

T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
KESİN RAPORU

**Yeni Bazı Benzimidazol ve İmidazo[4,5-b]piridin
Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve
Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin
İncelenmesi**

Canan KUŞ

2005-08-03-050

16.12.2004

16.12.2007

17.04.2008

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri

Ankara - " 2007 "

I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve Özetleri

“Yeni Bazı Benzimidazol ve İmidazo[4,5-b]piridin Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi”

Yeni antimikrobiyal ilaç geliştirmek amacıyla yapılan araştırmalardaki hızlı artışın en önemli nedeni klinik kullanıma sahip antibakteriyal ve antifungal ilaçlara karşı mikroorganizmaların hızla direnç kazanmasıdır. Diğer önemli nedenler arasında ise yan etkiler, toksik etkiler ve AIDS, kanser tedavisi, organ transplantasyonu vb. durumlarda immün sistemi baskılanmış bireylerde fırsatçı mantar enfeksiyonlarının görülme sıklığıdır.

Antioksidanların lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik molekülleri oksidatif hasardan koruduğu bilinmekle birlikte, inflamatuvar hastalıklar, aterosklerozis, yaşlanma ve kanser gibi hastalıklardan korunmak için de önemlidirler.

Kemoterapötik bileşikler etkilerini serbest radikal proseslerine karışarak ayarlıyor olabilirler. Ketokonazolün, *Candida*lara karşı fungistatik etkisi, lipid peroksidasyon inhibisyonu aracılığı ile membran stabilize edici etkisi ile birlikte düşünülebilir .

Bu çalışmada, literatür verilerinden hareketle yeni benzimidazol ve imidazo[4,5-b]piridin türevlerinin sentezlenmesi ve bunların antimikrobiyal ve/veya antioksidan etkilerinin araştırılması ve bu etkiler arasındaki muhtemel ilişkilerin değerlendirilmesi planlanmıştır.

“Synthesis, Structure Elucidation, and Antimicrobial and Antioxidant Activity Evaluation of Some Novel Benzimidazole and İmidazo[4,5-b]pyridine Derivatives”

The most important reason for the increase in research to find new antimicrobial compounds is due to the quick resistance microorganisms gain against antibacterial and antifungal drugs. Other

reasons are toxic and side effects, and especially increase in opportunistic fungal infections of immunosuppressed cases because of AIDS, transplantation, and cancer, etc.

Antioxidants are known to protect the biological molecules such as lipids, carbohydrates, proteins and DNA from oxidative stress; by the way they are very important to prevent inflammatory diseases, atherosclerosis, aging and cancer caused by high levels of ROS.

Chemotherapeutic compounds may display their effects by interfering with free radical processes. One can think that antifungal effect of ketconazole against candidas associated with inhibition of lipid peroxidation at membrane stabilizer effect.

In this study based on the previous literature the objectives were to synthesize some new benzimidazol and imidazo[4,5-b]pyridin derivatives and to evaluate for their antimicrobial and antioxidant activity and to appreciate the relationship among them.

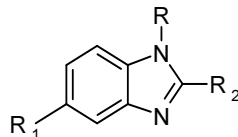
II. Amaç ve Kapsam

Günümüzde benzimidazol halka sistemi taşıyan pek çok ilaç klinikte kullanılmaktadır. En yeni türevler arasında omeprazol, pantoprazol, rabeprazol (antiülser), kandesartan, telmisartan (antihipertansif), emedastin, mizolastin (antihistaminik), diğer örnekler arasında ise mebendazol, tiyabendazol (antihelmentik), albendazol (antihelmentik, antiprotozoer) sayılabilir.

Henüz, antibakteriyal ya da antifungal etkili yeni bir benzimidazol türevi bileşik tedaviye girmemiş olmakla birlikte halen bu konu üzerindeki araştırmalar (Jung ve ark. , 1991), (Badawey, 1992), (Abdel-Rahman ve Ark.,1983), (Göker ve Kuş,1995), (Kuş ve Ark., 1996) (Göker ve ark., 2002), (Ayhan-Kılıcıgil ve Altanlar, 2003), (Yıldız-Ören ve ark., 2004), (Bürli ve ark., 2004) yoğun bir şekilde devam etmektedir.

Benzimidazol halkasının 2. konumunda, tiyenil , furil (Fujimoto, 1967), pirazinil (Foks ve Mieczyslaw, 1978), piridil (Hisano ve ark.,1982), tiyazolidinil (Rida ve ark., 1986a), kinazolinil (Rida ve ark., 1986b) ve dihidropirrolil (Rida ve ark., 1986b) gibi halka sistemlerini taşıyan bileşiklerin antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler gösterdiği bildirilmektedir. Benzimidazol halka sistemi üzerinde antibakteriyal etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1.,2. ve 5(6). konum süstitüsyonlarının önemi bildirilmektedir (Abou-Shadi ve ark., 1979; Hisano ve ark., 1982).

Antihelmentik aktivitesi iyi bilinen benzimidazol karbamat türevleri *C. neoformans* (Berg ve ark., 1986), *G. lamblia* (Edlind ve Ark., 1990) ve *P. Carinii*'ye (Bartlett ve Ark., 1992), (Bartlett ve Ark., 1994) karşı etkilidirler. Tiyabendazol ve karbendazimin yapıca farklı olmasına rağmen mitoz bölünmenin potent inhibitörleri olmaları nedeniyle, aktivite için benzimidazol halka sisteminin gerekli olduğu bildirilmektedir (Davidse ve Flach, 1978).

	R ₁	R ₂	R ₃
	Thiabendazol	-H	-4-tiyazolil -H
	Karbendazim	-H	-NHCO ₂ CH ₃ -H
	Albendazol	-H	-NHCO ₂ CH ₃ -S(CH ₂) ₂ CH ₃
	Mebendazol	-H	-NHCO ₂ CH ₃ -CO-φ

Ayrıca dikatyonik bisbenzimidazol türevleri (Bell ve Ark., 1993), (Fairley ve Ark., 1993), (Tidwel ve Ark., 1993), (Dykstra ve ark., 1994), (Lombardy ve Ark., 1996) (Agh-Atabay ve ark., 2003) de ümit vaad eden yeni antifungal ve antiprotozoer etkili türevlerdir.

Son yıllarda, bis- (Mann ve ark., 2001), bi- (Jin ve ark., 2000), (Mekapati ve Hansch, 2001), tris- (Ji ve ark., 2001) ve terbenzimidazol (Rangarajan ve ark., 2000), (Mekapati ve Hansch, 2001) örneklerinde olduğu gibi aynı molekül üzerinde birden fazla benzimidazol halkası taşıyan bileşikler üzerinde araştırmalar da yoğun olarak devam etmektedir.

Benzimidazolkarboksamid türevleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda antimikrobiyal açıdan etkili türevlere ulaşılmıştır (Göker ve ark.,1996), (Göker ve ark., 1998), (Göker ve ark., 2001). Benzimidazol ve pirrol halka sistemlerini karboksamid köprüleri aracılığı

ile taşıyan türevlerde de özellikle Gram-pozitif bakterilere karşı önemli derecede antibakteriyal etki elde edildiği bildirilmektedir (Bürli ve ark., 2004).

Reaktif oksijen türleri (Reactive oxygen species = ROS), arasında yer alan hidroksil radikali (OH[·]), süperoksit (O₂^{·-}), nitrik oksit (NO[·]) ve peroksil (RO₂[·]) radikalleri çeşitli fizyolojik süreçlere karışmaktadır. Antioksidanların lipidler, proteinler ve DNA gibi biyolojik molekülleri oksidatif hasardan koruduğu bilinmektedir. Bunlara bağlı olarak meydana gelen inflamatuvar hastalıklar, aterosklerozis, yaşlanma ve kanser gibi hastalıklardan korunmak için de önemlidirler.

Organizmada çoklu doymamış yağ asitleri çeşitli etkenlerle kolayca oksitlenerek peroksit radikalleri veya hidroksil radikallerine dönüşebilirler. Bu radikaller organizmada reaksiyonları hızlandırır (Packer ve ark., 1982). Son zamanlarda, karsinogenezis, nefrit ve aterosklerozla bağlantılı olan hidrojen peroksit, hidroksil anyonu ve süperoksit anyonu gibi serbest radikaller üzerindeki çalışmalar oldukça ilerlemiştir. Bilindiği gibi lipid peroksidasyonu, hücre membranlarının dejenerasyonuna neden olan serbest radikal zincir reaksiyonu olup mutajenik ve/veya karsinojenik etkiye yol açabilir. Serbest oksijen radikallerini temizleyebilen ve peroksitlenmiş lipidleri onarabilen hücrel antioksidanlar ve süperoksit dismutaz ve katalaz gibi enzimleri içeren antioksidatif enzim sistemleri organizmanın majör koruyucu sistemleridir (Buechter., 1998).

Peroksil radikalının lipidler üzerindeki etkileri lipid peroksidasyonu olarak adlandırılmakta ve son derece kompleks olup, hücredeki tüm lipidlerde oksidasyona neden olarak yüksek oranda zarar verici olabilmektedir. Lipit peroksidasyonu OH radikali tarafından başlatılmaktadır. Fakat OH radikali (Orrenius ve ark., 1989) lipid tahripini başlatan tek radikal değildir. O₂^{·-} (Halliwell ve Gutteridge, 1989) ve ONOO[·] (Dawson ve ark., 1992)'da bu süreci başlatabilmektedir.

Serbest radikaller kanser oluşumunun yanı sıra, beyin dokusunda da önemli hasarlara yol açmaktadır. Bu oksidatif hasarlar çeşitli nörodejeneratif bozukluklara neden olmaktadır.

Yaşlanmayla birlikte kaçınılmaz olarak görülen nöropsikolojik ve nörobehavioral azalmalar antioksidan tedavilerle ortadan kaldırılabilir (Reiter 1998).

H_2O_2 nin toksisitesi O_2^- nin ki ile benzerdir. Süperoksit dismutaz (SOD) enzimi yanısıra hidrojen peroksit meydana getiren diğer bazı enzimler de insan dokusunda bulunmaktadır. Bunlar L-amino asit oksidaz, glikolat oksidaz ve mono amino oksidazdır. Dopaminerjik sinir terminallerinde monoaminoksidaz aracılığıyla dopaminin oksidatif deaminasyonu bu monoamin için önemli katabolik yoldur (Cohen,1988).

Serbest radikallerin toksisitesi direkt olarak serbest radikal yakalayıcıları ya da indirekt olarak antioksidantlar tarafından engellenebilir. Direkt radikal yakalayıcıları α -tokoferol (Vit-E), askorbik asit (Vit-C), β -karoten ve GSH dir. İndirekt antioksidant olarak etkileyen enzimler serbest radikalleri ya da onların reaktif intermediyatörlerini zararsız ürünlere metabolize ederek etki göstermektedir. Bu enzimler SOD, GPx, Glutasyon redüktaz (GRd) ve katalaz (CAT) dir (Halliwell, 1994).

Benzimidazol türevlerinin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini bildiren raporların (Ates ve ark., 1997), (Can-Eke ve ark, 1998) yanısıra, lipid peroksidasyonu ile antifungal aktivite arasındaki ilişkileri inceleyen çalışmalar da mevcuttur (Marakos ve ark., 2002). Ketokonazolün *Candida*lara karşı fungistatik etkisinin lipid peroksidasyon inhibisyonu aracılığı ile membran stabilize edici etkisi ile birlikte düşünülebileceği bildirilmektedir (Wiseman ve ark., 1991).

Bu çalışmalardan esinlenerek, aynı molekül üzerinde birden fazla benzimidazol ve / veya benzer halkaları amid bağları aracılığı ile taşıyan yeni türevlerin sentezlenmesi ve bunların antimikrobiyal ve/veya antioksidan etkilerinin araştırılması ve bu etkiler arasındaki muhtemel ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

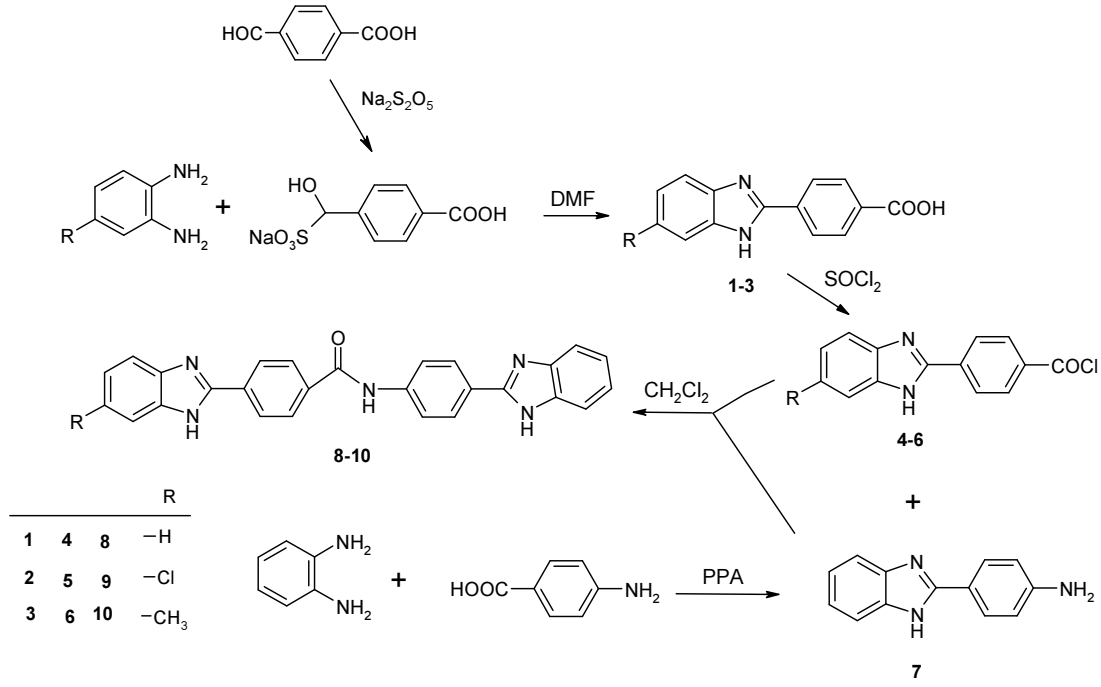
III. Materyal ve Yöntem

Proje hedeflenen bileşiklerin sentezi ve bu bileşiklerin biyolojik aktivitelerinin tayini şeklinde iki aşamada gerçekleştirilmiştir.

1- Bileşiklerin Sentezi

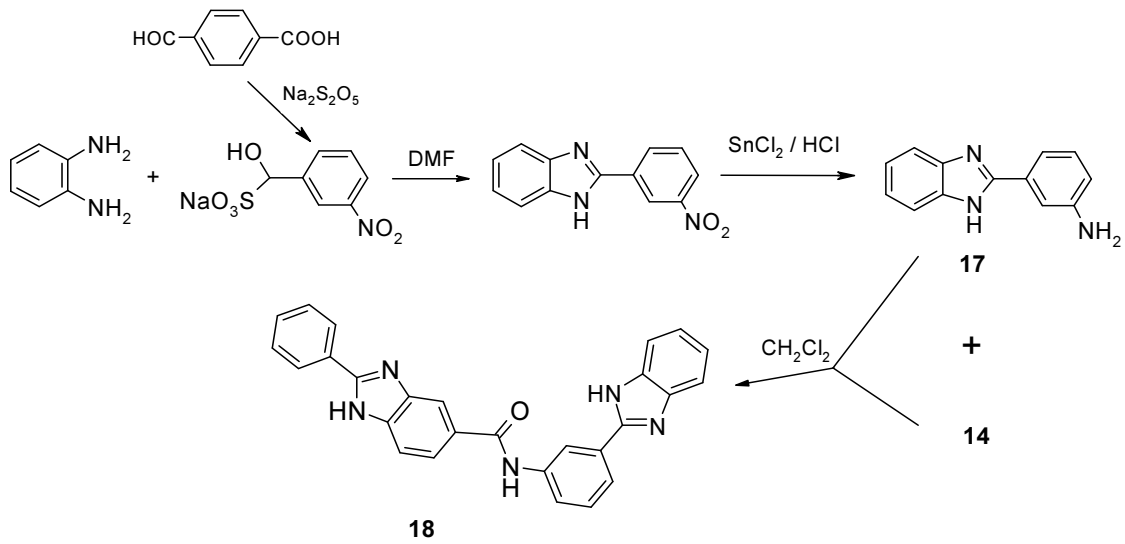
Hedeflenen benzimidazol türevlerini elde etmek için uygulanan sentez yolları aşağıdaki şemalarda (Şema 1-3) yer almaktadır.

Aynı molekül üzerinde, iki adet aynı ya da farklı benzimidazol halkalarını taşıyan türevlere ulaşmak amacıyla üç farklı reaksiyon yolağından yararlanılmıştır (Şema 1-3). İlk olarak, uygun benzaldehitlerin sodyum metabisülfid tuzları ve o-fenilendiamin türevlerinden hareketle halka kapama reaksiyonları (Ridley ve ark., 1965) gerçekleştirilmiş ve böylece 4-(5-süstitüe-1*H*-benzimidazol-2-il)-benzoik asid türevleri (**1-3**) sentezlenmiştir. o-Fenilendiamin ve p-aminobenzoik asidin PPA li ortamda reaksiyonu sonucu 2-(4-aminofenil)-1*H*-benzimidazol **7** (W. Pan, et al. 2006) türevi elde edilmiştir. **1-3** nolu bileşiklerdeki karboksil gruplarının SOCl₂ li ortamda açilklorlerine çevrilmesinin ardından amidifikasyon reaksiyonu sonucu **8-10** nolu bileşiklere ulaşılmıştır (Şema 1).



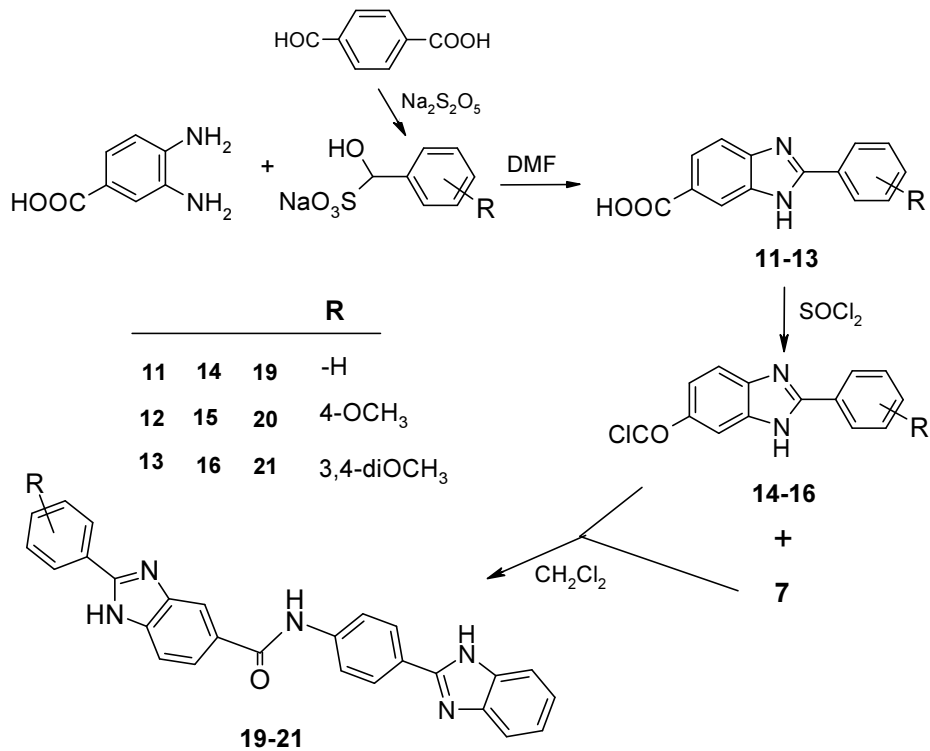
Şema 1: 8-10 nolu bileşiklerin sentezi

N-[3-(1*H*-benzimidazol-2-yl)-phenyl]-2-phenyl-1*H*-benzimidazol-5-carboxamide(**18**) sentezi için öncelikle o-fenilendiaminin sodyum metabisülfid tuzu ile 3-nitrobenzaldehyitten hareketle 2-(3-nitrofenil)-1*H*-benzimidazol elde edilmiş, daha sonra amin grubunun redüksiyonu amino türevini (**17**) vermiştir. Son basamakta **14** ve **17** nin amidifikasyonu ile **18** nolu bileşiğe ulaşılmıştır (Şema 2).



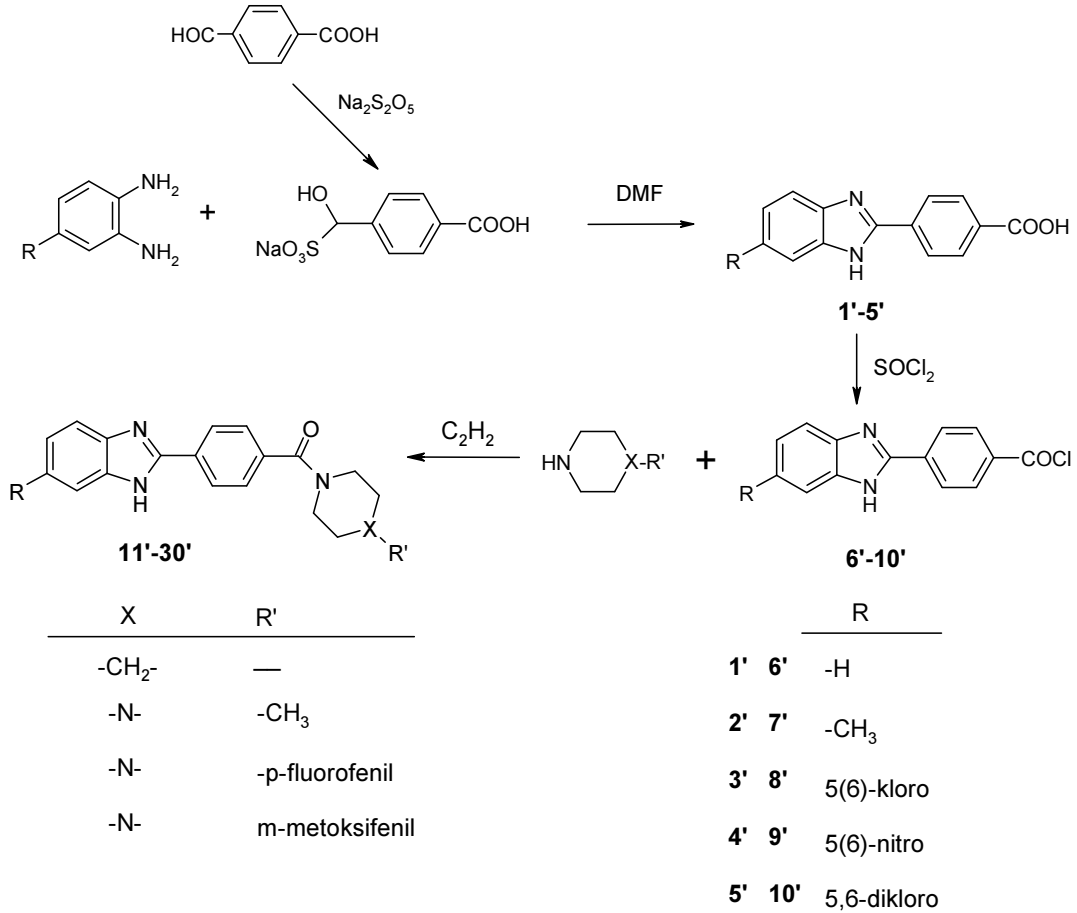
Şema2: 18 nolu bileşinin sentezi

19-21 Türevlerinin sentezi de benzer reaksiyon yollarından faydalanılarak gerçekleştirilmiştir (Şema 3).



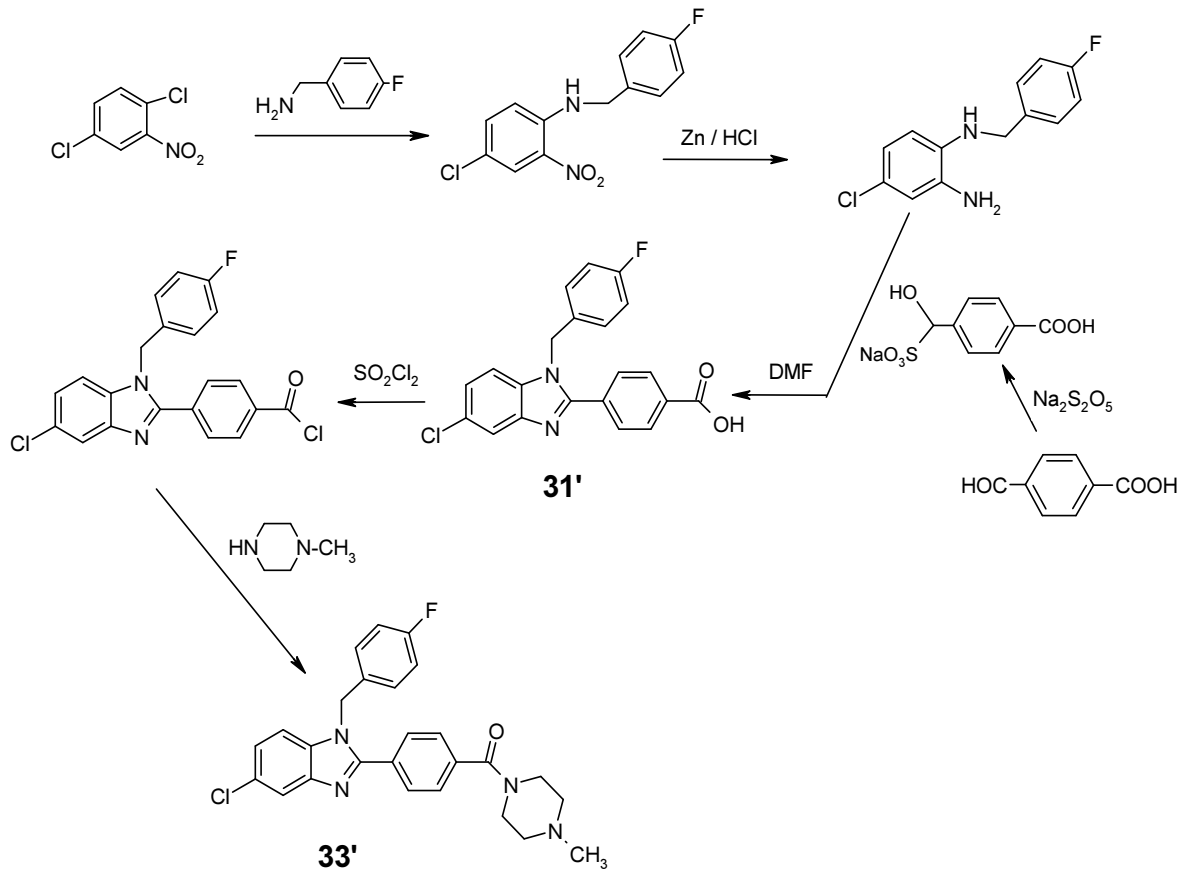
Şema 3: 19-21 nolu bileşiklerin sentezi

p-Karboksibenzaldehit sodyum metabisülfid tuzu, uygun o-fenilendiamin türevleri ile reaksiyona tabi tutularak benzimidazol halka siklizasyonu sağlanmıştır. Böylece elde edilen, 4-[süstitüe-1*H*-benzimidazol-2-il]-benzoik asit türevlerinin (**1'-5'**) SOCl₂ ile reaksiyonu sonucu açıl klorürleri (**6'-10'**) elde edilmiş ve bunların piperidin ve piperazin türevleri ile amidifikasyon reaksiyonu sonucu **11'-30'** bileşiklerine ulaşılmıştır (Şema 4).



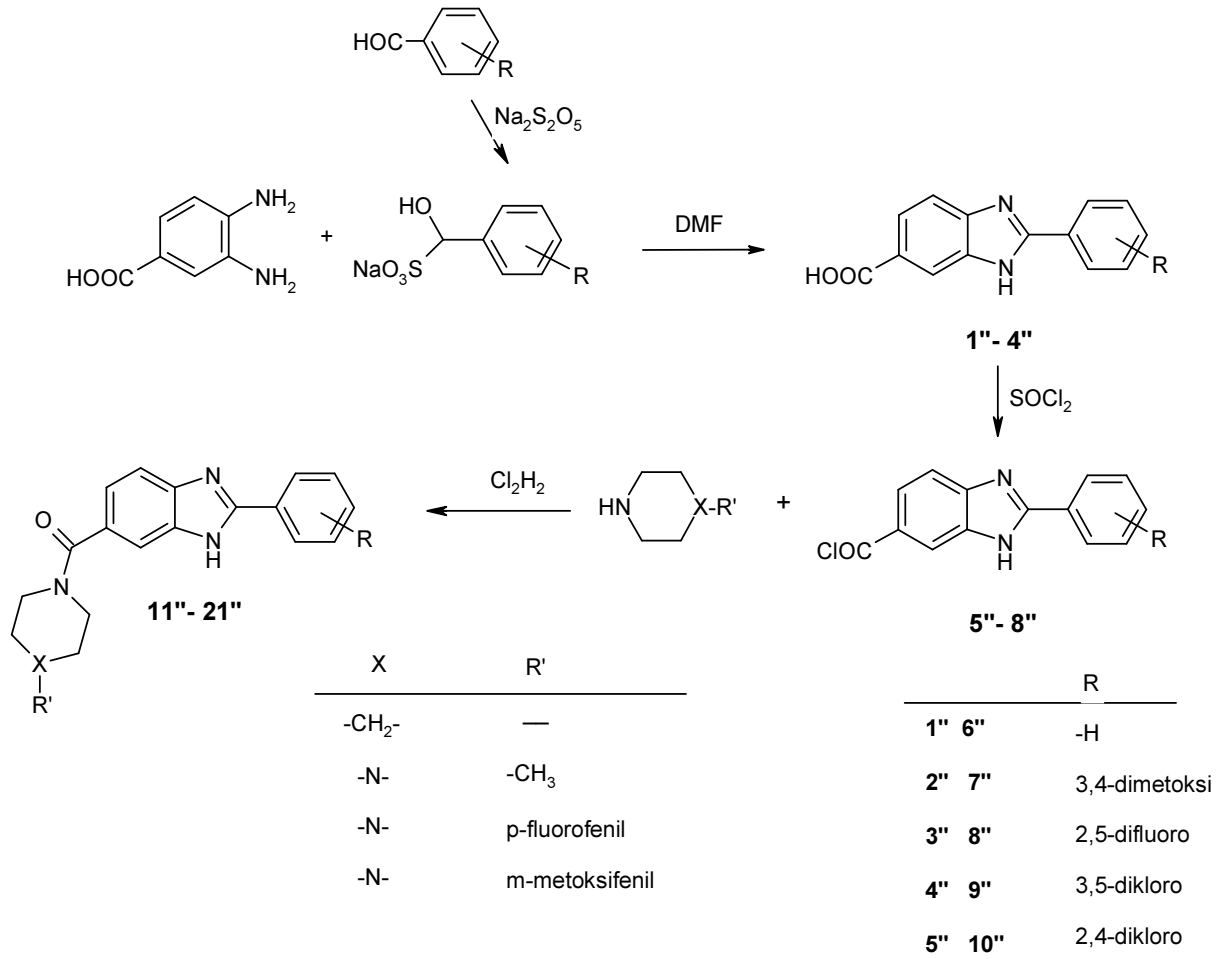
Şema 4: 1'- 30' nolu bileşiklerin sentezi.

2,5-Dikloronitrobenzenin p-klorobenzilamin ile nükleofilik süstitüsyonunun ardından nitro grubunun Zn/HCl ile redüksiyonu ve müteakiben p-karboksibenzaldehitin sodyum metabisülfid tuzu ile benzimidazol halka siklizasyonu sağlanmıştır. Böylece elde edilen, 4-[1-(p-klorobenzil)-5-kloro-1*H*-benzimidazol-2-il]-benzoik asitin SOCl₂ ile reaksiyonu ve sonra da N-metilpiperazin ile amidifikasyon reaksiyonu sonucu açıl klorürü üzerinden **33'** nolu türeve ulaşılmıştır (Şema 5).



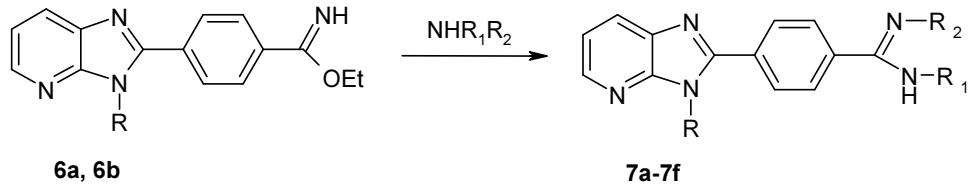
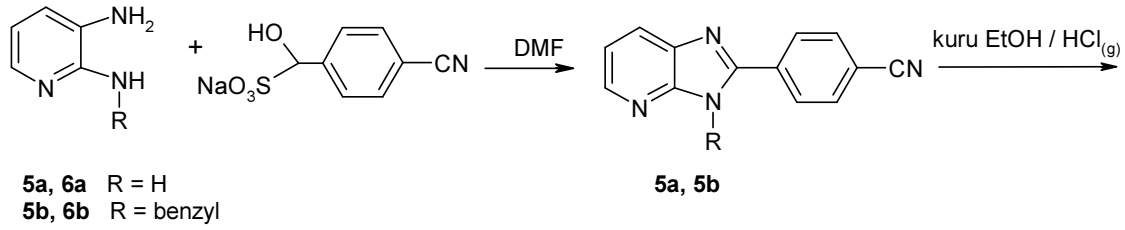
Şema 5: 33' nolu bileşiğin sentezi

11"-21" Türevlerinin sentezi 3,4-diaminobenzoik asit ve sübstüiebenzaldehit sodyum metabisülfid katım ürünlerinden hareketle ve 1'-30' bileşiklerinin sentezinde uygulanan yöntemlerden faydalanılarak gerçekleştirilmiştir (Şema 6).



Şema 6: 11''- 21'' nolu bileşiklerin sentezi.

1-Süstitüe-2-[4-süstitüeamidinofenil]-imidazo[4,5-b]piridin türevleri **7a-7f**, 1,2-diaminopiridin ve p-siyanobenzaldehit sodyum metabisüfit tuzunun DMF li ortamda reaksiyonunun ardından siyano grubunun absolu etanol:kuru HCl (g) ortamında imidat esteri (**6a,6b**) hazırlandıktan sonra istenen aminlerle amidin türevlerinin sentez yöntemi olarak bilinen Pinner Reaksiyonu uygulanarak elde edilmişlerdir (Şema 7).



- | | |
|----------------------|--|
| 7a R = H | R ₁ = H R ₂ = <i>iso</i> -propyl |
| 7b R = H | R ₁ = R ₂ = 4-chlorobenzyl |
| 7c R = H | R ₁ = R ₂ = 2,4-difluorobenzyl |
| 7d R = benzyl | R ₁ = R ₂ = benzyl |
| 7e R = benzyl | R ₁ = H R ₂ = <i>iso</i> -propyl |
| 7f R = benzyl | R ₁ = R ₂ = 4-chlorobenzyl |

Şema 7: 7a-7f türevlerinin sentezi

2-Antimikrobiyal Aktivite Tayini

Antimikrobiyal aktivite tayini için agar diffüzyon ve tüp dilüsyon teknikleri kullanılacaktır. Agar diffüzyon tekniğinde test bileşikleri ve standartlar (streptomisin, ampicilin, flukonazol, mikonazol) uygun besiyerine tatbik edilecektir. Test bileşiklerinin bu teknik ile elde edilen aktiviteleri İnhibisyon Zon Çapları ölçülerek tayin edilecektir. Tüp dilüsyon tekniğinde ise test bileşikleri ve standartların uygun besiyerlerinde dilüsyonları yapıldıktan sonra test edilecek bakteriler bu ortama ilave edilecektir. Besiyeri olarak Muller Hinton Broth ve Muller Hinton Agar, test bakterileri olarak da *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Streptococcus faecalis* (ATCC 19433), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 10145), *Escherichia coli* (ATCC 23556), *Bacillus subtilis* (ATCC 6633), ve *Candida albicans* (ATCC 10231) kullanılacaktır. Test bileşiklerinin bu bakterilere karşı aktiviteleri Minimum İnhibitör Konsantrasyon (MIK) olarak belirlenecektir.

3- Antioksidan Aktivite Tayini

a- Lipid Peroksidasyonu Tayini

Bu projede deney hayvanı olarak sıçan kullanılacaktır. Deney hayvanının dokusu (karaciğer) çıkartıldıktan sonra İşcan (1987)'in bildirdiği yönteme göre mikrozom elde edildikten sonra, Lowry ve ark.'larının yöntemine (Lowry, 1951) göre protein tayini yapılacaktır.

NADPH a bağımlı lipid peroksidasyon, Wills (Wills, 1966 ve Wills, 1969) ve Bishayee (Bishayee, 1971) tarafından bildirilen yönteme göre tayin edilecektir.

b- 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Radikal Ayırıcı Aktivite

Bileşiklerin radikal ayırıcı aktiviteleri DPPH stabil radikalini ağartıcı özellikleri ile test edilmiştir (Blois, MS. 1958) . Bu yöntem sıklıkla antioksidanların antiradikal özelliklerini hesaplamada kullanılmaktadır. DPPH radikal taşıdığı bir elektrondan dolayı 517 nm'de güçlü bir absorpsiyon yapmaktadır. DPPH 100 µM solusyon vermek üzere metanolde çözülüp, bu çözeltinin 1.0 ml'sine 0.1 ml test bileşikleri ve butilhidroksitoluen (BHT) ilave edilmiştir. Oda ısısında 30 dakika bekledikten sonra 517 nm'de absorbans okunmuş ve radikal ayırıcı aktivite radikal redüksiyonunun yüzdesi olarak hesaplanmıştır. Herbir deney 3 defa tekrarlanmıştır. Dimetilsülfoksit çözücü BHT ise referans bileşik olarak kullanılmıştır. Radikal ayırıcı aktivite aşağıdaki eşitlikten hesaplanmıştır.

$$\text{Radikal ayırıcı aktivite\%} = \left\{ \frac{(\text{OD}_{\text{kontrol}} - \text{OD}_{\text{örnek}})}{\text{OD}_{\text{kontrol}}} \right\} \times 100$$

c- Süperoksit Anyonunun inhibisyonu

Yöntem ksantin ve ksantin oksidaz tarafından oluşturulan süperoksit anyonunun kimyasal madde ve standart varlığında sitokrom c'nin ya da nitroblue tetrazolyum tuzlarının redüksiyonunu inhibisyonuna dayanmaktadır (Mc Cord ve Fridovich, 1969).

IV. Analiz ve Bulgular

4-Süstitüebenzaldehyt Sodyum metabisülfıt Tuzlarının Genel Sentez Yöntemleri

4-Süstitüebenzaldehyt (25 mmol), 75 ml etanolde ısıtılarak çözüldü, üzerine 5 ml suda çözülmüş (15 mmol) Na₂S₂O₅ ilave edilip 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. 2 saat buzdolabında bekletilip, süzöldü ve kurutuldu, % 85-95 verimle beyaz renkli ürünler elde edildi (Ridley ve ark., 1965).

4-(Süstitüe-1H-benzimidazol-2-il)-benzoik asit Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

(1'-5') 4-Süstitüebenzaldehytin Na₂S₂O₅ katım ürünü (9.25 mmol) ile uygun *o*-fenilendiamin (9.25 mmol) 10 ml dimetilformamid içerisinde 110 °C'de 4 saat süreyle geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı (Ridley ve ark., 1965). Başlangıç maddesinin bittiği kromatografik olarak tespit edildikten sonra reaksiyona son verildi, reaksiyon ortamı soğutuldu, ürün distile su ilavesiyle çöktüröldü, süzöldü ve etanol-su karışımından kristallendirildi, beyaz renkli ürünler elde edildi.

(4-Fluorobenzil)-(4-kloro-2-nitrofenil)amin

2.0 g (8.86 mmol) 2,5-Dikloronitrobenzen üzerine buz banyosunda 2,03 ml (17.72 mmol) *p*-fluorobenzilamin ilave edildi. 3 ml DMF içerisinde 80°C'de 4 saat geriçeviren soğutucu altında ısıtma işlemi sonucunda reaksiyon ortamı soğutuldu ve distile su ile ürün çöktüröldü, süzöldü, su ile yıkandı ve etnolden kristallendirildi. % 85 verimle 1.98 g turuncu renkli ürün elde edildi E.n: 43 °C (Göker ve ark., 2001; Özden ve ark., 2004 E.n:41-43 °C).

4-Kloro-N-(*p*-fluorobenzil)-1,2-fenilendiamin

0,8 g (2.85 mmol) N-Fluorobenzil-4-kloro-2-nitroanilin oda sıcaklığında 15 ml % 25'lik HCl ve 10 ml etanolde çözüldü. 2.36 g (36.2 mmol) Zn tozu oda sıcaklığında porsiyonlar halinde

reaksiyon ortamına eklendi ve karışım su banyosunda 2 saat süreyle geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı. Başlangıç maddesinin bittiği kromatografik olarak tespit edildikten sonra reaksiyona son verildi. Karışım soğutuldu, % 10'luk NaOH çözeltisi ile ortam alkali yapıldı ve kloroform-su karışımıyla ekstre edilip, susuz Na₂SO₄ üzerinden kurutuldu. Solvan evaporatörde uçurulduktan sonra elde edilen çökelek etanol-su karışımından kristallendirildi. % 78 verimle 0.52 g beyaz renkli ürün elde edildi E.n: 94-95 °C [Göker ve ark., 2001 (E.n: 95 °C); Özden ve ark., 2004].

Süstitüe-*I*H-Benzimidazol Halka Kapama Reaksiyonları için Genel Sentez Yöntemi

(1'-5', 1''-5'' ve 31')

4-(5-Kloro-N-(*p*-fluorobenzil)-*I*H-benzimidazol-2-il)-benzoik asit (31')

0.3 g (1.2 mmol) 4-Kloro-N-(*p*-fluorobenzil)-1,2-fenilendiamin, 0.31 g (1.2 mmol) 4-karboksibenzaldehitin Na₂S₂O₅ katım ürünü ile 10 ml DMF içerisinde 110 °C'de 4 saat süreyle geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı (Ridley ve ark., 1965). Reaksiyon ortamı soğutuldu, ham ürün distile su ilavesiyle çöktürüldü, süzüldü ve etanol-su karışımından kristallendirildi. 0.24 g, %52 verimle beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 256-258 °C.

Karboksamid Türevleri için Genel Sentez Yöntemi (8-10, 18-21, 11'-31', 11''-21'')

Uygun benzimidazol karboksilik asit türevinin (1-3, 11-13, 1'-5', 31' ve 1''-5'') (1.5 mmol), diklorometan içerisindeki (2 mL) çözeltisine SOCl₂ (8 mL) ilave edildi ve geriçeviren soğutucu altında 4 saat, 80 °C de ısıtıldı. SOCl₂ ün fazlası ve çözücü 3 kez toluene ilavesiyle tamamen uçuruldu. Açillenen ürün CH₂Cl₂ (15 mL) de çözüldü, istenen amin türevinin aşırısı (3 mmol) ilave edildi ve karışım 4-12 saat, 50 °C de geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı. Reaksiyon sonunda CH₂Cl₂ evaporatörde uçuruldu ve ham ürün uygun yöntemler ile saflaştırıldı.

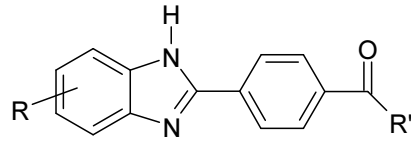
Amidin Bileşikleri için Genel Sentez Yöntemi (7a-7f)

Absolü etanol (5 mL) buz banyosunda soğutulur, 30' kuru HCl gazı bu ortamdan geçirilir ve nitril türevi (**5a** or **5b**) bu solusyona ilave edilir. Reaksiyon balonunun kapağı sıkıca kapatılır ve oda ısısında 36 saat karışması sağlanır. Çözelti kuru eter ile seyreltilir ve beyaz katı şeklinde çöken imidat ester hidroklorid süzülür, eter ile yıkandı ve vakum altında oda ısısında gece boyunca kuruması sağlandı.

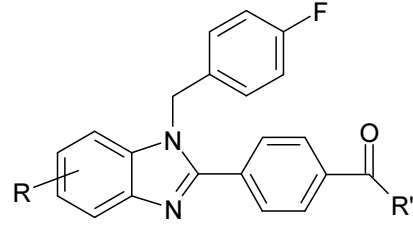
İmidat ester (**6a**, **6b**) ileri saflaştırmalar uygulanmadan yapısı analizlendi ve direkt bir sonraki basamağa geçildi. **6a** veya **6b** (1 mol)' nin 5 mL absolü etanoldeki süspansiyonuna uygun amin (1 mol) ilave edildi ve karışım oda ısısında 24 saat karışması sağlandı. Çözücü vakumda buharlaştırıldı.

Tablo 1. **8-10, 18-21** için *in vitro* antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları (MİK: µg/mL).

Bil. No:	<i>S. aureus</i> ATCC 29253	MRSA- clinical isolate	MRSA 34300	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>C. albicans</i> ATCC 10231
8	>50	>50	>50	>50	>50
9	>50	25	>50	>50	25
10	>50	25	>50	>50	>50
18	25	25	25	25	12.5
19	>50	>50	>50	>50	12.5
20	25	25	25	25	25
21	>50	>50	25	>50	12.5
Ampicillin	3.12	25	1.56	6.25	-
Fluconazole	-	-	-	-	3.12



11'-30'



33'

Tablo 2. 9'-30' ve 33' için *in vitro* antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları (MİK: µg/mL).

Bileşik No:	R'	R	<i>S. aureus</i>	MRSA	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>
11'	N-methylpiperazine	5(6)-H	>100	50	25	25	50
12'	N-methylpiperazine	5(6)-CH ₃	>100	50	50	25	25
13'	N-methylpiperazine	5(6)-Cl	>100	>100	12.5	3.12	12.5
14'	N-methylpiperazine	5(6)-NO ₂	>100	>100	6.25	3.12	6.25
15'	N-methylpiperazine	5,6-dikloro	>100	>100	50	50	25
16'	p-fluorophenylpiperazine	5(6)-H	12.5	25	12.5	6.25	12.5
17'	p-fluorophenylpiperazine	5(6)-CH ₃	12.5	12.5	12.5	6.25	12.5
18'	p-fluorophenylpiperazine	5(6)-Cl	50	25	6.25	3.12	6.25
19'	p-fluorophenylpiperazine	5(6)-NO ₂	25	12.5	3.12	3.12	6.25
20'	p-fluorophenylpiperazine	5,6-dikloro	6.25	6.25	25	12.5	12.5
21'	o-methoxyphenylpiperazine	5(6)-H	>200	>200	50	25	50
22'	o-methoxyphenylpiperazine	5(6)-CH ₃	>200	>200	50	25	25
23'	o-methoxyphenylpiperazine	5(6)-Cl	25	50	25	12.5	25
24'	o-methoxyphenylpiperazine	5(6)-NO ₂	>100	>100	12.5	6.25	12.5
25'	o-methoxyphenylpiperazine	5,6-dikloro	>100	>100	>100	50	25
26'	4-methylpiperidine	5(6)-H	>100	>100	>100	50	50
27'	4-methylpiperidine	5(6)-CH ₃	>100	>100	>100	50	50
28'	4-methylpiperidine	5(6)-Cl	>100	>100	50	50	50
29'	4-methylpiperidine	5(6)-NO ₂	50	25	25	6.25	6.25
30'	4-methylpiperidine	5,6-dikloro	50	50	12.5	6.25	12.5
33'	N-methylpiperazine	5-Cl	25	25	6.25	6.25	6.25
Ampicillin			3.12	25	-	-	-
Fluconazole			-	-	3.12	6.25	12.5

Tablo 3. 9''- 19'' için *in vitro* antimikrobiyal ve antifungal aktivite sonuçları (MİK: µg/mL).

Bil. No:	R	R'	<i>S. aureus</i>	MRSA- (klinik izolat)	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>
9''	piperidin	-H	>25	12.5	12.5	6.25	6.25
10''	piperidin	3,4-dimetoksi	>25	>25	12.5	6.25	6.25
11''	piperidin	2,5-difluoro	12.5	12.5	>25	12.5	12.5
12''	p-nitrofenilpiperazin	-H	>100	>100	>100	>50	>100
13''	o-metoksifenilpiperazin	2,5-difluoro	6.25	6.25	>25	6.25	6.25
14''	o-metoksifenilpiperazin	3,5-dikloro	>100	>100	>50	>100	>100
15''	p-fluorofenilpiperazin	2,5-difluoro	6.25	6.25	>25	6.25	6.25
16''	p-fluorofenilpiperazin	2,4-dikloro	12.5	12.5	12.5	6.25	6.25
17''	p-fluorofenilpiperazin	3,4-dimetoksi	6.25	12.5	>25	>25	6.25
18''	N-metilpiperazin	2,5-difluoro	12.5	>25	>25	6.25	6.25
19''	N-metilpiperazin	3,4-dimetoksi	>25	12.5	12.5	6.25	6.25
Ampicillin			3.12	25	-	-	-
Fluconazole			-	-	3.12	6.25	12.5

Tablo 4 : Bileşik 9,18-21 'in karaciğer LP düzeyleri üzerindeki *in vitro* etkileri

Bileşikler ^a	nmol/mg protein	% of kontrol
9	24.35 ± 1.05	149
18	15.43 ± 0.11	95
19	15.72 ± 0.23	97
20	14.63 ± 0.15	90
21	24.35 ± 1.27	149
Kontrol ^b	16.25 ± 1.45	100
BHT	5.68 ± 0.22	35

^a Konsantrasyon (M), 10⁻³

^b Dimethylsulfoxide sadece, test edilen tüm bileşikler ve BHT için kontrol

Tablo 5: Bileşik 9, 18-21 ve kafeinin EROD enzim aktivitesi üzerindeki *in vitro* etkileri

Bileşikler	EROD	
	pmol/ mg per min	% inhibisyon
9	11.84 ± 0.09	71
18	6.55 ± 0.11	84
19	0.94 ± 0.05	98
20	9.55 ± 0.13	77
21	21.63 ± 0.32	48
Kafein	6.40 ± 0.36	85

Table 6: Bileşik 9, 18-21' in karaciğer süperoksit anyon üretimi üzerine etkileri

Bileşikler	İnkübasyon ortamındaki konsantrasyon (M)	Süperoksit anyon (O ₂ ^{•-}) yakalayıcı etki (% inhibisyon)
Kontrol ^a	DMSO	100±7.2
9	10 ⁻³	67.5±3.5
	10 ⁻⁴	39±1.4
18	10 ⁻³	90±2.1
	10 ⁻⁴	50±0.7
19	10 ⁻³	25±5.0
	10 ⁻⁴	NE*
20	10 ⁻³	99±0.7
	10 ⁻⁴	66±1.4
21	10 ⁻³	62±3.5
	10 ⁻⁴	NE*
Kontrol ^b	Su	100±2.1
Vitamin E	10 ⁻³	83±1.1
	10 ⁻⁴	93±1.4

^a DMSO, bileşikler için kontrol

^b Distile su, Vitamin E için kontrol

Table 7. Physical and spectral data of compounds **8-10, 18-21**.

No	M.p. °C	ESI (+) (M+H) (%100)	¹ H NMR (DMSO-d ₆) δ	Elemental Analiz
8	> 360	430	7.24 (s,2H), 7.35 (s,2H), 7.57 (s, 2H), 7.65 (s,2H), 8.01 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4), 8.17 (m, 4H), 8.35 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4), 10.59 (s, 1H)	Pan W, et al., 2006
9	> 360	464	7.28 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4), 7.36 (2H), 7.65-7.70 (4H), 8.08 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2), 8.19 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4), 8.24 (d, 2H, <i>J</i> = 8.2), 8.36 (d, 2H, <i>J</i> = 7.4), 10.74 (s,1H)	C ₂₇ H ₁₈ ClN ₅ O.HCl.2H ₂ O. Hesap. (%) C: 60.45, H: 4.32, N: 13.05. Analiz: (%) C: 60.06, H: 4.60, N: 13.43
10	> 360	444	2.4 (s, 3H), 7.17 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0), 7.50 (3H), 7.60 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0), 7.76 (s, 2H), 8.12 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8), 8.21 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2), 8.25 (d, 2H, <i>J</i> = 7.8), 8.37 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2), 10.81 (s, 1H)	Liu H, and Miao HQ., 2005
18	> 360	430	7.50-7.52 (m, 2H), 7.64-7.73 (4H), 7.80-7.84 (3H), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> = 8.0), 8.05 (d, 2H, <i>J</i> = 8.4), 8.33 (d, 2H, <i>J</i> = 7.2), 8.44 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 10.8 (s, 1H)	C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O . 2HCl . 2H ₂ O. Hesap. (%) C: 60.23, H: 4.68, N: 13.01. Analiz: (%) C: 60.00, H: 5.08, N: 13.12
19	> 360	430	7.36-7.38 (m, 2H), 7.44-7.49 (m, 3H), 7.62-7.67 (m,3H), 7.81 (dd, 1H, <i>J</i> = 8.4), 8.03 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8), 8.12 (dd, 2H, <i>J</i> = 7.8), 8.17 (d, 2H, <i>J</i> = 8.8), 8.22 (s, 1H), 10.66 (s, 1H)	C ₂₇ H ₁₉ N ₅ O.1.5HCl.3H ₂ O. Hesap. (%) C: 60.25, H: 4.96, N: 13.01. Found (%) C: 59.96, H: 5.30, N: 12.66
20	> 360	460	3.88 (s, 3H), 7.19 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0), 7.48 (s, 2H), 7.75-7.81 (3H), 7.97 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4), 8.16 (d,2H, <i>J</i> = 8.4), 8.24 (d, 2H, <i>J</i> = 8.0), 8.33 (3H), 10.81 (s, 1H).	C ₂₈ H ₂₁ N ₅ O ₂ . 2HCl . H ₂ O Hesap. (%) C: 61.10, H: 4.58, N: 12.72. Analiz: (%) C: 61.06, H: 4.59, N: 12.97.
21	315	490	3.87 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.19 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4), 7.42 (s, 2H), 7.75 (3H), 7.85 (2H), 7.92 (d, 1H, <i>J</i> = 8.4), 8.13 (d, 2H, <i>J</i> = 7.6), 8.25 (d, 2H, <i>J</i> = 7.6), 8.30 (s, 1H), 10.69 (s, 1H).	C ₂₉ H ₂₃ N ₅ O ₃ . 2HCl . 1.2 H ₂ O Hesap. (%) C: 59.63, H: 4.73, N: 11.99. Analiz: (%) C: 59.25, H: 4.62, N: 11.75.

Table 1 . Physical and spectral data of compounds 11-30, 33.

No	Yield (%)	Mp (C°)	Formula	IR (cm-1) (C=O)	MS ESI (+) M+H (%100) (M+H+2) & (M+H+4)	¹ H & ¹³ C NMR (δ ppm-Hz) DMSO-d ₆
11'	30	150	C ₁₉ H ₂₀ N ₄ O . HCl . 0.2 H ₂ O.0.1 AcOEt Calc:C:63.10 H: 6.06 N: 15.17 Anal: C: 62.60 H: 6.22 N:15.64	1610	321	2.20 (s, 3H, N-CH ₃), 2.30 (s, 2H, pip. CH ₂), 2.37 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.32 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.63 (s, 2H, pip. CH ₂), 7.16-7.26 (q, 2H, H _{5,6}), 7.55 (d, 2H, H _{3',5'} , J= 8), 7.67 (d, 2H, H _{4,7} , J _o = 7.6), 8.22 (d, 2H, H _{2',6'} , J= 8), 13.07 (s, 1H, NH). ¹³ C= 42.2, 47.7, 55.1, 112.2, 119.7, 122.5, 123.5, 127.1, 128.3, 131.8, 137.7, 151.2, 169.1.
12'	62	128-132	C ₂₀ H ₂₂ N ₄ O . 0.5 HCl . 0.1 H ₂ O Calc: C: 67.77 H: 6.46 N: 15.81 Anal: C: 67.83 H: 6.25 N: 15.64	1608	335	2.20 (s, 3H, N-CH ₃), 2.30 (s, 2H, pip. CH ₂), 2.37 (s, 2H, pip. CH ₂), 2.44 (s, 3H, Ar- CH ₃), 3.37 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.64 (s, 2H, pip. CH ₂), 7.02-7.08 (m, 1H, H ₄), 7.34-7.49 (m, 2H, H _{6,7}), 7.56 (d, 2H, H _{3',5'} , J = 8), 8.22 (d, 1H, H _{2',6'} , J= 8), 12.91 (s, 1H, NH).
13'	33	134-138	C ₁₉ H ₁₉ ClN ₄ O . 0.5 HCl Calc: C: 61.17 H: 5.27 N: 15.02 Anal: C: 61.28 H: 5.62 N: 14.93	1612	355 357 (35%)	2.24 (s, 3H, N-CH ₃), 2.34 (s, 2H, pip.CH ₂), 2.41 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.36 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.65 (s, 2H, pip. CH ₂), 7.22-7.28 (m, 1H, H ₆), 7.57 (d, 2H, H _{3',5'} , J= 8.4), 7.70 (d, 1H, H ₇ , J _o = 8.2), 7.75 (d, 1H, H ₄ , J _m = 2), 8.23 (d, 2H, H _{2',6'} , J= 8.2), 13.25 (s, 1H, NH).
14'	29	271-274	C ₁₉ H ₁₉ N ₅ O ₃ . 0.5HCl Calc: C: 59.49 H: 5.12 N: 18.26 Anal: C: 59.31 H:5.25 N: 17.87	1605	366	2.20 (s, 3H, N-CH ₃), 2.30 (s, 2H, pip. CH ₂), 2.39 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.37 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.65 (s, 2H, pip. CH ₂), 7.62 (d, 2H, H _{3',5'} , J= 8.4), 7.80 (d, 1H, H ₇ , J _o = 9.2), 8.14-8.17 (dd, 1H, H ₆ , J _o = 9.2, J _m =2.4), 8.28 (d, 2H, H _{2',6'} , J= 8.4), 8.51 (s, 1H, H ₄).
15'	17	286-290	C ₁₉ H ₁₈ Cl ₂ N ₄ O . 0.4 H ₂ O Calc: C: 57.56 H: 4.78 N: 14.13 Anal: C: 57.56 H: 4.63 N: 13.86	1604	389 391 (80%)	2.19 (s, 3H, N-CH ₃), 2.28 (s, 2H, pip. CH ₂), 2.36 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.36 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.63 (s, 2H, pip. CH ₂), 7.57 (d, 2H, H _{3',5'} , J= 8), 7.87 (s, 2H, H _{4,7}), 8.21 (d, 2H, H _{2',6'} , J= 8), 13.38 (s, 1H, NH).
16'	50	304	C ₂₄ H ₂₁ FN ₄ O Calc: C: 71.98 H: 5.29 N: 13.99 Anal: C: 72.00 H: 4.94 N: 13.73	1628	401	3.12 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.17 (s, 1H, pip. CH ₂), 3.53 (s, 1H, pip. CH ₂), 3.77 (s, 1H, pip. CH ₂), 6.97-7.01 (m, 2H, H _{2',6'}), 7.06-7.10 (m, 2H, H _{3',5'}), 7.21-7.26 (q, 2H, H _{5,6}), 7.56 (d, 1H, H, J= 7.2), 7.63 (d, 2H, H _{3',5'} , J= 8), 7.70 (d, 1H, H, J= 8), 8.26 (d, 2H, H _{2',6'} , J= 8), 13.07 (s, 1H, NH).
17'	27	301-305	C ₂₅ H ₂₃ FN ₄ O Calc: C: 72.45 H: 5.59 N: 13.52 Anal: C: 72.26 H: 5.63 N: 13.33	1630	415	2.44 (s, 3H, Ar- CH ₃), 3.11 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.16 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.53 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.79 (s, 2H, pip. CH ₂), 6.97-7.02 (m, 2H, H _{2',6'}), 7.05-7.10 (m, 2H, H _{3',5'}), 7.43-7.57 (m, 3H, H _{4,6,7}), 7.61 (d, 2H, H _{3',5'} , J = 8), 8.23 (d, 2H, H _{2',6'} , J= 8), 12.90 (s, 1H, NH).
18'	35	251-255	C ₂₄ H ₂₀ ClFN ₄ O Calc: C: 66.28 H: 4.64 N: 12.88 Anal: C: 66.34 H: 4.29 N: 12.75	1613	435 437 (54%)	3.10 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.17 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.52 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.79 (s, 2H, pip. CH ₂), 6.97-7.01 (m, 2H, H _{2',6'}), 7.06-7.10 (m, 2H, H _{3',5'}), 7.26 (m, 1H, H ₆), 7.59 (m, 1H, H ₄), 7.64 (d, 2H, H _{3',5'} , J= 8), 7.76 (m, 1H, H ₇), 8.25 (d, 2H, H _{2',6'} , J= 8), 13.26 (s, 1H, NH).
19'	36	315	C ₂₄ H ₂₀ FN ₅ O ₃ . 0.1 H ₂ O Calc: C: 64.45 H: 4.55 N: 15.66 Anal: C: 64.46 H: 4.34 N: 15.46	1614	446	3.11 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.18 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.52 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.80 (s, 2H, pip. CH ₂), 6.98-7.01 (m, 2H, H _{2',6'}), 7.06-7.10 (m, 2H, H _{3',5'}), 7.68 (d, 2H, H _{3',5'} , J= 8), 7.81 (s, 1H, H ₇), 8.16 (d, 1H, H ₆ , J= 8.8), 8.30 (d, 2H, H _{2',6'} , J= 8), 8.52 (s, 1H, H ₄), 13.64 (s, 1H, NH).
20'	7	345-348	C ₂₄ H ₁₉ Cl ₂ FN ₄ O Calc:C: 61.42 H: 4.08 N: 11.94 Anal: C: 61.18 H: 3.90 N: 11.69	1612	469 471 (80%), 473 (14%)	3.10 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.17 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.51 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.79 (s, 2H, pip. CH ₂), 6.97-7.01 (m, 2H, H _{2',6'}), 7.06-7.10 (m, 2H, H _{3',5'}), 7.64 (d, 2H, H _{3',5'} , J= 8), 7.90 (s, 2H, H _{4,7}), 8.25 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8), 13.42 (s, 1H, NH).

21'	73	192-196	$C_{25}H_{24}N_4O_2 \cdot 0.2 C_2H_5OH \cdot 0.4 C_3H_8O$ Calc: C: 71.67 H: 6.42 N: 12.57 Anal: C: 71.14 H: 6.15 N: 12.25	1627	413	2.98 (m, 4H, pip.CH ₂), 3.52 (s, 2H, pip.CH ₂), 3.77 (s, 5H, pip.CH ₂ & O-CH ₃), 6.84-7.0 (m, 4H, H _{3',4',5',6'}), 7.22 (m, 2H, H _{5,6}), 7.55 (d, 1H, H ₄ , J=6.8), 7.62 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8), 7.69 (d, 1H, H ₇ , J=7.6), 8.25 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8), 13.08 (s, 1H, NH).
22'	55	189-192	$C_{26}H_{26}N_4O_2 \cdot 0.5 H_2O$ Calc: C: 71.70 H: 6.25 N: 12.86 Anal: C: 71.69 H: 5.93 N: 12.59	1613	427	2.43 (s, 3H, Ar-CH ₃), 2.99 (m, 4H, pip.CH ₂), 3.52 (s, 2H, pip. CH ₂), 3.78 (s, 5H, pip. CH ₂ & O-CH ₃), 6.85-6.99 (m, 4H, H _{3',4',5',6'}), 7.04-7.54 (m, 3H, H _{4,6,7}), 7.60 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8), 8.21 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8), 12.87 (s, 1H, NH).
23'	48	269-272	$C_{25}H_{23}ClN_4O_2 \cdot 0.25 H_2O$ Calc: C: 66.51 H: 5.25 N: 12.41 Anal: C: 66.61 H: 5.11 N: 12.25	1612	447 449 (40%)	2.98 (m, 4H, pip.CH ₂), 3.52 (s, 2H, pip.CH ₂), 3.77 (s, 5H, pip.CH ₂ & O-CH ₃), 6.84-7.02 (m, 4H, H _{3',4',5',6'}), 7.24 (dd, 1H, H ₆ , J _o =8.8, J _m =2.0), 7.63 (d, 3H, H _{3',5'} & H ₇ , J=8.4), 7.67 (s, 1H, H ₄) 8.24 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8.4), 13.24 (s, 1H, NH).
24'	48	296-299	$C_{25}H_{23}N_5O_4 \cdot 0.1 C_2H_5OH$ Calc: C: 65.50 H: 5.14 N: 15.15 Anal: C: 65.36 H: 4.87 N: 14.93	1609	458	2.99 (m, 4H, pip.CH ₂), 3.52 (s, 2H, pip.CH ₂), 3.78 (s, 5H, pip.CH ₂ & O-CH ₃), 6.84-7.05 (m, 4H, H _{3',4',5',6'}), 7.65-7.67 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8.4), 7.75 (s, 1H, H ₇), 8.13-8.25 (d, 1H, H ₆ , J=8.0), 8.28 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8.4), 8.54 (s, 1H, H ₄), 13.68 (s, 1H, NH).
25'	19	294-298	$C_{25}H_{22}Cl_2N_4O_2$ Calc: C: 62.38 H: 4.61 N: 11.64 Anal: C: 62.03 H: 4.42 N: 11.36	1609	481 483 (42%) 485 (6%)	3.01 (m, 4H, pip.CH ₂), 3.52 (s, 2H, pip.CH ₂), 3.79 (s, 5H, pip.CH ₂ & O-CH ₃), 6.86-7.01 (m, 4H, H _{3',4',5',6'}), 7.64 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8.0), 7.89 (s, 2H, H _{4,7}), 8.25 (d, 1H, H _{2',6'} , J=8.0), 13.42 (s, 1H, NH).
26'	36	204-208	$C_{19}H_{19}N_3O \cdot 1.7 H_2O$ Calc: C: 67.92 H: 6.72 N:12.51 Anal: C: 67.71 H: 6.36 N: 12.71	1602	306	1.38-1.53 (m, 6H, pip. H _{3,4,5}), 2.93 (m, 2H, pip. H ₆), 3.56 (s, 2H, pip. H ₂), 7.19-7.22 (m, 2H, H _{5,6}), 7.45 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8.0), 7.55-7.57 (m, 2H, H _{4,7}), 8.17 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8.0), 8.66 (br. s, 1H, NH).
27'	13	246-250	$C_{20}H_{21}N_3O \cdot 0.6 H_2O$ Calc: C: 72.75 H: 6.77 N: 12.73 Anal: C: 72.52 H: 6.37 N: 12.80	1603	320	1.49-1.64 (m, 6H, pip.H _{3,4,5}), 2.43 (s, 3H, Ar-CH ₃), 3.05 (t, 2H, pip.H ₆), 3.60 (m, 2H, pip.H ₂), 7.02-7.47 (m, 3H, H _{4,5,6}), 7.53 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8.0), 8.20 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8.0), 12.89 (s, 1H, NH).
28'	20	262-265	$C_{19}H_{18}ClN_3O \cdot 0.6 H_2O$ Calc: C: 65.08 H: 5.52 N: 11.98 Anal: C: 64.90 H: 5.13 N: 11.97	1603	340 342 (32%)	1.49-1.63 (m, 6H, pip. H _{3,4,5}), 2.99 (t, 2H, pip. H ₆), 3.61 (m, 2H, pip. H ₂), 7.24-7.26 (dd, 1H, H ₆ , J _o =8.2, J _m =1.6), 7.55 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8.0), 7.61-7.64 (d, 1H, H ₇ , J _o =8.2), 7.68 (s, 1H, H ₄), 8.23 (d, 2H, H _{2',6'}).
29'	14	302-306	$C_{19}H_{18}N_4O_3 \cdot 0.1 C_3H_8O$ Calc: C: 65.04 H: 5.31 N:15.72 Anal: C: 64.93 H: 4.86 N: 15.57	1603	351	1.50-1.63 (m, 6H, pip.H _{3,4,5}), 3.31 (s, 2H, pip.H ₆), 3.62 (s, 2H, pip.H ₂), 7.60 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8.0), 7.80 (d, 1H, H ₇ , J _o =8.8), 8.14-8.17 (dd, 1H, H ₆ , J _o =8.8, J _m =2.0), 8.27 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8.0 Hz), 8.51 (s, 1H, H ₄), 13.71 (s, 1H, NH).
30'	24	369-373	$C_{19}H_{17}Cl_2N_3O \cdot 0.1 H_2O$ Calc: C: 60.68 H: 4.61 N: 11.17 Anal: C: 60.56 H: 4.96 N: 11.07	1600	374 376 (88%) 378 (18%)	1.49-1.62 (m, 6H, pip.H _{3,4,5}), 3.30 (s, 2H, pip.H ₆), 3.61 (s, 2H, pip.H ₂), 7.56 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8.0), 7.89 (s, 2H, H _{4,7}), 8.22 (d, 2H, H _{2',6'} , J=8.0), 13.46 (br.s, 1H, NH).
33'	29	125-127	$C_{26}H_{24}ClFN_4O$ Calc: C: 67.45 H: 5.23 N: 12.10 Anal: C: 66.96 H: 5.11 N: 12.07	1619	463 465 (32%)	2.20 (s, 3H, N-CH ₃), 2.28 (s, 2H, pip.CH ₂), 2.37 (s, 2H, pip.CH ₂), 3.32 (s, 2H, pip.CH ₂), 3.64 (s, 2H, pip.CH ₂), 5.63 (s, 2H, N-CH ₂), 7.04 (t, 2H, H _{3',5'} , J=8.4), 7.11 (t, 2H, H _{2',6'} , J=8.4), 7.31(d, 1H, H ₆ , J=8), 7.53 (d, 2H, H _{3',5'} , J=8.0), 7.57 (s, 1H, H ₇), 7.79 (d, 1H, H _{2',6'} , J=8.0), 7.82 (s, 1H, H ₄). ¹³ C= 42.1, 46.3, 47.7, 55.1, 113.3, [116.2 & 116.4 (J=21.2)], 119.5, 123.7, 127.6, 128.0, [128.9 & 129.0 (J=7.7)], 129.8, 131.2, [133.36 & 133.38 (J=2.6)], 135.4, 138.1, 144.2, 154.6, [160.9 & 163.3 (J=242.4)], 168.8.

Sonuç ve Öneriler

İlk olarak proje kapsamında sentezleri planlanan bileşiklerden aynı molekül üzerinde iki benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiş ve bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan aktiviteleri (lipid peroksidasyonu ve radikal ayırıcı özellikleri) tayin edilmiştir. Bu aşamada elde edilen bileşiklerin orta derecede etkili oldukları saptanmış ve bu sonuçlardan hazırlanan makale Central European Journal of Chemistry dergisinde yayına gönderilmiştir. **1'- 30' ve 33'** Bileşiklerinin sentez, yapı aydınlatılması ve antimikrobiyal-antioksidan etkileri üzerinde yürütülen çalışmalar “Yeni Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması, Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi” adlı **yüksek lisans tezi** olarak hazırlanmakla birlikte bu çalışmada yer alan bileşiklerin sentez ve antimikrobiyal etki sonuçları Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem. dergisinde yayına gönderilmiştir. **1"-21"** Bileşikleri sentezlenmiş, kimyasal yapıları aydınlatılmış, antibakteriyal etkileri incelenmiş ve yayına hazırlanmaktadır. Bu bileşikler üzerindeki antioksidan aktivite çalışmaları (lipid peroksidasyonunun inhibisyonu, süperoksit radikal ayırıcı ve 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) radikal ayırıcı) da devam etmektedir. Amidino türevleri (**7a-7d**) daha önceden sentezlenmiş olan ve benzer yapıya sahip amid analogları ile birlikte değerlendirilerek yayına hazırlanmaktadır.

Bundan sonraki hedefimiz, proje kapsamında ve bugüne kadar elde edilen veriler ışığında *daha aktif moleküllerin* tasarlanması, sentezleri ve aktivitelerinin tayin edilmesidir.

VI. Kaynaklar

- ABDEL-RAHMAN, A.E., MAHMOUD, A.M., EL-NAGGAR, G.M., EL-SHERIEF, H.A. (1983). Synthesis and Biological Activity of Some New Benzimidazolyl-azetidin-2-ones and-thiazolidin-4-ones. *Pharmazie*, **38** (9) : 589-590.

- ABOU-SHADI, H., EL-TALIAWI, G., NABIH, I., KAMEL, M.M., ZAYED, A., FADDAH, L.M., (1979). Synthesis and Antibacterial Activity of Some Nitrobenzimidazoles and 2(3H) Benzimidazolones. *Pharmazie*, **34** : 576.
- AGH-ATABAY, N.M., DULGER, B., GUCİN, F. (2003) Synthesis and investigation of antimicrobial activity of some bisbenzimidazole-derived chelating agents *Eur. J. Med. Chem.*, **38** : 875-881.
- ATEŞ, Z., SÜZEN, S., BÜYÜKBİNGÖL, E., CAN-EKE, B., İŞCAN, M. (1997) Effects of a benzimidazole compound on monooxygenase activities. *Il Farmaco* **52** (11), 703-706.
- AYHAN-KILCIGİL, G., ALTANLAR, N. (2003) Synthesis and antimicrobial activities of some new benzimidazole derivatives, *Il Farmaco.*, **58**: 1345-1350.
- BADAWEY, 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.
- 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, 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.
- 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.
- BISHAYEE, S., BALASUBRAMANIAN, A.S. (1971) *Neurochem.* **18**, 909-920.
- BLOIS, M.S. (1958) Antioxidant determinations by the use of stable free radical. *Nature* 181:1199-1200
- BUECHTER, D. D. (1998) Free radicals and oxygen toxicity. *Pharm. Res.*, **5** (5): 253-260.
- BÜRLI, 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, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **14**, 1253-1257.

- CAN-EKE, B., PUSKULLU, M. O., BUYUKBINGOL, E., ISCAN, M. (1998) Study on the antioxidant capacities of some benzimidazoles in rat tissues, *Chemico-Biol. Interact.*, **113**: 65-67.
- COHEN, G. (1988) Oxygen radicals and Parkinson's disease. In: Oxygen Radicals and Tissue Injury, pp. 130-135. Ed. B. Halliwell. Federation of American Societies for Experimental Biology, Washington.
- DAVIDSE, L.C., FLACH, W. (1978). Interaction of Thiabendazole with Fungal Tubulin. *Biochim. Biophys. Acta.*, **543** : 82-90.
- DAWSON, T.M., DAWSON, V.L. AND SNYDER, S.H. (1992) A novel neuronal messenger molecule in brain: the free radical nitric oxide. *Ann. Neurol.*, **32**: 297-311.
- 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 againsts *Giardia lamblia* In Vitro . *The Journal of Infectious Diseases*, **162** : 1408-1411.
- 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.
- FOKS, H., MIECZYSLAW, J. (1978). Pyrazine Derivatives. IX. Synthesis and Tuberculostatic Activity of 2-Pyrazinylbenzimidazoles. *Acta Pol. Pharm.*, **35** (3) : 281-288.
- FUJIMOTO, K. (1967). Studies on the Relation Between Chemical Structure and Antimicrobial Action of Nitrofuran Derivatives.I. Antibacterial Activity In Vitro. *Nippon Kagaku Ryohogakukai Zasshi* **15**(3) : 228-245, Ref. CA. : **67**, 97907v, 1967.
- GÖKER, H., KUŞ, C., ABBASOĞLU, U.; (1995) "Synthesis of 1,2,5(6)-Trisubstituted Benzimidazoles and Evaluation of Their Antimicrobial Activities" *Arch.Pharm. (Weinheim)*, **328**, 425-430.
- GÖKER, H., TERBİZLİ, E. (1996). Synthesis of 1,2-Disubstituted Benzimidazole-5(6)-Carboxamides and Evaluation of Their Antimicrobial Activity. *Il Farmaco*, **51**(1) : 53-58.

- GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., AYHAN, G., ALTANLAR, N. (1998). Synthesis of some new benzimidazolecarboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *Il Farmaco*, **51**(1) : 53-58.
- GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., SÜZEN, S., KUŞ, C., ALTANLAR, N.; “Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New N-Substituted carboxyamido-1H-benzimidazole Derivatives” *Arch.Pharm.Pharm. Med. Chem.*, **334**, 148-152 (2001).
- GÖKER, H., KUŞ, C., BOYKIN, D.W., YILDIZ, S., ALTANLAR, N.; “Synthesis of Some New 2-Substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and Their Potent Activity Against *Candida Species*” *Bioorg. Med. Chem.*, **10**, 2589-2596 (2002)
- HALLIWELL, B. AND GUTTERIDGE, J.M.C. (1989) Free radicals in Biology and Medicine, 2nd Edn. Clarendon, Oxford.
- HALLIWELL, B. (1994) Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr. Rev.*, **52**: 253-265.
- 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.
- İŞCAN M. Studies on the activities of drug metabolizing enzymes in liver 10,000 g supernatant fraction and Ca aggregated microsomes of guinea pig. *Journal of Biochemistry (Turk)*, **12**, 1-8, 1987
- JI, Y.-H., BUR, D., HASLER, W., SCHMITT, R., DORN, A., BAILLY, C., WARING, M.J., HOCHSTRASSER, R., LEUPIN, W. (2001). Tris-benzimidazole derivatives: Design, synthesis and DNA sequence recognition. *Bioorg. Med. Chem.* **9**, 2905-2919.
- JIN, S., KIM, J. S., SIM, S.-P., LIU, A., PILCH, D.S., LIU, L.F., LaVOIE, E.J. Heterocyclic bibenzimidazole derivatives as Topoisomerase I inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **10**, 719-723.
- 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.
- KUŞ, C., GÖKER, H., AYHAN, G., ERTAN, R., ALTANLAR, N., AKIN, A.; “Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Piperidinyl Benzimidazoles” *Il Farmaco*, **51**(6), 413-417 (1996).

- LIU H, MIAO HQ. Preparation of benzimidazoles and imidazopyridines as heparanase inhibitors. *PCT Int. Appl.* (2005), 75 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2005030206 A1 20050407 CAN 142:373830 AN 2005:300252.
- 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.
- LOWRY, D.H. , ROSEBROUGH, N.J., FARR A.L., RANDALL, R.F. Protein measurement with the Folin phenol reagent, *J. Biol. Chem.*, **193**, 265-275, 1951
- MANN, J., BARON, A., OPOKU-BOAHEN, Y., JOHANSSON, E., PARKINSON, G., KELLAND, L.R., NEIDLE, S. (2001). A new class of symmetric bisbenzimidazole-based DNA minor groove-binding agents showing antitumor activity. *J. Med. Chem.* **44**, 138-144.
- MARAKOS, P., PAPAKONSTANTINOUGAROUFALIAS, S., TANI, E., KOUROUNAKIS, P.N., ATHANASIOU, G., CHYTYROGLOU-LADA, A. (2002) Synthesis and antifungal and antioxidant properties of some new 5-substituted-4-amino(or aryl)-3-mercapto-4(H)-1,2,4-triazoles, *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* **52** (7) : 572-577.
- MEKAPATI, S.B., HANSCH, C. (2001) Comparative QSAR studies on bibenzimidazoles and terbenzimidazoles inhibiting topoisomerase I., *Bioorg. Med. Chem.* **9** : 2885-2893.
- McCORD. J. FRIDOWICH. I. 1969. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *J. Biol. Chem.* 243. 6049-6055
- ORRENIUS, S., MCANKEY, D.J., BELLOMO, G., NICOTERA, P. (1989) Role of Ca⁺² in toxic cell killing. *Trends Pharmac. Sci.*, **10** : 281-285.
- PACKER, J. E., MAHOOD, J. S., MORA-ARELLANO, V. O., SLATER, T. F., WILLSON, R. L., WOLFENDEN, B. S. (1982) Free radicals and singlet oxygen scavengers, reaction of peroxy radical with β -Carotene, Diphenylfuran and 1,4-diazobicyclo-2,2,2-octane. *Biochem. Biophys. Res. Chhom.*, **98**: 901-906.
- PAN,W., MIAO HQ, XU YJ, NAVARRO EC, TONRA JR, CORCORAN E, LAHIJI A, KUSSIE P, KISELYOV AS, WONG WC, LIU H. 1-[4-(1H-Benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-3-[4-(1H-benzoimidazol-2-yl)-phenyl]-urea derivatives as small molecule heparanase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett.* 2006; 16: 409-412.
- RANGARAJAN, M., KIM, J.S., SIM, S.-P., LIU, A., LIU, L.F., LaVOIE, E.J. (2000). Topoisomerase I inhibition and cytotoxicity of 5-bromo- and 5-phenylterbenzimidazoles. *Bioorg. Med. Chem.* **8**, 2591-2600.
- REITER, R.J. (1998) Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin. *Progress in Neurobiology.*, **56**: 359-384.

- RIDA, S. M., LABOUTA, I.M., SALAMA, H.M., GHANY, Y.S., EL-GHAZZAUI, E., KADER, O. (1986a). 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., BADAWY, E.I.S.A.M. (1986b). Novel Benzimidazoles with Potential Antimicrobial and Antineoplastic Activities. *Pharmazie*, **41**(8) : 563-565.
- Ridley, H.F., Spickett, R.G.W., TIMMIS, G.M. (1965) A New Synthesis of Benzimidazoles and Aza-analogs *J. Heterocyclic Chem.* **2**, 453-
- 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.
- WILLS, ED. (1966) *Biochem. J.* **99**, 667-676.
- WILLS, ED. (1969) *Biochem. J.* **113**, 333-341.
- WISEMAN, H., SMITH, Ch., ARNSTEIN, H., ET AL., The antioxidant action of ketoconazole and related azoles; comparison with tamoxifen and cholesterol. *Chem. Biol. Interact.*, **79**, 229
- YILDIZ-ÖREN, I., YALÇIN, İ., AKI-ŞENER, E., UÇARTÜRK, N. (2004) Synthesis and structure-activity relationships of new antimicrobial active multisubstituted benzazole derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*,

VII. Ekler

a) Mali Bilanço ve Açıklamaları

- Ankara Üniversitesi Araştırma Fonu Yönetim Kurulu'nun 17.11.2004 tarih ve 11 sayılı toplantısında proje bütçesi 46.000.000.000 TL olarak onaylanmıştır.

Harcamalar:

300 Hizmet Alımları

Tarih	Nereye Ödendiği	Tutar
15.04.2005	TÜBİTAK Enstrümental Analiz Laboratuvarı	94.400
	Toplam	94.400

400 Tüketim Mal ve Malzemeleri

Tarih	Nereden Alındığı	Adet	Tutar
15.06.2005	Ünitay Med. San. Ltd. Şti.	63 kalem	3.753.280
31.05.2005	İnterlab Lab. Ürünleri San. Tic. Aş.	99 kalem	17.517.316
11.05.2006	Biostar-Ahmet Öğretmen	13 kalem	1.091.500
		Toplam	22.362.096

600 Makine ve Teçhizat

Tarih	Nereden Alındığı	Tutar
06.04.2005	ABM ANKARA LTD. ŞTİ. (3 adet Bunsen marka ısıtıcılı magnetik karıştırıcı)	2.407.200
19.06.2006	BETA LAB. CİH. LTD. ŞTİ (1 adet yağlı vakum pompası)	4.460.400
	Toplam	6.867.600

b) Makine ve Teçhizatın Konumu ve İlerideki Kullanımına Dair Açıklamalar (BAP Demirbaş numaraları dahil)

Proje dahilinde 3 adet Bunsen marka ısıtıcılı magnetik karıştırıcı ve 1 adet Vacuborat marka yağlı vakum pompası alınmıştır ve bu cihazlar Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarında kullanılmaktadır.

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Demirbaş No:

Isıtıcılı magnetik karıştırıcı: 404-16, 404-17 ve 404-18

Vakum pompası : 1419

c) Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar (varsa Kesim III'de yer almayan analiz ayrıntıları)

d) Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar)

Bildiriler

1. C. Kuş, M. Tunçbilek, G. Ayhan-Kılıcıgil, B. Can-Eke, T. Çoban, “*Synthesis and Antioxidant Capacities of Some New Benzimidazole Derivatives*” 4th Eurasian Meeting on Heterocyclic Chemistry, August 27-August 31, 2006, Thessaloniki-Greece. (1-PO17)
2. C. Kuş, G. Ayhan-Kılıcıgil, M. Tunçbilek, N. Altanlar, “*Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-[4-Substituted piperazin-1-yl] carboxamide Derivatives of New Benzimidazoles*” ISOPS 7th International Symposium on Pharmaceutical Sciences, June 24-27, 2003, Ankara-Türkiye

e) Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler

- 1- **Kuş,C.**, Sözüdönmez, F., Altanlar, N. “*Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Novel 2-(4-Substitutedcarboxamidophenyl)-1H-Benzimidazole Derivatives*” Arch. Pharm. Chem. Life Sci. 2009, 342, 54–60.
- 2- “*Yeni Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması, Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi*” adlı **Yüksek Lisans tezi**.
- 3- **Kuş,C.**, Ayhan-Kılıcıgil,G., Tunçbilek, M., Altanlar, N., Çoban, T., Can-Eke, B., İşcan, M. “*Synthesis, Antimicrobial and Antioxidant Activities of Some Benzimidazole Derivatives*” *Letters in Drug Design & Discovery*, 2009, 6, ???-??? (ISSN: 1570-1808)

NOT :Verilen kesin rapor 2 nüsha olarak ciltsiz şekilde verilecek, kesin rapor Komisyon onayından sonra ciltlenerek bir kopyasının yer aldığı CD veya disket ile verilecektir.