



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**YENİ BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZ,
YAPI AYDINLATILMASI, ANTİMİKROBİYAL VE
ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Fatma SÖZÜDÖNMEZ

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Canan KUŞ**

2008- ANKARA

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**YENİ BAZI BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZ, YAPI
AYDINLATILMASI, ANTİMİKROBİYAL VE ANTİOKSİDAN AKTİVİTELERİNİN
İNCELENMESİ**

Fatma SÖZÜDÖNMEZ

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Canan Kuş

**Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü
tarafından 2005-08- 03- 050 proje numarası ile desteklenmiştir.**

2008 - ANKARA

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Tezli Yüksek Lisans Programı

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

Tez Savunma Tarihi: 22 / 07 / 2008



Prof. Dr. Rahmiye ERTAN
Ankara Üniversitesi
Jüri Başkanı



Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Hakan GÖKER
Ankara Üniversitesi



Prof. Dr. Ayla BALKAN
Hacettepe Üniversitesi



Doç. Dr. Canan KUŞ
Ankara Üniversitesi
Raportör

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	ii
İçindekiler	iii
Önsöz	viii
Simgeler ve Kısaltmalar	ix
Şekiller	x
Denklemler	xvii
Çizelgeler	xviii
1. GİRİŞ	1
1.1. Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan Bileşikler	1
1.1.1. Bakteri Hücre Duvar Sentezini İnhibe Eden Bileşikler	5
1.1.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Bileşikler	6
1.1.3. Folik Asit Sentezini İnhibe Eden Bileşikler	8
1.1.4. DNA Giraz Enzimini İnhibe Eden Bileşikler	9
1.2. Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Bileşikler	10
1.2.1. Ergosterole Geridönüşümsüz Bağlanan Bileşikler	10
1.2.2. Lanosterol 14- α -Demetilaz İnhibe Ederek Ergosterol Sentezini Bloke Eden Bileşikler	10
1.2.3. Skualen Epoksidazı İnhibe Ederek Ergosterol Sentezini Bloke Eden Bileşikler	11
1.2.4. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Bileşikler	12
1.2.5. β -1,3-D-Glukan Sentez İnhibitörleri	12
1.2.6. Mitoz Bölünmeyi İnhibe Eden Bileşikler	13
1.2.7. Amino Asitlerin Hücre İçine Transferini Bloke Eden Bileşikler	13
1.3. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	19
1.4. Serbest Radikaller	56
1.4.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)	57
1.4.1.1. Süperoksit Radikali ($O_2^{\cdot-}$)	60
1.4.1.2. H_2O_2	61
1.4.1.3. Hidroksil Radikali ($HO^{\cdot}$)	62
1.4.1.4. Singlet Oksijen (O_2)	63

1.4.1.5. Peroksil Radikali (HOO $\cdot$)	63
1.4.1.6. Hipokloröz Asit (HOCl)	64
1.4.2. Reaktif Azot Türleri (RAT)	64
1.4.2.1. Nitrikoksit Radikali (NO $\cdot$)	64
1.4.2.2. Peroksinitrit (ONOO $\cdot$)	65
1.4.3 Lipid Peroksidasyonu (LP)	65
1.4.4. Oksidatif Stres	66
1.4.5. Antioksidan Bileşikler	67
1.4.6. Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Bileşikler	68
1.4.6.1. α – Tokoferol (E Vitamini)	69
1.4.6.2. Askorbik Asit (C Vitamini)	70
1.4.6.3. β – Karoten	70
1.4.6.4. Likopen	71
1.4.6.5. Folik asit	71
1.4.6.6. İndol- 3- Karbinol	72
1.4.7. Antioksidan Etkili Bazı Kimyasal Bileşikler ve Etki Mekanizmaları	73
1.4.7.1. Melatonin (N – Asetil – 5 – metoksi - triptamin)	73
1.4.7.2. İndol- 3- propiyonik asit	74
1.4.7.3. İndolinik Nitroksitler	75
1.4.7.4. α – Lipoik asit	76
1.4.7.5. Glutatyon	77
1.4.7.6. Koenzim Q ₁₀	77
1.4.8. Oksidatif Stresin Neden Olduğu ve Antioksidan Bileşiklerin Tedavisinde Kullanıldığı Hastalıklar	78
1.4.8.1. Hipertansiyon	78
1.4.8.2. Ateroskleroz	79
1.4.8.3. Alzheimer Hastalığı	80
1.4.8.4. Parkinson Hastalığı	81
1.4.8.5. Diyabet	82
1.4.9. Yaşlanmaya Karşı Antioksidanların Kullanımı	83
1.4.10. Kanser Tedavisinde Antioksidanların Kullanımı	83
1.5. Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	85

1.6.	Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	91
1.7.	Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	96
1.7.1.	Açillenmiş o-nitroarilaminlerden hareketle	96
1.7.2.	o-Fenilendiamin ile karboksilik asitler, asit anhidritleri, esterler ya da amidlerden hareketle	97
1.7.3.	o-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle	99
1.7.4.	o-Fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden hareketle	99
1.7.5.	o-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle	99
1.7.6.	2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla	101
1.7.7.	Siyanojenbromür ile reaksiyonuyla	102
2.	GEREÇ VE YÖNTEM	103
2.1.	Tasarlanan Türevlerin Sentezleri	103
2.1.1.	4-Karboksibenzaldehitin Na ₂ S ₂ O ₅ Katım Ürünlerinin Hazırlanması	103
2.1.2.	4-[5(6)-(nonsüstitüe,-kloro,-metil,-nitro) ve 5,6-dikloro]-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit Türevlerinin Sentezi	103
2.1.3.	4-(5-Kloro- <i>N</i> ¹ -(<i>p</i> -fluorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit Bileşiğinin Sentezi	103
2.1.4.	5(6)-süstitüe-2-{4-[(4-süstitüe-piperazin/piperidin-1-il)karbonil]fenil}-1 <i>H</i> -benzimidazol Türevlerinin Sentezi	104
2.2.	Materyal ve Yöntem	109
2.2.1.	Sentez Edilen Maddelerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	109
2.2.1.1.	Kromatografik Analizler	109
2.2.1.2.	Erime Noktası Tayinleri	109
2.2.1.3.	Elementel Analiz	109
2.2.1.4.	Spektral Analizler	110
2.2.2.	Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	110
3.	BULGULAR	112
3.1.	4-Karboksibenzaldehitin Sodyumbisülfid Tuzunun Sentezi	112
3.2.	Başlangıç Maddelerinin Sentezi	112
3.2.1.	4-(-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit (1)	112
3.2.2.	4-(5(6)-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit (2)	113

3.2.3. 4-(5(6)-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit (3)	113
3.2.4. 4-(5(6)-Nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit (4)	114
3.2.5. 4-(5,6-Dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit (5)	114
3.2.6. <i>N</i> ¹ -(4-fluorobenzil)-2-nitro-4-kloroanilin	115
3.2.7. <i>N</i> ¹ -(4-fluorobenzil)-2-amino-4-kloro-anilin	115
3.2.8. 4-(5-Kloro- <i>N</i> ¹ -(<i>p</i> -fluorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)benzoik asit (1f)	116
3.3. Karboksamid Yapısı Taşıyan Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi	118
3.3.1. 2-[4-(4-(<i>N</i> -Metilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (3)	118
3.3.2. 2-[4-(4-(<i>N</i> -Metilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (4)	121
3.3.3. 2-[4-(4-(<i>N</i> -Metilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (5)	123
3.3.4. 2-[4-(4-(<i>N</i> -Metilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol (6)	125
3.3.5.2-[4-(4-(<i>N</i> -Metilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (7)	127
3.3.6. 2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil)fenil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (8)	129
3.3.7.2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (9)	131
3.3.8. 2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (10)	133
3.3.9. 2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol (11)	135
3.3.10.2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil)fenil]-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (12)	137
3.3.11. 2-[4-(4-(<i>o</i> -Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (13)	139
3.3.12.2-[4-(4-(<i>o</i> -Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (14)	141
3.3.13.2-[4-(4-(<i>o</i> -Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (15)	143
3.3.14. 2-[4-(4-(<i>o</i> -Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-nitro-1 <i>H</i> -	

benzimidazol (16)	145
3.3.15. 2-[4-(4-(<i>o</i> -Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (17)	147
3.3.16. 2-[4-(4-(<i>N</i> -piperidin-1-il)karbonil)fenil]-1 <i>H</i> -benzimidazol (18)	149
3.3.17. 2-[4-(4-(<i>N</i> -piperidin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-metil-1 <i>H</i> -benzimidazol (19)	151
3.3.18. 2-[4-(4-(<i>N</i> -piperidin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (20)	153
3.3.19. 2-[4-(4-(<i>N</i> -piperidin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-nitro-1 <i>H</i> -benzimidazol (21)	155
3.3.20.2-[4-(4-(<i>N</i> -piperidin-1-il)karbonil)fenil]-5,6-dikloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (22)	157
3.3.21.5-Kloro- <i>N</i> ¹ -(<i>p</i> -fluorobenzil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]fenil}-1 <i>H</i> -benzimidazol (23)	159
3.4. Sentez Edilen Türevlerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması	162
3.4.1. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları	162
3.4.2. Tüp Dilüsyon Yöntemi	163
3.5. Sentez Edilen Türevlerin Antioksidan Aktivite Çalışmaları	165
4. TARTIŞMA	169
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	173
ÖZET	176
SUMMARY	177
KAYNAKLAR	178
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI	196
ÖZGEÇMİŞ	198

ÖNSÖZ

Yeni ilaç etken maddelerinin tasarımı, sentez yöntemlerinin geliştirilmesi, yapılarının aydınlatılması ve bu maddelerin nitel-nicel analizleri Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nın başlıca çalışma konusudur. İlaç etken maddesi sentezine ilgi duyduğum ve bu dalda uzmanlık kazanmak istediğim için lisansüstü eğitimimde Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'nı tercih ettim. Bu amaçla hazırladığım tez çalışmada, benzimidazol türevi bazı yeni bileşiklerin sentezlenmesi, antibakteriyel ve antioksidan aktivitelerinin araştırılması planlanmıştır.

Yüksek Lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, sorunlarımla yakından ilgilenen, her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Canan KUŞ'a tüm içtenliğimle sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında bana rahat bir çalışma ortamı sağlayan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dekanı Sayın Prof. Dr. Seçkin ÖZDEN'e, Farmasötik Kimya ABD önceki dönem başkanı Sayın Prof. Dr. Doğu NEBİOĞLU'na ve yeni dönem başkanı Sayın Prof. Dr. Erdem BÜYÜKBİNGÖL'e teşekkürlerimi ve şükranlarımı sunarım.

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

Çalışmalarım sırasında desteklerini her zaman fazlasıyla hissettiğim Sayın Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK'e, Sayın Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL'e, , Sayın Prof. Dr. Süreyya ÖLGEN'e, Sayın Doç. Dr. Zeynep ATEŞ-ALAGÖZ'e, Dr. Ecz. Mehmet ALP'e, Uzm. Ecz. Selen GÜRKAN'a, Uzm. Ecz. Pınar VAROL'a,

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

Mikrobiyolojik çalışmaların yapılmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Nurten ALTANLAR'a ve antioksidan çalışmaların yapılmasında yardımcı olan Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Benay CAN-EKE'ye ve Sayın Prof. Dr. Tülay ÇOBAN'a ,

Büyük fedakarlıklar göstererek bu yaşa gelmemi sağlayan, sevgi ve şefkatini hiçbir zaman eksik etmeyen, varlıklarından ötürü her zaman kendimi şanslı saydığım canım aileme ve tüm sevdiklerime,

İçtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

BHT	=	Butilhidroksitoluen
DHFR	=	Dihidrofolat Redüktaz
DMF	=	Dimetilformamid
DMSO	=	Dimetilsülfoksit
DPPH	=	2,2,Difenil-1-pikrilhidrazil
EMPL	=	Eritrosit Membran Lipid Peroksidasyonu
EROD	=	7-Etoksiresorufin O-deetilaz
FAD	=	Flavin Adenin Dinükleotid
FMN	=	Flavin Mono Nükleotid
FONO ₂	=	5-Fluoro-2-(5'-nitro-2'-furyl) benzimidazol
HPLC	=	Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi
LP	=	Lipid Peroksidasyonu
MİK	=	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
MRSA	=	Metisiline Rezistan (Dirençli) <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	=	Metisiline Rezistan (Dirençli) <i>Staphylococcus epidermidis</i>
NADPH	=	Nikotinamid Adenin Dinükleotidfosfat
βNAG	=	N-Asetil-β-D-glukozaminidaz
NMT	=	N-Mristol-Transferaz
RAT	=	Reaktif Azot Türleri
ROT	=	Reaktif Oksijen Türleri
PABA	=	<i>p</i> -aminobenzoik asit
PROD	=	7-Pentoksiresorufin O-depentilaz
QSAR	=	Kantitatif Yapı-Aktivite İlişkileri
SOD	=	Superoksit dismutaz
SGPT	=	Glutamatpiruvat transaminaz
TBARB	=	Tiyobarbutirik asit reaktif bileşikler

ŞEKİLLER

Şekil 1.1 :	Giriş	2
Şekil 1.2 :	Giriş	2
Şekil 1.3 :	Giriş	2
Şekil 1.4 :	Giriş	2
Şekil 1.5 :	Giriş	2
Şekil 1.6 :	Giriş	4
Şekil 1.1.1 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	5
Şekil 1.1.2 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	5
Şekil 1.1.3 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	6
Şekil 1.1.4 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	7
Şekil 1.1.5 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	7
Şekil 1.1.6 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	7
Şekil 1.1.7 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	8
Şekil 1.1.8 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	8
Şekil 1.1.9 :	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	9
Şekil 1.1.10:	Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	9
Şekil 1.2.1 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	10
Şekil 1.2.2 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	11
Şekil 1.2.3 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	11
Şekil 1.2.4 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	11
Şekil 1.2.5 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	11
Şekil 1.2.6 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	11
Şekil 1.2.7 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	12
Şekil 1.2.8 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	12
Şekil 1.2.9 :	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	13
Şekil 1.2.10:	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	13
Şekil 1.2.11:	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	14
Şekil 1.2.12:	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	15
Şekil 1.2.13:	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	15
Şekil 1.2.14:	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	16
Şekil 1.2.15:	Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	17

Şekil 1.2.16: Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan İlaçlar	17
Şekil 1.3.1 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	20
Şekil 1.3.2 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	20
Şekil 1.3.3 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	22
Şekil 1.3.4 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	22
Şekil 1.3.5 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	23
Şekil 1.3.6 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	24
Şekil 1.3.7 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	24
Şekil 1.3.8 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	24
Şekil 1.3.9 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	24
Şekil 1.3.10: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	24
Şekil 1.3.11: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	25
Şekil 1.3.12: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	25
Şekil 1.3.13: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	26
Şekil 1.3.14: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	27
Şekil 1.3.15: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	27
Şekil 1.3.16: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	27
Şekil 1.3.17: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	28
Şekil 1.3.18: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	28
Şekil 1.3.19: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	30
Şekil 1.3.20: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	30
Şekil 1.3.21: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	31
Şekil 1.3.22: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	32
Şekil 1.3.23: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	32
Şekil 1.3.24: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	32
Şekil 1.3.25: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	33
Şekil 1.3.26: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	34
Şekil 1.3.27: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	34
Şekil 1.3.28: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	34
Şekil 1.3.29: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	35
Şekil 1.3.30: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	35
Şekil 1.3.31: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	36
Şekil 1.3.32: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	36

Şekil 1.3.33: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	36
Şekil 1.3.34: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	37
Şekil 1.3.35: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	40
Şekil 1.3.36: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	40
Şekil 1.3.37: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	41
Şekil 1.3.38: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	41
Şekil 1.3.39: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	42
Şekil 1.3.40: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	42
Şekil 1.3.41: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	43
Şekil 1.3.42: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	43
Şekil 1.3.43: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	43
Şekil 1.3.44: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	43
Şekil 1.3.45: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	44
Şekil 1.3.46: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	45
Şekil 1.3.47: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	45
Şekil 1.3.48: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	45
Şekil 1.3.49: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	46
Şekil 1.3.50: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	46
Şekil 1.3.51: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	46
Şekil 1.3.52: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	47
Şekil 1.3.53: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	48
Şekil 1.3.54: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	48
Şekil 1.3.55: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	48
Şekil 1.3.56: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	49
Şekil 1.3.57: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	51
Şekil 1.3.58: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	51
Şekil 1.3.59: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	52
Şekil 1.3.60: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	52
Şekil 1.3.61: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	53
Şekil 1.3.62: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	54
Şekil 1.3.63: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	54
Şekil 1.3.64: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	55
Şekil 1.3.65: Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	55

Şekil 1.4.1 : Araşidonik asit matabolizması	58
Şekil 1.4.2 : Solunumsal patlama	59
Şekil 1.4.3 : Sitokrom P450 redüktazın O_2^- üretmesi	60
Şekil 1.4.4 : Süperoksit Radikali Oluşumu	61
Şekil 1.4.5 : Zarar görmüş bir hücrenin antioksidanlarla tedavi edilmesi	68
Şekil 1.4.6 : α – Tokoferol (E Vitamini)	69
Şekil 1.4.7 : Askorbik Asit (C Vitamini)	70
Şekil 1.4.8 : β – Karoten	70
Şekil 1.4.9 : Likopen	71
Şekil 1.4.10 : Folik asit	72
Şekil 1.4.11 : İndol- 3- karbinol	72
Şekil 1.4.12 : Melatonin (<i>N</i> -Asetil-5-metoksi-triptamin)	73
Şekil 1.4.13 : İndol- 3- propiyonik asit	74
Şekil 1.4.14 : İndol-3-propiyonik asidin hidroksil radikali aracılı oksidasyonu	75
Şekil 1.4.15 : İndolinik nitroksitler tarafından peroksil ve alkil radikalinin tutulmasının mekanizması.	76
Şekil 1.4.16 : α – Lipoik asit	76
Şekil 1.4.17 : Koenzim Q_{10}	77
Şekil 1.4.18 : Damar duvarlarında aterosklerozun oluşumu	79
Şekil 1.5.1 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	85
Şekil 1.5.2 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	85
Şekil 1.5.3 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	86
Şekil 1.5.4 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	86
Şekil 1.5.5 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	87
Şekil 1.5.6 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	87
Şekil 1.5.7 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	88
Şekil 1.5.8 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	88
Şekil 1.5.9 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	88
Şekil 1.5.10 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	89
Şekil 1.5.11 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	89
Şekil 1.5.12 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	89
Şekil 1.5.13 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	90

Şekil 1.5.14 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	90
Şekil 1.5.15 : Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri	90
Şekil 1.6.1 : Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	91
Şekil 1.6.2 : Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	92
Şekil 2.1.1 : 5(6)-Süstitüe-2-{4-[(4-süstitüe-piperazin/piperidin-il)karbonil]-fenil} 1 <i>H</i> -benzimidazol türevlerinin (3-22) sentezi	105
Şekil 2.1.2 : 5-Kloro- <i>N</i> ¹ -(<i>p</i> -fluorobenzil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil] fenil}-1 <i>H</i> - benzimidazol (23) sentezi	106
Şekil 3.1.1 : Bileşik 1f nin ¹ H-NMR spektrumu	117
Şekil 3.1.2 : Bileşik 1f nin Mass spektrumu	117
Şekil 3.1.3 : Bileşik 3 nin ¹ H-NMR spektrumu	119
Şekil 3.1.4 : Bileşik 3 ün ¹³ C-NMR spektrumu	120
Şekil 3.1.5 : Bileşik 3 ün Mass spektrumu	120
Şekil 3.1.6 : Bileşik 4 ün ¹ H-NMR spektrumu	122
Şekil 3.1.7 : Bileşik 4 ün Mass spektrumu	122
Şekil 3.1.8 : Bileşik 5 in ¹ H-NMR spektrumu	124
Şekil 3.1.9 : Bileşik 5 in Mass spektrumu	124
Şekil 3.1.10 : Bileşik 6 nin ¹ H-NMR spektrumu	126
Şekil 3.1.11 : Bileşik 6 nin Mass spektrumu	126
Şekil 3.1.12 : Bileşik 7 nin ¹ H-NMR spektrumu	128
Şekil 3.1.13 : Bileşik 7 nin Mass spektrumu	128
Şekil 3.1.14 : Bileşik 8 in ¹ H-NMR spektrumu	130
Şekil 3.1.15 : Bileşik 8 in Mass spektrumu	130
Şekil 3.1.16 : Bileşik 9 un ¹ H-NMR spektrumu	132
Şekil 3.1.17 : Bileşik 9 un Mass spektrumu	132
Şekil 3.1.18 : Bileşik 10 un ¹ H-NMR spektrumu	134
Şekil 3.1.19 : Bileşik 10 un Mass spektrumu	134
Şekil 3.1.20 : Bileşik 11 in ¹ H-NMR spektrumu	136
Şekil 3.1.21 : Bileşik 11 in Mass spektrumu	136
Şekil 3.1.22 : Bileşik 12 nin ¹ H-NMR spektrumu	138
Şekil 3.1.23 : Bileşik 12 nin Mass spektrumu	138
Şekil 3.1.24 : Bileşik 13 ün ¹ H-NMR spektrumu	140
Şekil 3.1.25 : Bileşik 13 ün Mass spektrumu	140

Şekil 3.1.26 : Bileşik 14 ün ^1H -NMR spektrumu	142
Şekil 3.1.27 : Bileşik 14 ün Mass spektrumu	142
Şekil 3.1.28 : Bileşik 15 in ^1H -NMR spektrumu	144
Şekil 3.1.29 : Bileşik 15 in Mass spektrumu	144
Şekil 3.1.30 : Bileşik 16 nın ^1H -NMR spektrumu	146
Şekil 3.1.31 : Bileşik 16 nın Mass spektrumu	146
Şekil 3.1.32 : Bileşik 17 nin ^1H -NMR spektrumu	148
Şekil 3.1.33 : Bileşik 17 nin Mass spektrumu	148
Şekil 3.1.34 : Bileşik 18 in ^1H -NMR spektrumu	150
Şekil 3.1.35 : Bileşik 18 in Mass spektrumu	150
Şekil 3.1.36 : Bileşik 19 un ^1H -NMR spektrumu	152
Şekil 3.1.37 : Bileşik 19 un Mass spektrumu	152
Şekil 3.1.38 : Bileşik 20 nin ^1H -NMR spektrumu	154
Şekil 3.1.39 : Bileşik 20 nin Mass spektrumu	154
Şekil 3.1.40 : Bileşik 21 in ^1H -NMR spektrumu	156
Şekil 3.1.41 : Bileşik 21 in Mass spektrumu	156
Şekil 3.1.42 : Bileşik 22 nin ^1H -NMR spektrumu	158
Şekil 3.1.43 : Bileşik 22 nin Mass spektrumu	158
Şekil 3.1.44 : Bileşik 23 ün ^1H -NMR spektrumu	160
Şekil 3.1.45 : Bileşik 23 ün ^{13}C -NMR spektrumu	161
Şekil 3.1.46 : Bileşik 23 ün Mass spektrumu	161
Şekil 5.1.1:4-[5-Nitrofurfuriliden)amino]-3-metiltiyomorfolin 1,1- dioksit	173
Şekil 5.1.2 : 5-Nitrofuran türevleri ile serbest radikal oluşumunun mekanizması	174

DENKLEMLER

Denklem 1.4.1	: Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi	58
Denklem 1.4.2	: CCl_4 'ün serbest radikal oluşturmaları	59
Denklem 1.4.3	: H_2O_2 'nin in vivo olarak oluşumu	61
Denklem 1.4.4	: Fenton Reaksiyonu	62
Denklem 1.4.5	: Haber-Weiss Reaksiyonu	62
Denklem 1.4.6	: Russel mekanizması	63
Denklem 1.4.7	: H_2O_2 'nin HOCl 'e dönüştürülmesi	64
Denklem 1.4.8	: Peroksinitrit radikalının oluşumu	65
Denklem 1.4.9	: E vitaminin yağ asitleri ile reaksiyonu	69
Denklem 1.6.1	: Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	93
Denklem 1.6.2	: Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	93
Denklem 1.6.3	: Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	94
Denklem 1.6.4	: Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	95
Denklem 1.6.5	: Benzimidazollerin kimyasal özellikleri	95
Denklem 1.7.1	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	96
Denklem 1.7.2	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	97
Denklem 1.7.3	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	98
Denklem 1.7.4	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	98
Denklem 1.7.5	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	98
Denklem 1.7.6	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	99
Denklem 1.7.7	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	99
Denklem 1.7.8	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	100
Denklem 1.7.9	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	100
Denklem 1.7.10	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	100
Denklem 1.7.11	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	101
Denklem 1.7.12	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	101
Denklem 1.7.13	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	102
Denklem 1.7.14	: Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	102

ÇİZELGELER

Çizelge 1.3.1 : Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri	50
Çizelge 1.4.1 : Serbest radikal oluşumuna yol açan endojen ve eksojen etmenler	57
Çizelge 2.1.1 : Sentezlenen Karboksamido Benzimidazol Türevi Sonuç Bileşikler	108
Çizelge 3.4.1 : Sentezlenen Sonuç Bileşiklerin Antimikrobiyal Aktivite Sonuçları (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları)	164
Çizelge 3.5.1 : Sonuç bileşiklerin <i>in vitro</i> karaciğer LP düzeyleri üzerine etkileri	166
Çizelge 3.5.2: Süperoksit Radikalini Süpürücü Etki Tayini	168

1. GİRİŞ

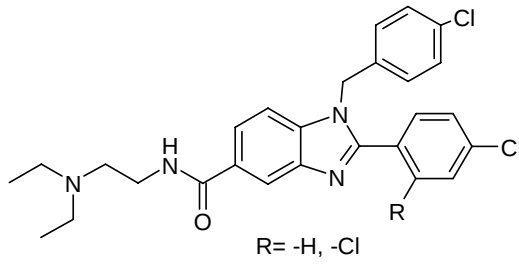
Günümüzde mikrobik enfeksiyonların tedavisinde kullanılan pekçok ilaç bulunmasına rağmen, mikroorganizmaların antimikrobiyal etkili ilaçlara kısa sürede rezistans kazanması, istenmeyen yan etkiler, toksik etkiler ve AIDS gibi immun sistem hastalıklarına bağlı olarak ortaya çıkan *Pneumocystis carinii* pnömonisi ve diğer fırsatçı enfeksiyonlara karşı ideal özelliklere sahip kemoterapötik bileşiklerin henüz geliştirilememiş olması nedeniyle bu alandaki çalışmalar devam etmektedir (Kuş ve Alp, 2002, Lorand ve Kocsis, 2007).

Klinik kullanımda, antibakteriyel ya da antifungal etkili benzimidazol türevi bulunmamakla birlikte, karbendazim ve tiyabendazol vb. benzimidazol türevlerinin fungus mikrotübüllerini etkileyerek mitoz bölünmeyi inhibe etmelerine ait bilgiler araştırmacılara yeni bileşiklere ulaşma hevesi vermektedir (Davidse ve Flach, 1978).

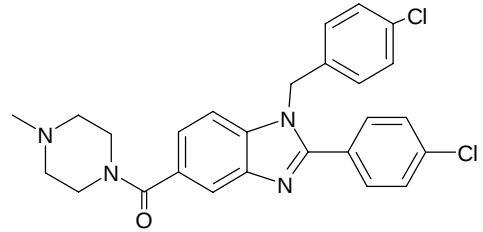
Amidinobenzimidazol türevlerinin MRSA (Metisiline Rezistan *Staphylococcus aureus*) patojenine karşı *in vitro* ortamda yüksek antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildiren çalışmalar rapor edilmektedir (Weidner-Wells ve ark., 2001, Göker ve ark., 2005a, 2005b, 2005c; Özden ve ark., 2005, Ateş-Alagöz ve ark., 2006).

Benzimidazol karboksamid türevleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar sonucunda antimikrobiyal açıdan umut vaad eden türevlere ulaşıldığı da bildirilmektedir. Göker ve ark. ları 1996 yılında N-(2-(dialkilamino)etil)benzimidazol-5(6)/5-karboksamid [Şekil 1.1], 1998 yılında benzimidazol-5(6)/5-piperazinkarboksamid [Şekil 1.2], 2001 yılında ise 4-[5-süstitüe-1-(süstitüebenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)-N-(2-(dialkilamino)etil)-benzamid [Şekil 1.3], 2004 ve 2005 yıllarında ise Özden ve ark., ları sırası ile, 4-(1-(4-klorobenzil)-5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-N-(2-(alkilamino)etil)benzamid [Şekil 1.4] ve etil 2-(4-((2-(etilamino)etil)karbamoyl)-fenil)-1-(2,4-diklorobenzil)-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat [Şekil 1.5] türevi bileşikler üzerinde yaptıkları

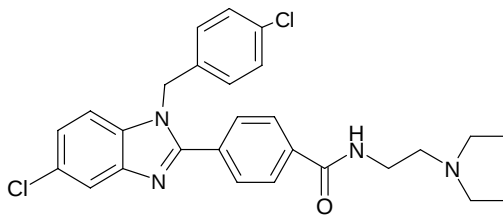
çalışmalarda benzimidazol halkasında elektron çekici grupların ve 1. konumda ise sübstitübenzil grubunun bulunması ile antibakteriyel ve antifungal etkilerin arttığını bildirmektedirler.



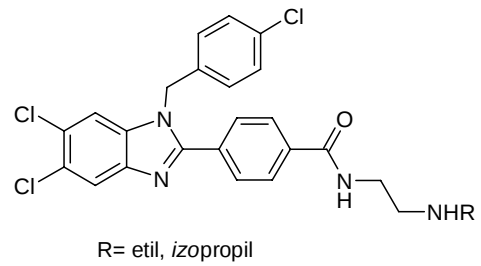
[Şekil 1.1]



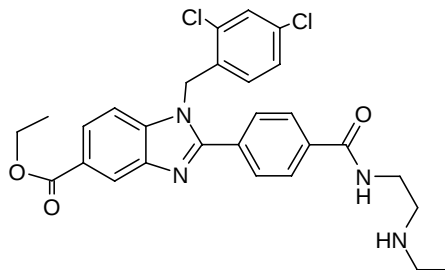
[Şekil 1.2]



[Şekil 1.3]



[Şekil 1.4]



[Şekil 1.5]

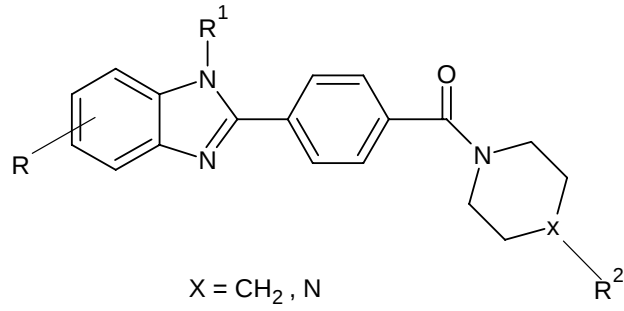
Granülosit ya da monositlerde üretilen ROT (reaktif oksijen türü)'lerinin mantarlara karşı etki gösterdiğini bildiren çalışmaların (Vazquez, ve ark., 1998) yanı sıra aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve eozinofillerde gözlenen solunumsal patlama (superoksit oluşumuna etki eden moleküler oksijenin hızlı tüketimi) sonunda, aralarında süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), ve singlet oksijenin (O_2) de yer aldığı reaktif oksijen ara ürünleri gibi güçlü oksidan maddelerin oluştuğunu ve bunların mikrobisidal etki gösterdiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır (Gülay, Z., 2006).

İlaçlar etkilerini organizmadaki makromoleküller ile etkileşerek sergilemektedirler. Bu etkileşim, ilgili makromolekülün fonksiyonunu değiştirerek biyokimyasal ya da fizyolojik değişikliklerin başlatılması şeklinde yürümektedir. Azol antifungaller için henüz netlik kazanmamış olmakla birlikte antifungal etki mekanizmalarının araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda, lipid peroksidasyon inhibisyonu ve endojen reaktif oksijen türlerinin indüklenmesi ile antifungal aktivite arasındaki ilişkileri rapor eden çalışmalar mevcuttur. Marakos ve ark., (2002) antifungal etki mekanizmalarını aydınlatmak üzere yaptıkları çalışmaların sonucunda, mikonazol ile artan endojen ROT düzeyinin indüklenmesini, kısmi olarak fungal katalaz ve peroksidaz aktivitelerinin inhibisyonu ile açıklamaktadırlar. Kobayashi ve ark., (2002) da kandida izolatlarında endojen ROT artışı ile mikonazol duyarlılığını araştırmışlar ve fungus hücrelerindeki ROT üretimi ile MİK değerleri arasında ters orantı olduğunu bildirmişlerdir.

Klinik kullanıma sahip bir azol antifungal olan ketokonazolün mikrozomal ve lipozomal sistemlerde lipid peroksidasyonunu (LP) inhibe ettiği ve kandida türlerine karşı fungistatik etkisinin LP inhibisyonu ile tanımlanan membran stabilize edici etkisi ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir (Wiseman ve ark., 1991).

Benzimidazol türevlerinin lipid peroksidasyonunu inhibe ettiğini bildiren raporlar da mevcuttur (Can-Eke ve ark, 1998; Ayhan-Kılıcıgil ve ark., 2004, 2005; Kerimov ve ark., 2007; Kuş ve ark., 2004, 2008).

Yukarıda yer alan çalışmalardan esinlenerek, biz de 5(6)-süstitüe-2-{4-[(4-süstitüepiperazin/piperidin-1-il)karbonil]fenil}-1*H*-benzimidazol ve 5-süstitüe-1-(süstitüebenzil)-2-{4-[(4-süstitüe-piperazin/piperidin-1-il)karbonil]fenil}-1*H*-benzimidazol türevlerini [Şekil 1.6] sentezleyerek, bu bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidan aktivitelerini *in vitro* olarak test etmeyi ve elde edilen biyolojik verileri, mevcut literatür bilgileri doğrultusunda değerlendirmeyi amaçladık.



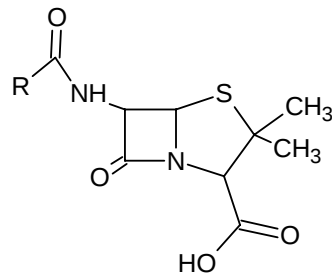
[Şekil 1.6]

1.1. Bakteriyel Enfeksiyonların Tedavisinde Kullanılan Bileşikler

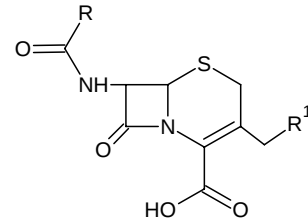
Etki mekanizmalarına göre bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

1.1.1. Bakteri Hücre Duvar Sentezini İnhibe Eden Bileşikler

1) Beta-laktam antibiyotikler: Beta laktam (dört üyeli siklik amid) halkası taşırlar. Bakteri hücre duvarı sentezinde rol oynayan transpeptidaz enzimini inhibe ederler. Ayrıca bakterinin lizisine neden olan hücre duvarı otolitik enzimlerini de aktive ederler. Penisilinler [Şekil 1.1.1] ve sefalosporinler [Şekil 1.1.2] bakterisidal etki gösteren beta-laktam antibiyotiklerdendirler (Jacob, 1998). Penisilin-beta-laktamaz inhibitörü kombinasyonlarına örnek olarak amoksisilin-klavulanik asit ve ampisilin-sulbaktam verilebilir. Bunlardan başka monobaktamlar (aztreonam) ve karbapenemler (imipenem) diğer β -laktam antibakteriyel ilaçlar arasında sayılabilir. Aztreonam parenteral yoldan kullanılan sentetik bir beta-laktam antibiyotiktir. Bakteri hücre duvarı içinde bulunan spesifik penisilin bağlayıcı proteinlere (PBP'ler) bağlanarak bakteri hücre duvarı sentezini inhibe eder (Jacob, 1998).



[Şekil 1.1.1]



[Şekil 1.1.2]

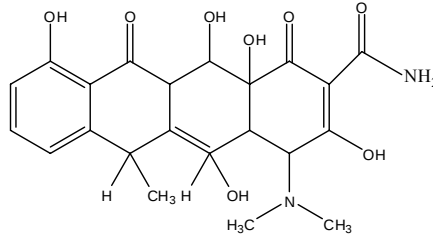
2) Vankomisin: Glikopeptid yapıda bir antibiyotiktir. Bakterinin hücre duvarı sentezini inhibe eder. Bakterisidal etkilidir. Etkisini bakteri hücre duvarının sentezinde kullanılan öncü birimlere bağlanarak gösterir ve hücre membranının permeabilitesini artırır. Ayrıca RNA sentezini de inhibe eder. Dolayısıyla bu ikili

etki mekanizması nedeniyle vankomisine karşı rezistan yaygın görülen bir durum değildir (Jacob, 1998).

1.1.2. Protein Sentezini İnhibe Eden Bileşikler

1) Aminoglikozidler: Heksoz çekirdeğine glikozidik bağla birleşmiş karakteristik amino şeker yapısındadırlar. Bakteri ribozomlarına direkt etkileriyle protein sentezini inhibe ederler. Protein sentezinin ilk aşamalarında mRNA'nın ribozomlara uygun olarak bağlanmasını engeller. Genetik kodun yanlış okunmasına, dolayısıyla azaltılmış veya anormal protein sentezine neden olurlar. Bakterisidal etkilidirler. Gentamisin, tobramisin ve amikasin verilebilecek örneklerdendir (Ertan, 2000).

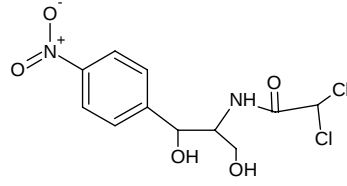
2) Tetrasiklinler: Polisiklik naftasenkarboksamid türevleridir. 30-S Ribozomlarına bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Bakteriyostatiktirler. Doksisiklin [Şekil 1.1.3] ve minosiklin önemli tetrasiklinlerdendir. Kolera tedavisinde ilk tercih edilen ilaç grubudur (Jacob, 1998).



[Şekil 1.1.3]

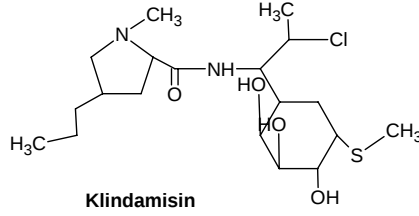
3) Makrolitler: Bir lakton halkası ve bir veya daha fazla deoksi şeker içerirler. Duyarlı mikroorganizmaların ribozomlarında 50-S alt ünitesine bağlanarak protein sentezini inhibe ederler. Genellikle bakteriyostatiktirler. Eritromisin, klaritromisin ve azitromisin bu gruptadır (Jacob, 1998).

4) Kloramfenikol : Nitrobenzen türevidir [Şekil 1.1.4]. Tifo tedavisinde ilk tercih edilen ilaç grubudur. Bakteri ribozomlarının 50-S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Bakteriyostatiktir (Ertan, 2000).



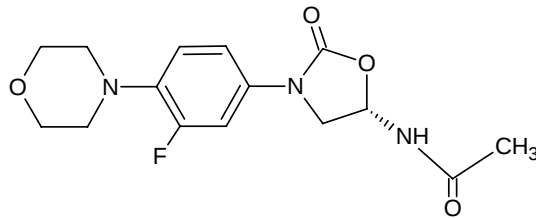
[Şekil 1.1.4]

5) Klindamisin: Yarı sentetik linkosamid grubu antibiyotiktir [Şekil 1.1.5]. Bakteri ribozomlarının 50-S alt birimine bağlanarak protein sentezini inhibe eder. Genellikle bakteriyostatiktir (Ertan, 2000).



[Şekil 1.1.5]

6) Oksazolidinonlar: Protein sentez inhibitörüdürler. β -laktamaz salgılayan ve metisiline dirençli bakteri izolatlarına karşı etkili bulunmuştur. Piperazin ve morfolin süstitüe türevleri çoklu dirençli streptokok, stafilokok ve enterekoklara etkilidir. Bu türevler protein sentezi başlama fazına etki göstermektedirler (Ertan, 2000). Linezolit [Şekil 1.1.6] fluorolu oksazolidinonlar olarak bilinen yeni bir sentetik antibiyotik grubuna dahil oral ve parenteral yoldan kullanılan bir antibiyotiktir. Translasyonu engelleyerek bakteriyel protein sentezini inhibe eder.



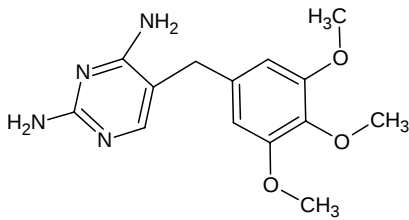
[Şekil 1.1.6]

7) Rifampin: Tüberküloz tedavisinde tercih edilen ilk ilaç türüdür, ancak hızlı rezistans gelişimi nedeniyle asla tek başına kullanılmamalıdır. Bakteri ve mikobakterilerde RNA sentezini inhibe eder. DNA'ya bağımlı RNA polimerazın beta alt ünitesine bağlanarak enzimin DNA'ya bağlanmasını önler böylece RNA transkripsiyonu bloke olur. Enfeksiyon yerinde ulaştığı konsantrasyona ve organizmanın duyarlılığına göre bakterisid ya da bakteriyostatik etki gösterir (Jacob, 1998).

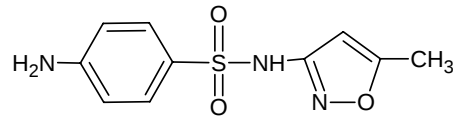
8) Ketolitler: Makrolid-linkozamid-streptogramin_B (MLS_B) grubu antibiyotiklerdir. Telitromisin yeni bulunan bir antibiyotik ailesi olan ketolitlerin ilkidir. 50 S ribozom alt-birimine bağlanıp, translasyonu doğrudan bloke ederek, ayrıca yeni ribozomların birleşimini engelleyerek bakteriyel protein sentezini inhibe eder (Jacob, 1998).

1.1.3. Folik Asit Sentezini İnhibe Eden Bileşikler

Sülfonamidler: Sülfanilamid türevleridir. Bakteriler folik asidi dışarıdan direkt alamadıkları için bunu sentezlemek üzere p-amino benzoik asit (PABA)'e ihtiyaçları vardır. Sülfonamidler, PABA ile yarışmalı olarak (kompetitif) folik asit sentezini inhibe ederler, bakteriyostatiktirler. Trimetoprim [Şekil 1.1.7] - Sülfametoksazol [Şekil 1.1.8] kombinasyonu AIDS hastalarında fırsatçı enfeksiyon oluşturan *Pneumocystis carinii* tedavisinde de kullanılır (Jacob, 1998).



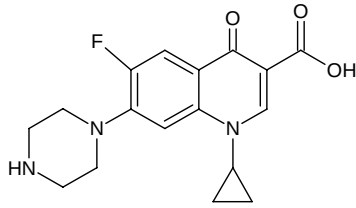
[Şekil 1.1.7]



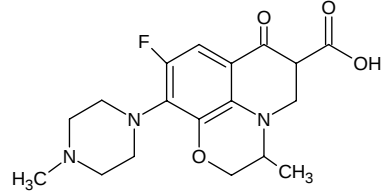
[Şekil 1.1.8]

1.1.4. DNA Giraz Enzimini İnhibe Eden Bileşikler

Fluorokinolonlar : Sentetik antibakteriyel ilaç gruplarından önemli bir tanesidir. Bakterilerde DNA çift zinciri süpersarmal olarak adlandırılan aşırı derecede burulmuş ve kıvrılmış durumdadır. Bunun nedeni DNA molekülünün küçültülüp bakteri hücresinin iç hacmine sığmasını sağlamaktır. DNA jiraz enzimi replikasyon ve transkripsiyona olanak sağlamak üzere önce DNA sarmalı oluşturan her iki zinciri de kırar ve onları “negatif sarmalaşma” durumuna sokar. Ardından yeniden kaynatarak tekrar bir süpersarmal haline getirir. Siprofloksazin [Şekil 1.1.9] ve ofloksazin [Şekil 1.1.10] gibi florokinolonlar DNA jiraz enzimini inhibe ederek bakterilerin bölünmesini engellerler, bunun sonucunda da bakteriler anormal derecede uzayarak ölürler. Memelilerdeki bu enzime karşılık gelen tip II topoizomera kinolon türevi antibakteriyel ilaçların bakterisid konsantrasyonundan etkilenmez (Ertan, 2000).



[Şekil 1.1.9]



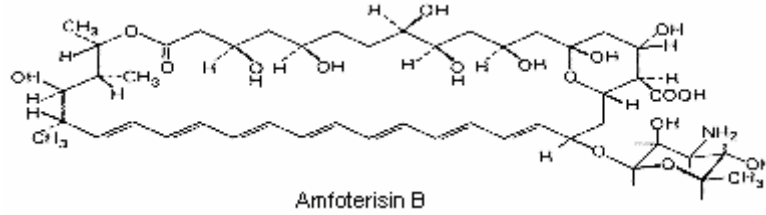
[Şekil 1.1.10]

1.2. Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanılan Bileşikler

Antifungal ilaçlar etki mekanizmalarına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir.

1.2.1. Ergosterole Geridönüşümsüz Bağlanan Bileşikler

Polien antifungal antibiyotikler, duyarlı fungus türlerinin hücre membranında bulunan sterollere (ergosterol) geridönüşümsüz bağlanır ve membranın permeabilitesini bozarlar. Sonuçta, hücre içinde başta katyonlar (K^+) olmak üzere çeşitli öğelerin kaybına bağlı olarak fungusid etki gelişir. Bunun aksine insan hücre membranında bulunan kolesterole afinitesi yüksek olmadığı için sistemik kullanılmaktadır. Ör: Amfoterisin B [Şekil 1.2.1] (Jacob, 1998).

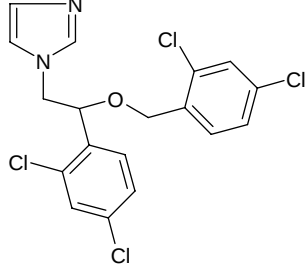


[Şekil 1.2.1]

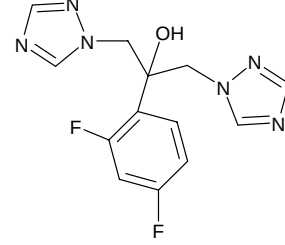
1.2.2. Lanosterol 14- α -Demetilazı İnhibe Ederek Ergosterol Sentezini Bloke Eden Bileşikler

Azol antifungaller, lanosterol'ün ergosterol'e dönüşümünü sağlayan bir sitokrom P-450 enzimi olan lanosterol 14- α -demetilaz ile etkileşerek hücre membranının esansiyel bileşenlerinden biri olan ergosterol sentezini inhibe eder. Ergosterol sentezinin inhibisyonu hücre geçirgenliğini artırarak hücre içinde bulunan fosforlu bileşikler ile potasyumun hücre dışına kaçmasına yol açar. Membranın geçirgenliği ve transport fonksiyonlarındaki değişiklikler, metabolik dengesizliklere ve dolayısıyla fungus hücresinin ölümüne veya üremesinin

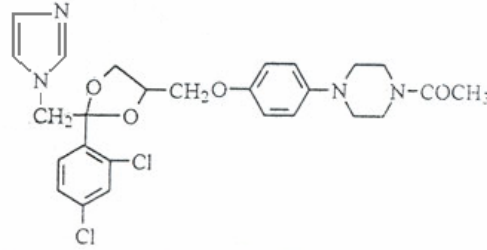
inhibisyonuna yol açar. Ör: Mikonazol [Şekil 1.2.2], flukonazol [Şekil 1.2.3], ketokonazol [Şekil 1.2.4] (Jacob, 1998).



[Şekil 1.2.2]



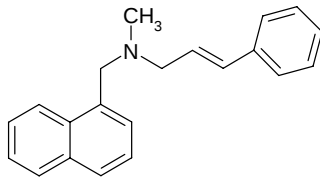
[Şekil 1.2.3]



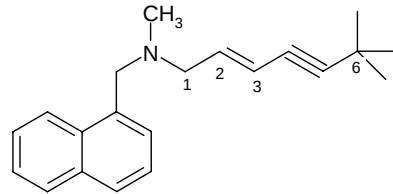
[Şekil 1.2.4]

1.2.3. Skualen Epoksidazı İnhibe Ederek Ergosterol Sentezini Bloke Eden Bileşikler

Fungal ergosterol biyosentezinde önemli bir enzim olan squalen epoksidazın spesifik inhibitörüdürler. Ör: Naftifin [Şekil 1.2.5], terbinafin [Şekil 1.2.6] (Jacob, 1998).



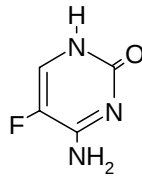
[Şekil 1.2.5]



[Şekil 1.2.6]

1.2.4. Nükleik Asit Sentezini İnhibe Eden Bileşikler

Fluorolu pirimidin olan flusitozin (5-FS) [Şekil 1.2.7] sitozin permeaz aracılığı ile hücre içine girer. Yine aynı enzim tarafından 5-fluorositozini 5-fluorourasile ve sonra da 5-fluorouradik asite çevirir. Bu yapı RNA ile birleşerek, RNA'daki urasilin yerine geçer ve protein sentezini bozar. 5-FS ayrıca timidilat sentetazı inhibe ederek DNA sentezini önler. Amfoterisin-B ile kombine kriptokokların neden olduğu menenjit tedavisinde kullanılır (Balkan, 2000).

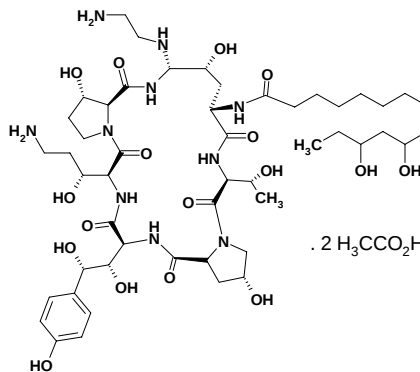


[Şekil 1.2.7]

1.2.5. β -1,3-D-Glukan Sentez İnhibitörleri

Ekinokandinler (echinocandins) olarak adlandırılan yarı sentetik bir lipopeptid (ekinokandin)'dir. *Glarea lozoyensis*'in bir fermantasyon ürününden yarı sentezle elde edilir. Fungus hücre membranının önemli bir bileşeni olan β -1,3-D-glukan'ın sentez inhibitörüdür. Memeli hücreleri β -1,3-D-glukan içermez bu nedenle önemli bir hedeftir.

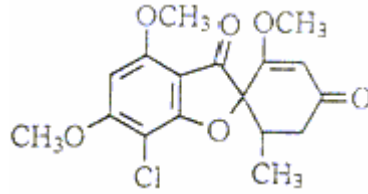
Kasporfunginin [Şekil 1.2.8] etki mekanizması kendine özgü olduğu için amfoterisin-B ve azoller ile kapsorfungin arasında çapraz-rezistans beklenmez.



[Şekil 1.2.8]

1.2.6. Mitoz Bölünmeyi İnhibe Eden Bileşikler

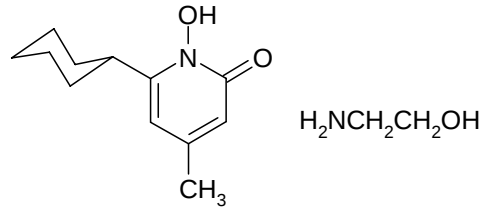
Duyarlı fungus hücresinde mikrotübül proteinine bağlanarak mitoz bölünmeyi inhibe eder ve fungustatik etki yapar. Ör: Griseofulvin [Şekil 1.2.9] (Jacob, 1998).



[Şekil 1.2.9]

1.2.7. Amino Asitlerin Hücre İçine Transferini Bloke Eden Bileşikler

Örneğin siklopiroksolamin [Şekil 1.2.10], düşük konsantrasyonlarda hücre membranını etkiler ve amino asitlerin hücre içine transferini bloke eder. Yüksek konsantrasyonlarda ise hücre bileşenlerinin kaybına neden olarak etki gösterir.



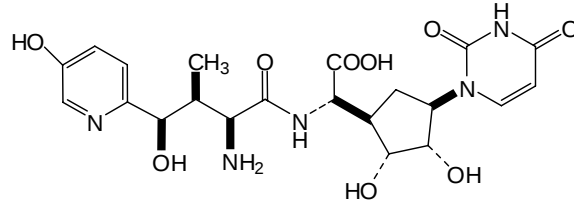
[Şekil 1.2.10]

Günümüzde ideal etkili antifungal ilaç arayışı, özellikle fungus ve memeli hücreleri arasındaki farklar göz önünde bulundurularak, yapısal benzerliklerden kaynaklanan toksisiteyi ortadan kaldırmaya ve fungus hücresi için seçici etki mekanizmalarını ön plana çıkarmaya yönelik olarak yürütülmektedir (Kuş ve Alp, 2002). Bu doğrultuda yeni etki mekanizmalarına ait çalışmalar aşağıda özetlenmiştir.

Fungus hücre duvarındaki spesifik bileşenlerin sentezinde rol oynayan enzimler insan hücresinde bulunmadığı için pek çok fırsatçı enfeksiyonun tedavisinde hedef teşkil etmektedir. Fungus hücre duvarının % 60'ını polisakkarid β -

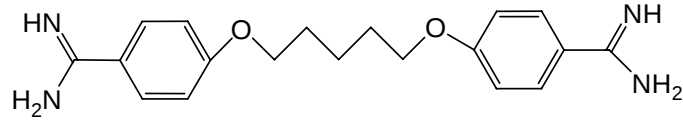
glukan oluşturmaktadır ve bunun fungus hücrelerini çevre şartlarına karşı koruduğu düşünülmektedir. Polisakkarid β -glukanın yanı sıra manno proteinler ve kitin gibi biyopolimerik yapılar da hücre duvarında bulunmaktadır ve burada rol oynayan enzimlerin karşılığı insan hücrelerinde mevcut değildir, bunların biyosentez inhibisyonu funguslar için seçici olmaktadır (Georgopapadakou ve Walsh 1996). Pnömokandinler, ekinokandin analogu olup siklik heksapeptid yapıdadırlar. Bu grup bileşikler de 1,3- β -D-glukan sentetaz'ın güçlü inhibitörleridir (Abruzzo ve ark., 1995). *P. carinii*'ye karşı etkili olmaları nedeniyle pnömokandinler adını almış olmalarına rağmen *Candida* ve *Aspergillus* türlerine karşı da etkilidirler (Abruzzo ve ark., 1995).

Nikkomisinler [Şekil 1.2.11] ve polimiksinler (nükleotid-peptid antibiyotikler) ile fungus hücre duvarının majör bileşenlerinden biri olan N-asetilglukozamin'in polimerizasyonunu katalizleyen kitin sentetaz enziminin kompetitif inhibisyonu mümkün olabilmektedir (Watkins ve Renau 2000).



[Şekil 1.2.11]

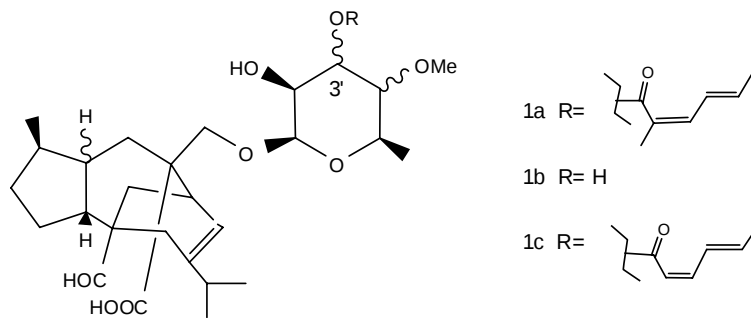
Bazı inhibitörlerin fungal Topoizomeraz I için selektif olduğu ve fungal büyümeyi durdurduğu bildirilmektedir (Beerman ve ark., 1992; Chen ve ark., 1993). Pentamidin [Şekil 1.2.12] ve benzeri dikatyonik amidino analoglarının kesin etki mekanizmaları henüz açıklanamamış olmakla birlikte bu tip moleküllerin öncelikle DNA çift sarmalının AT'ce zengin minor kavitesine bağlandıkları (Das ve Boykin 1977; Tidwell ve ark., 1993; Boykin ve ark., 1995; Lombardy ve ark., 1996; Laughton ve ark., 1996; Trent ve ark., 1996; Kumar ve ark., 1996; Wilson ve ark., 1998; Bailly ve ark., 1999), daha sonra da topoizomerazlar ve nükleazlar gibi DNA'ya bağımlı enzimleri inhibe ettikleri (Bell ve ark., 1993; Dykstra ve ark., 1994; Bailly ve ark., 1999; Fitzgerald ve Anderson 1999) düşünülmektedir.



[Şekil 1.2.12]

Protein sentezi de antifungal ilaç dizaynında önemli bir hedefi oluşturmaktadır. Hücre bütünlüğü için gerekli olan çeşitli fonksiyonları yerine getirmek üzere tüm hücreler spesifik bazı proteinleri sentezlerler. Protein sentezi esnasında elongation faktörleri 1 ve 2 (EF-1 ve EF-2) polipeptid zincirinin uzamasına yardım edebilmek için ribozomlarla etkileşirler. Bunlar hem memeli hem de fungus hücrelerinde bulunurlar. Ancak pek çok fungus hücresi, bunlara ilave olarak memeli hücresinde bulunmayan elongation faktör 3 (EF-3)' e de ihtiyaç duyar (Kamath ve Chakraborty 1989). EF-3, fungus hücre bütünlüğü için esansiyeldir ve yapısının bozulmasının ya da işlevinin durdurulmasının organizma için letal olduğu bununla birlikte henüz günümüzde EF-3 için mevcut bir inhibitör olmamasına rağmen bu hedefin yeni antifungal bileşiklerin dizaynında önemli bir yere sahip olabileceği bildirilmektedir (Qin ve ark., 1990).

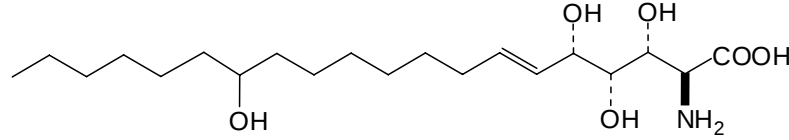
Sordarinler [Şekil 1.2.13], fungal protein sentezinin potent ve selektif inhibitörü olan, yeni bir antifungal bileşikler sınıfıdır. Sordarinler, EF-2 (Elongation Factor-2) ve ribozomal bir protein olan PO'ya bağlanarak protein sentezini inhibe etmektedirler (Dominguez ve Martin 1998).



[Şekil 1.2.13]

Muhtemel diğer bir hedef ise N-Mristol-Transferaz (NMT) dir. Protein sentezinde rol oynayan NMT'nin inhibisyonu da yeni antifungal bileşiklerin dizaynında selektif bir hedef oluşturmaktadır. Çünkü NMT substrata bağımlıdır ve peptid substrat özellikleri memeli ve fungus enzimleri için farklıdır. Bu enzimin *C. neoformans* için esansiyel olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (Lodge ve ark., 1994).

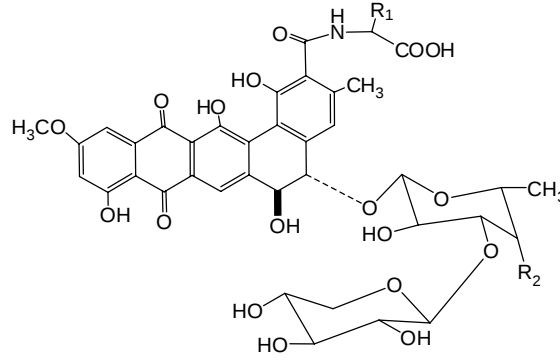
Sfingolipid biyosentez yolağı da diğerk bir antifungal hedefi oluşturmaktadır. Sfingolipid biyosentezi *Saccharomyces cerevisiae*, *H. capsulatum* ve *C. albicans* gibi funguslar için esansiyel bir biyokimyasal yolaktır. unk sfingolipidler bu mikroorganizmaların büyümesi ve hücre bütünlüğü için yaşamsal bileşenlerdir (Wells ve ark., 1996). Sfingofunginler [şekil 1.2.14], sfingolipid biyosentezinde rol oynayan serin palmitol transferaz enziminin nanomolar konsantrasyonlarda spesifik inhibitörleridir (Zweerink ve ark., 1992).



[şekil 1.2.14]

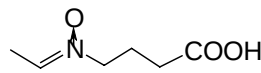
Diğerk bir enzim, inositol fosforilseramid sentetaz (Inositol Phosphorylceramide Synthase = IPC synthase)dır. IPC sentezinde fosfatidilinositolden seramide fosfoinositol transferini katalizler (Nagiec ve ark., 1997). Fosfoinositol içeren sfingolipidler funguslarda mevcut iken insanda bulunmaması nedeni ile insanlarda önemli bir toksik etkiye sahip olmayan IPC sentetaz inhibitörü ilaçlar da gelecekte önemli bir yere sahip olacaktır.

Piradimisinler [şekil 1.2.15], fungus hücre yüzeyindeki mannan bileşenlerine seçici olarak bağlanırlar ve bu şekilde etkilerini gösterirler. Kalsiyum iyonları varlığında piradimisin'in mannan komponentlerine selektif bağlanması, potasyum iyonlarının ve diğerk hücre bileşenlerinin hızla hücre dışına sızmasına neden olur. Bu nedenle fungusidal etkili piradimisin ve analogları, *Candida*, *Cryptococcus* ve *Trichophyton* türleri, dermatofitler ve pek çok *A. fumigatus* suşları da dahil olmak üzere geniş bir antifungal spektruma sahiptirler (Ueki ve ark., 1993; Fung-Tome ve ark., 1995; Karlowsky ve ark., 1997).



[Şekil 1.2.15]

Pek çok fungus için önemli bir diğer yolak ise sülfat özümseme yolağıdır. Biyokimyasal çalışmalar sülfat iyonunun sülfide redüklendiğini ve bunu takiben de kükürt atomunun homosistein sentezine katıldığını göstermektedir. Sülfat özümseme yolağı olarak adlandırılan bu yolak funguslarda mevcutken memelilerde bulunmamaktadır (Renosto ve ark., 1990; Cherest ve Surdin-Kerjan 1992). Fungusların bu yolağı kükürt içeren amino asitleri sentezlemek üzere kullandığı düşünülmektedir. Bu yolağın herhangi bir aşamasında durdurulması, selektif ve geniş etki spektrumlu antifungal bileşiklerin geliştirilmesine yardımcı olacaktır. Azoksibasilin [Şekil 1.2.16], sülfat özümseme yolağının geniş antifungal spektruma sahip bir inhibitörüdür (Aoki ve ark., 1994).



[Şekil 1.2.16]

Günümüzde antifungal bileşiklere karşı gelişen rezistans mekanizmaları da araştırmacıların ilgisini çekmektedir. Bu rezistans mekanizmaları arasında antibiyotik modifikasyonu, hedef modifikasyonu, hedef inhibisyonunu takiben fonksiyonel telafi ve intrasellüler ilaç birikmesinde farklılaşma sayılabilir. Bunlardan ilki antibiyotik sınıfları için yaygın olmakla birlikte, hedef modifikasyonu ise azol antifungaller de dahil olmak üzere 5-fluorositozin, sordarinler ve örobasidinler için bildirilmektedir. Azol türevlerine karşı gelişen rezistansın muhtemel nedeni; hücre dışına aktif akış sonucu, intrasellüler ilaç konsantrasyonundaki azalma ile

açıklanmaktadır. Patojenik funguslara karşı antifungal aktivite göstermemekle birlikte *dışa akış pompa inhibitörleri* olarak nitelendirilen bileşikler üzerindeki çalışmalar yeni bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu konudaki ilk raporlar *C. albicans* ve *C. glabrata*'da belirlenen pompa sistemlerini inhibe eden ve milbemycin'in de içinde yer aldığı bileşiklere aittir (Watkins ve Renau 2000).

1.3. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazol Türevleri

Günümüzde mikroorganizmaların antimikrobiyal etkili ilaçlara karşı kısa sürede rezistans kazanması çok yaygın ve önemli bir problem teşkil ederken, istenmeyen yan ve toksik etkiler, immun sistemi baskılanmış bireylerde ortaya çıkan enfeksiyonlara karşı etkili yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve aktivitelerinin tayinini gerektirmektedir.

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 da 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 yıllarda benzimidazollerin antibakteriyel aktiviteleri üzerine birçok araştırma yapılmaktadır.

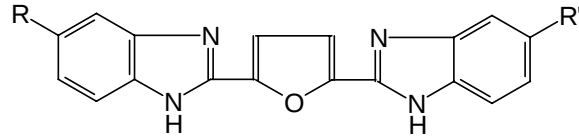
Benzimidazol halka sistemi üzerinde bugüne kadar yapılan çalışmalarda, antimikrobiyal etki açısından ümit verici sonuçlara ulaşmada 1., 2. ve 5(6). konum süstitüsyonlarının önemi dikkat çekmektedir.

Abou-Shadi ve ark., (1979) 1. ve 6. konumda alkil, 5. konumda nitro grubu taşıyan benzimidazol türevlerinin mikroorganizmalara karşı etkili olduğunu bildirmişlerdir.

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

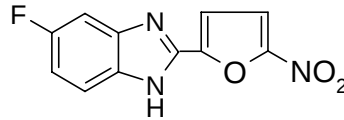
Konsantrasyonu) değerleri ile sınırlı bir aktivite gösterirken, 5-nitro-2-(2-piridil) benzimidazolün *E.coli*'ye karşı 10 µg/ml MİK değeri ile en iyi aktiviteyi gösterdiği bildirilmiştir.

2,5-Di-2-benzimidazolilfuran [Şekil 1.3.1] türevlerinin test edilen farklı kültürlerde germisidal veya fungusidal olarak aktivite göstermediği Pedini ve Ark., (1988) tarafından bildirilmiştir.



[Şekil 1.3.1]

De Meo ve ark., (1989) 5-floro-2-(5'-nitro-2'-furyl)benzimidazolün (FONO₂) [Şekil 1.3.2] antimikrobiyal ve antifungal aktiviteler yönünden kendisine karşılık gelen benzoksazol analogundan daha üstün olması nedeniyle, imidazol halkasındaki –NH– grubunun bu sınıf bileşikler için biyolojik aktivitede önemli rol oynadığını bildirmişlerdir.



[Şekil 1.3.2]

(De Meo ve ark., 1990 ; Pedini ve ark., 1994b), sentezini yaptıkları tiyenil, furil türevi benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşikler üzerinde yaptıkları Kantitatif Yapı-Etki İlişkileri (QSAR) çalışması sonucunda;

- 1) Benzimidazol halkasının 2. konumunda yeralan 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.

Başka bir çalışmada Pedini ve ark., (1990) 5. konumda farklı süstitüentler içeren 100 den fazla 2-(2'-furil) ve 2-(2'-tiyenil) benzimidazol ve benzoksazol türevi bileşik sentezlemiş ve bunların antimikrobiyal etkilerini incelemişlerdir. Bu türevlerden bazılarının kayda değer aktiviteye sahip olduğu bildirilirken, FONO₂'nin [Şekil 1.3.2.] 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).

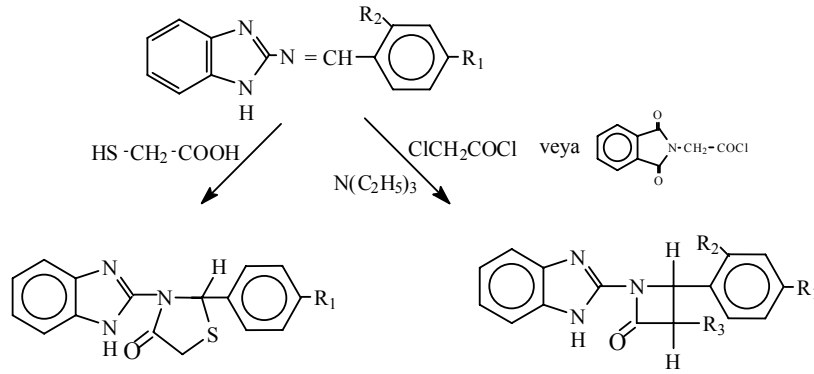
HPLC tekniği kullanılarak FONO₂'nin biyolojik örneklerdeki konsantrasyonu zamana bağlı olarak incelenmiş ve sonuç olarak FONO₂'nin hiçbir organda selektif olarak birikmeden üriner sistem aracılığı ile hızla elimine olduğu bildirilmiştir (Pedini ve ark., 1991).

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

Daha önce değinilen QSAR çalışmasına dayalı olarak, sentezlenen ve 5. konumda -OH veya -NH₂ grupları taşıyan 2-(5'-nitro-2'-furil)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).

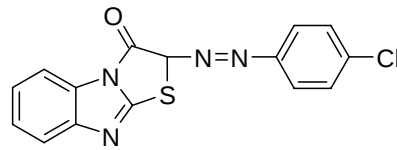
N-Glikozitler, biyolojik aktif aglikon taşıyıcısı olarak bünyelerinde oz taşıdıklarından, biyolojik aktif bileşiklerin N-glikozitlerinin kimi zaman esas bileşiğin etkisini koruması ve hatta bazen de artırması nedeniyle aynı araştırmacı grubu, sudaki çözünürlüğü artırmak üzere 2-(2'-furil)benzimidazol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

Abdel-Rahman ve Ark., (1983) 2-aminobenzimidazol'ün, aromatik aldehitlerle kondensasyonu sonucu elde edilen ariliden-2-aminobenzimidazoller, merkaptoasetik asid, kloroasetiklorür ve ftaloil glisil klorür ile siklokondensasyona tabi tutarak sırası ile 4-tiyazolidinonlar ve azetidinonları (β -laktam) [Şekil 1.3.3] sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite incelemeleri sonucunda her iki grupta da iyi aktivite gösteren bileşiklerin olduğu bildirilmiştir.



[Şekil 1.3.3]

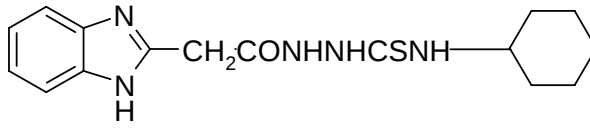
Tiyazolo[3,2-a]benzimidazol-2-asetik asit türevlerinin antitüberküloz (Wei ve Bell, 1973 ; Bell ve Wei, 1976), antidepresan (Bell ve Wei, 1976) ve antimetastatik (Bell ve Wei, 1976 ; Fenichel ve ark., 1976 ; Gregory ve ark., 1981) olmak üzere çeşitli aktiviteler gösterdikleri bilinmektedir. Aynı zamanda 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 [Şekil 1.3.4] 10 mm'lik inhibisyon zon çapı ile *S. aureus*'a karşı orta derecede bir aktivite gösterdiği, ancak daha sonra yapılan testlerle 500 µg/ml lik dozda bile antibakteriyel aktivite göstermediğini bildirilmişlerdir.



[Şekil 1.3.4]

Benzimidazol'ün 2. konumunda farklı heterosiklik halka taşıyan türevler, aktif antimikrobiyal bileşikler olarak bildirilmiştir (Abou-Shadi ve ark., 1979).

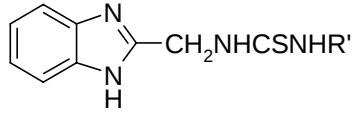
Samia ve ark., (1986) bir seri N-benzimidazol-2-il-asetil-N'-[alkil ve tiyokarbamoil] hidrazinler ve N-benzimidazol-2-il-metil-N'-alkil ve ariltiyohidrazin bileşikleri sentezlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite çalışmaları sonucunda bileşiklerin özellikle *S. aureus*'a karşı daha aktif oldukları ve [Şekil 1.3.5]'te görülen türevin 62 µg/ml'lik MİK değeri ile *S. aureus*'a karşı oldukça iyi aktivite gösterdiğini saptamışlardır.



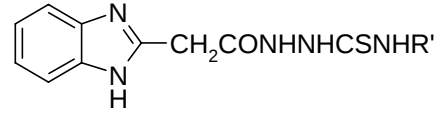
[Şekil 1.3.5]

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).

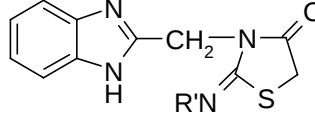
Rida ve ark., (1985; 1986b) tiyazolidinonların antimikrobiyal aktivite göstermesinden hareketle, tiyazolidinon ve benzimidazol halka sistemlerini aynı molekül üzerinde kondanse ederek sentezledikleri bileşiklerin antimikrobiyal etki tayinleri sonucunda bileşikleri *E.coli* ve *C.albicans*'a karşı inaktif 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 [Şekil 1.3.6] ve tiyoüre [Şekil 1.3.7] türevlerinin kendilerine karşılık gelen halkalı ürünleri olan, tiyazolidinon [Şekil 1.3.8] taşıyan türevlerden daha aktif olduğunu bildirilmiştir.



[Şekil 1.3.6]

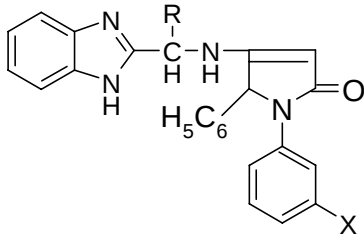


[Şekil 1.3.7]



[Şekil 1.3.8]

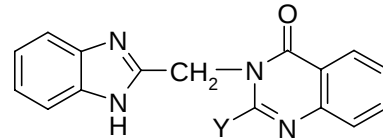
Yine, Rida ve ark., (1986c), tiyofen (Merck, 1966), furan (Fujimoto, 1967), morfolin, piperidin ya da pirazin (Foks ve Mieczyslaw, 1978) gibi heterosiklik halkaları süstitüent olarak taşıyan benzimidazollerin antimikrobiyal ve antifungal aktivite göstermelerinden hareketle sentezledikleri ve yan zincir olarak 1,5-dihidro-2*H*-pirol-2-on [Şekil 1.3.9] ve 4-kinazolinon [Şekil 1.3.10] 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.



X = CH₃, H

R = H, C₆H₅, (CH₃)₂CH-CH₂

[Şekil 1.3.9]

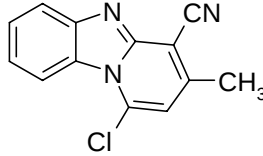


Y = CH₃, C₆H₅

[Şekil 1.3.10]

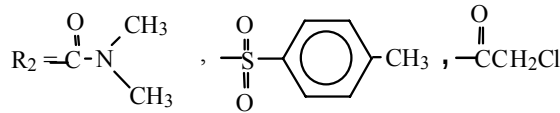
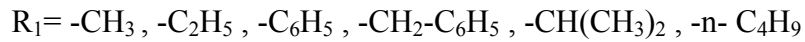
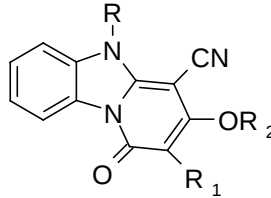
Rida ve ark., (1988b) bir başka çalışmalarında süstitüe 3-hidroksi-1-okso-1*H*,5*H*-pirido[1,2-*a*]benzimidazol-4-karbonitril türevlerinin *S. aureus*'a karşı etkilerinin tanımlanması üzerine (Soliman ve ark., 1984 ; Rida ve ark., 1988a) 1., 2., 3. konumlarda farklı süstitüentleri taşıyan pirido[1,2-*a*]benzimidazol-4-karbonitril türevlerini sentezlemişler ve bunların antibakteriyel, antifungal aktivitelerini

incelemişlerdir. Bileşikler arasında sadece 1-kloro-3-metilpirido[1,2-a]-benzimidazol-4-karbonitril [Şekil 1.3.11] 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.



[Şekil 1.3.11]

Badawey (1992), pirido[1,2-a] benzimidazol halka sisteminin 3 numaralı konumunda OH- ve N-5 konumunda farklı süstitüentler taşıyan türevlerini [Şekil 1.3.12] 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 µg/ml MİK değerleri ile referans antibiyotiklerle kıyaslandığında çok iyi sonuçlar verdiği de bildirilmiştir.



[Şekil 1.3.12]

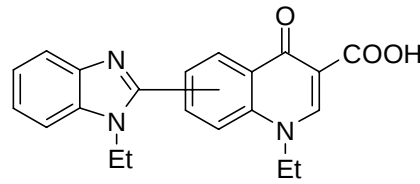
Benzimidazol halkasının 2. konumunda, tiyenil (Merck, 1966), furil (Fujimoto, 1967), pirazinil (Foks ve Mieczyslaw, 1978), piridil (Hisano ve ark.,

1982) , kinazolinil (Rida ve ark., 1986c) , dihidropirolil (Rida ve ark., 1986c) ve tiyazolidinil (Rida ve ark., 1986b) gibi halka sistemlerini taşıyan bileşiklerin antifungal ve antimikrobiyal aktiviteler gösterdiği bulunmakla birlikte, 2. konumda triazin ya da barbitürat halkalarını taşıyan benzimidazollerin *in vitro* *E. coli*, *Klebsiella pneumonia*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *C. albicans*'a karşı inaktif oldukları, Badawey ve ark., (1991) tarafından bildirilmiştir.

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 hiçbirinin referans bileşik streptomisin ile kıyaslandığında *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı daha üstün bir aktivite sağlayamadığını bildirmişlerdir.

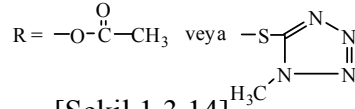
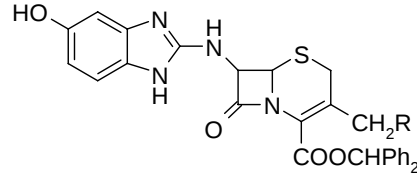
Coburn ve ark., (1987) 5-N-açıl-2-(2-hidroksifenil) benzimidazol türevlerinin periodontal rahatsızlıklardan sorumlu *Actinomyces viscosus* ve *Bacteriodes gingivalis* 'e karşı yüksek düzeyde antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.

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 [Şekil 1.3.13] sadece 7 analogunun *Shigella dysenteriae*'ye karşı 333 µg/ml MİK değeri ile zayıf bir aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



[Şekil 1.3.13]

Jung ve ark., (1991) 7. konumda aminobenzimidazol halkası taşıyan sefalosporin türevlerinde [Şekil 1.3.14] Gram-pozitif ve bazı Gram-negatif mikroorganizmalara karşı sefotaksim ile karşılaştırılabilir bir aktivite elde ettiklerini bildirmişlerdir.



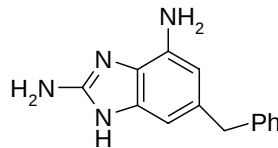
[Şekil 1.3.14]

Tunçbilek ve ark., (1997) 2-anilino-1,5(6)-disübtitüe-1H-benzimidazol türevleri [Şekil 1.3.15] üzerinde yaptıkları çalışmada aşağıda 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 sübtitüe edildiğinde ise antifungal ve antibakteriyel aktivite düşmüştür.



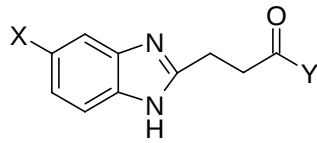
[Şekil 1.3.15]

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 [Şekil 1.3.16] 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.



[Şekil 1.3.16]

Güneş ve Coşar, (1992) 1*H*-benzimidazol-2-propanoik asit türevi bir seri bileşik [Şekil 1.3.17] sentezleyerek 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 varlığında 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.

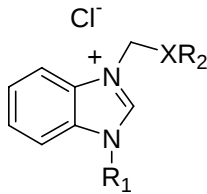


X=H, Cl

Y=OH, OCH₃, NH₂, NHOH, OC₂H₅

[Şekil 1.3.17]

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 bildirilmişlerdir. Yine Pernak ve ark., (1994) aşağıda genel formülleri verilen [Şekil 1.3.18] 1-hekzil ve 1-oktil benzimidazol türevlerini sentezleyerek bakteri ve funguslara karşı aktivitelerini test etmişler ve oktiltiyometil ve desiloksimetil gruplarını taşıyan klorür analoglarında en iyi antibakteriyel aktiviteyi gözlemişlerdir.



R₁=C₆H₁₃, C₈H₁₇

R₂= C₂H₅, C₄H₉, C₆H₁₃, C₈H₁₇, C₁₀H₂₁,

C₁₂H₂₅, C₁₄H₂₉, C₁₆H₃₃

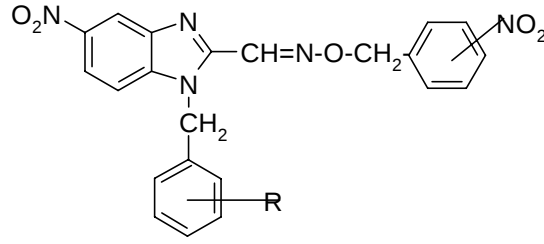
X= S, O

[Şekil 1.3.18]

Yine, Pernak ve ark., (1997) yaptıkları diğer bir çalışmada kuaterner amonyum bileşiklerinin antimikrobiyal özelliklerinden hareketle sentezlemiş oldukları yeni 1-benzilbenzimidazolium klorürlerin antimikrobiyal aktivitelerini test etmişlerdir. QSAR çalışması sonucunda, MİK değerlerinin kuaterner azot atomundaki süstitüentlerin yapısına 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)piridinyumklorür]metilendiamin, 1-undesikloksümetil-3-(1-benzimidazolmetilamino)piridinyum, 1-undesikloksümetil- ve 1-dodesikloksümetil-3-[1(benzotriazol-1-il)metilamino] piridinyum klorürün, benzalkonyum klorürün 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 güçlü biositler olduğunu bildirmişlerdir.

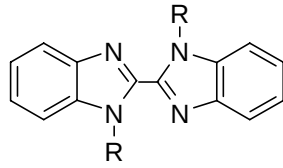
Hrelia ve ark., (1993) yine antimikotik aktiviteye sahip 5-nitro-benzimidazol [Şekil 1.3.19] ve indol türevi bileşikler sentezleyerek, *Salmonella typhimurium* 'un iki farklı türü üzerinde, bunların genotoksisitelerini araştırmışlardır. Kimyasal yapı ile mutajenik aktivite arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, yüksek mutajenik aktivite için oksim grubuna bağlı fenil halkasında nitro grubunun gerektiği, buna karşılık halojenlerin ise olmaması gerektiğini bildirmişlerdir. Ayrıca bakteriyel enzim sistemleri tarafından yapılan metabolizmanın, genotoksisitesinin belirmesinde önemli olduğu ve bu türevlerin mutajenik aktivitesinin, klasik bakteriyel nitroredüktaz enzimi ile aktivasyona bağlı olduğu da bildirilmiştir. N-1 konumunda yer alan, benzil grubunda süstitüent taşımayan türev, oldukça etkili olarak bulunmakla birlikte, türevlerin yeterince selektif ve güvenli olmadıkları da bildirilmiştir.



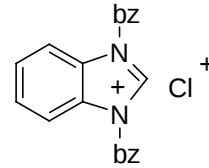
R=H , 4-Cl , 2,4-Cl, 4-F

[Şekil 1.3.19]

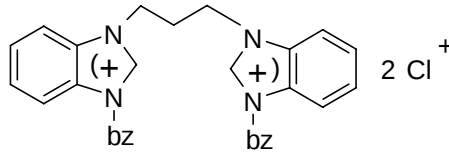
Küçükbay ve ark., (1995) benzimidazol, benzotiyazol ve imidazol yapısında bileşikler sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Benzotiyazol türevlerinin Gram-pozitif bakterilere karşı çok etkili olduğu bildirilmekle birlikte, aşağıda formülleri verilen [Şekil 1.3.20a-c] bazı benzimidazol türevlerinin Gram-pozitif bakterilerden *S. aureus* ve *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.



[Şekil 1.3.20a]



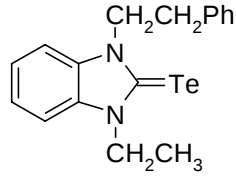
[Şekil 1.3.20b]



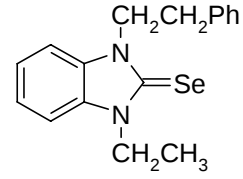
[Şekil 1.3.20c]

Yine Küçükbay ve ark., (2003) yeni bir seri benzimidazol türevi bileşikler sentezleyerek antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşiklerden; yapısında tellur taşıyan bileşik [Şekil 1.3.21a] 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-negatif bakterilerden *E.coli* ve *P.aeruginosa*'ya karşı tek etkili bileşik; selenyum taşıyan bileşik [Şekil 1.3.21b] 50 µg/ml MİK değeri ile Gram-pozitif bakterilerden *S.aureus* ve *Enterococcus faecalis*'e karşı en etkili; spiro yapısı taşıyan

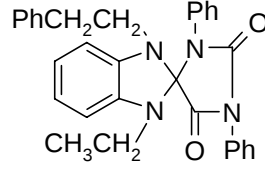
bileşik [Şekil 1.3.21c] ise 50 µg/ml MİK değeri ile *C.albicans* ve *C.tropicalis*’e karşı en etkili bileşik olarak bulunmuştur.



[Şekil 1.3.21a]



[Şekil 1.3.21b]

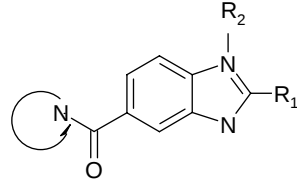


[Şekil 1.3.21c]

Göker ve Kuş, (1995) 2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5(6)-kloro-1H-benzimidazolün orta şiddette antimikrobiyal ve antifungal aktivite gösterdiğini ve bu molekül üzerinden hazırlanan N¹-sübstitüe türevlerde ise aktivitenin bir miktar daha arttığını bildirmişlerdir.

Göker ve ark., (1996) N’-(N,N-dialkilaminoetil)-benzimidazol-5(6) ya da 5-karboksamid yapısında sentezledikleri türevlerde N¹ konumuna getirilen p-klorobenzil sübstitüenti ile antimikrobiyal aktivitenin arttığını ve buna ilave olarak tersiyer amin atomunda hacimli alkil gruplarının bulunduğu türevlerde Gram-pozitif bakteri ve funguslara (6.25 µg/ml ve 25 µg/ml) karşı en iyi sonuçları elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Göker ve ark., (1998) bir seri 1,2-disübstitüe benzimidazol-5(6)-karboksamid türevi [Şekil 1.3.22] sentezleyip antimikrobiyal ve antifungal etkilerini incelemişler ve 1. konumda p-halojene benzil sübstitüenti taşıyan türevler ile daha iyi aktiviteler elde ettiklerini bildirmişlerdir.

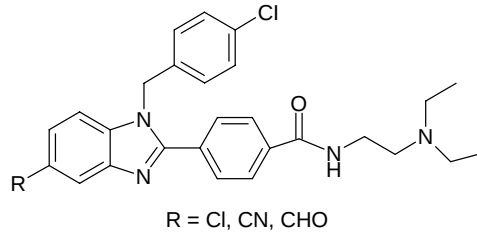


R₁ = benziloksifenil, p-klorofenil, N-metilpiperazin vb.

R₂ = H, benzil, p-kloro ya da p-fluorobenzil

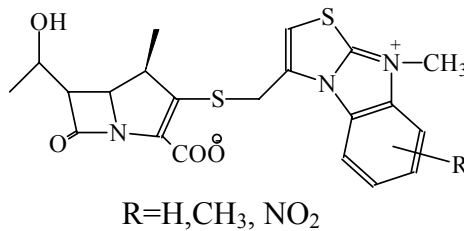
[Şekil 1.3.22]

Göker ve ark., (2001) 2-fenil-N-karboksamido-1*H*-benzimidazol türevleri üzerinde yaptıkları çalışmalarda benzimidazol halkasının 5. konumuna klor, siyano, aldehit gibi elektron çekici grupların ve 1. konumuna p-klorobenzil grubunun getirilmesi ile antifungal etkinin arttığını, [Şekil 1.3.23] daki molekülün ise *Candida albicans*'a karşı flukonazole yakın aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



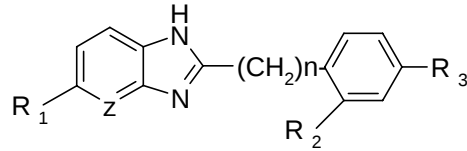
[Şekil 1.3.23]

Kuaterner amonyum bileşiklerinin güçlü antimikrobiyal ve antifungal aktivitelere sahip olduğu 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 [Şekil 1.3.24] *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).



[Şekil 1.3.24]

Özden ve ark., (1995) ve Ertepinar ve ark., (1995) daha önce antibakteriyel aktiviteleri test edilmiş bir seri benzimidazol [Şekil 1.3.25] ve imidazopiridin türevleri üzerinde yaptıkları yapı-etki çalışmaları sonucunda *S. aureus* ve *B. subtilis*'e karşı aktivitenin R₃ konumunda lipofilik sübstitüentler ile arttığı ve ideal lipofilik karakterin (log *P*) 4.9 civarında olduğu bildirilmiştir. Bunun yanısıra elektron çekici sübstitüentlerin etkiyi azalttığı; R₃ konumunda hacimli gruplar olduğunda *E. coli*'ye karşı aktivitenin arttığı; bileşikler metilen grubuna sahip olduğunda *B. subtilis*'e karşı aktivitenin azaldığı; R₂ konumunda daha az lipofilik karakterde sübstitüentler yer aldığında ise *P. aeruginosa*' ya karşı biyolojik aktivitenin daha da arttığı bildirilmiştir.



R₁ = -H, -Cl, -CH₃, -NO₂

R₂ = -H, -OCH₃, -CH₃

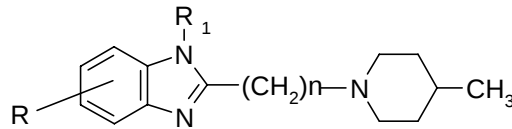
R₃ = -H, -Cl, -Br, -F, -CH₃, -OCH₃, -OC₂H₅, -C₂H₅, -NO₂, -C(CH₃)₃

Z = CH, N

n = 0, 1

[Şekil 1.3.25]

Kuş ve ark., (1996) benzimidazol halkasının 2. konumda piperidin halkası taşıyan bir seri bileşik sentezleyerek, bunların antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemiştir. Bu türevler [Şekil 1.3.26] içerisinde n=0, R=H ve R₁= benzil veya R₁= p-florobenzil 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 sübstitüsyonunun 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.



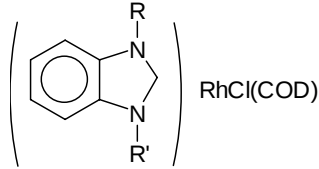
$$n = 0, 1$$

R = 5(6)H, 5(6)Cl, 5-Cl, 5(6)CH₃, 5(6)COOMe, (5H- 6Cl) veya (5-Cl; 6-H),
(5-H; 6-Me), veya (5-Me; 6-H)

R₁ = H, benzil, p-florobenzil, m-klorobenzil, p-klorobenzil

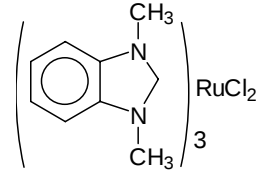
[Şekil 1.3.26]

Çetinkaya ve ark., (1996), [Şekil 1.3.27] ve [Şekil 1.3.28] türevlerin Gram-pozitif bakterilerden *Enterococcus faecalis* ve *S. aureus*'a karşı MİK değerlerini sırası ile 5, 5 ve 6.25 olarak bildirilmişlerdir. Yapılan çalışmada gram-negatif bakterilere karşı önemli bir aktivite bulunmamıştır.



[Şekil 1.3.27]

R=R'=CH₃
R=CH₃, R'=C₂H₅

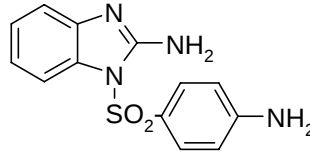


[Şekil 1.3.28]

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

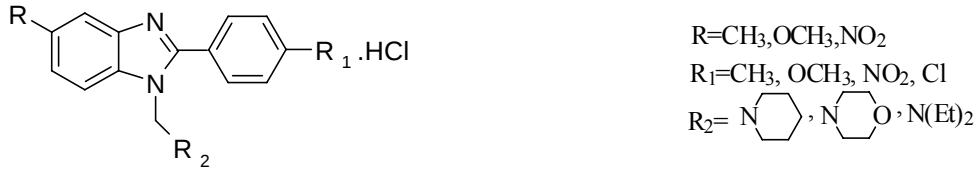
Benvenuti ve ark., (1997) 1H-benzimidazol-2-il-amin ve 1-metil-1H-benzimidazol-2-il-aminin benzensülfonil türevlerini sentezleyerek, antimikrobiyal, antifungal ve genotoksik aktivitelerini incelediklerinde, 2-aminobenzimidazollerin N¹ atomundan 4-nitro ya da 4-aminobenzen-sülfonil ile süstitüe edildiğinde orta derecede bir antibakteriyel aktivite gözlediklerini bildirmişlerdir. Yapıca sülfonamidleri andıran ve aşağıda formülü verilen bileşik [Şekil 1.3.29] 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 sülfanilamitten ise (sırası ile MİK değerleri 200 µg/ml ve >200 µg/ml) daha etkili olduğu bildirilmiştir. Adı geçen bileşiklerin hiçbirisi, 200 µg/ml lik

maksimum konsantrasyonda 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 aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı zamanda, 2. konumdan amino grubunun süstitüsüyonu ile de mutajenite de önemli bir azalma olduğu, fakat bununla beraber antibakteriyel aktivitenin de sınırlandığı bildirilmiştir.



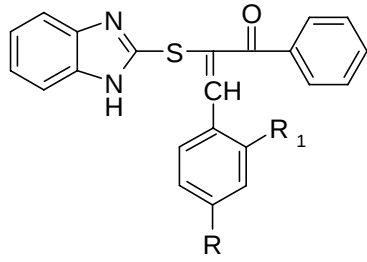
[Şekil 1.3.29]

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 türevler [Şekil 1.3.30] içerisinde 1-(dietilaminometil)-2-(4-kloro-fenil)-5-nitro-benzimidazol hidroklorürün en iyi aktiviteye sahip olmakla birlikte, sentezlenen bazı analogların da streptomisin ile kıyaslandığında Gram-pozitif ve Gram-negatif mikroorganizmalara karşı eşdeğer ya da daha fazla antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



[Şekil 1.3.30]

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 [Şekil 1.3.31] sentezlemişler ve antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin 12.5-50 $\mu\text{g/ml}$ MİK değerleri ile, ampisilin sodyum ve klotrimazolden daha az olmakla birlikte Gram-pozitif, Gram-negatif bakterilere ve funguslara karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir.

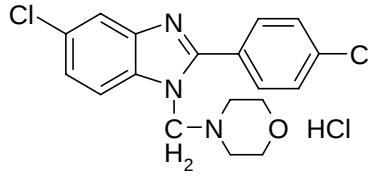


R=H, OH, OCH₃, OC₂H₅, Cl, NO₂, NH-Ac

R₁=H, OCH₃, OC₂H₅, Cl, NO₂, H

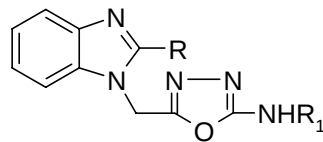
[Şekil 1.3.31]

Uzunoğlu ve ark., (1997) 1,2,5-trisübsitüe benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal ve antifungal aktivitelerini incelediklerinde aşağıda formülü verilen bileşiğin [Şekil 1.3.32] *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.



[Şekil 1.3.32]

Habib ve ark., (1997a) bir seri oksadiazol-1-il-benzimidazol türevlerini sentezlemişler ve yaptıkları antimikrobiyal incelemeler sonucu 1. konumda oksadiazol halkası taşıyan aşağıda genel formülü verilen bileşiklerin [Şekil 1.3.33] *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı orta derecede antibakteriyel aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. 1. konumda triazolo çekirdeği taşıyan türevlerde yapmış oldukları incelemeler sonucu antimikrobiyal aktiviteye rastlanmakla birlikte, bu aktivitenin standart olarak kullanılan antibiyotiklerden daha üstün olmadığını bildirmişlerdir.



R=CH₃, C₂H₅

R₁= n-C₄H₉, C₆H₁₁, CH₂C₆H₅, n-C₃H₇

[Şekil 1.3.33]

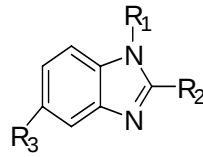
Yine, Habib ve ark., (1997b), sentezlemiş oldukları tiyazolil benzimidazol ve benzimidazolil-tiyazolo[4,5-d]pirimidinlerin *in vitro* antibakteriyel, antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. Sonuç olarak, test edilen bileşiklerin *Aspergillus niger*

(MİK<50) ve *Penicillium* türlerine (25<MİK<50 µg/ml) karşı oldukça etkili oldukları bildirilmiştir.

Devadas ve ark., (1997) imidazol süstitüe dipeptid amid yapısındaki bileşiklerde, imidazol halka sisteminin benzimidazol gibi daha az bazik heterosiklik halkalar ile yer değiştirilmesinin antifungal aktivitede azalmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

Berg ve ark., (1986) aktif benzimidazoller arasındaki tiyabendazol, fuberidazol, karbendazim, benomil, mekarbenzid, sipendazolün düşük konsantrasyonda hücre bölünmesini inhibe ederek fungustatik, yüksek dozlarda ise fungusid etkili olduklarını bildirmişlerdir.

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 antikriptokokkal 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, karbamat yapısında benzimidazol olan parbendazole duyarlı olduğu bildirilmiştir. Fenbendazolün [Şekil 1.3.34] test edilen bileşikler içerisinde en güçlü ve etkisi amfoterisin B'den iki kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Cruz ve ark., 1994).



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

[Şekil 1.3.34]

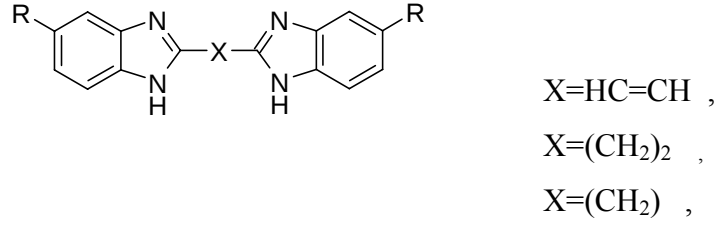
Davidse ve Flach, (1978) tiyabendazol ve karbendazimin kimyasal yapıları farklı olmasına rağmen mitoz bölünmenin güçlü inhibitörleri olmaları nedeniyle, aktivite için benzimidazol halka sisteminin gerekli olduğunu bildirmişlerdir.

G. lamblia, diyare salgınlarının başlıca nedenidir. Metronidazol, kinakrin ve furazolidon bu enfeksiyonun tedavisinde kullanılan başlıca ilaçlardır. Ancak mevcut yan etkileri, normal bağırsak florasını etkilemeleri, yüksek absorpsiyonları, intestinal enfeksiyonlara karşı etkilerinin sınırlı olması ve kuvvetli karsinogenezis etkileri nedeni ile Edlind ve ark., (1990) antihelmentik etkinliği olan mebendazol, tiyabendazol ve albendazolün [Şekil 1.3.34] *G. Lamblia*'ya karşı etkinliğini incelemişlerdir. Mebendazol bağırsaktan absorbe olmaması nedeniyle intestinal enfeksiyon tedavisi için son derece uygundur. Aynı zamanda mebendazol oldukça az yan etkiye sahiptir ve normal bağırsak florasına karşı etkisizdir. Albendazol kısmi olarak absorbe olur ve nonintestinal helmint formlarına da etkilidir. Metronidazol ve kinakrin için IC₅₀ değerleri sırası ile 1.5 µg/ml ve 0.2 µg/ml iken, araştırmacıların incelemeleri sonucunda albendazol 0.031 µg/ml ve mebendazolün 0.045 µg/ml IC₅₀ değerleri ile son derece yüksek aktiviteye sahip olarak bulunmuşlardır. Albendazol ve mebendazol, metronidazolden 30-50 kez, kinakrinden 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 immün 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* pnömoninin 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 [Şekil 1.3.34] helmintlere karşı yüksek inhibitör aktivite göstermesi ve memeli hücrelerine karşı düşük toksisiteli olmaları nedeni ile, Bartlett ve ark., (1992) bu bileşikleri *P. carinii*'ye karşı test etmişlerdir. Test edilen ilaçlar içerisinde parabendazolün 0.1 µg/ml konsantrasyon ile en etkili türev olduğu ve tiyabendazolün 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.

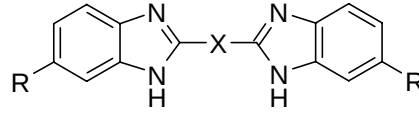
Bartlett ve ark., (1994) antihelmentik olarak yaygın kullanıma sahip albendazolün *P. carinii*'ye karşı etkisini incelediklerinde, bunun 300-600 µg/ml/gün doz ile tedavi edilmeyen kontrollerle karşılaştırıldığında, %90 dan fazla oranda *P. carinii* enfeksiyonunu tedavi ettiğini ve *P. carinii*'nin neden olduğu pnömoninin hem profilaksisi hem de tedavisi için önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Bell ve ark., (1993) proteaz inhibitörleri ve DNA'ya bağlanan bileşikler olarak bilinen dikatyonik süstitüe bis-benzimidazol yapısındaki türevlerin *G. lamblia*'ya karşı *in vitro* ortamda antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Yapı-etki incelemeleri esnasında, anti giardiyal aktiviteleri ile, DNA ya bağlanma ve giardiyal topoizomera II enzim inhibisyonu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. İncelemeler sonunda, giardiyal topoizomera II'nin inhibisyonu ile bu bileşiklerin DNA ya bağlanma yetenekleri arasında güçlü bir korelasyon gözlenmiştir. Aşağıda formülü yer alan üç bileşiğin [Şekil 1.3.35] anti giardiyal aktivitesinin günümüzde bu amaçla tedavide kullanılan kinakrin HCl ve metronidazolle kıyaslanabilir olduğu bildirilmiştir.



[Şekil 1.3.35]

Fairley ve ark., (1993) bis(amidinobenzimidazol) yapısı ile aromatik gruplara bağlı çeşitli halkalı yapıları aynı molekül üzerinde birleştirerek sentezledikleri türevlerin [Şekil 1.3.36] termal denaturasyon ve viskozite yöntemleri ile DNA ve nükleik asit homopolimerlerine bağlanma özelliklerini araştırmışlardır. İncelemeleri sonucunda; benzimidazol halkalarını birbirine bağlayan metilen zincirinin iki tane olması halinde molekülün esnekliğinin artmasına bağlı olarak DNA'ya bağlanma afinitesinin daha yüksek olduğunu, imidazol azotlarından dolayı oluşan hidrojen bağı ve katyonik sübstitüentlerden kaynaklanan elektronik etkiler nedeniyle nükleik asit afinitesine katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.



$X = -CH_2$, $-(CH_2)_2$, $-CH=CH-$ (trans), $-(CH_2)_4$, $-(CH_2)_3$, 1,3-fenilen vb.

$R =$ Amidin, imidazolin, amin, nitro
morfolin, aminometil vb.

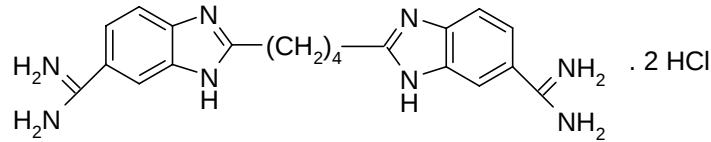
[Şekil 1.3.36]

Tidwell ve ark., da (1993) yukarıda formülleri görülen [Şekil 1.3.36] bileşiklerin etkisini ratlarda *Pneumocystis carinii*'nin neden olduğu pnömoniye karşı denemişler ve 1,4-bis[5-(2-imidazolinil)-2-benzimidazolil]butanın, pentamidinden çok daha aktif ve daha az toksik olduğunu bildirmişlerdir.

Dykstra ve ark., (1994) dikatyonik bisbenzimidazollerin, memeli topoizomeraslarını etkilemeksizin *P. carinii*'den izole edilen Tip I ve Tip II topoizomeras enzimlerini selektif olarak inhibe ettiklerini ve bu nedenle de AIDS'li

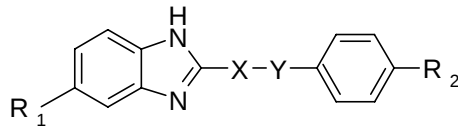
hastalarda sıkça rastlanan *P. carinii* pnömonisinin tedavisinde etkili terapötik bileşikler olarak ümit verici olduklarını bildirmişlerdir.

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 sentezini yaptıkları 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 daha az miktarda bağlandığını bildirmişlerdir. Aşağıda formülü görülen türev [Şekil 1.3.37] anti *P. carinii* bileşik olarak daha ileri klinik denemelere aday gösterilmektedir.



[Şekil 1.3.37]

Geban ve ark., (1996) tüberkülostatik aktiviteleri önceden test edilmiş (Gümüş ve ark., 1989) 2,5-disüstitüe benzimidazol türevleri [Şekil 1.3.38] üzerinde yapmış oldukları yapı-etki çalışmaları sonucunda R_2 konumunda hacimli süstitüentler bulunduğunda inhibitör aktivitenin arttığını, bununla birlikte R_1 konumunda elektron çekici süstitüentler yer aldığında ise, bu özelliğin inhibitör etki şiddetinin artmasına katkıda bulunduğunu bildirmişlerdir.



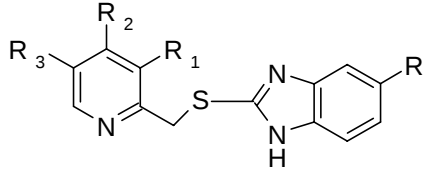
$R_1 = \text{H, Cl, CH}_3, \text{NO}_2, \text{OCH}_3$

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

$X = \text{—, CH} \quad Y = \text{—, O}$

[Şekil 1.3.38]

Sjöström ve ark., (1997) benzimidazollerin sülfid analoglarının [Şekil 1.3.39] proton pompası inhibitörü olarak *in vitro Helicobacter spp.*'e karşı selektif antibakteriyal aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir.



R=H, OCH₃, OCHF₂

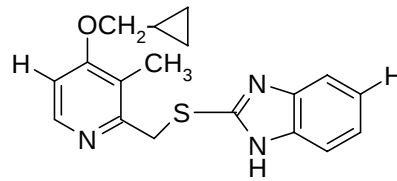
R₁=CH₃, OCH₃

R₂=O(CH₂)₃OCH₃, OCH₃, OCH₂CF₃

R₃=H, CH₃

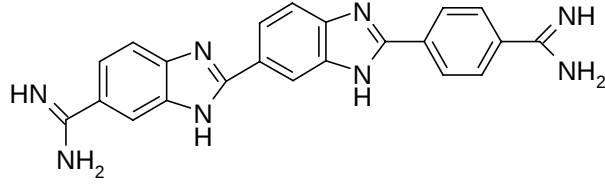
[Şekil 1.3.39]

Yapılan diğer bir çalışmada ise, Kühler ve ark., (1998) 2-[[2-(piridil)metil]tiyo]-1*H*-benzimidazollerin *in vitro* anti *Helicobacter pylori* bileşikler olarak yapı-etki ilişkilerini (SAR) ve *in vivo* yararlılıklarını değerlendirmişlerdir. Piridil halkasının 4. konumunda daha lipofilik ve hacimli yapıda süstitüentlere sahip olan bileşiklerin genellikle daha düşük MBK (Minimum Bakterisidal Konsantrasyon) değerlerine sahip olduklarını bildirmişlerdir. Yapı-etki çalışmaları sonucu etkili olarak bulunan bileşiklerden bir tanesi [Şekil 1.3.40] *in vivo* *Helicobacter felis* ile enfekte farelerde test edilmiş ancak; bu modelde net bir antibakteriyel aktivite gözlenmemiştir. Bunun yerine güçlü asit sekresyonu inhibisyonu yaptığı 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.



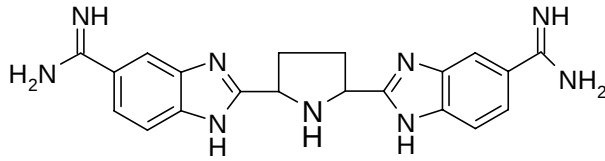
[Şekil 1.3.40]

Poeta ve ark., (1998) sentezledikleri bir seri 2-fenil benzimidazol türevleri içerisinde [Şekil 1.3.41] da gösterilen dikatyonik amidin türevinin *in vitro* olarak *C. albicans* ve *C. glabrata*'ya karşı sırasıyla 0.78, <0.09 µg/ml MİK değeri ile flukonazol ve amfoterisin B'ye yakın aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.

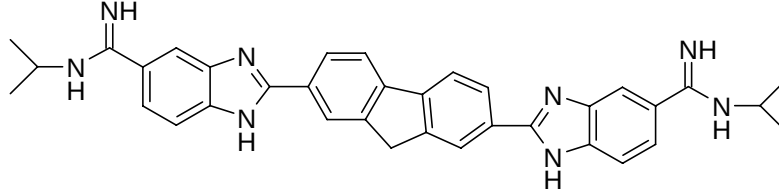


[Şekil 1.3.41]

Yine, Poeta ve ark., (1999) dikatyonik bisbenzimidazol türevlerinden [Şekil 1.3.42] ve [Şekil 1.3.43] deki bileşiklerin flukonazole dirençli *Candida albicans* suşları dahil *C. neoformans*, *C. glabrata*, *C. prapsillosis*, *C. krusei* gibi bir çok *Candida* türüne karşı nM konsantrasyonlarda antifungal etki gösterdiklerini bildirmişlerdir.

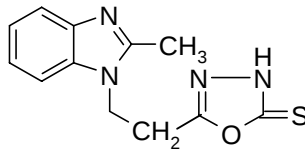


[Şekil 1.3.42]



[Şekil 1.3.43]

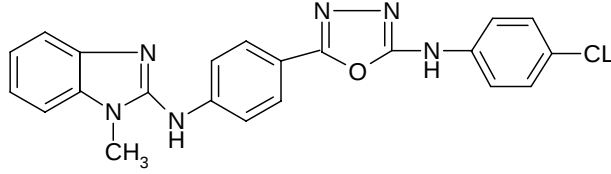
El-Masry ve ark., (2000) tarafından 5-[2-(2-metilbenzimidazol-1-il)etil]-[1,3,4]-oksadiazol-2(3*H*)-tiyonun [Şekil 1.3.44] antimikrobiyal aktivitesi *B. cereus*, *E. coli*, *S. cerevisue* ve *A. niger*'e karşı denenmiş ve *B. cereus*'a karşı çok iyi aktiviteye sahip olduğu saptanmıştır.



[Şekil 1.3.44]

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.

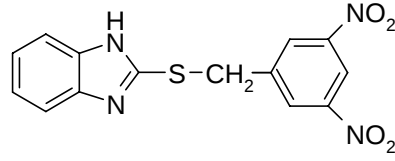
Nofal ve ark., (2002) bir seri 2-süstitüe-1-metil benzimidazol türevi bileşikler sentezlemişler ve antimikrobiyal aktiviteleri *in vitro* olarak *B. subtilis*, *E.coli*, *A. niger* ve *C. albicans*'a karşı test etmişlerdir. Standart madde olarak da gentamisin ve ampisilin kullanılmıştır. Sadece [Şekil 1.3.45] de gösterilen bileşiğin *E. coli*'ye karşı çok iyi bir aktivite gösterdiği bildirilmiştir.



[Şekil 1.3.45]

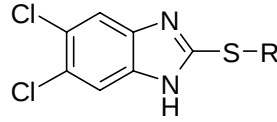
Andrzejewska ve ark., (2002) 2. konumda triflorometil, pentafloroetil ve 2-tiyoetilaminodimetil grupları ile süstitüe çeşitli halojen taşıyan benzimidazol türevleri sentezleyerek bu bileşiklerin antiprotozoal aktivitelerini test etmişlerdir. Bileşiklerin hepsinde *Giardia intestinalis*, *Entamoeba histolytica*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

Klimesova ve ark., (2002) 2-aralkilsülfanilbenzimidazol türevlerinin *Mycobacterium* türlerine karşı *in vitro* aktivitelerini araştırmışlardır. 3,5-Dinitro türevi [Şekil 1.3.46] *Mycobacterium kansaii* ve *Mycobacterium avium*'a karşı 4-8 µmol/L MİK değeri ile standart olarak seçilen izoniyazitten daha üstün antimikobakteriyel aktivite bulunmuş ancak bileşiğin yüksek sitotoksiste gösterdiği bildirilmiştir. Yapı etki çalışmaları sonucunda, alkil sülfanil kısmının antitüberkülostatik aktiviteden sorumlu olduğunu, benzil halkasına elektron çekici gruplar takıldığında ise aktivitenin arttığını bildirmişlerdir.



[Şekil 1.3.46]

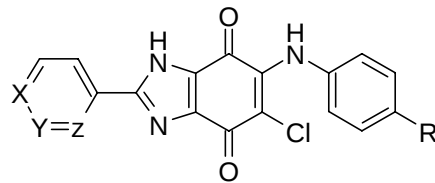
Kazimierczuk ve ark., (2002) sentezlemiş oldukları 5,6-dinitrobenzimidazol, 2-tiyoalkil- ve tiyoaril-süstitüe benzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antiprotozoal aktivite yönünden test etmişlerdir. [Şekil 1.3.47] deki 1 ve 2 numaralı tiyoalkil türevleri immün sistemi baskılanmış hastalarda ve trimetoprim-sülfametoksazol 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 kayda değer 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.

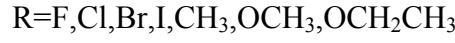
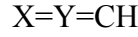


- | | | |
|---|----|--|
| 1 | R: | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_3)$ |
| 2 | R: | $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$ |
| 3 | R: | p-nitrobenzil |

[Şekil 1.3.47]

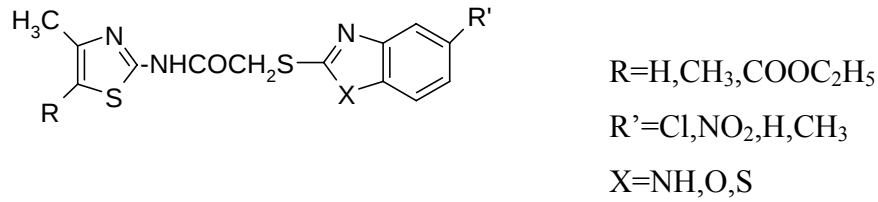
Ryu ve ark., (2003) 2,5-disüstitüe-6-arilamino-4,7-benzimidazoldion yapısında bileşikler sentezlemişler ve antifungal aktivitelerini test etmişlerdir. Bu bileşikler arasında 6-arilamino-5-kloro-2-(2-piridil)-4,7-benzimidazoldion türevleri [Şekil 1.3.48] *Candida* türleri ve *Aspergillus niger*'e karşı güçlü antifungal aktivite göstermiştir. Molekülde bulunan 6-arilamino grubunun antifungal aktiviteden önemli ölçüde sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.





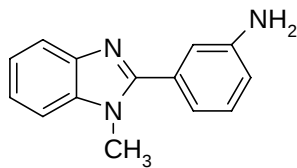
[Şekil 1.3.48]

Turan-Zitouni ve ark., (2003) 2-[(benzazol-2-il)tiyoasetilamino]tiyazol yapısında bir seri bileşik [Şekil 1.3.49] 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 $R=H$, $R'=NO_2$ ve $X=O$ taşıyan bileşik, nontoksik ve *C. albicans*'a karşı en etkili olan türev olarak bulunmuştur.

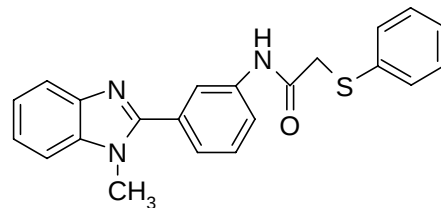


[Şekil 1.3.49]

Ayhan-Kılıcıl ve Altanlar (2003) benzimidazol-il-benzamid yapısında bileşikler sentezleyip bu bileşikleri antimikrobiyal açıdan test etmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Şekil 1.3.50] *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 fenilin taşıdığı aminin anilide süstitüsyonunun antimikrobiyal aktiviteyi azalttığı bildirilmiştir. Kükürt taşıyan bileşik ise [Şekil 1.3.51] test edilen mikroorganizmalara karşı orta derecede etkili bulunmuştur.

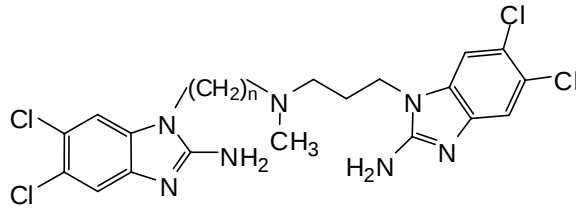


[Şekil 1.3.50]



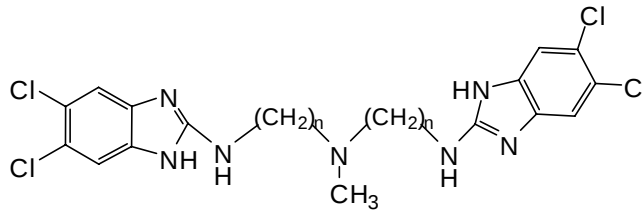
[Şekil 1.3.51]

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 hücrel hedeflere daha kolay ulaşabildiği belirtilmiştir. C-6'ya metil veya metoksi gibi elektron verici gruplar bağlandığında aktivite ortadan kalkmaktadır. Aşağıda formülü verilen bileşikler [Şekil 1.3.52a] test edilen Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere karşı en etkili türevler olarak bulunmuştur. Ayrıca diklorosüstitüe dimerlerden ikisi ile [Şekil 1.3.52b] özellikle *Enterococcal* bakteri türlerine karşı 1.5-3 µM MİK değeri ile siprofloksazin ile karşılaştırılabilir bir etki elde edilmiştir.



[Şekil 1.3.52a]

n=2, 3

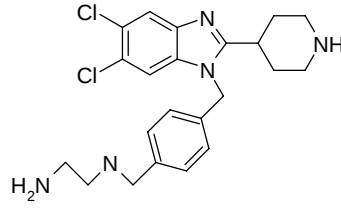


[Şekil 1.3.52b]

n=2, 3

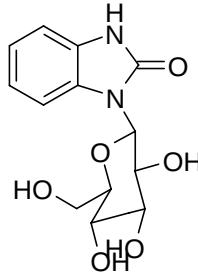
Agh-Atabay ve ark., (2003) şelat yapıcı bileşikler olarak bazı bisbenzimidazol türevleri sentezleyerek, antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler ve elde ettikleri türevlerin güçlü antibakteriyel ve antifungal aktiviteye sahip olduklarını bulmuşlardır.

He ve ark., (2003) sentezlemiş oldukları 2-piperidin-4-il-benzimidazol türevlerinde, klinik olarak önemli Gram-pozitif ve Gram-negatif bakterilere, özellikle *Enterococcus* türlerine karşı geniş bir antibakteriyel etki spektrumu elde ettiklerini bildirmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Şekil 1.3.53] IC₅₀=12 µM ile en etkili türev olarak bulunmuştur.



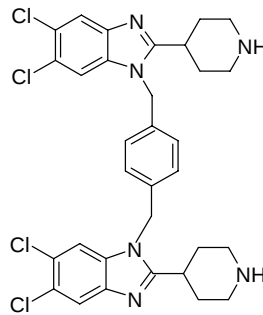
[Şekil 1.3.53]

Messaoudi ve ark., (2004) aromatik azota bağlı şeker yapısı taşıyan oksindol ve benzimidazolon türevlerini sentezlediklerinde bileşiklerde glikozid molekülünün varlığının, çözünürlüğü artırdığını ve biyolojik hedeflerin aktif yöresindeki etkileşimini güçlendirdiğini bildirmişlerdir. Aşağıda formülü verilen bileşik [Şekil 1.3.54] test edilen Gram-pozitif bakteriler, *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı en güçlü antibakteriyel aktivite gösteren bileşik olarak bulunmuştur.



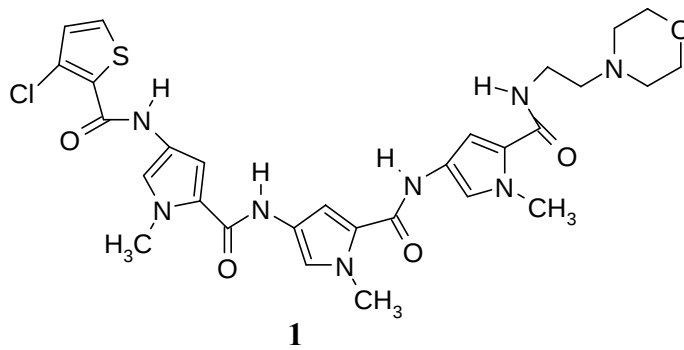
[Şekil 1.3.54]

He ve ark., (2004) 5,6-dikloro-2-piperidin-il-benzimidazol yapısında sentezledikleri bileşiklerin antibakteriyel aktivitelerini değerlendirmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin birçoğu etkili olmakla birlikte, özellikle aşağıda formülü verilen dimer türevi [Şekil 1.3.55] *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.

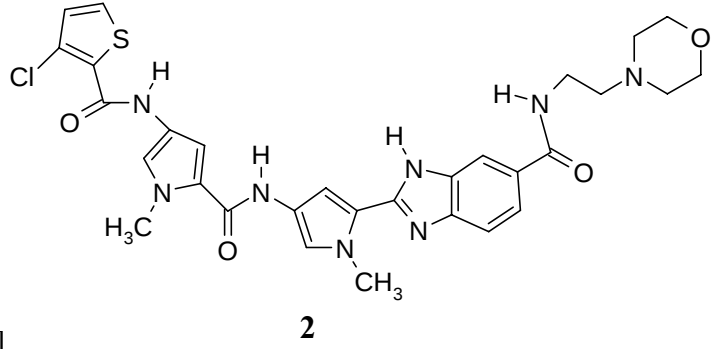


[Şekil 1.3.55]

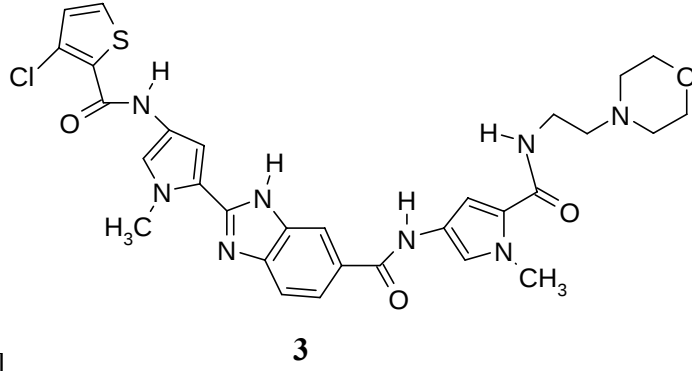
Bürli ve ark., (2004) *in vitro* olarak güçlü etki gösteren bileşikler üzerinde yapılan *in vivo* deneyler sonucunda [Şekil 1.3.56] daki 1 nolu bileşiğin prototip olabileceği kanısına varmışlardır. Yapılan yapı-etki çalışmaları ile iyi bir antibakteriyel etki için terminal azot atomundaki tiyofen halkasının 3. konumunda güçlü elektron çekici grupların gerekli olduğu görülmüştür. DNA'daki minör kaviteye tersinir 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 nolu bileşik elde edilmiştir. [Çizelge 1.3.1] de görüldüğü gibi antibakteriyel etkide bir artış söz konusudur. Özellikle *E. coli*'ye karşı önemli bir etki gözlenmiştir. Özellikle *E. coli*'ye karşı önemli bir etki 2 nolu bileşiğin izomeri olan, ortadaki N-metil karboksamido yerine benzimidazol halkasının getirildiği 3 nolu bileşiğin antibakteriyel aktivitesi 2 nolu bileşiğe benzer olmasına rağmen, bu etki *E. coli*'ye karşı kaybolmuştur. Benzimidazol halkasının tiyofene komşu N-metil pirol karboksamido grubu ile yer değiştirmesi ile elde edilen izomerde ise, antibakteriyel etki büyük oranda azalmıştır. Terminal azot atomundaki klorotiyofen grubu üzerinde çeşitli modifikasyonlar yapılarak hem Gram-pozitif, hem de Gram-negatif bakterilere karşı oldukça etkili [Şekil 1.3.56-4] nolu bileşik elde edilmiştir.



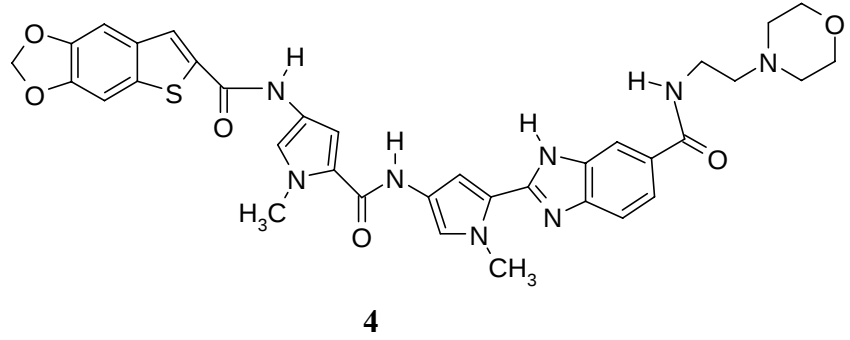
[Şekil 1.3.56-1]



[Şekil 1.3.56-2]



[Şekil 1.3.56-3]



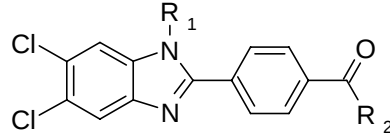
[Şekil 1.3.56-4]

	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

VSEF=vankomisine duyarlı *E. faecalis*, PISP=penisiline orta duyarlı *S. Pneumonia*

Çizelge 1.3.1: MİK değerleri (µg/ml), MSSA=metisiline duyarlı *S. aureus*,

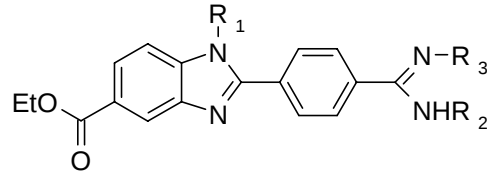
Özden ve ark., (2004) sentezledikleri 4-(5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-N-süstitüe benzamid türevlerinin N¹ konumuna getirilen p-klorobenzil süstitüenti ile antibakteriyel aktivitenin arttığını belirtmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden ikisi [Şekil 1.3.57] 3.12 µg/ml MİK değeri ile *S. aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı en etkili türevler olarak bildirilmiştir.



	<u>R₁</u>	<u>R₂</u>
1	p-klorobenzil	-HNCH ₂ CH ₂ NHCH(CH ₃) ₂
2	p-klorobenzil	- HNCH ₂ CH ₂ NHCH ₂ CH ₃

[Şekil 1.3.57]

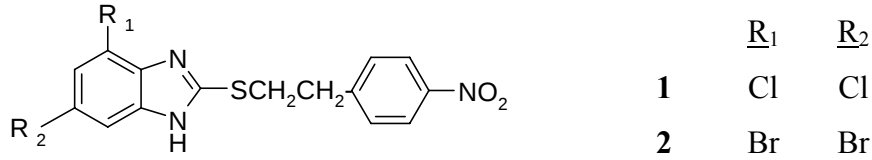
Özden ve ark., (2005) amid yada amidin grubu taşıyan bir seri yeni metil veya etil-1*H*-benzimidazol-5-karboksilat türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan değerlendirdiklerinde, N¹ konumunda klorobenzil grubu taşıyan 2-(4-N-benzilkarboksamidinofenil)benzimidazol yapısı taşıyan [Şekil 1.3.58] deki 1-3 numaralı bileşiklerin sırasıyla *S.aureus*, MRSA ve MRSE'e karşı 1.56-0.39 µg/ml aralığındaki MİK değerleri ile en aktif bileşikler olduğunu bildirmişlerdir. Benzimidazol halkasına amidin grubunun girişinin, iyi bir Gram-pozitif antibakteriyel aktivite profili ile sonuçlandığını belirtmişlerdir.



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

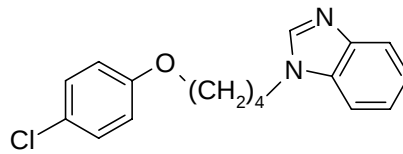
[Şekil 1.3.58]

Andrzejewska ve ark., (2004) S-süstitüe 4,6-dihalojeno-2-merkpto-1H-benzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antiprotozoal açıdan test ettiklerinde, 4,6-dikloro ve 4,6-dibromo türevleri arasında önemli bir antibakteriyel aktivite farkı olmadığını bulmuşlardır. [Şekil 1.3.59] daki 1 ve 2 numaralı bileşiklerin 0.78-50 µg/ml MİK değeri ile test edilen bütün Gram-pozitif bakterilere karşı standart olarak seçilen nitrofurantoin'den 4-32 kez daha güçlü olduğu bildirilmiştir. Halojen varlığı antimikrobiyal aktiviteyi artırdığı ve 2-S-süstitüentinin varlığının da aktivite için gerekli olduğu bulunmuştur. Bileşiklerin tümü *Giardia intestinalis*'e karşı $IC_{50}=0.006-0.053$ µg/ml ve bir bölümü de *Trichomonas vaginalis*'e karşı $IC_{50}=0.0015-0.182$ µg/ml değeri ile antiprotozoal aktivite göstermişlerdir. Bütün bileşikler *P. aeruginosa*'ya karşı etkisiz bulunmuştur.



[Şekil 1.3.59]

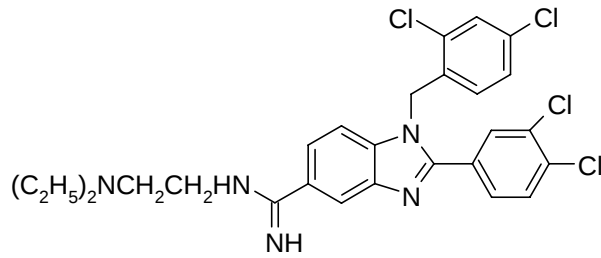
Khalafı-Nezhad ve ark., (2005) bazı kloroariloksialkilimidazol ve benzimidazol türevleri ile yaptıkları çalışmada aşağıda formülü verilen benzimidazol türevinin [Şekil 1.3.60] *Staphylococcus aureus* ve *Salmonella typhi*'ye karşı orta derecede antibakteriyel aktiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir. 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.



[Şekil 1.3.60]

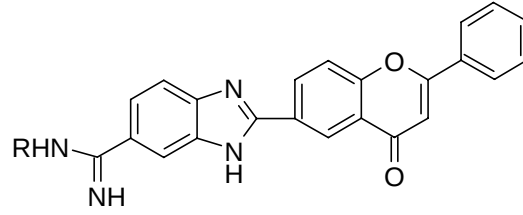
Göker ve ark., (2005a) N-alkil-2-fenil-1H-benzimidazol-5-karboksamidin yapısında bir seri bileşik sentezleyerek, *in vitro* antibakteriyel ve antifungal

aktivitelerini değerlendirmişlerdir. 2. konumda 3,4-diklorofenil grubu taşıyan türev [Şekil 1.3.61] *S. aureus*, MRSA ve *C. albicans*'a karşı 3.12 µg/ml MİK değeri ile en etkili türev olarak bulunmuştur. Amidinobenzimidazolün 2-fenil grubunun 3,4-dikloro sübstütüsyonunun antibakteriyel aktivitede önemli rol oynadığı ve 2. konumda 3,4-dikloro sübstütüsyonunun 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 orta derecede aktivite göstermiştir. Benzimidazolün N- atomuna fenil, benzil ve 2,4-diklorobenzil gibi daha lipofilik sübstütüentler geldiğinde aktivitenin arttığı, buna karşılık metil, bütıl ve izopropıl sübstütüsyonunda ise önemli bir aktivite görölmediği bildirilmiştir. Katyonik amidine N,N-dietilaminoetil sübstütüsyonu ise *E. coli* ve *C. albicans*'a karşı aktivitenin ortaya çıkmasına neden olmuştur. Aşağıda formölü verilen bileşiğin haricinde *E. faecalis* ve *C. albicans*'a karşı önemli bir inhibitör aktivite elde edilmediği bildirilmiştir.



[Şekil 1.3.61]

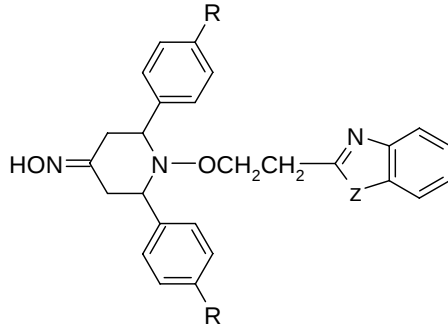
Göker ve ark., (2005b) 2-fenil veya metil-4*H*-1-benzopıran-4-on taşıyan mono veya diamidinobenzimidazol türevlerini antibakteriyel ve antifungal açıdan incelediklerinde C-6 konumunda azota bağlı hacimli alkıl sübstütüe, 2-fenil-4*H*-1-benzopıran-4-on amidinobenzimidazoller [Şekil 1.3.62] *S. aureus*, 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 yüksek aktiviteyi elde etmişlerdir. Benzimidazol flavon serilerindeki monoamidinlerin Gram-pozitif bakterilere karşı iyi bir aktivite profili gösterdiğini, benzopıran halkasındaki 2-fenil grubunun yerine 2-metil geldiğinde ise aktivitenin azaldığını bildirmişlerdir. Sentezlenen bütün dikatyonik amidinler ise inaktif bulunmuştur.



R= n-bütil, sikloheksil

[Şekil 1.3.62]

Balasubramanian ve ark., (2006) benzimidazol/benzoksazol-il-etoksipiperidon oksim yapısında bir seri bileşik sentezleyerek, bunların *in vitro* antibakteriyel ve antifungal aktivitelerini incelemişlerdir. [Şekil 1.3.63] deki 1 ve 2 numaralı bileşikler *S. aureus*, *E. coli* ve *B. subtilis*'e karşı güçlü antibakteriyel aktivite göstermiştir. 1, 3 ve 4 numaralı bileşikler ise *Candida albicans*, *Candida-51* ve *Aspergillus niger*'e karşı güçlü antifungal aktivite göstermiştir.



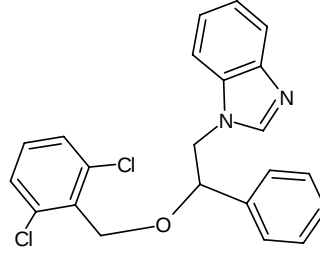
	<u>R</u>	<u>Z</u>
1	Cl	NH
2	OCH ₃	NH
3	Cl	O
4	OCH ₃	O

[Şekil 1.3.63]

Ateş-Alagöz ve ark., (2006) sentezlemiş oldukları 2-(5,5,8,8-tetrametil-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-il)-1*H*-benzimidazol-5-karboksamidin analoglarının Gram-pozitif bakteri ve funguslara karşı iyi bir aktivite profili gösterdiklerini bulmuşlardır. Benzimidazol halkasının N¹ konumunda hacimli alkil grupları taşıyan türevlerin 0.78-1.56 µg/ml MİK değerleri ile *S. aureus*, MRSA, *C. albicans* ve *C. krusei*'ye karşı en aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir.

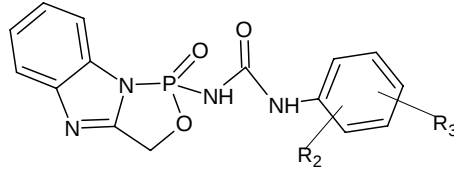
Özel-Güven ve ark., (2007) süstitüe fenil/benzimidazol taşıyan benzileter yapısında bir seri yeni bileşik sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerden [Şekil 1.3.64] ile

gösterilen türevin *in vitro* ortamda 3.12 ve 6.25 µg/ml MİK değerleri ile sırasıyla *S. aureus* ve MRSA'ya karşı güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir.



[Şekil 1.3.64]

Anasuyamma ve ark., (2007) bir seri oksazafosfolobenzimidazol türevi yeni bileşik [Şekil 1.3.65] sentezlemişler ve bu bileşiklerin *S. aureus* ve *E. coli*'ye karşı standart madde olarak kullanılan Vankomisin'e yakın antibakteriyel etki gösterdiğini gözlemlemişlerdir. Ayrıca halojen grupların varlığının antibakteriyel etkiyi arttırdığını bildirmişlerdir.



$R_1 = -H, -Cl, -Br, -CH_3, -OCH_3$

$R_2 = -CH_3, -OCH_3, -CH_2Cl$

[Şekil 1.3.65]

1.4. Serbest Radikaller

Yüksek oranda reaktif ve tahrip gücü fazla moleküler serbest radikaller, insan sağlığı ve hastalıklardaki rollerinden dolayı son yıllarda oldukça önemli hale gelmiştir. Kanser, yaşlanma ve ateroskleroz gibi oldukça yaygın ve yaşamı tehdit eden hastalıklarda ortaya çıkan fiziksel hasarın altında yatan neden olarak, serbest radikallerin reaksiyonları gösterilmektedir.

Serbest radikaller bir çift eşlenmemiş elektron içeren atom ya da atom gruplarıdır. Bu molekül türlerinin çoğu oksijen ve daha az olarak azot atomu merkezlidir. Gerçekte, soluduğumuz moleküler oksijen de bir serbest radikaldir. Serbest radikaller, stabil olmayan bileşiklerdir ve stabilitelerini sağlamak için ihtiyaç duydukları elektronu yakalamak amacıyla, diğer bileşiklerle çok hızlı bir şekilde reaksiyon verirler. Genelde, serbest radikaller, en yakınlarındaki stabil moleküle onun elektronunu çalmak üzere atak yaparlar ve atak yapılan molekül elektronunu kaybettiğinde, radikal haline döner. Oluşan bu reaktif radikaller, domino taşları gibi bir dizi zincir reaksiyonu başlatırlar. Bu süreç, yaşayan bir hücrenin hasarı veya ölümü ile sonuçlanır. Bazı serbest radikaller, normal metabolizma sonucu oluşur. Bazen, immün sistem hücreleri, amaca yönelik olarak virüsleri ve bakterileri nötralize etmek için serbest radikaller oluşturur. Bununla birlikte, kirlilik, radyasyon, sigara içimi ve herbisitler gibi çevresel faktörler de çok sayıda serbest radikalın oluşmasına neden olur [Çizelge 1.4.1]. Normalde vücut, endojen antioksidanların yardımıyla oluşan serbest radikallerin üstesinden gelebilir, fakat eğer antioksidanlar kullanılamaz durumda ise ya da serbest radikallerin üretimi aşırı miktarda ise, vücutta hasar meydana gelir [Çizelge 1.4.1]. Serbest radikallerin neden olduğu olumsuz sonuçlar, DNA ya da hücre membranı gibi önemli hücresel bileşenlerle etkileştikleri zaman yaptıkları hasardan ileri gelir. Bu tür bir gelişme olduğunda, hücreler hatalı bir şekilde işlevlerini yaparlar ya da ölürlər. Serbest radikal hasarının dikkate değer bir diğer özelliği de yaşın ilerlemesiyle birlikte artmasıdır.

Moleküler zincir reaksiyonlarının, canlı dokuların fonksiyonları ve yapısına özgü etkileri vardır. Sonuç olarak, doğal seleksiyon, Reaktif Oksijen Türleri (ROT)'nin kuvvetli yıkıcı reaktivitesini kontrol ya da nötralize eden bir seri intrasellüler koruma mekanizması geliştirmiştir. Bu mekanizma özellikle ROT ile

reaksiyon veren moleküller tarafından gerçekleştirilir. Bu moleküllerin bazıları E ve C vitamini gibi basit moleküllerken, bazıları ise superoksit dismutaz (SOD) ve katalaz (CAT) gibi enzimlerdir. Bu bileşiklerin tamamı *serbest radikal süpürücüler* olarak adlandırılır (Bulkley, 2002).

Endojen kaynaklar	Ekzojen Kaynaklar
Mitokondriler	Toksik kimyasal maddeler
Endoplazmik retikulum	Radyasyon
Peroksizomlar	Antineoplastik bileşikler
Fagositler	Çevresel faktörler
Hücre membranları	Fotokimyasal hava kirliliği
Otooksidasyon reaksiyonları	İnsektisitler
	Tütün ürünleri
	Anestezik maddeler
	İlaç oksidasyonları

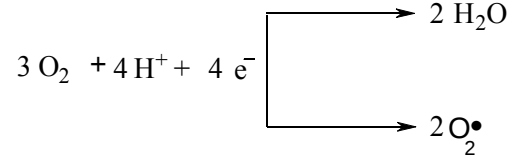
Çizelge 1.4.1. Serbest radikal oluşumuna yol açan endojen ve eksojen etmenler

1.4.1. Reaktif Oksijen Türleri (ROT)

Aerobik canlılar, yaşamsal açıdan gerekli kimyasal ve ısı enerjisini sağlayabilmek amacıyla, karbon ve hidrojen atomlarınca zengin molekülleri oksitlemek için oksijen molekülünü kullanırlar. Oksijenin kullanımı sırasında toksik etki gösteren bazı ara bileşikler meydana gelebilir. Bu bileşikler radikal niteliğinde olup, özellikle hücresel düzeyde toksik etki gösterirler.

Bu şekilde oluşan radikaller, çoğunlukla üst düzeyde reaktif bir nitelik taşırlar. Çünkü bu tür yapıların elektronları, daha stabil hale gelmek için, diğer bir elektron ile arasında kimyasal bir bağ kurarak biraraya gelir. O nedenle süperoksit (O_2^-) gibi oksijen içeren radikaller “*reaktif oksijen türleri*” olarak adlandırılırlar. Olayın dönüm noktası diyebileceğimiz bu bulgu, yıllar önce Linus Pauling tarafından saptanmış ve kendisine 1954 senesinde kimya alanında Nobel ödülünü kazandırmıştır (Frei, 1997).

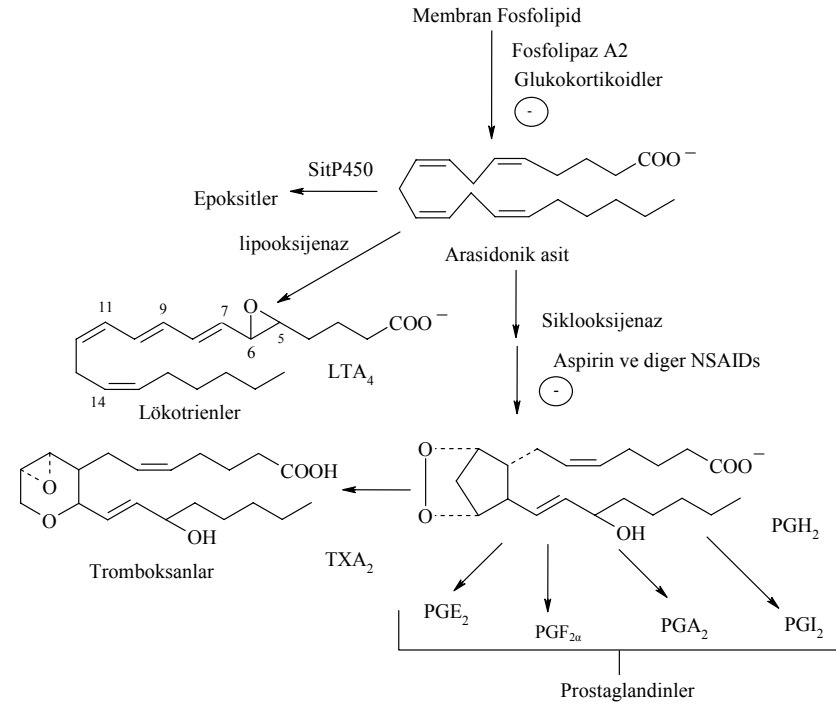
Reaktif Oksijen Türlerinin Üretimi: Normal hücresel solunum süresince, oksijen, su ve oldukça reaktif bir bileşik olan superokside çevrilir [Denklem 1.4.1].



[Denklem 1.4.1]

Hücrede Reaktif Oksijen Türlerinin Kaynağı: Hücrede reaktif oksijen türü olabilecek değişik kaynaklardan söz edilmektedir. Bunların başlıcaları ;

- Mitokondriyal elektron transport zincirinden elektron sızıntısı
- Endoplazmik retikulum ve nükleer membranda, membrana bağlı sitokromların oksidasyonu,
- Ksantin oksidazın katalitik döngüsü,
- Dihidroorotat dehidrojenaz, flavoprotein dehidrojenaz, amino asit oksidaz ve triptofan dioksijenaz gibi enzimlerin katalitik döngüsü,
- Araşidonik asit metabolizması (enzimatik lipid peroksidasyonu)

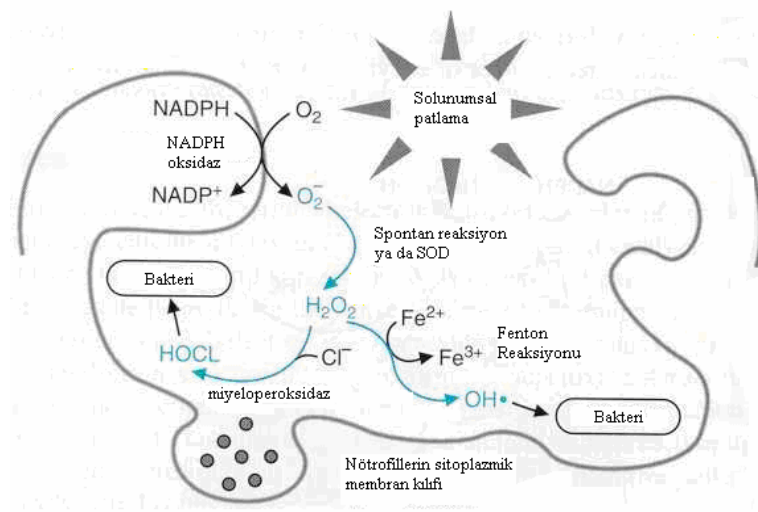


Şekil 1.4.1. Araşidonik asit metabolizması

- Aktive olmuş makrofajlar, nötrofiller ve ezonofillerde fagositik solunumsal patlamaya neden olmaktadır. Solunumsal patlama superoksit oluşumuna etki eden moleküler oksijenin hızlı tüketimi olarak adlandırılır [Şekil 1.4.2]. Solunumsal patlama sonunda, aralarında süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidrojen peroksit (H_2O_2), ve singlet oksijenin (O_2) yer aldığı reaktif oksijen ara ürünleri ile hipokloröz asit ($HOCl$) gibi güçlü oksidan maddeler oluşmakta ve mikrobisidal etki göstermektedirler (Gülay, 2006).
- Bazı yabancı toksik maddelerin etkisi,
 1. Toksinin kendisi bir serbest radikaldir ($NO_2^{\cdot}$).
 2. Toksin bir serbest radikale metabolize olur [Denklem 1.4.2].

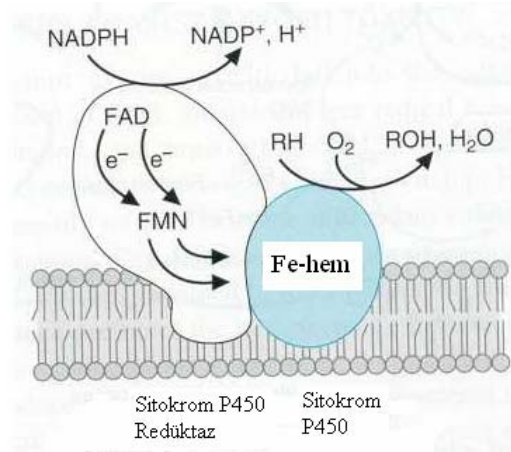


Denklem 1.4.2. CCl_4 'ün serbest radikal oluşturması.



Şekil 1.4.2. Solunumsal patlama.

3. Toksinin metabolizması sonucu serbest oksijen radikali meydana gelir. Bazı hallerde sitokrom P450, aşırı miktarda süperoksit radikali ($O_2^{\cdot-}$) üreten bir izoenzime dönüşür [Şekil 1.4.3].



Şekil 1.4.3. Sitokrom P450 redüktazın O₂⁻ üretmesi.

4. Toksin, antioksidan aktiviteyi düşürür.

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

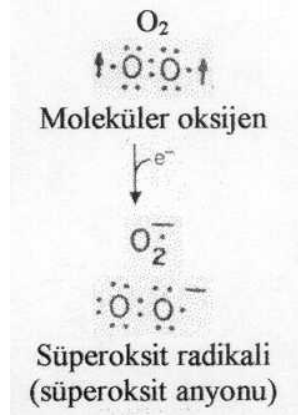
Çeşitli biçimlerde oluşan bu reaktif oksijen türleri, sonuçta protein degradasyonuna yol açarak, nükleik asitler, şekerler, proteinler ve lipidler ile reaksiyona girer (Mignon, 2002).

Düşük konsantrasyonlarda, ROT, hücrelerin sinyalizasyon sürecinde işlev görür; yüksek konsantrasyonlarda ise DNA ve RNA gibi hücresel makromoleküllere zarar verir ve apoptoziste (programlı hücre ölümünde) rol alırlar.

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

1.4.1.1. Süperoksit Radikali (O₂⁻)

Süperoksit eşlenmemiş bir çift elektron içeren kimyasal bir radikaldir. Oksijen molekülünün bir elektron alması sonucu oluşur. Hücre içinde oksihemoglobinin methemoglobine dönüşmesi aşamasında ksantin oksidaz enziminin katalizlediği reaksiyonlarla, elektron taşıyım zincirinde oksijen indirgenirken, solunumsal patlama olayında süperoksit radikali oluşmaktadır [Şekil 1.4.4].

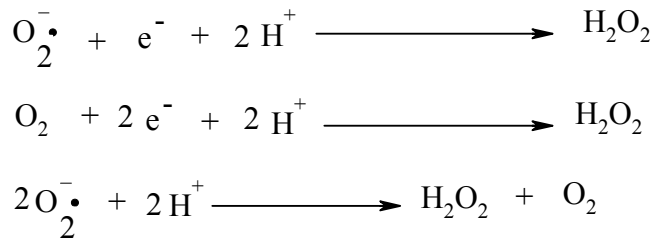


Şekil 1.4.4. Süperoksit Radikali Oluşumu

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

1.4.1.2. H_2O_2

Hipokloröz asit gibi, H_2O_2 de serbest radikal değildir. Ancak H_2O_2 *in vivo* olarak süperoksit radikalının oksidazlarla dismutasyonu sonucu oluşabilir [Denklem 1.4.3]. H_2O_2 membranları geçerek, bir seri bileşiği yavaş yavaş oksitleyebilmektedir.



Denklem 1.4.3. H_2O_2 'nin *in vivo* olarak oluşumu.

H_2O_2 ' in organizmadaki bazı metabolik rolleri bilinmektedir. H_2O_2 , tiroid hormonunun biyosentezinde (Deme ve ark., 1994), genlerin ekspresyonunda ve HIV enfekte hücrelerde HIV'in ekspresyonunu indükleyici olarak rol almaktadır.

H_2O_2 , düşük konsantrasyonlarda (mikromolar), oldukça az reaktiftir. Bununla birlikte, yüksek konsantrasyonlarda, çeşitli hücrelerin enerji üreten sistemlerine atak

yapabilir. Örneğin, glikolitik bir enzim olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrogenazı inaktive eder (Aruoma ve ark., 1998).

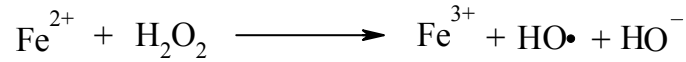
H₂O₂, geçiş metallerinin varlığında hidroksil radikalini oluşturur ve O₂' nin varlığı bu reaksiyonu kolaylaştırır (Miller ve ark., 1990).

1.4.1.3. Hidroksil Radikali (HO•)

Süperoksit radikali ve H₂O₂ nin toksisitelerinin çoğu HO• radikali oluşumundan ileri gelmektedir. Hidroksil radikali, oksijen merkezli oldukça reaktif bir radikal olup, hücrelerdeki yarı ömrü yaklaşık 10⁻⁹ saniyedir. Diğer radikallerde olduğu gibi, hidroksil radikali de bir diğer radikalin oluşumuna neden olur. Bu moleküler zincir reaksiyonunda oluşan diğer radikaller HO• radikalinden daha az reaktiftir.

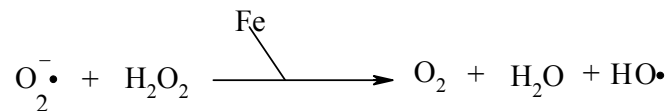
Hidroksil radikali bütün proteinlere, membranlardaki doymamış yağ asitlerine, DNA'ya ve diğer bir çok biyolojik moleküle atak yapar.

Bir geçiş metali olan Fe²⁺ Fenton reaksiyonu ile [Denklem 1.4.4] hidroksil radikali oluşumunu katalizler (Hirsch, 1998).



Denklem 1.4.4. Fenton Reaksiyonu.

HO• Radikali Haber-Weiss reaksiyonu [Denklem 1.4.5] aracılığıyla da elde edilebilir. Bu reaksiyonda süperoksit radikalının rolü Fe³⁺ ü Fe²⁺ye redüklemektir (Kallianpur, 2004).



Denklem 1.4.5. Haber-Weiss Reaksiyonu.

Ayrıca suyun yüksek enerjili iyonize edici radyasyona maruz kalması sonucunda oluşur. Olasılıkla reaktif oksijen türlerinin (ROT) en güçlüsüdür.

1.4.1.4. Singlet Oksijen (O_2)

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

Singlet oksijen, başlıca şu mekanizmalarla vücutta oluşabilir:

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

Oksijenin bu enerjetik reaksiyonu sonucunda iki tip singlet oksijen üretilir.

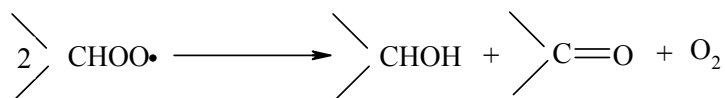
1. Sigma singlet oksijen: Enerjisi daha fazladır ve çok kısa ömürlüdür.

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

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

1.4.1.5. Peroksil Radikali ($HOO\cdot$)

$HOO\cdot$ Radikali, protonlanmış O_2^- (süperoksit radikali) olarak kabul edilir. Peroksil radikalleri Russel mekanizması ile [Denklem 1.4.6] singlet oksijen oluşturmak üzere birbirleriyle reaksiyona girebilirler (Miyamoto ve ark., 2003).



Denklem 1.4.6. Russel mekanizması.

1.4.1.6. HOCl (Hipokloröz Asit)

Hipokloröz asit de radikal olmadığı halde ROT arasında yer alır ve fagositik hücrelerce bakterilerin ortadan kaldırılmasında önemli rol oynar. Aktive olan nötrofiller, monosit ve makrofajlar, eozinofiller O_2^- üretirler. Üretilen radikaller ise, fagositik hücrelerin bakterileri ortadan kaldırmasında oldukça büyük pay sahibidirler. Özellikle nötrofiller içerdikleri myeloperoksidaz enzimi aracılığıyla O_2^- 'in dismutasyonu ile oluşan hidrojen peroksiti, klorür iyonu ile birleştirilerek güçlü bir antibakteriyel bir bileşik olan HOCl'e dönüştürür [Denklem 1.4.7] (Spickett ve ark., 2000).



Denklem 1.4.7. H_2O_2 'nin HOCl'e dönüştürülmesi.

1.4.2. Reaktif Azot Türleri (RAT)

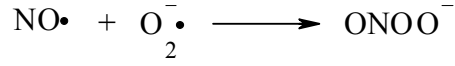
Reaktif azot türleri, özellikle protein moleküllerinin oksidasyonundan sorumlu, güçlü antioksidan bileşiklerdir (Leeuwenburgh, 1997). Azot atomu merkezli serbest radikallerin en önemlileri nitrik oksit radikali ve peroksinitrit radikali.

1.4.2.1. Nitrikoksit Radikali ($NO\cdot$)

Nitrikoksit, $NO\cdot$ formülüyle gösterilen ve fiziksel hali gaz olan bir kimyasal bileşiktir. NO , memelilerde, sinyal mekanizmasında görev alan, gaz haldeki önemli moleküllerden birisidir. Bununla birlikte $NO\cdot$, otomobillerin motorları ve fabrikalar tarafından da oluşturulan, havayı kirleten son derece toksik bir bileşiktir. $NO\cdot$ oldukça reaktif olan ve stabil olmayan bir serbest radikaldir ve havada, hemen oksijenle reaksiyona girerek bir başka zehirli bileşik olan azot dioksiti (NO_2) oluşturur (Polatlı, 2003).

1.4.2.2. Peroksinitrit (ONOO⁻)

Reaktif ve sitotoksik bir bileşik olan peroksinitrit, superoksit (O₂⁻) ve nitrikoksit (NO[•]) radikallerinin reaksiyonundan oluşur. Bu reaksiyon çok hızlı bir şekilde gerçekleşir [Denklem 1.4.8].



Denklem 1.4.8. Peroksinitrit radikalının oluşumu.

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

1.4.3. Lipid Peroksidasyonu (LP)

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

karşıya gelme ihtimalini doğuracak kadar fazla olduğu zaman meydana gelebilir. Fakat canlı organizmalar, bu tür serbest radikalleri yakalayan ve böylece hücre membranlarını koruyan farklı antioksidan bileşikler geliştirmiş olduklarından, lipid peroksidasyonu gibi oksidasyon mekanizmalarının, hücresel hasar oluşturma yeteneği büyük ölçüde engellemiştir.

1.4.4. Oksidatif Stres

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

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

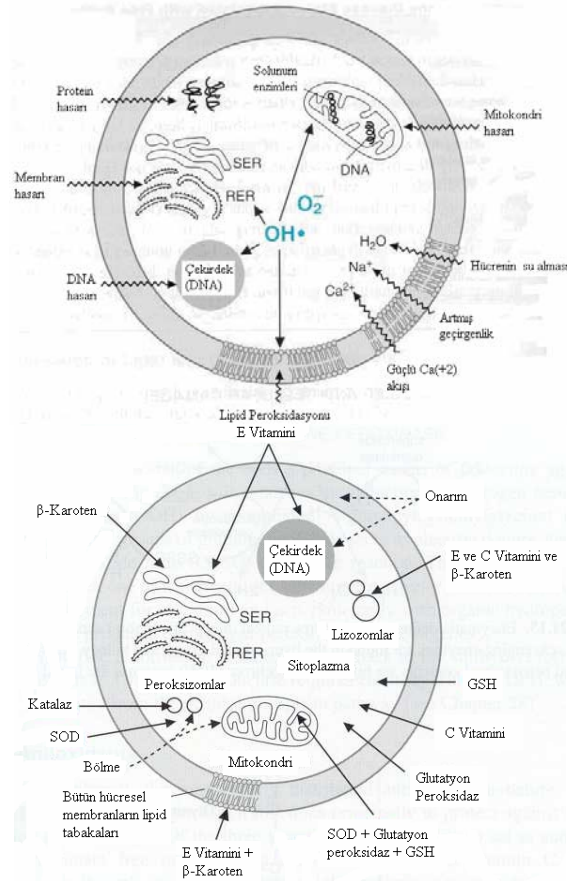
LDL (Low Density Lipoprotein / Düşük Dansiteli Lipoprotein)'deki lipidlerin oksidatif hasarı da aterosklerozda önemli bir rol oynamaktadır. Ateroskleroz ve buna bağlı olarak gelişen kalp krizi ve felç vakaları Amerika Birleşik Devletleri'nde bir numaralı ölüm nedenini oluşturmaktadır. İlginç olarak, doymuş yağ asitleri lipid peroksidasyonuna uğramazken, sadece çoklu doymamış yağ asitleri (yapısında birden fazla çifte bağ bulunduran yağ asitleri) lipid peroksidasyonuna uğramaktadır. Bu oldukça düşündürücü bir durumdur, çünkü doymuş yağlar kanda LDL seviyesini arttırırken, çoklu doymamış yağların LDL seviyesini düşük tuttuğu bilinmektedir. Bu ikileme karşı çözüm; diyetteki doymuş ve çoklu doymamış yağların her ikisinin de, ne kolay oksitlenen, ne de kandaki LDL seviyesini değiştiren mono doymamış

yağlarla (yapısında tek çifte bağ içeren yağlar) yer değiştirilmesidir. Diyetle en fazla alınan mono doymamış yağ asidi zeytin yağının içinde yer alan oleik asittir. Zeytin yağının yüksek düzeyde tüketimi, Yunanistan ve İtalya gibi Akdeniz ülkelerinde yaşayan insanların belirli düzeyde alkol tüketiminin de eşliğinde, kalp krizi geçirme sıklığının bu ülkelerde neden düşük oranlarda gerçekleştiğini açıklayabilecek bir olgudur (Frei, 1997).

1.4.5. Antioksidan Bileşikler

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

Ancak canlı organizmada var olan bu savunma mekanizmaları bazı durumlarda yetersiz kalmakta ve oksidatif reaksiyonların hasarlarına karşı vücudumuzu korumak üzere dışardan antioksidan alımına gereksinim duyulmaktadır. Çünkü antioksidanlar ROT'ni, çeşitli biyolojik moleküllere zarar vermeden süpürürler ya da örneğin lipid peroksidasyonu gibi oksidan bir sistemin radikal zincir reaksiyonunu bölerek oksidatif hasarın yayılmasını önlerler. [Şekil 1.4.5] de oksidanların etkisiyle zarar görmüş bir hücrenin hasarlı bölgeleri ve antioksidanlarla tedavi edildikten sonraki hali görülmektedir.



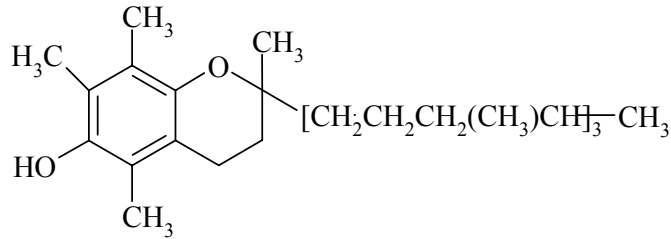
Şekil 1.4.5. Zarar görmüş bir hücrenin antioksidanlarla tedavi edilmesi.

1.4.6. Bitkisel Kaynaklı Antioksidan Bileşikler

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

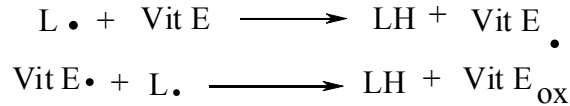
1.4.6.1. α – Tokoferol (E Vitamini)

α – Tokoferol (E Vitamini), vücutta yağlı dokuda en fazla çözünen antioksidan bileşiktir [Şekil 1.4.6] ve zincir reaksiyonunu önleyen en etkili antioksidanlardan birisidir. Oksidasyona ve lipid peroksidasyonuna karşı birincil savunucudur. α -Tokoferol, LDL nedeniyle oluşan oksidasyonu önleyerek kardiyovasküler hastalıkların ve arter rahatsızlıklarının önlenmesinde de son derece etkindir.



[Şekil 1.4.6]

α -Tokoferol, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikal etkisinden koruyan ilk savunma hattını oluşturur [Denklem 1.4.9].



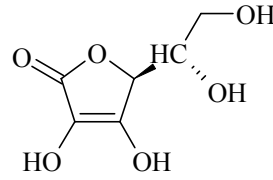
Denklem 1.4.9. E vitaminin yağ asitleri ile reaksiyonu.

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

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

1.4.6.2. Askorbik Asit (C Vitamini)

Askorbik asit, vücuda alınan vitaminler ve antioksidanlar arasında, suda en fazla çözünenlerdendir [Şekil 1.4.7]. Öncelikli olarak hücresel sıvılarda işlev görür. Vitamin olarak gördüğü işlevlerin yanında, sigara içimi ve kirlilik kaynaklı serbest radikal oluşumunu önlemesi de en önemli niteliklerinden bir diğeridir. Ayrıca, E vitamininin aktif şekline dönmesine de yardımcı olur. Yapılan çalışmalar, C vitamini alımı ile özellikle gırtlak ve özofagus başta olmak üzere, kanser türlerinin düşük oranda gözlenmesi arasında bir korelasyon olduğunu göstermektedir (Zhang ve ark., 2005).



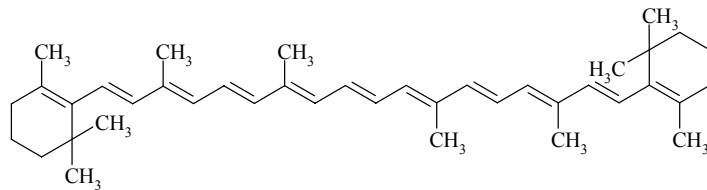
[Şekil 1.4.7]

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

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

1.4.6.3. β – Karoten

Beta karoten [Şekil 1.4.8] A vitamininin (retinol) prekürsörüdür. Vücut tarafından gerektiğinde, A vitaminine dönüştürülür. Beta karoten, singlet oksijeni bastırır, süperoksit radikalini temizler ve peroksit radikalleriyle direkt olarak etkileşerek, antioksidan fonksiyon görür (Handelmann, 2001).



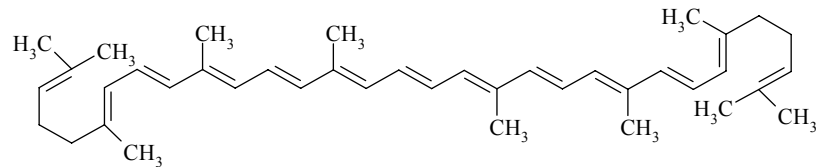
[Şekil 1.4.8]

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

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

1.4.6.4. Likopen

Likopen [Şekil 1.4.9] isopren ünitesinden oluşan terpenik bir birleşik olup, singlet oksijeni süpüren en güçlü karotenoiddir (Di Mascio ve ark., 1989). Ultraviyole ışık tarafından oluşturulan singlet oksijen cilt yaşlanmasının birincil nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır (Berneburg ve ark., 1999).

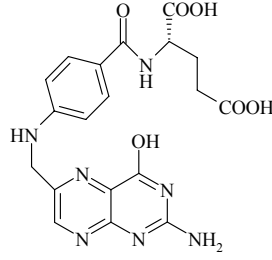


[Şekil 1.4.9]

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

1.4.6.5. Folik asit

Adını, yaprak kelimesinin latince karşılığı olan *folium*' dan almış olan folik asit [Şekil 1.4.10] ve anyon formu olan folat, suda çözünebilir bir çeşit B vitaminidir (B9 Vitamini).



[Şekil 1.4.10]

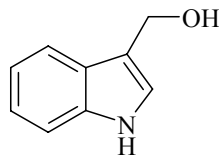
Folat, yeni hücrelerin üretimi ve yaşamını sürdürebilmesi için gerekli bir bileşiktir (Kamen, 1997). Özellikle hamilelik ve bebeklik gibi, hızlı hücre bölünmesinin ve büyümenin eşlik ettiği dönemler için önemlidir. Folat, DNA'nın replikasyonu, oluşan hasarların tamiri ve işlevi için gereklidir. Folat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

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

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

1.4.6.6. İndol- 3- karbinol

İndol-3-karbinol (I3C) [Şekil 1.4.11], *Brassica* familyasına ait, brokoli, karnabahar, brüksel lahanası vb. lahana sebzelerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunan ve östrojen module edici aktivitesi nedeniyle, antikarsinojenik, antioksidan, anti-aterojenik etkileri olan bir bileşiktir (Michnovicz ve ark., 1990).



[Şekil 1.4.11]

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

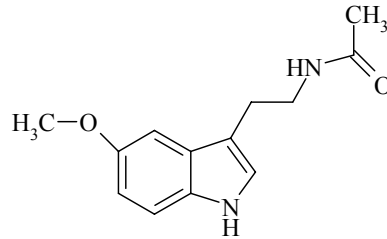
İndol-3-karbinol ve metabolitlerinden olan indolil karbazol (ICZ), anti-östrojenik etki gösterirler ve etkinliklerini östrojenle yarışarak ortaya koyarlar (Liu ve ark., 1994; Yuan ve ark., 1999).

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

1.4.7. Antioksidan Etkili Bazı Kimyasal Bileşikler ve Etki Mekanizmaları

1.4.7.1. Melatonin (*N*-Asetil-5-metoksi-triptamin)

Melatonin, 5-metoksi-*N*-asetiltriptamin [Şekil 1.4.12] alglerden insanlara bütün canlılarda bulunan, günlük siklus içerisinde seviyesi değişen bir hormondur. İnsanlarda, melatonin, beyinde yer alan, pineal bezdeki pinealositler tarafından ve beraberinde retina ve gastrointestinal sistem tarafından üretilir. Melatonin, seratonin türevi bir aminoasit olan triptofandan, 5-hidroksiindol-O-metil transferaz enzimi aracılığıyla sentezlenir.



[Şekil 1.4.12]

Melatonin, hücre membranlarını ve kan-beyin bariyerini kolayca geçebilen güçlü bir antioksidandır (Larson ve ark., 2006). Diğer antioksidanlardan farklı olarak

melatonin, redoks siklusuna dahil olmaz. Yani, tekrarlayan şekilde, redüksiyon ve oksidasyona uğrama yeteneği yoktur. Redoks siklusu, C vitamini gibi diğer antioksidanların pro-oksidan olarak hareket etmelerine izin verir. Melatonin, oksitlendiği zaman önceki formuna dönemez. Çünkü, serbest radikallerle etkileşmek üzere, farklı, stabil sonuç ürünler oluşturur. Bu nedenle, melatoninden, spontan olarak yok olan bir antioksidan olarak söz edilmektedir (Wang, 2005). Melatonin, en zararlı serbest radikallerden biri olan hidroksil serbest radikalini (HO $\cdot$) ortadan kaldıran çok güçlü bir antioksidandır. Günümüze kadar bilinen antioksidanların en güçlüsü olarak kabul edilmektedir.

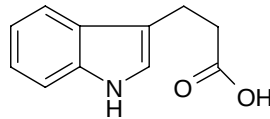
Melatoninin antioksidan aktivitesi, parkinson hastalığı nedeniyle meydana gelen hasarı azaltabilmekte, kardiyak aritmileri önlemede rol alabilmekte ve ömrü uzatabilmektedir. Yapılan bazı çalışmalarda, melatoninin, farelerin ortalama yaşam süresini %20 oranında arttırdığı gösterilmiştir (Volicer ve ark., 2001; Maestroni, 2004; Barrenetxe ve ark., 2005).

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

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

1.4.7.2. İndol- 3- propiyonik asit

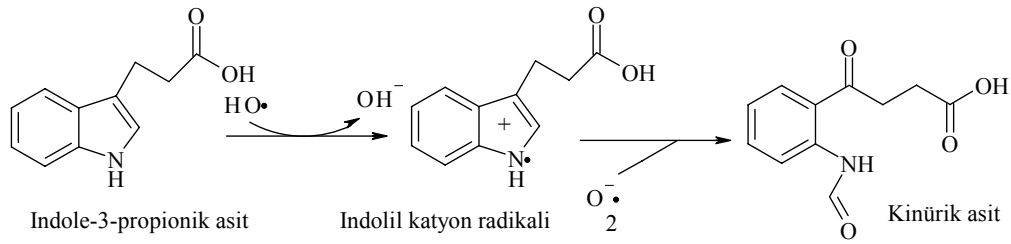
İndol-3-propiyonik asit (IPA) [Şekil 1.4.13] melatonin gibi, yüksek rezonans stabilitesine sahip bir aromatik ve heterosiklik yapıya sahiptir. Bu yapı, IPA'nın nöroprotektif ve antioksidan özellikleri olabileceğini göstermektedir.



[Şekil 1.4.13]

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

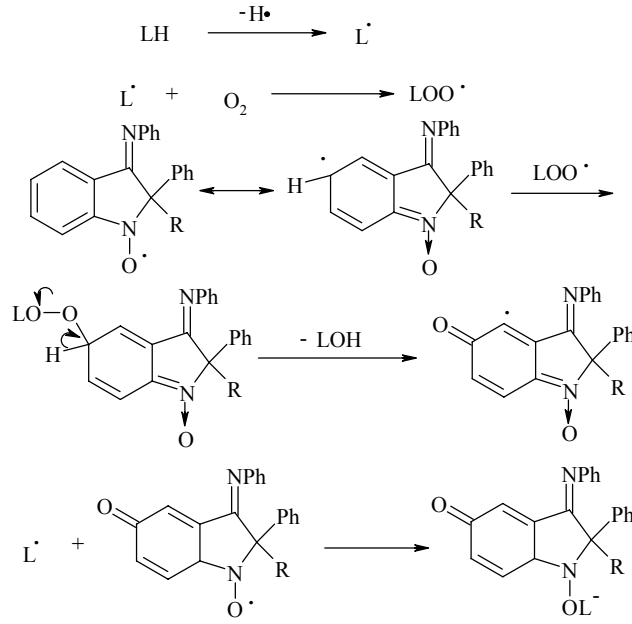
İndol-3-propiyonik asit (IPA), hidroksil radikaliyle reaksiyona girer ve bu reaktif oksijen türünü, elektron vererek hidroksil anyonuna dönüştürür. Bu esnada oluşan indolil katyon radikali, ortamda bulunan süperoksit anyon radikali ile reaksiyona girer ve kinürik aside oksitlenir [Şekil 1.4.14] (Chyan ve ark., 1999).



Şekil 1.4.14. İndol-3-propiyonik asidin hidroksil radikali aracılı oksidasyonu.

1.4.7.3. İndolinik Nitroksitler

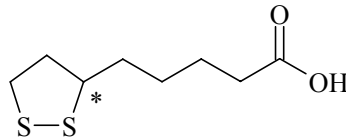
İndolinik nitroksitler lipid ve proteinlerin her ikisini de koruyan çok etkin antioksidanlardır. İndolinik nitroksitlerin etki mekanizmaları [Şekil 1.4.15] de gösterildiği gibidir. İndolinik nitroksitlerin antioksidan etkisi, lipid ve proteinlerin peroksidasyonundan oluşan oksijen merkezli ya da karbon merkezli radikallerin meydana gelmesiyle başlar. İndol yapısının, biyolojik sistemlerde antioksidan etkili olduğu biyolojik deneylerle ispatlanmıştır (Antosiewicz ve ark., 1997).



Şekil 1.4.15. İndolinik nitroksitler tarafından peroksil ve alkil radikalinin tutulmasının mekanizması.

1.4.7.4. α – Lipoik asit

α – Lipoik asit [Şekil 1.4.16] kimyasal yapısı 5-(1,2-ditiyolan-3-il-pentanoik asit olan ve endojen olarak üretilen etkili bir serbest radikal yakalayıcı ve güçlü antioksidan özellikte, kristal yapılı bir bileşiktir. α -Lipoik asitin çok toksik olan hidroksil ve nitrikoksit radikallerini, peroksi nitrit anyonunu, hidrojen peroksit ve hipokloröz asiti yakaladığı ve singlet oksijeni söndürdüğü bilinmektedir. Hem *in vivo*, hem de *in vitro* deneylerde lipid peroksidasyonunu inhibe ettiği belirlenmiştir. Vücuttaki serbest radikal fazlalığında ortaya çıkan oksidatif stresin neden olduğu durumlarda, önemli tedavi potansiyeline sahip olduğu kanıtlanan α -lipoik asit de, bilinen en güçlü antioksidan bileşiklerden birisidir (Gürkan, 2004).



[Şekil 1.4.16]

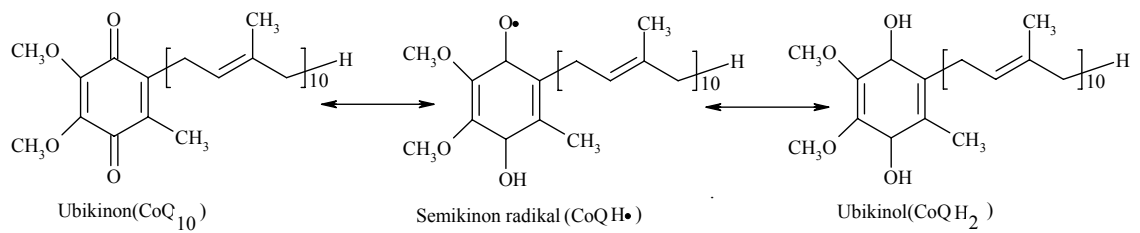
1.4.7.5. Glutatyon

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

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

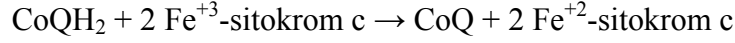
1.4.7.6. Koenzim Q₁₀

Koenzim Q [Şekil 1.4.17] 3 oksidasyon formunda bulunabilir: Redüklenmiş formu Ubikinol ($CoQH_2$), radikal semikinon ara ürünü ($CoQH\cdot$), oksitlenmiş formu ubikinon (CoQ).



[Şekil 1.4.17]

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



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

1.4.8 Oksidatif Stresin Neden Olduğu ve Antioksidan Bileşiklerin Tedavisinde Kullanıldığı Hastalıklar

1.4.8.1. Hipertansiyon

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

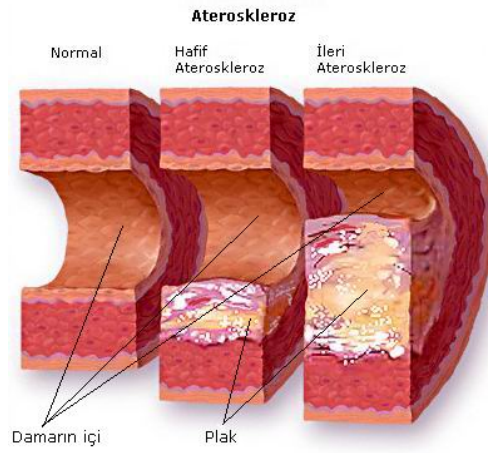
Hipertansiyonun patogeneğinde, hem genetik predispozisyonlar, hem de sigaranın da dahil olduğu toksinlere karşı savunma mekanizmalarının yetersizliği vardır. Normal kan basıncı, kardiyak verimi, sodyum dengesini, vazodilatasyonu ve renal fonksiyonları etkileyen kompleks bir sistemle dengede tutulmaktadır.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

Hipertansiyonda payı bulunan mekanizmalardan biri de, damar duvarlarında bulunan süperoksit radikali oluşumunun artmasıdır. Artan süperoksit radikali, NO[•] oluşumunu inaktive eder ve ONOO[•] formasyonuna neden olur (Laurindo ve ark., 1991; Nakazono ve ark., 1991). Örneğin, kimyasal olarak modifiye edilmiş SOD'ın enjeksiyonunun, kan damarlarındaki basıncı, kan basıncı yüksek olan farelerde düşürdüğü, kan basıncı normal olan farelerde ise etkilemediği bulunmuştur. Anjiyotensin II, damar duvarlarında, oksidazların oluşturduğu O₂⁻ seviyesini artırır. Aterosklerozda, asetilkolin gibi vazodilatörler için, endotelial cevapta azalma meydana gelir. Bu durum, hiperkolesterolemik hastalarda gözlenir. Bazı

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

1.4.8.2. Ateroskleroz

Ateroskleroz, arterial lümende daralmaya yol açan; arterial hasarı, lipid metabolizmasını, hücresel ve hümorale bağışıklık mekanizmalarını içeren karmaşık bir etiyolojiye sahip ve ilerlemesiyle birlikte miyokard infarktüs gibi diğerkardiyovasküler rahatsızlıkların ortaya çıkmasına da öncülük eden bir olgudur [Şekil1.4.18].



Şekil 1.4.18. Damar duvarlarında aterosklerozun oluşumu.

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

- Kontrolsüz kan akışının vasküler endotelial hücrelerde oksidatif hasara yol açması,
- Ateroskleroz ve dolayısıyla miyokard infarktüs için homosistein amino asidinin artmış plazma seviyesinin diğerkbir risk faktörü oluşturması, [Homosisteinin vasküler endotel toksisitesinin mekanizması bilinmemektedir. *In vitro* olarak, geçiş metalleri varlığında okside olur ve süperoksit radikali, H_2O_2 , hidroksil radikali ve kükürt radikalleri oluşturur (Loscalzo, 1996)].

- Makrofajların aktivasyonu sonucu damar duvarında oluşan ROT ve RAT'nin, komşu hücreleri de hasara uğratarak daha fazla endotelial hasarın oluşmasına öncülük etmesi ve hatta bu hasar düz kas hücrelerini de etkileyebiliyor olması, (Hasar gören endotelial hücreler damar duvarında daha fazla LDL oluşumuna yol açarlar.)
- Makrofajlar, vasküler endotelial hücreler ve düz kas hücrelerinin, *in vitro* olarak inkübasyona bırakıldığında LDL'nin peroksidasyonuna yol açması (Parthasarathy ve ark., 1992).

1.4.8.3. Alzheimer Hastalığı

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

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

CoQ10, mitokondriyal elektron transport zincirinde, elektron akseptörü olarak işlev görür ve antioksidan bir bileşik olarak rol oynar. Bu nedenle, zayıflamış mitokondriyal fonksiyonun eşlik ettiği ve / veya aşırı oksidatif hasarın olduğu nörodejeneratif hastalıklarda, Koenzim Q, yararlı bir antioksidan olarak kullanılabilir (Frank ve Gupta 2005).

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

melatonin seviyesine bir cevap olarak meydana gelebileceği ileri sürülmektedir (Savaskan ve ark., 2001).

Melatonin, nöroprotektif bir antioksidandır. Melatonin, sitokinlerin sentezini sınırlayarak inflamatuvar süreçlerde rol alır ve diğer klasik antioksidanlarla (örn., E vitamini, C vitamini, ve glutatyon) sinerjik etkiler gösterir (Reiter ve ark., 2004).

Bir çok bulguda belirtildiği gibi, E ve C vitaminleri merkezi sinir sistemi için önemlidir ve konsantrasyonlarındaki azalma hücrelerde yapısal ve işlevsel hasarlara yol açar (Martin ve ark., 2002).

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

1.4.8.4. Parkinson Hastalığı

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

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

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

Yapılan çalışmalar, antioksidanların Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir. 2,5 Yıl boyunca bir grup hastaya yüksek dozlarda oral C vitamini ve sentetik E vitamini desteği yapılmış, bir grup hastanın ise levodopa ile tedavisine devam edilmiştir (Fahn, 1991; Fahn, 1992). Araştırma sonuçları, E

vitaminin tek başına Parkinson hastalığının ilerlemesini yavaşlatmadığını göstermiştir. Bununla birlikte, C vitaminin tek başına ya da E vitamini ile kombine kullanımında aktif olduğu gözlenmiştir. Bu bulgu, yağda çözünen bir vitamin olmasına rağmen E vitaminin, kan-beyin bariyerini geçememesi ya da beyinin içinde bulunduğu serebrospinal sıvıda birikmesi ile açıklanabilmektedir (Pappert ve ark., 1996; Youdim ve ark., 1997). Diğer yandan, C vitamini kan-beyin bariyerini geçemezken, serebrospinal sıvıya girebilmekte ve günlük C vitamini alımına bağlı olarak, belli konsantrasyonlarda bulunabilmektedir (Spector ve ark., 1984; Brown ve ark., 1996; Go, 1997). C vitamini oldukça etkili bir antioksidan olduğu kadar, dopamin hücrelerini tahribinden birinci derecede sorumlu olan hidroksil radikallerini uzaklaştırmada da özellikle etkilidir. Araştırmalar, C vitaminin Parkinson hastalığına karşı mükemmel bir koruyucu olduğunu ve hastalığın ilerlemesini yavaşlattığını göstermektedir (Przedborski ve ark., 1995).

1.4.8.5. Diyabet

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

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

Diyabetik kişilerin plazma ve dokularında lipid peroksidasyon ürünlerinde artış meydana gelmektedir (Akkus, 1995). Diyabette serbest radikal oluşumunun arttığı ve radikal bağlayıcı sistemlerde azalma olduğu ileri sürülerek, diyabetiklerin antioksidanlara daha çok ihtiyaç gösterebileceği savunulmuştur (Langenstroer ve Pieper 1992; Cheesman ve Slater 1993).

1.4.9. Yaşlanmaya Karşı Antioksidanların Kullanımı

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

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

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

1.4.10. Kanser Tedavisinde Antioksidanların Kullanımı

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

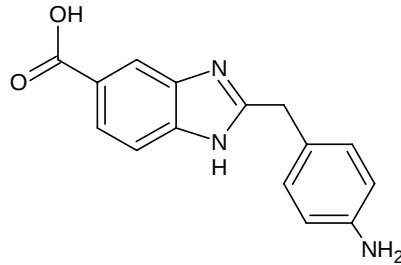
Beslenme uzmanları, sebze ve meyveden zengin diyetlerin bazı kanser türleri insidansını düşürdüğü konusunda hemfikirdirler (Willett, 1994).

Kanserli hücrelerde, kanserin etyolojisinde yer alan hasarlarla güçlü ilişkisi olan, oksidatif DNA lezyonlarının artışı dikkat çekmiştir. DNA hasarının, kanser sürecinin başlamasıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. Kanserın başlamasında ve ilerlemesinde

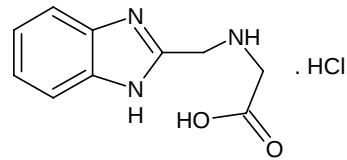
serbest radikallerin yapısal, kimyasal ve biyokimyasal görünüşleri, üretimlerinde yer alan ekzojen ve endojen kaynaklar, geçiş metallerinin katalizlediği serbest radikallerin üretimi (örn. Fenton reaksiyonu), nükleer ve mitokondriyal DNA hasarı, lipid ve proteinlere serbest radikallerin verdiği hasar, oksidatif stres ve hücrel sinyal mekanizmalarının dengesizliği önemli rol oynar. Bu nedenle, enzimatik (SOD, katalaz, glutatyon peroksidaz vb.) ve non-enzimatik (C vitamini, E vitamini, karotenoidler, glutatyon, lipoik asit vb.) antioksidanlar, organizmadaki çeşitli düzenleyici faktörlerle bağlantılı olarak karsinogenezis sürecinde önemli bir yere sahiptirler (Valko ve ark., 2006).

1.5. Antioksidan Etkili Benzimidazol Türevleri

Can-Eke ve ark., (1998) bir seri yeni benzimidazol türevi bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri *in vitro* ortamda sıçan mikrozomlarında doku bağımlı lipid peroksidasyon, PROD (7-pentoksiresorufin *O*-depentilaz) ve EROD (etoksirezorufin *O*-deetilaz) inhibisyon düzeylerini araştırmışlardır. Şekil 1.5.1. ile gösterilen bileşiğin lipid peroksidasyonunu sıçan karaciğerinde, 10^{-4} M konsantrasyonda % 20; 10^{-3} M konsantrasyonda % 40 inhibe ettiğini ancak akciğer ve böbreklerde lipid peroksidasyon inhibisyonunun gözlenmediğini bildirmişlerdir. BHT (butilhidroksitoluen) ile çalışılan tüm dokularda ise lipid peroksidasyonunu 10^{-4} M konsantrasyonda % 70 oranında inhibe edilmiştir. 2. Konumda glisin süstitüenti taşıyan bileşiğin [Şekil 1.5.2] sıçan akciğer ve böbreklerinde lipid peroksidasyon inhibisyonunu arttırdığı fakat; sıçan karaciğerinde etkisiz olduğu bildirilmiştir. [Şekil 1.5.1] ile gösterilen bileşiğin 10^{-4} M ve 10^{-3} M konsantrasyonlarda hepatik mikrozomal EROD u % 37-% 65 ve PROD u % 14-% 65 oranında inhibe ederken, BHT nin ise sırası ile % 73 ve % 62 oranında inhibe ettiğini bildirmişlerdir.



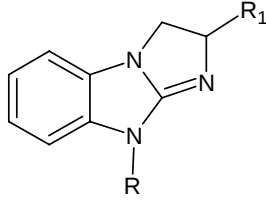
[Şekil 1.5.1]



[Şekil 1.5.2]

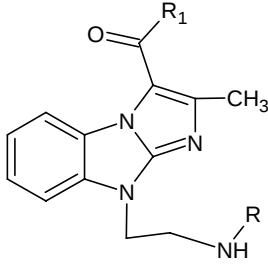
Anisimova ve ark., (2002a, 2002b, 2005) bir seri imidazo[1,2-a]benzimidazol ve dihidro-imidazo[1,2-a]benzimidazol türevi bileşikler sentezlediklerini ve *in vitro* ortamda yapılan antioksidan aktivite çalışmaları sonucunda askorbat bağımlı lipid peroksidasyon inhibisyon düzeyleri araştırıldığında [Şekil 1.5.3] ile gösterilen ve süstitüe 1-metilbenzimidazol-2-il taşıyan bileşiklerin ($IC_{50} = 4.1 \times 10^{-7}$ M ve 3.5×10^{-7} M) değerlerle referans antioksidan ionolden daha iyi ($IC_{50} = 3.0 \times 10^{-6}$ M) (2002a), [Şekil 1.5.4] ile gösterilen ve süstitüe 2-furil taşıyan

bileşiklerin ionole yakın ($IC_{50} = 7.9 \times 10^{-5}M$, $7.1 \times 10^{-5} M$) (2002b), süstitüe 4-metoksifenil ve 3-metoksifenil taşıyan bileşiklerin ise ($IC_{50} = 3.1 \times 10^{-6}M$, $1.8 \times 10^{-6}M$, $1.6 \times 10^{-6}M$, $4.0 \times 10^{-6}M$ ve $1.2 \times 10^{-6}M$) (2005), değeri referans antioksidan dibunol (ionol) ($IC_{50} = 3.0 \times 10^{-6}M$) ile karşılaştırılabilir etki gösterdikleri bildirilmiştir.



$R = N(CH_2)_2, N(CH_2)_5, N(CH_2CH_2)_2O$
 $R_1 = 1\text{-metilbenzimidazol-2-il}$

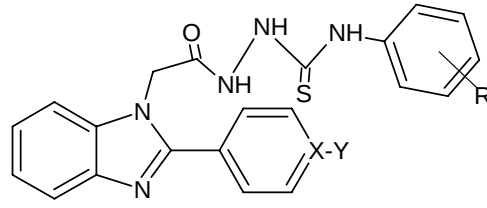
[Şekil 1.5.3]



$R = N(CH_2)_2, N(CH_2)_5, N(CH_2CH_2)_2O$
 $R_1 = 2\text{-furil}, 4\text{-metoksifenil}, 3\text{-metoksifenil}$

[Şekil 1.5.4]

Kuş ve ark., (2004) ve Ayhan-Kılıçgil ve ark., (2004, 2005) benzimidazol halkasının 1. konumunda süstitüe tiyosemikarbazit, tiyadiazol-2-il-metil ve triazo-5-il-metil taşıyan bir seri bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidan özelliklerini, NADPH'a bağımlı lipid peroksidasyon, DPPH radikal ve EROD inhibisyon düzeylerini tanımlayarak araştırmışlardır. Tiyosemikarbazit [Şekil 1.5.5] türevlerinin lipid peroksidasyonunu güçlü inhibe edici özelliğinin yanı sıra, DPPH radikalini yakalamada da 1,3,4-tiyadiazol ve 2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon türevlerinden daha iyi aktivite gösterdiklerini bildirmişlerdir.



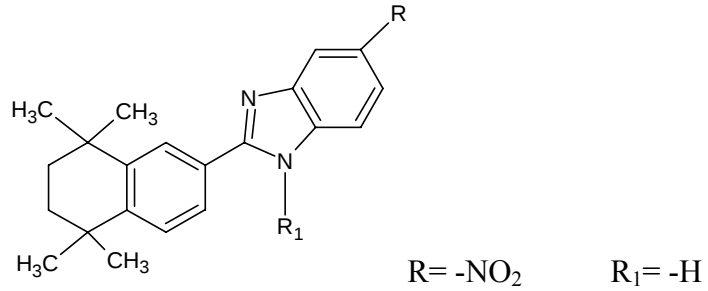
X= C,N

Y= -H,-Cl, -OCH₃

R=-H,-Cl, di-Cl,-F,-Br,-CH₃, -OCH₃

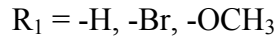
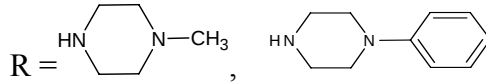
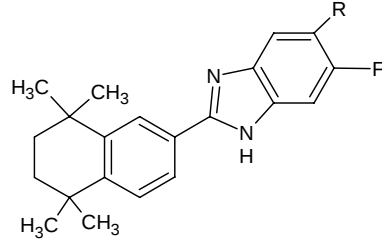
[Şekil 1.5.5]

Büyükbingöl ve ark., (2004) sentezledikleri bir seri yeni benzimidazol türevi bileşikten [Şekil 1.5.6] ile gösterilen bileşiğin süperoksit radikalini süpürücü etkinliğinin 10^{-4} M konsantrasyonda % 72, 10^{-3} M konsantrasyonda ise % 19 olduğunu bildirmişlerdir.

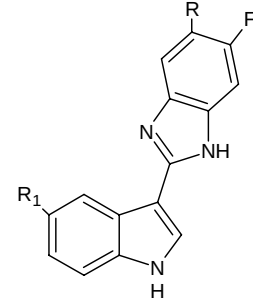


[Şekil 1.5.6]

Ateş-Alagöz ve ark., (2005) süstitüe indol ya da 1,1,4,4-tetrametil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen ve benzimidazol halkalarını aynı molekül üzerinde birleştirerek sentezledikleri bileşiklerin [Şekil 1.5.7] ve [Şekil 1.5.8] 10^{-3} M konsantrasyonda % 98-81 aralığında süperoksit radikalini süpürücü etki gösterdiklerini ve ayrıca 4-metilpiperazin ve brom taşıyan türevin ise 10^{-3} M konsantrasyonda DPPH radikal inhibisyonunun % 61 olduğunu bildirmişlerdir.

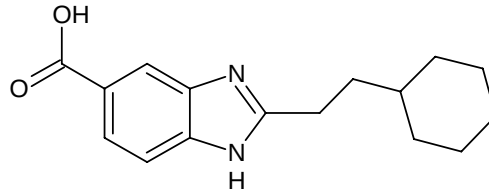


[Şekil 1.5.7]



[Şekil 1.5.8]

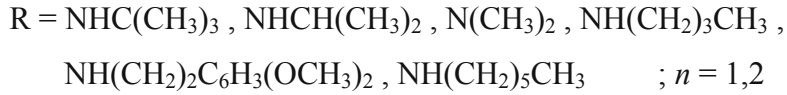
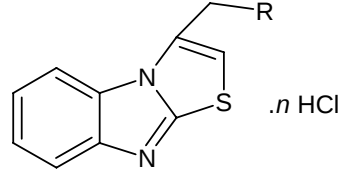
Gürer-Orhan ve ark., (2006) sentezledikleri bir seri melatonin analogu yeni benzimidazol türevi bileşiklerin *in vitro* ortamda H_2O_2 indüksiyonlu EMLP (Eritrosit Membran Lipid Peroksidasyonu) sisteminde antioksidan aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir. [Şekil 1.5.9] da yer alan türevin, 0,5 mM konsantrasyonda EMLP'yi en yüksek değerle inhibe ettiğini ve bu bulgunun, benzimidazol halkasına bağlı apolar yan zincirin, eritrosit membranında yer alan apolar fosfolipit vb. bileşenler ile etkileşimiyle beraber yorumlanabileceğini de bildirmişlerdir.



[Şekil 1.5.9]

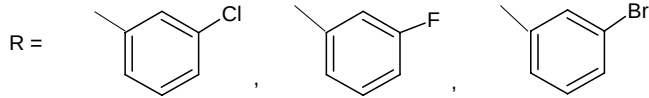
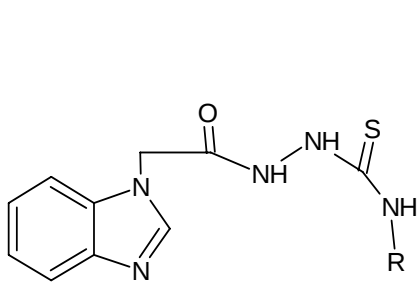
Dianov (2007) bir seri 3-aminometil-süstitüe tiyazolobenzimidazol türevi yeni bileşik sentezlemiştir. *İn vitro* ortamda yapılan antioksidan aktivite çalışmaları sonucunda [Şekil 1.5.10] ile gösterilen bileşikler, adrenalinin adrenokroma otooksidasyonunu %42-%82 değerle inhibe ederken, biyolojik antioksidanlar askorbik asit (%86) ve bemetil (%71) oranında inhibisyon yapmıştır. Bu sonuçla sentezlenen bileşiklerin, askorbik asite ve bemetile yakın yada daha az antioksidan

aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Ayrıca tiyabenzimidazol halkasına bağlı metilen gruplarının sayısı artmasının antioksidan aktiviteyi arttırdığı gözlemlenmiştir.

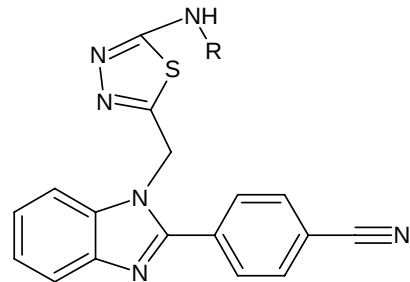


[Şekil 1.5.10]

Kerimov ve ark., (2007) tiyosemikarbazit, tiyadiazolmetilbenzimidazol ve triazolmetilbenzimidazol yapısında bir seri yeni bileşik sentezlemişler ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri, NADPH'a bağımlı lipid peroksidasyonu ve EROD inhibisyonu düzeyleri tanımlanarak araştırmışlardır. [Şekil 1.5.11] ile gösterilen tiyosemikarbazit taşıyan türevlerin lipid peroksidasyonu inhibe edici etkileri % 80-100 aralığında bulunmuştur. Yine [Şekil 1.5.12] ile gösterilen tiyosemikarbazit tiyadiazolmetilbenzimidazol türevleri EROD (etoksirezorufin *O*-deetilaz) aktivitesini % 98-% 100 aralığında inhibe etmektedir ki, bu spesifik inhibitör kafeinin inhibisyonunundan daha iyi bir sonuçtur (% 85). Aril halkasında *m*-kloro/bromo süstitüenti taşıyan tiyosemikarbazit, tiyadiazol türevlerin en aktif bileşikler olduğu bildirilmiştir.

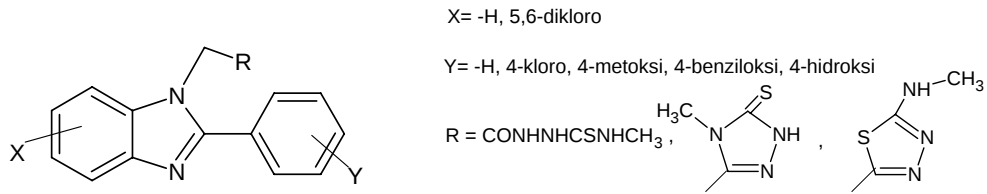


[Şekil 1.5.11]



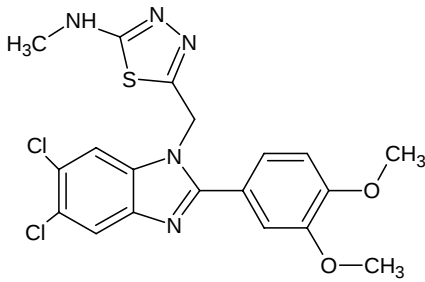
[Şekil 1.5.12]

Kuş ve ark., (2008) Benzimidazol halkasının 1. Konumundan [N-metil-tiyosemikarbazit], [2-metil amino-1,3,4-tiyadiazol] ve [4-metil-2H-1,2,4-triazol-3(4H)-tiyon] süstitüe bir seri yeni bileşik sentezlemişler [Şekil 1.5.13] ve bu bileşiklerin antioksidan özellikleri, DPPH radikali inhibisyonu, süperoksit anyonu inhibisyonu ($O_2^{\cdot-}$), lipid peroksidasyonu ve EROD inhibisyonu düzeyleri tanımlanarak araştırmışlardır. [N-metil-tiyosemikarbazit] taşıyan türevlerin IC_{50} değerlerinin (26-74 μM) aralığında DPPH radikalini yakalamada BHT ile karşılaştırıldığında (54 μM) iyi aktivite gösterdiğini fakat süperoksit radikalini yakalamada iyi etki gösteremediğini bildirmişlerdir.

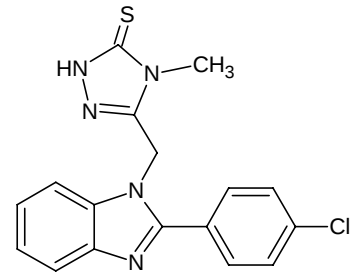


[Şekil 1.5.13]

Aynı çalışmada [Şekil 1.5.14] ile gösterilen bileşiğin lipid peroksidasyonunu, 10^{-3} M konsantrasyonda, % 28 inhibe ettiği bulunmuştur. Yine Şekil 1.5.15. ile gösterilen bileşiğin ise EROD (etoksirezorufin *O*-deetilaz) aktivitesini $IC_{50} = 4,5 \times 10^{-4}$ M değerle inhibe etmektedir ki, bu spesifik inhibitör kafeinin inhibisyonunundan daha iyidir ($IC_{50} = 5,2 \times 10^{-4} M$).



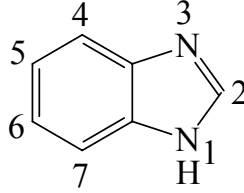
[Şekil 1.5.14]



[Şekil 1.5.15]

1.6. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazol halka sistemi [Şekil 1.6.1] imidazol halkasının, 4 ve 5. konumlarından benzen halkasına kaynaşması ile meydana gelmiştir.



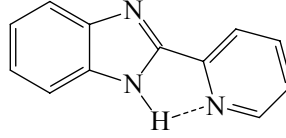
[Şekil 1.6.1]

Benzimidazol halka sistemi iki farklı yapıda azot atomuna sahiptir. Bunlardan biri, üzerinde hidrojen taşımaktadır ve “pirol azotu” veya “imino azotu” olarak tanımlanmaktadır. Hidrojen taşımayan ve tersiyer yapıda bulunan diğer azot ise “piridin azotu “ veya “tersiyer azot “ olarak adlandırılmaktadır. Bu adlandırma, imidazol halkası için daha yaygın kullanıma sahip olmakla birlikte, benzimidazol halkası için de bazı literatürlerde rastlanmaktadır. Benzimidazol halkasının numaralandırılmasına, hidrojen taşıyan azottan başlanmakta ve 3 numara diğer azota verilecek şekilde devam edilmektedir. Serbest imino hidrojenine sahip benzimidazoller tautomerik karakter gösterirler. Bu serbest hidrojenin süstitüsüyonu tautomerizm olasılığını ortadan kaldırır ve kesin yapıyı tanımlamak mümkün olur. Böyle bir durumda numaralandırma süstitüe azot üzerinden başlayarak yapılır (Hoffmann, 1953).

Benzimidazoller oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katı bileşiklerdir. Örneğin; benzimidazolün kendisi 170 °C de erir. Bu bileşikler polar çözücülerde çok, polar olmayan çözücülerde ise az çözümler ve polar olan çözücülerde serbest imino hidrojeni 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 [Şekil 1.6.2].

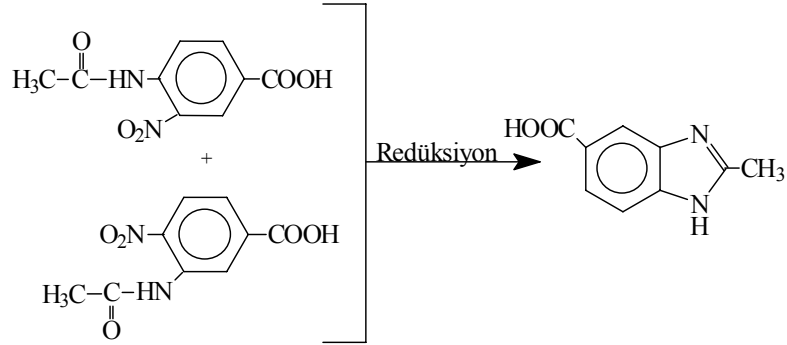


[Şekil 1.6.2]

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 bileşikleriyle reaksiyona girerek N-magnezyum halojenürleri vermesidir. Benzimidazollerin imino hidrojeninin süstitüsüyonu pseudo-asidik karakteri ortadan kaldırır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik karakterlerini artırır. Örneğin; nitrobenzimidazoller, Na_2CO_3 veya sulu amonyak çözeltileri ile tuz oluşturacak kadar asidiktir.

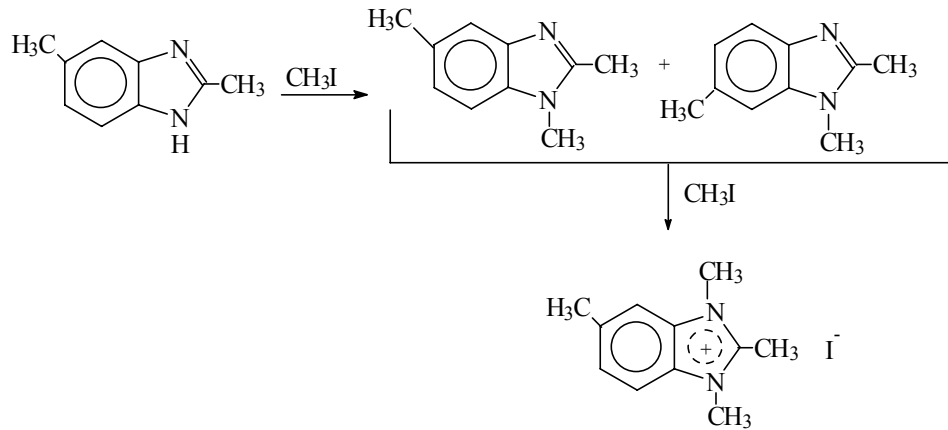
Benzimidazoller, aynı zamanda asitlerle tuz oluşturma kabiliyetine sahip bazik bileşiklerdir. Rogers ve Clayton, 1972 yılında yaptıkları çalışmada benzimidazol halkasının asitlerle protonlandığını, floresans dalga boylarının farklı olması ile kanıtlamışlardır. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresans verirken, protonlanmamış türevleri 305 nm de floresans vermektedir. Bazik karakterleri piridin azotunun proton yakalama kabiliyetinden kaynaklanmaktadır. Benzimidazol (pK_a 5.5), imidazol den (pK_a 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 [Denklem 1.6.1] (Green ve Day, 1942).



[Denklem 1.6.1]

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 [Denklem 1.6.2] (Green ve Day, 1942).

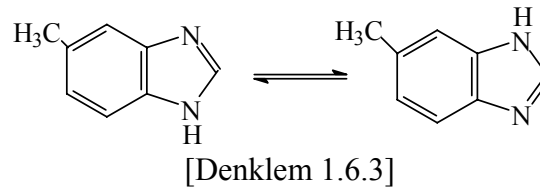


[Denklem 1.6.2]

Ayrıca, ^1H -NMR spektroskopisi ile 2. konumda, heteroatom üzerindeki hidrojen ile intramoleküler hidrojen bağı yapabilen bir süstitüentin bulunması halinde, proton değişme hızının yavaşladığını kanıtlamışlardır. Aynı zamanda

ortama konsantre 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 ($J_{1,2} = J_{2,3} = 2.5$ Hz) (Elquero ve ark., 1975) .

5(6)-metilbenzimidazol gibi simetri düzlemi içermeyen türevlerin iki farklı izomer formuna sahip olması imino azotunun mevcudiyetinden kaynaklanmaktadır [Denklem 1.6.3]. 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) .

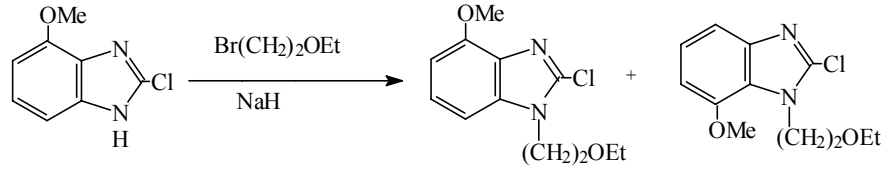


Benzimidazol ve simetri düzlemi içeren türevlerin tautomerik formları ise birbirinin aynısıdır ve kesin bir yapı belirlemek mümkündür. Örneğin: 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol simetri düzlemine sahiptir. Benzimidazolün, benzen halkası üzerinde simetri düzlemini bozacak şekilde süstitüent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

Benzen üzerindeki süstitüentin karakteri azot üzerinden süstitüsyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. 4. konum süstitüentleri, önemli ölçüde elektronik, termodinamik ve sterik etkilere sahipken, 5. konumdaki süstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (Howell ve Rasmussen, 1993). Benzimidazolün 5(6). konum süstitüentlerinin tautomerik denge üzerinde az bir etkisi olması nedeni ile bu tip süstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir (Arnau ve ark., 1995).

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

Iemura ve ark., (1989) 2-Kloro-4-metoksibenzimidazolün, imino hidrojeninin sübstitüsyonu 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 1.6.4].

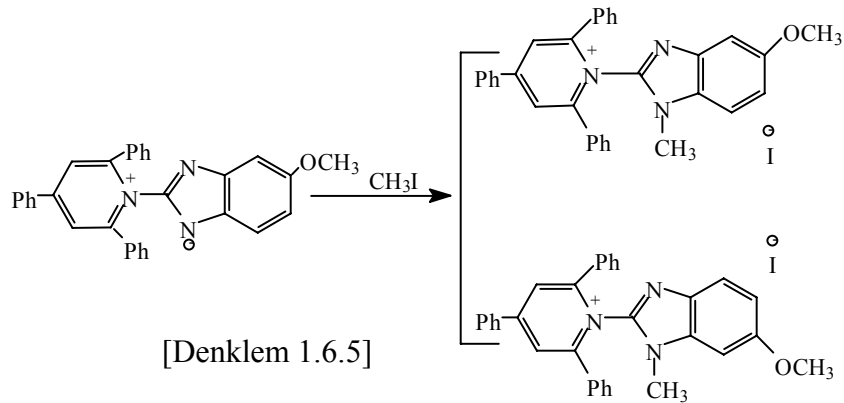


[Denklem 1.6.4]

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

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

Alcalde ve ark., (1991) 2,4,6-trifenilpiridinyum benzimidazolat (içtuz) ile metiliyodürden hareketle elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon ile ayırmaya çalıştıklarında, 6-metoksi izomerini saf olarak elde edebildiklerini ancak 5-metoksi izomeri için bunun mümkün olmadığını bildirmişlerdir [Denklem 1.6.5].



[Denklem 1.6.5]

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

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

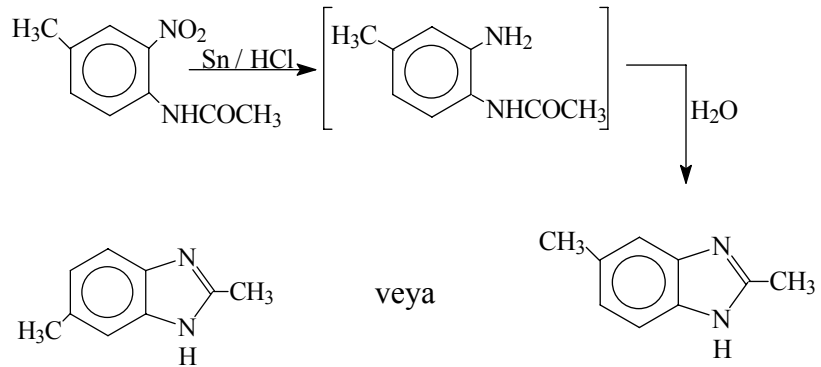
Alışılmış alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözmek üzere, 5-nitrobenzimidazol üzerinden selektif alkilasyon ile 1-metil-5-nitrobenzimidazol ve 1-metil-6-nitrobenzimidazol regioizomerlerinin ayrı ayrı elde edilebileceğini bildirmişlerdir (Katritzky ve Rachwal 1994).

1.7. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

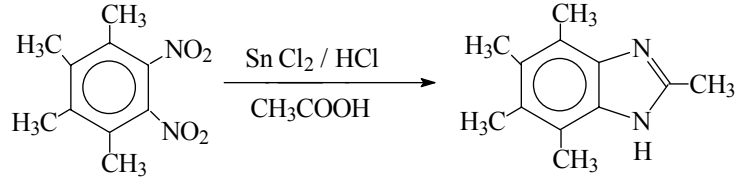
Benzimidazol sentez yöntemlerinde başlangıç maddesi olarak çoğunlukla o-fenilendiamin ya da bunu verecek süstitüe türevlerinin kullanıldığı görülmektedir.

1.7.1. Açılınmış o-nitroarilaminlerden hareketle :

İlk benzimidazol sentezi, 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonu ile gerçekleştirilmiş ve 2,5 (veya 2,6)-dimetilbenzimidazol türevi elde edilmiştir [Denklem 1.7.1] (Wright, 1951).



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-tetrametilbenzenin aynı redüksiyon koşullarında asetik asit ile muamelesi sonucu 2,4,5,6,7-pentamentil benzimidazol oluşmaktadır (Denklem 1.7.2] (Smith ve Harris, 1935 ; Smith ve Moyle, 1936).



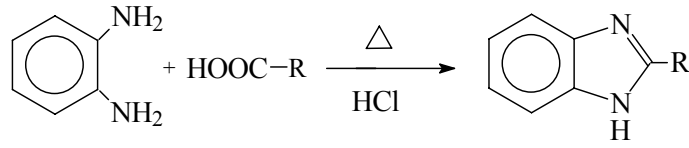
[Denklem 1.7.2]

1.7.2. *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.

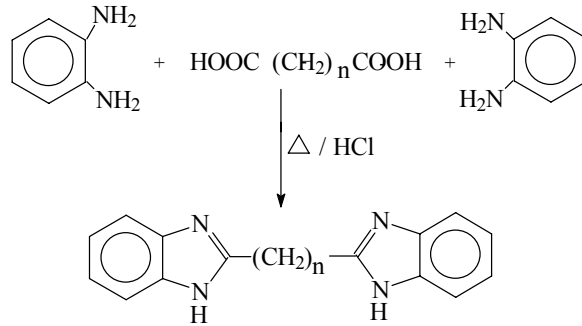
o-Fenilendiamin ile formik asit muamele edilerek, hiçbir süstitüent taşımayan benzimidazol ana halkası sentezlenmiştir (Wright, 1951). 2-Alkil benzimidazoller de yine *o*- fenilendiamin ile karboksilli asidlerin reaksiyonu sonucunda elde edilmiştir (Pool ve ark., 1937) .

Benzimidazol sentezlerinde, en çok kullanılan metod, *o*-fenilendiaminlerin seyreltik HCl'deki (genellikle 4N HCl kullanılmaktadır) çözeltisi ile karboksilik asit ya da asit anhidritinin reaksiyonudur [Denklem 1.7.3]. Bu yöntem Phillips'in benzimidazol sentezi olarak bilinmektedir (Phillips, 1928a ; Phillips, 1928b) .



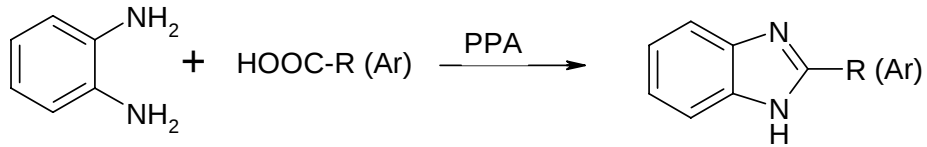
[Denklem 1.7.3]

Bisbenzimidazoller ise iki mol o-fenilendiamin ile bir mol dikarboksilli asidin, seyreltik HCl'li ortamda ısıtılması sonucu major ürün olarak elde edilmektedir [Denklem 1.7.4] (Phillips, 1942) .



[Denklem 1.7.4]

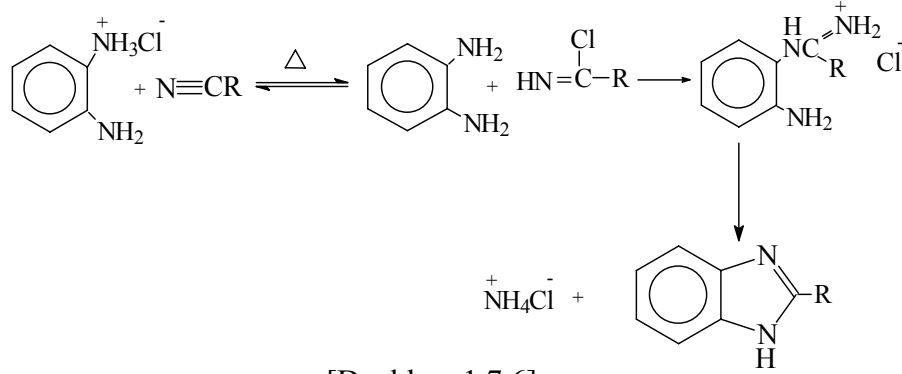
2-Alkil-süstitüe türevi bileşiklerin elde edilmesinde Philips metodu iyi sonuç vermesine karşın, 2-aril-süstitüe benzimidazollerin sentezinde sıklıkla başarısızlıkla sonuçlanmakta ya da reaksiyon verimi oldukça düşük olmaktadır. o-Fenilendiamin türevi bileşiklerin polifosforik asit (PPA) varlığında alkil ya da aril karboksilik asitlerle reaksiyonu ile yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir [Denklem 1.7.5.] (Hein ve ark., 1957).



[Denklem 1.7.5]

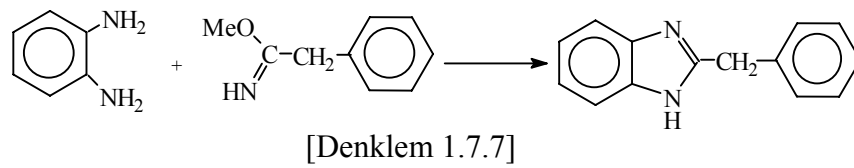
1.7.3. *o*-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle :

o-Fenilendiaminin mono HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonu 2-alkil/arilsüstitübenzimidazol yapısı elde edilmektedir [Denklem 1.7.6] (Wagner, 1940 ; Hölljes ve Wagner, 1944).



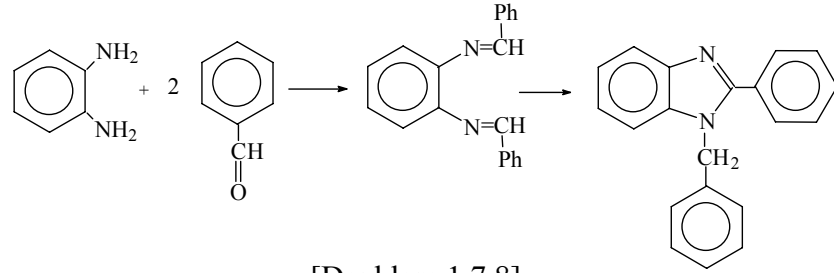
1.7.4. *o*-Fenilendiaminler ile iminoeterler veya iminotiyo eterlerden hareketle :

o-Fenilendiamin ile fenasetimino metil eterin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazol oluşmaktadır [Denklem 1.7.7] (King ve Acheson, 1949).



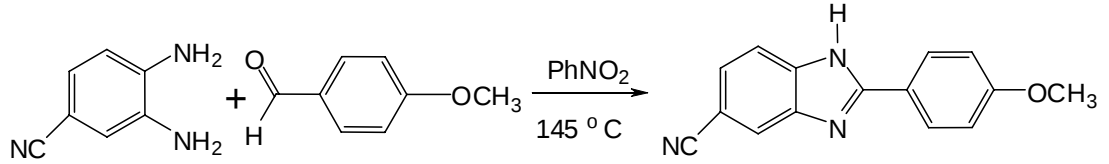
1.7.5. *o*-Fenilendiamin ile aldehit ya da ketonlardan hareketle :

Bir mol *o*-fenilendiamin ile iki mol aldehit arasından Schiff bazını izleyerek, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol yapısı sentezlenmiştir [Denklem 1.7.8] (Hinsberg, 1886; Hinsberg, 1887).



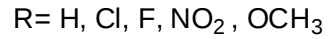
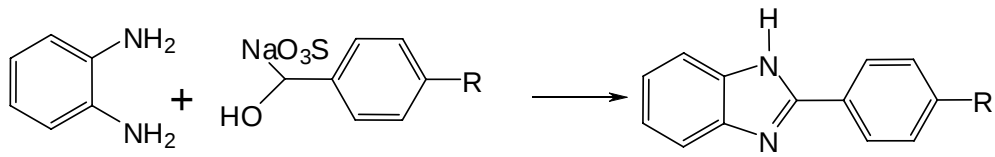
[Denklem 1.7.8]

Weidenhagen (1936), aldehytlerle gerçekleştirilen reaksiyonlardaki verimin düşüklüğünü, katalizör olarak, bakır asetat kullanımı ile gideren bir yöntem önermiştir. Birbirine eşit moldeki o-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitrobenzen varlığında 145-150 ° C de reaksiyona girmesiyle, benzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir [Denklem 1.7.9] (Sun ve ark., 1995; Kim ve ark., 1997).



[Denklem 1.7.9]

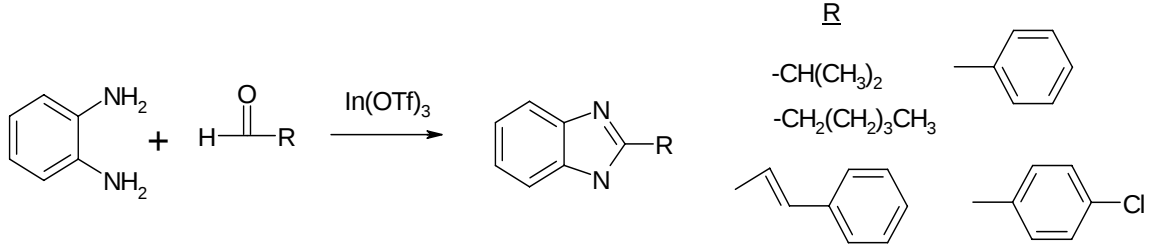
o-Fenilendiamin ile aldehytlerin sodyumbisülfid (sodyum piro-sülfid) katım ürünlerinin reaksiyonu ile 2-arilbenzimidazol türevi bileşikler elde edilmektedir [Denklem 1.7.10] (Ridley ve ark., 1965).



[Denklem 1.7.10]

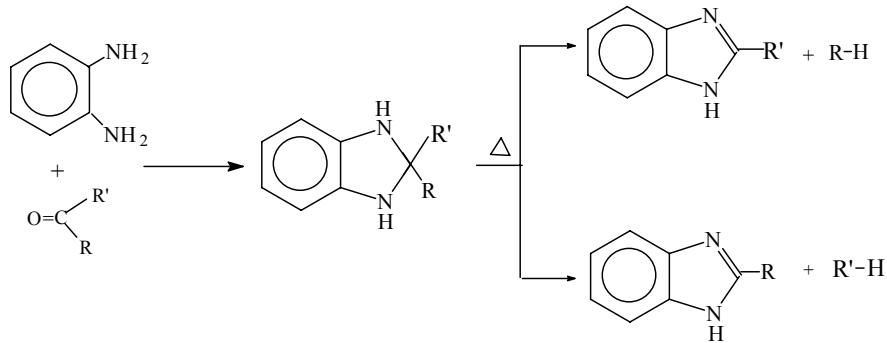
o-Fenilendiamin ve türevleri ile çeşitli alifatik ya da aromatik aldehytlerin solvansız ortamda indiyum III triflorometansülfonat [$In-(CF_3SO_3)_3$, indiyum triflat, $In-(OTf)_3$] katalizörlüğünde oda sıcaklığında reaksiyona girmesiyle, yüksek

verimlerde 2-süstitübenzimidazol türevi bileşiklerin [Denklem 1.7.11] elde edildiği bildirilmiştir. Mevcut sentez yöntemleriyle karşılaştırıldığında; bu yeni yöntemin kolay uygulanabilir olması, reaksiyon süresinin kısıllığı, verimin yüksek oluşu ve katalizörün reaksiyon sonunda geri kazanılarak tekrar kullanılabilmesi gibi avantajlara sahip olduğu görülmektedir (Trivedi ve ark., 2006).



[Denklem 1.7.11]

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 [Denklem 1.7.12] (Elderfield ve Kreysa, 1948 ; Elderfield ve Mc Carthy, 1951).

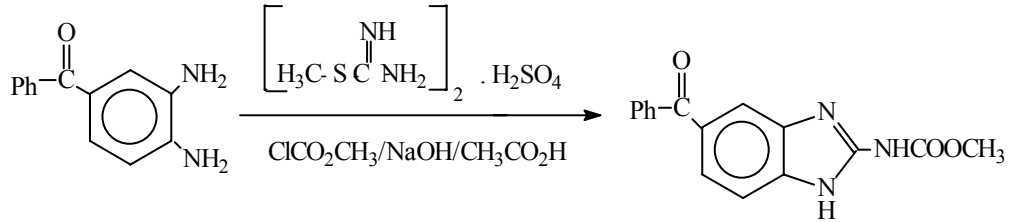


[Denklem 1.7.12]

1.7.6. 2-Metiltiyopsödoüre sülfat ile reaksiyonuyla :

o-Fenilendiaminler ile 2-metiltiyopsödoüre sülfat ve metilkloroformat karışımından, bazik ortamda 1H-benzimidazol-2-karbamatlar elde edilmektedir

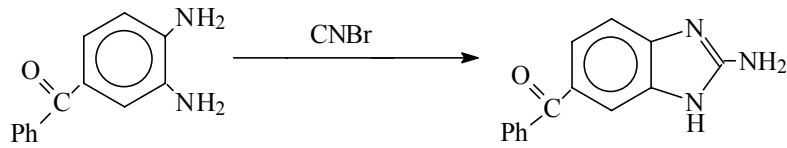
[Denklem 1.7.13]. Antihelmentik etkili mebendazol bu yolla sentezlenmiştir. (Raeymaekers ve ark., 1978).



[Denklem 1.7.13]

1.7.7. Siyanojenbromür ile reaksiyonu :

3,4-Diaminobenzofenon ile siyanojenbromür sulu ortamda muamele edildiğinde, 2-amino-5(6)-benzoil-1*H*-benzimidazol elde edilir [Denklem 1.7.14] (Ohemeng ve Roth, 1991).



[Denklem 1.7.14]

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Tasarlanan Türevlerin Sentezleri

2.1.1. 4-Karboksibenzaldehitin Sodyummetabisülfid ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) Katım Ürünlerinin Hazırlanması

Ticari olarak satın alınan 4-karboksibenzaldehit etanolde çözüldü. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ 'in sudaki çözeltisi aldehit çözeltisinin üzerine damlatılarak karıştırıldı ve böylece katım ürünleri elde edildi [Şekil 2.1.1] (Ridley ve ark., 1965).

2.1.2. 4-[5(6)-(Nonsüstitüe, -metil, -kloro, -nitro) ve 5,6-dikloro]-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit Türevlerinin Sentezi

o-Fenilendiamin, 4-metil-*o*-fenilendiamin, 4-kloro-*o*-fenilendiamin, 4-nitro-*o*-fenilendiamin ve 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin bileşiklerinin 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürünü ile DMF içerisinde halka siklizasyonu sonucu 4-[5(6)-(nonsüstitüe, -kloro, -metil,- nitro) ve 5,6-dikloro]-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit türevleri (**1a-1e**) elde edilmiştir (Ridley ve ark., 1965) [Şekil 2.1.1].

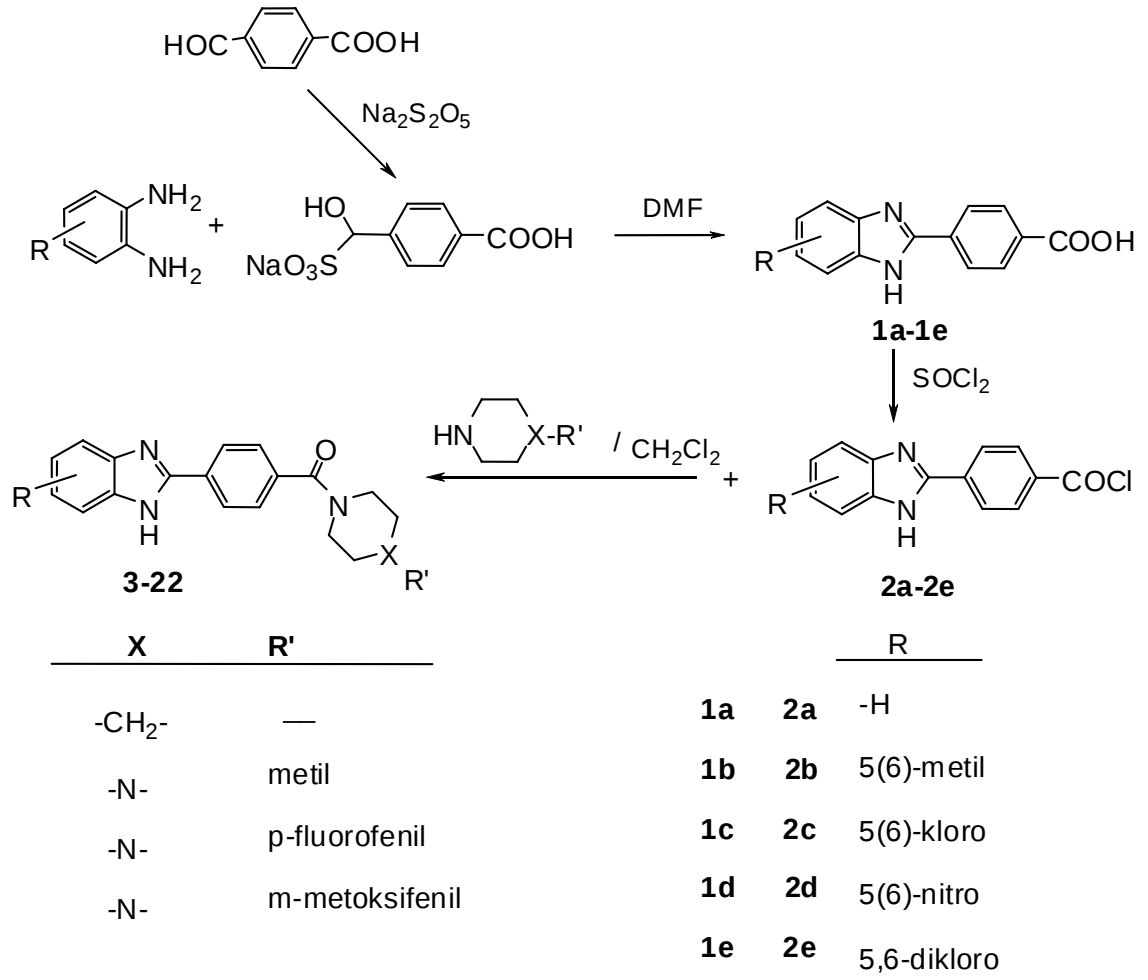
2.1.3. 4-(5-Kloro-*N*¹-(*p*-fluorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit Bileşiğinin Sentezi

2,5-Dikloronitrobenzen ile *p*-fluorobenzil amin'in DMF içerisinde aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edilen (4-fluorobenzil)-(4-kloro-2-nitrofenil)amin'in Zn/HCl ile redüksiyonunu takiben 1. konumda *p*-fluorobenzil taşıyan 4-kloro-*N*¹-(*p*-fluorobenzil)benzen-1,2-diamin elde edilmiştir (Göker ve ark.,

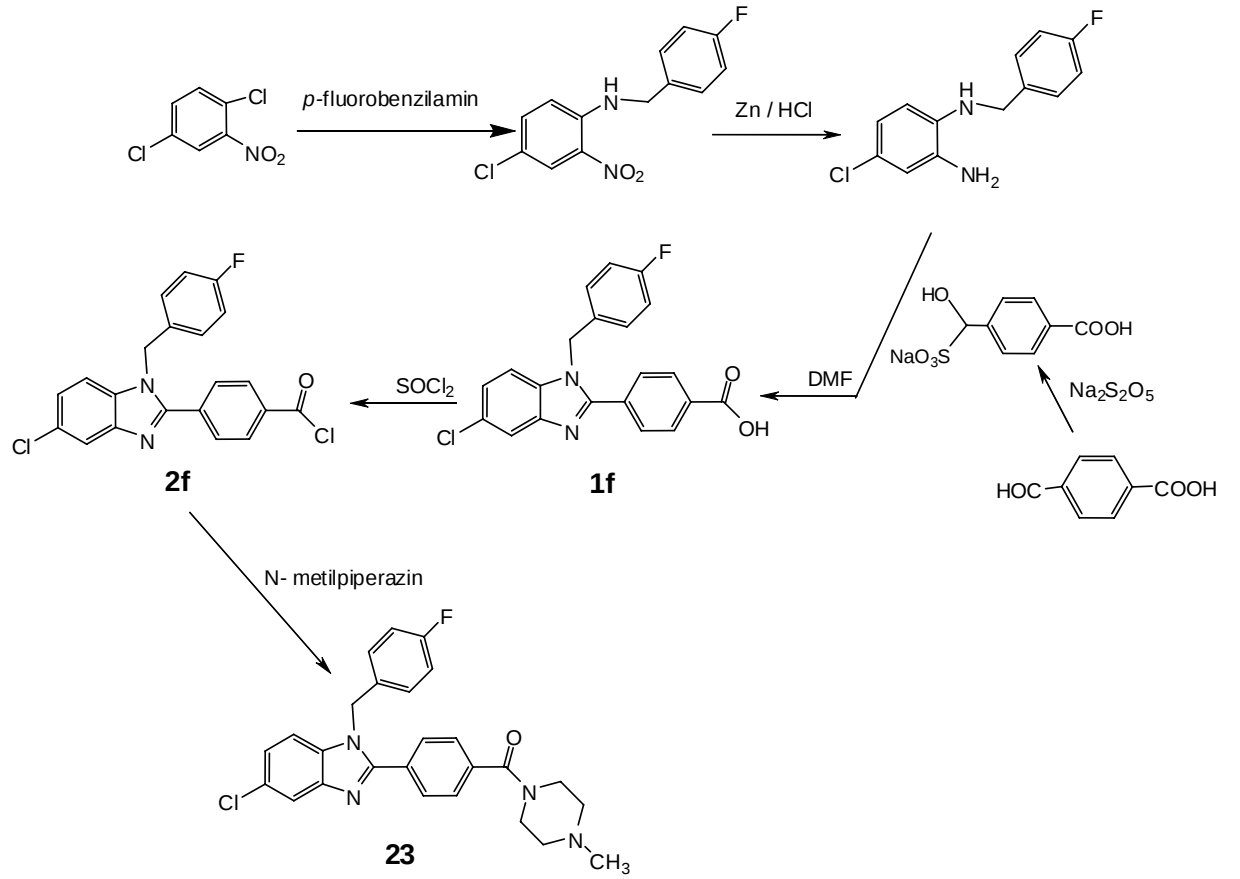
2001; Özden ve ark., 2004) [Şekil 2.1.2]. 4-kloro- N^1 -(p -fluorobenzil)benzen-1,2-diamin'in 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürünü ile dimetilformamid içerisinde halka siklizasyonu sonucu 4-(5-kloro- N^1 -(p -fluorobenzil)- $1H$ -benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1f**) (Ridley ve ark., 1965) [Şekil 2.1.2].

2.1.4. 5(6)-sübstütüe-2-{4-[(4-sübstütüe-piperazin/piperidin-1-il)karbonil]fenil}- 1H-benzimidazol Türevlerinin Sentezi

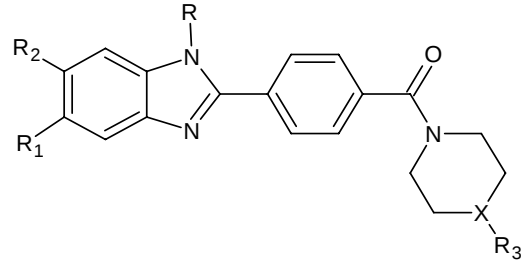
4-[5(6)-(Nonsübstütüe,-kloro,-metil,-nitro) ve 5,6-dikloro]- $1H$ -benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1a-1e**) ve 4-(5-kloro- N^1 -(p -fluorobenzil)- $1H$ -benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1f**) bileşiklerinin SOCl_2 ile reaksiyonunun ardından N -metilpiperazin, p -fluorofenilpiperazin, o -metoksifenilpiperazin ve piperidin ile amidifikasyon reaksiyonu sonucunda tasarlanan sonuç bileşiklere (**3-22**) ve (**23**) ulaşıldı [Şekil 2.1.1] ve [Şekil 2.1.2].

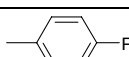
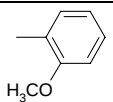
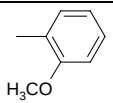
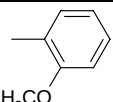


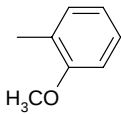
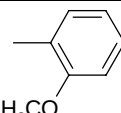
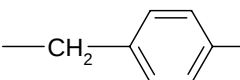
Şekil 2.1.1: 5(6)-Süstitüe-2- {4-[(4-süstitüe-piperazin/piperidin-1-il)karbonil]fenil} -1*H*-benzimidazol türevlerinin (**3-22**) sentezi



Şekil 2.1.2: 5-Kloro-*N*¹-(*p*-fluorobenzil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]fenil}
 -1*H*- benzimidazol (**23**) sentezi



Bileşik	X	R	R ₁	R ₂	R ₃
3	N	-H	-H	-H	-CH ₃
4	N	-H	-CH ₃	-H	-CH ₃
5	N	-H	-Cl	-H	-CH ₃
6	N	-H	-NO ₂	-H	-CH ₃
7	N	-H	-Cl	-Cl	-CH ₃
8	N	-H	-H	-H	
9	N	-H	-CH ₃	-H	
10	N	-H	-Cl	-H	
11	N	-H	-NO ₂	-H	
12	N	-H	-Cl	-Cl	
13	N	-H	-H	-H	
14	N	-H	-CH ₃	-H	
15	N	-H	-Cl	-H	

16	N	-H	-NO ₂	-H	
17	N	-H	-Cl	-Cl	
18	C	-H	-H	-H	-H
19	C	-H	-CH ₃	-H	-H
20	C	-H	-Cl	-H	-H
21	C	-H	-NO ₂	-H	-H
22	C	-H	-Cl	-Cl	-H
23	N		-Cl	-H	-CH ₃

Çizelge 2.1.1: Sentezlenen karboksamido benzimidazol türevi sonuç bileşikler (**3-23**)

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 aluminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından yararlanılmıştır (Camag UV Lambası). Kolon kromatografisi için silicagel 60, 0.040-0.060 mm (230-400 mesh) kullanılmıştır.

İTK çalışmalarında aşağıda belirtilen solvan sistemleri kullanılmıştır.

Solvan 1 : Etilasetat : izopropanol : NH ₃ (1:1:0,04)	Bileşik (3-6, 23)
Solvan 2 : Etilasetat : izopropanol : NH ₃ (1:1:0,06)	Bileşik (7)
Solvan 3 : Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5)	Bileşik (9-11, 13-17, 21)
Solvan 4 : Diklorometan : izopropanol (10 : 1)	Bileşik (8, 12, 19, 20)
Solvan 5 : Diklorometan : izopropanol (10 : 2)	Bileşik (18, 22)

2.2.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası tayinleri, Elektrotermal ve Buchi SMP-20 cihazları ile yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.2.1.3. Elementel Analiz *

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

*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

2.2.1.4. Spektral Analizler

NMR Spektrumları *

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.

İnfrared (IR) Spektrumları *

İnfrared (IR) analizler, Jasco FT/IR-420 Fourier cihazı ile KBr disk yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir.

2.2.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

4-Karboksibenzaldehit (Aldrich), *o*-fenilendiamin (Aldrich), 4-metil-*o*-fenilendiamin (Merck), 4-kloro-*o*-fenilendiamin (Aldrich), 4-nitro-*o*-fenilendiamin (Aldrich), 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin (Aldrich), 2,5- dikloronitrobenzen (Aldrich), *p*-fluorobenzil amin (Aldrich), CaCl₂ (Merck), sodyumsülfat (Merck), SOCl₂ (Aldrich), çinko (Merck), kloroform (Riedel-dehaen), sodium hidroksit (Riedel dehaen), eter (Riedel-dehaen), izopropanol (Riedel-dehaen), diklorometan (Riedel-dehaen), hidroklorik asit (Riedel-dehaen), celite (Fluka), benzen (Merck), DMSO (Merck), DMSO-d₆ (Acros), n-hekzan (Riedel-dehaen), sodyummetabisülfat (Sigma), etilasetat (Riedel-dehaen),

*Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

etanol (Delta), *N*-metilpiperazin (Aldrich), *p*-fluorofenilpiperazin (Aldrich), piperidin (Aldrich), *o*-metoksifenilpiperazin (Aldrich), dimetilformamid (Fluka), amonyak (Riedel-dehaen) BHT (Sigma), kafein (Fluka), 4-(-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1a**) (Sun ve Yan, 1998; Edgardo ve Yuki haru, 2001; Xu ve ark., 2006), 4-(5(6)-metil-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1b**), (Edgardo ve Yuki haru, 2001), 4-(5(6)-kloro-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1c**) (Sun ve Yan, 1998; Edgardo ve Yuki haru, 2001), 4-(5(6)-nitro-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1d**) (Sun ve Yan, 1998; Edgardo ve Yuki haru, 2001; Sircar ve ark., 2002; Francesco ve ark., 2005), 4-(5,6-dikloro-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1e**) (Carlo ve ark., 2001; Özden ve ark., 2004), *N*¹-(4-fluorobenzil)-2-nitro-4-kloroanilin (Göker ve ark., 1995), *N*¹-(4-fluorobenzil)-2-amino-4-kloro-anilin (Göker ve ark., 1995) .

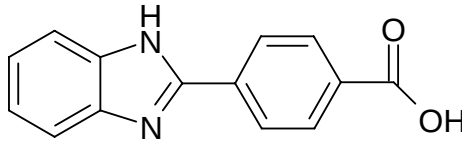
3. BULGULAR

3.1. 4-Karboksibenzaldehytin Sodyummetabisülfid Katım Ürününün Sentezi

4.0 g (26.6 mmol) 4-Karboksibenzaldehyt, 75 ml etanolde ısıtılarak çözüldü ve 5 ml suda çözünmüş 2.53 g (13.3 mmol) $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ilave edildi, 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı, 2 saat buzdolabında bekletildi, süzüldü ve 5.95 g (% 85) beyaz renkli ürün elde edildi.

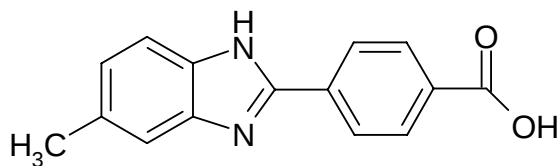
3.2. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.2.1. 4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)benzoik asit (1a)



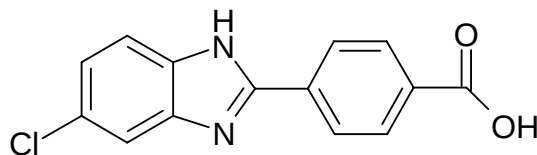
1.0 g (9.25 mmol) *o*-Fenilendiamin ile 2.35 g (9.25 mmol) 4-karboksibenzaldehytin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürünü 10 ml DMF içerisinde 110 °C’de 4 saat süreyle geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı (Ridley ve ark., 1965). Reaksiyon ortamı soğutuldu, ürün distile su ilavesiyle çöktürüldü, süzüldü ve etanol-su karışımından kristallendirildi ve 0.79 g (% 36) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 373-376 °C.

3.2.2. 4-(5(6)-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (1b)



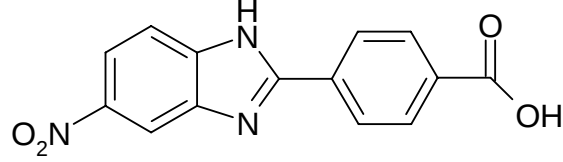
1.0 g (8.20 mmol) 4-Metil-1,2-fenilendiamin ile 2.08 g (8.20 mmol) 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürününden hareketle Bileşik **1a**'da verilen yönteme göre sentezlendi (Ridley ve ark., 1965) ve saflaştırıldı ve 0.81 g (% 39) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 333-335 °C.

3.2.3. 4-(5(6)-Kloro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (1c)



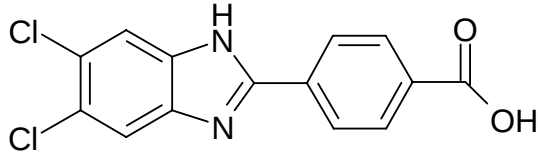
1.0 g (7.02 mmol) 4-Kloro-*o*-fenilen diamin ile 1.78 g (7.02 mmol) 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürününden hareketle Bileşik **1a**'da verilen yönteme göre sentezlendi, saflaştırıldı ve 0.73 g (% 38) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 313-315 °C.

3.2.4. 4-(5(6)-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (1d)



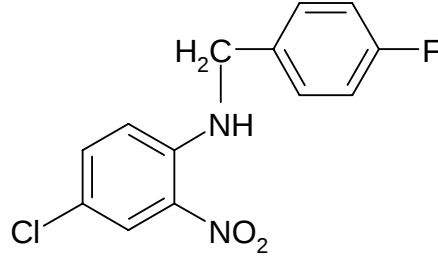
1.0 g (6.53 mmol) 4-Nitro-*o*-fenilendiamin ile 1.66 g (6.53 mmol) 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürününden hareketle Bileşik **1a**'da verilen yönteme göre sentezlendi ve 0.85 g (% 46) sarı renkli ürün elde edildi. E.n:375-377 °C.

3.2.5. 4-(5,6-Dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (1e)



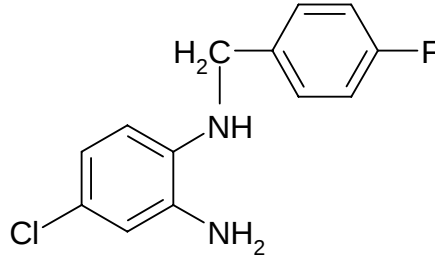
1.0 g (5.65 mmol) 4,5-Dikloro-1,2-fenilendiamin ile 1.44 g (5.65 mmol) 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürünü Bileşik **1**'da verilen yönteme göre sentezlendi ve 0.71 g (% 41) krem renkli ürün elde edildi. E.n: 362-365 °C, E.n: 365 °C (Özden ve ark., 2004).

3.2.6. *N*¹-(4-Fluorobenzil)-2-nitro-4-kloroanilin



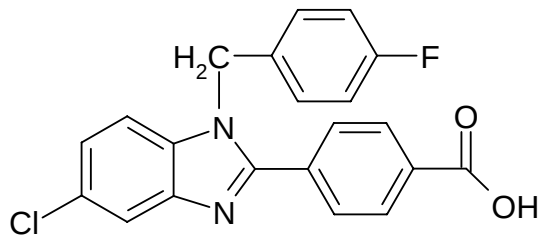
2.0 g (8.86 mmol) 2,5-Dikloronitrobenzen üzerine buz banyosunda 2,03 ml (17.72 mmol) *p*-fluorobenzil amin ilave edildi. 3 ml DMF içerisinde 80 °C de 4 saat geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı, reaksiyon ortamı soğutuldu ve distile su ile ürün çöktürüldü, süzüldü, su ile yıkandı ve etanolden kristallendirildi ve 1.98 g (% 80) turuncu renkli ürün elde edildi. E.n.:86-88 °C, E.n: 88 °C (Göker ve ark., 2001 ; Özden ve ark., 2004).

3.2.7. *N*¹-(4-Fluorobenzil)-2-amino-4-kloro-anilin



0,8 g (2.85 mmol) *N*-(4-Fluorobenzil)-2-nitro-4-kloroanilin 10 ml etanolde çözüldü ve 15 ml % 25'lik HCl ilave edilip iyice karıştırıldı. Reaksiyon ortamına oda sıcaklığında 2.36 g (36.2 mmol) Zn tozu porsiyonlar halinde eklendi ve su banyosunda 2 saat süreyle geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı. % 10'luk NaOH çözeltisi ile alkali yapıldı. Kloroform ile ekstre edildi, organik faz susuz Na₂SO₄ ile suyundan kurtarılacak kuruluğa kadar uçuruldu. Elde edilen çökelek etanol-su karışımından kristallendirildi ve 0.2 g (% 30) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 89-92 °C, E.n: 95 °C (Göker ve ark., 2001; Özden ve ark., 2004).

3.2.8. 4-(5-Kloro-*N*¹-(*p*-fluorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (1f)



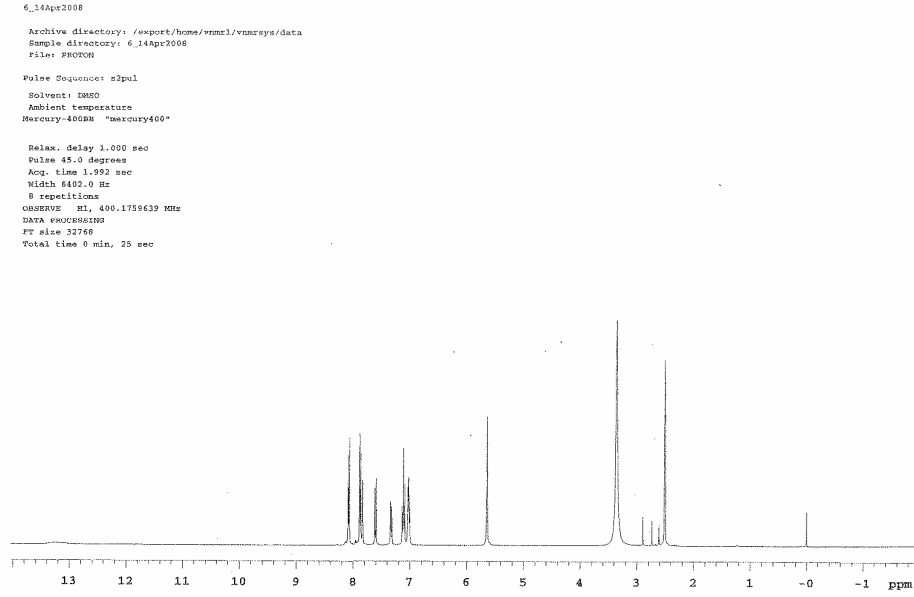
0.3 g (1.2 mmol) *N*-(4-Fluorobenzil)-2-amino-4-kloro-anilin ile 0.31 g (1.2 mmol) 4-karboksibenzaldehitin Na₂S₂O₅ katım ürünü Bileşik **1a**'da verilen yöntemle göre sentezlendi ve 0,24 g (% 52) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 258-262 °C.

¹H-NMR Spektrumu (DMSO) δppm

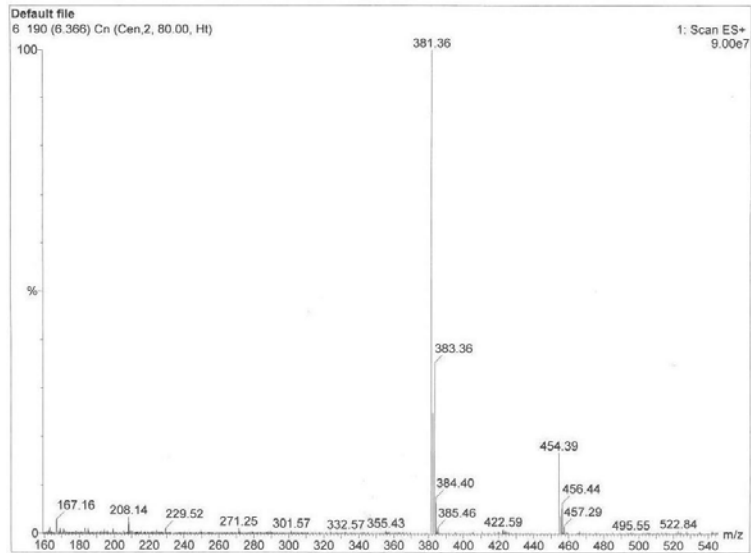
5.64 (s, 2H, -CH₂-), 7.02 (t, 2H, H_{3',5'}, J=8.8), 7.11 (t, 2H, H_{2',6'}, J=8.8), 7.31-7.34 (dd, 1H, H₆, J_o=8.4 Hz, J_m=1.8 Hz), 7.60 (d, 1H, H₇, J_o= 8.4 Hz), 7.83 (d, 1H, H₄, J_m=1.8 Hz), 7.87 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8.4 Hz), 8.07 (d, 2H, H_{2',6'}, J_o= 8.4 Hz).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 381 (M+1, %100) 383 (M+1+2, 32%).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1690 (amid C=O bağı gerilim bandı).



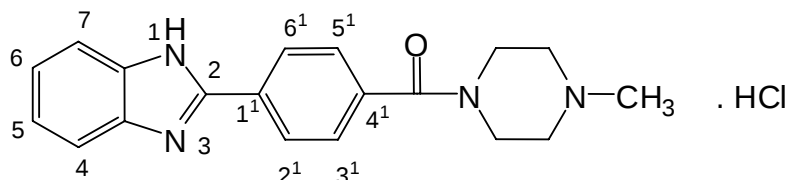
Şekil 3.2.1. Bileşik 1f nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.2. Bileşik 1f nin Mass spektrumu

3.3. Karboksamid Yapısı Taşıyan Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi

3.3.1. 2-[4-(*N*-Metilpiperazin-1-il)karbonil]fenil]-1*H*-benzimidazol . HCl (3)



0.24 g (1.0 mmol) 4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1a**), 5 ml SOCl₂ ve 2 ml diklorometan içerisinde 80 °C de 4 saat süreyle geriçeviren soğutucu altında ısıtıldıktan sonra SOCl₂, evaporatörde 3 kez benzen üzerinden uçuruldu. Açıl klorürüne çevrilen ürün, 0.22 ml (2.0 mmol) *N*-metilpiperazin ile 10 ml CH₂Cl₂ içerisinde 80 °C de 15 saat geriçeviren soğutucu altında ısıtıldı. Süre sonunda CH₂Cl₂ uçuruldu ve ham ürün etilasetat : izopropanol : NH₃ (1:1:0,04) solvan sistemi kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.096 g (% 30) beyaz renkli ürün elde edildi.
E.n: 150 °C.

Elementel analiz = C₁₉H₂₀N₄O . HCl . 0.2 H₂O.0.1 CH₃COOC₂H₅

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	63.10	6.06	15.17
Analiz :	62.60	6.22	15.64

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

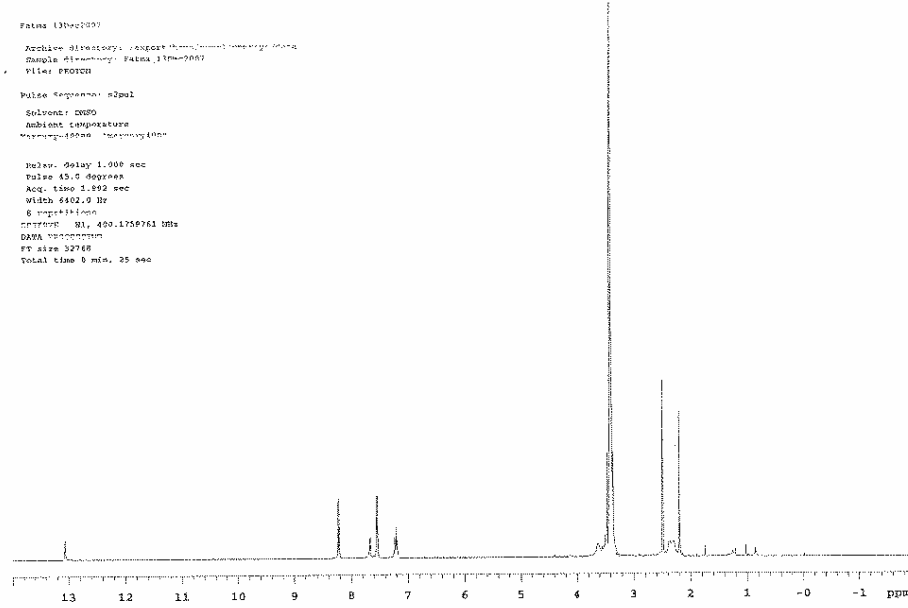
2.20 (s, 3H, N-CH₃), 2.30 (s, 2H, piperazin CH₂), 2.37 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.32 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.63 (s, 2H, piperazin CH₂), 7.16-7.26 (q, 2H, H_{5,6}), 7.55 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8 Hz), 7.67 (d, 2H, H_{4,7}, J₀ = 7,6 Hz), 8.22 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8Hz), 13.07 (s, 1H, NH).

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

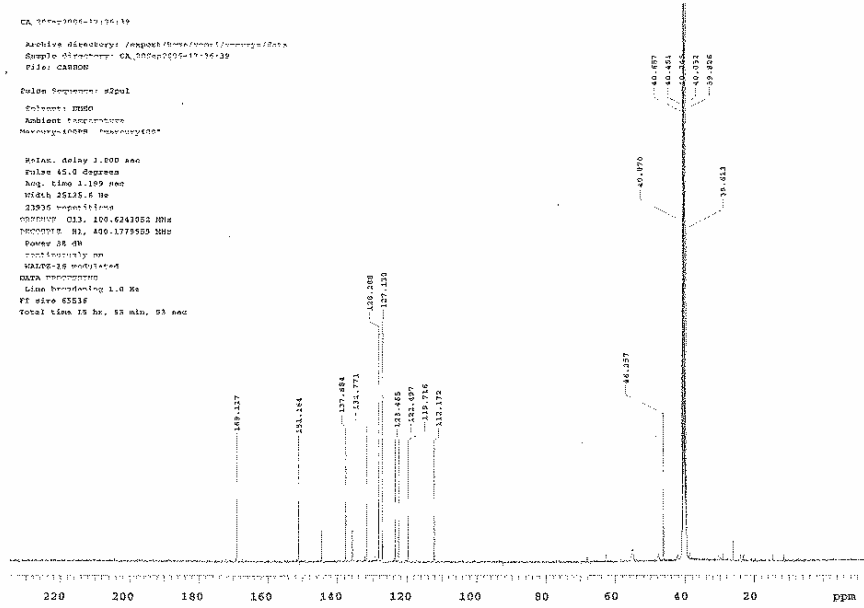
^{13}C = 42.2, 47.7, 55.1, 112.2, 119.7, 122.5, 123.5, 127.1, 128.3, 131.8, 137.7, 151.2, 169.1.

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 321 (M+1, %100).

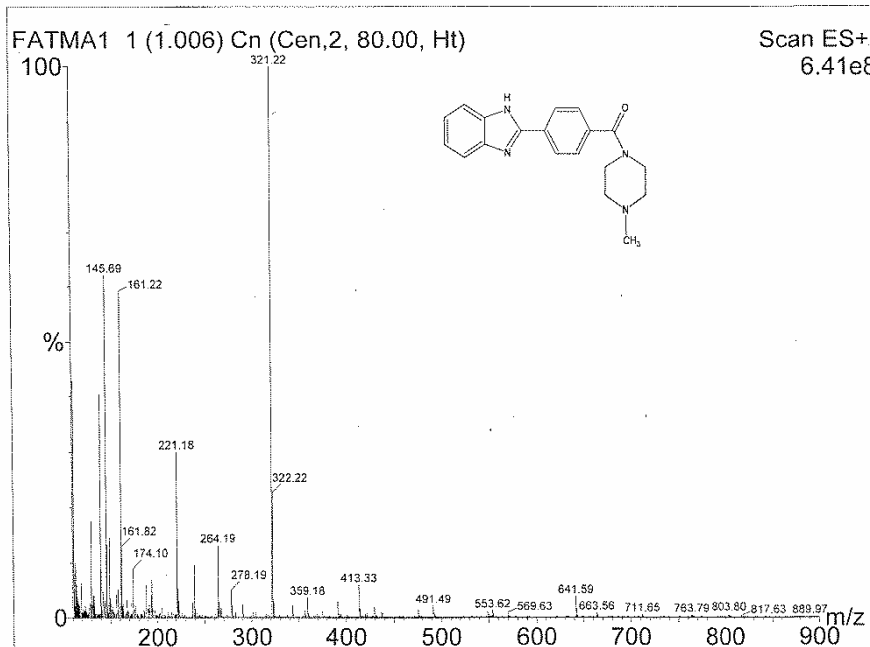
IR (KBr) cm^{-1} : 1610 (amid C=O bağı gerilim bandı)



Şekil 3.2.3. Bileşik 3 ün ^1H -NMR spektrumu

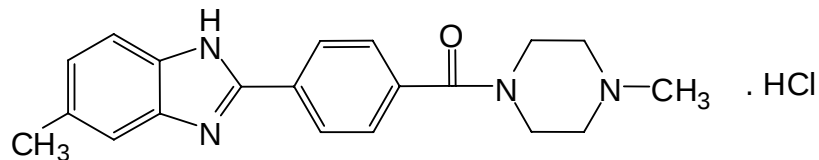


Şekil 3.2.4. Bileşik 3 ün ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.2.5. Bileşik 3 ün Mass spektrumu

3.3.2. 2-[4-(*N*-Metilpiperazin-1-il)karbonil]fenil]-5(6)-metil-1*H*-benzimidazol .HCl (4)



0.25 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1b**) ve 0.22 ml (2.0 mmol) *N*-metilpiperazinden hareketle bölüm **3.3.1.** de verilen yöntemle göre sentezlendi. Etilasetat : izopropanol : NH₃ (1:1:0,04) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.206 g (% 62) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 128-132 °C.

Elementel analiz = C₂₀H₂₂N₄O . 0.5 HCl . 0.1 H₂O

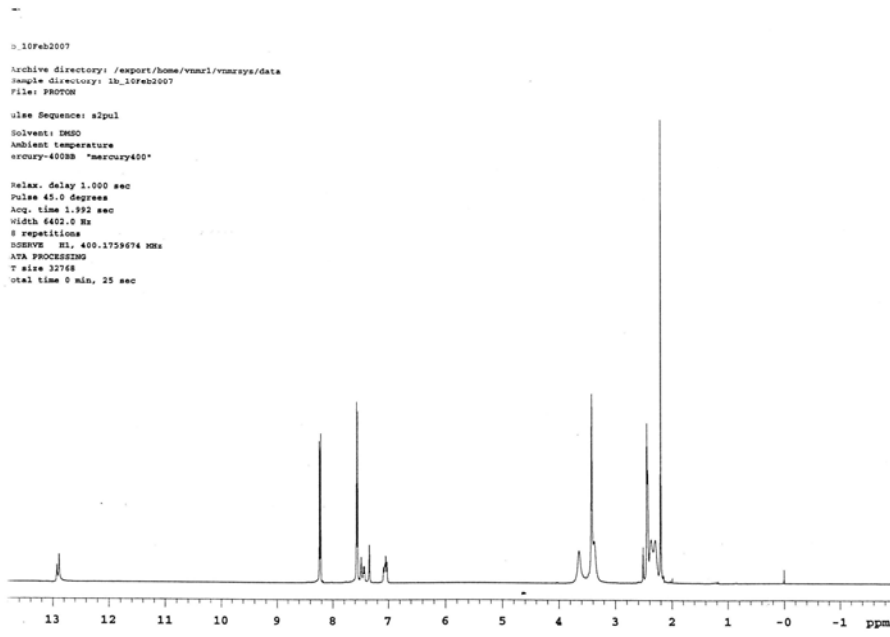
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.77	6.46	15.81
Analiz :	67.83	6.25	15.64

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

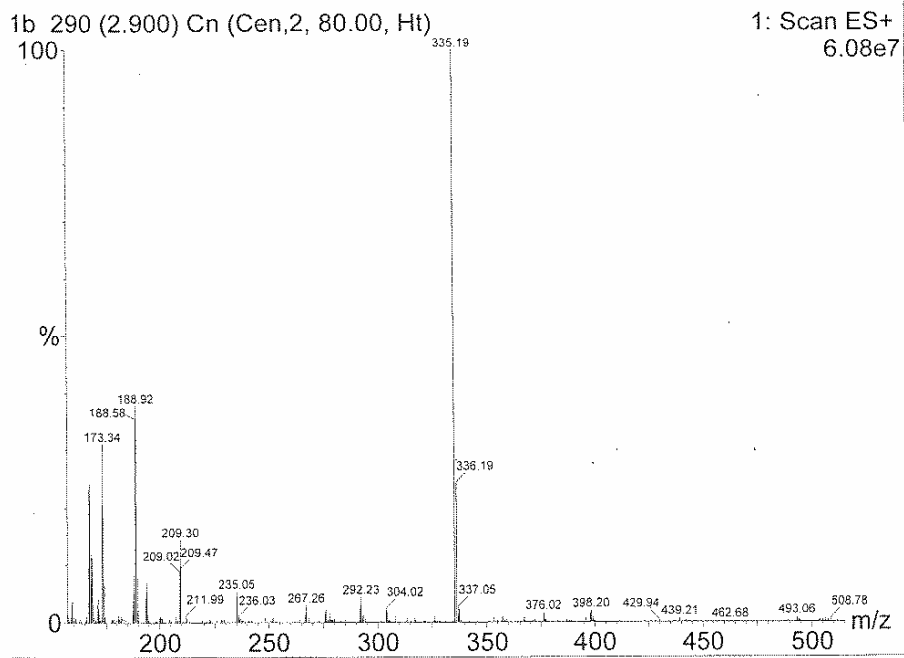
2.20 (s, 3H, N-CH₃), 2.30 (s, 2H, piperazin CH₂), 2.37 (s, 2H, piperazin CH₂), 2.44 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.37 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.64 (s, 2H, piperazin CH₂), 7.02-7.08 (m, 1H, H₄), 7.34-7.49 (m, 2H, H_{6,7}), 7.56 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8 Hz), 8.22 (d, 1H, H_{2',6'}, J = 8 Hz), 12.91 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 335 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1608 (amid C=O bağı gerilim bandı)

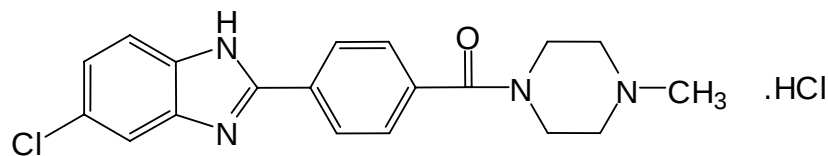


Şekil 3.2.6. Bileşik 4 ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.7. Bileşik 4 ün Mass spektrumu

3.3.3. 2-[4-(*N*-Metilpiperazin-1-il)karbonil]fenil]-5(6)-kloro-1*H*-benzimidazol .HCl (5)



0.27 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Kloro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1c**) ve 0.22 ml (2.0 mmol) *N*-metilpiperazinden hareketle bölüm **3.3.1.** de verilen yöntemle göre sentezlendi. Etilasetat : izopropanol : NH₃ (1:1:0,04) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.118 g (% 33) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 134-138 °C.

Elementel analiz = C₁₉H₁₉ClN₄O . 0.5 HCl .

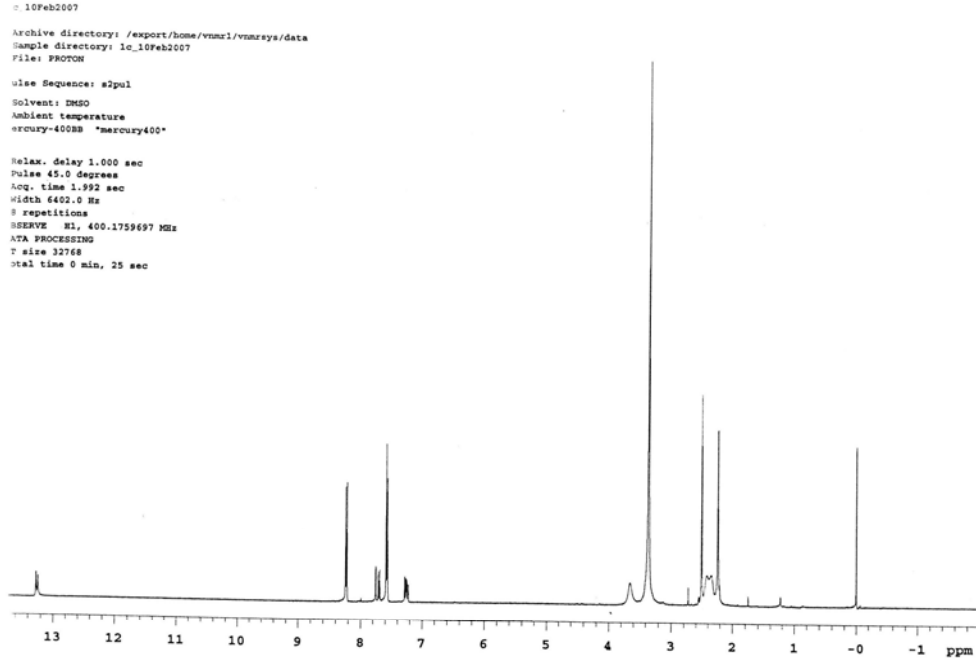
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	61.17	5.27	15.02
Analiz :	61.28	5.62	14.93

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

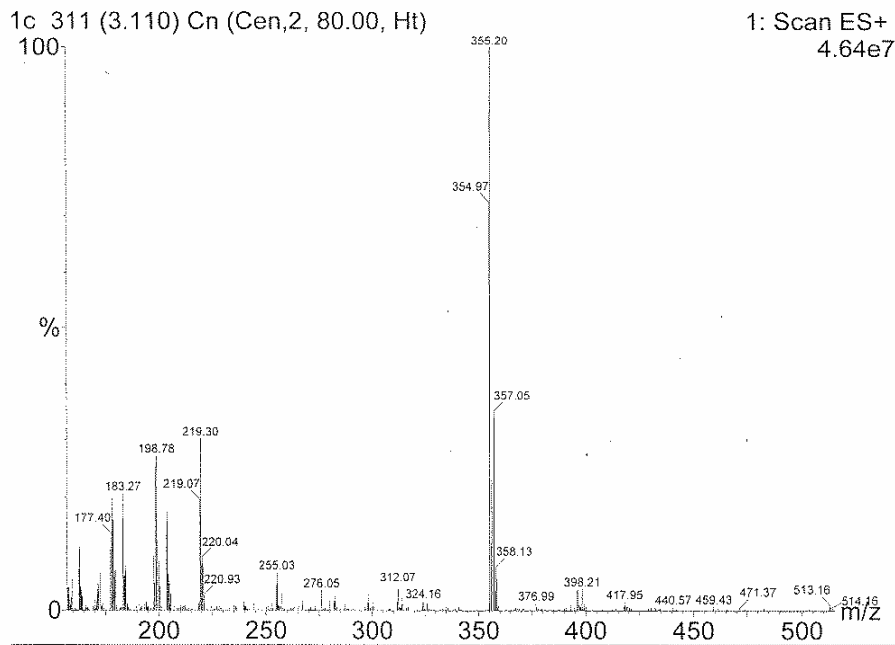
2.24 (s, 3H, N-CH₃), 2.34 (s, 2H, piperazin CH₂), 2.41 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.36 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.65 (s, 2H, piperazin CH₂), 7.57 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8.4 Hz), 7.70 (d, 1H, H₇, J_o = 8.2 Hz), 7.75 (d, 1H, H₄, J_m = 2 Hz), 8.23 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8 Hz), 13.25 (1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 355 (M+1, %100), 357 (M+1+2, %32).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1612 (amid C=O bağı gerilim bandı).

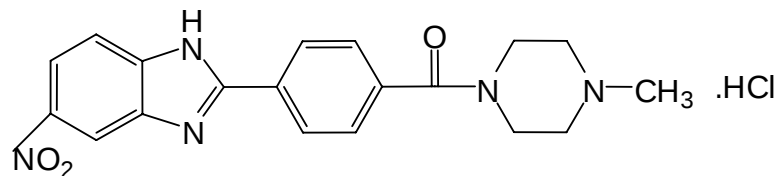


Şekil 3.2.8. Bileşik 5 in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.9. Bileşik 5 in Mass spektrumu

3.3.4. 2-[4-(*N*-Metilpiperazin-1-il)karbonil]fenil]-5(6)-nitro-1*H*-benzimidazol .HCl
(6)



0.28 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1d**) ve 0.22 ml (2.0 mmol) *N*-metilpiperazinden hareketle bölüm **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Etilasetat : izopropanol : NH₃ (1:1:0,04) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.107 g (% 29) sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 271-274 °C.

Elementel analiz = C₁₉H₁₉N₅O₃ . 0.5 HCl

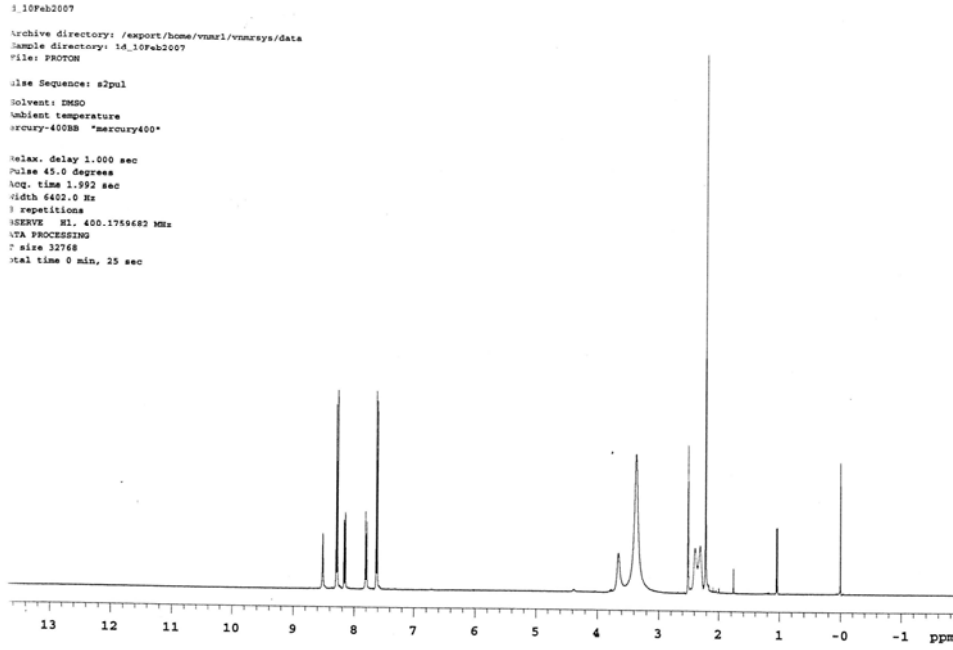
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	59.49	5.12	18.26
Analiz :	59.31	5.25	17.87

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

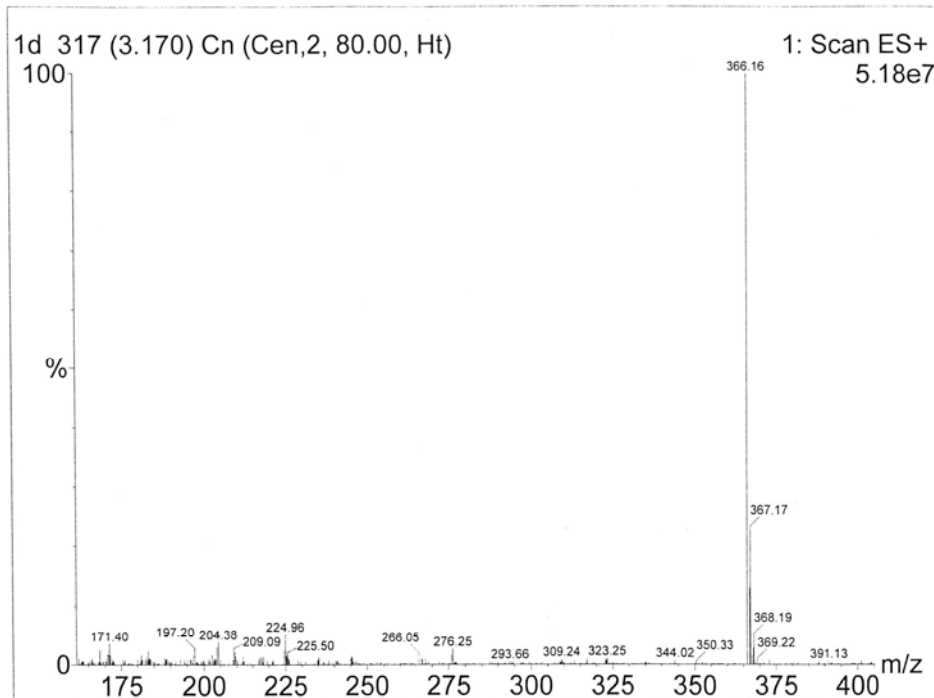
2.20 (s, 3H, N-CH₃), 2.30 (s, 2H, piperazin CH₂), 2.39 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.37 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.65 (s, 2H, piperazin CH₂), 7.62 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8.4 Hz), 7.80 (d, 1H, H₇, J_o = 9.2 Hz), 8.14-8.17 (dd, 1H, H₆, J_o = 9.2 Hz, J_m = 2,4 Hz), 8.28 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8.4 Hz), 8.51 (s, 1H, H₄).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 366 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1605 (amid C=O bağı gerilim bandı).

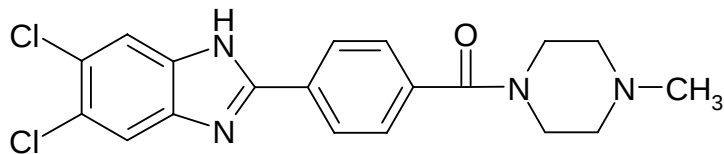


Şekil 3.2.10. Bileşik 6'nın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.11. Bileşik 6'nın Mass spektrumu

3.3.5. 2-[4-(N-Metilpiperazin-1-il)karbonil]fenil]-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (7)



0.31 g (1.0 mmol) 4-(5,6-Dikloro-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1e**) ve 0.22 ml (2.0 mmol) N-metilpiperazinden hareketle bölüm **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Etilasetat : izopropanol : NH₃ (1:1:0,06) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi 0.066 g (% 17) krem renkli ürün elde edildi. E.n: 286-290  C.

Elementel analiz = C₁₉H₁₈Cl₂N₄O . 0.4 H₂O

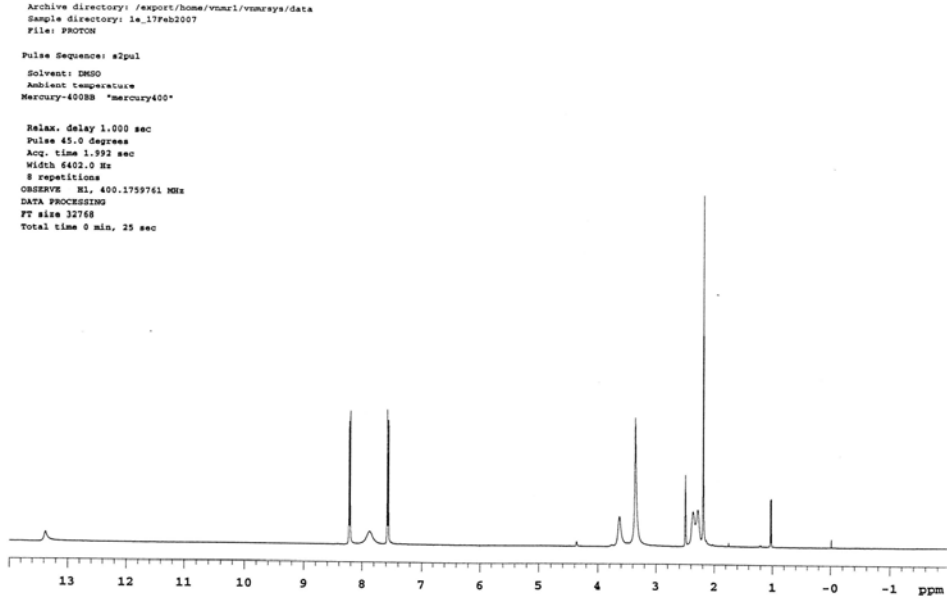
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	57.56	4.78	14.13
Analiz :	57.56	4.63	13.86

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

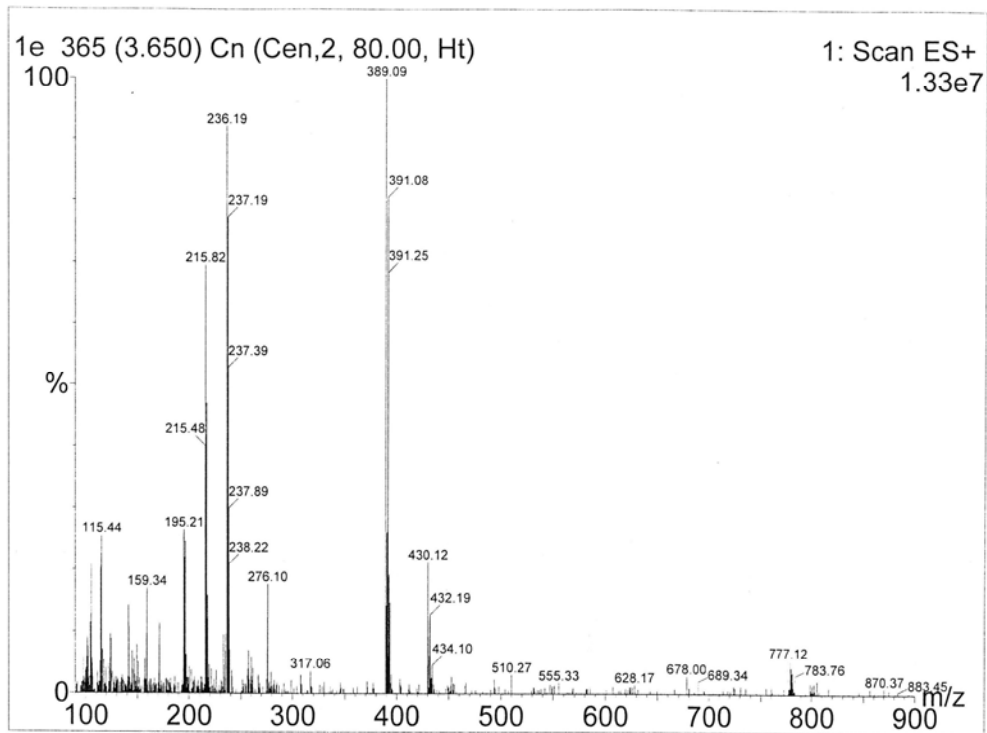
2.19 (s, 3H, N-CH₃), 2.28 (s, 2H, piperazin CH₂), 2.36 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.36 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.63 (s, 2H, piperazin CH₂), 7.57 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8 Hz), 7.87 (s, 2H, H_{4,7}), 8.21 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8 Hz), 13.38 (s, 1H, NH).

K t le Spektrumu m/z (ESI+) : 389 (M+1, %100), 391 (M+1+2, %73), 393 (M+1+4, 13%).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1604 (amid C=O bağı gerilim bandı)

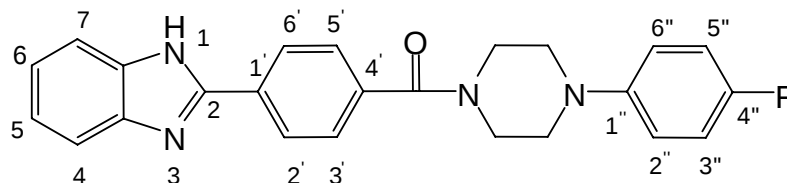


Şekil 3.2.12. Bileşik 7 nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.13. Bileşik 7 nin Mass spektrumu

3.3.6. 2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil]fenil]-1*H*-benzimidazol (8)



0.24 g (1.0 mmol) 4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1a**) ve 0.36 g (2.0 mmol) *p*-fluorofenilpiperazinden hareketle bölüm **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10:1) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.200 g (% 50) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 304  C.

Elementel analiz = C₂₄H₂₁FN₄O

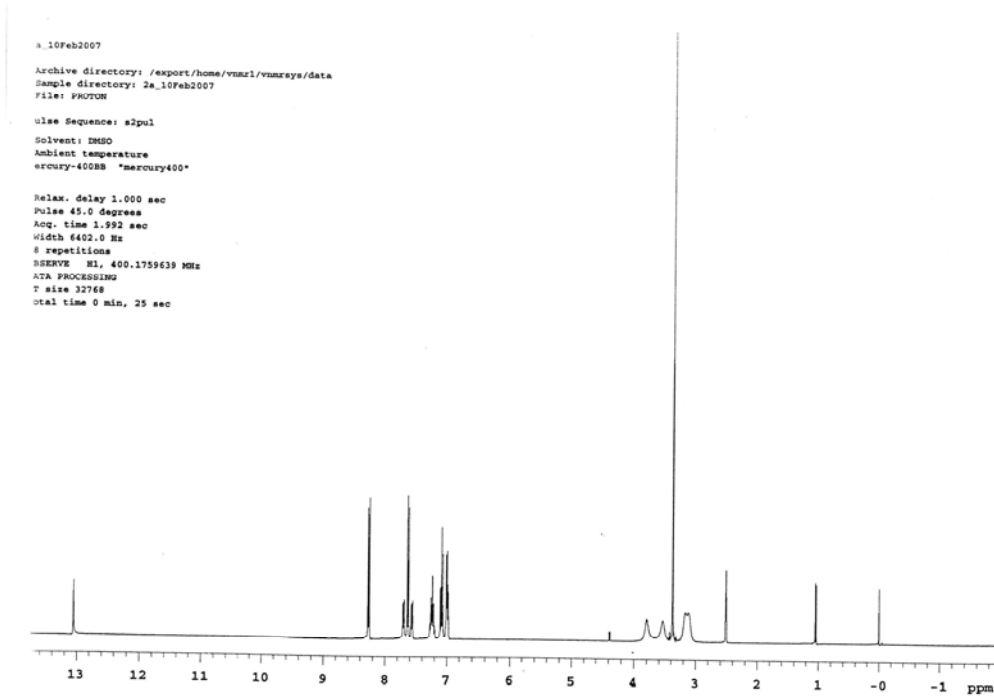
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	71.98	5.29	13.99
Analiz :	72.00	4.94	13.73

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

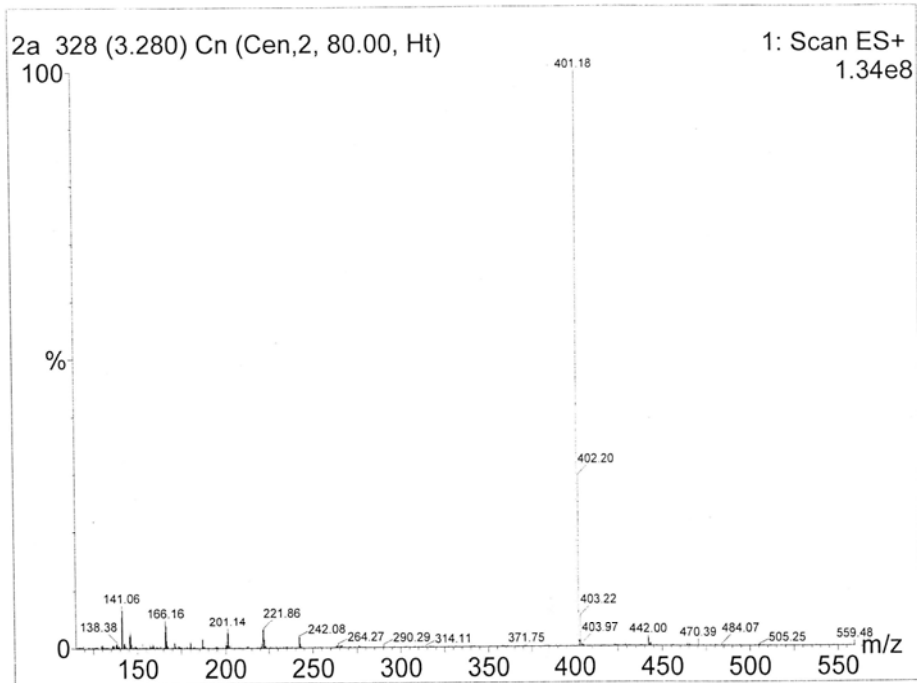
3.12 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.17 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.53 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.77 (s, 2H, piperazin CH₂), 6.97-7.01 (m, 2H, H_{2'',6''}), 7.06-7.10 (m, 2H, H_{3'',5''}), 7.21-7.26 (q, 2H, H_{5,6}), 7.56 (d, 1H₄, H, J = 7.2 Hz), 7.63 (d, 2H, H_{3'',5''}, J = 8 Hz), 7.70 (d, 1H, H₇, J = 8 Hz), 8.26 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8 Hz), 13.07 (s, 1H, NH).

K tle Spektrumu m/z (ESI+) : 401 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1628 (amid C=O bağı gerilim bandı).

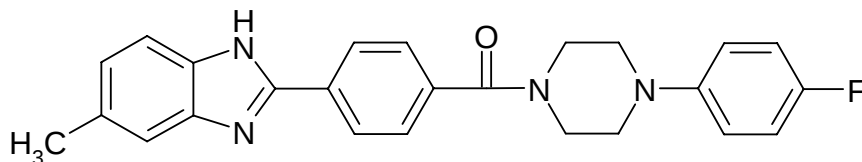


Şekil 3.2.14. Bileşik 8 in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.15. Bileşik 8 in Mass spektrumu

3.3.7. 2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil]fenil]-5(6)-metil-1H-benzimidazol (9)



0.25 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Metil-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1b**) ve 0.36 g (2.0 mmol) *p*-fluorofenilpiperazinden hareketle bölüm 3.3.1. de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.112 g (% 27) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 301-305  C.

Elementel analiz = C₂₅H₂₃FN₄O

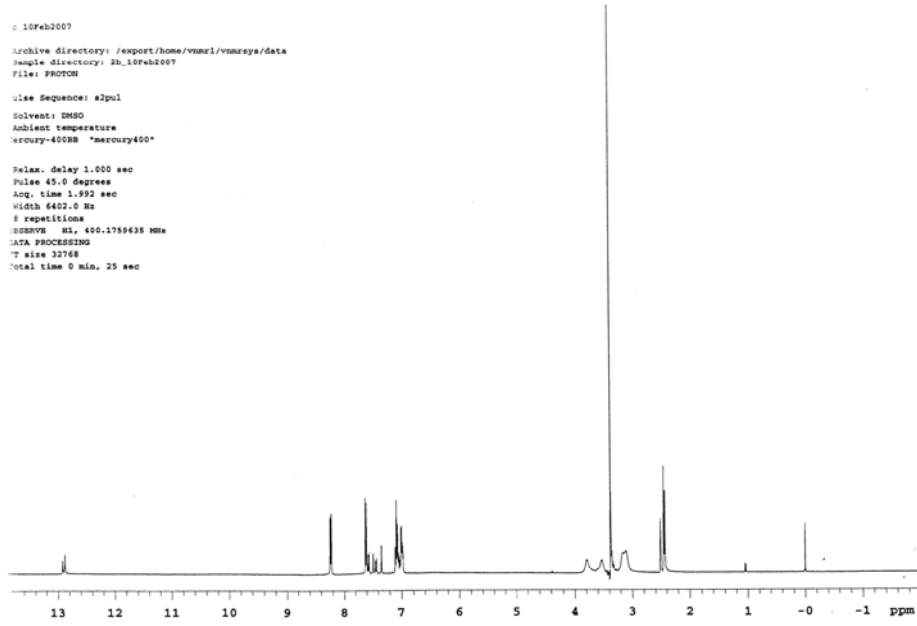
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	72.45	5.59	13.52
Analiz :	72.26	5.63	13.33

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

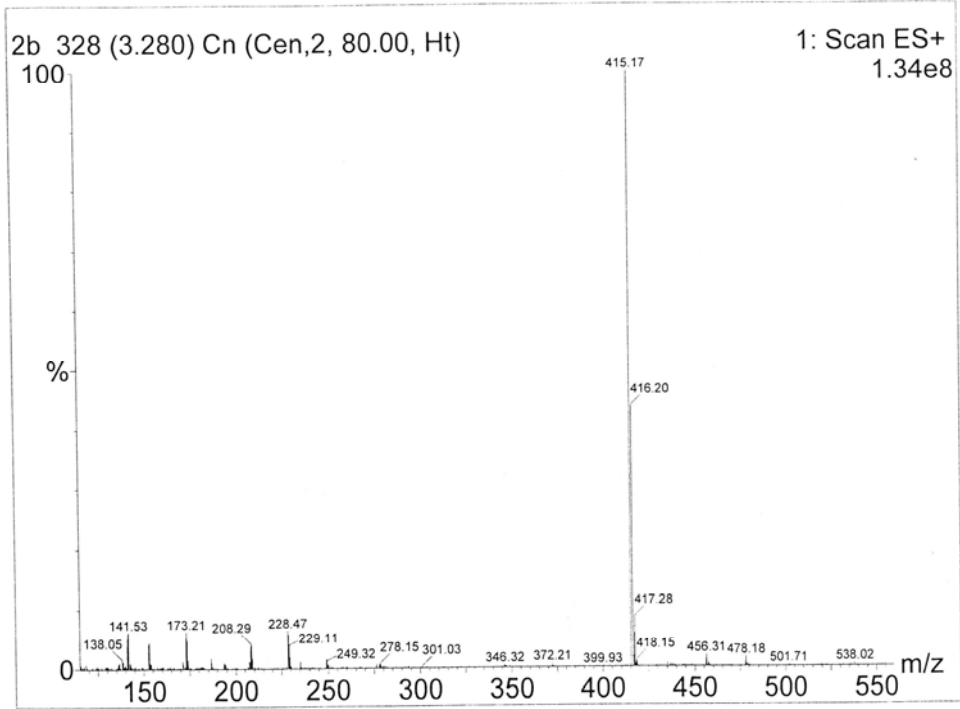
2.44 (s, 3H, Ar- CH₃), 3.11 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.16 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.53 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.79 (s, 2H, piperazin CH₂), 6.97-7.02 (m, 2H, H_{2',6'}), 7.05-7.10 (m, 2H, H_{3',5'}), 7.43-7.57 (m, 3H, H_{4,6,7}), 7.61 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8 Hz), 8.23 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8 Hz), 12.90 (1H, NH).

K tle Spektrumu m/z (ESI+) : 415 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹: 1630 (amid C=O bağı gerilim bandı)

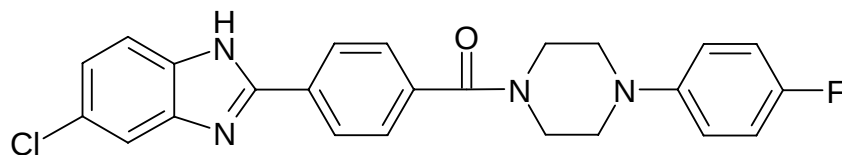


Şekil 3.2.16. Bileşik 9 un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.17. Bileşik 9 un Mass spektrumu

3.3.8. 2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil]fenil]-5(6)-kloro-1H-benzimidazol (10)



0.27 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Kloro-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1c**) ve 0.36 g (2.0 mmol) *p*-fluorofenilpiperazinden hareketle bölüm 3.3.1. de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.153 g (% 35) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 251-255 °C.

Elementel analiz = C₂₄H₂₀ClFN₄O

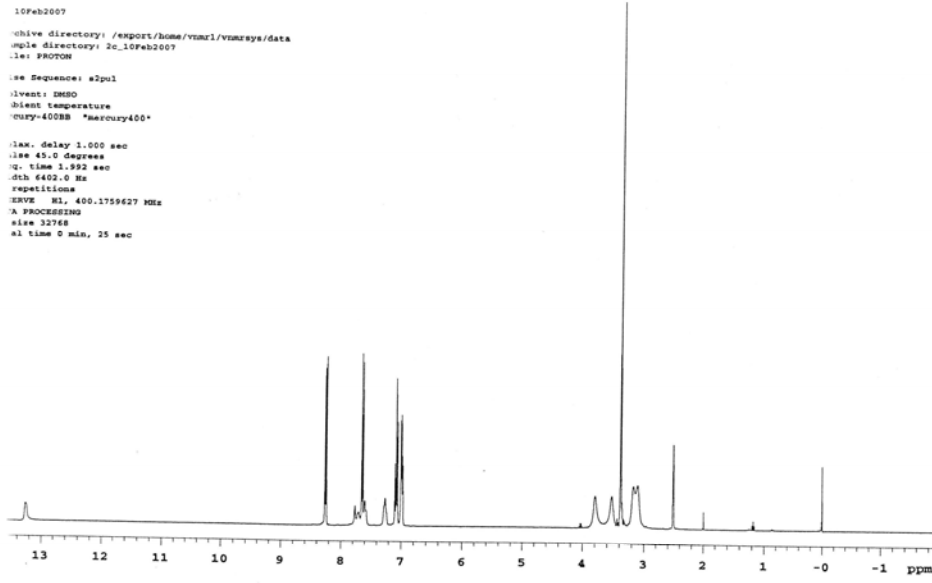
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.28	4.64	12.88
Analiz :	66.34	4.29	12.75

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

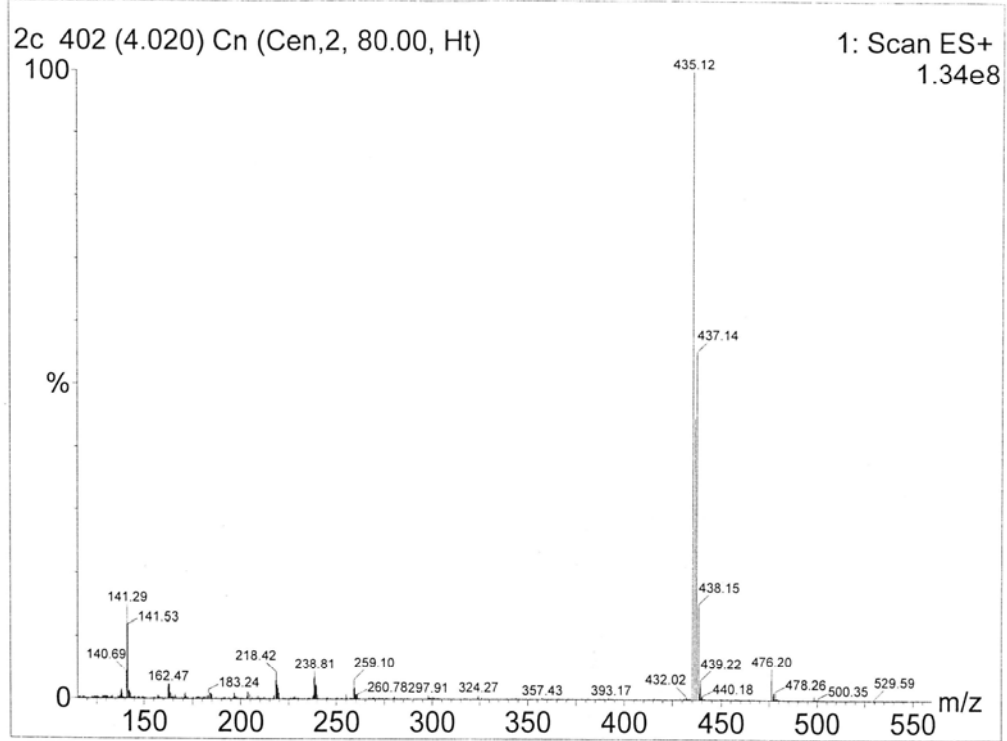
3.10 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.17 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.52 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.79 (s, 2H, piperazin CH₂), 6.97-7.01 (m, 2H, H_{2'',6''}), 7.06-7.10 (m, 2H, H_{3'',5''}), 7.26 (m, 1H, H₆), 7.59 (m, 1H, H₄), 7.64 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8 Hz), 7.76 (s, 1H, H₇), 8.25 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8 Hz), 13.26 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 435 (M+1, %100), 437 (M+1+2, %33).

IR (KBr) cm⁻¹: 1613 (amid C=O bağı gerilim bandı)

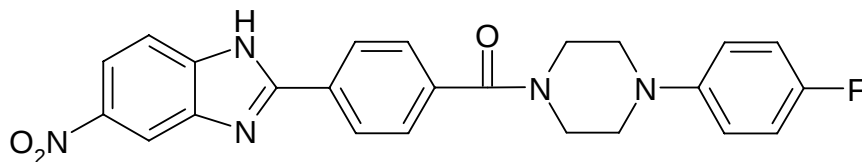


Şekil 3.2.18. Bileşik 10 un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.19. Bileşik 10 un Mass spektrumu

3.3.9. 2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-nitro-1H-benzimidazol (11)



0.28 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1d**) ve 0.36 g (2.0 mmol) *p*-fluorofenilpiperazinden hareketle bölüm **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.160 g (% 36) sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 315 °C.

Elementel analiz = C₂₄H₂₀FN₅O₃ . 0.1 H₂O

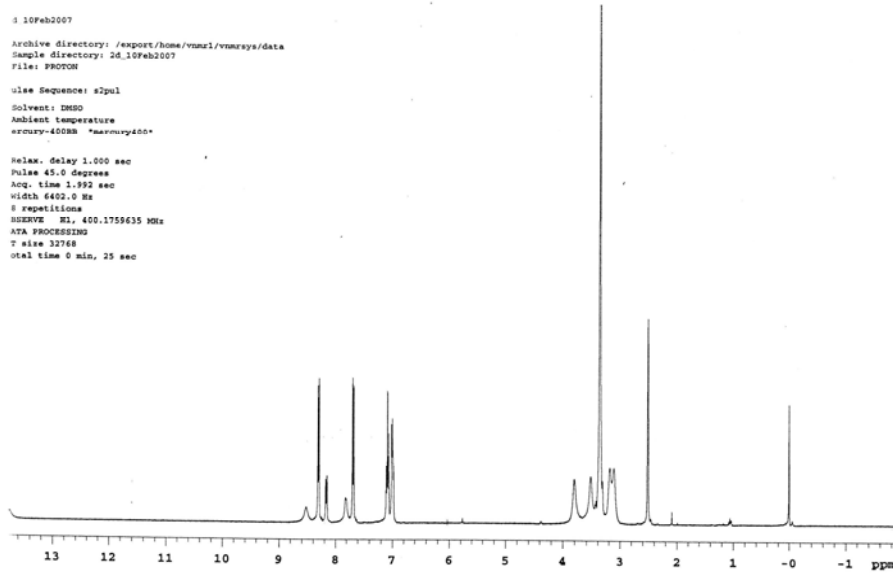
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	64.45	4.55	15.65
Analiz :	64.46	4.34	15.46

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

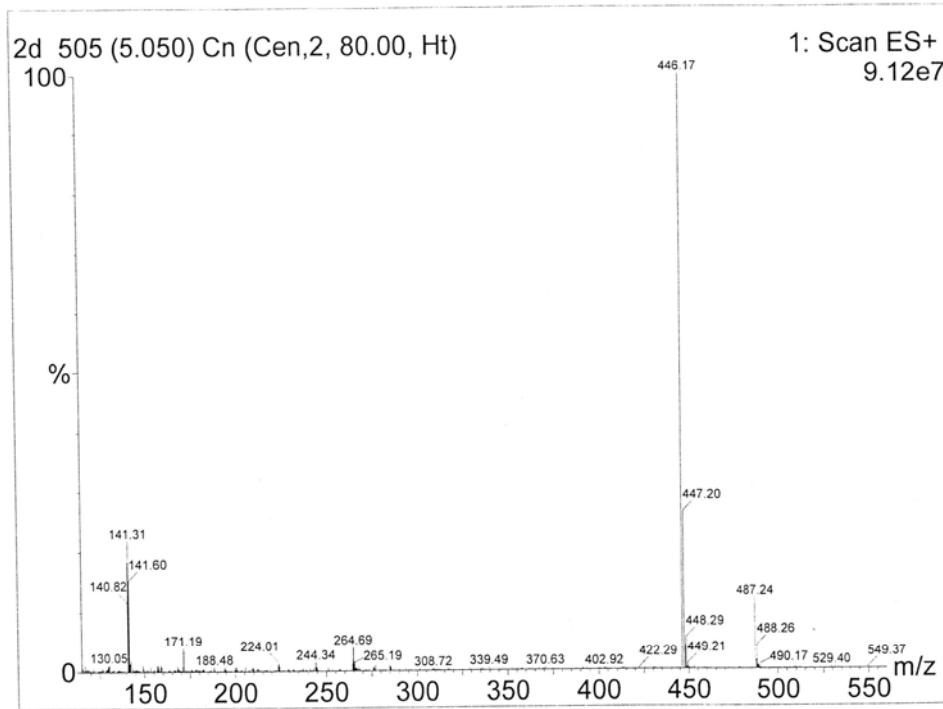
3.11 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.18 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.52 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.80 (s, 2H, piperazin CH₂), 6.98-7.01 (m, 2H, H_{2'',6''}), 7.06-7.10 (m, 2H, H_{3'',5''}), 7.68 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8 Hz), 7.81 (s, 1H, H₇), 8.16 (d, 1H, H₆, J = 8.8 Hz), 8.30 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8 Hz), 8.52 (s, 1H, H₄), 13.64 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 446 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1614 (amid C=O bağı gerilim bandı)

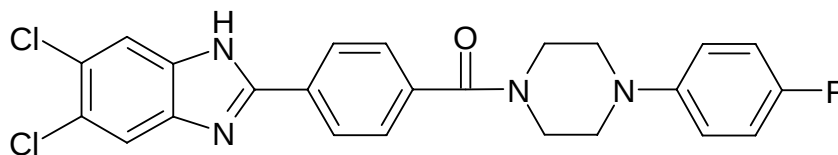


Şekil 3.2.20. Bileşik 11 in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.21. Bileşik 11 in Mass spektrumu

3.3.10. 2-[4-(4-(4-Fluorofenil)piperazin-1-il)karbonil]fenil]-5,6-dikloro-1H-benzimidazol (12)



0.31 g (1.0 mmol) 4-(5,6-Dikloro-1H-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1e**) ve 0.36 g (2.0 mmol) *p*-fluorofenilpiperazinden hareketle bölüm 3.3.1. de verilen yöntemle göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 1) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.030 g (% 7) krem renkli ürün elde edildi. E.n: 345-348 °C.

Elementel analiz = C₂₄H₁₉Cl₂FN₄O

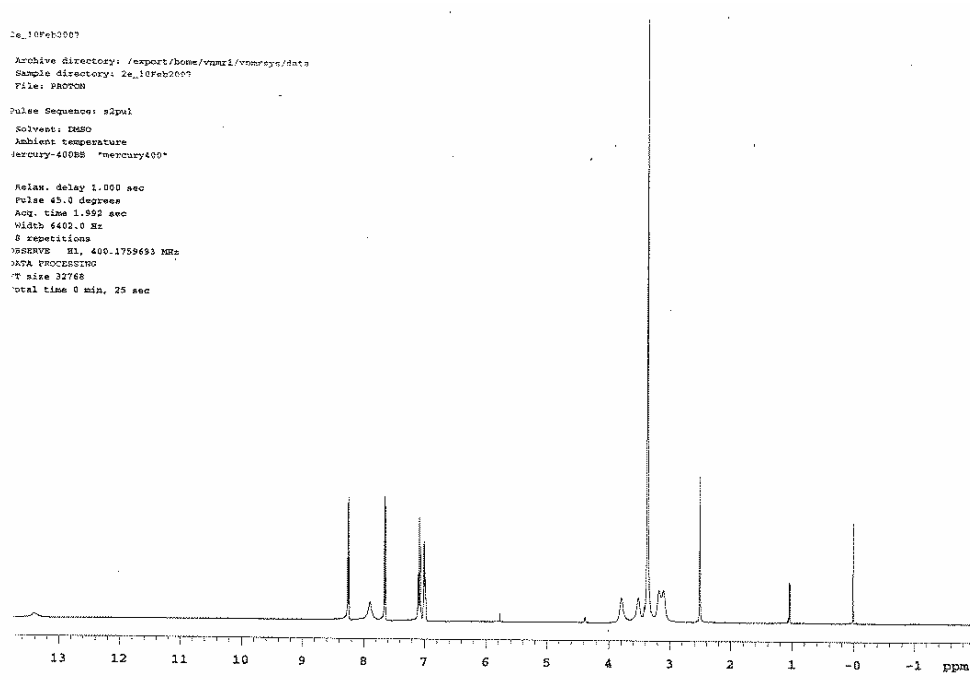
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	61.42	4.08	11.94
Analiz :	61.18	3.90	11.69

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

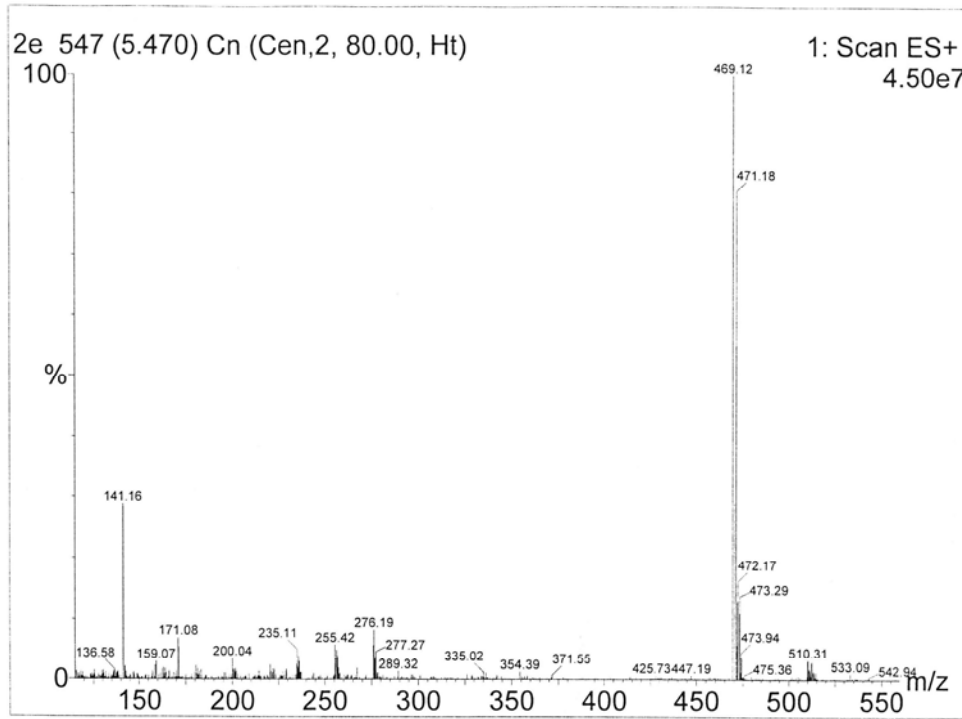
3.10 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.17 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.51 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.79 (s, 2H, piperazin CH₂), 6.97-7.01 (m, 2H, H_{2'',6''}), 7.06-7.10 (m, 2H, H_{3'',5''}), 7.64 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8 Hz), 7.90 (s, 2H, H_{4,7}), 8.25 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8 Hz), 13.42 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 469 (M+1, %100), 471 (M+1+2, %70), 473 (M+1+4, %14).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1612 (amid C=O bağı gerilim bandı)

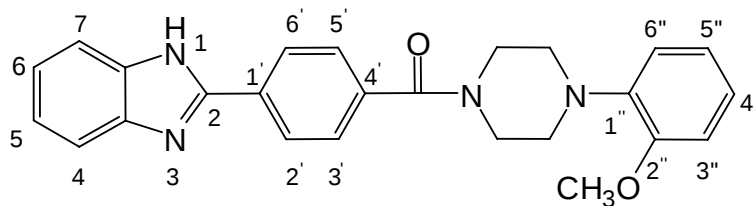


Şekil 3.2.22. Bileşik 12 nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.23. Bileşik 12 nin Mass spektrumu

3.3.11. 2-[4-(4-(*o*-Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-1*H*-benzimidazol (13)



0.24 g (1.0 mmol) 4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1a**) ve 0,35 ml (2.0 mmol) *o*-metoksifenilpiperazinden hareketle bölüm **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.222 g (% 73) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 192-196 °C.

Elementel analiz = C₂₅H₂₄N₄O₂ . 0.2 C₂H₅OH. 0.4 C₃H₈O

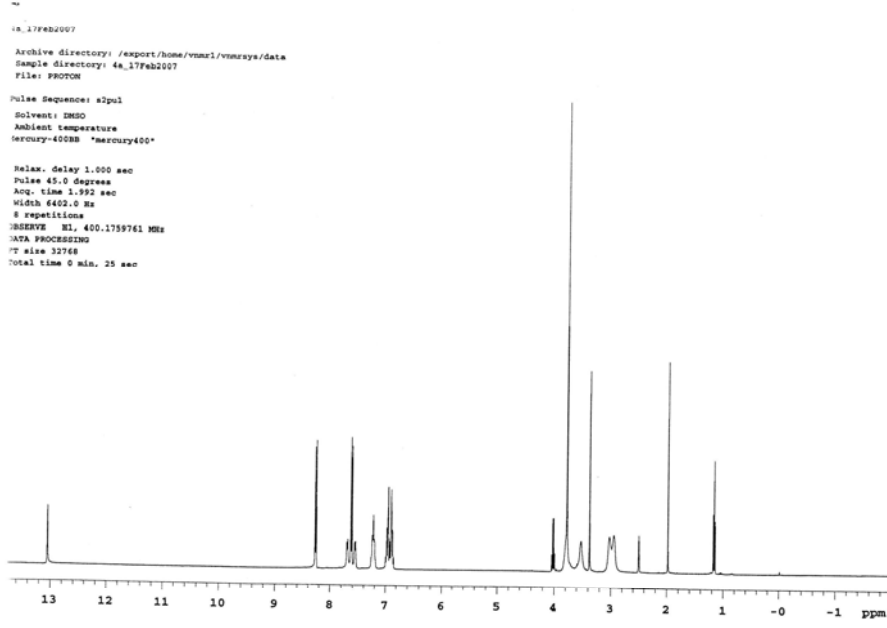
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	71.67	6.42	12.57
Analiz :	71.14	6.15	12.25

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

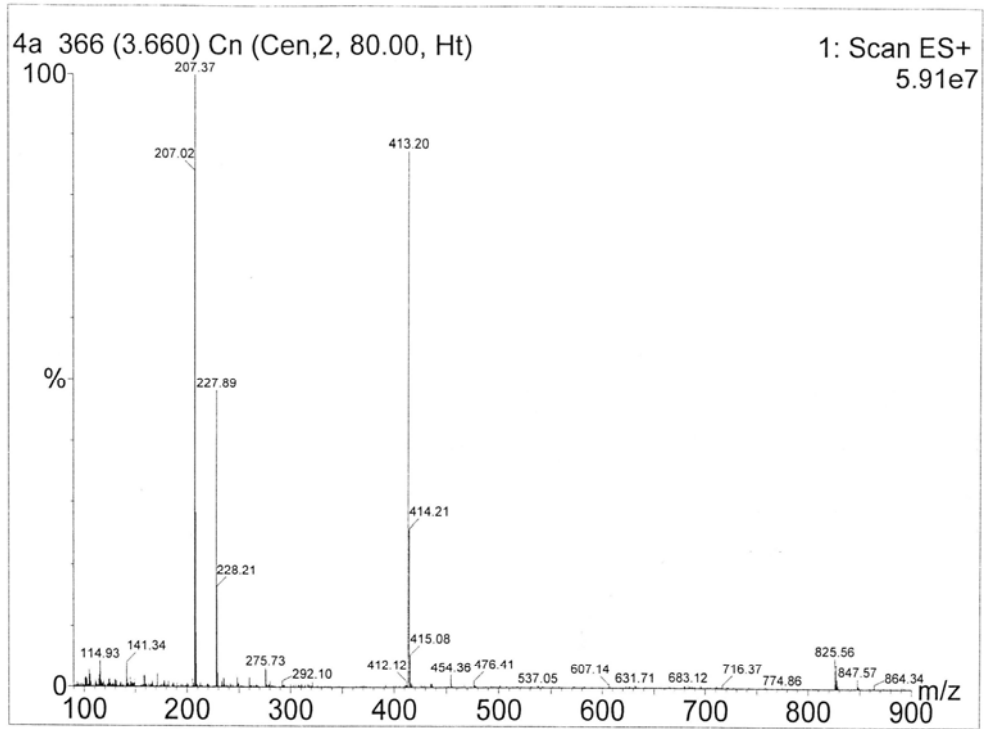
2.94 (m, 4H, piperazin CH₂), 3.52 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.77 (s, 5H, piperazin CH₂ ve O-CH₃), 6.84-7.0 (m, 4H, H_{3'',4'',5'',6''}), 7.22 (m, 2H, H_{5,6,}), 7.55 (d, 1H, H₄, J = 6.8), 7.62 (d, 2H, H_{3',5'}, J = 8), 7.69 (d, 1H, H₇, J = 7.6), 8.25 (d, 2H, H_{2',6'}, J = 8), 13.08 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 413 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1627 (amid C=O bağı gerilim bandı).

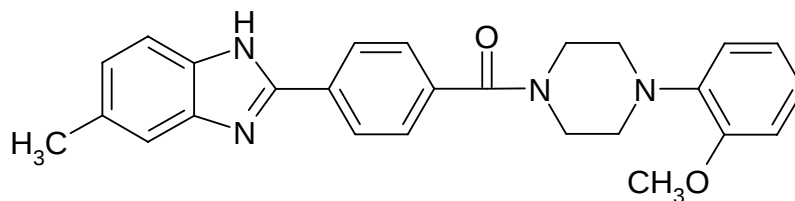


Şekil 3.2.24. Bileşik 13 ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.25. Bileşik 13 ün Mass spektrumu

3.3.12. 2-[4-(4-(*o*-Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-metil-1*H*-benzimidazol (14)



0.25 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1b**) ve 0,35 ml (2.0 mmol) *o*-metoksifenilpiperazinden hareketle **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.174 g (% 55) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 189-192  C.

Elementel analiz = C₂₆H₂₆N₄O₂ . 0.5 H₂O

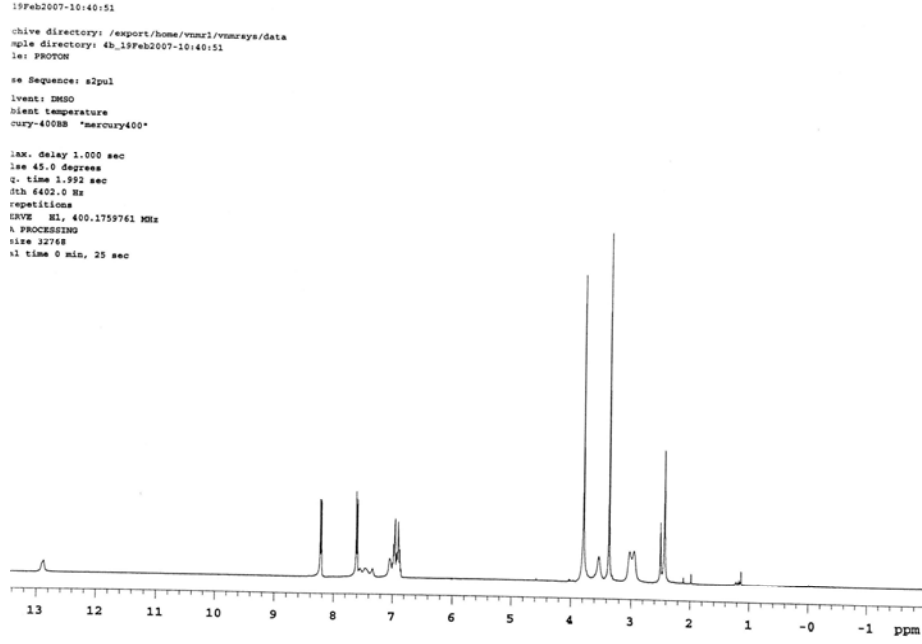
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	71.70	6.24	12.86
Analiz :	71.69	5.93	12.59

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

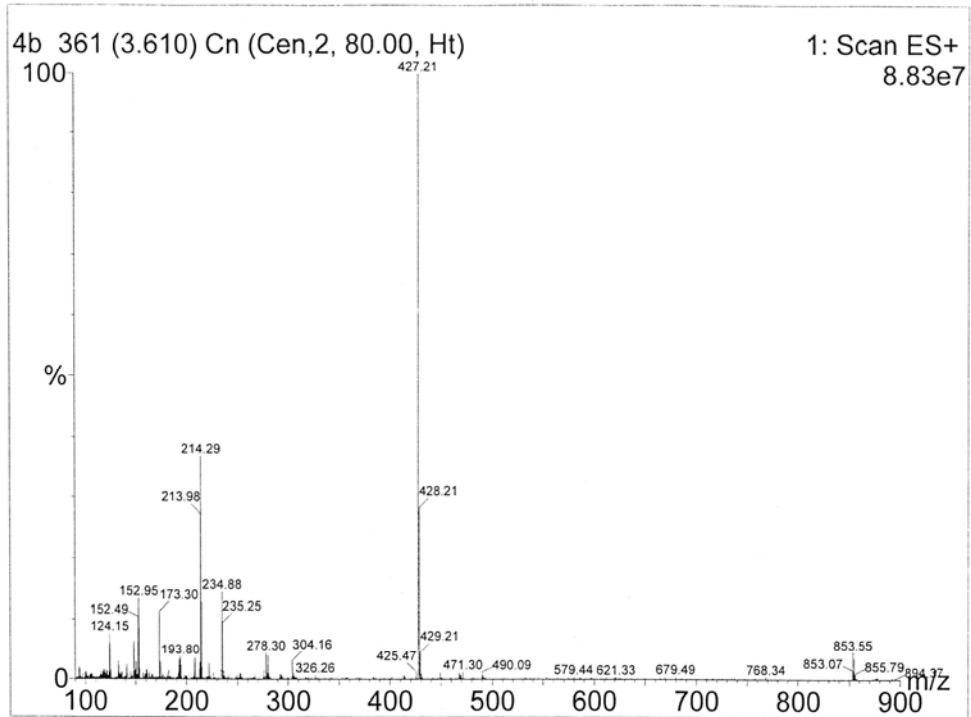
2.43 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.99 (m, 4H, piperazin.CH₂), 3.52 (s, 2H, piperazin. CH₂), 3.78 (s, 5H, piperazin CH₂ ve O-CH₃), 6.85-6.99 (m, 4H, H_{3'',4'',5'',6''}), 7.04-7.54 (m, 3H, H_{4,6,7}), 7.60 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8), 8.21 (d, 2H, H_{2',6'}, J= 8), 12.87 (s, 1H, NH).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 427 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹: 1613 (amid C=O bağı gerilim bandı)

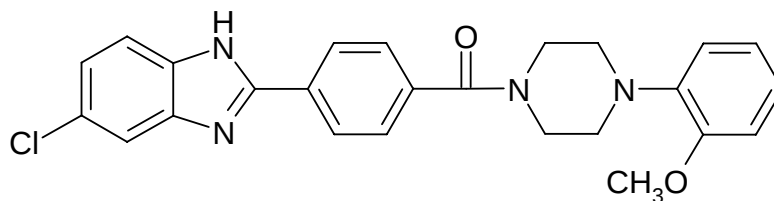


Şekil 3.2.26. Bileşik 14 ün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.27. Bileşik 14 ün Mass spektrumu

3.3.13. 2-[4-(4-(*o*-Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-kloro-1*H*-benzimidazol (15)



0.27 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Kloro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1c**) ve 0,35 ml (2.0 mmol) *o*-metoksifenilpiperazinden hareketle **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi kolon kromatografisi ile saflaştırma işlemi sonucunda yağımsı ürün elde edildi ve etilasetat-n-hekzan karışımından kristallendirildi. 0.162 g (% 48) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 269-272  C.

Elementel analiz = C₂₅H₂₃ClN₄O₂ . 0.25 H₂O

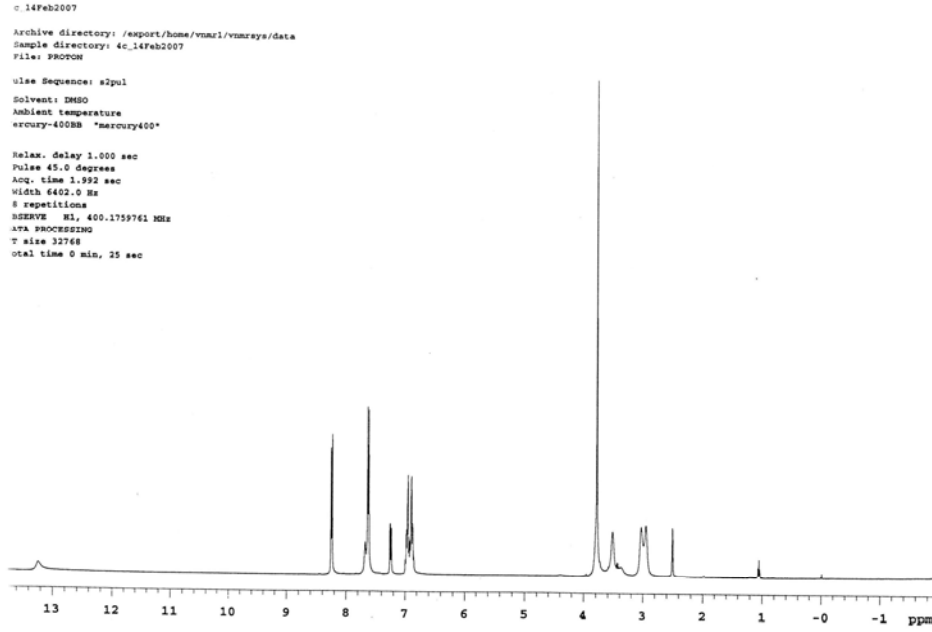
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	66.51	5.25	12.41
Analiz :	66.61	5.11	12.25

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

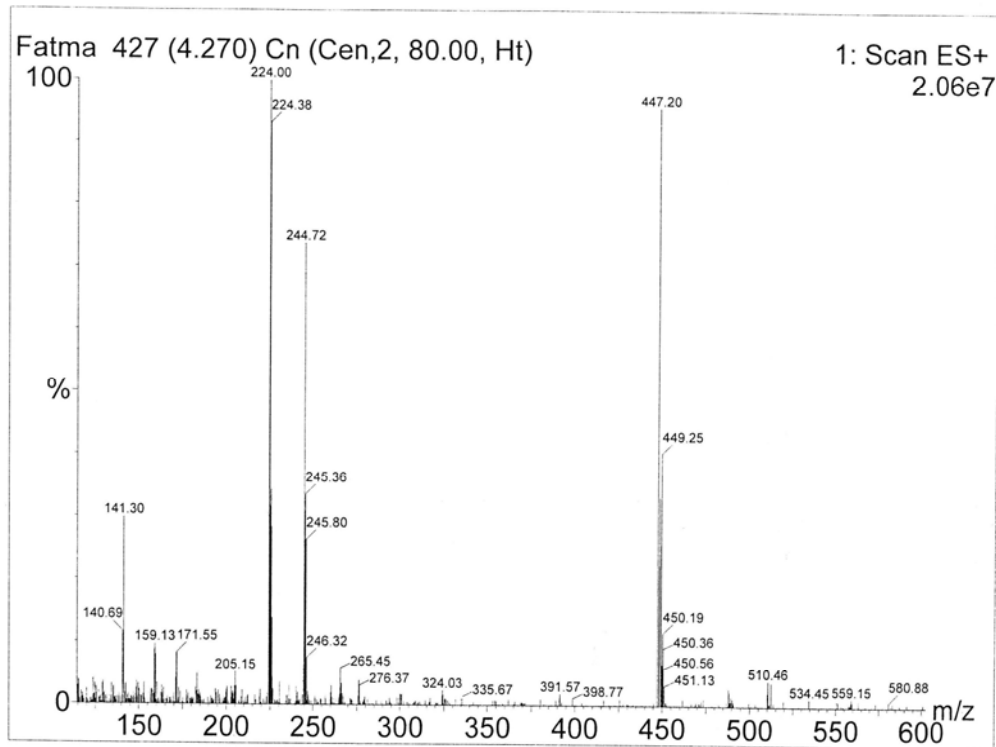
2.98 (m, 4H, piperazin CH₂), 3.52 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.77 (s, 5H, piperazin CH₂ ve O-CH₃), 6.84-7.02 (m, 4H, H₃,₄,₅,₆), 7.24 (dd, 1H, H₆, J_o = 8.8, J_m = 2.0), 7.63 (d, 3H, H₃,₅, H₇, J = 8.4), 7.67 (s, 1H, H₄) 8.24 (d, 2H, H₂,₆, J = 8.4), 13.24 (s, 1H, NH).

K tle Spektrumu m/z (ESI⁺) : 447 (M+1, %100), 449 (M+1+2, %32).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1612 (amid C=O bağı gerilim bandı)

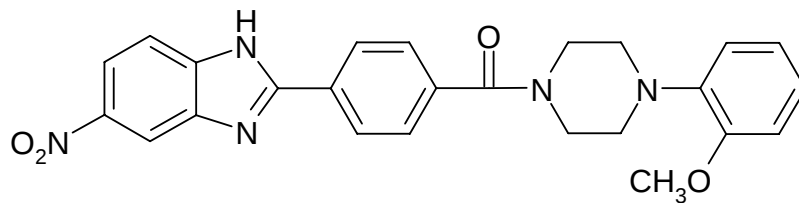


Şekil 3.2.28. Bileşik 15 in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.29. Bileşik 15 in Mass spektrumu

3.3.14. 2-[4-(4-(*o*-Metoksifenilpiperazin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-nitro-1*H*-benzimidazol (16)



0.28 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1d**) ve 0,35 ml (2.0 mmol) *o*-metoksifenilpiperazinden hareketle **3.3.1.** de verilen yöntemle göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.168 g (% 48) sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 296-299 °C.

Elementel analiz = C₂₅H₂₃N₅O₄ . 0.1 C₂H₅OH

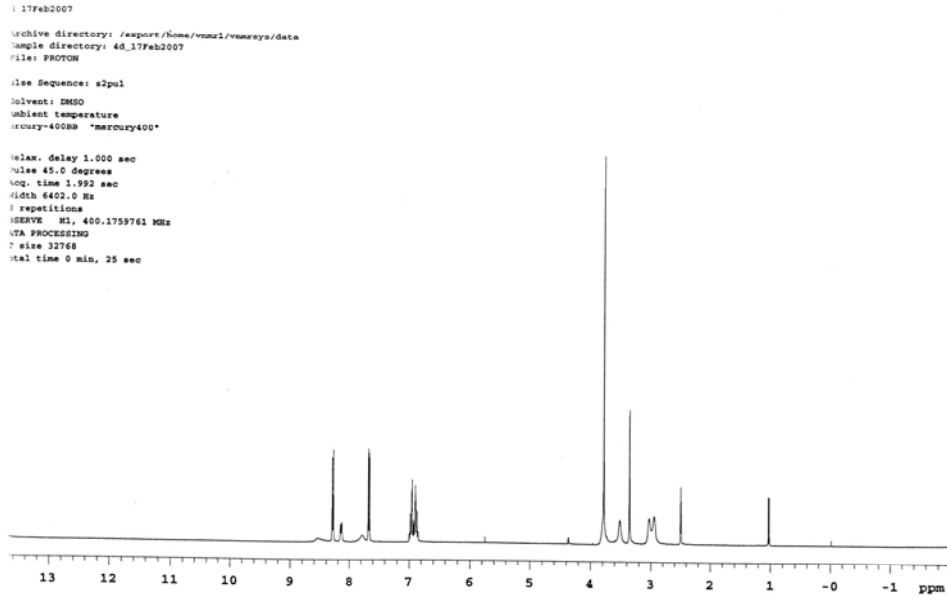
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.50	5.14	15.15
Analiz :	65.36	4.87	14.93

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

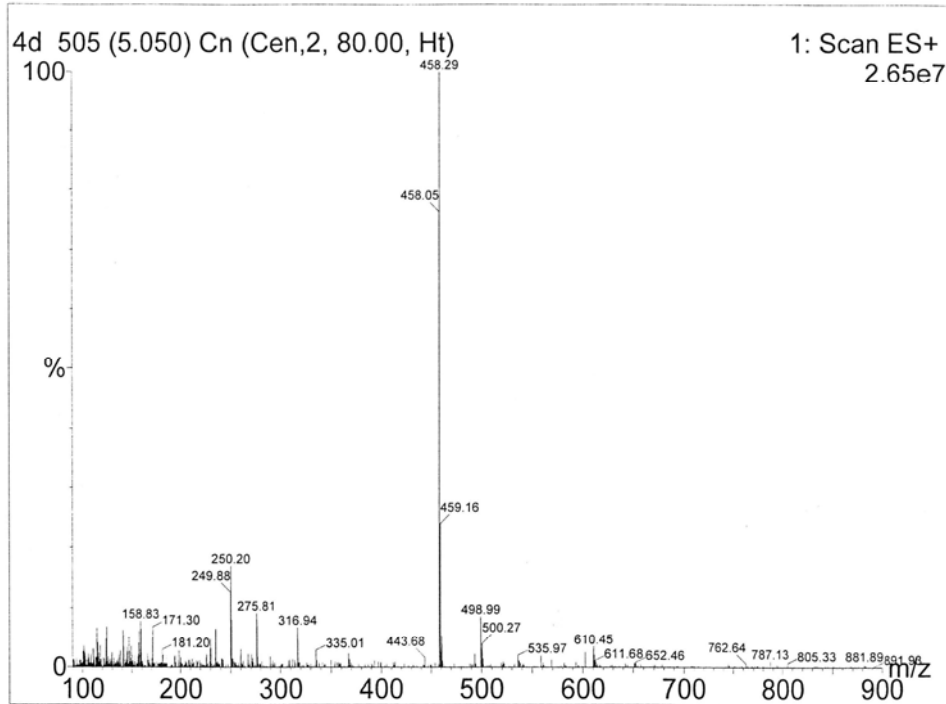
2.99 (m, 4H, piperazin CH₂), 3.52 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.78 (s, 5H, piperazin CH₂ ve O-CH₃), 6.84-7.05 (m, 4H, H_{3'',4'',5'',6''}), 7.65-7.67 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8.4), 7.75 (s, 1H, H₇), 8.13-8.25 (d, 1H, H₆, J= 8.0), 8.28 (d, 2H, H_{2',6'}, J= 8.4), 8.54 (s, 1H, H₄).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 458 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1609 (amid C=O bağı gerilim bandı).

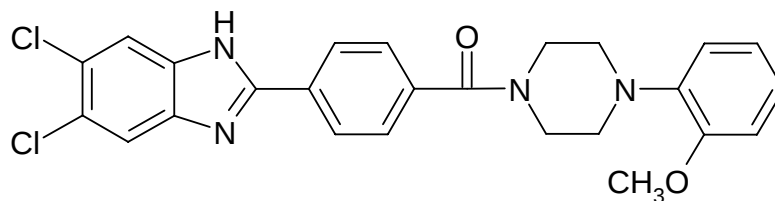


Şekil 3.2.30. Bileşik 16'nın ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.31. Bileşik 16'nın Mass spektrumu

3.3.15. 2-[4-(4-(*o*-Metoksifenil)piperazin-1-il)karbonil)fenil]-5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol (17)



0.31 g (1.0 mmol) 4-(5,6-Dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1e**) ve 0,35 ml (2.0 mmol) *o*-metoksifenilpiperazinden hareketle **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.070 g (% 19) krem renkli ürün elde edildi. E.n: 294-298  C.

Elementel analiz = C₂₅H₂₂Cl₂N₄O₂

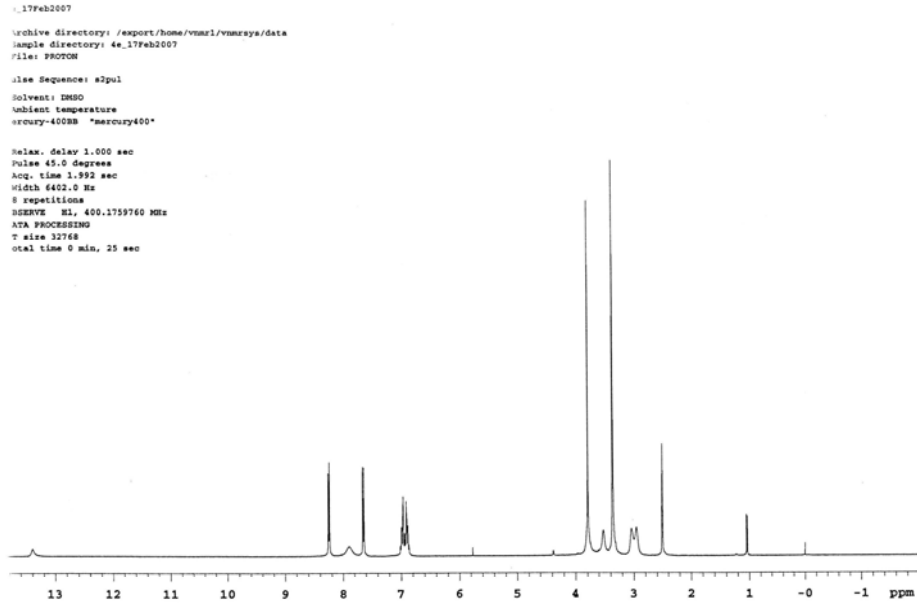
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	62.38	4.61	11.64
Analiz :	62.03	4.42	11.36

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

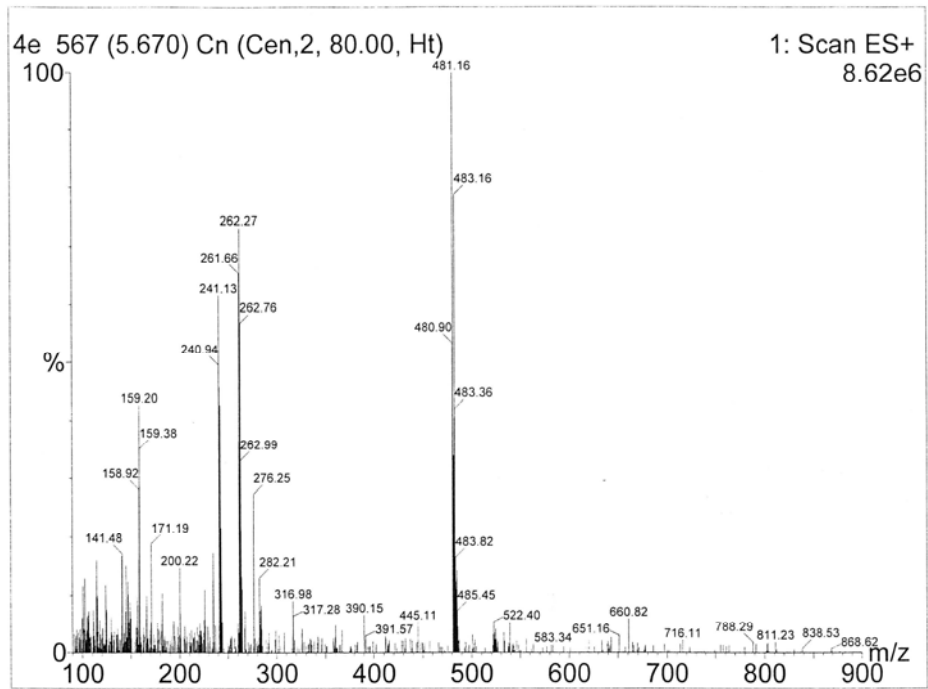
3.01 (m, 4H, piperazin CH₂), 3.52 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.79 (s, 5H, piperazin CH₂ ve O-CH₃), 6.86-7.01 (m, 4H, H_{3',4',5',6'}), 7.64 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8.0), 7.89 (s, 2H, H_{4,7}), 8.25 (d, 1H, H_{2',6'}, J= 8.0), 13.42 (s, 1H, NH).

K t le Spektrumu m/z (ESI+) : 481 (M+1, %100), 483 (M+1+2, %69), 485 (M+1+4, %13).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1609 (amid C=O bağı gerilim bandı).

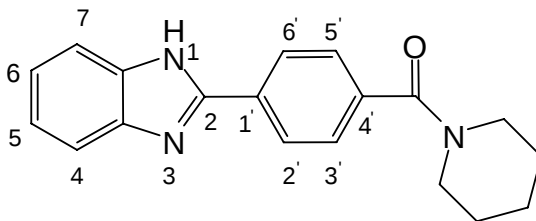


Şekil 3.2.32. Bileşik 17 nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.33. Bileşik 17 nin Mass spektrumu

3.3.16. 2-[4-(4-(*N*-Piperidin-1-il)karbonil)fenil]-1*H*-benzimidazol (18)



0.24 g (1.0 mmol) 4-(1*H*-Benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1a**) ve 0,2 ml (2.0 mmol) piperidinden hareketle **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Elde edilen son basamak ürünü etanol-su karışımından kristallendirildi ve 0.150 g (% 36) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 204-208  C.

Elementel analiz = C₁₉H₁₉N₃O . 1.7 H₂O

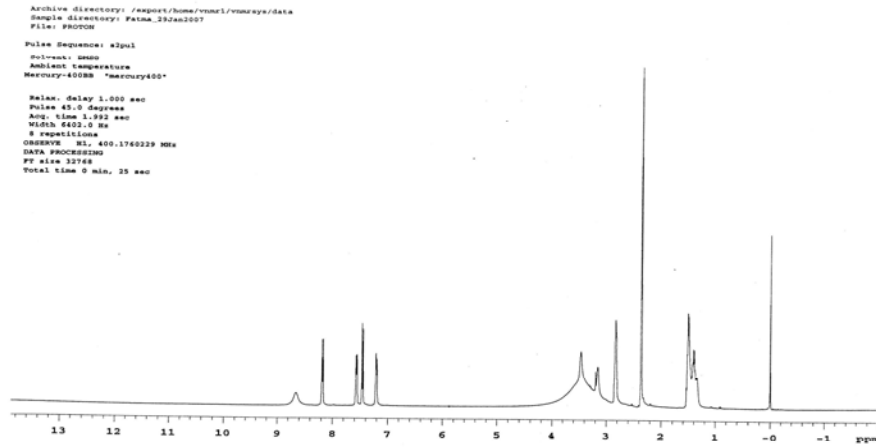
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.92	6.72	12.51
Analiz :	67.71	6.36	12.71

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

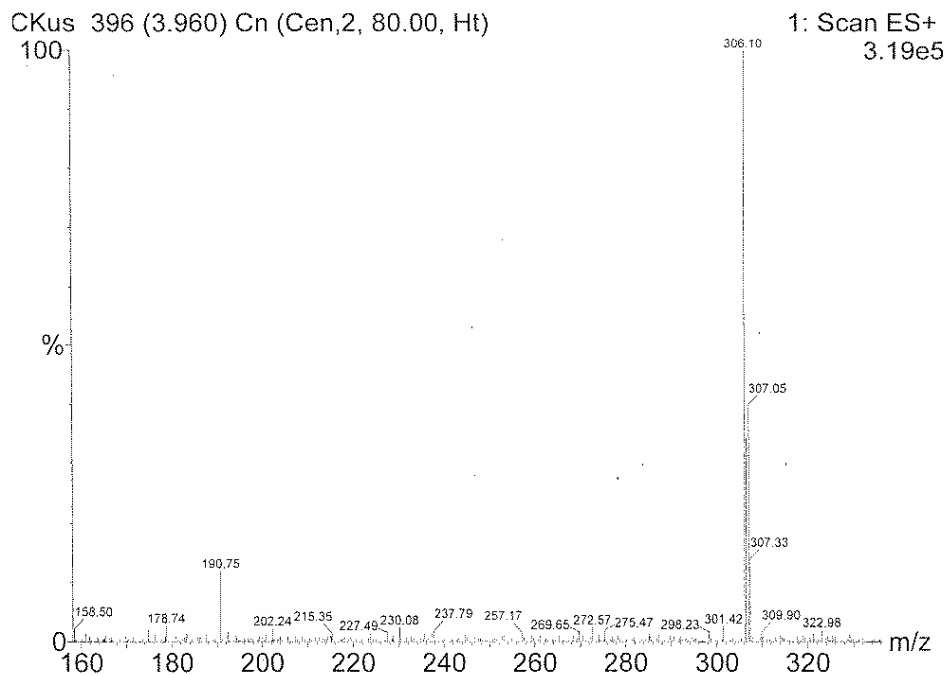
1,38-1.53 (m, 6H, piperidin H_{3,4,5}), 2.93 (m, 2H, piperidin H₆), 3.56 (s, 2H, piperidin H₂), 7.19-7.22 (m, 2H, H_{5,6}), 7.45 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8.0 Hz), 7.55-7.57 (m, 2H, H_{4,7}), 8.17 (d, 2H, H_{2',6'}, J= 8.0 Hz), 8.66 (br. s, 1H, NH).

K tle Spektrumu m/z (ESI+) : 306 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1602 (amid C=O bağı gerilim bandı).

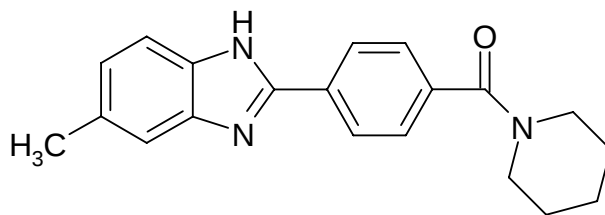


Şekil 3.2.34. Bileşik 18 in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.35. Bileşik 18 in Mass spektrumu

3.3.17. 2-[4-(4-(*N*-Piperidin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-metil-1*H*-benzimidazol (19)



0.25 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1b**) ve 0,2 ml (2.0 mmol) piperidinden hareketle **3.3.1.** de verilen yöntemle sentezlendi. Elde edilen son basamak ürünü etilasetat-n-hekzan karışımından kristallendirildi ve 0.055 g (% 13) krem renkli ürün elde edildi. E.n: 246-250 °C.

Elementel analiz = C₂₀H₂₁N₃O. 0.6 H₂O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	72.75	6.77	12.73
Analiz :	72.52	6.37	12.80

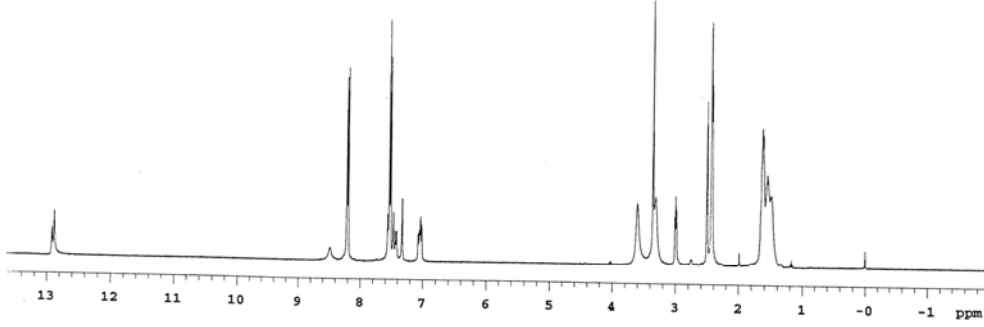
¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

1.49-1.64 (m, 6H, piperidin H_{3,4,5}), 2.43 (s, 3H, Ar-CH₃), 3.05 (t, 2H, piperidin H₆), 3.60 (m, 2H, piperidin H₂), 7.02-7.47 (m, 3H, H_{4,5,6}), 7.53 (d, 2H, H_{3',5'}, J=8.0 Hz), 8.20 (d, 2H, H_{2',6'}, J= 8.0 Hz), 12.89 (s, 1H, NH).

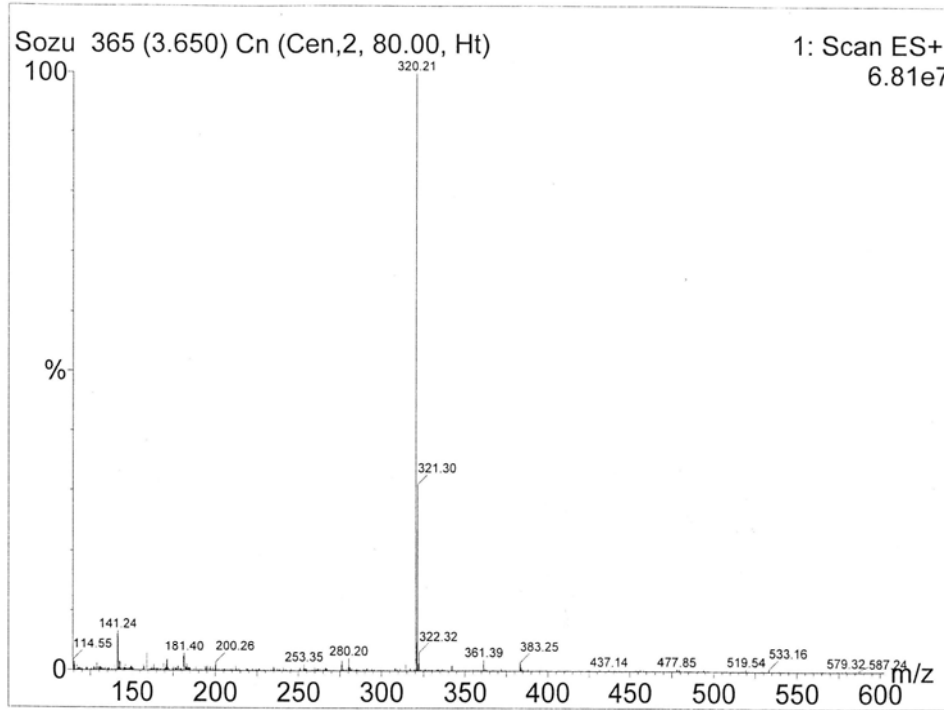
Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 320 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1603 (amid C=O bağı gerilim bandı).

14Feb2007
 Archive directory: /export/home/vnmr1/vnmrsys/data
 Sample directory: 3b_14Feb2007
 File: PROTON
 Use Sequence: s2pul
 Solvent: DMSO
 Ambient temperature
 Mercury-400BB "mercury400"
 Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.992 sec
 Width 6402.0 Hz
 Repetitions
 SERVE M1, 400.1759650 MHz
 FTA PROCESSING
 Size 32768
 Total time 0 min, 25 sec

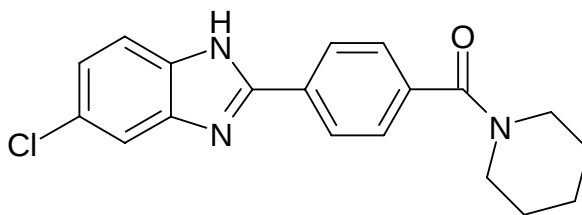


Şekil 3.2.36. Bileşik 19 un ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.37. Bileşik 19 un Mass spektrumu

3.3.18. 2-[4-(4-(*N*-Piperidin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-kloro-1*H*-benzimidazol (20)



0.27 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Kloro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1c**) ve 0,2 ml (2.0 mmol) piperidinden hareketle **3.3.1.** de verilen yöntemle göre sentezlendi. Elde edilen son basamak ürünü etanol-su karışımından kristallendirildi. 0.090 g (% 20) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 262-265 °C.

Elementel analiz = C₁₉H₁₈ClN₃O. 0.6 H₂O

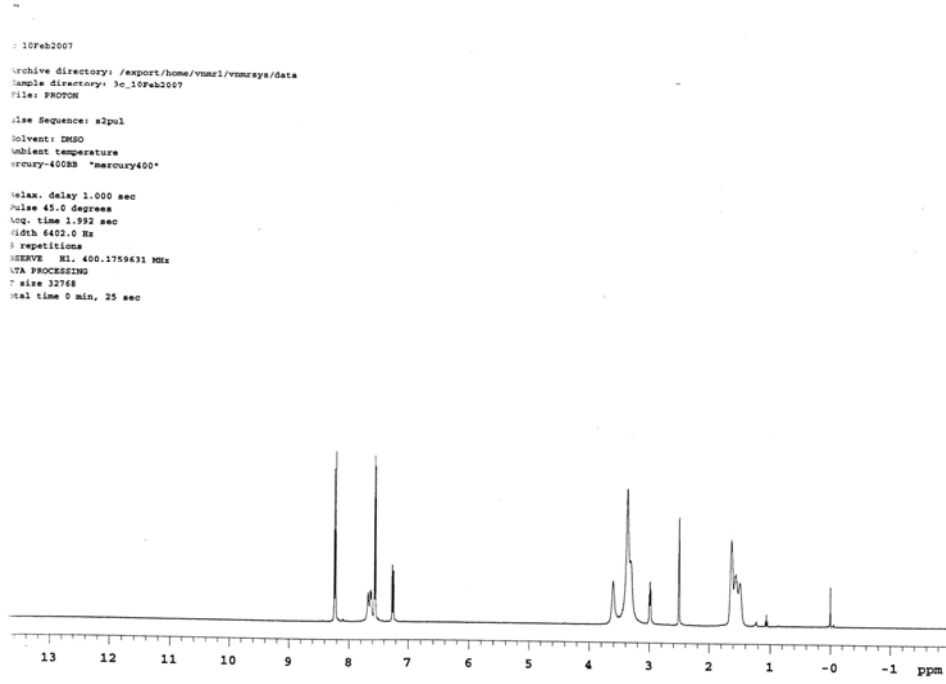
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.05	5.52	11.98
Analiz :	64.90	5.13	11.97

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

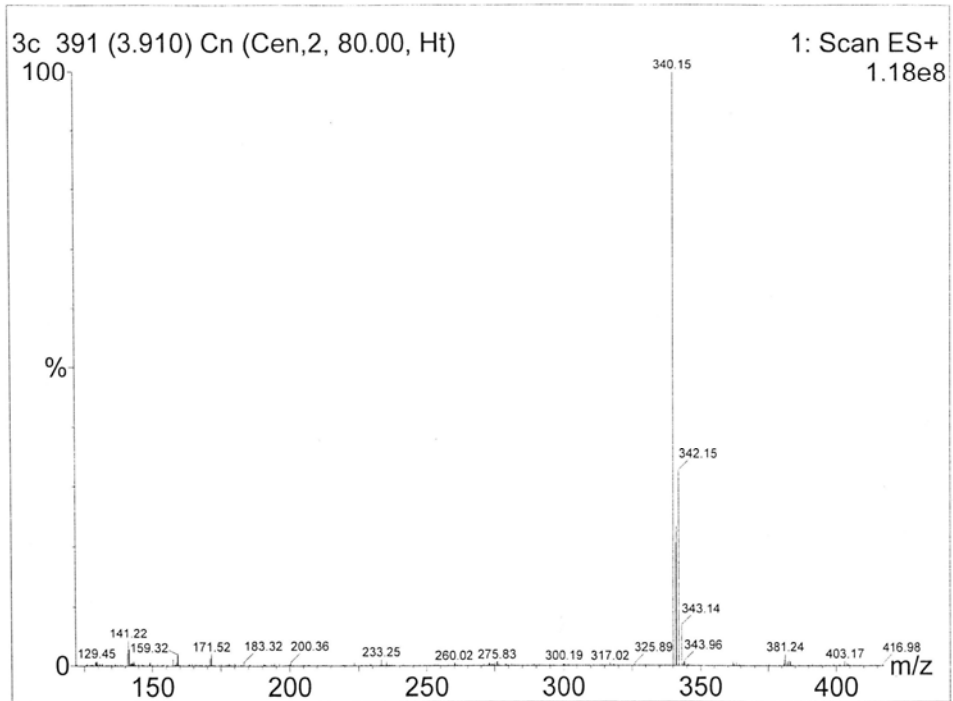
1.49-1.63 (m, 6H, piperidin H_{3,4,5}), 2.99 (t, 2H, piperidin H₆), 3.61 (m, 2H, piperidin H₂), 7.24-7.26 (dd, 1H, H₆, J_o= 8.2 Hz , J_m= 1.6 Hz), 7.55 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8.0 Hz), 7.61-7.64 (d, 1H, H₇, J_o= 8.2 Hz), 7.68 (s, 1H, H₄), 8.23 (d, 2H, H_{2',6'}).

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 340 (M+1, %100), 342 (M+1+2, %29).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1603 (amid C=O bağı gerilim bandı).

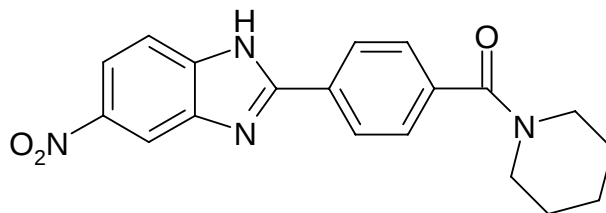


Şekil 3.2.38. Bileşik 20 nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.39. Bileşik 20 nin Mass spektrumu

3.3.19. 2-[4-(4-(*N*-Piperidin-1-il)karbonil)fenil]-5(6)-nitro-1*H*-benzimidazol (21)



0.28 g (1.0 mmol) 4-(5(6)-Nitro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1d**) ve 0,2 ml (2.0 mmol) piperidinden hareketle **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Diklorometan : izopropanol (10 : 0,5) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.066 g (% 14) sarı renkli ürün elde edildi. E.n: 302-306  C.

Elementel analiz = C₁₉H₁₈N₄O₃ . 0.1 C₃H₈O

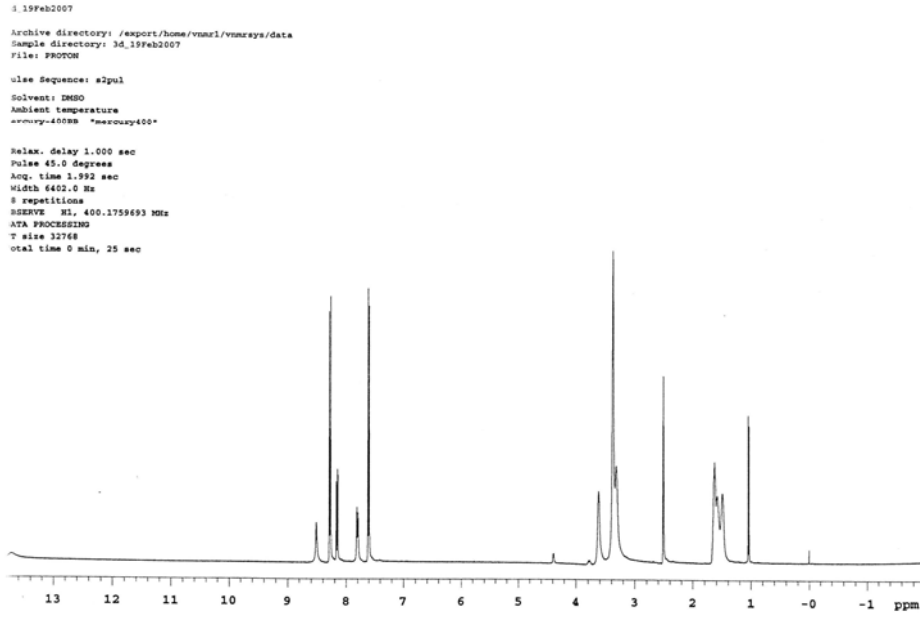
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	65.04	5.31	15.72
Analiz :	64.93	4.86	15.57

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

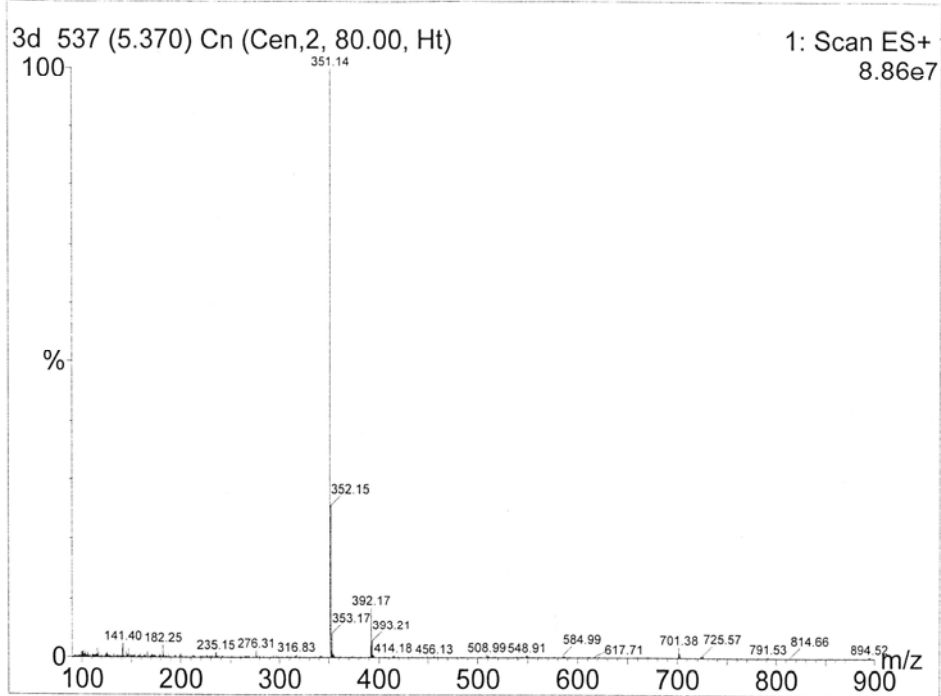
1.50-1.63 (m, 6H, piperidin H_{3,4,5}), 3.31 (s, 2H, piperidin H₆), 3.62 (s, 2H, piperidin H₂), 7.60 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8.0 Hz), 7.80 (d, 1H, H₇, J_o= 8.8 Hz), 8.14-8.17 (dd, 1H, H₆, J_o= 8.8 Hz , J_m= 2.0 Hz), 8.27 (d, 2H, H_{2',6'}, J= 8.0 Hz), 8.51 (s, 1H, H₄), 13.71 (s, 1H, NH).

K t le Spektrumu m/z (ESI+) : 351 (M+1, %100).

IR (KBr) cm⁻¹: 1603 (amid C=O bağı gerilim bandı).

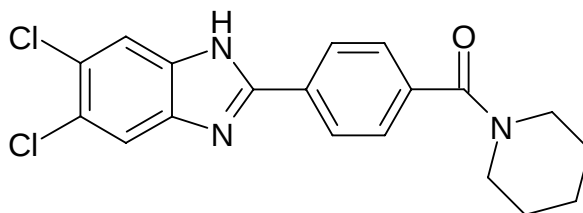


Şekil 3.2.40. Bileşik 21 in ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.41. Bileşik 21 in Mass spektrumu

3.3.20. 2-[4-(4-(*N*-Piperidin-1-il)karbonil)fenil]-5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol (22)



0.31 g (1.0 mmol) 4-(5,6-Dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1e**) ve 0,2 ml (2.0 mmol) piperidinden hareketle **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Elde edilen son basamak ürünü etanol-su karışımından kristallendirildi. 0.114 g (% 24) krem renkli ürün elde edildi. E.n: 369-373  C.

Elementel analiz = C₁₉H₁₇Cl₂N₃O . 0.1 H₂O

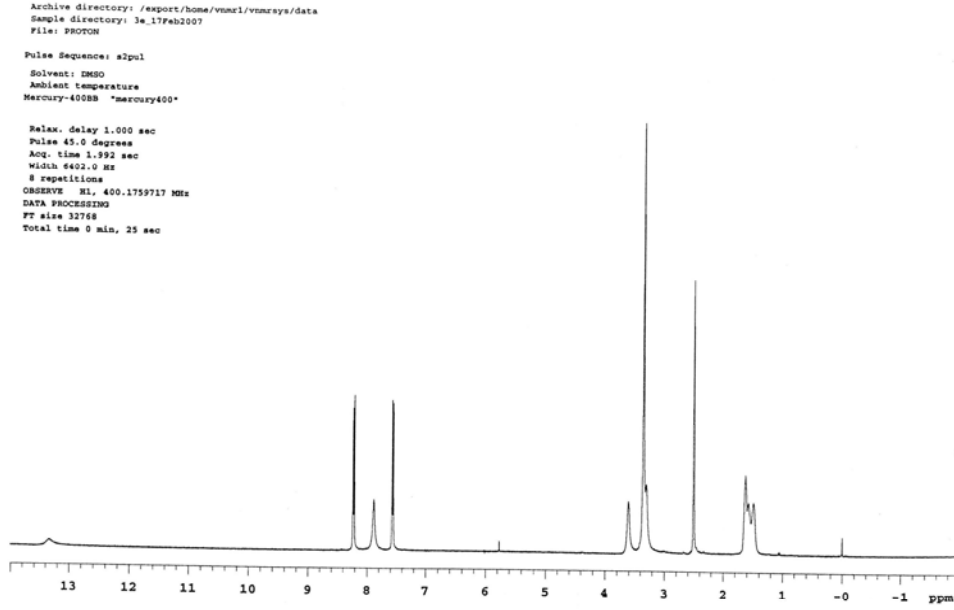
	%C	%H	%N
Hesaplanan :	60.68	4.61	11.17
Analiz :	60.56	4.96	11.07

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

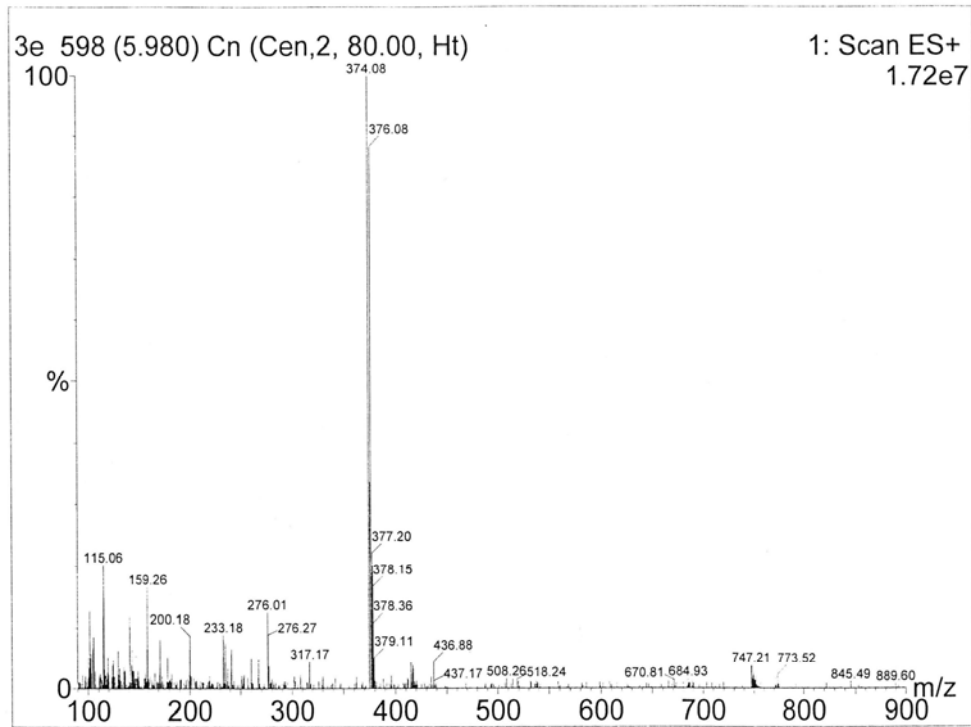
1.49-1.62 (m, 6H, piperidin H_{3,4,5}), 3.30 (s, 2H, piperidin H₆), 3.61 (s, 2H, piperidin H₂), 7.56 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8.0 Hz), 7.89 (s, 2H, H_{4,7}), 8.22 (d, 2H, H_{2',6'}, J= 8.0 Hz), 13.46 (br.s, 1H, NH).

K tle Spektrumu m/z (ESI+) : 374 (M+1, %100), 376 (M+1+2, %78) 378 (M+1+4, %14).

IR (KBr) cm⁻¹ : 1600 (amid C=O bağı gerilim bandı).

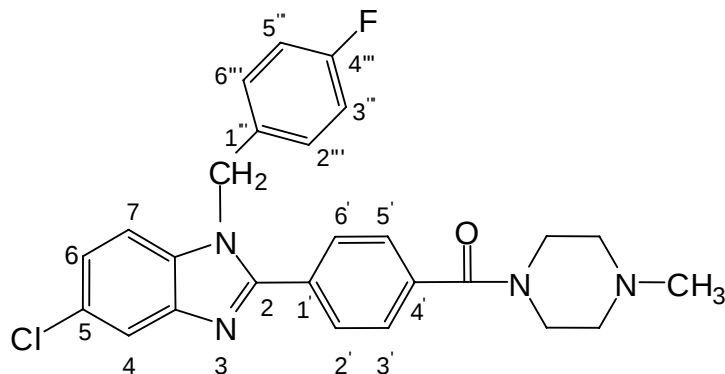


Şekil 3.2.42. Bileşik 22 nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2.43. Bileşik 22 nin Mass spektrumu

3.3.21. 5-Kloro-*N*¹-(*p*-fluorobenzil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il)karbonil]fenil}-1*H*-benzimidazol (23)



0.19 g (0.5 mmol) 4-(5-Kloro-*N*¹-(*p*-fluorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1f**) ve 0.11 ml (1.0 mmol) N-metilpiperazinden hareketle **3.3.1.** de verilen yönteme göre sentezlendi. Etilasetat : izopropanol : NH₃ (1:1:0,04) solvan sistemi ile kolon kromatografisine tatbik edildi ve 0.105 g (% 29) beyaz renkli ürün elde edildi. E.n: 125-127  C.

Elementel analiz = C₂₆H₂₄ClFN₄O

	%C	%H	%N
Hesaplanan :	67.45	5.23	12.10
Analiz :	66.96	5.11	12.07

¹H-NMR Spektrumu (DMSO-d₆)  ppm

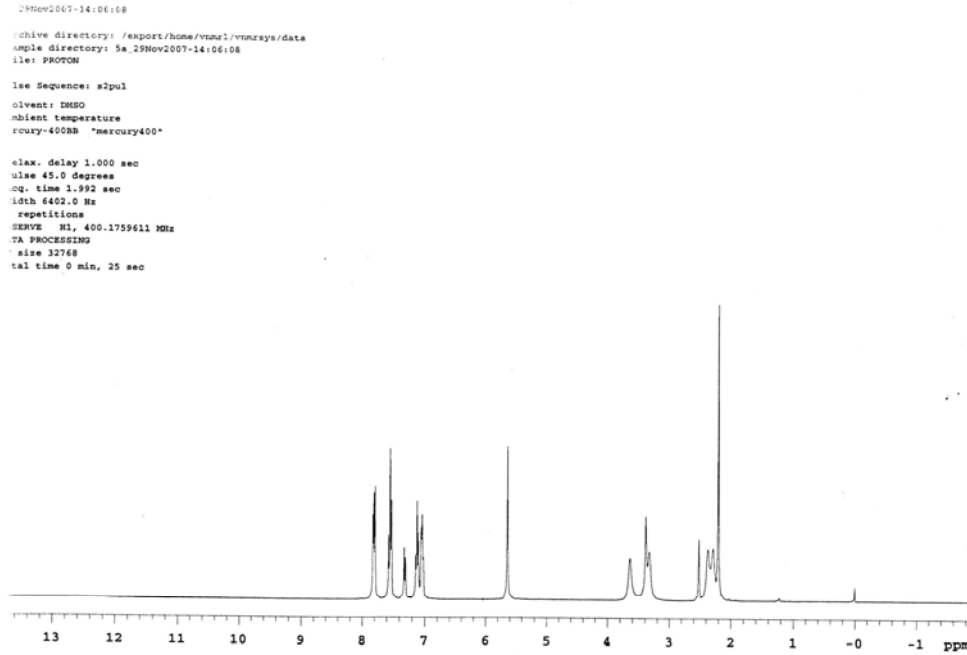
2.20 (s, 3H, N-CH₃), 2.28 (s, 2H, piperazin CH₂), 2.37 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.32 (s, 2H, piperazin CH₂), 3.64 (s, 2H, piperazin CH₂), 5.63 (s, 2H, N-CH₂-), 7.04 (t, 2H, H_{3''',5'''}, J=8.4 Hz), 7.11 (t, 2H, H_{2''',6'''}, J=8.4 Hz), 7.31(d, 1H, H₆, J=8 Hz), 7.53 (d, 2H, H_{3',5'}, J= 8.0 Hz), 7.57 (s, 1H, H₇), 7.79 (d, 1H, H_{2',6'}, J= 8.0 Hz), 7.82 (s, 1H, H₄).

¹³C-NMR Spektrumu (DMSO-d₆) δppm

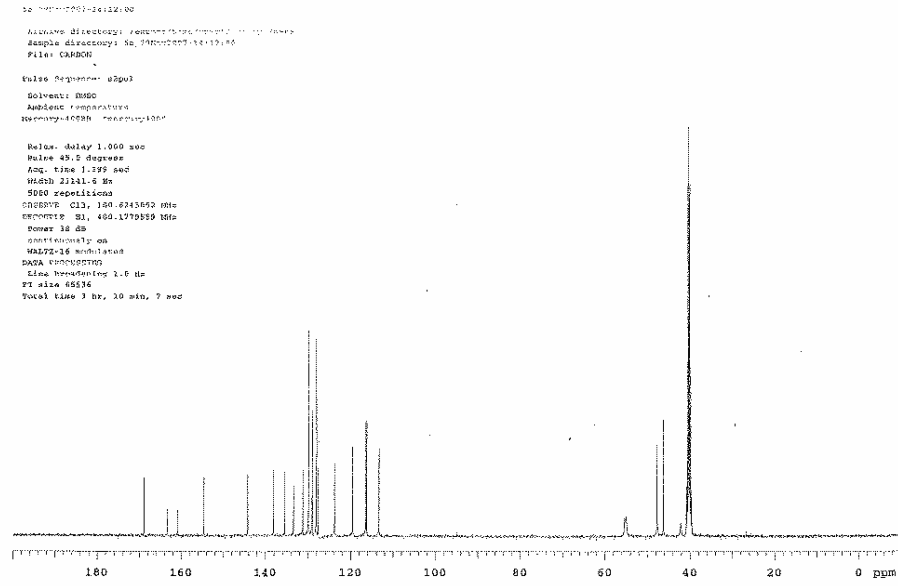
42.1, 46.3, 47.7, 55.1, 113.3, [116.2 ve 116.4 (J= 21.2 Hz)], 119.5, 123.7, 127.6, 128.0, [128.9 ve 129.0 (J=7.7 Hz)], 129.8, 131.2, [133.36 ve 133.38 (J=2.6 Hz)], 135.4, 138.1, 144.2, 154.6, [160.9 ve 163.3 (J= 242.4 Hz)] , 168.8.

Kütle Spektrumu m/z (ESI+) : 463 (M+1, %100), 465 (M+1+2, %30).

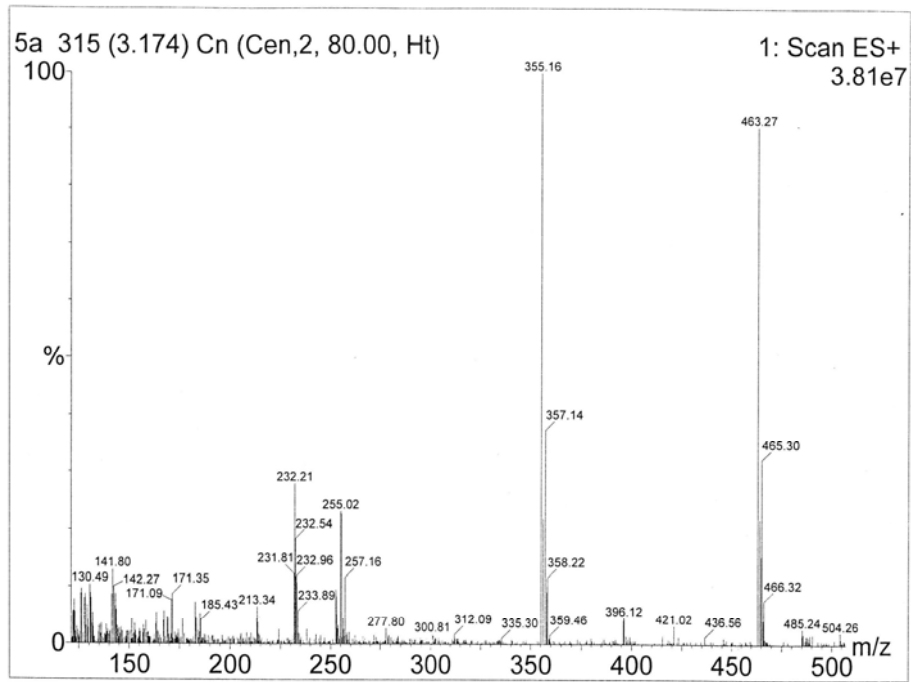
IR (KBr) cm⁻¹ : 1619 (amid C=O bağı gerilim bandı).



Şekil 3.2.44. Bileşik 23 ün ¹H-NMR spektrumu



Şekil 3.2.45. Bileşik 23 ün ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.2.46. Bileşik 23 ün Mass spektrumu

3.4. Sentez Edilen Türevlerin Mikrobiyolojik Etkilerinin Saptanması *

3.4.1. Antibakteriyel Aktivite Çalışmaları

Bu çalışmada sentezlenen toplam 21 sonuç bileşiğin *in vitro* antibakteriyel aktivitelerinin belirlenmesi amacıyla “Tüp Dilüsyon Yöntemi” kullanılmıştır. Bu yöntemde antibakteriyel etki çalışması için ampisilin ve flukonazol standart maddeler olarak seçilmiştir.

Mikroorganizmalar :

<i>Staphylococcus aureus</i>	ATCC 25923
<i>Staphylococcus aureus</i>	klinik izolat (Metisiline dirençli <i>S. aureus</i> = MRSA)
<i>Candida albicans</i>	ATTC 10231
<i>Candida krusei</i>	ATCC 6258
<i>Candida glabrata</i>	klinik izolat

Besiyerleri :

Mikroorganizmaların 18-24 saatlik kültürleri Tryptic Soy Agar (TSA) (Difco) da yapıldı. Makrodilüsyon Broth yönteminde mikroorganizmaların belirli konsantrasyonlarda süspansiyonlarını hazırlamak ve maddelerin çift katlı dilüsyonlarını yapmak için ise “Mueller-Hinton Broth ” besiyeri (Difco) kullanıldı.

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

3.4.2. Tüp Dilüsyon Yöntemi

Tüp dilüsyon yönteminde (NCCLS, 1997; NCCLS, 2000), 1'er ml steril tüplere bölünen Mueller-Hinton Broth ve Sabouraud Dextrose Broth besiyerileri her madde, her bakteri ve fungus 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 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 200 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 flukonazol'un de aynı şekilde dilüsyonları hazırlandı. Bakteriler için $37\pm1^\circ\text{C}$ 'de 18-24 saatlik, funguslar için $25\pm1^\circ\text{C}$ 'de 2-5 günlük inkübasyondan sonra her seride üremenin görülmeyişi son tüpteki madde miktarı Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu (MİK) [Çizelge 3.4.1] olarak belirlendi.

Bileşik	<i>S. aureus</i>	<i>MRSA</i>	<i>C. albicans</i>	<i>C. krusei</i>	<i>C. glabrata</i>
3	>100	50	25	25	50
4	>100	50	50	25	25
5	>100	>100	12.5	3.12	6.25
6	>100	>100	6.25	3.12	6.25
7	>100	>100	50	50	25
8	12.5	25	12.5	6.25	12.5
9	12.5	12.5	12.5	6.25	12.5
10	50	25	6.25	3.12	6.25
11	25	12.5	3.12	3.12	6.25
12	6.25	6.25	25	12.5	12.5
13	>100	>100	50	25	50
14	>100	>100	50	25	25
15	25	50	25	12.5	25
16	>100	>100	12.5	6.25	12.5
17	>100	>100	>100	50	25
18	>100	>100	>100	50	50
19	>100	>100	>100	50	50
20	>100	>100	50	50	50
21	50	25	25	6.25	6.25
22	50	50	12.5	6.25	12.5
23	25	25	6.25	3.12	3.12
Ampisilin	3.12	25	-	-	-
Flukonazol	-	-	3.12	6.25	12.5.

Çizelge 3.4.1: Sentezlenen sonuç bileşiklerin antimikrobiyal aktivite sonuçları
(Minimum İnhibisyon Konsantrasyonları) (µg/ml).

3.5. Sentez Edilen Türevlerin Antioksidandan Etkilerinin Saptanması *

a- Lipid Peroksidasyonu Tayini **

Bu çalışmada deney hayvanı olarak sıçan (erkek albino Wistar rat, 200-225 g) kullanıldı. Deney hayvanları standart laboratuvar yemi ve su ile beslendi. Deney hayvanları deneysel çalışmalara başlamadan önce 24 saat aç bırakıldı ve anestezi altında iken öldürüldü. Karaciğer dokusu derhal çıkartılıp, buzlu su ile yıkandı ve mikrozomlar (İşcan, 1987) tarafından bildirilen yöntemle elde edildi.

Optimum şartlar sağlandıktan sonra NADPH-bağımlı lipid peroksidasyonu, daha önceden bildirilen yöntemle göre tayin edildi (İşcan, 1987). NADPH-bağımlı lipid peroksidasyonu tiyobarbutirik asit reaktif bileşiklerinin (TBARB) değerlendirilmesi ile spektrofotometrik olarak ölçüldü. TBARB nin miktarı nmol malondialdehit (MDA)/mg protein olarak tanımlandı. Yöntem Wills (Wills, 1966 ve Wills, 1969) tarafından bildirilmiş ve Bishayee ve Balasubramaian (Bishayee ve Balasubramaian 1971) tarafından ise modifiye edilmiştir. Optimize edilmiş tayin yönteminde kullanılacak olan çözeltinin 1 mL sinde 0.2 mM Fe^{++} , 90 mM KCl, 62.5 mM potasyum-fosfat tamponu; pH 7.4, 0.25 mM $NADP^+$, 2.5 mM $MgCl_2$, 2.5 mM glukoz-6-fosfat, 1.0 U glukoz-6-fosfat dehidrogenaz ve 14.2 mM potasyum fosfat tamponu; pH 7.8 ve 0.2 mg mikrozomal protein içermektedir. Sonuç bileşiklerin *in vitro* karaciğer LP düzeyleri üzerine etkileri [Çizelge 3.5.1] de belirlenmiştir.

*Antioksidan etki çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Toksikoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Benay CAN-EKE ve Prof. Dr. Tülay ÇOBAN tarafından yapılmıştır.

**Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIĞİL ve ark.'nın. "Yeni Bazı Heterosiklik Bileşiklerin Sentez Yapı Aydınlatılması ve Antioksidan Özelliklerin İncelenmesi" başlıklı çalışmalarına ait 09.01.2008 tarihli Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul kararı ile yürütülmüştür.

BİLEŞİK NO ^b	NMOL/MG PROTEIN	% KONTROL	% İNHİBİSYON
3	12.02 ± 1.32	74	26
4	13.43 ± 0.72	83	17
5	7.04 ± 0.83	43	57
6	7.60 ± 0.44	47	53
7	12.96 ± 1.65	78	22
8	10.71 ± 1.52	66	44
9	10.61 ± 1.53	65	35
10	10.61 ± 1.79	65	35
11	7.25 ± 1.79	45	55
12	11.18 ± 0.07	69	31
13	11.65 ± 0.20	72	28
14	10.24 ± 0.93	63	37
15	11.46 ± 0.01	71	29
16	11.45 ± 0.04	69	31
17	8.17 ± 0.13	50	50
18	14.28 ± 1.25	88	12
19	17.65 ± 0.40	109	-9
20	12.87 ± 2.13	79	21
21	10.14 ± 0.47	62	38
22	17.19 ± 0.21	106	-6
23	2.73 ± 0.48	17	83
Control ^c	16.25 ± 1.45	100	-
BHT	5.68 ± 0.22	35	-

^a Herbir değer 2-4 bağımsız deneyin ortalama ± S.D. ını göstermektedir

^b İnkübasyon ortamının konsantrasyonu (M), 10⁻³

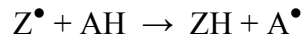
^c Sadece dimetilsülfoksit, test edilen tüm bileşikler ve BHT için kontrol

Çizelge 3.5.1: Sonuç bileşiklerin *in vitro* karaciğer LP düzeyleri üzerine etkileri^a

b- 2,2-Difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) Radikalini Süpürücü Aktivite*

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

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



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

c- Süperoksit Anyonunun İnhibisyonu

Yöntem ksantin ve ksantin oksidaz tarafından oluşturulan süperoksit anyonunun sentez edilmiş ve standart madde varlığında Sitokrom C’nin redüksiyonunun inhibisyonunun ölçümüne dayanmaktadır (McCord ve Fridovich, 1969).

Reaksiyon ortamı: 100 µl 4 mM ksantin, 400 µl sitokrom C, 0.1 M pH 7.8 fosfat tamponu değişik konsantrasyonlardaki sentez edilmiş madde ve 40 µl ksantin oksidaz içerir.

Ksantin oksidaz karışıma eklendikten sonra reaksiyon karışımının absorbanı 550 nm’de ölçülür. Süperoksit anyon radikalini süpürücü etki (%), 60 saniye sonra kontrole karşı, sitokrom C’nin redüksiyonunun inhibisyon derecesi olarak belirtilir. Sonuç bileşiklerin süperoksit radikalini süpürücü etkileri [Çizelge 3.5.2] de belirlenmiştir.

* DPPH radikali süpürücü etki tayini denenmiş olup hiçbir numunede aktiviteye rastlanmamıştır.

Süperoksit Radikalini Süpürücü Etki Tayini					
Bileşikler	Konsantrasyonlar (mM)				
	1	0.5	0.25	0.125	0.0625
3	6.0 ± 0.7	5 ± 0.3	EY	EY	EY
4	EY	EY	EY	EY	EY
5	25 ± 1.4	14 ± 0.7	8.0 ± 2.1	EY	EY
6	88 ± 2.1	65 ± 4.2	52 ± 4.2	32 ± 3.5	22 ± 2.4
7	93 ± 3.5	63 ± 2.8	62 ± 0.7	48 ± 1.4	22 ± 2.1
8	P	EY	EY	EY	EY
9	P	P	EY	EY	EY
10	19 ± 1.4	EY	EY	EY	EY
11	P	P	P	P	P
12	EY	EY	EY	EY	EY
13	EY	EY	EY	EY	EY
14	P	EY	EY	EY	EY
15	P	EY	EY	EY	EY
16	EY	EY	EY	EY	EY
17	EY	EY	EY	EY	EY
18	10 ± 0.7	EY	EY	EY	EY
19	11 ± 1.4	EY	EY	EY	EY
20	70 ± 0.7	69 ± 2.1	71 ± 1.4	60 ± 2.8	29 ± 2.4
21	EY	EY	EY	EY	EY
22	P	P	EY	EY	EY
23	-	-	-	-	-
Vitamin E	90 ± 3.5	85 ± 2.8	82 ± 3.5	79 ± 2.1	33 ± 1.4

^a Herbir değer 2-4 bağımsız deneyin ortalama ± S.D. ını göstermektedir

^b İnkübasyon ortamının konsantrasyonu (M), 10⁻³

^c Sadece dimetilsülfoksit, test edilen tüm bileşikler ve BHT için kontrol

EY = Etki yok, P = Prooksidan

Çizelge 3.5.2: Süperoksit Radikalini Süpürücü Etki Tayini

4. TARTIŞMA

Bu Yüksek Lisans tezinin konusu lipid peroksidasyon inhibisyonu ve endojen reaktif oksijen türlerinin indüklenmesi ile antifungal aktivite arasındaki ilişkileri rapor eden çalışmalardan (Marakos ve ark., 2002, Kobayashi ve ark., 2002) esinlenerek antimikrobiyal ve antioksidan etkileri olduğu bilinen benzimidazol çekirdeğinin 1. konumunda -H ve *p*-fluorobenzil, yanısıra; 5(6) -H, -CH₃, -Cl ve -NO₂ ya da 5,6 di-Cl, 2. konumunda ise süstitüe aromatik halka taşıyan karboksamidobenzimidazol türevi yeni bileşiklerin sentezleri, yapı aydınlatmaları, biyolojik etki tayinleri ve yapı-etki ilişkilerini kapsamaktadır.

Azol antifungaller için henüz netlik kazanmamış olmakla birlikte antifungal etki mekanizmalarının araştırılması amacıyla yapılan çalışmalarda, Marakos ve ark., (2002) mikonazol ile artan endojen ROT düzeyinin indüklenmesini, kısmi olarak fungal katalaz ve peroksidaz aktivitelerinin inhibisyonu ile açıklamaktadırlar. Kobayashi ve ark., (2002) da kandida izolatlarında endojen ROT artışı ile mikonazol duyarlılığını araştırmışlar ve fungus hücrelerindeki ROT üretimi ile MİK değerleri arasında ters orantı olduğunu bildirmişlerdir.

Klinik kullanıma sahip bir azol antifungal olan ketokonazolün mikrozomal ve lipozomal sistemlerde lipid peroksidasyonunu (LP) inhibe ettiği ve kandida türlerine karşı fungistatik etkisinin LP inhibisyonu ile tanımlanan membran stabilize edici etkisi ile ilişkilendirildiği bildirilmektedir (Wiseman ve ark., 1991).

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 4-karboksibenzaldehitin Na₂S₂O₅ katım ürünü hazırlandı (Ridley ve ark., 1965).

4-[5(6)-(Nonsüstitüe, -kloro, -metil, -nitro) ve 5,6-dikloro]-*1H*-benzimidazol-2-il)- benzoik asit türevlerinin sentezini gerçekleştirmek için *o*-fenilendiamin, 4-metil-*o*-fenilendiamin, 4-kloro-*o*-fenilendiamin, 4-nitro-*o*-fenilendiamin ve 4,5-dikloro-*o*-fenilendiamin bileşiklerinin 4-karboksibenzaldehitin Na₂S₂O₅ katım ürünü ile DMF içerisinde halka siklizasyonu sonucu 4-[5(6)(nonsüstitüe, -kloro, -metil,- nitro) ve 5,6-dikloro]-*1H*- benzimidazol-2-il)benzoik asit türevleri (**1a-1e**) elde edilmiştir (Ridley ve ark., 1965) .

4-(5-Kloro- N^1 -(*p*-fluorobenzil)-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit bileşiğinin (**1f**) sentezi için 2,5-dikloronitrobenzen ile *p*-fluorobenzil amin'in DMF içerisinde aromatik nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucu elde edilen N^1 -(4-fluorobenzil)-4-kloro-2-nitroanilin'in Zn/HCl ile redüksiyonunu takiben N^1 -(4-fluorobenzil)-2-aminoanilin elde edilmiştir (Göker ve ark., 2001; Özden ve ark., 2004). N^1 -(4-Fluorobenzil)-2-aminoanilin'in, 4-karboksibenzaldehitin $Na_2S_2O_5$ katım ürünü ile DMF içerisinde halka siklizasyonu sonucu 4-(5-kloro- N^1 -(*p*-fluorobenzil)-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1f**) (Ridley ve ark., 1965) sentezi gerçekleştirilmiştir.

5(6)-Süstitüe veya 5,6-dikloro-2-[4-(süstitüe piperazin / piperidin-1-il-karbonil)-fenil]-*1H*-benzimidazol (**3-22**) ve 5-kloro- N^1 -(*p*-fluorobenzil)-2-{4-[(4-metilpiperazin-1-il) karbonil]fenil}-*1H*-benzimidazol (**23**) sentezini gerçekleştirmek için, 4-[5(6)-(nonsüstitüe, -kloro, -metil, -nitro) ve 5,6-dikloro]-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1a-1e**) ve 4-(5-kloro- N^1 -(*p*-fluorobenzil)-*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit (**1f**) bileşiklerinin $SOCl_2$ ile reaksiyonunu müteakiben *N*-metilpiperazin, *p*-fluorofenilpiperazin, *o*-metoksifenilpiperazin ve piperidin ile amidifikasyon reaksiyonu uygulanmıştır.

Bu şekilde 1'i orjinal 8 adet ara ürün ve 21 adet orjinal sonuç bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İTK ve erime noktası ile belirlendikten sonra, yapıları 1H -NMR ve ^{13}C -NMR, Mass ve IR spektroskopisi ile aydınlatılmıştır. Spektral bulgular ve elementel analiz sonuçları, hedeflenen yapıları kanıtlar niteliktedir.

Sentezi gerçekleştirilen 4-(*1H*-benzimidazol-2-il)benzoik asit türevlerinde (**1a-1f**) C=O gerilim bantları $1699-1690\text{ cm}^{-1}$ aralığında, sonuç ürünlerde (**3-23**) ise $1630-1600\text{ cm}^{-1}$ aralığında gözlenmektedir.

Elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi 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. Bu teknik kullanılarak gerçekleştirilen Mass spektral analizlerinde, bütün bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile $(M+1)^+$ iyonları halinde % 100 bağıl intensiteleri ile kolayca izlenmişlerdir. Maddelerimiz HPLC kolonundan da geçirildiği için saflık tayini de mümkün olmuştur. Cl taşıyan bileşik spektrumlarında gözlenen izotop pikleri beklentileri karşılar niteliktedir. **5, 10, 15, 20,**

23, nolu bileşikler tek klor atomu taşıdıkları için 3:1 oranında; **7, 12, 17, 22**, nolu bileşikler ise iki klor atomu taşıdıkları için 9:6:1 oranında izotop pikleri spektrumda gözlenmiştir.

DMSO-d₆ içerisinde alınan ¹H NMR spektrumları da bileşiklerimizin beklenen yapılarını kanıtlar niteliktedir. 5(6). konumunda nitro taşıyan **6, 11, 16** ve **21** nolu türevlerin H₄ protonları ortalama olarak 8.52 ppm de singlet, H₆ protonları 8.16 ppm'de ortalama J_{4,6}=2.4 Hz ve J_{6,7}=8.9 Hz (dd) değerleri ile ya da sadece orto etkileşimleri gözlenerek dublet (J_{6,7}=8.9 Hz) ve H⁷ protonları ise 7.80 ppm'de J_{4,6}=8.8 Hz etkileşme sabiteleri ile dublet veya ilgili spin-spin etkileşimleri spektruma yansımadağı için singlet olarak gözlenmiştir.

5(6). konumunda klor taşıyan **5, 10, 15** ve **20** nolu türevlerde yine aynı protonlar benzer kriterlerle, sırası ile 7.70, 7.25 ve 7.64 ppm kimyasal kayma değerlerinde görülmektedir.

5,6-dikloro süstitüe türevlerde (**7, 12, 17, 22**) H₄ ve H₇ protonları kimyasal ve manyetik açılardan eşdeğer oldukları için ortalama 7.89 ppm kimyasal kayma değeriyle (s, 2H) görülmektedirler.

N-Metilpiperazin türevlerindeki (**3-7**) N-CH₃ protonları yaklaşık 2.20 ppm de 3H değerinde (s), **4, 9, 14, 19** nolu türevlerde benzimidazol halkasının 5. konumunda yer alan Ar-CH₃ protonları yaklaşık 2.44 ppm de 3H değerinde (s), ve *o*-metoksifenil piperazin süstitüe türevlerde ki O-CH₃ protonları ise 3.78 ppm de piperazin halkasına ait 2 metilen protonu ile overlap yaparak 5H değerinde (s) vermiştir..

23 nolu bileşikteki metilen köprüsü protonları 5.63 ppm de (s) gözlenmiştir. Aynı bileşiğin 1. konumda yer alan *p*-fluorobenzil yapısındaki aromatik protonlar A₂X₂ sistemi gereğince ve ¹H-¹⁹F eşleşmelerine bağlı olarak 7.04 (t, 2H, H_{3''',5'''}, J=8.4 Hz) ve 7.11 (t, 2H, H_{2''',6'''}, J=8.4 Hz) değerlerinde gözlenmiştir.

Azot atomu üzerindeki proton çok hızlı bir tautomeri ile N¹ ve N³ arasında yer değiştirdiğinden, bu protona ait pik, oda sıcaklığında tek bir singlet olarak gözlenmektedir (Elquero ve ark., 1975). Ancak DMSO-d₆ gibi çözücüler içinde, döteryum değişmesine bağlı olarak bu protona ait sinyaller kaybolmaktadır. Bizim moleküllerimizde de genellikle ilgili protonlar yaklaşık δ 13.2 ppm de singlet band şeklinde görülmektedir.

Bileşik **3** ün ¹³C NMR spektrumunda beklentilerimiz doğrultusunda 3 adet alifatik, 7 adet aromatik ve 1 adet karbonil sahasında olmak üzere toplam 11 adet pik

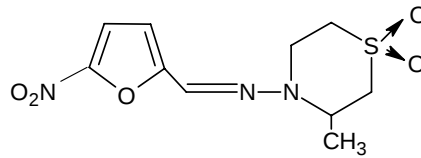
gözlenmiştir (^{13}C -NMR (DMSO- d_6 δ ppm:42.2, 47.7, 55.1, 112.2, 119.7, 122.5, 123.5, 127.1, 128.3, 131.8, 137.7, 151.2, 169.1).

p-Fluorobenzil süstitüe bileşiğın (**23**) ^{13}C -NMR (DMSO- d_6 , 100 MHz, δ ppm) spektrumunda ^{13}C - ^{19}F eşleşmelerine (coupling) bağılı olarak [116.2 ve 116.4 ($J= 21.2$ Hz)], [128.9 ve 129.0 ($J=7.7$ Hz)], [133.36 ve 133.38 ($J=2.6$ Hz)] ve [160.9 ve 163.3 ($J=242.4$ Hz)] pikleri de gözlenmiştir. Benzer şekilde *p*-fluorofenilpiperazin taşıyan türevlerin (**8-12**) ^1H -NMR spektrumunda da ^1H - ^{19}F eşleşmelerine bağılı olarak $\text{H}_{2''',6''}$ ve $\text{H}_{3''',5''}$ pikleri triplet olarak gözlenmiştir.

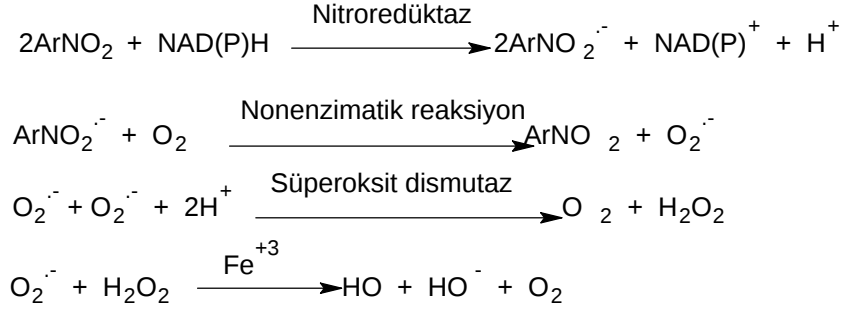
5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin antibakteriyel aktiviteleri *S. aureus* ATCC 25923, MRSA izolat'a karşı; antifungal etkileri ise *C. albicans* ATCC 10231, *C. krusei* ATCC 6258 ve *C. glabrata* izolat'a karşı *in vitro* olarak tüp dilüsyon yöntemi ile test edilmiştir. Sonuç bileşiklerin antioksidan özellikleri ise, *in vitro* olarak, DPPH ile etkileşim, süperoksit radikalının süpürülmesi ve mikrozomal NADPH-bağımlı lipid peroksidasyon inhibisyonu ile araştırılmıştır.

Genel olarak piperidin türevleri (**18-22**) ile bakteri ve funguslara karşı kayda değer etkiler gözlenememiştir. 5-NO₂ süstitüe türevleri (**6, 11, 16, 21**) ile daha iyi antimikrobiyal etkilerin gözlenmiş olması nitrofuran türevi antiprotozoer ilaçları ve etki mekanizmalarını çağrıştırmaktadır. Chagas hastalığının tedavisinde kullanılan 5-nitrofuranlar, süperoksit anyonu, hidrojen peroksit gibi kimyasal olarak reaktif serbest radikal ara ürünler aracılığı ile etkilerini gösterirler. *Trypanosoma cruzi*'nin NAD(P)H ve nifurtimoks [Şekil 5.1.1] içeren preparatlarının inkübasyonunda ilacın redüklenmesiyle nitro radikali oluşur [Şekil 5.1.2]. İkinci aşamada bu radikal oksijen ile reaksiyona girerek süperoksit anyonunu (O₂⁻) oluşturur. Bu anyon kendiliğinden veya süperoksit dismutaz (SOD) enziminin katalitik etkisi ile hidrojen peroksit oluşturur. Son kademe Fe⁺³ iyonları ile katalizlenen hidroksil radikallerinin oluşumudur. Hücre için son derece zararlı olan serbest radikaller, çeşitli hücre komponentleri ile etkileşerek etkilerini gösterirler. *T. cruzi*'de katalaz ve glutatyon peroksidaz enzimlerinin bulunmaması nedeniyle parazit hidrojen peroksit'e karşı savunmasızdır. Buna karşılık, memeli hücresinde katalaz, peroksidaz süperoksit dismutaz gibi serbest radikallerin letal etkilerini önleyen çok sayıda enzim vardır (Saraç, 2000).



Şekil 5.1.1: 4-[5-Nitrofurfuriliden)amino]-3-metiltiyomorfolin 1,1-dioksit (nifurtimoks)



Şekil 5.1.2: 5-Nitrofuran türevleri ile serbest radikal oluşumunun mekanizması

Sonuç bileşiklerin çoğu funguslara karşı daha etkili olmakla birlikte; **8, 10, 21, 23** ve **9, 11, 12** nolu bileşikler MRSA ya karşı sırası ile ampisiline eşdeğer ve daha iyi aktiviteler göstermişlerdir. 5,6-Dikloro ve *p*-fluorofenilpiperazin süstitüe türev (**12**) hem *S. aureus* ve hem de MRSA ya karşı 6.25 µg/mL MİK değeri ile en iyi antibakteriyel etkiyi sergilemiştir.

5(6)-Nitro ve *p*-fluorofenilpiperazin süstitüe türev (**11**) *C. albicansa* karşı 3.12 µg/mL MİK değeri ile flukonazole eşdeğer antifungal etki göstermektedir.

5, 6, 10, 11, 21 nolu bileşikler *C. krusei* ve *C. glabrata* ya karşı sırasıyla 3.12 µg/mL ve 6.25 µg/mL MİK değerleri ile flukonazolden (6.25 µg/mL ve 12.5 µg/mL) daha etkili bulunmuşlardır.

8, 9, 16, 21, 22 ve **8, 9, 12, 16, 22** nolu bileşikler sırası ile *C. krusei* ve *C. glabrata* ya karşı flukonazole eşdeğer etkiler (6.25 µg/mL ve 12.5 µg/mL) sergilemişlerdir.

Antifungal etki sonuçlarında olduğu gibi antioksidan etki sonuçlarında da piperidin ve piperazin halkaları kıyaslandığında; piperazin halkasının daha anlamlı sonuçlara ulaşmak için önemli olduğu gözlenmiştir.

DPPH radikal inhibisyon çalışmaları sonucunda anlamlı verilere ulaşamadığı için sonuçlar çizelgelendirilmemiştir.

Süperoksit radikalini süpürücü etki tayinleri sonucunda; piperazin halkasının 4. konumunda *p*-fluorofenil (**16-20**) ya da *o*-metoksifenil (**21-25**) halkalarını taşıyan türevlerde süperoksid anyon radikal oluşumunda göreceli bir indüksiyon, metilpiperazin türevlerinde (**11-15**) ise farklı düzeylerde olmak üzere genel bir inhibisyon gözlenmektedir. Vitamin E (90 ± 3.5 mM) ile karşılaştırmalı olarak yürütülen çalışmalarda doza bağlı olarak en iyi inhibitör etkiler 5(6)-nitro-*N*-metilpiperazin (**14**) ve 5,6-dikloro-*N*-metilpiperazin (**15**) taşıyan türevlerde

gözlenmektedir (88 ± 2.1 mM ve 93 ± 3.5 mM). IC_{50} değerleri **14**, **15**, **28** ve vitamin E için sırası ile 0.22 mM, 0.16 mM, 0.12 mM ve 0.09 mM dır.

Lipid peroksidasyon inhibisyon çalışmaları sonucunda bileşik **5**, **6**, **11**, **17** ile sırasıyla % 57, % 53, % 55 ve % 50 oranlarında lipid peroksidasyon inhibisyonu gözlenmiştir. 2-Metoksifenilpiperazin süstitüe türev (**16**) hariç diğer gruplarda -NO₂ süstitüsüyonu ile daha yüksek inhibisyon değerleri elde edilmiştir.

1-*p*-Fluorobenzil süstitüe türev (**23**) en yüksek lipid peroksidasyon inhibisyonu (% 83) gösterirken nonsüstitüe analogu (**5**) % 57 oranında inhibisyona neden olmuştur. Yine bu türevlerin (**23**, **5**) *C. albicans* 'a karşı etkileri incelendiğinde sırası ile 6.25 µg/mL ve 12.5 µg/mL MİK değerleri ile antifungal etki gösterdikleri gözlenmiştir. Bu sonuçlar doğrultusunda 1. konumdaki benzil süstitüsüyonu ile hem antifungal hem de lipid peroksidasyon inhibisyonu üzerindeki indükleyici etkinin arttığı görülmektedir. Bu grup bileşikler açısından sağlıklı bir sonuca ulaşabilmek için 1. konumdan nonsüstitüe ve süstitüe analog kombinasyonları ile bileşik sayısının arttırılması ve biyolojik aktivitelerinin değerlendirilmesi gerekmektedir.

ÖZET

Yeni Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatılması, Antimikrobiyal ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

Bu tez çalışmasında 22 adet orijinal bileşik (**1f**, **3-23**) üç farklı bölümde, toplam 10 reaksiyon basamağıyla sentezlenmiştir:

1) 4-(5(6)-(nonsüstitüe,-metil, -kloro, -nitro) ve 5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il) benzoik asit (**1a-1e**) türevlerinin sentezi:

Süstitüe-1,2-fenilendiaminlerin, 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürünü ile DMF içinde reaksiyonu sonucu 4-(1*H*-benzimidazol-2-il) benzoik asit türevleri elde edildi (**1a-1e**). Sentezlenen bileşikler (**1a-1e**) SOCl_2 ile reaksiyona sokularak açıl klorürlerine (**2a-2e**) dönüştürüldü.

2) 4-[5- kloro-1-(4- fluorobenzil)-1*H*- benzimidazol-2-il] benzoik asit (**1f**) bileşiğinin sentezi:

2,5-Dikloronitrobenzen'in *p*-fluorobenzilamin ile nükleofilik süstitüsyon reaksiyonu sonucunda 4-kloro-*N*¹-(4-fluorobenzil)-2-nitroanilin elde edildi. Bu bileşiğin Zn/HCl ile etanol içinde redüksiyonu sonucu 4-kloro-*N*¹-(4-fluorobenzil)benzen-1,2-diamin bileşiği sentezlendi ve bunun 4-karboksibenzaldehitin $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ katım ürünü ile DMF içinde kondensasyonu sonucunda 4-[5-kloro-1-(4-fluorobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il] benzoik asit (**1f**) bileşiği sentezlendi.

3) 5(6)-(nonsüstitüe, -metil, kloro, -nitro), 5,6 dikloro-2-{4-[(4-süstitüe- piperazin/ piperidin -1-il)karbonil]fenil}-1*H*-benzimidazol (**3-23**) türevlerinin sentezi:

Açıl klorürlerin (**2a-2e**) uygun aminler ile (*N*-metilpiperazin, *p*-fluorofenilpiperazin, *o*-metoksifenilpiperazin ve piperidin) dehidrohalojenasyonu sonucunda karboksamido benzimidazol (**3-23**) türevi sonuç bileşiklere ulaşıldı.

Sentezlenen bileşiklerin saflık kontrolleri erime noktası ve İTK ile tayin edildikten sonra ve yapıları elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (**3-23**), Mass (ESI⁺) ve Infrared spektral verileriyle kanıtlanmıştır.

Sentezi yapılan türevlerin *S. aureus* ATCC 25923, MRSA klinik izolat, *C. albicans* ATCC 10231, *C. krusei* ATCC 6258, *C. glabrata* klinik izolat'a karşı *in vitro* antimikrobiyal etkileri Tüp Dilüsyon yöntemi kullanılarak test edilmiştir. Bileşik **12** *S. aureus* ve MRSA'ya karşı 6.25 µg/mL MİK değeri ile en iyi antibakteriyel aktiviteyi göstermiştir. Bileşik **11** *C. albicans*'a karşı flukonazole yakın antifungal aktivite göstermiştir (MİK= 3.12µg/mL). Bileşiklerden **5**, **6**, **10**, **11** ve **23** *C. krusei*'ye karşı (MİK= 3.12µg/mL) flukonazol (MİK= 6.25µg/mL) ile kıyaslanabilir bir aktivite göstermiştir. Bileşik **5** in 1-(*p*-fluorobenzil) süstitüe analogu olan bileşik **23** 25µg/mL MİK değeri ile *S. aureus* ve MRSA'ya karşı bileşik **5** den (MİK > 100µg/mL) daha iyi antibakteriyel etki gösterirken; benzer şekilde bileşik **23** *Candida sp.*lere karşı (MİK= 3.12 ve 6.25µg/mL) bileşik **5** den (MİK= 6.25 ve 12.5 µg/mL), daha etkili bulunmuştur.

Sonuç bileşiklerin antioksidan özellikleri, *in vitro* ortamda, 2,2-difenil-1-pikrilhidrazil (DPPH) ile etkileşim, süperoksid radikalının süpürülmesi ve mikrozomal NADPH-bağımlı lipid peroksidasyon inhibisyonu ile araştırılmıştır. *p*-fluoro ya da 2-metoksifenilpiperazin türevleri süperoksid anyon radikal oluşumunu göreceli olarak indüklerken, metil piperazin ve piperidin taşıyan türevlerle farklı düzeylerde olmak üzere genel bir inhibisyon söz konusudur. 1-*p*-fluorobenzil süstitüe türev (**23**) en yüksek lipid peroksidasyon inhibisyonu % 83 gösterirken süstitüe olmayan analogu (**5**) ise % 57 oranında inhibisyona neden olmuştur.

Anahtar Sözcükler : Karboksamido benzimidazol türevleri, sentez ve yapı aydınlatılması, antibakteriyel etki, antifungal etki, antioksidan özellikler.

SUMMARY

Synthesis, Structure Elucidation and Antimicrobial and Antioxidant Activity Evaluation of Some Novel Benzimidazole Derivatives

In this study, 22 original compounds were synthesized (**1f**, **3-23**) in three different parts with a total of 10 reaction steps:

1) Synthesis of 4-(5(6)-(nonsubstituted, -methyl, -chloro, -nitro) and 5,6-dichloro-1*H*-benzimidazole-2-yl) benzoic acid (**1a-1e**) derivatives:

The reaction of substituted-1,2-phenyldiamines with the sodium bisulfite adduct of 4-carboxybenzaldehyde in DMF gave 4-(1*H*-benzimidazole-2-yl) benzoic acid derivatives (**1a-1e**). Compounds (**1a-1e**) were converted to acyl chlorides (**2a-2e**) with SOCl₂.

2) Synthesis of 4-[5-chloro-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-benzimidazole-2-yl]benzoic acid (**1f**):

The nucleophilic substitution of 2,5-dichloronitrobenzen with *p*-fluorobenzylamine gave 4-chloro-*N*¹-(4-fluorobenzyl)-2-nitroaniline. Its reduction with Zn/HCl produced 4-chloro-*N*¹-(4-fluorobenzyl)benzene-1,2-diamine. Condensation of this aromatic *o*-phenylenediamine with sodium bisulfite adduct of 4-carboxybenzaldehyde in DMF gave 4-[5-chloro-1-(4-fluorobenzyl)-1*H*-benzimidazole-2-yl] benzoic acid (**1f**).

3) Synthesis of 5(6)-(nonsubstituted, -methyl, -chloro, -nitro), 5,6 dichloro-2-{4-[(4-substituted-piperazine/piperidine-1-yl)carbonyl]phenyl}-1*H*- benzimidazole (**3-23**) derivatives:

Dehydrohalogenation between the corresponding acyl chlorides (**2a-2e**) and amines (*N*-methylpiperazine, *p*-fluorophenylpiperazine, *o*-methoxyphenylpiperazine and piperidine) gave the required benzimidazole carboxyamides (**3-23**).

The purity of the synthesized compounds were controlled by melting points and TLC and structures of these compounds were elucidated with their elemental analysis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR (for **3-23**), Mass (ESI⁺) and Infrared spectral data.

The *in vitro* antimicrobial effects of the synthesized compounds were evaluated against *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, clinical isolate), and antifungal activity against *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida krusei* ATCC 6258, *Candida glabrata* clinical isolate by tube dilution method. Compound **12** exhibited the best antibacterial activity against both *S. aureus* and MRSA MIC value of 6.25 µg/mL. Compound **11** has the best antifungal activity against *C. albicans* similar to fluconazole (MIC= 3.12µg/mL). Compounds **5**, **6**, **10**, **11** and **23** exhibited comparable antifungal activity (MIC= 3.12µg/mL) against *C. krusei* than fluconazole (MIC = 6.25µg/mL). Compound **23** which is 1-(*p*-fluorobenzyl) substituted analog of **5** has better antibacterial activity (MIC = 25µg/mL) against both *S. aureus* and MRSA than **5** (MIC > 100µg/mL). Similarly, **23** more effective against *Candida sp.* (MIC= 3.12 and 6.25µg/mL) than **5** (MIC= 6.25 and 12.5 µg/mL).

All the final compounds were evaluated by their free radical scavenger effects on 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) radical, superoxide radical, rat liver microsomal NADPH-dependent lipid peroxidation levels. *p*-fluoro or 2-methoxyphenylpiperazine and piperidine derivatives relatively induced the superoxide radical production, while *N*-methylpiperazine and piperidine derivatives showed moderate inhibitory effect on superoxide radical. Compound (**23**) which is 1-(*p*-fluorobenzyl) exhibited the most strongest inhibitory effect % 83, while nonsubstituted analog of this compound (**5**) caused % 57 inhibition.

Key Words : Benzimidazole carboxyamides, synthesis and structure elucidation, antibacterial activity, antifungal activity, antioxidant properties.

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.
- ABOU-SEIF, M. A., YOUSSEF, A. A. (2004). Evaluation of Some Biochemical Changes in Diabetic Patients. *Clin. Chim. Acta.*, **346**, 161-170.
- ABRUZZO, G.K., FLATTERY, A.M., GILL, C.J., KONG, L., SMITH, J.G., KRUPA, D., PIKOUNIS, V.B., KROPP, H., BARTÍZAL, K. (1995). "Evaluation of Water-soluble pneumocandin analogs L-733560, L-705589, and L-731373 with mouse models of disseminated candidosis and cryptococcosis" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 1077-1081.
- 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.
- AKKUŞ, İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. *MimozaYay.* Konya.
- ALCALDE, E., DINARES, I., FRIGOLA, 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-GARCIA, L., DINARES, I., COOMBS, G.H., FRIGOLA, J. (1992). Synthesis and Antitrichomonal Activity of Azinium (azolium) 4- Nitrobenzimidazolate Betaines and Their Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, **27** : 171 - 176.
- Alternative Medicine Review (2005). Erişim:<http://www.thorne.com/altmedrev/fulltext/10/4/337.pdf> .10, 4, 337-342.
- ALTINIŞIK, M. (2000). Serbest Oksijen Radikalleri ve Antioksidanlar. Erişim: <http://www.mustafaaltinisik.org.uk/21-adsem-01.ppt>.
- ANASUYAMMA, U., HARANATH, P., KUMAR, M.A., REDDY, C. S., RAJU, C. N. (2007) Synthesis and Antimicrobial Activity of 1-[(substituted carbamoyl)amino]-1*H*,3*H*-1λ⁵-[1,3,2]oxazaphospholo[3,4-*a*] benzimidazole-1-ones. *Synthetic Communications*, **37**, 3429-3437.
- ANDRZEJEWSKA, M., YEPEZ-MULIA, L., CEDILLO-RIVERA, R., TAPIA, A., VILPO, L., VILPO, J., KAZIMIERCZUK, Z. (2002). Synthesis, Antiprotozoal and Anticancer Activity of substituted 2-trifluoromethyl- and 2-pentafluoroethylbenzimidazoles. *Eur. J. Med. Chem.*, **37** : 973-978.
- ANDRZEJEWSKA, M., YEPEZ-MULIA, L., TAPIA, A., CEDILLO-RIVERA, R., LAUDY, A.E., STAROSCIK, B.J., KAZIMIERCZUK, Z. (2004). Synthesis, and Antiprotozoal and Antibacterial Activities of S-substituted 4,6-dibromo- and 4,6-dichloro-2-mercaptobenzimidazoles. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **21** : 323-329.
- ANTOSIEWICZ, J., DAMIANI, E., JASSEM, W., WOZNIK, M., ORENA, M., GRECI, L. (1997). Influence of Structure on The Antioxidant Activity of Indolonic Nitroxide Radicals., *Free Radic Biol Med.*, **22**, 1-2, 249-255.
- ANISIMOVA, V. A., SPASOV, A. A., KUCHERYAVENKO, A. F., PANCHENKO, T. I., OSTROVSKII O. V., KOSOLAPOV, V. A., LARINOV, N. P. (2002a). Synthesis and Pharmacological Activity of 2-(hetaryl)imidazo[1,2-*a*]benzimidazoles. *Zhurnal.* **36(10)**, 12-17.

- ANISIMOVA, V. A., SPASOV, A. A., OSTROVSKII O. V., DUDCHENKO, G. P., KOSOLAPOV, KUCHERYAVENKO, A. F., V. A., LARINOV, N. P., KOVALEV, S. G. (2002b). Synthesis and Pharmacological Activity of 3-aro-yl- and 3-hetaroylimidazo[1,2-a]benzimidazoles. *Zhurnal*. **36(12)**, 3-8.
- ANISIMOVA, V. A., SPASOV, A. A., KOSOLAPOV, V. A., KUCHERYAVENKO, A. F., OSTROVSKII O. V., LARINOV, N. P., LIBINZON, R. E. (2005). Synthesis and Pharmacological Activity of 2-methoxyphenyl-substituted 9-dialkylaminoethylimidazo [1,2-a]benzimidazoles. *Zhurnal*. **39(9)**, 26-32.
- AOKI, Y., KONDOH, M., NAKAMURA, M., FUJII, T., YAMAZAKI, T., SHIMADA, H., ARISAWA, M. (1994). "A new methionine antagonist that has antifungal activity: mode of action" *J. Antibiotics*, **47**, 909-916.
- ARIVAZHAGAN, P., PANNEERSELVAM, C. (2002). Neurochemical Changes Related to Ageing in the Rat Brain and the Effect of DL-Alpha-Lipoic acid. *Exp Gerontol.*, **37**, 1489-1494.
- ARNAU, N., ARREDONDO, Y., MORENO-MANAS, M., PLEIXATS, R., VILLARROYA, M. (1995). Palladium(0)-Catalyzed Allylation of 4(5)-Substituted Imidazoles, 5(6)-Substituted Benzimidazoles, Benzotriazoles and 5(6)-Methylbenzotriazole. *J. Heterocyclic Chem.*, **32** :1325-1334.
- ARUOMA, O. I., HALLIWELL, B. (1998). Molecular Biology of Free Radicals in Human Diseases. Saint Lucia, London: OICA International.
- ATEŞ-ALAGÖZ, Z., KUŞ, C., ÇOBAN, T. (2005). Synthesis and Antioxidant Properties of Novel Benzimidazoles Containing Substituted Indole or 1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphalene fragments. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **20(4)**, 325-331.
- 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.
- AUGUSTO, O., BONINI, M. G., AMANSO, A. M., LINARES, E., SANTOS, C. C., DE MENEZES, S. L. (2002). Nitrogen Dioxide and Carbonate Radical Anion: Two Emerging Radicals in Biology. *Free Radic. Biol. Med.*, May 1, **32(9)**, 841-859.
- AYHAN-KILCIGİL, G., ALTANLAR, N. (2003). Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New Benzimidazole Derivatives. *Il Farmaco*, **58** : 1345-1350.
- AYHAN-KILCIGİL, G., KUŞ, C., ÇOBAN, T., CAN-EKE. B., ISCAN M. (2004). Synthesis and Antioxidant Properties of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **19(2)**, 129-135.
- AYHAN-KILCIGİL, G., KUŞ, C., ÇOBAN, T., CAN-EKE. B., ÖZBEY, S., ISCAN M. (2005). Synthesis, Antioxidant and Radical Scavenging Novel Benzimidazoles. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **20(5)**, 503-514.
- BADAWEY, 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.
- 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.
- BAILLY, C., DASSONNEVILLE, L., CARASCOL, C., LUCASİ, D., KUMAR, A., BOYKİN, D.W., WILSON, W.D. (1999). "Relationships between topoisomerase II inhibition, sequece specificity and DNA binding mode of dicationic diphenylfuran derivatives." *Anti-Cancer Drug Design.*, **14**, 47-60.
- 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.

- BALKAN, A. (2000). Antifungal İlaçlar. *Farmasötik Kimya Kitabı*, Ed.:A. A. Bilgin, C. Şafak, E. Palaska. Ankara: İrmak Matbaası, s: 1147-1166.
- BARRENETXE, J., DELANGRE, P., MARTINEZ, J. A. (2005). Physiological and Metabolic Functions of Melatonin. *Trends Pharmacol Sci.*, 26, 8, 412-419.
- BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D., DURKIN, M.M., SHAW, M.M., QUEENER, S.F., SMITH, J.W. (1992). Antimicrotubule Benzimidazoles Inhibit In Vitro Growth of *Pneumocystis carinii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **36**(4) : 779-782.
- 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.
- BEERMAN, T.A., MCHUNG, M. M., SİGMUND, R., LOWN, J.W., RAO, K.E., BATHİNİ, Y., (1992). "Effects of analogues of the DNA minor groove binder Hoechst 33258 on topoisomerase I and II mediated activities." *Biochim. Biophys. Acta*, **1131**, 52-61.
- BELL, S.C., WEI, P.H.L. (1976). Synthesis 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 Anti-giardial 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.
- 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.
- BERNEBURG, M., GRETCHER-BECK, S., KURTEN, V., BRIVIBA, K., SIES, H., KRUTMANN, J. (1999). Singlet Oxygen Mediates the UVA-Induced Generation of the Photoaging Associated Mitochondrial Common Deletion. *The Journal of Biological Chemistry*, **274**, 22, 15345–15349.
- BISHAYEE, S., BALASUBRAMANIAN, A. S. (1971). Lipid peroxide formation in rat brain. *Neurochem.* **18** , pp. 909-920.
- BISTOCCHI, G.A., DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1984).Nouveaux Derives Heterocycliques Du Benzimidazole a Activite Germicide. *Il Farmaco*, **39** : 660-673.
- BLACK H. S. (2002). Pro-Oxidant and Anti-Oxidant Mechanism(s) of BHT and β -Karotene in Phatocarcinogenesis. *Frontiers in Bioscience* **7**, 1044-1055.
- BLOIS, M.S. (1958). Antioxidant determination by the use of a stable free radical. *Nature*, **181**: 1199-1200.
- BRANA, M.F., CASTELLANO, J.M., YUNTA, M.J.R. (1990). Synthesis of Benzimidazo-substituted 3-Quinolincarboxylic Acids as Antibacterial Agents. *J. Heterocyclic Chem.*, **27** : 1177-1180.
- BOWEN, P., CHEN, L., STACEWICZ-SAPUNTZAKIS, M., DUNCAN, C., SHARIFI, R., GHOSH, L., KIM, H. S., CHRISTOV-TEZELKOV, K., VAN BREEMEN, R. (2002). Tomato Sauce Supplementation and Prostate Cancer: Lycopene Accumulation and Modulation of Biomarkers of Carcinogenesis. *Experimental Biology and Medicine*, **227** , 10, 886–893.

- BOYKIN, D., KUMAR, A., SPYCHALA, J., ZHOU, M., LOMBARDY, R.J., WILSON, W.D., DYKSTRA, C.C., JONES, S.K., HALL, J.E., TIDWELL, R.R., LAUGHTON, C.A., NUNN, C.M., NEIDLE, S., (1995). "Dicationic diarylfurans as anti-Pneumocystis carinii agents" *J. Med. Chem.*, **38**, 912-916.
- BULKLEY, G. B. (2002). Free Radicals and Reactive Oxygen Species. *Cosmos Journal* (web journal, George S. Robinson, Editor), Erişim: <http://www.cosmos-club.org/web/journals/2002/bulkley.html>.
- 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. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **14** : 1253-1257.
- BUYUKBINGOL, E., ATEş-ALAGÖZ, Z., CAN-EKE, B., ÇOBAN, T., İşCAN, M. (2004). Antioxidant Properties of Novel Benzimidazole Retinoids. *Arch. Pharm. Chem.*, **337**: 188-192.
- BYUNG, P. Y. (1994). Cellular Defenses Against Damage from Reactive Species. *Physiol. Rev.*, **74**, 139-172.
- CAN-EKE. B., PUSKULLU. M. O., BUYUKBINGOL. E., İşCAN M. (1998). A Study on the Antioxidant Capacities of Benzimidazoles in Rat Tissues. *Chemico-Biological Interact.* **113**, 65-77.
- CARLO, F., STEFANIA, G., SHAROOQ R. S. PCT INT. APPL. (2001), 92 PP. CODEN: PIXXD2 WO 2001000587 A1 20010104 CAN 134:86246 AN 2001:12425 CAPLUS.
- CAVDAR, C., SIFIL, A., CAMSARI, T. (1997). Reaktif Oksijen Türleri ve Antioksidan Savunma. *Türk NefrolojiDiyaliz ve Transplantasyon Dergisi*. **3-4**, 92-95.
- CHEESMAN, K. H., SLATER, T. F. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Bio. Med. Bull.* , **49**, 481-493.
- CHEN, A. Y., CHİANG, Y., GATTO, B., LİU, L.F., (1993). "DNA Minor Groove-binding Ligands : a Different Class of Mammalian DNA Topoisomerase I inhibitors" *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, **90**, 8131-8135.
- CHEREST, H., SURDIN-KERJAN, Y., (1992). "Genetic analysis of a new mutation conferring cysteine auxotrophy in *Saccharomyces cerevisiae*: updating of the sulphur metabolism pathway" *Genetics*, **130**, 51-58.
- CHYAN, Y. J., POEGGELER, B., OMAR, R. A., CHAIN, D. G., FRANGIONE, B., GHISO, J., PAPPOLLA, M. A. (1999). Potent Neuroprotective Properties Against the Alzheimer Beta-amyloid by an Endogenous Melatonin-related Indole Structure, Indole-3-propionic Acid. *J Biol Chem*. **30**, 274, 31, 21937-21942.
- 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., ROBİNS, R.K. (1985). Synthesis and Biological Activity of Certain 6-Substituted and 2,6-Disubstituted-2'-Deoxytubercidins Prepared via the Stereospecific Sodium Salt Glycosylation Procedure. *J. Med .Chem.*,**28** :1461-1467.
- CRUZ, M.C., BARTLETT, M.S., EDLIND, T.D. (1994). *In Vitro* Susceptibility of the Opportunistic Fungus *Cryptococcus neoformans* to Anthelmintic Benzimidazoles. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **38**(2) : 378-380.
- ÇETİNKAYA, B., ÇETİNKAYA, E., KÜÇÜKBAY, H., DURMAZ, R. (1996). Synthesis and Antimicrobial Activity of Electron Rich Olefin Derived Cyclic Ureas. *Arzneim.- Forsch. /Drug Res.*, **46**(II) : 1154-1158.
- DARLEY-USMAR, V., HALLIWELL, B. (1996). Blood Radicals. *Pharm. Res.*,**13**, 649.

- DAS, B.P., BOYKIN, D.W., (1977). "Synthesis and antiprotozoal activity of 2,5-bis(4- guanylphenyl) furans" *J. Med. Chem.*, **20**, 531-536.
- DAVIDSE, L.C., FLACH, W. (1978). Interaction of Thiabendazole with Fungal Tubulin. *Biochim. Biophys. Acta.*, **543** : 82-90.
- DEME, D., DOUSSIERE, J., DE SANDRO, V., DUPUY, C., POMMIER, J., VIRON, A. (1994). The Ca^{2+} / NADPH Dependent H_2O_2 Generator in Thyroid Plasma Membrane: Inhibition by Diphenyleneiodonium. *Biochemical Journal*,; **301**, 75-81.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1989). Nuovi Derivati Eterociclici ad Attività Germicida . VI. Sintesi ed Attività di Nuovi 2-Benzossazolil-2'- furani E-Tiofeni, Variamente Sostituiti in 5 E 5'. *Il Farmaco*, **44**(5) : 475-482.
- DE MEO, G., PEDINI, M., RICCI, A. (1990). Chemometric Approach in a QSAR Study : The Antibacterial and 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-Arylvinyl)-3-Arylpyrazino[1,2-a]-Benzimidazole Derivatives and Their Antimicrobial Activities. *Il Farmaco*, **51**(12) : 825-827.
- DEVADAS, B., FREEMAN, S.K., ZUPEC, M.E., LU, H. F., NAGARAJAN, S.R., KISHORE, N.S., LODGE, J.K., KUNEMAN, D.W., McWHERTER, C.A., 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.
- DIANOV, V. M. (2007). Synthesis and Antioxidant Properties of 3-Methyl-Substituted Thiazolo [3,2-a]Benzimidazole. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **41**(6): 20-21.
- DI MASCIIO, P., KAISER, S., SIES, H. (1989). Lycopene as the Most Efficient Biological Carotenoid Singlet Oxygen Quencher". *Archives of Biochemistry and Biophysics* **274**, 2, 532–538.
- DOMINGUEZ, J.M., MARTIN, J.J., (1998), "Identification of elongation factor 2 as the essential protein targeted by sordarins in *Candida albicans*" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **42**, 2279-2283.
- DORAISWAMY, P. M. (2002). Non-cholinergic Strategies for Treating and Preventing AD. *CNS Drugs*, **12**, 811–824.
- 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.
- EDGARDO, L., YUKIHARU, M., U.S. (2001), 18 pp. CODEN: USXXAM US 6251689 B1 20010626 CAN 135:61321 AN 2001:468189 CAPLUS.
- ELDERFIELD, R.C., 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.
- EMERY, V.C., HASSAN-WALKER, A.F. (2002). Focus on New Drugs in Development Against Human Cytomegalovirus. *Drugs*, **62** : 1853-1858.
- ERSAN, S., NACAK, 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., NACAK, 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.
- ERTAN, M., (2000). Antibakteriyel İlaçlar. *Farmasötik Kimya Kitabı*, Ed.:A. A. Bilgin, C. Şafak, E. Palaska. Ankara: Irmak Matbaası, s: 1020-1031.
- ERTAN, M., (2000). Oksazolidinonlar. *Farmasötik Kimya Kitabı*, Ed.:A. A. Bilgin, C. Şafak, E. Palaska. Ankara: Irmak Matbaası, s:1071-1072.
- 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.
- FAHN, S. (1991). An open Trial of High-dosage Antioxidants in Early Parkinson's Disease. *American Journal of Clinical Nutrition*, **53**, 380-382.
- FAHN, S. (1992). A Pilot Trial of High-dose Alpha-tocopherol and Ascorbate in Early Parkinson's Disease. *Annals of Neurology*, **32**, 128-132.
- FARR, S. A., POON, H. F., DOGRUKOL-AK, D., DRAKE, J., BANKS, W. A., EYERMAN, E., BUTTERFIELD, D. A., MORLEY, J. E. (2003). The Antioxidants Alpha-lipoic acid and N-acetylcysteine Reverse Memory Impairment and Brain Oxidative Stress in Aged SAMP8 Mice. *J Neurochem*, **84**, 1173–1183.
- FENECH, M., AITKEN, C., RINALDI, J. (1998). Folate, Vitamin B12, Homocysteine Status and DNA Damage in Young Australian Adults. *Carcinogenesis*, **19**, 7, 1163-71.
- 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.
- FITZGERALD, D.J., ANDERSON, J.N. (1999). “Selective nucleosome disruption by drugs that bind in the minor groove of DNA” *J. Biol. Chem.*, **274**, 27128-27138.
- FOKS, H., MIECZYSLAW, J. (1978). Pyrazine Derivatives. IX. Synthesis and Tuberculostatic Activity of 2-Pyrazinylbenzimidazoles. *Acta Pol. Pharm.*, **35** (3) : 281-288.
- FREI, B. (1997). Reactive Oxygen Species and Antioxidant Vitamins. Oregon State University (The Linus Pauling Institute) Erişim: <http://lpi.oregonstate.edu/f-w97/reactive.html>.
- FUJIMOTO, K. (1967). Studies on the Relation Between Chemical Structure and Antimicrobial Action of Nitrofur 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.

- FUNG-TOMC, J.C., MINASSIAN, B., HUCZKO, E., KOLEK, B., BONNER, D.P., KESSLER, R.E., (1995). "In vitro antifungal and fungicidal spectra of a new pradimicin derivative" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **39**, 295-300.
- 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.
- GEORGOPAPADAKOU, N.H., WALSH, T.J. (1996). "Antifungal agents: chemotherapeutic targets and immunologic strategies" *Antimicrob. Agents Chemother.*, **40**, 270-291.
- GIOVANNUCCI, E., (1999). Tomatoes, Tomato-based Products, Lycopene and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. *Journal of the National Cancer Institute*, **91**, 4, 317-331.
- GIOVANNUCCI, E., STAMPFER, M. J., COLDITZ, G. A., HUNTER, D. J., FUCHS, C., ROSNER, B. A., SPEIZER, F. E., WILLETT, W. C. (1998). Multivitamin Use, Folate, and Colon Cancer in Women in the Nurses' Health Study. *Annals of Internal Medicine*. **129**, 7, 517-524.
- 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., TEBRİZLİ, E., ABBASOĞLU, U. (1996). Synthesis of 1,2-disubstituted benzimidazole-5(6)-carboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *Farmaco* **51** : 53-58.
- GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., AYHAN, G., ALTANLAR, N. (1998). Synthesis of some new benzimidazolecarboxamides and evaluation of their antimicrobial activity. *Farmaco* **53** : 415-420.
- GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., SÜZEN, S., ALTANLAR, N. (2001). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New 2-Phenyl-N-substituted Carboxamido-1H-benzimidazole Derivatives. *II Farmaco*, **53** : 415-420.
- GÖKER, H., TUNÇBİLEK, M., SÜZEN, S., KUŞ, C., ALTANLAR, N. (2001) Synthesis and Antimicrobial Activities of Some New 2-phenyl-N-substituted Carboxamido-1H- benzimidazole Derivatives *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **334** :148-152.
- GÖKER, H., ALP, M., YILDIZ, S. (2005a). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of some Novel N-(Alkyl)-2-Phenyl-1H-Benzimidazole-5-Carboxamidines. *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. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 1707-1714.
- GÖKER H., OZDEN S., YILDIZ S., BOYKIN D. (2005c). Synthesis and Potent Antibacterial Activity against MRSA of Some Novel 1,2-Disubstituted-1H-Benzimidazole-N-alkylated-5-carboxamidines, *Eur. J. Med Chem.*, **40** : 1062-1069.
- 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.

- GURER-ORHAN, H., ORHAN, H., SUZEN, S., PUSKULLU, M. O., BUYUKBINGOL, E. (2006). Synthesis and Evaluation of in vitro Antioxidant Capacities of Some Benzimidazole Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **21**(2), 241-247.
- GÜLAY, Z. (2006). Enfeksiyon Patogenezi. Erişim: http://www.toraks.org.tr/toraks-kitap-pdf/solunum_sistemi_PDF/03.pdf.
- 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.
- GÜRKAN, S. (2004). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı. Yüksek Lisans Tezi.
- GÜRKAN, S., BOZDAĞ-DÜNDAR, O. (2005). Coenzyme Q₁₀, *Journal of Faculty of Pharmacy of Ankara University*, **34**, 2, 129-154.
- HABIB, N.S., ABDEL-HAMID, S., EL-HAWASH, M. (1989). Synthesis of Benzimidazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *II 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. (1997b). Synthesis and biological investigations of some novel thiazolylbenzimidazoles, and benzimidazolyl-thiazolo [4,5-d] pyrimidines. *Pharmazie*, **52** : 346-350.
- HANDELMAN, G. J. (2001). The Evolving Role of Carotenoids in Human Biochemistry. *Nutrition*, **17**, 10, 818-822.
- HASSELBAINK, D. M., GLATZ, J. F. C., LUIKEN, J. J. F. P., ROEMEN, T. H. M., VUSE, G. J. V. (2003). Ketone Bodies Disturb Fatty Acid Handling in Isolated Cardiomyocytes Derived from Control and Diabetic Rats. *Biochem J.*, **371**, 753-760.
- 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. *Bioorg. Med. Chem.*, **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. *Bioorg. Med. Chem.*, **14** : 1217-1220.
- HEIN, D. W., ALHEIM, R.J., LEVAVITT, J. J. (1957). The use of polyphosphoric acid in the synthesis of 2-aryl- and 2-alkyl-substituted benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Am. Chem. Soc.*, **79**: 427-429.
- HINSBERG, O. (1886). Zur Constitution der Aldehydine. *Ber.*, **19** : 2025 – 2027.
- HINSBERG, O. (1887). Ueber die Einwirkung einwerthiger Aldehyde der Fettreihe auf m-p- Toluyldiamin. *Ber.*, **20** : 1585 –1591.
- HIRSCH, H. C., FAUCHEUX, B. A. (1998). Iron Metabolism and Parkinson's Disease. *Movement Disorders*, **13**, 1, 39-45.

- HISANO, T., ICHIKAWA, M. (1974). Acidic Properties of Benzimidazoles and Substituents Effects. Correlation between Acid Dissociations and Hydrogen Bondings of Some Benzimidazoles. *Chem. Pharm. Bull.*, **22** (8) : 1923 – 1927.
- HISANO, T., ICHIKAWA, M., TSUMOTO, K., TASAKI, M. (1982). Synthesis of Benzoxazoles, Benzothiazoles and Benzimidazoles and Evaluation of Their Antifungal, Insecticidal and Herbicidal Activities. *Chem. Pharm. Bull.*, **30** (8) : 2996 – 3004.
- HOFFMANN, K., (1953). Imidazole and Its Derivatives. Interscience Publishers, INC, New York.
- HOWELL, J.R., RASMUSSEN, M. (1993). Heterocyclic Ambident Nucleophiles. V. Alkylation of Benzimidazoles. *Aust. J. Chem.*, **46** : 1177-1191.
- HÖLLJES, E.L., WAGNER, E.C. (1944). Some Reactions of Nitriles as Acid Anammonides. *J. Org. Chem.*, **9** : 31 – 49.
- HRELIA, P., MOROTTI, M., VIGAGNI, F., BURNELLI, S., GARUTIL, 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). Pymido [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.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes: Vitamin C, Vitamin E, Selenium, and Carotenoids. National Academy Press, Washington, DC, 2000.
- İŞCAN M. Studies on the Activities of Drug Metabolizing Enzymes in Liver 10,000 g Supernatant Fraction and Ca Aggregated Microsomes of Guinea Pig. *Journal of Biochemistry (Turk)*, **12**, 1-8, 1987
- JACOB, L. S., (1998). Bakteriyel enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçlar. *NMS-Farmakoloji*, (Türkçe çeviri, İstanbul:Nobel Tıp Kitapevleri Ltd). s:282-315.
- JELLET, J. J., FORREST, T. P., MAC DONALD, A., MARRIE, T. J. (1980). *Can. J. Microbiol*, **26**, 448–453.
- JENNINGS, E. (1995). Folic Acid as a Cancer Preventing Agent". *Medical Hypotheses* . **45**, 3, 297-303.
- 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.
- KALLIANPUR, A.. R. (2004). Genomic Screening and Complications of Hematopoietic System Cell Transplantation: Has The Time Come? *Bone Marrow Transplantation*. **35**, 1-16.
- KAMATH, A., CHAKRABURTTY, K. (1989). “Role of yeast elongation factor 3 in the elongation cycle” *J. Biol. Chem.*, **264**, 15423-15428
- KAMEN, B. (1997). Folate and Antifolate Pharmacology. *Seminars in Oncology* **24**, 5, **18**, 18-30; 18-39.
- KANNAN, K, JAAN, S. K. (2000). Oxidative Stress and Apoptosis. *Pathophysiology*, **7**, 153–163.

- KARLOWSKY, J.A., ZHANEL, G.G., BALKO, T.V., ZELENITSKY, S.A., KABANI, A.M., HOBAN, D.J., (1997). "In vitro Antifungal Activity of BMS-181184 against Systemic Isolates of *Candida*, *Cryptococcus*, and *Blastomyces* Species" *Diagn. Microbiol. Infect. Dis.*, **28**, 179-182.
- KATRITZKY, A.R., RACHWAL, S., (1994). New Routes to Selectively Methylated Benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, **31**: 775-779.
- KAZIMIERZUK, Z., UPCROFT, J. A., GORSKA, A., STAROSCIAK, B., LAUDY, A. (2002). Synthesis, Antiprotozoal and Antibacterial Activity of Nitro-and Halogeno-substituted Benzimidazole Derivatives. *Acta Biochimica Polonica*, **49**(1): 185-195.
- KERIMOV, I., AYHAN-KILCIGİL, G., CAN-EKE. B., ALTANLAR, N., ISCANM. (2007). Synthesis, Antifungal and Antioxidant Screening of Some Novel Benzimidazole Derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chem.*, **22**(6), 696-701.
- KHALAFI-NEZHAD, A., SOLTANI RAD, M. N., MOHABATKAR, H., ASRARI, Z., HEMMATEENNEJAD, B. (2005). Design, Synthesis, Antibacterial and QSAR Studies of Benzimidazole and Imidazole Choloroalkyl Derivatives. *Bioorganic and Medicinal Chem.*, **13**: 1931-1938.
- 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.
- KIM, J. S., YU, C., LIU, A., LIU L. F., LAVOIE, E. J. (1997). Terbenzimidazoles: Influence of 2'', 4-, and 5-Substituents on Cytotoxicity and Relative Potency as Topoisomerase I Poisons. *J. Med. Chem.*, **40** : 2818-2824.
- KING, F.E., ACHESON, R.M. (1949). The Synthesis of Benziminazoles from ortho- Phenylenediamines and Imino-ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396 – 1400.
- KLIMESOVA, V., KOCI, J., POUR, M., STACHEL, J., WAISSER, K., KAUSTOVA, J. (2002). Synthesis and Preliminary Evaluation of Benzimidazole Derivatives as Antimicrobial Agents. *Eur. J. Med. Chem.*, **37** : 409-418.
- KOBAYASHI D., KONDO K., UEHARA N., OTOKOZAWA S., TSUJİ N., YAGİHASHİ A., WATANABE N. (2002). Antimicrobial agents and chemotherapy, "Endogenous Reactive Oxygen Species Is an Important Mediator of Miconazole Antifungal Effect", **46**(10). 3113–3117.
- 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.
- KUMAR, A., BOYKIN, D.W., WILSON, W.D., JONES, S.K., BENDER, B.K., HALL, J.E., TIDWELL, R.R. (1996). "Anti-*Pneumocystis carini* pneumonia activity of dicationic 2,4-diarylpyrimidines" *Eur. J. Med. Chem.*, **31**, 767-773.
- KUŞ, C., GÖKER, H., AYHAN, G., ERTAN, R. (1996). Synthesis and Antimicrobial Activity of Some New Piperidinyll Benzimidazoles. *IL Farmaco*, **51**(6) : 413-417.
- KUŞ, C., GÖKER, H., ALTANLAR, N. (2001). Synthesis and Antimicrobial Activities of 5-fluoro-1,2,6-trisubstituted Benzimidazole Carboxamide and Acetamide Derivatives *Pharm. Med. Chem.*, **334**: 361-365.
- KUŞ, C., ALP, M.; "Sistemik Mantar Enfeksiyonlarının Tedavisinde Yeni Hedefler ve Yeni Bileşikler" *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, **31**(2) 91-131 (2002).

- KUŞ, C., AYHAN-KILCIGİL, G., CAN-EKE. B., ISCAN M. (2004). Synthesis and Antioxidant Properties of Some Novel Benzimidazole Derivatives on Lipid Peroxidation in the Rat Liver. *Arch. Pharm. Res.* 27(2), 156-163.
- KUŞ, C., AYHAN-KILCIGİL, G., ÖZBEY, S., ÇOBAN, T., KAYNAK, F. B., KAYA, M., CAN-EKE. B., (2008). Synthesis and antioxidant properties of novel *N*-methyl-1,3,4-thiadiazol-2-amine and 4-methyl-2*H*-1,2,4-triazle-3(4*H*)-thione derivatives of Benzimidazole Class. *Biological and Medicinal Cemistry*, 16,4394-4303.
- 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.
- LOMBARDY, R.J., TANIOUS, F.A., RAMACHANDRAN, K., TIDWELL, R.R., WILSON, W.D. (1996). “Synthesis and DNA interactions of benzimidazole dications which have activity against opportunist infection” *J. Med. Chem.*, 36, 912-916.
- LANGENSTROER, P., PIEPER, G. M. (1992). Regulation of Spontaneous EDRF Release in Diabetic Rat Aorta by Oxygen Free Radical. *Am J Physiol*, 263, 257-265.
- LARSON, J., JESSEN, R. E., UZ, T., ARSLAN, A. D., KURTUNCU, M., IMBESI, M., MANEV, H. (2006). Impaired Hippocampal Long-term Potentiation in Melatonin MT2 Receptor-deficient Mice. *Neurosci Lett*, 23, 393, 1, 23-26.
- LAUGHTON, C.A., TANIOUS, F., NUNN, C.M., BOYKIN, D.W., WILSON, W.D., NEIDLE, S.A. (1996). “Crystallographic and spectroscopic study of the complex between d(CGCGAATTCGCG)₂ and 2,5-bis (4-guanyphenyl) furan an analogue of berenil. Structural origins of enhanced DNA-binding affinity” *Biochemistry*, 35, 5655-5661.
- LAURINDO, F. R. M., DA LUZ, P. L., UNIT, L., ROCHA, T. F., JAEGER, R. G., LOPES, E. A., (1991). Evidence for O₂⁻ –dependent Coronary Artery Vasospasm After Angioplasty in Intact Dogs. *Circulation*, 83, 1705.
- LEE, In-S.H., JEOUNG, E.H. (1996). Synthesis and Tautomerism of 2-Aryl- and 2-Heteroaryl Derivatives of Benzimidazole. *J. Heterocyclic Chem.*, 33 :1711-1716.
- LEEUWENBURGH, C., HANSEN, P., SHAISH, A., HOLLOSZY, J. O., HEINECKE, J. W. (1997). Markers of Protein Oxidation by Hydroxyl Radical and Reactive Nitrogen Species in Tissues of Aging Rats. Erişim: <http://plaza.ufl.edu/cleeuwen/AJPR274.PDF>.
- LIU, H., WORMKE, M., SAFE, S. H., BJELDANES, L. F. (1994). Indole[3,2-*b*]carbazole: A Dietary-derived Factor that Exhibits Both Antiestrogenic and Estrogenic Activity. *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1758-1765.
- LODGE, J.K., JACKSON-MACHELSKI, E., TOFFALETTI, D.L., PERFECT J.R., GORDON, (1994). J.I. “Targeted Gene Replacement Demonstrates that Myristoyl-CoA: Protein N-Myristoyltransferase is Essential for Viability of *Cryptococcus neoformans*” *Proceed. Nat. Acad. Sci.*, 91, 12008-12012.
- 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.
- LORAND, T., KOCSIS, B., (2007). Recent Advances In Antifungal Agents. *Mini-Reviews In Medicinal Chem.*, 7(9) :900-911.

- LOSCALZO, J. (1996). The Oxidant Stress of Hyperhomocyst(e)inemia. *J. Clin. Invest.* **98**, 5.
- MAESTRONI, G. J. (2004). Therapeutic Potential of Melatonin in Immunodeficiency States, Viral Diseases, and Cancer. *J Physiol Biochem.*, 60, 1, 61-72.
- MARTIN, A., YODIM, K., SZPRENGIEL, A., SHUKITT-HALE, B., JOSEPH, J. (2002). Roles of Vitamins E and C on Neurodegenerative Diseases and Cognitive Performance. *Nutr Rev.*, 60, 308–326.
- MATASSA, V.G., BROWN, F.J., BERNSTEIN, P.R., SHAPIRO, H.S., MADUSKUIE, T.P., CRONK, L.A., VACEK, E.P., YEE, Y.K., SNYDER, D. W., KRELL R. D., LERMAN, C.L., MALONEY, J.J. (1990). Synthesis and *In Vitro* LTD₄ Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclo-Pentylacetamide N-Arylsulfonyl Amides. *J. Med. Chem.*, **33**: 2621 – 2629.
- 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. *Arzneimittel-Forschung*. **52**(7): 572-577.
- MCCORD, J.M., FRIDOVICH, I. (1969). Superoxide dismutases: an enzymatic function for erythrocyte (hemocuprein). *J. Biol. Chem.* **244**: 6049-6055.
- MERCK and Co., Inc. (1966). Fungicides, U.S., 6, 510, 290, Feb 8, Ref. CA : **65** : 5466a.
- 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.
- MICHNOVICZ, J. J., BRADLOW, H. L. (1990). Induction of Estradiol Metabolism by Dietary Indole-3-carbinol in Humans. *J Natl Cancer Inst.*, 50, 947-950.
- MIGNON, J. (2002). Chemical Modifications That Lead to Protein Degradation (ppt). Erişim: http://mercury.chem.pitt.edu/~rob/chem2810/present281/james_mignone.ppt.
- MILLER, D. M., BUETTNER, G. R., AUST, S. D. (1990). Transition Metals as Catalyst of Autooxidation reactions. *Free Radical Biology and Medicine*, 8, 95-108.
- MIYAMOTO, S., MARTINEZ, G. R., MEDERIOS, M. H. G MASCIO, P. D. (2003). Singlet Molecular Oxygen Generated from Lipid Hydroperoxides by the Russell Mechanism: Studies Using ¹⁸O-Labeled Linoleic Acid Hydroperoxide and Monomol Light Emission Measurements. *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 20, 6172-6179.
- MORITA, I., KAWAMOTO, M., YOSHIBA, H. (1992). *J. Chromatogr.*, 576, 334–339.
- NAGIEC, M.M., NAGIEC, E.E., BALTISBERGER, J.A., WELLS, G.B., LESTER R.L., DICKSON, R.C. (1997). “Sphingolipid Synthesis as a Target for Antifungal Drugs” *J. Biol. Chem.*, **272**, 9809-9817.
- NAKAZONO, K., WATANABE, N., MATSUNO, K., SASAKI, J., SATO, T., INOUE, M. (1991). Does O₂⁻ Underlie the Pathogenesis of Hypertension? *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 88, 10045.
- 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. *Bioorg. Med. Chem. Letters*, **11** : 187-190.
- NCCLS, Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts; (1997), Approved standard M27-A, National Committee on Clinical Laboratory Standards 17, 9.
- NCCLS, Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria that Grow Aerobically M7-A5, (2000). National Committee on Clinical Laboratory Standards, 20, 2.

- 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.
- 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. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 1587-1597.
- ÖZEL-GÜVEN, Ö., ERDOĞAN, T., GÖKER, H., YILDIZ, S. (2007) Synthesis and Antimicrobial Activities of Some Novel Phenyl and Benzimidazole Substituted Benzyl Ethers. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, **17**, 2233-2236.
- PAPPERT, E. J., TANGNEY, C. C., GOETZ, C. G., LING, Z. D., LIPTON, J. W., STEBBINS, G. T., CARVEY, P. M. (1996). Alpha-tocopherol in the Ventricular Cerebrospinal Fluid of Parkinson's Disease Patients: Dose-response Study and Correlations with Plasma Levels. *Neurology*, **47**, 1037-1042.
- PARKER, J., D., PARKER, J. O. (1998). Nitrate Therapy for Stable Angina Pectoris. *N. Engl. J. Med.*, **338**,520.
- PARTHASARATHY, S., STEINBERG, D., WITZTUM, J. L. (1992). The Role of Oxidized LDL in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Annu. Rev. Med.* **43**, 219-225.
- 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., KRYSIŃSKI, J., KAZMIERCZAK, M., MROWCZYŃSKI, B. (1993). 3-Alkoxyethyl-1-ethyl-, 3-Alkylthiomethyl-1-ethyl-, 3-Alkoxyethyl-1-butyl und 3-Alkylthiomethyl-1-butyl benzimidazolium-chloride. *Arch.Pharm.*, **326** : 237-240.
- PERNAK, J., SKRZYPCZAK, A., KRYSIŃSKI, J., KAZMIERCZAK, M., JEDRASZCZYK, J., MICHALAK, L. (1994). 3-Alkoxyethyl-1-hexyl-, 3-Alkylthiomethyl-1-hexyl-, 3-Alkoxyethyl-1-oktyl- und 3-Alkylthiomethyl-1-oktylbenzimidazolium chloride. *Arch. Pharm.*, **327** : 115-117.
- PERNAK, J., ARNDT, A., BRYCKI, B. (1997). Synthesis and Antimicrobial Activity of New 1-Benzylbenzimidazolium Chlorides. *Arch. Pharm. Pharm. Med. Chem.*, **330** : 253-258.
- PERNAK, J., ROGOZA, J., MIRSKA, I. (2001). Synthesis and Antimicrobial Activities of new Pyridinium and Benzimidazolium Chlorides. *Eur. J. Med. Chem.*, **36** : 313-320.
- PHILLIPS, M.A. (1928a). The Formation of 2-Methylbenzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 172– 177.
- PHILLIPS, M.A. (1928b). The Formation of 2-Substituted Benzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 2393 – 2399.
- PHILLIPS, M.A. (1942). Bis-Benzimidazoles. *J. Am.Chem. Soc.*, **64** : 187.
- POETA, M., SCHELL, W.A., DYKSTARA, C.C., JONES, S.K., TIDWELL, R.R., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., PERFECT, J.R. (1998). In Vitro Antifungal Activities of a Series of Dication-Substituted Carbazoles, Furans, and Benzimidazoles. *J.Antimicrobial Chemotherapy*, **42** : 2503-2510.
- POETA, M., BIXEL, A.S., BARCHIESI, F., TIDWELL, R.R., BOYKIN, D.W., SCALISE, G., PERFECT, J.R. (1999). In Vitro Activity of Dicationic Aromatic Compounds and Fluconazole Against *Cryptococcus neoformans* and *Candida* spp. *J. Antimicrobial Chemotherapy*, **44** : 223-228.
- POLATLI, M. (2003). Toksik Gaz İnhalasyonu. *Solunum*, **5**, 6, 244-256.
- 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.
- PRZEDBORSKI, S., JACKSON-LEWIS, V., FOHN, S., (1995). Antiparkinsonian Therapies and Brain Mitochondrial Complex I Activity. *Movement Disorders*, **10**, 312-317.
- QIN, S.L., XIE, A.G., BONATO, M.C., MCLAUGHLIN, C.S. (1990). “Sequence analysis of the translational elongation factor 3 from *Saccharomyces cerevisiae*” *J. Biol. Chem.*, **265**, 1903-1912.
- RAEYMAEKERS, A. H. M., VAN GELDER, J.L.H., ROEVEN, 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.
- REITER, R. J., TAN, D. X., GITTO, E., SAINZ, R. M., MAYO, J.C., LEON, J., MANCHESTER, L. C. (2004). Vijayalaxmi Kilic E, Kilic U: Pharmacological Utility of Melatonin in Reducing Oxidative Cellular and Molecular Damage. *Pol J Pharmacol* ; 56:159–170.
- RENOSTO, F., MARTIN, R.L., WAILES, L.M., DALEY L.A., SEGEL, I.H., (1990). “Regulation of inorganic sulfate activation in filamentous fungi. Allosteric inhibition of ATP sulfurylase by 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate” *J. Biol. Chem.*, **265**, 10300-10308.
- RIBY, J. E., CHANG, G. H., FIRESTONE, G. L., BJELDANES, L. F. (2000). Ligand-Independent Activation of Estrogen Receptor Function by 3,3'-diindolylmethane in Human Breast Cancer Cells. *Biochem. Pharmacol.*, **60**, 167-177.

- 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. (1988). Benzimidazole Condensed Ring Systems.1.Syntheses and Biological Investigations of Some Substituted Pyrido[1,2-a] benzimidazoles. *J. Heterocyclic Chem.*, **25** : 1087-1093.
- 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.
- ROMERO, F. J., BOSCH-MORELL, F., ROMERO, M. J., JARENO, E. J., ROMERO, B., MARIN, N., ROMA, J. (1998) . Lipid Peroxidation Products and Antioxidants in Human Disease. *Environ Health Perspect* ; Suppl **5**:1229–1234.
- ROGERS, K.S., CLAYTON, C.C. (1972). Effects of PH on Benzimidazole Fluorescence. *Anal. Biochem.* , **48** : 199-201.
- RYU, C.K., SONG, E.H., SHIM, J.Y., YOU, H.J., CHOİ, K.U., CHOİ, I.H., LEE, E.Y., CHAE, M.J. (2003). Synthesis and Antifungal Activity of 2,5-Disubstituted-6-arylamino-4,7-benzimidazolediones. . *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 17-20.
- SAMIA, R.M., IBRAHIM, M.L., HASSAN, M.S. (1986). Synthesis and in vitro Antimicrobial Evaluation of some Benzimidazol-2-yl-methyl-thioureas, Benzimidazol-2-ylacetylthiosemicarbazides and Products of their Condensation with Monochloroacetic Acid. *Pharmazie*, **41** : 267-271.
- SARAÇ, S., (2000). Antiprotozoal İlaçlar. *Farmasötik Kimya Kitabı*, Ed.:A. A. Bilgin, C. Şafak, E. Palaska. Ankara: İrmak Matbaası, s: 1251-1252.
- SAVASKAN, E., OLIVIERI, G., BRYDON, L., JOCKERS, R., KRAUCHI, K., WIRZ-JUSTICE, A., MULLER-SPAHN, F., (2001). Cerebrovascular Melatonin MT1-Receptor Alterations in Patients with AD. *Neurosci Lett*, **308**, 9–12.
- SETH, P.P., JEFFERSON, E.A., RISEN, L.M., OSGOOD, S.A. (2003). Identification of 2-Aminobenzimidazole Dimers as Antibacterial Agents. *Bioorg. Med. Chem.*, **13** : 1669-1672.
- SHARMA, M., GUPTA, Y. K. (2003). Effect of Alpha Lipoic Acid on Intracerebroventricular Streptozotocin Model of Cognitive Impairment in Rats. *Eur Neuropsychopharmacol*, **13**, 241–247.
- SINGH, A., HANDA, R. N., PUJARI, H. K. (1978). Heterocyclic Systems Containing Bridgehead Nitrogen Atoms: Part xxxii. 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.
- SIRCAR, J. C., RICHARDS, M. L., MAJOR, M. W. PCT Int. Appl. (2002), 213 pp. CODEN: PIXXD2 WO 2002072090 A1 20020919 CAN 137:232653 AN 2002:716082 CAPLUS

- 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.
- SPECTOR, R., EELLS, J. (1984). Deoxynucleoside and Vitamin Transport into Central Nervous System. *Federation Proceedings*, **43**, 196-200.
- SPICKETT, C. M., JERLICH, A., PANASENKO, O. M., ARNHOLD, J., PITT, A. R., STELMASZYNSKA, T., SCHAUR, R. J. (2000). The Reactions of Hypochlorous Acide, The Reactive Oxygen Species Produced by Myeloperoxidase, with Lipids. *Acta Biochimica Polonica*, **47**, 4, 889-899.
- SUN, Q., GATTO, B., YU, C., LIU, A., LIU L. F., LAVOIE, E. J. (1995). Synthesis and Evaluations of Terbenzimidazoles as Topoisomerase I Inhibitors. *J. Med. Chem.*, **38** : 3638-3644.
- SUN Q., YAN B., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* (1998), **8**, 361-364.
- 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.
- TRENT J.O., CLARK, G.R., KUMAR, A., WILSON, W.D., BOYKIN, D.W., HALL, J.F., TIDWELL, R.R., BLAGBURN B.L., NEIDLE, S., (1996). “Targeting the minor groove of DNA: Crystal structure of two complexes between furan derivatives of berenil and the DNA dodecamer d(CGCGAATTCGCG)₂” *J. Med. Chem.*, **36**, 4554-4562.
- TRIVEDI R., DE, S. K., GIBBS, A. (2006). A Convenient One-pot Synthesis of 2-substituted Benzimidazoles. *J. Mol. Catal. A. Chem.*, **245** : 8-11.
- TURAN-ZİTOUNİ, G., DEMİRAYAK, Ş., ÖZDEMİR, A., KAPLANCIKLİ, 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.
- UEKI, T., NUMATA, K., SAWADA, Y., NISHIO, M., OHKUMA, H., TODA, S., KAMACHI, H., FUKAGAWA, Y., OKI, T., (1993). “Studies on the mode of antifungal action of pradimicin antibiotics, D- mannopyranoside-binding site and calcium-binding site” *J. Antibiot.*, **46**, 455-464.
- UZUNOĞLU, Ş., TOSUN A.U., ÖZDEN, T. (1997). Synthesis and Activities of 5-Substituted-2-(p-substituted phenyl)-1-dialkylaminomethyl Benzimidazole Derivatives. *II Farmaco*, **52** (10) : 619-623.
- VALKO, M., RHODES, C. J., MONCOL, J., IZAKOVIC, M., MAZUR, M. (2006). Free Radicals, Metals and Antioxidants in Oxidative Stress-induced Cancer. *Chem. Biol. Interact.*, **160**, 1, 1-40.
- VAZQUEZ, N., T. J. WALSH, D. FRIEDMAN, S. J. CHANOCK, AND C. A. LYMAN (1998). Interleukin-15 augments superoxide production and microbicidal activity of human monocytes against *Candida albicans*. *Infect. Immun.* **66**:145–150.

- VOLICER, L., HARPER, D. G., MANING, B. C., GOLDSTEIN, R., & SATLIN, A. (2001). Sundowning and Circadian Rhythms in Alzheimer's Disease. *American Journal of Psychiatry*, **158**[5], 704-711.
- WAGNER, E.C. (1940). Some Reactions of Amidines as Ammono – Carboxylic Acids or Esters, *J. Org Chem.*, **5** : 133 – 141.
- WAGNER, B. A., BUETTNER, G. R., BURNS, C. P. (1994). Free Radical-mediated Lipid Peroxidation in Cells: Oxidizability is a Function of Cell Lipid bis-allylic Hydrogen Content. *Biochemistry*, Apr 19; **33**(15):4449-53.
- WANG, L. M., SUTHANA, N.A., CHAUDHURY, D., WEAVER, D.R., COLWELL, C.S. (2005). Melatonin Inhibits Hippocampal Long-term Potentiation. *Eur J. Neurosci.*; **22**(9):2231-2237.
- WATKINS, W.J., RENAULT, T.E. (2000). "Progress with Antifungal Agents and Approaches to Combat Fungal Resistance" in *Annual Reports in Medicinal Chemistry*, Doherty, A.M. (Ed.) Academic press, NY, 35, 157-166.
- WEI, P.H.L., BELL, S.C. (1973). (Benzimidazol-2-ylthio) benzoylalkyl-carboxylic acids and their Alkyl Esters. US. 3, 775, 426 Nov 27, Ref. : C A : **80**: 70807u, 1974.
- WEIDENHAGEN, R. (1936). Eine Neue Synthese von Benzimidazol Derivaten. *Ber.*, **69**: 2263- 2266.
- WEIDNER-WELLS, M., OHEMENG, K., NGUYEN, V., (2001). Amidino Benzimidazole Inhibitors of Bacterial Two-component Systems. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. **11**(12): 1545-1548.
- WELLS, G.B., DICKSON, R.C., LESTER, R.L. (1996). "Isolation and composition of inositolphosphoryl-cremide-type sphingolipids of hyphal forms of *Candida albicans*" *J. Bacteriol.*, **178**, 6223-6226.
- WILLETT, W. C. (1994). Diet and Health: What Should We Eat/ *Science*. 264, 532.
- WILLS, E.D. (1966) Mechanism of lipid peroxide formation in animal tissues. *Biochem J.* **99**, pp. 667-676.
- WILLS, E.D. (1969) Lipid peroxide formation in microsomes. Relationship of hydroxylation to lipid peroxide formation. *Biochem J.* **113**, pp. 333-341.
- WILSON, W.D., TANIÖUS, F., DING, D., KUMAR, A., BOYKIN, D.W., COLSON, P.,
HOUSIER, C., BAILLY, C. (1998). "Nucleic acid interactions of unfused aromatic cations: Evaluation of proposed minor-groove major-groove and intercalation binding modes" *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 10310-10321.
- WISEMAN, H.; SMITH, C.; ARNSTEIN, H. R.; HALLIWELL, B.; CANNON, M. (1991); The antioxidant action of ketoconazole and related azoles: comparison with tamoxifen and cholesterol, *Chem. Biol. Interact.* **79**(2), 229-243.
- WRIGHT, J.B. (1951). The Chemistry of Benzimidazoles. *Chem. Rev.*, **48** : 397.
- YAMAMOTO, M.; CLARK, J. D.; PASTOR, J. V.; GURNANI, P.; NANDI, A.; KUROSU, H.; MIYOSHI, M.; OGAWA, Y.; CASTRILLON, D. H.; ROSENBLATT, K. P.; KURO-O, M. (2005); Regulation of Oxidative Stress by the Anti-aging Hormone Klotho. *The Journal of Biological Chemistry*, **280**, 45, November 11, 38029-38034.
- YODIM, M. B. H., RIEDERER, P. (1997). Understanding Parkinson's disease. *Scientific American*, 52-59.
- YUAN, F., CHEN, D. Z., LIU, K., SEPKOVIC, D. W., BRADLOW, H. L., AUBORN, K. (1999). Anti-estrogenic Activities of Indole-3-carbinol in Cervical Cells: Implication for Prevention of Cervical Cancer. *Anticancer Res.*, **19**, 1673-1680.

- YURDAKUL, Z. (2003). Oksijen ve Canlılar. Erişim: <http://www.klinikbiyokimya.com/seminer/oksijen/oksijen.htm>.
- YOUNG, S. N., ANDERSON, G. M., GAUTHIER, S., PURDY, W. C., (1980) *J. Neurochem.* **34**, 1087–1092.
- ZHANG, L., XING, G.Q., BARKER, J.L., CHANG, Y., MARIC, D., MA, W., LI, B. S., RUBINOW, D.R. (2001). Alpha-Lipoic Acid Protects Rat Cortical Neurons Against Cell Death Induced by Amyloid and Hydrogen Peroxide Through the Akt signalling pathway. *Neurosci Lett.*, **312**, 125–128.
- ZITTOUN, J. (1993). Anemias Due to Disorder of Folate, Vitamin B₁₂ and Transcobalamin Metabolism. *La Revue du praticien*, **43**, 11, 1358-1363.
- ZWEERINK, M.M., EDISON, A.M., WELLS, G.B., PINTO, W., LESTER, R.L. (1992), “Characterization of a novel, potent, and specific inhibitor of serine palmitoyltransferase” *J. Biol. Chem.*, **267**, 25032- 2503.



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ

Sayı : B.30.2.ANK.0.70.00.00/

Ankara

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu

09/01/2008

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ :09/01/2008
TOPLANTI NO :2008-16
DOSYA NO :2008-107
KARAR NO :2008-16-61

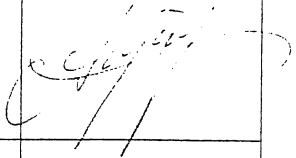
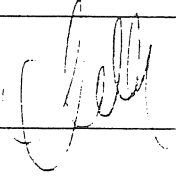
Üniversitemiz Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr.Gülgün Ayhan Kılıçgil'in araştırma yürütücüsü olduğu, Prof.Dr.Benay Can Eke ile Doç.Dr.Canan Kuş, Uzm.Ecz.Ilgar Kerimov, Uzm.Kim.Elçin Deniz Özdamarı'nın ortak çalışmaları olan "Yeni Bazı Heterosiklik Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılması ve Antioksidan Özelliklerin İncelenmesi" başlıklı çalışmaları Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulunda incelenmiş, yapılan inceleme sonucunda çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesine göre uygun bulunarak onaylanmasının, katılan üyelerin oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. Hakan YARDIMCI (Başkan)	Mikrobiyoloji ABD.	Veteriner Fakültesi	E	
Prof. Dr. Eyüp Sabri AKARSU (Başkan Vekili)	Farmakoloji ABD.	Tıp Fakültesi	E	
Prof. Dr. Cahit UÇOK (Üye)	Ağız, Diş, Çene Cerrahisi ABD.	Diş Hekimliği Fakültesi	E	
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY (Üye)	Farmakoloji ABD.	Eczacılık Fakültesi	E	
Doç.Dr.M. Selçuk HAZİNEDAROĞLU (Üye)	Genel Cerrahi ABD.	Tıp Fakültesi	E	
Doç.Dr.Ömer BEŞALTI (Üye)	Cerrahi ABD.	Veteriner Fakültesi	E	
Doç.Dr.Meltem KOLOĞLU (Üye)	Çocuk Cerrahisi ABD.	Tıp Fakültesi	K	

SLI GIBIDIR

Melek BAYBAĞAN
Genel Sekreterlik

Yrd.Doç.Dr.R.Tamay BAŞAĞAÇ GÜL (Üye)	Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji ABD.	Veteriner Fakültesi	K	
Uzm.Vet.Hek.Attila İŞGÖREN (Üye)	Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı	Tıp Fakültesi	E	
Uzm.Vet.Hek.Akife KAYA (Üye)	Referans Veteriner Kliniği	Serbest	K	(izinli)
Uzm.Vet.Hek.Hüseyin DEDE (Üye)		Veteriner Hekimler Derneği	E	

ASLI GİBİDİR



Melek BAYBAGAN
Genel Sekreterlik
Şube Müdürü

ÖZGEÇMİŞ

I. Bireysel Bilgiler

Adı : Fatma
Soyadı : Sözüdönmez
Doğum yeri ve tarihi : Ankara 15.03.1982
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresi : Orta Doğu Teknik Üniversitesi Yurtlar Müdürlüğü Tel : 210 47 81
Telefon : 05372766995
E-posta : fatmasozudonmez@mynet.com

II. Eğitimi

2005-2008 : Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı
 (Yüksek Lisans) (88.4/100)
2001-2005 : Hacettepe Üniversitesi Fen Fak. Kimya (İngilizce) Bölümü (Lisans) (71.0/100)
1996-2000 : Ankara ; Çankaya 50. Yıl Süper Lisesi (4.75/5.0)
1993-1996 : Ankara; Gazi Osman Paşa Ortaokulu (4.90/5.0)
1988-1993 : Ankara ; Şehit Teğmen Kalmaz İlkokulu (Pekiyi)

Yabancı dili : İngilizce

III. Ünvanı : Kimyager

IV. İş Deneyimi :

Staj: Türkiye Petrolleri Anonim Ortaklığı (TPAO) Jeokimya Birimi (30.06.2003-15.08.2003)
 Demak Dış Malz. Paz. ve Dış Tic. Ltd. Şti. – Yönetici Asistanı (26.01.2006-07.07.2006)
 ODTÜ Sağlık ve Kültür İşleri Daire Başkanlığı Yurtlar Müdürlüğü, Öğrenci Konukevi –
 Bilgisayar İşletmeni (25.02.2008 - ...)

V. Bilimsel Etkinlikler

1. Verdiği Seminerler :

2007 : Karboksamido – Asetamido Benzimidazoller ve Diğer Bazı Heterosiklik
 Türevlerin Antimikrobiyal Etkileri
2005 : Lysergic Acid Diethylamide

2. Katıldığı Seminerler :

2006-2007 Bahar Dönemi : Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi
 ‘KARİYER GÜNLERİ’ Seminer Programı

VI. Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

1. Farmasötik ve Medisinal Kimyacılar Derneği (2008).