

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**N-ALKİLBENZİMİDAZOL-GÜMÜŞ KOMPLEKSLERİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ  
Erkan ARI**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlknur ÖZDEMİR**

**TEMMUZ 2022**

T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**N-ALKİLBENZİMİDAZOL-GÜMÜŞ KOMPLEKSLERİ VE BİYOLOJİK  
ÖZELLİKLERİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**  
**Erkan ARI**  
**(36183613020)**

**Kimya Anabilim Dalı**

**Tez Danışmanı: Prof. Dr. İlknur ÖZDEMİR**

**TEMMUZ 2022**



*À L'EMÉ*

## TEŞEKKÜR

Bana bu çalışmayı yürütme fırsatı veren, yol gösteren, çalışmam boyunca her konuda destek, bilgi, ilgisini esirgemeyen desteğinin yanında verdiği cesaret ve ayırdığı zaman için tez danışmanım **Prof.Dr. İlknur ÖZDEMİR**'e en içten dileklerle teşekkür ederim.

Tez çalışmam boyunca kullanacağımız bileşiklerin sentezi ve tez yazımı sırasında bilgi ve deneyimini esirgemeyen ve bu çalışmada büyük katkısı olan hocalarım **Doç. Dr. Neslihan ŞAHİN**'e ve **Doktora Öğrencisi Hüseyin KARCI**'ya teşekkür ederim.

Ayrıca yapmış olduğum bu çalışmada bilgi ve desteklerini esirgemeyen hocalarım;

Sayın; **Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR**

Sayın; **Prof. Dr. Nevin GÜRBÜZ**

Sayın; **Doktora Öğrencisi Muhammed DÜNDAR**'a teşekkür ederim.

## ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans tezi olarak sunduğum “*N*-Alkilbenzimidazol-Gümüş Kompleksleri ve Biyolojik Özellikleri” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığına ve yararlandığım bütün kaynakların hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Erkan ARI



## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
ONUR SÖZÜ .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
ÇİZELGELER DİZİNİ .....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
SEMBOLLER VE KISALTMALAR.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
<b>1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....</b>	<b>1</b>
1.1 Azoller.....	4
1.1.1 İmidazoller .....	5
1.1.2 İmidazolinler .....	6
1.1.3 Triazoller .....	6
1.2 Benzimidazol.....	7
1.2.1 Benzimidazol bileşiklerinin genel sentez yöntemleri .....	10
1.2.2 Benzimidazol türevlerinin biyolojik aktiviteleri .....	14
1.2.2.1 Antimikrobiyal aktivite .....	14
1.3 Gümüş Metali.....	18
1.3.1 Gümüşün antimikrobiyal etksi .....	18
1.4 Gümüş Bileşiklerinin Etki Mekanizması ve Toksisitesi .....	19
1.5 Bakteriler.....	22
1.5.1 Staphylococcus aureus .....	23
1.5.2 Escherichia coli .....	24
1.5.3 Pseudomonas aeruginosa .....	24
1.6 Mantarlar .....	25
1.7 Mayalar .....	25
1.7.1 Candida .....	25
1.7.1.1 Candida albicans .....	26
1.7.1.2 Candida glabrata.....	27
1.8 Çalışmanın Amacı.....	28
<b>2. MATERYAL VE YÖNTEM.....</b>	<b>30</b>
2.1 N-Alkilbenzimidazol Ligantlarının Sentezi .....	31
2.1.1 1-(2-Diizopropilaminoetil) benzimidazol, <b>1a</b> , sentezi .....	31
2.1.2 1-(2-Morfolinoetil)benzimidazol, <b>1b</b> , sentezi .....	31
2.1.3 1-Benzilbenzimidazol, <b>1c</b> , sentezi.....	32
2.1.4 1-(3-Metilbenzil)benzimidazol, <b>1d</b> , sentezi .....	32
2.1.5 1-(4-Metilbenzil)benzimidazol, <b>1e</b> , sentezi,.....	32
2.1.6 1-(2-Klorobenzil)benzimidazol, <b>1f</b> , sentezi .....	33
2.1.7 1-(3-Klorobenzil)benzimidazol, <b>1g</b> , sentezi.....	33
2.1.8 1-(4-Klorobenzil)benzimidazol, <b>1h</b> , sentezi .....	33
2.1.9 1-(2-Morfolinoetil)-5,6-dimetilbenzimidazol, <b>1i</b> , sentezi .....	34
2.1.10 1-Benzil-5,6-dimetilbenzimidazol, <b>1i</b> , sentezi .....	34
2.1.11 1-(3-Metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol, <b>1j</b> , sentezi .....	34
2.1.12 1-(4-Metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol, <b>1k</b> , sentezi .....	35
2.2 N-Alkilbenzimidazol-Gümüş Komplekslerinin Sentezi .....	35
2.2.1 Bis(1-(2-diizopropilaminoetil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2a</b> , sentezi .....	35

2.2.2 Bis(1-(2-Morfolinoetil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2b</b> , sentezi.....	36
2.2.3 Bis(1-Benzilbenzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2c</b> , sentezi .....	36
2.2.4 Bis(1-(3-Methylbenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2d</b> , sentezi .....	36
2.2.5 Bis(1-(4-metilbenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2e</b> , sentezi .....	37
2.2.6 Bis(1-(2-Klorobenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2f</b> , sentezi .....	37
2.2.7 Bis(1-(3-Klorobenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2g</b> , sentezi.....	38
2.2.8 Bis(1-(4-Klorobenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2h</b> , sentezi .....	38
2.2.9 Bis(1-(2-Morfolinoetil)-5,6-dimetilbenzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2i</b> , sentezi .....	38
2.2.10 Bis(1-Benzil-5,6-dimetilbenzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2i</b> , sentezi .....	39
2.2.11 Bis(1-(3-Metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol)gümüş(I) nitrat, <b>2j</b> , sentezi .....	39
2.2.12 Bis(1-(4-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol)gümüş(I)nitrat, <b>2k</b> , sentezi .....	40
2.3 Broth Microdilution(BMD) Test Yöntemi ve MIC Analizi.....	40
2.3.1 Antimikrobiyal Yöntem .....	40
<b>3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
3.1 N-Alkilbenzimidazol Ligantlarının Sentezi .....	43
3.2. N-Alkilbenzimidazol-Gümüş Komplekslerinin Sentezi .....	63
3.3 Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları.....	82
<b>4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>87</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>91</b>
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>98</b>

## ÇİZELGELER DİZİNİ

<b>Çizelge 2.1:</b> Yeast Peptone Dekstroz Besiyeri.....	41
<b>Çizelge 2.2:</b> Luria-Bertani Broth Besiyeri .....	41
<b>Çizelge 2.3:</b> Antifungal ve antimikrobiyal ilaç aşılması .....	42
<b>Çizelge 3.1: 1a</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	45
<b>Çizelge 3.2: 1b</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	47
<b>Çizelge 3.3: 1c</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	48
<b>Çizelge 3.4: 1d</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	50
<b>Çizelge 3.5: 1e</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	51
<b>Çizelge 3.6: 1f</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	53
<b>Çizelge 3.7: 1g</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	54
<b>Çizelge 3.9: 1ı</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	57
<b>Çizelge 3.10: 1i</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	59
<b>Çizelge 3.11: 1j</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	60
<b>Çizelge 3.12: 1k</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	62
<b>Çizelge 3.13: 2a</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	64
<b>Çizelge 3.14: 2b</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	66
<b>Çizelge 3.15: 2c</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri .....	67
<b>Çizelge 3.16: 2d</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	69
<b>Çizelge 3.17: 2e</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	70
<b>Çizelge 3.18: 2f</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	72
<b>Çizelge 3.19: 2g</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri. ....	73
<b>Çizelge 3.20: 2h</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	75
<b>Çizelge 3.21: 2ı</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	76
<b>Çizelge 3.22: 2i</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	78
<b>Çizelge 3.23: 2j</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	79
<b>Çizelge 3.24: 2k</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR verileri.....	81
<b>Çizelge 3.25:</b> <i>N</i> -Alkilbenzimidazol bileşiklerinin antimikrobiyal MIC değerleri. ....	82
<b>Çizelge 3.26:</b> <i>N</i> -Alkilbenzimidazol-Ag komplekslerinin antimikrobiyal MIC değerleri. ...	83



## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1: Bazı doğal heterosiklik bileşik örnekleri .....	2
Şekil 1.2: Furan, Piran ve Kinin halka yapısı .....	2
Şekil 1.3: Azot içeren bazı alkaloidler .....	3
Şekil 1.4: Azol heterosiklikler.....	4
Şekil 1.5: Çeşitli azol bileşikleri .....	4
Şekil 1.6: Radziszewski metoduyla imidazol sentezi .....	5
Şekil 1.7: Aldehitlerden imidazol sentezi yöntemi .....	5
Şekil 1.8: İmidazol totomerik yapısı .....	5
Şekil 1.9: Benzimidazol halkasının oluşumu .....	7
Şekil 1.10: Benzimidazol halka sistemi .....	7
Şekil 1.11: Benzimidazol halkasının tautomerizmi .....	9
Şekil 1.12: Benzimidazol tautomerisini kanıt deneyi .....	9
Şekil 1.13: Benzimidazol halkasında tautomerik etki deneyi .....	10
Şekil 1.14: 5,6-Sübstitübenzimidazolün tautomerik dengesi .....	10
Şekil 1.15: Sübstitüe benzimidazolün farklı bileşikler kullanılarak sentezi. ....	11
Şekil 1.16: İlk benzimidazol türevi bileşiğin sentez mekanizması .....	12
Şekil 1.17: Phillips yöntemi le benzimidazol sentezi.....	12
Şekil 1.18: Esterlerden alkilbenzimidazol eldesi .....	13
Şekil 1.19: <i>o</i> -Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle benzimidazol sentezi.....	13
Şekil 1.20: <i>o</i> - Fenildiamin ve aldehitlerden 2-aril/alkil benzimidazol sentezi.....	13
Şekil 1.21: <i>o</i> -Fenilendiamin ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi.....	14
Şekil 1.22: Antimikrobiyal ajan olarak benzimidazol.....	15
Şekil 1.23: Benzimidazol-tiazol-2-amin türevleri.....	16
Şekil 1.24: Aril benzimidazol-kinazolin .....	16
Şekil 1.25: <i>o</i> -Fenilendiamin ve kloroasetik asitten hazırlanmış flukonozal analoglar .....	16
Şekil 1.26: Benzoimidazol-chromeno[2,3-d]pirimidin .....	17
Şekil 1.27: 2 Arilbenzimidazol türevleri.....	17
Şekil 1.28: 5(6)-bromo-1-[(fenil)sulfonyl]-2-[(4-nitrofenoksi)metil] .....	18
Şekil 1.29: Sülfadiazin yapısı.....	19
Şekil 1.30: Ag <sup>+</sup> 'ın antimikrobiyal etkileri .....	20
Şekil 3.1: N-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin sentezi .....	43
Şekil 3.2: Sentezlenen N-Alkilbenzimidazol ligantları.....	44
Şekil 3.3: <b>1a</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	45
Şekil 3.4: <b>1b</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	47
Şekil 3.5: <b>1c</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları.....	48
Şekil 3.6: <b>1d</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	50
Şekil 3.7: <b>1e</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları.....	51
Şekil 3.8: <b>1f</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	53
Şekil 3.9: <b>1g</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	54
Şekil 3.10: <b>1h</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	56
Şekil 3.11: <b>1i</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	57
Şekil 3.12: <b>1i</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	59
Şekil 3.13: <b>1j</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	60
Şekil 3.14: <b>1k</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	62
Şekil 3.15: Sentezlenen N-Alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri .....	63
Şekil 3.16: <b>2a</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	64
Şekil 3.17: <b>2b</b> Bileşiğine ait <sup>1</sup> H NMR ve <sup>13</sup> C NMR spektrumları .....	66

<b>Şekil 3.18:</b> 2c Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.....	67
<b>Şekil 3.19:</b> 2d Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları .....	69
<b>Şekil 3.20:</b> 2e Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları.....	70
<b>Şekil 3.21:</b> 2f Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları .....	72
<b>Şekil 3.22:</b> 2g Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları .....	73
<b>Şekil 3.23:</b> 2h Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları .....	75
<b>Şekil 3.24:</b> 2ı Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları .....	76
<b>Şekil 3.25:</b> 2i Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları .....	78
<b>Şekil 3.26:</b> 2j Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları .....	79
<b>Şekil 3.27:</b> 2k Bileşiğine ait $^1\text{H}$ NMR ve $^{13}\text{C}$ NMR spektrumları .....	81



## SEMBOLLER VE KISALTMALAR

<b>DMSO</b>	: Dimetilsülfoksit
<b>DCM</b>	: Diklorometan
<b>AgNO<sub>3</sub></b>	: Gümüşnitrat
<b>THF</b>	: Tetrahidrofuran
<b>NaH</b>	: Sodyumhidrür
<b>R-X</b>	: Alkil halajönür
<b>MIC</b>	: Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
<b>NCHN</b>	: N-Heterosiklik Azot
<i>in vitro</i>	: Laboratuvar ortamında yada yapay koşullarda
<b>SAR</b>	: Yapı Aktivite İlişkisi
<b>DPPH</b>	: 2,2 difenil-1-pikrilhidrazil
<b>PPA</b>	: Polifosforik asit
<b>e.n.</b>	: Erime noktası
<b>NMR</b>	: Nükleer manyetik rezonans
<b>FT-IR</b>	: İnfrared Spektroskopisi
<b>CFU</b>	: Koloni oluşturma ünitesi
<b>DNA</b>	: Deoksiribo Nükleik Asit
<b>RNA</b>	: Ribonükleik Asit
<b>o-</b>	: orto
<b>Ar</b>	: Aril
<b>Me</b>	: Metil
<b>°C</b>	: Santigrat Derece
<b>µL</b>	: Mikro litre

## ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

### *N*-ALKİLBENZİMİDAZOL-GÜMÜŞ KOMPLEKSLERİ VE BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Erkan ARI

İnönü Üniversitesi

Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Ana Bilim Dalı

98 + x sayfa

Danışman: Prof. Dr. İlknur ÖZDEMİR

2022

Günümüzde artan antimikrobiyal direnç, mikroorganizmaların antimikrobiyal ajanların etkilerinden kaçınması ve farklı direnç mekanizmaları kurması yeni antimikrobiyal ajanların geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır. 19. Yüzyılın başlarında organik kimyanın gelişimiyle kendini gösteren heterosiklik bileşikler ilaç endüstrisinde yaygın bir şekilde kullanılmaya başlamıştır. Bu tezde ilk önce *N*-alkilbenzimidazol ligantları (**1a-k**) ve *N*-alkilbenzimidazol gümüş kompleksleri (**2a-k**) bileşikleri sentezlendi. Bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR ve mikroanaliz teknikleri ile aydınlatıldı. Sonrasında sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri antifungal testler için patojen maya türleri olan *Candida albicans* (SC5314/ATCC MYA-2876) ve *Candida glabrata* (ATCC 2001); antibakteriyel testler için *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 bakterilerinde MIC (µg/mL) değerleri hesaplandı ve değerlendirildi.

*N*-alkilbenzimidazol ligantları (**1a-k**) ve *N*-alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri (**2a-k**) bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitelerini ortaya çıkarmak amacı ile MIC değerleri incelendiğinde, **1a, 1b, 1i, 1j** bileşiklerinin tüm bakteri ve maya türlerine karşı herhangi bir aktivite göstermediği gözlemlendi. Benzer şekilde **1a, 1b, 1c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1j** ve **1k** bileşiklerinin *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterilerine karşı hiçbir aktivite göstermediği görülmüştür. Tüm bakteri ve maya türlerine karşı en etkili olan **2h** bileşiğinin, özellikle *E. coli* bakterisine karşı 6,25 µg / ml de en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi gösterdiği gözlemlendi. Diğer *N*-alkilbenzimidazol ligantları (**1a-k**) ve *N*-alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri (**2a-k**) test edilen bakteri ve mayalara karşı çeşitli aralıklarla aktiviteler göstermiştir

**Anahtar Kelimeler:** Benzimidazol, *N*-Alkilbenzimidazol, *N*-Alkilbenzimidazol gümüş kompleksi, Antimikrobiyal aktivite.

## ABSTRACT

Master Thesis

### *N*-ALKYL BENZIMIDAZOLE-SILVER COMPLEXES AND BIOLOGICAL PROPERTIES

Erkan ARI

İnönü University

Graduate School of Natural and Applied Sciences

Chemistry Department

98 + x pages

Supervisor: Prof. Dr. İlknur ÖZDEMİR

2022

Today, increasing antimicrobial resistance, avoidance of microorganisms from the effects of antimicrobial agents and establishing different resistance mechanisms necessitate the development of new antimicrobial agents. Heterocyclic compounds, which manifested itself with the development of organic chemistry at the beginning of the 19th century. Also heterocyclic compounds began to be widely used in the pharmaceutical industry. In this thesis, firstly, *N*-Alkylbenzimidazole ligands (**1a-k**) and *N*-Alkylbenzimidazole silver complexes (**2a-k**) compounds were synthesized. The structures of the compounds were elucidated by <sup>1</sup>H NMR and <sup>13</sup>C NMR and microanalysis techniques. Subsequently, the biological activities of the synthesized compounds were determined by the pathogenic yeast strains *Candida albicans* (SC5314/ATCC MYA-2876) and *Candida glabrata* (ATCC 2001); for antibacterial tests, *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) and *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) bacteria MIC (µg/mL) values in were calculated and evaluated.

When the MIC values of *N*-alkylbenzimidazole ligands (**1a-k**) and *N*-alkylbenzimidazole-silver complexes (**2a-k**) were examined to reveal the antimicrobial activities, it was observed that compounds **1a**, **1b**, **1i**, **1i** and **1j** showed no activity against all bacteria and yeast species no activity was observed. Similarly, compounds **1a**, **1b**, **1c**, **1d**, **1e**, **1f**, **1g**, **1h**, **1i**, **1i**, **1j** and **1k** were found to have no activity against *E. coli*, *P. aeruginosa* and *S. aureus* bacteria. It was observed that compound **2h**, which was most effective against all bacteria and yeast species, showed the highest antimicrobial activity at 6.25 µg/ml, especially against *E. coli* bacteria. Other *N*-alkylbenzimidazole ligands (**1a-k**) and *N*-alkylbenzimidazole-silver complexes (**2a-k**) showed varying range of activities against the tested bacteria and yeasts.

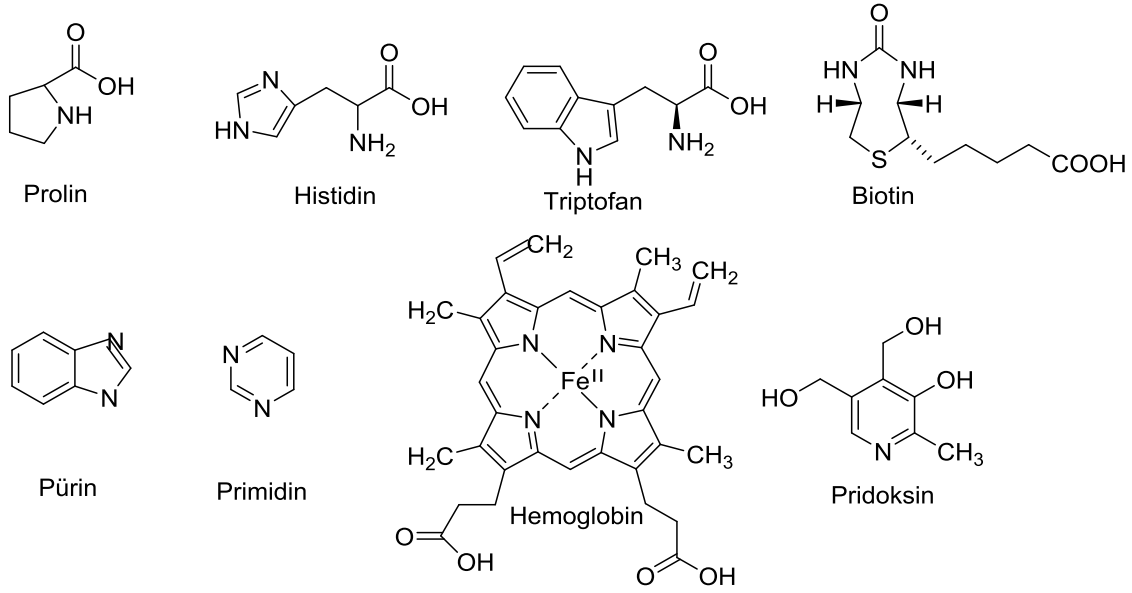
**Keywords:** Benzimidazole, *N*-Alkylbenzimidazole, *N*-Alkylbenzimidazole silver complex, Antimicrobial activity.

## 1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

Mikroorganizma kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde kullanılan ilaçların sayısında ve yapılarında son yıllarda sürekli bir artış görülmektedir. Araştırmalar, insana en az zararlı, geniş bir mikroorganizma cinsine, en küçük dozla etki edecek yeni maddeler üzerinde yoğunlaşmaktadır. Belli bir moleküle bağlı kalarak sentezlenen veya bitkilerden izole edilen yeni maddelerin antimikrobiyal ajan olarak kullanımı yaygınlaşmaktadır. Antimikrobiyal ajan olarak çalışılan heterosiklik bileşikler arasında benzimidazol türevi bileşikler öne çıkmaktadır [1].

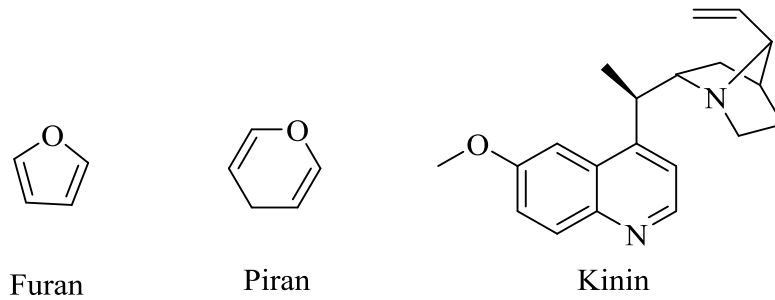
1800'lü yılların başında organik kimyanın gelişimiyle kendini gösteren heterosiklik kimya; 1818'de Brugnatelli'nin aloksani ürik asitten izole etmesi 1832'de Dobereiner tarafından furfural üretilmesi, 1834'te Runge, kuru yöntemle pirol ("ateşli yağ") elde etmesi, 1906'da Friedlander'in indigo (çivit) boyayı sentezleyerek tarımdan sentetik kimya sanayiye geçişi hazırlaması, 1936'da Treibs'in, ham petrolden klorofil türevlerini izole ederek, kimyasalların biyolojik kökenini açıklaması; 1951'de Chargaff'ın kuralları, genetik kodda bulunan heterosiklik bileşiklerin (pürinler ve pirimidinler) rolünü açıklaması ve birçok yapıda heterosiklik bileşiklerin bulunuyor olması heterosiklik bileşiklere ilgiyi artırmıştır [2].

Heterosiklik bileşikler, karbon atomları ile heteroatomlardan O, S, N ve kısmen de B, As, P, Si, Se ve Te atomlarından oluşan 3,4,5,6... ve daha fazla halka içeren, günlük hayatımızda hayati bir role sahip olan geniş bir organik molekül sınıfı olarak tanımlanır. Bu bileşikler zirai kimya, veterinerlik ve özellikle farmasötik kimyada kullanılırlar. Bunun yanı sıra dezenfektanlar, geliştiriciler, antioksidanlar, korozyon önleyiciler, kopolimerler, boya maddeleri gibi çok geniş uygulama alanları vardır [3]. Canlı hücrelerin temel bileşenlerini oluşturan amino asitler, prolin, histidin, triptofan gibi doğal olarak oluşan maddeler, genetik materyal taşıyan DNA ve RNA'nın yapısında bulunan primidin ve pürin gibi bazlar, vitaminler, tiamin, riboflavin, piridoksim, folik asit, biotin, B ve E vitamini, hemoglobinin ve parçalanma ürünleri, safra pigmentleri, klorofil kinetin, heteroauxin, skrotonin ve histamin gibi hormonlar heterosiklik bileşikleri içerir (Şekil 1.1) [4].



**Şekil 1.1:** Bazı doğal heterosiklik bileşik örnekleri

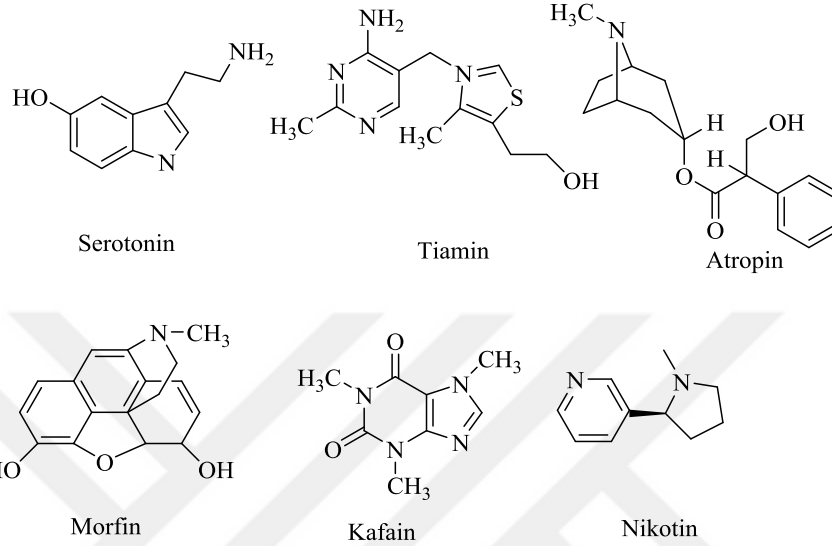
C vitamini, şekerler ve türevlerinin birçoğunun yapısında beş halkalı furan ve altı halkalı piran bulunmaktadır (Şekil 1.2). Kinin halkasına sahip Cinchona bitkisi eskiden beri sıtma hastalığı tedavisinde kullanılmaktadır. İlaç endüstrisinde çok yaygın şekilde kullanılan ve son zamanlarda ilaç literatürüne (farmakopelere) giren ilaçların çoğu heterosiklik bileşiklerdir [5]. Penisilin, sefalosporin, norfloksasin, streptomisin gibi antibiyotikler heterosiklik halka içerirler. Ayrıca diazepam, klorpromazin, izoniazid, metronidazol, azidotimidin, barbitüratlar, antipirin, kaptopril, metotreksat vb gibi sentetik ilaçların ve Minazon, parakuat, simazin, diazinon vb gibi pestisitlerin çoğu heterosiklik bileşikleridir [6].



**Şekil 1.2:** Furan, Piran ve Kinin halka yapısı

Alkoloidler ve glikozitler uzun süredir tıbbi ajan olarak kullanılan doğal heterosiklik bileşiklerdir. Adluminadan elde edilen adlumin ve afyondan elde edilen kodein ilk alkaloitlerdendir [7].

Azot atomu içeren heterosiklik bileşikler doğada çokça bulunur. Vitaminler, hormonlar, antibiyotikler ve alkaloidlerin yapısında doğal olarak ve farmasotikler, herbisitler, boyalar vb. birçok bileşikte bulunur. Ayrıca doğa, birçoğu bitkilerde bulunan azot içeren; serotonin, tiamin, atropin, morfin, kafein ve nikotin (Şekil 1.3) gibi alkaloidlerle doludur [8].



**Şekil 1.3:** Azot içeren bazı alkaloidler

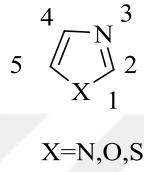
Azot atomu içeren 5 ve 6 halkalı pirol, imidazol, imidazolin ve benzimidazol vb. önemli heterosiklik bileşikler tıbbi ve ilaç kimyasında, ilaçların optimizasyonu ve geliştirilmesinde kullanılmaktadır [9]. Bu heterosiklik grupları ihtiva eden ilaçların birçok bakteri ve mikroorganizmaya karşı etkin geniş spektrumlu olması, ağızdan emiliminin kolay olması, uygulanan ilaç miktarının sistemik dolaşıma geçen oranının fazla olması ve sağlık için zararının az olması sebebiyle canlıların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır [10]. Günümüzde azot içeren bu heterosiklik bileşikler; antifungal, antimikrobiyal ve antikanser, antiviral, antitümör, analjezik, antihipertansif gibi biyolojik aktiviteleri sebebiyle yaygın olarak sentezlenmektedir [11].

Farklı heterosiklik halkalar içeren benzimidazol ve benzoksazol bileşiklerinin antimikrobiyal aktivite çalışmalarında *E. faecalis*, *S. Aureus*, *Escherichia*, *P. aeruginosa*, *C. albicans* ve bu mikroorganizmaların ilaçlara dayanıklı suşları kullanılmaktadır [12]. Azot atomu içeren heterosiklik bileşiklerin biyolojik aktiviteleri belirgin farklılıklar gösterirler. İmidazol ve benzimidazol halkalarını içeren bileşikler farmasötik kimyada ve tıpta tedavi edici moleküllerin geliştirilmesinde kullanılmaktadır. Son zamanlarda bu moleküllerin antifungal, antimikrobiyal ve antikanser ajanı olarakta kullanımı artmıştır.



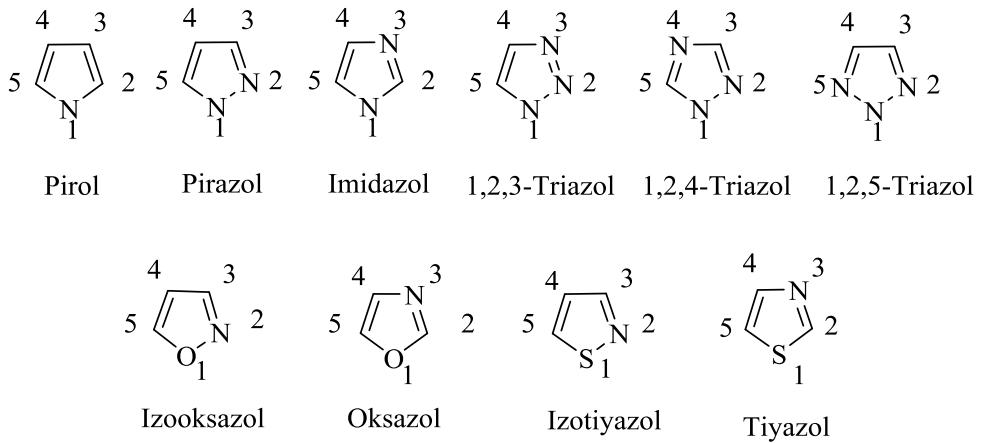
## 1.1 Azoller

Azoller; kükürt veya oksijen gibi diğer hetero atomları da içerebilen, içerisinde en az biri azot atomu olan bir veya daha fazla heteroatom içerebilen beş üyeli yeni terapötik ajanlar geliştirmek için kullanılan önemli heterosiklik bileşiklerdir (Şekil 1.4). Beş halkalı azoller diğer üç ve dört halkalı heterosiklik bileşiklere göre halka gerginliğinin az olmasından dolayı daha kararlı yapıdadır. Azol halkasındaki her heteroatomdan sadece bir çift elektron aromatik bağa katılır. Azollerdeki halka atomlarının numaralandırılması, çift bağın parçası olmayan hetero-atom ile başlar ve diğer hetero-atoma doğru ilerler [13].



Şekil 1.4: Azol heterosiklikler

En basit azol olan bir azot içeren pirol, 1,2 konumda iki azot atomu içeren pirazol, 1,3 konumunda iki azot içeren imidazol, üç azot atomu içerenler triazol, dört azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik halka ise tetrazol olarak adlandırılır. Ayrıca diğer hetero atomu oksijen ve kükürt olan azoller sırasıyla 1,2 konumda ise izooksazol ve izotiyazol, 1,3 konumda olanlar ise oksazol ve tiyazol olarak adlandırılır (Şekil 1.5) [14].

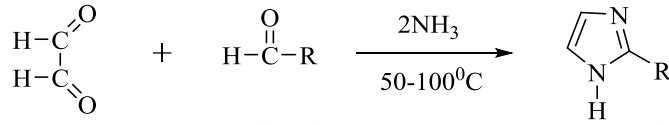


Şekil 1.5: Çeşitli azol bileşikleri

Farmasotik kimyada yeni biyoaktif moleküllerin araştırılmasında oldukça önemli ve ilgi çekici olan azol bileşiklerinin en önemlileri imidazol, imidazolin, benzimidazol ve triazollardır [15].

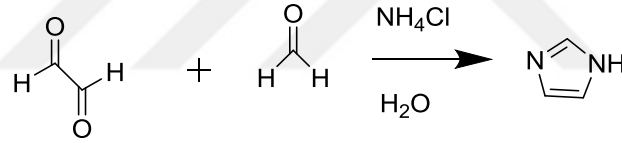
### 1.1.1 İmidazoller

1 ve 3 konumundaki iki azot atomu arasında bir karbon atomu bulunan düzlemsel beş üyeli bir heterosiklik halka sistemidir. İlk defa 1858 yılında H. Debus tarafından sentezlenmiştir. H. Debus çalışmasında imidazol oluşturmak için amonyak içinde glioksal ve formaldehit kullanmıştır. Kullandığı yöntem günümüzde hala C-ikameli imidazoller oluşturmak için kullanılmaktadır. İmidazol sentezinde kullanılan en önemli sentez yöntemlerinden biri de Radziszewski metodudur. Bu yöntemde reaksiyon dikarbonil bileşiğinin aldehit ve amonyakla kondensasyonu ile gerçekleşir (Şekil 1.6) [16].



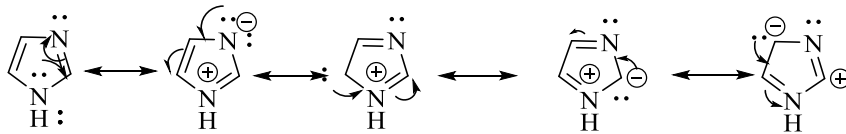
Şekil 1.6: Radziszewski metoduyla imidazol sentezi

Farklı sentez yöntemleride vardır. Örneğin oksalaldehit ve formaldehitin amonyum klorür ile yaptıkları tepkime ile imidazol halkası %85 gibi yüksek verimle sentezlenebilmektedir (Şekil 1.7).



Şekil 1.7: Aldehitlerden imidazol sentezi yöntemi

İmidazol, suda ve diğer polar çözücülerde çözünür. Hidrojen atomu iki azot atomundan herhangi biri üzerinde yer alabildiğinden, iki eşdeğer tautomerik formda bulunur (Şekil 1.8). İmidazol, 3.61 D'lik bir hesaplanmış dipol ile kanıtlandığı gibi oldukça polar bir bileşiktir ve suda tamamen çözünür. İmidazol aynı zamanda amfoterik özellik gösterebilmektedir. Bileşik, protonlanmış azot atomundan bir çift elektron ve halkanın kalan dört atomunun her birinden birer elektrondan oluşan bir  $\pi$ -elektron altılısının varlığı nedeniyle aromatik olarak sınıflandırılır.



Şekil 1.8: İmidazol totomerik yapısı

İmidazol sentetik türevlerinin yanında doğal olarak oluşan birçok ürünün ana bileşeni olan önemli bir bileşik sınıfını temsil eder. İmidazoller biyolojik ve farmakolojik yararları nedeniyle kimyagerler tarafında ilgi görmektedir. İmidazol türevleri tıbbi kimya alanında önemli bir yer tutmuştur. Histamin, biotin, alkaloidler ve nükleik asit gibi birçok bileşiğin doğal bileşenidir. Ayrıca adenin ve guanin gibi pürin bazlarının yapısında bulunur. Farklı terapötik etkiler için çok sayıda İmidazol türevi geliştirilmektedir [17]. İmidazol türevleri, antibakteriyel, antikanser, antitüberküler, antifungal, analjezik ve anti-HIV aktiviteleri gibi geniş biyolojik aktivite spektrumuna sahiptir [18].

### 1.1.2 İmidazolinler

Azot verici ligandlar, 19. yüzyılın sonunda kurulan koordinasyon kimyası alanındaki erken gelişmelerden beri çok önemli bir rol oynamıştır. Alfred Werner'in koordinasyon teorisi yayınlanmasından yaklaşık 100 yıl sonra, AJ Arduengo, tarafından hazırlanan, ilk “şişelenebilen” imidazolin-2-ylidene (Im)'nin izolasyonu ve yapısal karakterizasyonu üzerine çığır açan bir rapor temelleri attı. En önemlisi 2-imidazolin olan ve 2,3 ve 4-imidazolin olarak sınıflandırılan 5 üyeli bir heterosiklik bileşiktir. İmidazolin-2-ilidenler ve diğer *N*-heterosiklik karbenler (NHC'ler) homojen kataliz, malzeme bilimi ve tıbbi gibi çeşitli araştırma alanlarının gelişimi için hemen hemen vazgeçilmez hale geldi [19].

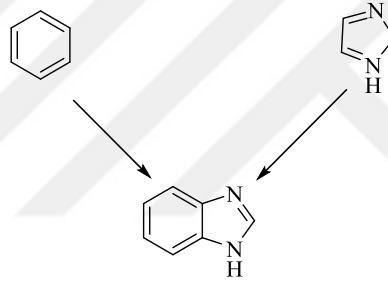
### 1.1.3 Triazoller

İki karbon ve üç azot atomundan oluşan moleküler formülü  $C_2 H_3 N_3$  olan beş üyeli bir halka içeren heterosiklik bir bileşiktir. Triazoller, halka içindeki nitrojen atomlarının konumuna bağlı olarak önemli izomerizm sergiler. Özellikle 1,2,3 ve 1,2,4 triazoller ilaç endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. 1,2,3 triazol sentezinde dönüm noktası sayılabilecek ilk çalışmalar, 2002 yılında Sharpless ve Meldal tarafından bağımsız olarak yapılmıştır. 1,2,3 triazollerin 1,4 ve 1,5 regioizomerlerini üretmek için azid ve alkinlerin klasik reaksiyonunu indüklediler. Ancak bu geleneksel yöntemin dezavantajı, yüksek sıcaklık kullanımı ve hem 1,4 hem de 1,5 regioizomerlerin her ikisinde sentezidir. Sharpless ve Meldal, sodyum askorbat ile katalizör olarak bakır sülfat kullanarak oda sıcaklığında bölgesel seçici olarak sadece 1,4-disüstitüe edilmiş 1,2,3-triazol oluşturan azid-alkin siklo katılması üzerindeki çalışmalarında, Huisgen 1,3-dipolar sikloklatma tepkimesi bu dezavantajlarını ortadan kaldırdı. İndirgen madde 1,3-dipolar sikloklatma üzerine yapılan bu çalışma, bilim çevrelerinin ilgisini çeken bölgesel seçici triazol sentezinin mihenk taşı olarak kabul edilebilir ve daha sonra üzerinde pek çok çalışma yapılmıştır. 1,2,3-

triazol oluşturmak için farklı uygun yollar bulmak için siklo katılma reaksiyonunda çeşitli bakır formları uygulandı. 1,2,3-triazolün bölgesel seçici sentezi için, indirgeyici ajanların varlığında bakır(II) tuzlarının, stabilize edici ligandlar ve çeşitli katı destekli bakır katalizörleri ile doğrudan bakır(I) kaynaklarına kullanılmasından başlayarak nano bakıra dönüşmüştür. Günümüzde heterojen kataliz 1,4-disübstitüe-1,2,3-triazol sentezi yeşil kimya açısından daha fazla ilgi ve çalışma alanıdır ve heterojen sistemin homojen sisteme göre avantajları bilim adamlarını çeşitli yöntemler kullanarak yeni metodolojiler geliştirmeye teşvik etmektedir [20].

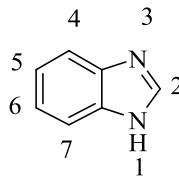
## 1.2 Benzimidazol

Beş üyeli imidazol heterosikliğinin 4 ve 5 nolu pozisyonlarından benzen heterosikliğine bağlanması ile oluşan ve imidazol ile benzenin temel yapısal özelliğini gösteren bir heterosiklik, aromatik kimyasal bileşikler sınıfıdır (Şekil 1.9).



Şekil 1.9: Benzimidazol halkasının oluşumu

1,3-Benzodiazol ve benzoglioksalin olarak bilinen benzimidazol, hidrojen atomu taşıyıp taşıyamamasına göre farklı yapıda iki azot atomu ihtiva etmektedir. Üzerinde hidrojen atomu taşıyan azot “imino azotu” veya “pirol azotu”, tersiyer yapıdaki diğer azot ise “piridin azotu” veya “tersiyer azot” olarak adlandırılmaktadır. İmino azotunun taşıdığı hidrojen atomuna da, “imino hidrojeni” denir. Numaralandırmaya hidrojen taşıyan imino azotundan başlanır ve tersiyer azotuna en düşük numara gelecek şekilde (3) numara verilmeye devam edilir (Şekil 1.10) [21].



Şekil 1.10: Benzimidazol halka sistemi

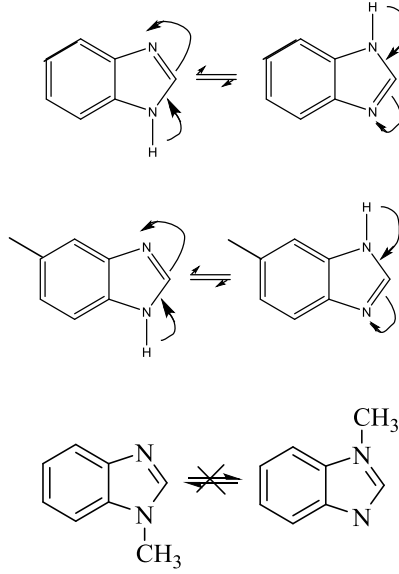
Benzimidazoller biyomedikal araştırmadaki önemi ve moleküler yapılarından kaynaklanan iki nedenden dolayı organokataliz, organometalik ve malzeme kimyasında önemli bir yere sahiptir [22]. İmidazol, *N*-heterosiklik karbenlerin öncüsüdür ve benzen halkası, bir benzimidazol türevinin uzaysal ve elektronik özelliklerini değiştirmek için ilave işlevselliğin kolaylıkla eklenebileceği uygun bir yapı iskelesi sağlar. Değiştirilebilir bir omurgaya sahip bu reaktif karben merkezinin kombinasyonu, şüphesiz benzimidazollerin ve bunların *N*-heterosiklik karben türevlerinin araştırılması ve kullanılmasındaki artışın nedenlerinden biridir [23].

Benzimidazoller tersiyer azot atomu üzerinde bulunan bağlayıcı olmayan elektron çiftini tepkimeye girdikleri atom veya bileşiğe aktarmaları sebebiyle bazik; imino hidrojenini ortama proton olarak vererek asit özelliği gösterirler. Elektron çekici gruplar ( $\text{NR}_3$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{NH}_3\dots$ ) ile süstitüe edildiklerinde asit karakteristikleri artmaktadır [24].

Rogers ve Clayton (1972) benzimidazol üzerindeki çalışmalarında asitlerle protonlanmışlar ve protonladıkları benzimidazollerin, normal benzimidazollere göre floresan dalga boylarını farklı olduğunu tespit etmişlerdir. Protonlanan benzimidazoller 365 nm de floresan verirken, normal benzimidazol türevleri 305 nm de floresan verdiğini görmüşlerdir. Bu sonuçlar benzimidazollerin asitlerle tuz oluşturma özelliğine sahip bazik bileşikler olduğunu göstermiştir. Bu şekilde asidik ve bazik özellik gösteren amfoter bileşikler olan benzimidazoller metallerle tepkimeye sokulduklarında tuz oluştururlar. Örneğin;  $\text{AgNO}_3$  ile benzimidazol çözetisini tepkimeye soktuğumuzda su gibi bazı çözücülerde az çözünen bir tuz oluştururlar [25].

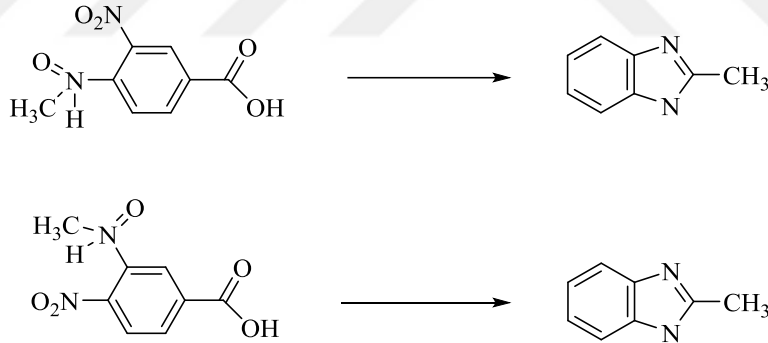
Erime ve kaynama noktaları çoğunlukla yüksek olan benzimidazol türevi bileşikler polar çözücülerde iyi çözünür, apolar çözücülerde ise az çözünürler. Benzimidazoller suya nispeten etanolde daha fazla çözünürler, eterde çözünürlüğü düşük olup petrol eterinde ise hiç çözünmezler. Ama benzimidazole apolar fonksiyonel bir bileşik bağlandığında, apolar çözücülerde çözünürlüğü artmaktadır. Polar çözücülerde serbest imino hidrojeni asosiyel halde bulunur ve diğer bileşik ve gruplarla yerdeğiştirmesi kaynama ve erime noktalarını önemli ölçüde düşürür [26].

İmidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan dolayı benzimidazol, imidazolden daha zayıf bir bazdır. Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller tautomerik yapıya sahiptir ve bu serbest hidrojenin yerdeğiştirme reaksiyonu vermesi tautomerizm olasılığını ortadan kaldırır (Şekil 1.11) [27].



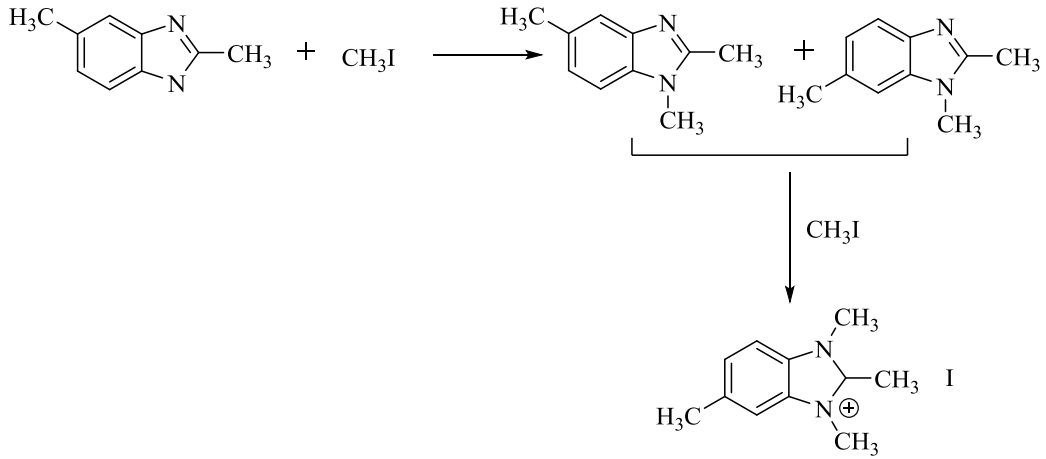
**Şekil 1.11:** Benzimidazol halkasının tautomerizmi

Green ve arkadaşlarının 1942 yılında yaptıkları bir çalışmada benzimidazolün tautomerik özelliğini kanıtlamak için, benzoik asitin 3 ve 4 nolu pozisyonlarına nitro ve asetamid gruplarını yer değiştirerek bağlayıp oluşturduğu iki bileşiğin indirgediğinde aynı benzimidazolün oluştuğunu görmüşlerdir (Şekil 1.12) [28].



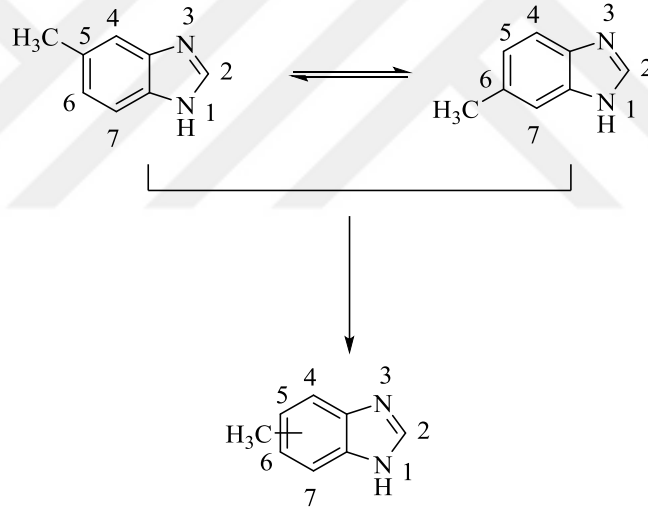
**Şekil 1.12:** Benzimidazol tautomerisini kanıt deneyi

Yine aynı Green ve ekibinin yaptığı diğer bir çalışmada nötr ortamda benzimidazollerin tautomer oluşturduğunu bildirmişlerdir. 2,5-Dimetilbenzimidazolün metiliyodür ile reaksiyonunda 1,2,5-trimetilbenzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol gibi değişik oranda iki farklı ürün elde etmişler ve bu iki ürünü yeniden metil iyodür ile reaksiyona soktuklarında tek bir ürün oluştuğunu görmüşlerdir (Şekil 1.13) [28].



**Şekil 1.13:** Benzimidazol halkasında tautomerik etki deneyi

4(7)-metilbenzimidazol ve 5(6)-süstitüe benzimidazoller gibi simetri düzlemi olmayan bileşiklerin iki ayrı tautomerinin olması sebebiyle bu tip bileşiklerde kesin olarak yapıyı belirlemek zordur (Şekil 1.14) [29].



**Şekil 1.14:** 5,6-Süstitüebenzimidazolün tautomerik dengesi

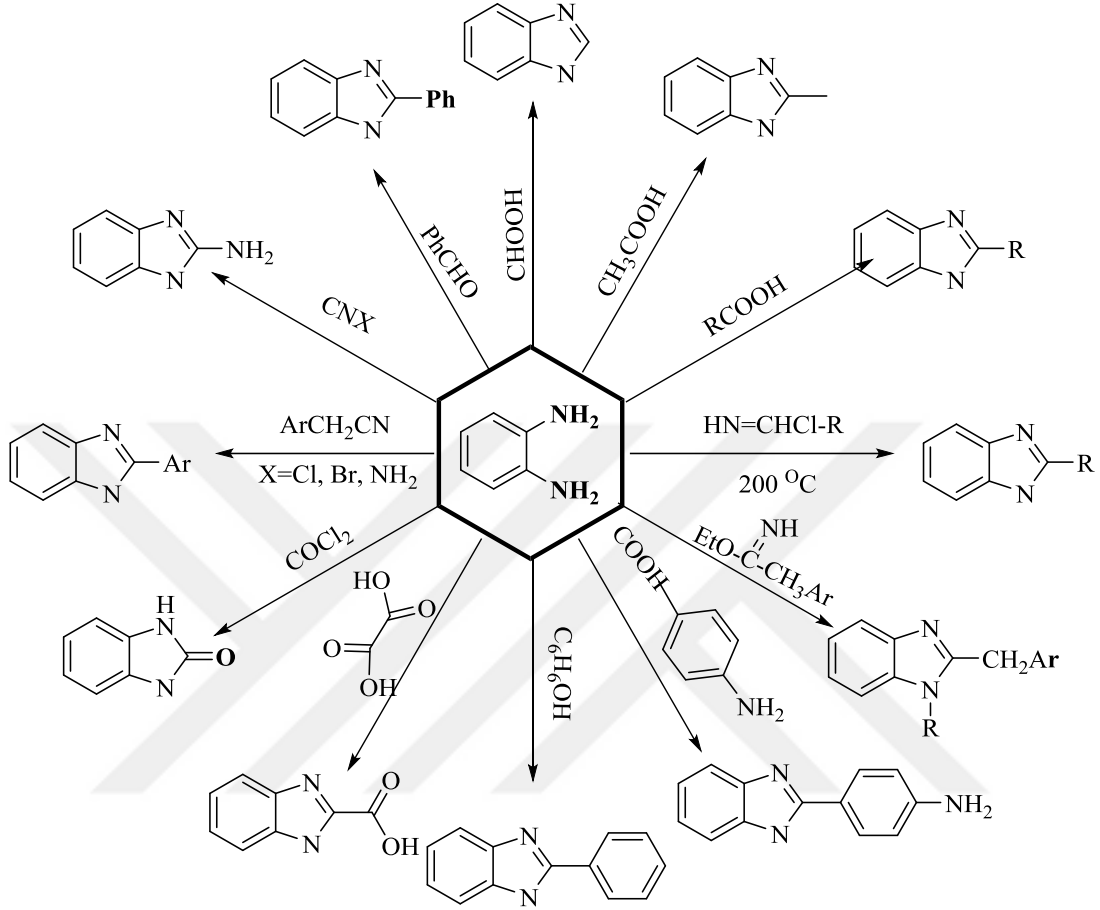
Diğer yandan simetri düzlemine sahip benzimidazol ve bileşiklerinin tautomerik yapıları aynıdır ve kesin olarak yapı tanımlanabilir.

### 1.2.1 Benzimidazol bileşiklerinin genel sentez yöntemleri

Geçmişten günümüze benzimidazol sentezi için çok sayıda yöntem kullanılmıştır (Şekil 1.15). Bunlardan bazıları;

- Açılmış *o*-nitroarilaminlerden
- o*-Fenilendiamin ve karboksilli asitler, anhidridler, esterler ve amidlerden

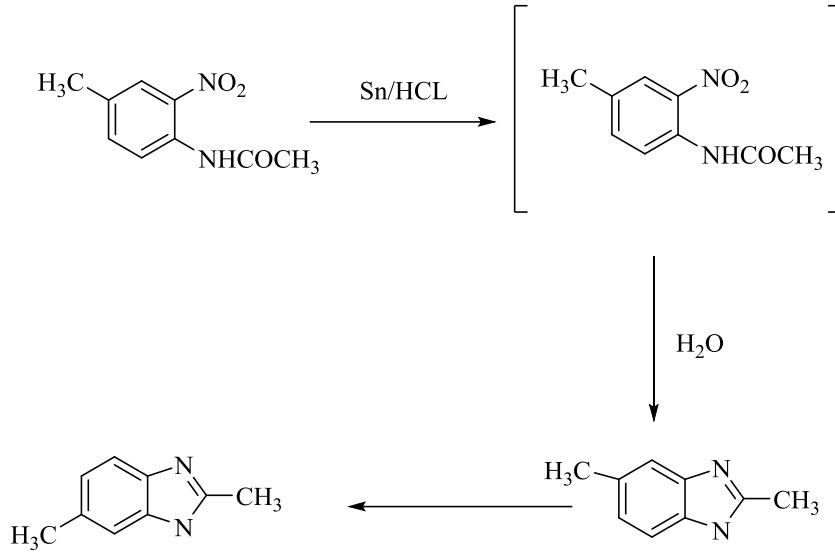
- c) *o*-Fenilendiamin ve nitrillerden
- d) *o*-Fenilendiamin ve iminoesterlerden ya da iminotioesterlerden
- e) *o*-Fenilendiamin ve aldehit veya ketonlardan



**Şekil 1.15:** Süstitüye benzimidazolün farklı bileşikler kullanılarak sentezi.

1872 yılında Hoebrecker tarafından ilk benzimidazol türevi bileşik, 2-nitro-4-metilasetanilidin  $\text{SnCl}_2/\text{HCl}$  ile indirgenerek 2,5(6)-dimetilbenzimidazol bileşiği tepkime sonunda oluşmuştur (Şekil 1.16) [30].

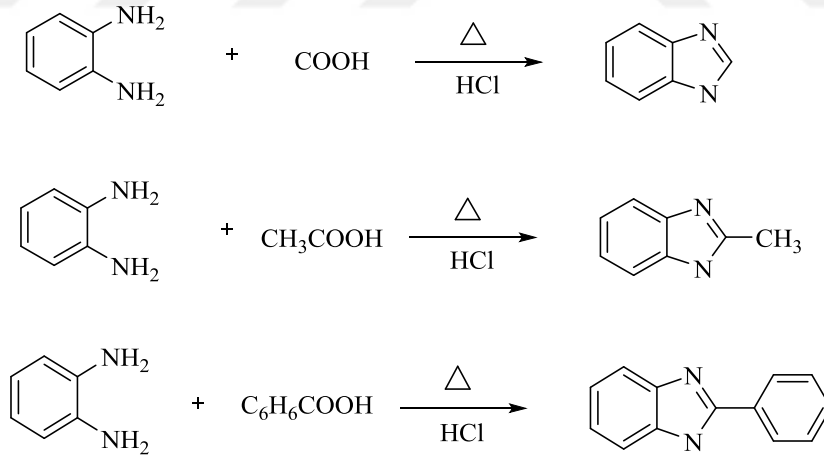




**Şekil 1.16:** İlk benzimidazol türevi bileşiğin sentez mekanizması

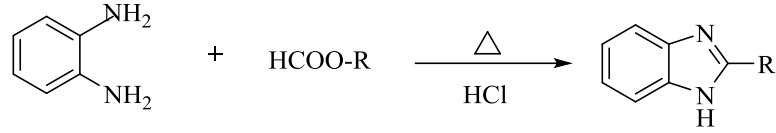
1875 yılında ise aynı bileşiği Ladenburg 3,4-diaminotoluen bileşiğini glasiyel asetik asit içerisinde ısıtılmasıyla elde etmişlerdir [31].

1928 yılında Phillips benzimidazolün 2 numaralı pozisyonunda -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -αCH<sub>2</sub>OH, -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> bulunan bileşiklerini, o-fenilendiamin ve uygun karboksilik asitin 4 N HCl ile 30-40 dakika ısıtılması ile elde etmiştir (Şekil 1.17) [32].



**Şekil 1.17:** Phillips yöntemi le benzimidazol sentezi

Phillips yönteminde, 2-sübstitüe alkil benzimidazol bileşiklerinin eldesinde tepkime verimi çok yüksektir (Şekil 1.18). Fakat aynı yöntemle 2-sübstitüe aril benzimidazollerin eldesinde tepkime verimi ya çok düşük olmakta ya da sonuçsuz kalmaktadır.

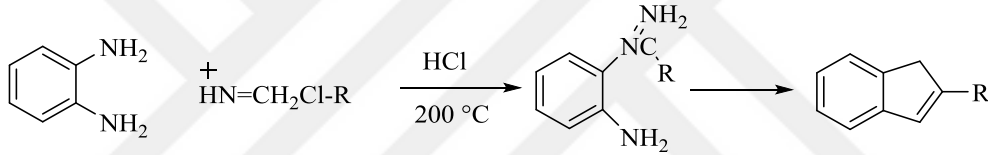


**Şekil 1.18:** Esterlerden alkilbenzimidazol eldesi

1957’de Hein ve ekibi, *o*-fenilendiamin bileşiklerinin, polifosforik asit (PPA) ortamında alkil/ aril karboksilik asitlerle tepkimesinde yüksek verimle 2-alkil/aril benzimidazol bileşiklerini oluşturduklarını bildirdiler [33].

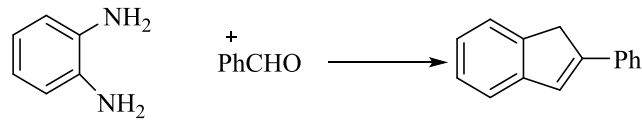
2007 de Dubey ve ekibi ise, 2-alkil/ 2-aril benzimidazol bileşiklerini PPA’li ortamda mikrodalga tekniğiyle elde etmişler ve mikrodalga tekniğinin hem verimi artırdığını hemde zamanı kısalttığını belirtmişlerdir [34].

*o*-Fenilendiamin ve alkil/aromatik nitrilin belli şartlarda HCl tuzu ile tepkimesi sonucunda 2-alkil/aril benzimidazol bileşiği elde edilir (Şekil 1.19) [35].



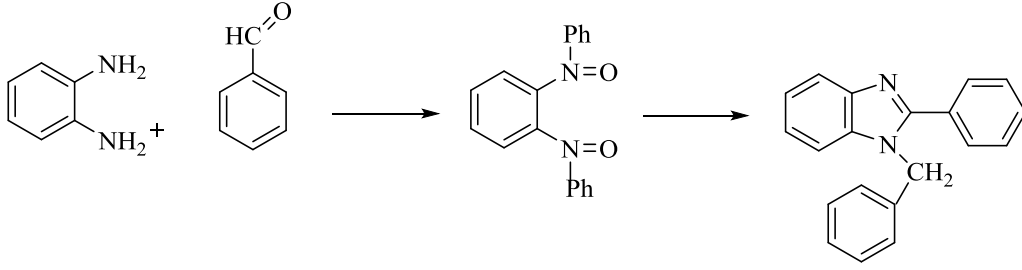
**Şekil 1.19:** *o*-Fenilendiamin ile nitrillerden hareketle benzimidazol sentezi.

*o*-Fenilendiaminlerin aldehitlerle tepkimesi sonucu 2-alkil/aril benzimidazoller uygun şartlarda oluşturulabilir (Şekil 1.20) [36].



**Şekil 1.20:** *o*- Fenildiamin ve aldehitlerden 2-aril/alkil benzimidazol sentezi

*o*-Fenilendiamin ve aldehitlerin tepkimesiyle Schiff bazını takip ederek, benzimidazol elde edilmiştir (Şekil 1.21) [37] .



**Şekil 1.21:** *o*-Fenilendiamin ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi.

Bir mol *o*-fenilendiamin ile 2 mol aldehit arasından Schiff bazını izleyerek, benzimidazol yapısının oluşumuna ait reaksiyon ile 1-benzil-2-fenilbenzimidazol bileşiği sentezlenmiştir.

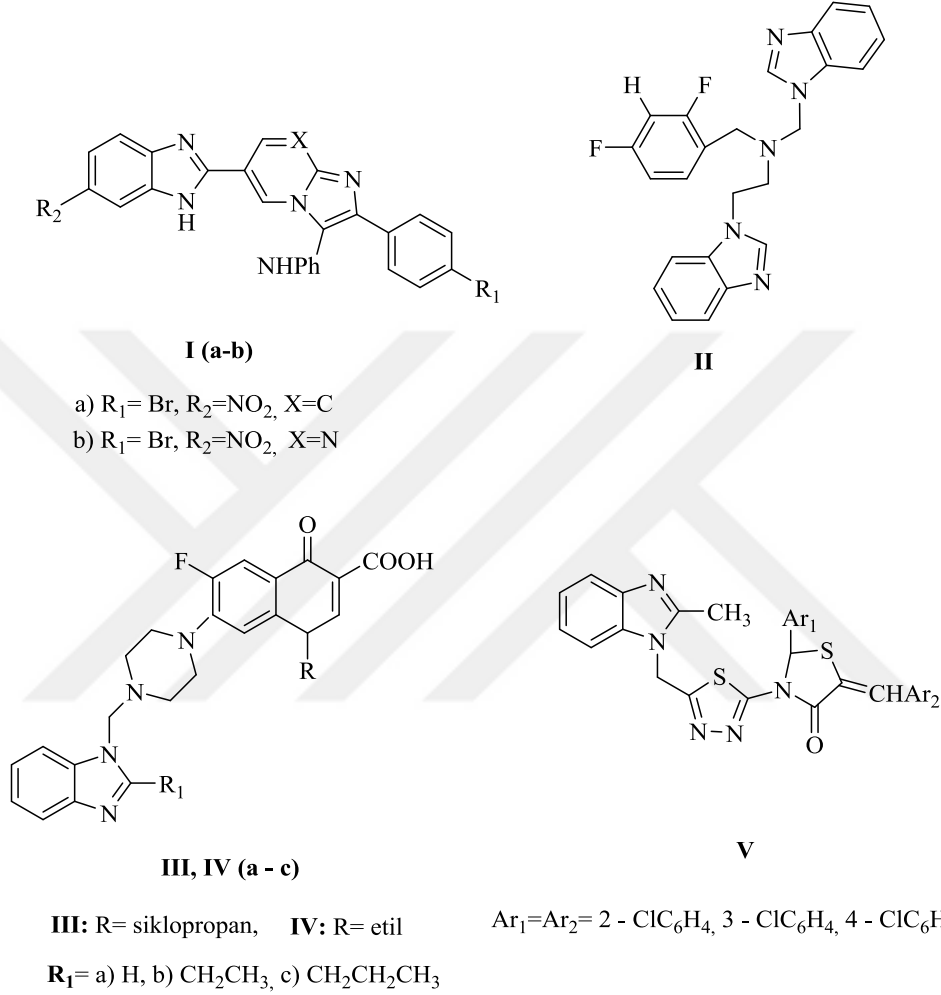
## 1.2.2 Benzimidazol türevlerinin biyolojik aktiviteleri

### 1.2.2.1 Antimikrobiyal aktivite

Antimikrobiyal aktiviteye sahip bileşiklerin araştırılması, antibiyotiğe dirençli mikroorganizmaların sebep olduğu enfeksiyonlardaki yükselen artışın endişe verici bir boyuta ulaşması nedeniyle son yıllarda bu alana olan ilgiyi dahada artırmıştır. Al-Tel ve çalışma arkadaşları, benzimidazol-piridin/pirimidin türevlerinin sentezini raporlayarak farklı bakteri ve mantar cinslerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelediler. Bu benzimidazol türevlerinin bazıları, amoksisilin ve sefiksime ile kıyaslandığında daha güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiğini rapor ettiler (Şekil 1.22). Bileşikler **I(a-b)** imidazopiridin halkası üzerinde yerleşik fenil kısmında brom veya benzimidazol halkaları üzerinde bir halojen süstituent olmasının antibakteriyel aktiviteyi arttırdığını bildirmişlerdir. Benzimidazol içeren bis-azol bileşikleri hazırlayarak bakteri ve mantar suşlarına karşı *in vitro* antimikrobiyal aktivitelerini incelemişler ve bileşik **II** referans ilaç kloramfenikolden 16 kat daha güçlü olan 4 µg/mL MIC değeri ile *P. aeruginosa*'ya karşı mükemmel aktivite sergilediğini gözlemlemişlerdir. SAR'dan dihalobenzil grupları, monohalobenzil olanlara kıyasla antibakteriyel ve antifungal etkinliği arttırmada daha faydalı olduğu gözlenmiş ayrıca SAR çalışmaları, aromatik halka üzerindeki elektron çeken süstitüentler -NO<sub>2</sub>, -Cl, -OH'nin antimikrobiyal aktiviteyi büyük ölçüde etkilediğini gözlemlemişlerdir [38].

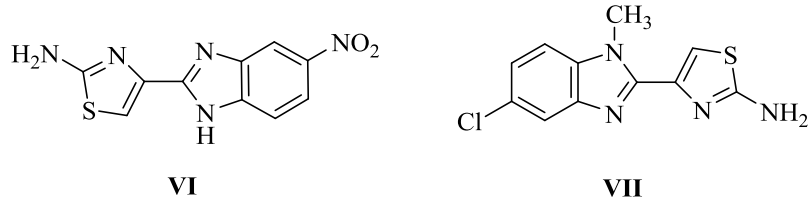
Jubie ve çalışma arkadaşları, mikrobiyal ajan olarak mikrodalga ışınlamayı kullanarak siprofloksasin ve norfloksasinin Mannich bazlarının çeşitli benzimidazollerle sentezini tanımlamışlardır. Tüm benzimidazol süstitüentli norfloksasin türevleri, **III (a-c)**,

ve siprofloksasin türevleri, **IV (b-c)**, 50, 100  $\mu$  g/mL'de norfloksasin ve siprofloksasin standartlarına kıyasla önemli aktiviteler gösterdiğini rapor ettiler. Tiyadiazolo-tiazolidinonlar (**V**) sentezlenen ve antimikrobiyal aktiviteleri için taranan benzimidazol içeren SAR çalışması, fenil halkasında bulunan halojen sübstitüentlerinin oldukça aktif antimikrobiyal aktivite olduğunu ortaya çıkarmıştır [38].



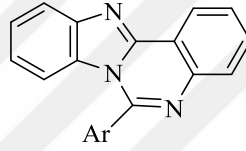
**Şekil 1.22:** Antimikrobiyal ajan olarak benzimidazol.

Reddy ve çalışma arkadaşları benzimidazol-tiazol-2-amin türevlerinin sentezini bildirdiler ve antimikrobiyal aktiviteleri açısından değerlendirmişlerdir. Bu bileşiklerin **VI**, **VII** *B. subtilis*'a karşı kontrol grubu (*Streptomisin*) ile karşılaştırıldığında neredeyse eş potansiyelli inhibitör aktivite sergilediklerini görmüşlerdir (Şekil 1.23) [39].



**Şekil 1.23:** Benzimidazol-tiazol-2-amin türevleri

Rohini ve çalışma arkadaşları tarafından antimikrobiyal ajanlar olarak arilbenzimidazol-kinazolün bildirilmiş ve test edilen bileşiklerin **VIII(a-c)** (Şekil 1.24) test organizmalarına karşı en güçlü inhibitör etkinin, benzimidzo[1,2-c]kinazolün parçası C6 pozisyonunda heterosiklik izokinolil, piridil ve nitro-ikameli aril gruplarının varlığından kaynaklanabileceğini raporlamışlardır [40].

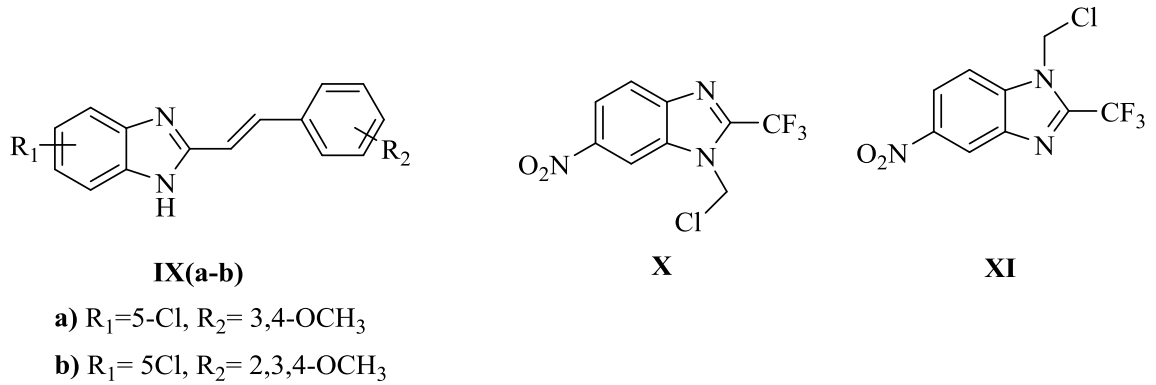


**VIII (a-c)**

- Ar =**a)** 2- Hidroksi-5-nitro-benzaldehit  
**b)** Kinolin-2-karbaldehit  
**c)** Pridin-3-karbaldehit

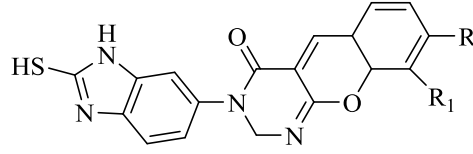
**Şekil 1.24:** Aril benzimidazol-kinazolün

Zhang ve çalışma arkadaşları, bir dizi benzimidazol tipi flukonazol analogunu sentezleyip (Şekil 1.25) *in vitro* antimikrobiyal aktivite için değerlendirdiler. o-Fenilendiamin ve kloroasetik asitten tasarlanmış ve hazırlanmış, bu bileşikler **IX(a-b)**, **X**, **XI** güçlü antimikrobiyal etkinlik göstermişlerdir [41].



**Şekil 1.25:** o-Fenilendiamin ve kloroasetik asitten hazırlanmış flukonazol analoglar

Ravindernath ve çalışanları benzoimidazol-chromeno[2,3-d]pirimidinleri, **XII (a-c)**, (Şekil 1.26) antimikrobiyal ve antioksidan ajanlar olarak görmüşlerdir. Bileşiklerde benzen halkasında metoksi grubunun süstitüent olarak bağlı olmasıyla daha iyi bir aktivite gösterdiğini rapor etmişlerdir. Ayrıca mantarlara karşı benzen halkası üzerinde bromo ve dibromo süstitüentlerine sahip olan bileşikler DPPH içermeyen radikallere karşı daha iyi aktivite gösterdiğini bildirmişlerdir [42].



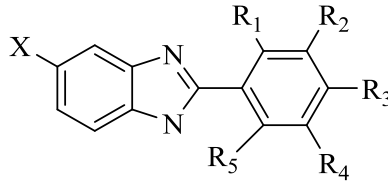
**XII(a-c)**

a) R= OCH<sub>3</sub>, R<sub>1</sub>=H; b) R=Br, R<sub>1</sub>=H

c) R= Br, R<sub>1</sub>= Br

**Şekil 1.26:** Benzoimidazol-chromeno[2,3-d]pirimidin

Ayrıca bunların dışında 2-arilbenzimidazol türevleri, **XIII**, sentezlenerek antimikrobiyal ve antioksidan maddeler açısından değerlendirilmesi yapılmış 5-konumunda hidroksil grubu süstitüenti olan bileşikler, *in vitro* olarak HO• ve DPPH radikalleri üzerinde önemli indirgeme gücü ve radikal süpürme aktivitesi gösterdiği gözlemlenmiştir (Şekil 1.27) [43].



**XIII**

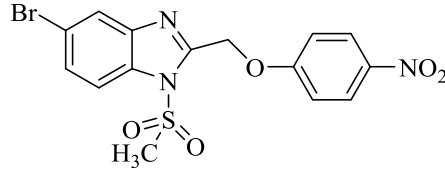
X= CN, COOH, SO<sub>3</sub>H

R =OH

**Şekil 1.27:** 2 Arilbenzimidazol türevleri

Başka bir çalışmada sülfonil benzimidazol türevleri sentezlenmiş **XIV** (Şekil 1.28) *in vitro* antimikrobiyal ve antitüberküler aktiviteleri açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen bu sülfonil benzimidazol türevi bileşikler test edilen bakteri ve mantar suşlarına karşı iyi aktivite sergilediği bildirilmiştir. Buna benzer yapılan birçok çalışmada

benzimidazol ve türevlerinin *S. aureus*, *P.aeruginosa*, *E. coli* gibi bakteri ve *C. albicans*, *C. glabrata* gibi mikroorganizmalara karşı iyi aktivite gösterdiği rapor edilmiştir. [44].



XIV

**Şekil 1.28:** 5(6)-bromo-1-[(fenil)sulfonyl]-2-[(4-nitrofenoksi)metil]

### 1.3 Gümüş Metali

Gümüş parlak ve beyaz renge sahip bir element olup kullanımı eski çağlara kadar uzanmaktadır. Romalıların küçük gümüş parçacıklarını yanıkları, kesikleri ve yaraları tedavi etmede kullandıkları, Grek ve Fenikelilerin ise suyu temizlemek, taze kalmasını sağlamak ve hastalıklardan korunmak için gümüş kaplar kullandıkları bilinmektedir [45].

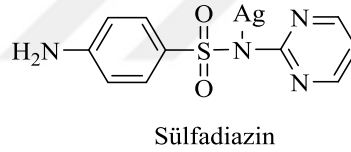
#### 1.3.1 Gümüşün antimikrobiyal etkisi

Gümüş saf metal olarak aktif olmayıp, nem mevcudiyetinde ise antimikrobiyal aktivite gösteren gümüş katyonları vermek üzere kolaylıkla iyonize olur. 1800'lü yıllarda Von Nägeli, metalik gümüşten elde edilen  $10^{-5}$  ile  $10^{-8}$  M gümüş katyonlarının *A. niger* sporlarının büyümesini durdurmada etkili olduğunu bildirmiştir [46].

Gümüş nitratın antimikrobiyal özellikleri 1800'lü yıllardan çok önce biliniyordu. M.Ö 69 yılındaki tıbbi kaynaklarda gümüş nitratın mikrop öldürücü etkisinden bahsedilmekteydi [47]. Gümüş nitrat yanık ve yara tedavisinde antiseptik olarak 200 yıldan uzun bir süredir kullanılmaktadır [48]. Gümüş bileşiklerinin 19. yüzyılın sonlarında, çok düşük konsantrasyonlarda bazı mikroorganizmaları öldürdüğü ve birkaç iyonla aktif olan oligodinamik etkinin bu özelliği açıklamak için ilk kez kullanıldığı bildirilmiştir [49]. 1881'de Créde, günümüzde halen kullanımı devam eden bir yöntem olan yenidoğanlarda göz enfeksiyonlarını önlemek için % 1 gümüş nitrat çözeltisi kullanmaya başlamıştır [50]. 20. Yüzyılın başlarında ise koloidal gümüş çözeltileri tahrişi ve enfeksiyonları önlemede, cilt yaralarını iyileştirmede kullanılmaya başlanmıştır ve 1940'lara kadar popüler kalmıştır (FDA koloidal gümüşü 1938 öncesi bir ilaç olarak tanımladı).

Gümüş bileşikleri, 1928 yılında Londra'da Alexander Fleming tarafından penisilinin keşfedilmesi ve sonraki yıllarda yeni sentetik antibiyotiklerin keşfinden sonra etkinliğini yitirmiştir. Penisilin ve diğer keşfedilen antibiyotiklerin iyi antimikrobiyal etkinlik göstermesi gümüş bileşiklerini geri plana itti. 1965 yılında Moyer tarafından yanık ve yaralarının tedavisi için % 0.5 gümüş nitrat çözeltisinin kullanılması gümüş bileşiklerine olan ilgiyi arttırmıştır [51].

Gümüş bileşiklerine olan ilginin asıl canlanmasının sebebi, 1968'de Fox, gümüş ve sülfadiazin'i birleştirerek, %1 suyla karışan krem olan ve günümüzde yanıkların topikal tedavisinde üstün bir ajan olan gümüş-sülfadiazin'in keşfi ile geldi [46]. Gümüş sülfadiazin (AgSD) (Şekil 1.29) *Pseudomonas aeruginosa*'ya bağlı yanık enfeksiyonlarının ve diğer mikroorganizma enfeksiyonlarının önlenmesinde ve tedavisinde topikal olarak etkilidir. Fox'un asıl amacı gümüş iyonlarının ( $Ag^+$ ) oligodinamik ağır metal antimikrobiyal etkisini sülfadiazin antimikrobiyal etkisi ile birleştirmektir [52]. AgSD, sülfonamid, sülfadiazin ile gümüşü birleştirilerek geniş spektrumlu bir antibiyotik elde etmek hedeflenmiştir. Günümüzde gümüş sülfadiazin yanıklarla ilişkili enfeksiyonlar tedavisinde en yaygın kullanılan antimikrobiyallerden biri olmaya devam etmektedir [53].



**Şekil 1.29:** Sülfadiazin yapısı

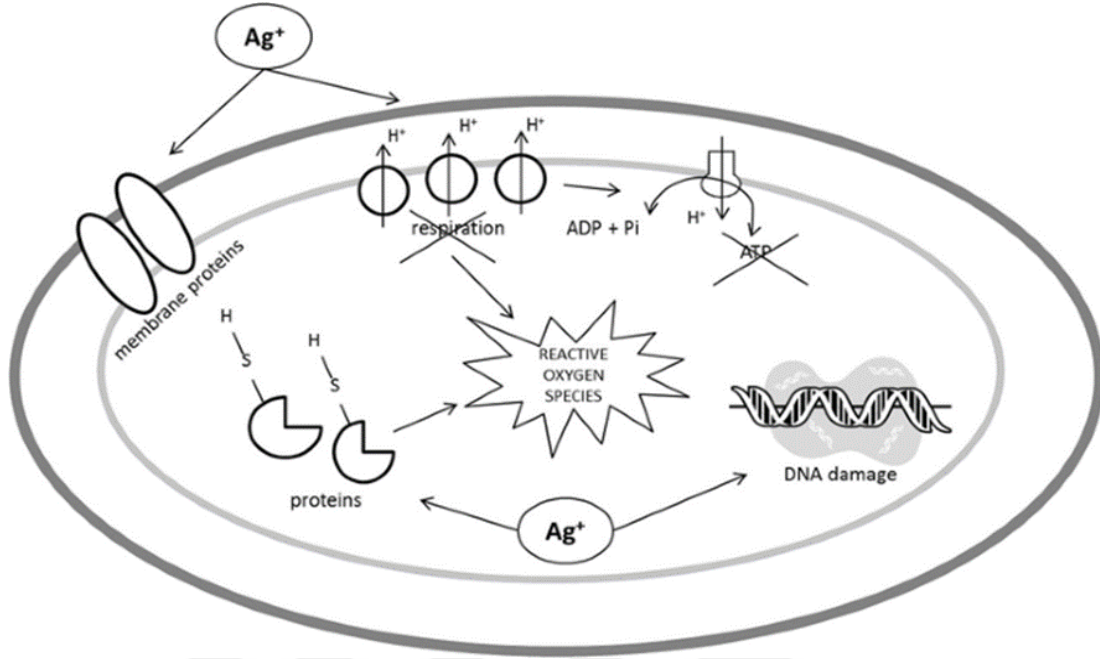
Gümüş katyonlarının aktiviteleri biyoyararlanıma bağlıdır. Gümüş komplekslerinin çözünürlüğü ve iyonizasyonu ile proteinler, klorür ve sülfidler gibi biyolojik ligandların varlığı biyoyararlanımı etkiler. Gümüş birçok gram-negatif ve gram-pozitif bakteri, mantar ve mayaya karşı etkilidir [46].

#### **1.4 Gümüş Bileşiklerinin Etki Mekanizması ve Toksisitesi**

Gümüş bileşiklerinin hücre içine girişi ve antimikrobiyal aktivitesine dair uzun süredir çalışmalar yapılmaktadır. Elde edilen sonuçlar gümüşün hücre içine giriş mekanizması hakkında daima kesin sonuçlar vermediği görülmüştür. Gümüşün antibakteriyel etkisini nasıl ortaya koyduğu,  $Ag^+$  iyonlarının membran proteinleri ile etkileşim ve solunum ve elektron transferini bloke etme; hücre içinde,  $Ag^+$  iyonları DNA,



proteinler ile etkileşime girmesi ve ROS üretimini indüklemesi ile ilgili genel bir bakış (Şekil 1.30) 'de gösterilmektedir.



Şekil 1.30:  $Ag^+$  'ın antimikrobiyal etkileri

Gümüş, hidrojen atomlarını değiştirerek mikroorganizmaların yüzeyindeki sülfidril gruplarıyla hızla etkileşime girerek bir S-Ag bağı oluştururlar. Bu, solunum ve elektron transferini tamamen bloke ederek, başarılı kurtarma mekanizmalarının başlatılmasını engeller ve solunumun ve elektron transferinin bloke edilmesi, proton hareket kuvvetinin çökmesine neden olarak, zarın enerjisinin kesilmesine ve hücre ölümüne yol açar. *Escherichia coli*'de  $AgNO_3$ 'ün eklenmesinden sonra proton hareket kuvvetinin çökmesi ve ardından hücre ölümü gözlemlenmiştir. Benzer şekilde, *Vibrio cholerae*'de, düşük  $Ag^+$  konsantrasyonları zardan büyük proton sızıntısına yol açtığı ve *V. cholerae*'de bu etki, önceden  $Ag^+$  iyonlarının birincil hedeflerinden biri olduğu düşünülen  $Na^+$  (translokasyon yapan NADH) ubikinon oksidoredüktazın varlığından bağımsız olduğu düşünülmüştür.  $Ag^+$  tarafından modifiye edilen diğer membran proteinlerinin proton sızıntısına neden olabileceğini öne sürülmektedir. Hücre zarının bozulması,  $Ag^+$ 'nın sitoplazmaya girişiyle sonuçlanır ve burada birçok aşamada ek hasar verebilir.  $Ag^+$  iyonları, nükleik asitlerle kompleksler oluşturabilir ve nükleik asitlerin fosfat grupları yerine tercihen nükleositlerle etkileşime girebilir. Metilasyondan etkilenen guanin bazına (N7 atomu) bağlanma, pirimidin dimerizasyonunu artırır ve DNA replikasyonuna müdahale eder [54].

Bununla birlikte, gümüş iyonlarının en derin etkisinin tiyol gruplarıyla etkileşimleri olduğu varsayılmaktadır. Sistein kalıntılarının tiyol grubu birçok enzimin aktivitesi için gerekli olduğundan, etkileşim konformasyonel değişikliklere ve enzimatik fonksiyonların inaktivasyonuna yol açar [55].

Liau (1997), yaptığı çalışmada gümüş nitratin tiyol grupları ile *Pseudomonas aeruginosa* PAO1'e karşı aktivitesini nötralize edip inaktivasyonunda önemli bir rol oynadığını göstermiştir. Döngüsel voltametri kullanılarak yapılan kimyasal analizler, tiyol içeren amino asitlerle yüksek koordinasyon sayılarının (3.1) ve diğer amino asitlerle düşük sayıların (0.28-0.4) elde edildiğini gösterdi [56].

Tüm aerobik organizmalar, aerobik solunumun yanı sıra yan ürün olarak reaktif oksijen türleri (ROS) üretir. ROS'lar proteinlere, DNA'ya, RNA'ya ve lipidlere zarar verdikleri için oldukça toksik olan kısa ömürlü reaktif oksidanlardır. Son çalışmalar,  $Ag^+$  işleminin ROS üretimini desteklediğini, bu şekilde antibakteriyel etkinin artırılabilceğini göstermiştir. Süperoksit anyonları, demirin solunum zinciri enzimlerinin demir-kükürt kümelerinden serbest kalmasına neden olabilir ve bu fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikallerinin üretimini indükleyebilir. Anti-oksidatif enzimlerin aktivitesi,  $Ag^+$  tarafından bloke edilen tiyol gruplarına bağlıdır. Bu nedenle, bu enzimler muhtemelen üretilen ROS'u detoksifiye edemezler. Bununla birlikte aerobik ve anaerobik koşullar altında gümüşün toksisitesinde her zaman ciddi bir fark gözükmemesi diğer faktörlerinde önemli olduğunu göstermektedir. Örnek verecek olursak *E. coli* üzerinde aerobik ve anaerobik şartlarda gümüş nitratla benzer tepki verildiği saptanmıştır [57].

Kim ve arkadaşları (2008) gümüş iyonlarının *E. coli* ve MS2 fajları üzerindeki toksik etkisinin UV-A ve görünür ışık ışınlaması varlığında önemli ölçüde arttığını göstermiştir. Muhtemelen, gümüş-sistein kompleksinin fotokimyasal yıkımı ve daha sonra monosülfür radikallerinin oluşumu bu gözlemin temelini oluşturmaktadır. ROS'a benzer şekilde, bu radikaller zarlardaki çoklu doymamış yağ asitleri ile doğrudan etkileşime girebilir ve lipid peroksidasyonunu başlatabilir. Sonuç olarak, membran özelliklerini değiştiren ve membrana bağlı proteinleri bozabilen membran akışkanlığında bir azalma meydana gelir [58].

Gümüş antimikrobiyallerin, Argyria olarak bilinen nadir görülen bir kozmetik yan etkiye neden olduğu henüz tam olarak aydınlatılmamıştır. Argyria, vücudun uzun süre boyunca mesleki veya terapötik olarak gümüşe maruz kalmasıyla gümüş sülfürün dermiste veya gözlerde geri dönüşümsüz birikimine bağlı olarak cildin gri ila mavi renk

değiştirmesidir [46]. Sistematik dolaşıma alınan gümüş idrarla atılır. Topikal gümüş antimikrobiyallerle tedavi edilen yanık hastalarının idrarındaki gümüş seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Bazı sitotoksisite çalışmaları gümüş tuzlarının keratin üreten epidermal hücrelerin, kemik iliği, bağ dokusu hücreleri büyümesini etkilediğini göstermiştir. Bununla birlikte, bazı çalışmalarda gümüşün gözlenen herhangi bir sitotoksisitesi bildirilmemiştir. Bu nedenle mevcut literatür, gümüş antimikrobiyallerin potansiyel toksisiteleri konusunda kesin değildir.

Gümüş bileşiklerinin toksisitesi,  $Ag^+$  iyonlarının biyoyararlanımına ve (diğerlerinin yanı sıra) büyüme ortamındaki halojenürlerin miktarına bağlıdır [59].  $Ag^+$  'ın büyük bir kısmı hızla proteinlere bağlanır, bu nedenle genel protein boyası olarak kullanılır ve serbest klorür, fosfat ve sülfat iyonlarıyla kompleksler oluşturur. Bu nedenle, antimikrobiyal aktiviteyi sürdürmek için  $Ag^+$  yavaş ve sürekli olarak salınmalıdır [60].

Gümüş bakteriyel direnç nadiren bildirilmiştir. Yanık birimlerinde gümüş sülfadiazin dirençli *P. aeruginosa* suşları ortaya çıkmıştır; direnç mekanizması şu anda bilinmemektedir. Gümüş sülfadiazin ve gümüş nitrat gibi yaygın olarak kullanılan topikal antimikrobiyallerin bakterileri hızlı bir şekilde öldürdüğü, ancak yara bölgesinin yeniden enfekte olmasına neden olan etkilerini kısa sürede kaybettiği gözlemlenmiştir [61]. Ayrıca, cildin renginin değişmesi ve bazı organizmaların sülfonamidlere karşı direncinin geliştirilmesi, geleneksel gümüş antibiyotiklerin kullanımını sınırlandırmaktadır. Yara bölgelerinde gümüşün yavaş salınması, daha hızlı iyileşme ve enfeksiyonların önlenmesi için gereklidir.

## 1.5 Bakteriler

İlk defa Antony Van Leeuwenhoek tarafından basit ışık mikroskobunda su damlacığı içinde gözlenen bakteriler prokaryot mikroorganizmalar olup ışık mikroskobu ile görülebilecek kadar küçük olup genellikle 2-10 mikron boyunda, 1-2 mikron genişliğinde olup 10 bin tanesi yan yana dizildiğinde yaklaşık 2,5 cm 'yi bulan bu canlıların çoğu renksizdir [62].

Bakteriler şekillerine, beslenmelerine, boyanmalarına, solunumlarına göre alt gruplara ayrılırlar. Yuvarlak, çubuk, virgül ve spiral şeklinde olan bakterilerin hem aerob hemde anaerob türleri olup hücre duvarında fazla miktarda peptidoglikan içeren bakteriler gram boyama yöntemine göre mor renkte boyanırlar ve Gram(+) olarak adlandırılırlar.

Hücre duvarında ince bir peptidoglikan tabakası ve bunun üzerinde lipopolisakkaritlerden oluşmuş bir tabaka bulunduran bakteriler ise gram boyama yöntemine göre pembe renkte boyanırlar ve Gram(-) olarak isimlendirilirler [63].

Bu canlılardan bazıları patajonik olup hastalıklara yol açmakla birlikte, çoğu türleri zararsızdır, hatta doğrudan insanın yararına sonuçlanan birçok biyokimyasal süreçte etkin biçimde rol alırlar.

### 1.5.1 *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus*, mikroskopik incelemede insanlarda hastalığa neden olabilen, ısıya dayanıklı, protein toksini görünen küresel bir gram pozitif bakteridir. Diğer göze çarpan özelliği ise hareketsiz ve asporojen olmalarıdır. *Staphylococcus* türleri aerob veya fakültatif anaerob olup hem solunum hem de fermentatif metabolizmaya sahiptir [64].

*S. aureus*, düşmanca çevre koşullarında hayatta kalabilen, mukoza zarlarını ve cildi kolonize edebilen ve insanlarda ciddi, pürülan olmayan, toksin aracılı hastalığa veya istilacı piyojenik enfeksiyonlara neden olabilen olağanüstü çok yönlü bir patojendir. 1940'lı yıllarda penisilin G, *S. aureus*'un neden olduğu enfeksiyonlar için tercih edilen tedavi yöntemi olarak kullanılmaktaydı. Bununla birlikte, 1960'lı yıllardan itibaren, sınıfın orijinal üyesi olan metisilin tarafından temsil edilen penisiline dirençli *S. aureus* suşları, dünya çapında yavaş yavaş ortaya çıkmıştır. Bu suşlar geçmişte metisiline dirençli *S. aureus* olarak adlandırılmıştır. (MRSA) ve tüm  $\beta$ -laktam ajanlara dirençlidir. Son zamanlarda, bu suşlar çoklu dirençli hale geldi, makrolidlere ve linkozamidlere ve sıklıkla tetrasiklinlere ve gentamisin'e karşı direnç göstermiştir. Bazı ülkelerde trimetoprim ve sülfonamidlere direnç de yaygındır. Bu tip MRSA artık hem gelişmekte olan hem de gelişmiş ülkelerde hastane enfeksiyonlarının yaygın bir nedenidir [65].

*S. aureus*'un gıda kaynaklı hastalıklarla ilk ilişkilendirilmesi, peynirdeki küresel organizmaların Amerika Birleşik Devletleri'nde büyük bir gıda zehirlenmesi salgınına neden olduğu 1884 yılına kadar uzanmaktadır. *S. aureus*'un gıdalardaki büyümesi ve çoğalması, birçok *S. aureus* suşu enterotoksin ürettiği için tüketici sağlığı için potansiyel bir tehlike arz eder. *Staphylococcus* cinsindeki 32 tür ve alt türün çoğu çevre, insan ve hayvan kontaminasyonu nedeniyle gıdalarda potansiyel olarak bulunur. Birkaç stafilokok türü, insanlarda gastroenterite neden olan yüksek ısıya dayanıklı enterotoksinler üretme yeteneğine sahiptir [66].

### 1.5.2 Escherichia coli

*Escherichia coli*, 1885 yılında bir Alman çocuk doktoru Theodor Escherich (1857-1911) tarafından ishalden muzdarip bir çocuğun dışkıında izole edilen Enterobacteriaceae familyasına ait Gram negatif, çubuk şeklinde bir bakteridir. *E. colitürler*, hayvan türlerinde ve insanlarda farklı bağırsak, idrar yolu veya iç enfeksiyonlara ve patolojilere neden olan çeşitli patojenik suşlara ayrılır. Birçok suş, hayvanların ve insanların bağırsak yollarında mikrobiyotanın kommensal üyeleri olarak ortaya çıkarken, bazı suşlar, kendi kendini sınırlayan, yaşamı tehdit eden bağırsak ve ekstra bağırsak hastalıklarına kadar geniş bir yelpazede hastalıklara neden olan önemli patojenlerdir [67].

Zoonetik *E. coli*, tüm sıcakkanlı hayvanların gastrointestinal kanalının normal bir sakini, ancak bu türün varyantları da enteritin ve çeşitli bağırsak dışı hastalıkların önemli etiyojik ajanları arasındadır. İshalli hastalığa neden olan *E. coli* suşları, virülans özelliklerine, patojenite mekanizmalarına, klinik semptomlara ve serolojiye göre patojenite gruplarına ayrılır. Beş ana kategori enterotoksinojenik *E. coli* (ETEC), enteropatojenik *E. coli* (EPEC), enteroagregatif *E. coli* (EAggEC), enteroinvaziv *E. coli* (EIEC) ve Shiga (Vero) toksin üreten *E. coli* (STEC/ ) içerir. VTEC). Zoonotik bir bakış açısından, STEC tek *E. coli*'dir. Shiga toksini üreten suşlar, hayvan rezervuarlarından besin zinciri yoluyla bulaştıklarında insanlarda ciddi hastalıklara neden olabildiğinden, büyük ilgi çeken patojenite grup olduğu gözükür [68].

### 1.5.3 Pseudomonas aeruginosa

*Pseudomonas aeruginosa* ilk kez 1882'de Gessard tarafından mavi yeşil renk bozulmasına sahip kutanöz yaralardan saf kültürde elde edildi [69]. Metabolik olarak çok yönlü Gram-negatif bakteri olan *P. aeruginosa* karasal, su, hayvan, insan ve bitki konakçı ile ilişkili ortamlarda yaşar ve özellikle yoğun bakım ünitelerinde hastane enfeksiyonlarının önemli bir nedensel ajanıdır [70]. *P. aeruginosa* suşlarının çoğunluğu en az iki pigment üretir, bir flüoresan sarı pigment ve piyosiyanın adı verilen mavi bir pigment, bunlar birlikte bakteri agar üzerinde büyüdüğünde yukarıda belirtilen karakteristik rengi verir [71]. *P. aeruginosa* tek bir kamçı sayesinde hareketlidir ve nemli ortamlarda gelişir; biyokimyasal olarak son derece çok yönlüdür ve toprak, yüzey suları, bitkiler ve insanlar tarafından yenilen sebzeler gibi çeşitli gıdalar dahil olmak üzere birçok habitatta büyüyebilir. Hastanelerde *P. aeruginosa* lavabolarda, solunum cihazlarında, nemlendiricilerde vb. bulunabilir ve bazen tıbbi personelin ellerinde bulunur. *P. aeruginosa* yalnızca konak savunması bozulmuş

hastalarda hastalığa neden olan fırsatçı bir patojendir. Hastanın savunması genel olarak güçsüzlük veya kanser nedeniyle zayıflayabilir veya belirli humerus veya hücrel kusurlar olabilir. Nötropenik hastalar özellikle psödomonas enfeksiyonuna ve ardından septisemiye duyarlıdır. Alternatif olarak, vücudun savunması, kornea ülseri veya cilt yanıklarında olduğu gibi özel olarak ihlal edilebilir veya destekli ventilasyon veya kalıcı bir idrar sondası ile yapay olarak aşılabilir [72].

## 1.6 Mantarlar

Son zamanlarda Dünya'daki toplam ökaryotik tür sayısının 8,7 milyon olduğu ve mantarların bu sayının yaklaşık %7'sini (611.000 tür) oluşturduğu bilinmektedir. Tüm mantarlardan yaklaşık 600 türü insan patojenidir. Bu nispeten küçük grup, dermatofitler ve Malassezia gibi nispeten hafif cilt enfeksiyonlarına neden olan mantarların yanı sıra, ciddi deri enfeksiyonlarına neden olan *Sporotrix schenckii* gibi mantarlar ve *Aspergillus fumigatus*, *Cryptococcus neoformans*, *Histoplasma capsulatum* ve *Candida albicans* gibi yaşamı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara neden olma potansiyeline sahip mantarları kapsar [73].

## 1.7 Mayalar

Mayalar ökaryot, tek hücreli mantar grubu içerisinde sınıflandırılan ve tanımlanmış tüm mantar türlerinin yaklaşık %1'i ni oluşturan bakterilere göre biraz daha büyük mikroorganizmalardır [74].

Mayalar, tomurcuklanma, bölünme, sporla, eşeyli ve eşeysiz çoğalma biçimleri olup en çok bilinen maya türleri candidalar ve ekmek, bira mayası olarak bilinen saccharomycesdir. küre, oval veya silindirik şekilde olan mayalar fermantasyonda kullanımı yaygındır [75].

### 1.7.1 Candida

Mantarların üzerinde en çok durulan ve çalışma yapılan üyesi olan *Candida* bir maya mantarıdır. Dünyada mantar enfeksiyonlarının en sık nedenini oluşturan maya cinsidir. *Candida* insanlarda deri ve sindirim sistemi, genito-ürüner sistem ve solunum sistemi mukozalarının normal florasında yer alır. Ayrıca toprak ve besinlerde de bulunur. *Candida* türlerinin %30-%50 si sindirim sisteminde, %20-%30'u kadınların genital florasında bulunmaktadır [76]. İnsanların %70'inin ağız boşluğunda *C. albicans* ve diğer candida türleri bulunur [73]. Candidaların 200 den fazla türü bulunmakla birlikte bunlar arasında deri

ve mukoza candidiazisine en sık sebep olan tür *C. albicans*tır. Bununla birlikte *C. alabrata*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. krusei* vb. *albicans* dışı candida türlerinin görülme sıklığı artmaktadır [77].

Candidalar bakteri üretimindeki genel üretim besiyerlerinde (PDA, SDA, SDB, YPD) kolay bir şekilde üreyebilmesine rağmen ısı 37 °C'nin üstüne çıktığı zaman bu candidaların büyük kısmı üreyememektedir. Patojen candidalar ise 24 saatte 25-37 °C arasında genel üretim besiyerlerinde üremektedir [78].

### 1.7.1.1 Candida albicans

*Candida albicans*, ya oval şekilli tomurcuklanan maya olarak, bölmede daralmalara sahip uzun elipsoid hücreler (pseudohyphae) ya da paralel duvarlı gerçek hifler olarak büyüeyebilen polimorfik bir mantar olup normal insan mikrobiyomunun bir üyesidir [79]. Çoğu bireyde, *C. albicans* yaşam boyu zararsız bir kommensal olarak bulunur. Ancak belirli koşullar altında, *C. albicans* derinin yüzeysel enfeksiyonlarından hayatı tehdit eden sistemik enfeksiyonlara kadar değişen enfeksiyonlara neden olabilir. Bu mantarın patojenik potansiyeline katkıda bulunan çeşitli faktörler ve aktiviteler tanımlanmıştır. Bunlar arasında konakçı hücrelere yapışma ve istilaya aracılık eden moleküller, hidrolazların salgılanması, biyofilm oluşumu, fenotipik anahtarlama ve bir dizi uygunluk özelliği bulunur.

*C. albicans* insanlarda oral veya vajinal kandidiazis gibi yüzeysel enfeksiyonlar ve yaşamı tehdit eden iki ana enfeksiyon tipine neden olabilir. Sağlıklı bireylerde bu kolonizasyon genellikle iyi huylu kalır. Bununla birlikte, hafif bağışıklığı baskılanmış bireyler sıklıkla ağız boşluğunun inatçı enfeksiyonlarından etkilenebilirler. Candida türleri ile bu oral enfeksiyonlar “oral kandidiyazis” (OK) olarak adlandırılır.

Hem yüzeysel hem de sistemik enfeksiyon sırasında, *C. albicans*, bir dizi virülans faktörüne ve uygunluk özelliklerine güvenir. *C. albicans*'ın bu tür çeşitli konak nişlerini enfekte etme yeteneği, çok çeşitli virülans faktörleri ve uygunluk nitelikleri tarafından desteklenir. Maya ve hif formları arasındaki morfolojik geçiş, hücre yüzeyinde adezin, biyofilm oluşumu, fenotipik anahtarlama ve hidrolitik enzimlerin salgılanması gibi bir dizi özellik virülans faktörleri olarak kabul edilir. Ek olarak, uygunluk nitelikleri, çevresel pH'daki dalgalanmalara hızlı adaptasyonu, metabolik esnekliği, güçlü besin toplama sistemlerini içerir.

*C. albicans*, diğer *C. albicans* hücrelerinin diğer mikroorganizmalara, abiyotik yüzeylere ve konak hücrelere yapışmasına aracılık eden özel bir proteinler grubuna

(adezinler) sahiptir. Muhtemelen en iyi çalışılan *C. albicans* adhezinleri, sekiz üyeden (Als1-7 ve Als9) oluşan bir aile oluşturan aglutinin benzeri dizi (ALS) proteinleridir. *C. albicans*'a genel bakış patojenite mekanizmaları. Maya hücreleri, adezinlerin ekspresyonu ile hücre yüzeylerine yapışır. Konak hücrelerle temas, mayadan ince uzun iplik şekline (hifa) geçişini tetikler ve yapışma yoluyla büyümeyi yönlendirir. İndüklenmiş endositoz yoluyla mantarın konakçı hücre tarafından alınmasına aracılık eder. Mantar hidrolazlarının yapışması, fiziksel kuvvetleri ve salgılanması, ikinci istila mekanizmasını, yani bariyerleri yıkarak konakçı hücrelere mantar güdümlü aktif penetrasyonun kolaylaştırılması için önerilmiştir. Maya hücrelerinin abiyotik (örneğin kateterler) veya biyotik (konakçı hücreler) yüzeylere bağlanması, biyofilmin alt kısmında maya hücreleri ve üst kısmında hif hücreleri bulunan biyofilmlerin oluşumuna yol açabilir. Fenotipik anahtarlama ve biyofilm oluşumunu etkilediği öne sürülmüştür [73].

### 1.7.1.2 *Candida glabrata*

Başlangıçta, *Candida glabrata*, yalancı hif olmaması nedeniyle *Torulopsis* cinsinde sınıflandırıldı. Aslında, 1978'de bu türün polimorfik büyüme göstermediği, sadece blastokonidya, bir tomurcukla sonuçlanan bir eşeysiz üreme, olarak yetiştirildiği görüldü. Daha sonra yalancı hif oluşturma yeteneğinin *Candida* cinsinin üyeleri için güvenilir bir ayırt edici özellik olmadığı düşünüldü ve *Torulopsis glabrata*'nın insan patojenitesi nedeniyle *Candida* cinsi içinde sınıflandırılabilmesi öne sürüldü [80]. Tarihsel olarak, *C. glabrata*, sağlıklı bireylerin normal florasının nispeten patojenik olmayan bir saprofiti olarak kabul edilmiştir ve insanlarda nadiren ciddi enfeksiyona neden olur. Bununla birlikte, geniş spektrumlu antimikotik tedavi ile birlikte immünosupresif tedavinin yaygın ve artan kullanımının ardından, *C. glabrata*'nın neden olduğu mukozal ve sistemik enfeksiyonların sıklığı önemli ölçüde artmıştır. *C. glabrata*, patojen olarak tüm çevresel koşullar altında küçük blastokonidyumlar halinde bulunan dimorfik olmayan bir mayadır. Aslında, *C. glabrata* 37°C'nin üzerindeki sıcaklıklarda psödohifa oluşturmayan tek *Candida* türüdür. Sabouraud Dextrose Agar'da (SDA), *C. glabrata*, diğer *Candida*'lardan oldukça ayırt edilemeyen parlak, pürüzsüz ve krem renkli koloniler oluşturur. Bu türler, nispeten küçük olabilen göreceli boyutları dışında *C. glabrata* hücreleri (1-4 µm), *C. albicans* (4-6 µm), *C. tropicalis* (4-8 µm) *C. parapsilosis* (2,5-4 µm) blastoconidia'dan oldukça küçüktür. *C. glabrata* kolonileri beyaz, pembe ila mor görünür ve biyokimyasal reaksiyonlarla ilgili olarak, yalnızca glikoz ve trehalozu fermente eder ve özümser. Diğer *Candida* türleriyle eşleşen *C. glabrata*, cansız yüzeylerde 5 aydan fazla hayatta kalabilen, daha sağlam



olanlardan biri gibi görünürken, *C. albicans*'ın canlılığı 4 ay ile sınırlıdır ve *C. parapsilosis* hücreleri öldükten sonra ölür [81].

*C. glabrata* hücreleri ağız, yemek borusu, bağırsaklar ve vajina mukozal yüzeylerini kommensal olarak kolonize edebilir, ancak konakçı ve savunma mekanizmaları ile etkileşimi hakkında çok az şey bilinmektedir [82].

*C. glabrata*, çok katmanlı bir biyofilm yapısı olarak geliştiği abiyotik yüzeylerin yanı sıra konak dokuları da kolonize edebilir. Candida türlerinin yapışma yeteneği ile ilişkili önemli bir faktör, hücre duvarında spesifik proteinlerin, yani adezinlerin varlığıdır.

Biyofilm oluşturma yeteneği, *C. glabrata*'ya, konakçı bağışıklık mekanizmalarından kaçmalarına, mantar önleyici tedaviye direnmelerine ve diğer mikroorganizmaların rekabet baskısına dayanmalarına izin vererek, insanların ortak ve patojenleri olarak hayatta kalmasına yardımcı olarak ekolojik bir avantaj sağlayabilir [81].

## 1.8 Çalışmanın Amacı

Son yıllarda mikrobiyal dirençle mücadele için çeşitli kaynaklardan yeni antimikrobiyal ajanların araştırılmasına, bulunması ve geliştirilmesine yönelik artan bir ilgi vardır. Antimikrobiyal direnç (AMR), dünyanın birçok bölgesinde tıbbi ilerlemeyi etkileyen çoklu ilaca dirençli (MDR) (en az 2 ajan sınıfına dirençli) mantar ve bakteri suşları ile ilgili ciddi bir sorunu ortaya koymaktadır. Mikrobiyal dirençteki artış nedeniyle yeni ajanlar geliştirmek son derece önemlidir.

Bazı benzimidazol türevleri, amoksisilin ve sefiksime ile kıyaslandığında daha güçlü antimikrobiyal aktivite gösterdiği bilinmektedir [81]. Gümüş bileşiklerinin 19. yüzyılın sonlarında, çok düşük konsantrasyonlarda bazı mikroorganizmaları öldürdüğü ve birkaç iyonla aktif olan oligodinamik etkinin bu özelliği açıklamak için ilk kez kullanıldığı bildirilmiştir [49]. Gümüş bileşiklerinin antimikrobiyal aktivitesi uzun süredir incelenmektedir. Gümüş komplekslerinin potansiyel farmasötik kullanımı ile ilgili son yıllarda çok daha fazla çalışma yapılmaktadır.

Bu amaçla çalışmamızda;

- Benzimidazol içeren yeni *N*-Alkilbenzimidazol ligandlarının sentezlenmesi;
- Elde ettiğimiz *N*-alkilbenzimidazol ligantlarının, AgNO<sub>3</sub> ile etkileştirilerek *N*-alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin sentezlenmesi;
- *N*-Alkilbenzimidazol ligandlarının ve *N*-alkil benzimidazol gümüş komplekslerinin *C. albicans* ve *C. glabrata* mayalarına karşı antifungal aktivitelerinin, *S. aureus*, *P. aeruginosa* ve *E. coli* bakterilerine karşı antibakteriyal aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmıştır.



## 2. MATERYAL VE YÖNTEM

*N*-Alkilbenzimidazol ligantlar havadaki neme ve oksijene karşı hassas olduklarından dolayı argon altında inert ortamda sentezlenmişlerdir. Bundan dolayı kullanılmakta olan tüm cam ekipmanlar vakum ortamında ısıtılarak içerisindeki mevcut olan hava uzaklaştırılmıştır. Daha sonrasında argon gazı ile doldurulmuştur. Çözücüler ve reaktifler kullanılmadan önce literatürde verilen yöntemler esas alınarak kurutulup inert ortamda saflaştırılmıştır [83].

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri oksijene ve neme karşı kararlı ancak ışığa karşı hassas olduklarından sentezleri açık havada ancak alüminyum folyoya sarılı olarak yapılmıştır.

### **Kimyasal Malzemeler:**

Tepkimelerde kullanılan reaktiflerin bir kısmı laboratuvarımızda sentezlenirken bir kısmı ticari olarak satın alınmıştır. Ticari olarak satın alınan reaktif ve çözümler; *o*-fenilendiamin, formik asit, NaH, 2-(diizopropilamino)etil klorür, 2-morfolinoetil klorür, benzil klorür, 3-metilbenzil klorür, 4-metilbenzil klorür, 2-klorbenzil klorür, 3-klorbenzil klorür, 4-klorbenzil klorür, 5,6-dimetilbenzimidazol, AgNO<sub>3</sub>, etanol, THF, hekzan, diklormetan, dietil eter, pepton (PanReac AppliChem), glikoz (Difko), tripton (PanReac AppliChem), NaCl (PanReac AppliChem), dimetil sülfoksit (DMSO) (Fisher Scientific), maya özütü (PanReac AppliChem), agar (PanReac AppliChem).

NMR spektrumları Bruker Ultra Shield 400 MHz NMR’inde İnönü Üniversitesi Kataliz Araştırma ve Uygulama Merkezi’nde alındı. Çözücü ve olarak d-DMSO ve CDCl<sub>3</sub>, iç standart olarak TMS kullanıldı. FT-IR spektrumları Perkin Elmer Spektrum 100 spektrometresinde 400-4000 cm<sup>-1</sup> aralığında alındı. Erime noktaları elektrotermal erime noktası tayin cihazıyla belirlendi.

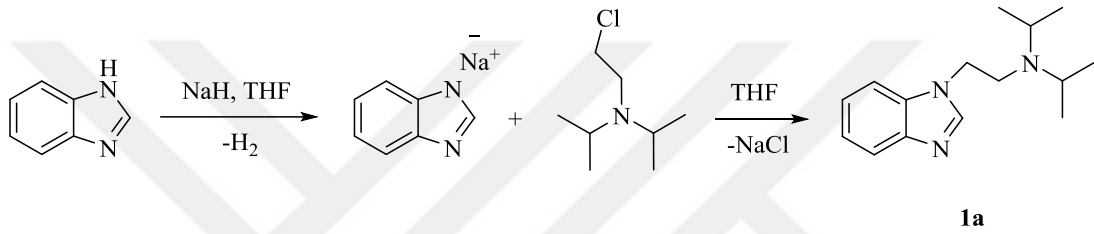
Antimikrobiyal aktivite deneyleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarında yapılmıştır. Bu çalışmada Denovix DS-11 FX + (UV, Mavi, Kırmızı, Yeşil) Spektrofotometre / Florometre, Allsheng AMR-100 Mikropilaka Okuyucu, Daihan WIS 20 Sallamalı İnkübatör, Nüve EN 120 İnkübatör, Nüve NF 800R Soğutmalı Santrifüj ve Sigma 1-14 Mikrosantrifüj cihazları kullanıldı.

Antifungal testler için, patojen maya türleri olan *Candida albicans* (SC5314/ ATCC MYA-2876) ve *Candida glabrata* (ATCC 2001), antimikrobiyal testler için *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) ve *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853) bakteri türleri kullanılmıştır.

## 2.1 N-Alkilbenzimidazol Ligantlarının Sentezi

N-alkilbenzimidazol ligantlarının sentezi literatüre uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir [84].

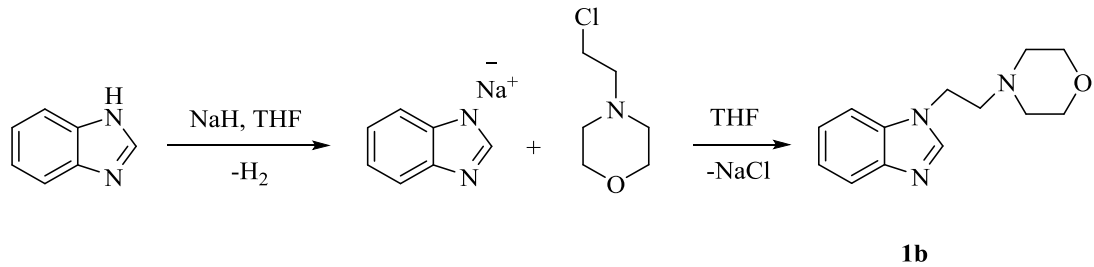
### 2.1.1 1-(2-Diizopropilaminoetil) benzimidazol, 1a, sentezi [85]



Havası ve nemi uzaklaştırılan bir schlenke yaği hekzan ile yıkanıp kurutulan sodyum hidrür (0.24 g / 10 mmol) eklendi. Üzerine THF (50 mL) ilave edildi ve çözelti oda sıcaklığında bir müddet karıştırıldı. Sonra benzimidazol (0.6 g / 5.1 mmol) ilave edildi. Gaz çıkışı bittikten sonra çözeltiye 2-(diizopropilamino)etil klorür (0.92 g / 5.6 mmol) eklendi. Bir gece oda sıcaklığında karıştırılan çözelti daha sonra yağ banyosunda 3 gün refluks edildi. Daha sonra THF vakumla uzaklaştırılarak diklorometan (30 mL) ilave edildi. Çözelti filtreden süzöldükten sonra çözücü vakumla uzaklaştırıldı ve geriye kalan madde damıtıldı.

Verim: % 85 (1,06 g) e.n: 72-73 °C;  $\nu_{(CN)}$ : 1461 cm<sup>-1</sup>.

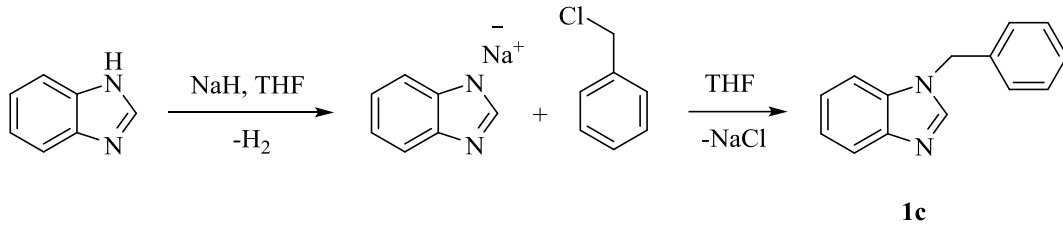
### 2.1.2 1-(2-Morfolinoetil)benzimidazol, 1b, sentezi [86]



**1b** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, benzimidazol (0.6 g / 5.1 mmol) ile 2-morfolinoetil klorürden (0.84 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

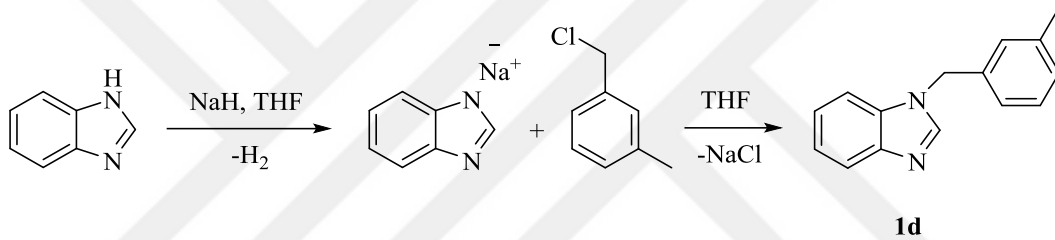
Verim : % 86 (1,01 g) e.n: 72-73 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1491  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.1.3 1-Benzilbenzimidazol, 1c, sentezi [87]



**1c** Bileşiği **1a** bileşiğine benzer yöntemle, benzimidazol (0.6 g / 5.1 mmol) ile benzil klorürden (0.71 g / 5.6 mmol) sentezlendi. Verim : % 86 (0,91 g) e.n: 110-111 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1492  $\text{cm}^{-1}$ .

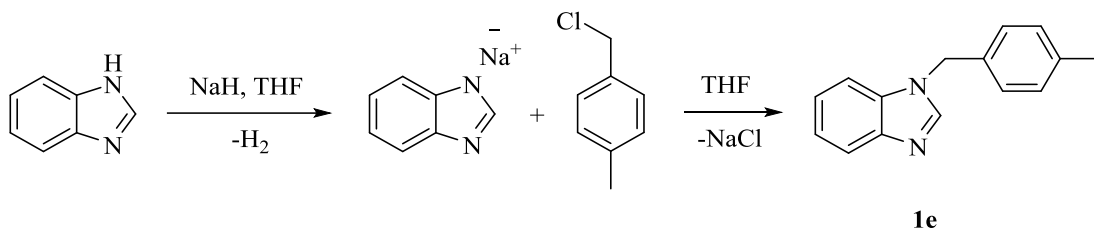
### 2.1.4 1-(3-Metilbenzil)benzimidazol, 1d, sentezi [88]



**1d** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, benzimidazol (0.6 g / 5.1 mmol) ile 3-metilbenzil klorürden (0.79 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

Verim : % 88 (0,99 g) e.n: 68-69 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1492  $\text{cm}^{-1}$ .

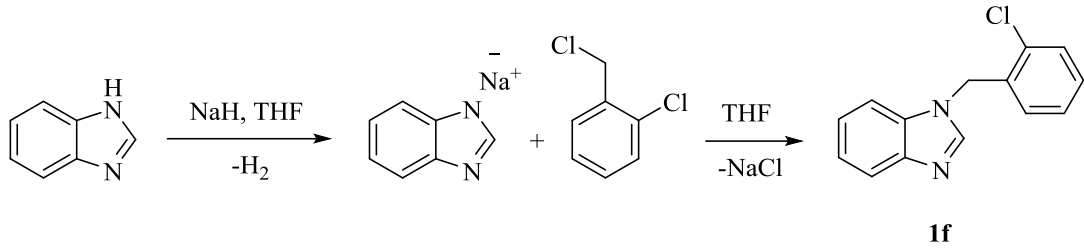
### 2.1.5 1-(4-Metilbenzil)benzimidazol, 1e, sentezi, [89]



**1e** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, benzimidazol (0.6 g / 5.1 mmol) ile 4-metilbenzil klorürden (0.79 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

Verim : % 89 (1,0 g) e.n: 117-118 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1488  $\text{cm}^{-1}$ .

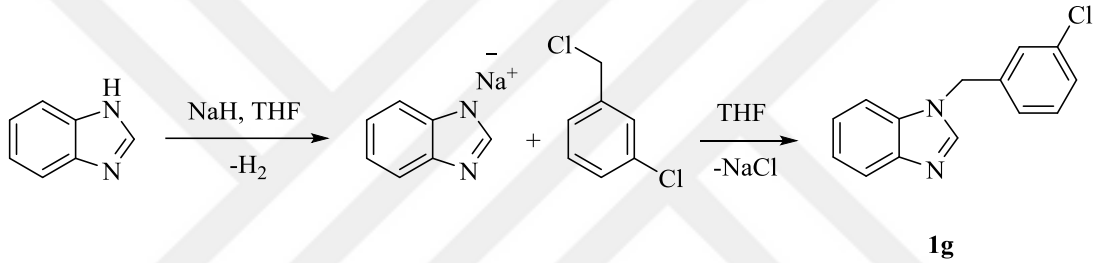
### 2.1.6 1-(2-Klorobenzil)benzimidazol, **1f**, sentezi



**1f** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, benzimidazol (0.6 g / 5.1 mmol) ile 2-klorobenzil klorürden (0.90 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

Verim : % 86 (1,05 g) e.n: 186-187 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1442 cm<sup>-1</sup>.

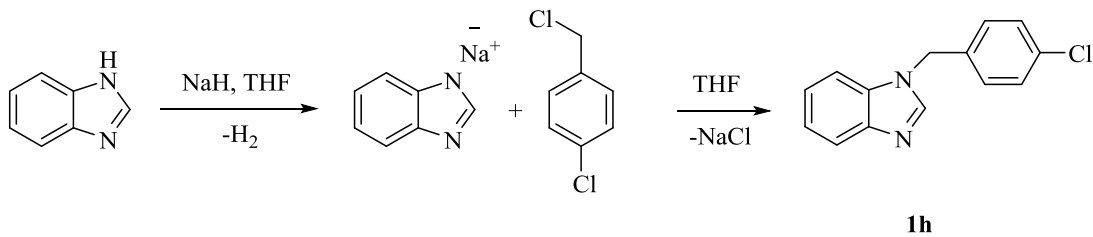
### 2.1.7 1-(3-Klorobenzil)benzimidazol, **1g**, sentezi [88]



**1g** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, benzimidazol (0.6 g / 5.1 mmol) ile 3-klorobenzil klorürden (0.90 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

Verim : % 88 (1,08 g) e.n: 88-89 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1488 cm<sup>-1</sup>.

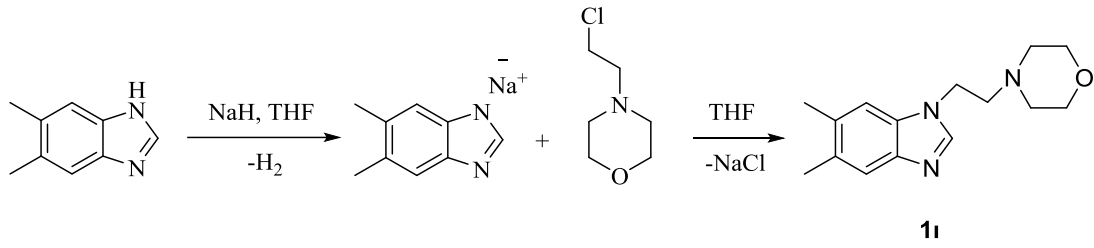
### 2.1.8 1-(4-Klorobenzil)benzimidazol, **1h**, sentezi [90]



**1h** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, benzimidazol (0.6 g / 5.1 mmol) ile 4-klorobenzil klorürden (0.90 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

Verim : % 90 (1,1 g) e.n: 73-74 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1492 cm<sup>-1</sup>.

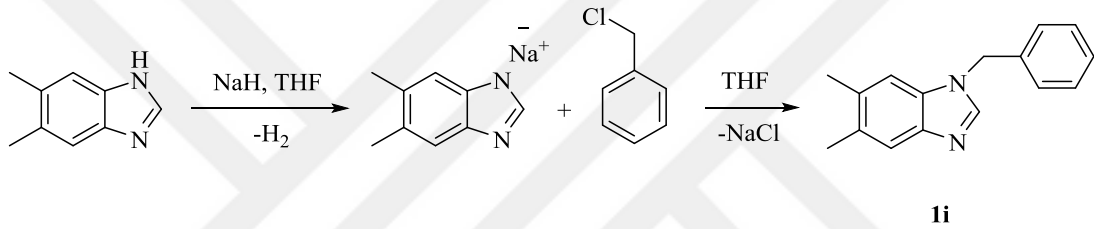
### 2.1.9 1-(2-Morfolinoetil)-5,6-dimetilbenzimidazol, **1i**, sentezi [91]



**1i** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, 5,6-dimetilbenzimidazol (0.75 g / 5.1 mmol) ile 2-morfolinoetil klorürden (0.84 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

Verim : % 87 (1,15 g) e.n: 91-92 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1496  $\text{cm}^{-1}$ .

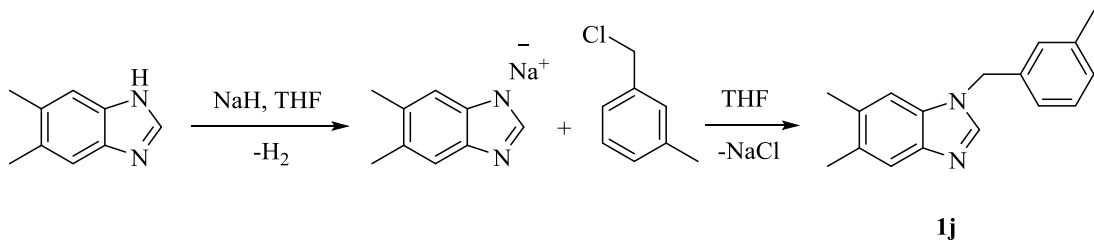
### 2.1.10 1-Benzil-5,6-dimetilbenzimidazol, **1i**, sentezi [92]



**1i** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, 5,6-dimetilbenzimidazol (0.75 g / 5.1 mmol) ile benzil klorürden (0.71 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

Verim : % 86 (1,04 g) e.n:186-187 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1492  $\text{cm}^{-1}$ .

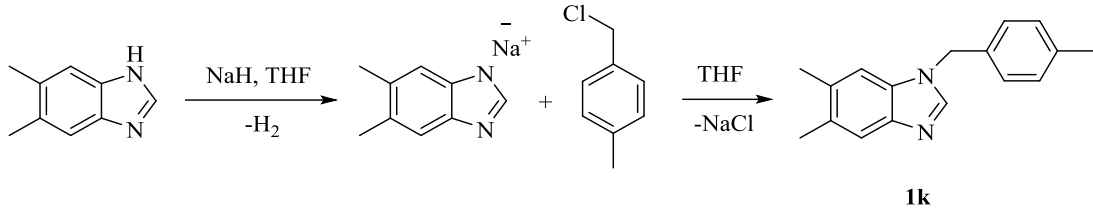
### 2.1.11 1-(3-Metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol, **1j**, sentezi [93]



**1j** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, 5,6-dimetilbenzimidazol (0.75 g / 5.1 mmol) ile 3-metilbenzil klorürden (0.79 g / 5.6 mmol) sentezlendi.

Verim : % 88 (1,13 g) e.n:112-113 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1492  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.1.12 1-(4-Metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol, 1k, sentezi [93]

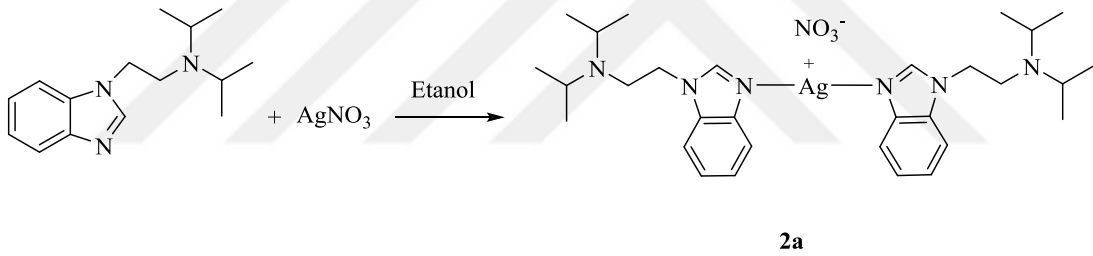


**1k** Bileşiği, **1a** bileşiğine benzer yöntemle, 5,6-dimetilbenzimidazol (0.75 g / 5.1 mmol) ile 4-metilbenzil klorürden (0.79 g / 5.6 mmol) sentezlendi. Verim : % 89 (1,14 g) e.n: 109-110 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1499  $\text{cm}^{-1}$ .

### 2.2 N-Alkilbenzimidazol-Gümüş Komplekslerinin Sentezi

N-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin sentezi literatüre uygun bir şekilde gerçekleştirilmiştir [94].

#### 2.2.1 Bis(1-(2-diizopropilaminoetil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2a, sentezi

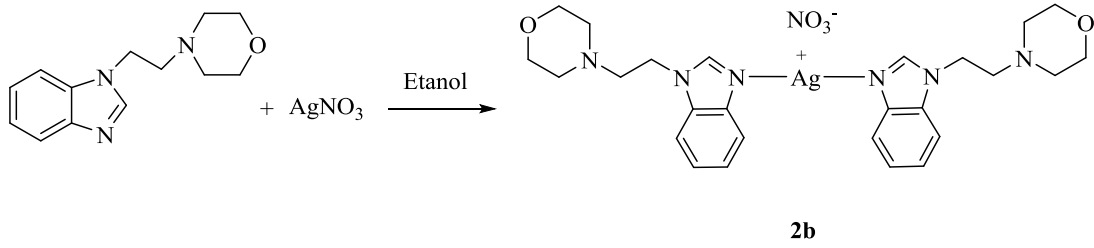


Alüminyum folyo ile sarılmış bir cam tüp içerisine 1-(2-diizopropilaminoetil) benzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve  $\text{AgNO}_3$  (0.087 g / 0.5 mmol) eklendi. Üzerine etanol (5 mL) ilave edildi ve çözelti oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Ardından çözelti ışık almayacak şekilde süzöldü, elde edilen katı dietileter ile 3 defa yıkandı ve kurutuldu.

Verim: % 87 (0.29 g) e.n: 192-193 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1511  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{\text{NO}}$ : 1320  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi:  $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_7\text{O}_3\text{AgxH}_2\text{O}$  Hesaplanan: C, 53.10; H, 7.13; N, 14.45. Bulunan: C, 53.21; H, 6.76; N, 14.60.



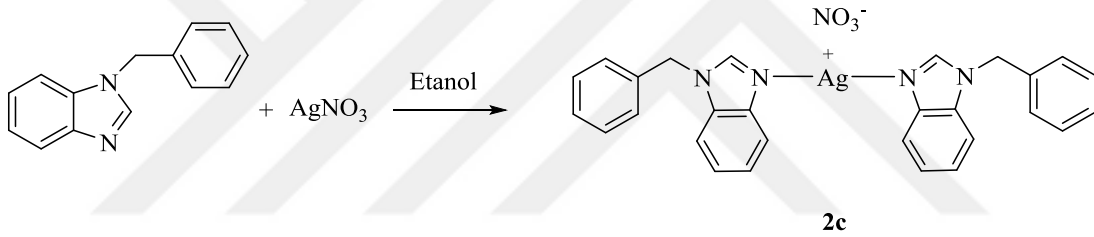
### 2.2.2 Bis(1-(2-Morfolinoetil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2b, sentezi



**2b** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(2-morfolinoetil)benzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve AgNO<sub>3</sub>'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 65 (0.221 g) e.n: 157-158 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1510 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{NO}}$ : 1346 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: C<sub>26</sub>H<sub>34</sub>N<sub>7</sub>O<sub>5</sub>AgxH<sub>2</sub>O Hesaplanan: C, 48.01; H, 5.58; N, 15.07. Bulunan: C, 47.50; H, 5.73; N, 15.05.

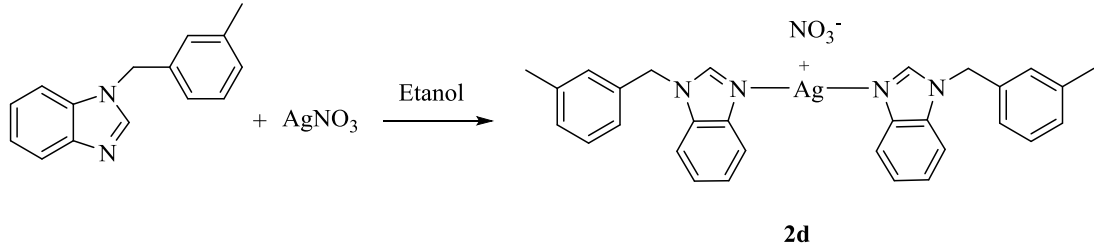
### 2.2.3 Bis(1-Benzilbenzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2c, sentezi



**2c** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-benzilbenzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve AgNO<sub>3</sub>'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 85 (0.296 g) e.n: 149-150 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1515 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{NO}}$ : 1343 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: C<sub>28</sub>H<sub>24</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>AgxH<sub>2</sub>O Hesaplanan: C, 55.64; H, 4.34; N, 11.59. Bulunan: C, 55.86; H, 3.96; N, 12.10.

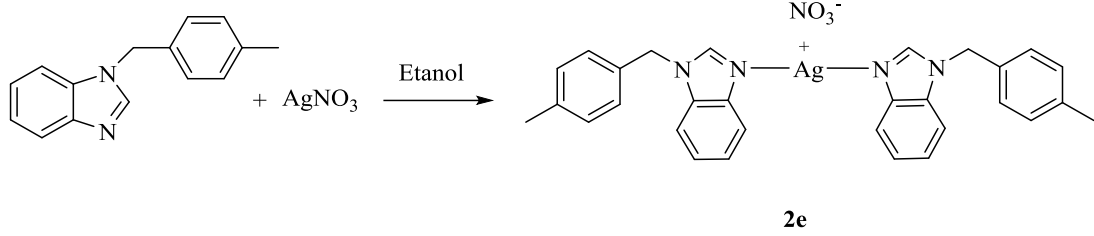
### 2.2.4 Bis(1-(3-Methylbenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2d, sentezi



**2d** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(3-metilbenzil)benzimidazol, (0.25 g / 1 mmol) ve AgNO<sub>3</sub>'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 85 (0.29 g) e.n: 191-192 °C;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1511  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{NO})}$ : 1336  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi:  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{Agx}0.5\text{H}_2\text{O}$  Hesaplanan: C, 57.79; H, 4.69; N, 11.23. Bulunan: C, 57.74; H, 4.32, 11.35.

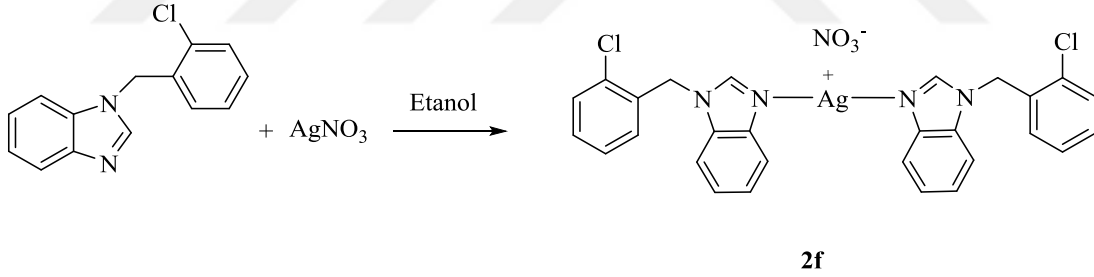
### 2.2.5 Bis(1-(4-metilbenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2e, sentezi



**2e** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(4-metilbenzil)benzimidazol, (0.25 g / 1 mmol) ve  $\text{AgNO}_3$ 'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 72 (0.245 g) e.n: 129-130 °C;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1503  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{NO})}$ : 1324  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi:  $\text{C}_{30}\text{H}_{28}\text{N}_5\text{O}_3\text{Agx}3\text{H}_2\text{O}$  Hesaplanan: C, 53.90; H, 5.13; N, 10.48. Bulunan: C, 54.47; H, 4.24; N, 10.16.

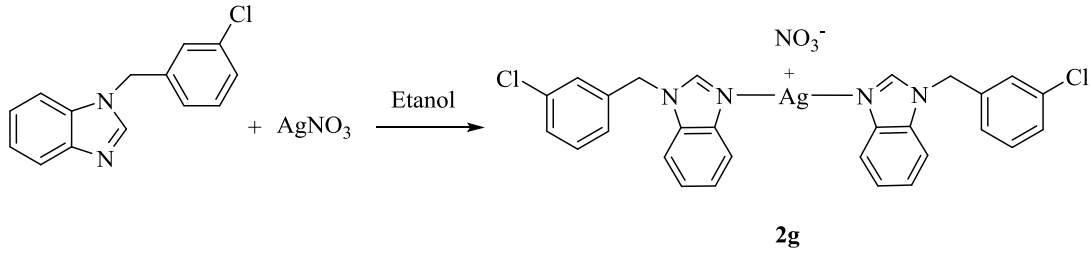
### 2.2.6 Bis(1-(2-Klorobenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2f, sentezi



**2f** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(2-klorobenzil)benzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve  $\text{AgNO}_3$ 'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 66 (0.22 g) e.n: 196-197 °C;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1511  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{NO})}$ : 1324  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi:  $\text{C}_{28}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{N}_5\text{O}_3\text{Agx}3\text{H}_2\text{O}$  Hesaplanan: C, 47.41; H, 3.98; N, 9.87. Bulunan: C, 47.93; H, 3.21; N, 9.96.

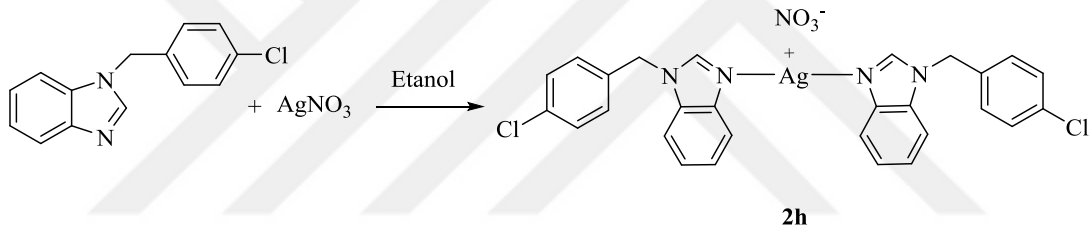
### 2.2.7 Bis(1-(3-Klorobenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2g, sentezi



**2g** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(3-klorobenzil)benzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve AgNO<sub>3</sub>'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 68 (0.224 g) e.n: 173-174 °C;  $\nu_{(CN)}$ : 1511 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{(NO)}$ : 1328 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Agx5H<sub>2</sub>O Hesaplanan: C, 45.12; H, 4.33; N, 9.40. Bulunan: C, 45.14; H, 2.77; N, 9.44.

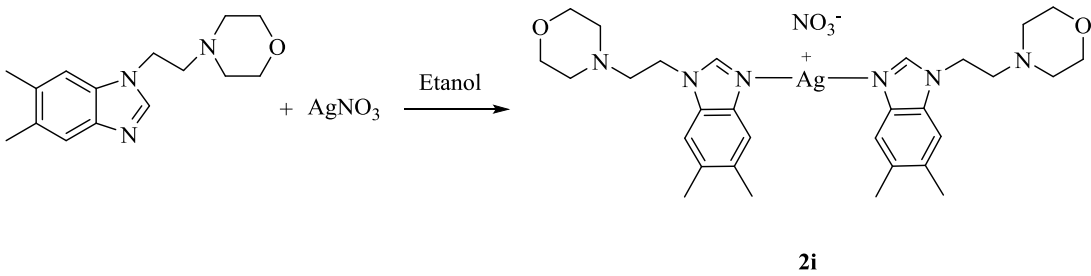
### 2.2.8 Bis(1-(4-Klorobenzil)benzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2h, sentezi



**2h** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(4-klorobenzil)benzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve AgNO<sub>3</sub>'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 76 (0.25 g) e.n: 171-172 °C;  $\nu_{(CN)}$ : 1507 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{(NO)}$ : 1332 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Agx2H<sub>2</sub>O Hesaplanan: C, 48.65; H, 3.79; N, 10.13. Bulunan: C, 48.69; H, 3.18; N, 10.15.

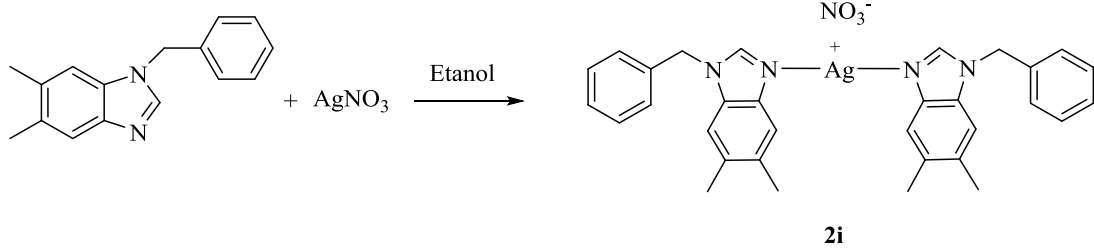
### 2.2.9 Bis(1-(2-Morfolinoetil)-5,6-dimetilbenzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2i, sentezi



**2i** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(2-morfolinoetil)-5,6-dimetilbenzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve AgNO<sub>3</sub>'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 67 (0.22 g) e.n: 174-175 °C;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1511  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{NO})}$ : 1328  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi:  $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_7\text{O}_5\text{AgxH}_2\text{O}$  Hesaplanan: C, 51.00; H, 6.28; N, 13.88. Bulunan: C, 50.90; H, 6.11; N, 14.08.

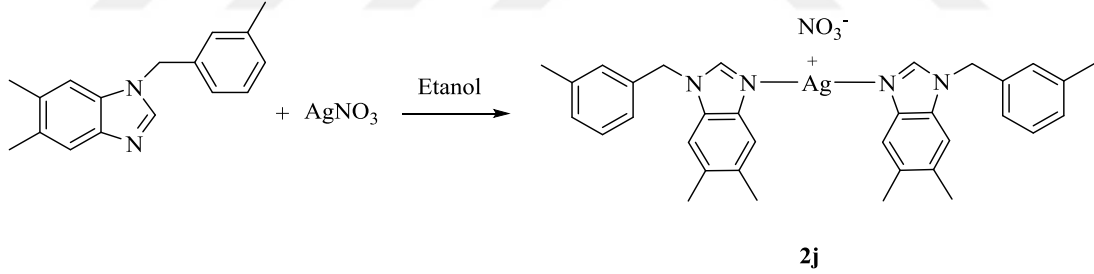
### 2.2.10 Bis(1-Benzil-5,6-dimetilbenzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2i, sentezi



**2i** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-benzil-5,6-dimetilbenzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve  $\text{AgNO}_3$ 'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 66 (0.22 g) e.n: 196-197 °C;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1511  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{NO})}$ : 1328  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi:  $\text{C}_{32}\text{H}_{32}\text{N}_5\text{O}_3\text{AgxH}_2\text{O}$  Hesaplanan: C, 58.19; H, 5.19; N, 10.60. Bulunan: C, 59.50; H, 5.68; N, 11.18.

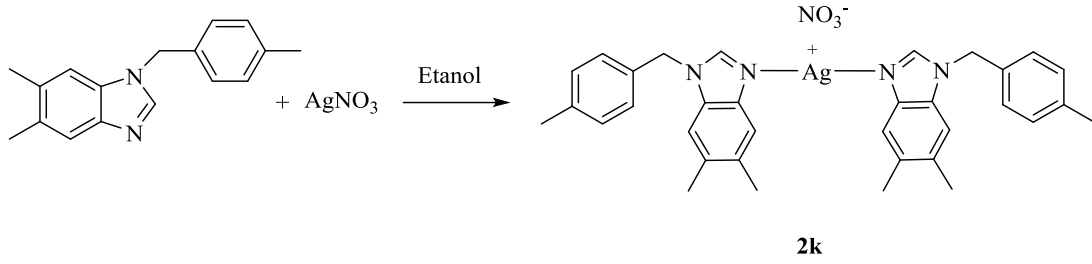
### 2.2.11 Bis(1-(3-Metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol)gümüş(I) nitrat, 2j, sentezi



**2j** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(3-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve  $\text{AgNO}_3$ 'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 84 (0.275 g) e.n: 230-231 °C;  $\nu_{(\text{CN})}$ : 1511  $\text{cm}^{-1}$ ;  $\nu_{(\text{NO})}$ : 1343  $\text{cm}^{-1}$ . % Element Analizi:  $\text{C}_{34}\text{H}_{36}\text{N}_5\text{O}_3\text{Agx}0.5\text{H}_2\text{O}$  Hesaplanan: C, 60.09; H, 5.49; N, 10.31. Bulunan: C, 60.14; H, 5.28; N, 10.49.

## 2.2.12 Bis(1-(4-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol)gümüş(I)nitrat, 2k, sentezi



**2k** Bileşiği, **2a** bileşiğine benzer yöntemle, 1-(4-metilbenzil)-5,6-dimetilbenzimidazol (0.25 g / 1 mmol) ve AgNO<sub>3</sub>'tan (0.087 g / 0.5 mmol) sentezlendi.

Verim: % 82 (0.27 g) e.n: 142-143 °C;  $\nu_{\text{CN}}$ : 1507 cm<sup>-1</sup>;  $\nu_{\text{NO}}$ : 1328 cm<sup>-1</sup>. % Element Analizi: C<sub>34</sub>H<sub>36</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>Ag<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O Hesaplanan: C, 56.36; H, 5.84; N, 9.67. Bulunan: C, 55.69; H, 6.43; N, 10.85.

## 2.3 Broth Microdilution(BMD) Test Yöntemi ve MIC Analizi

### 2.3.1 Antimikrobiyal Yöntem

Antifungal testlerde patojen maya türleri olan *Candida albicans* (ATCC MYA-2876) ve *Candida glabrata* (ATCC 2001), antimikrobiyal testler için *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) ve *Pseudomonas Aeruginosa* (ATCC 27853) bakteri türleri kullanılmıştır. Çalışmada kullanılan tüm bakteri ve mantar türleri İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi (Battalgazi, Malatya, Türkiye) Tıbbi Biyoloji ve Genetik Anabilim Dalı Laboratuvarından sağlanmıştır. Antifungal ve antimikrobiyal MIC analizleri, mayalar için EUCAST EDef 7.3.2 [95]'de bakteriler için CLSI M07 [96]. 'de açıklandığı gibi BMD (Broth Microdilution) testi kullanılarak, bu belgelerde belirtilen farklı besiyeri ortamları kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kısaca, antifungal ve antimikrobiyal testlerde kullanılacak kimyasal olarak sentezlenmiş toz bileşiklerin (*N*-alkilbenzimidazol ligantlarının (**1a-k**) ve *N*-alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri (**2a-k**) stok solüsyonu %100 DMSO'da hazırlanmış ve düz tabanlı 96 kuyucuklu plakalarda, mayalar için YPD (Yeast Peptone Dekstroz) ortamında (%2 pepton, %2 glikoz, %1 maya özütü pH 6,5) (Çizelge 2.1), bakteriler için LB (Luria-Bertani) sıvı besiyeri ortamında (%1 tripton, %1 NaCl, %0.5 maya özütü, pH 7.0) (Çizelge 2.2) seri seyreltmeler yapılmıştır. Steril su içerisinde maya (1-5x10<sup>5</sup> CFU/mL) ve bakteri (~1x10<sup>6</sup> CFU/mL) hücre solüsyonları (inokulumlar) hazırlandı ve gerekli olan hücre yoğunluğu ve test edilecek kimyasal bileşiklerin konsantrasyonlarını elde

etmek için bileşiklerin farklı konsantrasyonlarını içeren 96 oyuklu plakalara eşit hacimlerde eklendi. Hücre çözeltileri eklendikten sonra, bileşiklerin nihai konsantrasyonları 0.8 ile 800 µg/mL arasında, test için gerekli hücre konsantrasyonları ise son aşamada mayalarda  $0.5-2.5 \times 10^5$  CFU / mL ve bakterilerde  $\sim 5 \times 10^5$  CFU / mL olmuştur. Plakalar, mayalar için 37 °C'de 24 saat, bakteriler için 37 °C'de 16-18 saat süreyle inkübe edilmiş ve inkübasyondan sonra MIC, mayalarda 530 nm'de spektrofotometrik olarak belirlenmiş ve bakteriler için gözle analiz edilmiştir. MIC değeri, kontrol (ilaçsız) hücre grubuna kıyasla mayalarda büyümede en az %50 veya daha fazla azalmaya neden olan en düşük ilaç konsantrasyonu ve bakterilerde görünür üreme olmayan en düşük ilaç konsantrasyonu olarak ölçülmüştür.

Antifungal testlerde, YPD (Çizelge 2.1) besiyeri hazırlandı [97].

**Çizelge 2.1: Yeast Peptone Dekstroz Besiyeri**

YPD (Yeast Peptone Dekstroz)	
Sıra	İçerik
1	%2 pepton
2	%2 glikoz
3	%1 maya özütü
4	pH 6,5

Bakteriler için LB (Luria-Bertani) (Çizelge 2.2) besiyeri hazırlandı [98].

**Çizelge 2.2: Luria-Bertani Broth Besiyeri**

Luria-Bertani	
Sıra	İçerik
1	% 1 tripton
2	% 1 NaCl
3	% 0.5 maya özütü
4	Ro (reverse osmosis) destile su
5	pH: 7.0

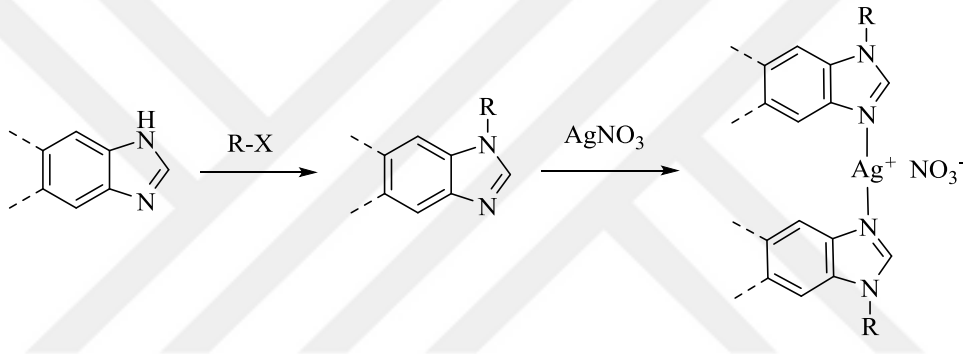
Antimikrobiyal testler için sentezlemiş olduğumuz bileşiklerin stok çözeltisi %100 DMSO'da 160 mg/mL olacak şekilde hazırlandı. Testler için gerekli ilaç konsantrasyonları aşağıdaki çizelgede (Çizelge 2.3) verildiği gibi seyreltmeler yapılarak hazırlandı.

**Çizelge 2.3:** Antifungal ve antimikrobiyal ilaç aşılması

Adım	(mg/mL) Konsantrasyon	Kaynak	İlaç Hacmi	Çözücü Hacmi	Ara Konsantrasyon (2-5.106)	Seyreltme	Test
1	160000,00	Stok	15 µL	0 µL	16000,00	1600,000	800,000
2	160000,00	Stok	15 µL	15 µL	8000,00	800,000	400,000
3	80000,00	Adım 2	15 µL	15 µL	4000,00	400,000	200,000
4	40000,00	Adım 3	15 µL	15 µL	2000,00	200,000	100,000
5	20000,00	Adım 4	15 µL	15 µL	1000,00	100,000	50,000
6	10000,00	Adım 5	15 µL	15 µL	500,00	50,000	25,000
7	5000,00	Adım 6	15 µL	15 µL	250,00	25,000	12,500
8	2500,00	Adım 7	15 µL	15 µL	125,00	12,500	6,250
9	1250,00	Adım 8	15 µL	15 µL	625,00	6,250	3,125
10	625,00	Adım 9	15 µL	15 µL	312,50	3,125	1,563
11	312,50	Adım 10	15 µL	15 µL	156,25	1,563	0,781

### 3. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Tezin ilk bölümünde azoller, benzimidazoller, benzimidazol-metal komplekslerinin biyolojik aktiviteleri hakkında bilgi verilmiştir. Sunulan tez kapsamında *N*-alkilbenzimidazol ligantlarının ve bu ligantların gümüş komplekslerinin antimikrobiyal aktiviteleri incelendi. Bu amaçla *N*-alkil benzimidazol ligantları sentezlendi. Sentezlenen bu ligantlar  $\text{AgNO}_3$  ile etkileştirilerek *N*-alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri hazırlandı (Şekil 3.1).



Şekil 3.1: *N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin sentezi

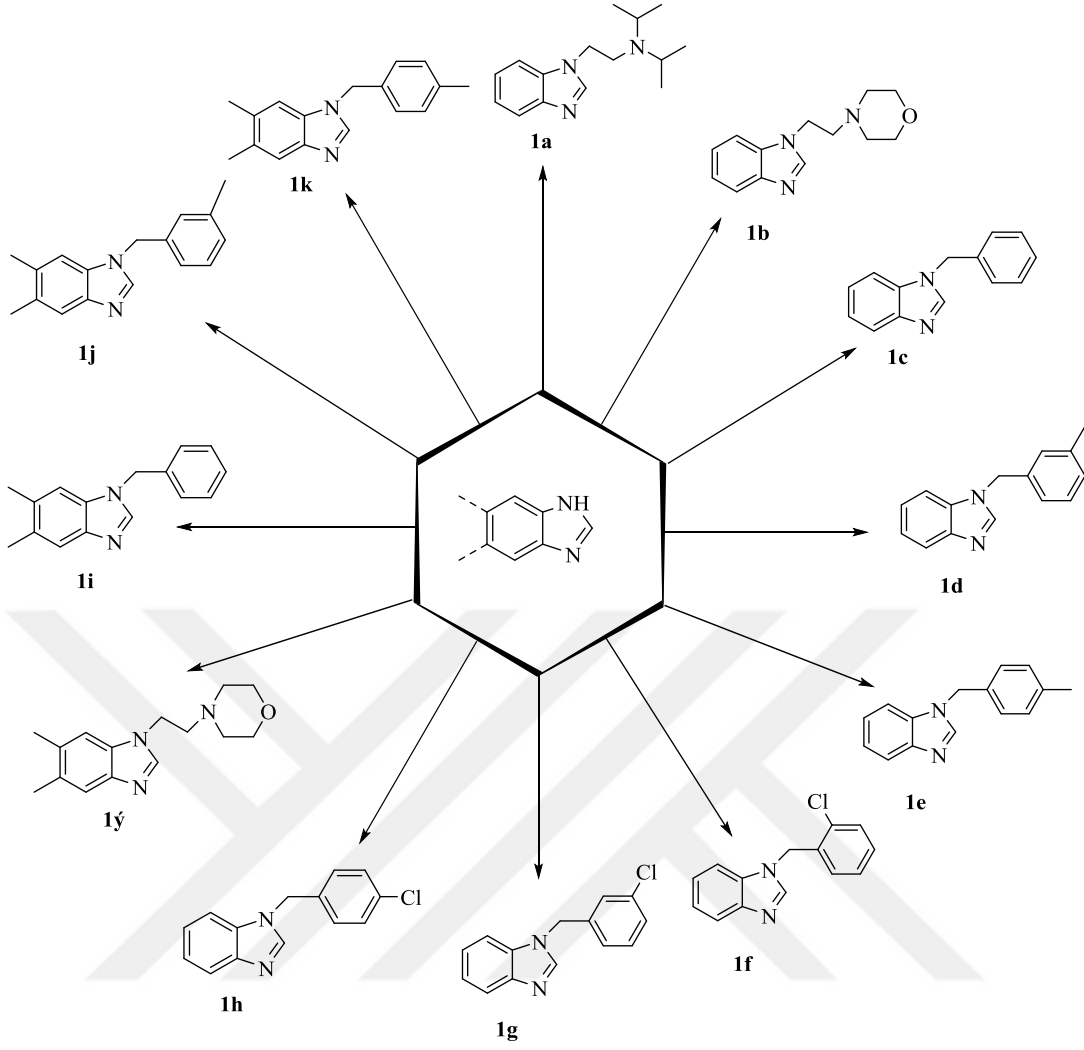
Bulunan sonuçlar 3 alt başlık altında incelenebilir:

- N*-Alkilbenzimidazol ligantlarının sentezlenmesi.
- N*-Alkilbenzimidazol-Ag komplekslerinin sentezlenmesi.
- N*-Alkilbenzimidazol ligantlarının ve *N*-alkilbenzimidazol-Ag komplekslerinin antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi.

#### 3.1 *N*-Alkilbenzimidazol Ligantlarının Sentezi

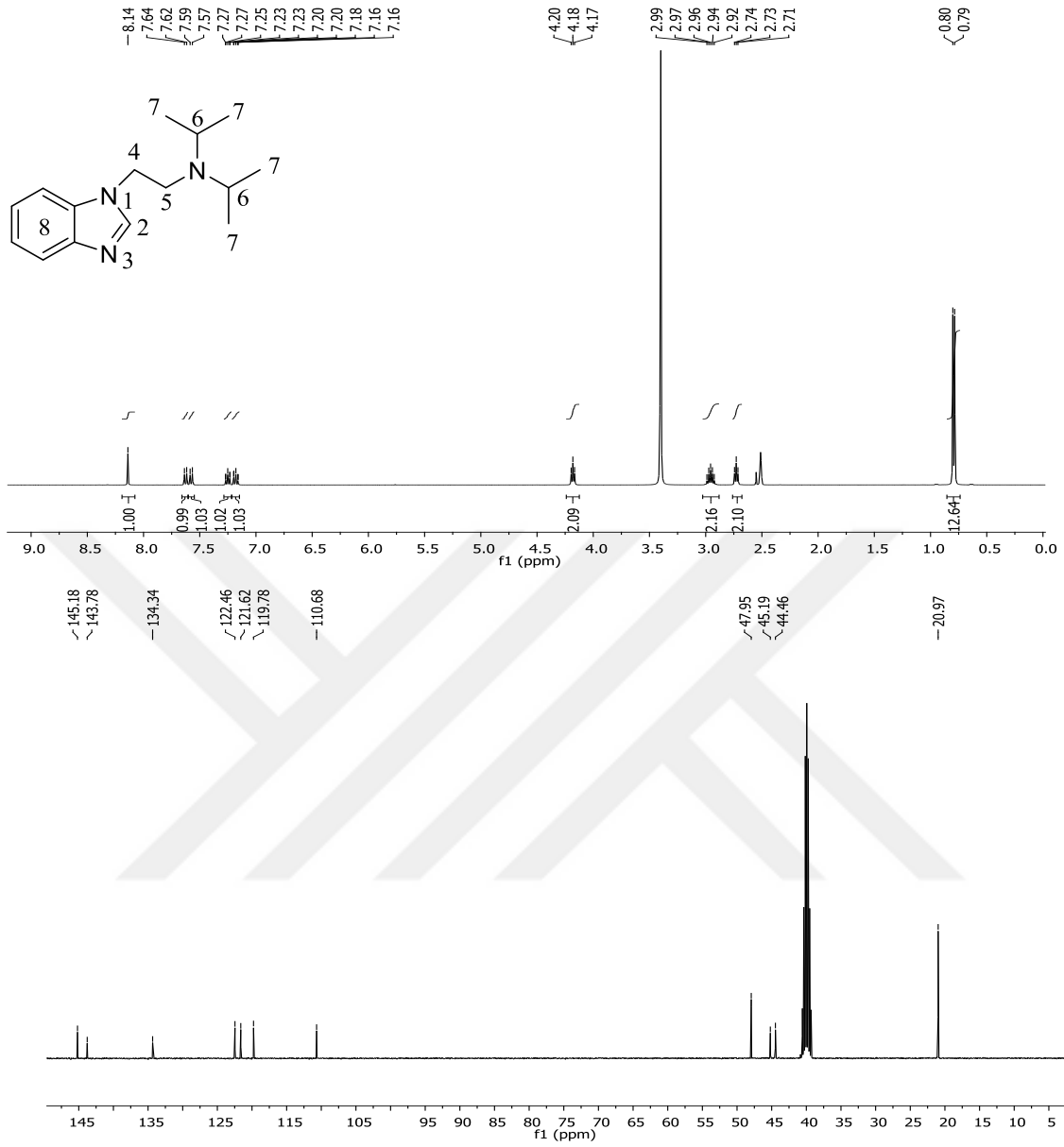
Benzimidazol veya 5,6-dimetilbenzimidazol, NaH'ün tetrahidrofuran içerisindeki süspansiyonuyla etkileştirildikten sonra alkil halojenürler eklenerek *N*-alkilbenzimidazol türevi ligantlar sentezlendi (**1a-k**) (Şekil 3.2).





**Şekil 3.2:** Sentezlenen N-Alkilbenzimidazol ligantları

Sentezlenen benzimidazol tuzlarına ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları Şekil 3.3 - Şekil 3.14, bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri Çizelge 3.1-3.12 arasında verilmiştir.



Şekil 3.3: 1a Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları

Çizelge 3.1: 1a Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR verileri.

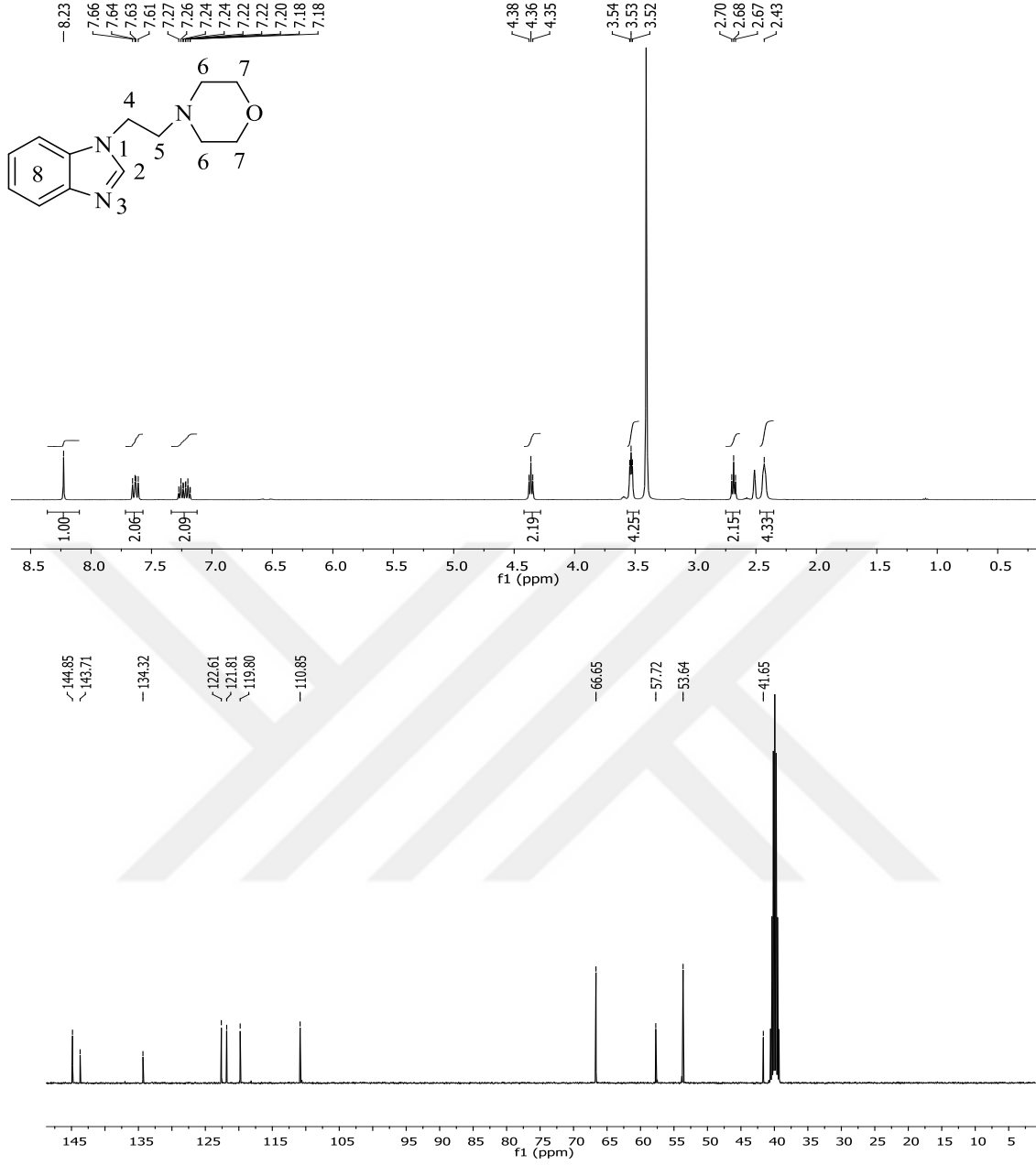
Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	8.14 (s, 1H)	145.2	-
4	4.18 (t, 2H)	47.9	4
5	2.73 (t, 1H)	45.2	8
6	2.95 (hept, 2H)	44.5	8
7	0.79, 0.80 (s, 12H)	21.0	-
8	7.58 ve 7.63 (d, 2H) 7.18 ve 7.25 (tt, 2H)	110.7, 119.8, 121.6, 122.5, 134.3, 143.8	8

**1a** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.3), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.14$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Diizopropilaminoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  hidrojenleri  $\delta = 0.79$  ve  $0.80$  ppm'de singlet,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  hidrojenleri  $\delta = 2.73$  ppm'de triplet ( $J = 8$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  hidrojenleri  $\delta = 2.95$  ppm'de heptet ( $J = 8$  Hz) ve  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  hidrojenleri  $\delta = 4.18$  ppm'de triplet ( $J = 4$ ) olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait aromatik  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  hidrojenleri ise  $\delta = 7.58$  ve  $7.63$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz) ve  $7.18$  ve  $7.25$  ppm'de triplet ( $J = 8$  Hz) olarak gözlenmektedir.

**1a** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.3), NCHN karbonunun  $\delta = 145.2$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Diizopropilaminoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  karbonları  $\delta = 21.0$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  karbonları  $\delta = 44.5$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  karbonu  $\delta = 45.2$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  karbonu  $\delta = 47.9$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  karbonları  $\delta = 110.7, 119.8, 121.6, 122.5, 134.3, 143.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].

**1b** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.4), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.23$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2-Morfolinoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 2.43$  ve  $3.53$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 2.68$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 4.36$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait aromatik  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  hidrojenleri ise  $\delta = 7.18-7.27$  ve  $7.61-7.7.66$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

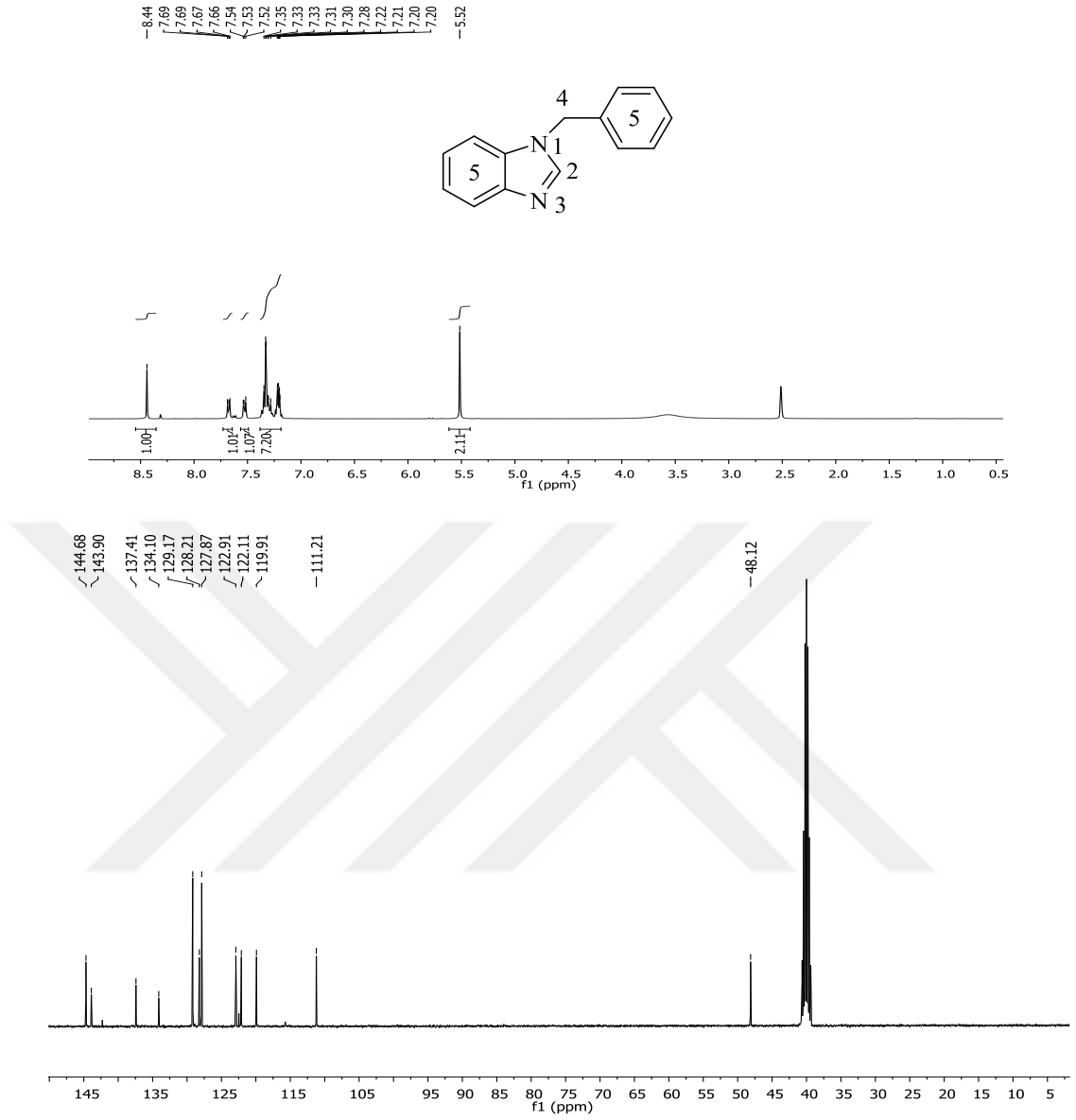
**1b** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.4), NCHN karbonunun  $\delta = 144.8$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2-Morfolinoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonu  $\delta = 41.6$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonu  $\delta = 53.6$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonları  $\delta = 57.7$  ve  $66.6$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  karbonları  $\delta = 110.8, 119.8, 121.8, 122.6, 134.3, 143.7$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].



Şekil 3.4: 1b Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.2: 1b Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.23 (s, 1H)	144.8	-
4	4.36 (t, 2H)	53.6	4
5	2.68 (t, 2H)	41.6	4
6, 7	2.43 ve 3.53 (t, 8H)	57.7, 66.6	4
8	7.18-7.27 (m, 2H) 7.61-7.66 (m, 2H)	110.8, 119.8, 121.8, 122.6, 134.3, 143.7	-



Şekil 3.5: 1c Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.3: 1c Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

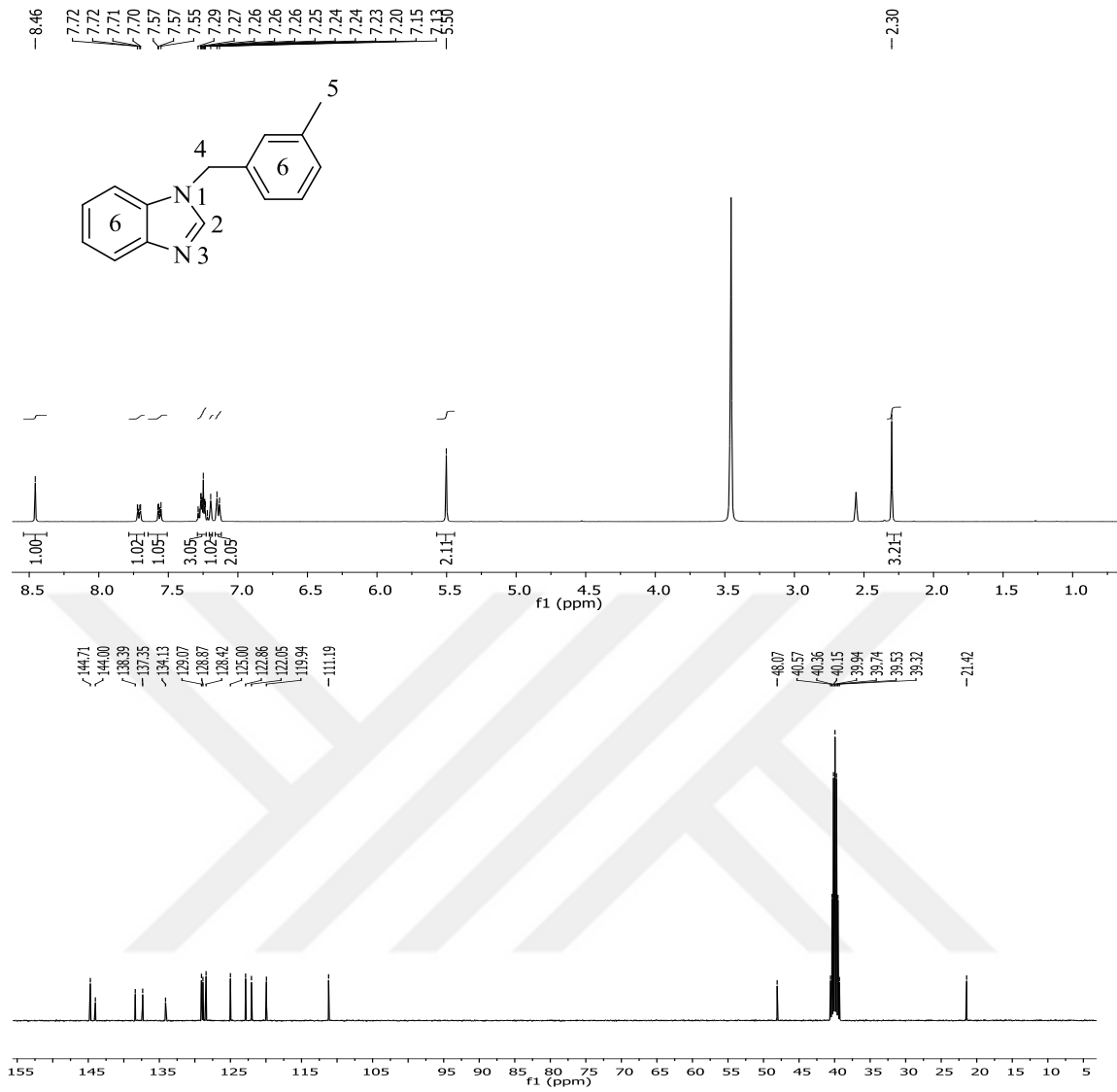
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.44 (s, 1H)	144.7	-
4	5.52 (s, 2H)	48.1	-
5	7.20-7.35 (m, 7H)	111.2, 119.9, 122.1, 122.9,	-
	7.52-7.54 (m, 1H)	127.9, 128.2, 129.2, 134.1,	
	7.66-7.69 (m, 1H)	137.4, 143.9	

**1c** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.5),  $\text{NCHN}$  hidrojeninin  $\delta = 8.44$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Benzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  hidrojenleri  $\delta = 5.52$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.20-7.35$ ,  $7.52-7.54$  ve  $7.66-7.69$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

**1c** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.5),  $\text{NCHN}$  karbonunun  $\delta = 144.7$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Benzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonu  $\delta = 48.1$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.2$ ,  $119.9$ ,  $122.1$ ,  $122.9$ ,  $127.9$ ,  $128.2$ ,  $129.2$ ,  $134.1$ ,  $137.4$ ,  $143.9$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].

**1d** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.6),  $\text{NCHN}$  hidrojeninin  $\delta = 8.46$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 3-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  hidrojenleri  $\delta = 2.30$  ppm'de singlet, benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  hidrojenleri  $\delta = 5.50$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.13-7.15$ ,  $7.23-7.29$ ,  $7.55-7.57$  ve  $7.70-7.72$  ppm'de multipler,  $7.20$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

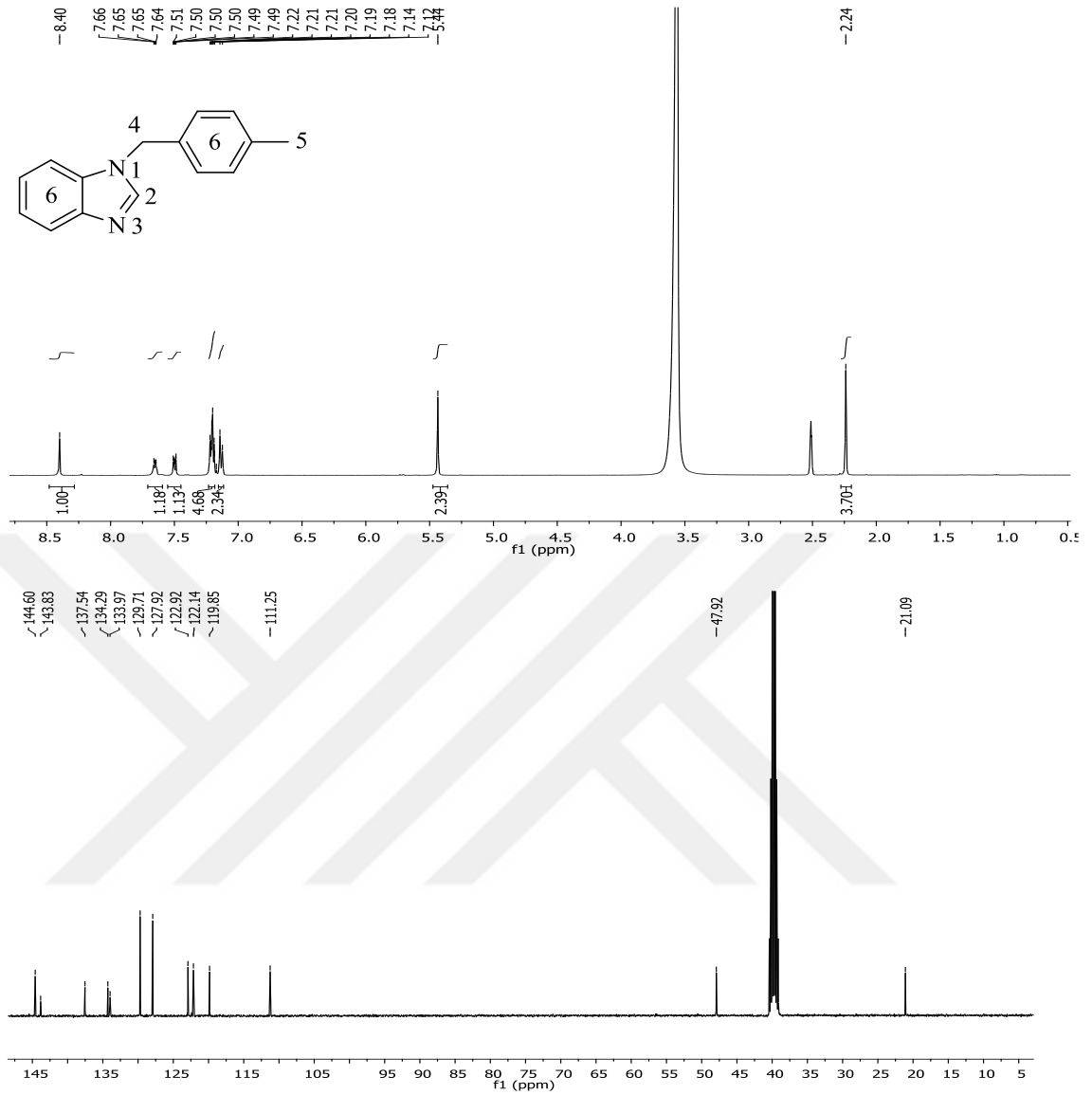
**1d** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.6),  $\text{NCHN}$  karbonunun  $\delta = 144.7$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 3-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  karbonu  $\delta = 21.4$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  karbonu  $\delta = 48.1$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.2$ ,  $119.9$ ,  $122.1$ ,  $122.9$ ,  $125.0$ ,  $128.4$ ,  $128.9$ ,  $129.1$ ,  $134.1$ ,  $137.3$ ,  $138.4$ ,  $144.0$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].



Şekil 3.6: 1d Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.4: 1d Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	J (Hz)
2	8.46 (s, 1H)	144.7	-
4	5.50 (s, 2H)	48.1	-
5	2.30 (s, 3H)	21.4	-
6	7.13-7.15 (m, 2H) 7.20 (s, 1H) 7.23-7.29 (m, 3H) 7.55-7.57 (m, 1H)	111.2, 119.9, 122.1, 122.9, 125.0, 128.4, 128.9, 129.1, 134.1, 137.3, 138.4, 144.0	-



Şekil 3.7: **1e** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.5: **1e** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	<i>J</i>
2	8.40 (s, 1H)	144.6	-
4	5.44 (s, 2H)	47.9	-
5	2.24 (s, 3H)	21.1	-
6	7.12-7.14 (m, 2H)	111.2, 119.9, 122.1, 122.9,	-
	7.18-7.22 (m, 4H)	127.9, 129.7, 134.0, 134.3,	
	7.49-7.51 (m, 1H)	137.5, 143.8	
	7.64-7.66 (m, 1H)		

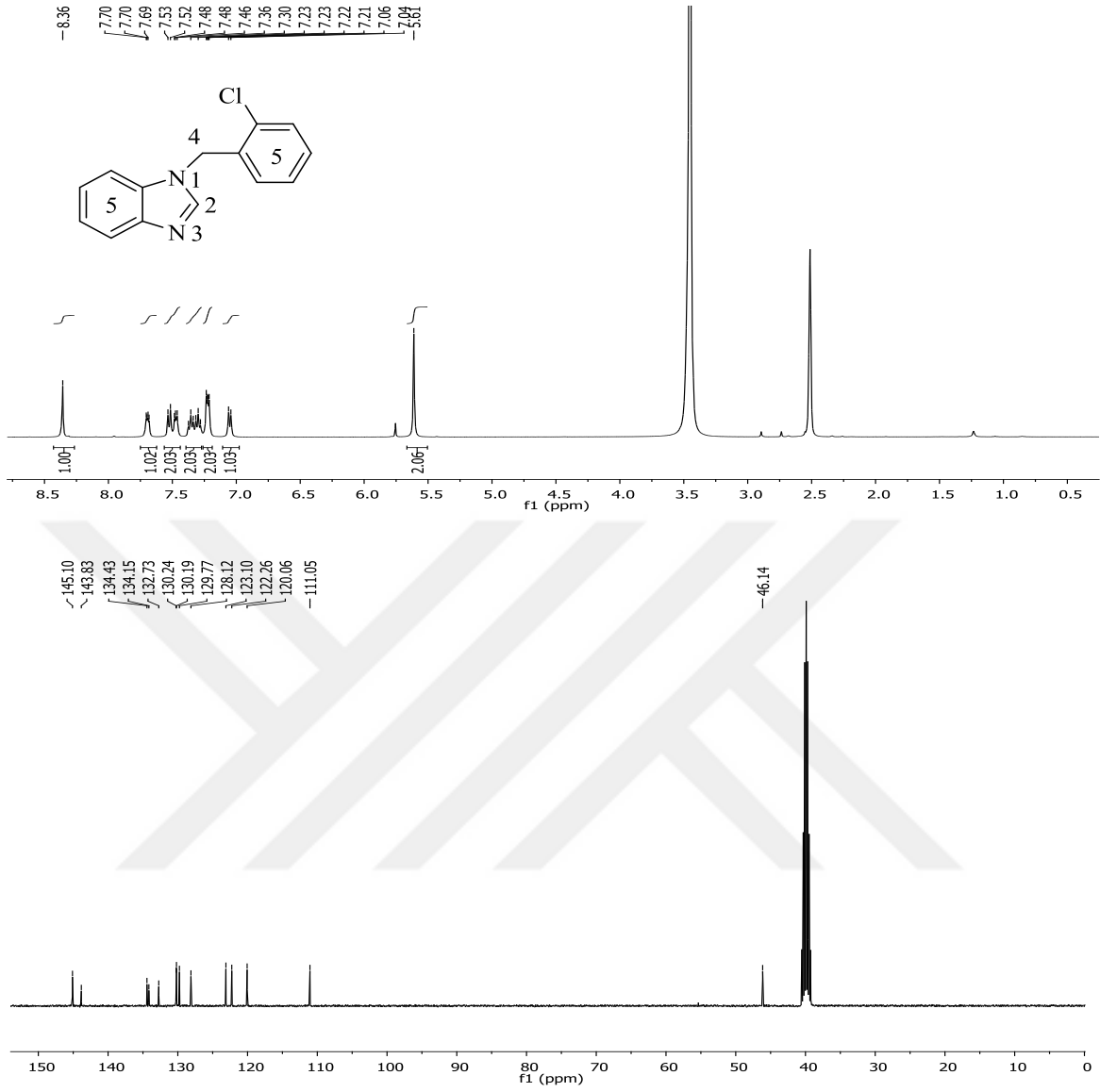


**1e** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.7),  $\text{NCHN}$  hidrojeninin  $\delta = 8.40$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 4-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$  hidrojenleri  $\delta = 2.24$  ppm'de singlet, benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$  hidrojenleri  $\delta = 5.44$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.12-7.14$ ,  $7.18-7.22$ ,  $7.49-7.51$  ve  $7.64-7.66$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

**1e** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.7),  $\text{NCHN}$  karbonunun  $\delta = 144.6$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 4-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$  karbonu  $\delta = 21.1$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$  karbonu  $\delta = 47.9$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-4$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.2$ ,  $119.9$ ,  $122.1$ ,  $122.9$ ,  $127.9$ ,  $129.7$ ,  $134.0$ ,  $134.3$ ,  $137.5$ ,  $143.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].

**1f** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.8),  $\text{NCHN}$  hidrojeninin  $\delta = 8.36$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2-Klorbenzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-2$  hidrojenleri  $\delta = 5.61$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-2$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.21-7.23$ ,  $7.28-7.37$ ,  $7.46-7.53$  ve  $7.68-7.70$  ppm'de multipler,  $7.05$  ppm'de dublet ( $J = 8$  Hz) olarak gözlenmektedir.

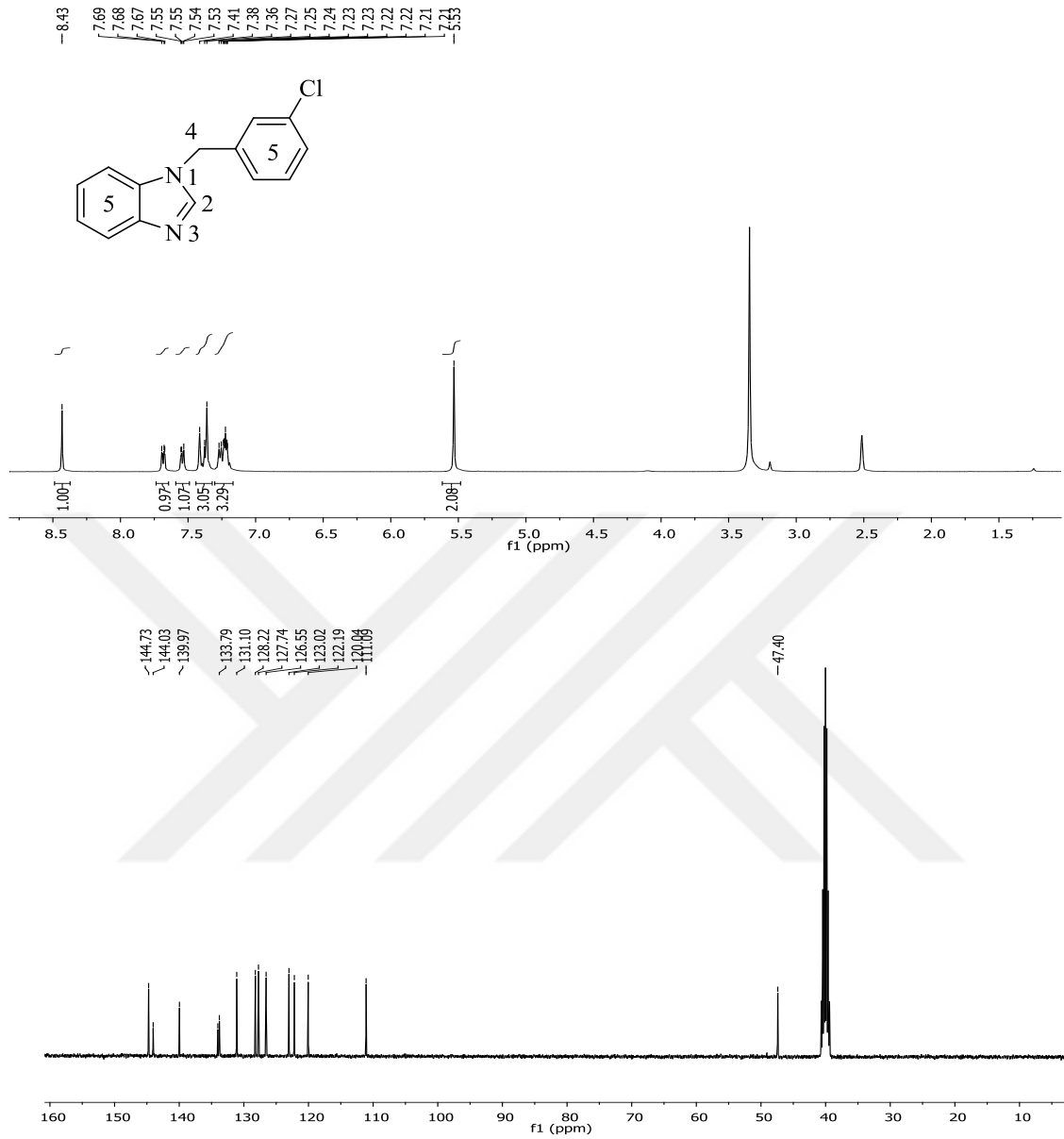
**1f** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.8),  $\text{NCHN}$  karbonunun  $\delta = 145.2$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2-Klorbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-2$  karbonu  $\delta = 46.1$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}-2$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.0$ ,  $120.1$ ,  $122.3$ ,  $123.1$ ,  $128.1$ ,  $129.8$ ,  $130.2$ ,  $132.7$ ,  $134.4$ ,  $143.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].



**Şekil 3.8:** **1f** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

**Çizelge 3.6:** **1f** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.36 (s, 1H)	145.1	-
4	5.61 (s, 2H)	46.1	-
5	7.05 (d, 1H)	111.0, 120.1, 122.3, 123.1,	8
	7.21-7.23 (m, 2H)	128.1, 129.8, 130.2, 132.7,	
	7.28-7.37 (m, 2H)	134.4, 143.8	
	7.46-7.53 (m, 2H)		
	7.68-7.70 (m, 1H)		



Şekil 3.9: 1g Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları

Çizelge 3.7: 1g Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR verileri.

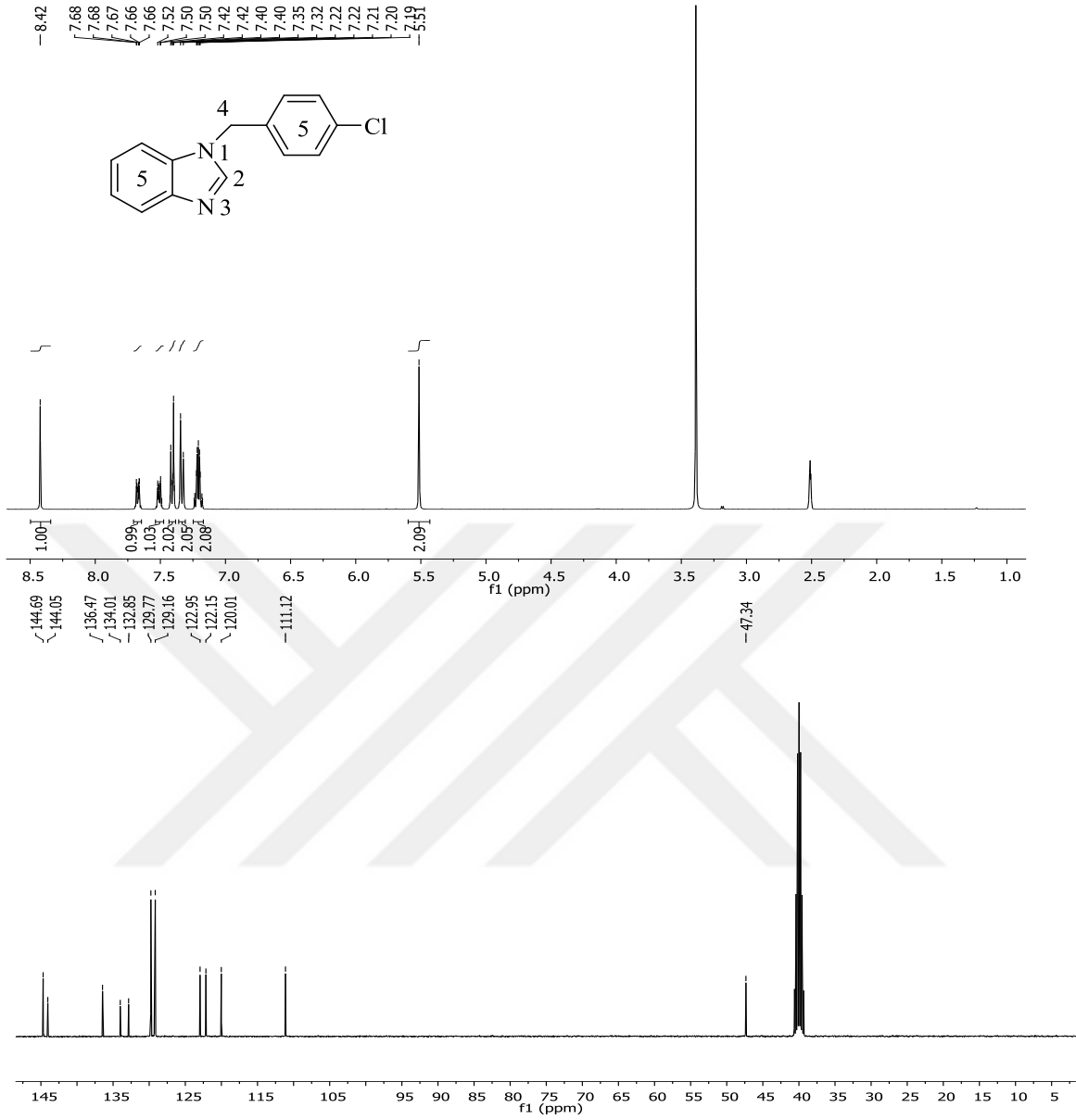
Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	8.43 (s, 1H)	144.7	-
4	5.53 (s, 2H)	47.4	-
5	7.21-7.27 (m, 3H)	111.1, 120.0, 122.2, 123.0,	-
	7.36-7.38 (m, 2H)	126.5, 127.7, 128.2, 131.1,	
	7.41 (s, 1H)	133.8, 134.0, 140.0, 144.0	
	7.53-7.55 (m, 1H)		
	7.67-7.69 (m, 1H)		

**1g** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.9), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.43$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 3-Klorbenzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$  hidrojenleri  $\delta = 5.53$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.21-7.27, 7.36-7.38, 7.53-7.55$  ve  $7.67-7.69$  ppm'de multipler,  $7.41$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**1g** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.9), NCHN karbonunun  $\delta = 144.7$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 3-Klorbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$  karbonu  $\delta = 47.4$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.1, 120.0, 122.2, 123.0, 126.5, 127.7, 128.2, 131.1, 133.8, 134.0, 140.0, 144.0$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].

**1h** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.10), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.42$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 4-Klorbenzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  hidrojenleri  $\delta = 5.51$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.18-7.24, 7.32-7.35, 7.39-7.42, 7.50-7.52$  ve  $7.66-7.68$  ppm'de multipler gözlenmektedir.

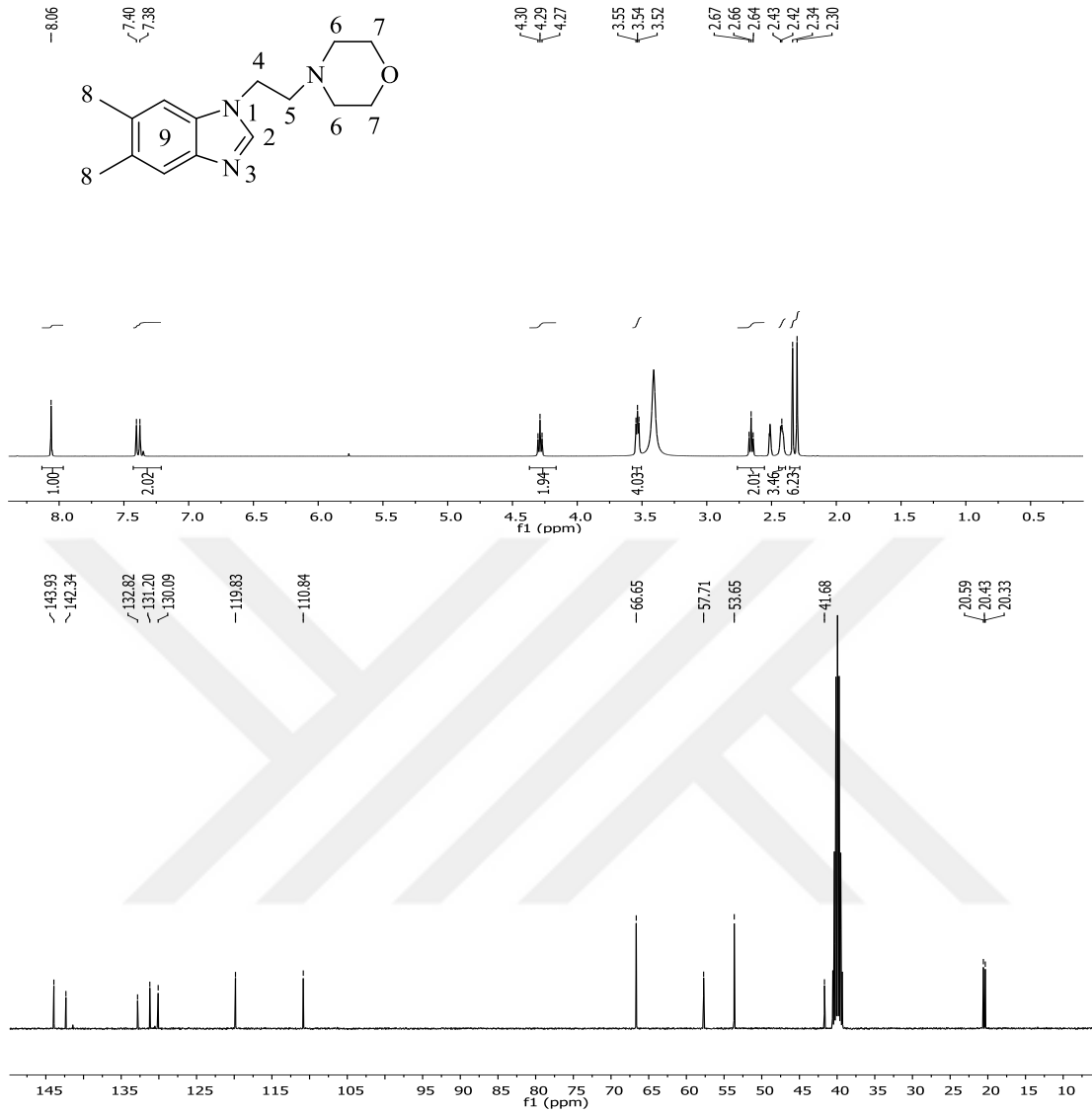
**1h** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.10), NCHN karbonunun  $\delta = 144.7$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 4-Klorbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  karbonu  $\delta = 47.3$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.1, 120.0, 122.1, 122.9, 129.2, 129.8, 132.8, 136.5, 144.0$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].



Şekil 3.10: 1h Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları

Çizelge 3.8: 1h Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR verileri.

Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	8.42 (s, 1H)	144.7	-
4	5.51 (s, 2H)	47.3	-
5	7.18-7.24 (m, 2H)	111.1, 120.0, 122.1, 122.9,	-
	7.32-7.35 (m, 2H)	129.2, 129.8, 132.8, 136.5,	
	7.39-7.42 (m, 2H)	144.0	
	7.50-7.52 (m, 1H)		
	7.66-7.68 (m, 1H)		



Şekil 3.11: 1<sub>1</sub> Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları

Çizelge 3.9: 1<sub>1</sub> Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR verileri.

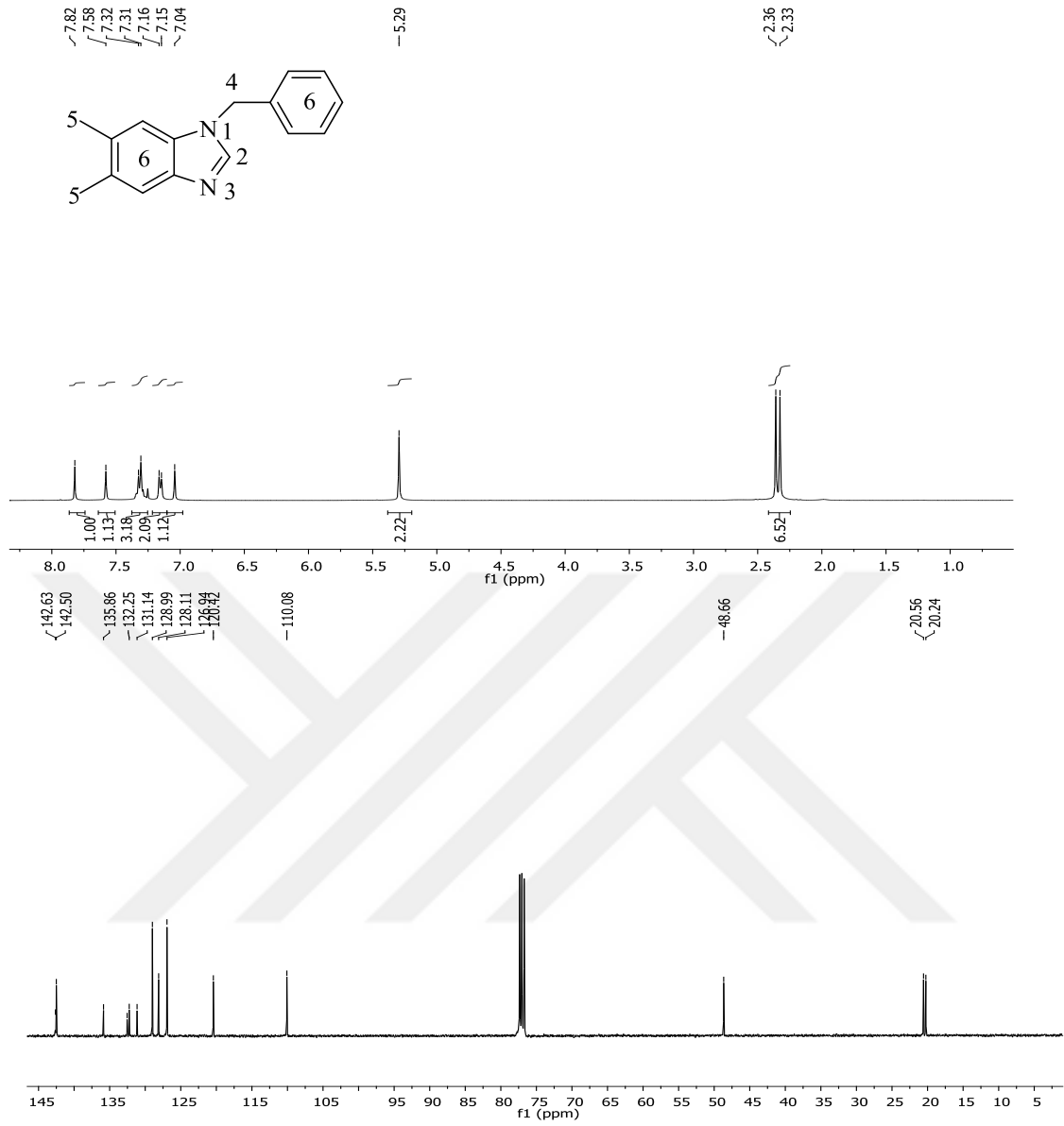
Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	8.06 (s, 1H)	143.9	-
4	4.29 (t, 2H)	53.6	4
5	2.66 (t, 2H)	41.7	4
6, 7	2.42, 3.54 (t, 8)	57.7, 66.6	4
8	2.30, 2.34 (s, 6H)	20.3, 20.6	-
9	7.38, 7.40 (s, 2H)	110.8, 119.8, 130.1, 131.2, 132.8, 142.3	-

**1i** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.11), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.06$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2-Morfolinoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 2.42$  ve  $3.54$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 2.66$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 4.29$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 hidrojenleri  $\delta = 2.30$  ve  $2.34$  ppm'de singlet, aromatik  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 hidrojenleri ise  $\delta = 7.38$  ve  $7.40$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**1i** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.11), NCHN karbonunun  $\delta = 143.9$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2-Morfolinoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonu  $\delta = 41.7$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonu  $\delta = 53.6$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonları  $\delta = 57.7$  ve  $66.6$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 karbonları  $\delta = 20.3$  ve  $20.6$  ppm'de, aromatik  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 karbonları  $\delta = 110.8, 119.8, 130.1, 131.2, 132.8, 142.3$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur[99].

**1i** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.12), NCHN hidrojeninin  $\delta = 7.82$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Benzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  hidrojenleri  $\delta = 5.29$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 hidrojenleri  $\delta = 2.33$  ve  $2.36$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.04$  ve  $7.58$  ppm'de singlet,  $7.15$  ppm'de dublet ( $J = 4$  Hz),  $7.31$ - $7.32$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

**1i** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.12), NCHN karbonunun  $\delta = 142.6$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Benzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonu  $\delta = 48.7$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 karbonları  $\delta = 20.2$  ve  $20.6$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 110.1, 120.4, 126.9, 128.1, 129.0, 131.1, 132.2, 135.9, 142.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].

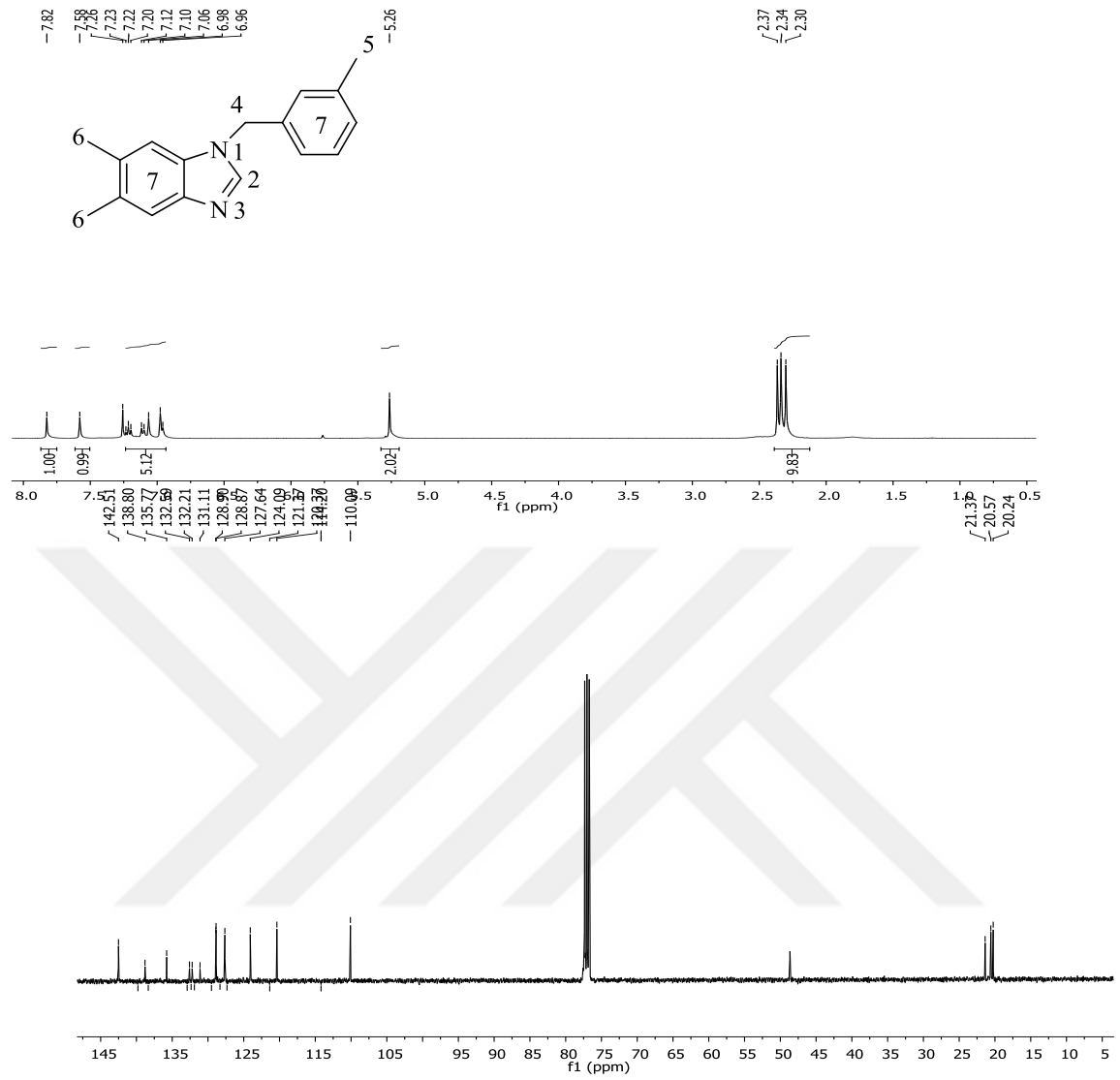


Şekil 3.12: 1i Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları

Çizelge 3.10: 1i Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR verileri.

Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	7.82 (s, 1H)	142.6	-
4	5.29 (s, 2H)	48.7	-
5	2.33, 2.36 (s, 6H)	20.2, 20.6	-
6	7.04 (s, 1H) 7.15 (d, 2H) 7.31-7.32 (m, 3H)	110.1, 120.4, 126.9, 128.1, 129.0, 131.1, 132.2, 135.9, 142.5	- 4





Şekil 3.13: 1j Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.11: 1j Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

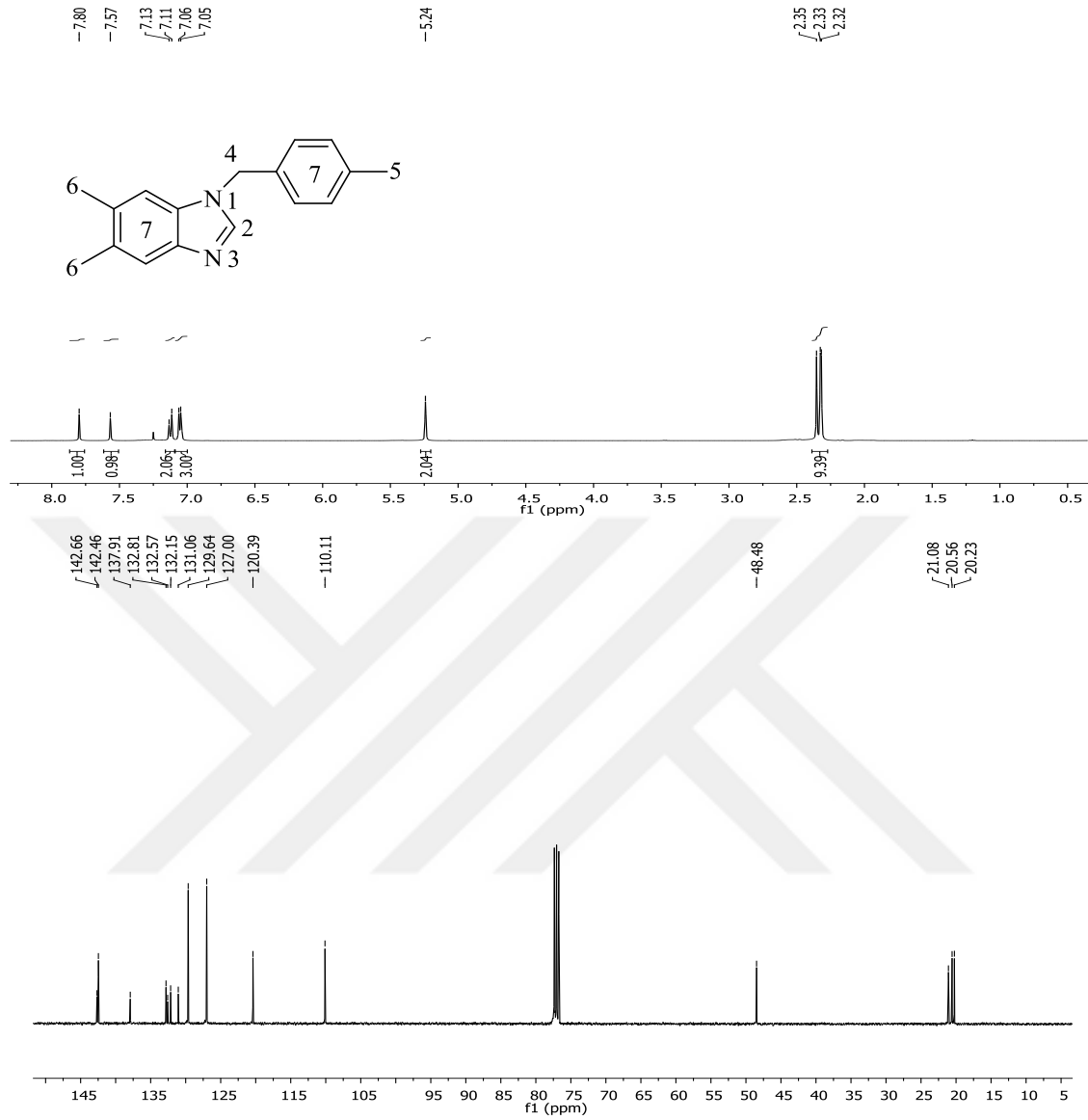
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J(\text{Hz})$
2	7.82 (s, 1H)	142.5	-
4	5.26 (s, 2H)	48.6	-
5	2.37 (s, 3H)	21.4	-
6	2.30, 2.34 (s, 6H)	20.2, 20.6	-
7	6.96-7.26 (m, 5H) 7.58 (s, 1H)	110.1, 120.4, 124.1, 127.6, 128.9, 131.1, 132.2, 132.6, 135.8, 138.8	-

**1j** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.13), NCHN hidrojeninin  $\delta = 7.82$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 3-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 hidrojenleri  $\delta = 2.37$  ppm'de singlet, benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 hidrojenleri  $\delta = 5.26$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  hidrojenleri  $\delta = 2.30$  ve  $2.34$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 6.96$ - $7.26$  ppm'de multipllet,  $7.58$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**1j** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.13), NCHN karbonunun  $\delta = 142.5$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 3-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 karbonu  $\delta = 21.4$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 karbonu  $\delta = 48.6$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  karbonları  $\delta = 20.2$  ve  $20.6$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 110.1, 120.4, 124.1, 127.6, 128.9, 131.1, 132.2, 132.6, 135.8, 138.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].

**1k** Ligantının  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.14), NCHN hidrojeninin  $\delta = 7.80$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 4-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 hidrojenleri  $\delta = 2.35$  ppm'de singlet, benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 hidrojenleri  $\delta = 5.24$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  hidrojenleri  $\delta = 2.32$  ve  $2.33$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.05$ - $7.06, 7.11$ - $7.13$  ppm'de multipllet,  $7.57$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**1k** Ligantının  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.14), NCHN karbonunun  $\delta = 142.7$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 4-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 karbonu  $\delta = 21.1$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 karbonu  $\delta = 48.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  karbonları  $\delta = 20.2$  ve  $20.6$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 110.1, 120.4, 127.0, 129.6, 131.1, 132.1, 132.6, 132.8, 137.9, 142.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [99].



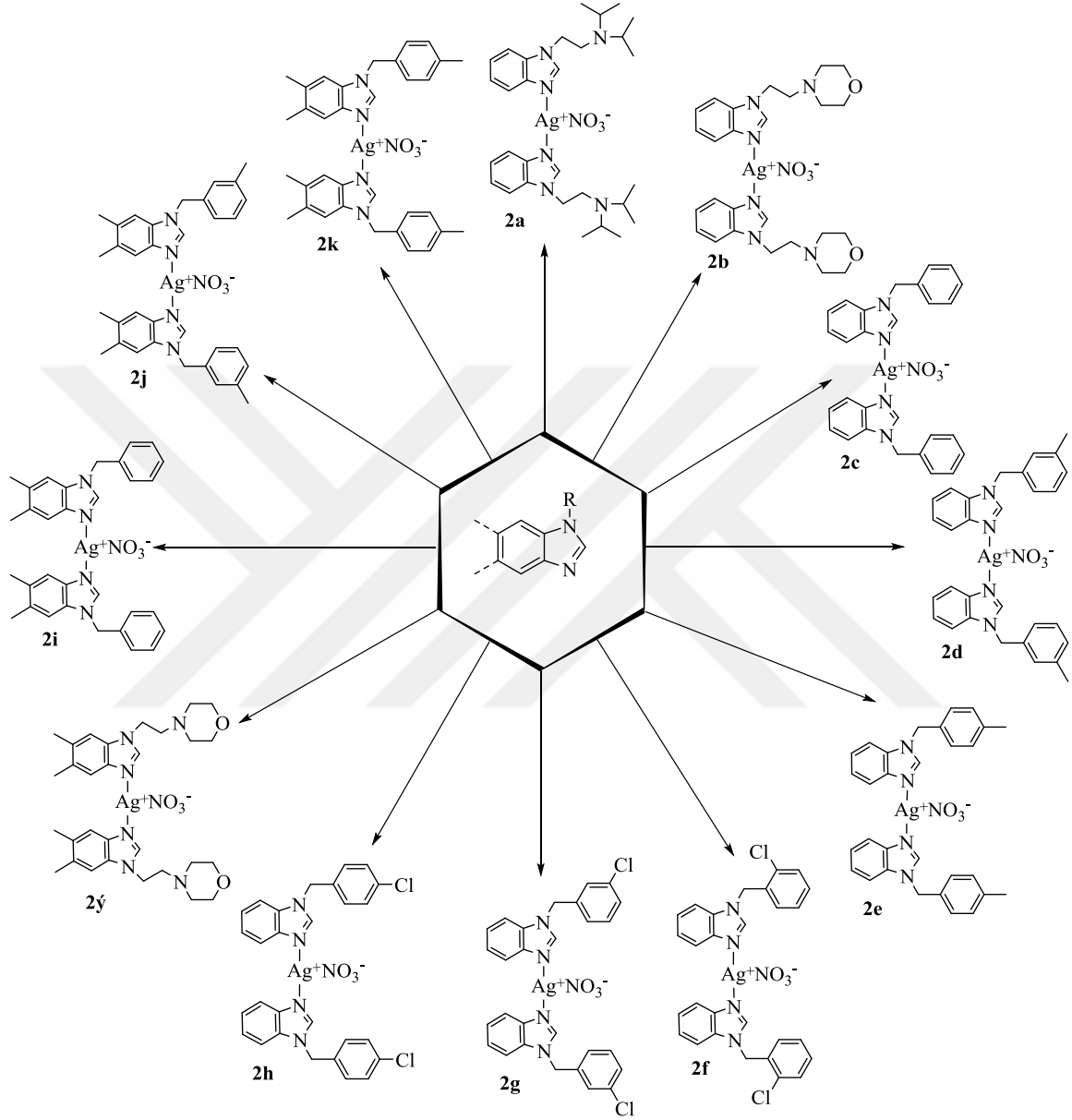
Şekil 3.14: 1k Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.12: 1k Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	J (Hz)
2	7.80 (s, 1H)	142.7	-
4	5.24 (s, 2H)	48.5	-
5	2.35 (s, 3H)	21.1	-
6	2.32, 2.33 (s, 6H)	20.2, 20.6	-
7	7.05-7.06 (m, 3H) 7.11-7.13 (m, 2H) 7.57 (s, 1H)	110.1, 120.4, 127.0, 129.6, 131.1, 132.1, 132.6, 132.8, 137.9, 142.5	-

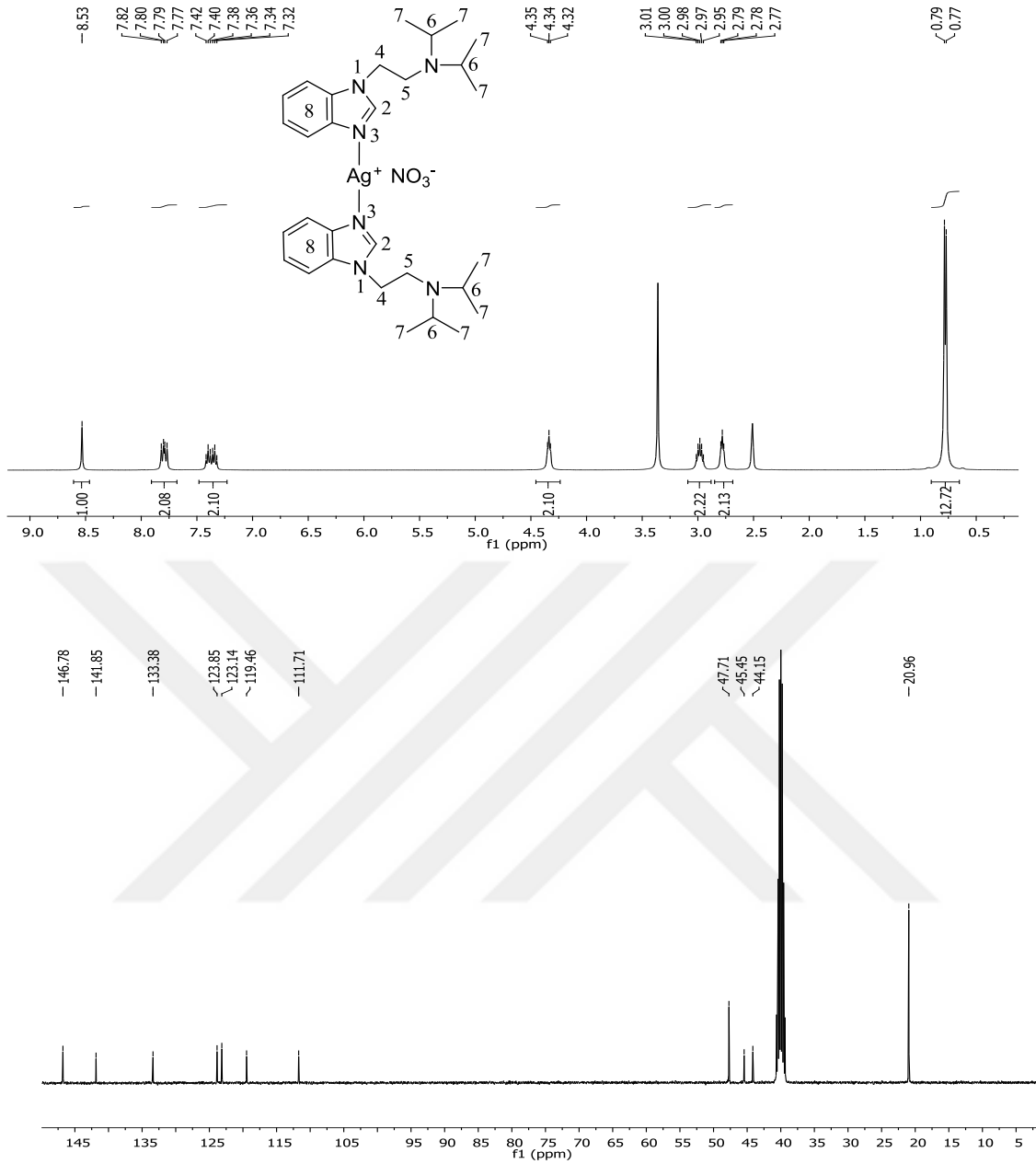
### 3.2. *N*-Alkilbenzimidazol-Gümüş Komplekslerinin Sentezi

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri, etanol içinde *N*-alkilbenzimidazol ligantları ile  $\text{AgNO}_3$ 'ün etkileştirilmesi sonucu elde edildi. (Şekil 3.15)



Şekil 3.15: Sentezlenen *N*-Alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri

Sentezlenen *N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerine ait  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları şekil 3.16-3.27'de, bu spektrumlardan elde edilen bilgilere göre yorumlanan NMR verileri çizelge 3.13-3.24'de verilmiştir.



Şekil 3.16: 2a Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları

Çizelge 3.13: 2a Bileşiğine ait <sup>1</sup>H NMR ve <sup>13</sup>C NMR verileri.

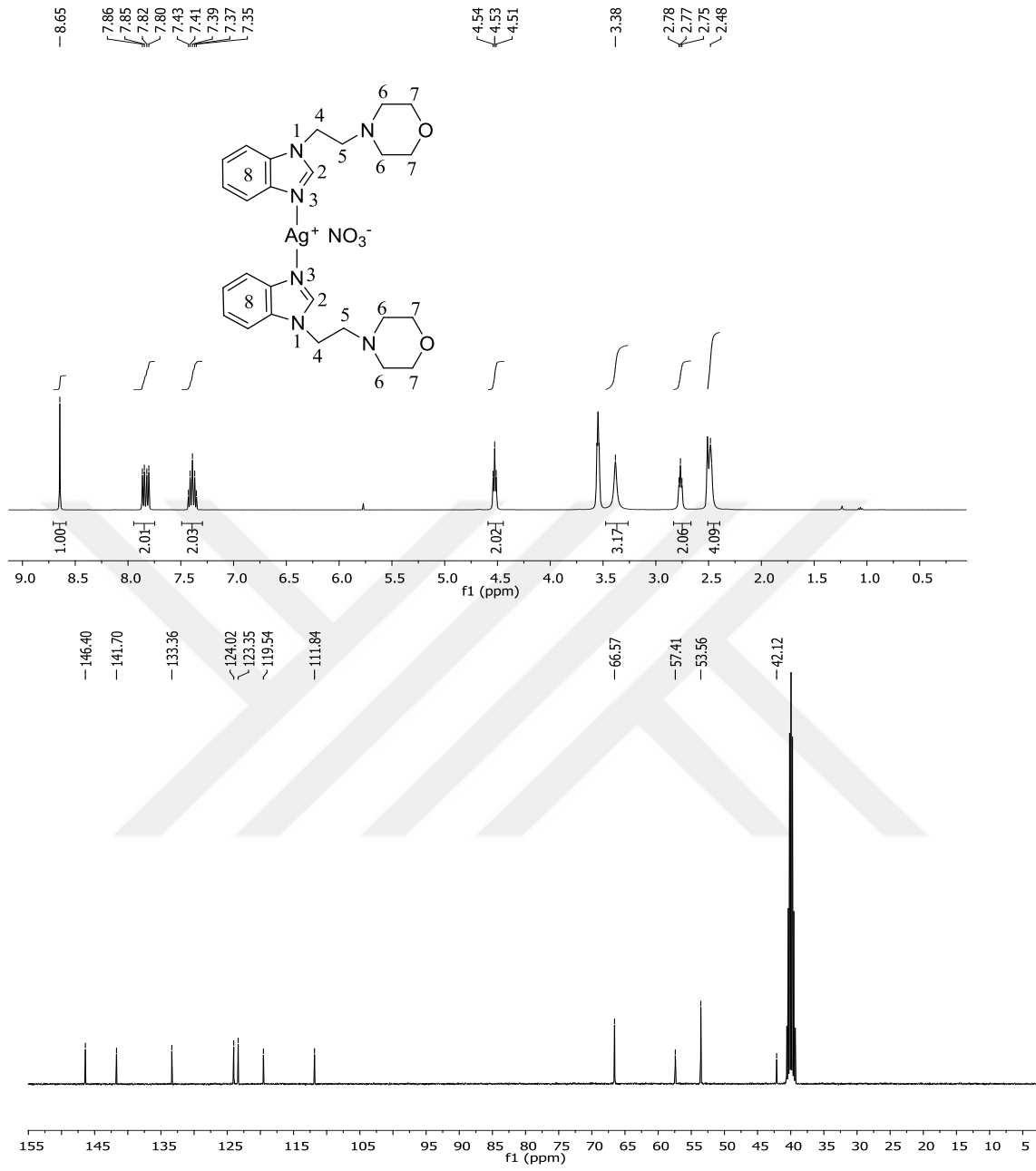
Konum	<sup>1</sup> H NMR (δ ppm)	<sup>13</sup> C NMR (δ ppm)	J (Hz)
2	8.53 (s, 1H)	146.8	-
4	4.34 (t, 2H)	47.7	8
5	2.78 (t, 2H)	45.4	8
6	2.98 (hept, 2H)	44.1	8
7	0.77, 0.79 (s, 12H)	21.0	-
8	7.32-7.42 (m, 2H) 7.77-7.82 (m, 2H)	111.7, 119.5, 123.1, 123.8, 133.4, 141.8	-

**2a** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.16), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.53$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Diizopropilaminoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  hidrojenleri  $\delta = 0.77$  ve  $0.79$  ppm'de singlet,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  hidrojenleri  $\delta = 2.78$  ppm'de triplet ( $J = 8$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  hidrojenleri  $\delta = 2.98$  ppm'de heptet ( $J = 8$  Hz) ve  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  hidrojenleri  $\delta = 4.34$  ppm'de triplet ( $J = 8$ ) olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait aromatik  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  hidrojenleri ise  $\delta = 7.32-7.42$  ve  $7.77-7.82$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

**2a** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.16), NCHN karbonunun  $\delta = 146.8$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Diizopropilaminoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  karbonları  $\delta = 21.0$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  karbonları  $\delta = 44.1$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  karbonu  $\delta = 45.4$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}(\text{CH}_3)_2)_2$  karbonu  $\delta = 47.7$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  karbonları  $\delta = 111.7, 119.5, 123.1, 123.8, 133.4, 141.8$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].

**2b** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.17), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.65$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2-Morfolinoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 2.48$  ve  $3.55$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 2.77$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 4.53$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait aromatik  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  hidrojenleri ise  $\delta = 7.35-7.43$  ve  $7.80-7.7.86$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

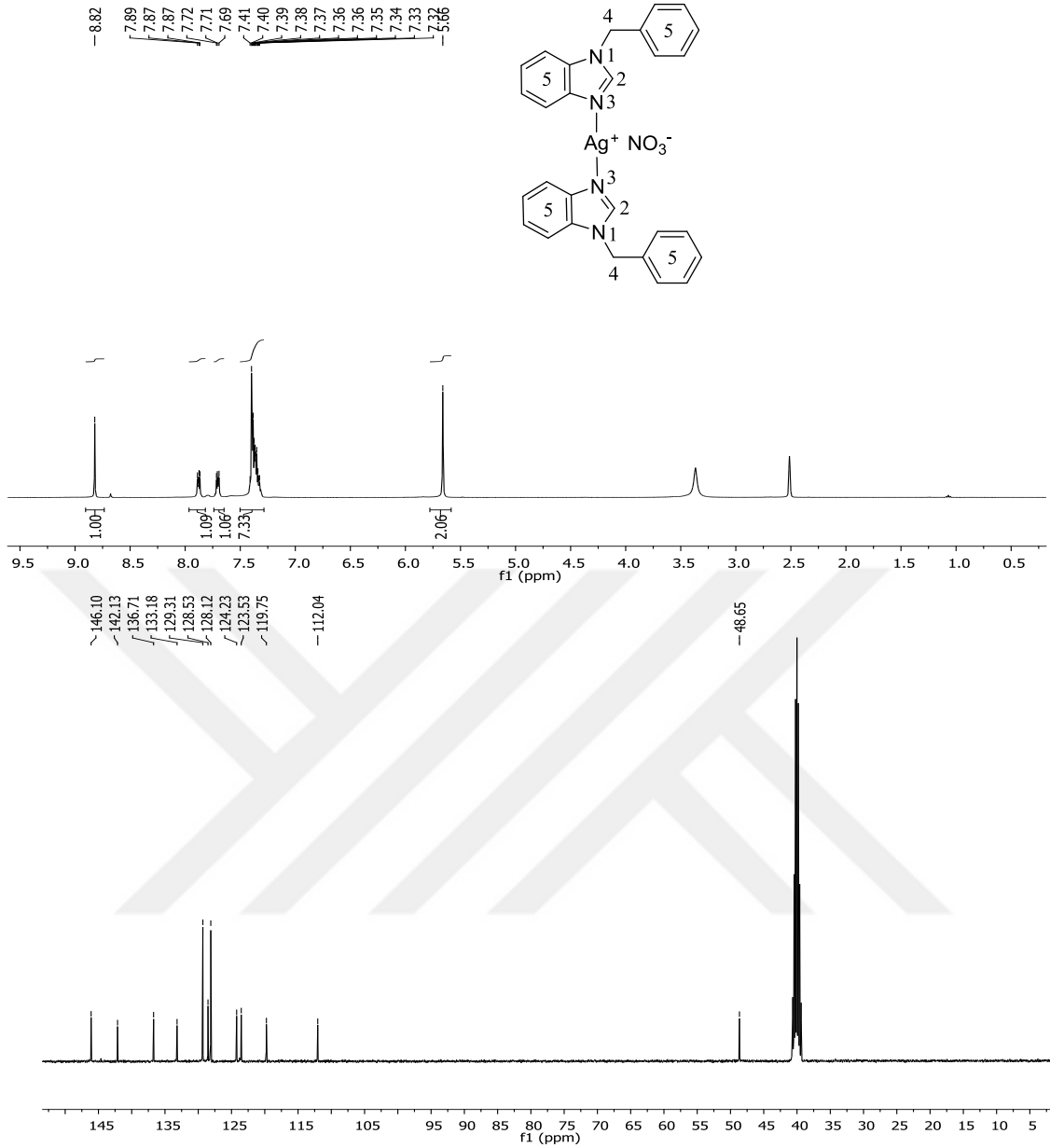
**2b** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.17), NCHN karbonunun  $\delta = 146.4$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2-Morfolinoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonu  $\delta = 42.1$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonu  $\delta = 53.6$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonları  $\delta = 57.4$  ve  $66.6$  ppm'de sinyal vermektedir. Aromatik halkaya ait  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  karbonları  $\delta = 111.8, 119.5, 123.3, 124.0, 133.4, 141.7$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].



Şekil 3.17: **2b** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.14: **2b** Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	<i>J</i> (Hz)
2	8.65 (s, 1H)	146.4	-
4	4.53 (t, 2H)	53.6	4
5	2.77 (t, 2H)	42.1	4
6, 7	2.48, 3.55 (t, 8H)	57.4, 66.6	4
8	7.35-7.43 (m, 2H) 7.80-7.86 (m, 2H)	111.8, 119.5, 123.3, 124.0, 133.4, 141.7	-



Şekil 3.18: 2c Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.15: 2c Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.82 (s, 1H)	146.1	-
4	5.66 (s, 2H)	48.8	-
5	7.32-7.40 (m, 7H)	112.0, 119.7, 123.5, 124.2,	-
	7.69-7.72 (m, 1H)	128.1, 128.5, 129.3, 133.2,	
	7.87-7.89 (m, 1H)	136.7, 142.1	

2c Kompleksinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.18), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.82$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Benzil grubuna ait benzilik

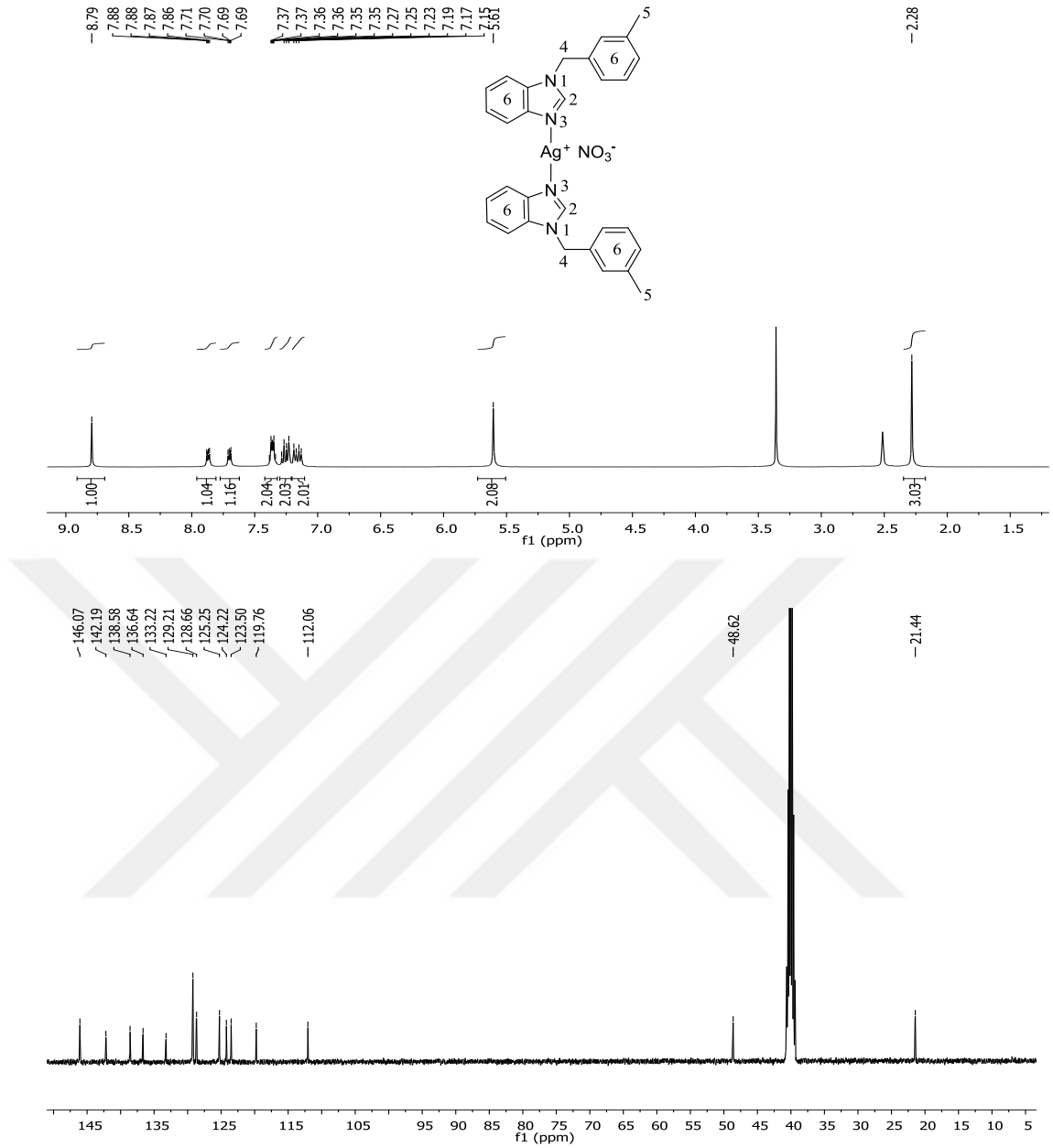


$\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  hidrojenleri  $\delta = 5.66$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.32-7.40$ ,  $7.69-7.72$  ve  $7.87-7.89$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

**2c** Kompleksinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.18), NCHN karbonunun  $\delta = 146.1$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Benzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonu  $\delta = 48.8$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 112.0$ ,  $119.7$ ,  $123.5$ ,  $124.2$ ,  $128.1$ ,  $128.5$ ,  $129.3$ ,  $133.2$ ,  $136.7$ ,  $142.1$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].

**2d** Kompleksinin  $^1\text{H}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.19), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.79$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 3-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  hidrojenleri  $\delta = 2.28$  ppm'de singlet, benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  hidrojenleri  $\delta = 5.61$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.13-7.19$ ,  $7.23-7.29$ ,  $7.34-7.38$ ,  $7.69-7.71$  ve  $7.86-7.88$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

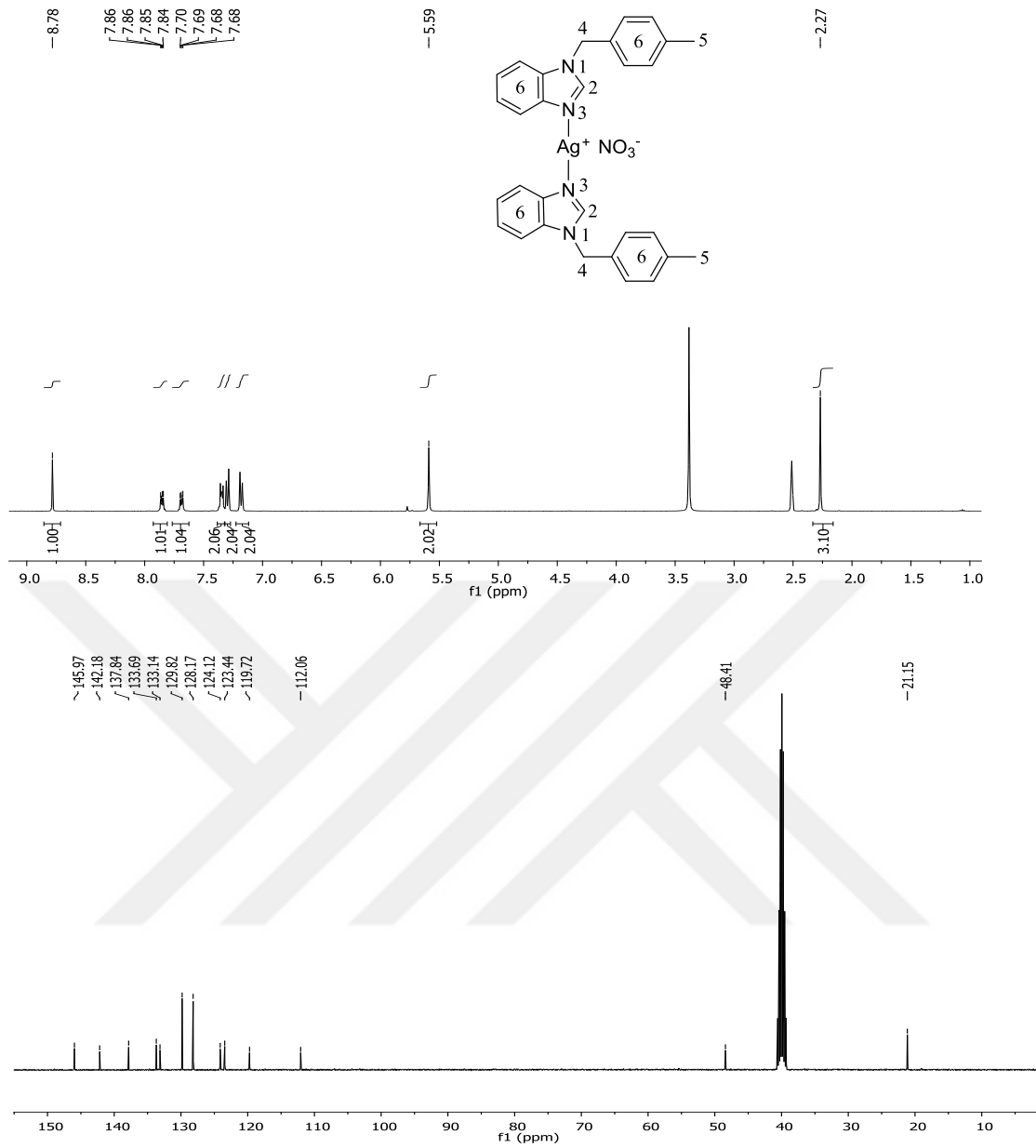
**2d** Kompleksinin  $^{13}\text{C}$ -NMR spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.19), NCHN karbonunun  $\delta = 146.1$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 3-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  karbonu  $\delta = 21.4$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  karbonu  $\delta = 48.6$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)-3$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 112.1$ ,  $119.8$ ,  $123.5$ ,  $124.2$ ,  $125.2$ ,  $128.7$ ,  $129.2$ ,  $133.2$ ,  $136.6$ ,  $138.6$ ,  $142.2$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].



Şekil 3.19: 2d Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.16: 2d Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.79 (s, 1H)	146.1	-
4	5.61 (s, 2H)	48.6	-
5	2.28 (s, 3H)	21.4	-
6	7.13-7.19 (m, 2H)	112.1, 119.8, 123.5, 124.2,	-
	7.23-7.29 (m, 2H)	125.2, 128.7, 129.2, 133.2,	
	7.34-7.38 (m, 2H)	136.6, 138.6, 142.2	
	7.69-7.71 (m, 1H)		
	7.86-7.88 (m, 1H)		



Şekil 3.20: 2e Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.17: 2e Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

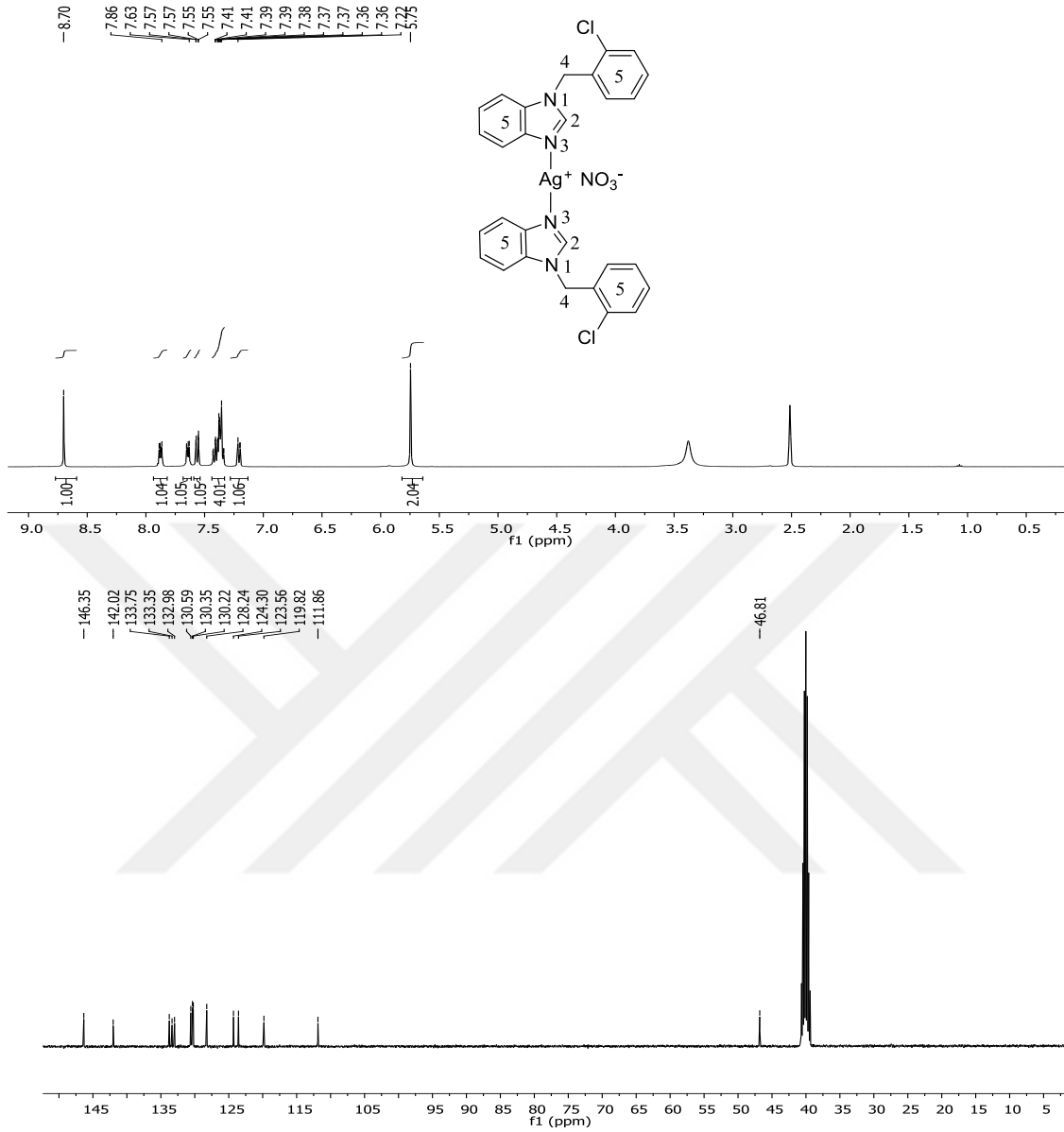
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.78 (s, 1H)	144.0	-
4	5.59 (s, 2H)	48.4	-
5	2.27 (s, 3H)	21.1	-
6	7.17-7.19 (m, 2H)	112.1, 119.7, 123.4, 124.1,	-
	7.29-7.31 (m, 2H)	128.2, 129.8, 133.1, 133.7,	
	7.33-7.37 (m, 2H)	137.8, 142.2	
	7.68-7.70 (m, 1H)		
	7.84-7.86 (m, 1H)		

**2e** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.20), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.78$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 4-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 hidrojenleri  $\delta = 2.27$  ppm'de singlet, benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 hidrojenleri  $\delta = 5.59$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.17$ - $7.19$ ,  $7.29$ - $7.31$ ,  $7.33$ - $7.37$ ,  $7.68$ - $7.70$  ve  $7.84$ - $7.86$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

**2e** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.20), NCHN karbonunun  $\delta = 144.0$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 4-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 karbonu  $\delta = 21.1$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 karbonu  $\delta = 48.4$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 112.1$ ,  $119.7$ ,  $123.4$ ,  $124.1$ ,  $128.2$ ,  $129.8$ ,  $133.1$ ,  $133.7$ ,  $137.8$ ,  $142.2$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].

**2f** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.21), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.70$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2-Klorbenzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -2 hidrojenleri  $\delta = 5.75$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -2 ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.20$ - $7.22$ ,  $7.36$ - $7.41$ ,  $7.55$ - $7.57$ ,  $7.63$ - $7.65$  ve  $7.86$ - $7.89$  ppm'de multipler olarak gözlenmektedir.

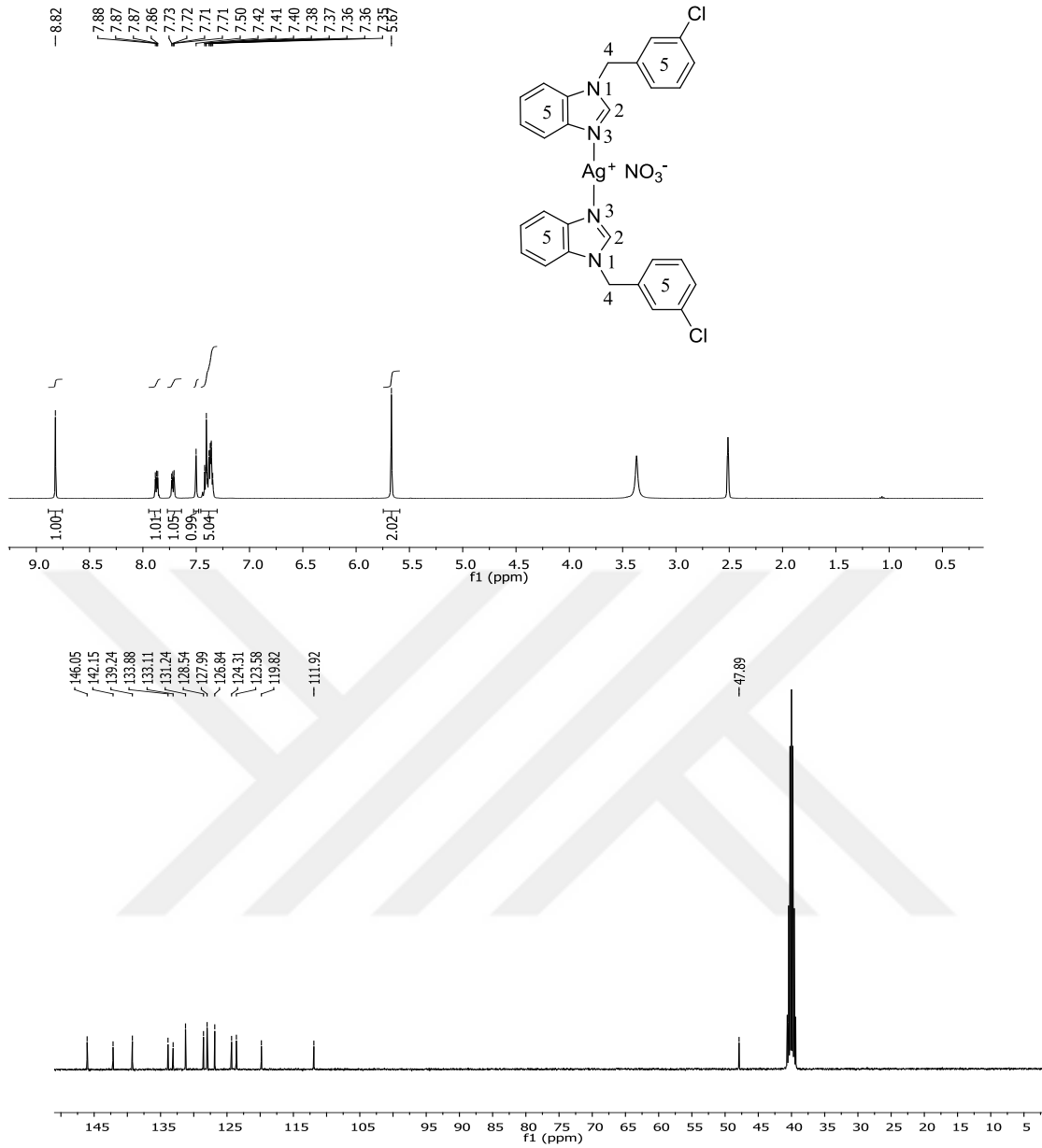
**2f** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.21), NCHN karbonunun  $\delta = 146.3$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2-Klorbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -2 karbonu  $\delta = 46.8$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl}$ -2 ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.9$ ,  $119.8$ ,  $123.6$ ,  $124.3$ ,  $128.2$ ,  $130.2$ ,  $130.3$ ,  $130.6$ ,  $133.0$ ,  $133.7$ ,  $142.0$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].



Şekil 3.21: 2f Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.18: 2f Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.70 (s, 1H)	146.3	-
4	5.75 (s, 2H)	46.8	-
5	7.20-7.22 (m, 1H)	111.9, 119.8, 123.6, 124.3,	-
	7.36-7.41 (m, 4H)	128.2, 130.2, 130.3, 130.6,	
	7.55-7.57 (m, 1H)	133.0, 133.7, 142.0	
	7.63-7.65 (m, 1H)		
	7.86-7.89 (m, 1H)		



Şekil 3.22: 2g Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.19: 2g Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

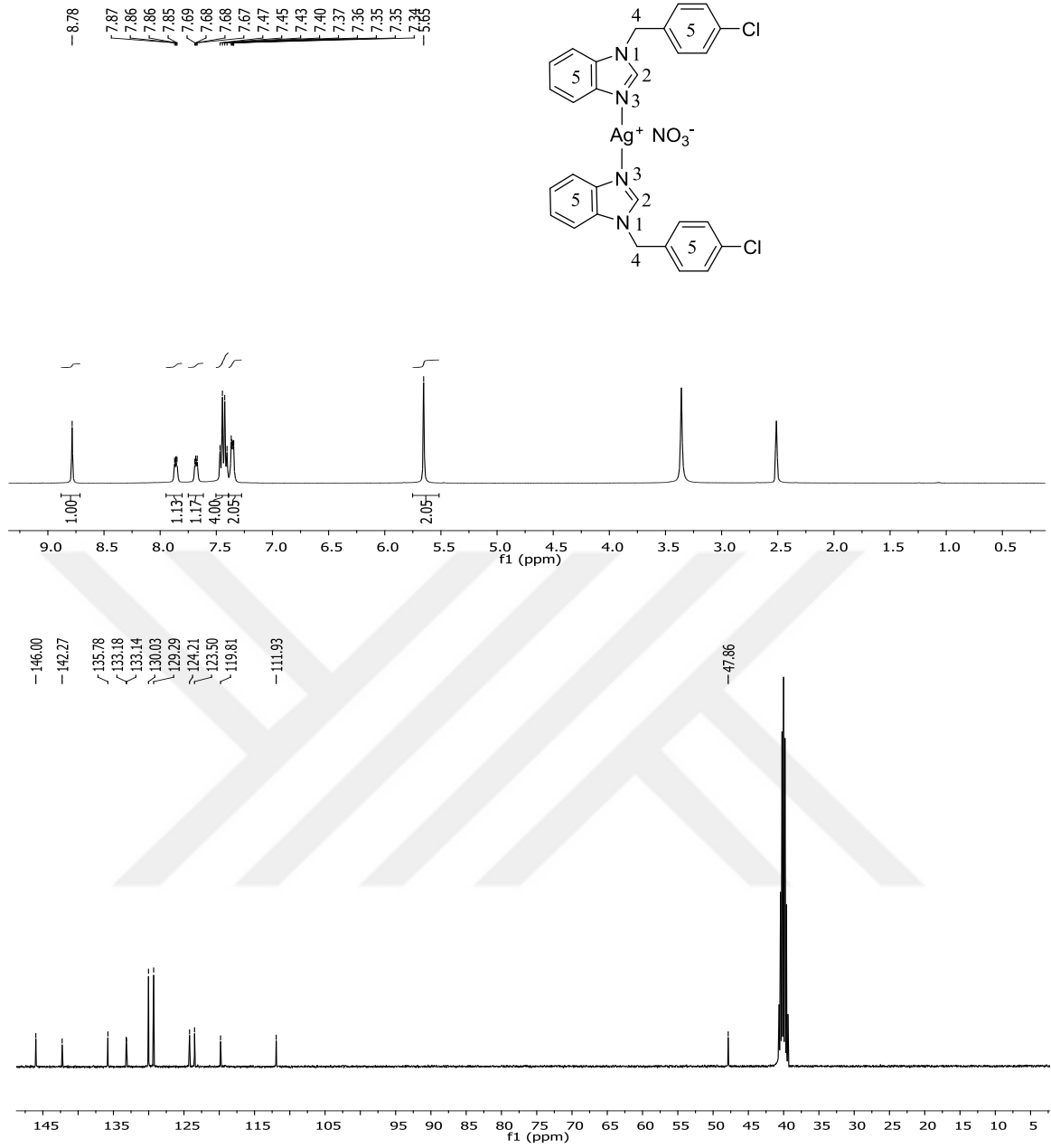
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.82 (s, 1H)	146.0	-
4	5.67 (s, 2H)	47.9	-
5	7.35-7.42 (m, 5H)	111.9, 119.8, 123.6, 124.3,	-
	7.50 (s, 1H)	126.8, 128.0, 128.5, 131.2,	
	7.71-7.73 (m, 1H)	133.1, 133.9, 139.2, 142.1	
	7.86-7.88 (m, 1H)		

**2g** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.22),  $\text{NCHN}$  hidrojeninin  $\delta = 8.82$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 3-Klorbenzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$  hidrojenleri  $\delta = 5.67$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.35-7.42, 7.71-7.73, 7.86-7.88$  ppm'de multipler ve  $7.50$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**2g** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.22),  $\text{NCHN}$  karbonunun  $\delta = 146.0$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 3-Klorbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$  karbonu  $\delta = 47.9$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-3}$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.9, 119.8, 123.6, 124.3, 126.8, 128.0, 128.5, 131.2, 133.1, 133.9, 139.2, 142.1$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].

**2h** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.23),  $\text{NCHN}$  hidrojeninin  $\delta = 8.78$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 4-Klorbenzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  hidrojenleri  $\delta = 5.65$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.34-7.37, 7.40-7.47, 7.67-7.69, 7.85-7.87$  ppm'de multipler gözlenmektedir.

**2h** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.23),  $\text{NCHN}$  karbonunun  $\delta = 146.0$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 4-Klorbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  karbonu  $\delta = 47.9$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{Cl-4}$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_4\text{N}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.9, 119.8, 123.5, 124.2, 129.3, 130.0, 133.1, 133.2, 135.8, 142.3$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].

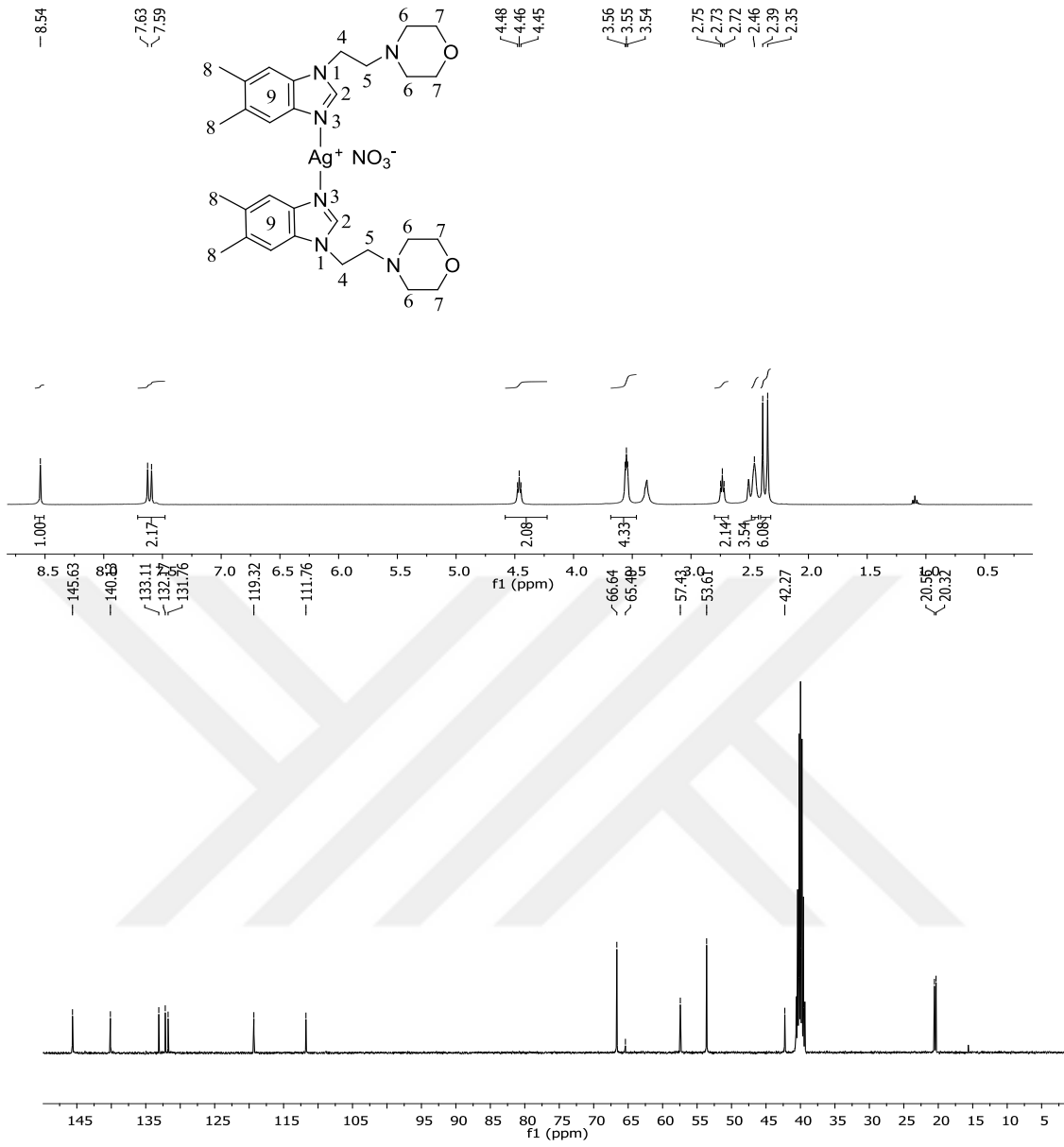


Şekil 3.23: 2h Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.20: 2h Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.78 (s, 1H)	146.0	-
4	5.65 (s, 2H)	47.9	-
5	7.34-7.37 (m, 2H)	111.9, 119.8, 123.5, 124.2,	-
	7.40-7.47 (m, 4H)	129.3, 130.0, 133.1, 133.2,	
	7.67-7.69 (m, 1H)	135.8, 142.3	
	7.85-7.87 (m, 1H)		





Şekil 3.24: 21 Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.1: 21 Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

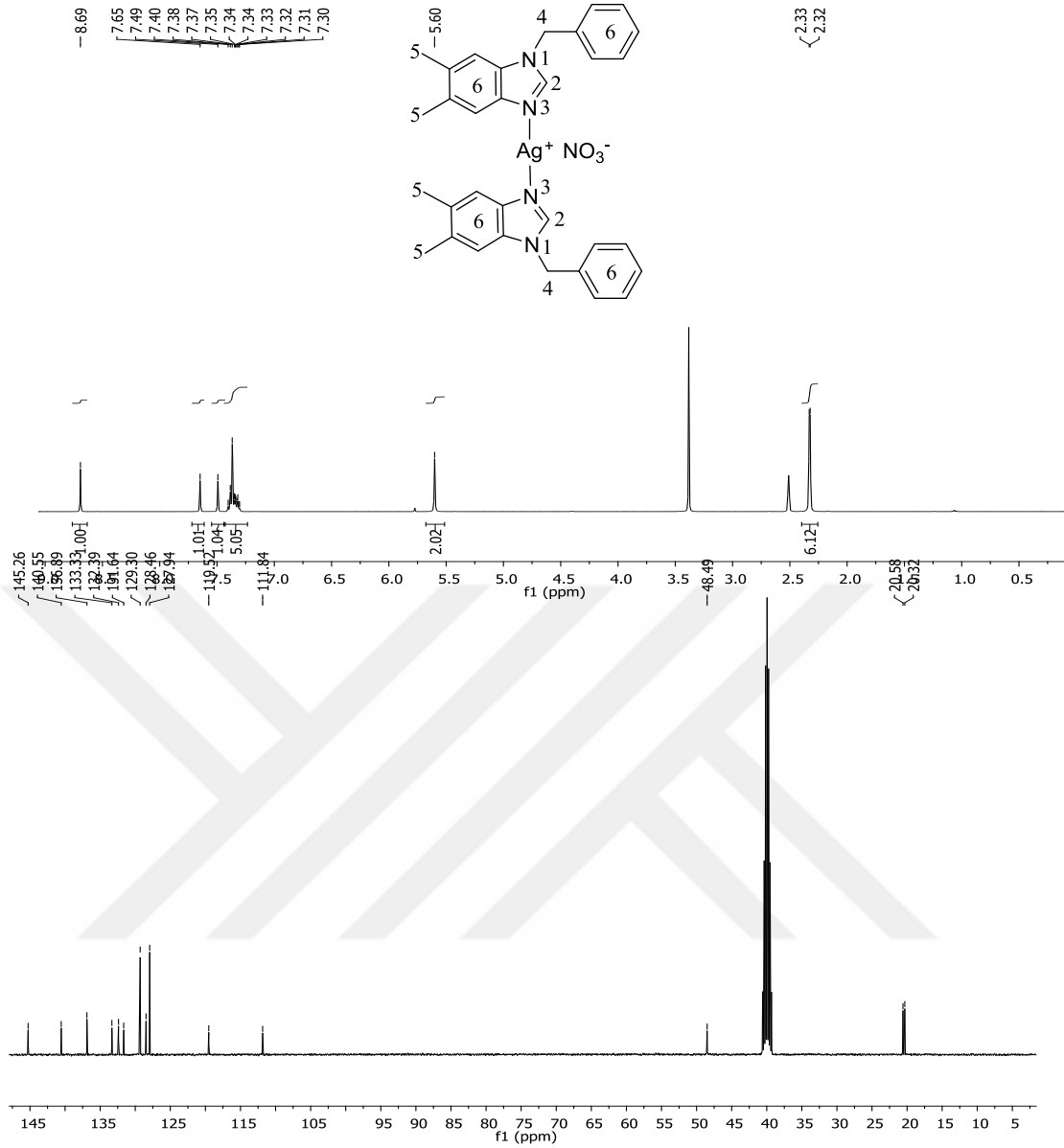
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.54 (s, 1H)	145.6	-
4	4.46 (t, 2H)	53.6	4
5	2.73 (t, 2H)	42.3	4
6, 7	2.46 ve 3.55 (s, 4H)	57.4, 66.6	4
8	2.35, 2.39 (s, 6H)	20.3, 20.6	-
9	7.59, 7.63 (s, 2H)	111.8, 119.3, 131.8, 132.2, 133.1, 140.1	-

**2i** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.24), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.54$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 2-Morfolinoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 2.46$  ve  $3.55$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 2.73$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz),  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  hidrojenleri  $\delta = 4.46$  ppm'de triplet ( $J = 4$  Hz) olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 hidrojenleri  $\delta = 2.35$  ve  $2.39$  ppm'de singlet, aromatik  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 hidrojenleri ise  $\delta = 7.59$  ve  $7.63$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**2i** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.24), NCHN karbonunun  $\delta = 145.6$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 2-Morfolinoetil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonu  $\delta = 42.3$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonu  $\delta = 53.6$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$  karbonları  $\delta = 57.4$  ve  $66.6$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 karbonları  $\delta = 20.3$  ve  $20.6$  ppm'de, aromatik  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 karbonları  $\delta = 111.8, 119.3, 131.8, 132.2, 133.1, 140.1$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].

**2i** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.25), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.69$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. Benzil grubuna ait benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  hidrojenleri  $\delta = 5.60$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 hidrojenleri  $\delta = 2.32$  ve  $2.32$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.49$  ve  $7.65$  ppm'de singlet,  $7.32$ - $7.40$  ppm'de multipllet olarak gözlenmektedir.

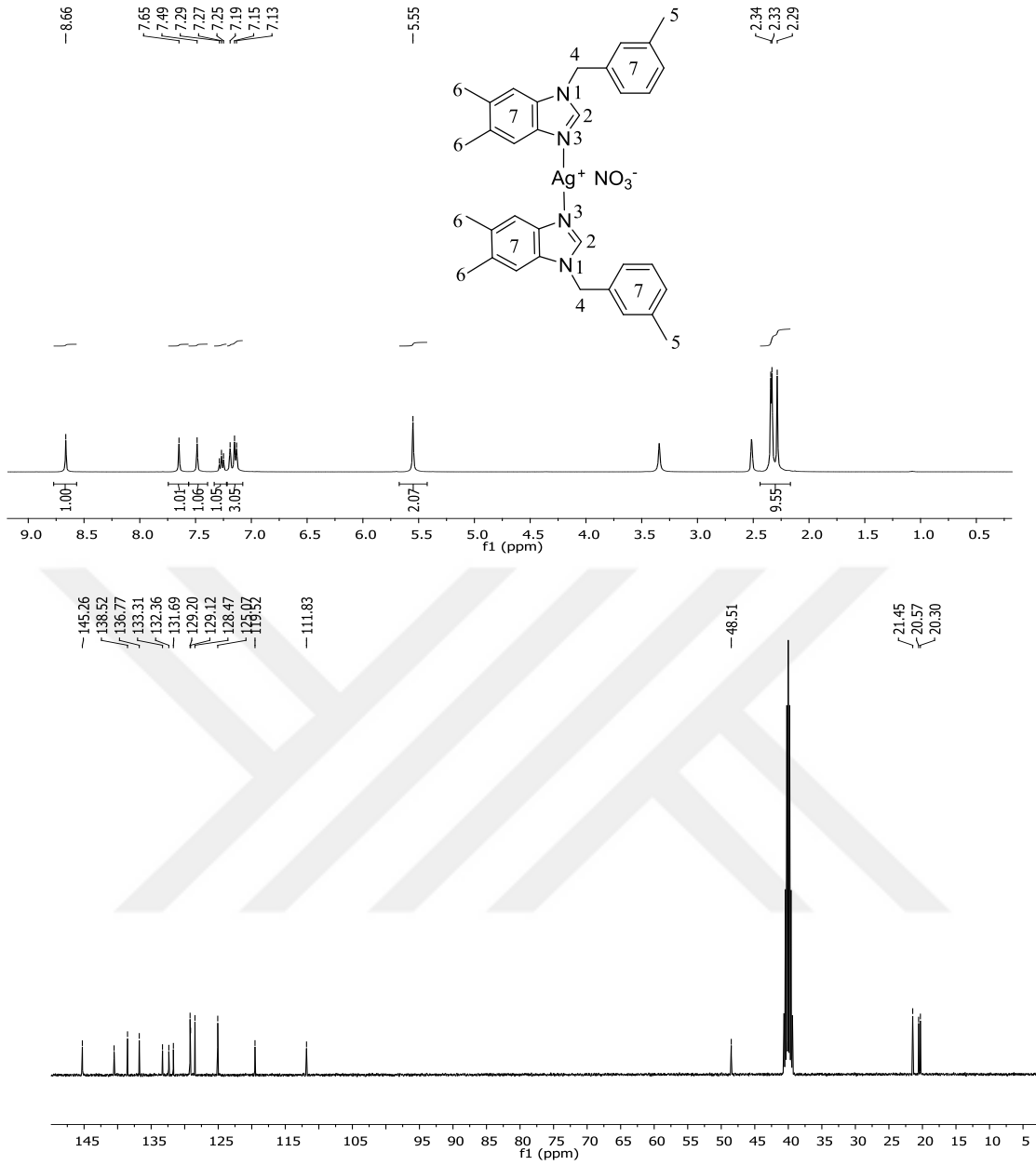
**2i** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.25), NCHN karbonunun  $\delta = 145.3$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. Benzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  karbonu  $\delta = 48.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 karbonları  $\delta = 20.3$  ve  $20.6$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$  ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ -5,6 gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.8, 119.5, 127.9, 128.5, 129.3, 131.6, 132.4, 133.3, 136.9, 140.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].



Şekil 3.25: 2i Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.22: 2i Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.69 (s, 1H)	145.3	-
4	5.60 (s, 2H)	48.5	-
5	2.32, 2.33 (s, 6H)	20.3, 20.6	-
6	7.32-7.40 (m, 5H) 7.49 (s, 1H) 7.65 (s, 1H)	111.8, 119.5, 127.9, 128.5, 129.3, 131.6, 132.4, 133.3, 136.9, 140.5	-



Şekil 3.26: 2j Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.23: 2j Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

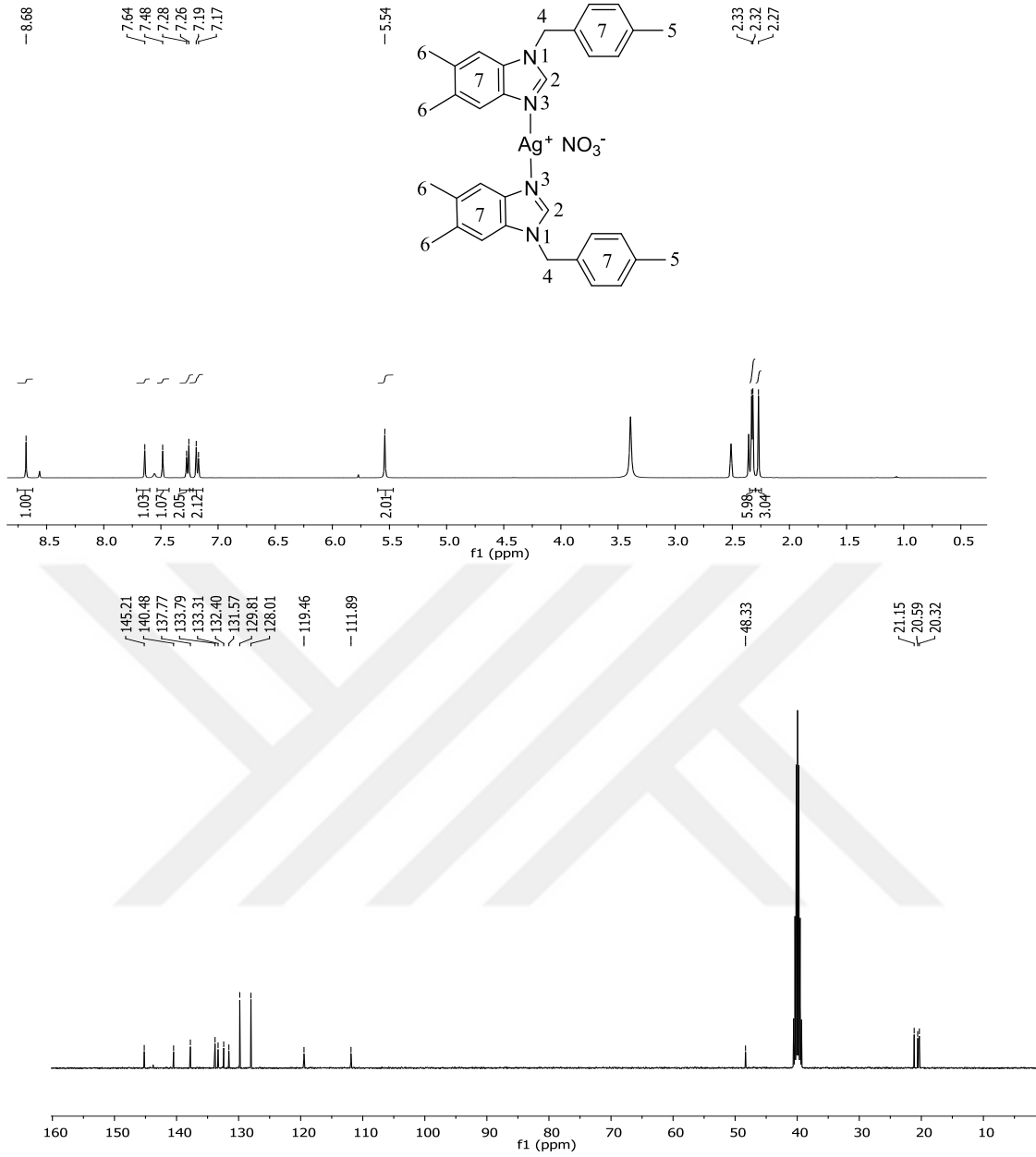
Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.66 (s, 1H)	145.3	-
4	5.55 (s, 2H)	48.5	-
5	2.34 (s, 3H)	21.4	-
6	2.29, 2.33 (s, 6H)	20.3, 20.6	-
7	7.13-7.19 (m, 3H)	111.8, 119.5, 125.1, 128.5,	-
	7.25-7.29 (m, 1H)	129.1, 129.2, 131.7, 132.4,	
	7.49 (s, 1H)	133.3, 136.8, 138.5, 140.5	
	7.65 (s, 1H)		

**2j** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.26), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.66$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 3-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 hidrojenleri  $\delta = 2.34$  ppm'de singlet, benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 hidrojenleri  $\delta = 5.55$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  hidrojenleri  $\delta = 2.29$  ve  $2.33$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.13$ - $7.19$  ve  $7.25$ - $7.29$  ppm'de multipler,  $7.49$  ve  $7.65$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**2j** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.26), NCHN karbonunun  $\delta = 145.3$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 3-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 karbonu  $\delta = 21.4$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 karbonu  $\delta = 48.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  karbonları  $\delta = 20.3$  ve  $20.6$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -3 ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.8, 119.5, 125.1, 128.5, 129.1, 129.2, 131.7, 132.4, 133.3, 136.8, 138.5, 140.5$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].

**2k** Kompleksinin  $^1\text{H-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.27), NCHN hidrojeninin  $\delta = 8.68$  ppm'de singlet verdiği gözlenmektedir. 4-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 hidrojenleri  $\delta = 2.27$  ppm'de singlet, benzilik  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 hidrojenleri  $\delta = 5.54$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  hidrojenleri  $\delta = 2.32$  ve  $2.33$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  gruplarına ait aromatik hidrojenler ise  $\delta = 7.17$ - $7.19$  ve  $7.26$ - $7.28$  ppm'de multipler,  $7.48$  ve  $7.69$  ppm'de singlet olarak gözlenmektedir.

**2k** Kompleksinin  $^{13}\text{C-NMR}$  spektrumu incelendiğinde (Şekil 3.27), NCHN karbonunun  $\delta = 145.2$  ppm'de sinyal verdiği gözlenmektedir. 4-Metilbenzil grubuna ait  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 karbonu  $\delta = 21.1$  ppm'de,  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 karbonu  $\delta = 48.3$  ppm'de sinyal vermektedir. Benzimidazol grubuna ait  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  karbonları  $\delta = 20.3$  ve  $20.6$  ppm'de sinyal vermektedir.  $\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_4(\text{CH}_3)$ -4 ve  $\text{NC}_6\text{H}_2\text{N}(\text{CH}_3)_{2-5,6}$  gruplarına ait aromatik karbonlar  $\delta = 111.9, 119.5, 128.0, 129.8, 131.6, 132.3, 133.2, 133.8, 140.6$  ppm'de sinyal vermektedir. Bulunan sonuçlar literatür ile uyumludur [84].



Şekil 3.27: 2k Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları

Çizelge 3.24: 2k Bileşiğine ait  $^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR verileri.

Konum	$^1\text{H}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$^{13}\text{C}$ NMR ( $\delta$ ppm)	$J$ (Hz)
2	8.68 (s, 1H)	145.2	-
4	5.54 (s, 2H)	48.3	-
5	2.27 (s, 3H)	21.1	-
6	2.32, 2.33 (s, 6H)	20.3, 20.6	-
7	7.17-7.19 (m, 2H)	111.9, 119.5, 128.0, 129.8,	-
	7.26-7.28 (m, 2H)	131.6, 132.3, 133.2, 133.8,	
	7.48 (s, 1H)	140.6	
	7.69 (s, 1H)		

### 3.3 Antimikrobiyal Aktivite Çalışmaları

Sentezlenen *N*-alkilbenzimidazol ligantları (**1a-k**) ve *N*-alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri (**2a-k**) bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal ve antifungal aktivite açısından test edildi. Kontrol grubu olarak mayalarda Amfoterisin B ve Vorikonazol ilaçları, bakterilerde Ampisilin ve Tetrasiklin ilaçları kullanıldı. Tüm bileşiklerin ve referans antimikrobiyal ajanların minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) değerleri (Çizelge: 3.25) ve (Çizelge 3.26)'da gösterilmektedir.

**Çizelge 3.25:** *N*-Alkilbenzimidazol bileşiklerinin antimikrobiyal MIC değerleri.

No	Bileşik	<i>C. albicans</i> <sup>a</sup>	<i>C. glabrata</i> <sup>a</sup>	<i>E. coli</i> <sup>a</sup>	<i>P. aeruginosa</i> <sup>a</sup>	<i>S. aureus</i> <sup>a</sup>
1	<b>1a</b>	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
2	<b>1b</b>	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
3	<b>1c</b>	200	200	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
4	<b>1d</b>	100	100	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
5	<b>1e</b>	100	100	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
6	<b>1f</b>	100	100	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
7	<b>1g</b>	100	100	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
8	<b>1h</b>	50	200	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
9	<b>1i</b>	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
10	<b>1i</b>	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
11	<b>1j</b>	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
12	<b>1k</b>	400	400	Etkisiz	Etkisiz	Etkisiz
	<b><i>Ampicillin</i></b> <sup>b</sup>			12,5	400	3,12
	<b><i>Tetracycline</i></b> <sup>b</sup>			0.78	12,5	0.2
	<b><i>Amphotericin B</i></b> <sup>b</sup>	0,05	0,1			
	<b><i>Voriconazole</i></b> <sup>b</sup>	0,4	0,4			

<sup>a</sup>: Test edilmiş mikroorganizma

<sup>b</sup>: Referans ilaçlar

etkisiz: MIC>800 µg/ml

**Çizelge 3.26:** *N*-Alkilbenzimidazol-Ag komplekslerinin antimikrobiyal MIC değerleri.

No	Kompleks	<i>C. albicans</i> <sup>a</sup>	<i>C. glabrata</i> <sup>a</sup>	<i>E. coli</i> <sup>a</sup>	<i>P. aeruginosa</i> <sup>a</sup>	<i>S. aureus</i> <sup>a</sup>
1	<b>2a</b>	200	400	100	100	100
2	<b>2b</b>	100	100	50	50	50
3	<b>2c</b>	50	100	12,5	25	25
4	<b>2d</b>	50	50	12,5	25	25
5	<b>2e</b>	25	50	12,5	25	12,5
6	<b>2f</b>	50	50	12,5	25	25
7	<b>2g</b>	25	50	25	25	25
8	<b>2h</b>	12,5	25	6,25	12,5	12,5
9	<b>2i</b>	100	100	25	100	100
10	<b>2i</b>	100	100	12,5	25	25
11	<b>2j</b>	25	50	12,5	25	25
12	<b>2k</b>	25	50	12,5	25	25
<b><i>Ampicillin</i><sup>b</sup></b>				12,5	400	3,12
<b><i>Tetracycline</i><sup>b</sup></b>				0,78	12,5	0,2
<b><i>Amphotericin B</i><sup>b</sup></b>		0,05	0,1			
<b><i>Voriconazole</i><sup>b</sup></b>		0,4	0,4			

<sup>a</sup>: Test edilmiş mikroorganizma

<sup>b</sup>: Referans ilaçlar

etkisiz: MIC>800 µg/ml

Kontrol grubu olarak mayalarda Amphotericin B ve Voriconazole ilaçları için *C. Albicans* ve *C. Glabrata* da gözlemlenen MIC değerleri sırası ile 0,05 µg / mL ve 0,1 µg / mL dir. Bakterilerde ise Ampicillin ilacı *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* organizmalarına karşı test edildi ve MIC değerleri sırası ile 12,5 µg/mL, 400 µg/mL ve 3,125 µg/mL olarak belirlendi. Yine bakterilerde Tetracycline ilacı *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* organizmalarına karşı test edildi ve sırası ile 0,8 µg/mL, 12,5 µg/mL ve 0,2 µg/mL olarak MIC değerleri hesaplandı.

Sentezlediğimiz tüm *N*-alkilbenzimidazol ligantlarının (**1a-k**) *C. albicans* maya türüne karşı antifungal aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri **1h** için 50 µg/mL, **1d**, **1e**,



**1f** ve **1g** için 100 µg/mL, **1c** için 200 µg/mL, **1k için** 400 µg / mL olarak hesaplandı. **1a, 1b, 1i, 1j** ve **1j** ise *C. albicans* maya türüne karşı antifungal aktivite göstermediği belirlendi.

*C. glabrata* maya türüne karşı sentezlediğimiz *N*-alkilbenzimidazol ligantlarının antifungal aktiviteleri incelendiğinde, MIC değerleri **1d, 1e, 1f** ve **1g** için 100 µg / mL, **1c** ve **1h** için 200 µg / mL ve **1k** içinde 400 µg / mL olarak hesaplandı. **1a, 1b, 1i, 1j** ve **1j** ise *C. glabrata* maya türüne karşı antifungal aktivite göstermedi.

Sentezlediğimiz *N*-alkilbenzimidazol ligantları (**1a-k**) *E. coli*, bakteri türüne karşı antibakterial aktivite göstermedi. *N*-alkilbenzimidazol ligantlarının (**1a-k**) *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakteri türlerine karşı da antibakterial aktivite göstermedikleri saptandı.

Sentezlediğimiz *N*-alkilbenzimidazol ligantlarından (**1a-k**) *C. albicans* maya türüne karşı en iyi antifungal aktivite **1h** bileşiğinde gözlemlendi. MIC değerleri 50 µg/mL olarak hesaplandı. *C. glabrata* maya türüne karşı en iyi antifungal aktivite ise **1d, 1e, 1f** ve **1g** bileşiklerinde gözlemlendi. MIC değerleri her bir bileşik için 100 µg/ml olarak hesaplandı.

Sentezlediğimiz yeni *N*-alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) *C. albicans* ve *C. glabrata* antifungal mayalarına ve *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterilerine karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenerek MIC değerleri hesaplandı. MIC değerleri bileşik bazında maya ve bakterilere karşı ayrı ayrı değerlendirildi.

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) *C. albicans* maya türüne karşı antifungal aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri; **2h** bileşiği için 12,5 µg/mL, **2e, 2g, 2j** ve **2k** bileşikleri için 25 µg/mL, **2c, 2d** ve **2f** bileşikleri için 50 µg/mL, **2b, 2i** ve **2j** bileşikleri için 100 µg/mL, **2a** bileşiği için 200 µg / mL olarak belirlendi.

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) *C. glabrata* maya türüne karşı antifungal aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri, **2h** bileşiği için 25 µg/mL, **2d, 2e, 2f, 2g, 2j** ve **2k** bileşikleri için 50 µg/mL, **2b, 2c, 2i** ve **2i** bileşikleri için 100 µg/mL ve **2a** bileşiği için 400 µg/mL olarak hesaplandı.

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) *E. coli* bakteri türüne karşı antibakterial aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri, **2h** bileşiği için 6,25 µg / mL, **2c, 2d, 2e, 2f, 2i, 2j** ve **2k** bileşikleri için 12,5 µg/mL, **2g** ve **2i** bileşikleri için 25 µg/mL, **2b** bileşiği için 50 µg/mL ve **2a** bileşiği için 100 µg / mL olarak belirlendi.

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) *P. aeruginosa* bakteri türüne karşı antibakterial aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri, **2h** bileşiği için 12,5 µg/mL, **2c,**

**2d, 2e, 2f, 2g, 2i, 2j** ve **2k** bileşikleri için 25 µg / mL, **2b** bileşiği için 50 µg/mL, **2a** ve **2i** bileşikleri için 100 µg/mL olarak saptandı.

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) *S. aureus* bakteri türüne karşı antibakterial aktiviteleri incelendiğinde MIC değerleri, **2e** ve **2h** bileşikleri için 12,5 µg / mL, **2c, 2d, 2f, 2g, 2i, 2j** ve **2k** bileşikleri için 25 µg / mL, **2b** bileşiği için 50 µg / mL, **2a** ve **2i** bileşikleri için 100 µg/mL olarak belirlendi.

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) *C. albicans* ve *C. glabrata* maya türlerine karşı antifungal aktiviteleri değerlendirildiğinde en iyi antifungal aktivite *C. albicans*'a karşı **2h** bileşiğinde saptandı. Belirlenen MIC değeri 12,5 µg/mL dir. *C. glabrata*' ya karşı en iyi antifungal aktivite yine **2h** bileşiğinde gözlemlendi. Belirlenen MIC değeri ise 25 µg/mL dir.

*N*-Alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakteri türlerine karşı antibakterial aktiviteleri değerlendirildiğinde en yüksek antibakterial aktivite *E. coli*'ye karşı **2h** bileşiğinde saptandı ve MIC değeri 6,25 µg/mL dir. *P. aeruginosa*'ya karşı en iyi antibakterial aktivite yine **2h** bileşiğinde saptandı ve MIC değeri 12,5 µg/mL olarak hesaplandı. *S. aureus*'a karşı en iyi antibakterial aktivite ise **2e** ve **2h** bileşiklerinde gözlemlendi. Her iki bileşik için belirlenen MIC değeri 12,5 µg/mL dir.

Sentezlediğimiz yeni *N*-alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) antimikrobiyal aktivite sonuçlarını değerlendirdiğimizde; **2h** bileşiğinin *E. coli* bakterisine karşı en etkili bileşik olduğu ve göstermiş olduğu antibakterial aktivite ile 6,25 µg/mL MIC değerine ulaştığını belirledik. **2h** bileşiğinin aynı zamanda *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterilerine karşı da en etkili bileşik olarak 12,5 µg/mL MIC değerlerine ulaştığını saptadık. **2e** bileşiğinin de *S. aureus* bakterisine karşı en etkili bileşikler içinde olduğu ve göstermiş olduğu antibakterial aktivite ile 12,5 µg/mL MIC değerlerine ulaştığını belirledik.

Yeni *N*-alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin *C. albicans* ve *C. glabrata* maya türlerine karşı 12,5 µg/mL-400 µg / mL MIC aralığında antifungal aktivite gösterdiklerini; *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakteri türlerine karşı da 6,25 µg/mL-100 µg / mL MIC değerleri aralığında antibakterial aktivitelere sahip olduklarını saptadık.

Bu çalışmada yer alan tüm maya ve bakteri türlerine karşı en yüksek antimikrobiyal aktiviteye sentezlediğimiz *N*-alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinden olan **2h** bileşiğiyle ulaşıldı. **2h** bileşiğinin maya türlerinden olan *C. albicans*'a karşı 12,5 µg/mL MIC değerine, *C. glabrata*' ya karşı 25 µg/mL MIC değerine ve bakteri türlerinden olan *E. coli*'

ye karşı 6,25 µg/mL MIC değerine, *P. aeruginos* ve *S. aureus*' a karşı 12,5 µg/mL MIC değerlerine ulaştığını belirledik.



#### 4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Geçmişten günümüze antimikrobiyal ajanların gelişimine bakarsak 1928 yılında Alexander Fleming tarafından bulunan penisilin ve daha sonra sentezlenen antibiyotiklerin gelişimi modern bilimin en önemli gelişmeleri arasında kabul edilmektedir. Bu antimikrobiyal ajanların temel etki mekanizmasına baktığımızda; hücre duvarı sentezine müdahale, protein sentezinin inhibisyonu, nükleik asit sentezine müdahale ve bir metabolik yolun inhibisyonu olmak üzere 4 ana etki modu olduğu bilinmektedir. Mikrobiyal enfeksiyonların tedavisi ve aşırı kullanımı zamanla bu antimikrobiyal ajanlara karşı bakterilerin direnç mekanizması geliştirmesine sebep olmuştur. Antimikrobiyal direnç (AMR), bakteriler, virüsler, mantarlar ve parazitler dahil olmak üzere mikroorganizmaların zamanla onları etkileyen ilaçlara karşı uyum sağlayıp büyüebildiğinde ortaya çıkmaktadır. Bazı bakteriler antimikrobiyal ajanlara karşı doğal olarak dirençli, bazıları ise de nova mutasyon veya diğer organizmalardan direnç genlerinin edinilmesi yoluyla direnç kazanabilirler. Edinilmiş direnç genleri, bir bakterinin antimikrobiyal ilacı yok eden enzimler üretmesini, ilacın hücre içi hedefine ulaşmasını engelleyebilir veya ilacın etkisini atlayan farklı bir metabolik yol üretmesini sağlayabilir. Antimikrobiyal ajanların kullanımı dirençli suşların ortaya çıkması için seçici baskı oluşturur. Mikroorganizmaların, yeni mutasyonlar, genetik bilgi alışverişi ya da eski direnç genlerini yeni konakçılara aktarma yoluyla mevcut antimikrobiyal ve antibakteriyal ilaçlara karşı direnç geliştirmeye devam edeceği açıktır. Günümüzde dünyadaki birçok sağlık kuruluşu çoklu direnç mekanizmalarının patojen hale gelen bu mikroorganizmaların hem insan ömrünü hemde ekonomik maliyeti artırdığını ifade etmektedir [100].

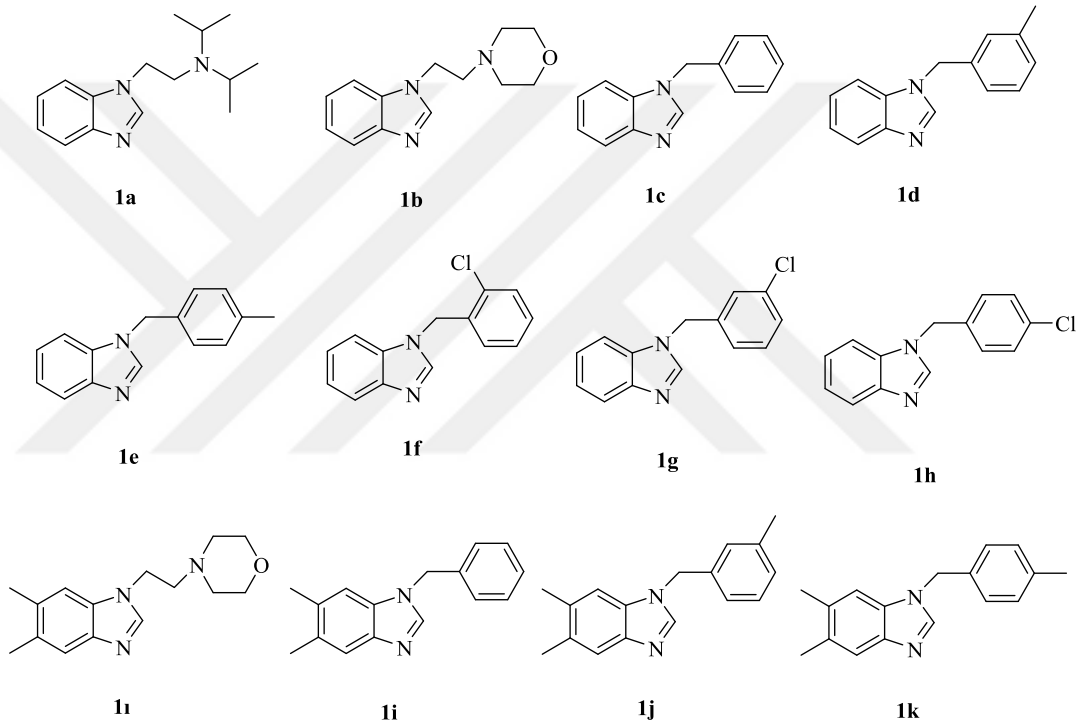
Antimikrobiyal ajanlara karşı mikroorganizmaların geliştirdiği bu direnç bize yeni antimikrobiyal ajanların bulunması ve geliştirilmesini zorunlu kılmaktadır.

Organik kimyanın gelişimiyle kendini gösteren heterosiklik kimya günümüzde ilaç kimyası ve farmakoloji alanlarında kullanımı günden güne artmaktadır. Azot atomu içeren imidazol ve benzimidazol gibi heterosiklik bileşikler ilaçların birçok sayıda bakteri ve mikroorganizma türüne karşı etkin, geniş spektrumlu olması, sağlık için toksisitesinin az olması sebebiyle farmasotik kimyada ilaçların geliştirilmesinde yaygın şekilde

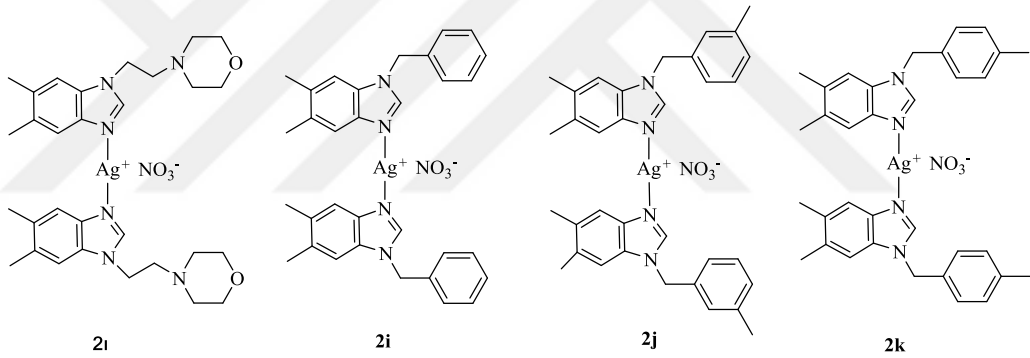
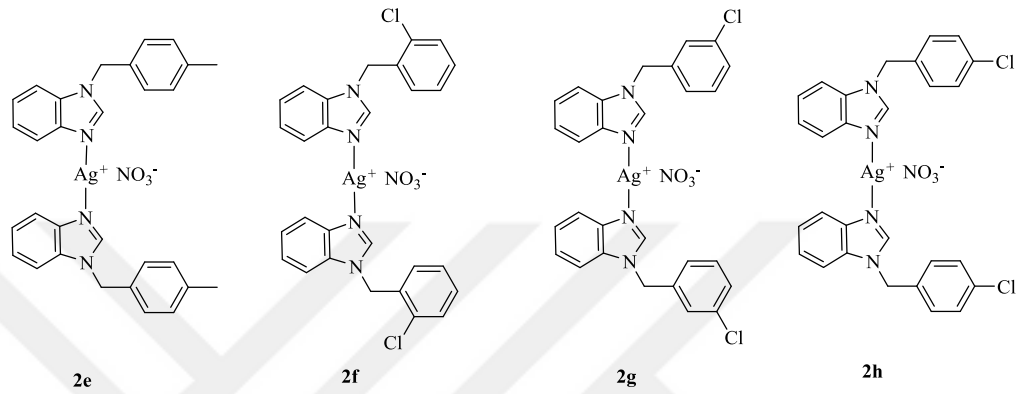
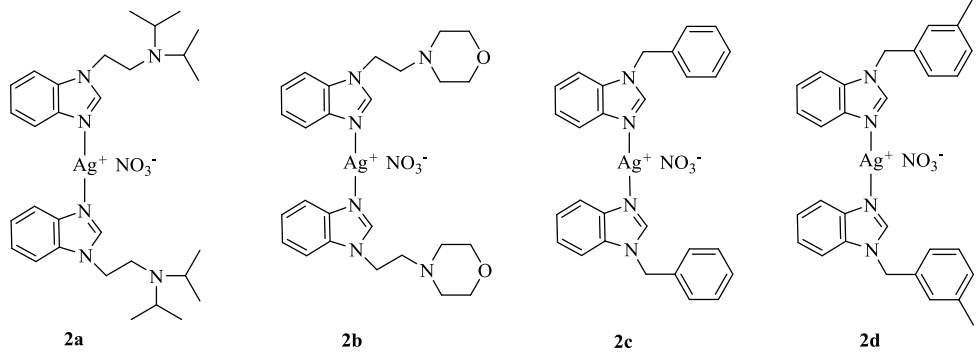
kullanılmaktadır.

Bu çalışmanın amacı, benzimidazol içeren yeni *N*-Alkilbenzimidazol ligandlarının sentezi, sentezlenen bu ligandlardan *N*-Alkilbenzimidazol gümüş komplekslerinin sentezi ve sentezlenen tüm bileşiklerin biyolojik aktivitesinin incelenmesi şeklinde üç ana başlık altında incelenebilir:

1. İlk önce benzimidazol bileşiklerini literatüre göre sentezleyip bunu çekirdek kabul edip benzimidazol bileşiğine çeşitli alkil grupları bağlayarak (**1a-k**) *N*-alkil benzimidazol ligantları sentezlendi. Bu ligantların yapıları FT-IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı.



2. İkinci basamakta, sentezlenen *N*-alkilbenzimidazol ligantları  $\text{AgNO}_3$  ile etkileştirilerek *N*-alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri (**2a-k**) elde edildi. Bu komplekslerin yapıları elementel analiz, FT-IR,  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektroskopisi ile aydınlatıldı.



3. Son olarak bu sentezlenen *N*-alkilbenzimidazol ligantlarının (**1a-k**) ve *N*-alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**) biyolojik aktivitesi incelendi. Bakteri ve mayalara karşı antimikrobiyal ve antifungal aktivite açısından test edildi. Bunun için antifungal testlerde patojen maya türleri olan *Candida albicans* (ATCC MYA-2876) ve *Candida glabrata* (ATCC 2001), antimikrobiyal testler için *Escherichia coli* (ATCC 25922) ve *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) ve *Pseudomonas Aeruginosa* (ATCC 27853) bakteri türleri kullanıldı.

Sonuç olarak, *N*-alkilbenzimidazol ligantlarının (**1a-k**) ve *N*-alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin (**2a-k**), antimikrobiyal aktiviteleri üzerine yapılan çalışmalarda, MIC değerleri incelendiğinde, **1a,1b, 1i, 1i** ve **1j** bileşikleri tüm bakteri ve maya türlerine karşı herhangi bir aktivite göstermediği saptandı. Benzer şekilde **1a, 1b, 1c,1d, 1e, 1f, 1g, 1h, 1i, 1i, 1j** ve **1k** bileşiklerinin *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *S. aureus* bakterilerine karşı hiçbir aktivite göstermediği görülmüştür. Tüm bakteri ve maya türlerine karşı en etkili olan **2h** bileşiğinin, özellikle *E. coli* bakterisine karşı 6,25 µg / mL de en yüksek antimikrobiyal aktiviteyi gösterdiği saptandı. Diğer *N*-alkilbenzimidazol ligantları (**1a-k**) ve *N*-alkilbenzimidazol-gümüş kompleksleri (**2a-k**) test edilen bakteri ve mayalara karşı çeşitli aralıklarda (12,5 µg / mL – 400 µg / mL) antimikrobiyal aktiviteler göstermiştir.

Ayrıca;

- i. Bu tez kapsamında sentezlen *N*-alkilbenzimidazol ligantları ve *N*-alkilbenzimidazol-gümüş komplekslerinin çeşitli hücre hatlarına karşı antitümör etkileri incelenecektir.
- ii. Sentezlenen öncüller, Ru ve Pd ile etkileştirilerek yeni *N*-alkilbenzimidazol kompleksleri hazırlanacaktır.
- iii. Hazırlanacak olan bu yeni bileşiklerin de biyolojik aktiviteleri incelenecektir.

Bu tez kapsamında sentezlenen bileşiklere böylece yeni uygulama alanları kazandırılmış olacaktır.

## KAYNAKLAR

- [1] **Abbasoglu, U.** (1996). Antimikrobiyal Aktivite Araştırma Yöntemleri. *FABAD J. Pharm. Sci*, 22, 111-118.
- [2] **Mossaraf, H.** (2017). *Solvent free synthesis of some heterocycles and their applications*. (Doctoral dissertation). University of North Bengal,
- [3] **Arora, P., Arora, V., Lamba, H. ve Wadhwa, D.** (2012). Importance of heterocyclic chemistry: a review. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 3(9), 2947.
- [4] **Dua, R., Shrivastava, S., Sonwane, S. ve Srivastava, S.** (2011). Pharmacological significance of synthetic heterocycles scaffold: a review. *Advances in Biological Research*, 5(3), 120-144.
- [5] **Wright, P.M., Seiple, I.B. ve Myers, A.G.** (2014). The evolving role of chemical synthesis in antibacterial drug discovery. *Angewandte Chemie International Edition*, 53(34), 8840-8869.
- [6] **Sashankh, P.V., Dorairaj, D.P., Chen, J.-Y., Chang, Y.-L., Chand, K., Karvembu, R., Chien, C.-M. ve Hsu, S.C.** (2022). Synthesis, in silico and in vitro studies of piperazinyl thiourea derivatives as apoptosis inducer for the treatment of colorectal carcinoma. *Journal of Molecular Structure*, 1262, 133086.
- [7] **Rapoport, H., Stermitz, F.R. ve Baker, D.R.** (1960). The Biosynthesis of Opium Alkaloids. I. The Interrelationship among Morphine, Codeine and Thebaine1. *Journal of the American Chemical Society*, 82(11), 2765-2772.
- [8] **Shukla, P.K., Verma, A. ve Mishra, P.** (2017). Significance of nitrogen heterocyclic nuclei in the search of pharmacological active compounds. *New Perspective in Agricultural and Human Health; Shukla, RP, Mishra, RS, Tripathi, AD, Yadav, AK, Tiwari, M., Mishra, RR, Eds*, 100-126.
- [9] **Gaba, M. ve Mohan, C.** (2016). Development of drugs based on imidazole and benzimidazole bioactive heterocycles: recent advances and future directions. *Medicinal Chemistry Research*, 25(2), 173-210.
- [10] **Patra, J.K., Das, G., Fraceto, L.F., Campos, E.V.R., Rodriguez-Torres, M.d.P., Acosta-Torres, L.S., Diaz-Torres, L.A., Grillo, R., Swamy, M.K. ve Sharma, S.** (2018). Nano based drug delivery systems: recent developments and future prospects. *Journal of nanobiotechnology*, 16(1), 1-33.
- [11] **Marinescu, M.** (2021). Synthesis of antimicrobial benzimidazole–pyrazole compounds and their biological activities. *Antibiotics*, 10(8), 1002.
- [12] **Meryem, E., Çelik, İ., Kuyucuklu, G. ve UZUNHİSARCIKLI, E.** (2021). Synthesis of Some New Benzoxazole Derivatives and Antimicrobial and Cytotoxic Activity Studies. *Avrupa Bilim ve Teknoloji Dergisi*(21), 455-462.
- [13] **Kuznetsov, A.** (2021). *Azoles: Synthesis, Properties, Applications and Perspectives: BoD–Books on Demand*.
- [14] **Civcir, P.Ü., Kurtay, G. ve Sarıkavak, K.** (2017). Experimental and theoretical investigation of new furan and thiophene derivatives containing oxazole, isoxazole,



- or isothiazole subunits. *Structural Chemistry*, 28(3), 773-790.
- [15] **Beltran-Hortelano, I., Alcolea, V., Font, M. ve Pérez-Silanes, S.** (2020). The role of imidazole and benzimidazole heterocycles in Chagas disease: A review. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 206, 112692.
- [16] **Krzyszewski, M., Gryko, D. ve Gryko, D.T.** (2017). The Tetraarylpyrrolo [3, 2-b] pyrroles- From Serendipitous Discovery to Promising Heterocyclic Optoelectronic Materials. *Accounts of Chemical Research*, 50(9), 2334-2345.
- [17] **Luca, L.D.** (2006). Naturally occurring and synthetic imidazoles: Their chemistry and their biological activities. *Current medicinal chemistry*, 13(1), 1-23.
- [18] **Gupta, V. ve Kant, V.** (2013). A review on biological activity of imidazole and thiazole moieties and their derivatives. *Sci. Int*, 1(7), 253-260.
- [19] **Wu, X. ve Tamm, M.** (2014). Transition metal complexes supported by highly basic imidazolin-2-iminato and imidazolin-2-imine N-donor ligands. *Coordination Chemistry Reviews*, 260, 116-138.
- [20] **Mandoli, A.** (2016). Recent advances in recoverable systems for the copper-catalyzed azide-alkyne cycloaddition reaction (CuAAC). *Molecules*, 21(9), 1174.
- [21] **Hofmann, K.** (2009). *Imidazole and Its Derivatives, Volume 6, Part 1*: John Wiley & Sons.
- [22] **Chao, S.T.-h.** (2008). *Designer benzimidazoles: Synthesis, characterization, and applications*. (Doctoral dissertation). University of Texas, Department of Chemistry, Austin
- [23] **Budagumpi, S., Haque, R.A. ve Salman, A.W.** (2012). Stereochemical and structural characteristics of single-and double-site Pd (II)-N-heterocyclic carbene complexes: Promising catalysts in organic syntheses ranging from CC coupling to olefin polymerizations. *Coordination Chemistry Reviews*, 256(17-18), 1787-1830.
- [24] **Yau, S.-C.** (2005). *A biomimetic approach to the pyoverdine chromophore*. (Doctoral dissertation). Loughborough University, Chemistry, Birleşik Krallık
- [25] **Liu, J., Liu, Q., Yang, C., Sun, Y., Zhang, Y., Huang, P., Zhou, J., Liu, Q., Chu, L. ve Huang, F.** (2016). cRGD-modified benzimidazole-based pH-responsive nanoparticles for enhanced tumor targeted doxorubicin delivery. *ACS applied materials & interfaces*, 8(17), 10726-10736.
- [26] **Shahnaz, M., Kaur, P., Parkash, J. ve Parsad, D.** (2018). Synthesis, characterization of 2-substituted benzimidazole derivatives and evaluation of antimicrobial activity. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(5), 460-464.
- [27] **Sundberg, R.J. ve Martin, R.B.** (1974). Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. *Chemical reviews*, 74(4), 471-517.
- [28] **Green, H. ve Day, A.R.** (1942). The tautomeric character of the imidazole ring. *Journal of the American Chemical Society*, 64(5), 1167-1173.
- [29] **Rabiger, D.J. ve Joullié, M.M.** (1964). The ionization constants, ultraviolet and infrared spectra of some substituted benzimidazoles. *The Journal of Organic Chemistry*, 29(2), 476-482.

- [30] **Tshivhase, M.G.** (2012). *Functionalised Porphyrazines and Their Use in Catalysis*: University of Johannesburg (South Africa).
- [31] **Richtmyer, N.K.** (1951). The 2-(Aldo-Polyhydroxyalkyl) Benzimidazoles. *Advances in Carbohydrate Chemistry*, 6, 175-203.
- [32] **Wang, T.** (2021). *Towards bis-benzimidazole near-infrared absorbing and emitting dyes*. (Doctoral dissertation). University of Victoria, Department of Chemistry, Kanada
- [33] **Mene, D. ve Kale, M.** (2016). Exploration of different methodologies for synthesizing biologically important benzothiazoles: an overview. *Current Organic Synthesis*, 13(1), 41-57.
- [34] **Alamgir, M., Black, D.S.C. ve Kumar, N.** (2007). Synthesis, reactivity and biological activity of benzimidazoles. *Bioactive heterocycles III*, 87-118.
- [35] **Yılmaz, F.** (2011). *Bazı yeni benzimidazol türevlerinin sentezi ve yapılarının aydınlatılması*. (Yüksek lisans tezi). Rize Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Rize
- [36] **Rajasekhar, S., Maiti, B., M Balamurali, M. ve Chanda, K.** (2017). Synthesis and medicinal applications of benzimidazoles: An overview. *Current Organic Synthesis*, 14(1), 40-60.
- [37] **Kiper, T.** (2007). *Yeni bazı benzimidazol türevi bileşiklerin sentez, yapı aydınlatılması ve biyolojik aktiviteleri üzerinde çalışmalar*. (master thesis). Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara
- [38] **Keri, R.S., Hiremathad, A., Budagumpi, S. ve Nagaraja, B.M.** (2015). Comprehensive review in current developments of benzimidazole- based medicinal chemistry. *Chemical biology & drug design*, 86(1), 19-65.
- [39] **Reddy, V.M. ve Reddy, K.R.** (2010). Synthesis and antimicrobial activity of some novel 4-(1H-benz [d] imidazol-2yl)-1, 3-thiazol-2-amines. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, 58(7), 953-956.
- [40] **Rohini, R., Shanker, K., Reddy, P.M. ve Ravinder, V.** (2010). Synthesis and antimicrobial activities of a new class of 6-arylbenzimidazo [1, 2-c] quinazolines. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, 21(1), 49-57.
- [41] **Zhang, H.-Z., Damu, G.L., Cai, G.-X. ve Zhou, C.-H.** (2013). Design, synthesis and antimicrobial evaluation of novel benzimidazole type of Fluconazole analogues and their synergistic effects with Chloromycin, Norfloxacin and Fluconazole. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 64, 329-344.
- [42] **Ravindernath, A., Reddy, M.S. ve Sunil, V.** (2014). Synthesis and biological evaluation of benzo [d] imidazolyl chromeno [2, 3-d] pyrimidinones. *Medicinal Chemistry Research*, 23(2), 759-764.
- [43] **Baldisserotto, A., Demurtas, M., Lampronti, I., Tacchini, M., Moi, D., Balboni, G., Pacifico, S., Vertuani, S., Manfredini, S. ve Onnis, V.** (2020). Synthesis and evaluation of antioxidant and antiproliferative activity of 2-arylbenzimidazoles. *Bioorganic Chemistry*, 94, 103396.

- [44] **Ranjith, P.K., Rajeesh, P., Haridas, K.R., Susanta, N.K., Row, T.N.G., Rishikesan, R. ve Kumari, N.S.** (2013). Design and synthesis of positional isomers of 5 and 6-bromo-1-[(phenyl) sulfonyl]-2-[(4-nitrophenoxy) methyl]-1H-benzimidazoles as possible antimicrobial and antitubercular agents. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 23(18), 5228-5234.
- [45] **Alexander, J.W.** (2009). History of the medical use of silver. *Surgical infections*, 10(3), 289-292.
- [46] **Kascatan-Nebioglu, A., Panzner, M.J., Tessier, C.A., Cannon, C.L. ve Youngs, W.J.** (2007). N-Heterocyclic carbene–silver complexes: A new class of antibiotics. *Coordination Chemistry Reviews*, 251(5-6), 884-895.
- [47] **Yushchishina, A., Pasichnyk, M., Mitryasova, O., Koszelnik, P., Gruca-Rokosz, R. ve Kida, M.** (2020). Research of aggregatic stability and bactericidal activities of nanosilver colloidal solutions. *Rocznik Ochrona Środowiska*, 22.
- [48] **White, R.J.** (2001). An historical overview of the use of silver in wound management. *British Journal of Community Nursing*, 6(Sup1), 3-8.
- [49] **Naik, K. ve Kowshik, M.** (2017). The silver lining: towards the responsible and limited usage of silver. *Journal of applied microbiology*, 123(5), 1068-1087.
- [50] **Forbes, G.B. ve Forbes, G.M.** (1971). Silver nitrate and the eyes of the newborn: Crede's contribution to preventive medicine. *American journal of diseases of children*, 121(1), 1-4.
- [51] **Klasen, H.** (2000). A historical review of the use of silver in the treatment of burns. II. Renewed interest for silver. *Burns*, 26(2), 131-138.
- [52] **Wysor, M.** (1983). Silver sulfadiazine. In *Modes and Mechanisms of Microbial Growth Inhibitors* (pp. 199-232): Springer.
- [53] **Moghimi, H.R., Makhmalzadeh, B.S. ve Manafi, A.** (2009). Enhancement effect of terpenes on silver sulphadiazine permeation through third-degree burn eschar. *Burns*, 35(8), 1165-1170.
- [54] **Russell, A. ve Hugo, W.** (1994). 7 antimicrobial activity and action of silver. *Progress in medicinal chemistry*, 31, 351-370. doi:10.1016/s0079-6468(08)70024-9
- [55] **Feng, Q.L., Wu, J., Chen, G.Q., Cui, F., Kim, T. ve Kim, J.** (2000). A mechanistic study of the antibacterial effect of silver ions on Escherichia coli and Staphylococcus aureus. *Journal of biomedical materials research*, 52(4), 662-668.
- [56] **Mijnendonckx, K., Leys, N., Mahillon, J., Silver, S. ve Van Houdt, R.** (2013). Antimicrobial silver: uses, toxicity and potential for resistance. *Biometals*, 26(4), 609-621.
- [57] **Matsumura, Y., Yoshikata, K., Kunisaki, S.-i. ve Tsuchido, T.** (2003). Mode of bactericidal action of silver zeolite and its comparison with that of silver nitrate. *Applied and environmental microbiology*, 69(7), 4278-4281.
- [58] **Catala, E.C.J.I.M.** (2000). , J. Tamarit Sumalla and J. Ros Salvador. 3(1), 3-8.
- [59] **Gupta, A., Maynes, M., Silver, S.J.A. ve microbiology, e.** (1998). Effects of halides on plasmid-mediated silver resistance in Escherichia coli. 64(12), 5042-5045.
- [60] **Edwards- Jones, V.** (2009). The benefits of silver in hygiene, personal care and healthcare. *Letters in applied microbiology*, 49(2), 147-152.

- [61] **Pirnay, J.-P., De Vos, D., Cochez, C., Bilocq, F., Pirson, J., Struelens, M., Duinlaeager, L., Cornelis, P., Zizi, M. ve Vanderkelen, A.** (2003). Molecular epidemiology of *Pseudomonas aeruginosa* colonization in a burn unit: persistence of a multidrug-resistant clone and a silver sulfadiazine-resistant clone. *Journal of clinical microbiology*, 41(3), 1192-1202.
- [62] **Porter, J.** (1976). Antony van Leeuwenhoek: tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriological reviews*, 40(2), 260-269.
- [63] **Url-1** <<https://www.khanacademy.org/science/biology/bacteria-archaea/prokaryote-metabolism-ecology/a/prokaryote-metabolism-nutrition>> date retrieved 26.05.2022.
- [64] **Kuwahara, T., Kaneda, S., Shimono, K. ve Inoue, Y.** (2010). Growth of microorganisms in total parenteral nutrition solutions without lipid. *International journal of medical sciences*, 7(1), 43.
- [65] **Patsilnakos, A., Artini, M., Papa, R., Sabatino, M., Božović, M., Garzoli, S., Vrenna, G., Buzzi, R., Manfredini, S. ve Selan, L.** (2019). Machine learning analyses on data including essential oil chemical composition and in vitro experimental antibiofilm activities against *Staphylococcus* species. *Molecules*, 24(5), 890.
- [66] **Heredia, N. ve García, S.** (2018). Animals as sources of food-borne pathogens: A review. *Animal nutrition*, 4(3), 250-255.
- [67] **MacWilliams, F.J. ve Sloane, N.J.A.** (1977). *The theory of error correcting codes* (Vol. 16): Elsevier.
- [68] **Wasteson, Y.** (2002). Zoonotic *Escherichia coli*. *Acta Veterinaria Scandinavica*, 43(1), 1-6.
- [69] **Forkner, C.E.** (1960). *Pseudomonas aeruginosa infections* (Vol. 22): Grune & Stratton.
- [70] **Cramer, N., Klockgether, J., Wrasman, K., Schmidt, M., Davenport, C.F. ve Tümmler, B.** (2011). Microevolution of the major common *Pseudomonas aeruginosa* clones C and PA14 in cystic fibrosis lungs. *Environmental microbiology*, 13(7), 1690-1704.
- [71] **Wilson, R., Pitt, T., Taylor, G., Watson, D., MacDermot, J., Sykes, D., Roberts, D. ve Cole, P.** (1987). Pyocyanin and 1-hydroxyphenazine produced by *Pseudomonas aeruginosa* inhibit the beating of human respiratory cilia in vitro. *The Journal of clinical investigation*, 79(1), 221-229.
- [72] **Wilson, R. ve Dowling, R.B.** (1998). Lung infections. 3. *Pseudomonas aeruginosa* and other related species. *Thorax*, 53(3), 213-219.
- [73] **Mayer, F.L., Wilson, D. ve Hube, B.** (2013). *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. *Virulence*, 4(2), 119-128.
- [74] **Ng, K.P., Soo-Hoo, T.S. ve Na, S.L.** (2014). *A Guide to the Study of Basic Medical Mycology*: Partridge Publishing Singapore.
- [75] **Reed, G.** (2012). *Yeast technology*: Springer Science & Business Media.
- [76] **Hall, R.A. ve Noverr, M.C.** (2017). Fungal interactions with the human host: exploring the spectrum of symbiosis. *Current opinion in microbiology*, 40, 58-64.

- [77] **Pfaller, M.A., Andes, D.R., Diekema, D.J., Horn, D.L., Reboli, A.C., Rotstein, C., Franks, B. ve Azie, N.E.** (2014). Epidemiology and outcomes of invasive candidiasis due to non-albicans species of *Candida* in 2,496 patients: data from the Prospective Antifungal Therapy (PATH) registry 2004–2008. *PloS one*, 9(7), e101510.
- [78] **Avcı, H., Öztürk, Ş. ve Aslım, B.** (2021). Farklı Adli Biyolojik Örnekler Üzerinde Gelişen Mantar Türleri ile İlgili Bazı Doğal Ekstraktların Antifungal Etkileri: Deneysel Çalışmalar. *Turkiye Klinikleri J Foren Sci Leg Med*, 18(3), 215-225.
- [79] **Url-2** <<http://bib.univ-oeb.dz:8080/jspui/bitstream/123456789/10813/1/final.memorandum.pdf>> date retrieved 26.05.2022.
- [80] **Fidel Jr, P.L., Vazquez, J.A. ve Sobel, J.D.** (1999). *Candida glabrata*: review of epidemiology, pathogenesis, and clinical disease with comparison to *C. albicans*. *Clinical microbiology reviews*, 12(1), 80-96.
- [81] **Rodrigues, C.F., Silva, S. ve Henriques, M.** (2014). *Candida glabrata*: a review of its features and resistance. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33(5), 673-688.
- [82] **Yang, Y.-L.** (2003). Virulence factors of *Candida* species. *Journal of Microbiology Immunology and Infection*, 36(4), 223-228.
- [83] **Hameury, S., de Frémont, P. ve Braunstein, P.** (2017). Metal complexes with oxygen-functionalized NHC ligands: synthesis and applications. *Chemical Society Reviews*, 46(3), 632-733.
- [84] **O'Brien, C. ve Kantchev, E.** (2006). C. 35 Valente, N. Hadei, GA Chass, A. Lough, AC Hopkinson and M. G. Organ. *Chem. Eur. J*, 12, 4743.
- [85] **Özdemir, İ., Şahin, N. ve Çetinkaya, B.** (2007). Transfer hydrogenation of ketones catalyzed by 1-alkylbenzimidazole ruthenium (II) complexes. *Monatshefte für Chemie-Chemical Monthly*, 138(3), 205-209.
- [86] **Akkurt, M., Öztürk, S., Şireci, N., Küçükbay, H. ve Büyükgüngör, O.** (2004). 1-(2-Morpholinoethyl)-1H-benzimidazole. *Acta Crystallographica Section E: Structure Reports Online*, 60(7), o1185-o1187.
- [87] **Kikugawa, Y.** (1981). A facile N-alkylation of imidazoles and benzimidazoles. *Synthesis*, 1981(02), 124-125.
- [88] **Üstün, E., Ayvaz, M.C., Çelebi, M.S., Aşçı, G., Demir, S. ve Özdemir, İ.** (2016). Structure, CO-releasing property, electrochemistry, DFT calculation, and antioxidant activity of benzimidazole derivative substituted [Mn (CO) 3 (bpy) L] PF6 type novel manganese complexes. *Inorganica Chimica Acta*, 450, 182-189.
- [89] **Üstün, E., Özgür, A., Coşkun, K.A., Demir Düşünceli, S., Özdemir, İ. ve Tutar, Y.** (2017). Anticancer activities of manganese-based photoactivatable CO-releasing complexes (PhotoCORMs) with benzimidazole derivative ligands. *Transition Metal Chemistry*, 42(4), 331-337.
- [90] **Üstün, E., Özgür, A., Coşkun, K.A., Demir, S., Özdemir, İ. ve Tutar, Y.** (2016). CO-releasing properties and anticancer activities of manganese complexes with imidazole/benzimidazole ligands. *Journal of Coordination Chemistry*, 69(22), 3384-3394.

- [91] **Liu, Z., Zhang, Z., Zhang, W. ve Yan, D.** (2018). 2-Substituted-1-(2-morpholinoethyl)-1H-naphtho [2, 3-d] imidazole-4, 9-diones: Design, synthesis and antiproliferative activity. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 28(14), 2454-2458.
- [92] **Meng, J.P.** (2012). Design and synthesis of novel antimicrobial benzimidazolium compounds. In *Advanced Materials Research* (Vol. 554, pp. 1686-1689): Trans Tech Publ.
- [93] **Vlaović, D., Čanadanović-Brunet, J., Balaž, J., Juranić, I., Djoković, D. ve Mackenzie, K.** (1992). Synthesis, antibacteriol, and antifungal activities of some new benzimidazoles. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 56(2), 199-206.
- [94] **An, C.-X., Han, X.-L., Wang, P.-B., Zhang, Z.-H., Zhang, H.-K. ve Fan, Z.-J.** (2008). Synthesis, crystal structures, and biological activities of silver (I) and cobalt (II) complexes with anazole derivative ligand. *Transition Metal Chemistry*, 33(7), 835-841.
- [95] **Url-3** <[https://www.eucast.org/astoffungi/publications\\_in\\_journals/](https://www.eucast.org/astoffungi/publications_in_journals/)> date retrieved 26.05.2022.
- [96] **Url-4** <[https://clsi.org/media/1632/m07a10\\_sample.pdf](https://clsi.org/media/1632/m07a10_sample.pdf)> date retrieved 25.04.2022.
- [97] **Sabouraud, R.** (1892). Contribution a l'etude de la trichophytie humaine. Etude clinique, microscopique et bacteriologique sur la pluralité des trichophytions de l'homme. *Ann. Dermatol. Syphil*, 3, 1061-1087.
- [98] **Sezonov, G., Joseleau-Petit, D. ve d'Ari, R.** (2007). Escherichia coli physiology in Luria-Bertani broth. *Journal of bacteriology*, 189(23), 8746-8749. doi:10.1128/JB.01368-07
- [99] **Özdemir, İ., Şahin, N., Gök, Y., Demir, S. ve Çetinkaya, B.** (2005). In situ generated 1-alkylbenzimidazole–palladium catalyst for the Suzuki coupling of aryl chlorides. *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical*, 234(1-2), 181-185.
- [100] **Tenover, F.C.** (2006). Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *The American journal of medicine*, 119(6), S3-S10.

## ÖZGEÇMİŞ

**Ad ve Soyad** : Erkan ARI

**Lisans** : Atatürk Üniversitesi

**Bölümü** : Kimya Bölümü

