





Düzce Üniversitesi Bilim ve Teknoloji Dergisi

Araştırma Makalesi

1-(4-Klorobenzil)-2-(piridin-2-yl) benzimidazol Biyoaktif Organik Bileşiğinin Sentezi ve Karakterizasyonu

 Meltem OĞUZ^{a*},  Ersin ORHAN^a

^a Kimya Bölümü, Fen Edebiyat Fakültesi, Düzce Üniversitesi, Düzce, TÜRKİYE

* Sorumlu yazarın e-posta adresi: meltemalkan91@hotmail.com

DOI: 10.29130/dubited.1104207

ÖZET

Bu çalışmada 1-(4-klorobenzil)-2-(piridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazol genel formülüne sahip organik bileşiği, 2-(2-piridil)benzimidazol'ün potasyum karbonat (K_2CO_3) ile reaksiyona sokulması ve ardından 4-klorobenzil klorür ile tepkimesi sonucu hazırlandı. Sentezlenen organik bileşik IR, UV-VIS, 1H , ^{13}C NMR spektroskopisi ve ESI-MS spektroskopisi dahil standart tekniklerle karakterize edildi. Benzimidazol türevi bileşiğinin termal bozunma ölçüm verileri incelendi. Bu ölçümler termogravimetrik analiz (TGA) ve diferansiyel termal analiz (DTA) teknikleri ile yapıldı ve floresans spektrum değerleri kaydedildi.

Anahtar Kelimeler: Floresans, piridil benzimidazol, termal bozunma, biyolojik aktivite

Synthesis and Characterization of 1-(4-Chlorobenzyl)-2-(pyridine-2-yl)benzimidazole Bioactive Organic Compound

ABSTRACT

In this study, the organic compound with the general formula 1-(4-chlorobenzyl)-2-(pyridin-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole was reacted with 2-(2-pyridyl)benzimidazole with potassium carbonate (K_2CO_3). It was prepared subsequent reaction with 4-chlorobenzyl chloride. The synthesized organic compound was characterized by standard techniques including IR, UV-VIS, 1H , ^{13}C NMR spectroscopy and ESI-MS spectroscopy. Thermal degradation measurement data of benzimidazole derivative compound were examined. These measurements were made with thermogravimetric analysis (TGA) and differential thermal analysis (DTA) techniques and fluorescence Spectrum values were recorded.

Keywords: Fluorescence, pyridyl benzimidazole, thermal decomposition, biological activity

I. GİRİŞ

Ağrı, insan yaşam kalitesini olumsuz etkileyen, sağlık alanında temel bir zorluk olarak kabul edilmiştir. Ağrı, vücudumuzun dokularındaki ve organlarındaki olası hasar konusunda uyarıcı, istenmeyen duyuşsal uyarıların bir sonucu olarak ortaya çıkan rahatsız edici bir duyuma ait durumdur. Bu kapsamda çeşitli ağrıların giderilmesi için farklı birçok ilaç kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların bazıları değişik yan etkilerinden dolayı kullanımı kısıtlamaktadır. Bu nedenle, daha güvenli ve daha etkili ilaç ajanları geliştirmek araştırmacıların ve ilaç endüstrilerinin ilgisini çekmektedir. Benzimidazol halkası içeren bileşikler, azot atomu içeren heterosiklik moleküller olup çeşitli farmasötik ve biyolojik aktivite başta olmak üzere fotokimyasal, kemosensör, elektriksel gibi birçok alanda etkinliğe sahiptirler. Aynı zamanda bu tür farklı heterosiklik moleküllerin ilaç aktif ajanlarının Dikloro(*p*-sime)rutenyum(II) dimer organometalik bileşikleri de anti-kanser gibi çeşitli farmasötik ve biyolojik özellikler barındırmaktadır[1], [2], [3], [12]–[21], [4], [22]–[25], [5]–[11].

Biyolojik olarak aktif moleküllerde benzimidazol çekirdeğinin yaygın olarak kullanılması, bu heterohalkalı bileşiklerin sistematik araştırmalarını hızlandırmıştır. Biyolojik aktivite olarak antikanser, antioksidan, antiüreaz, anti-inflamatuar, antimikrobiyal, antifungal, antibakteriyal, antihelmintler, proton pompa inhibitörü, antiviral ve antihipertansif gibi geniş spektrumda kullanılabilir[26]–[28].

Benzimidazol çekirdeği bulduran ilaçların, muazzam tıbbi ve mali değerinin olması nedeniyle kimya alanında da aktif ve ilgi çekicidir. Lansoprazol ve albendazol gibi klinik olarak onaylanmış benzimidazol türevlerinin başarısı, benzimidazolün kemoterapötik ajanlar olarak tıbbi kullanımına odaklanan akademik ve endüstriyel araştırmalar için umut verici olmaya devam etmektedir. Benzimidazol halkası içeren yapılar, farklı süstitüe gruplar ile yeni tasarım türevlendirmeler yapılarak antikanser gibi biyoaktif etkiler gösterecek benzimidazol türevleri üzerinde yoğun şekilde çalışmalar günümüzde de sürdürülmektedir[29]–[32].

Benzimidazol türevlerinin antikanser aktivitesine yönelik bazı çalışmalardan bahsetmek gerekirse, İmin bazı süstitüeli benzimidazol türevleri, HeLa insan servikal, MCF-7 meme, SW60 kolon ve MiaPaCa-2 pankreas kanseri hücre hatları üzerinde mikromolar seviyelerde antiproliferatif etki gösterdiği görülmüştür. Gellis ve arkadaşları benzimidazol türevinin T47D meme, A549 akciğer ve HT29 kolon kanseri hücreleri üzerindeki etkisini incelemiş ve bunların antiproliferatif etkisini keşfetmişlerdir. Başka bir çalışmada, benzimidazol türevleri HepG2 karaciğer, MCF-7 ve HCT 116 insan kanser hücre hatlarının proliferasyonunu inhibe ettiği belirtilmiştir. Ayrıca, trisüstitüe benzimidazol türevlerinin de, MDA-MB-231 insan meme kanseri hücrelerinin proliferasyonunu engellediği bulunmuştur[33]–[38], [39].

2-(2'-piridil)benzimidazol ana molekül halka da oldukça etkili biyolojik aktivitelere sahiptir. Bu çerçevede, ilaç aktif potansiyeli olan bir bileşik türevi hazırlamak için heterosiklik bileşikler sınıfından ana molekül olarak 2-(2'-piridil)-benzimidazol yapısı çalışılmıştır.

Bu çalışmada, potansiyel ilaç aktif olabilecek 1-(4-klorobenzil)-2-(piridin-2-yl)benzimidazol organik bileşik sentezi yapılmış ve ¹H NMR, ¹³C NMR spektroskopisi, UV-VIS ve floresans spektrofotometre, FTIR, ESI-MS spektroskopisi analiz tekniklerinden yararlanarak yapı karakterizasyonu gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen organik bileşiğin termal bozunma ölçümleri, diferansiyel termal analiz (DTA) ve termogravimetrik analiz (TGA) teknikleri ile yapılarak sonuç verileri değerlendirilmiştir.

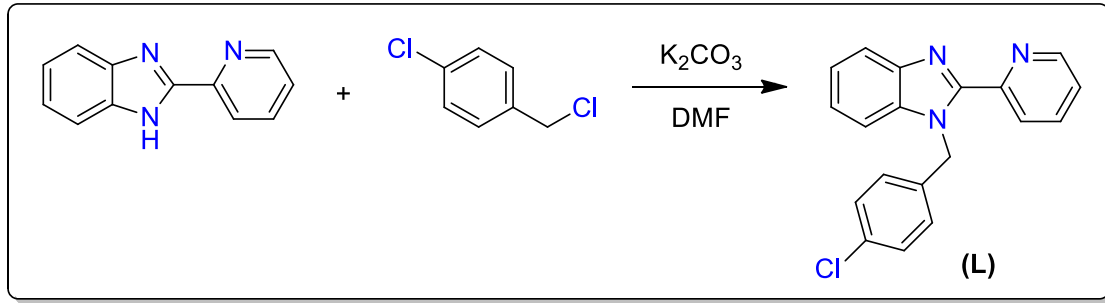
II. MATERYAL VE METOT

Bu çalışmada kullanılan kimyasallar Merck, Sigma Aldrich, Alfa Aeser ve Acros Organics firmalarından temin edildi. Kullanılan kimyasallar; 2-(2-Piridin)benzimidazol (C₁₂H₉N₃) (%≥97), potasyum karbonat (K₂CO₃) (%≥99), 4-klorobenzil klorür, N,N dimetil formamid (DMF)

(C₃H₇NO), Etil asetat (EtOAC) (CH₃COOCH₂CH₃), sodyum sülfat (Na₂SO₄), Hekzan (%95), petrol eteri, asetonitril (CH₃CN) olmuştur.

Sentezlenen organik bileşiğin, Bruker 400 MHz NMR spektrometresi kullanılarak ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları alındı ve ppm cinsinden kimyasal kaymalar kaydedildi. Çözücü olarak DMSO ve iç standart olarak tetrametilsilan kullanılarak NMR spektrumları alındı. Agilent technologies carry 630 FTIR spektrometre ile bileşiğin spektrumları ölçüldü. ATR kristali yöntemi ile IR spektrumu alındı. SHIMADZU LCMS-8030 cihazı ile bileşiğin Kütle spektrumu kaydedildi. SHIMADZU DTG 60H cihazında TGA-DTA analizi yapıldı. T80+ UV/VIS spektrofotometre cihazı ile UV-VIS spektrum değerleri ve SHIMADZU RF-5301PC cihazı ile bileşiğin floresans Spektrumları kaydedildi.

A. 1-(4-Klorobenzil)-2-(piridin-2-yl)benzimidazol (L) Organik Bileşiğinin Sentezi



Şekil 1. L Bileşiğinin sentez şeması.

50 mL tek boyunlu balonda; 2-(2-piridin)benzimidazol (107.7 mg, 0.55 mmol), potasyum karbonat(K₂CO₃) (114.37 mg, 0.825 mmol) ve 12 mL DMF eklenerek oda sıcaklığında 30 dk. çözülmesi için karıştırıldı. Ardından 4-klorobenzil klorür (88 mg, 0.55 mmol) ilave edildi. Karışım 24 saat reflux düzeneğinde kaynamaya bırakıldı. Çözeltinin vakum altında tüm çözücüsü uçuruldu. Daha sonra H₂O (100 mL) ve EtOAC (100 mL) eklenerek ekstraksiyon işlemi yapılarak organik faz ayrıldı. Organik faza sodyum sülfat (Na₂SO₄) (5 g) eklenerek 24 saat ağzı kapalı kurumaya bırakıldı. Sonrasında süzme işlemi yapıldı. Organik çözücülerin vakum altında uçurulması sağlandı. Kalan ham ürün EtOAC (3 mL) ile çözülüp, hekzan(1 mL) eklenerek buzdolabında kristallenmeye bırakıldı. Kristallenen madde süzülüp kurutuldu. Krem Katı 114 mg , %65, E.N: 119-122 °C (Şekil 1).

[L]: ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) 8.64 (d, *J* = 4.0 Hz, 1H), 8.49 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.95–7.82 (m, 2H), 7.41–7.29 (m, 4H), 7.24 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.14 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.17 (s, 2H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 148.66 (s), 137.04 (s), 136.64–136.22 (m), 135.92–135.58 (m), 133.66–132.84 (m), 128.78 (s), 128.21 (s), 124.83 (s), 124.11 (s), 123.89 (s), 123.18 (s), 120.10 (s), 110.57 (s), 48.42 (s). IR: ν (cm⁻¹): 3059.10 (C-H_{Ar-H}), 3041.74 (C-H_{Ar-H}), 2918.30 (C-H_{Aliph-H}), 2848.86 (C-H_{Aliph-H}), 1591.27 (C=N), 1566.20 (C=N), 1492 (CH=CH), 1278 (C-N), 846 (C-H), 800 (C-Cl).

UV-VIS: (1.0×10⁻⁵ M CH₃CN, 298 K): λ_{max} 296 nm. ESI-MS *m/z* (+): 320.0 M+.

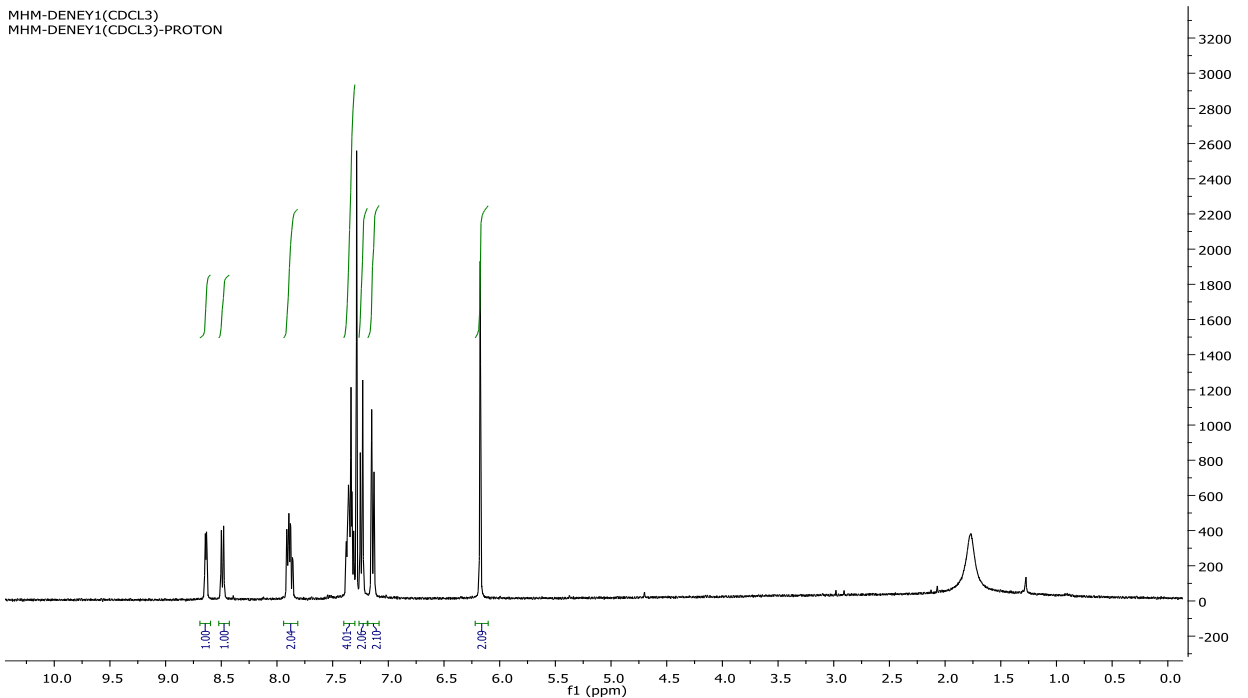


Şekil 1. L bileşiğinin krem katı görünümü.

III. SONUÇ VE TARTIŞMA

L bileşiğinin ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) spektroskopi değerleri incelendiğinde; CH_2 grubuna ait proton 6.17 ppm'de, piridin aromatik protonları 7.95-7.82 ppm'de multiyet, 8.49 ile 8.64 ppm (N atomuna yakın proton) arasında dublet olarak gözlemlendi. Benzimidazol aromatik halkasında 7.41 ile 7.29 ppm arasında multiyet olarak, 7.14 ile 7.24 (Cl atomunun bağlı olduğu taraf) ppm'de benzen aromatiğinin protonları dublet olarak gözlemlendi (Şekil 2).

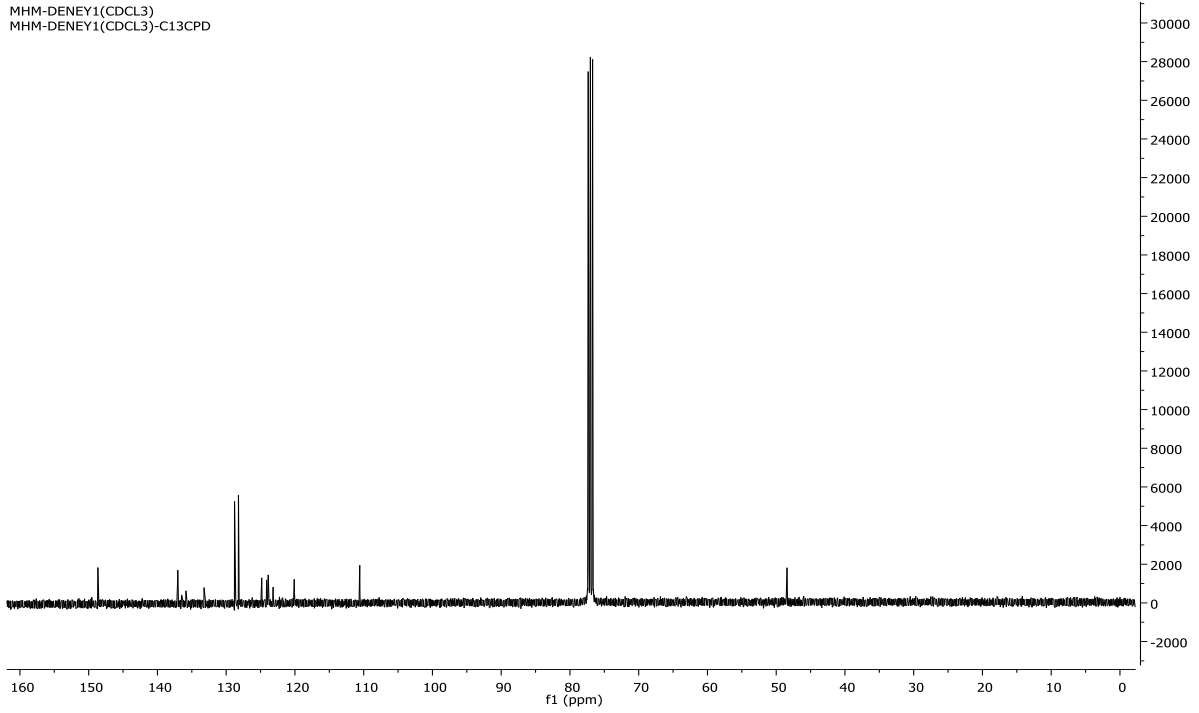
MHM-DENEY1(CDCL3)
MHM-DENEY1(CDCL3)-PROTON



Şekil 2. L Bileşiğine ait ^1H NMR spektrumu.

L bileşiğinin ^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) spektroskopi değerleri incelendiğinde, alifatik CH_2 'e ait karbon piki 48,42 ppm'de, benzimidazol aromatik karbon pikleri 110.57,123.58,135.92-135.58,136.64-136.22 ppm'de, piridin aromatik karbon pikleri 120.10,123.89,133.66-132.84,137.04,148.66 ppm'de,

benzen aromatik karbon pikleri 124.11,124.13,128.2, 128.78 ppm’de gözlemlendi (Şekil 3). L bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR analiz sonuçları Tablo 1’de gösterilmiştir.

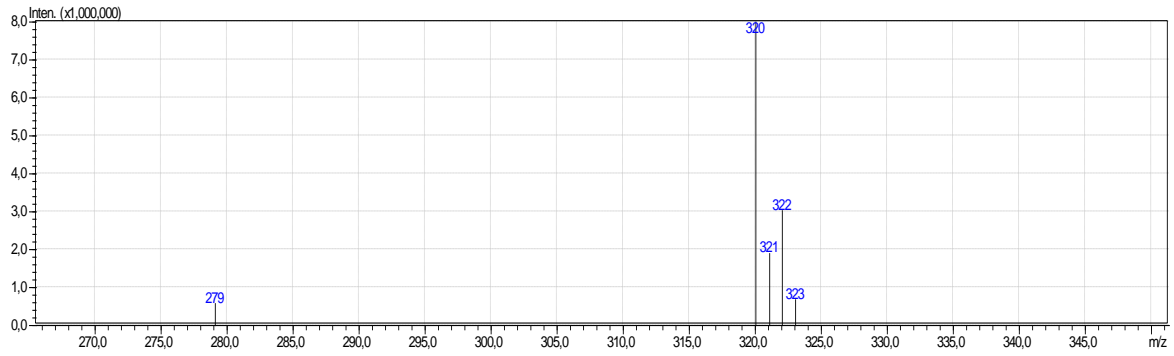


Şekil 3. L Bileşiğine ait ^{13}C NMR spektrumu.

Tablo 1. L bileşiğinin ^1H ve ^{13}C NMR analiz sonuçları.

	^1H NMR (δ , ppm)	^{13}C NMR (δ , ppm)
CH ₂	6.17, (s), 2H	48.42
Benzimidazolun Ar-CH	7.41-7.29,(m),4H	110.57,123.58,135.92- 135.58,136.64-136.22
Piridin Ar-CH	7.95-7.82,(m),2H 8.49,(d),1H 8.64,(d),1H	120.10,123.89,133.66- 132.84,137.04,148.66
Benzen Ar-CH	7.24,(d),2H 7.14,(d),2H	124.11,124.13,128.2, 128.78

1-(4-Klorobenzil)-2-(piridin-2-yl)benzimidazol (L) bileşiğine ait Elektrosprey İyonizasyon Kütle Spektrometresinde (ESI-MS) teorik olarak 319.79 m/z hesaplanmıştır, ESI-MS ölçümleri sonucunda M^+ 320 m/z değeri bulundu (Şekil 4). L bileşiğine ait renk, erime noktası, % verim ve ESI-MS sonuçları Tablo 2’de gösterildi.

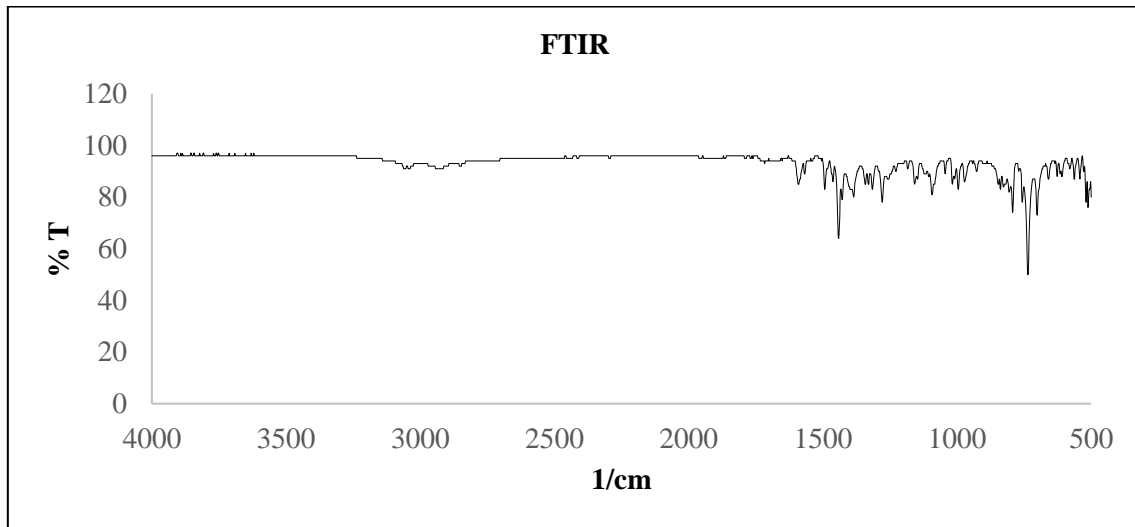


Şekil 4. L Bileşiğine ait ESI-MS kütle spektrumu.

Tablo 2. L bileşiğine ait renk, erime noktası, % verim ve ESI-MS sonuçları.

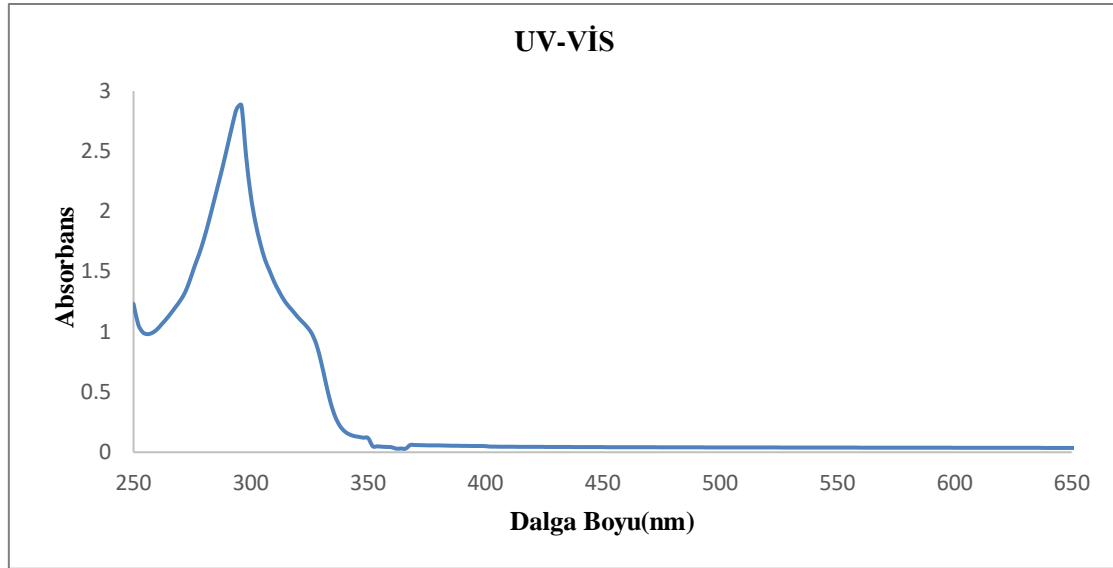
Bileşik	Renk	E. N. (°C)	% Verim	ESI-MS	
				Hesaplanan	Bulunan
L	Krem	119-122	64.8	319.79	320

L bileşiğine ait FTIR spektrumları Şekil 5'de gösterilmiştir, sonuçları şöyledir; 3059 cm^{-1} ve 3041 cm^{-1} aromatik C-H gerilmeleri, 2918 cm^{-1} ve 2848 cm^{-1} alifatik C-H gerilmeleri, 1591 cm^{-1} ve 1566 cm^{-1} C=N-gerilmeleri, 1492 cm^{-1} ve 1462 cm^{-1} C=C gerilmeleri, 1278 cm^{-1} C-N gerilmesi, 846 cm^{-1} para süstitüe benzen gerilmeleri, 800 cm^{-1} C-Cl gerilmesi titreşim bandıdır.



Şekil 5. L Bileşiğine ait FTIR spektrumu.

Piridil benzimidazol türevine ait organik bileşiğinin UV-VIS absorpsiyon spektrumları, asetonitril (CH_3CN) içerisinde 1×10^{-5} M'lık bir konsantrasyonda elde edildi. Bileşiğin UV-VIS spektrumlarına ilişkin veriler Tablo 3'de özetlenmiştir. Ayrıca UV-VIS spektrumları Şekil 6'da verilmiştir. UV spektrumunda 250 – 300 nm arasında ki bölgede benzen ve piridindeki $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişlerini, 320–350 nm arası ise benzil grubundaki $\pi \rightarrow \pi^*$, $n \rightarrow \pi^*$ geçişlerini temsil etmektedir. Yoğunluk 310-330 nm arasında daha düşüktür.



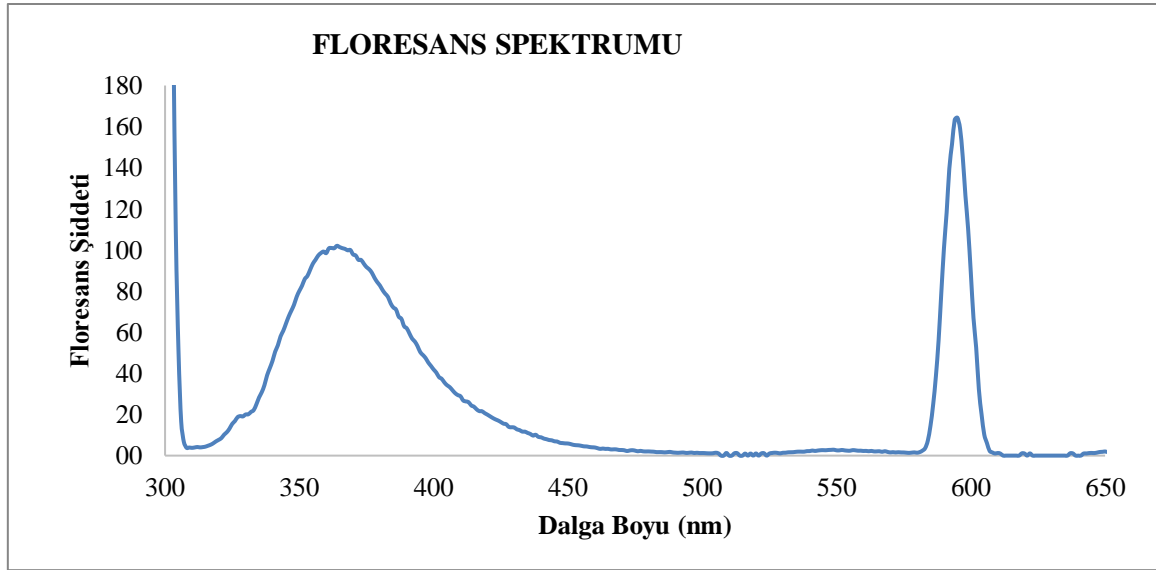
Şekil 6. L Bileşiğine ait UV-VIS spektrumu (1.10^{-5} M CH_3CN çözeltisi).

Tablo 3. L Bileşiğine ait UV-VIS spektrum değerleri.

	No	P/V	Dalga Boyu (nm)	Absorbans
L 1.10^{-5} Molar	1	↑	298,00	2,46
	2	↑	296,00	2,881
	3	↓	282,00	1,911

Bu deneysel çalışmada, örneği, seçilen dalga boyuyla uyarmak için SHIMADZU RF-5301PC Floresans Spektrometresi kullanılmıştır. Organik bileşik Asetonitril (CH_3CN) çözeltisi içerisinde 10^{-5} M konsantrasyonda, uyarma dalga boyu 295 nm seçilerek kaydedilmiştir. Bileşiğin Floresans spektrumlarına ilişkin veriler Tablo 4'de özetlenmiştir.

Organik bileşiğin emisyon spektrumu Şekil 7'de verilmektedir. Burada görüldüğü gibi emisyon (veya floresans) spektrumunda en yüksek şiddet 364 nm dalga boyunda olmaktadır. Bunun böyle olduğu yaklaşık 600 nm'de gözlenmiş olan second order banttan da görülebilir. Second order bant uyarma dalga boyunun yaklaşık 2 katı bir değerde çıkan banttır. Bu da uyarma dalga boyunun 295 nm olduğunu göstermektedir. 350-370 nm arasında gözlenen bant da Stokes kaymasının gözlemlendiği emisyon bandıdır ve $S_1 \rightarrow S_0$ geçişine aittir. Bu aromatik halkaların varlığını, bileşiğin yüksek kararlılığını göstermektedir. Şekil 6'daki UV-VIS spektrumunda da görüldüğü üzere benzen halkasının yaklaşık 300 nm $\pi \rightarrow \pi^*$ geçişleri ile Şekil 7 floresans spektrumundaki $S_1 \rightarrow S_0$ geçişleri yaklaşık olarak örtüşmektedir.



Şekil 7. L bileşiğine ait Floresans Spektrumu (1.10^{-5} M CH_3CN çözeltisi, λ_{ex} 295 nm).

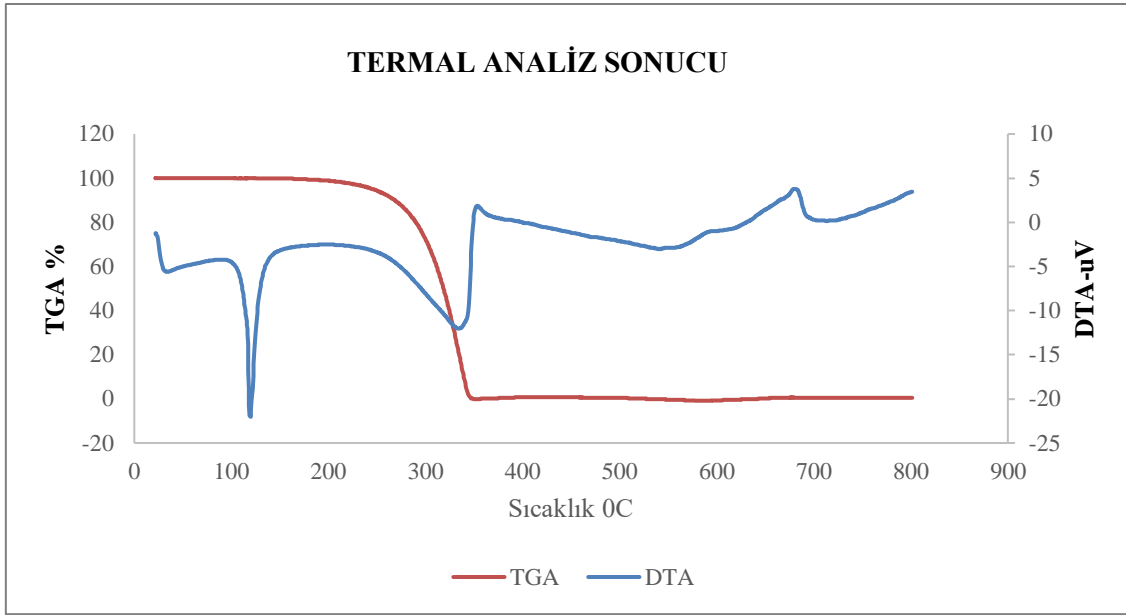
Tablo 4. L Bileşiğine ait Floresans spektrum değerleri.

	No	P/V	Dalga Boyu (nm)	Floresans Şiddeti
L 1.10^{-5} Molar	1	↑	364,00	100,969
	2	↑	368,00	102,037

TGA-DTA deneyinde, organik bileşiğin kütledeki azalma miktarına bakılarak hangi sıcaklıkta yapıdan hangi grubun uzaklaştığı ve ligandın parçalanmasına ait sıcaklık aralığı görülmektedir (Şekil 8). L kompleksinin termogravimetrik ve ısı akış profilleri, 25–1000 °C sıcaklık aralığında kaydedildi. Bileşiğin termal analiz verileri Tablo 5’de özetlenmiştir.

Bu çalışmada 11,82 mg örnek alındı, Pt panlarda 10 °C/dk ısıtma hızında, oda sıcaklığından 800 °C’ye kadar N_2 atmosferinde termogravimetrik analiz yapıldı. Sonuç kullanılan cihazın yazılım programı vasıtasıyla değerlendirildi.

Buna göre 119,50 °C’ye kadar görülen hafif kütle kaybı tamamen çözücü (DMF, EtOAc, hekzan) ve nemin ortamdaki uzaklaştırılmasına aittir. Molekülün parçalanması 200 °C de başlayıp 385 °C de bitmektedir. Yaklaşık olarak %98.629 kütle kaybı olup, maddenin 11.658 mg’ı tükenmiştir. Parçalanmadan geriye yaklaşık % 1 kalıntı kalmıştır. Kütle kaybı eğrisinden maddenin yaklaşık 280 °C dereceye kadar termal olarak kararlı olduğunu söyleyebiliriz. DTA eğrisi incelendiğinde DTA pik sıcaklığı 334.39 °C’de ve endotermik bozunma sıcaklığını göstermektedir. Maddenin parçalanmasından sonra yaklaşık 679.65 °C’de DTA eğrisinde yukarı yönlü pik bir miktar ısı çıkışını ifade etmektedir.



Şekil 8. L bileşiğine ait TGA-DTA spektrumu.

Tablo 5. L bileşiğinin termal analiz verileri.

Numune	Başlangıç sıcaklığı	Bitiş sıcaklığı	Bulunan kütle kaybı %	Beklenen kütle kaybı %	Kütle kaybı	Kalıntı
L	200 °C	385 °C	%99	%99	11,658 mg	L< %1

IV. SONUÇ

L organik bileşiği, 2-(piridin-2-yl)benzimidazol grubu içeren molekül ile 4-klorobenzil klorür'ün reaksiyonu sonucu elde edildi. Bileşik %65 verim ile sentezlendi. Bu sentezde azot atomu üzerinden 4-klorobenzil grubunun bağlanması sağlanmıştır. Bağlanan bu süstitüe grup ile elde edilen potansiyel ilaç aktif yeni bileşiğin IR, UV-VIS, ¹H NMR, ¹³C NMR, ve ESI-MS teknikler ile yapı tayini yapıldı. Floresans ölçümü alındı. Bileşiğin teorik olarak kütlesi (M+) 319.79 olarak hesaplandı ve ESI-MS sonucunda M+ 320 m/z olarak bulundu. Sentezlenen yeni 1-(4-klorobenzil)-2-(piridin-2-yl)benzimidazol (L) bileşiğinin karakterizasyon ve termal bozunma ölçüm analiz eğrileri değerlendirildi.

TEŞEKKÜR: Bu çalışma Düzce Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri tarafından desteklenmiştir (Proje no: 2022.05.03.1304).

V. KAYNAKLAR

- [1] E. Orhan, · Ece Ergun, · Koray Şarkaya, and · Ümit Ergun, “A Novel Benzimidazole-Based Chemosensor for Fluorometric Determination of Zinc Ions,” *J. Fluoresc.*, vol. 1, p. 3, doi: 10.1007/s10895-021-02818-w.
- [2] A. Kamil *et al.*, “Synthesis, structure–activity relationship and antinociceptive activities of some

- 2-(2'-pyridyl) benzimidazole derivatives," *Med. Chem. Res.*, vol. 25, no. 6, pp. 1216–1228, 2016, doi: 10.1007/s00044-016-1560-8.
- [3] M. Akkurt, S. Öztürk, H. Küçükbay, E. Orhan, and O. Büyükgüngör, "1,3-Bis(2-phenylethyl)benzimidazolium-2-dithiocarboxylate," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 60, no. 2, pp. 219–222, 2004, doi: 10.1107/S160053680400073X.
- [4] M. Kose and E. Orhan, "Studies on photochromic benzimidazol[1,2a]pyrrolidin-2-ones from the condensation of 2-methyl-3-benzothienylethylidene- (isopropylidene)succinic anhydride with 1,2-diaminobenzenes," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 177, no. 2–3, pp. 170–176, Jan. 2006, doi: 10.1016/j.jphotochem.2005.05.022.
- [5] M. Akkurt, S. Karaca, H. Küçükbay, E. Orhan, and O. Büyükgüngör, "Dichlorobis[1-(2-ethoxyethyl)-1H-benz-imidazole-κN³]nickel(II)," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 61, no. 1, 2005, doi: 10.1107/S1600536804031356.
- [6] S. Türktekin, M. Akkurt, E. Orhan, F. Zehra Küçükbay, H. Küçükbay, and O. Büyükgüngör, "Dichlorobis[1-(2-ethoxyethyl)-1H-benzimidazole-κ3] cobalt(II)," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 60, no. 9, pp. 1220–1223, 2004, doi: 10.1107/S1600536804018835.
- [7] M. Gopalakrishnan, P. Sureshkumar, J. Thanusu, V. Kanagarajan, R. Govindaraju, and G. Jayasri, "Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry A convenient 'one-pot' synthesis and in vitro microbiological evaluation of novel 2,7-diaryl-[1,4]-diazepan-5-ones," doi: 10.1080/14756360701270618.
- [8] M. Akkurt, S. Öztürk, H. Küçükbay, E. Orhan, and O. Büyükgüngör, "1-Ethyl-3-(2-phenylethyl)benzimidazole-2-selone," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 60, no. 7, pp. 1263–1266, 2004, doi: 10.1107/S1600536804014977.
- [9] Z. Kazimierczuk, M. Andrzejewska, J. Kaustova, and V. Klimešova, "Synthesis and antimycobacterial activity of 2-substituted halogenobenzimidazoles," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 40, no. 2, pp. 203–208, Feb. 2005, doi: 10.1016/J.EJMECH.2004.10.004.
- [10] E. Orhan, A. Garci, T. Riedel, P. J. Dyson, and B. Therrien, "Cytotoxicity of arene ruthenium metalla-rectangles incorporating bis-pyridyl diimide linkers," *J. Organomet. Chem.*, vol. 815–816, 2016, doi: 10.1016/j.jorganchem.2016.05.004.
- [11] H. Küçükbay, S. Günal, E. Orhan, and R. Durmaz, "Synthesis and antimicrobial activities of some transition metal benzimidazole complexes," *Asian J. Chem.*, vol. 22, no. 9, pp. 7376–7382, 2010.
- [12] S. Ö. Yildirim, M. Akkurt, H. Küçükbay, E. Orhan, and O. Büyükgüngör, "6-Nitro-1-(2-phenylethyl)-1H-benzimidazole," *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 61, no. 7, pp. o2038–o2039, Jul. 2005, doi: 10.1107/S1600536805017502/DN6224ISUP2.HKL.
- [13] Z. Saeed Saify *et al.*, "2-(2 0-Pyridyl) benzimidazole derivatives and their urease inhibitory activity," doi: 10.1007/s00044-014-1015-z.
- [14] E. Orhan, A. Garci, and B. Therrien, "Flexible arene ruthenium metalla-prisms," *Inorganica Chim. Acta*, vol. 438, pp. 5–9, 2015, doi: 10.1016/j.ica.2015.09.002.
- [15] M. Kose, E. Orhan, K. Suzuki, A. Tutar, C. S. Ünlü, and Y. Yokoyama, "Preparation and photochromic properties of 2,3-bisarylbenz[f]indenones," *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 257, 2013, doi: 10.1016/j.jphotochem.2013.01.012.
- [16] Ş. Pinar, M. Akkurt, H. Küçükbay, E. Orhan, and O. Büyükgüngör, "Bis[1-(but-2-enyl)-5-nitro-

- 1H-benzimidazole- κ N3]- dichlorocobalt(II),” *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 62, no. 7, 2006, doi: 10.1107/S160053680602352X.
- [17] M. Akkurt, S. Karaca, H. Küçükbay, E. Orhan, and O. Büyükgüngör, “1-Benzyl-3-(2-phenethyl)benzimidazolium bromide monohydrate,” *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 61, no. 8, 2005, doi: 10.1107/S1600536805021653.
- [18] M. Akkurt, S. Ö. S. Ö. Yildirim, E. Orhan, H. Küçükbay, and O. Büyükgüngör, “1-Methoxyethyl-5-Nitrobenzimidazole,” *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 61, no. 9, pp. 10–12, 2005, doi: 10.1107/S1600536805024591.
- [19] E. Orhan, A. Garci, and B. Therrien, “Coordination-driven self-assembly of arene ruthenium metalla-rectangles,” *Inorganica Chim. Acta*, vol. 461, 2017, doi: 10.1016/j.ica.2017.01.033.
- [20] M. Köse and E. Orhan, “Comparison of photochromic properties and thermal stabilities of fulgide, fulgimide, and benzimidazole[1,2-a]pyrrolidine-2-one derivatives,” *Turkish J. Chem.*, vol. 33, no. 5, 2009, doi: 10.3906/kim-0805-1.
- [21] M. Kose, E. Orhan, and O. Büyükgüngör, “Synthesis of novel photochromic methyl cyanoacetate-condensed fulgide derivatives,” *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 188, no. 2–3, pp. 358–363, May 2007, doi: 10.1016/j.jphotochem.2006.12.036.
- [22] L. Gundogdu, M. Kose, S. Takeuchi, Y. Yokoyama, and E. Orhan, “Synthesis, photochromic and fluorescence properties of new bithiazole-containing diarylethenes as cation sensors,” *J. Lumin.*, vol. 203, no. June, pp. 568–575, Nov. 2018, doi: 10.1016/j.jlumin.2018.06.014.
- [23] E. Orhan, L. Gundogdu, M. Kose, and Y. Yokoyama, “Synthesis and photochromic properties of 4,5-bisaryl-3(2H)-pyridazinones,” *J. Photochem. Photobiol. A Chem.*, vol. 314, pp. 164–170, Jan. 2016, doi: 10.1016/j.jphotochem.2015.08.025.
- [24] M. Akkurt, S. Öztürk, H. Küçükbay, E. Orhan, and O. Büyükgüngör, “1-Ethyl-4-phenylethyl-1,4-dihydroquinoxaline-2,3-dione,” *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Reports Online*, vol. 60, no. 7, pp. 1266–1269, 2004, doi: 10.1107/S1600536804014989.
- [25] E. Orhan, G. Dülger, · Merve Alpay, · Nilüfer Öksüz, and B. Dülger, “Synthesis, antimicrobial and antiproliferative activities of new self-assembly benzimidazole-bridged aren ruthenium rectangles in human breast cancer cells,” *J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem.*, vol. 102, pp. 45–54, 2022, doi: 10.1007/s10847-021-01099-x.
- [26] M. Taha *et al.*, “Synthesis of new 1,2-disubstituted benzimidazole analogs as potent inhibitors of β -Glucuronidase and in silico study,” *Arab. J. Chem.*, vol. 15, no. 1, p. 103505, 2022, doi: 10.1016/j.arabjc.2021.103505.
- [27] P. Keller *et al.*, “An Antifungal Benzimidazole Derivative Inhibits Ergosterol Biosynthesis and Reveals Novel Sterols,” 2015, doi: 10.1128/AAC.00640-15.
- [28] B. Kahveci, F. Yilmaz, E. Mentese, M. Özil, and Ş. A. Karaoğlu, “Microwave-assisted synthesis of some novel benzimidazole derivatives containing imine function and evaluation of their antimicrobial activity,” *J. Heterocycl. Chem.*, vol. 51, no. 4, pp. 982–990, 2014, doi: 10.1002/JHET.1593.
- [29] A. Welsh, L. I. Rylands, V. B. Arion, S. Prince, and G. S. Smith, “Synthesis and antiproliferative activity of benzimidazole-based, trinuclear neutral cyclometallated and cationic, N^N-chelated ruthenium(ii) complexes,” *Dalt. Trans.*, vol. 49, no. 4, pp. 1143–1156, 2020, doi: 10.1039/c9dt03902c.

- [30] A. Schroeder *et al.*, "Treating metastatic cancer with nanotechnology," *Nat. Rev. Cancer*, 2012, doi: 10.1038/nrc3180.
- [31] L. iqa Rylands *et al.*, "Structure-activity relationship studies of antiplasmodial cyclometallated ruthenium(II), rhodium(III) and iridium(III) complexes of 2-phenylbenzimidazoles," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 161, pp. 11–21, Jan. 2019, doi: 10.1016/J.EJMECH.2018.10.019.
- [32] L. T. Wu *et al.*, "Design, synthesis and biological evaluation of novel benzimidazole-2-substituted phenyl or pyridine propyl ketene derivatives as antitumour agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 114, pp. 328–336, May 2016, doi: 10.1016/J.EJMECH.2016.03.029.
- [33] S. Kacar, H. Unver, and V. Sahinturk, "A mononuclear copper(II) complex containing benzimidazole and pyridyl ligands: Synthesis, characterization, and antiproliferative activity against human cancer cells," *Arab. J. Chem.*, vol. 13, no. 2, pp. 4310–4323, 2020, doi: 10.1016/j.arabjc.2019.08.002.
- [34] Salahuddin, M. Shaharyar, and A. Mazumder, "Benzimidazoles: A biologically active compounds," *Arab. J. Chem.*, vol. 10, pp. S157–S173, Feb. 2017, doi: 10.1016/J.ARABJC.2012.07.017.
- [35] M. Hranjec, K. Starčević, S. K. Pavelić, P. Lučin, K. Pavelić, and G. Karminski Zamola, "Synthesis, spectroscopic characterization and antiproliferative evaluation in vitro of novel Schiff bases related to benzimidazoles," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 46, no. 6, pp. 2274–2279, Jun. 2011, doi: 10.1016/J.EJMECH.2011.03.008.
- [36] A. Gellis, H. Kovacic, N. Boufatah, and P. Vanelle, "Synthesis and cytotoxicity evaluation of some benzimidazole-4,7-diones as bioreductive anticancer agents," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 43, no. 9, pp. 1858–1864, Sep. 2008, doi: 10.1016/J.EJMECH.2007.11.020.
- [37] H. M. Refaat, "Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives," *Eur. J. Med. Chem.*, vol. 45, no. 7, pp. 2949–2956, Jul. 2010, doi: 10.1016/J.EJMECH.2010.03.022.
- [38] N. R. Thimmegowda *et al.*, "Synthesis, characterization and evaluation of benzimidazole derivative and its precursors as inhibitors of MDA-MB-231 human breast cancer cell proliferation," *Bioorganic Med. Chem. Lett.*, vol. 18, no. 1, pp. 432–435, Jan. 2008, doi: 10.1016/J.BMCL.2007.08.078.
- [39] Ersin Orhan, "Benzimidazolidin Çekirdeği İçeren Elektronca Zengin Olefinlerin Sentez ve Özellikleri," Yüksek Lisans, Kimya, İnönü Üniversitesi, Malatya, Türkiye, 2001.