-1,5(6)-disübstitüe-1*H*-benzimidazol türevleri [Formül 68] üzerinde yaptıkları çalışmada aşağıda formülü verilen bileşiklerin *S. aureus*, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı oldukça iyi aktiviteye sahip olduklarını tespit etmişlerdir. Özellikle 2 numaralı bileşik, *C. albicans*'a karşı flukonazol ile karşılaştırılabilir, *S. aureus*'a karşı ise ampisilinden çok daha iyi bir aktivite göstermiştir. N' atomu, p-klorobenzil grubu ile sübstitüe edildiğinde ise antifungal ve antibakteriyel aktivite azalmıştır.



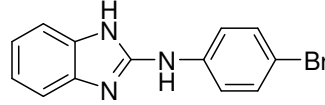
[Formül 68]

<u>Bileşik</u>	<u>R</u>	<u>R'</u>
1	-C ₆ H ₅	-H
2	-C ₆ H ₄ (p)Cl	-H
3	-H ₂ C- 	-H

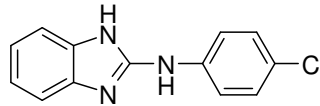
Alagarsamy ve Ark., (2003) 2-(sübstitüe amino) benzimidazol türevi bir seri bileşik sentezleyip antibakteriyel aktivitelerini test etmişlerdir. Bütün bileşikler iyi antibakteriyel aktivite gösterirken, bunlar arasındaki 3 bileşiğin [Formül 69-71] 100 µg/ml dozda gösterdikleri aktivite, siprofloksazin'in 10 µg/ml dozda gösterdiği aktivite ile eşit potenste bulunmuştur.



[Formül 69]

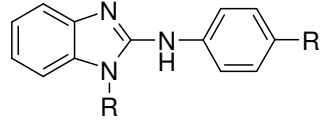


[Formül 70]



[Formül 71]

Nofal ve Ark., (2002) benzimidazol halkasının 1. konumundan ve anilino grubunun 4. konumundan süstitüsyonlar yaparak bir seri anilino benzimidazol türevleri sentezlemişlerdir. Bunlar arasında aşağıda formülleri verilen 5 bileşik [Tablo 3] en aktif bulunmuşlardır. Özellikle yapısında urasil kalıntısı taşıyan 5 numaralı bileşik hem Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere hem de mantarlara karşı tüm bileşiklerden ve referans bileşikler olan gentamisin ve ampisilinden çok daha aktif bulunmuştur.



[Formül 72]

Bileşik	R	R'	B.subtilis	E.coli	C.albicans	A.niger
1	-H		++++	+	-	-
2	-CH ₃		++++	++++	++	-
3	-CH ₃	-COOC ₂ H ₅	++++	+++	-	+
4	-CH ₃	-CONHNH ₂	++++	++++	-	-
5	-CH ₃		++++	++++	++++	++++
Gentamisin			+++	+++	-	-
Ampisilin			+++	+++	-	-

++++: inhibisyon zon çapı ~30 mm

+++ : inhibisyon zon çapı 18-20 mm

++ : inhibisyon zon çapı 10-15 mm

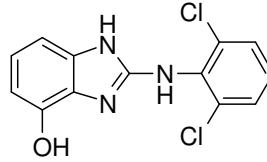
+ : inhibisyon zon çapı 7-10 mm

- : inhibisyon zon çapı <7 mm

[Tablo 3]

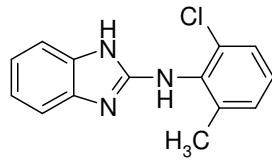
1.3. Diğer Farmakolojik Etkili Anilino Benzazol Türevleri

Hofmeister ve Ark.(2002)'nin yaptıkları patentli bir çalışmada 2-[(2,6-diklorofenil)amino]-4-hidroksi-1*H*-benzimidazol hidroklorür türevinin [Formül 73] hücrel Na^+/H^+ değişim mekanizmasını (NHE3) $\text{IC}_{50}=0.47 \mu\text{M}$ değeri ile inhibe ettiğini bulmuşlardır. Bu etki mekanizması nedeniyle bileşiklerin antihipertansif, antianginal, antiaritmik amaçlarla kullanılabileceği bildirilmiştir. Jen ve Ark., (1975) molekülde 4. konumdaki hidroksil grubunu kaldırarak *in vivo* bir çalışma yapmışlar ve bu bileşiğin zayıf antihipertansif aktiviteye sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

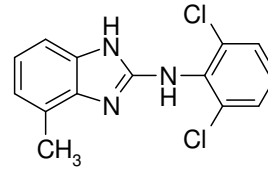


[Formül 73]

Yine Hofmeister ve Ark., (2004) sentezlenen anilinobenzimidazol türevleri arasında aşağıda formülü verilen bileşiklerin [Formül 74-75] sırasıyla $0.39 \mu\text{M}$ ve $0.49 \mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile en iyi NHE3 inhibisyonu sağlayan bileşikler olduğunu bildirmişlerdir.



[Formül 74]

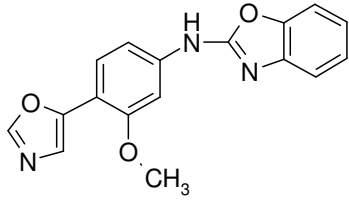


[Formül 75]

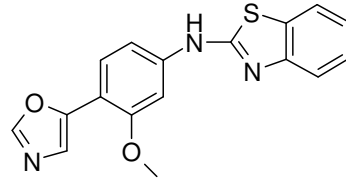
IMPDH (İnozin-5'-monofosfat dehidrogenaz), guanozin nükleotidinin sentezinde rolü olan bir enzimdir. İnsan yanı sıra, ökaryotlar, bakteri ve protozalarda da bulunmaktadır. İnsanda tip I ve tip II olmak üzere iki izoformu mevcuttur. IMPDH, aynı zamanda bazı viral hücrelerde de viral replikasyonda rol oynamaktadır. Bakterilerde de bulunması ve bakteriyel büyümeyi regüle etmesi nedeniyle IMPDH inhibitörlerinin bakteriyel enfeksiyonlarda yalnız veya diğer antibiyotiklere birlikte kullanılabileceği, bunun yanı sıra etki mekanizması nedeniyle,

IMPDH inhibitörlerinden başlıca; antikanser, antitümöral, antiinflamatuvar, immunosüpresan, antivasküler hiperproliferasyon amacıyla yararlanılabileceği bildirilmiştir (Saunders ve ark., 2003).

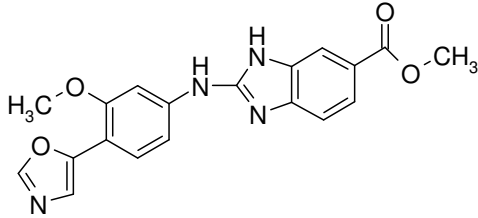
Saunders ve ark. (2003)'ün yapmış oldukları patentli bir çalışmada IMPDH inhibitörü anilinobenzimidazol, anilinobenzotiyazol ve anilinobenzoksazol türevlerini geliştirmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşikler [Formül 76-83] $K_i=0.01-500$ nM olacak şekilde aktivite göstermişlerdir.



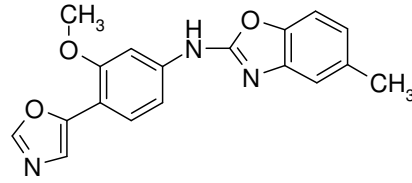
[Formül 76]



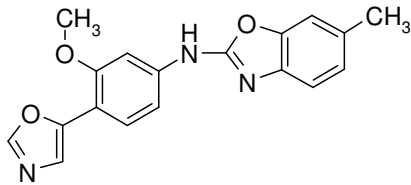
[Formül 77]



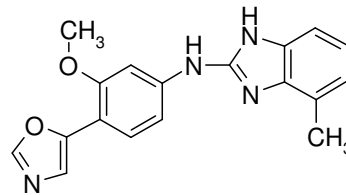
[Formül 78]



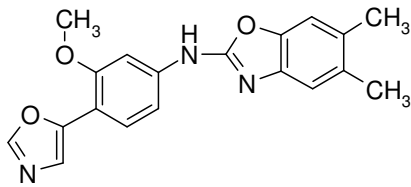
[Formül 79]



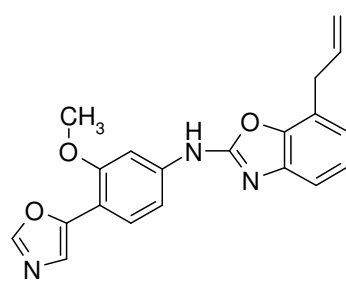
[Formül 80]



[Formül 81]



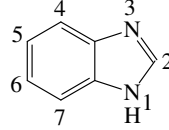
[Formül 82]



[Formül 83]

1.4. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi [Formül 84] imidazol halkasının, benzene 4 ve 5. konumlarından kaynaşması ile meydana gelmiştir.

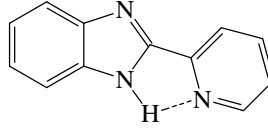


[Formül 84]

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 assosiye 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 85].

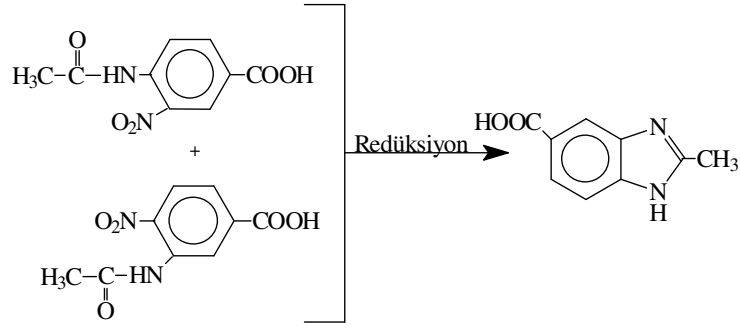


[Formül 85]

Benzimidazoller, amfoterik bileşikler oldukları için metallerle tuz oluştururlar. Kaynar sudaki benzimidazol çözeltisine 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, Na_2CO_3 veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

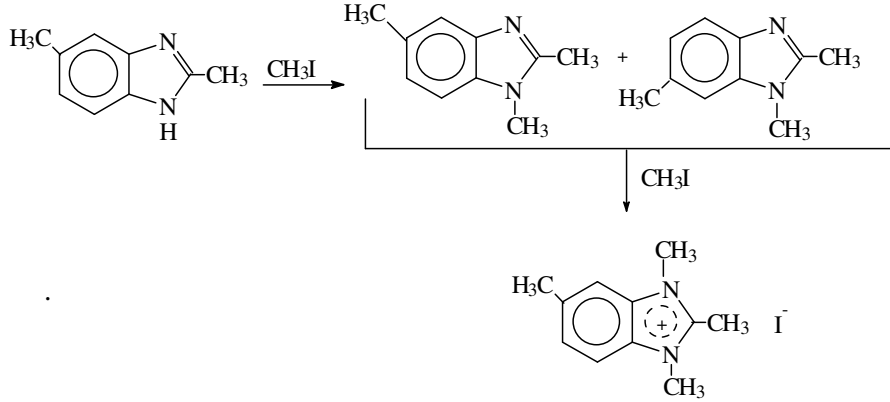
Benzimidazoller, asitlerle tuz oluşturma kabiliyetine sahip bazik bileşiklerdir. Rogers ve Clayton, 1972 yılında yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken,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

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 1].



[Şema 1]

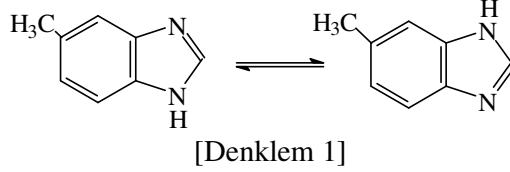
Benzimidazolün tautomerizmi, nötral şartlarda da oluşmaktadır. 2,5-dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5,-trimetil benzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol, ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşılmaktadır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



[Şema 2]

Ayrıca, Elquero ve Ark., (1975) $^1\text{H-NMR}$ spektroskopisi ile 2. konumda, heteroatom üzerindeki hidrojen ile intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bir sübstitüentün bulunması halinde, proton değişme hızının yavaşladığını kanıtlamışlardır. Aynı zamanda ortama konsantre H_2SO_4 ilavesi ile benzimidazolium iyonu oluşturarak da bu süreç büyük ölçüde yavaşlatılabilmektedir. Zira bu esnada 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 benzimidazoller ile de örneklenebilir (Rabinowitz ve Wagner, 1951) .



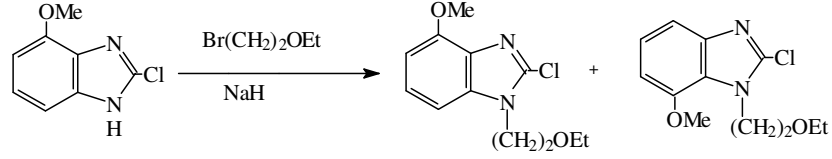
Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynıdır ve kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin: 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent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

Benzen üzerindeki süstitüent 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 değiştüğü 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 süstitüent 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 süstitüsyonu 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] .

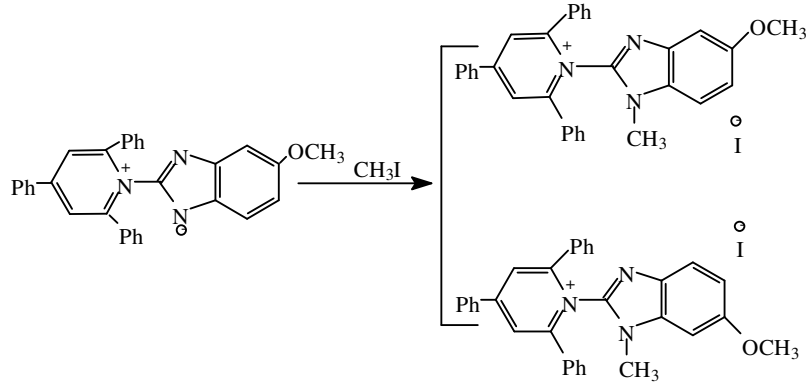


[Denklem 2]

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*-florobenzil)-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 benzimidazol (içtuz) ile metiliyodür 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 3].



[Şema 3]

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.

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

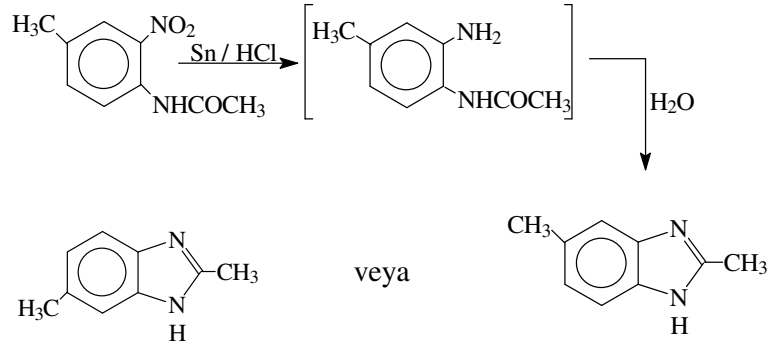
Katritzky ve Rachwal (1994), alışlagelmiş alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözmek üzere, 5-nitrobenzimidazol üzerinden selektif alkilasyon ile 1-metil-5-nitrobenzimidazol ve 1-metil-6-nitrobenzimidazol regioizomerlerinin ayrı ayrı elde edilebileceğini bildirmişlerdir.

1.5. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

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

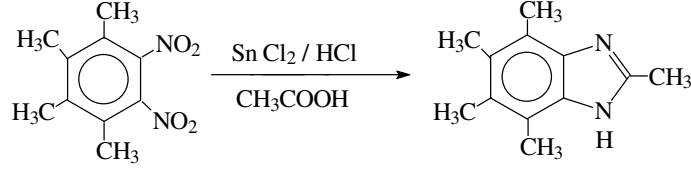
1.5.1. Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle :

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



[Şema 4]

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asit varlığında, izole edilmeksizin redüksiyonu benzimidazol yapısının 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).



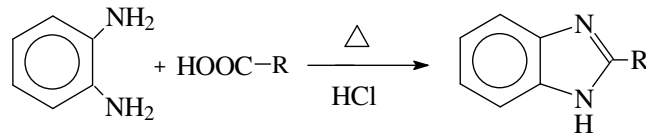
[Denklem 3]

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

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

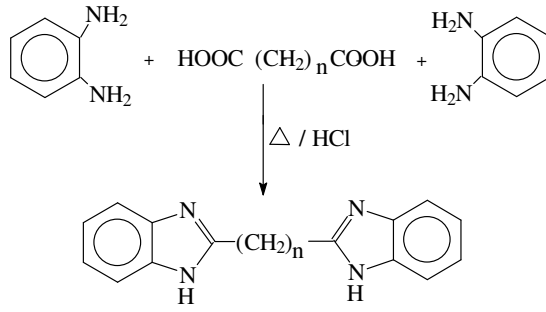
o-Fenilendiamin ile formik asit muamele edilerek, hiç bir süstituent taşımayan benzimidazol ana halkası sentezlenmiştir (Wright,1951). 2-Alkil benzimidazoller de yine o-fenilendiamin ile karboksilli asitlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool ve ark., 1937).

Benzimidazol sentezlerinde, en çok kullanılan metod, o-fenilendiaminlerin dilüe HCl'deki (genellikle 4NHCl 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]

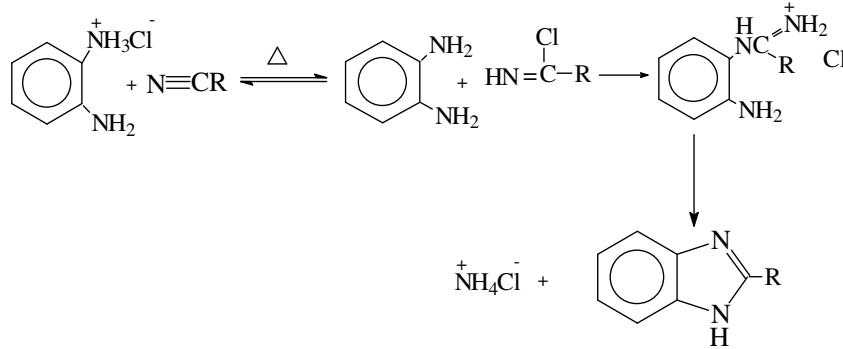
Bisbenzimidazoller ise iki mol o-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik HCl'li ortamda ısıtılması sonucu major ürün olarak elde edilmektedir [Şema 5] (Phillips, 1942).



[Şema 5]

1.5.3. o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle :

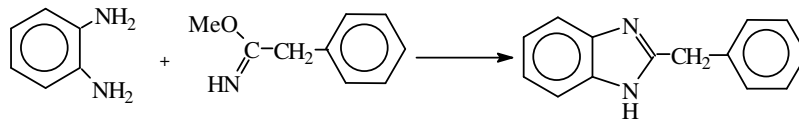
o-Fenilendiamin'in mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsüstitübenzimidazol yapısı elde edilmektedir [Şema 6] (Wagner,1940 ; Hölljes ve Wagner,1944).



[Şema 6]

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

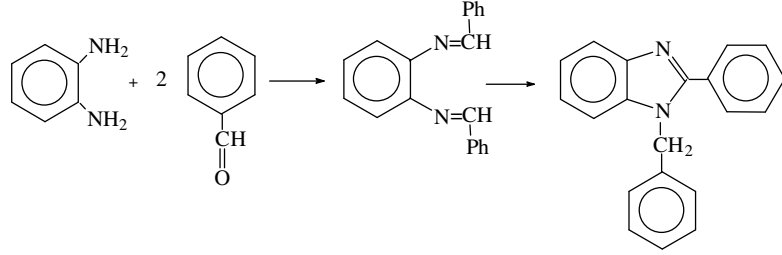
o-Fenilendiamin ile fenasetimino metil eterin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol oluşmaktadır [Denklem 5] (King ve Acheson, 1949).



[Denklem 5]

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

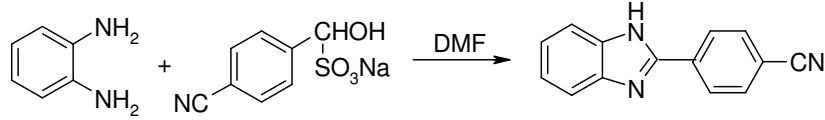
Bir mol o-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasından schiff bazını izleyerek, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir [Şema 7] (Hinsberg,1886 ; Hinsberg,1887).



[Şema 7]

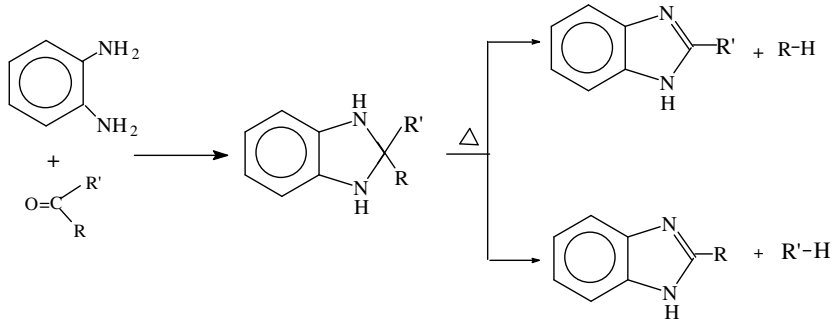
Weidenhagen (1936), aldehitlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünü, katalizör olarak, bakır asetat kullanımı ile gideren bir yöntem önermiştir.

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



[Denklem 6]

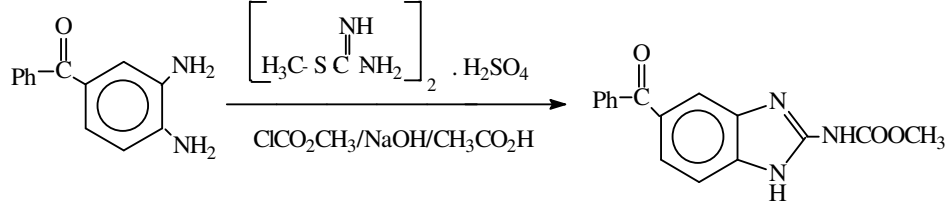
o-Fenilendiamin, ketonlarla muamele edildiğinde 2,2-disüstitüe benzimidazolinleri vermekte ve bu oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarını vermek üzere parçalanmaktadır [Şema 8] (Elderfield ve Kreysa,1948 ; Elderfield ve Mc Carthy, 1951).



[Şema 8]

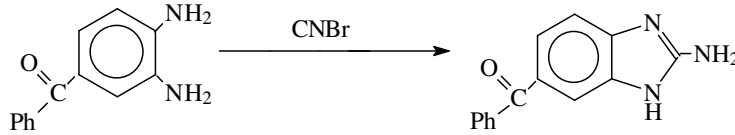
1.5.6. Diğerleri :

- A.** o-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımı arasından, bazik ortamda 1*H*-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir [Denklem 7]. Antihelmantik etkili mebendazol bu yolla sentezlenmiştir. (Raeymaekers ve ark., 1978).



[Denklem 7]

- B.** 3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir [Denklem 8] (Ohemeng ve Roth, 1991).



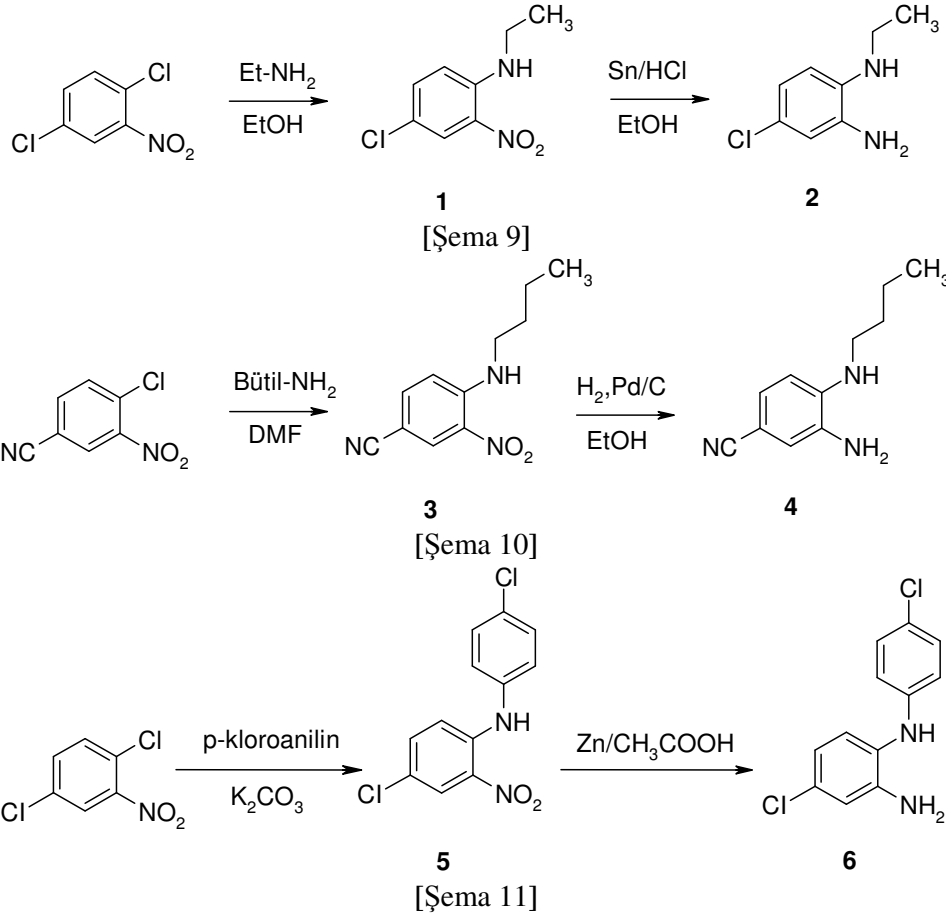
[Denklem 8]

2. GEREÇ VE YÖNTEM

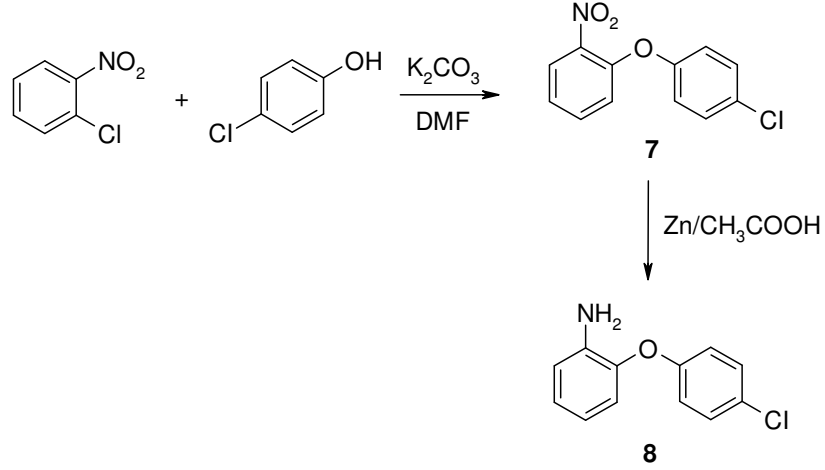
2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri

2.1.1. Ticari Olmayan Başlangıç Maddelerinin Sentezleri

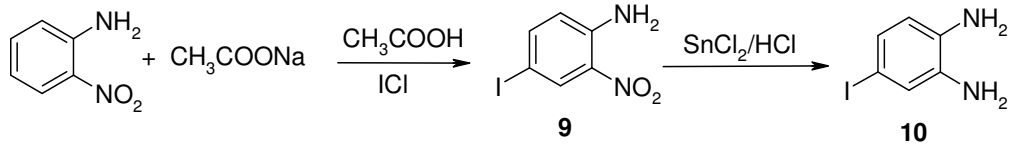
Azot atomuna bağlı 1. konumda alkil grubu taşıyan o-fenilendiamin türevleri (**1-6**), klor atomunun çeşitli amin türevleri ile aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu ve daha sonra nitro grubunun redüksiyonu ile elde edilmiştir [Şema 9-11].



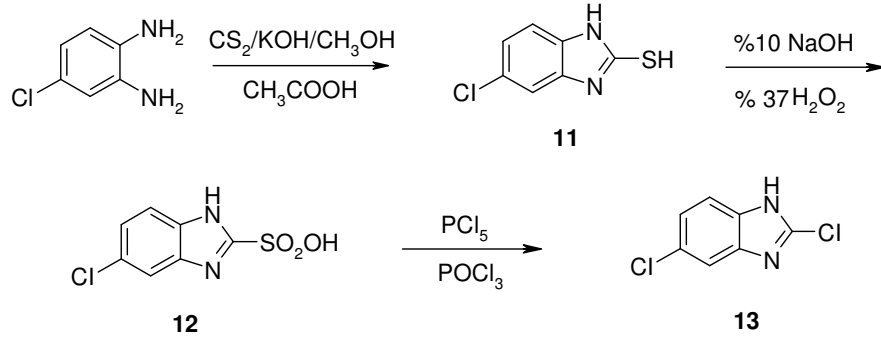
2-(4'-Klorofenoksi)anilin (**8**), alkali ortamda 2-kloronitrobenzen ile 4-klorofenol'ün eterleştirme reaksiyonu ve bunu müteakiben redüksiyonu ile elde edilmiştir [Şema 12].



4-İyodo-o-fenilendiamin (**10**), 2-nitroanilin'in sodyumasetat/asetikasitli ortamda iyot mono klorür ile ısıtılması ve ardından nitro grubunun redüksiyonu ile elde edilmiştir [Şema 13].

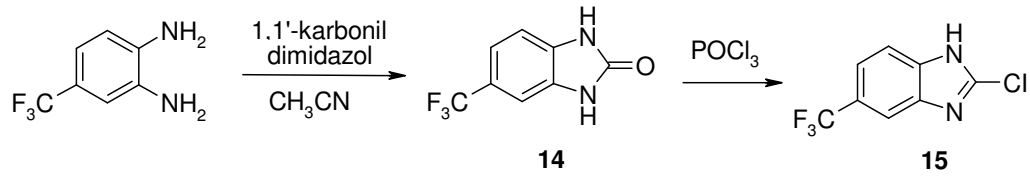


2,5(6)-Dikloro-1*H*-benzimidazol (**13**) sentezi için öncelikle 4-kloro-o-fenilendiamin, alkil ksantat oluşumu ile 2-merkapto türevine (**11**) dönüştürülmüş, daha sonra sulu alkali ortamda oksidasyon ve ardından klorlama reaksiyonu ile sonuç ürüne ulaşılmıştır [Şema 14].



[Şema 14]

2-Kloro-5(6)-triflorometil-1*H*-benzimidazol (**15**); 4-trifloro-*o*-fenilendiamin'in, 1,1'-karbonildiimidazol ile halka siklizasyonu sonucu benzimidazolon (**14**) türevinin sentezi ve müteakiben POCl₃ ile klorlanmasıyla elde edilmiştir [Şema 15].

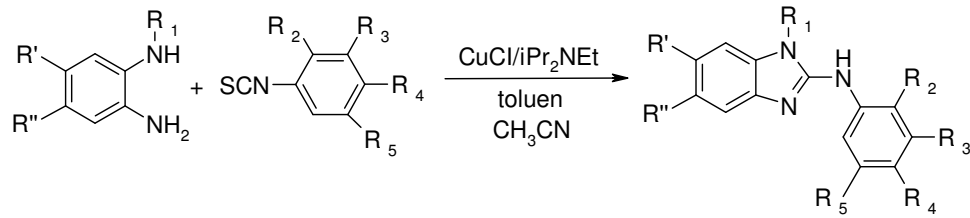


[Şema 15]

2.1.2. Anilino Benzimidazol Türevlerinin Sentezleri

Metod A

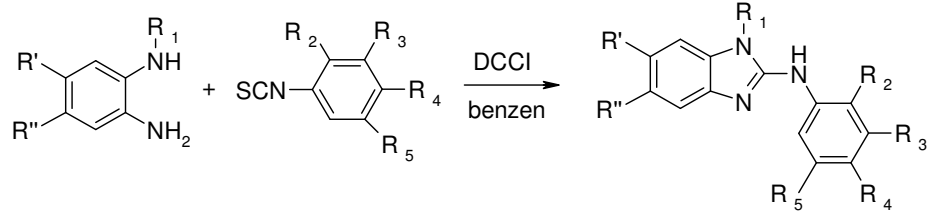
Tasarlanan benzimidazol türevleri, sübstütü-*o*-fenilendiaminlerin, uygun arilisotiyosiyanatlarla muamele edilerek, toluen ve asetonitril karışımında, diizopropiletilamin varlığında CuCl kullanılarak siklizasyon reaksiyonu ile elde edilmiştir (Wang ve ark., 2004) [Şema 16].



[Şema 16]

Metod B

Bu yöntemde, sübtitüe-o-fenilendiaminlerin, benzenli ortamda, uygun arilzotiyosiyanatlar kullanılarak siklodesülfirizasyon ahamı olan disikloheksilkarbodiimid (DCCI) yardımıyla anilino benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Omar ve ark., 1977) [Şema 17].

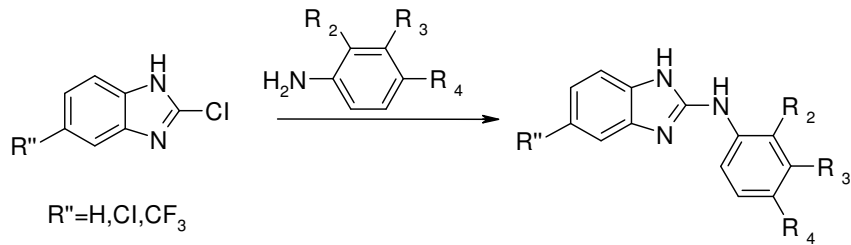


[Şema 17]

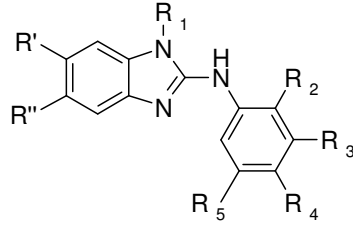
Bu yönteme göre sentezlenmiş olan R' konumunda NH₂ taşıyan bileşik (**45**) ise NO₂ grubu taşıyan bileşiğin (**39**), Sn/HCl ile redüksiyonu sonucu elde edilmiştir.

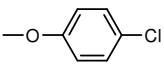
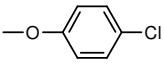
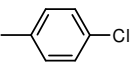
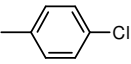
Metod C

2-kloro-1*H*-benzimidazol türevlerinin çeşitli aminlerle nükleofilik sübtitüsyon reaksiyonu sonucunda hedef bileşiklere ulaşılmıştır [Şema 18].



[Şema18]

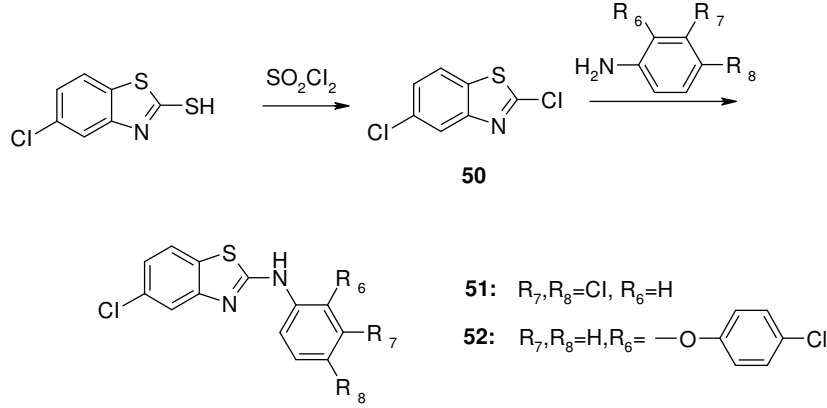


Bileşik	R ₁	R'	R''	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	Metod
16	H	H	H	H	Cl	Cl	H	C
17	H	H	Cl	H	H	Cl	H	A
18	H	H	Cl	H	Cl	Cl	H	A
19	H	H	Cl	Cl	H	Cl	H	A
20	H	H	Cl	H	Cl	H	Cl	A
21	H	Cl	Cl	H	H	Cl	H	A
22	H	Cl	Cl	H	Cl	Cl	H	B
23	H	H	Cl	H	H	F	H	C
24	H	H	Cl	H	F	H	H	B
25	H	H	Cl	H	Cl	F	H	C
26	H	H	Cl	H	F	H	F	B
27	H	H	Cl	F	H	F	H	A
28	H	H	Cl	H	H	Br	H	B
29	H	H	Cl	H	H	OCF ₃	H	A
30	H	H	Cl	H	H	CF ₃	H	C
31	H	H	Cl	H	CF ₃	H	H	C
32	H	H	Cl	H	CF ₃	Cl	H	A
33	H	H	Cl	Cl	H	H	CF ₃	A
34	H	H	Cl	H	H	N ₃	H	A
35	H	CH ₃	Cl	H	Cl	Cl	H	A
36	H	H	F	H	Cl	Cl	H	A
37	H	H	Br	H	Cl	Cl	H	A
38	H	H	I	H	Cl	Cl	H	A
39	H	H	NO ₂	H	H	Cl	H	A
40	H	H	NO ₂	H	Cl	Cl	H	B
41	H	H	CF ₃	H	Cl	Cl	H	A
42	H	H	Cl		H	H	H	C
43	H	H	CF ₃		H	H	H	C
44	H	H	Cl	H	H	OCH ₃	H	A
45	H	H	NH ₂	H	Cl	Cl	H	B
46	C ₂ H ₅	H	Cl	H	Cl	Cl	H	A
47	C ₄ H ₉	H	CN	H	H	F	H	A
48		H	H	H	Cl	Cl	H	A
49		H	Cl	H	Cl	Cl	H	A

[Tablo 4]: Sentezlenen Anilino Benzimidazol Türevleri

2.1.3. Anilino Benzotiyazol Türevlerinin Sentezleri

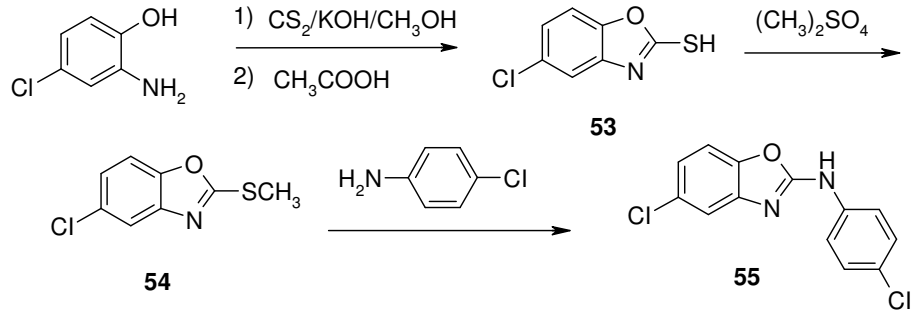
Ticari (Aldrich) olarak mevcut olan 5-kloro-2-merkpto-1,3-benzotiyazolden, sülfürlü klorür ile 2,5-dikloro-1,3-benzotiyazol (**50**) türevine geçildi ve daha sonra uygun aminlerle nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucunda anilino benzotiyazol türevi bileşik (**51-52**) sentezlendi [Şema 19].



[Şema 19]

2.1.4. Anilino Benzoksazol Türevlerinin Sentezleri

Öncelikle, 2-amino-4-kloro-fenol, alkil ksantat oluşumu ile 2-merkpto-5-kloro-1,3-benzoksazol (**53**) türevine dönüştürüldü. Daha sonra metilasyon ajanı kullanılarak 2-metilmerkpto-5-kloro-1,3-benzoksazol (**54**) türevine geçildi ve p-kloro-anilin ile sonuç ürüne (**55**) ulaşıldı [Şema 20].



[Şema 20]

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 GF₂₅₄ (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışıktan yararlanılmıştır. Kolon kromatografisi için silicagel 60, 0.040-0.060 mm (230-400 mesh) kullanılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin, ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (RP-HPLC) yöntemi ile retansiyon zamanları (t_R) saptanmıştır. Bu amaçla 4.6 mm çapında, 250 mm boyunda C-18 X terra kolon (Waters) kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden sadece **52** ve **55** nolu bileşikler 0.9 ml/dak. akış hızında, diğerleri ise 0.45 ml/dak. akış hızında yürütülmüştür.

HPLC çalışması sırasında aşağıda verilen mobil faz sistemi kullanılmıştır.

Metanol	: 50
Asetonitril	: 35
% 0.1 Trifloroasetik asit çözeltisi	: 15

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 * (^1H , ^{13}C , 2D-NOESY)

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

Kütle (MASS) Spektrumları *

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

2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-Kloro-o-fenilendiamin (Ega Chemie), 4-kloro-5-metilbenzen-1,2-diamin (Maybridge), 4-(triflorometil)-o-fenilendiamin (Acros organics), 1,1'-karbonildimidazol (Aldrich), 1,3-disikloheksilkarbodiimid (Aldrich), 3,4-dikloroanilin (Fluka), 4-kloroanilin (Aldrich), 3-kloro-4-floroanilin (Fluka), 4-klorofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 3-aminobenzotriflorid (Merck), 3-amino-4-klorobenzotriflorid (Merck), 3,4-diklorofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-floro-3-(triflorometil)fenil izotiyosiyanat (Aldrich), 2,4-diflorofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-(diflorometoksi)fenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-florofenil izotiyosiyanat (Aldrich),

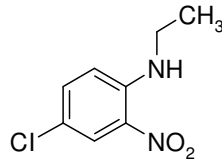
*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

4-azidofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-(triflorometoksi)fenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-kloro-3-(triflorometil)fenil izotiyosiyanat (Aldrich), 2-kloro-5-(triflorometil)fenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-metoksifenil izotiyosiyanat (Aldrich), 3,5-diklorofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 2,4-diklorofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 4-bromofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 3-florofenil izotiyosiyanat (Aldrich), 2-kloro-1H-benzimidazol (Aldrich), 5-kloro-2-merkapt-1,3-benzotiyazol (Aldrich), etilamin (Merck), bütilamin (Merck), raney nikeli (Aldrich), potasyum karbonat (Merck), fosforoksitriklorür (Fluka), fosforpentaklorür (Merck), çinko (Merck), hidrojen peroksit (Carlo Erba), sodyum hidroksit (Riedel dehaen), eter (Riedel-dehaen), izopropanol (Carlo Erba), karbondisülfür (J.T.Baker), kloroform (Merck), glasiyal asetik asit (Merck), hidroklorik asit (Riedel-dehaen), acetonitril (Meck), celite (Fluka), toluen (Merck), bakır(I)klorür (Aldrich), N-etildiizopropilamin (Aldrich), n-hekzan (Riedel-dehaen), sodyum bikarbonat (Merck), benzen (Merck), etilasetat (Meck), metanol (Merck), etanol (Delta), dimetilformamid (Merck), amonyak (Merck).

3. BULGULAR

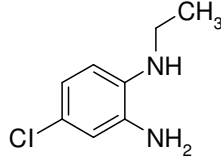
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.1.1. 4-Kloro-N-etil-2-nitroanilin (1)



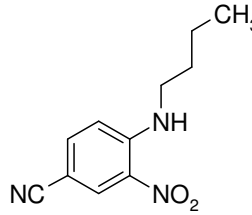
7.5 g (39 mmol) 2,5-Dikloronitrobenzen, 30 ml etilamin ve 20 ml etanol, çelik tüp içerisinde 5 saat karıştırarak 110 °C'de basınç altında ısıtıldı, soğutuldu, saf ürün su ilavesi ile çöktürüldü, kurutuldu. % 97 verimle 7.6 g ürün elde edildi. E.n: 90°C, 89°C-91°C (Lare ve Rochester, 1956).

3.1.2. 4-Kloro-N'-etilbenzen-1,2-diamin (2)



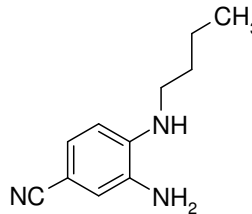
2 g (10 mmol) 4-Kloro-N-etil-2-nitroanilin (1), 7 g Sn, 15 ml % 25 HCl, 10 ml etanol 2 saat su banyosunda reflux edildi. Ortam NaOH ile alkali yapıldı ve etil asetat ile ekstre edildi. Su ile yıkandı, metanol-su karışımından kristallendirildi. % 67 verimle 1.14 g ürün elde edildi. E.n: 61 °C (Lare ve Rochester, 1956).

3.1.3. 4-Siyano-N-bütül-2-nitroanilin (3)



2 g (10.96 mmol) 4-Kloro-3-nitrobenzonitril üzerine 3 g (41 mmol) bütülin ve 3 ml DMF buz banyosunda ilave edildi. Oda sıcaklığına ulaşıncaya reaksiyon karışımı su banyosunda 3 saat ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı soğutulup, su eklendi. Sarı çökelek süzüldü, su ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. % 87.5 verimle 2.1 g sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 71°C, E.n: 71°C-72°C (Göker ve ark., 2002).

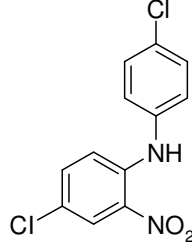
3.1.4. 4-Siyano-N-bütülbenzen-1,2-diamin (4)



75 ml Etanol içindeki 1.75 g (8 mmol) 4-siyano-N-bütül-2-nitroanilin (3), 200 mg %10 Pd.C katalizörlüğünde oda sıcaklığında hidrojen tüketimi bitene kadar 40 psi de

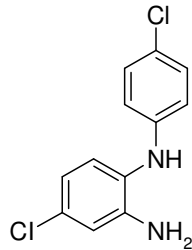
hidrojene edildi. Katalizör, celite üzerinden süzülerek ayrıldı, etanol uçuruldu. Kahverenkli katı bakiye herhangi bir saflaştırma işlemi yapmaksızın ileri basamaklar için kullanıldı. E.n: 103°C, E.n: 102°C-103°C (Göker ve ark., 2002).

3.1.5. 4,4'-Dikloro-2-nitrodifenilamin (5)



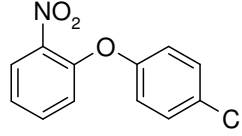
3.2 g (16.67 mmol) 2,5-Dikloronitrobenzen, 2.4 g (18.82 mmol) p-kloroanilin ve 3 g (21.74 mmol) K₂CO₃ ile 220 °C'de 1 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı %15 HCl ile alındı ve etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz, susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı ve kuruluğa kadar uçuruldu ve % 10 diklorometan : n-hekzan solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 7.42 verimle 0.350 g ürün elde edildi. E.n: 149°C-151°C, E.n: 149°C-150°C (Plant ve Powell, 1947).

3.1.6. 4,4'-Dikloro-2-aminodifenilamin (6)



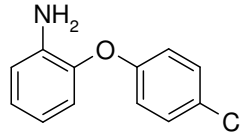
0.6 g (2.12 mmol) 4,4'-Dikloro-2-nitrodifenilamin (5), 0.9 g (14 mmol) Zn ve 20 ml 0.25 M CH₃COOH ile 12 saat reflux edildi. 2 N NaOH ile ortam alkali yapıldı ve etil asetat ile ekstre edildi. Solvan uçuruldu, % 30 diklorometan : n-hekzan solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 67 verimle 0.36 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 145°C, E.n: 137°C (Plant ve Powell, 1947).

3.1.7. 1-(4-Klorofenoksi)-2-nitrobenzen (7)



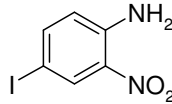
7.68 g (60 mmol) 4-Kloro-fenol, 9.42 g (60 mmol) 2-kloronitrobenzen ve 8.28 g (60 mmol) K_2CO_3 , 25 ml DMF içinde çelik tüpte, 3 saat $130\text{ }^\circ\text{C}$ 'de basınç altında ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışım su ve NaCl ile karıştırıldı, etil asetat ile ekstre edildi. Organik faz, susuz Na_2SO_4 ile suyundan kurtarıldı. Yağimsı ürün elde edildi. (Wassmundt ve Pedemonte, 1995).

3.1.8. 2-(4'-Klorofenoksi)anilin (8)



1-(4-Klorofenoksi)-2-nitrobenzen'in (7) 1/3' lük alkol çözeltisi, 0.9 g (14 mmol) Zn, 20 ml 0.25 M CH_3COOH ile 12 saat reflux edildi. 2 N NaOH ile ortam alkali yapıldı ve etil asetat ile ekstre edildi. Solvan uçuruldu, etil asetat : n-hekzan (1 : 10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sarı renkli yağimsı ürün elde edildi (Plant ve Powell, 1947).

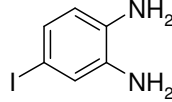
3.1.9. 4-İyodo-2-nitroanilin (9)



3 g (21.7 mmol) 2-Nitroanilin, 1.87 g (22.8 mmol) sodyum asetat'ın 15 ml asetik asitteki karışımı, 3.7 g (22.8 mmol) iyot monoklorür'ün 10 ml asetik asitteki

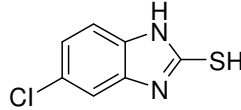
çözeltisine eklendi ve 80°C'de 30 dakika ısıtıldı. Reaksiyon ortamı hemen 60 ml suya boşaltıldı ve 3 saat bekletildi. Turuncu çökelek süzüldü ve % 95 verimle 5.45 g ürün elde edildi. E.n: 121°C, E.n: 121°C-124°C (Price ve ark., 2003).

3.1.10. 4-İyodobenzen-1,2-diamin (10)



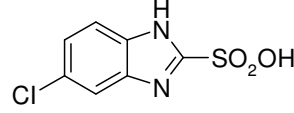
2.54 g (9.2 mmol) 4-İyodo-2-nitroanilin (9), 7.8 g (34.6 mmol) SnCl₂'ün 16 ml konsantre HCl içerisindeki solüsyonu ile 70 °C'de 1.5 saat karıştırıldı. Reaksiyon karışımı 0-5 °C'de 16 saat bekletildi ve kalay kompleksi kristallendirildi. Kompleks 15 ml suda çözüldü ve 5 ml sudaki 2.5 ml NaOH ile muamele edildi ve hızlıca 0-5 °C'de karıştırıldı. Ürün su ile yıkandı ve vakumdan süzüldü, kurutuldu. % 71 verimle 1.64 g ürün elde edildi. E.n: 73°C, E.n:72°C-75°C (Wilson ve Hunt, 1983).

3.1.11. 5(6)-Kloro-2-merkaptobenzimidazol (11)



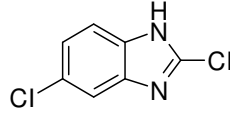
3.6 g (64.29 mmol) KOH, 54 ml metanol ve 10 ml H₂O karışımına 4.2 g (55 mmol) CS₂ ilave edildi ve 6 g (42 mmol) 4-kloro-o-fenilendiamin ile 16 saat reflux edildi. Reaksiyon ortamı su ile alınarak asetik asit ile madde çöktürüldü, süzüldü. Çökelek su ile yıkandı, kurutuldu. % 90 verimle 7 g ürün elde edildi. E.n: 305°C-307°C (Katz ve Cohen, 1954).

3.1.12. 5(6)-Kloro-1*H*-benzimidazol-2-sülfonik asit (12)



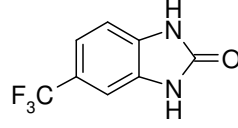
1 g (5.4 mmol) 5(6)-Kloro-2-merkpto-1*H*-benzimidazol (**11**) ve 16 ml % 10 NaOH'in buz banyosundaki karışımına damla damla 2 ml % 40 H₂O₂ ilave edildi ve karıştırıldı. Yarım saat sonra oda sıcaklığına alındı ve 2 saat daha karıştırıldı. Reaksiyon ortamına buz banyosunda karıştırarak konsantre HCl damla damla ilave edildi ve madde çöktürüldü, süzüldü. Çökelek su ile yıkandı, kurutuldu ve % 79 verimle 1 g ürün elde edildi. E.n: >340°C (Sorba ve ark., 1986).

3.1.13. 2,5(6)-Dikloro-1*H*-benzimidazol (13)



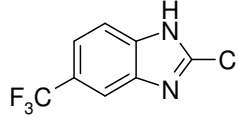
2.2 g (12 mmol) 5(6)-Kloro-1*H*-benzimidazol-2-sülfonik asit (**12**) ve 12 ml POCl₃ karışımına 4.4 g PCl₅ ilave edildi ve 110 °C'de 6 saat reflux edildi. POCl₃ uçuruldu, reaksiyon ortamı buzlu su ile alındı, karıştırıldı. NaOH ile ortam alkali yapıldı ve çöken madde süzüldü, yıkandı, kurutuldu. Ham ürün etil asetat : n-hekzan (1 : 2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı ve % 53 verimle 1.16 g ürün elde edildi. E.n: 206°C- 208°C, E.n: 202°C-204°C (Hinkley ve ark., 1998).

3.1.14. 5(6)-Triflorometil-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on (14)



0.352 g (2 mmol) 4-Triflorometil-1,2-fenilendiamin ve 0.324 g (2 mmol) 1,1'-karbonildimidazol, 10 ml asetonitril içinde oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı ve 10 ml su eklendi, çökelek süzüldü. % 73 verimle 0.295 g ürün elde edildi. E.n: 284°C-285 °C (Meanwell ve ark., 1995).

3.1.15. 2-Kloro-5(6)-triflorometil-1H-benzimidazol (15)



0.295 g (1.46 mmol) 5(6)-Triflorometil-1,3-dihidrobenzimidazol-2-on (14), 5 ml POCl₃ ile 14 saat reflux edildi. NaHCO₃ ile ortam alkali yapıldı ve etil asetat ile ekstre edildi. etil asetat : n-hekzan (1 : 2) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 62 verimle 0.2 g ürün elde edildi. E.n:186°C-188°C (Bakthavatchharam, 2003).

¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD) δppm

7.44-7.46 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 1.2 Hz), 7.55 (d, 1H, H-7, J_o= 8.8 Hz), 7.72 (s, 1H, H-4).

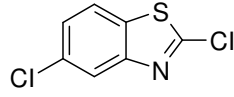
Kütle Spektrumu : m/e

221 (%100) (M+1), 223 (%34.4) (M+1+2).

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

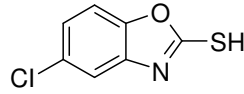
Spektrum 2. Bileşik 15'in Kütle spektrumu

3.1.16. 2,5-Dikloro-1,3-benzotiyazol (50)



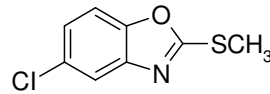
1 g (4.96 mmol) 5-Kloro-2-merkaptto-1,3-benzotiyazol ve 10 ml SO_2Cl_2 30 °C'de 5 saat karıştırıldı. Su ile sülfürl klorür'ün fazlası yok edildi, çöken madde vakumdan süzüldü, kurutuldu ve metanolden kristallendirildi. % 67 verimle 0.68 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 64°C-66°C, E.n: 70°C-71°C (Moon ve Rochester, 1949).

3.1.17. 5-Kloro-2-merkaptto-1,3-benzoksazol (53)



3.6 g (64.29 mmol) KOH, 55 ml metanol ve 10 ml H_2O karışımına 4.2 g (55 mmol) CS_2 ilave edildi ve 7.15 g (50 mmol) 2-amino-4-klorofenol ile 15 saat reflux edildi. Reaksiyon ortamı su ile alınarak asetik asit ile madde çöktürüldü, süzüldü. Çökelek su ile yıkandı, kurutuldu. % 70 verimle 6.5 g ürün elde edildi. E.n: 279°C-281°C (Katz ve Cohen, 1954).

3.1.18. 5-Kloro-2-metilmerkaptto-1,3-benzoksazol (54)



3.7 g (20 mmol) 5-Kloro-2-merkaptto-1,3-benzoksazol (53) ve 1.2 g NaOH'in 20 ml sudaki solüsyonuna 2.52 g (20 mmol) dimetilsülfat ilave edildi ve 2 saat karıştırıldı. Çökelek süzüldü, su ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi. % 96 verimle 3.8 g ürün elde edildi. E.n: 87°C, E.n: 87°C-89°C (Sam ve Plampin, 1964).

3.2. Anilino Benzimidazol Türevlerinin (16-49) Genel Sentezleri

Metod A

Deneysel kısımda verilen miktarlarda sübstitüe-o-fenilendiamin; uygun arilisotiyosiyanatlarla, 2.7 ml asetonitril ve 11 ml toluen içinde geri çeviren soğutucu altında 15 dakika ısıtıldı. Üzerine 0.4 g celite, 2 ml N-etildiizopropilamin, 0.9 g CuCl ilave edildi ve 1 saat aynı sıcaklıkta karıştırıldı. 40 °C de sıcakken süzöldü. Süzöntü %7 lik NH₃ ile ekstre edildi. Toluenli faz susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarıldı, uçuruldu.

Metod B

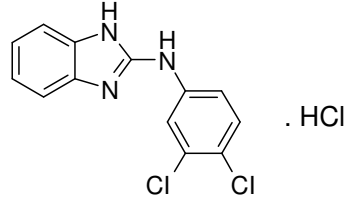
Deneysel kısımda verilen miktarlarda sübstitüe-o-fenilendiamin; uygun arilisotiyosiyanatlarla 60 ml benzende 15 dakika ısıtıldı. Karışıma 1,3-disikloheksilkarbodiimid (DCCI)'den ilave edildi ve 10 saat geri çeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon ortamı %10 HCl ile üç kere ekstre edildi. Benzenli faz Na₂CO₃ ile alkali yapıldı ve uçuruldu.

Metod C

Deneysel kısımda verilen miktarlarda 2-kloro-1*H*-benzimidazol türevleri; uygun aminlerle 10 ml DMF içinde 150-180 °C de 32 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına 2N HCl ilave edildi ve kaynatıldı. Çökelek süzöldü, 2N NaOH ile yıkandı, kurutuldu.

HCl tuzlarının hazırlanması için ise, baz madde etanolde çözüldü ve HCl ilavesi ile maddenin tuzu hazırlandı.

3.2.1. 2-(3,4-Dikloroanilino)-1*H*-benzimidazol HCl (16)



0.300 g (1.97 mmol) 2-Kloro-1*H*-benzimidazol ve 0.350 g (2.16 mmol) 3,4-dikloroanilin'den hareketle 3 ml DMF içerisinde 5 saatte metod C'ye göre sentezlendi. Etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemeye göre maddenin tuzu hazırlandı. % 62 verimle 0.386 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 304°C- 307°C.

$t_R = 5.10$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	49.63	3.20	13.36
Analiz :	49.43	3.34	13.15

¹H-NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.26-7.28 (m, 2H, H-5,6), 7.46-7.50 (m, 3H, H-4,7,6'), 7.70 (d, 1H, H-5', $J_o = 8.8$ Hz), 7.81 (d, 1H, H-2', $J_m = 2.8$ Hz).

¹³C-NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

147.80, 137.51, 132.56, 132.06, 130.57, 128.24, 124.74, 124.23, 123.31, 112.76.

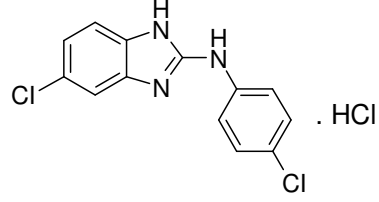
Kütle Spektrumu : m/e

278 (%100) (M+1), 280 (%65.4) (M+1+2), 282 (%11.3) (M+1+4).

Spektrum 3. Bileşik 16'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 4. Bileşik 16'nın Kütle spektrumu

3.2.2. 5(6)-Kloro-2-(4-kloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (17)



0.600 g (4 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin ve 0.704 g (4 mmol) 4-klorofenil izotiyosiyantattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 10.3 verimle 0.120 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 145°C. Genel yönetime göre maddenin tuzu hazırlandı. E.n: 280°C- 290°C.

$t_R = 5.14$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_9Cl_2N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	49.63	3.20	13.36
Analiz :	49.57	3.37	13.31

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.28-7.30 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.42 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.8$ Hz), 7.46 (d, 1H, H-4, $J_m = 2$ Hz), 7.56 (s, 4H, fenil protonları).

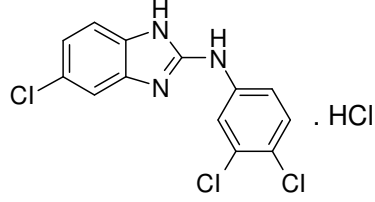
Kütle Spektrumu : m/e

278 (%100) (M+1), 280 (%66.2) (M+1+2), 282 (%11.8) (M+1+4).

Spektrum 5. Bileşik 17'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 6. Bileşik 17'nin Kütle spektrumu

3.2.3. 5(6)-Kloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (18)



0.621 g (4.36 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin ve 0.892 g (4.37 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyanattan hareketle, metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. E.n: 213°C , E.n: 212°C- 214°C (GB , 1171904, 1969). Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 29 verimle 0.446 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 306°C- 309°C.

$t_R = 5.40$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_3N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	44.73	2.60	12.04
Analiz :	44.67	2.65	11.97

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.24-7.27 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.8$ Hz, $J_m = 2.4$ Hz), 7.40-7.47 (m, 2H, H-7,6'), 7.49 (d, 1H, H-4, $J_m = 2.8$ Hz), 7.69 (d, 1H, H-5', $J_o = 8.8$ Hz), 7.87 (d, 1H, H-2', $J_m = 2.8$ Hz).

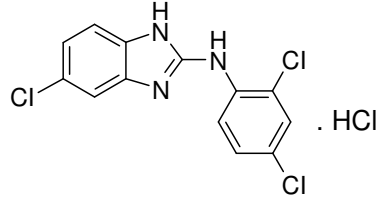
Kütle Spektrumu : m/e

310(%100) (M-1), 312 (%97.5) (M+1), 314 (%31.9) (M+1+2), 316 (%3.8) (M+1+4).

Spektrum 7. Bileşik 18'in ^1H -NMR spektrumu

Spektrum 8. Bileşik 18'in Kütle spektrumu

3.2.4. 5(6)-Kloro-2-(2,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (19)



0.600 g (4.21 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin ve 0.816 g (4 mmol) 2,4-diklorofenil izotiyosiyantattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yönteme göre maddenin tuzu hazırlandı. % 17 verimle 0.248 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 301°C- 306°C.

$t_R = 5.30$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_3N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	44.73	2.60	12.04
Analiz :	44.65	2.66	11.91

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.25-7.28 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.41 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.8$ Hz), 7.46 (d, 1H, H-4, $J_m = 2$ Hz), 7.56-7.59 (dd, 1H, H-5', $J_o = 8.8$ Hz, $J_m = 2.4$ Hz), 7.79 (d, 1H, H-6', $J_o = 8.8$ Hz), 7.85 (d, 1H, H-3', $J_m = 2.4$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

149.14, 132.38, 132.12, 131.61, 130.40, 129.86, 129.49, 128.94, 128.77, 127.26, 123.19, 113.26, 111.86.

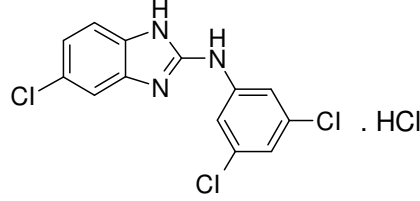
Kütle Spektrumu : m/e

312 (%100) (M+1), 314 (%95) (M+1+2), 316 (%32.5) (M+1+4), 318 (%3.8) (M+1+6).

Spektrum 9. Bileşik 19'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 10. Bileşik 19'un Kütle spektrumu

3.2.5. 5(6)-Kloro-2-(3,5-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (20)



0.600 g (4.21 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin ve 0.816 g (4 mmol) 3,5-diklorofenil izotiyosiyannattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 17 verimle 0.247 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: >300°C.

$t_R = 5.65$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_3N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	44.73	2.60	12.04
Analiz :	44.80	2.66	11.91

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.25-7.28 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.41-7.42 (m, 1H, H-4'), 7.45 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.8$ Hz), 7.48 (d, 1H, H-4, $J_m = 1.6$ Hz), 7.60 (d, 2H, H-2',6', $J_m = 1.6$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

148.81, 140.37, 135.36, 133.07, 130.87, 127.88, 124.82, 123.79, 120.57, 114.22, 112.84.

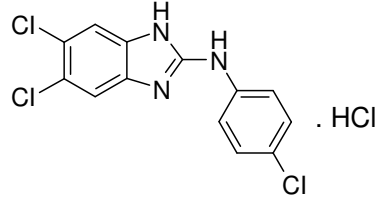
Kütle Spektrumu : m/e

312 (%100) (M+1), 314 (%96.3) (M+1+2), 316 (%31.3) (M+1+4), 318 (%3.8) (M+1+6).

Spektrum 11. Bileşik 20'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 12. Bileşik 20'nin Kütle spektrumu

3.2.6. 5,6-Dikloro-2-(4-kloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (21)



0.600 g (3.4 mmol) 4,5-Dikloro-o-fenilendiamin ve 0.576 g (3.4 mmol) 4-klorofenil izotiyosiyantattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 16 verimle 0.128 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: >300°C.

$t_R = 5.55$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_3N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	44.73	2.60	12.04
Analiz :	44.38	3.05	12.04

1H -NMR Spektrumu (CD_3OD) δ ppm

7.36-7.39 (d, 2H, H-2',6'), 7.47 (s, 2H, H-4,7), 7.46-7.48 (d, 2H, H-3',5').

^{13}C -NMR Spektrumu (CD_3OD) δ ppm

150.07, 134.19, 133.24, 130.31, 129.68, 127.75, 125.71, 113.25.

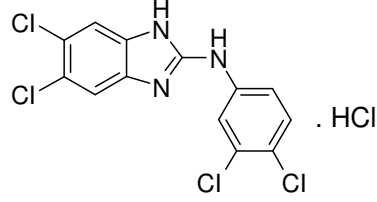
Kütle Spektrumu : m/e

312 (%100) (M+1), 314 (%93.8) (M+1+2), 316 (%31.3) (M+1+4), 318 (%3.8) (M+1+6).

Spektrum 13. Bileşik 21'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 14. Bileşik 21'in Kütle spektrumu

3.2.7. 5,6-dikloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (22)



0.690 g (3.4 mmol) 3,4-Diklorofenil izotiyosiyanat, 0.600 g (3.4 mmol) 4,5-dikloro-o-fenilendiamin ve 1.049 g (5.1 mmol) DCCI'den hareketle metod B'ye göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 21 verimle 0.310 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: >300°C.

$t_R = 7.02$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_7Cl_4N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	40.72	2.10	10.96
Analiz :	40.64	2.30	10.90

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.51-7.54 (dd, 1H, H-6', $J_o = 8.8$ Hz, $J_m = 2.4$ Hz), 7.63 (s, 2H, H-4,7), 7.68 (d, 1H, H-5'), 7.97 (d, 1H, H-2').

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

150.27, 138.23, 133.06, 132.40, 131.90, 127.12, 125.39, 123.44, 122.19, 114.30.

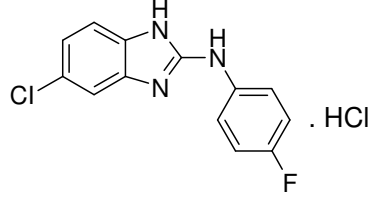
Kütle Spektrumu : m/e

346 (%76.3) (M+1), 348 (%100) (M+1+2), 350 (%49.4) (M+1+4), 352 (%10.6) (M+1+6), 354 (%0.9) (M+1+8).

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

Spektrum 16. Bileşik 22'nin Kütle spektrumu

3.2.8. 5(6)-Kloro-2-(4-floroanilino)-1H-benzimidazol HCl (23)



0.227 g (1.21 mmol) 2,5(6)-Dikloro-1H-benzimidazol (**13**) ve 0.135 g (1.22 mmol) 4-floroanilin'den hareketle metod C'ye göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 11 verimle 0.040 g açık pembe renkli ürün elde edildi. E.n: 275°C- 278°C.

t_R = 5.02 dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_9ClFN_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.37	3.38	14.09
Analiz :	52.10	3.42	13.79

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.27-7.29 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 1.2$ Hz), 7.34-7.38 (m, 2H, H-2',6'), 7.40 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.4$ Hz), 7.44 (d, 1H, H-4, $J_m = 1.2$ Hz), 7.54-7.57 (m, 2H, H-3',5').

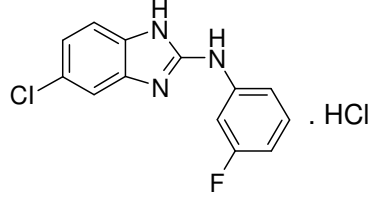
Kütle Spektrumu : m/e

262 (%100) (M+1), 264 (%31.9) (M+1+2).

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

Spektrum 18. Bileşik 23'ün Kütle spektrumu

3.2.9. 5(6)-Kloro-2-(3-floroanilino)-1H-benzimidazol HCl (24)



0.144 g (0.94 mmol) 3-Florofenil izotiyosiyanat, 0.143 g (1 mmol) 4-kloro-o-fenilendiamin ve 309 mg (1.5 mmol) DCCI'den hareketle metod B'ye göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 11 verimle 0.030 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 285°C- 290°C.

$t_R = 5.07$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_9ClFN_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.37	3.38	14.09
Analiz :	52.19	3.43	13.96

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.08-7.13 (m, 1H, H-5'), 7.28-7.34 (m, 2H) ve 7.43-7.55 (m, 4H) diğer aromatik protonlar.

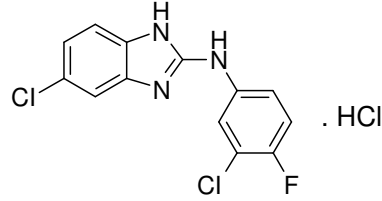
Kütle Spektrumu : m/e

262 (%100) (M+1), 264 (%40.6) (M+1+2).

Spektrum 19. Bileşik 24'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 20. Bileşik 24'ün Kütle spektrumu

3.2.10. 5(6)-Kloro-2-(3-kloro-4-floroanilino)-1H-benzimidazol HCl (25)



0.163 g (0.87 mmol) 2,5(6)-Dikloro-1H-benzimidazol (**13**) ve 0.159 g (1.09 mmol) 3-kloro-4-floroanilin'den hareketle metod C'ye göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle maddenin tuzu hazırlandı. % 13 verimle 0.038 g turuncu renkli ürün elde edildi. E.n: >300°C.

$t_R = 5.17$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_2FN_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	46.95	2.73	12.63
Analiz :	46.74	2.84	12.29

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.28-7.30 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.8$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.8$ Hz), 7.45 (d, 1H, H-4, $J_m = 2$ Hz), 7.51-7.60 (m, 2H, H-5',6'), 7.85-7.87 (dd, 1H, H-2', $J_{HH} = 2.8$ Hz, $J_{HF} = 6.4$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

156.89, 154.97, 154.46, 149.76, 134.65, 132.91, 130.70, 127.78, 125.43, 124.26, 123.68, 120.95, 120.76, 118.53, 118.31, 113.93, 112.58.

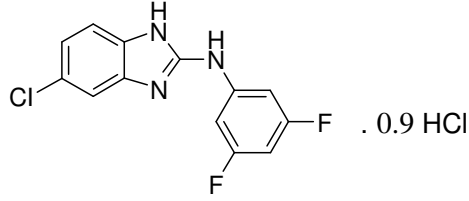
Kütle Spektrumu : m/e

296 (%100) (M+1), 298 (%40) (M+1+2), 300 (%6.25) (M+1+4).

Spektrum 21. Bileşik 25'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 22. Bileşik 25'in Kütle spektrumu

3.2.11. 5(6)-Kloro-2-(3,5-difloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (26)



0.700 g (4.1 mmol) 3,5-Diflorofenil izotiyosiyanat, 0.600 g (4.21 mmol) 4-kloro-o-fenilendiamin ve 1.200 g (5.83 mmol) DCCI'den hareketle metod B'ye göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 11 verimle 0.132 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: >300°C.

$t_R = 5.27$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8ClF_2N_3 \cdot 0.9 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	49.97	2.87	13.45
Analiz :	49.71	2.91	13.15

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.03-7.07 (m, 1H, H-4'), 7.25 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.8$ Hz), 7.30 (d, 2H, H-2',6', $J_o = 8.8$ Hz), 7.41-7.44 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz), 7.47 (s, 1H, H-4).

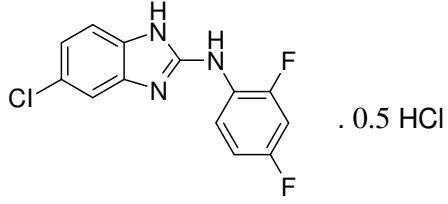
Kütle Spektrumu : m/e

280 (%100) (M+1), 282 (%34.4) (M+1+2).

Spektrum 23. Bileşik 26'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 24. Bileşik 26'nın Kütle spektrumu

3.2.12. 5(6)-Kloro-2-(2,4-difloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (27)



0.600 g (4.21 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin ve 0.680 g (4 mmol) 2,4-diflorofenil izotiyosiyantattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 33.5 verimle 0.377 g kehribar renkli ürün elde edildi. E.n: 97°C- 101°C.

$t_R = 5.04$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8ClF_2N_3 \cdot 0.5 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.41	2.88	14.11
Analiz :	52.63	3.14	13.89

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.01-7.39 (m, 5H) ve 8.52 (s, 1H) aromatik protonlar.

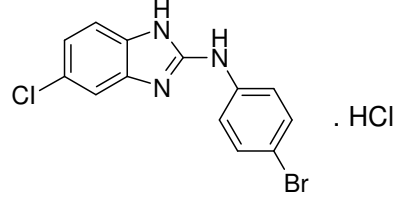
Kütle Spektrumu : m/e

280 (%100) (M+1), 282 (%32.5) (M+1+2).

Spektrum 25. Bileşik 27'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 26. Bileşik 27'nin Kütle spektrumu

3.2.13. 5(6)-Kloro-2-(4-bromoanilino)-1H-benzimidazol HCl (28)



0.900 g (4.21 mmol) 4-Bromofenil izotiyosiyanat, 0.600 g (4.21 mmol) 4-kloro-o-fenilendiamin ve 1.300 g (6.31 mmol) DCCI'den hareketle metod B'ye göre sentezlendi. Etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 10 verimle 0.15 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 295°C- 298°C.

$t_R = 5.17$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_9BrClN_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	43.49	2.81	11.70
Analiz :	43.26	3.10	11.61

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.28-7.30 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.4$), 7.47-7.50 (m, 3H, H-4,2',6'), 7.68 (d, 2H, H-3',5', $J_o = 8.4$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

149.30, 136.71, 133.22, 132.62, 130.44, 127.89, 125.12, 123.81, 118.49, 113.93, 112.54.

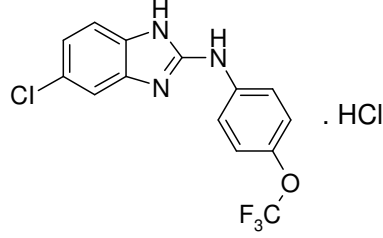
Kütle Spektrumu : m/e

322 (%76.3) (M+1), 324 (%100) (M+1+2), 326 (%24.4) (M+1+4).

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

Spektrum 28. Bileşik 28'in Kütle spektrumu

3.2.14. 5(6)-Kloro-2-(4-triflorometoksianilino)-1H-benzimidazol HCl (29)



0.600 g (4.21 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin ve 0.876 g (4 mmol) 4-triflorometoksifenil izotiyosiyanattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 15 verimle 0.215 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 265°C- 269°C.

$t_R = 5.22$ dak.

Elementel Analiz = $C_{14}H_9ClF_3N_3O \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	46.18	2.77	11.54
Analiz :	46.38	2.71	11.46

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.25-7.28 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.41-7.43 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.8$ Hz), 7.45-7.48 (m, 3H, H-4,2',6'), 7.60-7.62 (d, 2H, H-3',5').

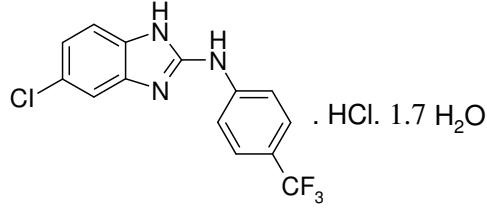
Kütle Spektrumu : m/e

328 (%100) (M+1), 330 (%34.4) (M+1+2).

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

Spektrum 30. Bileşik 29'un Kütle spektrumu

3.2.15. 5(6)-Kloro-2-(4-triflorometilanilino)-1H-benzimidazol HCl (30)



0.330 g (1.77 mmol) 2,5(6)-Dikloro-1H-benzimidazol (**13**) ve 0.260 g (0.62 mmol) 4-(triflorometil)anilin'den hareketle metod C'ye göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 11 verimle 0.067 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 269°C- 272°C.

t_R = 5.30 dak.

Elementel Analiz = C₁₄H₉ClF₃N₃ . HCl . 1.7 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	44.39	3.57	11.09
Analiz :	44.97	3.59	10.50

¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD) δppm

7.28-7.30 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 1.6 Hz), 7.35-7.41 (m, 2H, H-4,7), 7.57 (d, 2H, H-2',6', J_o= 8.4 Hz), 7.77 (d, 2H, H-3',5', J_o= 8.4 Hz).

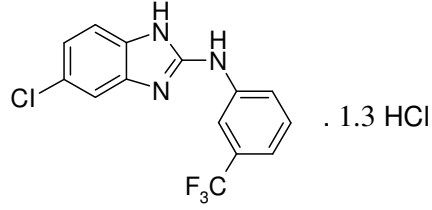
Kütle Spektrumu : m/e

312 (%100) (M+1), 314 (%34.4) (M+1+2).

Spektrum 31. Bileşik 30'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 32. Bileşik 30'un Kütle spektrumu

3.2.16. 5(6)-Kloro-2-(3-triflorometilanilino)-1H-benzimidazol HCl (31)



0.154 g (0.82 mmol) 2,5(6)-Dikloro-1H-benzimidazol (**13**) ve 0.087 g (0.54 mmol) 3-aminobenzotriflorid'den hareketle 0.5 ml DMF içinde metod C'ye göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı % 33.5 verimle 0.096 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 244°C-249 °C.

$t_R = 5.22$ dak.

Elementel Analiz = $C_{14}H_9ClF_3N_3 \cdot 1.3 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	46.83	2.89	11.70
Analiz :	47.06	2.97	11.78

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.31-7.92 (m, 7H, aromatik protonlar).

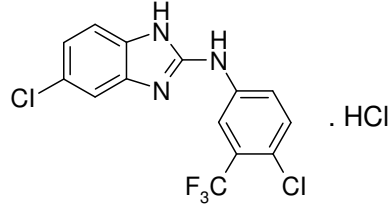
Kütle Spektrumu : m/e

312 (%100) (M+1), 314 (%41.3) (M+1+2).

Spektrum 33. Bileşik 31'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 34. Bileşik 31'in Kütle spektrumu

3.2.17. 5(6)-Kloro-2-(4-kloro-3-triflorometilanilino)-1H-benzimidazol HCl (32)



0.600 g (4.21 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin ve 0.950 g (4 mmol) 4-kloro-3-(triflorometil)fenil izotiyosiyannattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 9 verimle 0.15 g açık kahve renkli ürün elde edildi. E.n: 119°C- 224°C.

$t_R = 5.54$ dak.

Elementel Analiz = $C_{14}H_8Cl_2F_3N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	43.95	2.37	10.98
Analiz :	43.91	2.50	10.73

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.02 (d, 1H, H-6, $J_o = 8$ Hz), 7.27-7.39 (m, 2H, H-2',6'), 7.61-7.63 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.8$ Hz), 8.07-8.09 (d, 1H, H-5', $J_o = 9.2$ Hz), 8.28 (s, 1H, H-4).

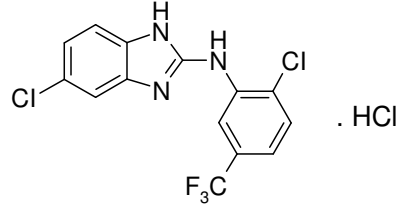
Kütle Spektrumu : m/e

346 (%100) (M+1), 348 (%63.8) (M+1+2), 350 (%10.6) (M+1+4).

Spektrum 35. Bileşik 32'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 36. Bileşik 32'nin Kütle spektrumu

3.2.18. 5(6)-Kloro-2-(2-kloro-5-triflorometilanolino)-1H-benzimidazol HCl (33)



0.410 g (2.88 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin; 0.650 g (2.74 mmol) 2-kloro-5-(triflorometil)fenil izotiyosiyantattan hareketle, 1.85 ml acetonitril ve 7.5 ml toluen içinde, 0.27 g celite, 1.37 ml N-etildiizopropilamin, 0.62 g CuCl ilavesi ile metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 17 verimle 0.186 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 271°C- 276°C.

$t_R = 5.47$ dak.

Elementel Analiz = $C_{14}H_8Cl_2F_3N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	43.95	2.37	10.98
Analiz :	44.01	2.40	10.91

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.28-7.31 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.8$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.48-7.46 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.8$ Hz), 7.53-7.52 (d, 1H, H-6', $J_m = 1.6$ Hz), 7.75-7.77 (d, 1H, H-4', $J_o = 8.8$ Hz), 7.90-7.93 (d, 1H, H-3', $J_o = 8.8$ Hz), 8.34 (s, 1H, H-4).

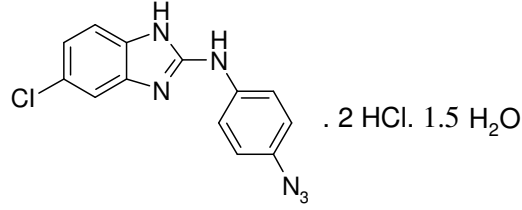
Kütle Spektrumu : m/e

346 (%100) (M+1), 348 (%73.8) (M+1+2), 350 (%12.5) (M+1+4).

Spektrum 37. Bileşik 33'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 38. Bileşik 33'ün Kütle spektrumu

3.2.19. 5(6)-Kloro-2-(4-azidoanilino)-1H-benzimidazol HCl (34)



0.430 g (3.02 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin; 0.500 g (2.84 mmol) 4-azidofenil izotiyosiyannattan hareketle, 1.35 ml acetonitril ve 5.5 ml toluen içinde, 0.3 g celite, 1.5 ml N-etildiizopropilamin, 0.675 g CuCl ilavesi ile metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 11.1 verimle 0.107 g koyu gri renkli ürün elde edildi. E.n: 304°C- 307°C.

$t_R = 5.12$ dak.

Elementel Analiz = C₁₃H₉ClN₆ . 2 HCl .1.5 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	40.59	3.67	21.85
Analiz :	40.21	3.17	24.29

¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD) δppm

7.13-7.16 (d, 2H, H-2',6'), 7.20-7.23 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.8 Hz, J_m= 2 Hz), 7.29 (d, 1H, H-7, J_o= 8.8 Hz), 7.33 (d, 1H, H-4, J_m=2 Hz), 7.38-7.40 (d, 2H, H-3',5').

¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD) δppm

149.68, 139.86, 132.24, 130.81, 129.52, 128.73, 125.93, 124.27, 120.64, 112.74, 111.76.

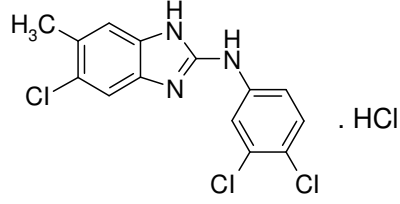
Kütle Spektrumu : m/e

285 (%100) (M+1), 287 (%31.9) (M+1+2).

Spektrum 39. Bileşik 34'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 40. Bileşik 34'ün Kütle spektrumu

3.2.20. 5(6)-Kloro-6(5)-Metil-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (35)



0.600 g (3.83 mmol) 4-Kloro-5-metilbenzen-1,2-diamin ve 0.780 g (3.82 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 36.4 verimle 0.474 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: >310°C.

$t_R = 5.50$ dak.

Elementel Analiz = $C_{14}H_{10}Cl_3N_3 \cdot HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	46.31	3.05	11.57
Analiz :	45.93	3.21	11.45

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

2.38 (s, 3H, -CH₃ protonu), 7.42 (s, 1H, H-7), 7.49-7.51 (m, 2H, H-4,6'), 7.73 (d, 1H, H-5', $J_o = 8.4$ Hz), 7.87 (d, 1H, H-2', $J_m = 2.4$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

148.83, 137.73, 132.51, 132.03, 130.99, 130.80, 130.70, 128.40, 127.89, 124.36, 122.99, 114.45, 112.87.

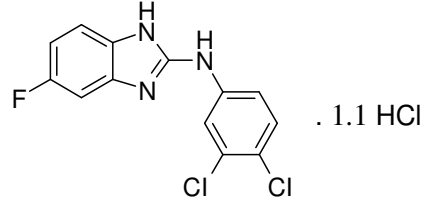
Kütle Spektrumu : m/e

326 (%100) (M+1), 328 (%95.6) (M+1+2), 330 (%30) (M+1+4), 332 (%3.8) (M+1+6).

Spektrum 41. Bileşik 35'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 42. Bileşik 35'in Kütle spektrumu

3.2.21. 5(6)-Floro-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (36)



0.600 g (4.76 mmol) 4-Floro-1,2-fenilendiamin ve 1.02 g (5 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyantattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 27 verimle 0.430 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: >310°C.

$t_R = 5.18$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_2FN_3 \cdot 1.1 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	46.44	2.73	12.50
Analiz :	46.66	2.72	12.52

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.10-7.15 (m, 1H, H-6), 7.30-7.33 (dd, 1H, H-7, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.45-7.53 (m, 2H, H-4,6'), 7.72 (d, 1H, H-5', $J_o = 8.4$ Hz), 7.87 (d, 1H, H-2', $J_m = 2$ Hz).

^{13}C NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

160.60, 158.24, 149.15, 137.78, 132.50, 132.30, 132.15, 132.02, 127.96, 127.85, 124.33, 122.97, 113.75, 113.66, 111.26, 111.01, 100.39, 100.12.

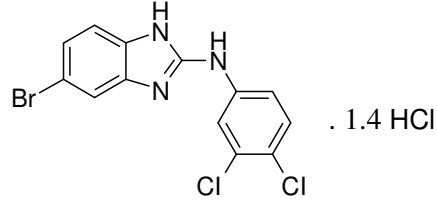
Kütle Spektrumu : m/e

296 (%100) (M+1), 298 (%68.1) (M+1+2), 300 (%11.3) (M+1+4).

Spektrum 43. Bileşik 36'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 44. Bileşik 36'nın Kütle spektrumu

3.2.22. 5(6)-Bromo-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (37)



0.600 g (3.2 mmol) 4-Bromo-o-fenilendiamin; 0.65 g (3.19 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyantattan hareketle, 2.7 ml acetonitril ve 11 ml toluen içinde, 0.3 g celite, 1.5 ml N-etildiizopropilamin, 0.675 g CuCl ilavesi ile metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle maddenin tuzu hazırlandı. % 58 verimle 0.730 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 306°C- 310°C.

$t_R = 5.47$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8BrCl_2N_3 \cdot 1.4 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	38.26	2.32	10.30
Analiz :	38.30	2.46	10.44

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.38 (s, 2H, H-7,6'), 7.48-7.50 (dd, 1H, H-6, $J_o = 9.2$ Hz, $J_m = 2.4$ Hz), 7.59 (d, 1H, H-4, $J_m = 1.2$ Hz), 7.68 (d, 1H, H-5', $J_o = 8.4$ Hz), 7.86 (d, 1H, H-2', $J_m = 2.4$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

148.86, 137.81, 133.33, 132.48, 131.98, 131.12, 127.73, 126.46, 124.14, 122.80, 115.49, 115.44, 114.55.

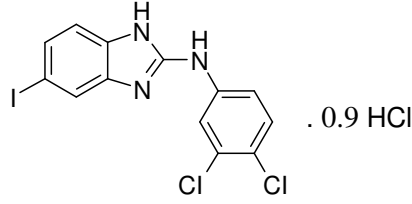
Kütle Spektrumu : m/e

359 (%100) (M+4).

Spektrum 45. Bileşik 37'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 46. Bileşik 37'nin Kütle spektrumu

3.2.23. 5(6)-İyodo-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (38)



0.700 g (3 mmol) 4-İyodo-o-fenilendiamin (**10**) ve 0.600 g (3 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 38 verimle 0.500 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 284°C- 286°C.

$t_R = 5.50$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_2IN_3 \cdot 0.9 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	35.74	2.05	9.62
Analiz :	35.81	2.43	9.17

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.27 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.4$ Hz), 7.47-7.50 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2.8$ Hz), 7.55-7.57 (dd, 1H, H-6', $J_o = 8$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz), 7.71 (d, 1H, H-5', $J_o = 8.4$ Hz), 7.76 (d, 1H, H-4, $J_m = 1.2$ Hz), 7.83 (d, 1H, H-2', $J_m = 2.8$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

148.27, 137.56, 133.04, 132.57, 132.45, 132.08, 131.06, 128.17, 124.62, 123.22, 121.00, 114.92.

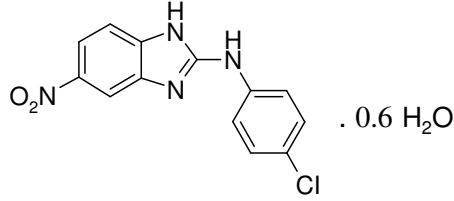
Kütle Spektrumu : m/e

404 (%100) (M+1), 406 (%65.6) (M+1+2), 408 (%11.3) (M+1+4), 277 (M+1-I).

Spektrum 47. Bileşik 38'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 48. Bileşik 38'in Kütle spektrumu

3.2.24. 5(6)-Nitro-2-(4-kloroanilino)-1H-benzimidazol (39)



0.600 g (3.92 mmol) 4-Nitro-o-fenilendiamin ve 0.670 g (3.95 mmol) 4-klorofenil izotiyosiyantattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 20 verimle 0.222 g sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 304°C- 307°C.

$t_R = 5.60$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_9ClN_4O_2 \cdot 0.6 H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.13	3.43	18.71
Analiz :	52.08	3.26	18.36

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.38 (d, 2H, H-3',5', $J_o = 8.8$ Hz), 7.43 (d, 1H, H-7, $J_o = 7.2$ Hz), 7.79 (d, 2H, H-2',6', $J_o = 9.2$ Hz), 7.95-7.98 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 8.14 (d, 1H, H-4, $J_m = 2$ Hz), 10.1 (d, 1H) ve 11.5 (d, 1H).

2D-NOESY açıklamaları tartışma bölümünde verilmiştir.

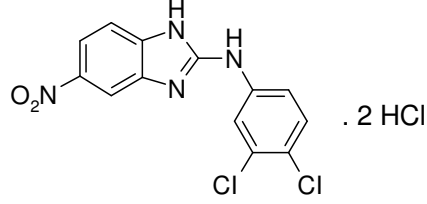
Kütle Spektrumu : m/e

289 (%100) (M+1), 291 (%31.9) (M+1+2).

Spektrum 49. Bileşik 39'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 50. Bileşik 39'un Kütle spektrumu

3.2.25. 5(6)-Nitro-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (40)



1.14 g (5.58 mmol) 3,4-Diklorofenil izotiyosiyanat, 0.860 g (5.62 mmol) 4-nitro-1,2-fenilendiamin ve 1.150 g (5.58 mmol) DCCI'den hareketle, 30 ml benzende 5 saatte metod B'ye göre sentezlendi. Etil asetat : etanol (95 : 5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 46 verimle 1 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 292°C-294°C.

$t_R = 7.54$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_2N_4O_2 \cdot 2 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	39.42	2.55	14.15
Analiz :	39.28	2.55	14.33

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.55 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.4$ Hz), 7.57-7.60 (dd, 1H, H-6', $J_o = 9.2$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.66 (d, 1H, H-5', $J_o = 8.8$ Hz), 8.03 (d, 1H, H-2', $J_m = 2.8$ Hz), 8.07-8.09 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.8$ Hz, $J_m = 2.4$ Hz), 8.20 (d, 1H, H-4, $J_m = 2.4$ Hz).

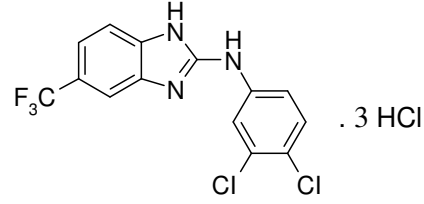
Kütle Spektrumu : m/e

323 (%100) (M+1), 325 (%65.6) (M+1+2), 327 (%11.9) (M+1+4).

Spektrum 51. Bileşik 40'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 52. Bileşik 40'nin Kütle spektrumu

3.2.26. 5(6)-Triflorometil-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (41)



0.600 g (3.41 mmol) 4-Triflorometil-o-fenilendiamin ve 0.695 g (3.41 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyanattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöneme göre maddenin tuzu hazırlandı. % 12 verimle 0.173 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 270°C- 272°C.

$t_R = 5.79$ dak.

Elementel Analiz = $C_{14}H_8Cl_2F_3N_3 \cdot 3 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	36.91	2.43	9.23
Analiz :	37.19	2.30	9.08

1H -NMR Spektrumu (CD_3OD) δ ppm

7.41-7.43 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.63-7.76 (m, 5H, diğer aromatik protonlar).

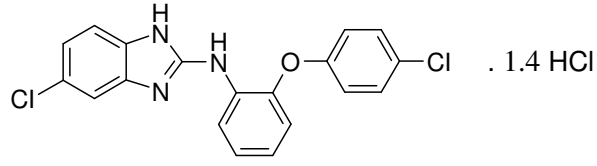
Kütle Spektrumu : m/e

346 (%100) (M+1), 348 (%65.6) (M+1+2), 350 (%13.1) (M+1+4).

Spektrum 53. Bileşik 41'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 54. Bileşik 41'in Kütle spektrumu

3.2.27. 5(6)-Kloro- 2-[2-(4'-klorofenoksi)anilino]-1H-benzimidazol HCl (42)



0.187 g (1 mmol) 2,5(6)-Dikloro-1H-benzimidazol (**13**) ve 0.219 g (1 mmol) 2-(4'-klorofenoksi)anilin 150 °C de 5 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamına K₂CO₃'lü su ilave edildi. Çökelek süzüldü, kurutuldu. Etil asetat : n-hekzan (1 : 4) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Baz madde izopropanolde çözüldü ve HCl ilavesi ile tuzu hazırlandı. % 46 verimle 0.190 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 116°C-119 °C.

$t_R = 5.45$ dak.

Elementel Analiz = C₁₉H₁₃Cl₂N₃O . 1.4 HCl

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	54.17	3.45	9.98
Analiz :	54.06	4.06	9.63

¹H-NMR Spektrumu (CD₃OD) δppm

6.80-6.83 (d, 2H), 7.07-7.09 (dd, 1H) ve 7.18-7.39 (m, 7H) diğer aromatik protonlar, 7.53-7.55 (dd, 1H, H-6, J_o= 8 Hz, J_m= 1.6 Hz).

¹³C-NMR Spektrumu (CD₃OD) δppm

155.48, 151.13, 149.82, 131.21, 129.86, 129.55, 129.37, 129.05, 128.84, 127.34, 126.73, 125.46, 124.11, 120.65, 119.33, 112.72, 111.81.

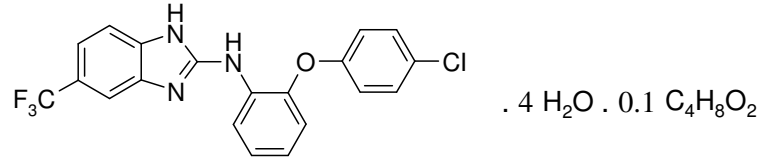
Kütle Spektrumu : m/e

370 (%100) (M+1), 372 (%67.5) (M+1+2), 374 (%11.9) (M+1+4).

Spektrum 55. Bileşik 42'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 56. Bileşik 42'nin Kütle spektrumu

3.2.28. 5(6)-Triflorometil- 2-[2-(4'-klorofenoksi)anilino]-1H-benzimidazol (43)



0.160 g (0.73 mmol) 2-Kloro-5(6)-triflorometil-1H-benzimidazol (**15**) ve 0.200 g (0.91 mmol) 2-(4'-klorofenoksi)anilin (**8**) 185 °C de 1 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı NH₃ ile muamele edildi ve etil asetat çekildi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 48 verimle 0.140 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 67°C-70°C.

$t_R = 5.50$ dak.

Elementel Analiz = C₂₀H₁₃ClF₃N₃O . 4H₂O . 0.1 C₄H₈O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	50.56	4.53	8.67
Analiz :	50.56	3.64	8.93

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

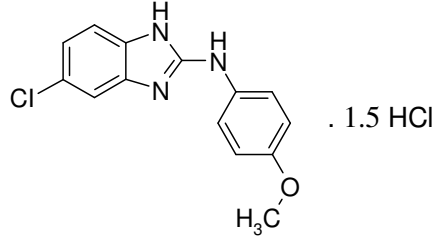
6.58 (d, 2H), 6.77 (d, 1H), 6.89-7.49 (m, 8H) ve 8.12 (d, 1H) aromatik protonlar.

Kütle Spektrumu : m/e

404 (%100) (M+1), 406 (%31.9) (M+1+2).

Spektrum 57. Bileşik 43'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 58. Bileşik 43'ün Kütle spektrumu

3.2.29. 5(6)-Kloro-2-(4-metoksianilino)-1H-benzimidazol HCl (44)

0.600 g (4.21 mmol) 4-Kloro-o-fenilendiamin ve 0.660 g (4 mmol) 4-metoksifenil izotiyosiyanattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Genel yöntemle göre maddenin tuzu hazırlandı. % 19 verimle 0.268 g koyu pembe renkli ürün elde edildi. E.n: 230°C- 235°C.

$t_R = 5.04$ dak.

Elementel Analiz = $C_{14}H_{12}ClN_3O \cdot 1.5 HCl$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	51.20	4.14	12.80
Analiz :	51.37	4.73	12.68

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

3.80 (s, 3H, $-OCH_3$), 7.06-7.08 (d, 2H, H-3',5', $J_o = 7.2$), 7.26-7.28 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz), 7.37 (d, 2H, H-2',6', $J_o = 8.8$ Hz), 7.39-7.41 (m, 2H, H-4,7).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

158.72, 150.17, 131.98, 129.89, 129.16, 127.92, 126.43, 123.86, 115.80, 113.67, 112.24, 56.19.

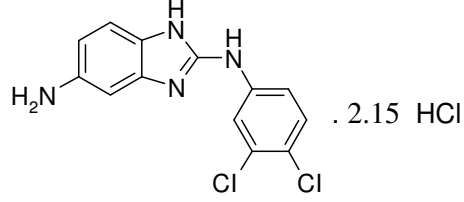
Kütle Spektrumu : m/e

274 (%100) (M+1), 276 (%40) (M+1+2).

Spektrum 59. Bileşik 44'ün $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 60. Bileşik 44'ün Kütle spektrumu

3.2.30. 5(6)-Amino-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol HCl (45)



0.600 g (1.52 mmol) 5-Nitro-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol hidroklorür (**40**), 1 g SnCl₂, 3 tane Sn taneciği, 15 ml konsantre HCl ve 10 ml etanol ile 80 °C de ısıtıldı. NaOH ile alkali yapıldı. Etil asetat : etanol (50 : 10) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 57 verimle 0.32 g beyaz renkli ürün elde edildi. Genel yöntemeye göre maddenin tuzu hazırlandı. E.n: >300°C.

$t_R = 4.65$ dak.

Elementel Analiz = C₁₃H₁₀Cl₂N₄ . 2.15 HCl

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	42.02	3.30	15.08
Analiz :	42.46	3.54	15.12

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

7.23-7.25 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.8 Hz, J_m= 2 Hz), 7.48-7.57 (m, 3H, H-4,7,6'), 7.69 (d, 1H, H-5', J_o= 8.8 Hz), 7.88 (d, 1H, H-2', J_m= 2.8 Hz).

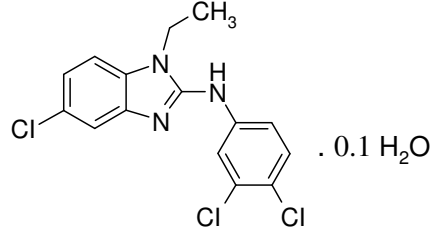
Kütle Spektrumu : m/e

293 (%100) (M+1), 295 (%62.5) (M+1+2), 297 (%10.6) (M+1+4).

Spektrum 61. Bileşik 45'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 62. Bileşik 45'in Kütle spektrumu

3.2.31. 1-Etil-5-kloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1H-benzimidazol (46)



0.500 g (3 mmol) 4-Kloro-N-etil-1,2-fenilendiamin (**2**), 0.600 g (3 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyannattan hareketle, 1.35 ml asetonitril ve 5.5 ml toluen içinde 0.3 g celite, 1.5 ml N-etildiizopropilamin, 0.675 g CuCl ilavesi ile metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n- hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 56 verimle 0.562 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 217°C- 220°C.

$t_R = 5.50$ dak.

Elementel Analiz = $C_{15}H_{12}Cl_3N_3 \cdot 0.1 H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	52.89	3.55	12.34
Analiz :	52.61	3.59	12.27

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

1.27 (t, 3H, $-CH_2CH_3$), 4.25-4.30 (q, 2H, $-CH_2CH_3$), 7.09-7.12 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 1.2$ Hz), 7.39 (d, 1H, H-7, $J_o = 8.4$ Hz), 7.48 (d, 1H, H-4, $J_m = 1.2$ Hz), 7.58 (d, 1H, H-5', $J_o = 9.2$ Hz), 7.86-7.89 (dd, 1H, H-6', $J_o = 9.2$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 8.31 (d, 1H, H-2', $J_m = 2$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

150.62, 143.35, 141.40, 132.61, 131.55, 131.12, 126.12, 123.19, 120.65, 119.85, 118.93, 116.76, 110.24, 37.61, 14.95.

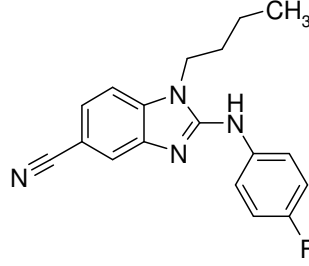
Kütle Spektrumu : m/e

340 (%100) (M+1), 342 (%98.1) (M+1+2), 344 (%32.5) (M+1+4), 346 (%4.4) (M+1+6).

Spektrum 63. Bileşik 46'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 64. Bileşik 46'nın Kütle spektrumu

3.2.32. 1-Bütül-5-siyano-2-(4-floroanilino)-1H-benzimidazol (47)



0.567 g (3 mmol) 4-Siyano-N-bütül-1,2-fenilendiamin (**4**) ve 0.460 g (3 mmol) 4-florofenil izotiyosiyananattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 48.7 verimle 0.450 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 218°C- 223°C.

$t_R = 5.12$ dak.

Elementel Analiz = $C_{18}H_{17}FN_4$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	70.11	5.56	18.17
Analiz :	70.30	5.66	17.97

1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm

0.98 (t, 3H, $-CH_3$), 1.40-1.46 (m, 2H, $-\underline{CH_2}CH_3$), 1.77-1.82 (m, 2H, $-\underline{CH_2}CH_2CH_3$), 4.03 (t, 2H, $N-\underline{CH_2}$), 7.06-7.10 (m, 2H, H-2',6'), 6.27 (s, 1H, $-NH-$), 7.18 (d, 1H, H-7, $J_o = 8$ Hz), 7.39-7.41 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz), 7.56-7.60 (m, 2H, H-3',5'), 7.80 (s, 1H, H-4).

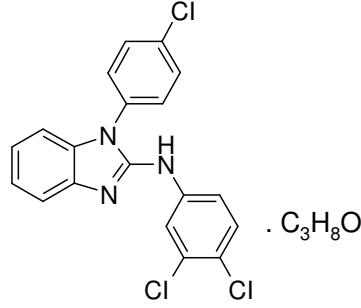
Kütle Spektrumu : m/e

309 (%100) (M+1).

Spektrum 65. Bileşik 47'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 66. Bileşik 47'nin Kütle spektrumu

3.2.33. 1-(4-Klorofenil)-2-(3,4-dikloroanilino)-1*H*-benzimidazol (48)



0.600 g (2.74 mmol) N-(4-Klorofenil)-1,2-fenilendiamin ve 0.600 g (2.94 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyattan hareketle metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 8) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Elde edilen ürün izopropanolden kristallendirildi. % 51 verimle 0.557 g açık pembe renkli ürün elde edildi. E.n: 159°C-162°C.

$t_R = 5.75$ dak.

Elementel Analiz = $C_{19}H_{12}Cl_3N_3 \cdot C_3H_8O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	58.88	4.49	9.36
Analiz :	58.53	4.48	9.32

1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm

6.98 (d, 1H, H-4, $J_o=7.6$ Hz), 7.10-7.14 (m, 1H, H-5), 7.21-7.25 (m, 1H, H-6), 7.36 (d, 1H, H-5', $J_o= 8.8$ Hz), 7.42-7.44 (d, 2H, H-2'',6''), 7.51-7.54 (dd, 1H, H-6', $J_o= 9.2$ Hz, $J_m= 2.8$ Hz), 7.61-7.65 (m, 3H, H-7,3'',5''), 7.87 (d, 1H, H-2', $J_m= 2.4$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm

148.03, 142.03, 138.87, 135.85, 134.45, 133.09, 132.82, 131.34, 130.83, 128.97, 125.71, 122.94, 121.80, 119.91, 118.11, 117.73, 108.54.

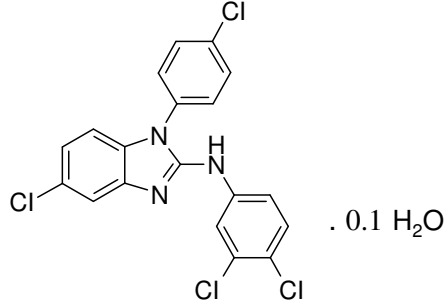
Kütle Spektrumu : m/e

388 (%100) (M+1), 390 (%100) (M+1+2), 392 (%63.8) (M+1+4), 394 (%7.5) (M+1+6).

Spektrum 67. Bileşik 48'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 68. Bileşik 48'in Kütle spektrumu

3.2.34. 1-(4-Klorofenil)-5-kloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1*H*-benzimidazol (49)



0.350 g (1.38 mmol) 4-Kloro-N-(4-klorofenil)-1,2-fenilendiamin (**6**), 0.280 g (1.37 mmol) 3,4-diklorofenil izotiyosiyattan hareketle, 2.7 ml asetonitril ve 11 ml toluen içinde 0.14 g celite, 0.7 ml N-etildiizopropilamin, 0.315 g CuCl ilavesi ile metod A'ya göre sentezlendi. Ham madde etil asetat : n-hekzan (1 : 6) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 17 verimle 0.097 g açık yeşil renkli ürün elde edildi. E.n: 243°C- 247°C.

$t_R = 10.89$ dak.

Elementel Analiz = C₁₉H₁₁Cl₄N₃ . 0.1 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	53.70	2.66	9.89
Analiz :	53.65	2.62	9.83

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

6.87 (d, 1H, H-7, J_o= 8 Hz), 7.05-7.08 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 2 Hz), 7.36-7.66 (m, 7H, diğer aromatik protonlar), 7.86 (d, 1H, H-2', J_m= 2.4 Hz).

¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

148.93, 143.02, 138.42, 136.23, 133.14, 132.32, 131.50, 130.85, 128.89, 128.33, 126.09, 121.86, 120.05, 118.02, 117.83, 109.10.

Kütle Spektrumu : m/e

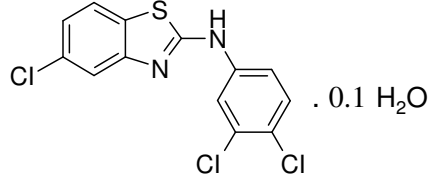
422 (%78.1) (M+1), 424 (%100) (M+1+2), 426 (%51.3) (M+1+4), 428 (%11.9) (M+1+6), 430 (%1.3) (M+1+8).

Spektrum 69. Bileşik 49'un $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 70. Bileşik 49'un Kütle spektrumu

3.3. Anilino Benzotiyazol Türevlerinin (51-52) Sentezleri

3.3.1. 5-Kloro-2-(3,4-dikloroanilino)-1,3-benzotiyazol (51)



0.250 g (1.23 mmol) 2,5-Dikloro-1,3-benzotiyazol (**50**) ve 0.213 g (1.32 mmol) 3,4-dikloroanilin 0.5 ml DMF içinde 140 °C de 15 dakika ısıtıldı. Oluşan beyaz renkli çökelek %50'lik etanol ile alındı ve daha sonra etanolden kristallendirildi. Süzüldü, kurutuldu. % 72 verimle 0.287 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 244°C-246°C.

$t_R = 32$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_7Cl_3N_2S \cdot 0.1 H_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	47.11	2.19	8.45
Analiz :	46.95	2.14	8.60

1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

7.18-7.21 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.4$ Hz, $J_m = 2$ Hz), 7.54-7.58 (m, 2H, H-6',7), 7.66 (d, 1H, H-4, $J_m = 1.2$ Hz), 7.82 (d, 1H, H-5', $J_o = 8.8$ Hz), 8.16 (d, 1H, H-2', $J_m = 2$ Hz).

^{13}C -NMR Spektrumu (DMSO- d_6) δ ppm

163.47, 153.52, 140.89, 131.95, 131.45, 131.44, 129.50, 124.22, 123.26, 123.21, 119.81, 119.62, 118.66.

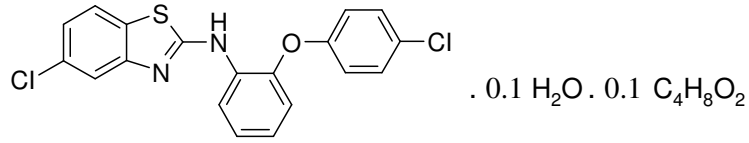
Kütle Spektrumu : m/e

329 (%100) (M+1), 331 (%100) (M+1+2), 333 (%50.6) (M+1+4), 335 (%7.5) (M+1+6).

Spektrum 71. Bileşik 51'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 72. Bileşik 51'in Kütle spektrumu

3.3.2. 5-Kloro- 2-[2-(4'-klorofenoksi)anilino]-1,3-benzotiyazol (52)



0.120 g (0.59 mmol) 2,5-Dikloro-1,3-benzotiyazol (**50**) ve 0.140 g (0.62 mmol) 2-(4'-klorofenoksi)anilin (**8**) 190 °C de 1 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı NH₃ ile muamele edildi ve etil asetatı çekildi. Ham madde % 15 etil asetat : n.hekzan solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. % 39 verimle 0.090 g krem renkli ürün elde edildi. E.n: 126°C-129°C.

$t_R = 12.82$ dak.

Elementel Analiz = C₁₉H₁₂Cl₂N₂OS . 0.1H₂O . 0.1 C₄H₈O₂

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	58.56	3.29	7.04
Analiz :	58.42	3.09	7.37

¹H-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

6.86-7.28 (m, 8H, fenil protonları), 7.52 (d, 1H, H-7, J_o= 8.4 Hz), 7.65 (d, 1H, H-4, J_m= 2.4 Hz), 8.02 (s, 1H, -NH-), 8.35 (dd, 1H, H-6, J_o= 8.4 Hz, J_m= 1.6 Hz).

¹³C-NMR Spektrumu (CDCl₃) δppm

163.68, 155.19, 153.09, 145.78, 132.32, 131.39, 130.19, 129.33, 128.84, 124.79, 124.01, 123.22, 121.60, 120.28, 120.13, 119.83, 118.30.

Kütle Spektrumu : m/e

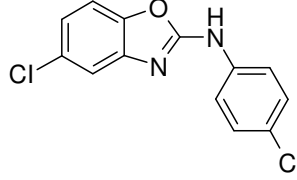
387 (%100) (M+1), 389 (%71.3) (M+1+2), 391 (%15.6) (M+1+4).

Spektrum 73. Bileşik 52'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 74. Bileşik 52'nin Kütle spektrumu

3.4. Anilino Benzoksazol Türevlerinin Sentezleri

3.4.1. 5-Kloro-2-(4-kloroanilino)-1,3-benzoksazol (55)



0.300 g (1.5 mmol) 5-Kloro-2-metilmerkaptto-1,3-benzoksazol (**54**) ve 0.577 g (4.53 mmol) 4-kloroanilin 150 °C de 2 saat ısıtıldı. Reaksiyon ortamı %50'lik etanol ile kaynatıldı ve vakumdan hızlıca süzöldü. Daha sonra etanolden kristallendirildi. Süzöldü, kurutuldu. % 56 verimle 0.235 g beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 244°C-248°C.

$t_R = 7.84$ dak.

Elementel Analiz = $C_{13}H_8Cl_2N_2O$

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	55.94	2.89	10.04
Analiz :	56.04	3.02	9.90

1H -NMR Spektrumu ($CDCl_3$) δ ppm

7.10-7.13 (dd, 1H, H-6, $J_o = 8.8$ Hz, $J_m = 1.6$ Hz), 7.24 (s, 1H, H-7), 7.36 (d, 2H, H-2',6', $J_o = 8.4$ Hz), 7.46 (d, 1H, H-4, $J_m = 2$ Hz), 7.57 (d, 2H, H-3',5', $J_o = 8.4$ Hz).

Kütle Spektrumu : m/e

279 (%100) (M+1), 281 (%71.3) (M+1+2), 283 (%11.9) (M+1+4).

Spektrum 75. Bileşik 55'in $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Spektrum 76. Bileşik 55'in Kütle spektrumu

3.5. Sentez Edilen Türevlerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması *

3.5.1. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen toplam 37 bileşiğin *in vitro* antibakteriyel etkilerinin belirlenmesi amacıyla “Disk Difüzyon Yöntemi” ve “Makrodilüsyon Broth Yöntemi” kullanılmıştır. Her iki yöntemde de antibakteriyel etki çalışmaları için ampisilin ve sultamisilin standart maddeler olarak seçilmiştir.

Mikroorganizmalar :

Staphylococcus aureus ATCC 25923

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

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 5]. Kontrol maddesi olarak kullanılan Ampisilin ve Sultamisilin için de aynı işlemler gerçekleştirildi.

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 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 5] olarak belirlendi.

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

Tablo 5: 16-49, 51, 52, 55 kodlu bileşiklerin antibakteriyel aktivite sonuçları (İnhibisyon zon çapları, mm; Minimum inhibisyon konsantrasyonları µg/ml).

Bileşik	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>S.aureus</i> ATCC 43300	<i>S.aureus</i> ATCC 25923	<i>S.aureus</i> ATCC 43300
16	13	12	3.12	6.25
17	15	14	3.12	1.56
18	16	15	0.39	0.39
19	12K	11	0.39	0.39
20	14	13	0.39	0.39
21	18	16	0.39	0.39
22	14	14	0.39	0.39
23	11	11	3.12	12.5
24	13	12	6.25	6.25
25	15	15	1.56	1.56
26	16	14	1.56	1.56
27	10	11	12.5	6.25
28	14	13 ½	1.56	0.78
29	15	13	0.78	0.78
30	17	16	0.39	0.39
31	16	15	0.39	1.56
32	15	15 ½	0.39	0.39
33	14	13	0.78	0.78
34	12	10	3.12	6.25
35	13	13	0.39	0.39
36	13K	14K	1.56	1.56
37	14	15	0.095	0.19
38	14	15	0.78	0.78
39	15	15	1.56	1.56
40	15	16	0.78	1.56
41	15	15	0.19	0.19
42	10	11	1.56	1.56
43	12	12	0.19	0.19
44	8	8	50	50
45	10	10	25	50
46	8	-----		
47	-----	-----		
48	-----	-----		
49	-----	-----		
51	-----	-----		
52	-----	-----		
55	-----	-----		
Ampisilin	24	9	0.78	25
Sultamisilin	26	9	0.78	25

K: Kısmi inhibisyon

3.6. Sentez Edilen Türevlerin Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri

Hansch ve arkadaşları tarafından ortaya konulan QSAR 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 , partiyon 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. Alışlagelmiş erlen ile fazları çalkalama metodunun uygulanabilirliğinin zor olması, uzun zaman alması ve sulu fazın dayanıklılık sorunları nedeniyle uygulanması kolay olmayan bir yöntemdir. Daha da ötesi bu işlemin $\log P = 4^6$ aralığına kadar bir limit göstermesidir. Öte taraftan $\log P$ nin teorik olarak hesaplanması, Hansch 'ın π değerlerinin kullanılmasıyla moleküler çerçevesi belli, benzer fizikokimyasal özelliklere sahip olan seri moleküllerde başarılı olmaktadır. Bu nedenle daha sayılamayacak kadar çok sayıda bileşiğin $\log P$ değerlerine ihtiyaç olacaktır. Günümüzde bu işlem bilgisayar ortamında çeşitli kimya programları kullanılarak sanal biçimde "prediction-tahmin" olarak, bizimde ileride gösterdiğimiz biçimde yapılabilmektedir.

Oysa ilaçların hidrofobik karakterlerinin ölçüsü olarak çeşitli kromatografik metodlar gerçek deneysel değerleri yansıtmak üzere somut olarak kullanılabilir. Bu amaçla en çok kullanılan yöntemlerden biri, ters faz yüksek basınçlı sıvı (RP-HPLC reversed-phase high-performance liquid chromatography) kromatografisidir. Bu teknik ile yapılan çalışmalarda bileşiğin non-polar stasyonere faz ile polar eluent (mobil faz) arasındaki dağılım dengesinin retansiyon zamanına yansımalarının etkin sonuçları görülmektedir. Kapasite faktörü olarak belirlenen bu değer k' ile verilmekte olup, (9) denklemleri ile ifade edilmektedir (Braumann ve ark., 1983).

$$k' = (t_R - t_0) / t_0$$

t_R : retansiyon zamanı

t_o : kolon dead time zamanı (Denklem 9)

Bu değerin logaritması olan $\log k'$ 'nün $\log P$ 'ye yakın ekivalan olduğu bildirilmiş ve bu iki parametre arasındaki orta derecedeki korelasyon çok sayıda bileşik için gösterilmiştir. Ancak, stasyoner faz ve eluent olarak kullanılan su-organik faz arası, polar yada non polar grup seçiciliğinin kullanılan mobil ve stasyoner fazın her ikisine de bağımlı olarak etkileşme faktörleri söz konusudur. Bu etkiyi elimine etmek üzere, hidrofobik bir parametre ölçüt değeri olan $\log k_w$ değerlerinin ölçülmesi (mobil faz olarak % 100 su kullanılması) ileri sürülmüş ve $\log P$ ile bu değerlerin eşit olduğu bildirilmiştir. Sonuç olarak, hidrofobik parametre cinsinden $\log P$ nin alternatifi olarak $\log k_w$ nin bizimde burada yapmış olduğumuz üzere pek çok QSAR çalışmasında $\log P$ yerine aynen kullanıldığı görülmektedir.

Ancak izokratik olarak yapılan ölçümler ile mobil faz olarak sadece suyun kullanılması ile çok az sayıda bileşik reverse fazda yürütülebilir ve bu yüzden $\log k_w$ nin deneysel hesaplaması çok güç yada mümkün değildir. Bu problem mobil faz organik solvent : su % hacminin değişik oranlarının kullanılmasıyla yapılan ölçümlerden sonra, çıkarılan lineer regresyon analizleri kullanılarak extrapolation (bilinen datalarla bilinmeyeni bulma) teknikleri ile çözümlenir.

Çözünürlük parametre değerlerine göre stasyoner faz ile mobil fazın volumetrik oranları arasındaki ilişki şu denklemle açıklanmaktadır :

$$\log k' = \log k_w + S \varphi \quad (\text{Denklem 10})$$

φ = su-organik solvent karışımının volüm fraksiyonu

k_w = kapasite faktörü (mobil fazın % 100 su olması halinde)

S = lineer regresyon eğrisinin eğiminin rakamsal değeri, bu değer organik solventin gücü ile ilişkilendirilir.

RP-HPLC olarak Waters 2695 Alliance cihazı, dedektör olarak Waters 2487 Dual λ Absorbance diod array cihazı $\lambda = 255$ nm de kullanıldı. Stasyoner faz olarak C-18 X terra marka kolon, mobil faz olarak [Tablo 6] da verilen (φ_M) metanol : su

karışımı 0.9 ml/ dak akış hızında kullanılmıştır. Her bir bileşik için en az 3 farklı t_R ölçümü yapılmıştır. t_R zamanı, sentezlenen bileşikler için min 3.75 ile max 59.78 dakika arasında değişen değerler göstermiş ve bu değerlerden k' 'ne geçilmiştir. Kolon dead time zamanı 1 μ l aseton kullanılarak her fraksiyon için en az 3 kez tayin edilmiştir. Log k_w değerlerini saptamak ve lineer regresyon denklemleri oluşturmak üzere InStat GraphPad bilgisayar programı kullanılmış; biyolojik etki ile parametre arasındaki ilişkiyi ortaya koymak üzere multiple regresyon analizleri, H. Kubinyi tarafından geliştirilen BILIN (version 1994) programı ile gerçekleştirilmiştir.

QSAR ilişkisini ortaya koymak üzere antibakteriyel aktivitesi olan 30 bileşik sınıflandırılmış, hiçbir aktivite göstermeyen 7 bileşik kapsam dışında tutulmuştur. Antimikrobiyal etki olarak MIC değerleri 50 μ 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.

Bu amaç doğrultusunda sentezlenen bileşiklerden **16 - 45** no.lu bileşik grubu seçilmiş, seçilen bileşiklerin farklı metanol : su fraksiyonlarındaki izokratik log k' değerleri ise [Tablo 6]'da verilmiştir. [Tablo 7] de aynı bileşiklerin (**16-45**) log k' değerleri ile metanol : su volüm fraksiyonu arasındaki ilişkisinin regresyon analiz sonuçları verilmiştir. Hesaplanan log k_w değerleri ile biyolojik etki arasındaki ilişki denklem 11 ve 12 de verilmektedir. Biyolojik etki olarak molar konsantrasyon değerlerinin tersinin logaritması log 1/C değerleri kullanılmıştır. Bu değerler [Tablo 8]'de toplu olarak verilmiştir.

Staphylococcus aureus ATCC 25923 için;

$$\text{Log } 1/C = +0.849 <\pm 0.19> \log k_w + 1.547 <\pm 0.86>$$

$$(n = 30; r = 0.871; s = 0.330; F = 88.191)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = -0.346 <\pm 0.23> [\log k_w]^2 + 3.981 <\pm 2.06> \log k_w - 5.378 <\pm 4.60>$$

$$\text{Log } k_w \text{ optimum} = 5.75 <5.23 / 8.10>$$

$$(n = 30; r = 0.907; s = 0.288; F = 62.898) \quad (\text{Denklem 11})$$

Staphylococcus aureus ATCC 43300 için;

$$\text{Log } 1/C = +0.897 <\pm 0.18> \log k_w + 1.268 <\pm 0.85>$$

$$(n = 30; r = 0.884; s = 0.328; F = 99.858)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = -0.343 <\pm 0.23> [\log k_w]^2 + 3.996 <\pm 2.05> \log k_w - 5.583 <\pm 4.57>$$

$$\text{Log } k_w \text{ optimum} = 5.83 <5.28 / 8.38>$$

$$(n = 30; r = 0.916; s = 0.286; F = 70.336) \quad (\text{Denklem 12})$$

[Tablo 6] : Sentezlenen bileşiklerin (16 - 45) farklı metanol : su fraksiyonlarındaki izokratik log k' değerleri

Bileşik	Volüm Fraksiyonu, φ_M		
	0.85	0.80	0.70
16	-0.226	0.020	0.507
17	-0.233	0.065	0.564
18	0.023	0.321	0.898
19	0.057	0.324	0.839
20	0.158	0.439	1.024
21	0.039	0.325	0.895
22	0.283	0.591	1.233
23	-0.476	-0.175	0.289
24	-0.368	-0.100	0.382
25	-0.175	0.118	0.657
26	-0.196	0.075	0.597
27	-0.391	-0.143	0.323
28	-0.145	0.121	0.644
29	-0.130	0.172	0.769
30	-0.153	0.150	0.735
31	-0.183	0.112	0.683
32	0.0364	0.347	0.975
33	0.020	0.320	0.912
34	-0.173	0.080	0.562
35	0.178	0.475	1.070
36	-0.149	0.117	0.641
37	0.094	0.379	0.945
38	0.157	0.445	1.040
39	-0.257	-0.015	0.453
40	0.026	0.279	0.810
41	0.075	0.389	1.010
42	0.121	0.424	1.030
43	0.133	0.468	1.138
44	-0.527	-0.277	0.160
45	-0.765	-0.514	-0.056

[Tablo 7] : Sentezlenen bileşiklerin (16-45) $\log k'$ değerleri ile metanol : su volüm fraksiyonu arasındaki ilişkinin regresyon analizi

Bileşik	Log k_w	-S	r^2	Log P
16	3.926	4.884	1.0000	4.56
17	4.258	5.267	0.9979	4.49
18	4.976	5.824	0.9999	5.22
19	4.483	5.204	0.9999	5.22
20	5.071	5.784	0.9999	5.23
21	4.889	5.706	1.0000	5.24
22	5.673	6.346	0.9999	5.69
23	3.823	5.034	0.9954	4.18
24	3.868	4.974	0.9993	4.23
25	4.527	5.524	0.9996	4.85
26	4.292	5.277	0.9999	4.36
27	3.647	4.746	0.9998	4.37
28	4.324	5.256	1.0000	4.73
29	4.963	5.990	1.0000	5.02
30	4.874	5.910	0.9999	4.86
31	4.719	5.764	0.9999	4.72
32	5.357	6.261	1.0000	5.22
33	5.073	5.943	1.0000	5.26
34	3.986	4.889	0.9999	4.02
35	5.233	5.947	1.0000	5.47
36	4.326	5.263	1.0000	4.77
37	4.915	5.671	1.0000	5.39
38	5.166	5.896	0.9999	5.59
39	3.762	4.726	0.9999	3.93
40	4.475	5.239	0.9999	4.35
41	5.372	6.230	1.0000	5.36
42	5.272	6.060	1.0000	6.27
43	5.828	6.700	1.0000	6.19
44	3.350	4.550	0.9988	4.01
45	3.241	4.706	0.9995	4.00

[Tablo 8] : Sentezlenen bileşiklerin MİK değerleri, bilgisayarda hesaplanmış sanal bazı hidrofobik parametre ($\log P$, $\text{Clog } P$) ve sterik parametre [molar refraktivite (MR), parakor (Pr)] değerleri

Bileşik	MİK 25923	MİK 43300	Y Log1/C 25923	Y Log1/C 43300	Log <i>P</i>	Clog <i>P</i>	MR (cm ³ /mol)	Pr (cm ³)
16	3.12	6.25	4.95	4.65	4.56	5.46	70.76	529.9±4.0
17	3.12	1.56	4.95	5.25	4.49	5.60	70.76	529.9±4.0
18	0.39	0.39	5.90	5.90	5.22	6.21	75.37	565.8±4.0
19	0.39	0.39	5.90	5.90	5.22	6.33	75.37	565.8±4.0
20	0.39	0.39	5.90	5.90	5.23	6.33	75.37	565.8±4.0
21	0.39	0.39	5.90	5.90	5.24	6.21	75.37	565.8±4.0
22	0.39	0.39	5.95	5.95	5.69	6.81	79.98	601.6±4.0
23	3.12	12.5	4.92	4.32	4.18	5.03	66.56	501.1±4.0
24	6.25	6.25	4.62	4.62	4.23	5.03	66.56	501.1±4.0
25	1.56	1.56	5.28	5.28	4.85	5.76	71.17	537.0±4.0
26	1.56	1.56	5.25	5.25	4.36	5.19	66.97	508.3±4.0
27	12.5	6.25	4.35	4.65	4.37	5.19	66.97	508.3±4.0
28	1.56	0.78	5.31	5.62	4.73	5.75	73.85	544.5±4.0
29	0.78	0.78	5.62	5.62	5.02	5.88	75.01	574.3±4.0
30	0.39	0.39	5.90	5.90	4.86	5.85	72.66	551.2±4.0
31	0.39	1.56	5.90	5.30	4.72	5.85	72.66	551.2±4.0
32	0.39	0.39	5.95	5.95	5.22	6.38	77.27	587.1±4.0
33	0.78	0.78	5.65	5.65	5.26	6.58	77.27	587.1±4.0
34	3.12	6.25	4.96	4.66	4.02	5.27	----	----
35	0.39	0.39	5.92	5.92	5.47	6.71	81.27	603.4±4.0
36	1.56	1.56	5.28	5.28	4.77	5.64	71.17	537.0±4.0
37	0.095	0.19	6.55	6.28	5.39	6.36	78.46	580.4±4.0
38	0.78	0.78	5.71	5.71	5.59	6.62	83.26	605.5±4.0
39	1.56	1.56	5.27	5.27	3.93	4.73	----	549.5±4.0
40	0.78	1.56	5.62	5.32	4.35	5.33	----	585.4±4.0
41	0.19	0.19	6.26	6.26	5.36	6.43	77.27	587.1±4.0
42	1.56	1.56	5.38	5.38	6.27	9.02	106.31	721.0±4.0
43	0.19	0.19	6.33	6.33	6.19	9.25	108.21	742.4±4.0
44	50	50	3.74	3.74	4.01	4.77	73.41	550.7±4.0
45	25	50	4.07	3.77	4.00	4.91	75.59	555.7±4.0

3.6.1. Hesaplanmış Parametrelerle Yapılan QSAR İlişkileri

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

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

$$\log 1/C = +0.763 <\pm 0.28> \log P + 1.707 <\pm 1.36>$$

$$(n = 30; r = 0.732; s = 0.458; F = 32.280)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\log 1/C = -0.490 <\pm 0.34> [\log P]^2 + 5.644 <\pm 3.43> \log P - 10.26 <\pm 8.47>$$

$$\log P \text{ optimum} = 5.76 <5.39 / 7.64>$$

$$(n = 30; r = 0.805; s = 0.406; F = 24.791) \quad (\text{Denklem 13})$$

$\log P$ 'ye karşı *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\log 1/C = +0.838 <\pm 0.27> \log P + 1.286 <\pm 1.32>$$

$$(n = 30; r = 0.771; s = 0.446; F = 40.984)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\log 1/C = -0.543 <\pm 0.32> [\log P]^2 + 6.250 <\pm 3.18> \log P - 11.99 <\pm 7.85>$$

$$\log P \text{ optimum} = 5.75 <5.42 / 6.89>$$

$$(n = 30; r = 0.849; s = 0.377; F = 34.882) \quad (\text{Denklem 14})$$

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

$$\log 1/C = +0.380 <\pm 0.20> C \log P + 3.158 <\pm 1.20>$$

$$(n = 30; r = 0.600; s = 0.537; F = 15.768)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\log 1/C = -0.217 <\pm 0.091> [C \log P]^2 + 3.359 <\pm 1.26> C \log P - 6.670 <\pm 4.23>$$

$$C \log P \text{ optimum} = 7.73 <7.34 / 8.49>$$

$$(n = 30; r = 0.812; s = 0.399; F = 26.192) \quad (\text{Denklem 15})$$

C log P'ye karşı *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.414 <\pm 0.20> C \log P + 2.895 <\pm 1.21>$$

$$(n = 30; r = 0.628; s = 0.545; F = 18.203)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = -0.231 <\pm 0.089> [C \log P]^2 + 3.575 <\pm 1.22> C \log P - 7.532 <\pm 4.10>$$

$$C \log P \text{ optimum} = 7.75 <7.38 / 8.43>$$

$$(n = 30; r = 0.840; s = 0.387; F = 32.232) \quad (\text{Denklem 16})$$

MR'ye karşı *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.0274 <\pm 0.026> MR + 3.365 <\pm 2.04>$$

$$(n = 27; r = 0.393; s = 0.646; F = 4.563)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = -0.00217 <\pm 0.0018> [MR]^2 + 0.406 <\pm 0.32> MR - 12.71 <\pm 13.7>$$

$$MR \text{ optimum} = 93.5 <87.9 / 130>$$

$$(n = 27; r = 0.568; s = 0.590; F = 5.726) \quad (\text{Denklem 17})$$

MR'ye karşı *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.0291 <\pm 0.027> MR + 3.192 <\pm 2.09>$$

$$(n = 27; r = 0.404; s = 0.663; F = 4.882)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = -0.00223 <\pm 0.0019> [MR]^2 + 0.417 <\pm 0.33> MR - 13.27 <\pm 14.1>$$

$$MR \text{ optimum} = 93.8 <88.1 / 132>$$

$$(n = 27; r = 0.574; s = 0.606; F = 5.896) \quad (\text{Denklem 18})$$

Pr'ye karşı *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.00590 <\pm 0.0043> Pr + 2.106 <\pm 2.43>$$

$$(n = 29; r = 0.479; s = 0.595; F = 8.060)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = -0.0000550 <\pm 0.000046> [\text{Pr}]^2 + 0.0736 <\pm 0.057> \text{Pr} - 18.46 <\pm 17.5>$$

$$\text{Pr optimum} = 669 <631 / 973>$$

$$(n = 29; r = 0.611; s = 0.547; F = 7.726) \quad (\text{Denklem 19})$$

Pr'ye karşı *Staphylococcus aureus* ATCC 43300 için biyolojik aktivite sonuçları olarak MİK değerleri alındığında elde edilen QSAR denklemi;

$$\text{Log } 1/C = +0.00615 <\pm 0.0044> \text{Pr} + 1.909 <\pm 2.50>$$

$$(n = 29; r = 0.486; s = 0.611; F = 8.331)$$

İkinci dereceden parabolik denklem:

$$\text{Log } 1/C = -0.0000545 <\pm 0.000048> [\text{Pr}]^2 + 0.0732 <\pm 0.059> \text{Pr} - 18.44 <\pm 18.1>$$

$$\text{Pr optimum} = 672 <632 / 1112>$$

$$(n = 29; r = 0.606; s = 0.566; F = 7.555) \quad (\text{Denklem 20})$$

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada antibakteriyel etkileri olduğu bilinen 2-arilamino-1*H*-benzimidazol ve ayrıca biyoizoster halkalar olan benzotiyazol, benzoksazol 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 azot atomuna bağlı 1. konumda alkil grubu taşıyan bileşikler (**1-6**), klor atomunun çeşitli amin türevleri ile aromatik nükleofilik süstitüsüyonu ile hazırlandı. Daha sonra nitro grubunun redüksiyonu çeşitli şekillerde yapıldı. Diğer başlangıç maddelerinden 2-(4'-Klorofenoksi)anilin (**8**) ise alkali ortamda 2-kloronitrobenzen ile 4-klorofenol'ün eterleştirme reaksiyonu ve bunun ardından redüksiyonu ile elde edildi. 2-Nitroanilin'in sodyumasetat/asetikasitli ortamda iyot mono klorür ile ısıtılması ve ardından nitro grubunun redüksiyonu ile 4-iyodo-o-fenilendiamin (**10**)'e ulaşıldı. 2,5(6)-Dikloro-1*H*-benzimidazol (**13**) sentezi için öncelikle 4-kloro-o-fenilendiamin, alkil ksantat oluşumu ile 2-merkapt türevine (**11**) dönüştürüldü, daha sonra sulu alkali ortamda oksidasyon ve ardından klorlama reaksiyonu ile sonuç ürüne ulaşıldı. 2-Kloro-5(6)-triflorometil-1*H*-benzimidazol (**15**); 4-trifloro-o-fenilendiamin'in, 1,1'-karbonil diimidazol ile halka siklizasyonu sonucu benzimidazolun (**14**) türevinin sentezi ve ardından POCl₃ ile klorlanması ile elde edildi. Başlangıç maddelerinin sentezinden sonra, hedeflenen benzimidazol türevleri, 3 farklı yöntem kullanılarak sentezlendi. Birinci yöntemde, sonuç ürünler, süstitüe-o-fenilendiaminlerin, uygun arilzotiyosiyanatlarla muamele edilerek, toluen ve asetonitril karışımında, diizopropiletilamin varlığında CuCl kullanılarak siklizasyon reaksiyonu ile elde edildi. İkinci yöntemde, süstitüe-o-fenilendiaminlerin, benzenli ortamda, uygun arilzotiyosiyanatlar kullanılarak siklodesülfirizasyon ajanı olan disikloheksilkarbodiimid (DCCI) yardımıyla anilino benzimidazol türevlerine geçildi. Bu yöntemde göre sentezlenmiş olan R' konumunda NH₂ taşıyan bileşik (**45**) ise, aynı konumda NO₂ grubu taşıyan bileşiğin (**39**), SnCl₂, Sn/HCl ile redüksiyonu sonucu

elde edildi. Üçüncü yöntemde ise, 2-kloro-1*H*-benzimidazol türevlerinin çeşitli aminlerle nükleofilik sübstitüsyon reaksiyonu sonucunda hedef bileşiğe ulaşıldı.

Yukarıda verilen reaksiyon dizininde, **17** ve **18** numaralı bileşikler dışında toplam 35 adet orijinal bileşik elde edilmiştir.

Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri, ergime noktası, İTK ve RP-HPLC incelemeleri ile yapıldıktan sonra, yapılarını kanıtlamak üzere spektral analizleri gerçekleştirilmiş ve elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, Mass spektral analizleri ile elde edilen bulgular beklenen yapıları kanıtlar nitelikte bulunmuştur. Uygulanan bu yöntemler kapsamında bileşik **39**'un alınan NMR spektrumunda paramagnetik alanda görülen azot atomuna bağlı olan protonların neden dublet halinde izlendikleri izah edilememiş, tahmin edilebileceği üzere bu iki proton arasındaki etkileşimin uzaysal olup olmadığının incelenmesi için 2D-NOESY ölçümlerinin yapılması planlanmıştır. Elde edilen spektrumda NOESY etkileşimi [Spektrum 77] görülmektedir. Benzeri durum diğer moleküller için söz konusu değildir.

Spektrum 77. Bileşik 39'un 2D-NOESY spektrumu

Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak gerçekleştirilen Mass spektral analizlerinde, bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile $(M+1)^+$ 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.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri önce ‘Disk Difüzyon Yöntemi’ ile tayin edildi (sayfa 145). Bu yöntemle **16 - 46** numaralı bileşiklerin inhibisyon zonu oluşturdıkları görüldü. İlgili sonuçlar [Tablo 5]’de verildi. Bileşiklerden **46** kısmen, **47, 48, 49, 51, 52** ve **55** ise hiç inhibisyon zonu oluşturmadı. Bu yüzden bu bileşikler için “Makrodilüsyon Broth” yöntemi uygulanmadı. Diğer moleküllerin MİK değerleri bu yöntemle göre saptandı. Alınan sonuçlara göre imidazol azot atomu üzerinde bulunan etil **46**, butil **47**, p-klorofenil **48** ve **49** grupları ile aktivitenin tamamen ortadan kalktığı görülmüştür. Bu da bize tautomerik imidazol NH aktif protonunun aktivite açısından önemli olduğunu açıklamaktadır. Bu veriye bir başka destek ise imidazol yerine biyoizosteri olan tiyazol ve oksazol halkalarının getirilmesi ile elde edilen **51, 52** ve **55** no.lu türevlerde hiçbir aktivitenin görülmemesi de eklenebilir. Bileşik **16 - 45** hem *S. aureus* hem de metisilin rezistans *S. aureus*’a karşı inanılmayacak derecede önemli inhibisyon değerleri vermiştir ki, bu değerler referans seçilen ticari ilaçlardan bile üstündür. 5(6). konumda F, Cl, Br, I, NO₂, CF₃ gibi elektron çekici gruplar ile aktivite artmıştır. Buna karşılık mezomerik etki nedeniyle halkaya elektron veren amin grubu ile aktivite düşmüştür, böylece elektron veren diğer grupların sentezi tasarım dışı bırakılmıştır. Benzer şekilde yine anilinofenil halkası üzerinde elektron veren bir grup metoksi ile aktivite düşmüş, yine halojen ve CF₃ süstitüsüyonu aktiviteyi artırmıştır. Bunların içinde en aktif olanları, 5(6). konumda Br, CF₃ ve anilin halkası üzerinde 3. ve 4. konumlarda dikloro grubu taşıyan bileşik **37** 0.095 µg/ml ve **41** 0.19 µg/ml MİK değeri ile en büyük aktiviteyi göstermişlerdir ki bu sonuç referans ilaçlardan bile daha etkindir. Ayrıca anilinofenil halkasının 2. konumuna getirilen halojen süstitüe edilmiş fenoksi grubu ile 5(6). konumda CF₃ grubu içeren bileşik **43**’de inhibitör aktivite, 0.19 µg/ml değeri ile hem *S. aureus*, hem de MRSA ‘ya karşı çok yüksek olarak bulunmuştur. Benzeri molekülün 5(6). konumda Cl taşıyan izosterinde **42**, aktivite biraz azalmış ve 1.56 µg/ml değerine yükselmiştir.

Biyolojik etki ile yapı arasındaki kantitatif ilişkiyi ortaya koymak üzere antibakteriyel aktivitesi olan ilk 30 bileşik ele alınmış, çeşitli parametreler ile bu

ilişki ortaya konulmuştur. Bu amaçla, bileşik **16 – 45**'in su mobil faz alındığındaki kapasite faktör değerleri olan k_w sonuçları, ters faz yüksek basınçlı sıvı kromatografisi ile deneysel olarak saptanmış ve *S. aureus* ve MRSA'ya karşı inhibitör etkileri, Hansch denklemi ile incelenmiş ve sonucun anlamlı olduğu görülmüştür. Hesaplanan parametrelerle yapılan analizlerde ise, hidrofobik parametrelerden $\log P$ ve $C \log P$ ile biyolojik etki arasında anlamlı, sterik parametrelerden molar refraktivite (MR) ve parakor (Pr) ile anlamsız bulunmuştur.

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. Bu amaçla Japonya'da bir araştırmacı grubu ile ortak çalışma girişimimiz bulunmaktadır. Ayrıca bu bileşiklerin sitotoksosite, genotoksosite gibi toksikolojik incelemelerinin yapılması zorunluluğu olacak ve *in vivo* etkinliğinin ortaya konulmasından sonra etki mekanizmasının açıklanmasına katkıda bulunacak incelemelerin yapılması arzulanacaktır.

ÖZET

Bazı Yeni 2-Arilamino-1*H*-Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı-Aydınlatmaları ve *Staphylococcus aureus* ve Metisilin-rezistans *Staphylococcus aureus* (MRSA) Türlerine Karşı Antimikrobiyal Etkilerinin İncelenmesi

Bu çalışmada, ticari olmayan başlangıç maddelerinin sentezi literatürde evvelce verilen yöntemler ile yapıldı, ilk adım olarak azot atomuna bağlı 1. konumda alkil grubu taşıyan bileşikler (**1-6**), klor atomunun çeşitli amin türevleri ile aromatik nükleofilik süstitüsüyonu ile hazırlandı. Daha sonra nitro grubunun redüksiyonu çeşitli şekillerde yapıldı. Diğer başlangıç maddelerinden 2-(4'-Klorofenoksi)anilin (**8**) ise alkali ortamda 2-kloronitrobenzen ile 4-klorofenol'ün eterleştirme reaksiyonu ve bunu müteakiben redüksiyonu ile elde edildi. 2-Nitroanilin'in sodyumasetat/asetikasitli ortamda iyot mono klorür ile ısıtılması (**9**) ve ardından nitro grubunun redüksiyonu ile 4-iyodo-o-fenilendiamin (**10**)'e ulaşıldı. Diğer başlangıç maddelerinden, 2,5(6)-dikloro-1*H*-benzimidazol (**13**) merkapt türevinden hareketle fosfor pentaklorür ve fosfor oksiklorür ile reaksiyonu sonucu hazırlandı. 2-Kloro-5(6)-triflorometil-1*H*-benzimidazol (**15**); 4-trifloro-o-fenilendiamin'in, 1,1'-karbonil diimidazol ile reaksiyonu sonucu benzimidazolun (**14**) türevi üzerinden elde edildi.

Hedeflenen anilinobenzimidazol türevleri, 3 farklı yöntem kullanılarak sentezlendi.

- 1) CuCl kullanılarak N-(2-aminoaril)tiyoürelerin intramoleküler siklizasyon reaksiyonu sonucu 2-arilamino-1*H*-benzimidazollerin sentezi
- 2) Disikloheksilkarbodiimid (DCCI) varlığında siklizasyon
- 3) 2-kloro-1*H*-benzimidazol türevlerinin uygun aminlerle yüksek ısıda reaksiyonu

Bu reaksiyon dizininde, 35'i orijinal toplam 37 adet kimyasal bileşik sentezlendi.

Elde edilen türevlerin saflık kontrolleri, ergime noktası, İTK ve RP-HPLC incelemeleri ile yapıldıktan sonra yapıları elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, 2D-NOESY spektrumu ve Mass (ESI+) spektral verileriyle kanıtlandı.

Sentezini yaptığımız bileşiklerin, *in vitro* ortamda *S. aureus* ATCC 25923 ve *S. aureus* ATCC 43300 (Metisiline dirençli *S. aureus* = MRSA)'a karşı antibakteriyel etkileri Makrodilüsyon Broth Yöntemi ve Disk Difüzyon Yöntemi kullanılarak test edildi.

Sentezlenen **16 - 45** kodlu bileşiklerin *S. aureus* ATCC 25923 ve metisilin-rezistans *S. aureus*'a karşı referans seçilen ampisilin ve sultamisilin'den bile üstün potent antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları gözlemlendi. **37, 41, 43** no'lu bileşikler 0.19-0.095 µg/ml arasında en düşük MİK değeri ile en aktif bileşikler olarak bulundu.

Biyolojik etki ile yapı arasındaki kantitatif ilişkiyi ortaya koymak üzere antibakteriyel aktivitesi olan ilk 30 bileşik ele alınarak, çeşitli parametreler ile bu ilişki ortaya konuldu. En iyi korelasyon bileşiklerin log *k_w* değerleri ile gösterildi.

Anahtar Kelimeler : Anilino benzimidazol türevleri, antibakteriyel aktivite, kantitatif yapı-aktivite ilişkisi, $\log k_w$, metisiline rezistans *S. aureus* (MRSA), sentez ve yapı aydınlatılması.

SUMMARY

Studies on the Synthesis, Structure Elucidation of Some Novel 2-Arylamino-1*H*-Benzimidazole Derivatives and Evaluation of their Antimicrobial Effects Against *Staphylococcus aureus* and Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

In this study, uncommercial starting materials **1** - **6** were prepared by the literature methods, for this purpose, chlorine atom was converted to amines by using the aromatic nucleophilic substitution reactions, then, nitro group was reduced by several methods to amines. Compound **8** was prepared by the esterification between 2-chloronitrobenzene and 4-chlorophenol in strong alkali medium. Heating of 2-nitroaniline with iodine monochloride in anhydrous sodium acetate /Glacial acetic acid gave compound **9**, which was reduced to 4-iodo-1,2-phenylenediamines **10**. One of the other starting material 2,5-dichloro-1*H*-benzimidazole (**13**) was prepared from its 2-mercapto derivative by using the mixture of phosphorus pentachloride/ phosphorus oxychloride. 2-Chloro-6-trifluoromethyl-1*H*-benzimidazole **15** was obtained over its benzimidazolone derivative which was synthesized between the reaction of 4-trifluoromethyl-o-phenylenediamine with 1,1'-carbonyldiimidazole.

For the synthesis of the targeted anilino-benzimidazoles, 3 different types of reaction were performed.

- 1) Synthesis of 2-N-(substituted)-amino-benzimidazoles utilizing CuCl-promoted intramolecular cyclization of N-(2-aminoaryl)thioureas
- 2) Cyclization, by using DCCI.
- 3) By heating the appropriate 2-chlorobenzimidazoles with the appropriate anilines, at high temperature.

A series of novel **35** and 2 known compounds were prepared in this study. The purity of these compounds were checked with their melting points, TLC and t_R retention times in reverse phase HPLC. The chemical structure of the compounds were elucidated with their $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, 2D-NOESY spectrum, Mass (ESI+) spectral data and their elemental analysis.

The *in vitro* antibacterial activity of the synthesized compounds against *S. aureus* ATCC 25923 and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) 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**, **41** and **43** have the lowest mic value between 0.19-0.095 $\mu\text{g/ml}$.

In order to explain the quantitative structure activity relationship between the synthesized compounds and their inhibitory activities against the selected bacteria, several parameters have been used. The best correlation was found with $\log k_w$ values of the synthesized compounds.

Key Words : Anilino benzimidazole derivatives, antibacterial activity, quantitative structure-activity relationship, $\log k_w$, methicillin-resistant *S. aureus*, synthesis and structure elucidation.

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-TALIWI, 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.
- 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.
- ALAGARSAMY, V., SRIRAM, D., VENKATESHPERUMAL, R., REVATHI, R., AMUTHALAKSHMI, S. (2003). Antibacterial Activity of some 2-(substituted amino)benzimidazoles. *Indian Pharmacist*, **2**(8) : 78-79.
- ALCALDE, E., DINARES, I., FRÍGOLA, J. (1991). NMR Studies of N-(benzimidazol-2-yl) Pyridinium Derivatives : QSAR with the Anti-leishmanial Activity and their Carbon-13 NMR Chemical Shifts. *Eur. J. Med. Chem.*, **26** : 633 - 642.
- ALCALDE, E., PEREZ-GARCÍA, L., DINARES, I., COOMBS, G.H., FRIGOLA, J. (1992). Synthesis and Antitrichomonal Activity of Azinium (azolium) 4- Nitrobenzimidazolate Betaines and Their Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **27** : 171 - 176.
- ANDRZEJEWSKA, M., YEPEZ-MULÍA, 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-MULÍA, L., TAPIA, A., CEDILLO-RIVERA, R., LAUDY, A.E., STAROŚCIĄK, B.J., KAZIMIERCZUK, Z. (2004). Synthesis, and Antiprotozoal and Antibacterial Activities of S-substituted 4,6-dibromo- and 4,6-dichloro-2-mercaptopbenzimidazoles. *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.
- BADAWAY, El-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.
- BADAWAY, El-S.A.M., HASSAN, A.M.M., KAPPE, T. (1991). Synthesis of New Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Arch. Pharm.* , **324**, 355-357.
- BAKTHAVATCHALAM, R. (2003). US Patent 0036652 A1, Feb. 20.
- BALASUBRAMANIAN, S., ARIDOSS, G., PARTHIBAN, P., RAMALINGAN, C., KABILAN, S. (2006). Synthesis and Biological Evaluation of Novel Benzimidazol / Benzoxazolyethoxypiperidone 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.
- 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- β -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.
- 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.
- 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. (1996b). 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 Attivita Germicida . VI. Sintesi ed Attivita 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 Antimicotic 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-Arylviny)-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., VINJAMOORI, 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.
- 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.
- EDLİND, 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.
- 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., NACA, 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., NACA, S., ACAR, N., ÖZDEN, T. (1997b). Synthesis and Antimicrobial Activity of β -[(2-Benzimidazolyl)thio]- β -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.
- 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) , 329-35). Ref. C.A. : **85**,298h, 1976.
- 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 Derivatives. 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.

- GEBAN, Ö., ERTEPINAR, H., ÖZDEN, S. (1996). QSAR analysis of a set of benzimidazole derivatives based on their tuberculostatic activities. *Pharmazie*, **51** : 34-36.
- GLICKMAN, S.A., COPE, A.C. (1945). Structure of β -amino Derivatives of α , β -unsaturated Lactones and Esters. *J. Am. Chem. Soc.*, **67** : 1017-1020.
- GÖKER, H., KUŞ, C. (1995). Synthesis of 1,2,5(6)-Trisubstituted Benzimidazoles and Evaluation of Their Antimicrobial Activities. *Arch.Pharm.*, **328** : 425-430.
- GÖKER, H., KUŞ, C., BOYKIN, D.W., YILDIZ, S., ALTANLAR, N. (2002). Synthesis of Some New 2-Substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and Their Potent Activity Against *Candida* Species. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **10** : 2589-2596.
- GÖKER, H., ALP, M., YILDIZ, S. (2005a). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of some Novel N-(Alkyl)-2-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carboxamides. *Molecules*, **10** : 1377-1386.
- GÖKER, H., BOYKIN, D.W., YILDIZ, S. (2005b). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of some Novel 2-phenyl or methyl-4H-1-benzopyran-4-ones Carrying Amidinobenzimidazoles. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13** : 1707-1714.
- 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., ALTUNTAS, 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.
- HABIB, N.S., RIDA, S.M., BADAWEY, E.A.M., FAHMY, H.T.Y., GHOZLAN, H.A. (1997c). Synthesis and biological investigations of some novel thiazolylbenzimidazoles, and

- benzimidazolyl-thiazolo [4,5-d] pyrimidines. *Pharmazie*, **52** : 346-350.
- 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.
- HINKLEY, J.M., PORCARI, A.R., WALKER, J.A., SWAYZE, E.E., TOWNSEND, L.B. (1998). An Improved Large-Scale Preparation of Benzimidazole-2-sulfonic Acids and 2-chlorobenzimidazoles. *Synthetic Communications*, **28** (9) : 1703-1712.
- HINSBERG, O. (1886). Zur Constitution der Aldehydine. *Ber.*, **19** : 2025 – 2027.
- HINSBERG, O. (1887). Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p-Toluyldiamin. *Ber.*, **20** : 1585 –1591.
- HIRAMATSU, K., HANAOKI, 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.
- HOFMEISTER, A. (2002). US Patent 0132842 A1, Sep. 19.
- HOFMEISTER, A. (2004). US Patent 6686384, Feb. 3.
- HOWELL, J.R., RASMUSSEN, M. (1993). Heterocyclic Ambident Nucleophiles. V. Alkylation of Benzimidazoles. *Aust.J.Chem.*, **46** : 1177-1191.
- HOZIEN, Z.A. (1993). Synthesis of Some New Heterocyclic Systems Derived from 2-Acetylbenzimidazole. *J.Chem.Tech.Biotechnol.*, **57** : 335-341.
- 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., GARUTI, 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^+ / K^+ -ATPase Inhibitors. The Relationship between Pyridine Basicity, Stability, and Activity. *J. Med. Chem.*, **32** : 1970-1977.
- JEN, T., HOAVEN, H.V., GROVES, W., MCLEAN, R.A., LOEV, B. (1975). Amidines and Related Compounds. 6. Studies on Structure-Activity Relationships of Antihypertensive and Antisecretory Agents Related to Clonidine. *J. Med. Chem.*, **18**(1) : 90-99.
- 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 β – 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.
- KATZ, L., COHEN, M.S. (1954). Benzoxazole Derivatives. I. 2-Mercaptobenzoxazoles. *J. Org. Chem.*, 758-766.
- 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 β -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-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.
- LARE, E.J.V., ROCHESTER, N.Y. (1956). US Patent 2739149, Mar. 20.
- 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.
- LOMBARDY, R.L., TANIOUS, F.A., RAMACHANDRAN, K., TIDWELL, R.R., WILSON, W.D. (1996). Synthesis and DNA Interactions of Benzimidazole Dications 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 LTD₄ Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclo-Pentylacetamide 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.

- MEANWELL, N.A., SIT, S.Y., GAO, J., WONG, H.S., GAO, Q., LAURENT, D.R., BALASUBRAMANIAN, N. (1995). Regiospecific Functionalization of 1,3-Dihydro-2H-benzimidazol-2-one and Structurally Related Cyclic Urea Derivatives. *J. Org. Chem.*, **60** : 1565-1582.
- MERCK and Co., Inc. (1966). Fungicides , U.S. 6 , 510 , 290, Feb 8, Ref. CA : **65** : 5466a, 1966.
- MESSAOUDI, S., SANCELME, M., POLARD-HOUSSET, V., ABOAB, B., MOREAU, P., PRUDHOMME, M. (2004). Synthesis and Biological Evaluation of Oxindoles and Benzimidazolinones Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **39** : 453-458.
- MOON, N.S., ROCHESTER, N.Y. (1949). US Patent 2469697, May.10.
- National Committee for Clinical Laboratory Standarts. (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 Standarts. (2003). Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Tests. Seventh Edition ; Approved Standard M2-A7. NCCLS, Wayne, Pa.
- NAVARRETE-VAZQUEZ, G., CEDILLO, R., HERNANDEZ-CAMPOS , A., YEPEZ, L., HERNANDEZ-LUIS, F., VALDEZ, J., MORALES, R., HERNANDEZ, M., CASTILLO, R. (2001). Synthesis and Antiparasitic Activity of 2-(Trifluoromethyl)-benzimidazole Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **11** : 187-190.
- NOFAL, Z.M., FAHMY, H.H., MOHAMED, H.S. (2002). Synthesis and Antimicrobial Activity of New Substituted Anilinobenzimidazoles. *Arch. Pharm. Res.*, **25**(3) : 250-257.
- OH, C.-H., HAM, Y.-W., HONG, S.-Y., CHO, J.-H. (1995). Synthesis and Antibacterial Activity of New 1 β - 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.
- OKAZAKI, K., MAEDA, T., NAGAMUNE, H., MANABE, Y., KOURAI, H. (1997). Synthesis and Antimicrobial Characteristics of 4,4'-(α,ω -Polymethylenedithio)bis(1-alkylpyridinium iodide)s. *Chem. Pharm. Bull.*, **45**(12) : 1970-1974.
- OMAR, A.-M.M.E., HABIB, N.S., ABOULWAFI, O.M. (1977). The Cyclodesulfurization of Thio Compounds; XVI. Dicyclohexylcarbodiimide as an Efficient Cyclodesulfurizing Agent in the Synthesis of Heterocyclic Compounds from Various Thio Compounds. *Synthesis*, 864-865.

- OSBORNE, D.R.D.(Unilever Ltd.). (1969). Antibacterial Anilinobenzimidazoles. Brit. Patent 1,171,904, 26 Nov 1969, Ref. *Heterocyclic Compounds*, **72** : 31797, 1970.
- 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-1*H*-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 1*H*-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., MAHULİKAR, P.P. (2004). Studies of Antimicrobial Activity of *N*-alkyl and *N*-acyl 2-(4-thiazolyl)-1*H*-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-NO₂) 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 - X- *In vivo* Toxicity of 5-Fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl)-Benzimidazole (F-O-NO₂) ; Preliminary Observations. *Il Farmaco* , **49**(4): 303-304.
- PEDINI, M., DE MEO, G., RICCI, A.(1994b). 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., BISTOCCHI, G.A., RICCI, A. (1994c). New Heterocyclic Derivatives of Benzimidazole with Germicidal Activity -XII- Synthesis of N₁-Glycosyl-2-furyl Benzimidazoles. *Il Farmaco*, **49**(12) : 823-827.
- PERNAK, J., SKRZYPCZAK, A., MICHALAK, L., JEDRASZCZYK, J., KRYŚIŃSKI, 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., KRYNSKI, 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.
- PLANT, S.G.P., POWELL, J.F. (1947). The Friedel-Crafts Reactions in the Carbazole Series. Part III. *J.Chem.Soc.*, 937-939.
- 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.
- PRICE, D.W., DIRK, S.M., MAYA, F., TOUR, J.M. (2003). Improved and New Syntheses of Potential Molecular Electronics Devices. *Tetrahedron*, **59** : 2497-2518.
- 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, EL,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, EL-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, EL-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., CHOÏ, K.U., CHOÏ, I.H., LEE, E.Y., CHAE, M.J. (2003). Synthesis and Antifungal Activity of 2,5-Disubstituted-6-arylamino-4,7-benzimidazolediones. . *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13** : 17-20.
- SAM, J., PLAMPIN, J.N. (1964). Benzoxazoles : Potent Skeletal Muscle Relaxants. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **53** (5) : 538-544.
- 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.
- SAUNDERS, J.O. (2003). US Patent 6518291 B1, Feb. 11.

- 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, α -haloketones and 1,3-dibromopropane. *Indian J.Chem., Sect. B*(6): 478-80, Ref. CA. : 90, 72108x, 1979.
- SJOSTROM, J.-E., KUHLE, T., LARSSON, H. (1997). Basis for the Selective Antibacterial Activity *In Vitro* of Proton Pump Inhibitors Againsts *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.
- SORBA, G., GARRONE, A., SERAFINO, A., GASCO, A., ORSETTI, M. (1986). Potential Histamine H₂-receptor Antagonists : Ranitidine Analogues Containing 2-amino-5(6)-substituted-benzimidazole Moieties (1). *Eur. J. Med. Chem.-Chim. Ther.*, **21** (5) : 391-395.
- SWARTZ, M.N. (1994). Hospital-acquired Infections: Diseases with Increasingly Limited Therapies. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.*, **91** : 2420-2427.
- 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.
- TURAN-ZİTOUNİ, G., DEMİRAYAK, Ş., ÖZDEMİR, A., KAPLANCIKLI, Z.A., YILDIZ, M.T. (2003). Synthesis of some 2-[(benzazole-2-yl)thioacetyl amino]thiazole Derivatives and Their Antimicrobial Activity and Toxicity. *Eur. J. Med. Chem.*, **39** : 267-272.
- TUNÇBİLEK, M., GÖKER, H., ERTAN, R., ERYİĞİT, R., KENDİ, E., ALTANLAR, N. (1997). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Anilino Benzimidazoles. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **330** : 372-376.

- WAGNER, E.C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, *J. Org. Chem.*, **5** : 133 – 141.
- WANG, X.J., ZHANG, L., XU, Y., KRISHNAMURTHY, D., SENANAYAKE, C.H. (2004). A Practical Synthesis of 2-(N-substituted)-amino-benzimidazoles Utilizing CuCl-promoted Intramolecular Cyclization of N-(2-aminoaryl)thioureas. *Tetrahedron Letters*, **45** : 7167-7170.
- WASSMUNDT, F.W., PEDEMONTE, R.P. (1995). Synthesis of Dibenzofurans by a Free-Radical Cyclization. *J. Org. Chem.*, **60** (16) : 4991.
- 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.
- WILSON, J.G., HUNT, F.C. (1983). Iminodiacetic Acid Derivatives of Benzimidazole. Synthesis of N-(benzimidazol-2-ylmethyl)iminodiacetic Acids. *Aust. J. Chem.*, **36** : 2317-2325.
- WRIGHT, J.B. (1951). The Chemistry of Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, **48** : 397.

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Dilek
 Soyadı : Atabey
 Doğum yeri ve tarihi : Kırşehir 03.01.1976
 Uyuşuğu : T.C.
 Medeni durumu : Bekar
 İletişim adresi : Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
 Eczane Bölümü C Blok Samanpazarı/Ankara
 Telefon : 05326615624
 E-posta : atabeydilek@yahoo.com

II. Eğitimi

2000-2006 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
 Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Doktora)
 2000-1997 Orta Doğu Teknik Üniversitesi Geliştirme Vakfı Özel EBİ Yabancı
 Dil Kursu
 1996-1999 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
 Farmasötik Kimya Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)
 1992-1996 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi (Lisans)
 1982-1992 Kırşehir-ilkokul, ortaokul, lise

Yabancı dili : İngilizce

III. Ünvanı : Uzman Eczacı

IV. Bilimsel İlgi Alanları

Yayımları :

2005 Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel Methyl or Ethyl 1*H*-Benzimidazole-5-Carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidine Groups. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, **13** : 1587-1597.

V. Bilimsel Etkinlikleri

Ödüller :

1996 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi birinciliği
 1992 Kırşehir Lisesi Üçüncülüğü
 1991 Kırşehir Lisesi Fen Bölümü birinciliği

Verdiği Seminerler :

2002 Farmasötik Araştırma ve Üretimde Biyoteknoloji
 2002 Obezitenin Xenical ve Reductil ile Tedavisi
 1998 Aerosollerde Kullanılan İtici Gazlar

VI. Diğer Bilgiler

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