



T.C.

KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ BENZİMİDAZOL TEMELLİ KİRAL
AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ ve
ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İlknur ÇİÇEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KIRŞEHİR / 2020



T.C.

KIRŞEHİR AHİ EVRAN ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

KİMYA ANABİLİM DALI

**YENİ BENZİMİDAZOL TEMELLİ KİRAL
AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ ve
ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

İlknur ÇİÇEK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Nadir DEMİREL

KIRŞEHİR / 2020

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

İlknur ÇİÇEK

20.04.2016 tarihli Resmi Gazete'de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince; Bu Lisansüstü teze, Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi'nin aboneli olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Fen Bilimleri Enstitüsü'nün belirlemiş olduğu ölçütlere uygun rapor alınmıştır.



ÖNSÖZ

Bu çalışmanın yüksek lisans tez konusu olarak seçiminde yardımcı olan, oluşum aşamalarında bana her zaman yol gösteren, yapıcı eleştirileri ve yorumları ile öğrenme sürecime büyük katkılar sağlayan tez danışmanım Prof. Dr. Nadir DEMİREL'e;

Her zaman desteklerini gördüğüm, benden yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen ve tezin her aşamasında büyük katkılarda bulunan saygıdeğer hocalarım Prof.Dr. Gani Koza'ya; Doç. Dr. Aslıhan GÜNEL'e ve Dr. Öğretim Üyesi Turgay Tunç'a;

Tez projesini desteklediği için Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğüne;

Çalışmalarımı yürüttüğüm Fen Edebiyat Fakültesi Dekanlığına Organik Kimya Laboratuvarını kullanmama imkan sağladığı için;

Ayrıca yoğun çalışmalarım esnasında ilgimden mahrum bıraktığım eşim Yurtsever'e, kızım Gülce ve oğlum Mehmet Kerem Çiçek'e; tez çalışmam esnasında bana moral veren ve yardımlarını esirgemeyen Kimya Yüksek Mühendisleri kardeşim İlker ve eşi Hacer Merve Soner'e, son olarak tüm aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunarım.

Eylül 2020

İlknur ÇİÇEK

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	viii
FIGÜR LİSTESİ.....	x
TABLO LİSTESİ.....	xii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xiii
ÖZET.....	xiv
ABSTRACT.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI.....	2
2.1. Benzimidazol.....	2
2.2 Sentez.....	3
2.2.1 Karboksilik Asitlerle O-Fenilendiaminden Yer Değiştiren Benzimidazollerin Sentezi.....	4
2.3 Kiral Benzimidazollerin Uygulamaları.....	7
2.3.1. Organokatalitörler Olarak Kiral Benzimidazoller.....	7
2.3.2. Asimetrik Aldol Tipi Reaksiyonlar.....	7
2.3.3. Diels-Alder Reaksiyonu.....	8
2.3.4. Enantiyoselektif Klorlama Reaksiyonları.....	8

2.3.5. Asimetrik Michael katılma reaksiyonları.....	8
2.3.6. Metal Ligasyonlu Katalizörler.....	9
2.3.7. Asimetrik Alilik Alkilasyon Reaksiyonları.....	9
2.3.8. Asimetrik Hidrojenasyon Reaksiyonları.....	10
2.3.9. Asimetrik Siklokatılma Reaksiyonları.....	10
2.3.10. Enantioseçici Henry Reaksiyonu.....	11
2.4. Benzimidazol Türevleri ve Antibakteriyel Aktivite.....	12
2.4.1. Monobenzimidazol Türevleri.....	12
2.4.2. 1-Süstitüe Benzimidazoller.....	13
2.4.3. 2-Süstitüe Benzimidazoller.....	13
2.4.4. 1,2-Süstitüe Benzimidazoller.....	15
3. DENEYSEL BÖLÜM.....	17
3.1 Malzeme ve Yöntemler.....	17
3.2 Test Edilen Mikroorganizmalar.....	17
3.3 Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	17
3.4 Ligandların Sentezi.....	18
3.4.1 (S)-3-fenil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) metil) amino) propan-1-ol (4a).....	18
3.4.2 (S)-2-fenil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) metil) amino) etanol (4b).....	22
3.4.3 (S)-3-methyl-2-(((1-tosyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) metil) amino) bütan-1-ol (4c).....	26

4. SONUÇ VE TARTIŞMA	30
4.1 Ligandların Sentezi.....	30
4.2. Farmakoloji	31
4.2.1. Antibakteriyel Aktivite	31
KAYNAKLAR	35



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Benzimidazolün genel yapısı.	3
Şekil 2.2. Benzimidazollerin Tautomerik Formları.	3
Şekil 2.3. Benzimidazol sentezinin genel şeması.	4
Şekil 2.4. 2- substitüe benzimidazolün farklı karboksilik asit kullanılarak sentezi.	5
Şekil 2.5 2-substitüe benzimidazollerin farklı karboksilik asit kullanılarak sentezi.	6
Şekil 2.6. Benzimidazolün sentez mekanizması.	6
Şekil 2.7. Kiral 2-aminobenzimidazol türevleri.	8
Şekil 2.8. Kiral Prolin-benzimidazol türevi.	8
Şekil 2.9. (S,S)-trans-sikloheksan-1,2-diamin ve 2-benzimidazol türevi.	9
Şekil 2.10. Ferrosen kaynaşmış benzimidazolil P / S ligandı.	9
Şekil 2.11. Kiral NH ₂ -benzimidazol türevi.	10
Şekil 2.12. Benzimidazol- kiral ferrosenil P, S-ligandları.	10
Şekil 2.13. Bornil-benzimidazol türevi.	11
Şekil 2.14. L-prolin ve benzimidazol bazlı ligand.	11
Şekil 2.15. 1-Substitüe benzimidazol türevleri 1, 2 ve 3.	13
Şekil 2.16. 1-Substitüe benzimidazol türevi 4.	13
Şekil 2.17. 2-Substitüe benzimidazol türevleri 5, 6.	14
Şekil 2.18 2-Substitüe benzimidazol türevleri 7, 8.	14
Şekil 2.19. 2-Substitüe benzimidazol türevleri 9, 10.	15

Şekil 2.20. 1,2-Substitüe benzimidazol türevleri 11, 12	15
Şekil 2.21. 1,2-Substitüe benzimidazol türevleri 13-16	16
Şekil 4.1. Kiral aminoalkol-benzimidazol hibritlerinin sentezi.	30
Şekil 4.2. Kiral aminoalkol benzimidazol hibritlerindeki metilen gruplarının diastereotopik protonları.	31



FIGÜR LİSTESİ

Figür 3.1. (<i>S</i>)-3-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün ¹ H NMR spektrumu.	19
Figür 3.2. (<i>S</i>)-3-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün ¹ H NMR spektrumu (alifatik kısım).	19
Figür 3.3. (<i>S</i>)-3-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün ¹ H NMR spektrumu(aromatik kısım).....	20
Figür 3.4. (<i>S</i>)-3-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün ¹³ C NMR spektrumu.	20
Figür 3.5. (<i>S</i>)-3-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün IR spektrumu.	21
Figür 3.6. (<i>S</i>)-3-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün LC-MS spektrumu.	21
3.Figür 3.7. (<i>S</i>)-2-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün ¹ H NMR Spektrumu.....	23
Figür 3.8. (<i>S</i>)-2-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün ¹ H NMR Spektrumu (Alifatik Kısım).	23
Figür 3.9. (<i>S</i>)-2-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün ¹ H NMR Spektrumu(aromatik kısım).....	24
Figür 3.10. (<i>S</i>)-2-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün ¹³ C NMR Spektrumu.....	24
Figür 3.11. (<i>S</i>)-2-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün IR Spektrumu	25
Figür 3.12. (<i>S</i>)-2-Fenil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün LC-MS Spektrumu	25
Figür 3.13. (<i>S</i>)-3-Metil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün ¹ H NMR Spektrumu.....	27
Figür 3.14. (<i>S</i>)-3-Metil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün ¹ H NMR Spektrumu (Alifatik Kısım).....	27

Figür 3.15. (<i>S</i>)-3-Metil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün ¹ H NMR Spektrumu (aromatik kısım).....	28
Figür 3.16. (<i>S</i>)-3-Metil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün ¹³ C NMR Spektrumu.....	28
Figür 3.17. (<i>S</i>)-3-Metil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün IR Spektrumu.....	29
Figür 3.18. (<i>S</i>)-3-Metil-2-(((1-tosil-1 <i>H</i> -benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün LC-MS Spektrumu.....	29
Figür 4.1. Gram (+) bakterilerinin inhibisyon çapını (mm) gösteren fotoğraf. (Zon numarası 1 ve 2, bileşik 4b 'ye karşılık gelir; Zon numarası 3 ve 4, bileşik 4a 'ya karşılık gelir; Zon numarası 5 ve 6, bileşik 4c 'ye karşılık gelir.).....	33
Figür 4.2. Gram (-) bakterilerinin inhibisyon çapını (mm) gösteren fotoğraf. (Zon numarası 1 ve 2, bileşik 4b'ye karşılık gelir; Zon numarası 3 ve 4, bileşik 4a'ya karşılık gelir; Zon numarası 5 ve 6, bileşik 4c'ye karşılık gelir.).....	34
Figür 4.3. Maya (<i>C. Albicans</i>) inhibisyon çapını (mm) gösteren fotoğraf. (Zon numarası 1 ve 2, bileşik 4b'ye karşılık gelir; Zon numarası 3 ve 4, bileşik 4a'ya karşılık gelir; Zon numarası 5 ve 6, bileşik 4c'ye karşılık gelir.).....	34

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin 4a, 4b ve 4c' nin farklı Gram (+), Gram (-) ve mayaya karşı inhibisyon zon çapları (mm).	33
---	----



SİMGE VE KISALTMALAR

Simgeler	Açıklama
Et₂O	: Dietil Eter
NaHCO₃	: Sodyum bi Karbonat
Na₂SO₄	: Sodyum Sülfat
EtOAc	: Etil Asetat
MeOH	: Metanol (Metil Alkol)
D₂O	: Döteryum Oksit
KBr	: Potasyum Bromür
KI	: Potasyum İyodür
Kısaltmalar	Açılama
HIV	: İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
MRSA	: Metisiline Dirençli <i>Staphylococcus Aureus</i>
MHz	: Megahertz
MHA	: Mueller- Hinton Agar
DMF	: Dimetilformamid
TLC	: Thin Layer Chromatography (İnce Tabaka Kromatografisi)
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
IR	: Kızılötesi Spektroskopisi
LC-MS	: Sıvı Kromatografisi-Kütle Spektrometresi

ÖZET

YÜKSEK LİSANS TEZİ

YENİ BENZİMİDAZOL TEMELLİ KİRAL AMİNOALKOLLERİN SENTEZİ ve ANTİMİKROBİYAL ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

İlknur ÇİÇEK

Kırşehir Ahi Evran Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Nadir DEMİREL

Yeni üç adet kiral aminoalkol-benzimidazol hibritleri **4a**, **4b** ve **4c** ticari olarak elde edilen kiral aminoalkoller [*S(-)*- fenilalaninol, *S(+)*-fenilglisinol ve *S(+)*-Leusinol] ile 2-(klorometil)-*N*-tosil-1-*H*-benzimidazolün reaksiyonundan sentezlenmiştir. Sentezlenen bütün bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemler IR, NMR ve LC-MS ile karakterize edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin **4a**, **4b** ve **4c** önemli patojenlere karşı antimikrobiyal etkileri kuyu-difüzyon metodu kullanılarak araştırılmıştır. Bu kiral üç bileşik oldukça etkin antimikrobiyal etki sergilemişlerdir.

Eylül 2020, 61 Sayfa.

Anahtar Kelimeler: Aminoalkol, spektroskopik, patojen, difüzyon, anti-mikrobiyal.

ABSTRACT

MASTER OF SCIENCE THESIS

SYNTHESIS OF CHIRAL AMINOALCOHOL BASED BENZIMIDAZOLES AND INVESTIGATION OF THEIR ANTIMICROBIAL ACTIVITIES

İlknur ÇİÇEK

Kırşehir Ahi Evran University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Chemistry Department

Supervisor: Prof. Dr. Nadir DEMİREL

New three chiral aminoalcohol-benzimidazole hybrids have been synthesised from commercially available amino alcohols [*S*(+)-*Phenylglycinol*, *S*(-)-*Phenylalaninol* and *S*(+)-*Leuicinol*] and 2-(chloromethyl)-*N*-tosyl-1-*H*-benzimidazole. The synthesized compound entirely characterized by IR, NMR, and LC-MS analysis. The antimicrobial properties of compounds **4a**, **4b** and **4c** against important pathogens were investigated by the well-diffusion method. These new chiral compounds have demonstrated significant antimicrobial activity.

September 2020, 61 Pages

Keywords: Aminoalcohol, spectroscopic, pathojen, diffusion, anti-microbial.

1. GİRİŞ

İlk olarak 1872'de Hobrecker tarafından sentezlenen Benzimidazol, birçok doğal üründe bulunan önemli bir heterosiklik bileşiktir.[1-7] Tıbbi kimyada, benzimidazol türevleri en önemli ve güçlü yapılardan biridir.[8-13] Enflamatuvar, analjezik, antioksidan, anti-hipertansif ve antikanser aktivitelerinden dolayı ilaç keşiflerinde önemli rol oynarlar.[14-19] Ayrıca, benzimidazol halkasını taşıyan bileşikler insan sitomegalo, HIV ve grip gibi çeşitli virüslere karşı önemli aktivite göstermektedir.[20-23] Son yıllarda, bazı benzimidazol türevlerinin kayda değer antibakteriyel aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.[24-32]

Benzimidazollerin kiral yönleri, tıp alanındaki çok sayıda terapötik ajan kategorisindeki benzimidazoller üzerindeki sayısız çalışma nedeniyle fazla dikkat çekmemiştir. Özellikle son yıllarda bifonksiyonel benzimidazollerin ortaya çıkmasından sonra, benzimidazol türevlerinin kiral uygulamalarında güçlü araştırmalar başlamıştır.

Benzimidazoller, rijit yapıları, hidrojen bağları oluşturma kabiliyetleri, bazik özellikleri, ($pK_a = 5.4$) yüksek kararlılıkları, nükleofilik özellikleri, kiral birimin kolay entegre edilmesi ve benzen halkasına kaynaşık pirol ve piridin tipi azot atomlarına sahip olmalarından dolayı kiral işlemlerde önemli bir rol oynamıştır.[5,6,33]

Bir kimyasal maddenin biyolojik ve farmakolojik özellikleri, bileşiğin kiral doğasından etkilenir. Biyolojik işlemlerde asimetric merkezler büyük öneme sahiptir. Bir organizmanın bu moleküllere tepkisi, bu moleküllerin biyolojik reseptörlere nasıl uyduğuna bağlıdır. Anti-fungal, böcek öldürücüler, anti-aritmik, antihistaminik ve anti-kanser ve anti-mikrobiyal gibi ilaçlar olarak kiral kimyasalların kullanılması, aşırı ilaç kullanımının yanı sıra istenmeyen toksik ve ekolojik etkileri de azaltır.[34-36]

Benzimidazol türevlerinin antimikrobiyal aktivitesine kapsamlı bir genel bakış sağlayan birçok inceleme makalesi yayınlanmıştır.[37-40]

Bu nedenle kiral aminoalkol-benzimidazol hibritleri sentezlenerek bu bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri kuyu-difüzyon metodu kullanılarak araştırılacaktır.

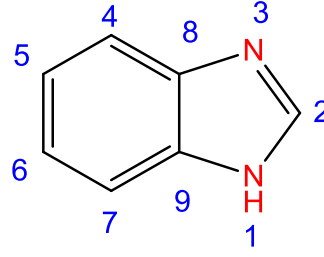
2. KAYNAK ARAŞTIRMASI

2.1. Benzimidazol

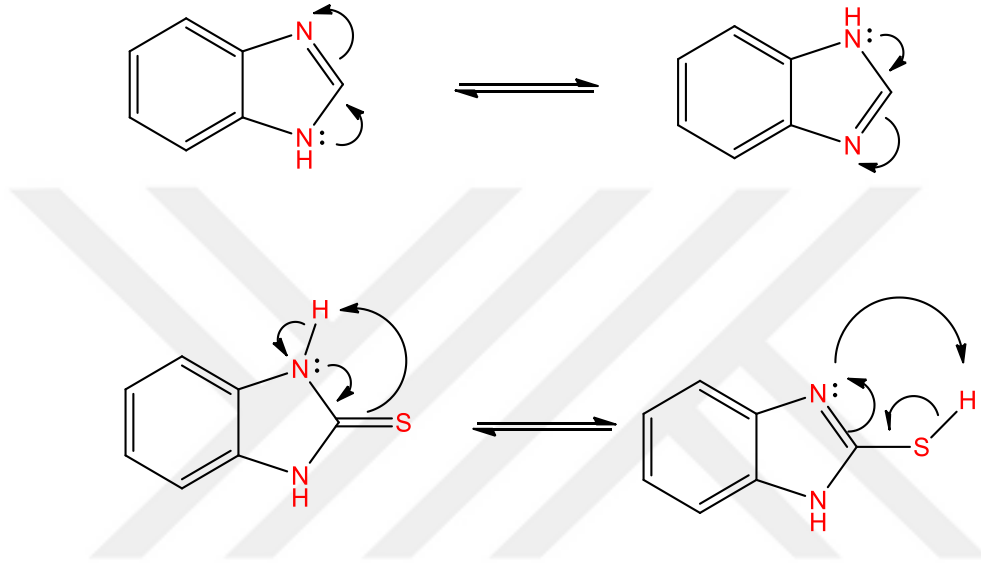
Benzimidazoller, 1*H*-benzimidazol veya 1,3-benzodiazole olarak da bilinen imidazolün benzo türevleridir. (Şekil 2-1). Hem benzimidazol hem de tiobenzimidazol iki eşdeğer tautomerik formlardadır (Şekil 2-2). 1944 Yılında, Woolley benzimidazollerin optimum biyolojik tepkilerin ortaya çıkmasında pürinlere benzer bir terapötik potansiyel gösterdiğini kanıtladı. [41] Son yıllarda, özellikle ilaç endüstrisindeki uygulamaları, [42 - 46], tarımda mantar ilaçları [47,48] ve endüstride benzimidazoller çok önem kazandı. [49-51] Ayrıca, benzimidazoller birçok organik reaksiyonlarda önemli ara ürünler olarak kullanılır. [52] Şu anda piyasada benzimidazol yapısı içeren çok sayıda ilaç vardır, örneğin *omeprazol* (proton pompa inhibitörleri), *albendazol* içeren (antelmintik), *mebendazol* (antimikrobiyal) ve *enviradin* (antiviral). [43, 53]

Benzimidazoller en yaygın olarak *o*-fenilendiamin ile karboksilik asitler, asit klorürler ve aldehitler gibi karbonil içeren bileşiklerle, polifosforik ve hidroklorik asitlerin reaksiyonundan hazırlanmıştır. [54 - 57] *o*-Fenilendiamin karbon disülfür ile reaksiyona girdiğinde [58] veya hidrazinerjikopamid [59], 1*H*-benzo [d] imidazol-2-tiyoller üretilmiştir. Ayrıca, *o*-fenilendiaminler siyanojen bromürle reaksiyona girer veya üre, 1*H*-benzo [d] imidazol-2-aminler ve 1*H*-benzo [d] imidazol-2 (3*H*) sırasıyla üretilirler. [58, 60]

Fenilendiaminler ve fitalik anhidritden benzimidazol izoindolonlarının hazırlanmasında [61, 62], ayrıca *o*-fenilendiamin ve sakarin ile 2- (*o*-sülfamoilfenil) benzimidazollere ilişkin raporlar da vardır. [63]. Bu tür reaksiyonlar daha fazla türev olma potansiyeline sahip benzimidazollerin hibrit sentezi için uygun stratejiler sağlar. Bunun yanında benzimidazollerin sentezlemek için fenilendiaminler, *o*-nitro arilaminler, sikloheksankarbonil klorür ile 2-sikloheksil-1*H*-benzimidazollerin üretilmesinde de kullanılmıştır. [64]



Şekil 2.1. Benzimidazolün genel yapısı.



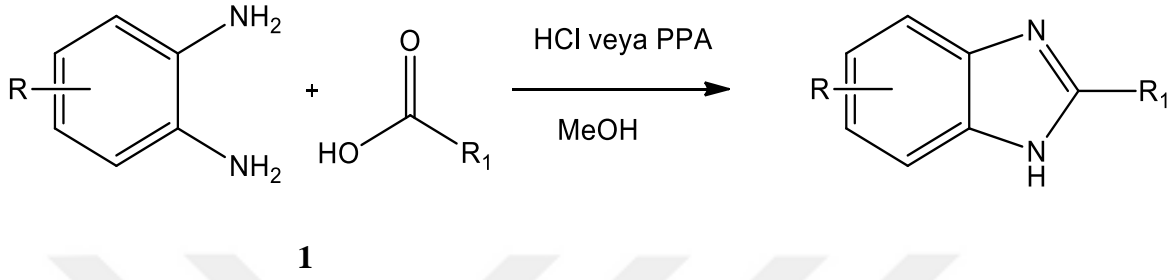
Şekil 2.2. Benzimidazollerin Tautomerik Formları.

2.2 Sentez

Benzimidazollerin sentezi için iki yaygın yöntem vardır. Birincisi karboksilik asitlerle veya bunların türevleriyle *o*-Fenilendiaminin bağlanmasından. İkincisi oksidatif siklo-dehidrojenasyonu Schiff bazlarının çok sayıda asit ve aldehytlerin mevcudiyetlerinden dolayı bu öncüllerden çok sayıda benzimidazol hazırlanmıştır.

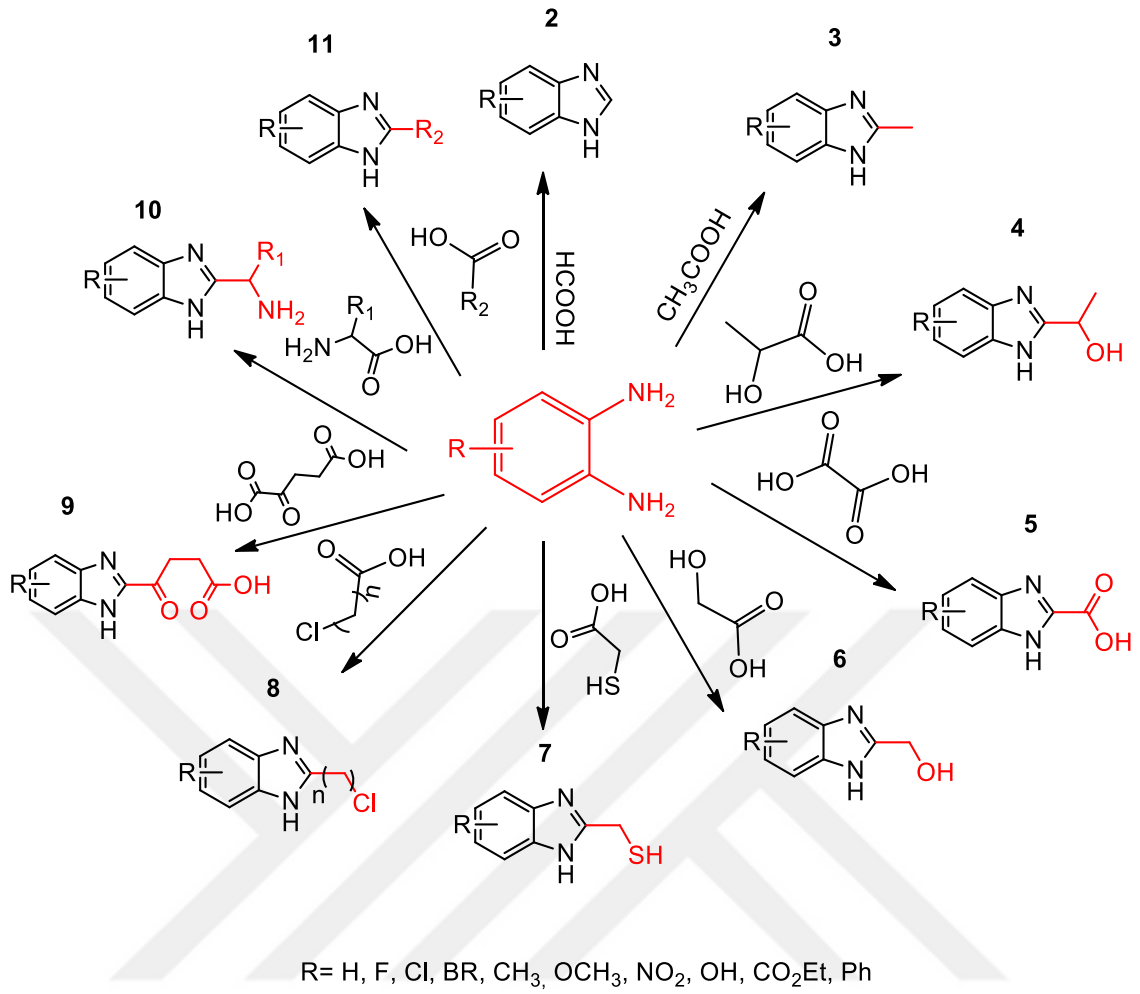
2.2.1 Karboksilik Asitlerle O-Fenilendiaminden Yer Değiştiren Benzimidazollerin Sentezi

Hidroklorik asit mevcudiyetinde fenilendiaminler farklı tipte karboksilik asitler veya polifosforik asit ile 2-substitüent benzimidazoller hazırlanır. (Şekil 2-3) [58, 65-83]

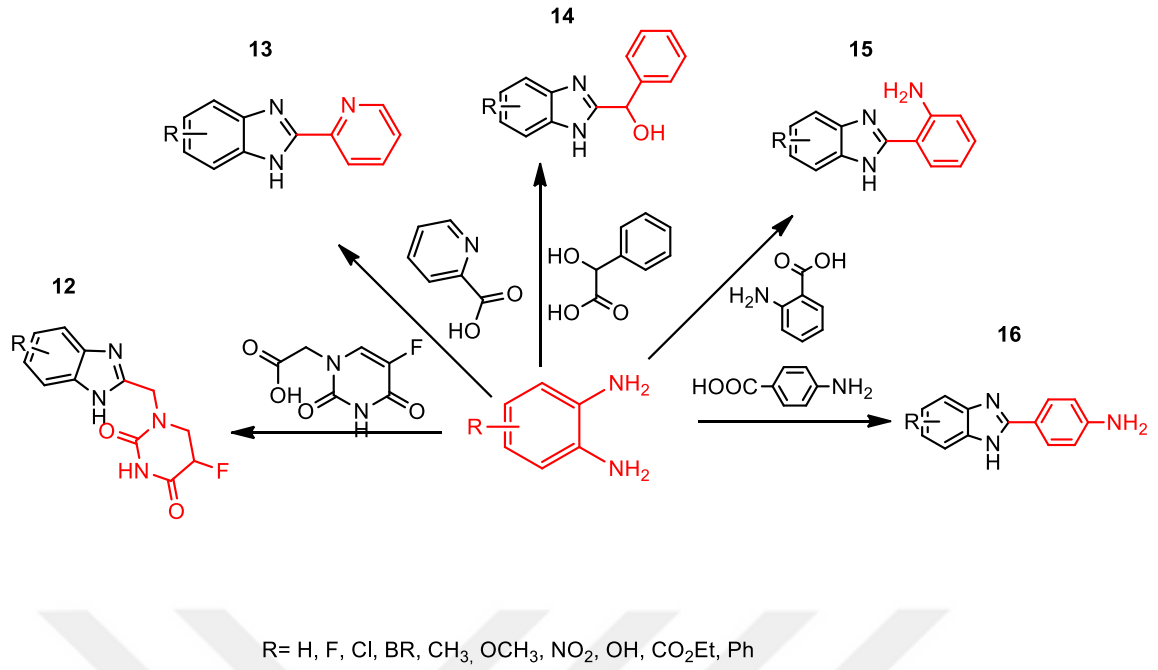


Şekil 2.3. Benzimidazol sentezinin genel şeması.

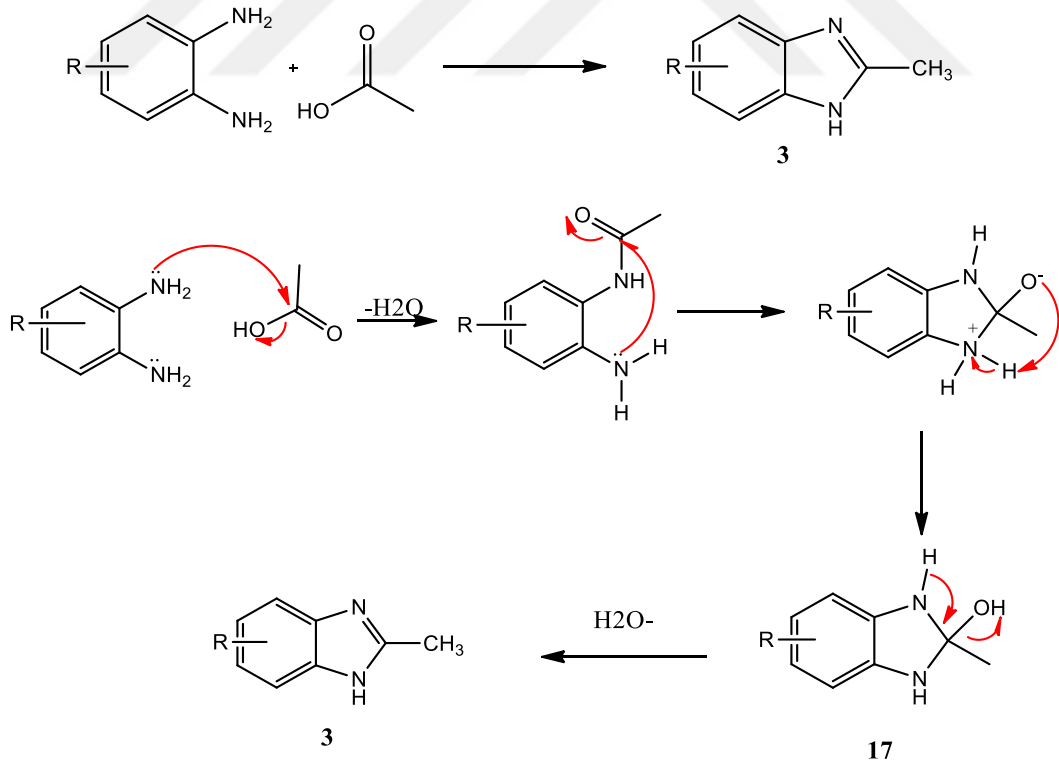
Bu reaksiyon için mekanizma, amino grubunun karboksilik asidin karbonil karbonunun nükleofilik eklenmesini, amidi oluşturan, ardından ikinci bir nükleofilik adımı içeren diğer amino grubunun alkol ilavesi ara maddesi **17** ile sonuçlanan; dehidrasyondan sonra benzimidazolü **3** (Şekil 2-4) oluşturulmasını içerir. İşlevi karboksilik asidi aktive etmek olan polifosforik veya hidroklorik asit, karbonil grubunun nükleofilik atağa daha duyarlı hale getirilmesi için reaksiyon tarafından katalizlenir.



Şekil 2.4. 2- substitüe benzimidazolün farklı karboksilik asit kullanılarak sentezi.



Şekil 2.5 2-substitüe benzimidazollerin farklı karboksilik asit kullanılarak sentezi



Şekil 2.6. Benzimidazolün sentez mekanizması.

2.3 Kiral Benzimidazollerin Uygulamaları

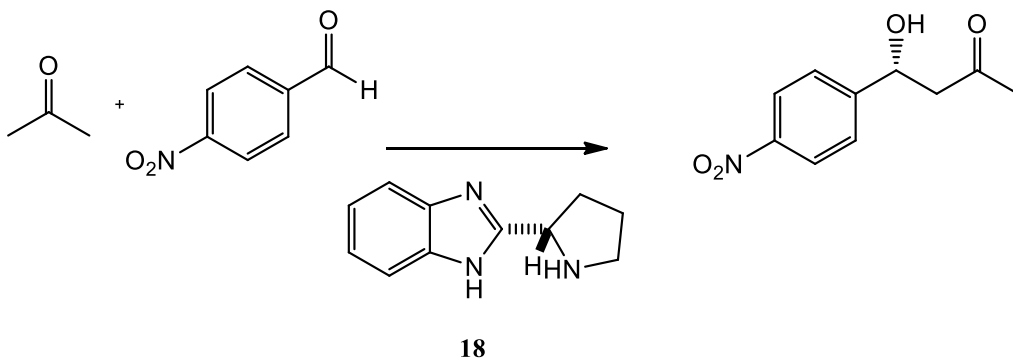
2.3.1. Organokatalitörler Olarak Kiral Benzimidazoller

Organokatalizör olarak kirale benzimidazol türevlerinin önemli katkıları sadece son 15 yılda ortaya çıkmıştır. Benzimidazolün bazı bir karakteri vardır ve hidrojen bağlama yeteneği, organokatalizör olarak gelişimine katkıda bulunmuştur. Aromatik benzimidazol halkasının varlığı, reaksiyonlar sırasında çok gerekli bir katı konformasyon sunmaktadır. Uygun reaksiyonlar için ilave heterosiklik bir azot atomu veya bir amino grubu molekülün hem baz olarak çalışmasına izin verir hem de Brønsted asidi olarak hidrojen bağı oluşumu için bir asidik hidrojen sunmasına olanak sağlar. Najera ve Yus tarafından, Michael katılmaları, aldol reaksiyonları, nükleofilik substitüsyon reaksiyonları gibi reaksiyonlarda, hidrojen bağı etkileşimleri yapabilen kirale benzimidazollerin uygulamalarını kapsayan bir makale kısa bir süre önce yayınlanmıştır. [84]

2.3.2. Asimetrik Aldol Tipi Reaksiyonlar

Stereoselektif aldol reaksiyonları birçok araştırmacı tarafından kapsamlı bir şekilde araştırılmıştır. Re veya Si yüzündeki saldırıyı içeren yüz seçiciliği, sandalyeye benzer bir geçiş durumunda asimetrik bir etkiye sahiptir ve diastereomerik geçiş durumlarında eşdeğer olmayan hidrojen-bağı etkileşimleri sunabilen organik bazlar daha yüksek enantioseçiciliği indüklemeye daha etkindirler. Doğal olarak, ilave bir heterosiklik azot grubu ile kaynaşmış benzimidazol, bu açıdan daha iyi bir organokatalizör olarak kabul edilmiştir.

Landais [85], mükemmel reaksiyon hızı ve enantiomerik fazlalığı olan aseton ve 4-nitrobenzaldehit arasındaki asimetrik aldol reaksiyonu için organokatalitör olarak bifonksiyonel benzimidazol pirolidin **18**'i kullandı. [86]



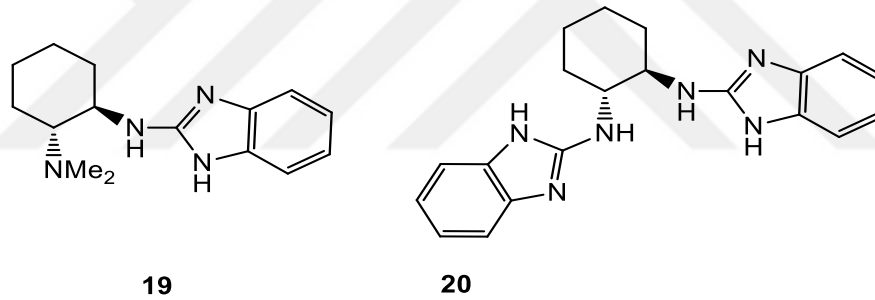
Şekil 2.7. Bifonksiyonel benzimidazol pirolidin.

2.3.3. Diels-Alder Reaksiyonu

Diels-Alder reaksiyonu, organik sentez reaksiyonları içerisinde en yaygın olanlarından biridir. İki sigma bağı oluşturur ve böylece aynı anda dört stereojenik merkez oluşturabilmektedir. Konserted Diels-Alder reaksiyonlarının cis-syn doğası, tek bir izomer elde etmek için uygun asimetrik etkinin kullanılmasıyla arttırılabilir, bu örnekler birçok örnekte başarılmıştır. Pek çok başarılı asimetrik Diels-Alder reaksiyonu, kiral metal ligandlarından ve uygun metallerinin kullanılmasından oluşan kiral Lewis asit katalizörlerinin kullanımını, ardından uygun bir metalin kullanılmasıyla dienofil kısmına bağlanan kiral yardımcı maddenin kullanımını içerir.

2.3.4. Enantiyoselektif Klorlama Reaksiyonları

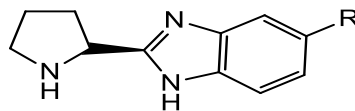
β -Ketoesterlerin ve 1,3-diketon türevlerinin enantiyo seçicilik organokatalitik α -klorlanması Alonso tarafından geliştirilmiştir. [87] Alonso bu tepkimede bifonksiyonel kiral 2-aminobenzimidazol türevlerini **19,20** kullanmıştır.



Şekil 2.7. Kiral 2-aminobenzimidazol türevleri.

2.3.5. Asimetrik Michael katılma reaksiyonları

Reddy, sikloheksanon ve nitrostiren türevleri arasındaki Michael katılmaları için yeni geliştirilen organokatalizörleri kullandı. [88]

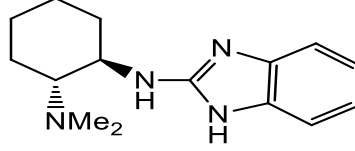


- 21: R= H**
22: R= Me
23: R= COOMe

Şekil 2.8. Kiral Pirol-benzimidazol türevi.

İlginç bir şekilde, bu reaksiyon için organokatalizör **21**, diğer organokatalizör türevleri **22** ve **23** ile karşılaştırıldığında daha iyi verim ve enantioselektiflik sağladığı gösterilmiştir.

Najera ve ark. [89] Michael katılma tepkimelerinde (*S,S*)-trans-sikloheksan-1,2-diamin yapısına bağlı 2-benzimidazol türevi **19**' u kullanmışlardır.



19

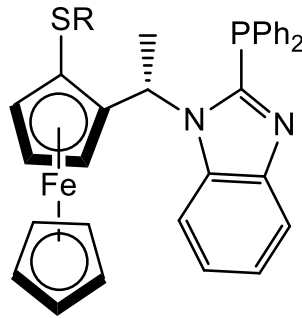
Şekil 2.9. (*S,S*)-trans-sikloheksan-1,2-diamin ve 2-benzimidazol türevi.

2.3.6. Metal Ligasyonlu Katalizörler

Etkili enantiyo seçicilik / diastereyo seçicilik birkaç faktöre bağlıdır. Bunlar arasında en önemlisi, geçiş halindeki yapısal sağlamlıktır. Kiral benzimidazolleri içeren kiral işlemlerde en önemli sonuç, ligand olarak kiral benzimidazolleri içeren metal katalizli asimetric reaksiyonlardan elde edilmiştir.

2.3.7. Asimetric Alilik Alkilasyon Reaksiyonları

Kiral ferrosenil hetero-bidentat P / S ligandları Chan tarafından geliştirilmiştir. [90] Bunların arasında, Pd'ye bağlanmış olan merkezi ve düzlemsel kiraliteye sahip ferrosen kaynaşmış benzimidazolil P / S ligand **24**, indollerin asimetric alilik alkilasyonunda % 96'ya kadar enantioseçicilik gösterdiği bulunmuştur.

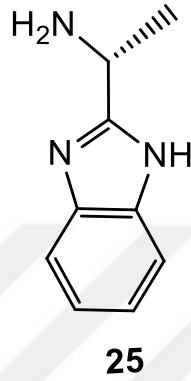


24

Şekil 2.10. Ferrosen kaynaşmış benzimidazolil P / S ligandı.

2.3.8. Asimetrik Hidrojenasyon Reaksiyonları

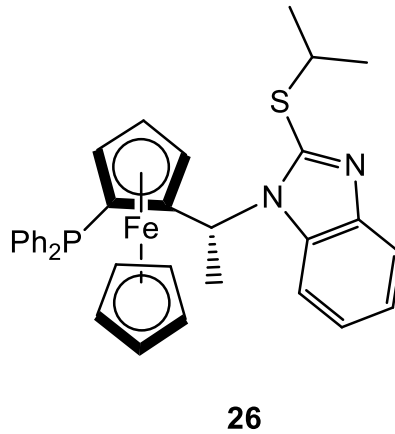
Şaşırtıcı bir şekilde, Ru, Rh ve I metal katalizörlerinin kiral benzimidazollerle indirgeme işlemlerinde kullanılması Ru için 2009'da rapor edildi. [91] Sandoval, kiral NH₂ benzimidazol ile birkaç Ru ile kompleks oluşturan kiral katalizör geliştirmiştir. Bu kiral Ru-katalizörlerinin, aril ketonların asimetrik hidrojenlenmesi için oldukça etkili olduğu bulundu.



Şekil 2.11. Kiral NH₂ -benzimidazol türevi.

2.3.9. Asimetrik Siklokatalıma Reaksiyonları

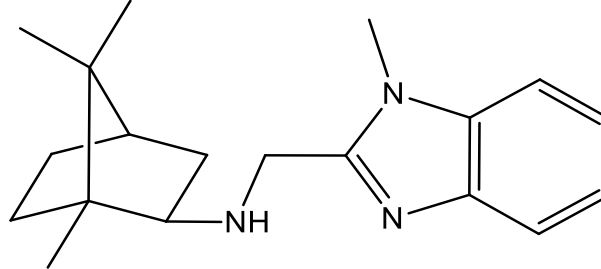
Xiang-Ping Hu tarafından geliştirilen, yeni benzimidazol- kiral ferrosenil P, S-ligandları, azometin ylidler ve siklik enonlar arasındaki 1,3-dipolar siklokatalıma tepkimelerinde çok yüksek oranda endo: exo diastereyo seçicilik ve mükemmel enantiyo seçicilik sergiledikleri bulunmuştur. [92] Bu çalışmada **26** nolu bileşik ferrosen-benzimidazol hibrit katalizörü olarak kullanılmıştır.



Şekil 2.12. Benzimidazol- kiral ferrosenil P, S-ligandları.

2.3.10. Enantioseçici Henry Reaksiyonu

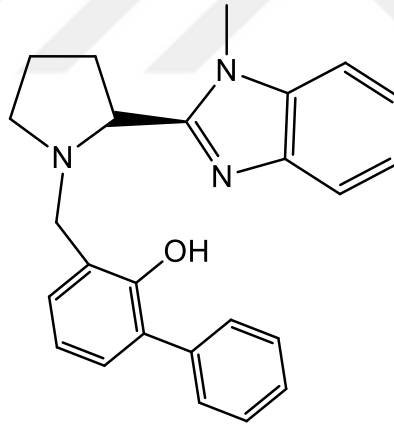
C1 simetrik benzimidazol-bornil amin Cu kompleksi asimetrik Henry tepkimesinde Gong tarafından uygulandı ve % 88'e kadar enantiyo seçicilik elde edildi. [93] Bu çalışmada **27** nolu bileşik bornil-benzimidazol hibrit katalizörü olarak kullanılmıştır.



27

Şekil 2.13. Bornil-benzimidazol türevi.

Ayrıca Sun, asimetrik Henry reaksiyonunda **28** nolu L-prolin ve benzimidazol bazlı ligandın bakır asetat kompleksini (Bronsted bazı) kullandı. [94]



28

Şekil 2.14. L-prolin ve benzimidazol bazlı ligand.

Kiral benzimidazol türevleri yukarıda özetleri verilen tepkimelerin dışında birçok metal bazlı asimetrik tepkimelerde katalizör olarak kullanılmıştır. Ayrıca kinetik rezölüsyon ve kiral moleküler tanımda kullanılmışlardır. Bu konu ile ilgili kapsamlı bir çalışma 2017 yılında yayınlanmıştır. [95]

2.4. Benzimidazol Türevleri ve Antibakteriyel Aktivite

Bakterilerin neden olduğu bulaşıcı hastalıklar, geçmişte dünya genelinde yüksek ölüm oranlarına yol açmıştır. 1940'larda penisilinin aktif bir antibakteriyel madde olarak kullanılmasından sonra, doğal ve sentetik antibiyotiklerin çeşitliliğinin yayılması insan sağlığına ölçülemez bir fayda sağlamıştır. Bununla birlikte, patojenik bakteriler sayısız antibakteriyel maddeye karşı direnç geliştirmiş, bakteriyel direncin yaygın şekilde ortaya çıkmasını hızlandırarak tedavi seçeneklerini ciddi şekilde sınırlandırmıştır. Benzimidazol ve türevleri, antibakteriyel, antifungal, antiviral ve antiparazit gibi biyolojik aktiviteye sahip aktif madde sınıflarıdır; ayrıca reseptör antagonizmi ve enzim inhibe edici aktiviteler de göstermektedirler.[96-99]

Benzimidazol ve türevleri üzerine çalışmalar, araştırmacıların 1955'te 5,6-dimetilbenzimidazolün vitamin B12'nin bir parçası olduğunu tespit edene kadar 100 yıldan uzun süredir yürütülmüştür. Bu gerçek, bilim adamlarının benzimidazol bazlı bileşiklerin bakteri üremesini önlemede hem güvenli hem de etkili olduklarını fark etmelerini sağlamıştır. Benzimidazolün klinikte antibakteriyel ilaçlar olarak kullanılabilmesi gösterilmiştir. Araştırma sonuçlarına göre, benzimidazolün antibakteriyel mekanizması, pürin'e yapısal benzerliklerinden kaynaklanmaktadır. Pürinin bakteriyel hücre duvarındaki nükleik asitlerin ve proteinlerin biyosentezinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Rekabetçi inhibitörler olarak, benzimidazolün pürinin yerini alabilir, böylece temel bileşenlerin biyosentezini bloke ederek, bakteri üremesini inhibe edebilir veya öldürebilir.

Aktif benzimidazol grupları içeren üç temsili bileşik sınıfı ticari olarak antimikrobiyal ilaç olarak üretilmiştir. Örneğin, tiyabendazol, teratojenite, kanserojenlik ve mutajenlikten yoksun etkili geniş spektrumlu antibakteriyeldir ve esas olarak mantarların neden olduğu çeşitli bitki hastalıklarını kontrol etmek için kullanılır. Şu anda, mevcut kullanımdaki etkili antibakteriyel ilaçlarındakilerden farklı etki mekanizmasına sahip yeni benzimidazolüleri keşfetmeye acil ihtiyaç duyulmaktadır. [100]

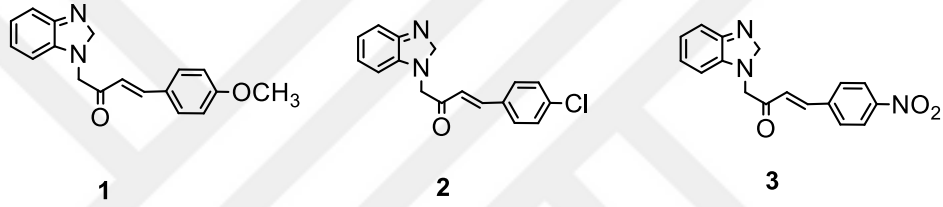
2.4.1. Monobenzimidazol Türevleri

Önemli sentetik antibakteriyel maddeler olarak, monobenzimidazolüleri, benzimidazol sınıfının büyük bir kısmını oluşturur. Bu nedenle birçok araştırmacı, etki mekanizmaları, antibakteriyel faaliyetler ve yapı-aktivite ilişkilerini incelemişlerdir.

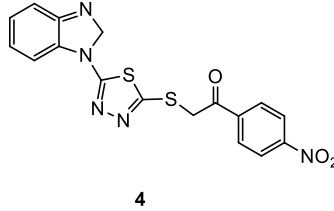
2.4.2. 1-Süstitüe Benzimidazoller

Benzimidazolün heterosiklik bir grup olarak önemi göz önüne alındığında, sentezlenen tüm bileşiklerin biyolojik olarak aktif olduğu ve tıbbi kimyada çok önemli olduğu sonucuna varılabilir.

Phillip kondensasyonu ve aldol kondensasyonu yöntemi ile yeni benzimidazol kalkanları sentezlemiştir.[101] 1 ile 3 nolu bileşikler *Escherichia coli*'ye karşı mükemmel aktivite sergilemişlerdir. Benzimidazol iskeletine olan ilgiden dolayı . [102] Benzimidazol temelli α -bromo ketonları ve tiyadiazollerini sentezlemişler ve bu bileşiklerin *S. aureus* ve *E. Coli*'ye karşı antimikrobiyal etkilerini disk-difüzyon yöntemi ile test etmişlerdir. Bunlar arasında, bileşik 4'ün siprofloksasin ile karşılaştırıldığında Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı kayda değer bir aktiviteye sahip olduğu bulunmuştur.



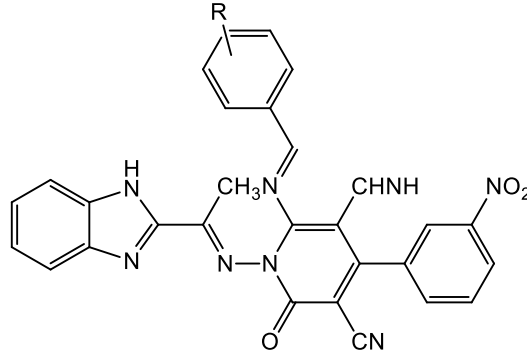
Şekil 2.15. 1-Süstitüe benzimidazol türevleri 1, 2 ve 3.



Şekil 2.16. 1-Süstitüe benzimidazol türevi 4.

2.4.3. 2-Süstitüe Benzimidazoller

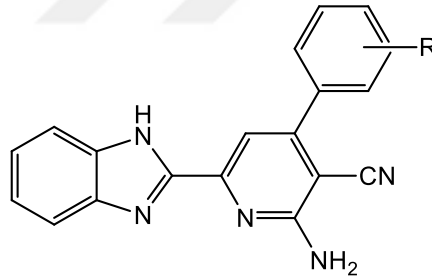
2-Piridonların, bakteriyel tip II DNA topoizomerazlarına [103] karşı benzersiz bir etki sergilediği gözlemlenmiştir. Bu nedenle, 2-piridin grubunu taşıyan bir dizi benzimidazol, [104] sentezlenmiştir. Bileşik 5 ve 6'nın güçlü anti bakteriyel etkiye sahip oldukları in vitro antibakteriyel aktivite çalışmalarının sonucunda gözlemlenmiştir.



5: R= 3-F; 6: R= 3-NO₂

Şekil 2.17. 2-Substitüe benzimidazol türevleri 5, 6.

Bazı yeni 2-substitüe benzimidazol türevleri, [105] mikrodalga kullanılarak 2-nitroanilin'in çeşitli karboksilik asitlerle kondensasyonundan elde edilmişlerdir. Antibakteriyel aktivite çalışmalarının sonucunda, sentezlenen bileşiklerden **7** nolu bileşik *P. aeruginosa*'ya karşı kayda değer bir aktivite göstermiş ve **8** nolu bileşik *E. coli*'ye karşı siprofloksasine · HCl'ye göre daha iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur.



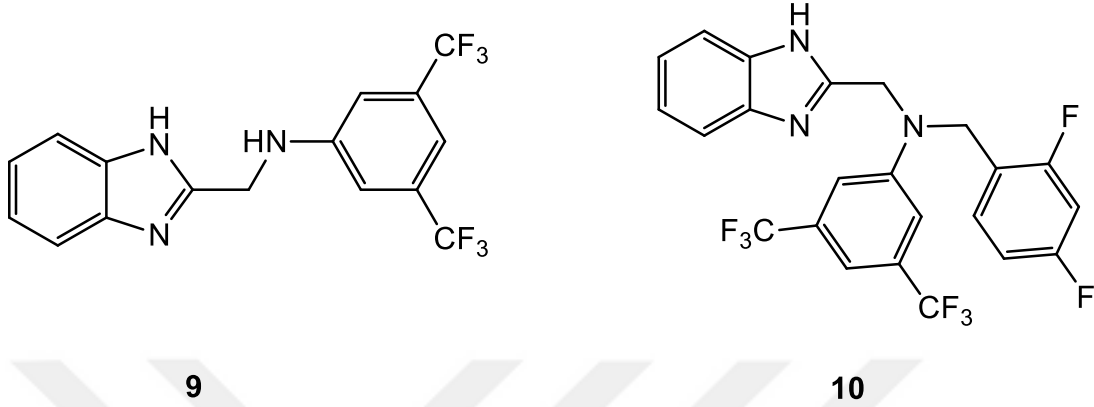
7: R= 4-OCH₃; 8: R= 3,4-OCH₃

Şekil 2.18 2-Substitüe benzimidazol türevleri 7, 8.

İlginç bir şekilde, test edilen bileşiklerin Gram negatif bakterilere kıyasla Gram pozitif bakterilere karşı daha etkili oldukları tespit edilmiştir. Antibakteriyel etkinin üretilmesinde güçlü lipofilik karakterin önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır. Lipofilik özellik biyolojik sistemlerdeki membran geçirgenliği ile ilgilidir.

Flukonazolün, terapötik etkinliği iyi olan önde gelen bir birinci basamak antifungal ajan olduğu göz önüne alındığında, [106] antimikrobiyal ajanlar olarak potansiyellerini araştırmak için bir dizi yeni benzimidazol türevi sentezledi. Şaşırtıcı bir şekilde, bu bileşikler

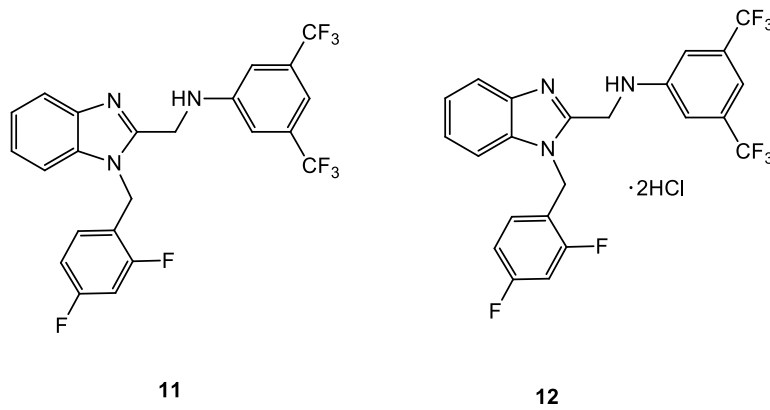
sadece antifungal aktivite değil aynı zamanda üstün geniş spektrumlu antibakteriyel aktivite de göstermişlerdir. Antibakteriyel çalışma sonuçları, bileşik **9** ve **10**'nun, test edilen tüm bakterilere karşı etkili olduğunu özellikle bileşik **9** 'un *S. aureus*'a karşı *kloromisinetin* ve *norfloksasinden* dört kat daha aktif olduğu görülmüştür.



Şekil 2.19. 2-Substitüe benzimidazol türevleri **9**, **10**.

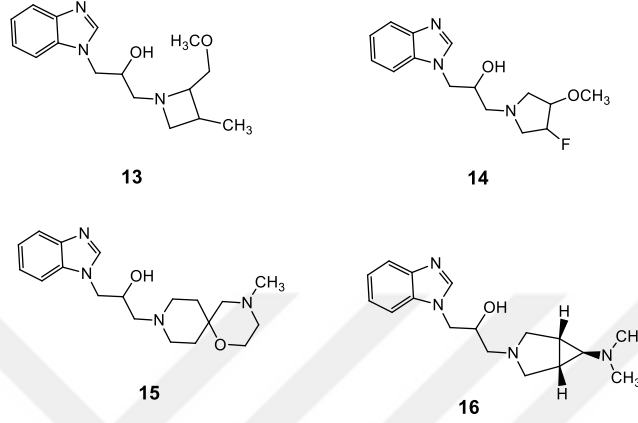
2.4.4. 1,2-Süstitüe Benzimidazoller

MRSA'nın direncine karşı mücadele etmek için yeni benzimidazol türevlerini sentezlemişlerdir.[107]. Bu bileşikler referans antibiyotiklere eşdeğer veya daha iyi aktivite göstermişlerdir. Bunların arasında, 2,4-diflorobenzil grubu içeren **11** nolu bileşik *E. coli*'ye *B. proteus* ve *B. Subtilis* karşı referans antibiyotik chloromycetin'den iki kat daha güçlü aktivite göstermiştir. Buna ilaveten, **12** nolu bileşiğin hidrokloratı, aynı testlerde *B. subtilis*, *S. aureus* ve *M. luteus*'a karşı chloromycetin benzer veya daha iyi aktivite gösterdiği tespit edilmiştir.



Şekil 2.20. 1,2-Süstitüe benzimidazol türevleri **11**, **12**.

2013 yılında 2-metilbenzimidazollerin amino alkol türevlerini sentezledi.[108]. Bütün bileşiklerin, *E. coli* ve *S. aureus*'a karşı antibakteriyel aktiviteleri cup-plate yöntemi kullanılarak test edildi. Siprofloksasin ve norfloksasin standart ilaç olarak kullanıldı. **13-16** nolu bileşiklerinin orta ila iyi antibakteriyel aktiviteye sahip oldukları tespit edildi.



Şekil 2.21. 1,2-Substitüe benzimidazol türevleri **13-16**.

3. DENEYSEL BÖLÜM

3.1 Malzeme ve Yöntemler

Kullanılan kimyasallar ve çözücüler Fluka ve Merck marka olup, gerekli basamaklarda uygun yöntemlerle saflaştırılmıştır. IR spektrumları 4000–400 cm^{-1} bölgesinde Nicolet-6700 ATR-FT-IR spektrometresinde ölçülmüştür. Erime noktaları Thermo Fisher Scientific Electrothermal 9100 cihazı kullanılarak ölçülmüştür. ^1H (300 MHz) ve ^{13}C (75 MHz) NMR spektrumları Bruker Ultrashield FT-NMR spektrometresi ile ölçülmüştür. Kütle spektrumları metanol / asetonitril karışımı içinde Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max LC-MS-MS spektrometreleri ile ölçülmüştür. Çevirme açıları ANTON PAAR MCP100 model polarimetre kullanılarak ölçülmüştür.

3.2 Test Edilen Mikroorganizmalar

Patojen Bakteri Kültürleri: *Staphylococcus aureus* ATCC25923, *Escherichia coli* ATCC1280, *Salmonella typhi* H NCTC901.8394, *Staphylococcus epidermis* ATCC12228, *Micrococcus luteus* ATCC9341, *Bacillus cereus* RSKK-863, *Enterobacter aerogenes* sp. *Klebsiella pneumonia* ATCC 27853, *Proteus vulgaris* RSKK 96026, *Pseudomonas putida* sp. ve maya olarak *Candida albicans* Y-1200-NIH kullanılmıştır

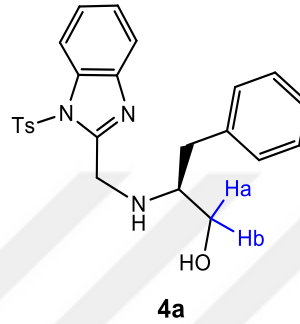
3.3 Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen bileşikler **4a**, **4b** ve **4c**'nin, Gram-negatif bakteriler, (*S. typhi* H, *E. coli*, *Enterobacter aerogenes* sp., *Klebsiella pneumonia*, *Proteus vulgaris*, *Pseudomonas putida*) Gram-pozitif bakteriler ve bir adet mayaya (*C. albicans*) karşı antimikrobiyal etkileri kuyudifüzyon yöntemi kullanılarak araştırılmıştır. [109-111] Bileşikler oda sıcaklığında MeOH (25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) içerisinde çözüldü. Metanol'ün test edilen organizmalara karşı herhangi bir antimikrobiyal etki gösterip göstermediği test edildi. Herhangi bir etki göstermediği tespit edildi. 10^6 CFU/ml patojen içeren % 1'lik süspansiyon 24 saat bekletildikten sonra steril petri kaplarına aktarıldı. Mueller- Hinton Agar (MHA) (15 mL) solüsyonu 45 °C de bekletildi ve hızlıca petri kaplarına aktarıldı. Bundan sonra, çapı 6 mm olan kuyular, steril bir mantar delici kullanılarak dikkatlice açıldı ve sentezlenen bileşiklerle tamamen dolduruldu. Son aşamada, petri kapları, inkübatör üzerinde 37 °C'de 24 saat inkübe edildi. Her numunenin büyüme inhibisyon bölgesini hesaplamak için, iki kuyucuk için elde edilen

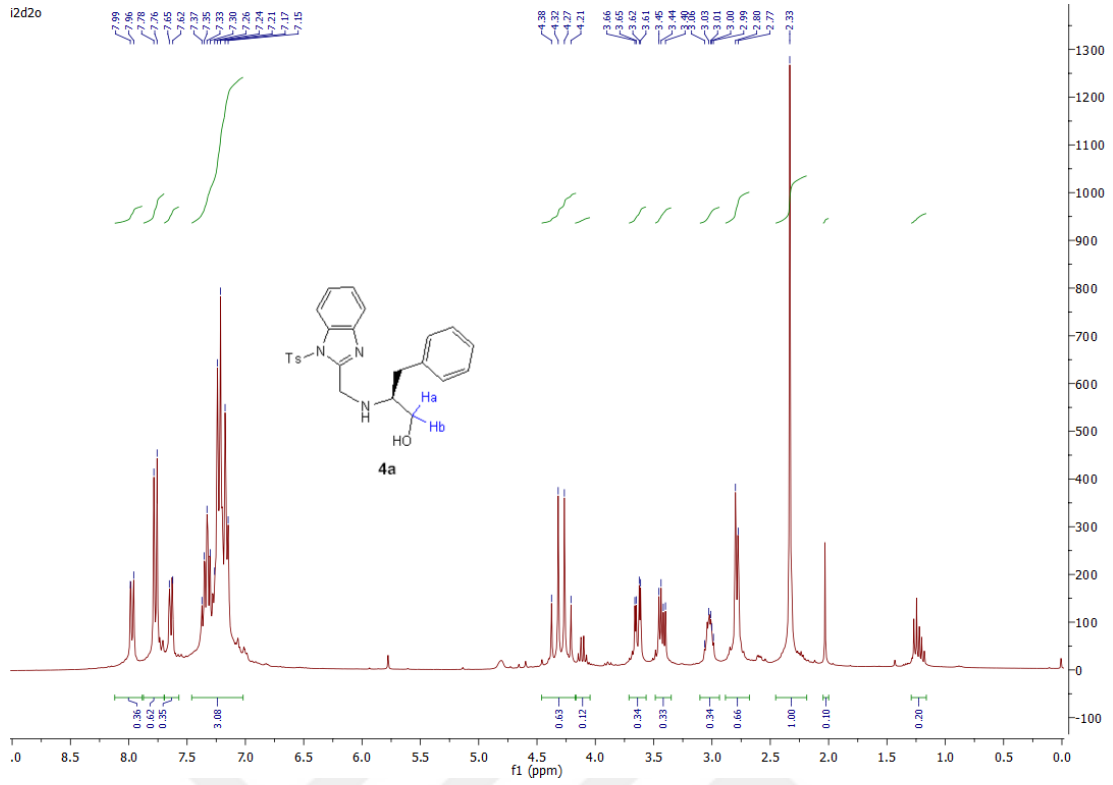
ortalama değer, inkübasyon süresinin sonunda kullanılmıştır. [112, 113-119] Oxoid Ltd., Basingstoke, United Kingdom tarafından üretilen *Ampisilin*, *Nystatin*, *Kanamisin*, *Sülfametoksazol*, *Amoksisilin* standart antibiyotikler olarak tüm patojenlerde kullanılmıştır. [120, 121]

3.4 Ligandların Sentezi

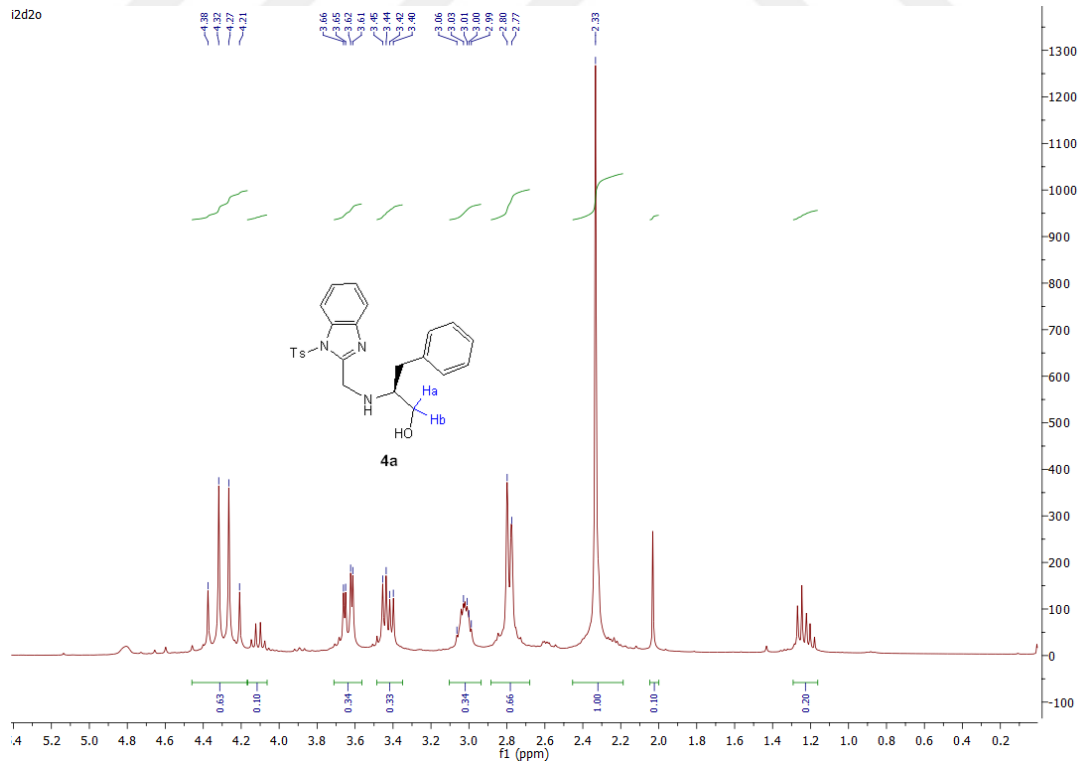
3.4.1 (*S*)-3-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol (**4a**):



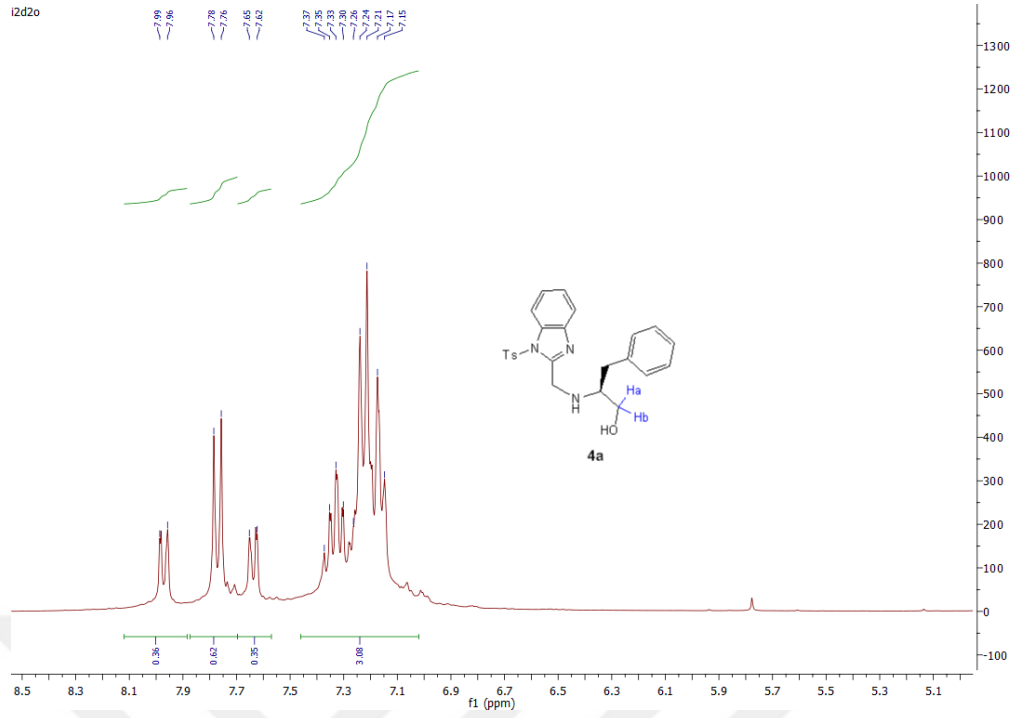
(*S*)-fenilalaninol (1.510 g, 10 mmol) , DMF (7,5 ml) içindeki 2-(klorometil)-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1*H*-benzimidazole (0.641g, 2 mmol) ve KI (0.91 g, 6 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 18 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamındaki 2-(klorometil)-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1*H*-benzimidazol kaybolduğunda reaksiyon doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile durduruldu. Sulu faz üç defa Et₂O (20 ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve su ile üç defa yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve evapore edildi. Ürün EtOAc ve hekzan (1:4) kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile sarımtırak beyaz ürün **4a** bileşimini vermek üzere saflaştırıldı. $[\alpha]_D^{20} = - 8.25$ (c 0.2, MeOH), m.p.86–87 °C; IR ν_{max} (KBr) 3321, 3169, 3040, 2956, 2846, 1916, 1859, 1786, 1730, 1606, 1598, 1546, 1385, 1366, 1296, 1258, 1190, 1136, 1088, 1049, 765 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, D₂O exchange), δ 2.33 (s ³H), 2.78-2.80 (d, ²H, *J* = 9 Hz), 2.99-3.06 (m, ¹H), 3.42 (d, ¹H, *J* = 4.5 Hz), 3.62 (d, ¹H, *J* = 3 Hz), 4.21 (d, ¹H, *J* = 12 Hz), 4.32 (d, ¹H, *J* = 12 Hz), 7.15-7.37 (m, 9H), 7.62-7.65 (d, ¹H, *J* = 9 Hz), 7.76-7.78 (d, ²H, *J* = 6Hz), 7.96-7.99 (d, ¹H, *J* = 9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ 21.38, 38.34, 46.16, 60.81, 62.73, 113.45, 120.07, 124.70, 125.14, 126.84, 127.01, 128.50, 129.16, 130.31, 132.97, 134.89, 138.51, 141.27, 146.19, 153.95; LC-MS (m/z): 435.87 [M+H] (calc. 435.16)



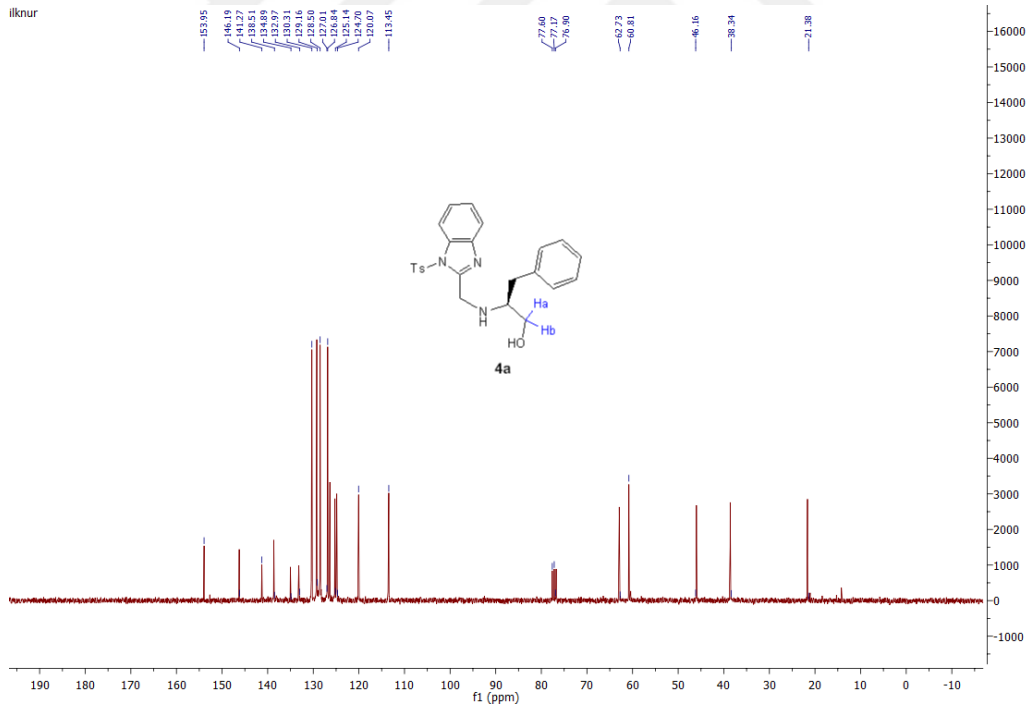
Figür 3.1. (*S*)-3-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün ¹H NMR spektrumu.



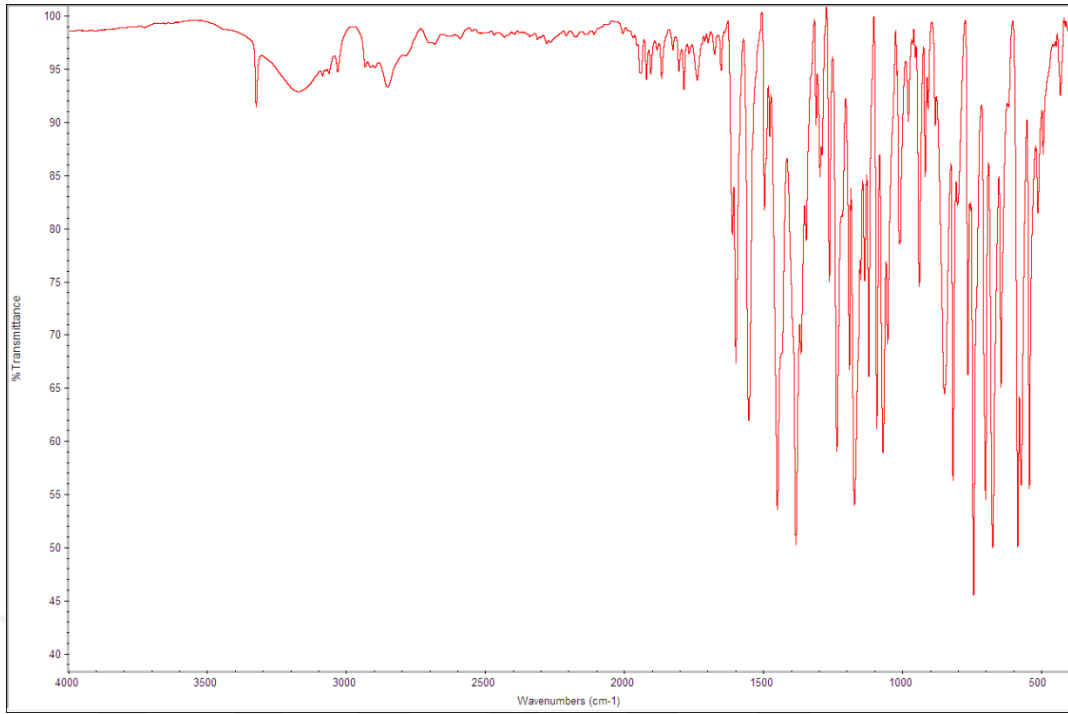
Figür 3.2. (*S*)-3-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-yl) metil) amino) propan-1-ol'ün ¹H NMR spektrumu (alifatik kısım).



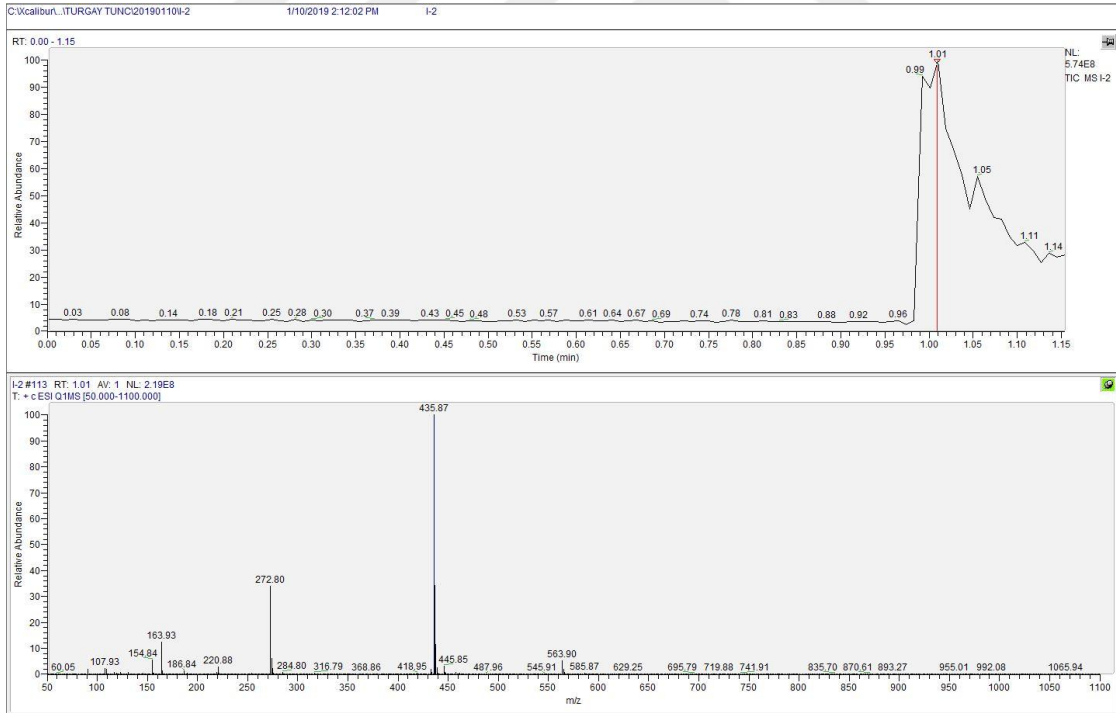
Figür 3.3. (*S*)-3-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün ^1H NMR spektrumu (aromatik kısım).



Figür 3.4. (*S*)-3-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün ^{13}C NMR spektrumu.

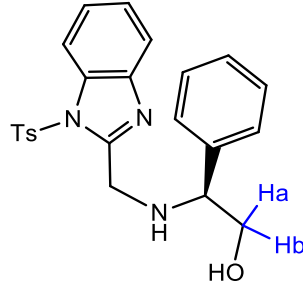


Figür 3.5. (S)-3-fenil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün IR spektrumu.



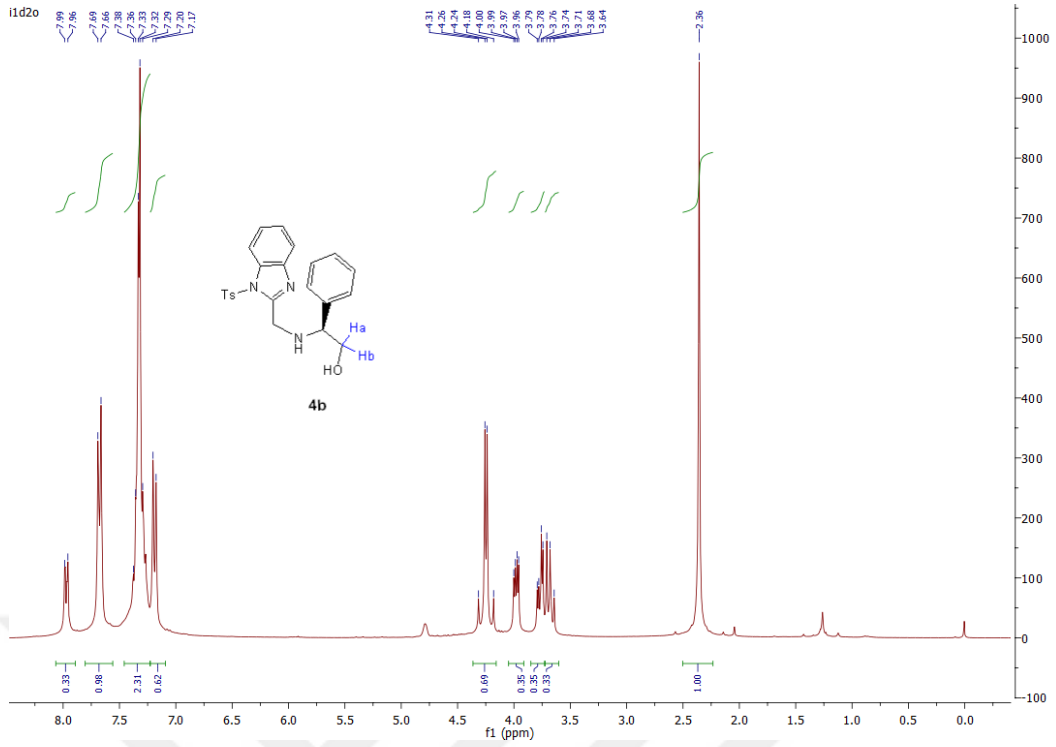
Figür3.6. (S)-3-fenil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) propan-1-ol'ün LC-MS spektrumu.

3.4.2 (S)-2-fenil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol (4b):

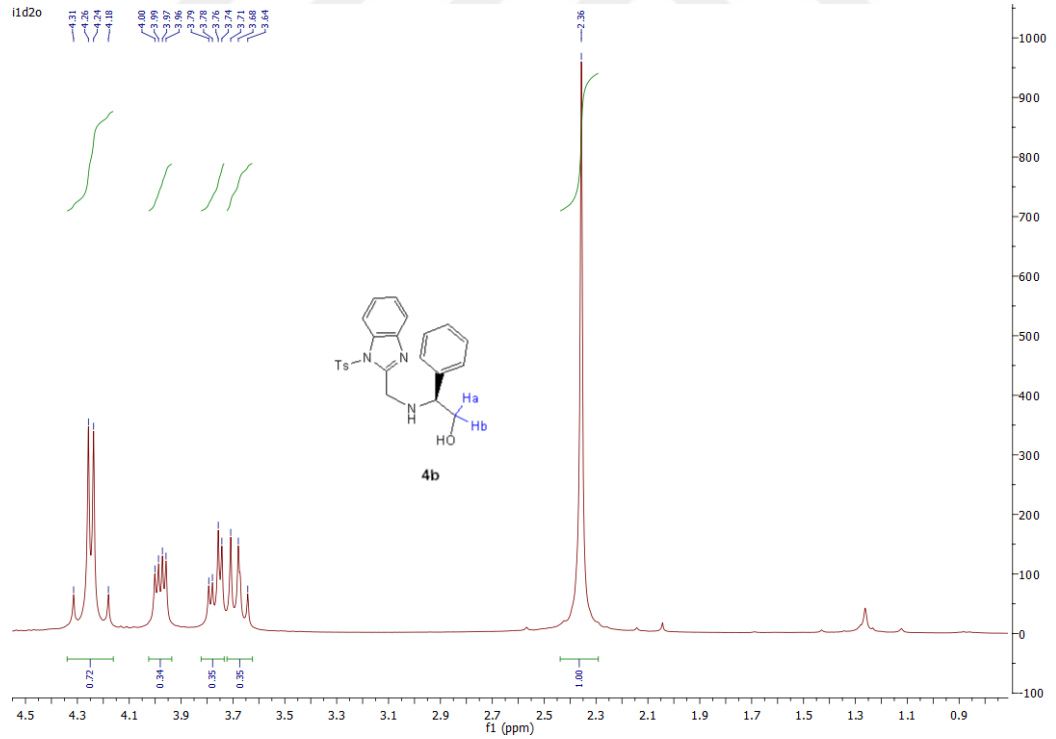


4b

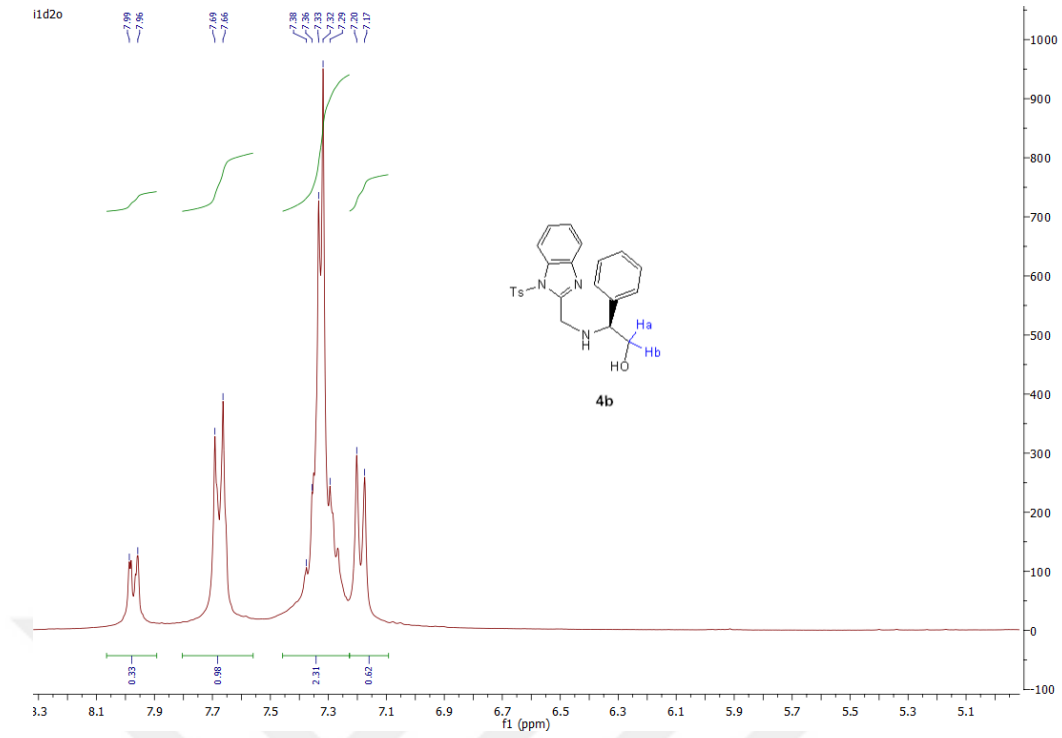
(S)-fenilglisinol (1.377 ml, 10 mmol), DMF (7,5 ml) içindeki 2-(klorometil)-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1H-benzimidazol (0.641g, 2 mmol) ve KI (0.91 g, 6 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 18 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamındaki 2-(klorometil)-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1H-benzimidazol kaybolduğunda reaksiyon doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile durduruldu. Sulu faz üç defa Et₂O (20 ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve su ile üç defa yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve evapore edildi. Ürün EtOAc ve hekzan (1:4) kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile sarımtırak beyaz ürün **4a** bileşimini vermek üzere saflaştırıldı; $[\alpha]_D^{20} = + 22.8$ (c 0.2, MeOH), m.p.121–122 °C; IR_{vmax} (KBr) 3321, 3169, 3040, 2849, 1918, 1863, 1783, 1735, 1609, 1596, 1550, 1380, 1362, 1294, 1260, 1188, 1133, 1090, 1051, 762 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, D₂O exchange), δ 2.36 (s, ³H), 3.64-3.71 (t, ¹H, J=7.5 Hz), 3.76 (d, ¹H, J= 7.5Hz), 3.97 (d, ¹H, J= 3 Hz), 4.18 (d, ¹H, J=18 Hz), 4.26 (d, ¹H, J=15 Hz), 7.17-7.20 (d, ²H, J=9 Hz), 7.29-7.38 (m 7 H), 7.66-7.69 (d, ²H, J= 9Hz), 7.96-7.99 (d, ¹H, J= 9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75MHz), δ 21.66, 46.00, 64.36, 67.05, 113.39, 120.09, 124.77, 125.15, 126.79, 127.43, 127.62, 128.59, 130.25, 133.12, 134.99, 140.26, 141.51, 146.08, 153.67; LC-MS (m/z): 421.88 [M+H] (calc. 421.15)



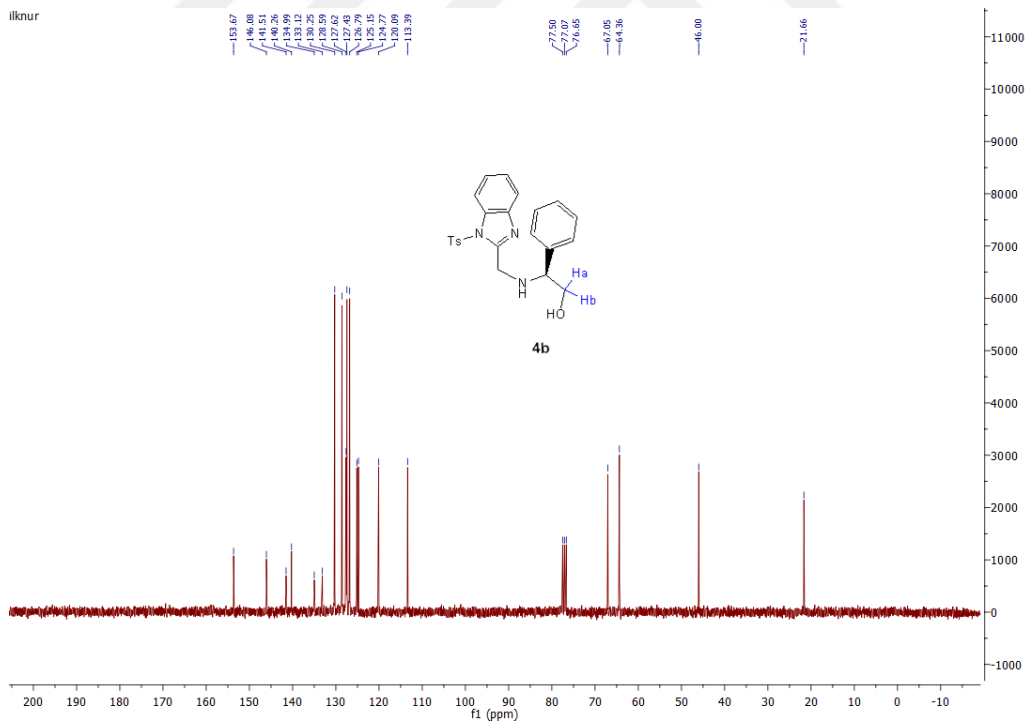
3.Figür 3.7. (*S*)-2-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün ¹H NMR Spektrumu.



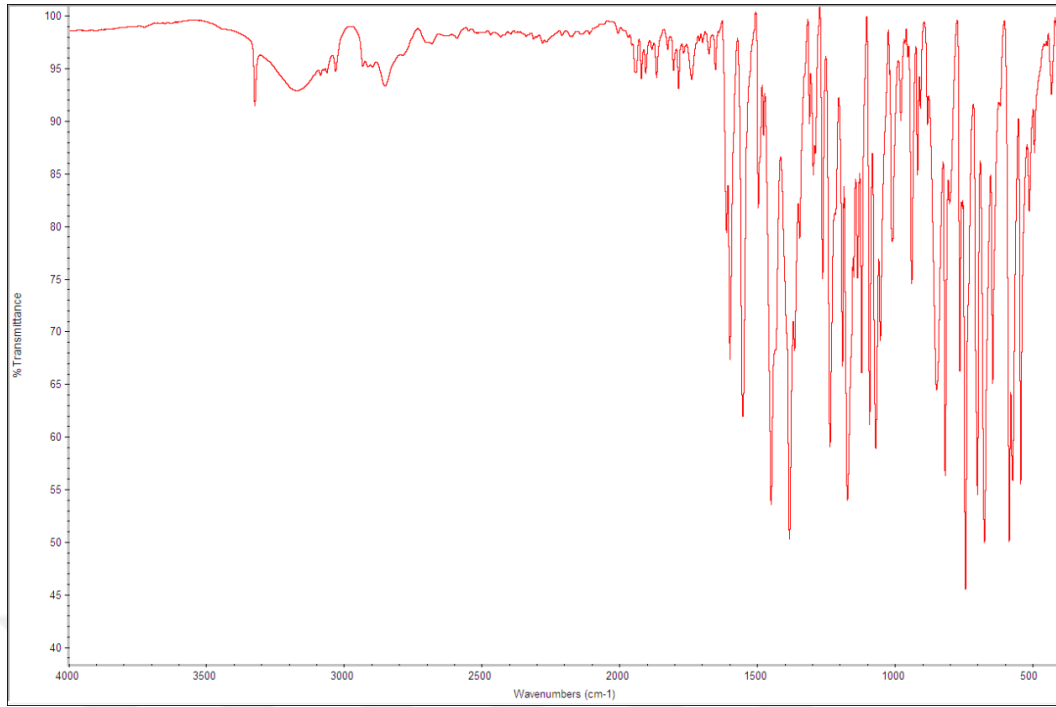
Figür 3.8. (*S*)-2-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün ¹H NMR Spektrumu (alifatik kısım).



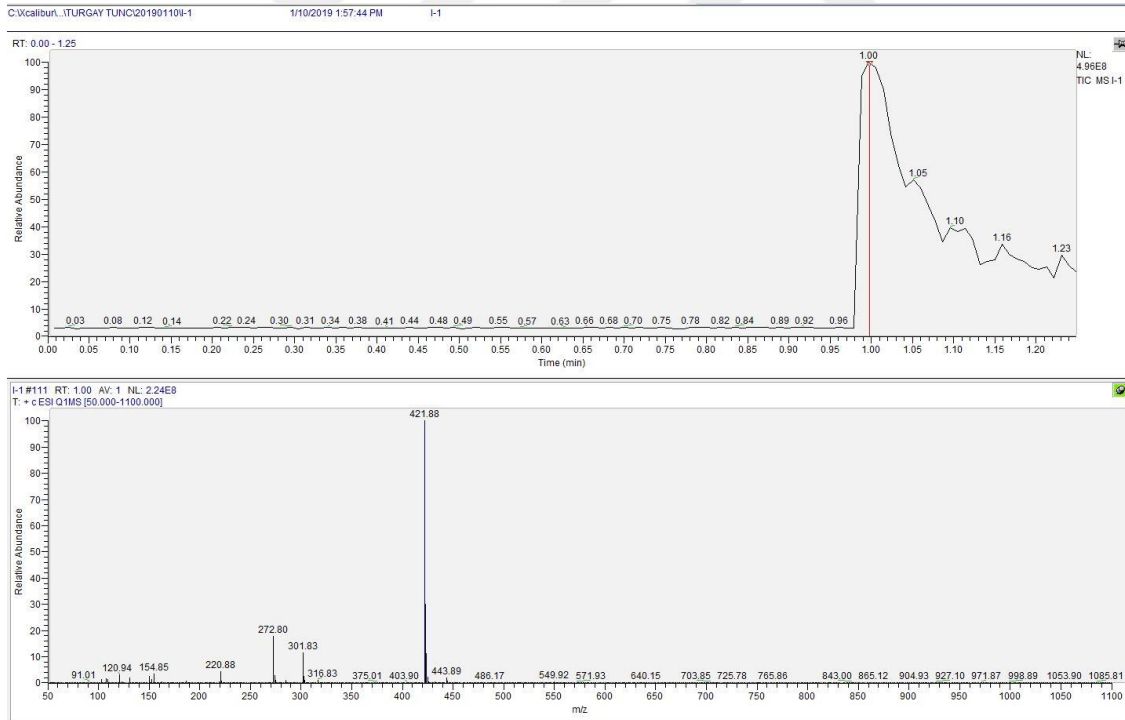
Figür 3.9. (*S*)-2-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün ^1H NMR Spektrumu(aromatik kısım)



Figür 3.10. (*S*)-2-fenil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün ^{13}C NMR Spektrumu.

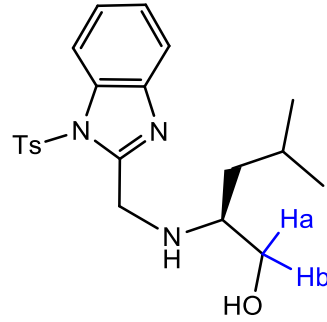


Figür 3.11. (S)-2-fenil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün IR Spektrumu



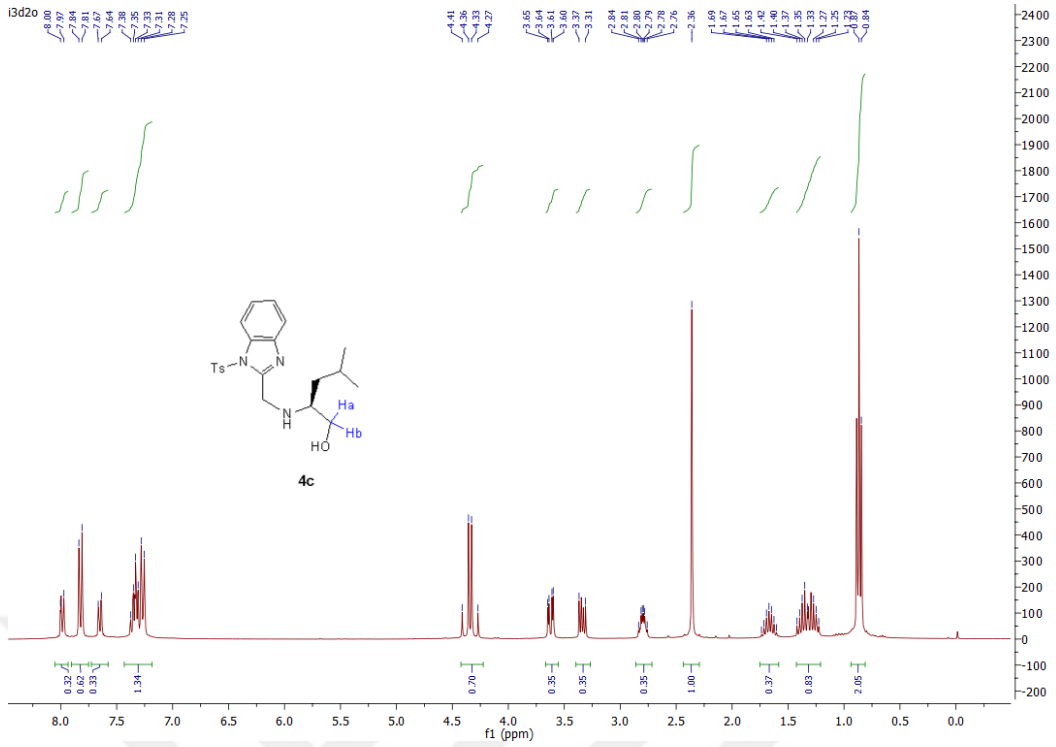
Figür 3.12. (S)-2-fenil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) etanol 'ün LC-MS Spektrumu

3.4.3 (S)-3-methyl-2-(((1-tosyl-1H-benzo[d]imidazol-2-yl) methyl) amino) butan-1-ol (4c):

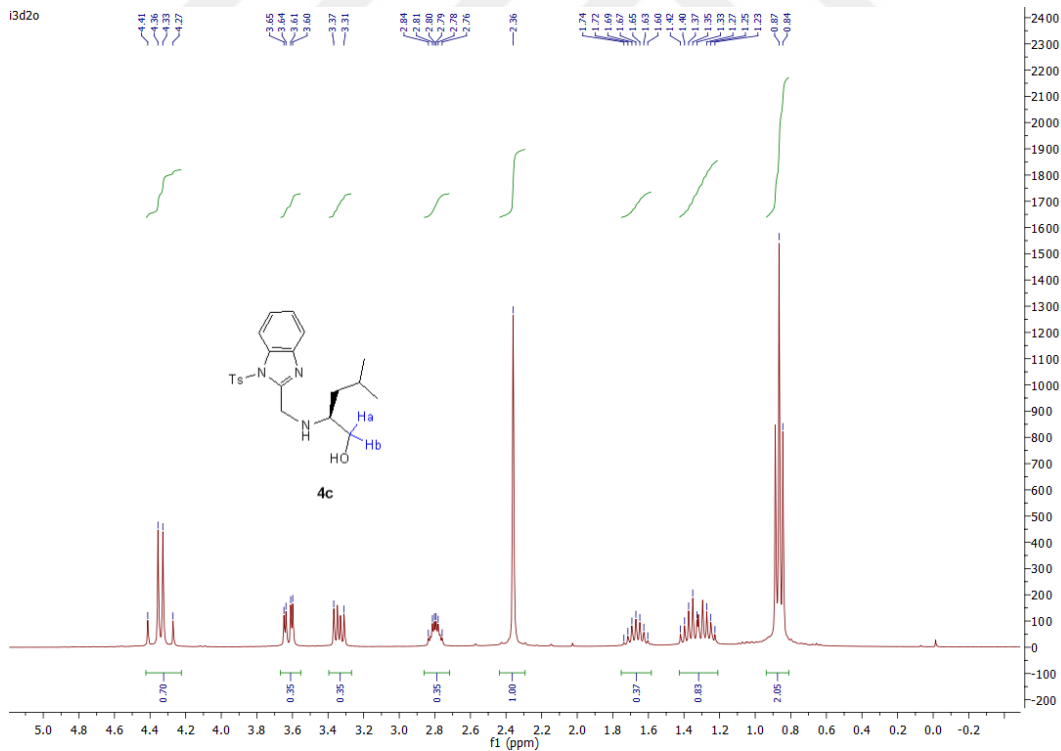


4c

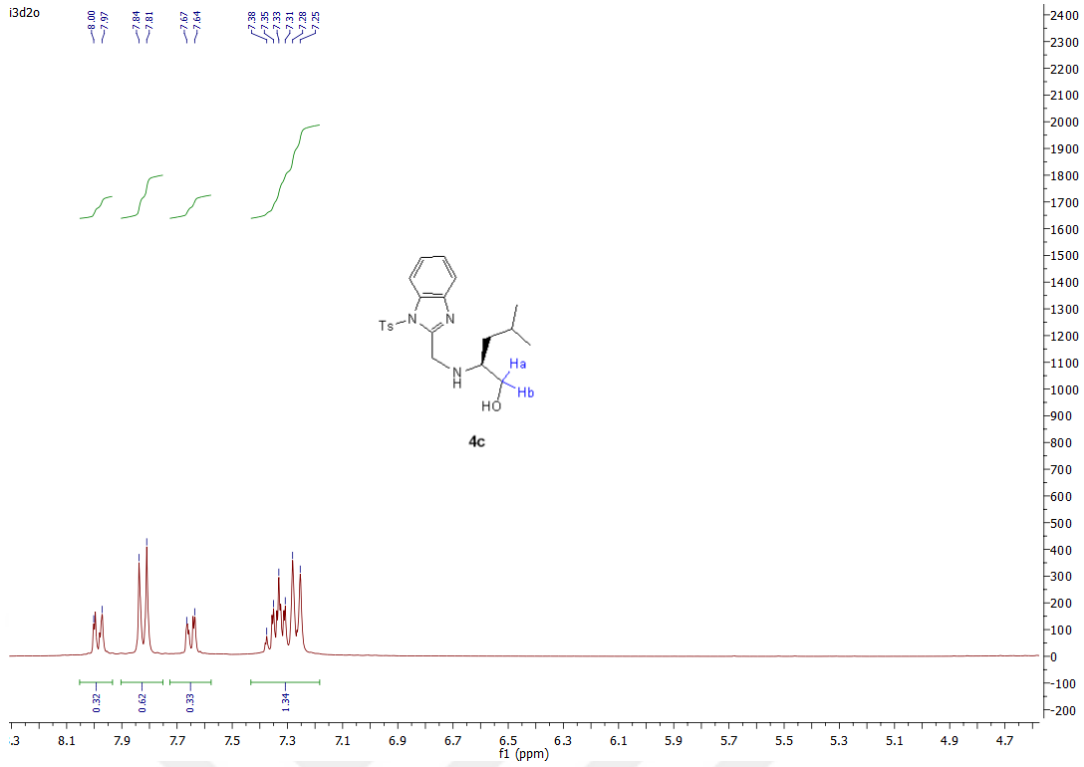
(S)-Leusinol (1.1719 g, 10 mmol), DMF (7,5 ml) içindeki 2-(klorometil)-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1H-benzimidazol (0.641g, 2 mmol) ve KI (0.91 g, 6 mmol) çözeltisine oda sıcaklığında ilave edildi. Karışım oda sıcaklığında 18 saat süre ile karıştırıldı. Reaksiyon TLC ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamındaki 2-(klorometil)-1-[(4-metilfenil) sulfonil]-1H-benzimidazol kaybolduğunda reaksiyon doymuş NaHCO₃ çözeltisi ile durduruldu. Sulu faz üç defa Et₂O (20 ml) ile ekstrakte edildi. Organik fazlar birleştirildi ve su ile üç defa yıkandı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve evapore edildi. Ürün EtOAc ve hekzan (1:4) kullanılarak silika jel kolon kromatografisi ile sarımtırak beyaz ürün **4c** bileşiğini vermek üzere saflaştırıldı; $[\alpha]_D^{20} = +12.4$ (c 0.2, MeOH), m.p.92–93 °C; IR ν_{max} (KBr) 3301, 3165, 3056, 2952, 2854, 1915, 1800, 1597, 1372, 1301, 1290, 1253, 1187, 1120, 1089, 1013, 763 cm⁻¹; ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz, D₂O exchange), δ : 0.84-0.89(t 6 H, J=7.5 Hz), 1.23-1.42(m, 2H), 1.60-1.74(m, 1H), 2.36(s 3H), 2.76-2.84(m 1H), 3.33(d, 1H J=6 Hz), 3.61(d, 1H, J=3Hz), 4.27(d, 1H, J=18 Hz), 4.36(d, 1H, J=15 Hz), 7.25-7.38(m 4 H), 7.64-7.66(d, 1 H, J=6Hz), 7.81-7.84(d, 2H J= 9Hz), 7.97-8.00(d, 1H, J=9 Hz); ¹³C NMR (CDCl₃, 75 MHz), δ : 21.64, 22.78, 24.60, 41.53, 45.68, 57.14, 63.79, 113.42, 120.22, 124.73, 125.23, 126.84, 130.31, 133.17, 134.94, 141.19, 146.25, 154.38; LC-MS (m/z): 401.87 [M+H] (calc. 401.18)



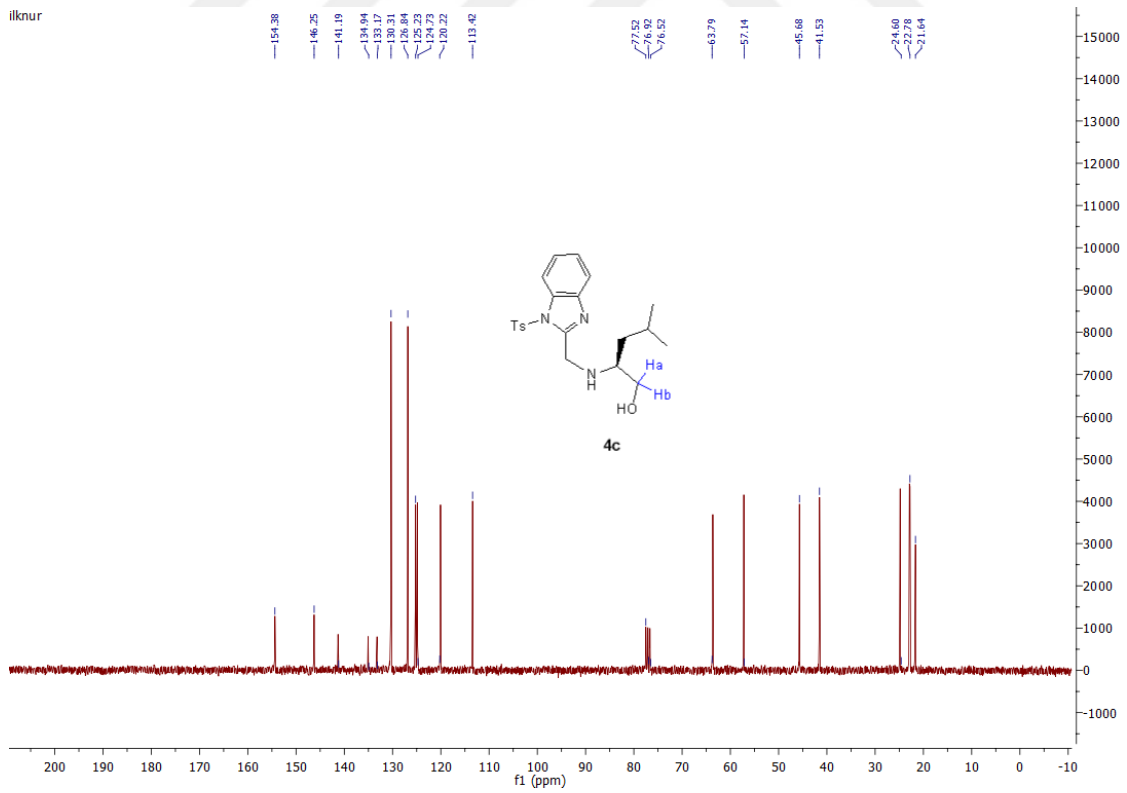
Figür 3.13. (*S*)-3-metil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün ¹H NMR Spektrumu



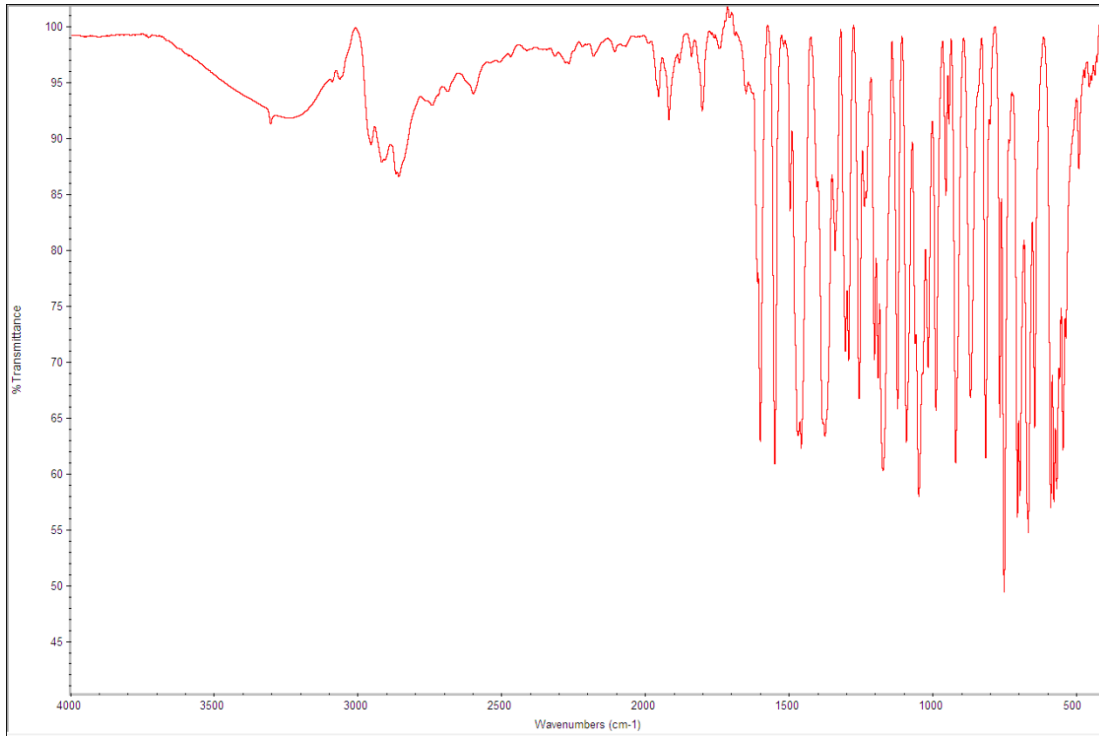
Figür 3.14. (*S*)-3-metil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün ¹H NMR Spektrumu (Alifatik Kısım)



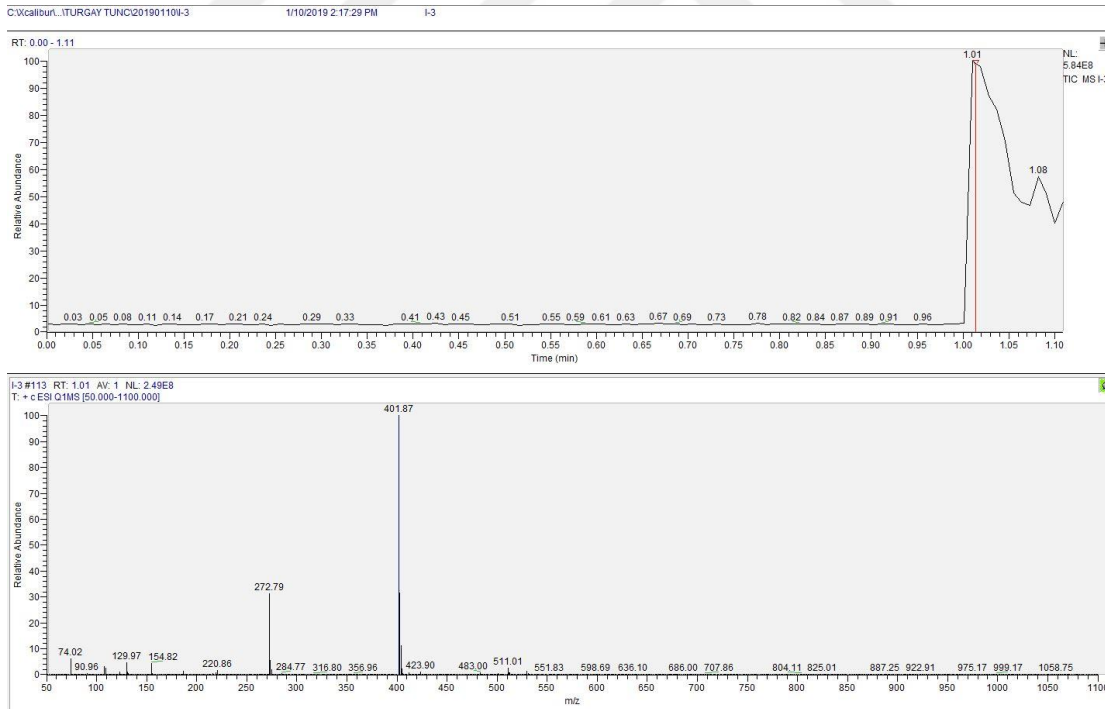
Figür 3.15. (*S*)-3-metil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün ^1H NMR Spektrumu (aromatik kısım)



Figür 3.16. (*S*)-3-metil-2-(((1-tosil-1*H*-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün ^{13}C NMR Spektrumu.



Figür 3.17. (S)-3-metil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün IR Spektrumu.

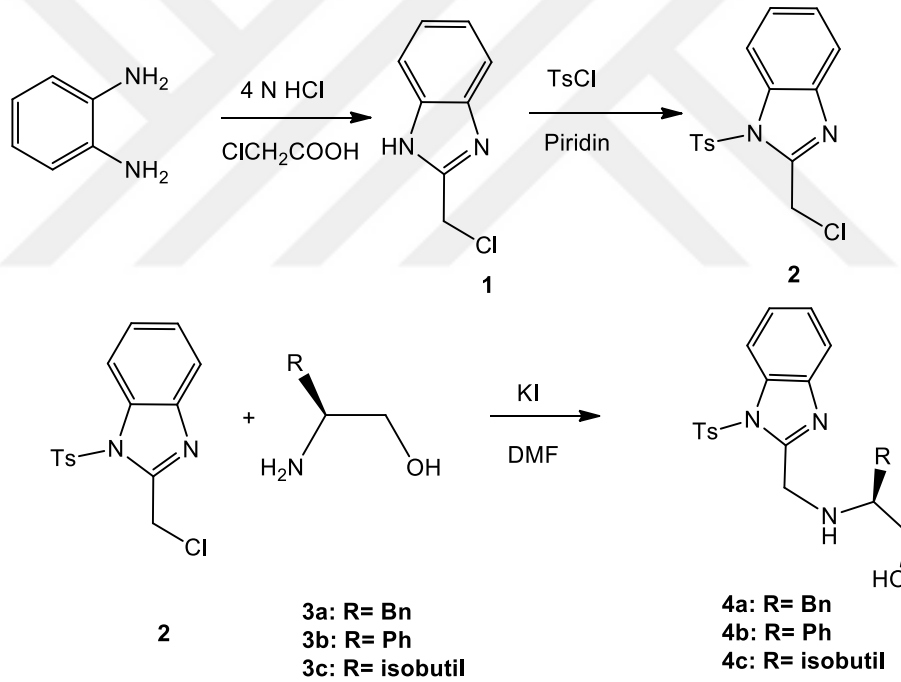


Figür 3.18. (S)-3-metil-2-(((1-tosil-1H-benzo[d]imidazol-2-il) metil) amino) butan-1-ol' ün LC-MS Spektrumu.

4. SONUÇ VE TARTIŞMA

4.1 Ligandların Sentezi

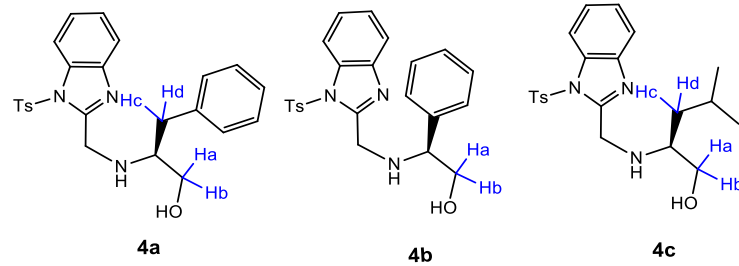
Kiral amino alkol benzimidazol hibritlerinin sentezi 1,2-diaminobenzen ile monokloroasetik asit'in 4N HCl içerisinde tepkimesi sonrasında oluşan ürün 2-(klorometil)-1-*H*-benzimidazol **1**'in piridin içerisinde *p*-toluensülfonil klorür ile tepkimesi sonucu 2-(klorometil)-1-[(4-metilfenil)sülfonil]-1*H*-benzimidazol **2**'nin sentezi ile başlamıştır. Sentezlenen **1** ve **2** nolu bileşiklerin spektroskopik verileri literatürlerle uyum içindedir.[122-125] (Şekil 4.1) Son aşamada ticari olarak elde edilen kiral amino alkollerin KI varlığında DMF içinde 2-(klorometil)-1-[(4-metilfenil)sülfonil]-1*H*-benzimidazol **2** (Şekil 4.1) ile tepkimeleri sonucu hedeflenen kiral aminoalkol-benzimidazol hibritleri sentezlenmiştir. Reaksiyon % 84 ila % 90 verim arasında gerçekleşmiştir.



Şekil 4.1. Kiral aminoalkol-benzimidazol hibritlerinin sentezi.

Sentezlenen bileşiklerin NMR spektrumları beklendiği gibi sinyal vermektedir. Metilen protonları bir asimetric merkeze komşu olduklarında bu protonlar eşdeğer proton olmayıp NMR spektrumunda bir AB sistemi vermektedirler. NMR spektrumları, üç bileşikte AB sisteminin gözlemlendiğini ortaya koydu. **4a** ve **4c** bileşiklerinin asimetric merkeze komşu iki metilen grubu vardır. (Şekil 4.2.) Fakat **4a** ve **4c** bileşiklerinin Hc ve Hd protonlarında bu sistem gözlenmedi. **4a** bileşiğinin Hc ve Hd protonlarının eşdeğer olduğu ve bir dublet verdikleri gözlenmiştir. (Figür 3.1.) **4c** bileşiğindeki asimetric merkeze komşu Hc ve Hd

metilen protonları ayrıca bir metin protonuna komşu olmasından dolayı beklenen AB sistemi çok daha karışık olarak gözlenmiştir. (Figür 3.13.) Benzimidazol halkasında yer alan metilen protonları iki dublet vermektedir. Benzer sistemler literatürde görülmektedir. [126-127] Diğer tüm spektral veriler yapılarla tutarlıdır.



Şekil 4.2. Kiral aminoalkol benzimidazol hibritlerindeki metilen gruplarının diastereotopik protonları.

4.2. Farmakoloji

4.2.1. Antibakteriyel Aktivite

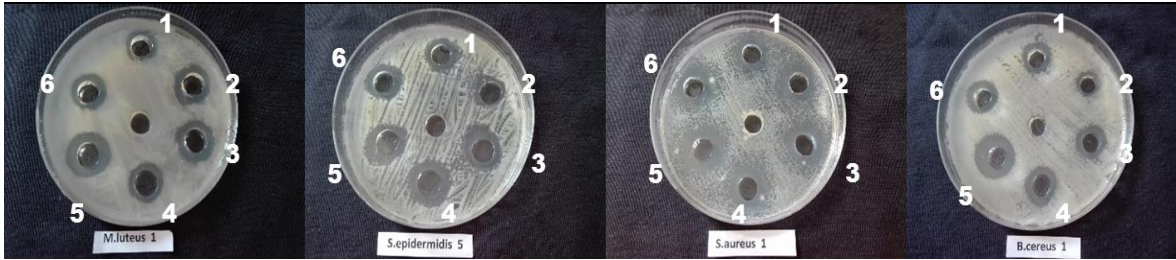
İnhibisyon çapları (mm), Tablo 4.1. de verilmiştir. Çok yönlü bir patojen olan *S.aureus*'un doğası gereği çok zararlı olduğu ve enfeksiyon yoğunluğunda değişiklik sergilediği, cildi, yumuşak dokuyu, solunum sistemini, kemik eklemlerini ve endovasküler dokuları etkilediği iyi bilinmektedir.[128] Epitel doku kırıldıktan sonra, bu hücre dışı patojen bakterimi, zatürree, osteomyelit, endokardit ve septik şok gibi hayati hastalıklara neden olmaktadır. [120] Her ne kadar bileşik **4b**, *S. aureus*'a karşı STX25 (24 mm) ile aynı seviyede aktivite gösterse de, bileşik **4c** (26 mm), standart antibiyotik SXT25 (24 mm) ve K30'dan (25 mm) *S.aureus*'a göre daha yüksek inhibisyon etkisi göstermiştir. (Tablo 4.1. ve Figür 4.1.) Ayrıca, bileşik **4c**, gıda kaynaklı hastalıklarla ilişkili olduğu iyi bilinen, fırsatçı bir patojen *B. cereus*'a karşı standart bir antibiyotik AMC 30 (20 mm) kadar iyi inhibisyon aktivitesi gösterdi. [129] Son yıllarda, *P. putida* önemli bir insan patojeni haline geldi. *P. putida*, özellikle bağışıklığı baskılanmış hastalarda ve tıbbi cihazlara veya kateterlere sahip hastalarda hastane enfeksiyonları yaratır, çünkü nemli ve cansız hastane yüzeylerinde hızlı kolonileşebilmektedirler. [130-131] Tüm bileşikler **4a**, (19 mm) **4b** (20 mm) ve **4c** (23 mm), *P. putida*'ya karşı test edilen tüm standart antibiyotiklerden daha yüksek inhibisyon aktivitesi gösterdiler. (Tablo 4.1. ve Figür 4.1.) *K. pnömoni* durumunda, **4c** (22 mm), K30 hariç standart antibiyotiklerden daha iyi aktivite göstermiştir. (Tablo 4.1. ve Figür 4.1.) Buna ilaveten, **4c**, *E. enterogenlere* karşı K30 (20 mm) ile aynı aktiviteyi göstermiştir. (Tablo 4.1. ve Figür 4.1.) *Salmonella serovarları*, asemptomatik enfeksiyondan, bebeklerde veya bazı

çok hassas hayvanlarda ciddi tifo benzeri sendromlara kadar çeşitli klinik semptomlara neden olur. [112, 132-133] Bileşikler **4a** ve **4c**, bu önemli patojen *Salmonella typhi H'*ye karşı sırasıyla standart antibiyotik STX25 (17 mm) ve K30 (20 mm) ile aynı inhibisyon aktivitesini gösterdiler. (Tablo 4.1. ve Figür 4.1.) *E. coli* durumunda, **4a** (20 mm), **4b** (20 mm) ve **4c** (22 mm), K30 hariç standart antibiyotiklerden daha iyi aktivite göstermişlerdir. *P. vulgaris* bir diğer önemli patojendir. Bileşikler **4a** ve **4c**, *P. vulgaris*'e karşı standart antibiyotik AMC30 (20 mm) ve K30 (21 mm) ile aynı inhibisyon aktivitesini gösterdiler. (Tablo 4.1. ve Figür 4.1.) Bileşik **4b**'nin, *M. luteus*'a karşı 21 mm'lik bir inhibisyon zon çapına sahip standart bir antibiyotik SXT25 ile aynı derecede inhibisyon aktivitesine sahip olduğu bulundu. (Tablo 4.1. ve Figür 4.1.) Sistemik mantar enfeksiyonları, bağışıklık sistemi zayıflamış hastalar (organ veya bağ nakli, AIDS, kanser kemoterapisi) için çok önemlidir. *Candida albicanların*, bu tip hastalarda önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olduğu ortaya konmuştur. [132,134] **4a** ve **4c**, *C. albicans*'a karşı standart antifungal ile benzer inhibisyon aktivitesi gösterdiler. (Tablo 4.1. ve Figür 4.1.) Genel olarak bileşik **4c**'nin **4a** ve **4b**'den daha yüksek inhibisyon aktivitesi olduğu bulundu. Benzimidazol birimleri, üç bileşiğin hepsinde ortaktır ve yapısal fark, amino alkol grubundan kaynaklanmaktadır. Bu üç bileşik yapısal olarak karşılaştırıldığında, alifatik substitüent içeren **4c** bileşiğinin, aromatik substitüent içeren **4a** ve **4b** den daha etkili olduğu görülmektedir.

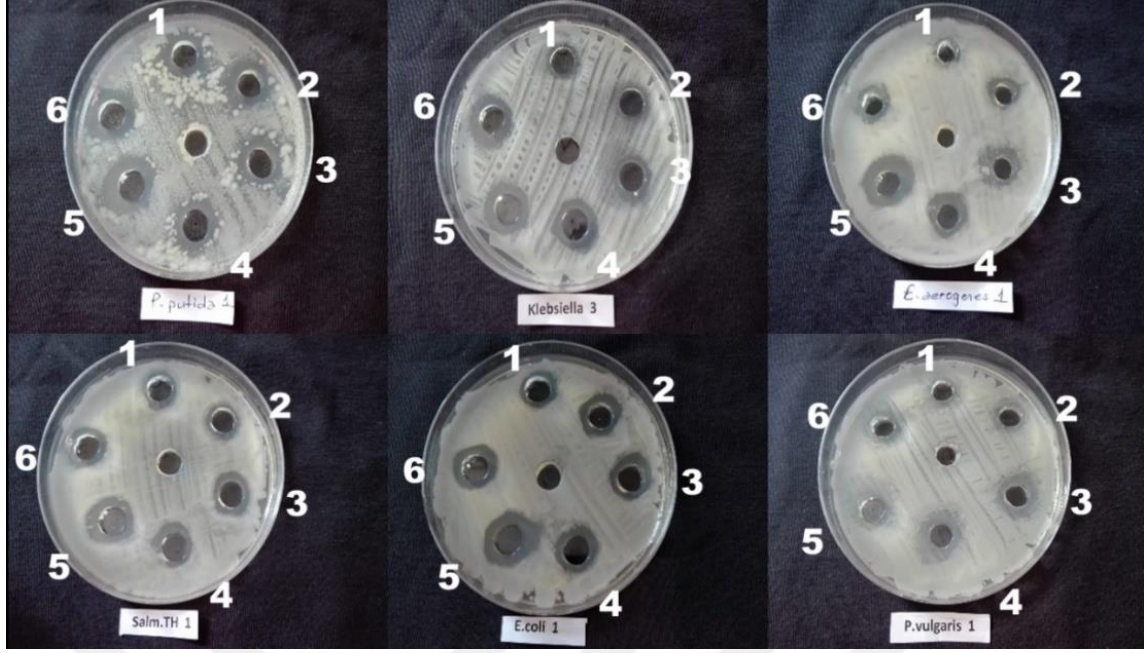
Tablo 1. Sentezlenen bileşiklerin 4a, 4b ve 4c' nin farklı Gram (+), Gram (-) ve mayaya karşı inhibisyon zon çapları (mm).

Comps	Gram (+)				Gram (-)						Yeast
	<i>Micrococcus luteus</i>	<i>Staphylococcus epidermis</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Bacillus cereus</i>	<i>Pseudomonas putida</i>	<i>Klebsiella pneumonia</i>	<i>Enterobacter aerogenes</i>	<i>Salmonella typhi H</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Proteus vulgaris</i>	<i>Candida albicans</i>
4a	20	23	21	17	19	20	18	17	20	20	19
4b	21	20	24	16	20	15	15	16	20	16	20
4c	20	22	26	20	23	22	20	20	22	21	20
AMP 10*	22	26	30	23	8	21	21	11	10	17	NT
SXT 25*	21	25	24	25	18	20	19	17	18	19	NT
AMC 30*	25	27	30	20	15	21	20	19	14	20	NT
K 30*	23	25	25	28	14	23	24	20	25	21	NT
NYS 100*	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	20

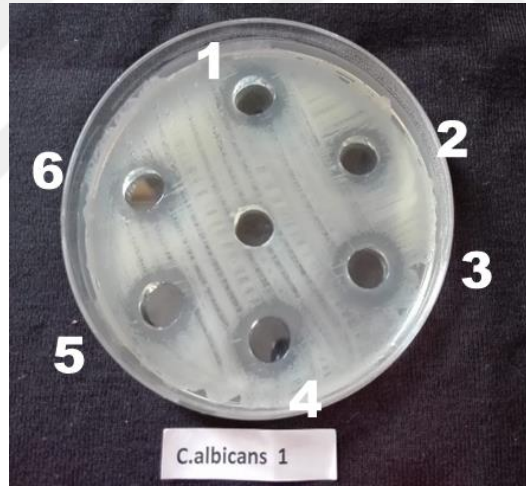
* SXT25, sulfamethoxazole 25 µg; AMP10, Ampicillin 10 µg; NYS100, Nystatin 100 µg; K30, Kanamycin 30 µg; AMC30, Amoxycillin 30 µg; NT: test edilmedi; İnhibisyon çapı (mm).



Figür 4.1. Gram (+) bakterilerinin inhibisyon çapını (mm) gösteren fotoğraf. (Zon numarası 1 ve 2, bileşik 4b'ye karşılık gelir; Zon numarası 3 ve 4, bileşik 4a'ya karşılık gelir; Zon numarası 5 ve 6, bileşik 4c'ye karşılık gelir.)



Figür 4.2. Gram (-) bakterilerinin inhibisyon çapını (mm) gösteren fotoğraf. (Zon numarası 1 ve 2, bileşik 4b'ye karşılık gelir; Zon numarası 3 ve 4, bileşik 4a'ya karşılık gelir; Zon numarası 5 ve 6, bileşik 4c'ye karşılık gelir.)



Figür 4.3. Maya (*C. Albicans*) inhibisyon çapını (mm) gösteren fotoğraf. (Zon numarası 1 ve 2, bileşik 4b'ye karşılık gelir; Zon numarası 3 ve 4, bileşik 4a'ya karşılık gelir; Zon numarası 5 ve 6, bileşik 4c'ye karşılık gelir.)

Sonuç olarak, her üç bileşik de Gram (+) ve Gram (-) bakterilere ve mayalara karşı standart antibiyotikler ve antifungallerle benzer veya daha yüksek düzeyde inhibitör etki göstermiştir. Aynı zamanda, standart antibiyotiklerle karşılaştırıldığında, bileşik 4c'nin patojenik bakterilere ve mayaya karşı diğer iki bileşikten daha yüksek inhibitör etkisi olduğu bulunmuştur.

KAYNAKLAR

- [1] Grimmet MR. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* Potts KT. Ed.; Pergamon: Oxford, 1984; Vol. 4, p 345;
- [2] Grimmet MR. In *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*; Shinkai I., Ed.; Pergamon: Oxford, 1996; Vol. 3, p 77.
- [3] Preston PN, *Chem.Rev.*, 1974; 74, 279-314.
- [4] Sundberg RJ, Martin RB. *Chem. Rev.* 1974; 74, 471
- [5] Nájera C, Yus M. *Tetrahedron Letters*, 2015; 56, 2623–2633
- [6] Khose VN, John ME, Pandey AD, Karnik, AV. *Tetrahedron: Asymmetry*, 2017; 28, 1233–1289
- [7] Asensio J A, Sanchez EM, Gómez-Romero P. *Chem. Soc. Rev.* 2010; 39, 3210.
- [8] Payne JE, Bonnefous C, Symons KT, Nguyen PM, Sablad M, Rozenkrants N, Zhang Y, Wang L, N. Yazdani N, Shiau A, Noble SA, Rix P, Rao TS, Hassig CA, Smith ND. *J. Med. Chem.*, 2010; 53, 7739–7755.
- [9] al Muhaimed H. J. *Int. Med. Res.*, 1997; 25, 175–181.
- [10] Scott LJ, Dunn CJ, Mallarkey G, Sharpe M. *Drugs*, 2002, 62, 1503–1538.
- [11] Nakano H, Inoue T, Kawasaki N, Miyataka H, Matsumoto H, Taguchi T, Inagaki N, Nagai H, Satoh T. *Bioorg. Med. Chem.* 2000; 8, 373–380.
- [12] Yadav G, Ganguly S. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015; 97, 419-443
- [13] Gaba M, Singh S, Mohan C. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2014; 76, 494-505
- [14] Horton DA, Bourne GT, Sinythe ML. *Chem. Rev.* 2003; 103, 893–930.
- [15] Alamgir M, Black DSC, Kumar N. *Heterocycl. Chem.* 2007; 9, 87–118.
- [16] Goker H, Kus C, Boykin DW, Yildiz S, Altanlar N, *Bioorg. Med. Chem.* 2002; 10, 2589–2596.
- [17] Kumar D, Jacob MR, Reynolds MB, Kerwin SM. *Bioorg. Med. Chem.* 2002; 10, 3997–4004.
- [18] Goker H, Ozden S, Yildiz S, Boykin DW. *Eur. J. Med. Chem.* 2005; 40, 1062–1069.
- [19] Abrahama R, Periakaruppana P, Mahendranb K, Ramanathanb M. *Microbial Pathogenesis*, 2018; 114, 409–413.
- [20] Zhu Z, Lippa B, Drach JC, Townsend LB. *J. Med. Chem.* 2000; 43, 2430–2437.
- [21] T. Rath, M.L. Morningstar, P.L. Boyer, S.M. Hughes, R.W. Buckheitjr, C.J. Michejda, *J. Med. Chem.* 40 (1997) 4199–4207;
- [22] Migawa MT, Girardet JL, Walker JA, Koszalka GW Chamberlain SD, Drach JC, Townsend LB. *J. Med. Chem.* 1998; 41,1242–1251.
- [23] Mann J, Baron A, Opoku-Boahen Y, Johansson E, Parkinson G, Kelland LR, Neidle S. *J. Med. Chem.* 2001; 44, 138–144.
- [24] Sambanthamoorthy K, Gokhale AA, Lao W, Parashar V, Neiditch MB, Semmelhack MF, Lee I, Waters CM. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011; 55, 4369–4378.
- [25] Mavrova ATs, Yancheva D, Anastassova N, Anichina K, Zvezdanovic J, Djordjevic A, Markovic D, Smelcerovic A. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 2015; 23, 6317–6326
- [26] Abdel-Wahab SM, Abdelsamii ZK, Abdel-Fattah HA, ElEtrawy AS, Dawe LN, Swaroop TR, Paris E. Georghiou PE. *ChemistrySelect*, 2018; 3, 8106–8110
- [27] Thakare MP, Shaikh R, Thakare A. *Chemistry & Biology Interface*, 2016, 6, 5, 327-332.
- [28] Holiyachi M, Shastri SL, Chougala BM, Shastri LA, Joshi SD, Dixit SR, Nagarajaiah H, Sunagar VA. *ChemistrySelect* 2016; 1, 4638 – 4644.

- [29] Reddy NB, Grigory V, Zyryanov GV, Reddy GM, Balakrishna A, Padmaja A, Padmavathi V, Reddy CS, Garcia JR, Sravya G. *J. Heterocyclic Chem.*, 2019; 56, 589-596.
- [30] Shi Y, Jiang K, Zheng R, Fu J, Yan L, Gu Q, Zhang Y, Lin F. *Chem. Biodiversity*, 2019; 16, e1800510.
- [31] Wang Ya-N, Yadav Bheemanaboina RR, Cai GX, Zhou CH. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2018; 28, 1621-1628.
- [32] Liu HB, Gao WW, Tangadanchu VKR, Zhou CH, Geng RX. *European Journal of Medicinal Chemistry*; 2018; 143, 66-84.
- [33] Sabri SS, El-Abadelah MM, Yasin HA. *J. Heterocycl. Chem.* 1987; 24, 165.
- [34] Lamberth C, Jeanmart S, Luksch T. *Plant, A. Science*, 2013; 341, 742-746.
- [35] Lin GQ, You QD, Cheng JF. *Chiral Drugs-Chemistry and Biological Action*. 2011, John Wiley & Sons, Inc.
- [36] Shengkun L, Dangdang L, Taifeng X, ShaSha Z, Zehua S, Hongyu M. *J. Agric. Food Chem.* 2016, 64, 46, 8927-8934
- [37] Krasavin M. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2015; 97, 525-537.
- [38] Song D, Ma, S. *Chem. Med. Chem.* 2016; 11, 646 – 659
- [39] Prajapat P, Kumawat M, Talesara GL, Kalal P, Agarwal S, Kapoor CS. *Chemistry & Biology Interface*, 2018; 8, 1, 1-10.
- [40] Bansal Y, Kaur M, Bansal G. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2019; 19, 8, 624-646.
- [41] Woolley, D. W. Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *J. Biol. Chem.*, 1944, 152, 225-232
- [42] Chaudhari, V. K., Pathak, D., Singh, S. Benzimidazole: As potential biologically active agent. *Int. Res. J. Pharm.*, 2014, 5(12), 861-875.
- [43] Yadav, G., Ganguly, S. Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 97, 419-443
- [44] Preethi, P. J., Karthikeyan, E., Lohita, M., Teja, P. G., Subhash, M., Shaheena, P., Prashanth, Y., Sai Nandhu, K. Benzimidazole: An important scaffold in drug discovery. *Asian J. Pharm. Tech.*, 2015, 5(3), 138-152.
- [45] Aboul-Enein, H. Y., El Rashedy, A. A. Benzimidazole derivatives as antidiabetic agents. *Med. Chem.*, 2015, 5(7), 318-325
- [46] Verma, N., Singh, R. B., Srivastava, S., Dubey, P. Benzimidazole: A plethora of biological load. *J. Chem. Pharm. Res.*, 2016, 8(3), 365-374
- [47] Yang, C., Hamel, C., Vujanovic, V., Gan, Y. Fungicide: Modes of action and possible impact on nontarget microorganisms. *Int. Scholarly Res. Network Ecol.*, 2011, Article ID 130289, 8 pages. doi:10.5402/2011/130289.
- [48] Raghunath, M., Viswanathan, C. L. Benzimidazole-2-carbamic acid as a privileged scaffold for antifungal, anthelmintic and antitumor activity a review. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2014, 6(5), 17-25.
- [49] Tang, Y., Zhang, F., Hu, S., Cao, Z., Wu, Z., Jing, W. Novel benzimidazole derivatives as corrosion inhibitors of mild steel in the acidic media. Part I: Gravimetric, electrochemical, SEM and XPS studies. *Corros. Sci.*, 2013, 74, 271-282
- [50] Finšgar, M., Jackson, J. Application of corrosion inhibitors for steels in acidic media for the oil and gas industry: A review. *Corros. Sci.*, 2014, 86, 17-41.
- [51] Zhang, M., Perry, Z., Park, J., Zhou, H. Stable benzimidazole-incorporated porous polymer network for carbon capture with high efficiency and low cost. *Polymers*, 2014, 55, 335-339.

- [52] Sánchez, D. S., Baeza, A., Alonso, D. A. Organocatalytic asymmetric α -chlorination of 1,3-dicarbonyl compounds catalyzed by 2-aminobenzimidazole derivatives. *Symmetry*, 2016, 8 (1), Article 3, 10 pages. doi:10.3390/sym8010003.
- [53] Bansal, Y., Kaur, M., Silakari, O. Benzimidazoleibuprofen/mesalamine conjugates: Potential candidates for multifactorial diseases. *Eur. J. Med. Chem.*, 2015, 89, 671-682.
- [54] Chen, P., Yang, A., Gu, Y., Zhang, X., Shao, K., Xue, D., He, P., Jiang, T., Zhang, Q., Liu, H. Synthesis, in vitro antimicrobial and cytotoxic activities of novel pyrimidine–benzimidazole combinations. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2014, 24, 2741-2743
- [55] Fang, X., Jeyakumar, P., Avula, S. R., Zhou, Q., Zhou, C. Design, synthesis and biological evaluation of 5- fluorouracil-derived benzimidazoles as novel type of potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26(11), 2584-2588
- [56] Khairunissa, N., Zawawi, N. A., Taha, M., Ahmat, N., Wadood, A., Ismail, N. H., Rahim, F., Azam, S. S., Abdullah, N. Benzimidazole derivatives as new α -glucosidase inhibitors and in silico studies. *Bioorg. Chem.*, 2016, 64, 29-64
- [57] Weijie, S., Zhang, T., Li Y., She, D., Pan, W., Gao, Z., Ning, J., Mei, X. Synthesis and biological activity of novel benzimidazole derivatives as potential antifungal agents. *J. Pestic. Sci.*, 2016, 41(1), 15-19
- [58] Reddy S. R. S. R., Rao, V. S., Kanchana, S. N. Synthesis, characterization and biological activity of some novel benzimidazole derivatives. *Pharm. Lett.*, 2016, 8(2), 59-72
- [59] El Ashry, E. S., Aly, A., Aouad, M. R., Amer, M. R. Revisit to the reaction of o-phenylene diamine with thiosemicarbazide to give benzimidazole-2-thione rather than benzotriazine-2-thione and its glycosylation. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, 2010, 29(9), 698-706
- [60] Abbas, M. A., Hameed, S., Kressler, J. Preparation of 2(3H)-Benzimidazolone and its derivative under aqueous condition as a potential agent for antidiabetic compounds. *Asian J. Chem.*, 2013, 25(1), 509-511
- [61] Deshmukh, M. S., Bhagwat, A. A., Sekar, N. A. combined experiment and computation study of the fused polycyclic benzimidazole derivatives. *J. Fluoresc.*, 2015, 25, 127-136.
- [62] Mehta, P., Chovatiya, P., Joshi, H. S. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of some novel benzenesulfonylhydrazone derivatives of benzimidazole. *Chem. Sin.*, 2015, 6(2), 29-34.
- [63] Ashraf, A., Siddiqui, W. A., Akbar, J., Mustafa, G., Krautscheid, H., Ullah, N., Mirza, B., Sher, F., Hanif, M., Hartinger, C. G., Metal complexes of benzimidazole derived sulfonamide: Synthesis, molecular structures and antimicrobial activity. *Inorg. Chim. Acta.*, 2016, 443, 179-185.
- [64] Park, B., Awasthi, D., Chowdhury, S. R., Melief, E. H., Kumar, K., Knudson, S. E., Slayden, R. A., Ojima, I. Design, synthesis and evaluation of novel 2,5,6-trisubstituted benzimidazoles targeting FtsZ as antitubercular agents. *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, 22, 2602-2612
- [65] Chinnappadu, B., Chandra, S. S., Prasanna, V. S., Veeranjanyulu, P., Sumanth, M. Synthesis and evaluation of 2-substituted benzimidazoles. *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2014, 3(10), 1538-1549.
- [66] Harkala, K. J., Eppakayala, L., Maringanti, T. C. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole-linked 1,2,3-triazole congeners as agents. *Org. Med. Chem. Lett.*, 2014, 4(14), 1-4.
- [67] HuiZhen, Z., JianMei, L., Syed, R., ChengHe, Z. Design, synthesis, and biological evaluation of novel benzimidazole derivatives and their interaction with calf thymus DNA and synergistic effects with clinical drugs. *Sci. China Chem.*, 2014, 57(6), 807-822

- [68] Madabhushi, S., Reddy Mallu, K. K., Vangipuram, V. S., Kurva, S., Poornachandra, V., Kumar, C. G. Synthesis of novel benzimidazole functionalized chiral thioureas and evaluation of their antibacterial and anticancer activities. *Bioorg. Med. Chem.*, 2014, 24, 4822-4825.
- [69] Rao, K. G., Chakraborty, D. Synthesis, characterization and antibacterial evaluation of some potent 2-substituted benzimidazole analogues. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res.*, 2014, 6(1), 67-69.
- [70] Alasmary, F. A. S., Snelling, A. M., Zain, M. E., Alafeefy, A. M., Awaad, A. S., Karodia, N. Synthesis and evaluation of selected benzimidazole derivatives as potential antimicrobial agents. *Molecules*, 2015, 20, 15206-15223
- [71] Chandra, J. K., Srinivasan, R., Vasavi, G., Lakshmi, P. V., Swathi, S., Latarose, K., Radhika, M., Swathi, N. Synthesis and biological evaluation of benzimidazole derivatives. *World J. Pharm. Pharm. Sci.*, 2015, 4(6), 990-997.
- [72] Elagab, H. A., Alt, H. G. Titanium, zirconium and vanadium complexes of 2-(benzimidazolyl, benzothiazolyl, and benzoxazolyl) pyridine as catalyst precursors for ethylene polymerization. *Inorg. Chim. Acta.*, 2015, 431, 266-275
- [73] Gobis, K., Foks, H., Suchan, K., Augustynowicz-Kopec, E., Napiorkowska, A., Bojanowski, K. Novel 2-(2-phenalkyl)-1H-benzo[d]imidazoles as antitubercular agents. Synthesis, biological evaluation and structure–activity relationship. *Bioorg. Med. Chem.*, 2015, 23, 2112-2120.
- [74] Kankate, R. S., Gide, P. S., Belsare, D. P. Design, synthesis and antifungal evaluation of novel benzimidazole tertiary amine type of fluconazole analogues. *Asian J. Chem.*, 2015. in press <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.02.002>.
- [75] Mariappan, G., Hazarika, R., Alam, F., Karki, R., Patangia, U., Nath, S. Synthesis and biological evaluation of 2- substituted benzimidazole derivatives. *Asian J. Chem.*, 2015, 8, 715-719
- [76] Rashid, M., Husain, A., Mishra, R., Karim, S., Khan, S., Ahmad, M., Al-wabel, N., Husain, A., Ahmad, A., Khan, S. A. Design and synthesis of benzimidazoles containing substituted oxadiazole, thiadiazole and triazolothiadiazines as a source of new anticancer agents. *Arabian J. Chem.*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arabjc.2015.08.019>
- [77] Fang, X., Jeyakumar, P., Avula, S. R., Zhou, Q., Zhou, C. Design, synthesis and biological evaluation of 5- fluorouracil-derived benzimidazoles as novel type of potential antimicrobial agents. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2016, 26(11), 2584-2588.
- [78] Gaballah, S. T., El-nezhawy, A. O. H., Amer, H., Ali, M. M., Mahmoud, A. E. E., Horvath, A. H. Synthesis and antiproliferative activities of benzimidazole-based sulfide and sulfoxide derivatives. *Sci. Pharm.*, 2016, 84, 1-18
- [79] Govindaraj, M., Vijayakumar, K., Nair, V. N., Simon, A. V. Synthesis characterization and biological activity of benzimidazole derivatives. *Int. J. Eng. Res. & Mod. Educ.*, 2016, 1(1), 75-79.
- [80] Mehta, M. R., Batra, S., Synthesis of benzothiazole-benzimidazole thiazolidin derivatives as anti-inflammatory and analgesic. *J. Chem. Bio. Phy. Sci. Sec. A.*, 2016, 6(2), 410-418.
- [81] Tien, C. N., Cam, D. T. T., BuiManh, H., Dang, D. N. Synthesis and antibacterial activity of some derivatives of 2-methylbenzimidazole containing 1,3,4-oxadiazole or 1,2,4-triazole heterocycle. *J. Chem.*, 2016, Article ID 1507049, 6 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1507049>.
- [82] Wu, L., Jiang, Z., Shen, J., Yi, H., Zhan, Y., Sha, M., Wang, Z., Xue, S., Li. Z. Design, synthesis and biological evaluation of novel benzimidazole-2-substituted phenyl or

- pyridine propyl ketene derivatives as antitumor agents. *Eur. J. Med. Chem.*, 2016, 114, 328-336.
- [83] Zhang, L., Addla, D., Ponmani, J., Wang, A., Xie, D., Wang, Y., Zhang, S. L., Geng, R. X., Cai, G., Li, S., Zhou, C. H. Discovery of membrane active benzimidazole quinolones-based topoisomerase inhibitors as potential DNA-binding antimicrobial agents. *Eur. [J. Med. Chem.*, 2016, 111, 160-182
- [84] Najera, C.; Yus, M. *Tetrahedron Lett.* 2015, 56, 2623–2633
- [85] Lacoste, E.; Landais, Y.; Schenk, K.; Verlhac, J.; Vincent, J. *Tetrahedron Lett.* 2004, 45, 8035–8038
- [86] Lacoste, E.; Vaigue, E.; Berlande, M.; Pianet, I.; Vincent, J. M.; Landais, Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2007, 167–177;
- [87] Sanchez, D.; Baeza, A.; Alonso, D. A. *Symmetry* 2016, 8, 3
- [88] Reddy, K. R.; Krishna, G. G.; Rajasekhar, C. V. *Synth. Commun.* 2007, 37, 4289–4299.
- [89] Fernandes, T.; Vizcaino-Milla, P.; Ravasco, J.; Ortega-Martinez, A.; Sansano, J. M.; Najera, C.; Costa, P.; Fiser, B. *Tetrahedron: Asymmetry* 2016, 27, 118–122.
- [90] Cheung, H. Y.; Yu, W.; Lam, F. L.; Au-Yeung, T.; Zhou, Z.; Chan, T. H.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* 2007, 21, 4295–4298;
- [91] Li, Y.; Ding, K.; Sandoval, C. A. *Org. Lett.* 2009, 11, 907–910
- [92] Zhang, C.; Yu, S.; Hu, X.; Wang, D.; Zheng, Z. *Org. Lett.* 2010, 12, 5542–5545.
- [93] Zhou, Y.; Gong, Y. *Eur. J. Org. Chem.* 2011, 6092–6099.
- [94] Xu, D.; Sun, Q.; Quan, Z.; Sun, W. *Tetrahedron: Asymmetry* 2017, 28, 954–963.
- [95] Vaibhav N. Khose, Marina E. John, Anita D. Pandey, Anil V. Karnik, *Tetrahedron: Asymmetry* 28 (2017) 1233–1289.
- [96] T. Fekner, J. Gallucci, M. K. Chan, *Org. Lett.* 2003, 5, 4795 – 4798.
- [97] H. Gçker, C. Kus., D. W. Boykin, S. Yildiz, N. Altanlar, *Bioorg. Med. Chem.* 2002, 10, 2589 – 2596.
- [98] I. Borza, E. Bozo, G. Barta-Szalai, C. Kiss, G. Tarkanyi, A. Demeter, T. Gati, V. Hada, S. Kolok, A. Gere, *J. Med. Chem.* 2007, 50, 901 – 914.
- [99] K. D. Goodwin, M. A. Lewis, F. A. Tanious, R. R. Tidwell, W. D. Wilson, M. M. Georgiadis, E. C. Long, *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 7846 – 7854.
- [100] A. Khalafi-Nezhad, M. S. Rad, H. Mohabatkar, Z. Asrari, B. Hemmateenejad, *Bioorg. Med. Chem.* 2005, 13, 1931 – 1938.
- [101] C. Sridevi, M. M. Kannan, G. Abhinayani, N. Sravya, *Chem. Sci. Trans.* 2013, 2, 922 – 926.
- [102] N. Pawankar, S. Waikar, G. Gurunani, *Int. J. Pharm. Technol.* 2014, 4, 4506 – 4513.
- [103] A. Y. Saiki, L. L. Shen, C.-M. Chen, J. Baranowski, C. G. Lerner, *Antimicrob. Agents Chemother.* 1999, 43, 1574 – 1577.
- [104] N. Desai, N. Shihory, G. Kotadiya, *Chin. Chem. Lett.* 2014, 25, 305 – 307.
- [105] J.S.Yadav, Y.K.Srivastava, *Chem. Sin.* 2011, 2, 1 – 7.
- [106] H.-Z. Zhang, G. L. Damu, G.-X. Cai, C.-H. Zhou, *Eur. J. Med. Chem.* 2013, 64, 329 – 344.
- [107] H. Zhang, J. Lin, S. Rasheed, C. Zhou, *Sci. China Chem.* 2014, 57, 807 –822.
- [108] S. S. Birajdar, G. D. Hatnapure, A. P. Keche, V. M. Kamble, *J. Chem. Pharm.Res.* 2013, 5, 583 – 589
- [109] Kolhe NH, Jadhav SS. *Research on Chemical Intermediates*, 2018; <https://doi.org/10.1007/s11164-018-3656-x>
- [110] Nithya C, Gnanalakshmi B, Pandian, SK. *Mar. Environ. Res.* 2011; 71, 283.
- [111] de Almeida CG, Reis SG, de Almeida AM, Diniz CG, da Silva VL, Le Hyaric M. *Chem Biol Drug Des*, 2011; 78, 876–880.

- [112] Schillinger U, Lucke FK. *Appl. Environ. Microbiol.* 1989; 55, 8, 1901.
- [113] Balouiri M, Sadiki M, Ibsouda KS. *J. Pharm. Anal.* 2019; 6, 79.
- [114] Magaldi S, Mata-Essayag S, de Capriles CH, Perez C, Colella MT, Olaizola C, Ontiveros Y. *Int. J. Infect. Dis.* 2004; 8, 39.
- [115] Liu Z, Zhu Y, Liu X, Yeung KWK, Wu S. *Colloids Surf. B*, 2017; 151, 165.
- [116] Zhu Y, Liu X, Yeung KWK, Chu PK, Wu S. *Appl. Surf. Sci.* 2017; 400, 14.
- [117] Mao C, Xiang Y, Liu X, Cui Z, Yang X, Yeung KWK, Pan H, Wang X, Chu PK, Wu S. *ACS Nano*, 2017; 11, 9010.
- [118] Bozkır E, Sarı N, Ögütçü H. *J. Inorg. Organomet. Polym. Mater.* 2012; 22, 1146.
- [119] Sarı N, Pişkin N, Ögütçü H, Kurnaz N. *Med. Chem. Res.* 2013; 22, 580.
- [120] Klevens RM, Morrison MA, Nadle J, Petit S, Gershman K, Ray S, Harrison LH, Lynfield R, Dumyati G, Townes JM, Craig AS, Zell ER, Fosheim GE, McDougal LK, Carey RB, Fridkin SK. *Jama.* 2007; 298,1763–1771.
- [121] Xiang Y, Liu X, Mao C, Liu X, Cui Z, Yang X, Yeung KWK, Zheng Y, Wu S. *Mater. Sci. Eng. C*, 2018; 85, 214.
- [122] Arab H-A, Faramarzi MA, Samadi N, Irannejad H, Foroumadi A, Saeed Emami S. *Molecular Diversity* 2018; 22:815–825
- [123] Njaya Y, Boufatah N, Gellis A, Rathelot P. *Heterocycles* 2002; 57, 1423–1432.
- [124] Sheng C, Che X, Wang W, Wang S. *Eur. J. Med. Chem.* 2011; 46, 1706–1712.
- [125] Yu-Bin Bai Yu-B, Zhang An-L, Tang J-J, Gao J-M. *J. Agric. Food Chem.* 2013; 61, 2789–2795.
- [126] Yokoyama N, Arai T. *Chem. Commun.*, 2009; 3285–3287.
- [127] Chi L, Zhao J, James Tony D. *J. Org. Chem.*, 2008; 73, 12, 4684-4687.
- [128] Dey S, Bishayi B. *Microbial Pathogenesis*, 2017; 105, 307–320.
- [129] Miller JM, Hair JG, Hebert M, Hebert L, Roberts Jr. FJ, Weyant RS. *J. Clin. Microbiol.* 1997; 35, 504-507.
- [130] Yoshino Y, Kitazawa T, Kamimura M, Tatsuno K, Ota Y, Yotsuyanagi H. *J Infect Chemother.* 2011;17, 278–282
- [131] Martino R, Martínez C, Pericas R, Salazar R, Solá C, Brunet S, Sureda A, Domingo-Albós A. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 1996;15,610–615
- [132] Ögütçü H, Kurnaz Yetim N, Hasanoglu Özkan E, Eren O, Kaya G, Sarı N, Dişli, A. *P. J. Chem. Techn.* 2017; 19, 1, 74-80.
- [133] Nartop D, Hasanoglu Özkan E, Çeker S, Gündem M, Agar G, Ögütçü H, Sarı N. *Journal of Molecular Structure*, 2019; 1195, 877-882.
- [134] Koçoğlu S, Ogutcu H, Hayvalı Z, *Research on Chemical Intermediates* 2019; <https://doi.org/10.1007/s11164-019-03741-3>