

**2-(1-PİPERAZİNİL)-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLENMESİ VE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Yüksek Lisans Tezi

Büşra Işıl Tok

Eskişehir 2023

**2-(1-PİPERAZİNİL)-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZLENMESİ VE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Büşra Işıl TOK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Zafer ŞAHİN)

Eskişehir

Anadolu Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Ocak 2023

Bu tez çalışması BAP Komisyonunca kabul edilen 2205S029 no.lu proje kapsamında desteklenmiştir.

JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI

Büşra Işıl TOK'un "2-(1-piperazinil)-1H-benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi ve etkilerinin araştırılması" başlıklı tezi 09/01/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından değerlendirilerek "Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliği"nin ilgili maddeleri uyarınca, Farmasötik Kimya Anabilim dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Unvanı Adı Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı) : Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ
Üye : Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK
Üye : Prof. Dr. Ahmet Çağrı KARABURUN
Üye :
Üye :

Prof. Dr. Gülşen AKALIN ÇİFTÇİ

Enstitü Müdürü

ÖZET

2-(1-PİPERAZİNİL)-1H-BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZLENMESİ VE ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Büşra Işıl TOK

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı

Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ocak 2023

Danışman: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

(İkinci Danışman: Dr. Öğr. Üyesi Zafer ŞAHİN)

Yapısında azot, oksijen ve kükürt içeren bileşiklerden benzimidazol ve türevleri, farmasötik kimyada önemli farmakoforlar olarak görülürler ve bu halka yapısına klinik olarak kullanılan bir dizi ilaçta rastlanır. Benzimidazol halkası taşıyan ilaçlar, antimikrobiyal, anti-inflamatuvar, analjezik, antitüberküler, antidiyabetik, antikonvülsan antioksidan, antiprotozoal, antikanser, antiviral, antiülser, antihipertansif, antiparaziter, diüretik, antimalaryal, enzim inhibitörleri ve reseptör agonistleri/antagonistleri gibi çok geniş bir farmakolojik etkiye sahiptir. 2-aminotiyazol halkası da benzimidazoller gibi farmasötik kimyada son son derece sık kullanılan bir farmakofordur. Antiülser, antifungal, antitümör, antidiyabetik ve antikonvülsan aktiviteye sahip 2-aminotiyazol halkası içeren ilaç etken maddeleri bulunmaktadır. Bu çalışmada sentezlenen 10 adet 2-(1-piperazinil)-1H-benzimidazol türevi bileşiğin spektroskopik analizler ile yapıları aydınlatılmış, moleküler modelleme ile molekülün aktif yöre ile ilişkisi incelenmiş, antifungal ve antibakteriyel etkileri değerlendirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Benzimidazol, 2-Aminotiyazol, Antibakteriyel, Antifungal, Moleküler modelleme.

ABSTRACT

SYNTHESIS AND INVESTIGATION OF EFFECTS OF 2-(1-PIPERAZINIL)-1*H*-BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES

Büşra Işıl TOK

Department of Pharmaceutical Chemistry

Anadolu University, Graduate School of Health Sciences, January 2023

Supervisor: Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ

(Co-Supervisor: Dr. Öğr. Üyesi Zafer ŞAHİN)

Benzimidazole and its derivatives, of these compounds containing mainly nitrogen, oxygen and sulfur, are seen as important pharmacophores in pharmaceutical chemistry and this ring structure is encountered in a number of clinically used drugs. Benzimidazole ring-bearing drugs have a wide range of pharmacological properties such as antimicrobial, anti-inflammatory, analgesic, antituberculous, antidiabetic, anticonvulsant antioxidant, antiprotozoal, anticancer, antiviral, antiulcer, antihypertensive, antiparasitic, diuretic, antimalarial, enzyme inhibitors and receptor agonists/antagonists. The 2-amino thiazole ring, like benzimidazoles, is an extremely frequently used pharmacophore in pharmaceutical chemistry. There are drug active ingredients containing 2-aminothiazole ring with antiulcer, antifungal, antitumor, antidiabetic and anticonvulsant activities. The structures of 10 2-(1-piperazinyl)-1*H*-benzimidazole derivative compounds synthesized in this study were elucidated by spectroscopic analysis, the relationship of the molecule with the active site was examined by molecular modeling, and its antifungal and antibacterial effects were evaluated.

Keywords: Benzimidazole, 2-Aminothiazole, Antibacterial, Antifungal, Molecular modelling.

TEŐEKKÖR

Tezimin bütÖn aşamalarında desteğini her zaman hissettiren danışman hocam Prof. Dr. Leyla YURTTAŞ'a, maddi manevi yanımıda olan ve her tÖrlÖ imkanı sunan Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK'a, her baŐım sıkıŐtıęında ve iÇin içinden çıkamadığında sorunumu çÖzen ve yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Barkın BERK'e, tecrÖbelerinden faydalanmamı sağlayan ve bana yol gösteren ikinci danıŐmanım Dr. Öğr. Üye. Zafer ŞAHİN'e, iŐimi kolaylaŐtıran ve beni her zaman anlayıŐla karŐılayan baŐta AraŐ. Gör. Erol AKGÖN olmak üzere AraŐ. Gör. Sena Derya KESİK, AraŐ. Gör. Elif BERBER ve Tek. Semanur SARIKAYA'ya, ve beni hep destekleyen canım aileme her Őey için teşekkür ederim.

09/01/2023

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Bu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı; bu çalışma kapsamında elde edilen tüm veri ve bilgiler için kaynak gösterdiğimi ve bu kaynaklara kaynakçada yer verdiğimi; bu çalışmanın Anadolu Üniversitesi tarafından kullanılan “bilimsel intihal tespit programı”yla tarandığını ve hiçbir şekilde “intihal içermediğini” beyan ederim. Herhangi bir zamanda, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması durumunda, ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçları kabul ettiğimi bildiririm.

Büşra Işıl TOK

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
BAŞLIK SAYFASI.....	i
JÜRİ VE ENSTİTÜ ONAYI.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR	v
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ.....	xii
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xx
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
1.1. Benzimidazoller Hakkında Genel Bilgi.....	2
1.1.1. Benzimidazol halkasının yapısı, kimyasal özellikleri ve adlandırılması ..	3
1.1.2. Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri	4
1.1.3. Benzimidazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri	5
1.1.3.1. Antibakteriyel etki.....	5
1.1.3.2. Antifungal etki.....	7
1.1.3.3 Antikanser etki	9
1.1.3.4. Antihipertansif etki	11
1.1.3.5. Anti-inflamatuvar ve analjezik etki	11
1.1.3.6. Antiviral etki.....	13
1.1.3.7. Antioksidan etki	14
1.1.3.8. Antitüberküloz etki	14
1.1.3.9. Antiparazitik etki	15
1.1.3.10. Antimalaryal etki.....	15

1.1.3.11. Antiproliferatif etki	16
1.1.3.12. Antidiyabetik etki	16
1.1.3.13. Antiülserojenik etki	17
1.1.3.14. 5-HT ₃ Antagonistik etki	17
1.2. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi.....	18
1.2.1. Tiyazol halkasının yapısı, adlandırılması ve kimyasal özellikleri	19
1.2.2. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri	20
1.2.3. Tiyazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri	21
1.2.3.1. Antibakteriyel etki.....	21
1.2.3.2. Antifungal etki.....	22
1.2.3.3. Antikanser etki	23
1.2.3.4. Asetilkolinesteraz inhibe edici etki	24
2. MATERYAL	25
2.1. Kullanılan Kimyasallar	25
2.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar.....	25
3. METOT.....	27
3.1. Sentetik Metot.....	27
3.1.1. 1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi (Metot A).....	27
3.1.2. 1-Benzil-2-(piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi (Metot B)	27
3.1.3. 2-Bromo-1-feniletan-1-on türevlerinin sentezlenmesi (Metot C)	28
3.1.4. 1-Fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on türevlerinin sentezlenmesi (Metot D)..	28
3.1.5. 2-(4-(1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol türevlerinin sentezlenmesi (Metot E)	29
3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi.....	29
3.2.1. İnce tabaka kromatografisi analizleri	29
3.2.2. Erime noktası tayini.....	30

3.2.3. Infra-red (IR) spektrumlarının eldesi	30
3.2.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumlarının (HRMS) eldesi.....	30
3.2.5. Hidrojen nükleer manyetik rezonans (¹ H-NMR) spektrumlarının eldesi	30
3.2.6. Karbon-13 nükleer manyetik rezonans (¹³ C-NMR) spektrumlarının eldesi.....	30
3.2.7. Antibakteriyel ve antifungal aktivite.....	30
3.2.8. Moleküler modelleme işlemleri.....	31
4. BULGULAR VE YORUM.....	33
4.1. Bileşiklerin Sentezi.....	33
4.1.1 Başlangıç bileşiklerinin sentezi	33
4.1.1.1. 1-Benzil-2-kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol (1a)	33
4.1.1.2. 2-Kloro-1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol (1b)	33
4.1.1.3. 1-Benzil-2-(piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol (2a)	33
4.1.1.4. 1-(4-Klorobenzil)-2-(piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol (2b)	34
4.1.1.5. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (3a)	34
4.1.1.6. 2-Bromo-1-(3-metoksifenil)etan-1-on (3b).....	35
4.1.1.7. 2-Bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (3c)	35
4.1.1.8. 2-Bromo-1-(3-klorofenil)etan-1-on (3d).....	35
4.1.1.9. 2-Bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on (3e)	36
4.1.1.10. 1-Fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on (4a).....	36
4.1.1.11. 1-(3-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (4b).....	36
4.1.1.12. 1-(4-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (4c)	37
4.1.1.13. 1-(3-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (4d)	37
4.1.1.14. 1-(4-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (4e).....	37
4.1.2. Nihai bileşiklerin sentezleri.....	38

4.1.2.1. 2-(4-(1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol (5a).....	38
4.1.2.2. 2-(4-(1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-klorofenil)tiyazol (5b)	43
4.1.2.3. 2-(4-(1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(4-klorofenil)tiyazol (5c).....	47
4.1.2.4. 2-(4-(1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (5d)	51
4.1.2.5. 2-(4-(1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-yl)piperazin-1-il)-4-(4-metoksifenil)tiyazol (5e).....	55
4.1.2.6. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol (5f)	58
4.1.2.7. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-klorofenil)tiyazol (5g).....	63
4.1.2.8. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(4-klorofenil)tiyazol (5h)	68
4.1.2.9. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (5i)	72
4.1.2.10. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(4-metoksiyfenil)tiyazol (5j)	76
4.1.3. Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi.....	80
4.1.4. Nihai bileşiklerin spektrum verilerinin değerlendirilmesi.....	83
4.1.4.1. IR spektrum verilerinin değerlendirilmesi.....	83
4.1.4.2. ¹ H-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi	83
4.1.4.3. ¹³ C-NMR spektrum verilerinin değerlendirilmesi	83
4.1.4.4. HRMS spektrum verilerinin değerlendirilmesi.....	84
4.2. Nihai Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	84
4.3. Nihai Bileşiklerin Moleküler modelleme Çalışması Verilerinin Değerlendirilmesi.....	85

5. SONUÇ VE TARTIŞMA	89
KAYNAKÇA	90
ÖZGEÇMİŞ	

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 4.1. İnkübasyon sonucu nihai bileşiklerin ölçülen zon çapları.....	84
Tablo 4.2. Moleküler modelleme çalışması sonucu elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore sonuçları.....	85
Tablo 4.3. Bileşiklerin aktif yöre ile oluşturduğu etkileşimlerin türleri ve etkileştiği amino asitler.....	86

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa</u>
Şekil 1.1. Sentezlenen moleküllerin genel yapısı	1
Şekil 2.1. B ₁₂ vitaminin yapısı	2
Şekil 2.2. Klinik olarak kullanımda olan ve benzimidazol halkası içeren bazı ilaç etken maddeleri	3
Şekil 1.4. Benzimidazol halkasının tautomerik gösterimi	3
Şekil 1.5. Benzimidazol halkasının numaralandırılma sistemi	4
Şekil 1.6. Phillips yöntemi	4
Şekil 1.7. 2-Klorobenzimidazol bileşiğinin sentezi	5
Şekil 1.8. Kobalt içeren katalizör eşliğinde benzimidazol sentezi	5
Şekil 1.9. Gram pozitif bakterilere karşı etkili olan bileşikler	6
Şekil 1.10. <i>S. typhimurium</i> bakterisine karşı etkili bulunan benzimidazol türevleri	6
Şekil 1.11. <i>S. aureus</i> , metisilin dirençli <i>S. aureus</i> (MRSA) ve metisilin dirençli <i>S. epidermidis</i> (MRSE) bakterilerine karşı dirençli benzimidazol türevleri.	6
Şekil 1.12. Gram (+) ve gram (-) bakterilere etkili olan benzimidazol türevleri	7
Şekil 1.13. Antifungal etkiye sahip benzimidazol halkası içeren bileşikler	8
Şekil 1.14. <i>Aspergillous</i> türüne karşı etkili olan benzimidazol türevleri	8
Şekil 1.15. Fungusit etkili benzimidazol türevi bileşikler	8
Şekil 1.16. Antifungal etkili benzimidazol türevi bileşikler	9
Şekil 1.17. MCF-7 hücreleri üzerine antikanser etki gösteren benzimidazol türevi	9

Şekil 1.18. Glioblastoma hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösteren benzimidazol türevi	10
Şekil 1.19. A549 kanser hücrelerine sitotoksikite gösteren benzimidazol türevleri.....	10
Şekil 1.20. Lösemiye karşı etkili benzimidazol türevi	10
Şekil 1.21. Antihipertansif etkili benzimidazol türevleri	11
Şekil 1.22. Metansülfonamido benzimidazol türevi olan anti-inflamatuvar etkili bileşikler	11
Şekil 1.23. Anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili benzimidazol türevi.....	12
Şekil 1.24. Anti-inflamatuvar ve analjezik etkili benzimidazol türevleri	12
Şekil 1.25. Anti-inflamatuvar ve analjezik etki gösteren benzimidazol türevleri	13
Şekil 1.26. Opioid etkili benzimidazol türevleri.....	13
Şekil 1.27. HIV-1'e karşı etkili bulunan benzimidazol türevi.....	13
Şekil 1.28. RSV'ye karşı etkili bulunan benzimidazol türevi.	14
Şekil 1.29. Antioksidan aktivite gösteren benzimidazol türevleri	14
Şekil 1.30. Antitüberküloz etkili benzimidazol türevi	15
Şekil 1.31. Antiparazitik etkili benzimidazol türevi	15
Şekil 1.32. Antimalaryal etkili benzimidazol türevi.	15
Şekil 1.33. Antimalaryal etkili lerisetron analogu olan benzimidazol türevi.....	16
Şekil 1.34. HDAC inhibisyonu yapan benzimidazol türevleri	16
Şekil 1.35. Antidiyabetik etkili benzimidazol türevi	16
Şekil 1.36. Antiülser etkili benzimidazol türevi	17
Şekil 1.37. 5-HT ₃ reseptör antagonisti benzimidazol türevi.....	17

Şekil 1.38. 5-HT ₃ reseptör antagonisti benzimidazol türevi.....	18
Şekil 1.39. Tiyamin yapısı.....	18
Şekil 1.40. Tiyazol ve 2-aminotiyazol halkası içeren ilaç etken maddeleri	19
Şekil 1.50. Tiyazol halkasının rezonans gösterimi	20
Şekil 1.51. Tiyazol halkasının numaralandırılması.....	20
Şekil 1.52. Hantzsch yöntemi ile tiyazol sentezi	20
Şekil 1.53. Cook- Heilbron tiyazol sentezi.....	21
Şekil 1.54. Robinson-Gabriel yöntemiyle tiyazol sentezi	21
Şekil 1.55. 2-Aminotiyazol sentezi.....	21
Şekil 1.56. Düşük antibakteriyel etkili tiyazol türevleri.....	22
Şekil 1.57. Antibakteriyel etkili tiyazol türevleri	22
Şekil 1.58. Antifungal etkili tiyazol türevi	22
Şekil 1.59. Nistatinden daha etkili bulunan tiyazol türevi	23
Şekil 1.60. HT29 hücre hattında aktif bulunan 2-aminotiyazol türevi.....	23
Şekil 1.62. Asetilkolinesteraz inhibisyonu yapan tiyazol türevleri.....	24
Şekil 3.1. 1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol türevlerinin sentez şeması.....	27
Şekil 3.3. 2-Bromo-1-feniletan-1-on türevleri sentez şeması.....	28
Şekil 3.4. 1-Fenil-2-tiyosiyanatoetan-1-on türevleri sentez şeması.....	29
Şekil 3.5. 2-(4-(1-Benzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol türevleri sentez şeması	29
Şekil 4.1. 1-Benzil-2-kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol molekülü (1a)	33

Şekil 4.2. 2-Kloro-1-(4-klorobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol molekülü (1b)	33
Şekil 4.3. 1-Benzil-2-(piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol molekülü (2a)	34
Şekil 4.4. 1-(4-Klorobenzil)-2-(piperazin-1-il)-1 <i>H</i> -benzimidazol molekülü (2b).....	34
Şekil 4.5. 2-Bromo-1-feniletan-1-on molekülü (3a)	34
Şekil 4.6. 2-Bromo-1-(3-metoksifenil)etan-1-on molekülü (3b).....	35
Şekil 4.7. 2-Bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on molekülü (3c)	35
Şekil 4.8. 2-Bromo-1-(3-klorofenil)etan-1-on molekülü (3d)	35
Şekil 4.9. 2-Bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on molekülü (3e)	36
Şekil 4.10. 1-Fenil-2-tiyosiyanatoetan-1-on molekülü (4a)	36
Şekil 4.11. 1-(3-Metoksifenil)-2-tiyosiyanatoetan-1-on molekülü (4b)	36
Şekil 4.12. 1-(4-Metoksifenil)-2-tiyosiyanatoetan-1-on molekülü (4c).....	37
Şekil 4.13. 1-(3-Klorofenil)-2-tiyosiyanatoetan-1-on molekülü (4d)	37
Şekil 4.14. 1-(4-Klorofenil)-2-tiyosiyanatoetan-1-on molekülü (4e)	37
Şekil 4.15. 5a bileşiği.....	38
Şekil 4.16. 5a bileşiğinin IR spekturumu	39
Şekil 4.17. 5a bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu.....	40
Şekil 4.18. 5a bileşiğinin ¹³ C-NMR spekturumu	41
Şekil 4.19. 5a bileşiğinin HRMS spekturumu	42
Şekil 4.20. 5b bileşiği.....	43
Şekil 4.21. 5b bileşiğinin IR spekturumu	44
Şekil 4.22. 5b bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	45

Şekil 4.23. 5b bileşiğinin HRMS spekturumu	46
Şekil 4.24. 5c bileşiği	47
Şekil 4.25. 5c bileşiğinin IR spekturumu	48
Şekil 4.26. 5c bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	49
Şekil 4.27. 5c bileşiğinin HRMS spekturumu	50
Şekil 4.28. 5d bileşiği	51
Şekil 4.29. 5d bileşiğinin IR spekturumu	52
Şekil 4.30. 5d bileşiğinin ¹ H NMR spekturumu	53
Şekil 4.31. 5d bileşiğinin HRMS spekturumu	54
Şekil 4.32. 5e bileşiği	55
Şekil 4.33. 5e bileşiğinin ¹ H-NMR spekturumu	56
Şekil 4.34. 5e bileşiğinin HRMS spekturumu	57
Şekil 4.35. 5f bileşiği	58
Şekil 4.36. 5f bileşiğinin IR spekturumu	59
Şekil 4.37. 5f bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	60
Şekil 4.38. 5f bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	61
Şekil 4.39. 5f bileşiğinin HRMS spektrumu	62
Şekil 4.40. 5g bileşiği	63
Şekil 4.41. 5g bileşiğinin IR spektrumu	64
Şekil 4.42. 5g bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	65
Şekil 4.43. 5g bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu	66

Şekil 4.44. 5g bileşiğın HRMS spektrumu	67
Şekil 4.45. 5h bileşiği.....	68
Şekil 4.46. 5h bileşiğinin IR spektrumu	69
Şekil 4.47. 5h bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	70
Şekil 4.48. 5h bileşiğinin HRMS spektrumu	71
Şekil 4.49. 5i bileşiği.....	72
Şekil 4.50. 5i bileşiğinin IR spektrumu.....	73
Şekil 4.51. 5i bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	74
Şekil 4.52. 5i bileşiğinin HRMS spektrumu.....	75
Şekil 4.53. 5j bileşiği.....	76
Şekil 4.44. 5j bileşiğinin IR spektrumu	77
Şekil 4.45. 5j bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	78
Şekil 4.46. 5j bileşiğinin HRMS spektrumu.....	79
Şekil 4.47. Bileşiklerin sentezleri	80
Şekil 4.48. Metot A'da gerçekteşen sentez mekanizması	80
Şekil 4.49. Metot B'de gerçekteşen sentez mekanizması	81
Şekil 4.50. Metot C'de gerçekteşen sentez mekanizması	81
Şekil 4.51. Metot D'de gerçekteşen sentez mekanizması	82
Şekil 4.52. Metot E'de gerçekteşen sentez mekanizması.....	82
Şekil 4.47. 5i bileşiğinin (solda) ve lerisetron bileşiğinin (sağda) moleküler modelleme işlemi sonucu elde edilen iki boyutlu pozları	87

Şekil 4.48. 5i bileşğinin (solda) ve lerisetron bileşğinin (sağda) moleküler modelleme işlemi sonucu elde edilen üç boyutlu pozları88

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
µL	: Mikrolitre
Å	: Angström
Bn	: Benzil
bs	: Geniş singlet
CoMFA	: Comparative Molecular Field Analysis
d	: Dublet
dd	: Dubletin dubleti
DMF	: Dimetilformamid
DMSO	: Dimetil sülfoksit
THF	: Tetrahidrofuran
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
eq	: Ekvalan
HRMS	: Yüksek çözünürlüklü kütle spektroskopisi
HDAC.	: Histon deasetilaz
anti-HIV	: anti-Human Immunodeficiency Virus
IR	: İnfrared
K ₂ CO ₃	: Potasyum karbonat
m	: Multiplet
m/z	: Kütle/yük
MHz	: Megahertz
mL	: Mililitre
MEP	: Moleküler elektrostatik potansiyel
MRSA	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MRSE	: Metisilin dirençli <i>Staphylococcus epidermidis</i>
MCF	: İnsan göğüs kanseri hücreleri
RSV	: Respiratuvar Sinsityal Virüs
11β-HSD1	: 11β-hidroksisteroid dehidrogenaz 1
°C	: Santigrat derece
Ph	: Fenil
ppm	: Milyonda bir birim

s	: Singlet
TMS	: Tetrametilsilan
α	: Alfa
β	: Beta
Δ	: Sıcaklık
μg	: Mikrogram
μM	: Mikromolar
π	: Pi

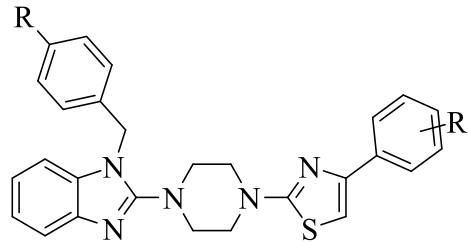
1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bakteriler, mantarlar ve virüsler gibi enfeksiyona neden olan patojenik mikroorganizmalar, popülasyonlar arasında uzun yıllardır yaygın bir sorun olmuştur ve hızla artmaktadır. Bu mikroorganizmalar farklı hastalıklara yol açabilir ve enfeksiyon nedenlerine ve türlerine bağlı olarak çeşitli tedaviler kullanılabilir. Patojenik mantarların neden olduğu mantar enfeksiyonları, insan veya hayvan vücudunun birçok bölümünü etkileyebilir ve tedavi olarak çoğunlukla antifungal ilaçlar kullanılırken, bakteriyel enfeksiyonlar için antibiyotikler kullanılır. Halihazırda kullanılan antimikrobiyal ilaçlara karşı artan direnç, konak toksisitesi ve çeşitli istenmeyen yan etkileri nedeniyle, yeni antimikrobiyal ilaçlar için yeni moleküler bileşiklerin tespitine yönelik büyük ölçekli ihtiyaç yadsınamaz bir küresel sorundur (Campoy ve Adrio, 2017).

Birçok araştırmacı benzimidazol halkası taşıyan bileşikler sentezlemiş ve bunları çeşitli bakteri suşlarına karşı antibakteriyel aktivite açısından tarayıp ve benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin antibakteriyel etki gösterdiğini tespit etmiştir (Singh, 2017). Yapılan literatür taramalarında 2-aminotiyazol halkası taşıyan bileşiklerin de hem antimikrobiyal hem de antifungal aktivite gösterdikleri bulunmuştur (Ali ve Sayed 2021).

Bu çalışmada türevlendirilmiş benzimidazol ve tiyazol halkalarını piperazin bileşiği ile bağlayıp tümüyle orijinal moleküller sentezleyerek antibakteriyel ve antifungal etkileri araştırılmıştır.

Sentezlenen bileşiklerin genel yapısı **Şekil 1.1**'de gösterilmektedir.

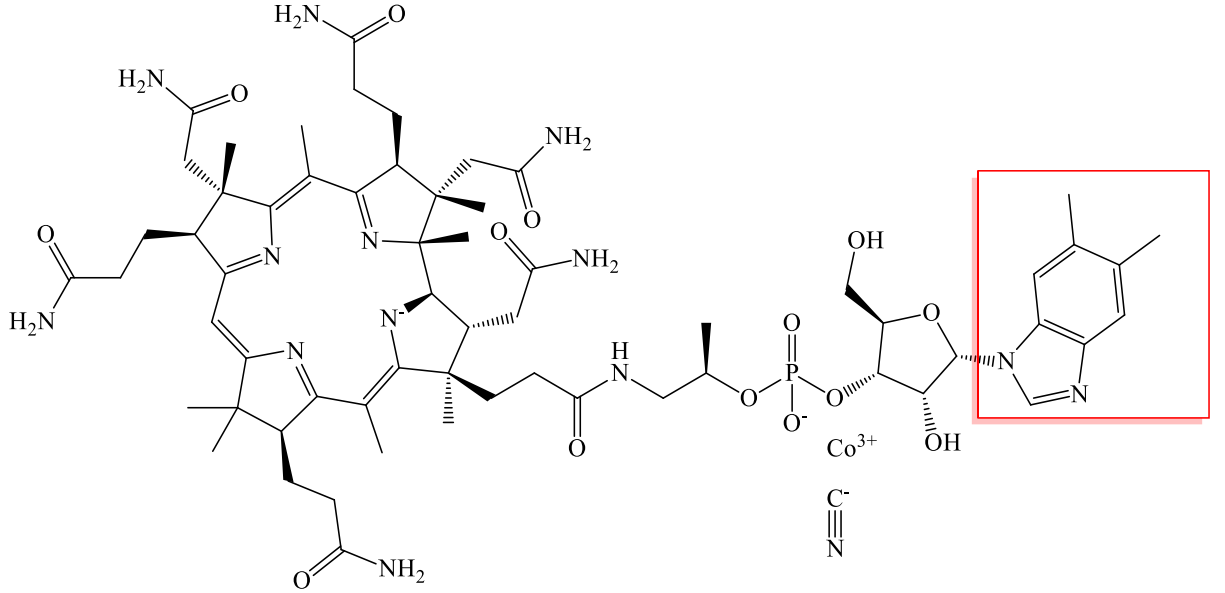


R=H	R ₁ = H, 3-Cl, 4-Cl, 3-OMe, 4-OMe
R=Cl	R ₁ = H, 3-Cl, 4-Cl, 3-OMe, 4-OMe

Şekil 1.1. Sentezlenen moleküllerin genel yapısı

1.1. Benzimidazoller Hakkında Genel Bilgi

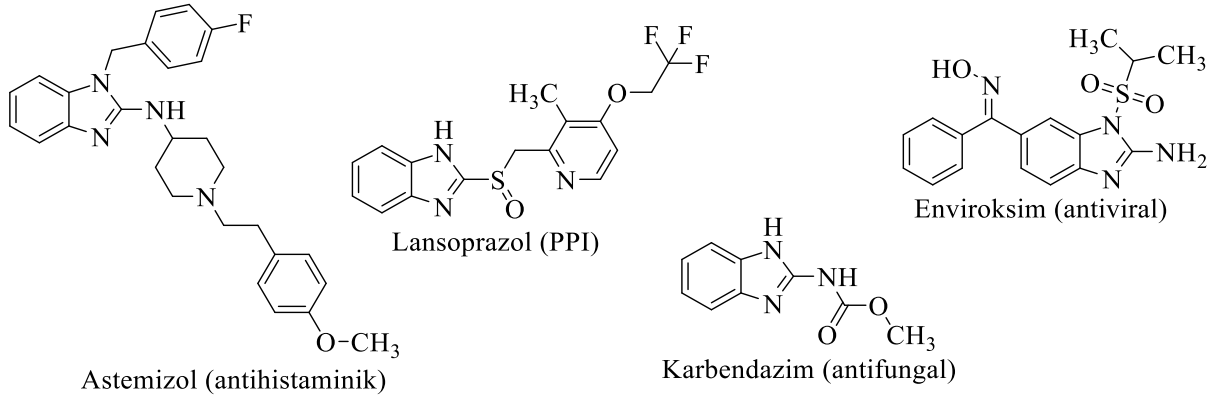
İmidazol, bir imino grubu ve bir üçüncül azot içeren beş üyeli bir heterosiklik halka yapısıdır. İmidazol yapısı, histidin, histamin, pürinler ve biyotin dahil olmak üzere birçok doğal bileşikte bulunur. Benzimidazol, bir benzen halkasının imidazolün 4. ve 5. pozisyonuna kaynaştırıldığı aromatik ve heterosiklik bir halka yapısıdır (Fei ve Zhou, 2013). 1872'de Hoebrecker isimli bilim insanı, benzen-1,2-diamin türevlerinden halka kapanma reaksiyonu ile ilk benzimidazol türevleri olan 2,5 ve 2,6-dimetilbenzimidazol sentezlerini gerçekleştirmiştir (Anand ve Wakode, 2017). Benzimidazol ve türevlerinin sentezine olan ilgi, 5,6-dimetil-1-(α -D-ribofuranosil) benzimidazol bileşiğinin B₁₂ vitamininin kimyasal yapısının ayrılmaz bir parçası olduğunun keşfedilmesiyle başlamıştır (M. Wang, Han ve Zhou, 2015).



Şekil 2.1 B₁₂ vitaminin yapısı

İlerleyen süreçte, benzimidazol halkasının ve bazı türevlerinin bakteri üremesini baskıladığının keşfi ile benzimidazol halkasını içeren yeni antibakteriyel ajanlar geliştirme girişimlerinde bulunulmuştur. Benzimidazollerin antihelmintik özelliğinden yararlanan araştırmalar 1960'larda ve 70'lerde yapılmıştır ve şu anda yirmiden fazla antihelmintik benzimidazol türevi ilaç kullanılmaktadır. Ek olarak, benzimidazol türevlerinden bazıları midenin paryetal hücrelerinde proton pompa fonksiyonunu (H⁺/K⁺ -ATPaz) etkili bir şekilde baskılayarak hidroklorik asit salgılanmasının son aşamalarını bloke etmektedir (Bhattacharya ve Chaudhuri, 2008).

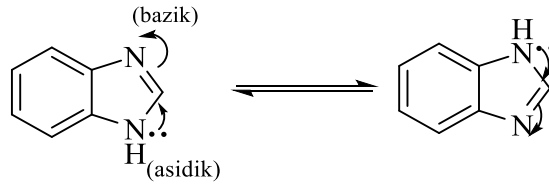
Aşağıda benzimidazol halkası içeren ve aynı zamanda klinik olarak kullanılan bazı ilaç etken maddeleri verilmiştir (Yadav ve Ganguly, 2015):



Şekil 2.2. Klinik olarak kullanımda olan ve benzimidazol halkası içeren bazı ilaç etken maddeleri

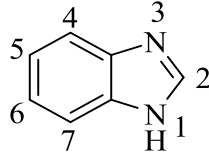
1.1.1. Benzimidazol halkasının yapısı, kimyasal özellikleri ve adlandırılması

Benzimidazol halkası, amfoterik yapıya sahiptir yani hem asidik hem de bazik özelliklere sahip iki azot atomunu barındırmaktadır. Benzimidazol halkaları, hidrojen atomunun azot atomlarının herhangi biri üzerine yerleştirilebildiği iki eşdeğer tautomerik formda mevcuttur. Ayrıca, elektronca zengin azot atomları sadece protonları kolayca almak ya da vermekle kalmaz, aynı zamanda kolayca çeşitli zayıf etkileşimler oluşturabilmektedirler. Benzimidazol halkasının elektron bakımından zengin karakterde olması benzimidazol türevlerinin çeşitli terapötik hedeflere kolayca bağlanması ve böylece geniş farmakolojik aktiviteler sergilemesi için faydalıdır (Anand ve Wakode, 2017).



Şekil 1.4. Benzimidazol halkasının tautomerik gösterimi

Benzimidazol halkasının isimlendirilmesine hidrojen ile bağ yapmış olan azot atomuna 1 numara verilerek başlanır ve azot atomları en küçük numarayı alacak şekilde bütün bir halka köprü başı karbonlar hariç numaralandırılır son olarak da köprü başı karbonlar numara alır (Wright, 1951).

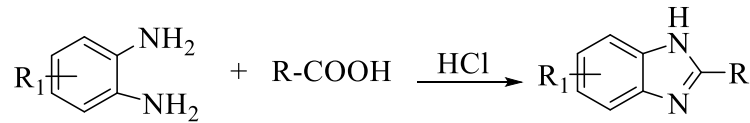


Şekil 1.5. Benzimidazol halkasının numaralandırılma sistemi

Benzimidazoller, benziminazoller ve benzoglioksalinler olarak da bilinmektedir. Bunlar aynı zamanda *o*-fenilendiaminin türevleri olarak da tanımlanmaktadır, örneğin benzimidazol metenil-*o*-fenilendiamin olarak isimlendirilirken, 2-metilbenzimidazol etenil-*o*-fenilendiamin olarak adlandırılmaktadır. Halkanın imidazol kısmını oluşturan grupların türevleri olarak da isimlendirilmektedirler, örneğin benzimidazol *o*-fenilenformamidin olarak da kullanılmaktadır. 2(3*H*)-benzimidazolon ve 2(3*H*)-benzimidazoltion, sırasıyla *o*-fenilüre ve *o*-fenilentiyoüre olarak bilinmektedir (Bansal ve Silakari, 2012).

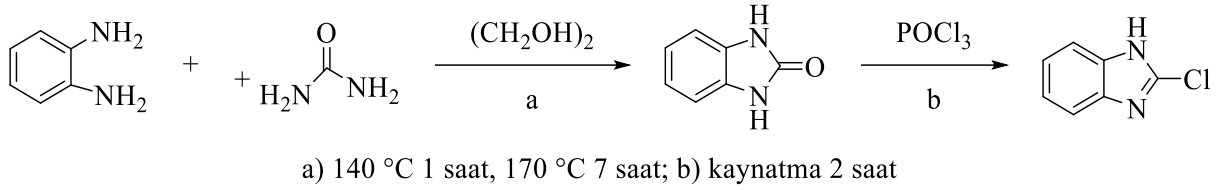
1.1.2. Benzimidazollerin genel sentez yöntemleri

Benzimidazol halkasının sentezine yönelik en eski ve yaygın sentezlerden biri Phillips yöntemidir. Yöntemde *o*-fenilendiamin türevleri ve aromatik olmayan karboksilik asit türevleri asit katalizörlüğünde tepkimeye sokularak kondenzasyon ile benzimidazol halkası sentezlenmektedir (Demirayak,1985).



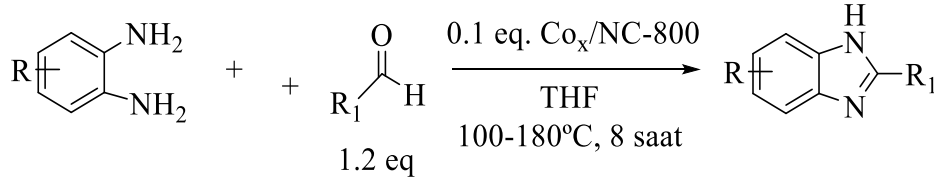
Şekil 1.6. Phillips yöntemi

Devine ve ekibi 2017 yılında 1,2-diaminobenzen bileşiğinden hareketle 2-klorobenzimidazol bileşiği sentezlemişlerdir (Devine vd., 2017).



Şekil 1.7. 2-Klorobenzimidazol bileşiğinin sentezi

o-Fenilendiamin ve aldehit türevleri kobalt içeren bir katalizör varlığında THF içinde 8 saat boyunca ısıtılınca benzimidazol halkası elde edilmektedir (Wang, Song ve Yang, 2019).



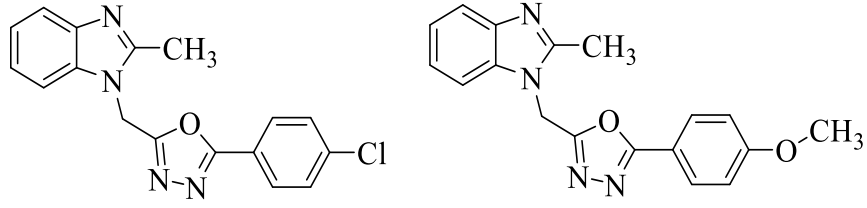
Şekil 1.8. Kobalt içeren katalizör eşliğinde benzimidazol sentezi

1.1.3. Benzimidazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri

Benzimidazol ve türevleri, farmasötik kimyada önemli farmakoforlardır ve klinik olarak kullanılan bir dizi ilacın yapısında yer almaktadırlar. Benzimidazoller tarafından gösterilen geniş farmakolojik etkilerin birçoğu şu şekilde sınıflandırılabilir: antimikrobiyal; antiinflamatuar ve analjezik; antitüberküloz; antidiyabetik ve antikonvülsan; antioksidan; antiprotozoal ve antitrikinelloz; antikanser; antiviral; antiülser; antihipertansif; antiparaziter; idrar söktürücü; antimalaryal aktivite; antikolinesteraz (Alzheimer hastalığı) ve enzim ve reseptör agonistleri/antagonistleri (Keri vd., 2015).

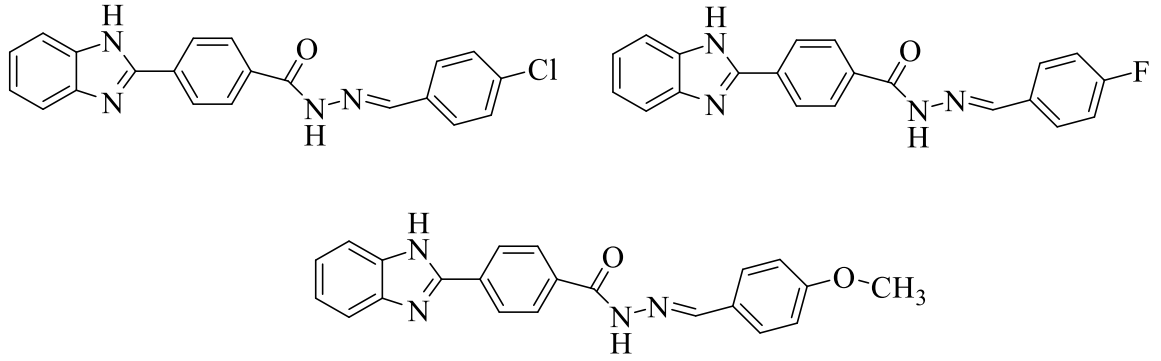
1.1.3.1. Antibakteriyel etki

Ansari ve diğerleri tarafından 2-sübstitüe-1-[(5-sübstitüe alkil/aril)-1,3,4-oksadiazol-2-il] metil]-1*H*-benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve Şekil 1.9’da gösterilen türevler gram pozitif bakterilere karşı etki göstermiştir (Ansari ve Lal, 2009).



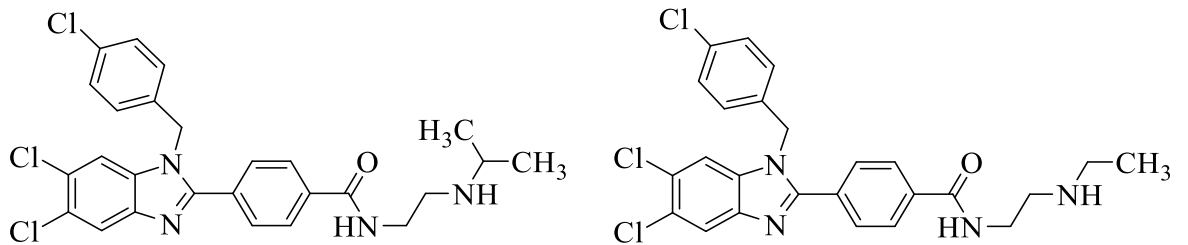
Şekil 1.9. Gram pozitif bakterilere karşı etkili olan bileşikler

Özkay ve diğerlerinin sentezledikleri 4-süstitüe benzaldehyt *N*-[4-(1*H*-benzimidazol-2-il)fenil]hidrazon türevleri içinde Şekil 1.10'da verilen üç bileşik *S. typhimurium* bakterisine karşı en yüksek etkiyi göstermişlerdir (Özkay vd., 2010).



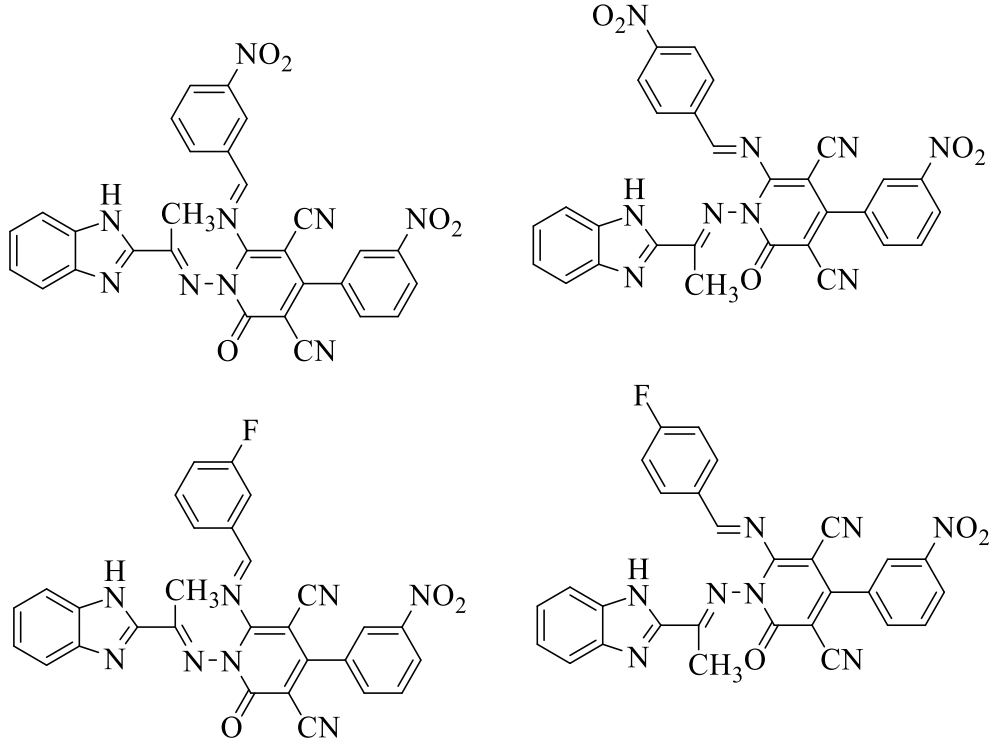
Şekil 1.10. *S. typhimurium* bakterisine karşı etkili bulunan benzimidazol türevleri

Özden ve diğerleri 4-(5,6-dikloro-1*H*-benzimidazol-2-il)-*N*-süstitüe benzamit türevleri sentezlemiş ve Şekil 1.11'de gösterilen 2 bileşiğin *S. aureus*, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisilin dirençli *S. epidermidis* (MRSE) bakterilerine karşı oldukça etkili oldukları görülmüştür (Özden vd., 2004).



Şekil 1.11. *S. aureus*, metisilin dirençli *S. aureus* (MRSA) ve metisilin dirençli *S. epidermidis* (MRSE) bakterilerine karşı dirençli benzimidazol türevleri.

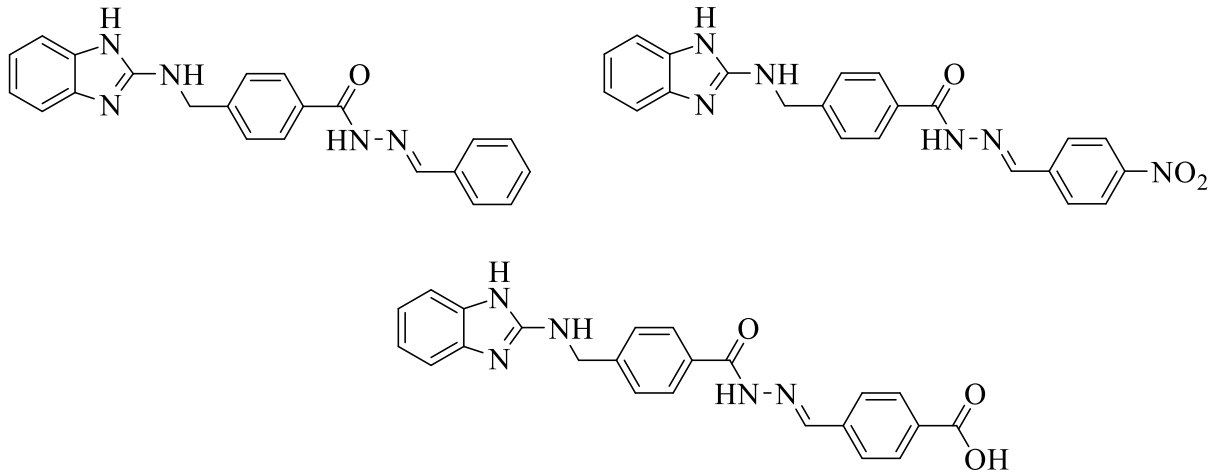
Desai ve diğeri 2-piridon halkası da içeren benzimidazol türevleri sentezlemişler ve **Şekil 1.12**'de verilen 4 bileşimin gram pozitif ve gram negatif bakterilere karşı en etkili bileşikler oldukları bulgusuna ulaşmışlardır (Desai, Shihory ve Kotadiya 2014).



Şekil 1.12. Gram (+) ve gram (-) bakterilere etkili olan benzimidazol türevleri

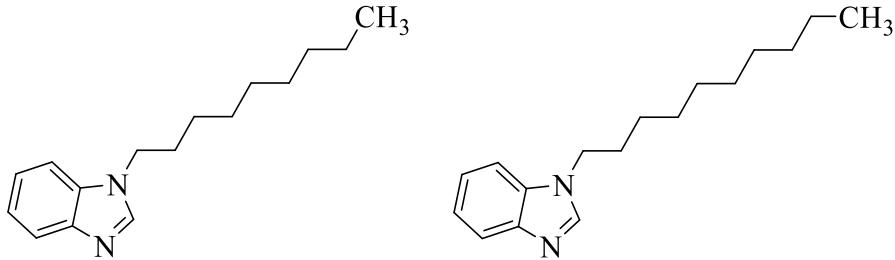
1.1.3.2. Antifungal etki

Özkay ve diğeri 4-(1*H*-benzimidazol-2-il-aminometil)-*N'*-(4-sübstitüe benziliden) benzohidrazid türevlerini antibakteriyel amaçla sentezleyip düşük oranda antibakteriyel aktiviteye oranla yüksek oranda antifungal etkiye sahip bileşikler elde etmişlerdir (Özkay vd., 2011). **Şekil 1.13**'te sentezlenen bileşikler arasında en fazla etkili olan üç tanesi gösterilmiştir.



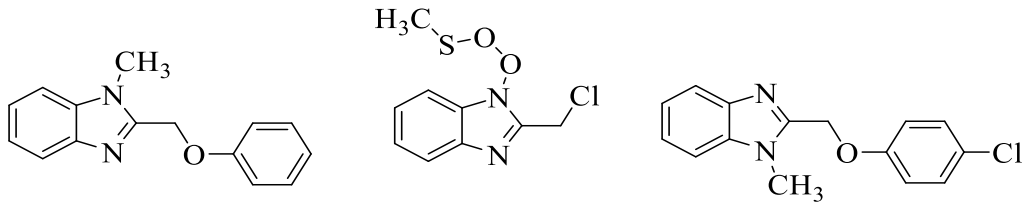
Şekil 1.13. Antifungal etkiye sahip benzimidazol halkası içeren bileşikler

Khahnadideh ve diğerlerinin yaptığı bir çalışmada benzimidazol türevlerinin de içinde bulunduğu birçok bileşik sentezlenmiş ve **Şekil 1.14**'te verilen bileşikler *Aspergillous* türüne karşı en etkili bileşikler olarak bulunmuştur (Khahnadideh vd., 2012).



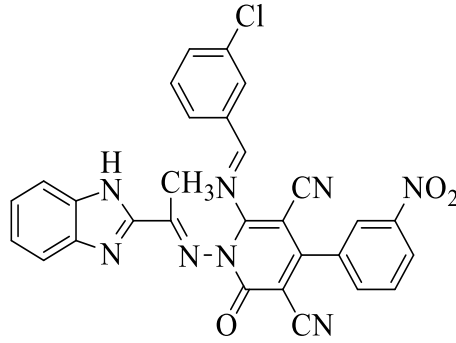
Şekil 1.14. *Aspergillous* türüne karşı etkili olan benzimidazol türevleri

Bai ve diğerleri 2-klorometil-1*H*-benzimidazol türevlerini sentezlemişler ve **Şekil 1.15**'te gösterilen bileşiklerin fungusit etkilerinin oldukça fazla olduğu bulunmuştur (Bai vd., 2013)



Şekil 1.15. Fungusit etkili benzimidazol türevi bileşikler

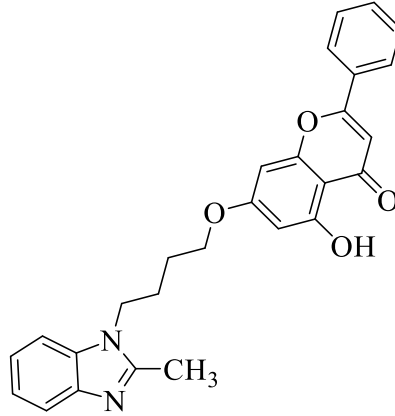
Desai ve diğerlerinin yaptıkları sentez çalışmalarında **Şekil 1.16**'de gösterilen bileşikte kayda değer antifungal etki görülmüştür (Desai vd., 2014).



Şekil 1.16. Antifungal etkili benzimidazol türevi bileşikler

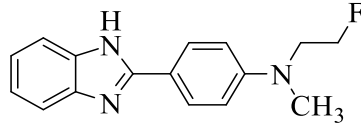
1.1.3.3 Antikanser etki

Z. Wang ve diğerlerinin yaptığı sentez çalışmalarında krisin benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve **Şekil 1.17**'te gösterilen bileşik insan göğüs kanseri hücreleri (MCF-7) hücreleri üzerinde en etkili olan bileşik olarak bulunmuştur (Wang vd., 2018).



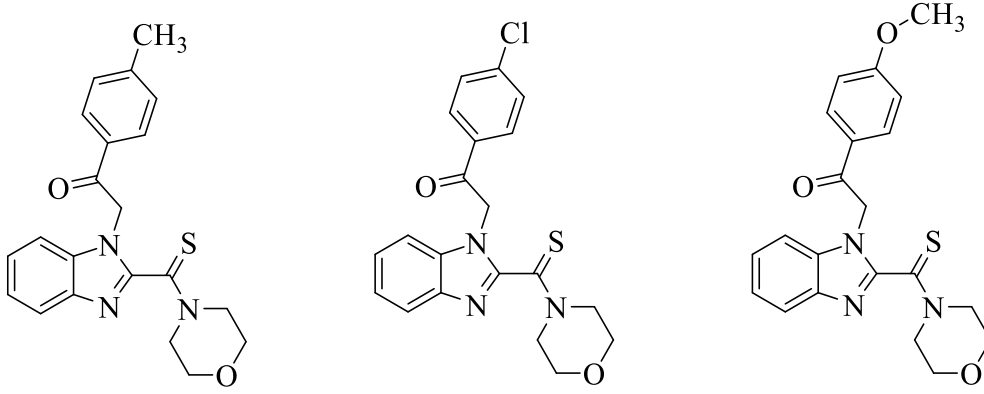
Şekil 1.17. MCF-7 hücreleri üzerine antikanser etki gösteren benzimidazol türevi

Morais ve diğerlerinin sentezledikleri 2-aril benzimidazol türevlerinden 4-(1H-benzimidazol-2-il)-N-(2-floroetil)-N-metilanilin bileşiği glioblastoma (U87) hücrelerine karşı en yüksek sitotoksik aktiviteyi göstermiştir (Morais vd., 2017).



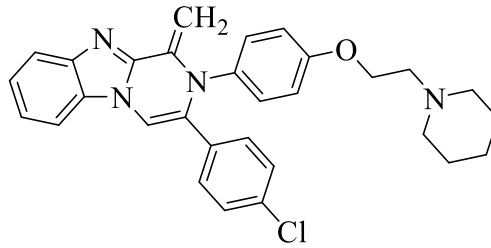
Şekil 1.18. Glioblastoma hücrelerine karşı sitotoksik aktivite gösteren benzimidazol türevi

Yurttaş ve diğerleri 1,2-disübstitüe benzimidazol türevleri sentezlemiş ve **Şekil 1.19**'da verilen bileşiklerin A549 hücrelerine karşı en yüksek sitotoksik aktiviteyi gösterdiği bulgusuna ulaşmışlardır (Yurttaş vd., 2013) .



Şekil 1.19. A549 kanser hücrelerine sitotoksitite gösteren benzimidazol türevleri

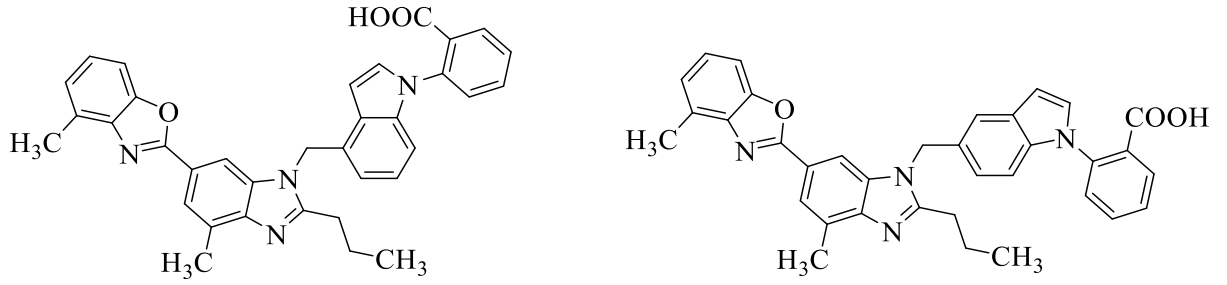
Demirayak ve diğerleri pirazino[1,2-a]benzimidazol türevleri sentezlemişler ve antikanser ve anti-Human Immunodeficiency Virus (anti-HIV) etkilerine bakmışlardır. Bileşiklerin hiçbirinde anti-HIV etki görülmezken, **Şekil 1.20**'de gösterilen bileşik lösemiye karşı etkili bulunmuştur (Demirayak vd., 2002).



Şekil 1.20. Lösemiye karşı etkili benzimidazol türevi

1.1.3.4. Antihipertansif etki

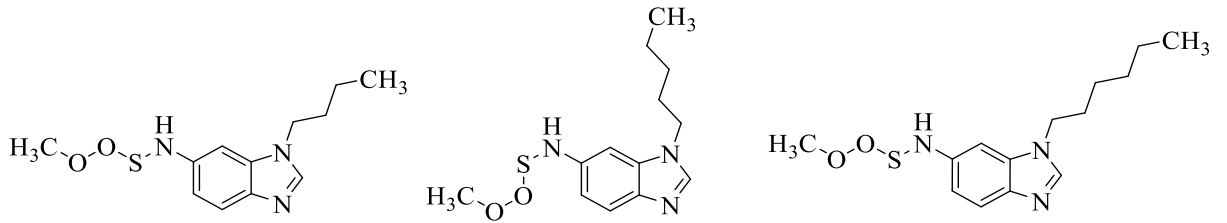
Wu ve diğerlerinin sentezledikleri benzoksazol halkası da içeren benzimidazol türevleri içinde **Şekil 1.21**'de verilen iki bileşik gösterdikleri antihipertansif etki ile dikkat çekmiştir (Wu vd., 2019).



Şekil 1.21. Antihipertansif etkili benzimidazol türevleri

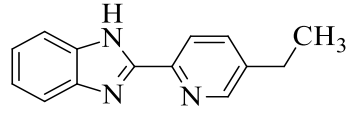
1.1.3.5. Anti-inflamatuvar ve analjezik etki

Sharma ve diğerlerinin sentezledikleri 11 benzimidazol türevinden üç tanesi anti-inflamatuvar etkili çıkmıştır bu etkiye ek olarak midede hassasiyete yol açmadıkları tespit edilmiştir (Sharma, Bali ve Chaudhari, 2017).



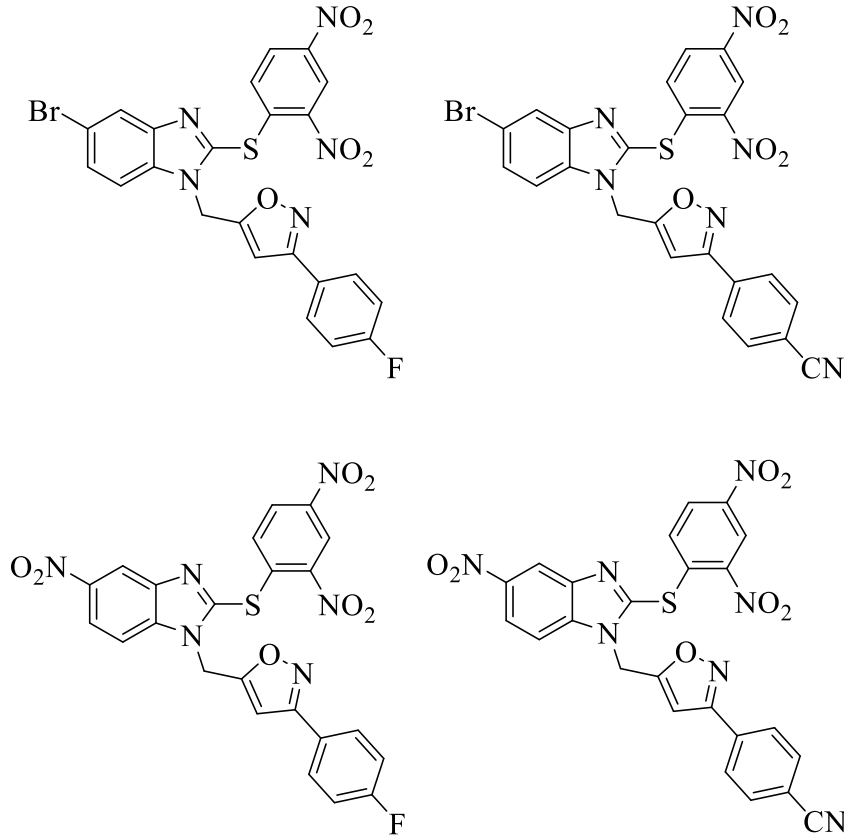
Şekil 1.22. Metansülfonamido benzimidazol türevi olan anti-inflamatuvar etkili bileşikler

Tsukamoto ve diğerlerinin 1980 yılında sentezledikleri 55 farklı benzimidazol halkası içeren bileşikten **Şekil 1.23**'te gösterilmiş olan bileşik anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili çıkmıştır (Goro Tsukamoto vd., 1980).



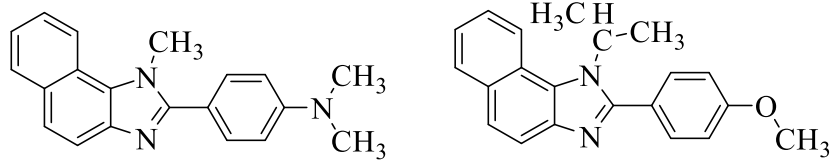
Şekil 1.23. Anti-inflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkili benzimidazol türevi

Kankala ve diğerleri izoksazol-merkaptobenzimidazol türevleri sentezlemişler ve diklofenak etken maddesine karşı anti-inflamatuvar, pentazosin etken maddesine karşı da analjezik etkilerini tartışmışlardır. Şekil 1.24'te verilen dört bileşik sentezlenen bileşikler arasında en yüksek analjezik ve anti-inflamatuvar aktiviteye sahip olanlardır (Kankala vd., 2013).



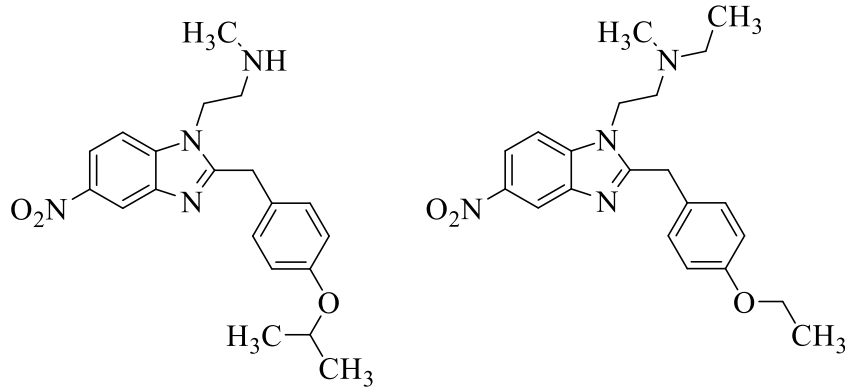
Şekil 1.24. Anti-inflamatuvar ve analjezik etkili benzimidazol türevleri

Toja ve diğerleri 50 adet benzimidazol türevi sentezlemiş ve Şekil 1.25'te de gösterilen bileşikler hem analjezik hem de anti-inflamatuvar etki göstermişlerdir (Toja, Selva ve Archo, 1984).



Şekil 1.25. Anti-inflamatuvar ve analjezik etki gösteren benzimidazol türevleri

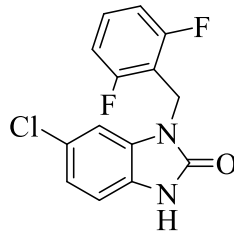
2021 yılında Vandeputte ve diğerleri nitazan olarak da adlandırdıkları 2-benzilbenzimidazol türevleri sentezlemişler ve opioid etkisine bakmışlardır. Şekil 1.26’da verilen iki bileşik en etkili olanlar olarak bulunmuşlardır (Vandeputte vd., 2021).



Şekil 1.26. Opioid etkili benzimidazol türevleri

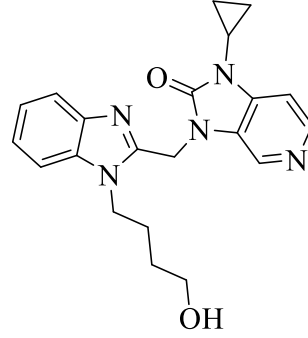
1.1.3.6. Antiviral etki

Barreca ve diğerlerinin 2005 yılında yaptıkları *in silico* çalışmada Şekil 1.27’de gösterilen 6-kloro-1-(2,6-diflorobenzil)-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-on bileşiği HIV-1’e karşı yüksek derecede aktif çıkmıştır (Barreca vd., 2005).



Şekil 1.27. HIV-1’e karşı etkili bulunan benzimidazol türevi

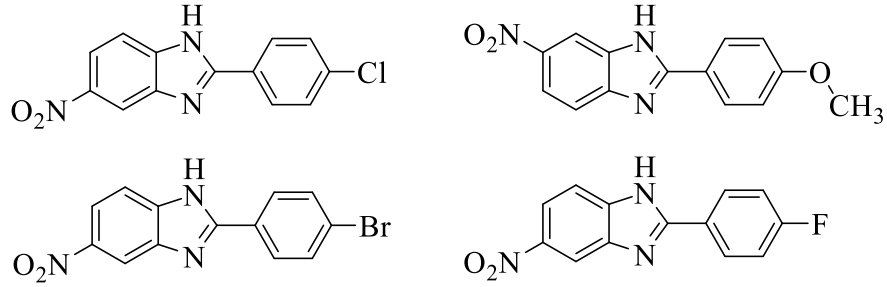
Yu ve diğerlerinin sentezledikledikleri bir dizi benzimidazol türevi bileşik içinden **Şekil 1.28**'de gösterilen madde Respiratuvar Sinsityal Virüs (RSV)'e karşı etkili bulunmuştur (Yu vd., 2007).



Şekil 1.28. RSV'ye karşı etkili bulunan benzimidazol türevi.

1.1.3.7. Antioksidan etki

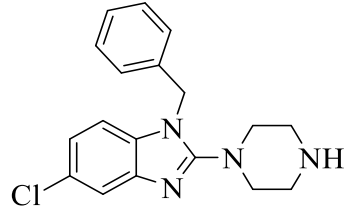
Archie ve diğerlerinin 2016 yılında yaptıkları çalışmada 4 farklı benzimidazol türevi sentezlenmiş ve bütün bileşikler antioksidan aktivite göstermiştir fakat flor sübstitüenti olan en fazla aktivite gösteren olmuştur (Archie vd., 2016).



Şekil 1.29. Antioksidan aktivite gösteren benzimidazol türevleri

1.1.3.8. Antitüberküloz etki

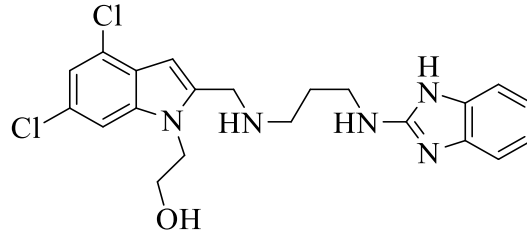
Kazimierczuk ve diğerlerinin yaptığı çalışmada **Şekil 1.30**'de verilen bileşik bütün *Mycobacterium* suşlarına karşı en yüksek aktiviteyi göstermiştir (Kazimierczuk vd., 2005).



Şekil 1.30. Antitüberküloz etkili benzimidazol türevi

1.1.3.9. Antiparazitik etki

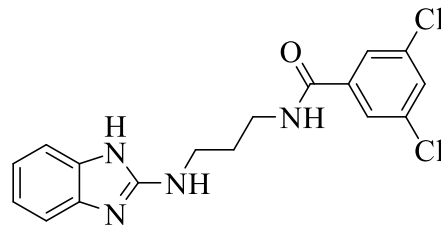
Devine ve diğerleri yaptıkları detaylı araştırma çalışmasında Şekil 1.31'teki molekülün *Trypanosoma brucei* parazitiye karşı etkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır (Devine vd., 2017).



Şekil 1.31. Antiparazitik etkili benzimidazol türevi

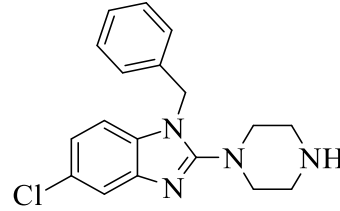
1.1.3.10. Antimalaryal etki

Keurulainen ve ekibi 2015 yılında bir dizi benzimidazol türevinin antimalaryal etkisini fareler üzerinde araştırmış ve Şekil 1.32'teki bileşiğin üzerinde ilerleyen çalışmalarda daha geniş çaplı çalışılabileceği sonucuna ulaşmışlardır (Keurulainen vd., 2015).



Şekil 1.32. Antimalaryal etkili benzimidazol türevi.

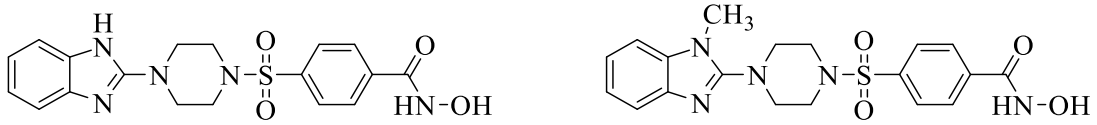
Mueller ve diğerlerinin lerisetron analogları üzerinde yaptıkları sentez ve biyolojik aktivite sonuçlarına göre **Şekil 1.33**'teki bileşik en etkili bileşik olarak bulunmuştur (Mueller vd., 2020).



Şekil 1.33. Antimalaryal etkili lerisetron analogu olan benzimidazol türevi

1.1.3.11. Antiproliferatif etki

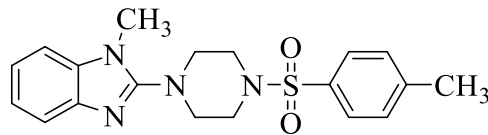
Wang ve diğerleri histon deasetilaz (HDAC) inhibitörleri üzerine yaptıkları bir çalışmada **Şekil 1.34**'te gösterilen benzimidazol türevlerinin etkili olduğunu ortaya çıkarmışlardır (L. Wang vd., 2015).



Şekil 1.34. HDAC inhibisyonu yapan benzimidazol türevleri

1.1.3.12. Antidiyabetik etki

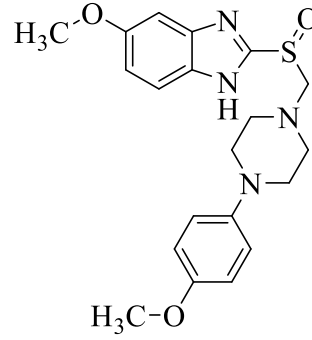
Hofer ve diğerlerinin 2013 yılında yaptıkları çalışmada **Şekil 1.35**'te gösterilen bileşiğin 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaz 1 (11 β -HSD1) inhibisyonu yaptığı görülmüştür. Bu enzimin inhibe edilmesi yeni bir antidiyabetik yaklaşımdır (Hofer vd., 2013).



Şekil 1.35. Antidiyabetik etkili benzimidazol türevi

1.1.3.13. Antiülserojenik etki

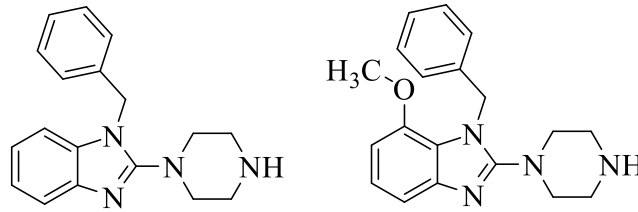
Patil ve ekibi 6 farklı benzimidazol analogu sentezlemişler ve omeprazole karşı antiülserojenik etkisine bakmışlardır. **Şekil 1.36**'da gösterilen bileşik, en fazla aktivite gösteren bileşik olmuştur (Patil vd., 2012).



Şekil 1.36. Antiülser ekili benzimidazol türevi

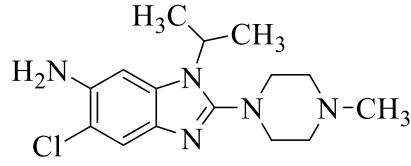
1.1.3.14. 5-HT₃ Antagonistik etki

1996 yılında Orjales ve ekibi 17 farklı 2-piperazinilbenzimidazol türevi sentezlemişler ve **Şekil 1.37**'de gösterilen bileşikler 5-HT₃ reseptörüne yüksek antagaonist aktivite göstermişlerdir (Orjales vd., 1997).



Şekil 1.37. 5-HT₃ reseptör antagonisti benzimidazol türevi

Morreale ve diğerlerinin yaptıkları Comparative Molecular Field Analysis (CoMFA) çalışmasında **Şekil 1.38**'teki bileşiğin etkili olduğunu ortaya koymuşlardır (Morreale vd., 1998).

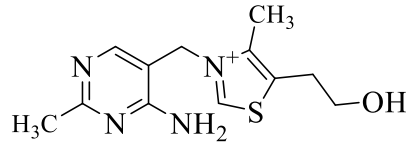


Şekil 1.38. 5-HT₃ reseptör antagonisti benzimidazol türevi

1.2. Tiyazoller Hakkında Genel Bilgi

Organik ve medisinal kimyanın temel amaçlarından biri, terapötik potansiyele sahip moleküllerin tasarımı, sentezi ve geliştirilmesidir. Son on yılda, medisinal kimyada etkisi kanıtlanmış ve faydası olan bir bileşik sınıfına ait oldukları için özel ilgi gören heterosiklik yapı iskeleleri ile ayrıcalıklı yapılara dayalı kimyasal kütüphanelere erişim sağlanmaya başlanmıştır (Franzéni, 2000; Horton, Bourne, ve Smythe, 2003). İki heteroatom içeren beş üyeli halkalara sahip biyolojik olarak aktif çok sayıda molekül vardır (Petrou, Fesatidou ve Geronikaki, 2021). Tiyazol halkası bunlardan biridir.

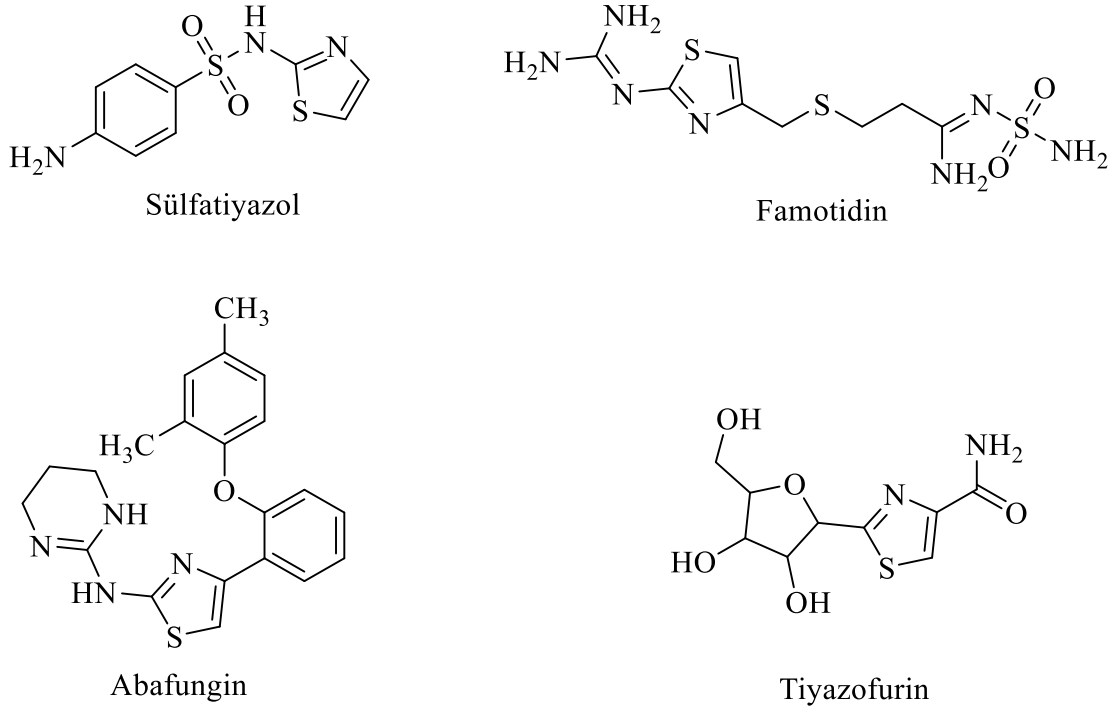
Tiyazol halkasından, ilk kez 1887'de Hantzsch ve Weber isimli iki bilim insanı söz etmiştir. Tiyazoller, vitamin B1(tiamin), alkaloidler, anabolik steroidler, flavonlar gibi birçok doğal bileşikte de bulunan temel bir heterosiklik halka sistemidir (Borisenko vd., 2006).



Şekil 1.39. Tiyamin yapısı

Tiyazol ve tiyazoller ile ilişkili olan bileşikler, dikkate değer farmakolojik etkiler göstermeleri dolayısıyla medisinal kimyada önemli bir potansiyele sahiptirler (Ali ve Sayed, 2021). Tiyazol halkasının en önemli türevlerinden biri de 2-aminotiyazoldür. 2-Aminotiyazolün amino grubu, farklı reaksiyonlar yoluyla birçok aktif parçaya bağlanabilen işlevsel bir gruptur. Çok yönlü yapısı göz önüne alındığında, 2-aminotiyazol, mükemmel biyolojik aktivitelere sahip çeşitli türevler oluşturmak için geniş çapta modifiye edilmiştir (Klose vd., 1983).

Tiyazoller ve 2-aminotiyazoller, sülfatiyazol (antimikrobiyal ilaç), famotidin (antiülserojenik ilaç), abafungin (antifungal ilaç), tiyazofurin (antineoplastik ilaç) gibi biyolojik olarak aktif ve klinik olarak kullanılan birçok güçlü molekülün yapısında bulunmaktadır (Siddiqui vd., 2009).

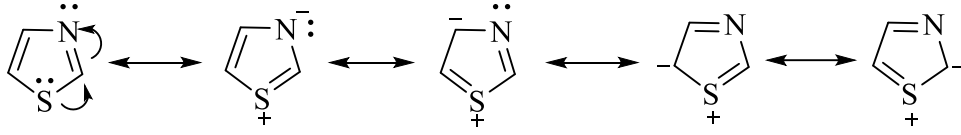


Şekil 1.40. Tiyazol ve 2-aminotiyazol halkası içeren ilaç etken maddeleri

1.2.1. Tiyazol halkasının yapısı, adlandırılması ve kimyasal özellikleri

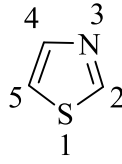
Tiyazol halka sistemi, hem azot hem de kükürt atomu içeren 5 üyeli aromatik heterosiklik bir bileşiktir. Tiyazol halkası piridin ve pirimidin halkalarına benzer kimyasal ve fiziksel özellikler gösterir hatta bazı türevleri de tiyofen ve furan halkalarına benzer özellik göstermektedir. Moleküler elektrostatik potansiyel (MEP), halkadaki azot atomunun oksijen ve kükürt atomundan daha elektronegatif olduğuna işaret etmektedir (Moradi vd., 2012).

Tiyazol halkasının yapısındaki kükürt atomundaki eşleşmemiş elektronlar halka içinde delokalize olarak rezonanslığı sağlamaktadır ve yapıdaki 6 π elektron da Hückel Kural'ına uyarak aromatikliği desteklemektedir (Siddiqui vd., 2009).



Şekil 1.50. Tiyazol halkasının rezonans gösterimi

Tiyazol ve türevleri, 1, 3-azoller olarak adlandırılırlar. 1, 2-azoller ile izomeriktirler. Tiyazol türevlerini adlandırmak için numaralandırma sistemi aşağıda gösterilmiştir (Siddiqui vd., 2009):

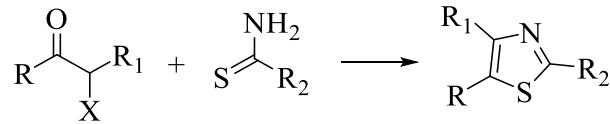


Şekil 1.51. Tiyazol halkasının numaralandırılması

Tiyazol açık renkli ve kokusu piridine benzeyen bir sıvıdır. Kaynama noktası 116-118°C olarak kaydedilmiştir. Suda az çözünür fakat eter ve alkolde iyi çözünür. Piridine kıyasla daha düşük pKa değerine sahiptir ki bu da tiyazolü daha az bazik yapar (Chugh vd., 2022).

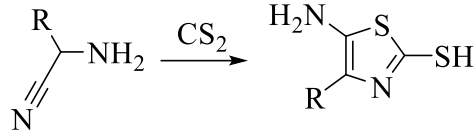
1.2.2. Tiyazollerin genel sentez yöntemleri

Tiyazol halkası ilk kez 1889 yılında Hantzsch isimli bilim insanı tarafından sentezlenmiştir (Petrou vd., 2021).



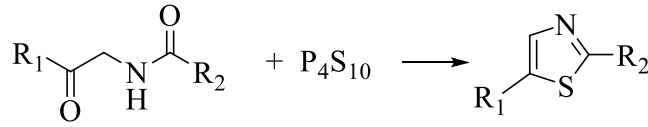
Şekil 1.52. Hantzsch yöntemi ile tiyazol sentezi

1949 yılında Cook ve Heilbron isimli iki bilim insanı karbon disülfür ile aminonitril türevini reaksiyona sokarak 2,4-disüstitüe 5-aminotiyazol türevi sentezlemişlerdir (Cook vd., 1949). Bu sentez literatüre Cook-Heilbron tiyazol sentezi olarak geçmiştir.



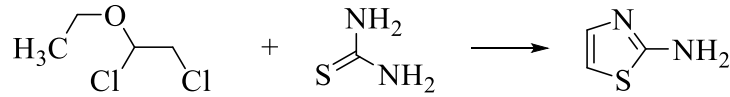
Şekil 1.53. Cook- Heilbron tiyazol sentezi

Gabriel ve Robinson isimli iki çalışmacı fosfor pentasülfür varlığında açıl amino karbamoil bileşiklerinin siklizasyonuna dayanan tiyazol türevlerini sentezlemişlerdir (Petrou vd., 2021).



Şekil 1.54. Robinson-Gabriel yöntemiyle tiyazol sentezi

Tiyöüre ve 1,2-dikloro-1-etoksietan bileşikleri tepkimeye sokularak 2-aminotiyazol türevleri sentezlenmiştir (Petrou vd., 2021).



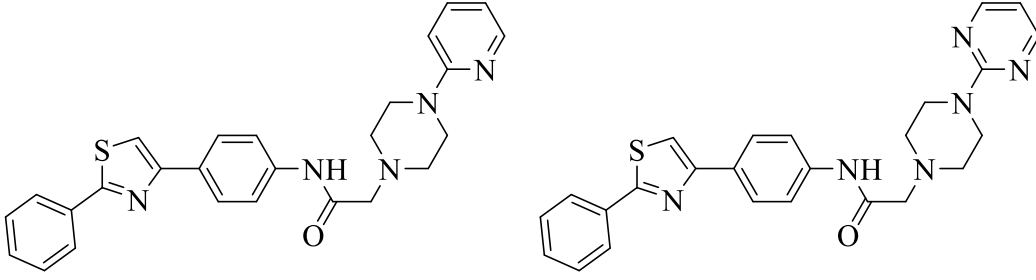
Şekil 1.55. 2-Aminotiyazol sentezi

1.2.3. Tiyazol halkası içeren bileşiklerin farmakolojik etkileri

Tiyazol ve türevleri, antibakteriyel, antifungal, antiprotozoal, antimalaryal, antikanser, alerjileri tedavi etme, gen modüle edici aktiviteler, anti-HIV, nöroleptik, antihipertansiyon, anti-inflamatuvar gibi birçok farklı biyolojik ve farmakolojik aktivite göstermektedirler (Rouf ve Tanyeli, 2015).

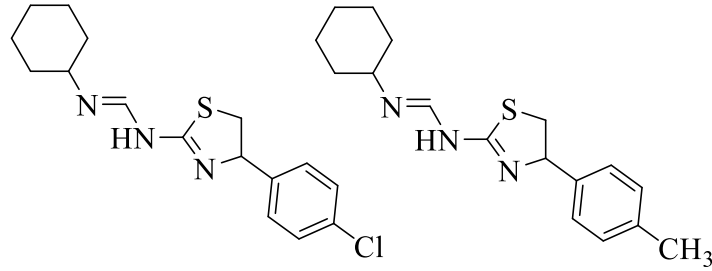
1.2.3.1. Antibakteriyel etki

Yurtaş ve diğerleri *N*-(4-(2-feniltiyazol-4-il)fenil)-2-(piperazin-1-il)asetamid türevleri sentezlemişler, gram negatif ve gram pozitif bakterileri üzerinde kloramfenikol bileşiğine karşı test etmişlerdir. Sentezlenen bileşiklerden yalnızca ikisi düşük düzeyde aktivite göstermiştir (Yurtaş vd., 2015) .



Şekil 1.56. Düşük antibakteriyel etkili tiyazol türevleri

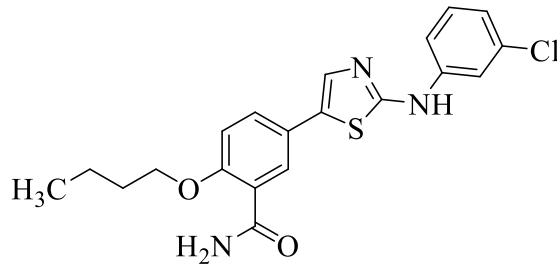
2016 yılında tiyazol türevleri üzerinden yapılan sentez çalışmasında sentezlenen moleküller gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde test edilmiş **Şekil 1.57'**de gösterilen bileşikler siprofloksasinden daha aktif çıkmıştır (Łączkowski vd., 2016)



Şekil 1.57. Antibakteriyel etkili tiyazol türevleri

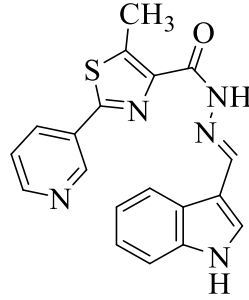
1.2.3.2. Antifungal etki

Narayana ve diğerlerinin yaptıkları sentez ve biyolojik aktivite çalışmasında **Şekil 1.58'**de gösterilen bileşik en etkili antifungal bileşik olarak bulunmuştur (Narayana vd., 2004).



Şekil 1.58. Antifungal etkili tiyazol türevi

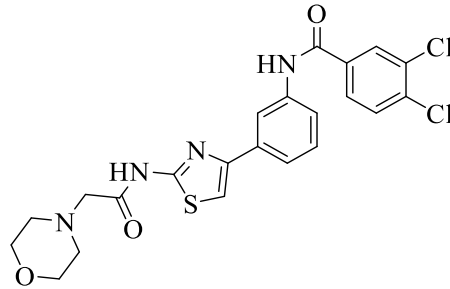
2020 yılında Kamat ve diğerleri 12 farklı tiyazol türevi sentezlemiş, **Şekil 1.59**'daki bileşik nistatine göre daha fazla antifungal etkili bulunmuştur (Kamat vd., 2020).



Şekil 1.59. Nistatinden daha etkili bulunan tiyazol türevi

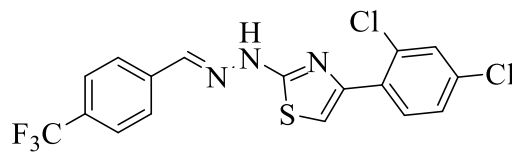
1.2.3.3. Antikanser etki

Zhang ve diğerlerinin yaptıkları sentez ve biyoaktivite çalışmalarında 4 farklı kanserli hücre hattında çalışılmış ve **Şekil 1.60**'da gösterilen bileşik bütün hücre hatlarında özellikle de HT29 hücrelerinde aktif çıkmıştır (Zhang vd., 2018).



Şekil 1.60. HT29 hücre hattında aktif bulunan 2-aminotiyazol türevi

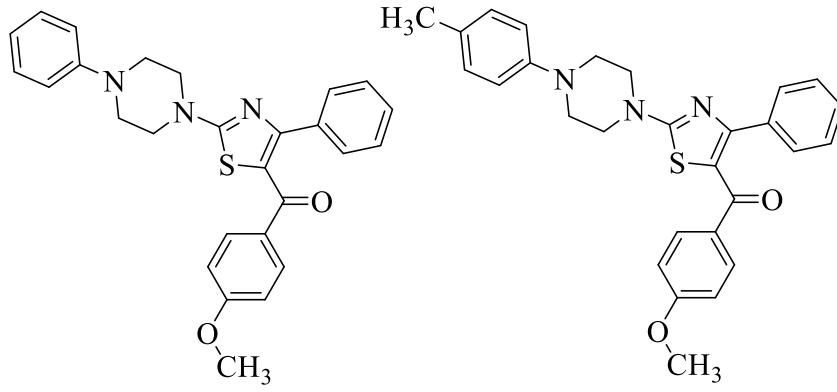
Santana ve diğerleri 22 farklı yeni tiyazol türevi sentezlemişler ve antikanser aktivitesine bakmışlardır. **Şekil 1.61**'de gösterilen bileşik en aktif bileşik olarak bulunmuştur (de Santana vd., 2018).



Şekil 1.61. Antikanser etkili 2-aminotiyazol türevi

1.2.3.4. Asetilkolinesteraz inhibe edici etki

Demirayak ve diğeri yeni tiyazol-piperazin türevleri sentezlemişler ve asetilkolin inhibisyonlarını tartışmışlardır. Şekil 1.62’de gösterilen 2 bileşik sentezlenen 44 madde içinde en etkilileri olarak bulunmuştur (Demirayak vd., 2019).



Şekil 1.62. Asetilkolinesteraz inhibisyonu yapan tiyazol türevleri

2. MATERYAL

2.1. Kullanılan Kimyasallar

2-Klorobenzimidazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
3'-Kloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
3'-Metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4'-Kloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4'-Metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
4-Klorobenzil klorür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Asetofenon	: Sigma-Aldrich, Almanya
Aseton	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dimetil formamit (DMF)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Benzil bromür	: Sigma-Aldrich, Almanya
Brom	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol (%96)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etanol (Absolü)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Etil asetat	: Sigma-Aldrich, Almanya
Glasiyel asetik asit	: Sigma-Aldrich, Almanya
Hekzan	: Sigma-Aldrich, Almanya
Petrol eteri	: Sigma-Aldrich, Almanya
Piperazin	: Sigma-Aldrich, Almanya
Potasyum karbonat (K ₂ CO ₃)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silikon yağı	: ZAG kimya
Potasyum tiyosiyanat (KSCN)	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silika jel kaplı alüminyum İTK plağı	: Sigma-Aldrich, Almanya
Silica gel for column chromatography	: Sigma-Aldrich, Almanya
2-Kloro-1 <i>H</i> -benzimidazol	: Sigma-Aldrich, Almanya
Dötero dimetil sülfoksit (DMSO- <i>d</i> ₆)	: Merck, Almanya

2.2. Kullanılan Cihaz ve Ekipmanlar

Nükleer manyetik rezonans spektrometresi	: Bruker AV, 400MHz, ABD
Ultrasonik su banyosu	: Elma S 60H Elmasonic, Almanya
Buzdolabı	: Electrolux, İsveç

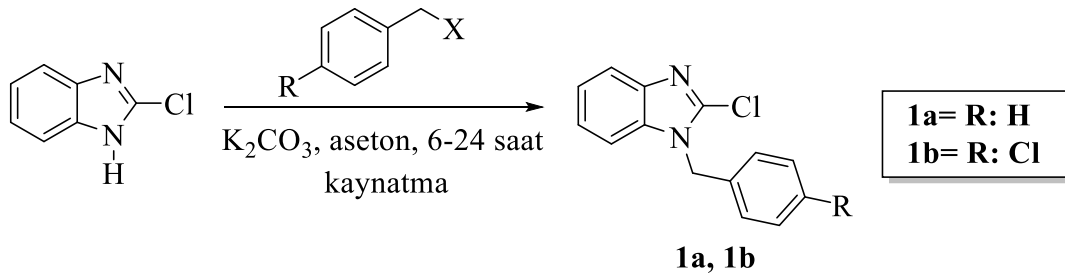
Vorteks	: VWR International, ABD
Çeker ocak	: TOLKİM, Türkiye
Etüv	: JSR, Japonya
Vakumlu Etüv	: BİNDER VD.,, 53, Almanya
Rotari evaporator	: Heidolph Hei-Vap Precision G3, Almanya
Manyetik tabanlı ısıtıcı-karıştırıcı	: Heidolph MR Hei-Standard, Almanya
Elektronik terazi	: Shimadzu ATX224, Japonya
Ultraviyole lambası	: Günsa Elektronik, Türkiye
Ultraviyole lamba kabini	: CAMAG UV, İsviçre
Erime derecesi tayini cihazı	: Stuart, melting point, SMP30, Çin
İnfrared spektrofotometresi	: Perkin Elmer UATR Two, ABD
Kütle spektrofotometresi	: Shimadzu, LCMS-IT-TOF, Japonya
Buz makinesi	: Uğur, Türkiye

3. METOT

3.1. Sentetik Metot

3.1.1. 1-Benzil-1H-benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi (Metot A)

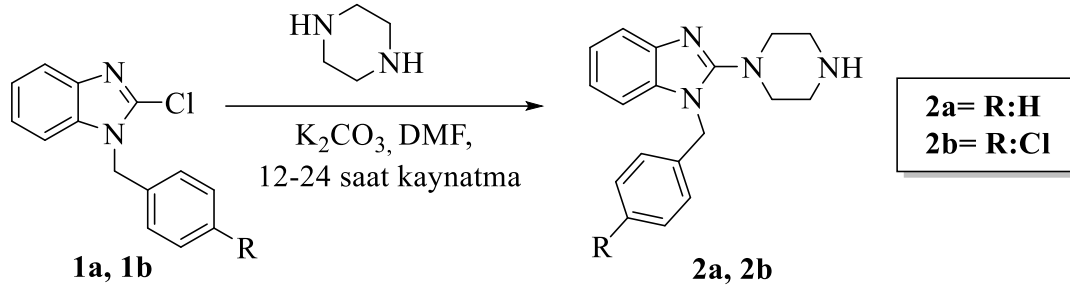
1 Ekivalan 2-kloro-1H-benzimidazol, 1.2 ekivalan benzil halojenür türevi (benzil bromür, 4-klorobenzil klorür) ve 1.1 ekivalan K₂CO₃ asetonda çözündürülmüştür ve 6-24 saat kaynatılmıştır (Şekil 3.1). Reaksiyonun bittiğine İnce Tabaka Kromatografisi (İTK) ile karar verildikten sonra aseton uçurulmuştur, kalan katı su ile birkaç kez yıkanmış ve etüvde kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 3.1. 1-Benzil-1H-benzimidazol türevlerinin sentez şeması

3.1.2. 1-Benzil-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi (Metot B)

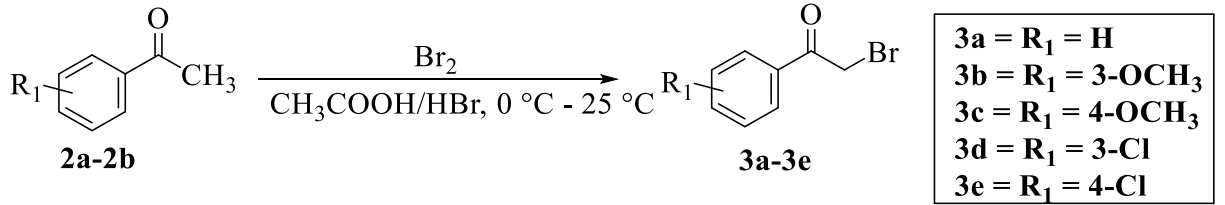
1 Ekivalan 1-benzil-1H-benzimidazol türevi, 5 ekivalan piperazin ve 1.2 ekivalan K₂CO₃ dimetil formamit (DMF) varlığında 12-24 saat boyunca silikon yağı banyosunda kaynatılmıştır (Şekil 3.2). İTK ile reaksiyonun bittiği tespit edildikten sonra buz dolu behere reaksiyon ortamı aktarılmış ve oluşan çökelek süzülerek distile su ile yıkanmıştır. Etüvde kurutulmuş, etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 3.2. 1-Benzil-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol türevlerinin sentez şeması

3.1.3. 2-Bromo-1-feniletan-1-on türevlerinin sentezlenmesi (Metot C)

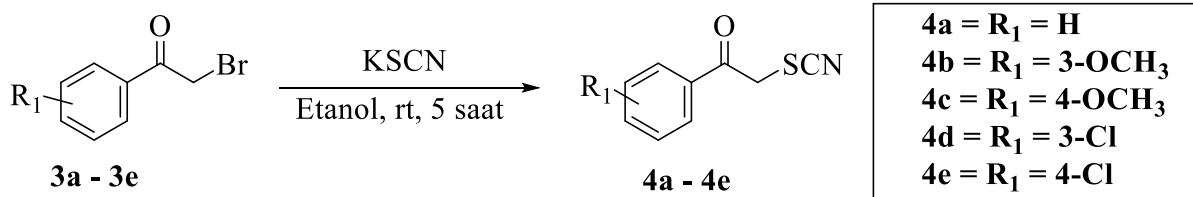
1 Ekvialan asetofenon türevinin asetik asitteki çözeltisine katalitik miktarda hidrojen bromürün sulu çözeltisi eklenip reaksiyon ortamı buz banyosunda 0°C'ye getirilmiştir. Ortama porsiyonlar halinde asetik asitte seyreltilmiş 1.1 ekvialan Br₂ eklenmiş ve ekleme tamamlandıktan sonra reaksiyon ortamı oda sıcaklığına alınmıştır (Şekil 3.3). Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile tespit edildikten sonra reaksiyon ortamına etil asetat ve su eklenerek ekstraksiyon yapılmıştır. Etil asetatlı kısım uçurulmuş ve ürün etanol ile kristallendirilmiştir.



Şekil 3.3. 2-Bromo-1-feniletan-1-on türevleri sentez şeması

3.1.4. 1-Fenil-2-tiyosiyanatoetan-1-on türevlerinin sentezlenmesi (Metot D)

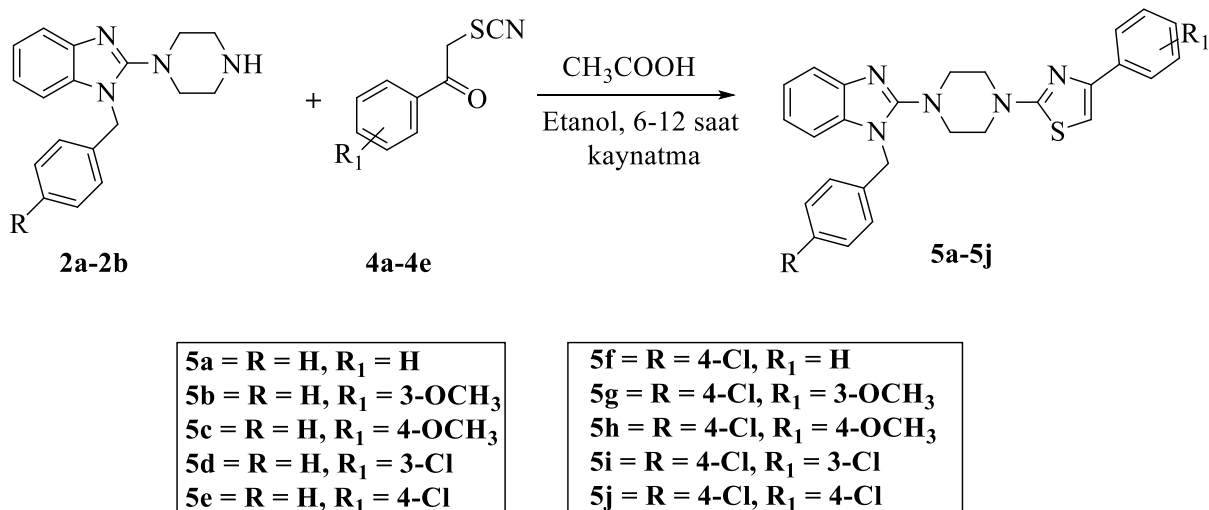
1 Ekvialan 2-Bromo-1-feniletan-1-on türevi ve 1.1 ekvialan KSCN absöü etanolde çözümlenilüp 5 saat boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır (Şekil 3.4). Reaksiyonun tamamlandığı İTK ile tespit edildikten sonra etanol uçurulmuş ve kalıntı su ile yıkanıp süzölmüşür. Etanol ile kristallendirilmiştir.



Şekil 3.4. 1-Fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on türevleri sentez şeması

3.1.5. 2-(4-(1-Benzil-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol türevlerinin sentezlenmesi (Metot E)

1 Ekvolan 1-benzil-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol türevi ile 1 ekvolan 1-fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on türevinin 1.2 ekvolan asetik asit (CH₃COOH) ve etanol içinde 6 saat kaynatılmıştır (Şekil 3.5). İTK ile reaksiyonun tamamlandığı tespit edildikten sonra reaksiyon ortamındaki katılar süzülerek alınmış ve su ile yıkanmıştır. Kurutulduktan sonra etanolden kristallendirilmiştir.



Şekil 3.5. 2-(4-(1-Benzil-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol türevleri sentez şeması

3.2. Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

3.2.1. İnce tabaka kromatografisi analizleri

Sentezlenen tüm bileşiklerin ince tabaka kromatografik analizleri etil asetat ve hekzanın çeşitli oranlarını (1:4, 1:3, 1:1, 2:1) içeren mobil fazlar kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Kullanılan sabit faz silika jel 60 F₂₅₄ kaplı alüminyum tabakalardır. Kapiller pipet aracılığıyla maddelerin konsantre çözeltileri plağa spot

olarak uygulanmış, elde edilen sonuçlar 254 nm ve 356 nm dalga boyunda ultraviyole (UV) ışık kullanılarak gözlemlenebilmiştir.

3.2.2. Erime noktası tayini

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, toz edilmiş numuneler bir ucu kapalı kapiler borulara yaklaşık 0.5 cm yüksekliğinde konularak Stuart Melting Point Apparatus SMP30 cihazında erimeye başladıkları sıcaklık kaydedilerek ölçülmüştür.

3.2.3. Infra-red (IR) spektrumlarının eldesi

Nihai bileşiklerin IR spektrumları, bileşiklerin direkt sıkıştırma yöntemiyle Perkin Elmer Spektrum Two FT-IR Spectrometer cihazında elde edilmiştir.

3.2.4. Yüksek çözünürlüklü kütle spektrumlarının (HRMS) eldesi

Nihai bileşiklerin kütle spektrumları Shimadzu LCMS-IT-TOF cihazında yüksek çözünürlüklü olarak (HRMS) elektrosprey metodu iyonizasyon-pozitif iyon mod tekniği aracılığıyla alınmıştır.

3.2.5. Hidrojen nükleer manyetik rezonans (¹H-NMR) spektrumlarının eldesi

Nihai bileşiklerin ¹H-NMR spektrumları, bileşiklerin hekzadötöre dimetil sülfoksit (DMSO-*d*₆) içindeki çözeltisinde TMS (tetrametilsilan) internal standardı eklenerek Bruker 400 MHz AV model NMR'da alınmıştır.

3.2.6. Karbon-13 nükleer manyetik rezonans (¹³C-NMR) spektrumlarının eldesi

Nihai bileşiklerden bazılarının ¹³C-NMR spektrumları, bileşiklerin hekzadötöre dimetil sülfoksit (DMSO-*d*₆) içindeki çözeltisinde TMS (tetrametilsilan) internal standardı eklenerek Bruker 100 MHz AV model NMR'da alınmıştır.

3.2.7. Antibakteriyel ve antifungal aktivite

Sentezlenen nihai bileşikler, *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 06023), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Acinetobacter baumannii* (ATCC BAA-747), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12280), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Enterococcus faecalis* (ATCC 29212), *Candida albicans* (ATCC

10291), *Candida krusei* (ATCC 6258) olmak üzere 9 farklı mikroorganizma üzerinde test edilecektir. Bakteriyel test mikroorganizmaları Kanlı Agar'a inokule edilerek, fungal mikroorganizmalar Sabouraud Dekstroz Agar'a inokule edilerek 18-24 saat 37 °C'de inkübe edilerek aktif hale getirilecektir. Aktif test mikroorganizmaları steril öze yardımı ile fizyolojik su içeren deney tüplerine aktarılarak, bulanıkları McFarland standart 0.5'e ayarlanacaktır. Her tüpten 100 µL örnek alınarak ve Mueller Hinton Agar'a inokülasyon gerçekleştirilecek ve yayma ekip yapılacaktır. Ekim yapılan agar yüzeyleri 15 dakika kurumaya bırakıldıktan sonra steril mantar delici yardımı ile agar üzerinde kuyucuklar açılacaktır. Test edilen her madde 100 µL (10mg/mL) olacak şekilde kuyucuklara bırakılacaktır. Bileşiklerin pozitif kontrolleri de antifungal aktivite için amfoterisin B (10µg/mL), antibakteriyel aktivite için kolistin (2µg/mL) kullanılacaktır. Petriler 18-24 saat 37 °C'de inkübasyona bırakılacak ve çalışma üçer tekrar halinde gerçekleştirilecektir. İnkübasyon sonunda zon çapları ölçülerek mm değerinden ortalama değerleri verilecektir (Balouiri, Sadiki ve Ibsouda, 2016).

3.2.8. Moleküler modelleme işlemleri

Moleküler modelleme simülasyonları elde edilmiş nihai tüm bileşikler ve granisetron, ondansetron, lerisetron bileşikleri için gerçekleştirilmiş ve elde edilen bağlanma pozları, skorlar *in-silico* Schrödinger Maestro arayüzü ile incelenmiştir ve Schrödinger Release 2021-2: Maestro, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021 programı kullanılmıştır.

Ondansetron bileşiğinin 5-HT_{3A} reseptörü ile etkileşiminin elektron mikroskobu ile aydınlatılmış hali (Basak et. al., 2020) olan 6w1m kodlu dosya The Protein Data Bank sunucusundan (www.rcsb.org) indirilmiştir. Protein yapısının siklik homo pentamer halinde olduğu, ondansetron bileşiklerinin de alt üniteler arasına yerleştiği görülmüştür. Protein yapısının hazırlanmasında oligosakkaritler yapıdan çıkartılmıştır. Schrödinger Release 2021-2: Protein Preparation Wizard; Epik, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021; Impact, Schrödinger, LLC, New York, NY; Prime, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2021 programı kullanılarak amino asit zincirinin eksik kısımları, loop kısımları düzenlenmiş, hidrojenler yapıya eklenmiş, hidrojen bağları optimize edilmiş, tüm sistem ağır atomlar dahil olmak üzere RMSD (root-mean-square-deviation) değeri 0.30 Å olacak şekilde minimize edilmiştir.

Schrödinger Release 2021-2: LigPrep, S., LLC, New York, NY, 2021 programı kullanılarak nihai bileşiklerin ve referans bileşiklerin OPLS4 güç alanı ile pH 7,0 ± 2.0 değerinde tautomerleri sistem için hazırlanmıştır.

Schrödinger Release 2021-2: Glide, S., LLC, New York, NY, 2021 programının grid sekmesi aracılığı ile 5-HT_{3A} reseptörünün aktif yörelerinde bulunan ondansetron bileşiklerinden bir tanesi merkez olarak alınarak grid oluşturulmuştur. Oluşturulan grid dosyası temel alınarak Glide programının Ligand Moleküler modelleme sekmesi aracılığıyla extra-precision (XP) yapılmış, molekül başına çıktı olarak alınacak poz sayısı 100'e ayarlanmıştır, diğer ayarlamalar değiştirilmemiştir. Her bir bileşikte elde edilen en iyi dock edilmiş pozun 5 Å çevresindeki tüm amino asitler ile olan etkileşimler değerlendirilmiş, skorlamalar incelenmiştir.

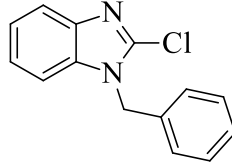
4. BULGULAR VE YORUM

4.1. Bileşiklerin Sentezi

4.1.1 Başlangıç bileşiklerinin sentezi

4.1.1.1. 1-Benzil-2-kloro-1H-benzimidazol (1a)

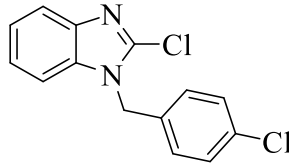
Metot A'ya göre 2-kloro-1-metil-1H-benzimidazol ve benzil bromür bileşiklerinden %85 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 110-111 °C, literatür erime noktası: 108-109 °C (Luo vd., 2011).



Şekil 4.1. 1-Benzil-2-kloro-1H-benzimidazol molekülü (1a)

4.1.1.2. 2-Kloro-1-(4-klorobenzil)-1H-benzimidazol (1b)

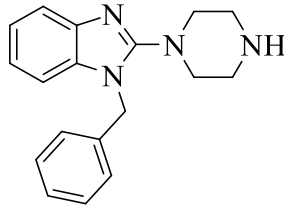
Metot A'ya göre 2-kloro-1-metil-1H-benzimidazol ve 4-klorobenzil klorür bileşiklerinden %75 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: kirli beyaz beyaz katı. Deneysel erime noktası: 78-79 °C, literatür erime noktası: 73-75 °C (Caroti vd., 1989).



Şekil 4.2. 2-Kloro-1-(4-klorobenzil)-1H-benzimidazol molekülü (1b)

4.1.1.3. 1-Benzil-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol (2a)

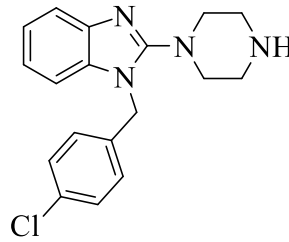
2a bileşiği ile piperazin molekülünün Metot B'ye göre reaksiyona sokulması sonucu %60 verim ile elde edilmiştir. Fiziksel görünüş: beyaz toz. Deneysel erime noktası 102-103 °C.



Şekil 4.3. 1-Benzil-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol molekülü (2a)

4.1.1.4. 1-(4-Klorobenzil)-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol (2b)

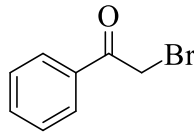
2b bileşiği ile piperazin molekülünün Metot B'ye göre reaksiyona sokulması sonucu %55 verim ile elde edilir. Fiziksel görünüş: beyaz toz. Deneysel erime noktası: 112-115 °C.



Şekil 4.4. 1-(4-Klorobenzil)-2-(piperazin-1-il)-1H-benzimidazol molekülü (2b)

4.1.1.5. 2-Bromo-1-feniletan-1-on (3a)

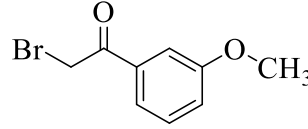
Metot C'ye göre asetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %75. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 50.2-50.9 °C, literatür erime noktası: 50-51 °C (Wei vd., 2006).



Şekil 4.5. 2-Bromo-1-feniletan-1-on molekülü (3a)

4.1.1.6. 2-Bromo-1-(3-metoksifenil)etan-1-on (3b)

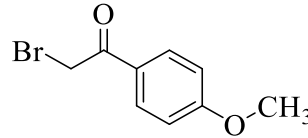
Metot C'ye göre 3'-metoksiasetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %69.5. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 62-63 °C, literatür erime noktası: 62-64 °C (Fish vd., 2017).



Şekil 4.6. 2-Bromo-1-(3-metoksifenil)etan-1-on molekülü (3b)

4.1.1.7. 2-Bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on (3c)

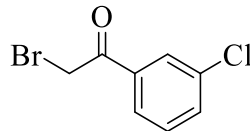
Metot C'ye göre 4'-metoksiasetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %66.4. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 70.3-71.8 °C, literatür erime noktası: 70-72 °C (Mohan ve Reddy, 2013).



Şekil 4.7. 2-Bromo-1-(4-metoksifenil)etan-1-on molekülü (3c)

4.1.1.8. 2-Bromo-1-(3-klorofenil)etan-1-on (3d)

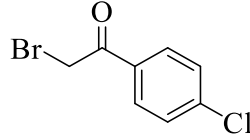
Metot C'ye göre 3'-kloroasetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %67,1. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 38.2-40.9 °C, literatür erime noktası: 39-40 °C (Yi vd., 2020).



Şekil 4.8. 2-Bromo-1-(3-klorofenil)etan-1-on molekülü (3d)

4.1.1.9. 2-Bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on (3e)

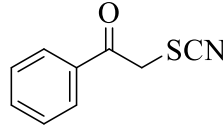
Metot C'ye göre 4'-kloroasetofenon bileşiğinin 2. konumunun bromlanması ile sentezlenmiştir. Verim: %58,7. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 94.1-94.7 °C, literatür erime noktası: 95-96 °C (Hu vd., 2018).



Şekil 4.9. 2-Bromo-1-(4-klorofenil)etan-1-on molekülü (3e)

4.1.1.10. 1-Fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on (4a)

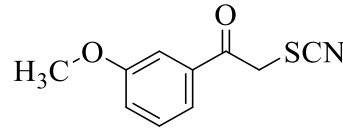
Metot D'ye göre (3a) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %60,2. Fiziksel görünüm: beyaz iğne kristal. Deneysel erime noktası: 80.2-80.6 °C, literatür erime noktası: 78-80 °C (Lenin ve Raju 2010).



Şekil 4.10. 1-fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on molekülü (4a)

4.1.1.11. 1-(3-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (4b)

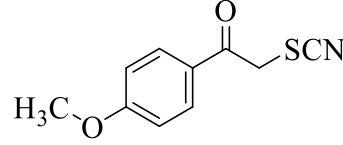
Metot D'ye göre (3b) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %46,8. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Deneysel erime noktası: 83-85°C.



Şekil 4.11. 1-(3-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on molekülü (4b)

4.1.1.12. 1-(4-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (4c)

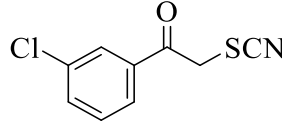
Metot D'ye göre (3c) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %47,6. Fiziksel görünüm: açık sarı toz. Deneysel erime noktası: 119.3-120.7 °C, literatür erime noktası: 120-122 °C (Nikoofar ve Gorji, 2016).



Şekil 4.12. 1-(4-Metoksifenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on molekülü (4c)

4.1.1.13. 1-(3-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (4d)

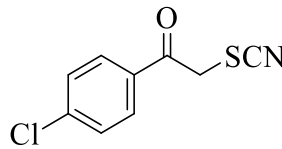
Metot D'ye göre (3d) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %49,2. Fiziksel görünüm: sarı toz. Deneysel erime noktası: 67.2-71.7 °C, literatür erime noktası: 68-70 °C (Yadav vd., 2007).



Şekil 4.13. 1-(3-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on molekülü (4d)

4.1.1.14. 1-(4-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on (4e)

Metot D'ye göre (3e) ile KSCN bileşiklerinin reaksiyonu ile sentezlenmiştir. Verim: %45,4. Fiziksel görünüm: turuncu toz. Deneysel erime noktası: 130.3-134.1 °C, literatür erime noktası: 132-134 °C (Bhalerao ve Akamanchi, 2010).

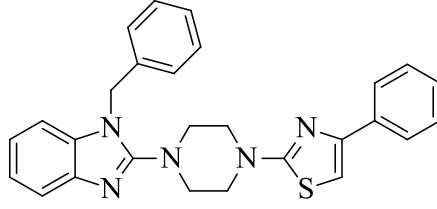


Şekil 4.14. 1-(4-Klorofenil)-2-tiyosiyanoetan-1-on molekülü (4e)

4.1.2. Nihai bileşiklerin sentezleri

4.1.2.1. 2-(4-(1-Benzil-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol (5a)

Metot E'ye göre (2a) ve (4a) bileşikleriyle %72 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Erime noktası: 157 °C.



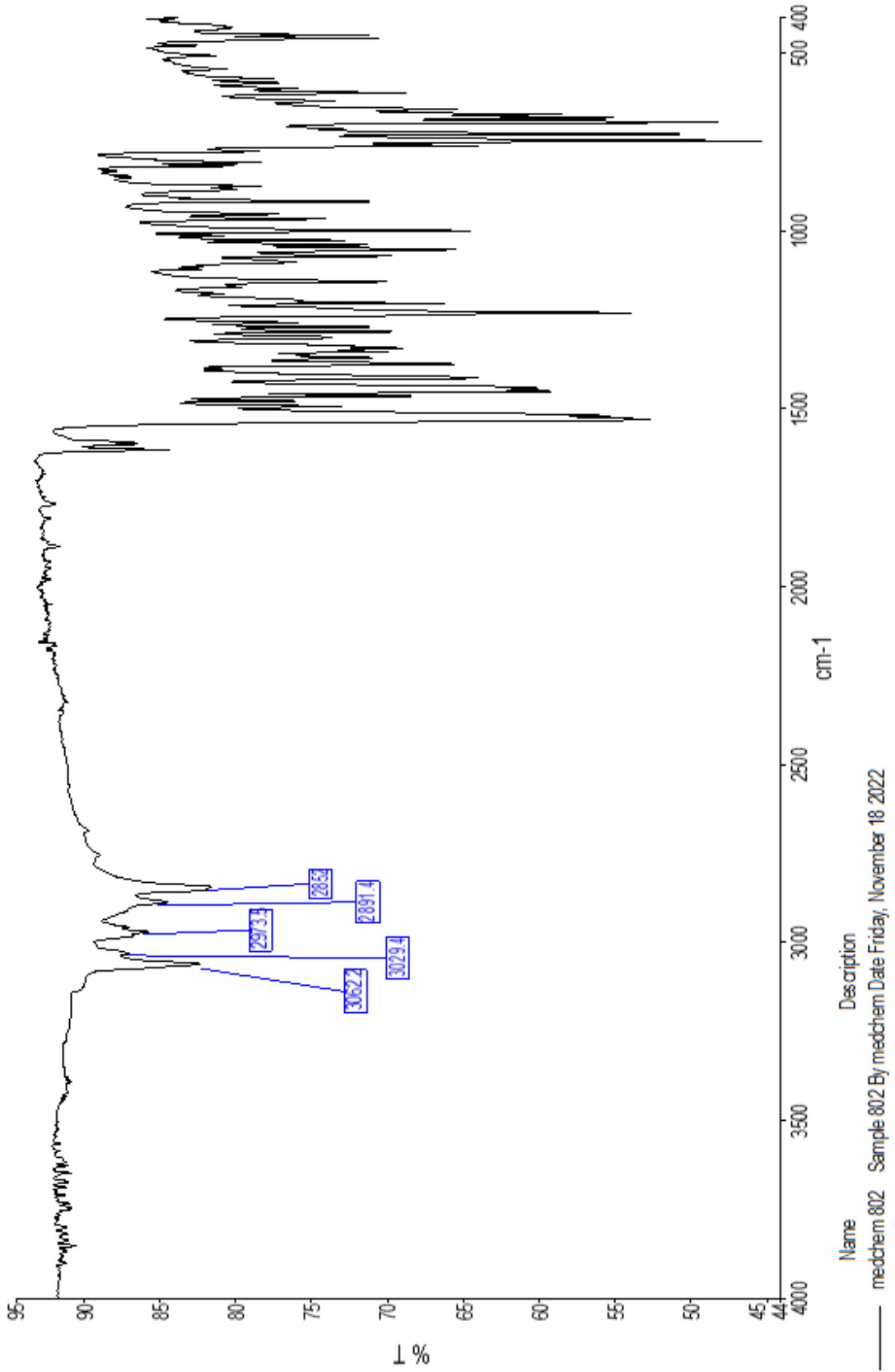
Şekil 4.15. 5a bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3062-3029 (sp^2 C-H gerilmesi), 2932-2859 (sp^3 C-H gerilmeleri).

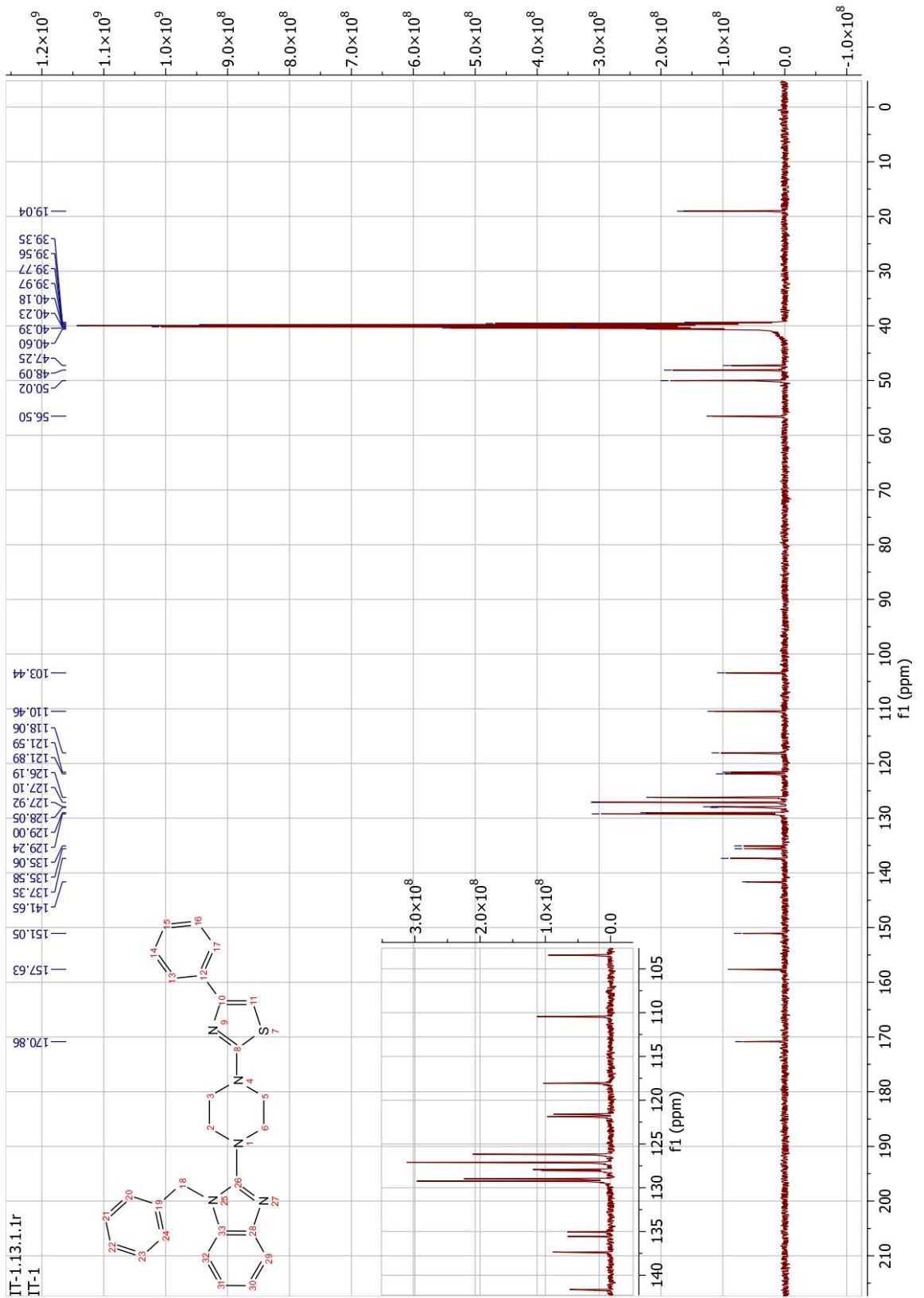
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.92 – 7.80 (m, 2H(Fenil 2-CH, 6-CH)), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H(Bim 7-CH)), 7.41 – 7.34 (m, 4H), 7.33 (s, 1H(Tiyazol 5-CH)), 7.31 – 7.19 (m, 5H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 5.38 (s, 2H(Benzil α -CH $_2$)), 3.65 – 3.62 (m, 4H(Piperazin 3-CH $_2$, 5-CH $_2$)), 3.37 – 3.34 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$, 6-CH $_2$)).

$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 170.86 (Tiyazol 2-C), 157.63 (Bim 2-C), 50.02(Piperazin 3C, 5C), 48.09(Piperazin 2C, 6C), 47.25(Benzil α -C).

HRMS (ESI) (m/z) [M + 1] $^+$: C $_{27}$ H $_{25}$ N $_5$ S, hesaplanan: 452.1903 , bulunan: 452.1907



Şekil 4.16. 5a bileşiğinin IR spekturumu



Şekil 4.18. 5a bileşiğinin ¹³C-NMR spekturumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-1_371.lcd

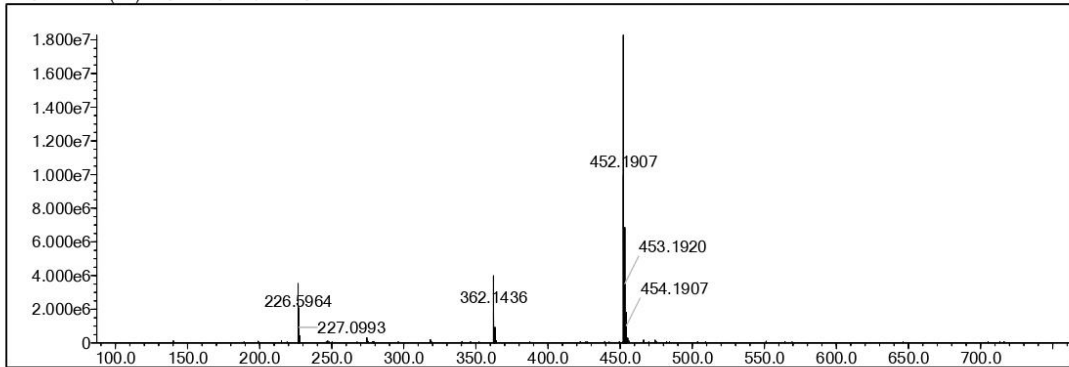
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

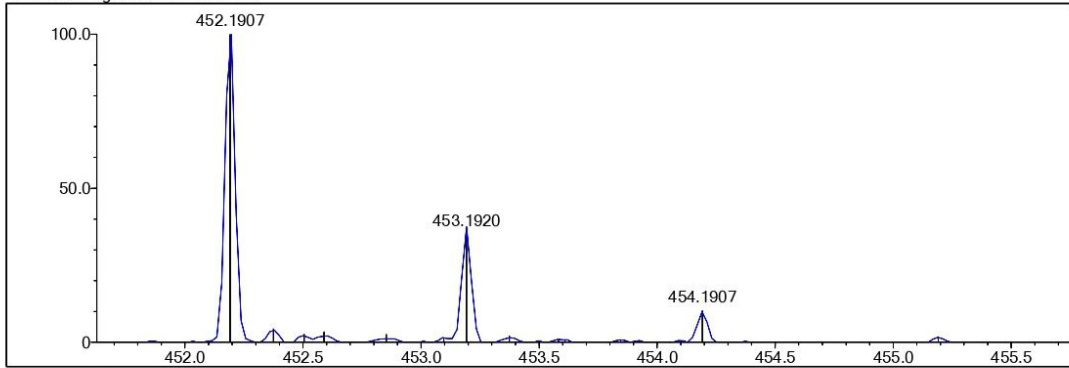
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

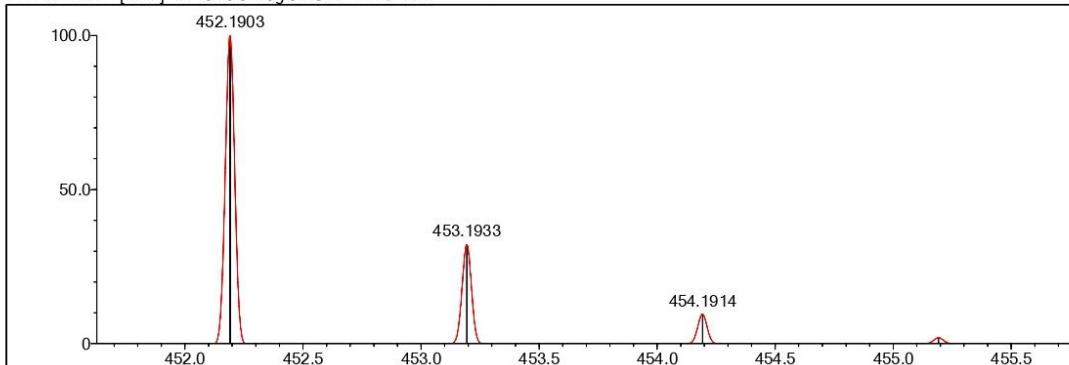
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 9.013 Scan#: 1353



Measured region for 452.1907 m/z



C27 H25 N5 S [M+H]⁺ : Predicted region for 452.1903 m/z

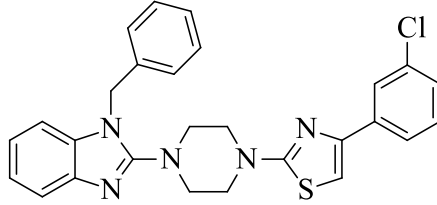


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	86.89	C27H25N5S	[M+H] ⁺	452.1907	452.1903	0.4	0.88	86.89	18.0

Şekil 4.19. 5a bileşiğinin HRMS spekturumu

4.1.2.2. 2-(4-(1-Benzil-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-klorofenil)tiyazol (5b)

Metot E'ye göre 2b ve 4b bileşikleri ile %71 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Erime noktası: 158 °C.

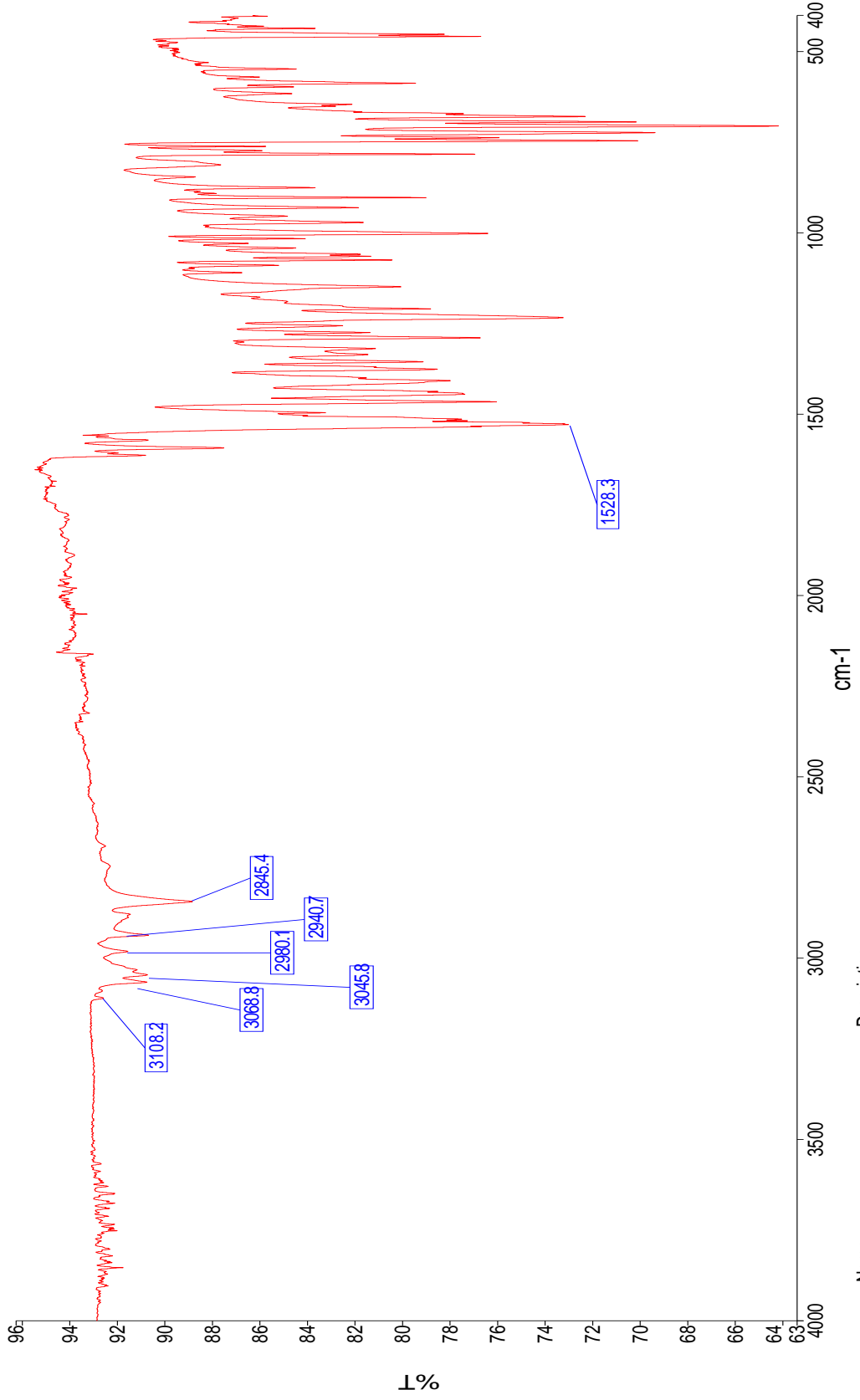


Şekil 4.20. 5b bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3108-3045 (sp^2 C-H gerilmesi), 2980-2945 (sp^3 C-H gerilmeleri).

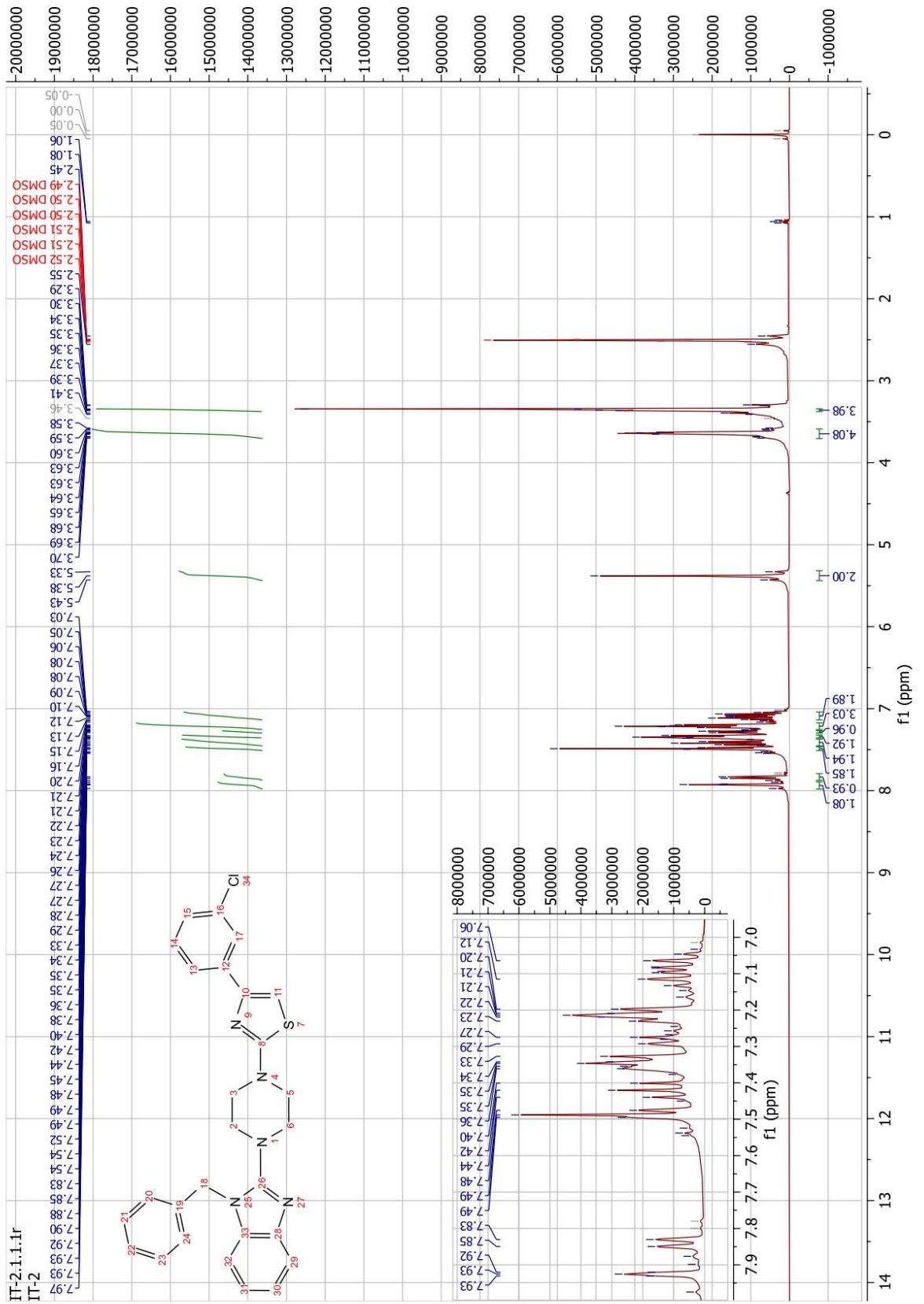
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.93 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H(Fenil 2-CH)), 7.84 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H(Fenil 6-CH)), 7.49 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.37 – 7.31 (m, 2H), 7.29 – 7.26 (m, 1H), 7.23 – 7.17 (m, 3H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 5.38 (s, 2H(Benzil α -CH₂)), 3.66 – 3.62 (m, 4H(Piperazin 3-CH₂, 5-CH₂)), 3.45 – 3.32 (m, 4H(Piperazin 2-CH₂, 6-CH₂)).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: C₂₇H₂₄ClN₅S, hesaplanan: 486.1517, bulunan: 486.1507.



Name Description
medchem 803 Sample 803 By medchem Date Friday, November 18 2022

Şekil 4.21. 5b bileşiğinin IR spekturumu



Şekil 4.22. 5b bileşiğinin ^1H NMR spekturumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-3_373.lcd

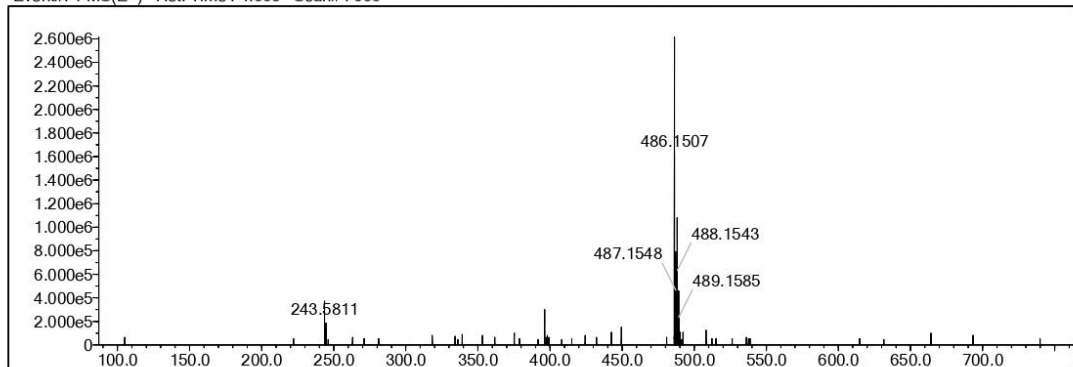
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

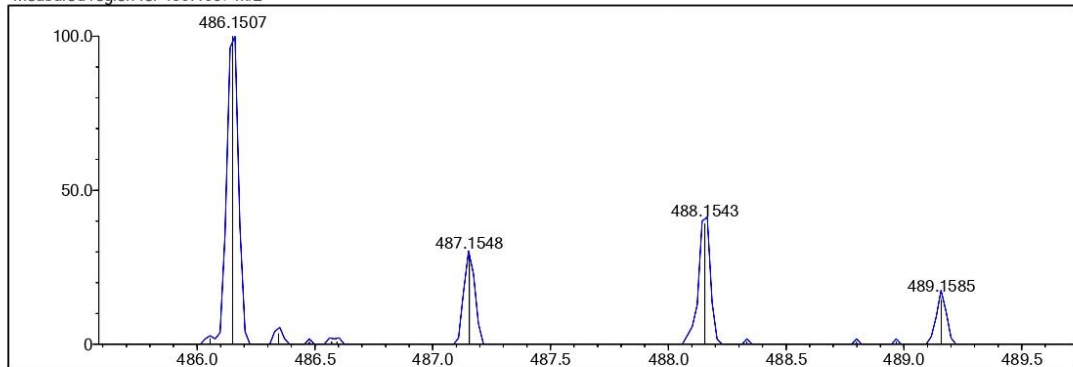
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

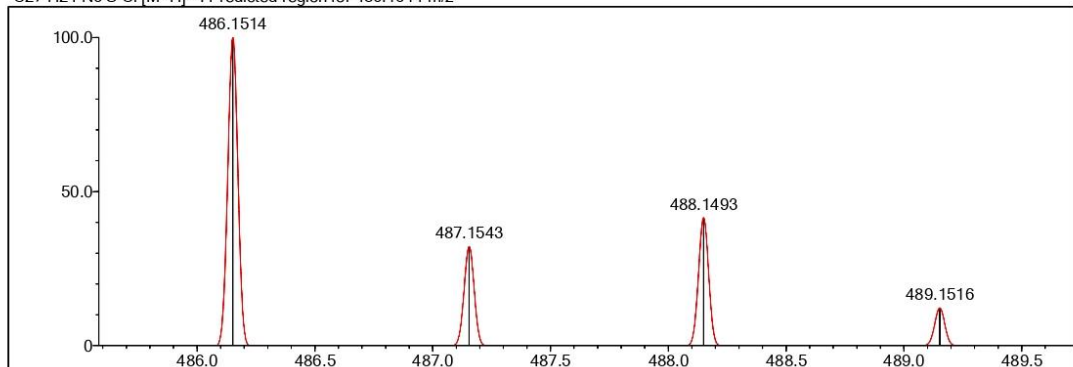
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 4.653 Scan#: 699



Measured region for 486.1507 m/z



C27 H24 N5 S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 486.1514 m/z

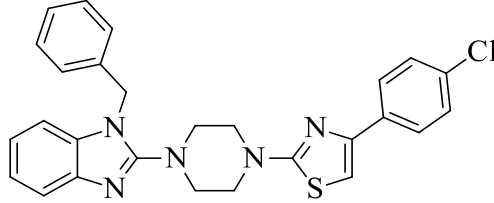


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.82	C27H24N5S Cl	[M+H] ⁺	486.1507	486.1514	-0.7	-1.44	82.73	18.0

Şekil 4.23. 5b bileşiğinin HRMS spekturumu

4.1.2.3. 2-(4-(1-Benzil-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(4-klorofenil)tiyazol (5c)

Metot E'ye göre (2c) ve (4c) bileşiklerinden %70 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: açık sarı kristal. Erime noktası: 200-201°C.

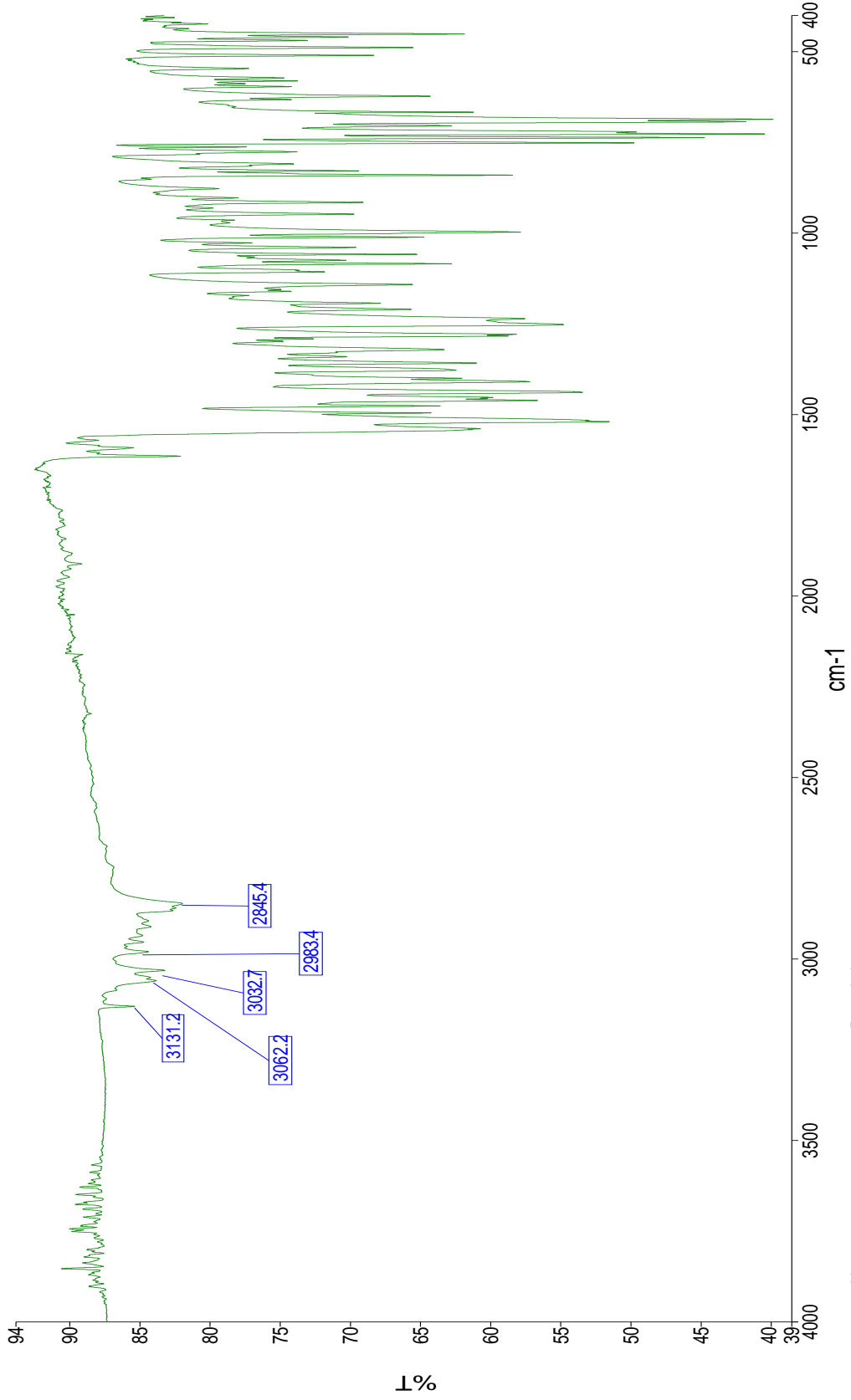


Şekil 4.24. 5c bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3131-3032 (sp^2 C-H gerilmesi), 2983-2845 (sp^3 C-H gerilmeleri).

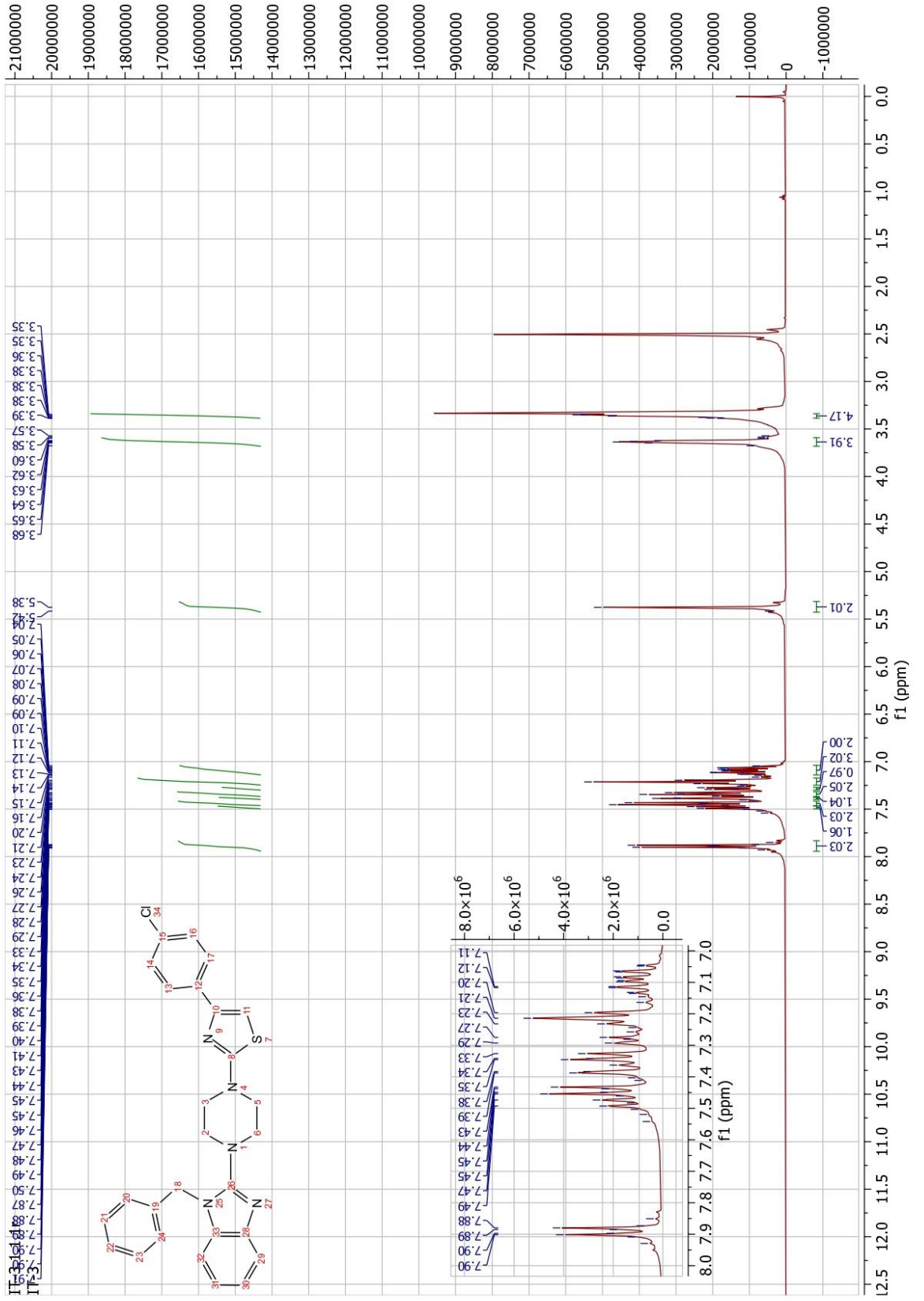
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H(Fenil 2-CH, 6-CH)), 7.48 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H(Bim, 7-CH)), 7.44 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H(Fenil 3-CH, 5-CH)), 7.40 – 7.19 (m, 7H), 7.14 – 7.03 (m, 2H), 5.38 (s, 2H(Benzil α -CH $_2$)), 3.65 – 3.62 (m, 4H(Piperazin 3-CH $_2$, 5-CH $_2$)), 3.39 – 3.34 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$, 6-CH $_2$)).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: C $_{27}$ H $_{24}$ ClN $_5$ S, hesaplanan: 486.1514, bulunan: 486.1504



Name Description
medchem 806 Sample 806 By medchem Date Friday, November 18 2022

Şekil 4.25. 5c bileşiğinin IR spekturumu



Şekil 4.26. **5c** bileşiğinin ^1H NMR spekturumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-4_374.lcd

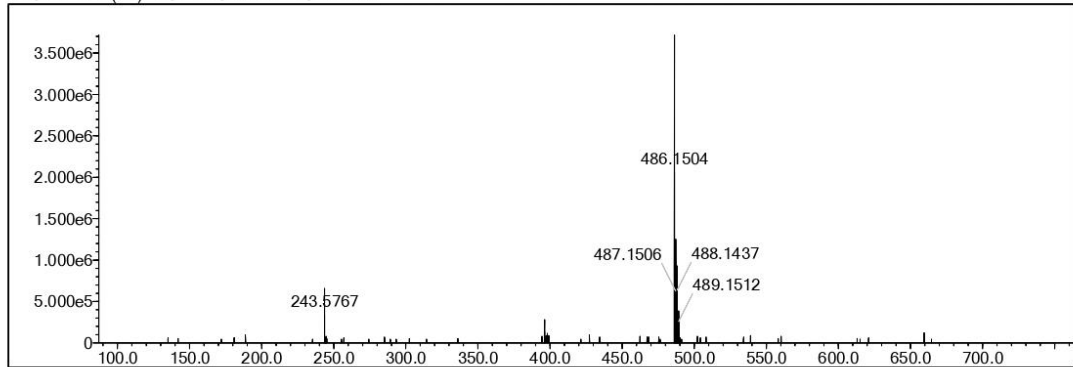
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

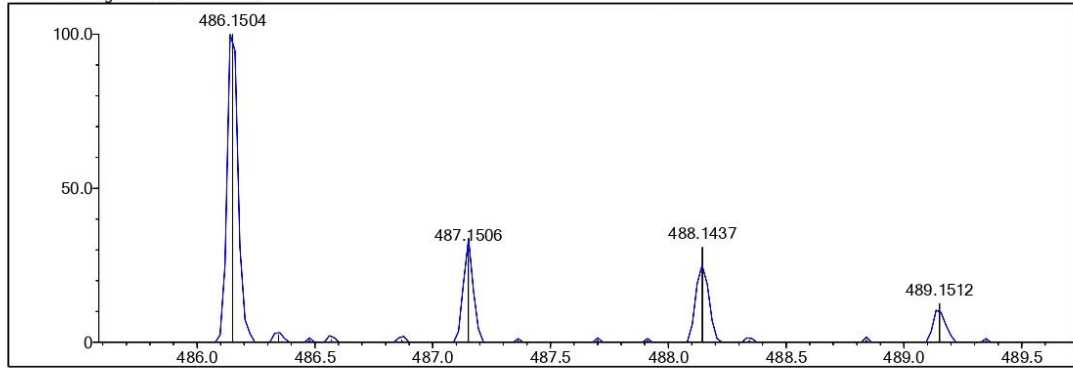
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

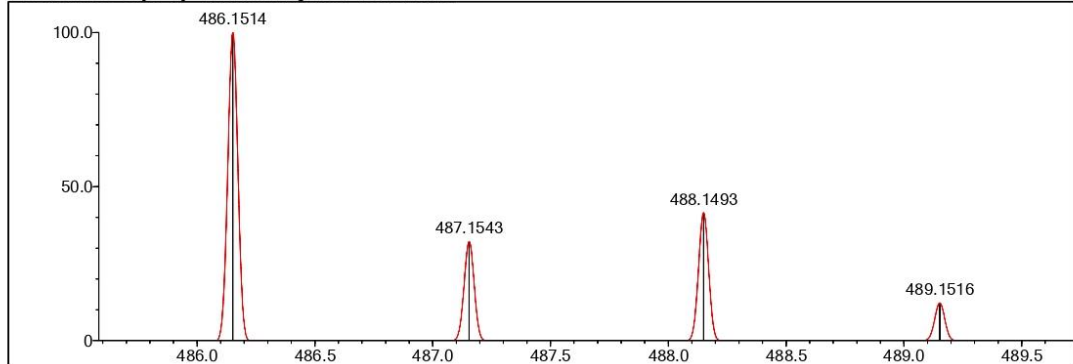
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 4.587 Scan#: 689



Measured region for 486.1504 m/z



C27 H24 N5 S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 486.1514 m/z

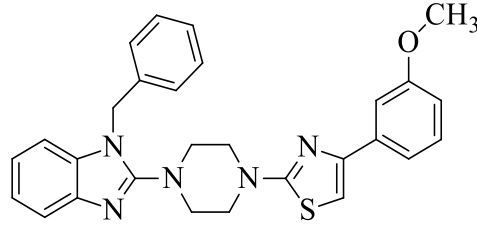


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	61.29	C27H24N5S Cl	[M+H] ⁺	486.1504	486.1514	-1.0	-2.06	62.96	18.0

Şekil 4.27. 5c bileşiğinin HRMS spekturumu

4.1.2.4. 2-(4-(1-Benzil-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (5d)

Metot E'ye göre (2d) ve (4d) bileşiklerinden %68 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz-turuncu toz. Erime noktası: 123-125°C.

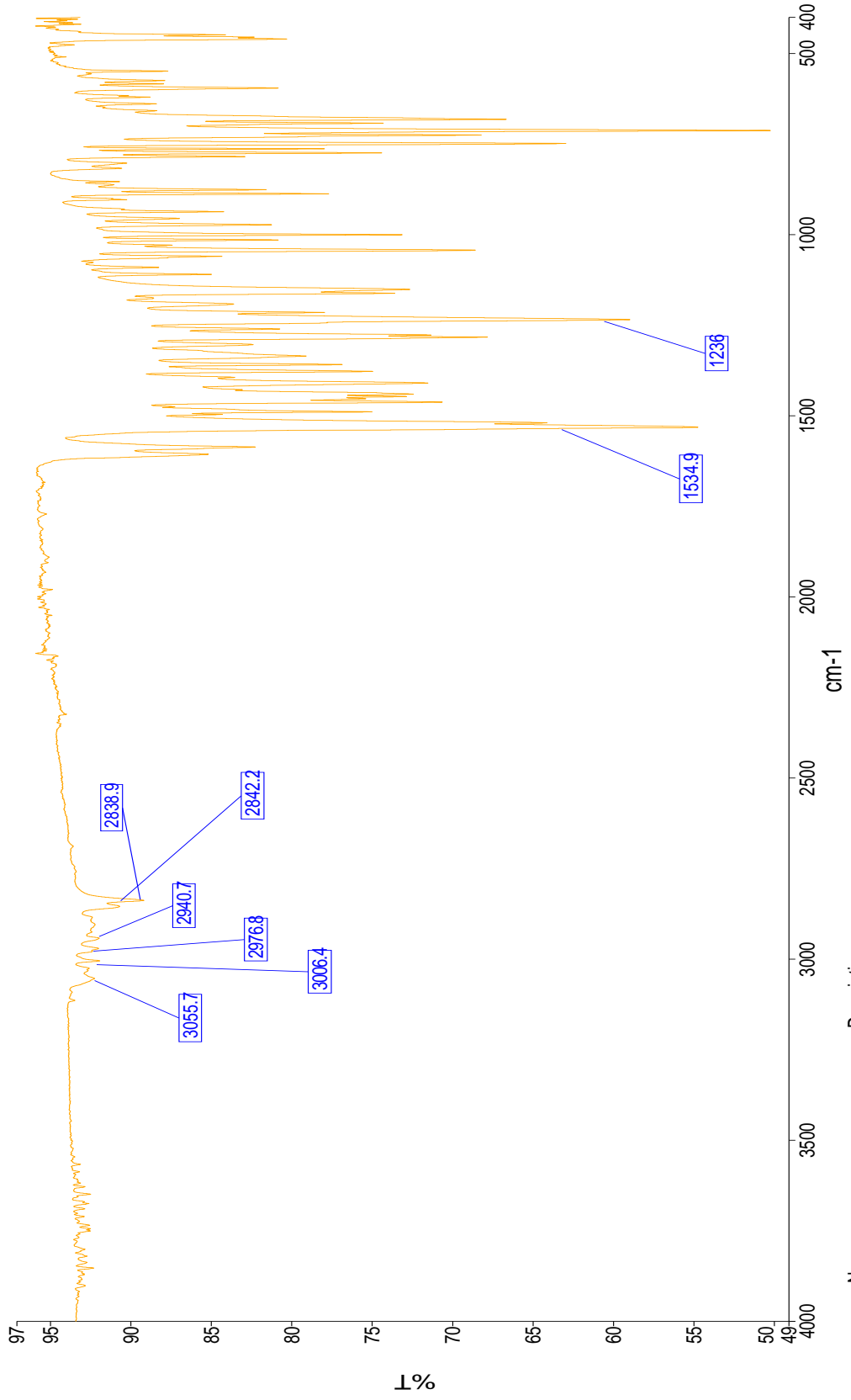


Şekil 4.28. 5d bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3055-2976 (sp^2 C-H gerilmesi), 2940-2842 (sp^3 C-H gerilmeleri), 1238 (Aril alkil eter C-O gerilmesi).

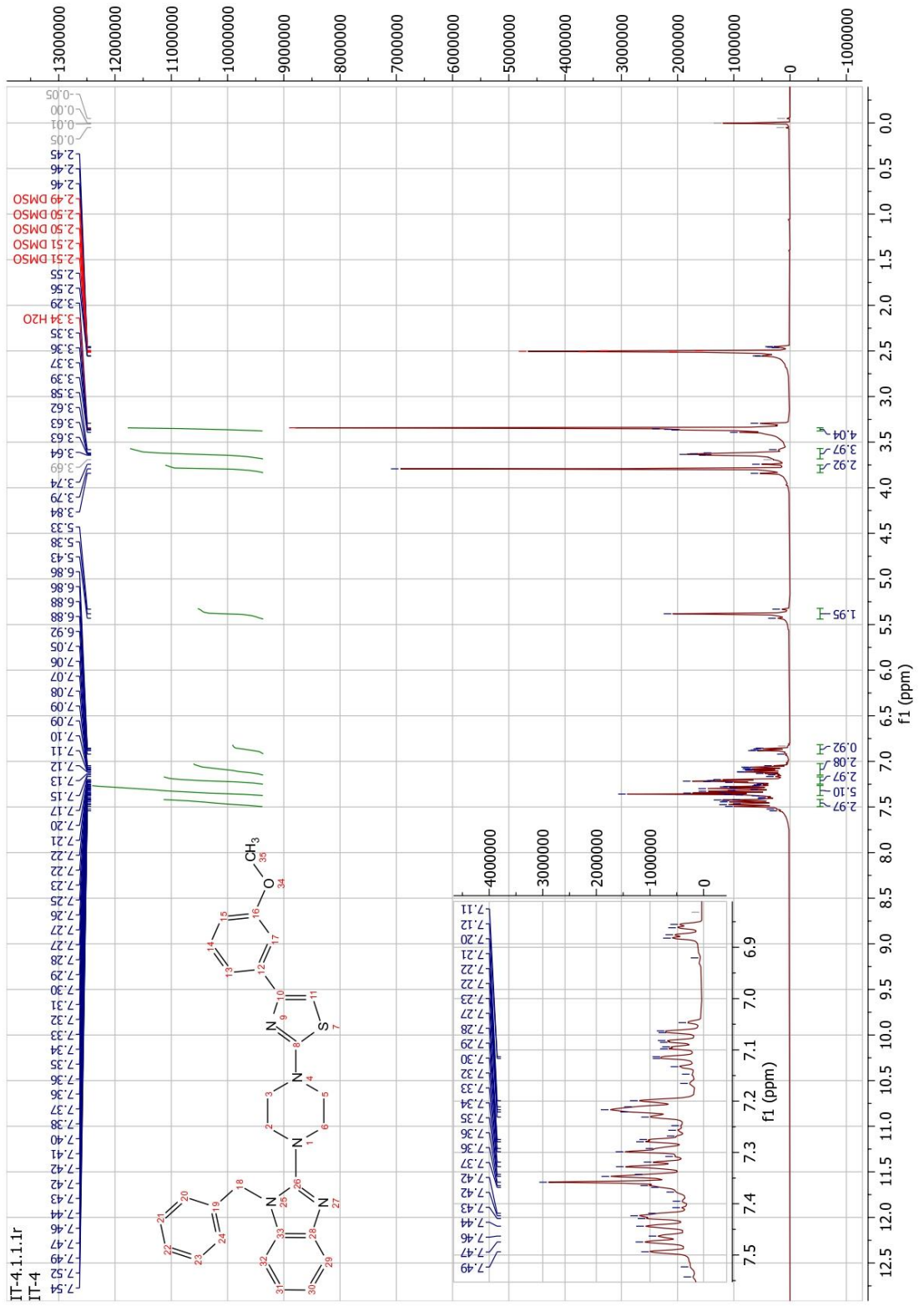
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.37 – 7.26 (m, 5H), 7.23 – 7.19 (m, 3H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 6.87 (dd, $J = 8.1, 2.6$ Hz, 1H(Bim 4-CH)), 5.38 (s, 2H(Benzil α -CH $_2$)), 3.79 (s, 3H(OCH $_3$)), 3.63 (dd, $J = 6.6, 3.7$ Hz, 4H(Piperazin 3-CH $_2$, 5-CH $_2$)), 3.38 – 3.34 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$, 6-CH $_2$)).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: C $_{28}$ H $_{27}$ N $_5$ OS, hesaplanan: 482.2009 bulunan: 482.2014.



Name Description
 mechem 807 Sample 807 By mechem Date Friday, November 18 2022

Şekil 4.29. 5d bileşiminin IR spekturumu



Şekil 4.30. 5d bileşiğinin ^1H NMR spekturumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-5_375.lcd

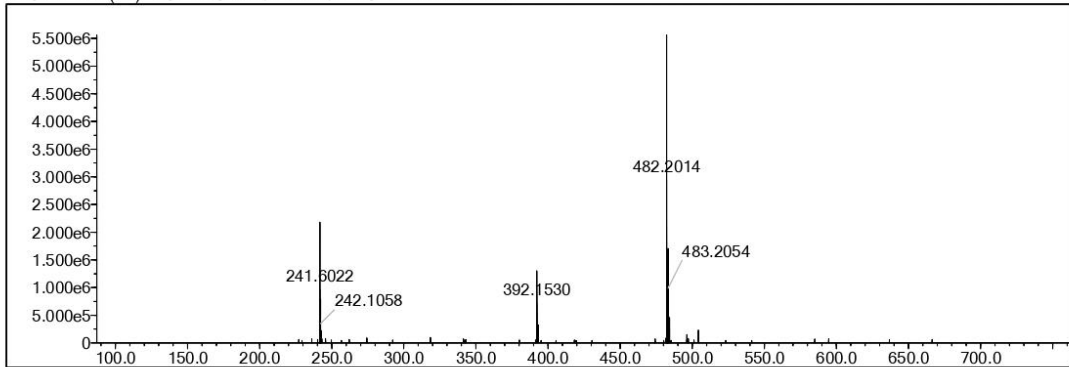
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

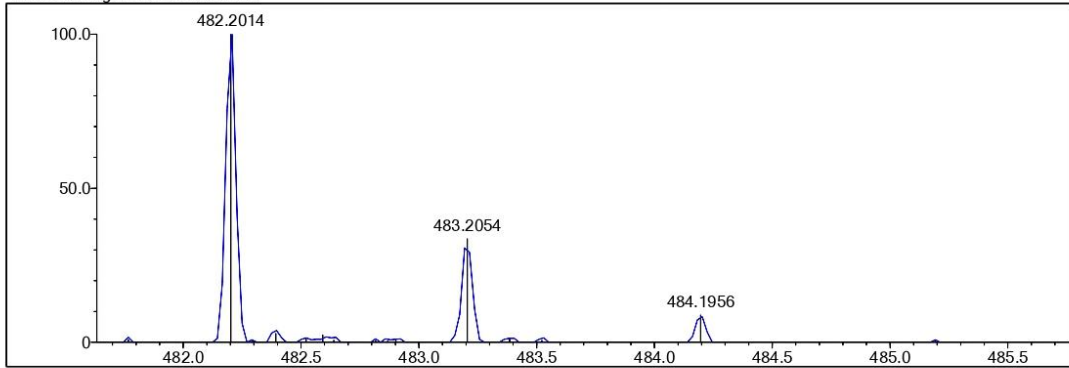
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

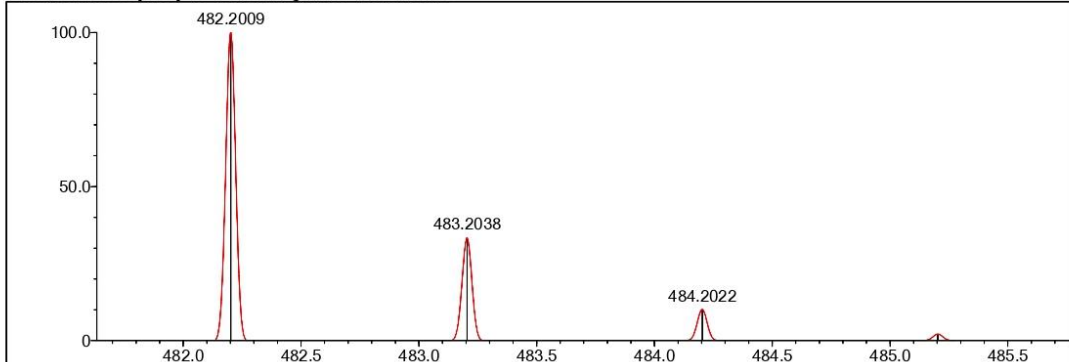
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 9.707 -> 9.707 Scan#: 1457 -> 1457



Measured region for 482.2014 m/z



C28 H27 N5 O S [M+H]⁺: Predicted region for 482.2009 m/z

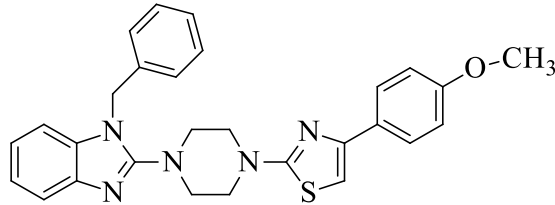


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	62.93	C28 H27 N5 O S	[M+H] ⁺	482.2014	482.2009	0.5	1.04	62.99	18.0

Şekil 4.31. 5d bileşiğinin HRMS spekturumu

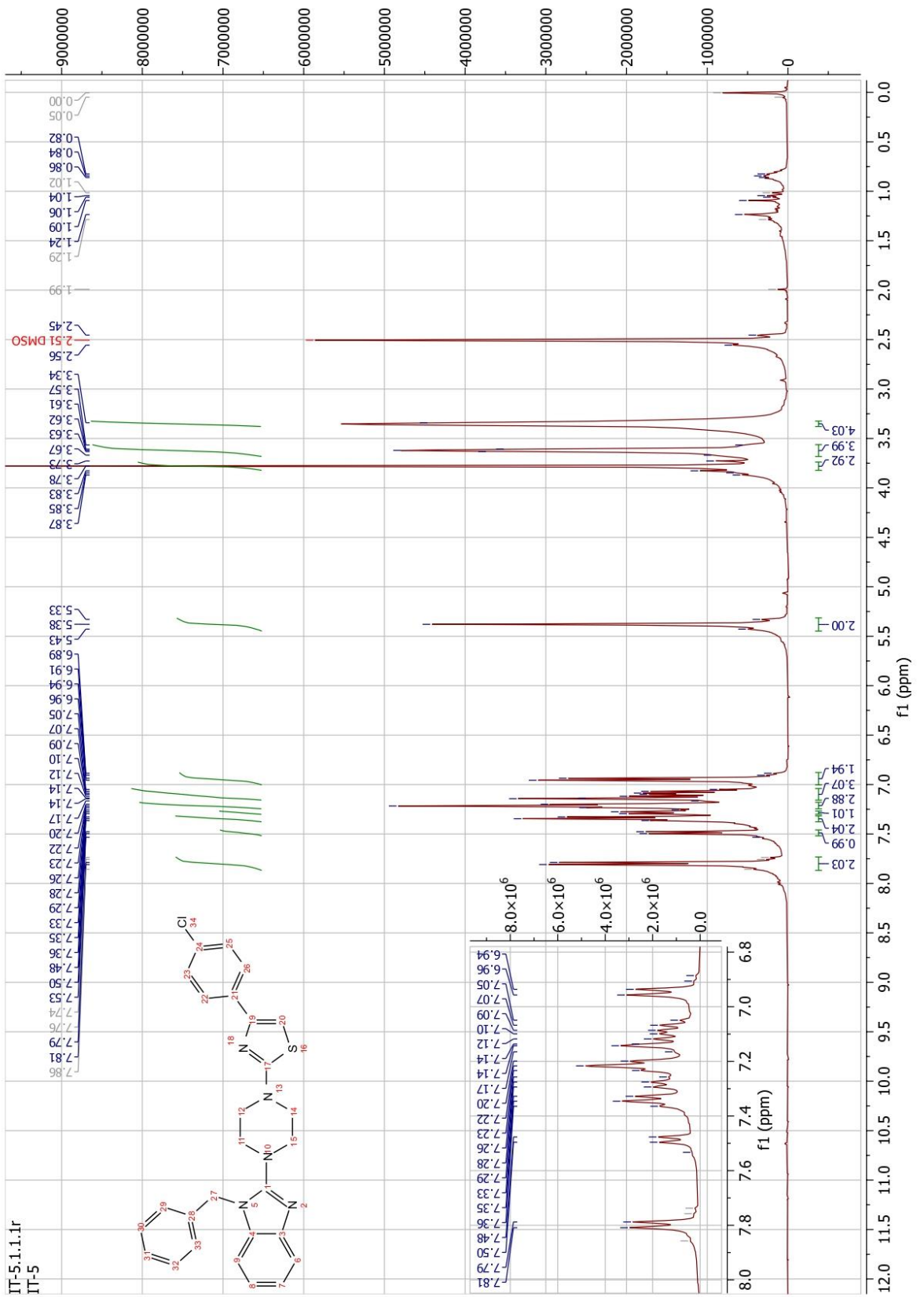
4.1.2.5. 2-(4-(1-Benzil-1H-benzimidazol-2-yl)piperazin-1-il)-4-(4-metoksifenil)tiyazol (5e)

Metot E'ye göre (2e) ve (4e) bileşikleriyle %44 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz toz. Erime derecesi: 153-158°C.



Şekil 4.32. 5e bileşiği

¹H-NMR (400 MHz) (DMSO-d₆) δ (ppm): 7.80 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H(Fenil 2-CH, 6-CH)), 7.49 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H(Bim 7-CH)), 7.37 – 7.03 (m, 9H), 6.95 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H(Benzil 2-CH, 6-CH)), 5.38 (s, 2H(Benzil α-CH₂)), 3.78 (s, 3H(OCH₃)), 3.62 (t, *J* = 5.0 Hz, 4H(Piperazin 3-CH₂, 5-CH₂)), 3.39 – 3.33 (m, 4H(Piperazin 2-CH₂, 6-CH₂)).
HRMS (ESI) (m/z) [M + 1]⁺: C₂₈H₂₇N₅OS, hesaplanan: 482.2009, bulunan: 482.2013.



Şekil 4.33. 5e bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spekturumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-6_376.lcd

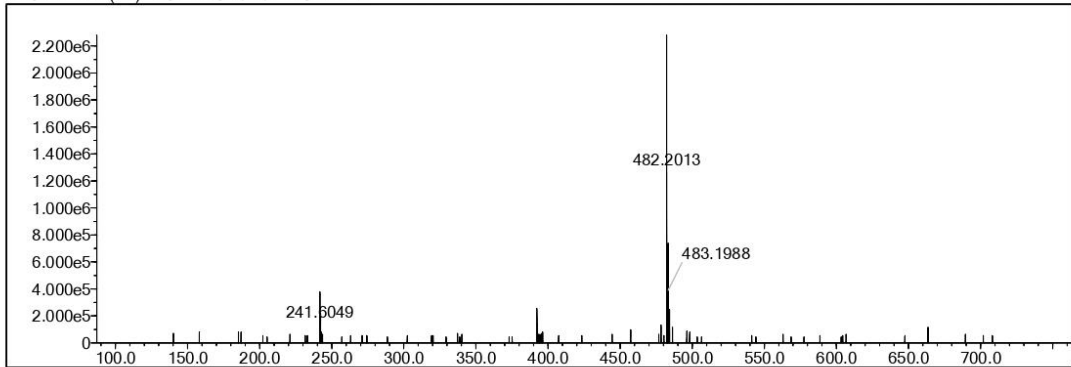
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	0	0	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

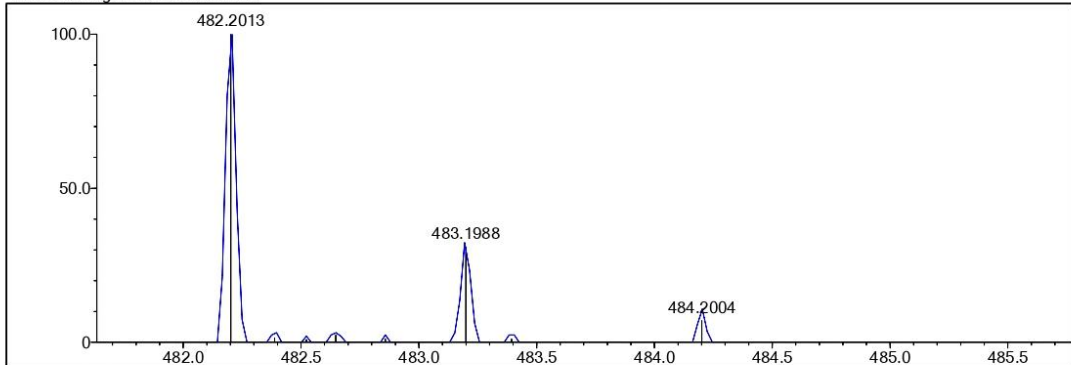
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

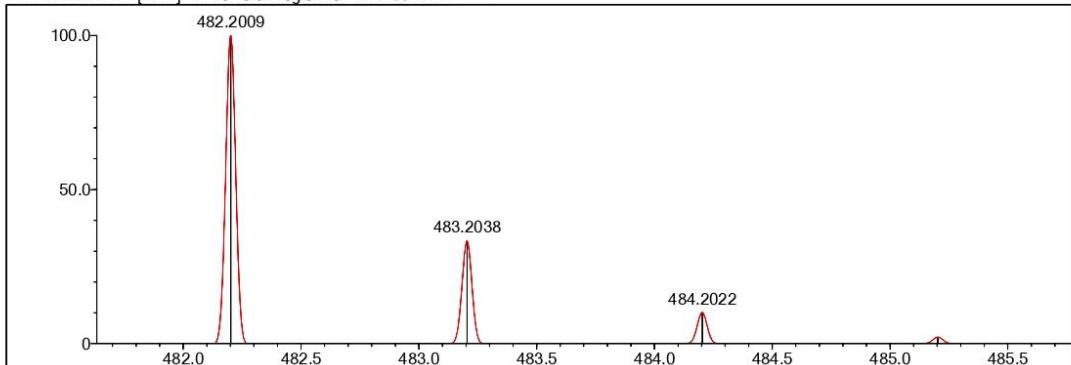
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 0.107 Scan#: 17



Measured region for 482.2013 m/z



C28 H27 N5 O S [M+H]⁺: Predicted region for 482.2009 m/z

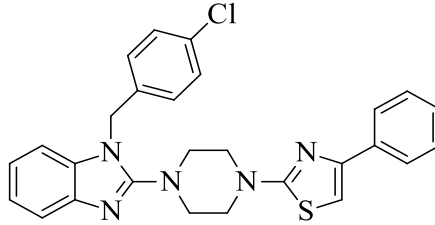


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	73.73	C28 H27 N5 O S	[M+H] ⁺	482.2013	482.2009	0.4	0.83	73.73	18.0

Şekil 4.34. 5e bileşiğinin HRMS spekturumu

4.1.2.6. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol (5f)

Metot E'ye göre (2f) ve (4f) bileşikleriyle %52 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüş: beyaz toz. Erime derecesi: 190.5°C.



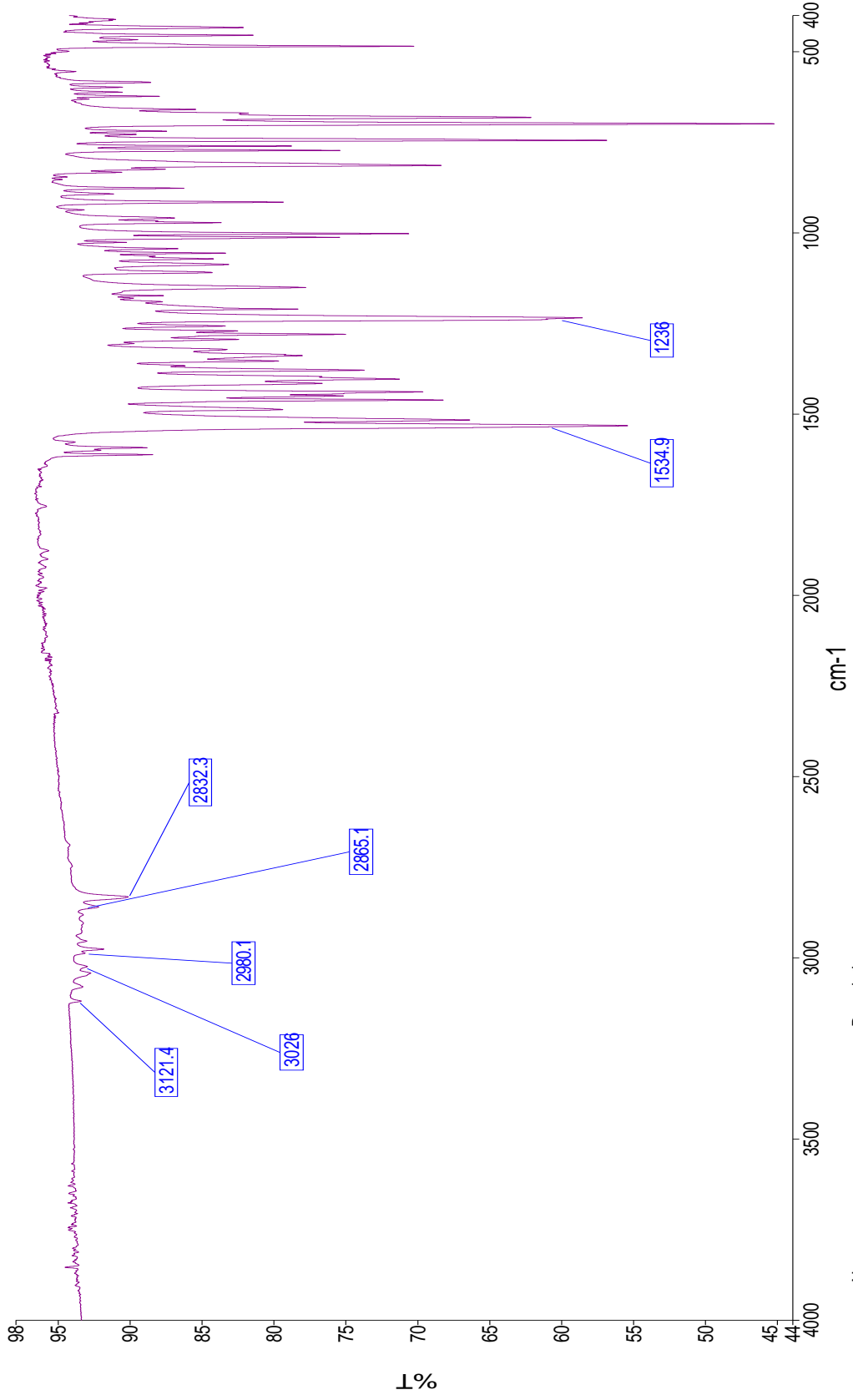
Şekil 4.35. 5f bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3121-2980 (sp^2 C-H gerilmesi), 2865-2832 (sp^3 C-H gerilmeleri).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.87 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H(Fenil 2-CH, 6-CH)), 7.48 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H(Bim 7-CH)), 7.43 – 7.20 (m, 9H), 7.15 – 7.04 (m, 2H), 5.38 (s, 2H(Benzil α -CH $_2$)), 3.64 (bs, 4H(Piperazin 3-CH $_2$, 5-CH $_2$)), 3.35 (bs, 4H(Piperazin 2-CH $_2$, 6-CH $_2$)).

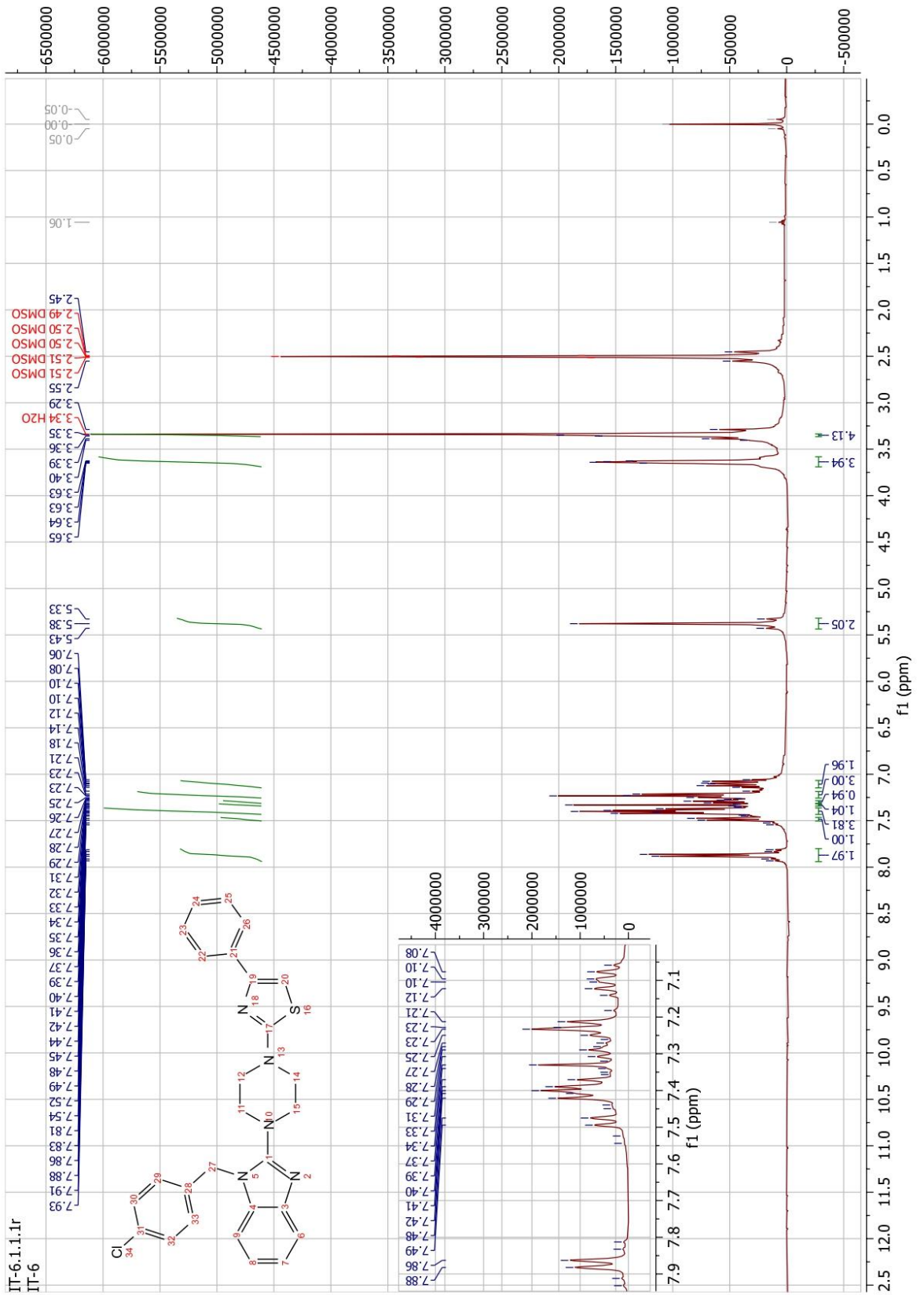
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 170.86 (Tiyazol 2-C), 157.57(Bim 2-C), 50.02(Piperazin 3C, 5C), 48.08 (Piperazin 2C, 6C), 46.59(Benzil α -C).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: C $_{27}$ H $_{24}$ ClN $_5$ S, hesaplanan: 486,1514, bulunan: 486,1502.

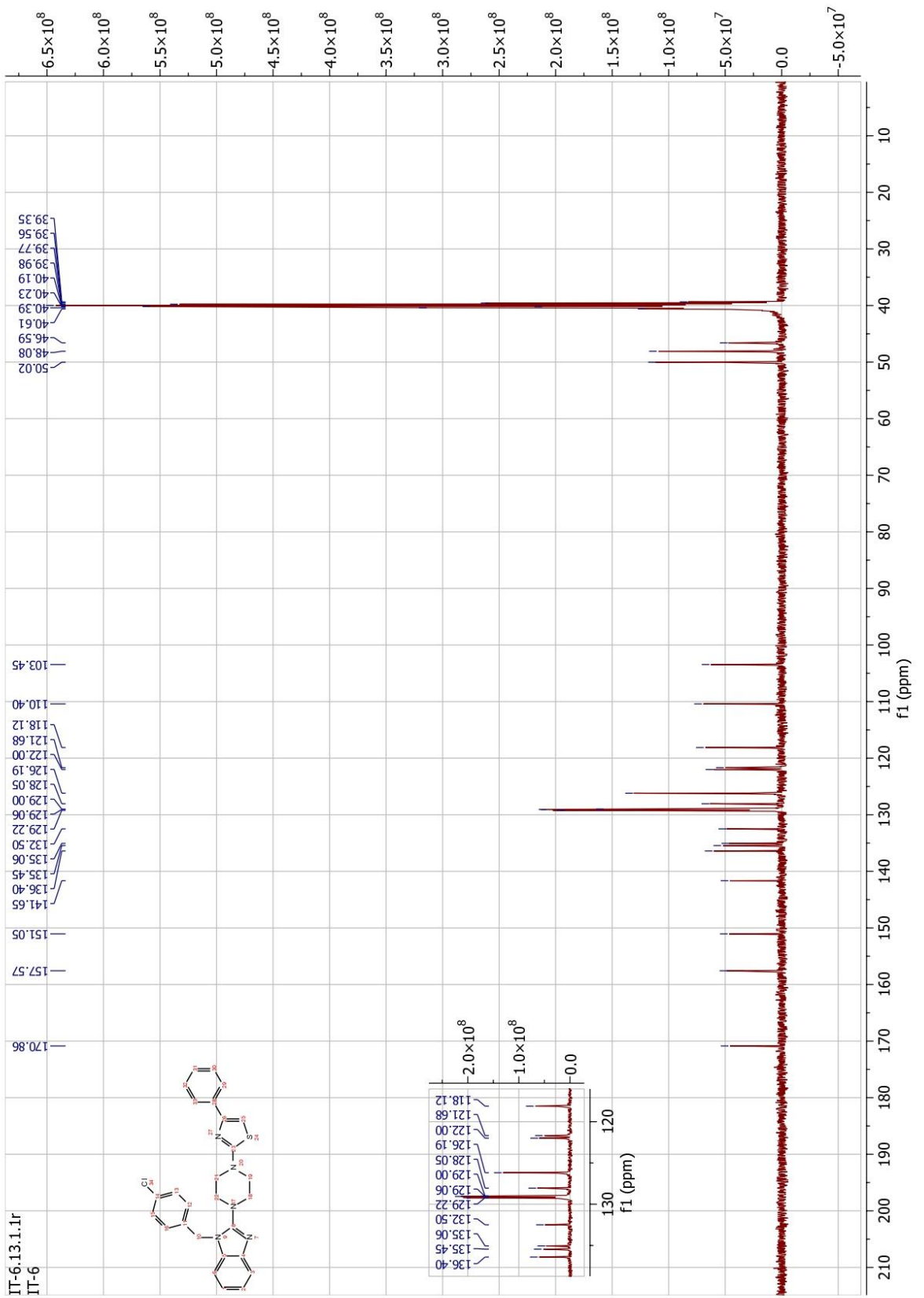


Name Description
medchem 808 Sample 808 By medchem Date Friday, November 18 2022

Şekil 4.36. 5f bileşiğinin IR spekturumu



Şekil 4.37. 5f bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 4.38. 5f bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-7_377.lcd

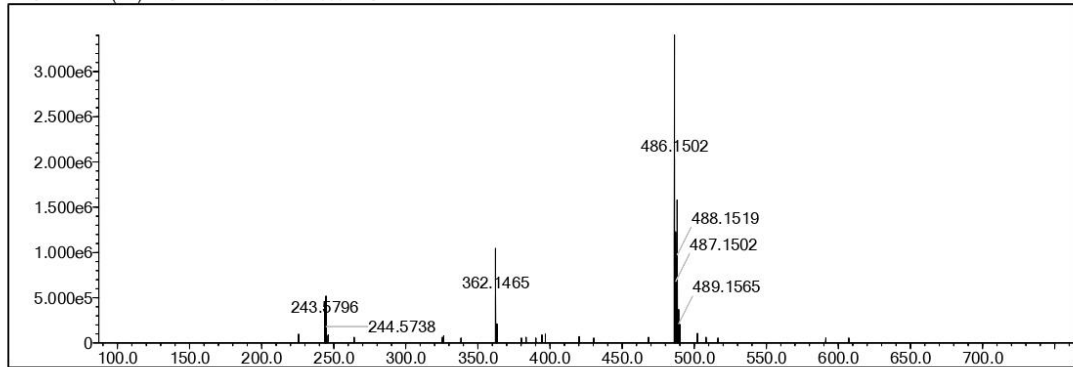
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

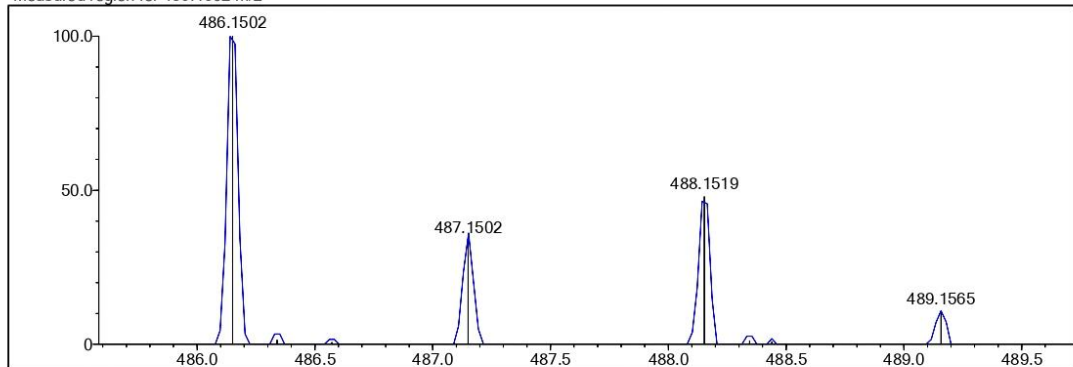
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

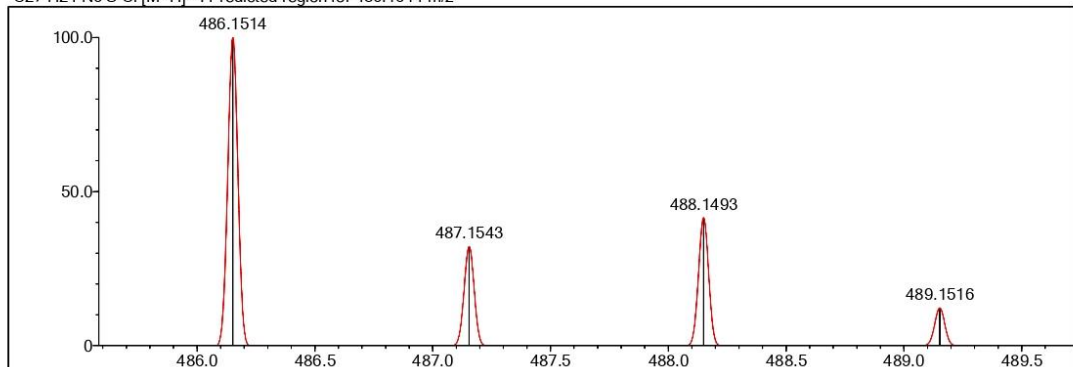
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 3.000 -> 3.000 Scan#: 451 -> 451



Measured region for 486.1502 m/z



C27 H24 N5 S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 486.1514 m/z

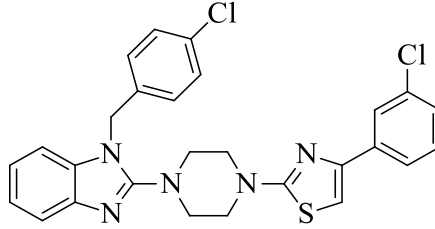


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	81.42	C27H24N5S Cl	[M+H] ⁺	486.1502	486.1514	-1.2	-2.47	84.53	18.0

Şekil 4.39. 5f bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.7. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-klorofenil)tiyazol (5g)

Metot E'ye göre (2g) ve (4g) bileşikleriyle %58 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: beyaz kristal. Erime derecesi: 151-155°C.



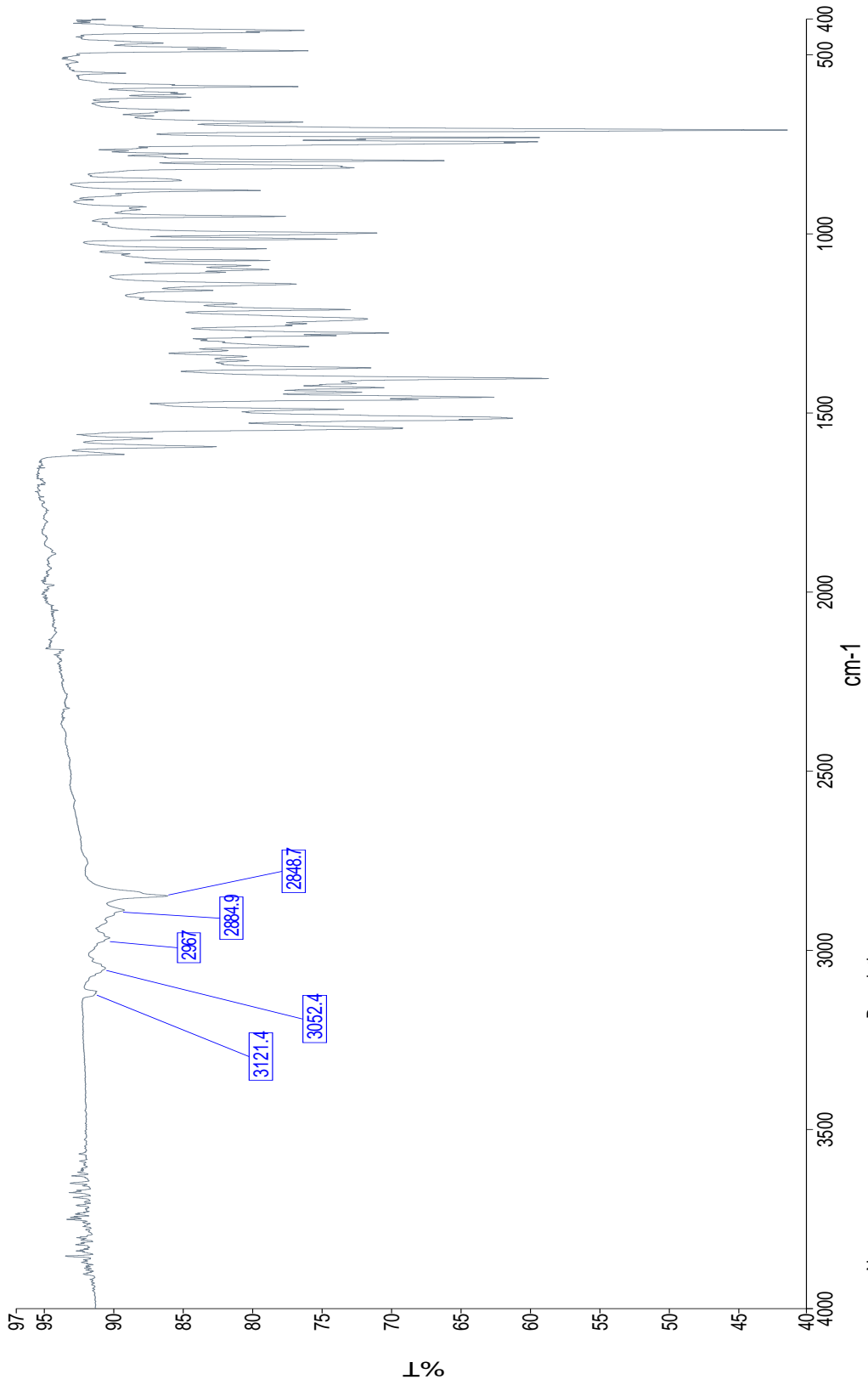
Şekil 4.40. 5g bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3121-2967 (sp^2 C-H gerilmesi), 2884-2848 (sp^3 C-H gerilmeleri).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.93 (t, $J = 1.9$ Hz, 1H(Fenil 2-CH)), 7.88 (dt, $J = 7.8, 1.2$ Hz, 1H(Fenil 6-CH)), 7.56 – 7.31 (m, 6H), 7.27 – 7.17 (m, 3H), 7.14 – 7.04 (m, 2H), 5.38 (s, 2H(Benzil α -CH $_2$)), 3.64 (t, $J = 4.2$ Hz, 4H(Piperazin 3-CH $_2$, 5-CH $_2$)), 3.37 – 3.34 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$, 6-CH $_2$)).

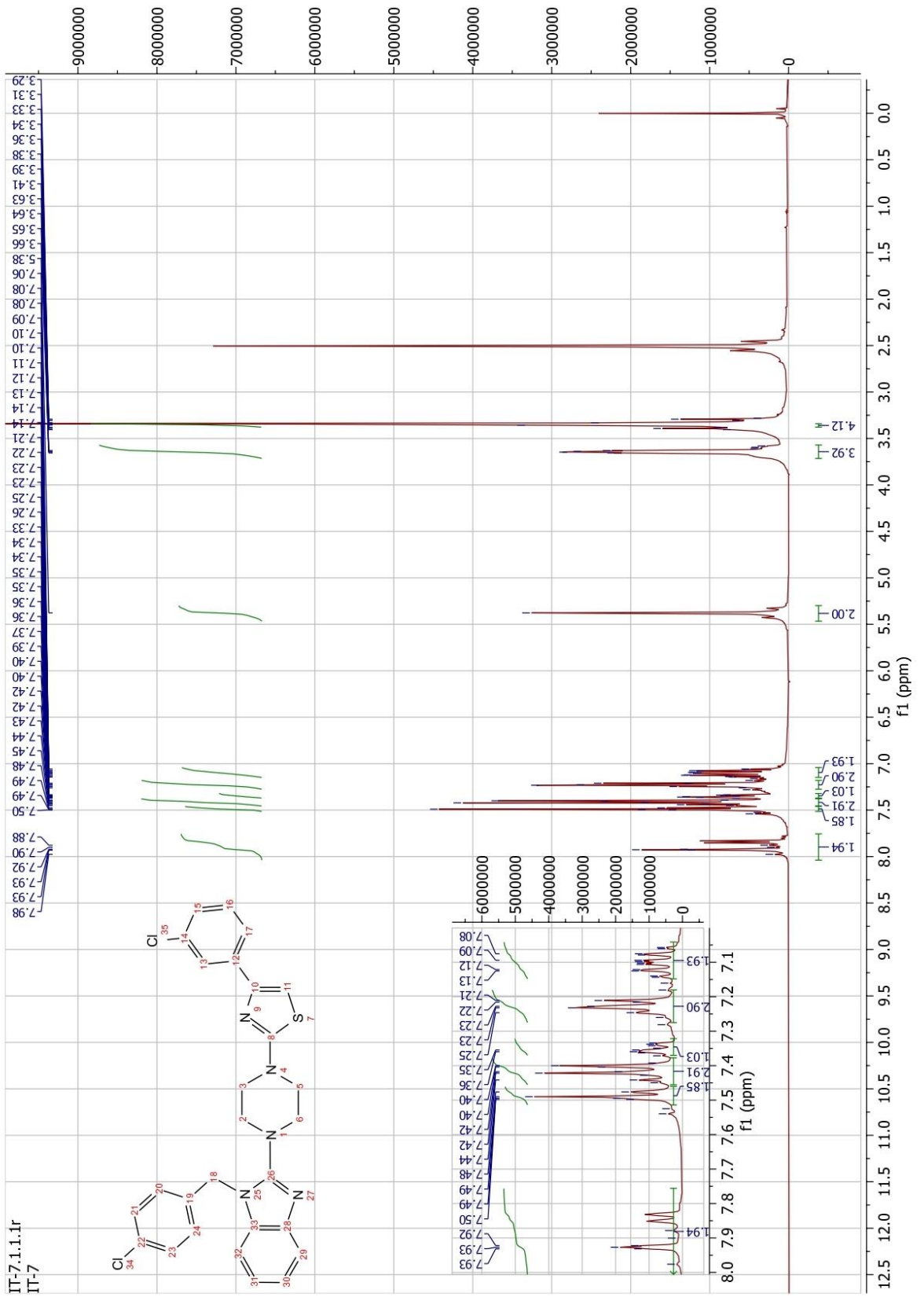
$^{13}\text{C-NMR}$ (100MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 170.94(Tiyazol 2-C), 157.55(Bim 2-C), 50.02(Piperazin 3C, 5C), 48.06(Piperazin 2C, 6C), 46.59(Benzil α -C).

HRMS (ESI) (m/z) [M + 1] $^+$: C $_{27}$ H $_{23}$ Cl $_2$ N $_5$ S, hesaplanan: 520.1124, bulunan: 520.1118.

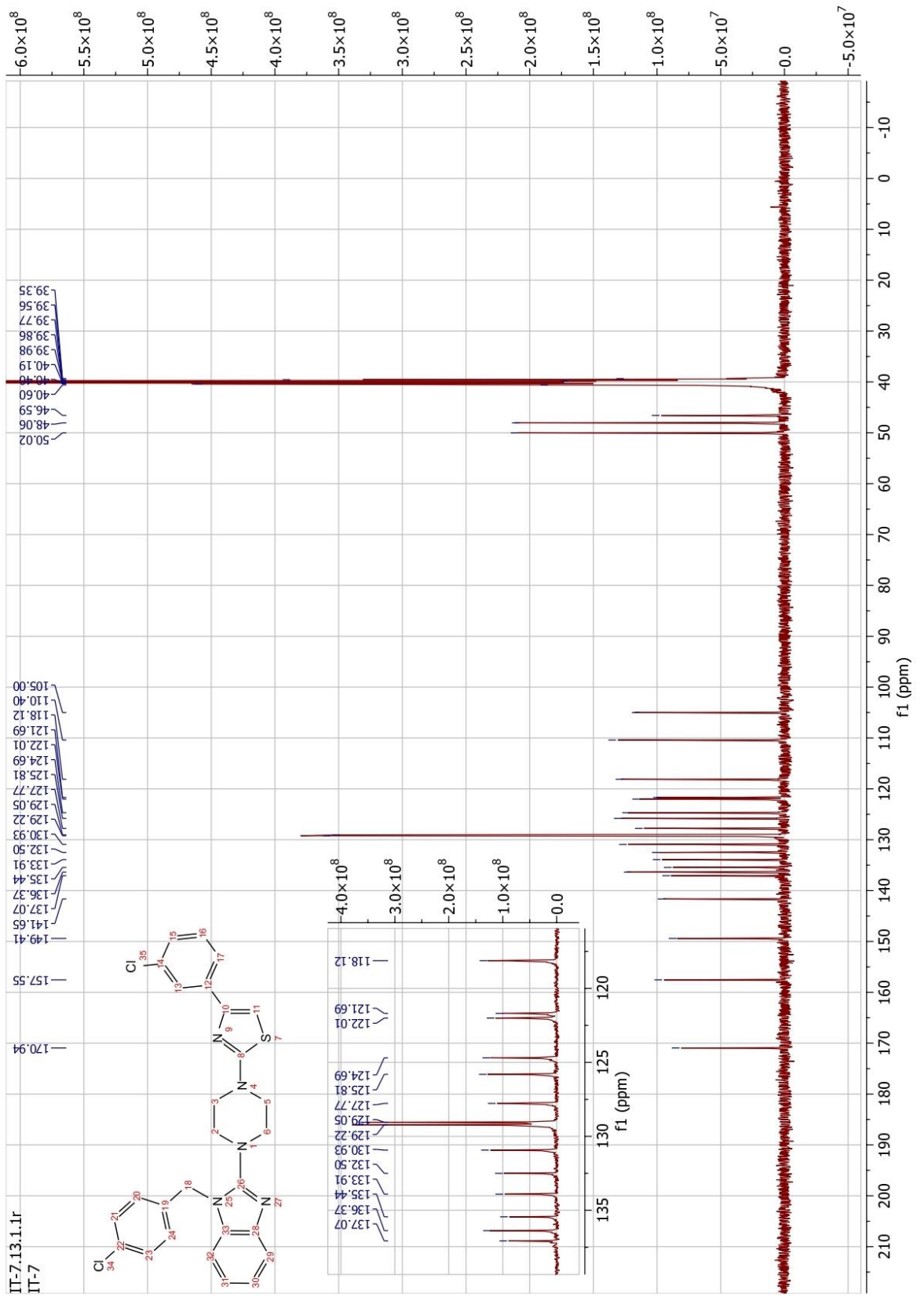


Name	Description
medchem 809	Sample 809 By medchem Date Friday, November 18 2022

Şekil 4.41. 5g bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.42. 5g bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.43. 5g bileşinin ^{13}C -NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-8_378.lcd

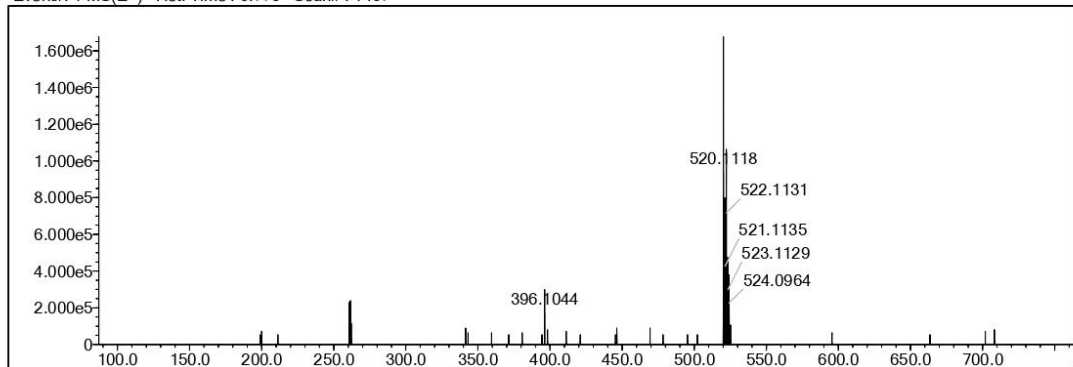
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

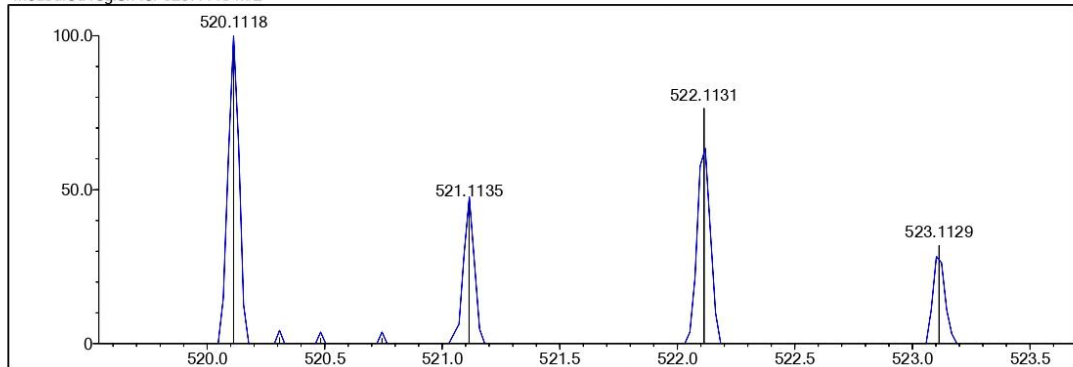
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

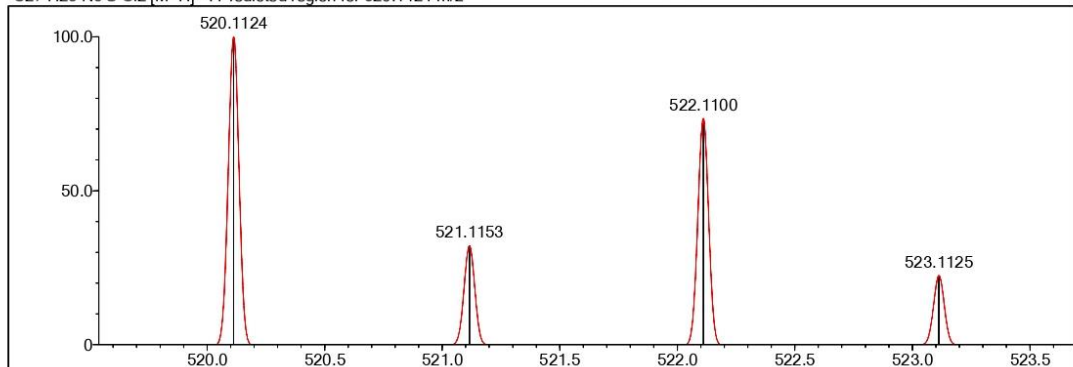
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 9.773 Scan#: 1467



Measured region for 520.1118 m/z



C27 H23 N5 S Cl2 [M+H]⁺ : Predicted region for 520.1124 m/z

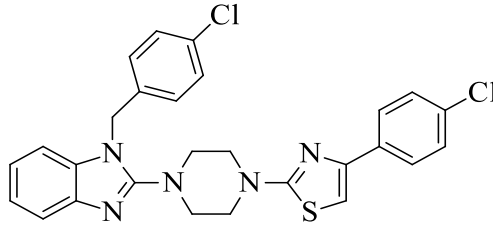


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	64.04	C27 H23 N5 S Cl2	[M+H] ⁺	520.1118	520.1124	-0.6	-1.15	64.28	18.0

Şekil 4.44. 5g bileşiğin HRMS spektrumu

4.1.2.8. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(4-klorofenil)tiyazol (5h)

Metot E'ye göre (2h) ve (4h) bileşikleriyle % 62 verim ile sentezlenmiştir. Fiziksel görünüm: açık sarı kristal. Erime derecesi: 208-210 °C.

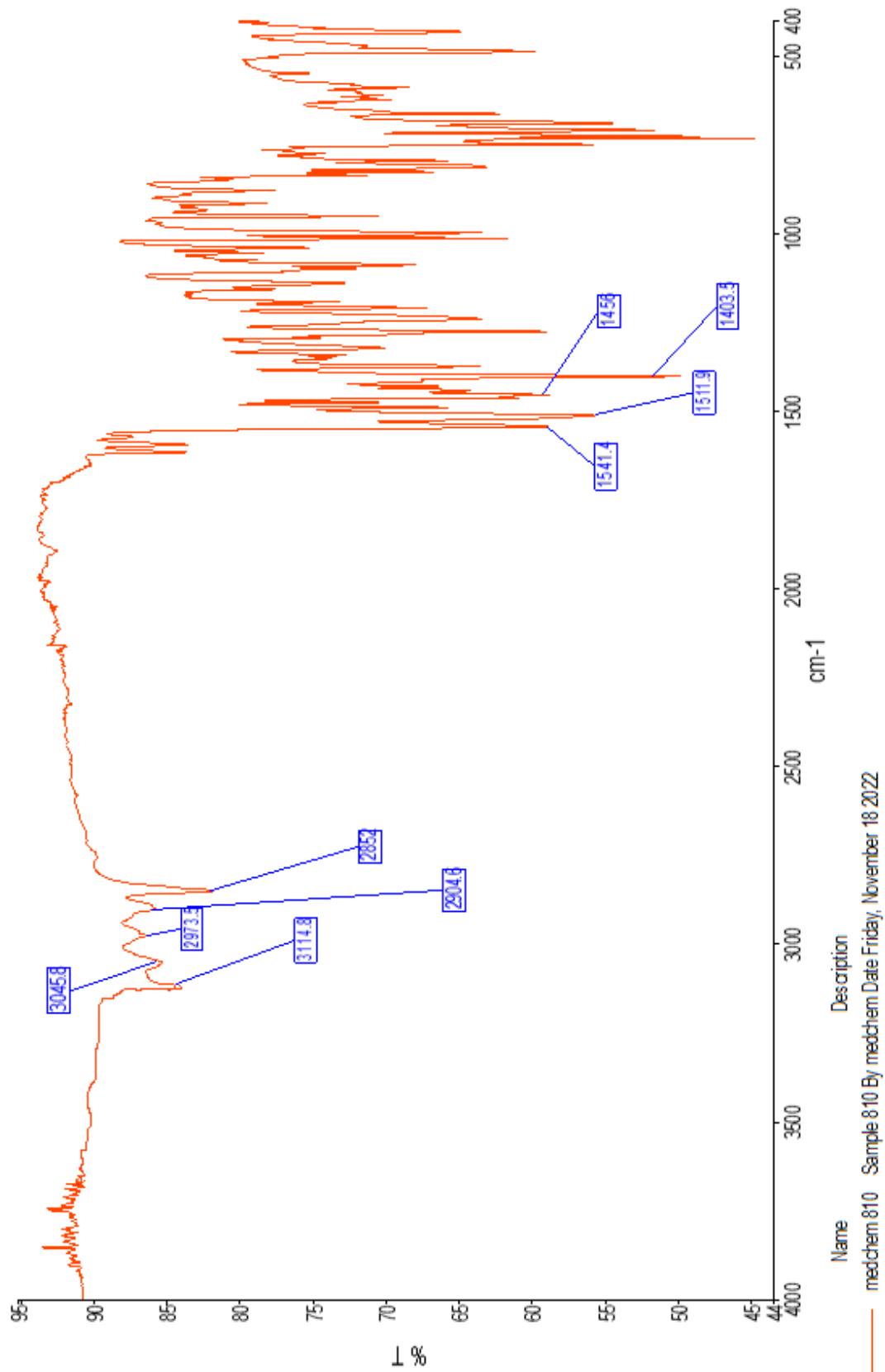


Şekil 4.45. 5h bileşiği

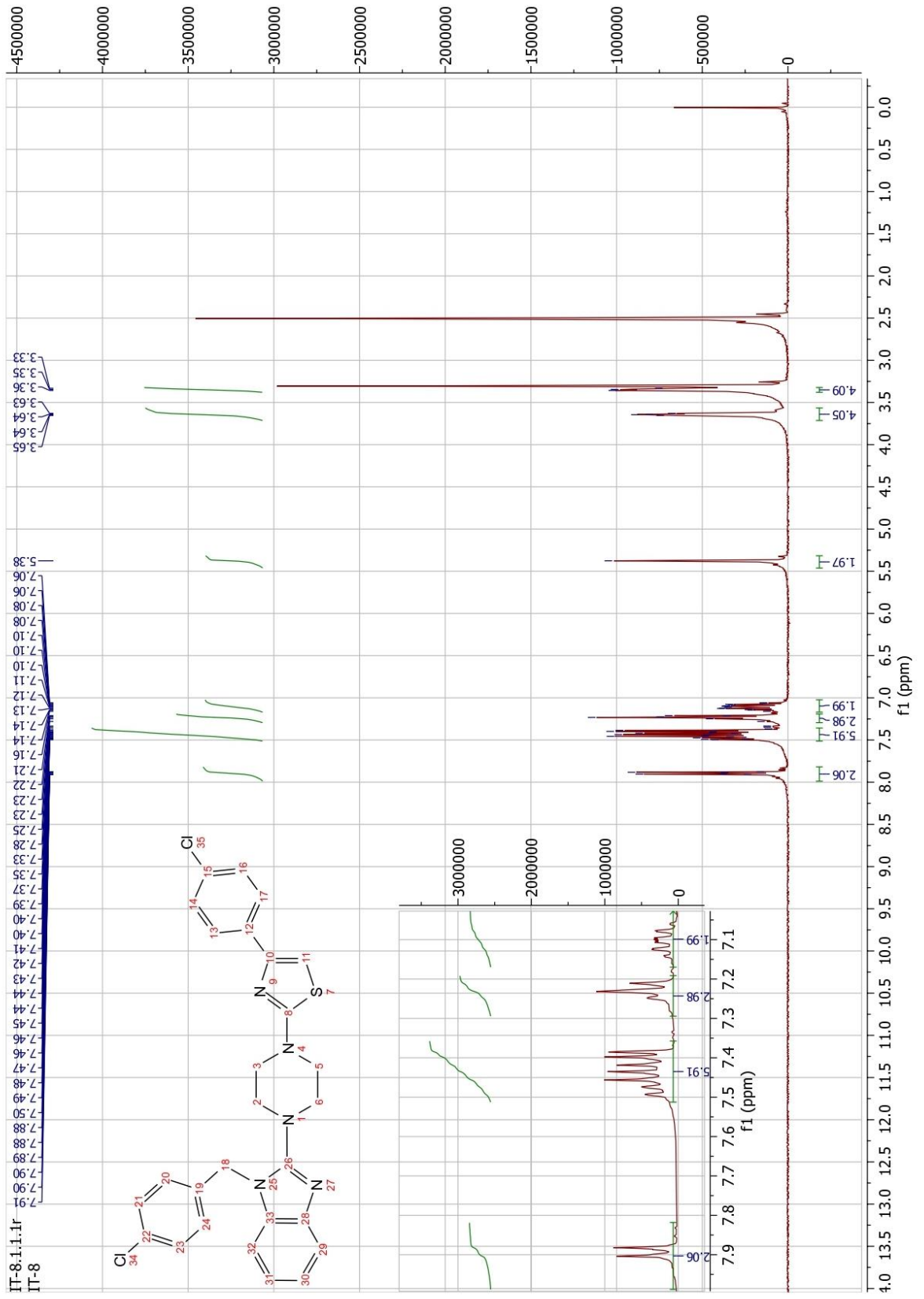
IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3114-2973 (sp^2 C-H gerilmesi), 2904-2852 (sp^3 C-H gerilmeleri).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.93 – 7.86 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H(Fenil 2-CH, 6-CH)), 7.49 – 7.36 (m, 6H), 7.29 – 7.20 (m, 3H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 5.38 (s, 2H(Benzil α -CH $_2$)), 3.64 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H(Piperazin 3-CH $_2$, 5-CH $_2$)), 3.37 – 3.32 (m, 4H(Piperazin 2-CH $_2$, 6-CH $_2$)).

HRMS (ESI) (m/z) [$M + 1$] $^+$: C $_{27}$ H $_{23}$ Cl $_2$ N $_5$ S, hesaplanan: 520.1124, bulunan: 520.1110.



Şekil 4.46. 5h bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.47. 5h bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-9_379.lcd

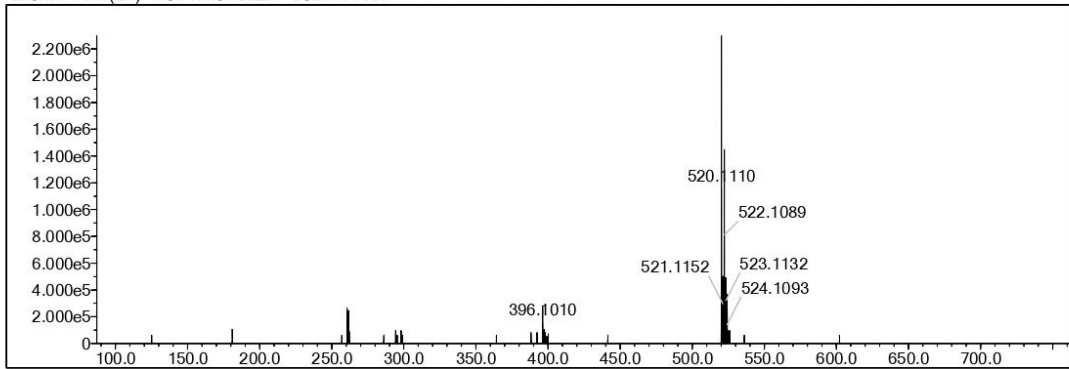
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	2	2	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

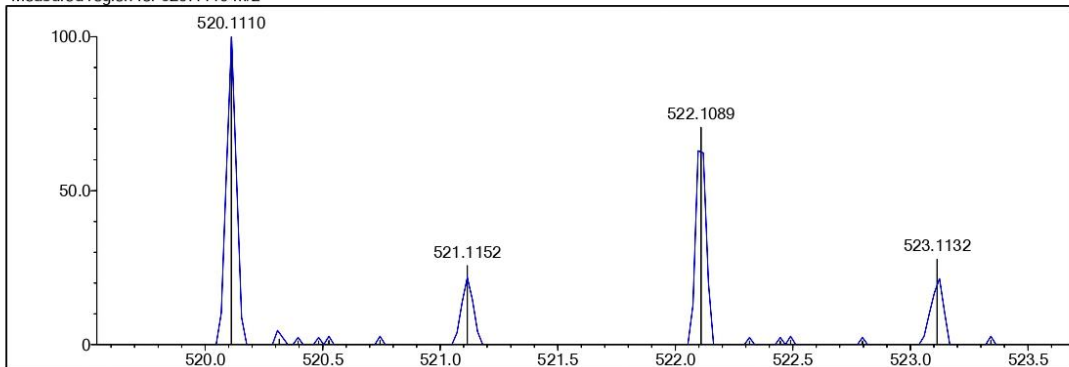
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

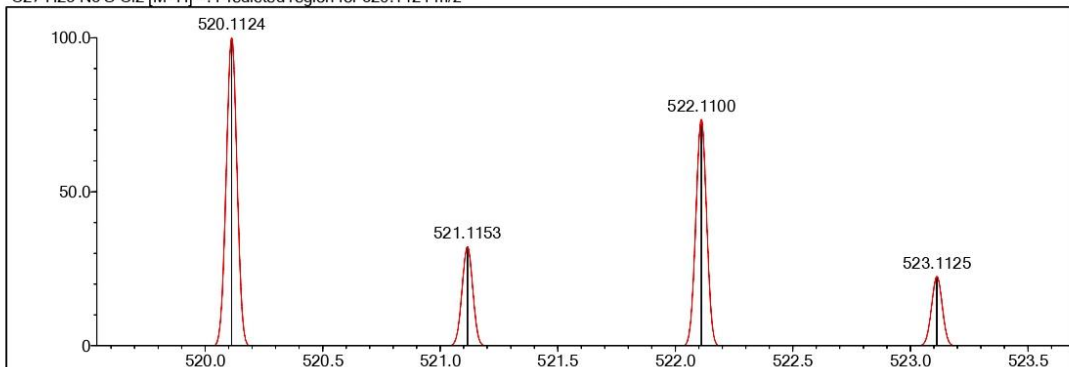
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time : 9.227 Scan#: 1385



Measured region for 520.1110 m/z



C27 H23 N5 S Cl2 [M+H]+ : Predicted region for 520.1124 m/z

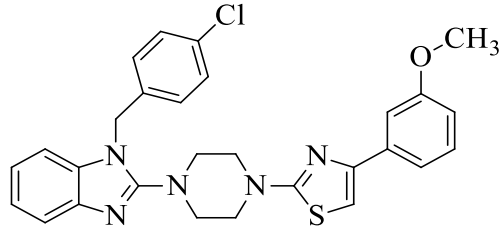


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	66.93	C27 H23 N5 S Cl2	[M+H] ⁺	520.1110	520.1124	-1.4	-2.69	69.89	18.0

Şekil 4.48. 5h bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.9. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (5i)

Metot E'ye göre (2i) ve (4i) bileşikleriyle %59 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüş: beyaz toz. Erime derecesi: 141-144°C.

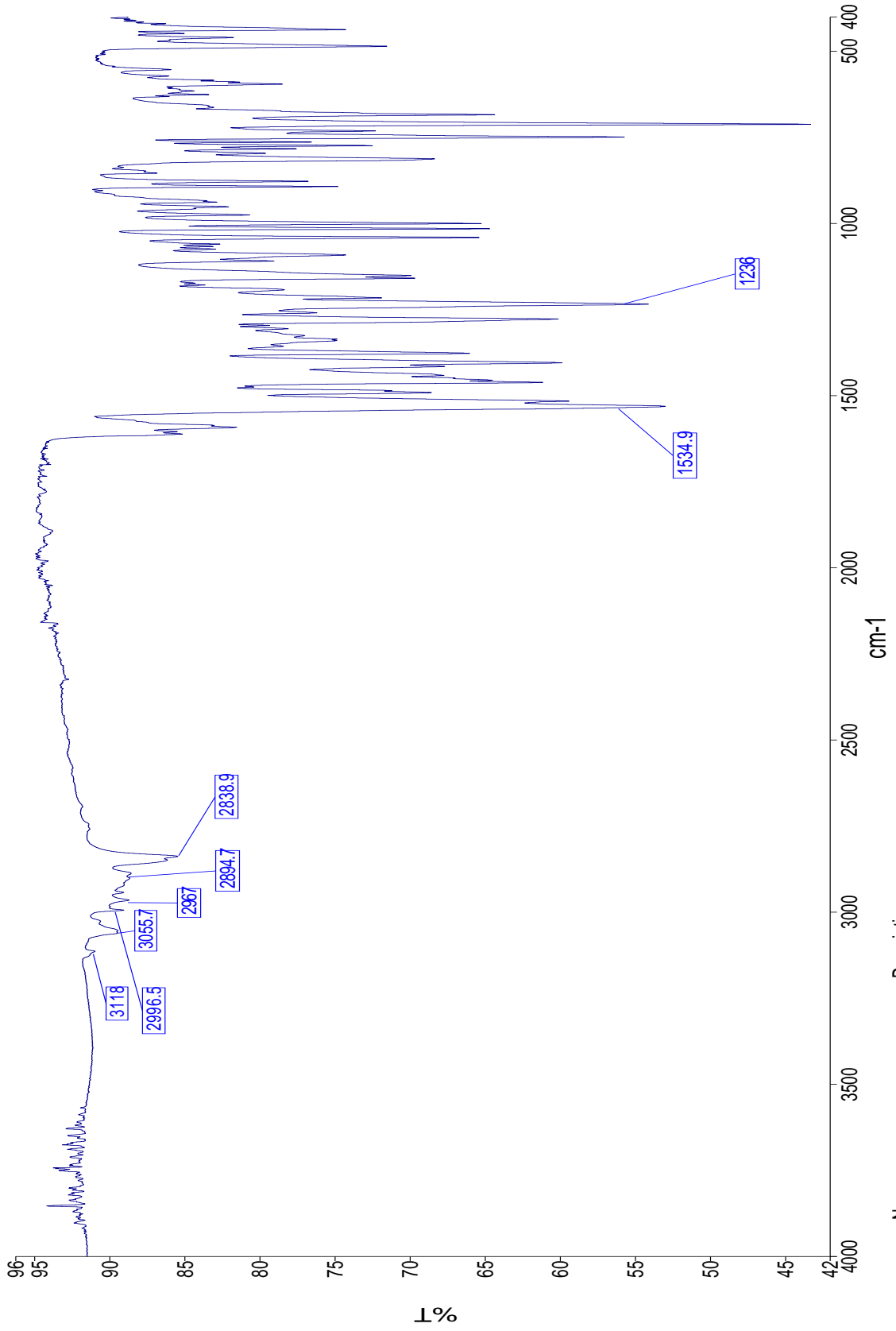


Şekil 4.49. 5i bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3118-3055 (sp^2 C-H gerilmesi), 2996-2838(sp^3 C-H gerilmeleri), 1236 (aril alkil eter C-O gerilmesi).

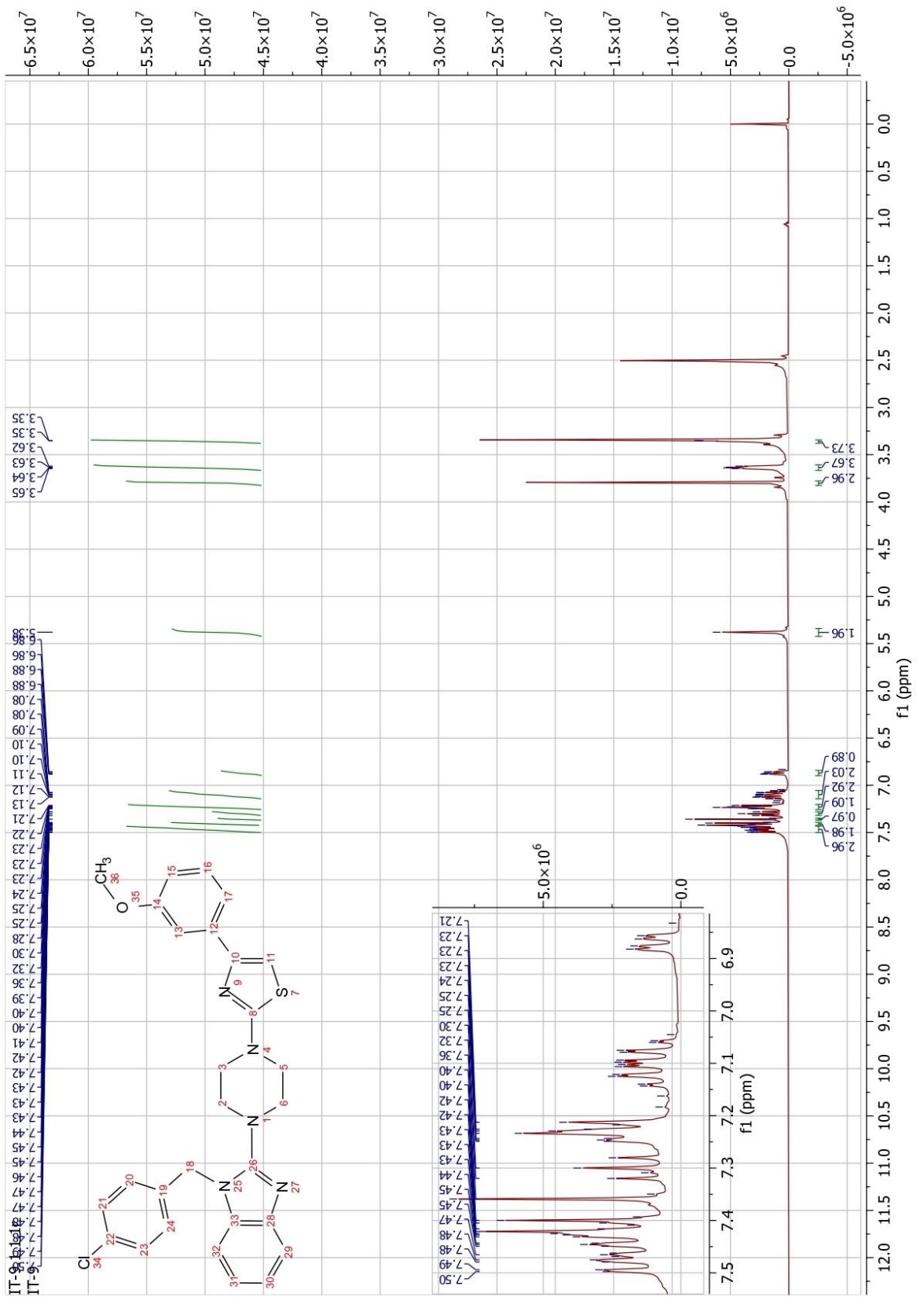
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.49 – 7.39 (m, 5H), 7.36 (s, 1H(Tiyazol 5-CH)), 7.30 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H(Fenil 5-CH)), 7.25 – 7.21 (m, 3H), 7.12 (td, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1H(Bim 6-CH)), 7.08 (td, $J = 7.5$, 1.5 Hz, 1H(Bim 5-CH)) 6.87 (dd, $J = 7.8$, 2.5 Hz, 1H(Fenil 4-CH)), 5.38 (s, 2H(Benzil α -CH₂)), 3,79 (s, 3H(OCH₃)), 3.64 (dd, $J = 6.5$, 3.7 Hz, 4H(Piperazin 3-CH₂, 5-CH₂)), 3.37 – 3.34 (m, 4H(Piperazin 2-CH₂, 6-CH₂)).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: C₂₈H₂₆ClN₅OS, hesaplanan: 516.1619, bulunan: 516.1616.



Name: medchem 811
 Description: Sample 811 By medchem Date Friday, November 18 2022

Şekil 4.50. 5i bileşiğinin IR spektrumu



Şekil 4.51. 5i bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\IT-10_380.lcd

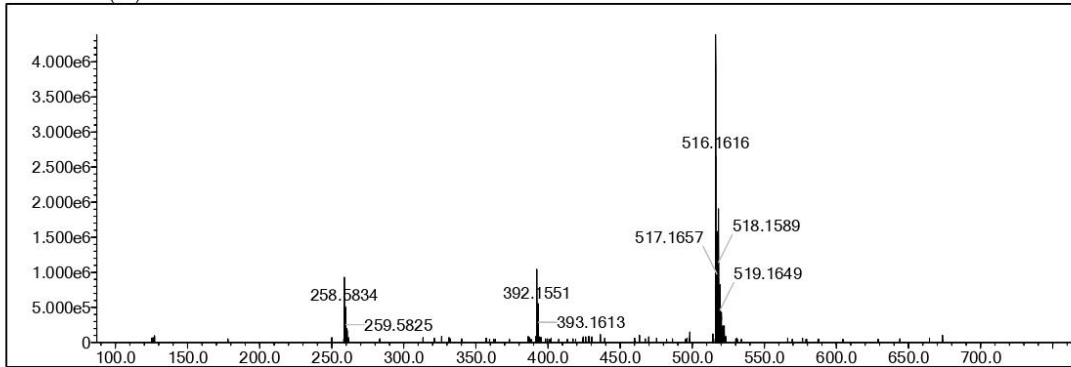
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

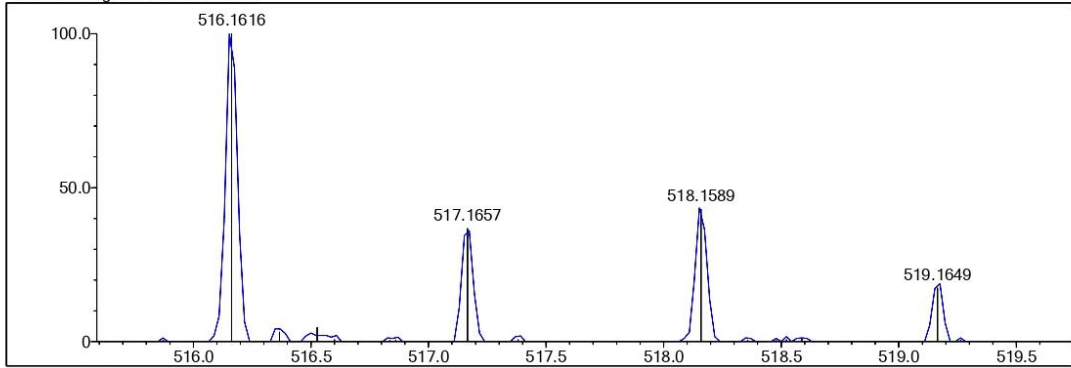
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

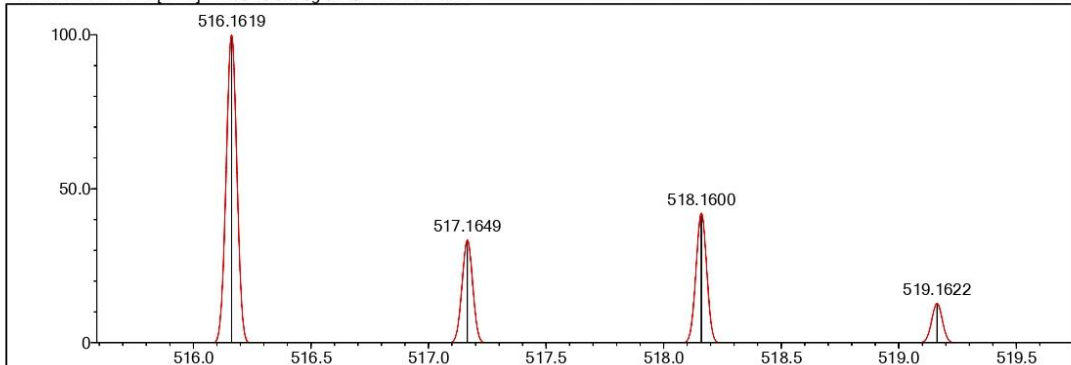
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 1.627 Scan#: 245



Measured region for 516.1616 m/z



C28 H26 N5 O S Cl [M+H]⁺ : Predicted region for 516.1619 m/z

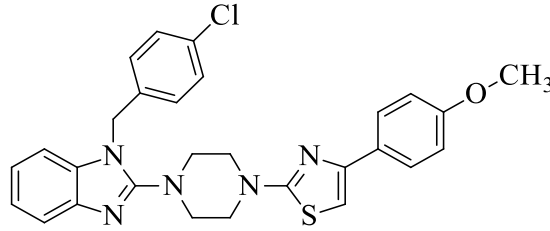


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
1	77.65	C28 H26 N5 O S Cl	[M+H] ⁺	516.1616	516.1619	-0.3	-0.58	77.65	18.0

Şekil 4.52. Si bileşiğinin HRMS spektrumu

4.1.2.10. 2-(4-(1-(4-Klorobenzil)-1H-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-(4-metoksiyfenil)tiyazol (5j)

Metot E'ye göre (2j) ve (4j) bileşikleriyle % 48 verimle sentezlenmiştir. Fiziksel görünüş: beyaz, turuncu toz. Erime derecesi: 204-206°C.

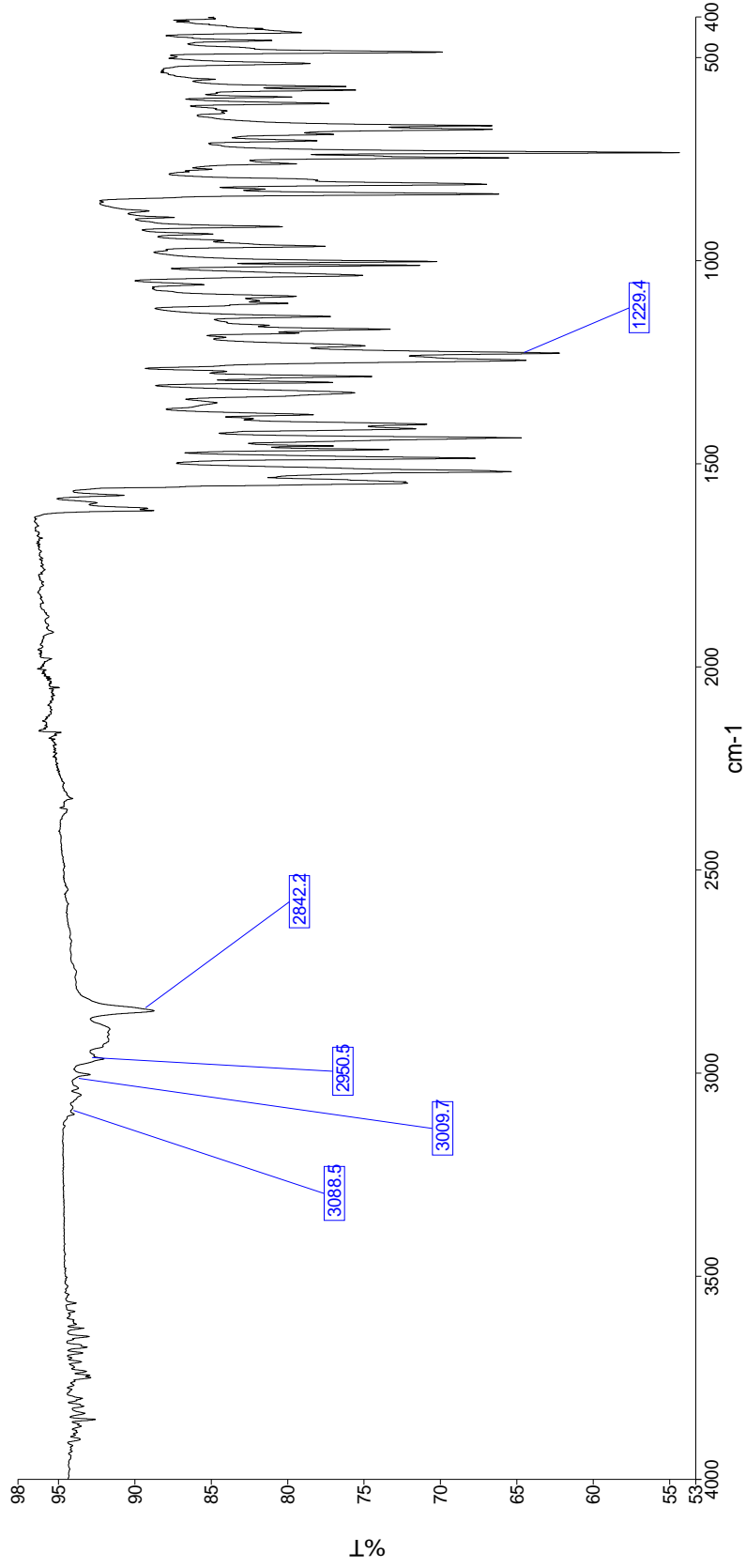


Şekil 4.53. 5j bileşiği

IR ν_{maks} (cm^{-1}): 3101-3003 (sp^2 C-H gerilmesi), 2963-2848 (sp^3 C-H gerilmeleri), 1229 (aril alkil eter C-O gerilmesi).

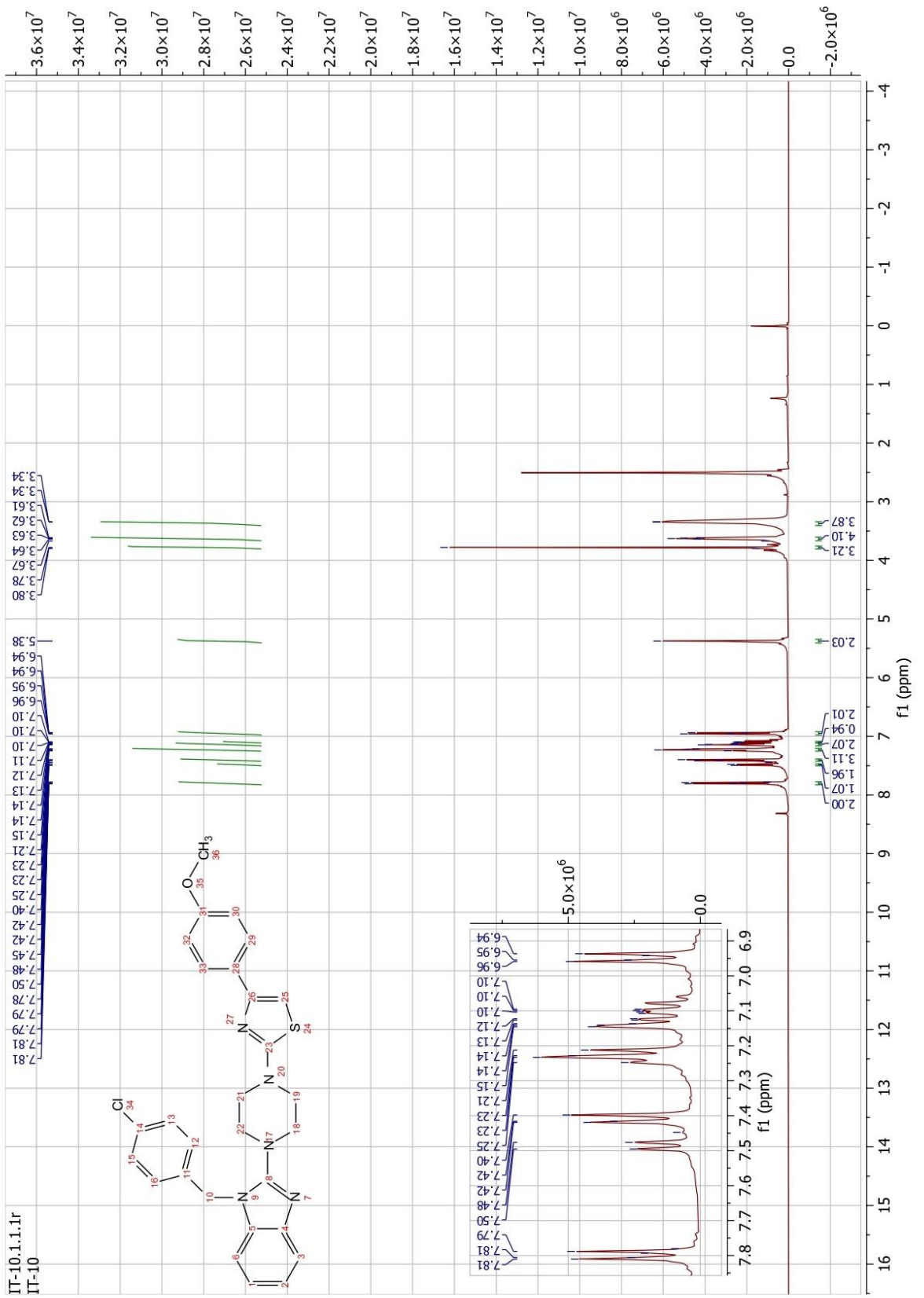
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz) (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.80 (d, $J = 8$ Hz, 2H(Fenil 2-CH, 6-CH)), 7.49 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H(Bim 7-CH)), 7.41 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H(Fenil 3-CH, 5-CH)), 7.25 – 7.05 (m, 6H), 6.94 (d, 2H(Benzil 2-CH, 6-CH)), 5.38 (s, 1H(s, 2H(Benzil α -CH₂))), 3.78 (s, 3H(OCH₃)), 3.62 (dd, $J = 6.7, 3.6$ Hz, 4H(Piperazin 3-CH₂, 5-CH₂)), 3.36 – 3.34 (m, 4H(Piperazin 2-CH₂, 6-CH₂)).

HRMS (ESI) (m/z) $[\text{M} + 1]^+$: C₂₈H₂₆ClN₅OS, hesaplanan: 516.1619, bulunan: 516.1625.



Name Description
medchem 813 Sample 813 By medchem Date Monday, November 21 2022

Şekil 4.44. 5j bileşiminin IR spektrumu



Şekil 4.45. 5j bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

Data File: C:\LabSolutions\Data\Analiz\Asaf\MEOH_381.lcd

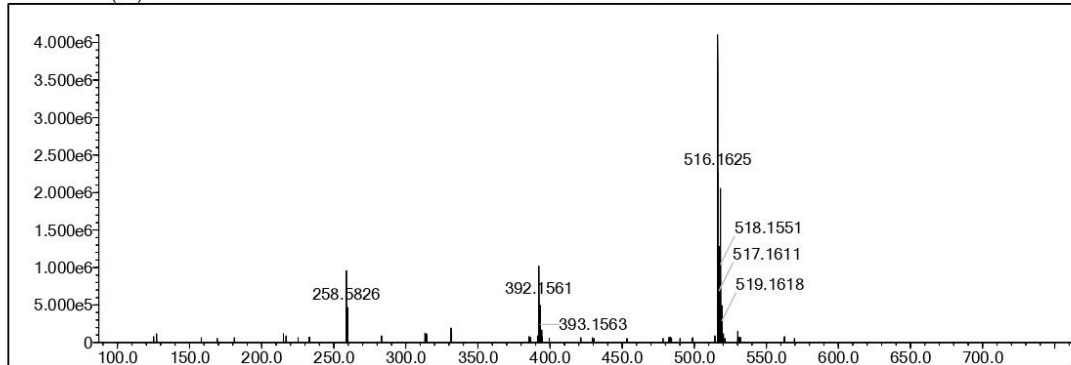
Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Elmt	Val.	Min	Max	Use Adduct
H	1	0	36	O	2	0	7	S	2	1	1	Ru	2	0	0	H
C	4	0	34	F	1	0	0	Cl	1	1	1	Pd	2	0	0	
N	3	0	5	P	3	0	0	Br	1	0	0	I	3	0	0	

Error Margin (ppm): 5
 HC Ratio: unlimited
 Max Isotopes: 3
 MSn Iso RI (%): 10.00

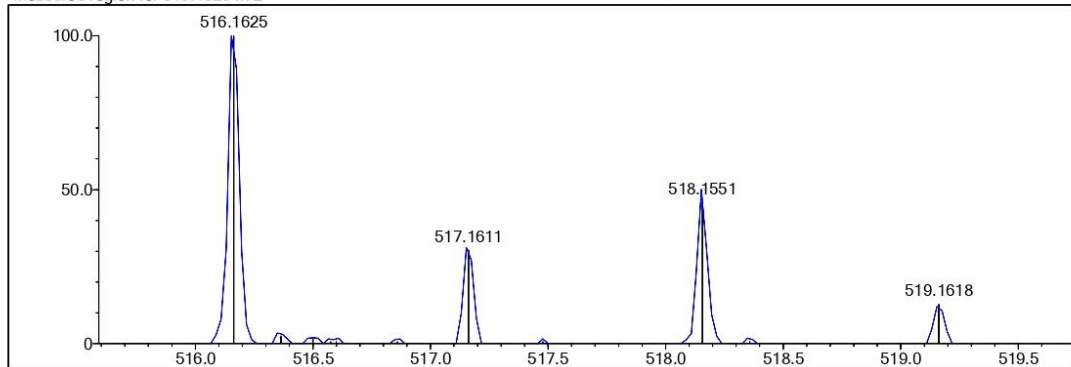
DBE Range: 5.0 - 25.0
 Apply N Rule: yes
 Isotope RI (%): 1.00
 MSn Logic Mode: AND

Electron Ions: both
 Use MSn Info: yes
 Isotope Res: 9000
 Max Results: 50

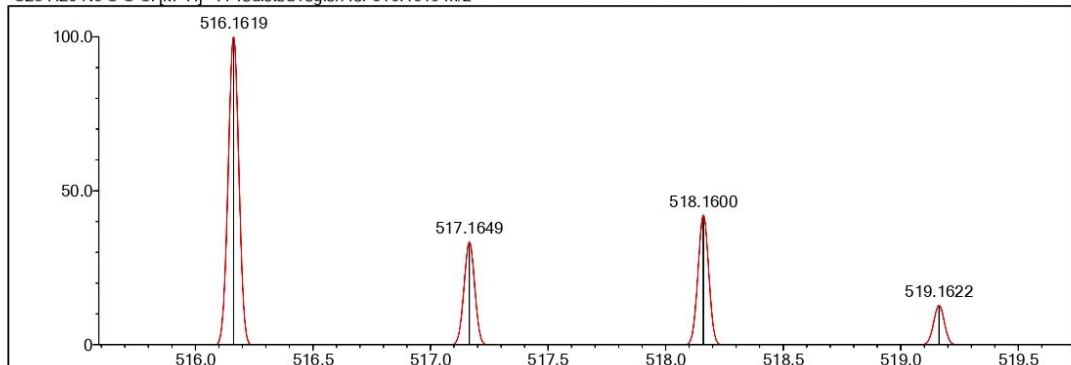
Event#: 1 MS(E+) Ret. Time: 1.573 -> 1.573 Scan#: 237 -> 237



Measured region for 516.1625 m/z



C28 H26 N5 O S Cl [M+H]⁺: Predicted region for 516.1619 m/z

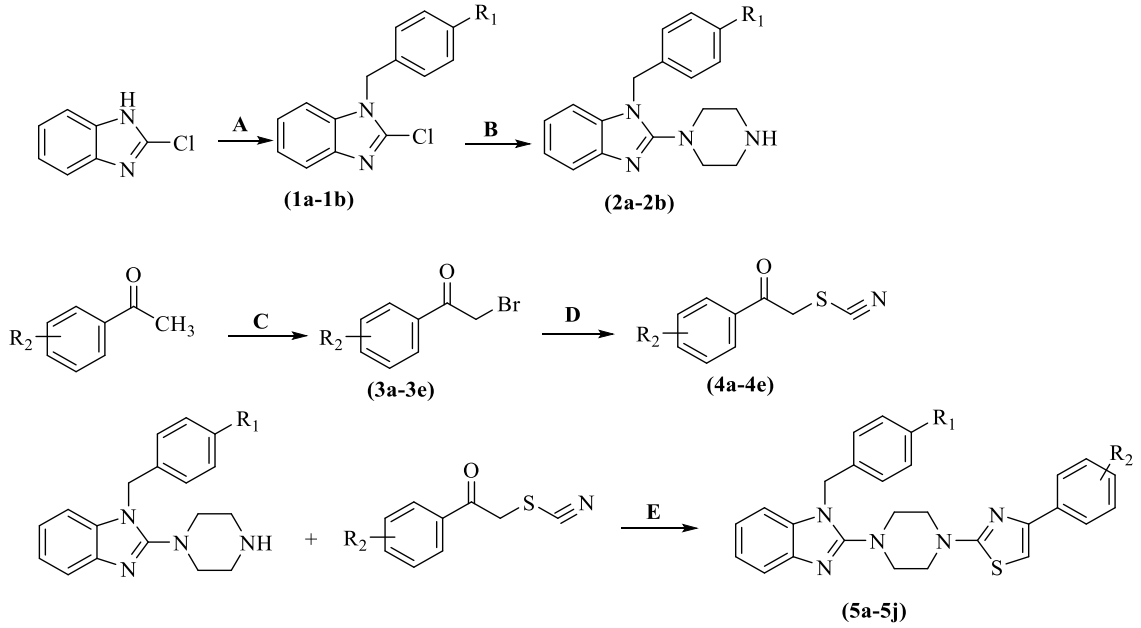


Rank	Score	Formula (M)	Ion	Meas. m/z	Pred. m/z	Df. (mDa)	Df. (ppm)	Iso	DBE
2	84.67	C28 H26 N5 O S Cl	[M+H] ⁺	516.1625	516.1619	0.6	1.16	85.01	18.0

Şekil 4.46. 5j bileşiğinin HRMS spektrumu

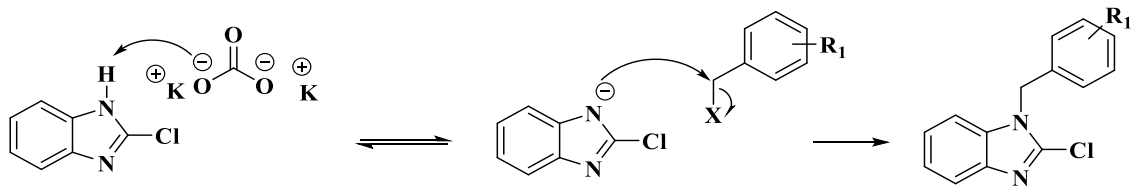
4.1.3. Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Nihai bileşikler 5 basamaklı sentez aşamalarıyla sentezlenmiştir.



Şekil 4.47. Bileşiklerin sentezleri

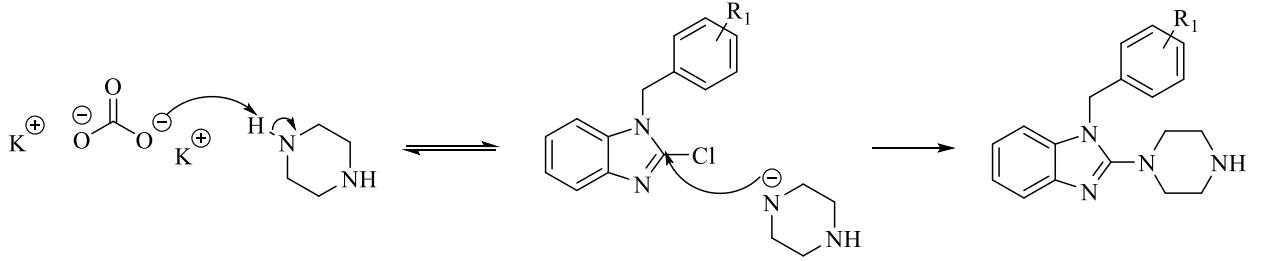
İlk basamakta (Metot A), 2-klorobenzimidazol bileşiğinin benzil halojenür türevi (benzil bromür, 4-klorobenzil klorür, 3,4-diklorobenzil klorür) bileşikler ile potasyum karbonat katalizörlüğünde reaksiyona girmesi sonucu 1. konuma benzil türevleri bağlanmıştır. Reaksiyon zamanı benzil halojenür türevlerinde bulunan α karbona bağlı halojene göre değişmiş olup benzil bromür ile gerçekleşen reaksiyon daha kısa sürede gerçekleşmiştir. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %65.7-83.1 aralığında olup bu reaksiyonun mekanizması Şekil 4.48'de verilmiştir.



Şekil 4.48. Metot A'da gerçekleşen sentez mekanizması

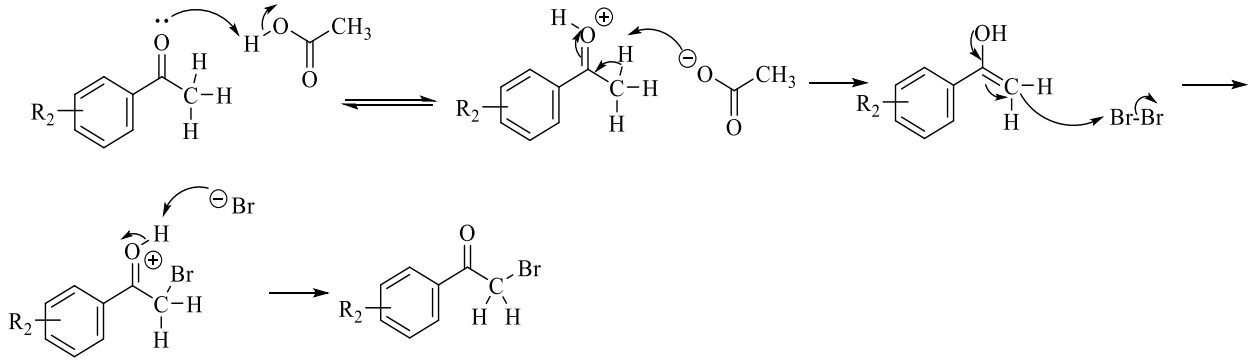
İkinci basamakta (Metot B) ilk basamak sonucu elde edilen bileşikler ile piperazin bileşiği, potasyum karbonat katalizörlüğünde reaksiyona girmiş olup benzimidazol türevi

bileşiğin 2. konumuna bağlı klor yapıdan ayrılırken piperazin bu konuma bağlanmıştır. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %23-37.1 aralığında olup reaksiyon mekanizması **Şekil 4.49**'da verilmiştir.



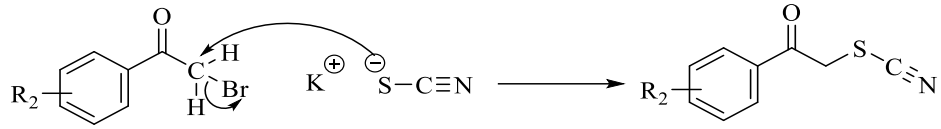
Şekil 4.49. Metot B'de gerçekleşen sentez mekanizması

Üçüncü basamakta (Metot C) asetofenon türevi bileşikler ile Br₂, glasiyel asetik asitli ortamda HBr katalizörlüğünde reaksiyona girmiş olup asetofenon bileşiğinin 2. konumundaki karbonuna brom bağlanmıştır. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %58.7-75.3 aralığında olup reaksiyon mekanizması **Şekil 4.50**'de verilmiştir.



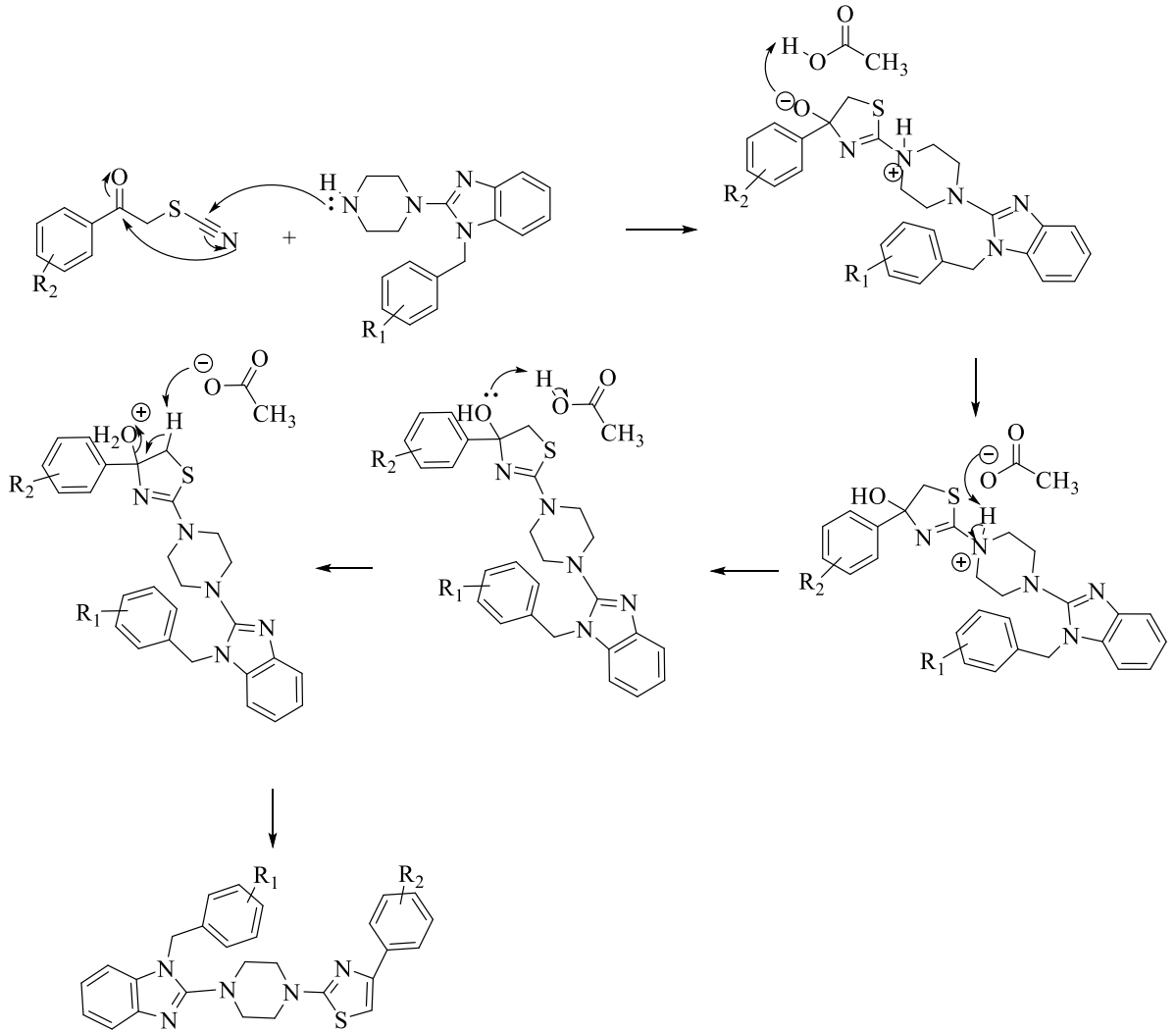
Şekil 4.50. Metot C'de gerçekleşen sentez mekanizması

Dördüncü basamakta, üçüncü basamak sonucu elde edilen 2-bromoasetofenon türevi bileşikler ile KSCN bileşiği absölü etanol içeren ortamda reaksiyona girmiş ve 2. konumda bulunan brom yapıdan ayrılarak yerine tiyosiyanat bağlanmıştır. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %45.4-60.2 aralığında olup reaksiyon mekanizması **Şekil 4.51**'de verilmiştir.



Şekil 4.51. Metot D'de gerçekleşen sentez mekanizması

Beşinci basamakta ise, ilk iki basamak sonucu elde edilen 2-(1-piperazinil)-1H-benzimidazol türevi bileşikler ile üç ve dördüncü basamaklar sonucu elde edilen 1-fenil-2-tiyosiyanoetan-1-on türevi bileşikler absölu etanollü ortamda asetik asit katalizörlüğünde reaksiyona girmiş olup halka kapanması gerçekleşerek tiyazol halkası elde edilmiştir. Gerçekleşen bu reaksiyonların verimleri %48-67 aralığında olup reaksiyon mekanizması Şekil 4.52'de verilmiştir.



Şekil 4.52. Metot E'de gerçekleşen sentez mekanizması

4.1.4. Nihai bileşiklerin spektrum verilerinin değerlendirilmesi

4.1.4.1. IR spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşiklerde yapılan IR spektrum analizleri sonucu 3120-3013 cm^{-1} değerleri arasında sp^2 C-H gerilme bantları, 3005-2832 cm^{-1} değerleri arasında sp^3 C-H gerilme bantları gözlemlenmiştir. Metoksi grubu içeren **5b**, **5c**, **5g**, **5h** bileşiklerinde 1276-1227 cm^{-1} aralığında aril alkil eter gerilme bandı gözlemlenmiştir.

4.1.4.2. $^1\text{H-NMR}$ spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşiklerde yapılan $^1\text{H-NMR}$ spektrum analizleri sonucunda piklerin beklendiği gibi ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Bileşiklerdeki benzil α hidrojenlerin singlet olarak 5.38 ppm değerinde gözlemlenmiştir. Piperazinin 3. ve 5. konumlarında bulunan hidrojenler 3.66-3.62 ppm aralığında görülmüştür. Piperazinin 2. ve 6. konumlarındaki hidrojenler 3.45-3.32 ppm aralığında gözlemlenmiş, bu piklerden önemli bir kısmı ise su kirliliği piki ile yakın olarak görülmüştür. Metoksi grubu içeren **5b**, **5c**, **5g**, **5h** bileşiklerinde 3.79-3.77 ppm aralıklarında metoksi hidrojenlerine ait singlet piki görülmüştür. Aromatik yapıda bulunan hidrojenler 7.93-6.87 ppm aralıklarında çevrelerinde bulunan gruplara bağlı olarak çeşitli yarılmalar meydana getirmiş, **5a** ve **5i** bileşiklerinde tiyazol hidrojen singlet piki ayırt edilebilmiş, fenil kısmının 2. ve 6. konumlarındaki hidrojenler **5d** ve **5i** bileşikleri hariç bütün bileşiklerde ayırt edilebilmiştir. Benzimidazol halkasının 7. konumundaki hidrojen pikleri **5a**, **5c**, **5e**, **5f**, **5j** bileşiklerinde ayırt edilebilmiş olup dublet ve 7.49-7.48 ppm aralığındadır. Aromatik piklerin bir kısmında aromatik hidrojen piklerinin kaynaşmasından ötürü ayırım sağlanamamıştır. Spektrumlarda ayrıca çözücü pikleri gözlemlenmiştir.

4.1.4.3. $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Nihai bileşikler arasında **5a**, **5f**, **5g** bileşiklerinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrum verileri elde edilmiş olup inceleme sonucunda piklerin beklendiği şekilde ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. 170.94-170.86 ppm aralığında tiyazol yapısının 2. konumundaki karbon piki, 157.63-157.55 ppm aralığında benzimidazolün 2. konumundaki karbon piki gözlemlenmiştir. Piperazin kısmının 3. ve 5. konumundaki karbon pikleri tüm

bileşiklerde 50.02 ppm, 2. ve 6. konumlarındaki karbon pikleri 48.09-48.06 ppm aralığında görülmüştür. Benzil kısmının α karbon piki **5a** bileşiğinde 47.25 ppm, **5f** ve **5g** bileşiklerinde 46.59 ppm değerinde görülmüştür.

4.1.4.4. HRMS spektrum verilerinin değerlendirilmesi

Tüm nihai bileşiklerin HRMS spektrum verileri değerlendirilmiş, gözlemlenen $(M+1)^+$ pikleri ile beklenen $M+1$ pik sonuçlarının uyumlu olduğu gözlemlenmiştir. **5a**, **5d** ve **5e** hariç klor içeren bütün bileşiklerde yapıların sahip oldukları klor sayısı ile aynı doğrultuda ^{37}Cl izotopundan dolayı $((M+1)+2)^+$ piklerinin yüksek olduğu gözlemlenmiştir.

4.2. Nihai Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Nihai bileşikler üzerinde yapılan biyolojik aktivite sonuçlarına göre 9 farklı suştan yalnızca 2 tanesinin zon çapında genişleme gözlenmiştir. *Candida krusei* suşu için kullanılan pozitif kontrol ajanı amfoterisin B, 23 mm zon çapı göstermiştir. *Candida krusei* üzerinde bütün bileşikler zon çapı genişlemesi göstermiştir, zon çapı en fazla genişleyen bileşikler; **5a**, **5e** ve **5h**, zon çapı en az genişleyen bileşik **5j** bileşiği olmuştur. *Acinetobacter baumannii* suşu için kullanılan pozitif kontrol ajanı kolistin 13 mm zon çapı göstermiştir. *Acinetobacter baumannii* üzerinde zon çapı gösteren sadece **5c** ve **5h** bileşikleridir.

Tablo 4.1. İnkübasyon sonucu nihai bileşiklerin ölçülen zon çapları

	<i>Candida krusei</i>	<i>Acinetobacter baumannii</i>
5a (10mg/mL)	23 mm	-
5b (10mg/mL)	22 mm	-
5c (10mg/mL)	21 mm	15 mm
5d (10mg/mL)	21 mm	-
5e (10mg/mL)	23 mm	-
5f (10mg/mL)	19 mm	-
5g (10mg/mL)	20 mm	-
5h (10mg/mL)	23 mm	19 mm
5i (10mg/mL)	21 mm	-
5j (10mg/mL)	17 mm	-
Kolistin (2μ/mL)	-	13 mm
Amfoterisin B (10μ/mL)	23 mm	-

4.3. Nihai Bileşiklerin Moleküler modelleme Çalışması Verilerinin Değerlendirilmesi

Yapılan moleküler modelleme işlemi sonucu her bir bileşiğin en iyi dock edilmiş pozunu seçiminde enerji skoru modeli (Emodel) kullanılmıştır.

Elde edilen nihai bileşikler ile beraber ayrıca granisetron, ondansetron, lerisetron bileşiklerini üzerinden de Glide program aracılığıyla moleküler modelleme işlemi gerçekleştirilmiş, elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore verileri **Tablo 4.2**'de verilmiştir. Granisetron bileşiğinin en iyi GlideScore değerine sahip olduğu (-14,61 kcal/mol) , nihai bileşikler arasından en iyi skorun **5i** bileşiğine (-5.87 kcal/mol) ait olduğu görülmüştür.

Tablo 4.2. Moleküler modelleme çalışması sonucu elde edilen Emodel, E, Eint ve GlideScore sonuçları

Molekül Adı	Emodel(kcal/mol)	E(kcal/mol)	Eint(kcal/mol)	GlideScore(kcal/mol)
Granisetron	-65.91	-46.30	2.75	-14.61
Ondansetron	-72.13	-47.51	0.39	-12.57
Lerisetron	-66.21	-44.38	0.85	-12.76
5a	-101.52	-61.41	4.35	-5.53
5b	-103.67	-61.93	9.01	-4.48
5c	-103.60	-62.97	0.00	-5.51
5d	-103.41	-62.71	8.43	-5.28
5e	-99.93	-53.37	7.23	-4.58
5f	-103.73	-63.06	6.38	-5.48
5g	-108.76	-64.12	6.96	-4.28
5h	-106.93	-63.81	6.72	-5.80
5i	-108.11	-64.16	9.74	-5.87
5j	-105.24	-63.68	5.80	-5.13

5-HT_{3A} reseptörünün aktif yöresi ile granisetron, ondansetron, lerisetron arasındaki pozlar incelendiğinde bileşiklerin reseptöre ait iki alt ünite ile etkileşim yaptığı görülmüştür. Granisetron ve lerisetronun A alt ünitesinde bulunan Trp156 ile hidrojen bağı oluşturduğu görülmüş, üç bileşiğin de A alt ünitesinde bulunan Trp156 ve Tyr207 ile π -katyon etkileşimi oluşturduğu gözlemlenmiştir. Granisetronun B alt ünitesindeki Arg65 ile, ondansetronun B alt ünitesindeki Trp63 ile π -katyon etkileşimi oluşturduğu, ondansetron bileşiğinin A alt ünitesindeki Tyr207 ile, lerisetron bileşiğinin B alt ünitesindeki Tyr126 ile ayrıca π - π etkileşimi oluşturduğu görülmüştür. Elde edilmiş nihai bileşikler arasında **5d** hariç tamamının lerisetron bileşiğine benzer şekilde B alt ünitesindeki Tyr126 ile π - π etkileşimi, önemli bir çoğunluğunun ayrıca A alt ünitesindeki Phe199 ile π - π etkileşimi meydana getirdiği görülmüştür. Bileşikler arasında yalnızca **5b**

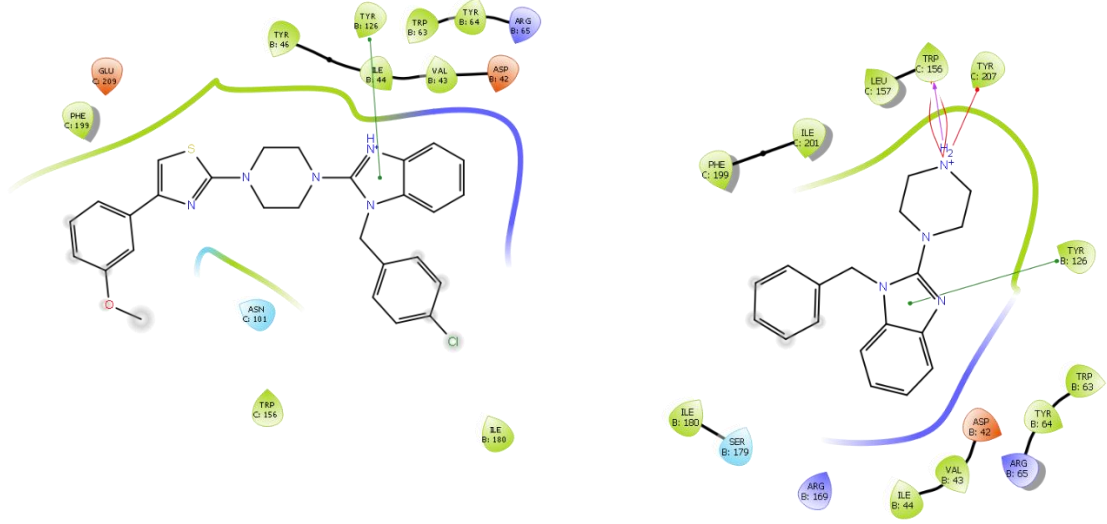
bileşiğinde B alt ünitesindeki Trp63 ile π - π etkileşimi mevcuttur. Ayrıca **5g** bileşiğinin fenil kısmının 3. konumundaki klor ile A alt ünitesindeki Lys211 arasında halojen bağı mevcuttur. Bileşiklerin aktif yöre ile oluşturduğu etkileşimlerin türleri, etkileşim mesafesi ve etkileştiği amino asitler **Tablo 4.3**'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Bileşiklerin aktif yöre ile oluşturduğu etkileşimlerin türleri, etkileştiği amino asitler ve etkileşim mesafeleri (Å)

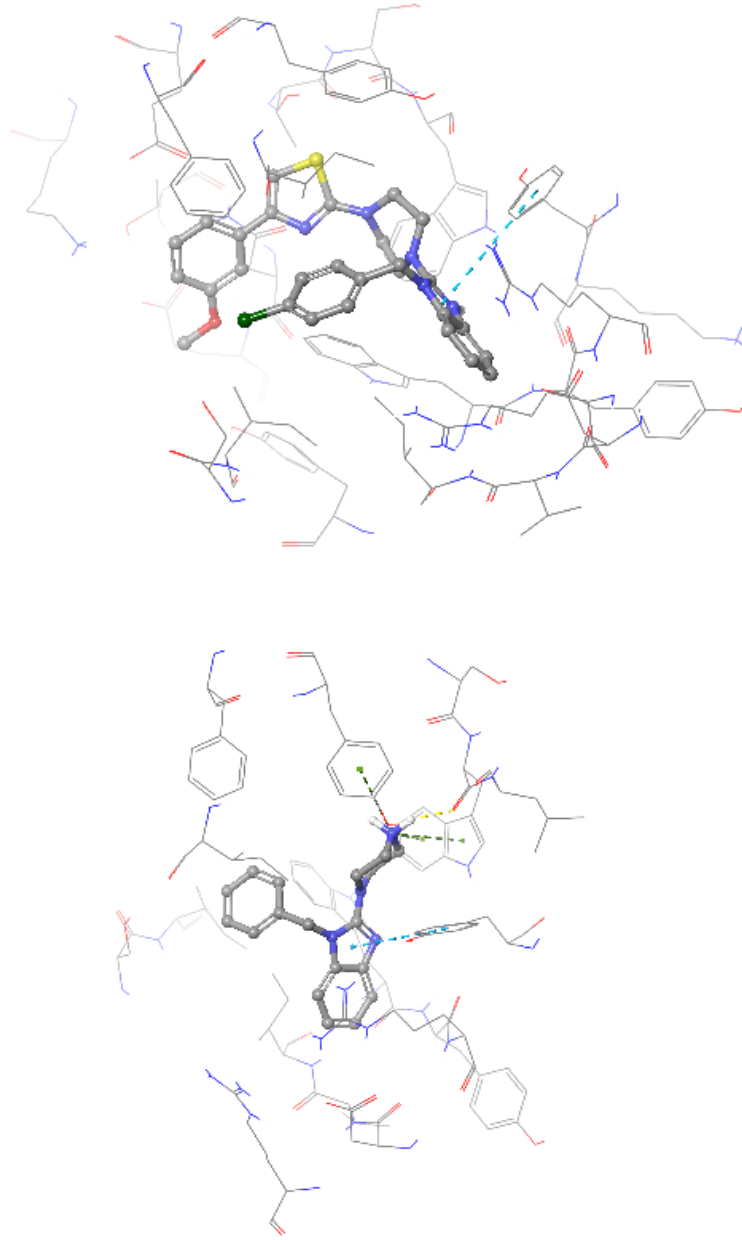
Molekül Adı	Hidrojen Bağı (Etkileşim mesafesi Å)	π - π Etkileşimi (Etkileşim mesafesi Å)	π -Kation (Etkileşim mesafesi Å)	Halojen Bağı (Etkileşim mesafesi Å)
Granisetron	Trp A:156 (2.42)	-	Trp A: 156 (4.05) Trp A: 156 (4.11) Tyr A: 207 (5.16) Arg B: 65 (4.10)	-
Ondansetron	-	Tyr A: 207 (4.48)	Trp A: 156 (5.26) Tyr A: 207 (4.86) Trp B: 63 (6.48)	-
Lerisetron	Trp A: 156 (1.87)	Tyr B: 126 (5.16)	Tyr A: 207 (4.57) Trp A: 156 (4.41) Trp A: 156 (4.66)	-
5a	-	Tyr B: 126 (5.47) Phe A: 199 (4.01)	-	-
5b	-	Tyr B: 126 (5.30) Trp B: 63 (5.43)	-	-
5c	-	Tyr B: 126 (5.48) Phe A: 199 (4.06)	-	-
5d	-	-	-	-
5e	-	Tyr B: 126 (5.49)	-	-
5f	-	Tyr B: 126 (5.41) Phe A: 199 (4.06)	-	-
5g	-	Tyr B: 126 (5.32) Phe A: 199 (4.34)	-	Lys A: 211 (2.29)
5h	-	Tyr B: 126 (5.49)	-	-
5i	-	Tyr B: 126 (5.37)	-	-
5j	-	Tyr B: 126 (5.29) Phe A: 199 (4.35)	-	-

Elde edilen pozlar ve skorlar incelendiğinde nihai bileşiklerin neredeyse tamamının lerisetron yapısına benzer şekilde B alt ünitesindeki Tyr126 ile π - π etkileşimi oluşturduğu gözlemlenmesine karşın, nihai bileşiklerin benzimidazol kısmının 3. konumundaki azotun protonlamasına rağmen herhangi bir π -kation etkileşimi oluşturamadığı anlaşılmıştır. Nihai bileşikler ile aktif yöre amino asit dizileri arasında herhangi bir hidrojen bağı da gözlemlenememiştir. Nihai bileşiklerin GlideScore verilerinde de az sayıda etkileşimden dolayı granisetron, ondansetron, lerisetron bileşiklerinden daha düşük skorlar elde edildiği düşünülmektedir. Nihai bileşiklerden en iyi GlideScore'a

sahip bileşik **5i** ve lerisetron bileşiklerinin iki boyutlu ve üç boyutlu pozları **Şekil 4.47** ve **Şekil 4.48**'de verilmiştir.



Şekil 4.47. *5i* bileşiğinin (solda) ve lerisetron bileşiğinin (sağda) moleküler modelleme işlemi sonucu elde edilen iki boyutlu pozları



Şekil 4.48. *5i* bileşiğinin (solda) ve liseretron bileşiğinin (sağda) moleküler modelleme işlemi sonucu elde edilen üç boyutlu pozları

5. SONUÇ VE TARTIŞMA

Bu çalışmada 5 adımda orijinal 2-(1-piperazinil)-1*H*-benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. İlk adımda 2-kloro benzimidazol bileşiğinin 1. konumuna benzil türevleri bağlanmış (1a, 1b), ikinci adımda 1. konumunda benzil türevi bulunduran 2-kloro benzimidazol bileşiğinin kloru kopartılıp piperazin bağlanmıştır (2a, 2b). Diğer yandan asetofenon türevi bileşiklerin alfa karbonu bromlanmış (3a-3e), bromlanan bileşiklere daha sonra brom yerine tiyosiyanat bağlanmıştır (4a-4e). 1-Benzil-2-(piperazin-1-il)-1*H*-benzoimidazol türevleri (2a,2b) ile 1-fenil-2-tiyosiyanatoetan-1-on türevlerinin (4a,4e) reaksiyonu sonucu 2-(4-(1-benzil-1*H*-benzimidazol-2-il)piperazin-1-il)-4-feniltiyazol türevlerinin sentezlenmiştir (5a-5j).

Sentezlenen bileşiklere IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HRMS gibi yapıyı aydınlatmaya yönelik analizler gerçekleştirilmiş ve elde edilen bulguların sentezlenen maddeleri desteklediği ortaya çıkarılmıştır.

5HT_{3A} reseptörünün aktif yöresine karşı moleküler modelleme işlemi gerçekleştirilmiş olup bu işlem sonucunda elde edilen skorlar ve bağlanma pozları değerlendirilmiş olup bileşiklerin aktif yöre amino asitleri ile π - π etkileşimi meydana getirdikleri gözlemlenmiştir.

Nihai bileşiklerin yapılan antibakteriyel ve antifungal biyolojik aktivite sonucunda 2 farklı suşa karşı zon çapı oluşturduğu gözlenmiştir. Bileşiklerin sahip olduğu yapı dolayısıyla antimalarial (Mueller vd., 2020) ve 5-HT₃ antagonist (Orjales vd., 1997) aktivite için de etkili olabileceği tespit edilmiş ve ilerleyen çalışmalarda üzerinde durulması gereken bir konu olduğuna karar verilmiştir.

KAYNAKÇA

- Campoy, S., & Adrio, J. L. (2017). Antifungals. *Biochemical Pharmacology*, 133, 86–96. doi:10.1016/j.bcp.2016.11.019
- Ali, S. H., & Sayed, A. R. (2021). Review of the synthesis and biological activity of thiazoles. In *Synthetic Communications* (Vol. 51, Issue 5, pp. 670–700). Bellwether Publishing, Ltd. <https://doi.org/10.1080/00397911.2020.1854787>
- Anand, K., & Wakode, S. (2017). Development of drugs based on Benzimidazole Heterocycle: Recent advancement and insights. 350 ~ *International Journal of Chemical Studies*, 5(2), 350–362.
- Ansari, K. F., & Lal, C. (2009). Synthesis, physicochemical properties and antimicrobial activity of some new benzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(10), 4028–4033. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2009.04.037>
- Archie, S. R., Das, B. K., Hossain, Md. S., Kumar, U., & Rouf, A. S. S. (2016). Synthesis and antioxidant activity of 2-substituted-5-nitro benzimidazole derivatives. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 9(1), 308. <https://doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i1.14972>
- Bai, Y. bin, Zhang, A. L., Tang, J. J., & Gao, J. M. (2013). Synthesis and antifungal activity of 2-chloromethyl-1 H -benzimidazole derivatives against phytopathogenic fungi in vitro. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(11), 2789–2795. <https://doi.org/10.1021/jf3053934>
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. In *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79. Xi'an Jiaotong University. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Bansal, Y., & Silakari, O. (2012). The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. In *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(21), 6208–6236. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.09.013>
- Barreca, M. L., Rao, A., de Luca, L., Zappalà, M., Monforte, A. M., Maga, G., Pannecouque, C., Balzarini, J., de Clercq, E., Chimirri, A., & Monforte, P. (2005). Computational strategies in discovering novel non-nucleoside inhibitors of HIV-1 RT. *Journal of Medicinal Chemistry*, 48(9), 3433–3437. <https://doi.org/10.1021/jm049279a>
- Basak, S., Kumar, A., Ramsey, S., Gibbs, E., Kapoor, A., Filizola, M., & Chakrapani, S. (2020). High-resolution structures of multiple 5-HT_{3A}R-setron complexes reveal a novel

- mechanism of competitive inhibition. *eLife*, 9, e57870.
<https://doi.org/10.7554/eLife.57870>
- Bhalerao, D. S., & Akamanchi, K. G. (2010). Mild and efficient method for-thiocyanation of ketones and-dicarbonyl compounds using bromodimethylsulfonium bromide-ammonium thiocyanate. *Synthetic Communications*, 40(6), 799–807.
<https://doi.org/10.1080/00397910902838938>
- Bhattacharya, S., & Chaudhuri, P. (2008). Medical Implications of Benzimidazole Derivatives as Drugs Designed for Targeting DNA and DNA Associated Processes. *Current Medicinal Chemistry*, 15(18), 1762–1777. doi:10.2174/092986708785133013
- Borisenko, V. E., Koll, A., Kolmakov, E. E., & Rjasnyi, A. G. (2006). Hydrogen bonds of 2-aminothiazoles in intermolecular complexes (1:1 and 1:2) with proton acceptors in solutions. *Journal of Molecular Structure*, 783(1–3), 101–115.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2005.08.006>
- Campoy, S., & Adrio, J. L. (2017). Antifungals. In *Biochemical Pharmacology*, 133, 86–96. Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2016.11.019>
- Caroti, P., Ceccotti, C., da Settimo, F., Primofiore, G., Franzone, J. S., Reboani, M. C., & Cravanzola, C. (1989). Synthesis, antilipidemic and platelet antiaggregatory activity of 2-aminobenzimidazole amide derivatives. *Farmaco (Societa Chimica Italiana)*, 44(3), 227–255.
- Chugh, V., Pandey, G., Rautela, R., & Mohan, C. (2022). Heterocyclic compounds containing thiazole ring as important material in medicinal chemistry. *Materials Today: Proceedings*. <https://doi.org/10.1016/j.matpr.2022.09.150>
- Cook, A. H., MacDonald, S. F., Heilbron, I., & Mahadevan, A. P. (1949). Synthesis and cytotoxicity evaluation of thiazole derivatives obtained from 2-amino-4,5,6,7-tetrahydrobenzo[b]thiophene- 3-carbonitrile. *Journal of Chemical Society*, 67, 1064–1068.
- de Santana, T. I., Barbosa, M. de O., Gomes, P. A. T. de M., da Cruz, A. C. N., da Silva, T. G., & Leite, A. C. L. (2018). Synthesis, anticancer activity and mechanism of action of new thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 144, 874–886.
<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2017.12.040>
- Demirayak, Şeref, Abu Mohsen, U., & Karaburun, ri. (2002). Synthesis and anticancer and anti-HIV testing of some pyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives. In *European Journal of Medicinal Chemistry* (Vol. 37). www.elsevier.com/locate/ejmech

- Demirayak, Ş. (1985). *Biyolojik aktifliği olan bazı benzimidazol türevlerinin sentezi, fiziksel sabitlerinin saptanması ve değerlendirilmeleri*. Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- Demirayak, Ş., Şahin, Z., Ertaş, M., Bülbül, E. F., Bender, C., Biltekin, S. N., Berk, B., Sağlık, B. N., Levent, S., & Yurttaş, L. (2019). Novel thiazole-piperazine derivatives as potential cholinesterase inhibitors. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 56(12), 3370–3386. <https://doi.org/10.1002/jhet.3734>
- Desai, N. C., Shihory, N. R., & Kotadiya, G. M. (2014). Facile synthesis of benzimidazole bearing 2-pyridone derivatives as potential antimicrobial agents. *Chinese Chemical Letters*, 25(2), 305–307. <https://doi.org/10.1016/j.ccllet.2013.11.026>
- Devine, W. G., Diaz-Gonzalez, R., Ceballos-Perez, G., Rojas, D., Satoh, T., Tear, W., Ranade, R. M., Barros-Álvarez, X., Hol, W. G. J., Buckner, F. S., Navarro, M., & Pollastri, M. P. (2017a). From Cells to Mice to Target: Characterization of NEU-1053 (SB-443342) and Its Analogues for Treatment of Human African Trypanosomiasis. *ACS Infectious Diseases*, 3(3), 225–236. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00202>
- Devine, W. G., Diaz-Gonzalez, R., Ceballos-Perez, G., Rojas, D., Satoh, T., Tear, W., Ranade, R. M., Barros-Álvarez, X., Hol, W. G. J., Buckner, F. S., Navarro, M., & Pollastri, M. P. (2017b). From Cells to Mice to Target: Characterization of NEU-1053 (SB-443342) and Its Analogues for Treatment of Human African Trypanosomiasis. *ACS Infectious Diseases*, 3(3), 225–236. <https://doi.org/10.1021/acsinfecdis.6b00202>
- Fei, F., & Zhou, Z. (2013). New substituted benzimidazole derivatives: A patent review (2010–2012). In *Expert Opinion on Therapeutic Patents*, 23(9), 1157–1179. <https://doi.org/10.1517/13543776.2013.800857>
- Fish, I., Stöbel, A., Eitel, K., Valant, C., Albold, S., Huebner, H., Möller, D., || M. J. C., Sunahara, R. K., Christopoulos, A., Shoichet, B. K., & Gmeiner, P. (2017). Structure-Based Design and Discovery of New M₂ Receptor Agonists HHS Public Access. *J Med Chem*, 60(22), 9239–9250. <https://doi.org/10.1021/acs.jmed-chem.7b01113>
- Franzén, R. G. (2000). Recent advances in the preparation of heterocycles on solid support: A review of the literature. In *Journal of Combinatorial Chemistry*, 2(3). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/cc000002f>
- Goro Tsukamoto, Koichiro Yoshino, Toshihiko Kohno, Hiroshi Ohtaka, Hajime Kagaya, & Keizo Ito. (1980). Synthesis and antiinflammatory activity of some 2-(substituted-pyridinyl)benzimidazoles. *Journal of Medicinal Chemistry*, 23(7), 734–738

- Hofer, S., Kratschmar, D. v., Schernthanner, B., Vuorinen, A., Schuster, D., Odermatt, A., & Easmon, J. (2013). Synthesis and biological analysis of benzazol-2-yl piperazine sulfonamides as 11β -hydroxysteroid dehydrogenase 1 inhibitors. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(19), 5397–5400. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.07.047>
- Horton, D. A., Bourne, G. T., & Smythe, M. L. (2003). The combinatorial synthesis of bicyclic privileged structures or privileged substructures. *Chemical Reviews*, 103(3), 893–930. <https://doi.org/10.1021/cr020033s>
- Hu, S., Liu, D., Yan, C., & Cai, M. (2018). An efficient heterogeneous gold(I)-catalyzed hydration of haloalkynes leading to α -halomethyl ketones. *Synthetic Communications*, 48(23), 2983–2991. <https://doi.org/10.1080/00397911.2018.1528616>
- Kamat, V., Santosh, R., Poojary, B., Nayak, S. P., Kumar, B. K., Sankaranarayanan, M., Faheem, Khanapure, S., Barretto, D. A., & Vootla, S. K. (2020). Pyridine- And Thiazole-Based Hydrazides with Promising Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities along with Their in Silico Studies. *ACS Omega*, 5(39), 25228–25239. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03386>
- Kankala, S., Kankala, R. K., Gundepaka, P., Thota, N., Nerella, S., Gangula, M. R., Guguloth, H., Kagga, M., Vadde, R., & Vasam, C. S. (2013). Regioselective synthesis of isoxazole-mercaptobenzimidazole hybrids and their in vivo analgesic and anti-inflammatory activity studies. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(5), 1306–1309. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.101>
- Kazimierczuk, Z., Andrzejewska, M., Kaustova, J., & Klimešova, V. (2005). Synthesis and antimycobacterial activity of 2-substituted halogenobenzimidazoles. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40(2), 203–208. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.10.004>
- Keri, R. S., Hiremathad, A., Budagumpi, S., & Nagaraja, B. M. (2015). Comprehensive review in current developments of benzimidazole-based medicinal chemistry. *Chemical Biology and Drug Design*, 86(1), 799–845. <https://doi.org/10.1111/cbdd.12462>
- Keurulainen, L., Vahermo, M., Puente-Felipe, M., Sandoval-Izquierdo, E., Crespo-Fernández, B., Guijarro-López, L., Huertas-Valentín, L., de Las Heras-Dueña, L., Leino, T. O., Siiskonen, A., Ballell-Pages, L., Sanz, L. M., Castañeda-Casado, P., Jiménez-Díaz, M. B., Martínez-Martínez, M. S., Viera, S., Kiuru, P., Calderón, F., & Yli-Kauhaluoma, J. (2015). A Developability-Focused Optimization Approach Allows Identification of in Vivo Fast-Acting Antimalarials: *N*-[3-[(Benzimidazol-2-yl)amino]propyl]amides.

- Journal of Medicinal Chemistry*, 58(11), 4573–4580.
<https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00114>
- Khabnadideh, S., Rezaei, Z., Pakshir, K., Zomorodian, K., & Ghafari, N. (2012). Synthesis and antifungal activity of benzimidazole, benzotriazole and aminothiazole derivatives. *In Research in Pharmaceutical Sciences*, 7(2), 65-72.
- Klose, W., Niedballa, U., Schwarz, K., & Bottcher, I. (1983). 4,5-Bis-(4-methoxyphenyl)-2-(arylthio)azoles with Antiinflammatory Activity. *Archiv der Pharmazie*, 316(83), 941-95.1
- Łączkowski, K. Z., Motylewska, K., Baranowska-Łączkowska, A., Biernasiuk, A., Misiura, K., Malm, A., & Fernández, B. (2016). Synthesis, antimicrobial evaluation and theoretical prediction of NMR chemical shifts of thiazole and selenazole derivatives with high antifungal activity against *Candida spp.* *Journal of Molecular Structure*, 1108, 427–437.
<https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2015.12.033>
- Lenin, R., & Raju, R. M. (2010). A Simple and Efficient Thiocyanation of Indoles, Anilines and Keto Compounds Catalyzed by a Polystyrene Resin Amberlyst-15. *Letters in Organic Chemistry*, 7(5), 392–395.
- Luo, Y., Xiao, F., Qian, S., Lu, W., & Yang, B. (2011). Synthesis and in vitro cytotoxic evaluation of some thiazolylbenzimidazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(1), 417–422. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.11.014>
- Mohan, R. B., & Reddy, N. C. G. (2013). Regioselective α -bromination of aralkyl ketones using n-bromosuccinimide in the presence of montmorillonite K-10 clay: A simple and efficient method. *Synthetic Communications*, 43(19), 2603–2614.
<https://doi.org/10.1080/00397911.2012.725264>
- Moradi, A. V., Peyghan, A. A., Hashemian, S., & Baei, M. T. (2012). Theoretical study of thiazole adsorption on the (6,0) zigzag single-walled boron nitride nanotube. *Bulletin of the Korean Chemical Society*, 33(10), 3285–3292.
<https://doi.org/10.5012/bkcs.2012.33.10.3285>
- Morais, G. R., Palma, E., Marques, F., Gano, L., Oliveira, M. C., Abrunhosa, A., Miranda, H. V., Outeiro, T. F., Santos, I., & Paulo, A. (2017). Synthesis and Biological Evaluation of Novel 2-Aryl Benzimidazoles as Chemotherapeutic Agents. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 54(1), 255–267. <https://doi.org/10.1002/jhet.2575>

- Morreale, A., Gálvez-Ruano, E., Iriepa-Canalda, I., & Boyd, D. B. (1998). Arylpiperazines with serotonin-3 antagonist activity: a comparative molecular field analysis. *Journal of medicinal chemistry*, 41(12), 2029–2039. <https://doi.org/10.1021/jm970745o>
- Mueller, R., Reddy, V., Nchinda, A. T., Mebrahtu, F., Taylor, D., Lawrence, N., Tanner, L., Barnabe, M., Eyermann, C. J., Zou, B., Kondreddi, R. R., Lakshminarayana, S. B., Rottmann, M., Street, L. J., & Chibale, K. (2020). Lerisetron Analogues with Antimalarial Properties: Synthesis, Structure-Activity Relationship Studies, and Biological Assessment. *ACS Omega*, 5(12), 6967–6982. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00327>
- Narayana, B., Vijaya Raj, K. K., Ashalatha, B. v., Kumari, N. S., & Sarojini, B. K. (2004). Synthesis of some new 5-(2-substituted-1,3-thiazol-5-yl)-2-hydroxy benzamides and their 2-alkoxy derivatives as possible antifungal agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 39(10), 867–872. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.06.003>
- Nikoofar, K., & Gorji, S. (2016). Oxidant-free thiocyanation of phenols and carbonyl compounds under solvent-free conditions by AlCl₃/NH₄SCN. *Journal of Sulfur Chemistry*, 37(1), 80–88. <https://doi.org/10.1080/17415993.2015.1091888>
- Orjales, A., Mosquera, R., Labeaga, L., & Rodes, R. (1997). New 2-Piperazinylbenzimidazole Derivatives as 5-HT₃ Antagonists. Synthesis and Pharmacological Evaluation. *Journal of medicinal chemistry*, 40(4), 586–593. <https://doi.org/10.1021/jm960442e>
- Özden, S., Karataş, H., Yildiz, S., & Göker, H. (2004). Synthesis and potent antimicrobial activity of some novel 4-(5,6-dichloro-7H-benzimidazol-2-yl)-N-substituted benzamides. *Archiv Der Pharmazie*, 337(10), 556–562. <https://doi.org/10.1002/ardp.200400884>
- Özkay, Y., Tunali, Y., Karaca, H., & Işıkdağ, I. (2010). Antimicrobial activity and a SAR study of some novel benzimidazole derivatives bearing hydrazone moiety. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 45(8), 3293–3298. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2010.04.012>
- Özkay, Y., Tunall, Y., Karaca, H., & Işıkdağ, I. (2011). Antimicrobial activity of a new series of benzimidazole derivatives. *Archives of Pharmacal Research*, 34(9), 1427–1435. <https://doi.org/10.1007/s12272-011-0903-8>
- Patil, A., Ganguly, S., Hundiwale, J., & Tayade, S. (2012). Synthesis and study of some novel benzimidazole analogs as potential antiulcer agents. *International Journal of Pharmaceutical Chemistry*, 2(3), 89–92. <https://doi.org/10.7439/ijpc.v2i3.679>
- Petrou, A., Fesatidou, M., & Geronikaki, A. (2021). Thiazole ring—a biologically active scaffold. In *Molecules*, 26(11), 2-75. <https://doi.org/10.3390/molecules26113166>

- Rouf, A., & Tanyeli, C. (2015). Bioactive thiazole and benzothiazole derivatives. In *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 911–927. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.10.058>
- Sharma, R., Bali, A., & Chaudhari, B. B. (2017). Synthesis of methanesulphonamido-benzimidazole derivatives as gastro-sparing antiinflammatory agents with antioxidant effect. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 27(13), 3007–3013. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.05.017>
- Siddiqui, N., Faiz Arshad, M., Ahsan, W., & Alam, M. S. (2009). Thiazoles: A Valuable Insight into the Recent Advances and Biological Activities. In *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 1(3), 136-143.
- Singh, N. (2017). Antibacterial Activity of Benzimidazole Derivatives: A Mini Review. *Research & Reviews: Journal of Chemistry*, 6(3), 18-28.
- Toja, E., Selva, J. D., & Archo, P. S. (1984). 3-Alkyl-2-aryl-3H-naphth[1,2-d]imidazoles, a Novel Class of Nonacidic Antiinflammatory Agents. In *Journal of Medicinal Chemistry*, 27 (5), 610-616. doi: 10.1021/jm00371a010
- Vandeputte, M. M., van Uytfanghe, K., Layle, N. K., st. Germaine, D. M., Iula, D. M., & Stove, C. P. (2021). Synthesis, Chemical Characterization, and μ -Opioid Receptor Activity Assessment of the Emerging Group of “nitazene” 2-Benzylbenzimidazole Synthetic Opioids. *ACS Chemical Neuroscience*, 12(7), 1241–1251. <https://doi.org/10.1021/acchemneuro.1c00064>
- Wang, L., Kofler, M., Brosch, G., Melesina, J., Sippl, W., Martinez, E. D., & Easmon, J. (2015). 2-Benzazolyl-4-Piperazin-1- Ylsulfonylbenzenecarbohydroxamic acids as novel selective histone deacetylase-6 inhibitors with antiproliferative activity. *PLoS ONE*, 10(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0134556>
- Wang, M., Han, X., & Zhou, Z. (2015). New substituted benzimidazole derivatives: A patent review (2013-2014). In *Expert Opinion on Therapeutic Patents* (Vol. 25, Issue 5, pp. 595–612). Informa Healthcare. <https://doi.org/10.1517/13543776.2015.1015987>
- Wang, Z., Deng, X., Xiong, S., Xiong, R., Liu, J., Zou, L., Lei, X., Cao, X., Xie, Z., Chen, Y., Liu, Y., Zheng, X., & Tang, G. (2018). Design, synthesis and biological evaluation of chrysin benzimidazole derivatives as potential anticancer agents. *Natural Product Research*, 32(24), 2900–2909. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1389940>

- Wang, Z., Song, T., & Yang, Y. (2019). Additive- and Oxidant-Free Expedient Synthesis of Benzimidazoles Catalyzed by Cobalt Nanocomposites on N-Doped Carbon. *Synlett*, 30(3), 319–324. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1610353>
- Wei, Q. L., Zhang, S. S., Gao, J., Li, W. hua, Xu, L. Z., & Yu, Z. G. (2006). Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential antifungal agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14(21), 7146–7153. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.06.065>
- Wright, J. B. (1951). *The: chemistry of the benzimidazoles*. *Chemical reviews*, 48(3), 397–541.
- Wu, Z., Bao, X. L., Zhu, W. B., Wang, Y. H., Phuong Anh, N. T., Wu, X. F., Yan, Y. J., & Chen, Z. L. (2019). Design, Synthesis, and Biological Evaluation of 6-Benzoxazole Benzimidazole Derivatives with Antihypertension Activities. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 10(1), 40–43. <https://doi.org/10.1021/acsmchemlett.8b00335>
- Yadav, G., & Ganguly, S. (2015). Structure activity relationship (SAR) study of benzimidazole scaffold for different biological activities: A mini-review. In *European Journal of Medicinal Chemistry*, 97(1), 419–443. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2014.11.053>
- Yadav, J. S., Subba Reddy, B. v., Subba Reddy, U. v., & Krishna, A. D. (2007). Iodine/MeOH as a novel and versatile reagent system for the synthesis of α -ketothiocyanates. *Tetrahedron Letters*, 48(30), 5243–5246. <https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.05.143>
- Yi, C., Chen, J., Wei, C., Wu, S., Wang, S., Hu, D., & Song, B. (2020). α -Haloacetophenone and analogues as potential antibacterial agents and nematicides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 30(2). <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2019.126814>
- Yu, K. L., Sin, N., Civiello, R. L., Wang, X. A., Combrink, K. D., Gulgeze, H. B., Venables, B. L., Wright, J. J. K., Dalterio, R. A., Zadjura, L., Marino, A., Dando, S., D'Arienzo, C., Kadow, K. F., Cianci, C. W., Li, Z., Clarke, J., Genovesi, E. v., Medina, I., ... Meanwell, N. A. (2007). Respiratory syncytial virus fusion inhibitors. Part 4: Optimization for oral bioavailability. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 17(4), 895–901. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.11.063>
- Yurttas, L., Demirayak, Ş., Çiftçi, G. A., Yildirim, Ş. U., & Kaplancikli, Z. A. (2013). Synthesis and biological evaluation of some 1,2-disubstituted benzimidazole derivatives as new potential anticancer agents. *Archiv Der Pharmazie*, 346(5), 403–414. <https://doi.org/10.1002/ardp.201200452>

- Yurttas, L., Özkay, Y., Karaca Gençer, H., & Acar, U. (2015). Synthesis of Some New Thiazole Derivatives and Their Biological Activity Evaluation. *Journal of Chemistry*, 2015, 1-7. <https://doi.org/10.1155/2015/464379>
- Zhang, Z. H., Wu, H. M., Deng, S. N., Cai, X. Y., Yao, Y., Mwenda, M. C., Wang, J. Y., Cai, D., & Chen, Y. (2018). Design, synthesis, and anticancer activities of novel 2-amino-4-phenylthiazole scaffold containing amide moieties. *Journal of Chemistry*, 2018 <https://doi.org/10.1155/2018/4301910>