



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BAZI SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ**

Burak ŞENER

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

DANIŞMAN

Doç. Dr. Mehmet ALP

ANKARA

2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, YAPILARININ
AYDINLATILMASI VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN
İNCELENMESİ

Burak ŞENER

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Mehmet ALP

ANKARA
2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Bazı Sübstitüe Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Burak ŞENER

Tarih:

İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalında

Burak ŞENER tarafından hazırlanan

“Bazı Sübstitüe Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak OY BİRLİĞİ ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

İmza

Prof. Dr. Hakan GÖKER

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Azime Berna ÖZÇELİK

Gazi Üniversitesi

Üye

İmza

Doç. Dr. Mehmet ALP

Ankara Üniversitesi

Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

İmza

Prof. Dr. Fügen AKTAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan	ii
Kabul ve Onay	iii
İçindekiler	iv
Önsöz	vi
Simgeler ve Kısaltmalar	vii
Şekiller	viii
Çizelgeler	xiii
1.GİRİŞ	1
1.1 Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri	2
1.2.Benzimidazollerin Biyolojik Özellikleri	3
1.2.1.Anti-kanser Etkili Benzimidazol Türevleri	6
1.3 Benzimidazol Sentezinde Kullanılan Yöntemler	14
1.3.1. Açılınmış o-Nitroarilaminlerden Yola Çıkarak	14
1.3.2. Dinitrobenzen Türevlerinden Yola Çıkarak	14
1.3.3. o-Fenilendiaminlerin Nitrillerle Reaksiyonu	15
1.3.4. o-Fenilendiaminlerin Esterler, Amitler, Karboksilik Asitler ve Asit Anhidritlerle Reaksiyonu	16
1.3.5. o-Fenilendiaminlerin Aldehit ya da Ketonlarla Reaksiyonu	17
1.3.6. o-Fenilendiaminlerin İminoeterlerle Reaksiyonu	19
1.3.7. o-Fenilendiaminlerin Üre ile Reaksiyonu	20
1.3.8. Etil ortoformat ve 4-nitro-2-aminodifenilamin'in Reaksiyonu	20
1.4.Hidrazit ve Hidrazonlar	21
1.4.1. Hidrazit ve Hidrazonların Yapısı ve Sentezi	22
1.4.2. Hidrazit ve Hidrazonların Metabolizması	24
1.4.3. Hidrazit ve Hidrazonların Antikanser Etkileri Üzerine Yapılan Çalışmalar	24
2.GEREÇ VE YÖNTEM	30
2.1. Ticari Olmayan Başlangıç Maddelerinin Sentezi	30
2.1.1. Benzimidazol	30
2.1.2. Etil-4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoat	30
2.1.3. 4-(1H-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit	31
2.2. Sonuç Bileşiklerinin Sentezi	31
2.3. Materyal ve Yöntem	33
2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler	33
2.3.1.1. Kromatografik Analizler	33
2.3.1.2. Erime Noktası Tayinleri	33
2.3.1.3. Elementel Analiz	33
2.3.1.4. Spektral Analizler	33
2.3.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler	34
3. BULGULAR	35
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi	35
3.1.1. Benzimidazol	35
3.1.2. Etil-4-(1H-benzimidazol-1-il)benzoat	35

3.1.3. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)benzohidrazit	37
3.1.4. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-il-metilen)benzohidrazit	40
3.1.5. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-((5-metiltiyofen-2-il)metilen)benzohidrazit	42
3.1.6. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-((5-feniltiyofen-2-il)metilen)benzohidrazit	45
3.1.7. N'-([2,2'-bitiyofen]-5-il-metilen)-4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)benzohidrazit	47
3.1.8. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-(tiyofen-3-il-metilen)benzohidrazit	50
3.1.9. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-(furan-3-il-metilen)benzohidrazit	52
3.1.10. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-((5-metilizoksazol-3-il)metilen)benzohidrazit	55
3.1.11. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-((4-metiltiyazol-5-il)metilen)benzohidrazit	57
3.1.12. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-(piridin-3-il-metilen)benzohidrazit	60
3.1.13. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-(piridin-4-il-metilen)benzohidrazit	62
3.1.14. N'-((1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)-4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)benzohidrazit	65
3.1.15. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-((5-kloro-1 <i>H</i> -indol-3-il)metilen)benzohidrazit	67
3.1.16. N'-(benzotiyofen-3-il-metilen)-4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)benzohidrazit	70
3.1.17. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-((3-bromobenzotiyofen-2-il)metilen)benzohidrazit	72
3.1.18. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-((5-bromobenzo[1,3]dioksol-4-il)metilen)benzohidrazit	75
3.1.19. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-(izokinolin-5-il-metilen)benzohidrazit	77
3.1.20. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)-N'-((2-kloro-6-metilkinolin-3-il)metilen)benzohidrazit	80
3.1.21. N'-((9 <i>H</i> -fluoren-2-il)metilen)-4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)benzohidrazit	82
3.2. Sentezlenen Türevlerin HCT-116 Hücrelerine Karşı Antikanser Etki Çalışmaları	85
3.2.1. Hücre Kültürü	85
3.2.2. Yeni sentezlenen Bileşiklerin Hazırlanması	85
3.2.3. Hücre Canlılık Analizi	85
3.2.4. İstatistiksel Analiz	86
3.2.5. Sentezlenen Sonuç Bileşiklerinin HCT-116 Hücre Serisinde Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkileri	86
4. TARTIŞMA	90
5. SONUÇ VE ÖNERİLER	92
ÖZET	93
SUMMARY	94
KAYNAKLAR	95
ÖZGEÇMİŞ	100

ÖNSÖZ

Bu yüksek lisans tez çalışmasında antikanser etkili olabilecek benzimidazol türevi bileşiklerin sentezlenmesi, yapılarının aydınlatılması ve aktivitelerinin araştırılması planlanmıştır.

Yüksek lisans tezimin hazırlanması ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, sorunlarımla yakından ilgilenen, her zaman, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen danışman hocam Sayın Doç. Dr. Mehmet ALP'e tüm içtenliğimle teşekkürlerimi sunarım.

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Oya BOZDAĞ DÜNDAR'a

Tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR ^{13}C NMR ve Kütle spektral analizlerini gerçekleştiren Sayın Prof. Dr. Hakan GÖKER'e

Antikanser etki çalışmalarını gerçekleştiren Sayın Doç. Dr. Arzu Zeynep KARABAY ve Sayın Doç. Dr. Aslı KOÇ'a

Tez çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, destek ve yardımlarını esirgemeyen Sayın Araş. Gör. Dr. Fatıma DOĞANÇ'a

Yüksek lisans eğitimi süresince hem ders döneminde hem de tez döneminde destek ve yardımlarını esirgemeyen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastane Eczanesi'ndeki tüm çalışma arkadaşlarıma

Büyük fedakarlıklar göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, çalışmalarım sırasında her zaman yanımda olan, sevgi ve desteklerini hiç bir zaman eksik etmeyen aileme

İçtenlikle teşekkür ederim.

SİMGELER VE KISALTMALAR

DMF	Dimetilformamid
DMSO	Dimetilsülfoksit
GI ₅₀	%50 oranında büyüme inhibisyonuna sebep olan doz
IC ₅₀	Maksimal etkinin %50' sini oluşturan ilaç konsantrasyonu
MTT	3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyumbromür
SRB	Sulforhodamine B



ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Benzimidazol ana halka yapısı	2
Şekil 1.2. Tiyabendazol	3
Şekil 1.3. Mebendazol	3
Şekil 1.4. Albendazol	3
Şekil 1.5. Fenbendazol	3
Şekil 1.6. Parbendazol	4
Şekil 1.7. Bendamustin	4
Şekil 1.8. Nokodazol	4
Şekil 1.9. Dovitinib	4
Şekil 1.10. Lansoprazol	4
Şekil 1.11. Omeprazol	4
Şekil 1.12. Pantoprazol	5
Şekil 1.13. Esomeprazol	5
Şekil 1.14. Rabeprazol	5
Şekil 1.15. Kandesartan	5
Şekil 1.16. Telmisartan	5
Şekil 1.17. Emedastin	6
Şekil 1.18. Mizolastin	6
Şekil 1.19. 5-Karboksilik asit benzimidazol türevi ilk bileşik	6
Şekil 1.20. 5-Karboksilik asit benzimidazol türevi ikinci bileşik	7
Şekil 1.21. Benzimidazol-4,7-dion türevi bileşik	7
Şekil 1.22. 2-(4 fenoksifenol)-1H benzimidazol türevi bileşik	7
Şekil 1.23. İzoksazol halkası bulunduran benzimidazol türevi bileşik	8
Şekil 1.24. 1,3-difenilpirazolo-1H-benzimidazol türevi bileşik	8
Şekil 1.25. 2-fenilimino-4-tiyazolidinon benzimidazol türevi ilk bileşik	9
Şekil 1.26. 2-fenilimino-4-tiyazolidinon benzimidazol türevi ikinci bileşik	9
Şekil 1.27. Karthikeyan ve arkadaşlarının sentezledikleri türev	10
Şekil 1.28. 2-(3-metilindol-il)benzimidazol türevi bileşik	10
Şekil 1.29. Bis (benzimidazol-2-il)metan türevi bileşik	11

Şekil 1.30. Husain ve arkadaşlarının sentezledikleri türev	11
Şekil 1.31. Nowicka ve arkadaşlarının sentezledikleri bileşikler	12
Şekil 1.32. 4-amino-2-aril-3-siyano-1,2-dihidropirimid[1,2,a]benzimidazol türevi bileşik	12
Şekil 1.33. 1,2,3 trisüstitüe pirazino benzimidazol türevi bileşik	13
Şekil 1.34. Akkoç ve arkadaşlarının sentezledikleri benzimidazol türevi	13
Şekil 1.35. Açılınmış o-nitroarilaminlerden yola çıkarak benzimidazol sentezi	14
Şekil 1.36. Dinitrobenzen türevlerinden yola çıkarak benzimidazol sentezi	14
Şekil 1.37. o-Fenilendiaminin nitrillerle reaksiyonu ile benzimidazol sentezi	15
Şekil 1.38. o-Fenilendiaminden hareketle siyanojen bromürden 2-aminobenzimidazol sentezi	15
Şekil 1.39. Karboksilik asitlerden hareketle benzimidazol sentezi	16
Şekil 1.40. Philips yöntemine göre benzimidazol sentezi	16
Şekil 1.41. 2-Alkil/Aril benzimidazol türevlerinin sentezi	17
Şekil 1.42. o-Fenilendiaminler ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi	18
Şekil 1.43. o-Fenilendiaminler ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi	18
Şekil 1.44. o-Fenilendiaminler ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi	18
Şekil 1.45. o-Fenilendiaminler ile ketondan hareketle benzimidazol sentezi	19
Şekil 1.46. o-Fenilendiaminlerin iminoeterlerle reaksiyonu ile benzimidazol sentezi	19
Şekil 1.47. o-Fenilendiamin dihidroklorür ile üreden hareketle benzimidazol sentezi	20
Şekil 1.48. Etil ortoformat ve 4-nitro-2-aminodifenilamin ile benzimidazol sentezi	20
Şekil 1.49. Sentezlenen ilk hidrazon türevi	21
Şekil 1.50. Hidrazit	22
Şekil 1.51. Hidrazon	22
Şekil 1.52. Hidrazondan hareketle N-alkil hidrazit sentezi	23
Şekil 1.53. Oksadiazol halkasının sentezi	23
Şekil 1.54. Hidrazondan hareketle 4-tiyazolidinon sentezi	23
Şekil 1.55. Hidrazonların metabolizması	24
Şekil 1.56. Terzioğlu ve arkadaşlarının sentezlediği benzimidazol türevi	25

Şekil 1.57. Gürsoy ve Güzel demirci' nin sentezledikleri benzimidazol türevi	25
Şekil 1.58. 6-(aminofenil)-2,4-bismorfolino-1,3,5-triazin benzimidazol türevi	26
Şekil 1.59. N'-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]-2-(2-florobifenil-4-il)propanhidrazit bileşiği	26
Şekil 1.60. 2-(2-florobifenil-4-il)-N'-(fenilmetiliden)propan hidrazit bileşiği	27
Şekil 1.61. Nasr ve arkadaşlarının sentezlediği hidrazit-hidrazon türevi	27
Şekil 1.62. Triazin halkası içeren benzimidazol türevi	28
Şekil 1.63. Li ve arkadaşlarının sentezlediği benzimidazol schiff bazı türevi	28
Şekil 1.64. Onnis ve arkadaşlarının sentezlediği en aktif bileşik	29
Şekil 1.65. Onnis ve arkadaşlarının sentezlediği ikinci aktif bileşik	29
Şekil 2.1. Benzimidazol sentezi	30
Şekil 2.2. Etil-4-(1 <i>H</i> -benzimidazol-1-il)benzoat sentezi	30
Şekil 2.3. 4-(1 <i>H</i> -Benzimidazol-1-il)benzohidrazit sentezi	31
Şekil 2.4. Hidrazit-hidrazon türevi sonuç bileşiklerin (4-21) sentezi	31
Şekil 3.1. Bileşik 2' nin ¹ H-NMR spektrumu	36
Şekil 3.2. Bileşik 2' nin Kütle spektrumu	37
Şekil 3.3. Bileşik 3' ün ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 3.4. Bileşik 3' ün ¹³ C-NMR spektrumu	39
Şekil 3.5. Bileşik 3' ün Kütle Spektrumu	39
Şekil 3.6. Bileşik 4' ün ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 3.7. Bileşik 4' ün ¹³ C-NMR spektrumu	41
Şekil 3.8. Bileşik 4' ün Kütle spektrumu	42
Şekil 3.9. Bileşik 5' in ¹ H-NMR spektrumu	43
Şekil 3.10. Bileşik 5' in ¹³ C-NMR spektrumu	44
Şekil 3.11. Bileşik 5' in Kütle spektrumu	44
Şekil 3.12. Bileşik 6' nin ¹ H-NMR spektrumu	46
Şekil 3.13. Bileşik 6' nin ¹³ C-NMR spektrumu	46
Şekil 3.14. Bileşik 6' nin Kütle spektrumu	47
Şekil 3.15. Bileşik 7' nin ¹ H-NMR spektrumu	48
Şekil 3.16. Bileşik 7' nin ¹³ C-NMR spektrumu	49
Şekil 3.17. Bileşik 7' nin Kütle spektrumu	49
Şekil 3.18. Bileşik 8' in ¹ H-NMR spektrumu	51

Şekil 3.19. Bileşik 8' in ^{13}C -NMR spektrumu	51
Şekil 3.20. Bileşik 8' in Kütle spektrumu	52
Şekil 3.21. Bileşik 9' un ^1H -NMR spektrumu	53
Şekil 3.22. Bileşik 9' un ^{13}C -NMR spektrumu	54
Şekil 3.23. Bileşik 9' un Kütle spektrumu	54
Şekil 3.24. Bileşik 10' un ^1H -NMR spektrumu	56
Şekil 3.25. Bileşik 10' un ^{13}C -NMR spektrumu	56
Şekil 3.26. Bileşik 10' un Kütle spektrumu	57
Şekil 3.27. Bileşik 11' in ^1H -NMR spektrumu	58
Şekil 3.28. Bileşik 11' in ^{13}C -NMR spektrumu	59
Şekil 3.29. Bileşik 11' in Kütle spektrumu	59
Şekil 3.30. Bileşik 12' nin ^1H -NMR spektrumu	61
Şekil 3.31. Bileşik 12' nin ^{13}C -NMR spektrumu	61
Şekil 3.32. Bileşik 12' nin Kütle spektrumu	62
Şekil 3.33. Bileşik 13' ün ^1H -NMR spektrumu	63
Şekil 3.34. Bileşik 13' ün ^{13}C -NMR spektrumu	64
Şekil 3.35. Bileşik 13' ün Kütle spektrumu	64
Şekil 3.36. Bileşik 14' ün ^1H -NMR spektrumu	66
Şekil 3.37. Bileşik 14' ün ^{13}C -NMR spektrumu	66
Şekil 3.38. Bileşik 14' ün Kütle spektrumu	67
Şekil 3.39. Bileşik 15' in ^1H -NMR spektrumu	68
Şekil 3.40. Bileşik 15' in ^{13}C -NMR spektrumu	69
Şekil 3.41. Bileşik 15' in Kütle spektrumu	69
Şekil 3.42. Bileşik 16' nin ^1H -NMR spektrumu	71
Şekil 3.43. Bileşik 16' nin ^{13}C -NMR spektrumu	71
Şekil 3.44. Bileşik 16' nin Kütle spektrumu	72
Şekil 3.45. Bileşik 17' nin ^1H -NMR spektrumu	73
Şekil 3.46. Bileşik 17' nin ^{13}C -NMR spektrumu	74
Şekil 3.47. Bileşik 17' nin Kütle spektrumu	74
Şekil 3.48. Bileşik 18' in ^1H -NMR spektrumu	76
Şekil 3.49. Bileşik 18' in ^{13}C -NMR spektrumu	76
Şekil 3.50. Bileşik 18' in Kütle spektrumu	77

Şekil 3.51. Bileşik 19' un ^1H -NMR spektrumu	78
Şekil 3.52. Bileşik 19' un ^{13}C -NMR spektrumu	79
Şekil 3.53. Bileşik 19' un Kütle spektrumu	79
Şekil 3.54. Bileşik 20' nin ^1H -NMR spektrumu	81
Şekil 3.55. Bileşik 20' nin ^{13}C -NMR spektrumu	81
Şekil 3.56. Bileşik 20' nin Kütle spektrumu	82
Şekil 3.57. Bileşik 21' in ^1H -NMR spektrumu	83
Şekil 3.58. Bileşik 21' in ^{13}C -NMR spektrumu	84
Şekil 3.59. Bileşik 21' in Kütle spektrumu	84
Şekil 3.60. Bileşik 6' nin HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri	87
Şekil 3.61. Bileşik 7' nin HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri	87
Şekil 3.62. Bileşik 17' nin HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri	88
Şekil 3.63. Bileşik 18' in HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri	88

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Onnis ve ark. sentezlediği benzimidazol türevlerinin IC ₅₀ değerleri	29
Çizelge 2.1. Hidrazit-hidrazon türevi sonuç bileşiklerin kimyasal formülleri	32
Çizelge 3.1. Sonuç bileşiklerin (4-16 ve 18 için 5 µM, 17, 19-21 için 3.3 µM) HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri	86
Çizelge 3.2. Sonuç bileşiklerden bileşik 6, 7, 17 ve 18' in HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki IC ₅₀ değerleri	89



1.GİRİŞ

Kanser, etrafındaki dokulara metastaz yapabilme ve kontrolsüz hücre büyümesine neden olabilmesiyle karakterize DNA mutasyonlarının sebep olduğu genetik temelli bir hastalıktır. Tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen kanser, genellikle kötü bir prognoza sahiptir. Mevcut tedavi seçeneklerinin zor olması, yan etkileri ve yüksek morbidite ve prevalansı göz önüne alındığında, yeni tedavi yöntemlerinin keşfedilmesine ihtiyaç duyulmuştur (Kumar, 2019).

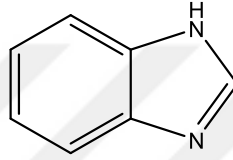
Günümüz kanser tedavilerinde radyoterapi, cerrahi ve kemoterapi gibi seçenekler kullanılmaktadır. Bunlar arasında kemoterapi, kanserli hücreyi baskılama ve yok etmede ilk tercih edilen stratejilerden biri olarak kabul edilmektedir. Kemoterapötik ilaçlar genelde hücre bölünmesi mekanizmalarını hedef alır ve tümörlü hücrelerin çoğalmasını engeller. Günümüzdeki mevcut kemoterapötik ilaçlar bu kanserli hücreleri yok ederken, kanserli ve sağlıklı hücreler arasında tam bir ayrım yapamadığı için zayıf seçicilik gibi dezavantajlar gösterir (Mokhtari ve ark., 2017). Bununla birlikte mevcut kemoterapötik ilaçların toksik etkilerinin yüksek olması, toleranslarının düşük olması ve hücreye özgü olamaması etkili bir kanser tedavisinin önündeki engelin temel sebeplerdendir (Housman ve ark., 2014).

Tıbbi alanda besin maddeleri, antibiyotikler gibi biyolojik moleküllerle yapısal benzerlikleri nedeniyle heterosiklik bileşiklerin katkısı her geçen gün artmaktadır. Benzimidazoller de geniş etkili biyolojik aktiviteye sahip olan ve hâlâ kapsamlı olarak incelenmeye devam edilen heterosiklik bileşiklerdendir (Khokra ve ark., 2013).

Bu tez çalışmasında, çeşitli benzimidazol ve hidrazit-hidrazon türevi bileşiklerin antikanser etkilerinin yanı sıra 1-fenilbenzimidazollerin trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) inhibitörü özelliğindeki bileşikler olmaları (Palmer ve ark., 1998) göz önünde bulundurularak hidrazit-hidrazon içeren 1-fenilbenzimidazol türevi yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve antikanser etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

1.1. Benzimidazollerin Kimyasal Özellikleri

Benzimidazoller, imidazol halkasının benzen halkasına 4. ve 5. konumlardan kaynaşmasıyla oluşmuş aromatik ve organik bileşiklerdir (Şekil 1.1). Bu grup bileşikler geniş ve çeşitli farmakolojik aktiviteleri nedeniyle büyük önem taşımaktadır. Fakat son yıllarda benzimidazol türevi etken maddelerden aktif ilaç formu geliştirmek üzerine de ayrıca yoğunlaşmak gerektiği düşünülmüştür (Akhtar ve ark., 2017).



Kimyasal Formül: $C_7H_6N_2$

Molekül Ağırlığı: 118,14

Şekil 1.1. Benzimidazol ana halka yapısı

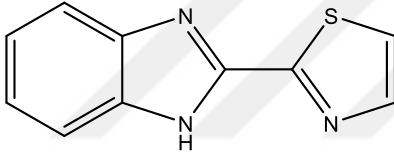
Benzimidazol, 170-172 °C erime noktasına sahip olup, 3-azaindol, azindol, benzoglioksalin, 3-benzodiazol, 1,3 diazainden olarak da adlandırılabilir (Şekil 1.1) (Sivakumar ve ark., 2013).

Benzimidazol türevleri, geniş biyolojik aktiviteleri sebebiyle medisinale kimyada önemli bir farmakofordur. Kanseri tedavisinde kemoterapi gibi alanlarda önemli bir heterosiklik bileşik sınıfı olarak ilgi duyulmuştur. Ayrıca bu heterosiklik bileşik sınıfı kaynaşmış nitrojen çekirdekleri nedeniyle nükleotit bazlarının yapısal izosterleridir bu sayede proteinler, enzim reseptörleri ve nükleik asitler gibi biyolojik makromoleküllerle kolayca etkileşime girerler (Bolelli ve ark., 2016).

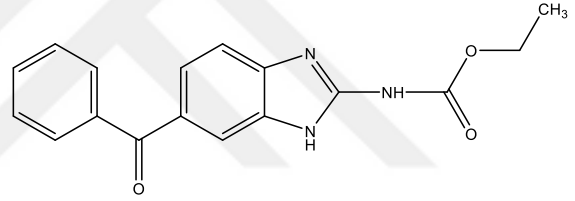
1.2. Benzimidazollerin Biyolojik Özellikleri

Benzimidazoller, antihelmintik, antikanser, antihipertansif, antihistaminik, antiviral, antidiyabetik, antioksidan, antikonvülsan, antienflamatuar ve proton pompası inhibitörü gibi birden fazla biyolojik aktivite gösteren ve umut vadeci biyoaktif heterosiklik organik ve aromatik bir bileşik sınıfı olarak kabul edilir (Ahmad ve ark., 2012).

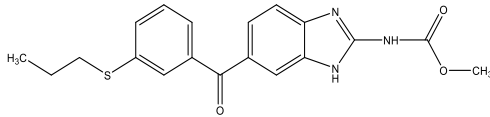
Tiyabendazol (Şekil 1.2), mebendazol (Şekil 1.3), albendazol (Şekil 1.4), fenbendazol (Şekil 1.5), parbendazol (Şekil 1.6) antihelmintik etkili türevler iken bendamustin (Şekil 1.7), nokodazol (Şekil 1.8) ve dovitinib (Şekil 1.9) antikanser aktivite gösteren benzimidazol türevleridir (Goud ve ark., 2019).



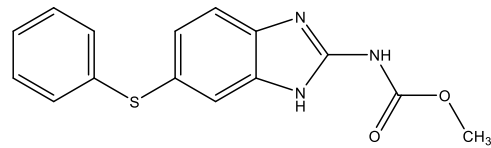
Şekil 1.2. Tiyabendazol



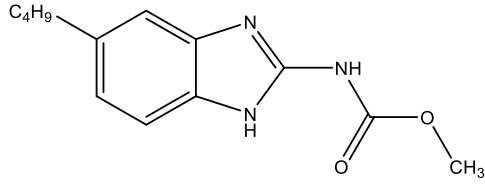
Şekil 1.3. Mebendazol



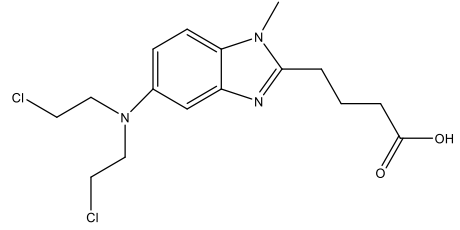
Şekil 1.4. Albendazol



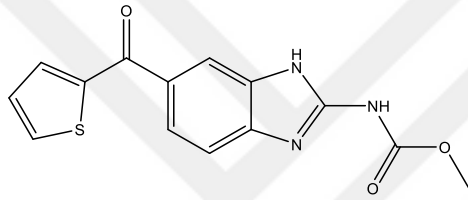
Şekil 1.5. Fenbendazol



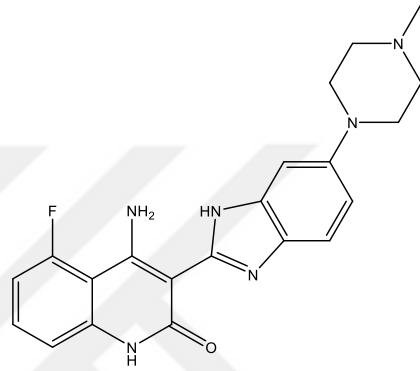
Şekil 1.6. Parbendazol



Şekil 1.7. Bendamustin

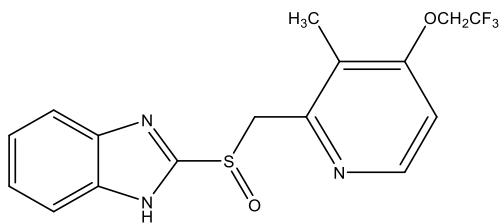


Şekil 1.8. Nokodazol

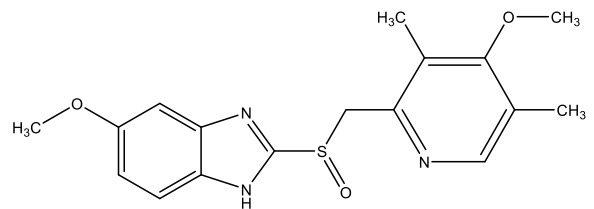


Şekil 1.9. Dovitinib

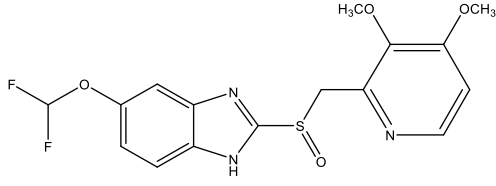
Lansoprazol (Şekil 1.10), omeprazol (Şekil 1.11), pantoprazol (Şekil 1.12), esomeprazol (Şekil 1.13) ve rabeprazol (Şekil 1.14) proton pompası inhibitörü olarak görev yapan ve günümüzde sık kullanılan benzimidazol türevi ilaçlardır (Goud ve ark., 2019).



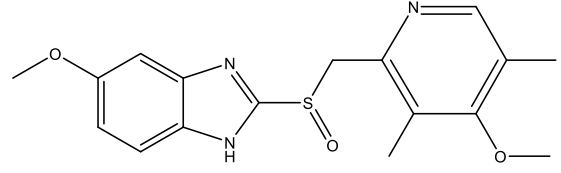
Şekil 1.10. Lansoprazol



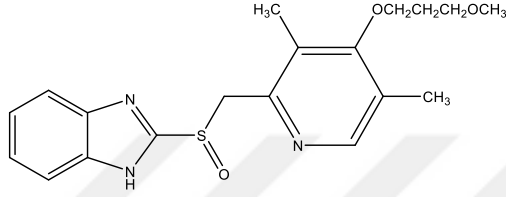
Şekil 1.11. Omeprazol



Şekil 1.12. Pantoprazol

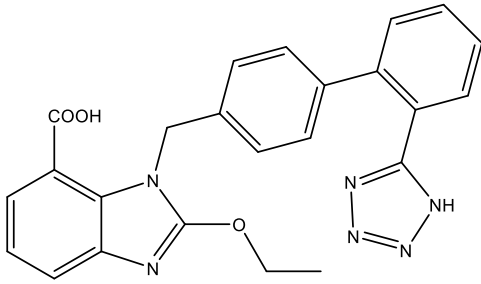


Şekil 1.13. Esomeprazol

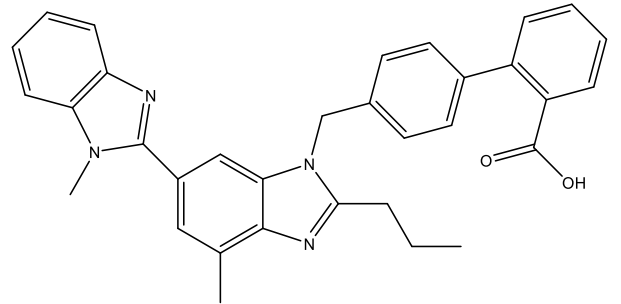


Şekil 1.14. Rabeprazol

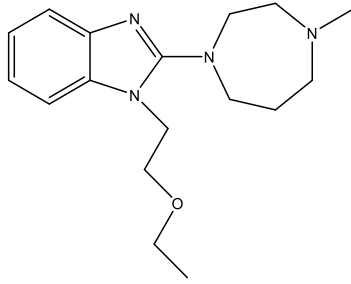
Kandesartan (Şekil 1.15) ve telmisartan (Şekil 1.16) anjiyotensin II reseptör blokeri sınıfı antihipertansifler grubuna dahil olan, emedastin (Şekil 1.17) ve mizolastin (Şekil 1.18) de antihistaminik olarak etki gösteren benzimidazollerdendir (Goud ve ark.,2019).



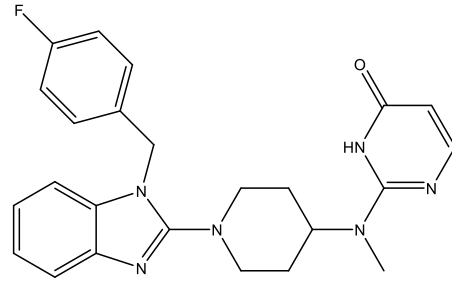
Şekil 1.15. Kandesartan



Şekil 1.16. Telmisartan



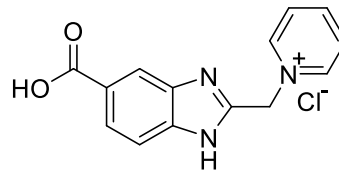
Şekil 1.17. Emedastin



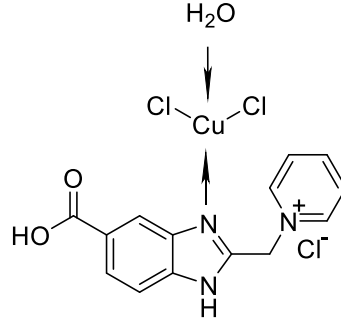
Şekil 1.18. Mizolastin

1.2.1. Antikanser Etkili Benzimidazol Türevleri

Yeni bir seri olan benzimidazolün 5-karboksilik asit türevleri sentezlenmiş ve 21 insan tümör hücresi üzerinde (Yedi kolon, sekiz akciğer, altı mide) antikanser aktivitesi SRB (Sulforhodamine B) testi ile analiz edilmiştir. Aşağıdaki iki bileşik (Şekil 1.19) 0,095 μM ve (Şekil 1.20) 0,091 μM GI_{50} (% 50 oranında büyüme inhibisyonuna neden olan doz) değerleriyle referans olarak gösterilen Etoposid' den (1,3 μM) 10 kat fazla inhibitör aktivite göstermiştir (Galal ve ark., 2010).

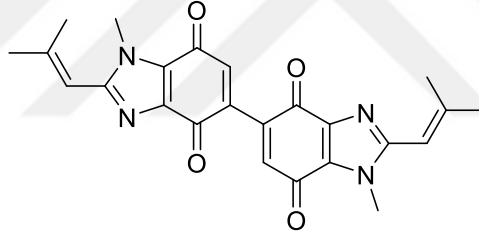


Şekil 1.19. 5-Karboksilik asit benzimidazol türevi ilk bileşik



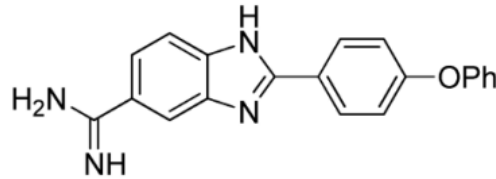
Şekil 1.20. 5-Karboksilik asit benzimidazol türevi ikinci bileşik

Bir dizi benzimidazol-4,7-dion molekülleri sentezlenmiş ve MTT testi (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) kullanılarak kolorektal, meme ve akciğer kanseri hücreleri üzerindeki sitotoksik aktiviteleri değerlendirilmiştir. Aşağıdaki bileşik (Şekil 1.21) IC_{50} (Maksimal etkinin % 50' sini oluşturan ilaç konsantrasyonu)= 3 μ M değeriyle, Mitomisin C (IC_{50} =0.9 μ M) ile kıyaslanabilir derecede çok başarılı bir aktivite göstermiştir (Gellis ve ark., 2008).



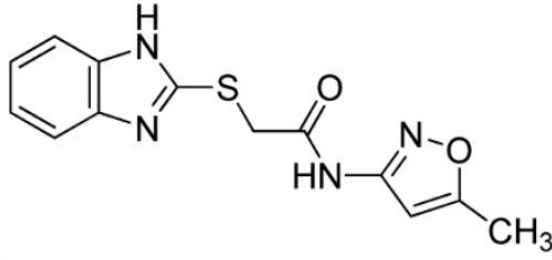
Şekil 1.21. Benzimidazol-4,7-dion türevi

2-(4-fenoksifenol)-1H benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve K562 lösemi hücrelerine uygulanmıştır. Aşağıdaki türevin (Şekil 1.22) K562 lösemi hücrelerine karşı IC_{50} değerinin 20.65M olduğu bildirilmiştir (Alp ve ark., 2015).



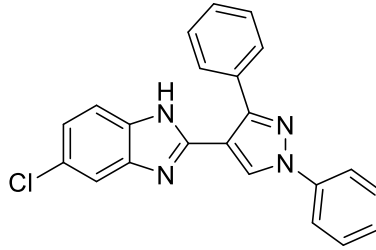
Şekil 1.22. 2-(4 fenoksifenol)-1H benzimidazol türevi

Yapıda izoksazol halkası bulunan benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve bunlar kolon (HT-29) ile melanom (C-6) kanser hücreleri üzerinde test edilmiştir. Aşağıdaki bileşik (Şekil 1.23) kolon kanserine karşı 0.09M ve melanoma karşı 0.10M IC₅₀ değerleriyle en aktif antikanser ajan olarak bildirilmiştir (Ozkay ve ark., 2013).



Şekil 1.23. İzoksazol halkası bulunduran benzimidazol türevi

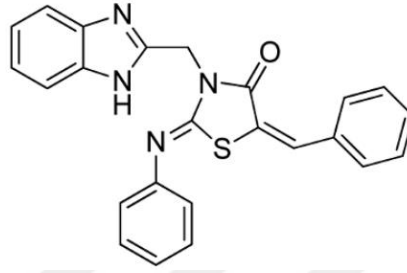
1,3-difenilpirazolo-1H-benzimidazol halkası içeren türevler sentezlenmiş ve bunların antikanser etkileri araştırılmıştır. Aşağıdaki bileşik MCF-7 meme kanseri hücre hatlarına karşı 0.83 μ M IC₅₀ değeriyle maksimum inhibisyon göstermiştir (Şekil 1.24) (Reddy ve ark., 2015).



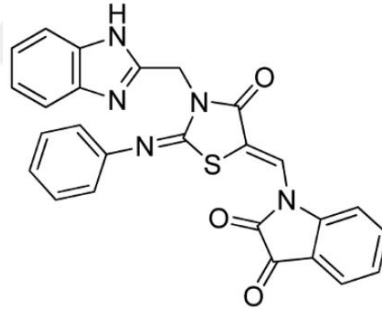
Şekil 1.24. 1,3-difenilpirazolo-1H-benzimidazol türevi

Masoud ve arkadaşları (2013) 2-fenilimino-4-tiyazolidinon halkası taşıyan benzimidazol türevleri sentezlemişlerdir ve aşağıdaki ilk bileşik (Şekil 1.25) MCF-7 (meme) kanser hücresine karşı 7.3 μ M IC₅₀, 2. Bileşik (Şekil 1.26) ise HEPG2

(karaciğer) kanser hücresine karşı 5.91 μM IC_{50} değerleriyle iyi bir antikanser aktivite göstermiştir. Referans olarak gösterilen doksorubisinin MCF-7 'ye karşı 1.28 μM IC_{50} , HEPG2' ye karşı 1.08 μM IC_{50} değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir (Masoud ve ark., 2013).



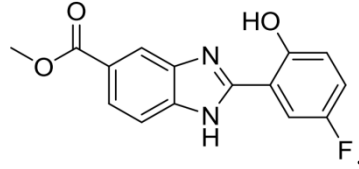
Şekil 1.25. 2-fenilimino-4-tiyazolidinon benzimidazol türevi ilk bileşik



Şekil 1.26. 2-fenilimino-4-tiyazolidinon benzimidazol türevi ikinci bileşik

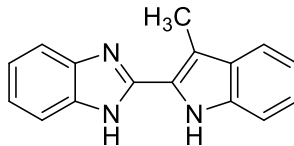
Bir seri 2-fenil-3*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit metil esterleri sentezlenmiş ve bu bileşiklerin MCF-7, MDA-MB468 ve MDA-MB231 meme kanseri hücre hatları üzerinde antiproliferatif etkileri *in vitro* olarak test edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin büyük bir kısmının referans bileşik olan sisplatine nazaran, kıyaslanabilir ve daha yüksek antiproliferatif aktiviteye sahip olduğu belirtilmiştir. Bu bileşikler

arasında aktivitesi en yüksek olanın 5-floro-2- hidroksifenil yapısı taşıyan türev olduğu gösterilmiştir (Şekil 1.27) (Karthikeyan ve ark., 2013).



Şekil 1.27. Karthikeyan ve arkadaşlarının (2013) sentezledikleri türev

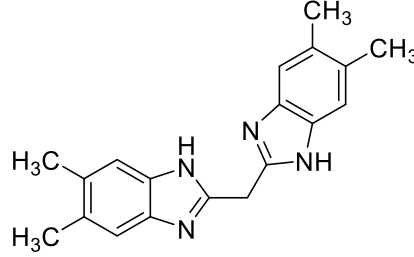
Babu ve arkadaşları (2014) bir seri 2-(3-metilindol-il)benzimidazol türevleri sentezlemiş ve bu bileşikleri sırasıyla MDA-MB-231(meme), DU145 (prostat), HEPG2 (karaciğer) ve COLON-205 (kolon) kanser hücre hatlarına karşı denemiştir. Aşağıdaki bileşik (Şekil 1.28) MDA-MB-231’ e karşı 10.3, DU145’ e karşı 12.3, HEPG2’ e karşı 14.4 ve COLON-205 ‘ e karşı 16.1 μ M IC₅₀ değerleriyle önemli derecede bir aktivite göstermiştir (Babu ve ark., 2014).



Şekil 1.28. 2-(3-metilindol-il)benzimidazol türevi

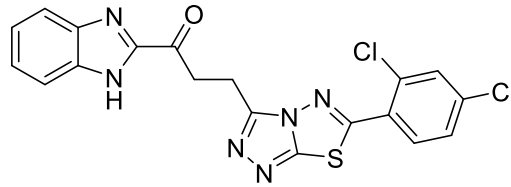
Bir dizi bis(benzimidazol-2-il)metan türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen türevler HeLa (serviks kanseri), A431 (cilt kanseri) ve MCF-7 (meme kanseri) hücre hatları üzerinde denenmiştir. Aşağıdaki bileşik (Şekil 1.29) HeLa hücresine karşı 13.98 mM, A431 hücresine karşı 3.74 mM ve MCF-7 hücresine karşı 3.58 mM’ lık

IC₅₀ değeriyle referans bileşik doksorubisine kıyasla ciddi bir antikanser aktivite göstermiştir (Alpan ve ark., 2009).



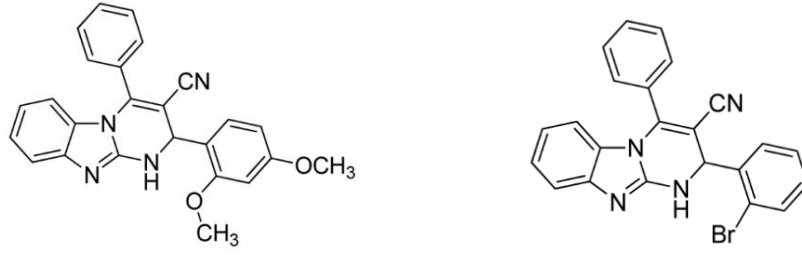
Şekil 1.29. Bis (benzimidazol-2-il)metan türevi bileşik

Husain ve arkadaşları (2013) tarafından bir seri triazol ve tiadiazol halkası içeren benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve antikanser etkileri test edilmiştir. Aşağıdaki bileşik (Şekil 1.30) lösemi hücrelerine karşı IC₅₀=0.20-2.58 µM değeriyle başarılı bir antikanser etki sergilemiştir (Husain ve ark., 2013).



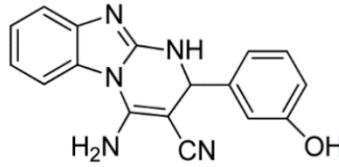
Şekil 1.30. Husain ve arkadaşlarının (2013) sentezledikleri türev

Nowicka ve arkadaşları (2014) bir seri 2-aminobenzimidazol türevleri sentezlemiştir. Sentezlenen bileşiklerden aşağıdaki iki bileşiğin (Şekil 1.31) lösemi (HL-60), meme (MCF-7) ve akciğer (A549) hücrelerine karşı sisplatinle kıyaslanabilir düzeyde en yüksek antikanser etkili yapılar olduğu tespit edilmiştir (Nowicka ve ark., 2014).



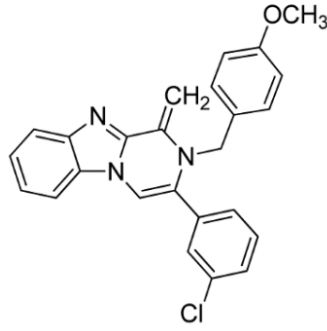
Şekil 1.31. Nowicka ve arkadaşlarının (2014) sentezledikleri bileşikler

Bir seri 4-amino-2-aril-3-siyano-1,2-dihidropirimid[1,2,a]benzimidazol yapıları sentezlenmiş ve antikanser etkileri araştırılmıştır. Aşağıdaki bileşik (Şekil 1.32) PANC-1 kanser hücre hatlarına karşı $IC_{50} = 5.5 \mu M$ değeriyle en iyi antikanser aktiviteyi gösteren bileşik olarak bulunmuştur (Risley ve ark., 2014).



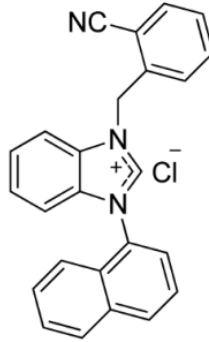
Şekil 1.32. 4-amino-2-aril-3-siyano-1,2-dihidropirimid[1,2,a]benzimidazol türevi bileşik

1,2,3 trisüstitüe pirazino benzimidazol türevleri Demirayak ve Yurttaş tarafından sentezlenmiş ve antikanser aktivitesi araştırılmıştır. Aşağıdaki bileşik (Şekil 1.33) referans ilaç melfalan ve sisplatin ile karşılaştırıldığında en iyi antikanser aktivite gösteren bileşik olduğu gösterilmiştir (Demirayak ve Yurttaş, 2014).



Şekil 1.33. 1,2,3 trisüstitüe pirazino benzimidazol türevi bileşik

Son zamanlarda Akkoc ve arkadaşları (2017) kolon ve göğüs kanseri hücre hatlarına karşı çok güçlü olduğu belirtilen bir seri benzimidazol türevleri sentezlemiştir. Bu serinin içerisinde aşağıdaki bileşik (Şekil 1.34) DLD-1 (kolon) ve MDA-MB-31 (göğüs) hücrelerine karşı sırasıyla $IC_{50}=26.09$ ve $48.58 \mu M$ değerleriyle iyi bir antikanser etkinlik gösterdiği belirtilmiştir (Akkoc ve ark., 2017).

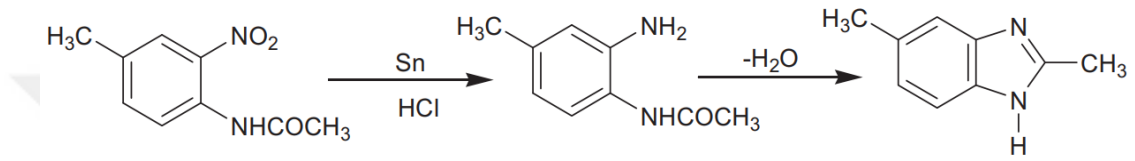


Şekil 1.34. Akkoç ve arkadaşlarının (2017) sentezledikleri benzimidazol türevi

1.3 Benzimidazol Sentezinde Kullanılan Yöntemler

1.3.1. Açillenmiş o-Nitroarilaminlerden Yola Çıkarak

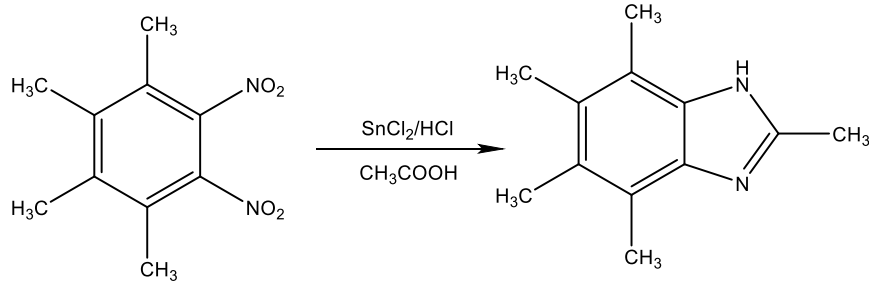
Tarihte ilk defa benzimidazol sentezi Hoebrecker tarafından 1872 yılında 2-nitro-4-metil asetanilidin redüksiyonuyla 2,5-dimetil benzimidazolü elde etmesiyle gerçekleşmiştir (Şekil 1.35) (Wright, 1951).



Şekil 1.35. Açillenmiş o-nitroarilaminlerden yola çıkarak benzimidazol sentezi

1.3.2. Dinitrobenzen Türevlerinden Yola Çıkarak

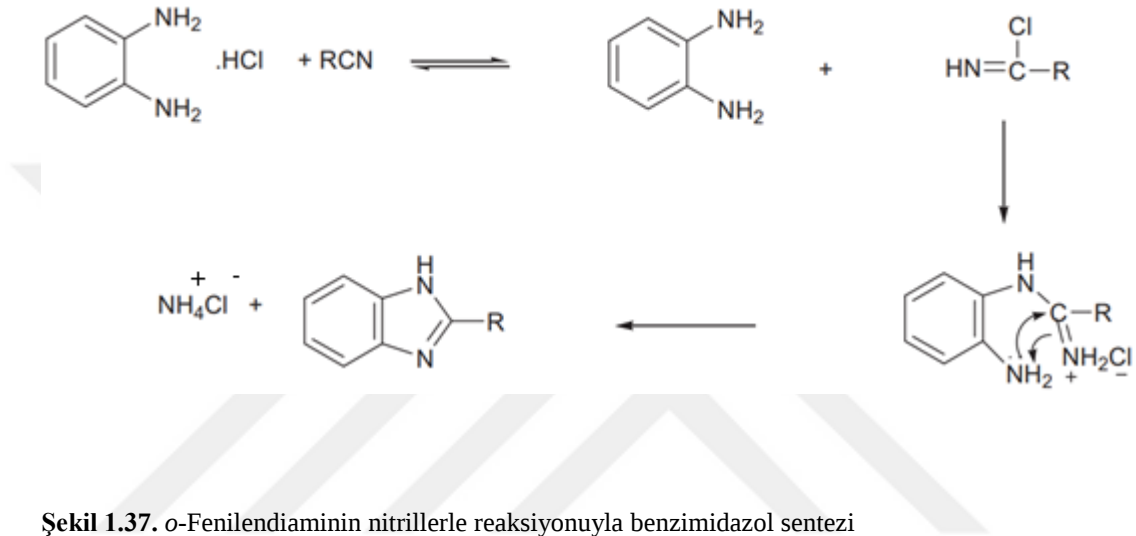
o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür, HCl ve asetik asit varlığında indirgenmesi ile 2-metilbenzimidazol yapısının oluşması sağlanmıştır (Şekil 1.36) (Kerimov, 2011).



Şekil 1.36. Dinitrobenzen türevlerinden yola çıkarak benzimidazol sentezi

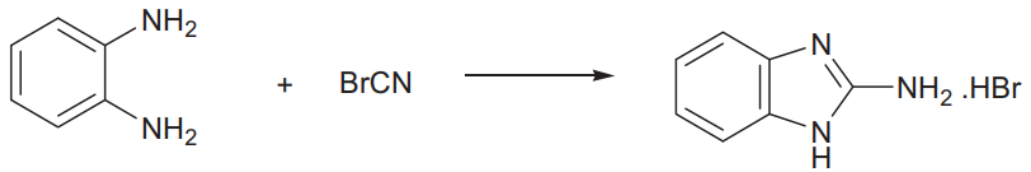
1.3.3. *o*-Fenilendiaminlerden Hareketle Nitrillerle Reaksiyonuyla

o-Fenilendiamin'in HCl tuzu ile bir alifatik ya da aromatik nitrilin 200°C de reaksiyonuyla 2-alkil/arilsübstitüe benzimidazol yapısı elde edilmiştir (Şekil 1.37) (Wagner,1940).



Şekil 1.37. *o*-Fenilendiaminin nitrillerle reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

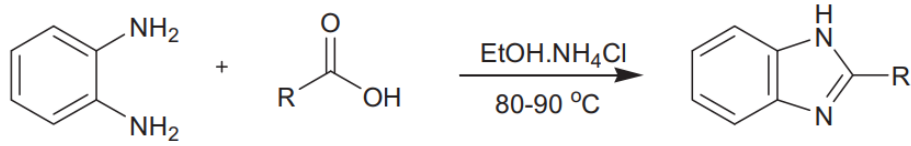
o-Fenilendiamin'in siyanojen bromür ile reaksiyonu sonucunda iyi verimle 2-aminobenzimidazol elde edilmiştir (Şekil 1.38) (Carpenter ve ark., 2006).



Şekil 1.38. *o*-Fenilendiaminden hareketle siyanojen bromürden 2-aminobenzimidazol sentezi

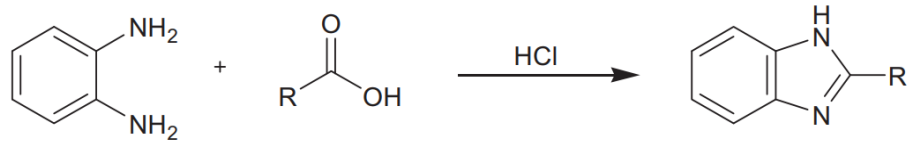
1.3.4. *o*-Fenilendiaminlerin Esterler, Amitler, Karboksilik Asitler ve Asit Anhidritlerle Reaksiyonu

Rithe ve arkadaşları (2015) tarafından *o*-fenilendiamin ve aromatik asitler 80-90 °C’ de etil alkol ve amonyum klorür varlığında reaksiyona sokulmuş ve 2-substitüe benzimidazol yapıları meydana gelmiştir (Şekil 1.39) (Rithe ve ark., 2015).



Şekil 1.39. Karboksilik asitlerden hareketle benzimidazol sentezi

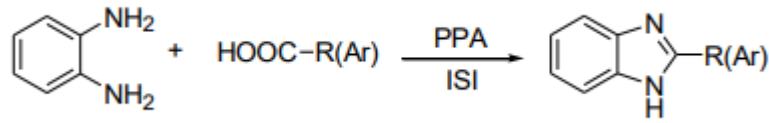
Benzimidazol sentezlerinde en sık kullanılan yol *o*-fenilendiaminin seyreltik HCl’ deki çözeltisi ile karboksilik asit veya asit anhidrit ile reaksiyonudur. Bu metot Philips’ in benzimidazol sentezi olarak bilinmektedir (Şekil 1.41) (Philips, 1928).



Şekil 1.40. Philips metoduna göre benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin ve formik asitin reaksiyona girmesiyle, sübstitüent bulundurmeyen benzimidazol yapısı meydana gelmiştir (Pool ve ark., 1937).

Alkil ya da aril karboksilik asitlerin, polifosforik asit bulunan ortamda *o*-fenilendiaminler ile reaksiyona girmesi neticesinde çok iyi verimle 2-sübstitüe benzimidazol yapıları oluşmuştur (Şekil 1.41) (Karaaslan, 2014).



Şekil 1.41. 2-Alkil/Aril benzimidazol türevlerinin sentezi

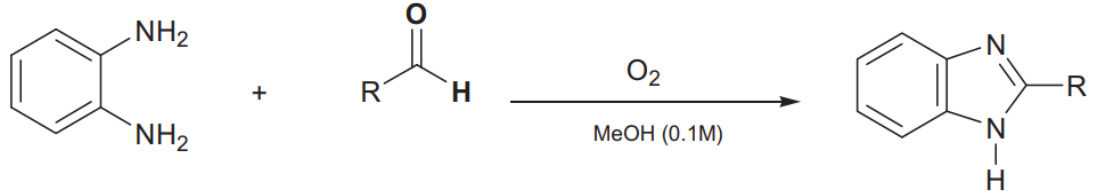
1996 yılında yapılan bir çalışmada *o*-fenilendiaminlerin karboksilik asit türevleri ile reaksiyonu çeşitli solvan ve katalizörler varlığında veya hiç katalizör kullanılmadan mikrodalga metodu ile yapılmıştır. Bu yöntem ile zamandan daha çok tasarruf ederek daha verimi yüksek sonuçlar elde edilmiştir (Kim ve ark., 1996).

Dubey ve arkadaşları (2007) yaptığı bir çalışmada, sübstitüe 2-alkil veya 2-aril benzimidazol halkalarını polifosforik asit bulunan ortamda mikrodalga yöntemi ile sentezleyerek diğer metodlara göre verimi ve reaksiyon hızını arttırmışlardır (Dubey ve ark., 2007).

1.3.5. *o*-Fenilendiaminlerin Aldehit ya da Ketonlarla Reaksiyonuyla

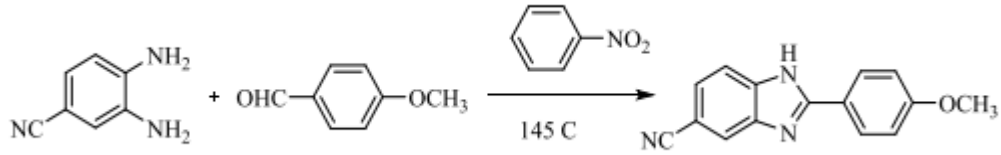
o-Fenilendiaminlerin ve çeşitli alifatik/aromatik aldehitlerin metanol içerisinde, oda sıcaklığında, havadaki moleküler oksijen ve mavi led ışık (7W)

varlığında reaksiyona girmesiyle alifatik/aromatik 2-süstitüe benzimidazol türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 1.42) (Sehyun ve ark., 2014).



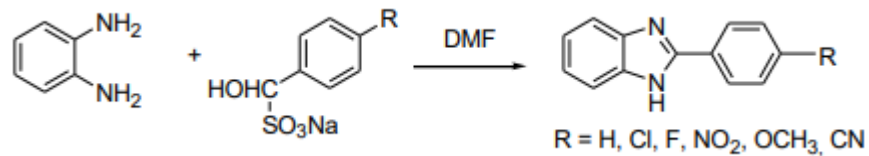
Şekil 1.42. o-Fenilendiaminler ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

Birbiriyle aynı mol sayısına sahip o-fenilendiamin ve aldehit türevlerinin nitrobenzen varlığında 145-150 °C de reaksiyonu sonucunda, benzimidazol türevi bileşikler elde edilmiştir (Şekil 1.43). Özellikle bis-benzimidazol ve terbenzimidazol yapısındaki bileşiklerin sentezi bu yöntemle yapılmaktadır (Sun ve ark., 1995).



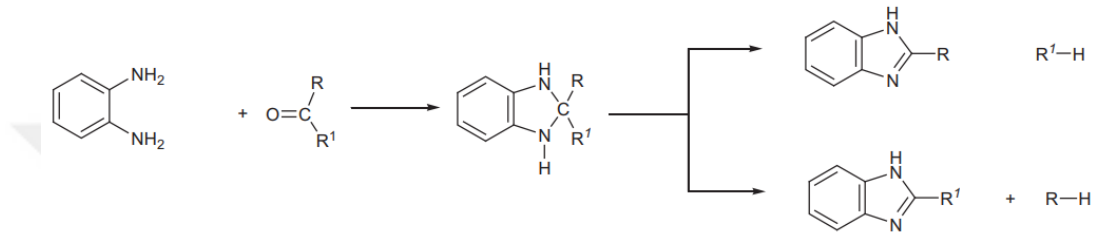
Şekil 1.43. o-Fenilendiaminler ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin ile aldehitlerin sodyum bisülfıt tuzlarının DMF (Dimetilformamid) içerisinde reaksiyonu sonucu 2-arilbenzimidazol türevi bileşikler meydana gelmiştir (Şekil 1.44) (Ridley, 1965).



Şekil 1.44. o-Fenilendiaminler ile aldehitten hareketle benzimidazol sentezi

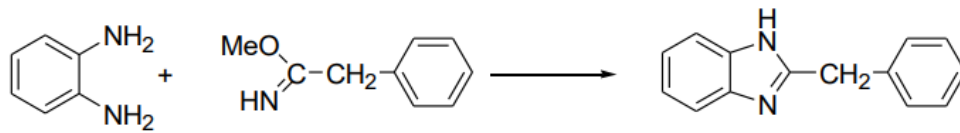
o-Fenilendiaminler, ketonlarla tepkimeye sokulduğunda 2,2-disüstitüe benzimidazolinleri vermiş ve sonuç ürün ısıtıldığında 2-süstitüe benzimidazol ve hidrokarbon yapılarına ayrılarak parçalanmıştır. İki farklı süstitüenti bulunan benzimidazolinin ısı varlığında bozunması sonucu süstitüentlerin eliminasyonuna bağlı olarak iki farklı benzimidazol oluşumuna yol açabilmiştir. (Şekil 1.45) (Elderfield ve Mc Carthy, 1951).



Şekil 1.45. *o*-Fenilendiaminler ile ketondan hareketle benzimidazol sentezi

1.3.6. *o*-Fenilendiaminlerin İminoeterlerle Reaksiyonu

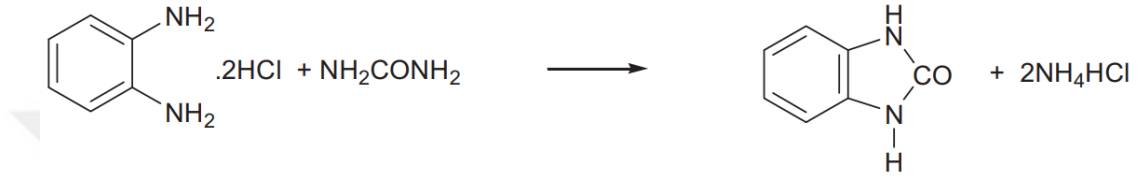
o-Fenilendiamin bileşiğinin, iminoeter türevi bileşikler ile birlikte metanol çözeltisi içerisinde ısıtılması sonucunda 2-benzilbenzimidazol türevi bileşikler oluşmuştur (Şekil 1.46) (King ve Acheson, 1949).



Şekil 1.46. *o*-Fenilendiaminlerin iminoeterlerle reaksiyonu ile benzimidazol sentezi

1.3.7. o-Fenilendiaminlerin Üre ile Reaksiyonuyla

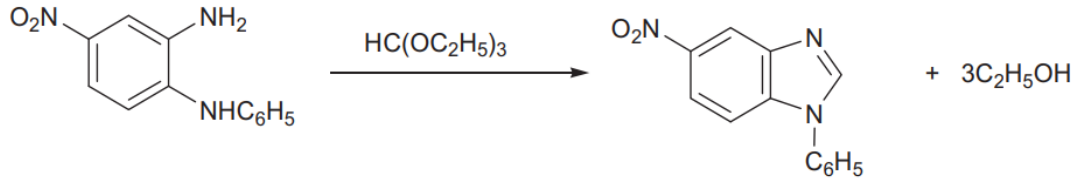
o-Fenilendiamin dihidroklorür bileşiğinin 130 °C' de üre ile reaksiyonu sonucunda 2(3*H*)-Benzimidazolon bileşiği elde edilmiştir (Şekil 1.47) (Rathod ve ark., 2013).



Şekil 1.47. o-Fenilendiaminlerin üre ile reaksiyonuyla benzimidazol sentezi

1.3.8. Etil ortoformat ve 4-nitro-2-aminodifenilamin'in Reaksiyonuyla

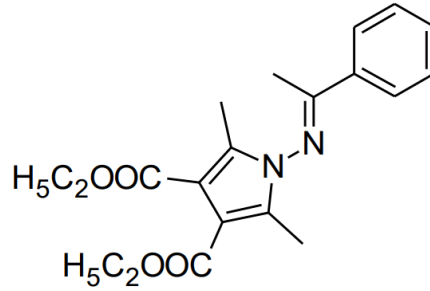
Benzimidazol sentezinde etil ortoformat ilk kez 1906 yılında von Walther ve Kessler tarafından kullanılmıştır. 4-nitro-2-aminodifenilamin' in etil ortoasetat ile etanol içerisinde ve yüksek sıcaklık varlığında reaksiyonu sonucu 1-fenil-5-nitrobenzimidazol elde edilmiştir (Şekil 1.48) (Walther ve Kessler, 1906)



Şekil 1.48. Etil ortoformat ve 4-nitro-2-aminodifenilamin ile benzimidazol sentezi

1.4. Hidrazit ve Hidrazonlar

Tarihte hidrazon sentezi ilk kez 1907 yılında Bülow ve Klemann tarafından aldehitlerin veya ketonların, azot heterosikliklerindeki amino gruplarıyla reaksiyonu sonucu meydana gelmiştir (Şekil 1.49) (Bülow and Klemann, 1907).



Şekil 1.49. Sentezlenen ilk hidrazon türevi

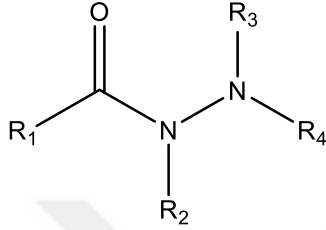
Günümüzde hâlâ sık kullanılan ve hidrazit iskeleti içeren İzoniazit bir diğer adıyla İzonikonitik asit hidraziti verem tedavisinde rol alan bir etken madde olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu bileşikten hareketle yola çıkılarak sentezlenen hidrazit-hidrazon türevlerinin, izoniazit kadar antitüberküler etkinlik gösterdiği ve ondan daha az toksik olduğu bir takım araştırmacılar tarafından kanıtlanmıştır (Chakravarty ve ark., 1963).

Yapılan bir çalışmada hidrazit yapısında yer alan $-NH_2$ grubunun bloke edilmesiyle hidrazit-hidrazonların daha düşük toksik etkiye sahip olabileceği gösterilmiştir. Bu sayede hidrazit-hidrazonların sentezi daha fazla önem kazanmıştır (Buu-Hoi ve ark., 1953).

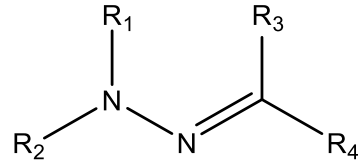
Çeşitli araştırmalar sonucunda hidrazit-hidrazonların antibakteriyel, analjezik, antikonvülsan, antitümöral, antidepresan ve antitüberküler gibi çeşitli etkileri olduğu saptanmıştır (Rollas ve ark., 2007).

1.4.1. Hidrazit ve Hidrazonların Yapısı ve Sentezi

Hidrazit ve hidrazonların genel kimyasal yapıları sırası ile Şekil 1.50 ve Şekil 1.51’ de verilmiştir (Demirel Özel, 2007).



Şekil 1.50. Hidrazit

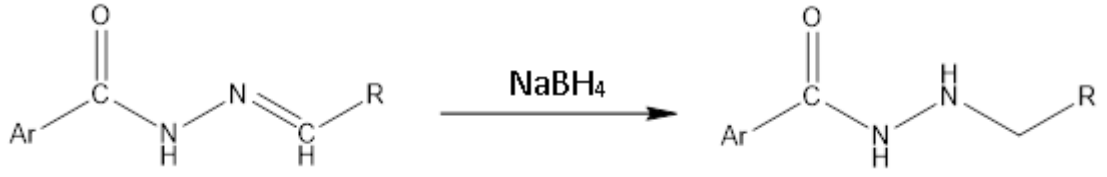


Şekil 1.51. Hidrazon

Hidrazitlerin karbonil bileşikleri ile yer değiştirme reaksiyonu neticesinde uçtaki NH₂ grubu ile C=O karbonu arasında Schiff bazı oluşması sonucunda hidrazonların sentezi gerçekleşir. Keton veya aldehit türevi olarak düşünülen hidrazonlar, türetildikleri bu keton veya aldehitlerin sonuna hidrazon kelimesi getirilerek isimlendirilir (Teke, 2011).

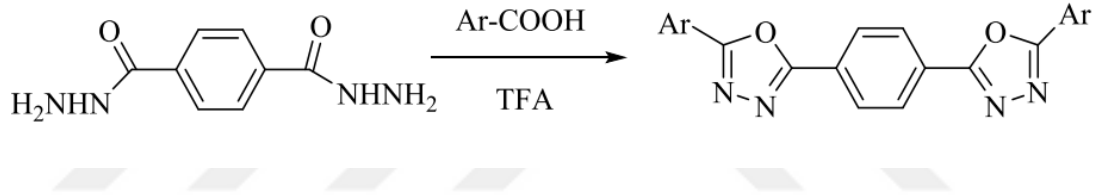
Hidrazonlar sentezlenirken, hidrazin ya da hidrazit bileşiklerinin uygun keton veya aldehitlerle geri çeviren soğutucu altında reaksiyona sokulması gerekmektedir. Çözücü olarak bütanol, metanol, etanol, tetrahidrofuran, glasiyal asetik asit kullanılabilir. Son zamanlarda “Yeşil Kimya” olarak da adlandırılabilen mikrodalga teknolojisi sayesinde daha düşük miktarda kimyasal bileşik kullanılarak, daha kısa sürede hidrazit/hidrazon sentezi gerçekleştirilebilmektedir (Aydın S., 2010).

Pek çok reaksiyonda ara basamak olarak kullanılan hidrazonlar, NaBH₄ ile indirgenerek N-alkil hidrazitleri meydana getirirler (Şekil 1.52)(Coşkun, 2011).



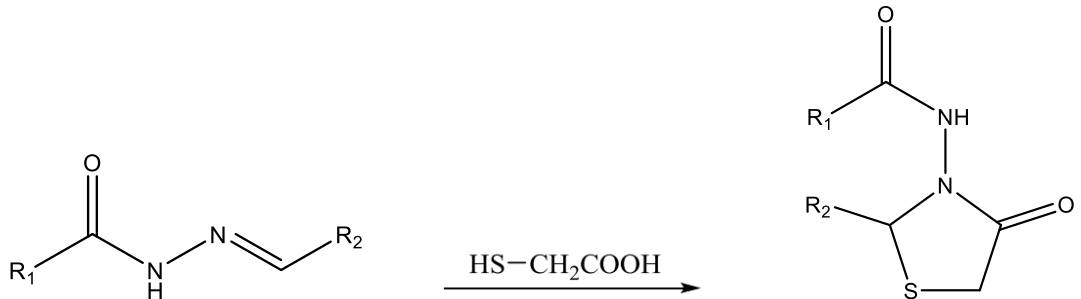
Şekil 1.52. Hidrazondan hareketle N-alkil hidrazit sentezi

Tereftalik dihidrazit ile aromatik asitlerin, trifloro asetik asit varlığında reaksiyona girmesi sonucu oksadiazol halkasının kapandığı gözlemlenmiştir (Şekil 1.53) (Coşkun, 2011).



Şekil 1.53. Oksadiazol halkasının sentezi

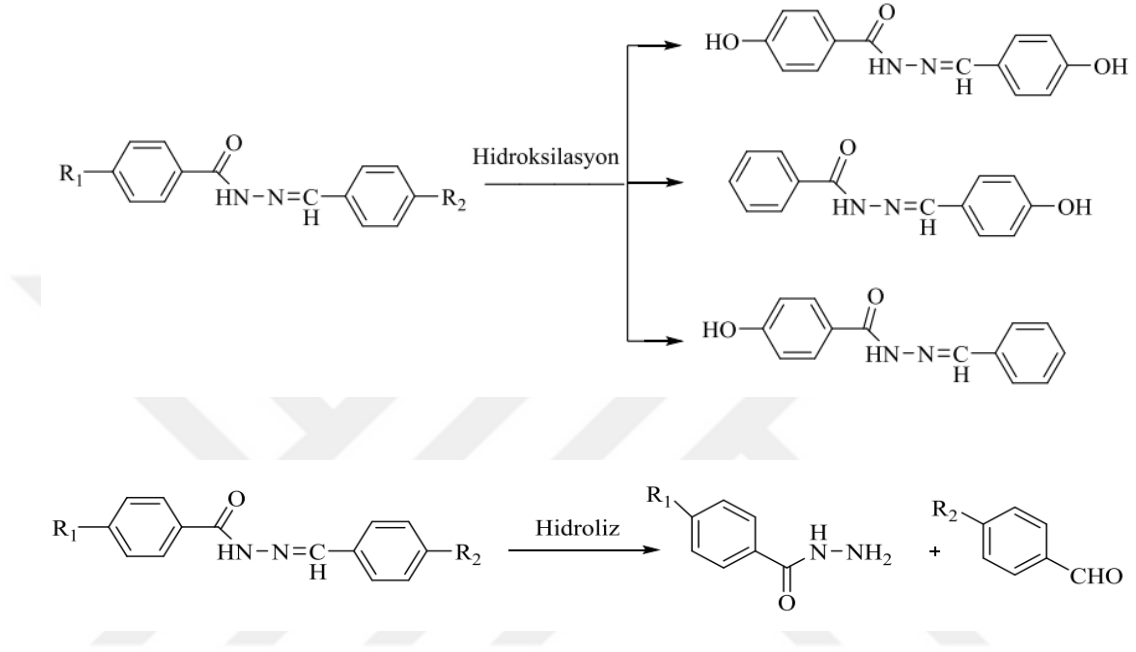
Hidrazonların tiyoglikolik asit ile reaksiyonu sonucunda ise 4-tiyazolidinon türevlerinin elde edildiği bildirilmiştir (Şekil 1.54) (Teke, 2011).



Şekil 1.54. Hidrazondan hareketle 4-tiyazolidinon sentezi

1.4.2. Hidrazit ve Hidrazonların Metabolizması

Hidrazit-hidrazonların *in vitro* metabolizması incelendiğinde aromatik hidroksilasyon ve hidroliz reaksiyonları gözlenmiştir (Şekil 1.55) (Aydın, 2010).

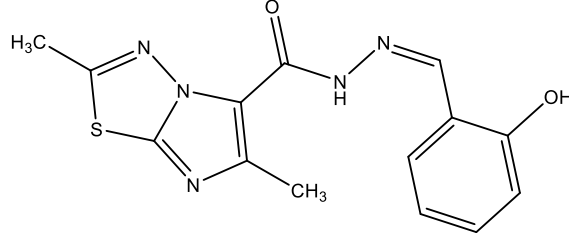


Şekil 1.55. Hidrazonların metabolizması

1.4.3. Hidrazit ve Hidrazonların Antikanser Etkileri Üzerine Yapılan Çalışmalar

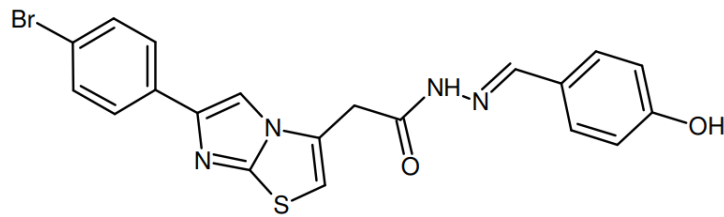
2003 yılında Terzioğlu ve arkadaşları 2,6-dimetilimidazo-[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit bileşiğinden hareketle yeni hidrazon bileşiklerini sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin 60 insan kanser hücre hattı üzerinde aktivite çalışmasını gerçekleştirmişlerdir. Araştırmacılar sentezledikleri yeni hidrazit-hidrazon türevlerinin OVCAR-3 ve SK-OV-3 hücrelerinde 5-florourasil ile melfalandan daha aktif olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca 2,6- dimetil-N'-(2-hidroksifenilmetiliden)imidazo[2,1-b][1,3,4]tiyadiazol-5-karbohidrazit bileşiğinin

(Şekil 1.54.) OVCAR hücrelerine karşı $-5.51 \log_{10}GI_{50}$ değeri ile en sitotoksik bileşik olduğunu belirtmişlerdir (Terzioğlu ve ark., 2003).



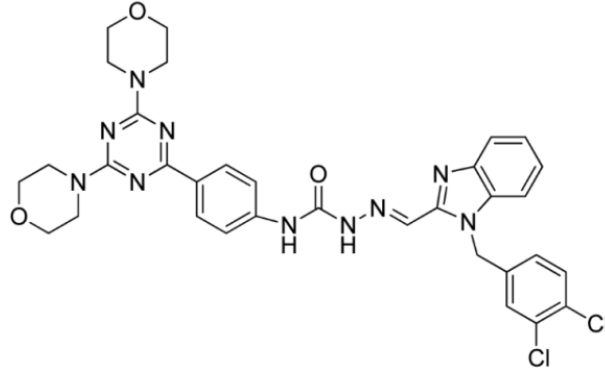
Şekil 1.56. Terzioğlu ve arkadaşlarının (2003) sentezlediği benzimidazol türevi

Gürsoy ve Güzeldemirci (2007) tarafından yapılan bir çalışmada [6-(4-bromofenil)imidazo[2,1-b]tiyazol-3-il]asetik asit hidrazit ve 4-hidroksibenzaldehit ile sentezlenen hidrazon türevinin PC-3(prostat) hücresi üzerindeki $\log_{10}GI_{50}$ değerini $-8,00$ 'dan küçük olduğunu bulmuşlardır ve bu bileşiğin (Şekil 1.57) en etkili türev olduğunu belirtmişlerdir (Gürsoy ve Ulusoy Güzeldemirci, 2007).



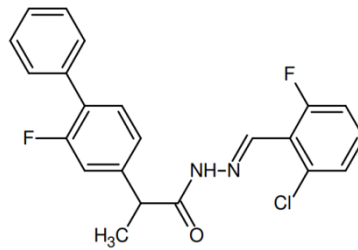
Şekil 1.57. Gürsoy ve Güzeldemirci'nin (2007) sentezledikleri benzimidazol türevi

6-(aminofenil)-2,4-bismorfolino-1,3,5-triazin benzimidazol türevleri sentezlenmiş ve antikanser etkileri için taramaları yapılmıştır. Aşağıdaki bileşik (Şekil 1.58) HT-29 insan kolon kanseri hücrelerine karşı $2.10 \mu M$ IC_{50} değeriyle güçlü bir inhibisyon göstermiştir (Huang ve ark., 2015).

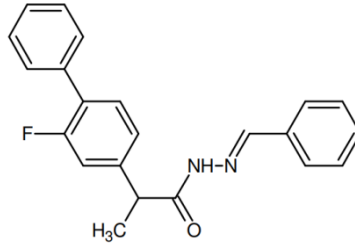


Şekil 1.58. 6-(aminofenil)-2,4-bismorfolino-1,3,5-triazin benzimidazol türevi

Aydın ve arkadaşları (2013) mikrodalga yöntemi ile flurbiprofen hidrazit-hidrazonlarını sentezlemişlerdir. Sentezlenen N'-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]-2-(2-florobifenil-4-il)propanhidrazit bileşiği (Şekil 1.59) OVCAR-4 yumurtalık kanseri hücrelerinde görülen çoğalmayı %77.4 oranında ortadan kaldırırken, 2-(2-florobifenil-4-il)-N'-(fenilmetiliden)propan hidrazit bileşiği (Şekil 1.60) HL-60 (lösemi) hücrelerindeki büyümeyi % 66,37 oranında engellemiştir (Aydın ve ark., 2013).

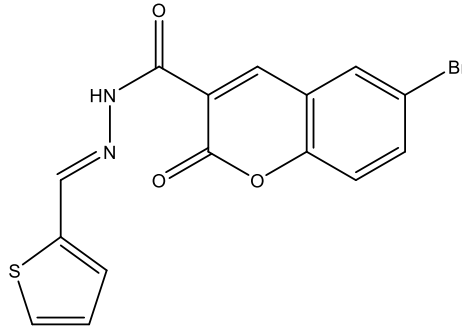


Şekil 1.59. N'-[(2-kloro-6-florofenil)metiliden]-2-(2-florobifenil-4-il)propanhidrazit bileşiği



Şekil 1.60. 2-(2-florobifenil-4-il)-N'-(fenilmetiliden)propan hidrazit bileşiği

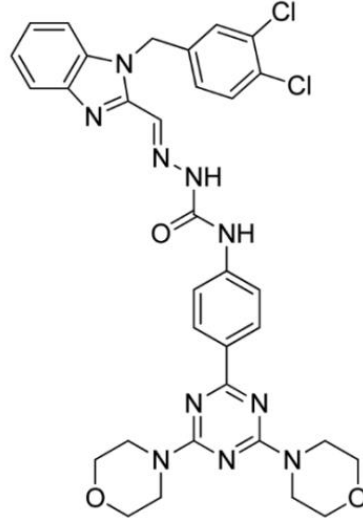
Kumarin halkası içeren bir dizi hidrazit-hidrazon türevleri sentezlenmiş ve bunların CCRF lösemi, PANC-1 pankreas, HEP-G2 karaciğer kanser hücre hattı üzerindeki aktiviteleri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşiklerden 6- bromo-2-okso-N'-((tiyofen-2-il)metilen)-2H-kromen-3-karbohidrazit bileşiğinin (Şekil 1.61), çalışılan bütün kanser hücrelerine karşı 3,6-6,5 μ M konsantrasyon aralığında sitotoksik etki yaptığı bildirilmiştir (Nasr ve ark., 2014).



Şekil 1.61. Nasr ve arkadaşlarının (2014) sentezlediği hidrazit-hidrazon türevi

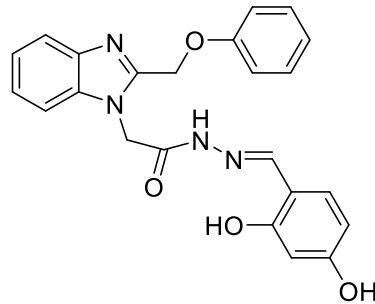
Qiang ve arkadaşları (2014) bir seri triazin halkası içeren benzimidazol türevi bileşik sentezlemiş ve antikanser etkilerini araştırmışlardır. Sentezledikleri bileşikler arasından aşağıdaki bileşik (Şekil 1.62), HT-29(kolon) ve HT-460(akciğer) kanser

hücrelerine karşı 2.10 ve 3.57 μM IC_{50} değerleriyle en iyi antitümöral aktivite gösteren bileşikler seçilmiştir (Qiang ve ark., 2014).



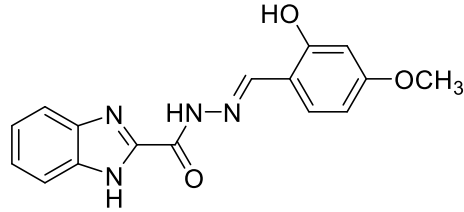
Şekil 1.62. Triazin halkası içeren benzimidazol türevi

Bir seri benzimidazol schiff bazları sentezlenmiş ve antitümöral etkileri araştırılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasından aşağıdaki bileşik (Şekil 1.63) insan MDA-MB-23(meme) hücrelerine karşı 5.75 μM , HCT-116 (kolon) hücrelerine karşı 3.54 μM ve A-375(melanom) hücrelerine karşı 1.54 μM IC_{50} değerleriyle iyi bir antitümöral aktivite göstermiştir (Li ve ark., 2014).

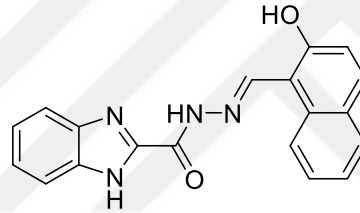


Şekil 1.63. Li ve arkadaşlarının (2014) sentezlediği benzimidazol schiff bazı türevi

Onnis ve arkadaşları (2016) bir dizi benzimidazolhidrazon türevleri sentezlemiş ve bunları CEM (T-lenfoblastik lösemi), HeLa (serviks), MIA PaCa-2 (pankreas) kanser hücreleri üzerinde test etmiştir. Sentezlenen bileşiklerden aşağıdaki bileşikler (Şekil 1.64 ve 1.65), belirtilen IC₅₀ değerleriyle test edilen bütün hücre hatlarının büyümesini engellemiştir (Onnis ve ark., 2016).



Şekil 1.64. Onnis ve arkadaşlarının (2016) sentezlediği en aktif bileşik



Şekil 1.65. Onnis ve arkadaşlarının (2016) sentezlediği ikinci aktif bileşik

Çizelge 1.1. Onnis ve ark. (2016) sentezlediği benzimidazol türevlerinin IC₅₀ değerleri

	CEM	HeLa	MIA PaCa-2
Şekil 1.64	0.98 μ M $\pm$ 0.02	4.0 μ M $\pm$ 0.4	6.3 μ M $\pm$ 3.2
Şekil 1.65	1.0 μ M $\pm$ 0.01	2.5 μ M $\pm$ 1.4	7.9 μ M $\pm$ 0.3

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Ticari Olmayan Başlangıç Maddelerinin Sentezi

2.1.1. Benzimidazol

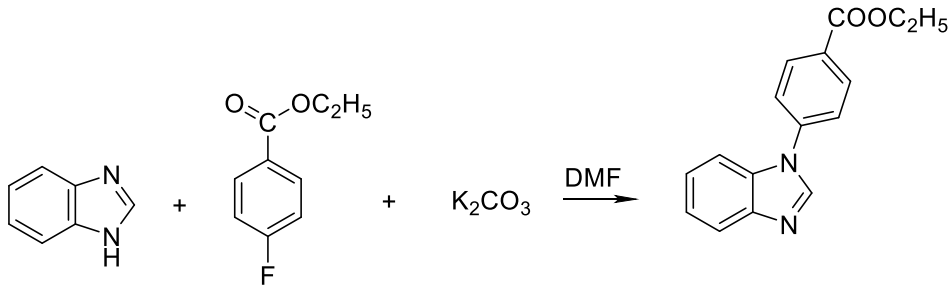
o-Fenilendiamin ile formik asit çözeltisi 100 °C’ de 2 saat sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Süre sonunda reaksiyon ortamı sodyum hidroksit çözeltisi ile bazikleştirildi ve çöken ürün süzülüp kurutularak benzimidazol elde edildi (Furniss ve ark., 1989) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Benzimidazol sentezi

2.1.2. Etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat

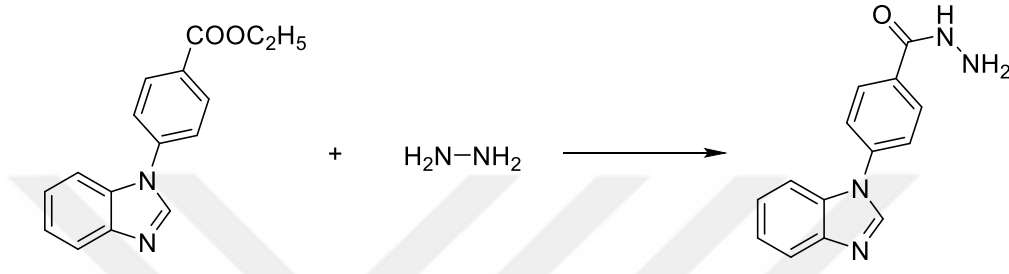
Benzimidazol ve etil-4-florobenzoat, potasyum karbonat varlığında ve dimetilformamid içerisinde 100 °C’ de 48 saat boyunca reaksiyona sokuldu. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp su katılarak çökmesi sağlandı ve etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat bileşiği elde edildi (Şekil 2.2) (Aijaz ve ark., 2010).



Şekil 2.2. Etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat sentezi

2.1.3. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit

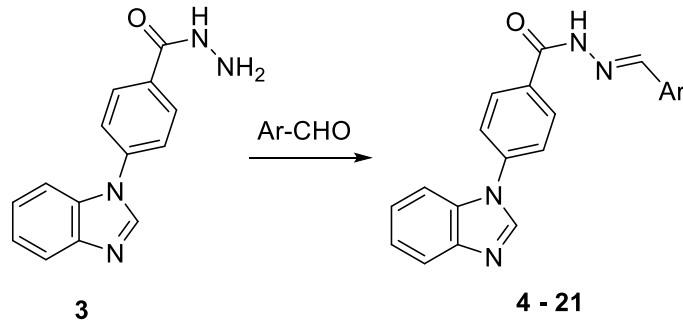
Sentezlenen etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat bileşiği hidrazin hidrat çözeltisi ile absölü etanol içerisinde 80 °C’ de 24 saat karıştırılarak 4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzohidrazit bileşiğine geçilmiştir (Şekil 2.3) (Özkay ve ark, 2010).



Şekil 2.3. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit sentezi

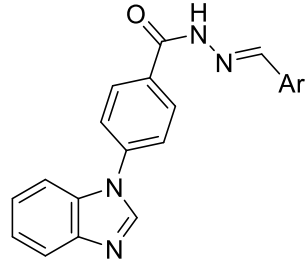
2.2. Sonuç Bileşiklerin Sentezi

Sentezlenen 4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzohidrazit bileşiğinin (3), etanol içerisinde çeşitli heterohalka içeren aldehit türevi bileşikler ile reaksiyonu ile hidrazit-hidrazon türevi sonuç bileşiklerin (4-21) sentezi gerçekleştirilmiş (Şekil 2.4) ve bileşiklerin kimyasal formülleri Çizelge 2.1’ de verilmiştir.



Şekil 2.4. Hidrazit-hidrazon türevi sonuç bileşiklerin (4-21) sentezi

Çizelge 2.1. Hidrazit-hidrazon türevi sonuç bileşiklerin kimyasal formülleri



(4-21)

Bileşik	-Ar	Bileşik	-Ar
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	
10		19	
11		20	
12		21	

2.3. Materyal ve Yöntem

2.3.1. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Kullanılan Yöntemler

2.3.1.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların yürüyüşünü takip etmek, meydana gelen sonuç ürünlerin saflık derecelerini belirlemek amacı ile İnce Tabaka Kromatografisinden (İTK) faydalanılmıştır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF254 (Merck) kaplı alüminyum plaklar kullanılmıştır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV ışığından (Camag UV Lambası) yararlanılmıştır.

2.3.1.2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası analizleri, Büchi B-540 kapiller erime noktası cihazı ile yapılmıştır.

2.3.1.3. Elementel Analiz*

Elementel analizler, Leco CHNS-932 Elementel analiz cihazı ile yapılmıştır.

2.3.1.4. Spektral Analizler

Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumları* (^1H , ^{13}C)

^1H ve ^{13}C NMR spektrumları, Varian Mercury-400 Agilent FT-NMR ve Bruker 500 MHz spektrometresinde alınmıştır. İç standart maddesi olarak TMS, çözücü maddesi olarak DMSO- d_6 kullanılmıştır.

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez II Laboratuvarında gerçekleştirilmiştir.

Kütle (MASS) Spektrumları*

Kütle analizleri, Waters ZQ mikromass LC-MS spektrometresinde, elektrospray iyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir.

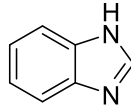
2.3.2. Sentez İşlemlerinde Kullanılan Kimyasal Maddeler

Absolü etanol (Merck), hidrazin hidrat (%100) (Merck), susuz potasyum karbonat(Acros), dimetilformamid (Fluka), etil-4-florobenzoat (Sigma-Aldrich), o-fenilendiamin (Sigma-Aldrich), formik asit (Sigma-Aldrich), 2-tiyofen (Sigma-Aldrich), 5-metil-2-tiyofen (Sigma-Aldrich), 5-fenil-2-tiyofen (Sigma-Aldrich), 2,2'-bitiyofen (Sigma-Aldrich), 3-tiyofen (Sigma-Aldrich), 3-furan (Sigma-Aldrich), imidazol-2-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), 5-metilizoksazol-3-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), 4-metiltiyazol-5-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), piridin-3-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), piridin-4-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), indol-3-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), 5-kloroindol-3-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), benzotiyofen (Sigma-Aldrich), 3-bromobenzotiyofen-2-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), 5-bromo-1,3-benzodioksazol (Sigma-Aldrich), izokinolin-5-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), 2-kloro-6-metilkinolin-3-karboksaldehit (Sigma-Aldrich), 2-fluoren (Sigma-Aldrich).

3. BULGULAR

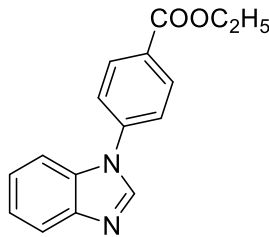
3.1. Başlangıç Maddelerinin Sentezi

3.1.1. Benzimidazol (1)



o-Fenilendiamin (2.7 g, 25 mmol), formik asit (3 ml) ile 110 °C’ de 2 saat karıştırılarak reaksiyona girmesi sağlandı. Süre sonunda reaksiyon ortamı %10’luk NaOH çözeltisi kullanılarak bazikleştirildi ve çöken madde süzülerek kurutuldu (Verim %75, 2,22 g) (Furniss ve ark., 1989).

3.1.2. Etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat (2)

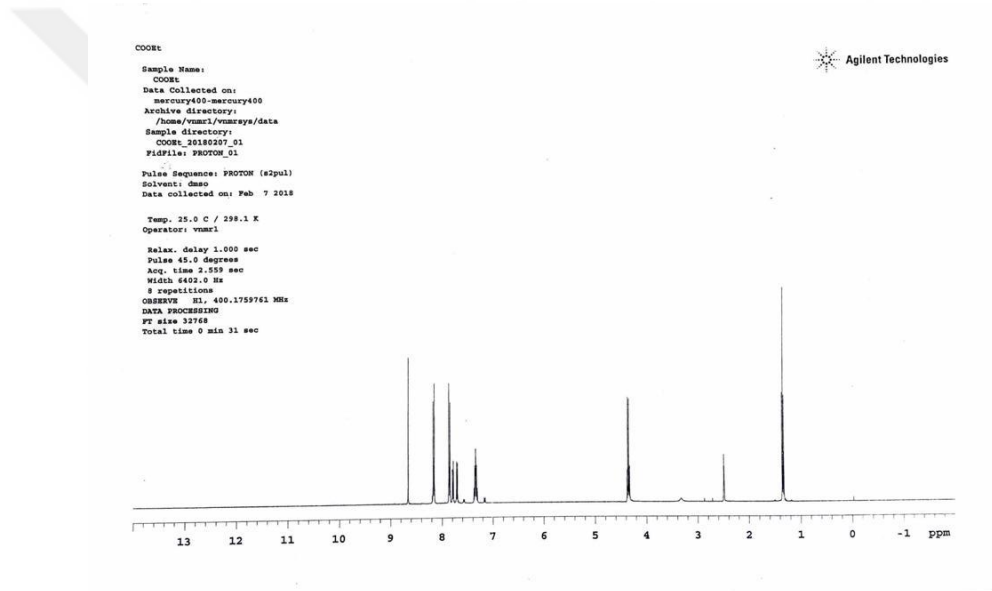


Benzimidazol (1) (1.3 g, 11 mmol) ve etil-4-florobenzoat (1.68 g, 10 mmol), potasyum karbonat (2.07 g, 15 mmol) ile birlikte ve dimetilformamid (10 ml) içerisinde 100 °C’ de 48 saat boyunca sürekli ısıtılarak karıştırıldı. Daha sonra su

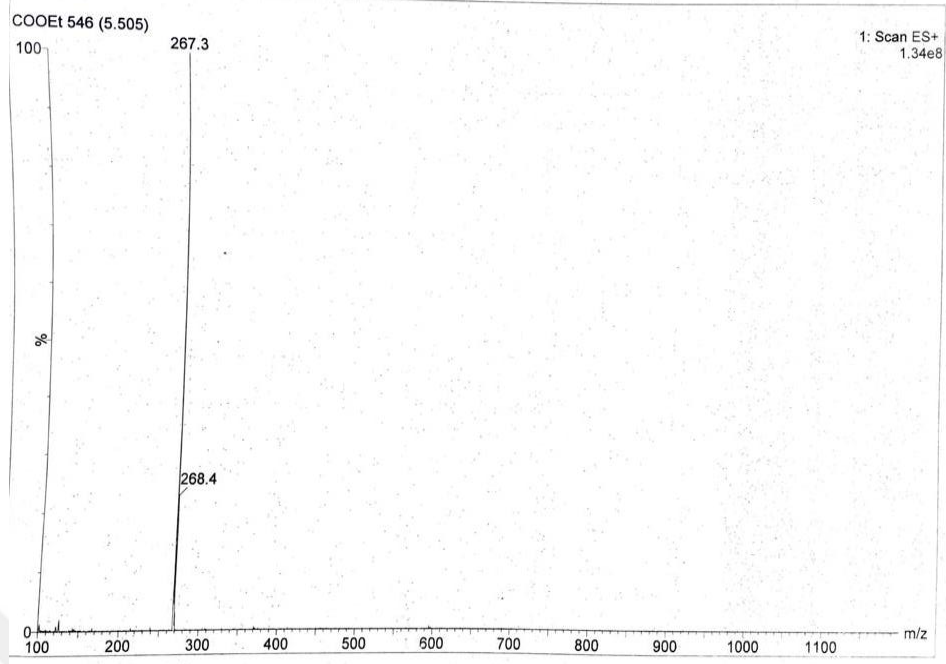
katılarak çökmesi sağlandı (beyaz renkte) ve süzülerek kurutuldu (Aijaz ve ark., 2010). (Verim %76, 1.76g) (E.n. 91 °C)

^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm : 1.34 (t, 3H, $J=7.2\text{Hz}$), 4.35 (q, 2H, $J=7.2\text{Hz}$), 7.31-7.38 (m, 2H), 7.71 (dd, 1H, $J=8.4\&2.4\text{Hz}$), 7.79 (dd, 1H, $J=7.6\&2\text{Hz}$), 7.85 (dd, 2H, $J=7.2\&2\text{Hz}$), 8.16 (dd, 2H, $J=6.8\&2\text{Hz}$), 8.66 (s, 1H).

Kütle m/z (ESI^+): 267 $[\text{M}+\text{H}]$ (%100)

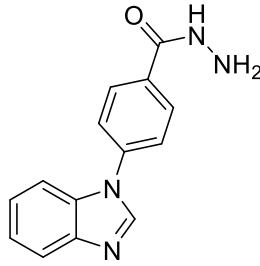


Şekil 3.1. Bileşik 2' nin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 3.2. Bileşik 2' nin Kütle spektrumu

3.1.3. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3)

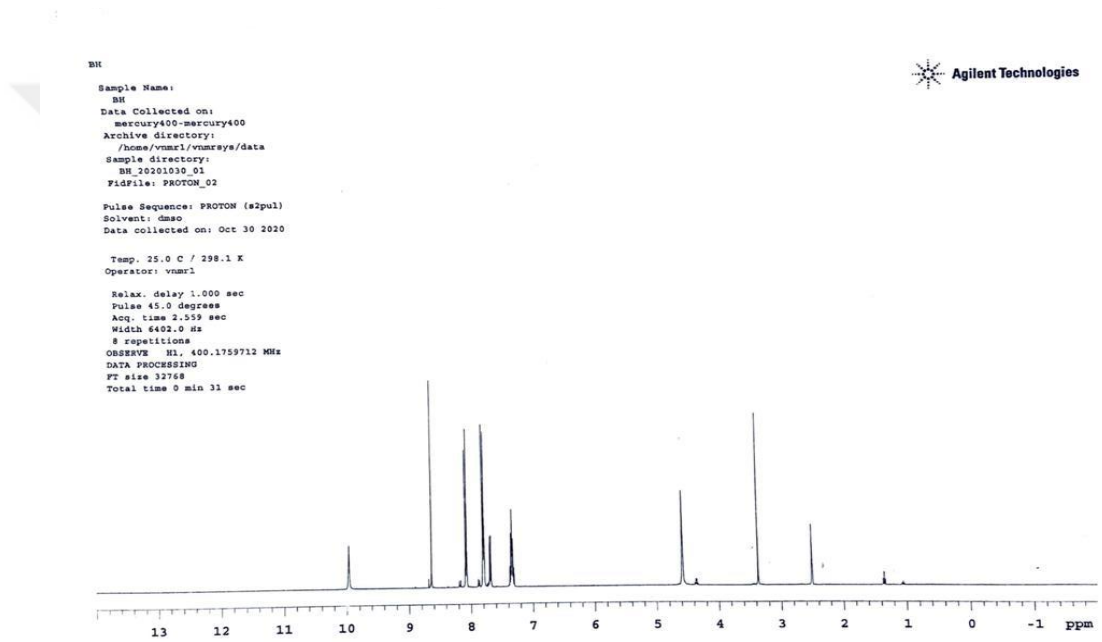


Etil-4-florobenzoat (2) (0.532 g, 2 mmol) ve hidrazin hidrat (20 mmol), absolü etanol (7 ml) çözeltisi içerisinde 80 °C' de 24 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. 1 günün sonunda soğutularak çökmesi sağlandı. Çöken ürün süzülerek kurutuldu (Özkay ve ark., 2010). (Verim % 85 , 0.432gr) (E.n. 233 °C)

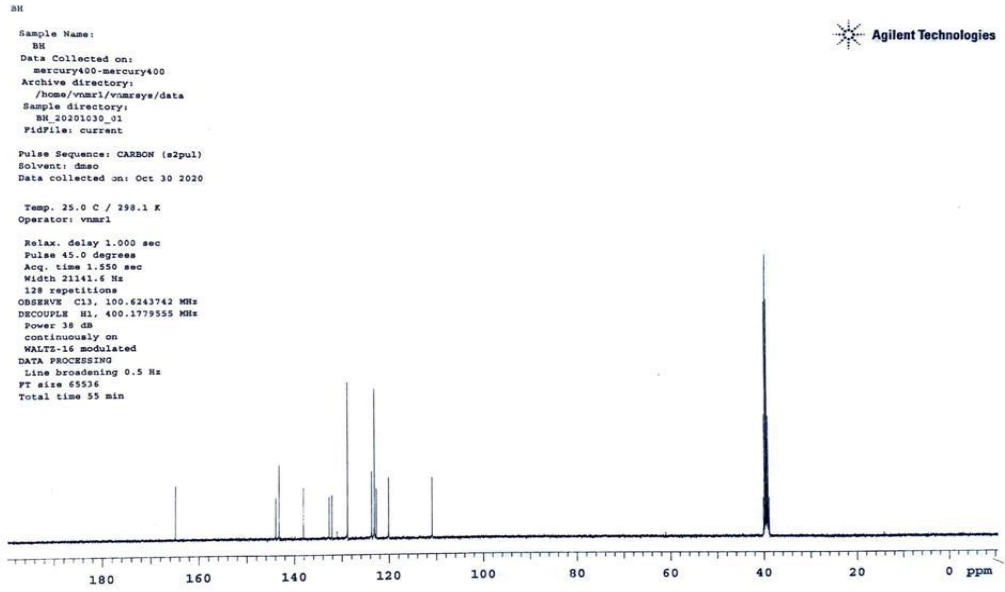
^1H -NMR (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm : 4.58 (s,2H), 7.30-7.37 (m,2H), 7.69 (dd,1H, $J=7.2\&2\text{Hz}$), 7.78-7.81 (m,3H), 8.07 (dd,2H, $J=6.4\&2\text{Hz}$), 8.64 (s,1H), 9.97 (s,1H).

^{13}C -NMR (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm : 164.9, 143.9, 143.2, 138.1, 132.7, 132.1, 128.8, 123.7, 123.1, 122.7, 120.1, 110.8.

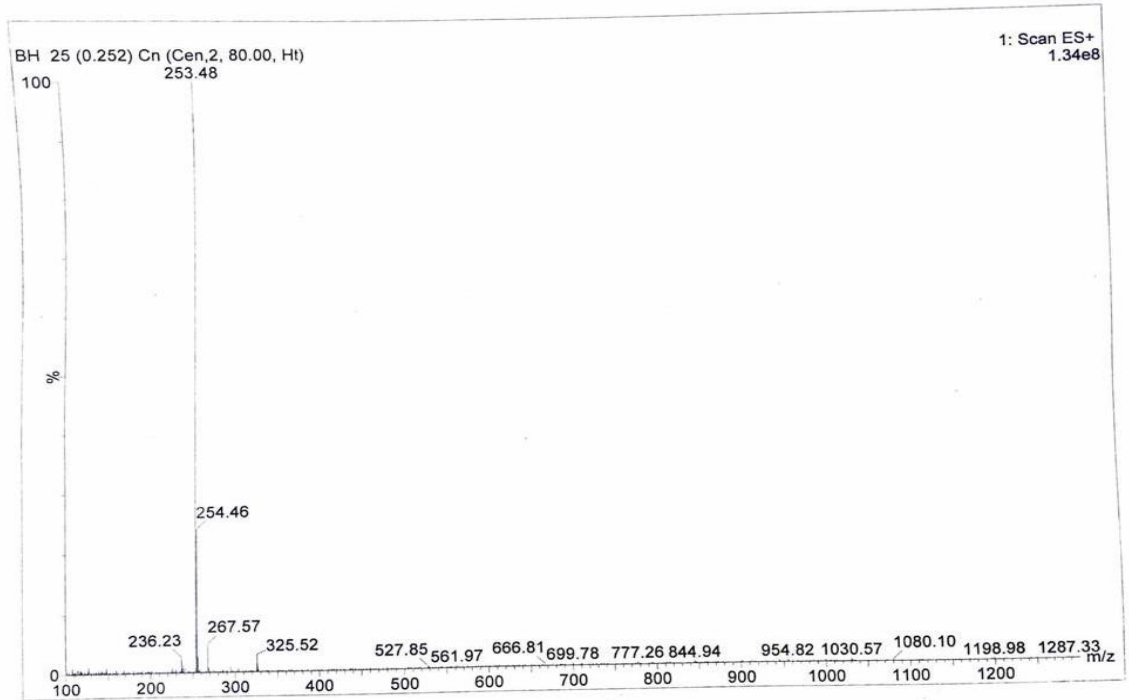
Kütle m/z (ESI^+): 253 $[\text{M}+\text{H}]$ (%100)



Şekil 3.3. Bileşik 3' ün ^1H -NMR spektrumu

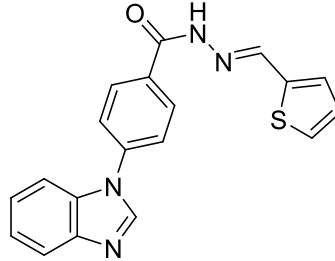


Şekil 3.4. Bileşik 3'ün ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.5. Bileşik 3'ün Kütle Spektrumu

3.1.4. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-(tiyofen-2-il-metilen)benzohidrazit (4)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (0.1 g, 0.4 mol) ve 2-tiyofen karboksaldehit (44.5 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim % 45,6 , 62.6mg) (E.n. 234)

Elementel Analiz: C₁₉H₁₄N₄OS

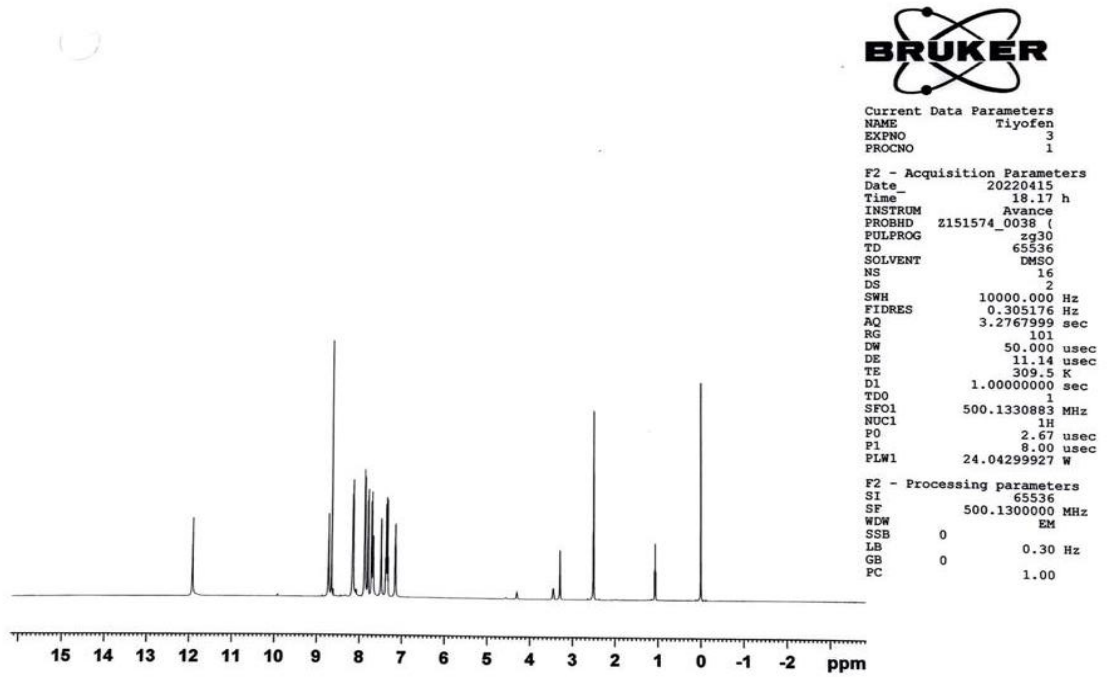
Hesaplanan: C:65,88 H:4,07 N:16,17 S:9,25

Bulunan : C:65,65 H:4,18 N:15,92 S:8,99

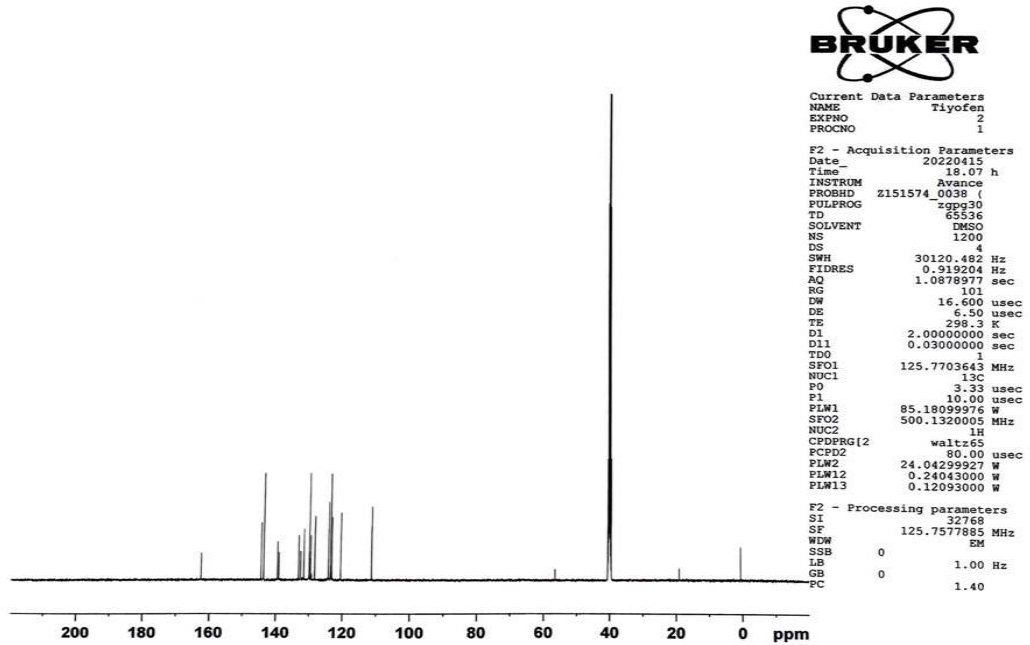
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.16 (s,1H), 7.33-7.40 (m,2H), 7.50 (s,1H), 7.69-7.73 (m,2H), 7.81 (d,1H,*J*=7.5), 7.89 (d,2H, *J*=7.5), 8.16 (d,2H, *J*=7.5), 8.66 (s,1H), 8.73 (s,1H), 11.93 (s,1H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.5, 144.5, 143.7, 139.5, 139.1, 133.1, 132.6, 131.6, 129.9, 129.6, 128.4, 124.2, 123.6, 123.5, 120.6, 111.3.

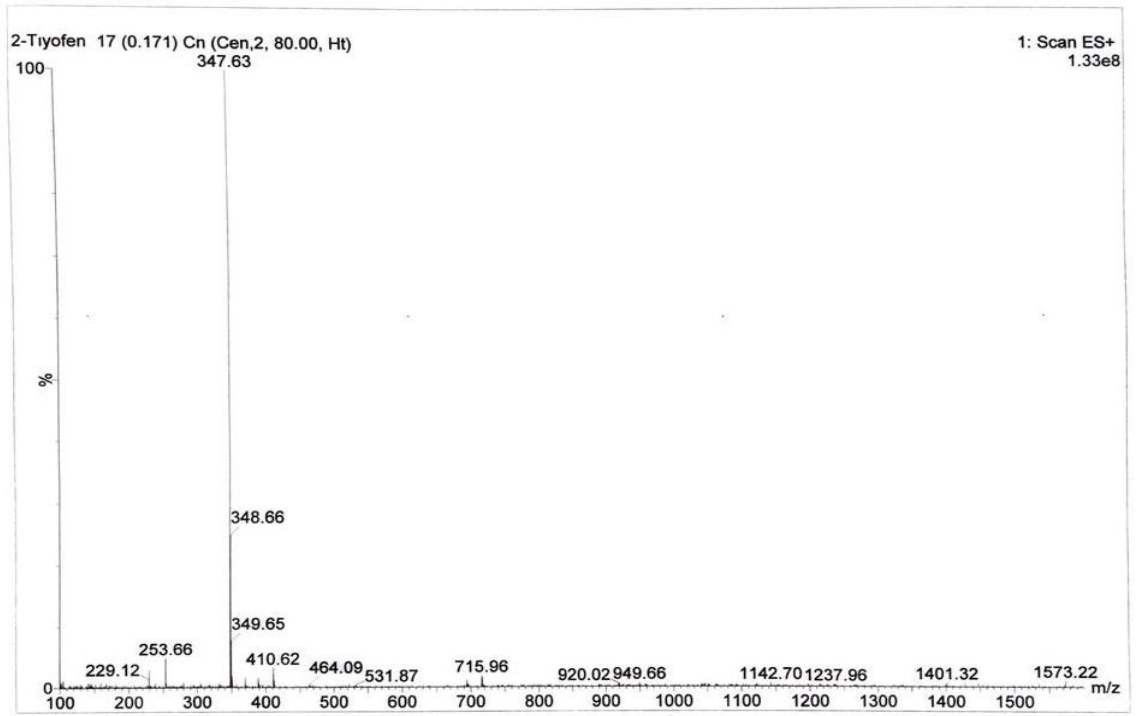
Kütle *m/z* (ESI⁺): 347 [M+H] (%100)



Şekil 3.6. Bileşik 4' ün ^1H -NMR spektrumu

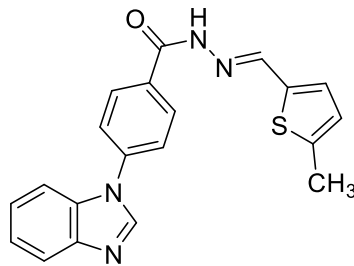


Şekil 3.7. Bileşik 4' ün ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.8. Bileşik 4' ün Kütle spektrumu

3.1.5. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-((5-metiltiyofen-2-il)metilen)benzohidrazit (5)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 5-metil-2-tiyofen karboksaldehit (50,1 mg, 0.4 mol) absölü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim % 86, 121,3 mg) (E.n. 236 °C)

Elementel Analiz: C₂₀H₁₆N₄OS

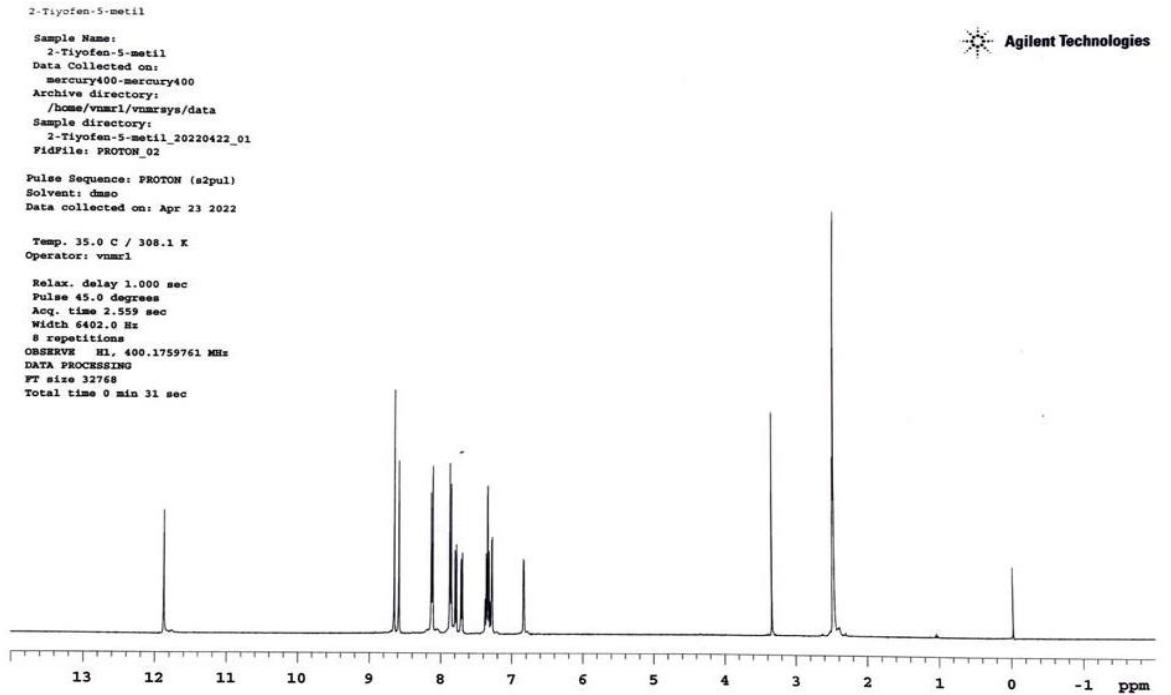
Hesaplanan: C:66,65 H:4,47 N:15,54 S:8,89

Bulunan : C:66,60 H:4,47 N:15,47 S:8,95

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 2.46 (s,DMSO *d*₆ ile üst üste) 6.83 (s,1H), 7.3 (m,3H), 7.7 (d,1H,*J*=7.2Hz), 7.75 (d,1H,*J*=9.6Hz), 7.86 (d,2H,*J*=8.8Hz), 8.12 (d,2H,*J*=8.4Hz), 8.59 (s,1H), 8.65 (s,1H), 11.88 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 161.8, 143.9, 143.3, 143.1, 142.9, 138.5, 136.7, 132.6, 132.1, 131.4, 129.4, 126.3, 123.6, 123.1, 122.7, 120.0, 110.8, 15.29.

Kütle *m/z* (ESI⁺): 361 [M+H] (%100)



Şekil 3.9. Bileşik 5'in ¹H-NMR spektrumu

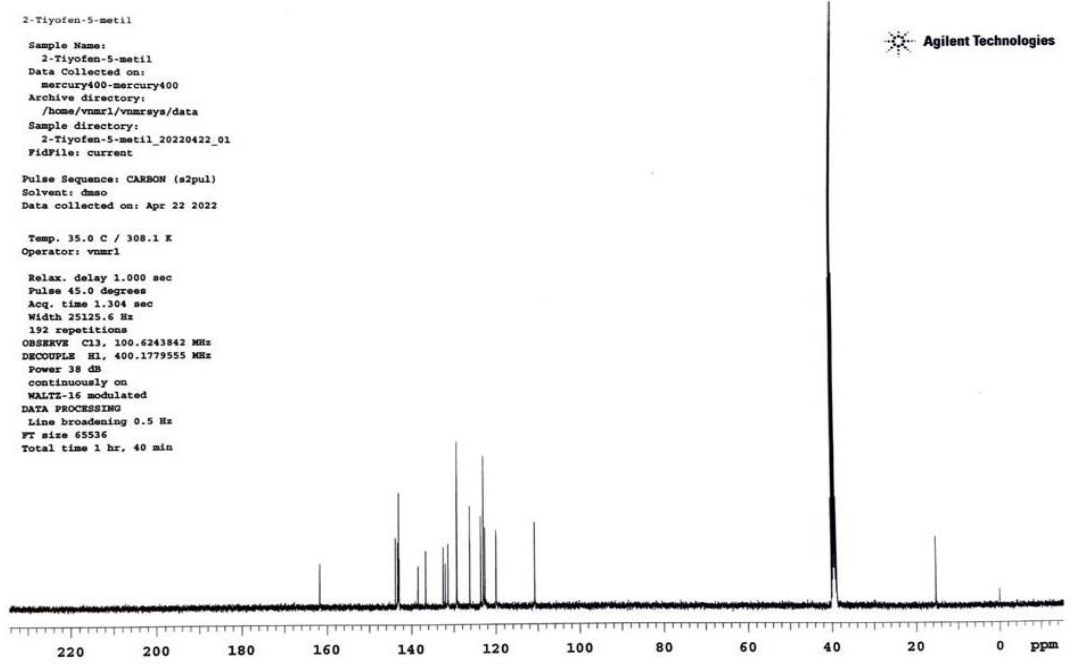
2-Tiyofen-5-metil

Sample Name:
2-Tiyofen-5-metil
Data Collected on:
Mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
2-Tiyofen-5-metil_20220422_01
FidFile: current

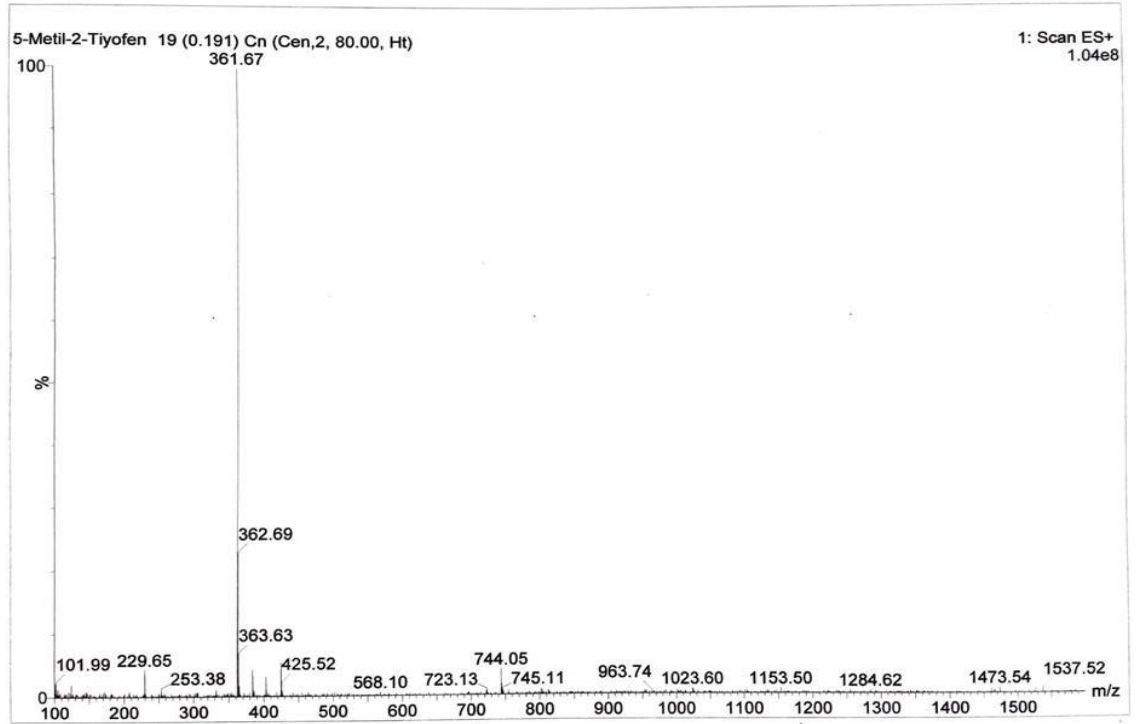
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Apr 22 2022

Temp. 35.0 C / 308.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
192 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243842 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 40 min

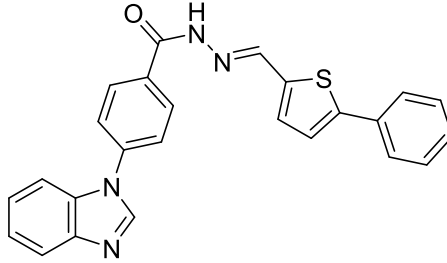


Şekil 3.10. Bileşik 5'in ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.11. Bileşik 5'in Kütle spektrumu

3.1.6. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-((5-feniltiyofen-2-il)metilen)benzohidrazit (6)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 5-fenil-2-tiyofen karboksaldehit (74,7 mg, 0.4 mol) absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %83, 140mg) (E.n. 242 °C)

Elementel Analiz: C₂₅H₁₈N₄OS

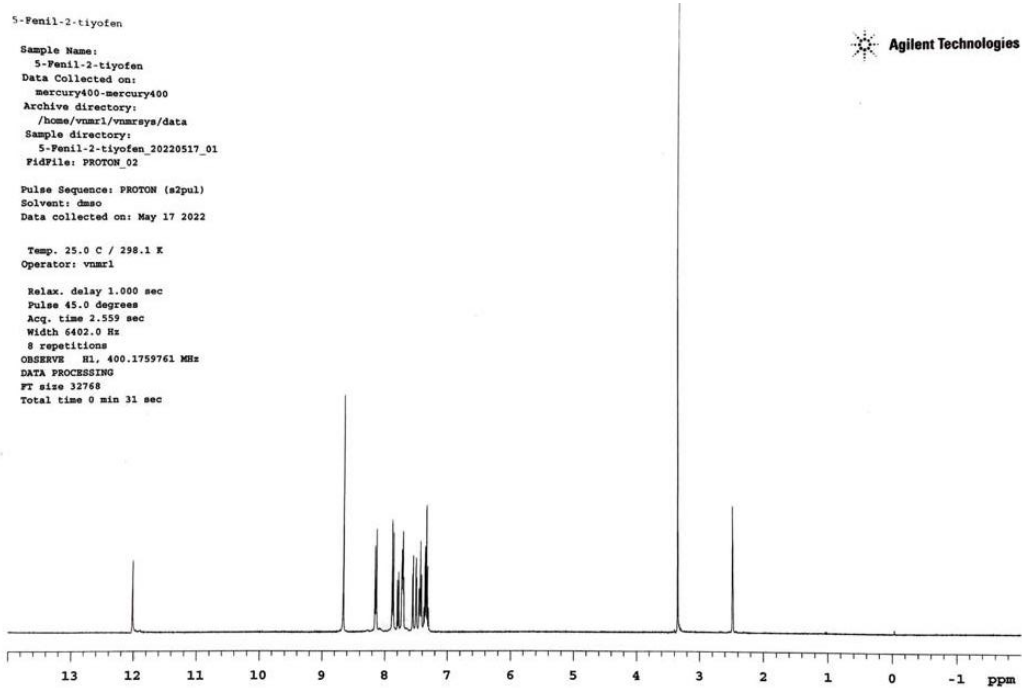
Hesaplanan: C:71,07 H:4,29 N:13,26 S:7,59

Bulunan : C:71,38 H:4,34 N:13,27 S:7,69

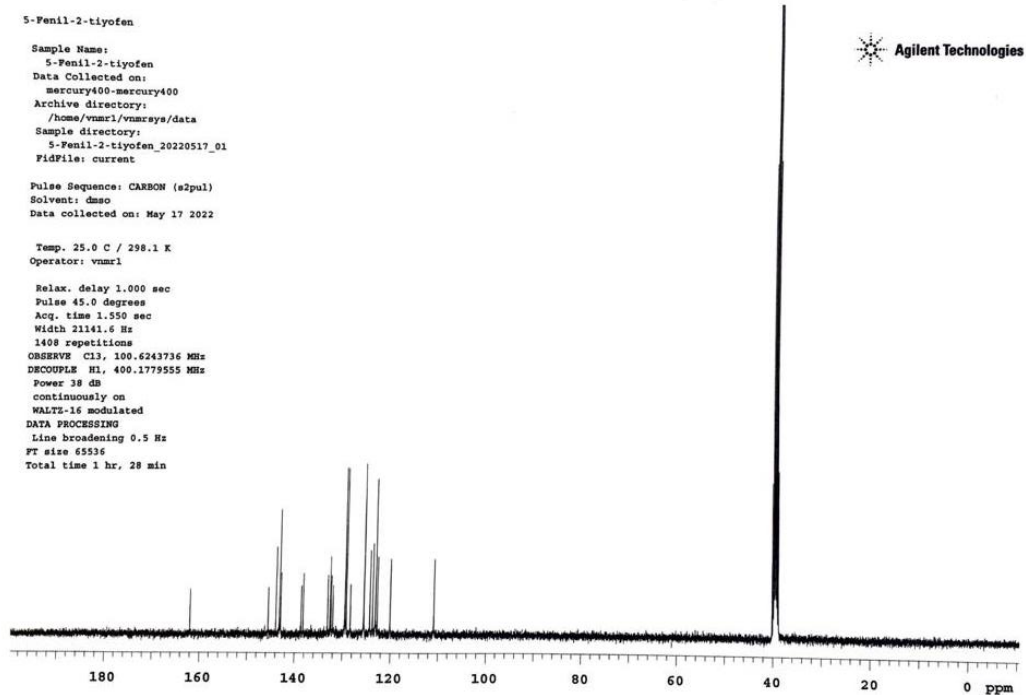
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.30-7.37 (m,3H), 7.43 (t,2H,*J*=7.6Hz), 7.50 (d,1H,*J*=4Hz), 7.55 (d,1H,*J*=3.2Hz), 7.70-7.73 (m,3H), 7.80 (d,1H,*J*=7.2Hz), 7.87 (d,2H,*J*=8.4Hz), 8.14 (d,2H,*J*=8.8Hz), 8.66 (s,2H), 12.02 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.0, 145.6, 144.0, 143.3, 143.0, 138.7, 138.3, 133.2, 132.7, 132.4, 132.1, 129.5, 129.3, 128.4, 125.6, 124.3, 123.8, 123.2, 122.8, 120.1, 110.9.

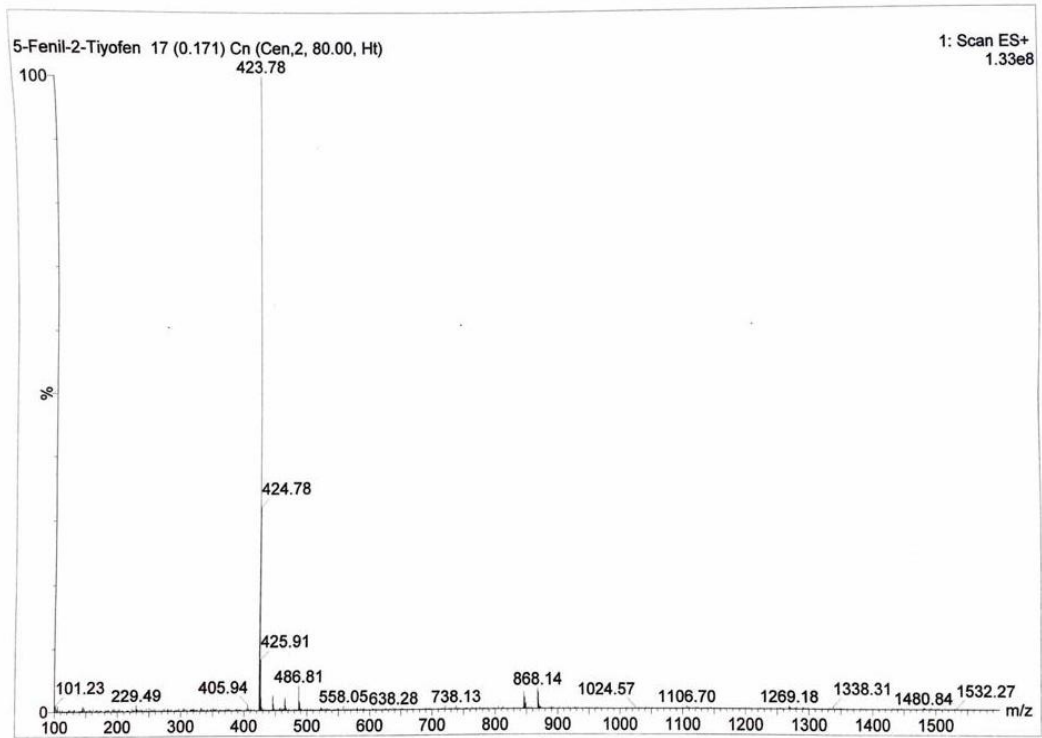
Kütle *m/z* (ESI⁺): 423 [M+H] (%100)



Şekil 3.12. Bileşik 6' nın ¹H-NMR spektrumu

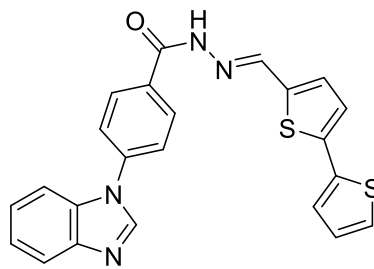


Şekil 3.13. Bileşik 6' nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.14. Bileşik 6' nın Kütle spektrumu

3.1.7. *N'*-([2,2'-bitiyofen]-5-il-metilen)-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzohidrazit (7)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 2,2'-bitiyofen-5-karboksaldehit (77.1 mg, 0.4 mol), absölü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim % 88.3 , 150 mg) (E.n. 224 °C)

Elementel Analiz: C₂₃H₁₆N₄OS₂

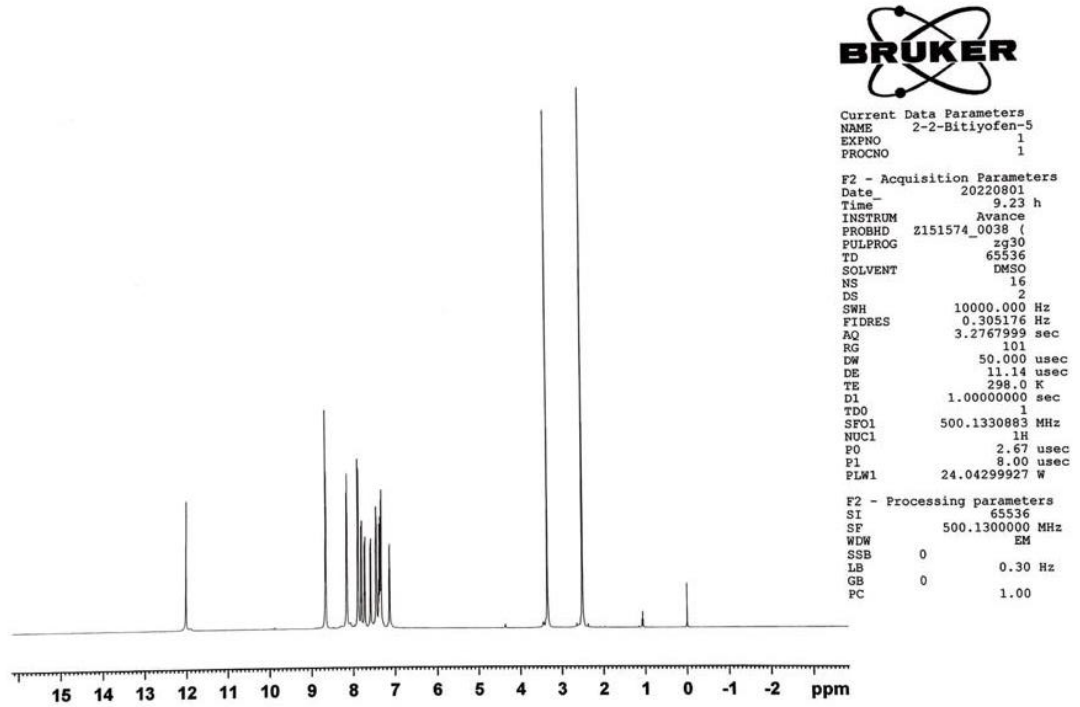
Hesaplanan: C:64,47 H:3,76 N:13,07 S:14,96

Bulunan : C:64,16 H:3,94 N:13,04 S:15,03

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.14 (t,1H), 7.34-7.40 (m,3H), 7.45-7.47 (m,2H), 7.60 (d,1H,*J*=5Hz), 7.73 (d,1H,*J*=8Hz), 7.81 (d,1H,*J*=8Hz), 7.90 (d,2H,*J*=8.5Hz), 8.67 (d,2H,*J*=8Hz), 8.17 (d,2H,*J*=8.5Hz), 12.02 (s,1H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.5, 144.5, 143.7, 143.2, 139.3, 139.2, 138.2, 136.5, 133.1, 132.6, 132.5, 130.0, 129.1, 127.0, 125.6, 124.8, 124.2, 123.6, 123.2, 120.6, 111.3.

Kütle *m/z* (ESI⁺): 429 [M+H] (%100)



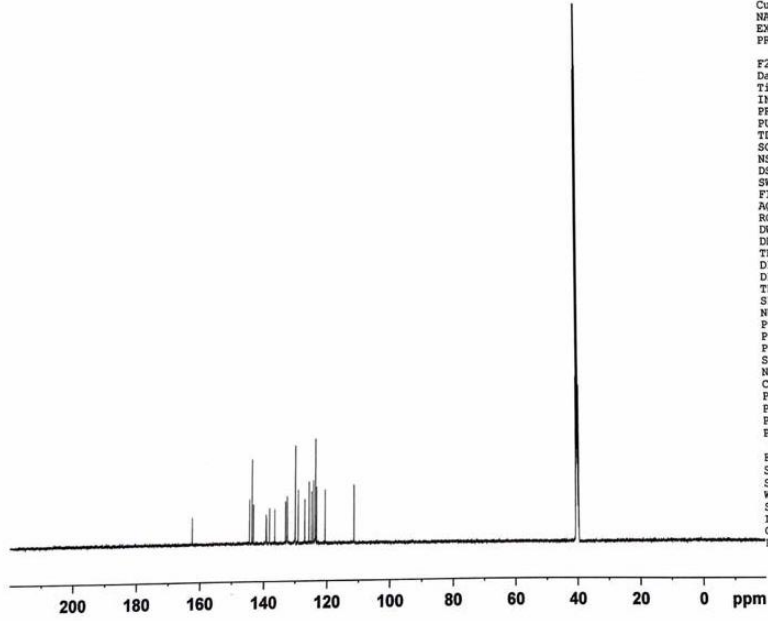
Şekil 3.15. Bileşik 7' nin ¹H-NMR spektrumu



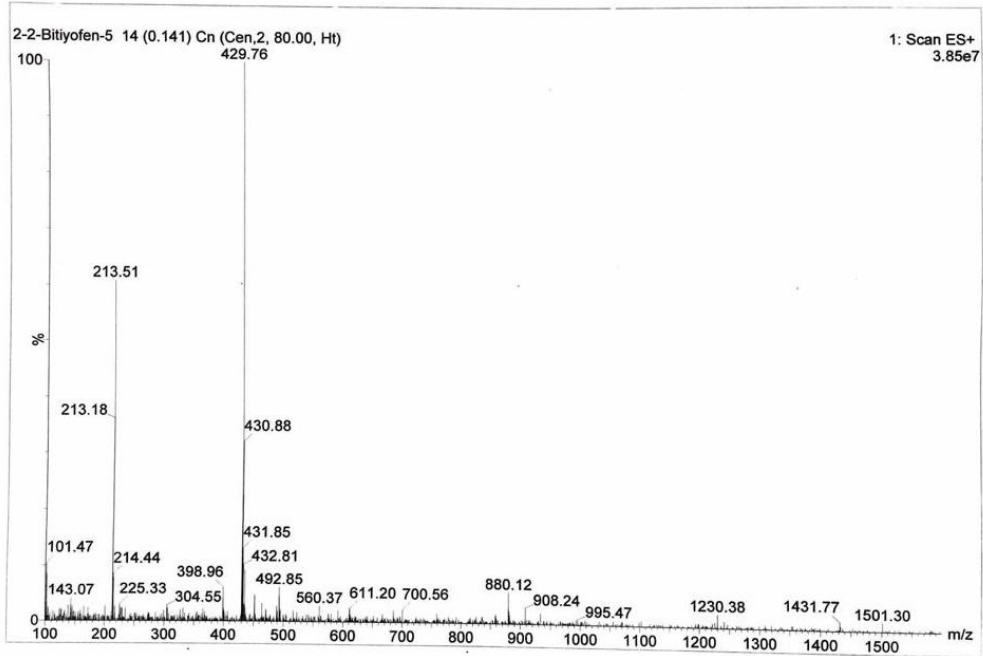
Current Data Parameters
NAME 2-2-Bitiyofen-5
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20220801
Time 10.34 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (zpgg30)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 1300
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 101
DW 16.600 usec
DE 6.50 usec
TE 298.8 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 125.7703643 MHz
NUC1 13C
P0 3.33 usec
P1 10.00 usec
PLW1 85.18099976 W
SFO2 500.1320005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz65
PCPD2 80.00 usec
PLW2 24.04299927 W
PLW12 0.24043000 W
PLW13 0.12093000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577885 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

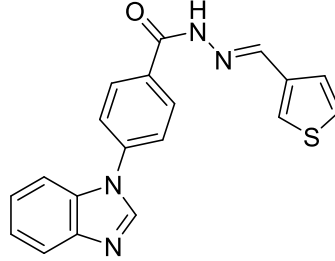


Şekil 3.16. Bileşik 7' nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.17. Bileşik 7' nin Kütle spektrumu

3.1.8. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-*N'*-(tiyofen-3-il-metilen)benzohidrazit (8)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 3-tiyofen karboksaldehit (44.5 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim % 81.6, 112 mg) (E.n. 236 °C)

Elementel Analiz: C₁₉H₁₄N₄OS

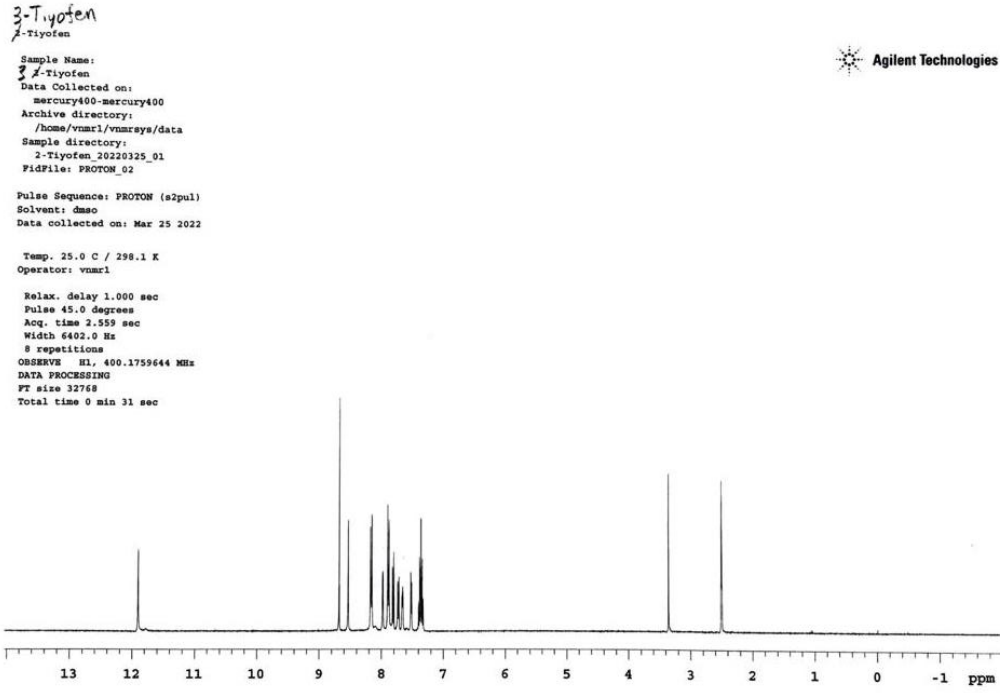
Hesaplanan: C:65,88 H:4,07 N:16,17 S:9,25

Bulunan: C:65,91 H:4,00 N:16,08 S:9,33

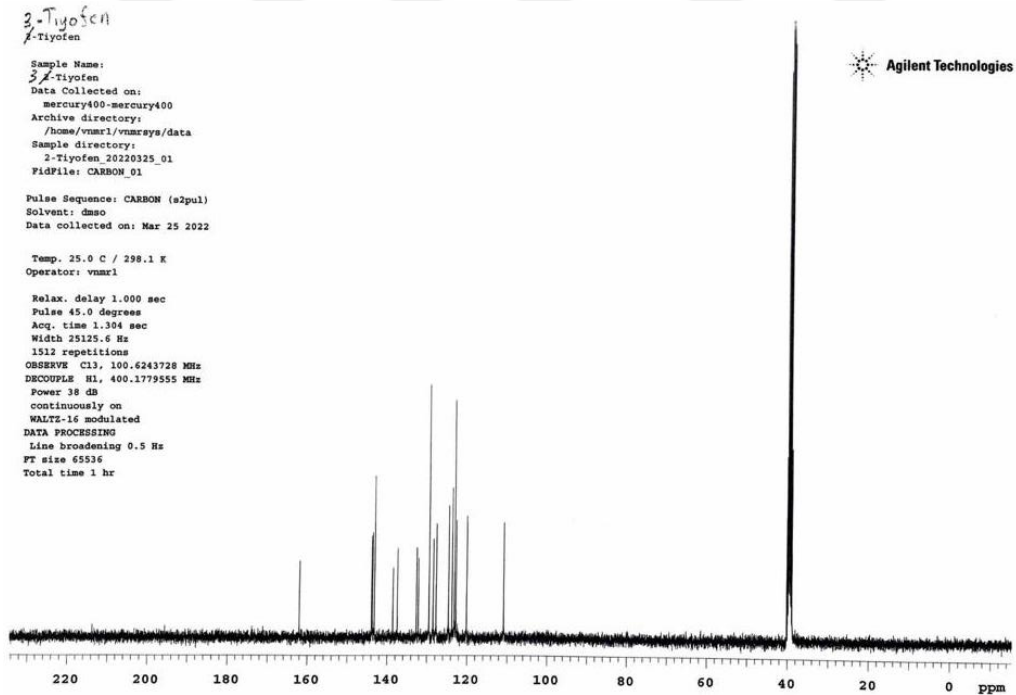
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.32-7.40 (m,2H), 7.51 (d,1H,*J*=4.8), 7.65-7.67 (m,1H), 7.72 (d,1H,*J*=7.6Hz), 7.81 (dd,1H,*J*=7.2&2Hz), 7.89 (d,2H,*J*=8.4), 7.98 (d,1H,*J*=2Hz), 8.16 (d,2H,*J*=8Hz), 8.53 (s,1H), 8.68 (s,1H), 11.90 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.1, 144.0, 143.8, 143.3, 138.6, 137.5, 132.7, 132.2, 129.5, 128.5, 127.8, 124.7, 127.8, 123.2, 122.8, 120.1, 110.9.

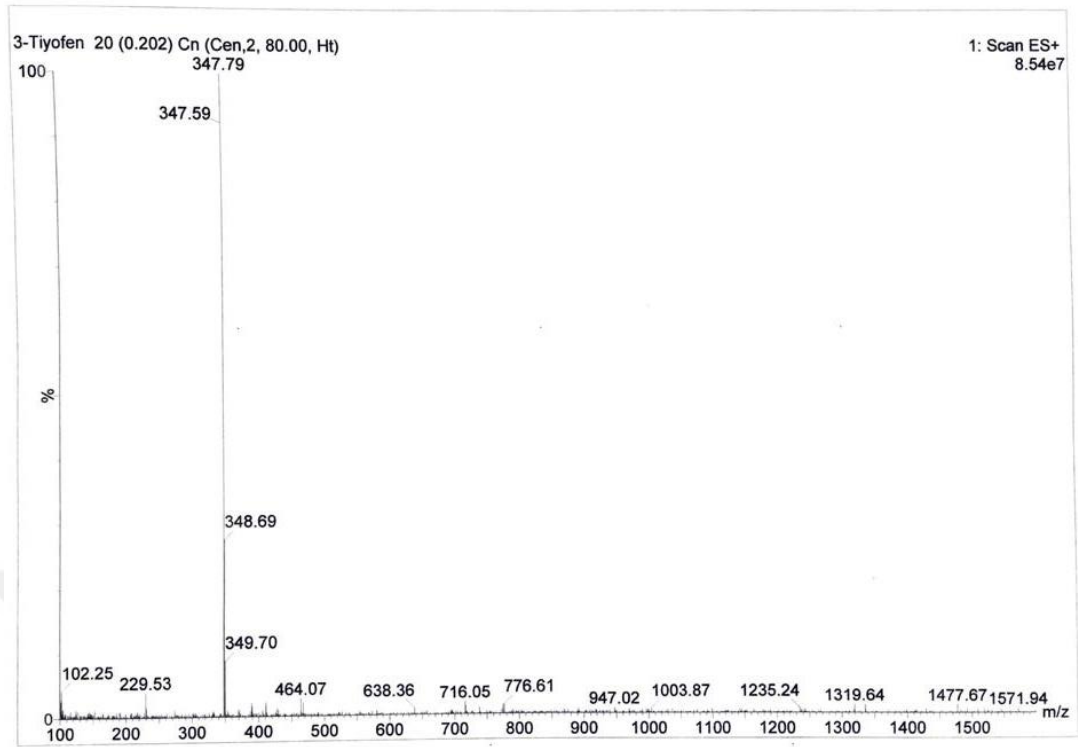
Kütle *m/z* (ESI⁺): 347 [M+H] (%100)



Şekil 3.18. Bileşik 8' in ^1H -NMR spektrumu

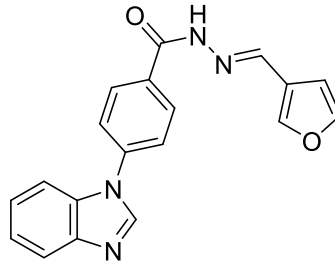


Şekil 3.19. Bileşik 8' in ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.20. Bileşik 8'in Kütle spektrumu

3.1.9. 4-(1H-Benzimidazol-1-il)-N'-(furan-3-il-metilen)benzohidrazit (9)



4-(1H-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 3-furan karboksaldehit (38.12 mg, 0.4 mol), absö etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzölerek kurutuldu. (Verim % 95, 125 mg) (E.n. 206 °C)

Elementel Analiz: C₁₉H₁₄N₄O₂

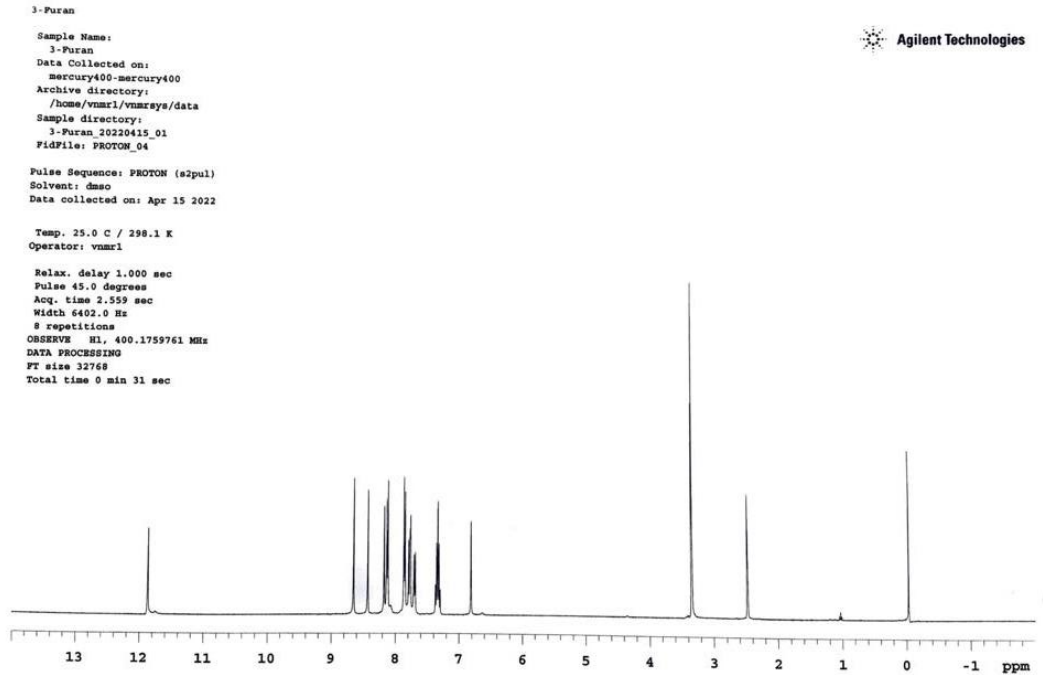
Hesaplanan: C:65,51 H:4,63 N:16,08

Bulunan: C:65,11 H:4,68 N:15,82

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 6.81 (s,1H), 7.30-7.37 (m,2H), 7.70 (d,1H,*J*=7.6Hz), 7.66-7.97 (m,2H), 7.86 (d,2H,*J*=8.8Hz), 8.13 (d,2H,*J*=8.4Hz), 8.18 (s,1H), 8.43 (s,1H), 8.65 (s,1H), 11.87 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 161.9, 145.5, 144.8, 143.9, 143.2, 140.9, 138.5, 132.6, 132.1, 129.4, 123.7, 123.1, 122.7, 122.5, 120.0, 110.8, 107.1.

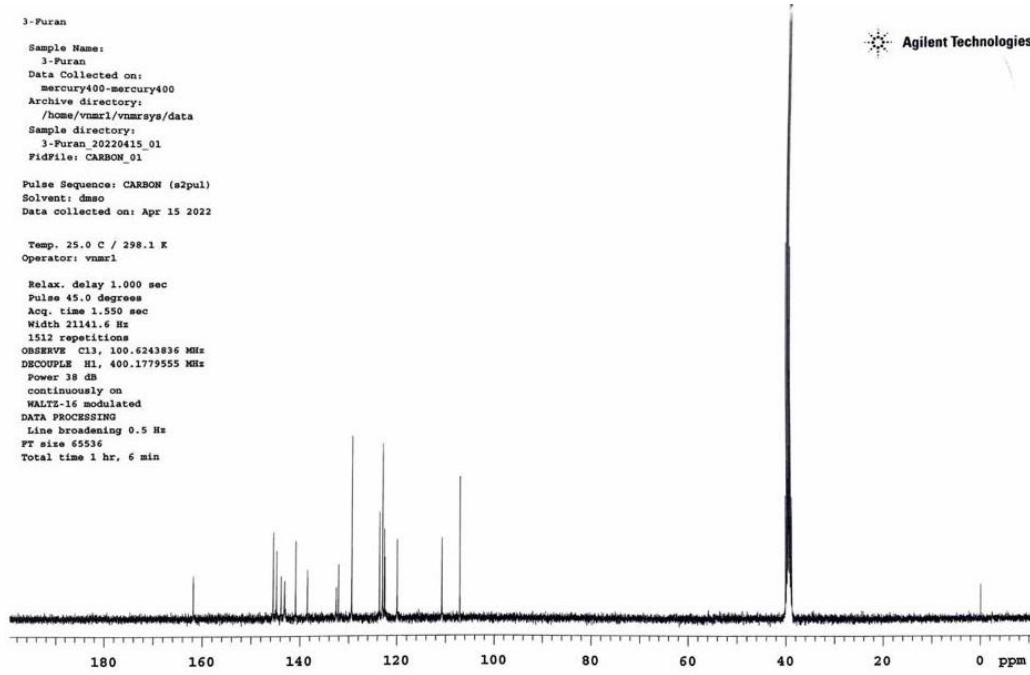
Kütle *m/z* (ESI⁺): 331 [M+H] (%100)



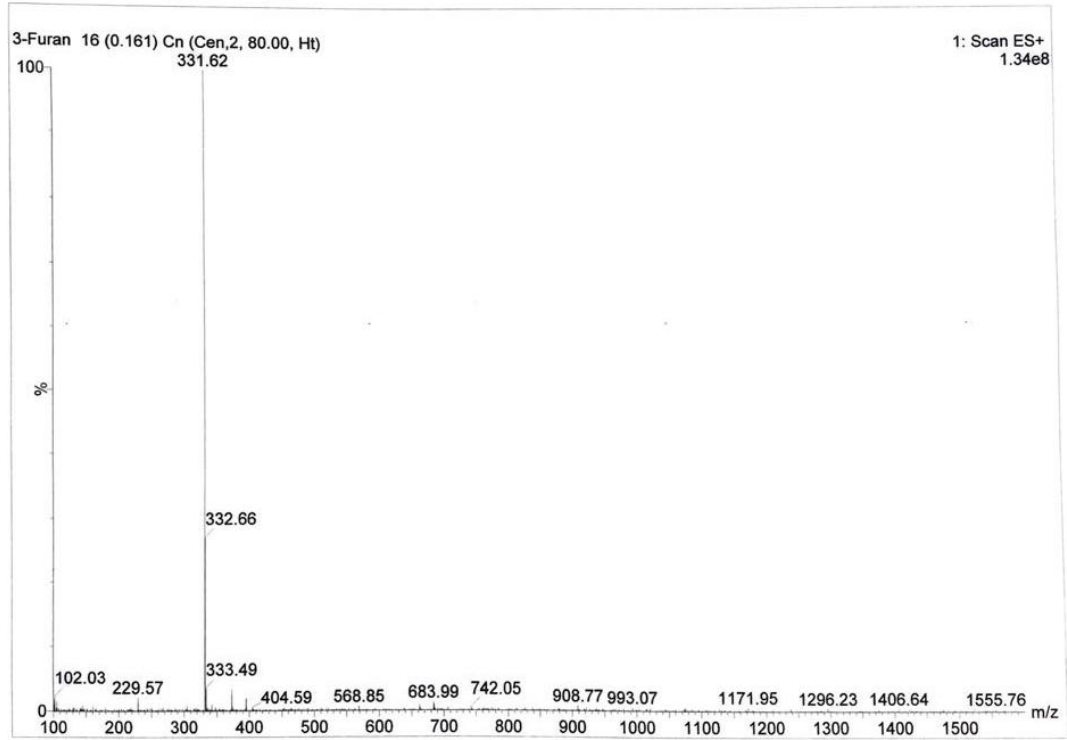
Şekil 3.21. Bileşik 9' un ¹H-NMR spektrumu

3-Furan
Sample Name:
3-Furan
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsws/data
Sample directory:
3-Furan_20220415_01
FidFile: CARBON_01
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Apr 15 2022
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1
Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
1512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243836 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 6 min

Agilent Technologies

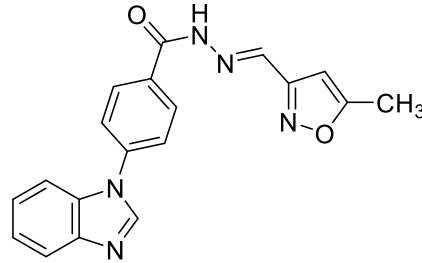


Şekil 3.22. Bileşik 9'un ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.23. Bileşik 9'un Kütle spektrumu

3.1.10. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-((5-metilizoksazol-3-il)metilen)benzohidrazit (10)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 5-metilizoksazol-3-karboksaldehit (44.09 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C’ de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim % 76, 105 mg) (E.n. 236 °C)

Elementel Analiz: C₁₉H₁₅N₅O₂

Hesaplanan: C:66,08 H:4,38 N:20,28

Bulunan: C:66,04 H:4,60 N:20,25

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 2.47 (s, DMSO-*d*₆ ile üst üste), 6.60 (s,1H), 7.33-7.40 (m,2H), 7.74 (d,1H,*J*=7.5Hz), 7.81 (d,1H,*J*=7.5Hz), 7.92 (d,2H,*J*=8Hz), 8.18 (d,1H,*J*=8Hz), 8.53 (s,1H), 8.69 (s,1H), 12.28 (s,1H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 170.9, 162.9, 160.8, 144.5, 143.7, 139.4, 138.6, 133.1, 132.1, 130.1, 124.2, 123.7, 123.3, 120.6, 111.3, 99.4, 12.25.

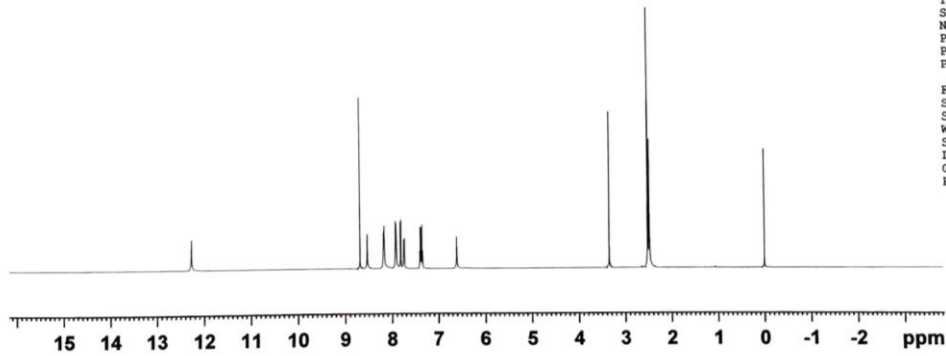
Kütle *m/z* (ESI⁺): 346 [M+H] (%100)



Current Data Parameters
NAME 5-Metilizoksazol-3-alc
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20220719
Time 13.05 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 10000.000 Hz
FIDRES 0.305176 Hz
AQ 3.2767999 sec
RG 101
DW 50.000 usec
DE 11.14 usec
TE 298.4 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 500.1330883 MHz
NUC1 1H
P0 2.67 usec
P1 8.00 usec
PLW1 24.04299927 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 500.1300000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



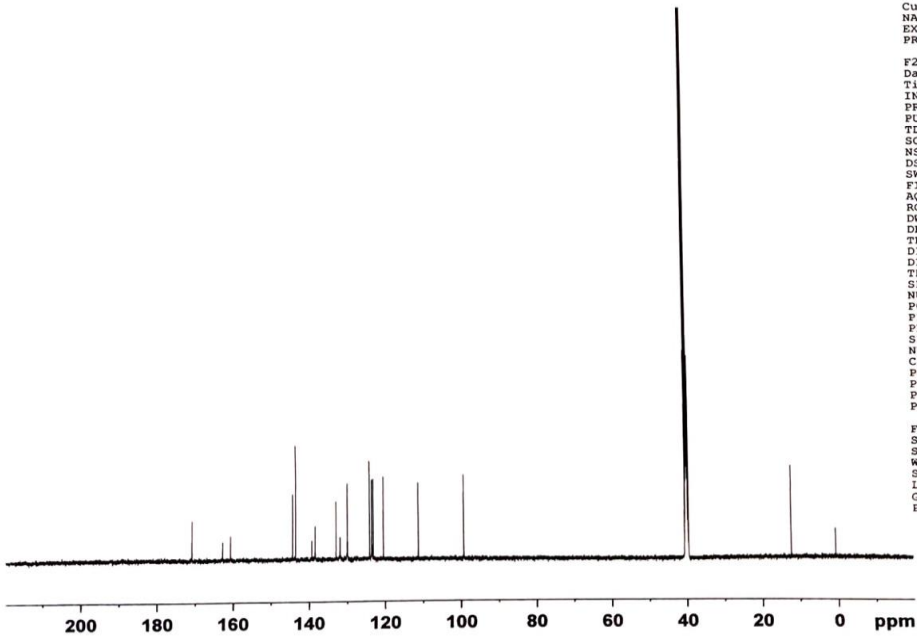
Şekil 3.24. Bileşik 10'un ^1H -NMR spektrumu



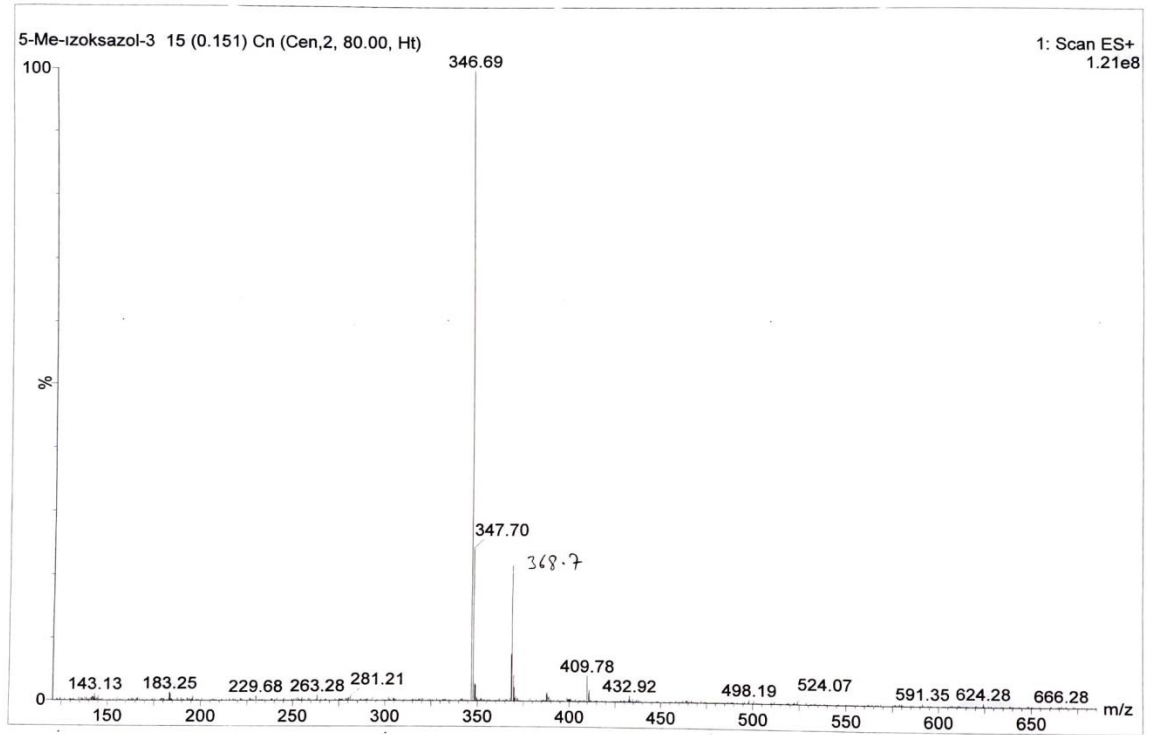
Current Data Parameters
NAME 5-Metilizoksazol-3-alc
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20220719
Time 12.35 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 1024
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 101
DW 16.600 usec
DE 6.50 usec
TE 299.1 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 125.7703643 MHz
NUC1 13C
P0 3.33 usec
F1 10.00 usec
PLW1 85.18099976 W
SFO2 500.1320005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG(2) waltz65
PCPD2 80.00 usec
PLW2 24.04299927 W
PLW12 0.24043000 W
PLW13 0.12093000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577885 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

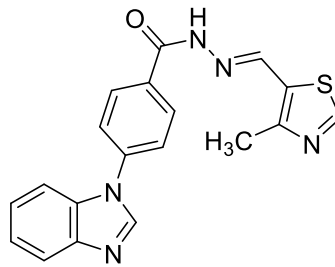


Şekil 3.25. Bileşik 10'un ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.26. Bileşik 10' un Kütle spektrumu

3.1.11. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-((4-metiltiyazol-5-il)metilen)benzohidrazit (11)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 4-metiltiyazol-5-karboksaldehit (50.46 mg, 0.4 mol), absöü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzölerek kurutuldu. (Verim % 97, 140.3 mg) (E.n. 232 °C)

Elementel Analiz: C₁₉H₁₅N₅OS

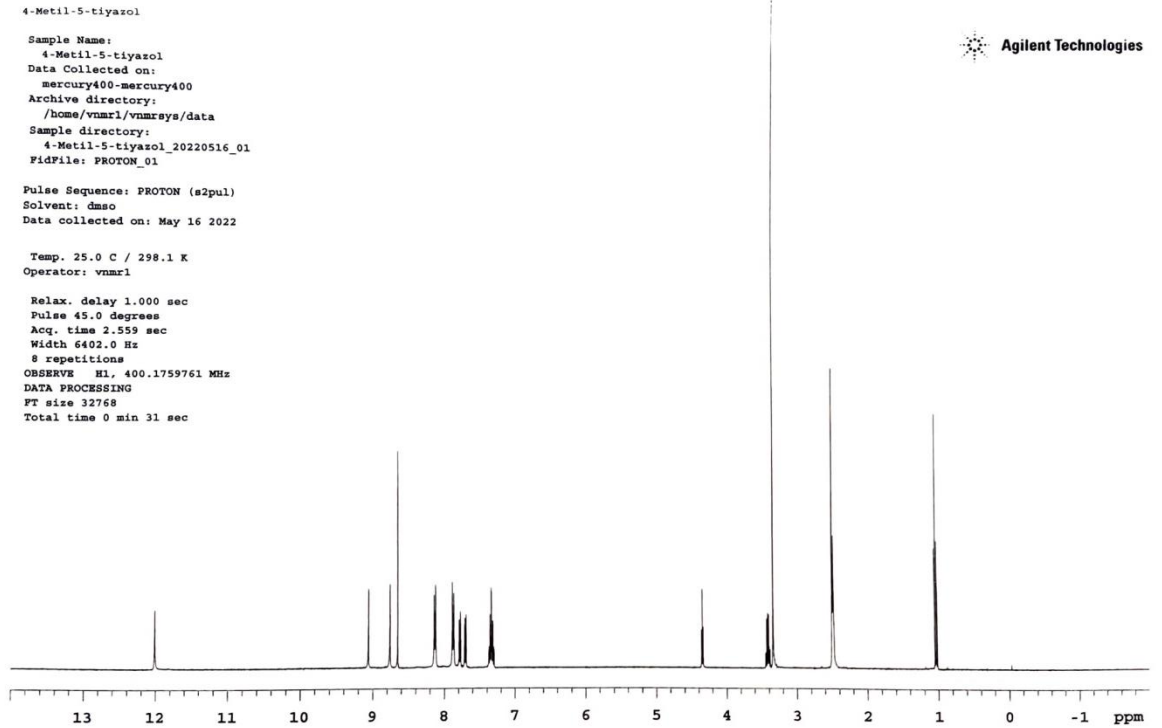
Hesaplanan: C:62.29 H:4.88 N:17.87 S:8.18

Bulunan: C:61.94 H:4.83 N:17.77 S:8.25

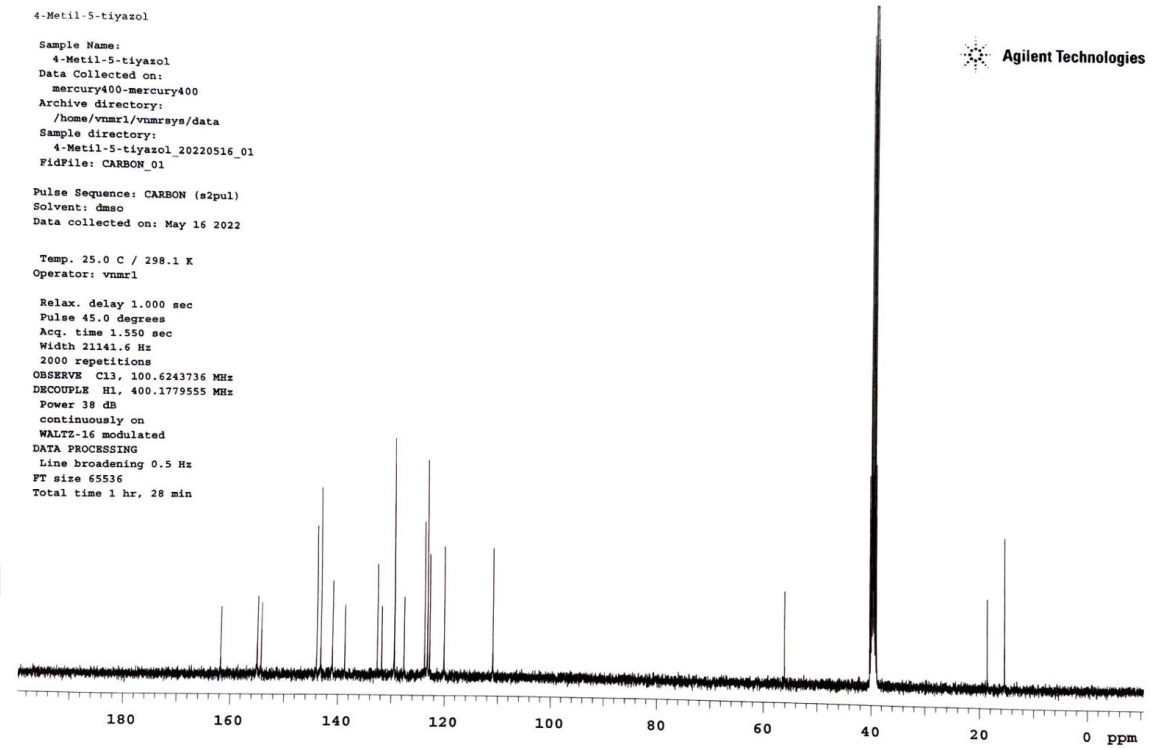
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 2.49(s,3H), 7.30-7.37 (m,2H), 7.71 (dd,1H,*J*=7.2&1.2Hz), 7.78 (dd,1H,*J*=7.2&1.6Hz), 7.88 (d,2H,*J*=8.4Hz), 8.13 (d,2H,*J*=8.4Hz), 8.65 (s,1H), 8.76 (s,1H), 9.06 (s,1H), 12.02 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 161.8, 155.1, 154.3, 144.0, 143.2, 141.1, 138.8, 132.6, 131.8, 129.5, 127.6, 123.8, 123.2, 122.8, 120.1, 110.9, 18.5.

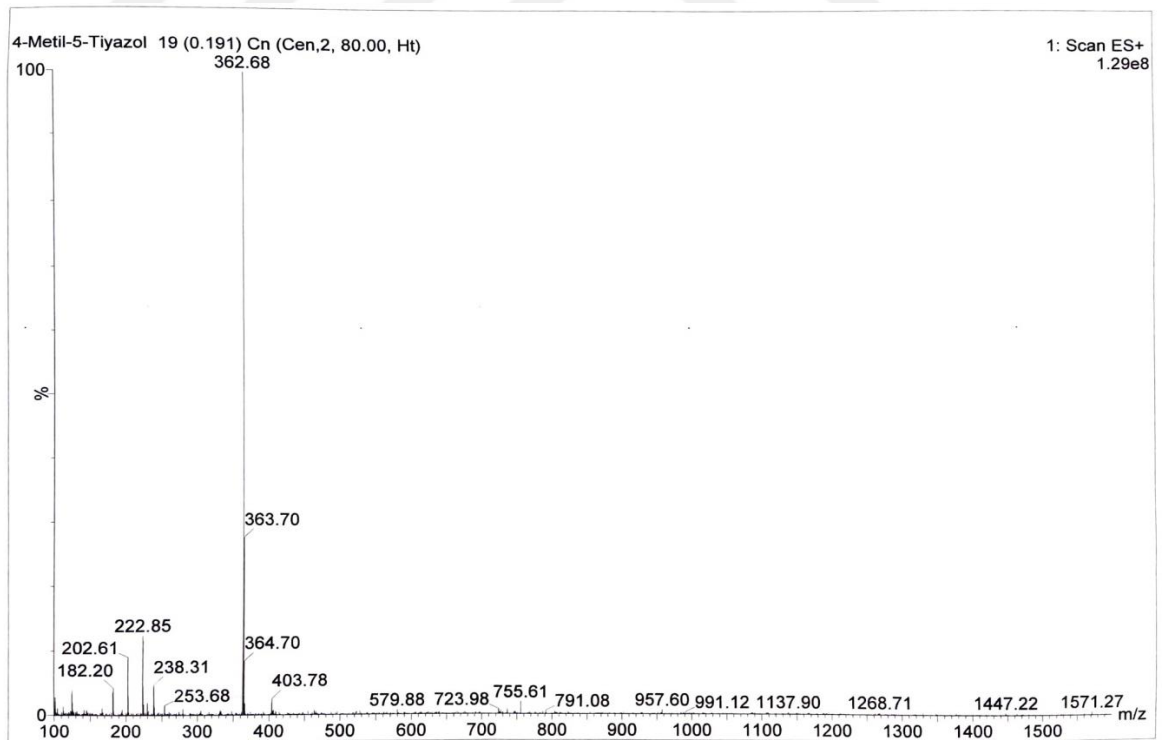
Kütle *m/z* (ESI⁺): 362 [M+H] (%100)



Şekil 3.27. Bileşik 11' in ¹H-NMR spektrumu

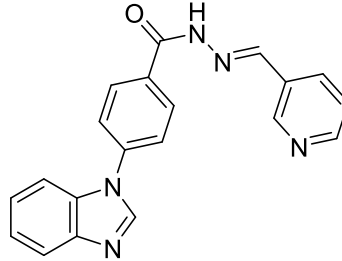


Şekil 3.28. Bileşik 11' in ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.29. Bileşik 11' in Kütle spektrumu

3.1.12. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-(piridin-3-il-metilen)benzohidrazit (12)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 3-piridinkarboksaldehit (42.46 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim % 62, 84 mg) (E.n. 243 °C)

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅N₅O

Hesaplanan: C:70.37 H:4.43 N:20.52

Bulunan: C:70.59 H:4.67 N:20.61

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.30-7.38 (m,2H), 7.47-7.50 (m,1H), 7.71 (d,1H,*J*=7.6Hz), 7.79 (d,1H,*J*=7.6Hz), 7.88 (d,2H,*J*=8.4Hz), 8.14-8.18 (m,3H), 8.53 (s,1H), 8.61 (d,1H,*J*=7.6), 8.67 (s,1H), 8.87 (s,1H), 12.18 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.3, 150.8, 148.9, 145.3, 144.0, 143.3, 138.8, 133.5, 132.7, 131.9, 130.2, 129.6, 124.1, 123.8, 123.2, 122.8, 120.1, 110.9.

Kütle *m/z* (ESI⁺): 342 [M+H] (%100)

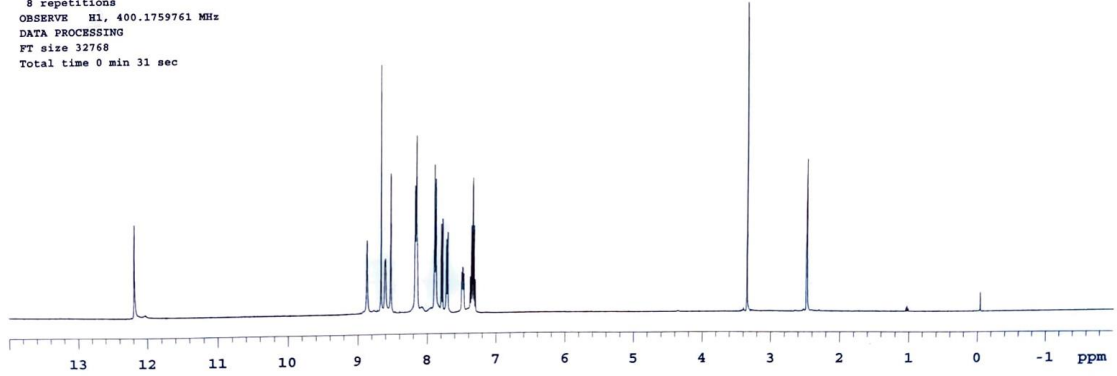
H2

Sample Name:
H2
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrdata
Sample directory:
H2_20210226_01
FidFile: PROTON_01

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Feb 26 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Şekil 3.30. Bileşik 12' nin ¹H-NMR spektrumu

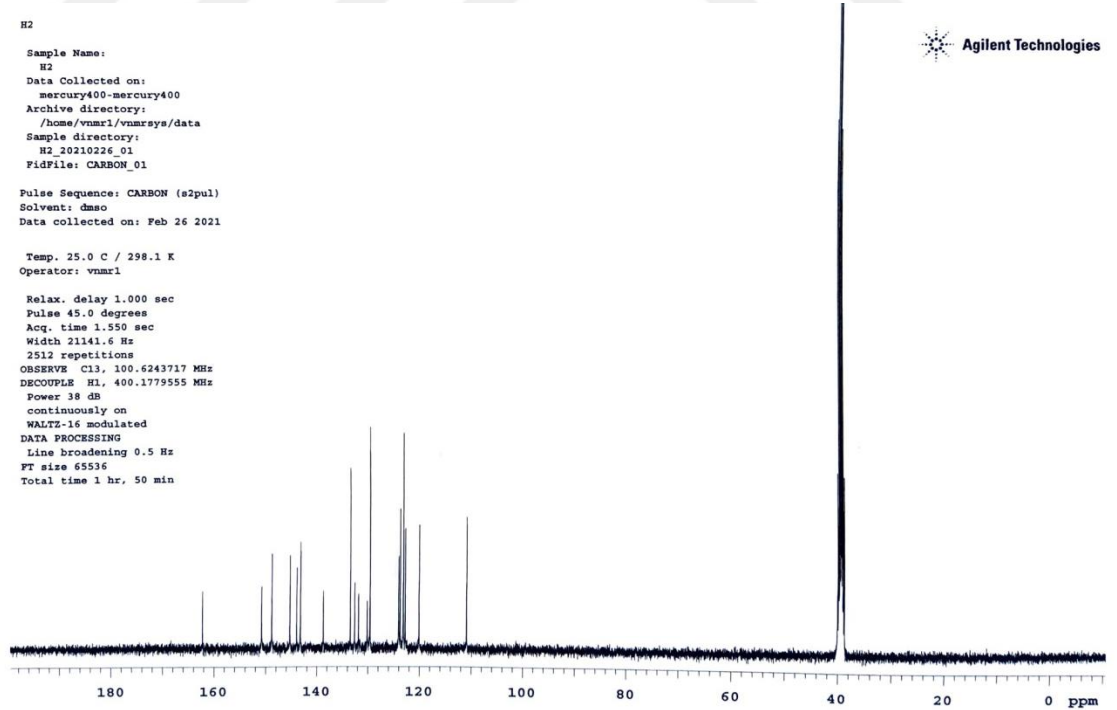
H2

Sample Name:
H2
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrdata
Sample directory:
H2_20210226_01
FidFile: CARBON_01

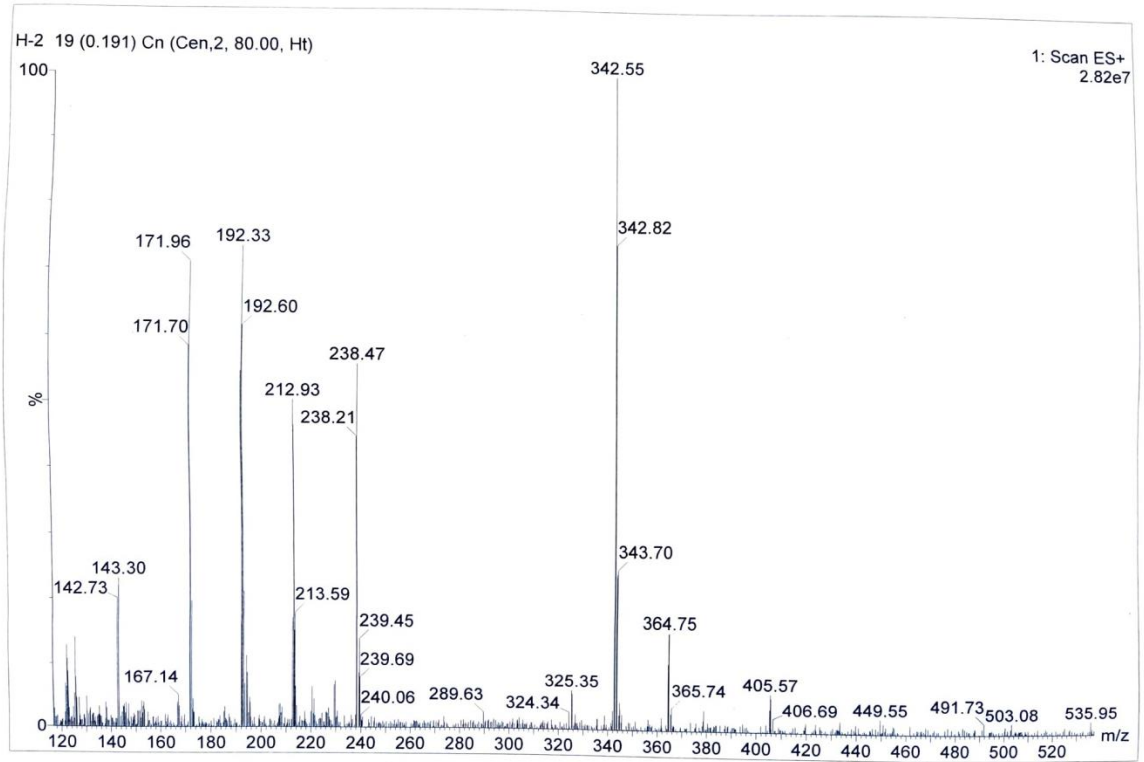
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Feb 26 2021

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
2512 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243717 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 50 min

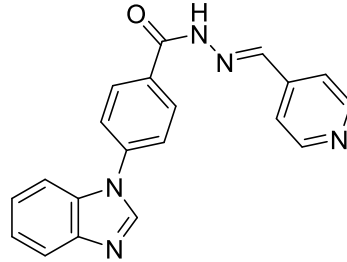


Şekil 3.31. Bileşik 12'nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.32. Bileşik 12' nin Kütle spektrumu

3.1.13. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-(piridin-4-il-metilen)benzohidrazit (13)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 4-piridinkarboksaldehit (42.46 mg, 0.4 mol), absölu etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzölerek kurutuldu. (Verim % 82, 112 mg) (E.n. 280 °C)

Elementel Analiz: C₂₀H₁₅N₅O

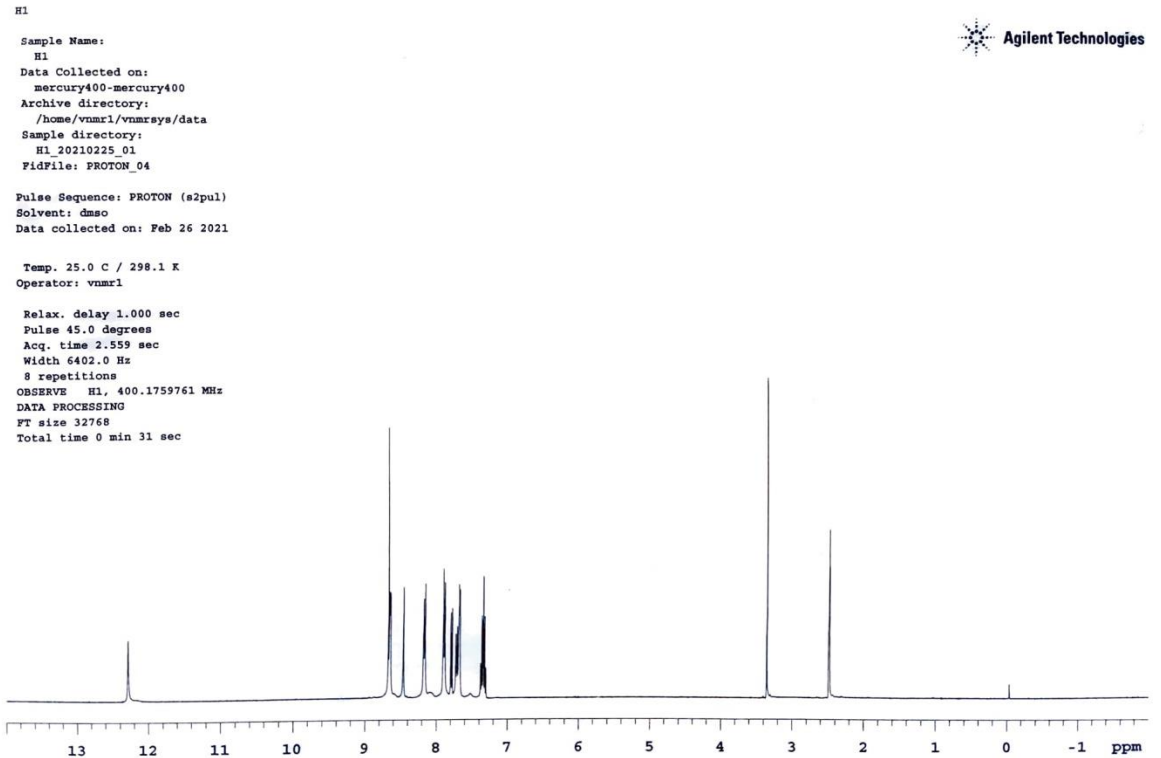
Hesaplanan: C:70.37 H:4.43 N:20.52

Bulunan: C:70.66 H:4.55 N:20.63

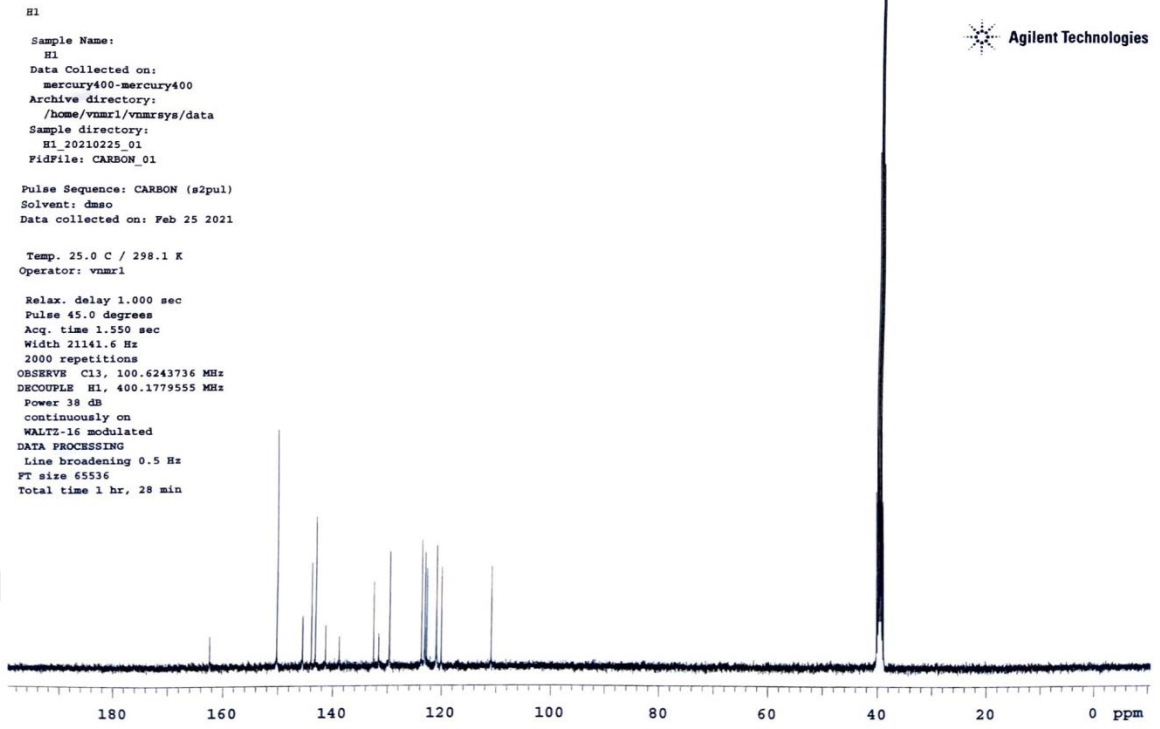
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.30-7.38 (m,2H), 7.67-7.73 (m,3H), 7.79 (d,1H,*J*=8Hz), 7.89 (d,2H,*J*=8Hz), 8.17 (d,2H,*J*=8Hz), 8.46 (s,1H), 8.65 (s+d,3H), 12.29 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.4, 150.3, 145.6, 144.0, 143.3, 141.4, 138.9, 132.6, 131.7, 129.7, 123.8, 123.2, 122.8, 121.1, 120.1, 110.9.

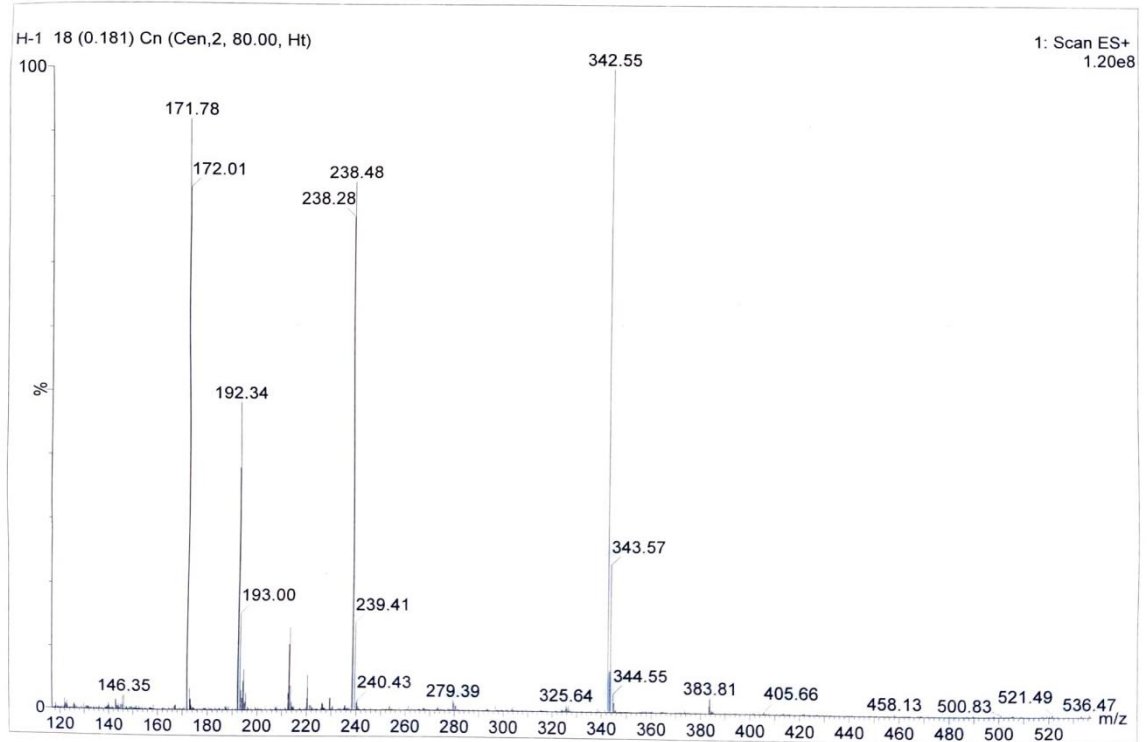
Kütle *m/z* (ESI⁺): 342 [M+H] (%100)



Şekil 3.33. Bileşik 13' ün ¹H-NMR spektrumu

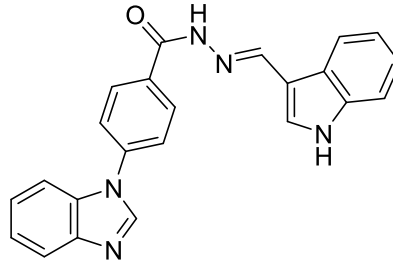


Şekil 3.34. Bileşik 13' ün ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.35. Bileşik 13' ün Kütle spektrumu

3.1.14. *N'*-((1*H*-indol-3-il)metilen)-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzohidrazit (14)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile indol-3-karboksaldehit (57.6 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %72 , 108 mg) (E.n. 181 °C)

Elementel Analiz: C₂₃H₁₇N₅O

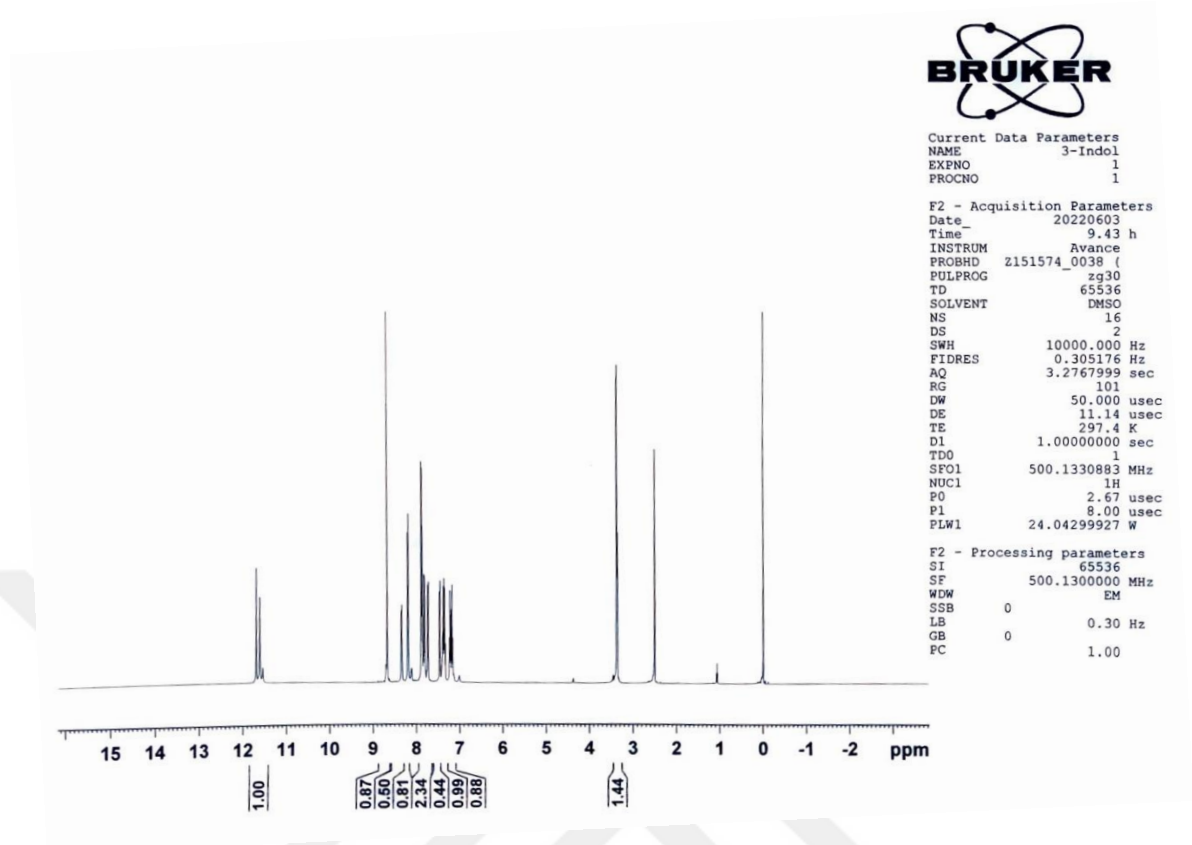
Hesaplanan: C:69.51 H:4.82 N:17.62

Bulunan: C:69.68 H:5.08 N:17.55

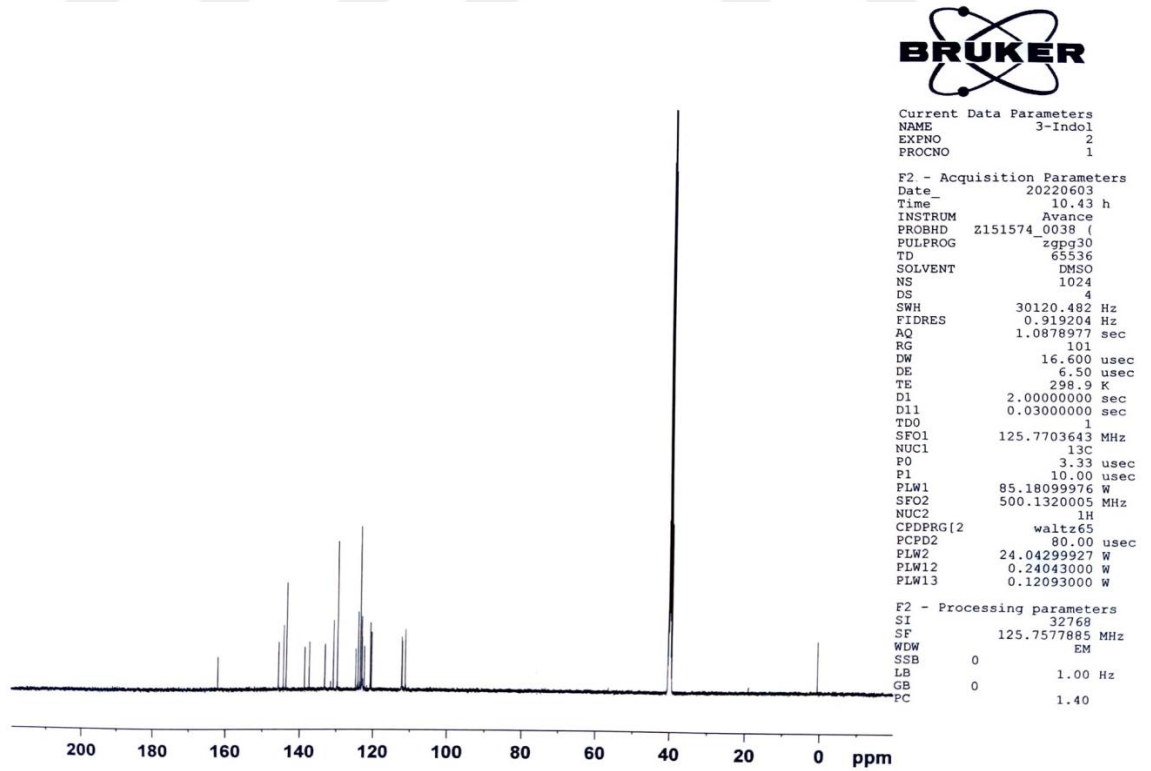
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.16-7.24 (m,2H), 7.34-7.40 (m,2H), 7.47 (d,1H,*J*=8Hz), 7.73-7.90 (m,5H), 8.20 (d,2H,*J*=8Hz), 8.35 (d,1H,*J*=8Hz), 8.68 (s,2H), 11.63 (s,1H), 11.71 (s,1H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.0, 145.8, 144.5, 143.7, 138.8, 137.5, 133.3, 133.2, 131.0, 129.9, 124.8, 124.2, 123.6, 123.2, 123.1, 122.5, 120.9, 120.5, 112.3, 112.2, 111.3.

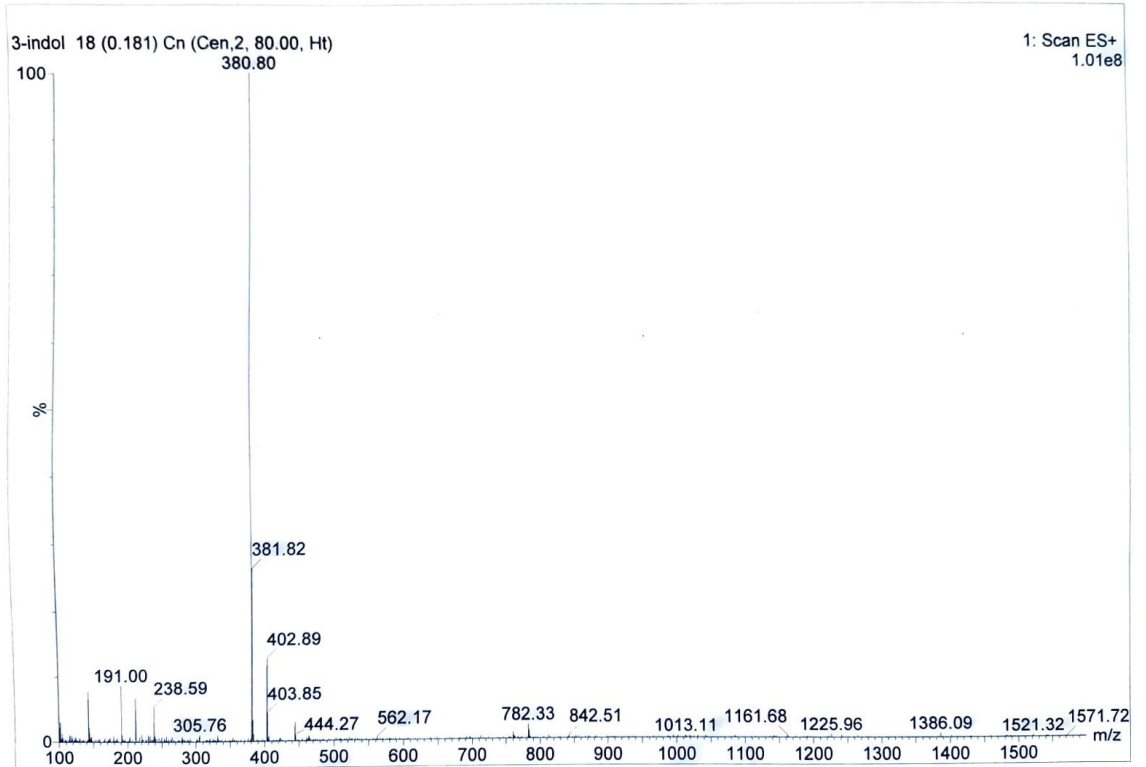
Kütle *m/z* (ESI⁺): 380 [M+H] (%100)



Şekil 3.36. Bileşik 14' ün ^1H -NMR spektrumu

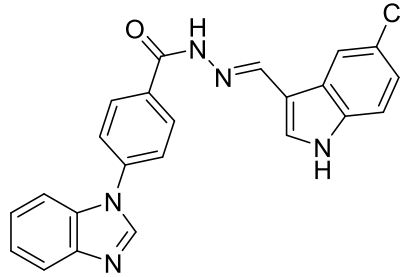


Şekil 3.37. Bileşik 14' ün ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.38. Bileşik 14' ün Kütle spektrumu

3.1.15. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-((5-kloro-1*H*-indol-3-il)metilen)benzohidrazit (15)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 5-kloroindol-3-karboksaldehit (71.3 mg, 0.4 mol), absö etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %88 , 145 mg) (E.n. 283 °C)

Elementel Analiz: C₂₃H₁₆ClN₅O

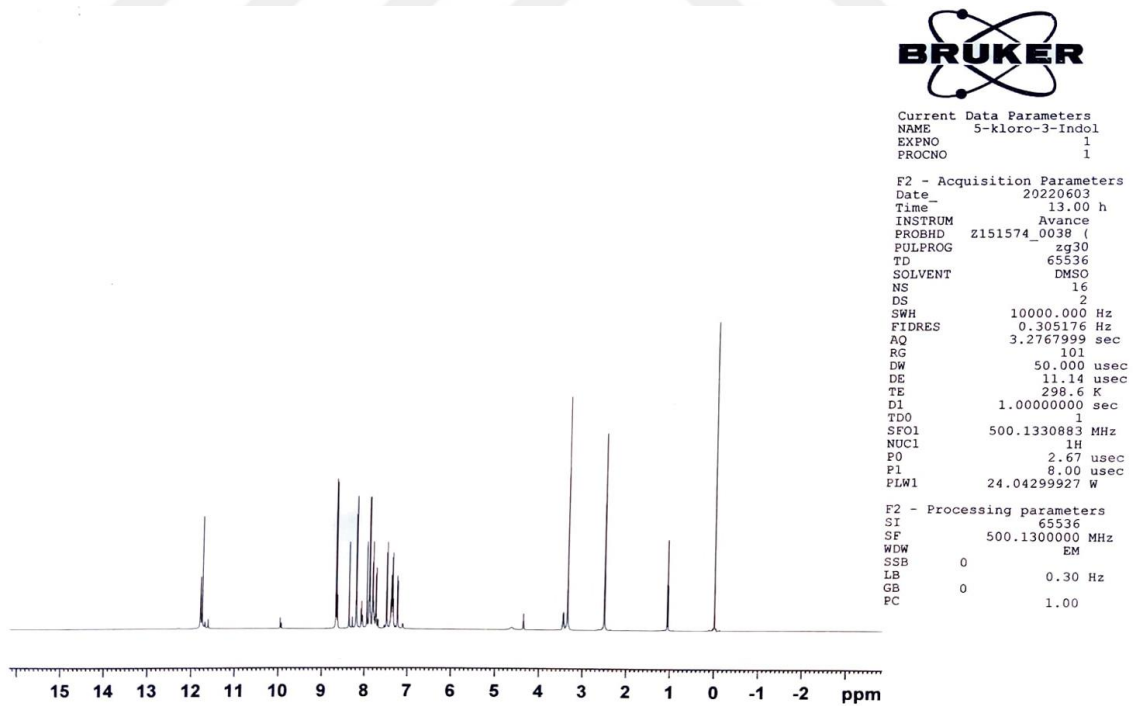
Hesaplanan: C:65.33 H:4.05 N:16.56

Bulunan: C:65.60 H:4.49 N:16.67

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.36 (d,1H,*J*=7.5Hz), 7.37-7.40 (m,2H), 7.49 (d,1H,*J*=8Hz), 7.74 (d,1H,*J*=7.5Hz), 7.80 (d,1H,*J*=4Hz), 7.86 (d,2H,*J*=8.5Hz), 7.95 (d,1H,*J*=2.5Hz), 8.20 (d,2H,*J*=8.5Hz), 8.37 (s,1H), 8.66 (d,2H,*J*=9Hz), 11.76 (s,1H), 11.80 (s,1H).

¹³C-NMR (125) MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.1, 145.2, 144.5, 143.7, 138.9, 136.0, 133.2, 133.1, 132.5, 129.8, 125.8, 125.6, 124.2, 123.6, 123.2, 123.0, 121.6, 120.6, 113.9, 111.9, 111.3.

Kütle *m/z* (ESI⁺): 414 [M+H] (100 %), 416 [M+H+2] (%34)



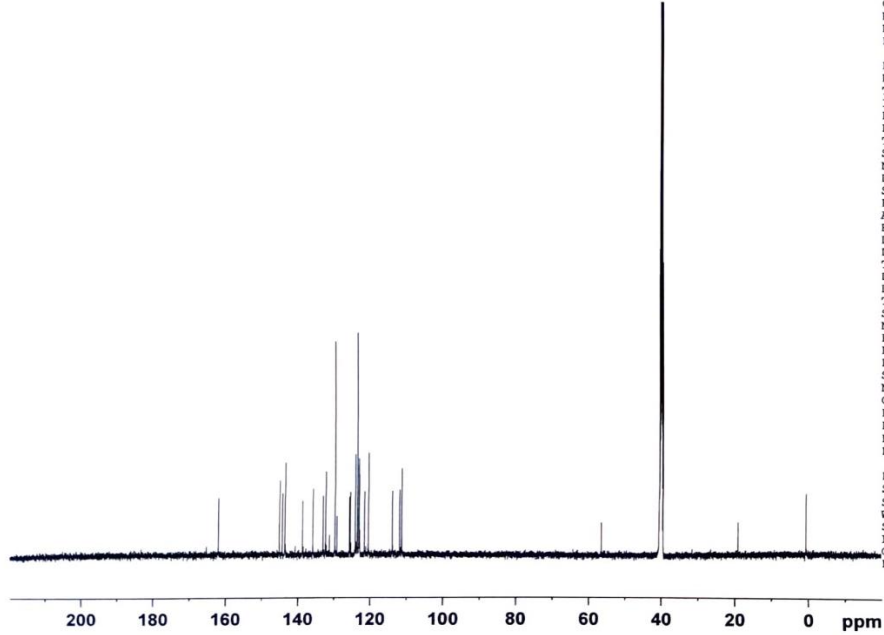
Şekil 3.39. Bileşik 15' in ¹H-NMR spektrumu



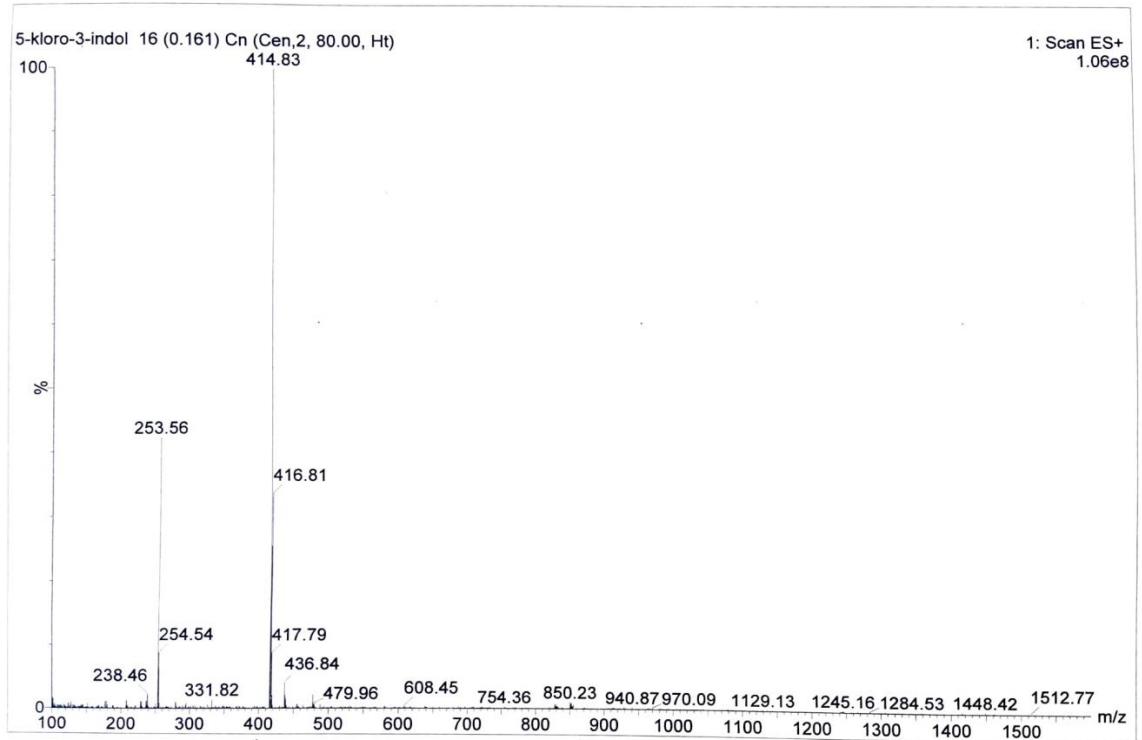
Current Data Parameters
NAME 5-kloro-3-Indol
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20220603
Time 13.55 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 1024
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 101
DW 16.600 usec
DE 6.50 usec
TE 299.9 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TD0 1
SFO1 125.7703643 MHz
NUC1 13C
P0 3.33 usec
P1 10.00 usec
PLW1 85.18099976 W
SFO2 500.1320005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz65
PCPD2 80.00 usec
PLW2 24.04299927 W
PLW12 0.24043000 W
PLW13 0.12093000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577885 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40

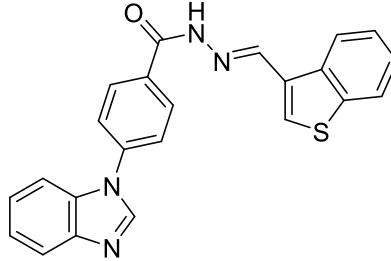


Şekil 3.40. Bileşik 15' in ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 3.41. Bileşik 15' in Kütle spektrumu

3.1.16. *N'*-(benzotiyofen-3-il-metilen)-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzohidrazit (16)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile tiyanaften-3-karboksaldehit (64.4 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %57, 89 mg) (E.n. 261 °C)

Elementel Analiz: C₂₃H₁₆N₄OS

Hesaplanan: C:68.90 H:4.15 N:13.97 S:8.00

Bulunan: C:69.02 H:4.07 N:13.97 S:8.09

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.31-7.38 (m,2H), 7.44-7.54 (m,2H), 7.72 (d,1H,*J*=7.2Hz), 7.79 (d,1H,*J*=6.8Hz), 7.89 (d,2H,*J*=8.4Hz), 8.05 (d,1H,*J*=7.6Hz), 8.19 (d,2H,*J*=8.8Hz), 8.26 (s,1H), 8.67 (s,1H), 8.75 (s,1H), 8.91 (d,1H,*J*=8Hz), 12.02 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.2, 144.2, 144.0, 143.3, 140.1, 138.6, 135.6, 133.3, 132.7, 132.2, 131.0, 129.6, 125.4, 125.3, 125.2, 123.8, 123.2, 122.9, 122.8, 120.1, 110.9.

Kütle *m/z* (ESI⁺): 397 [M+H] (%100)

3-Benzotiyofen

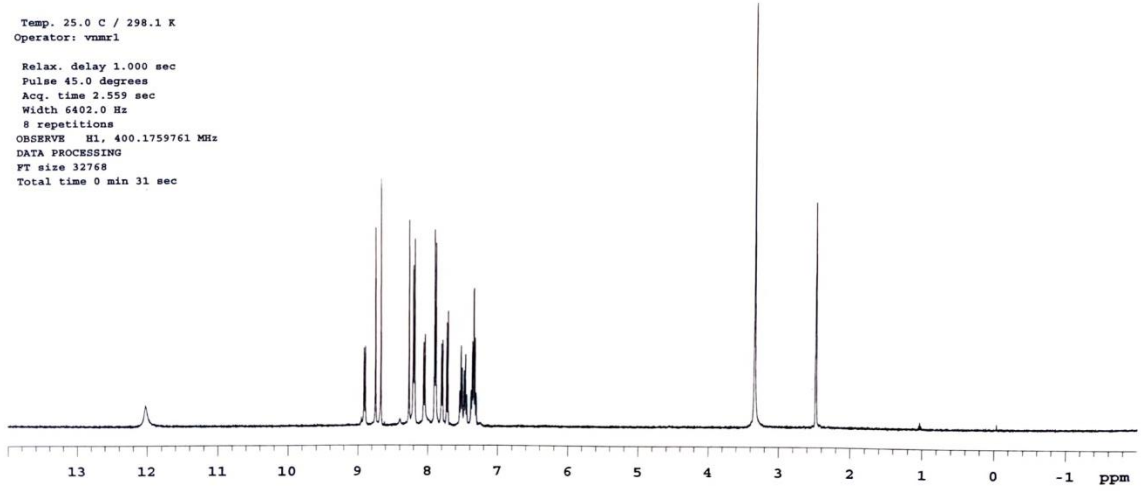


Sample Name:
3-Benzotiyofen
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
3-Benzotiyofen_20220516_01
FidFile: PROTON_02

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: May 16 2022

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759761 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec



Şekil 3.42. Bileşik 16' nın ¹H-NMR spektrumu

3-Benzotiyofen

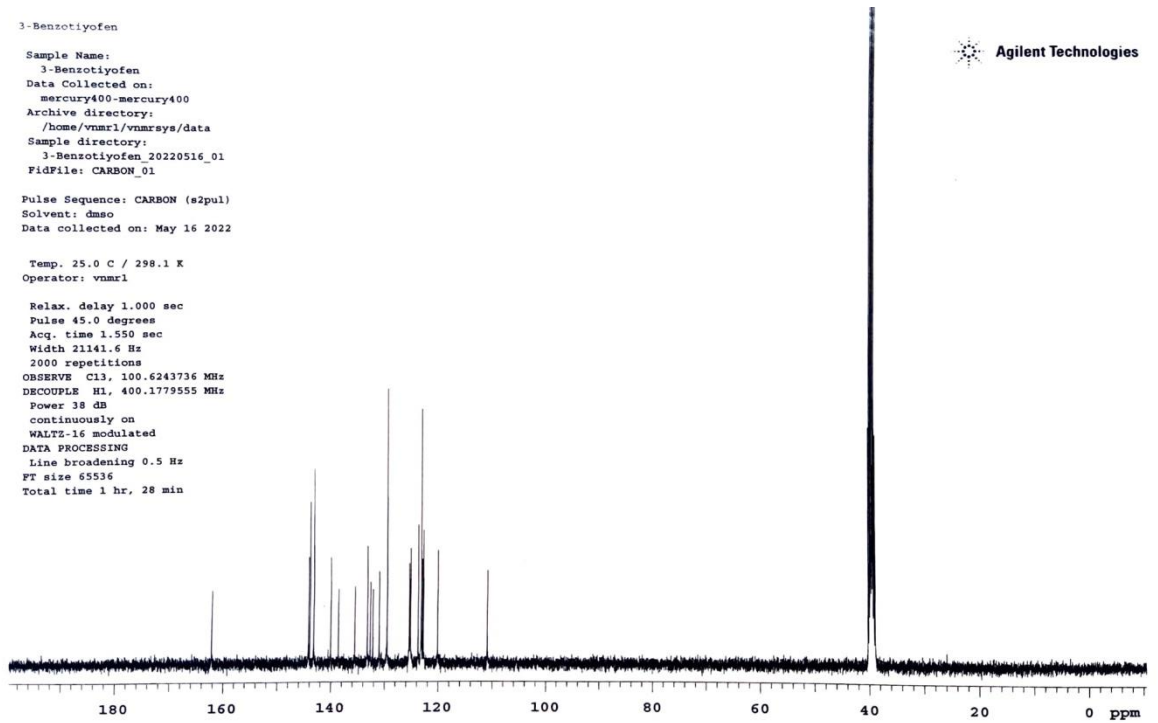


Sample Name:
3-Benzotiyofen
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
3-Benzotiyofen_20220516_01
FidFile: CARBON_01

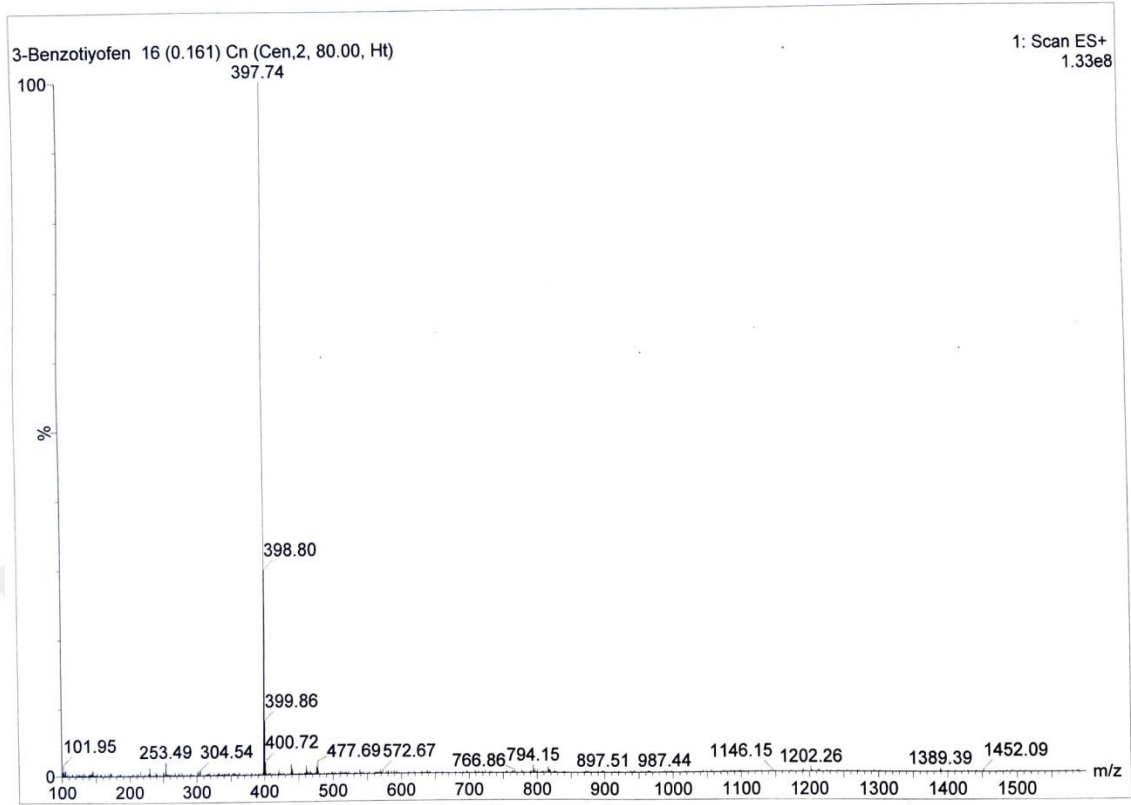
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: May 16 2022

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.550 sec
Width 21141.6 Hz
2000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243736 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 1 hr, 28 min

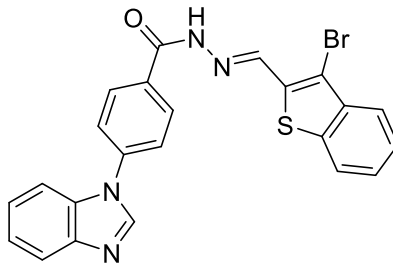


Şekil 3.43. Bileşik 16' nın ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.44. Bileşik 16' nın Kütle spektrumu

3.1.17. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-((3-bromobenzotiyofen-2-il)metilen)benzohidrazit (17)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 3-bromobenzotiyofen-2-karboksaldehit (95.7 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra

ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %85 , 160 mg)
(E.n. 294 °C)

Elementel Analiz: C₂₃H₁₅BrN₄OS

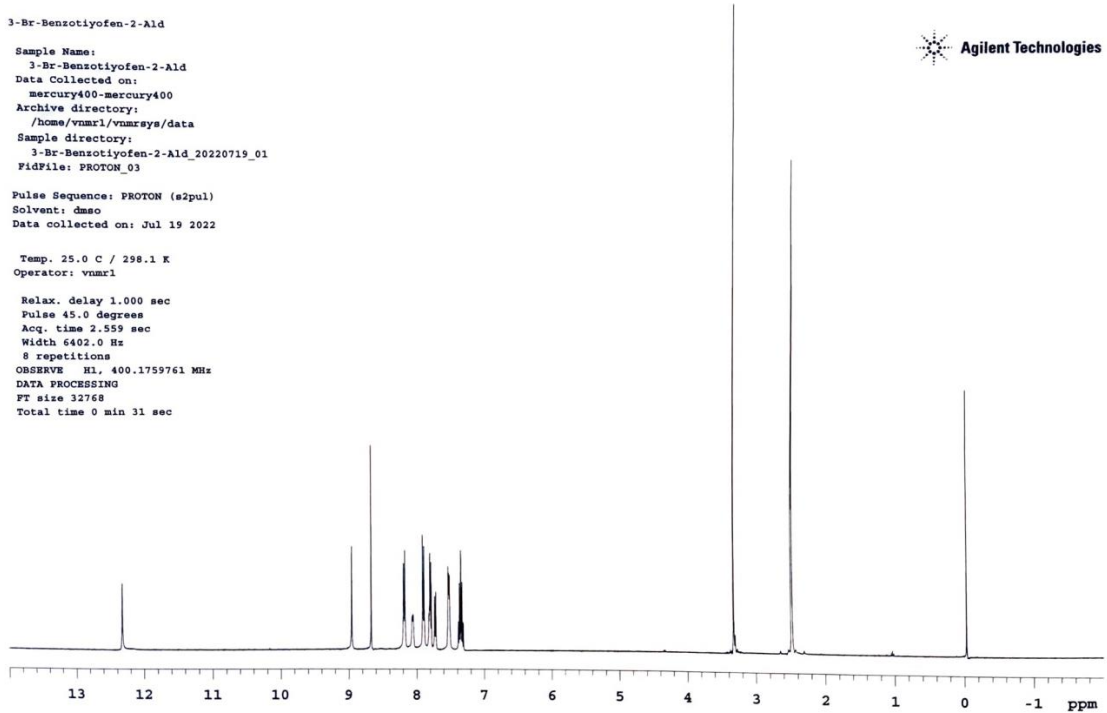
Hesaplanan: C:58.11 H:3.18 N:11.79 S:6.74

Bulunan: C:58.09 H:3.44 N:11.84 S:6.84

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.31-7.38 (m,2H), 7.51-7.54 (m,2H), 7.72 (d,1H,*J*=7.2), 7.78-7.82 (m,2H), 7.90 (d,2H,*J*=8.4), 8.05-8.07 (m,1H), 8.18 (d,2H,*J*=8), 8.67 (s,1H), 8.96 (s,1H), 12.32 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 161.9, 143.9, 143.2, 141.6, 138.8, 137.5, 137.3, 134.5, 132.5, 131.5, 129.5, 127.3, 125.8, 123.7, 123.2, 123.1, 122.7, 120.0, 111.1, 110.8.

Kütle *m/z* (ESI⁺): 475 [M+H] (%100), 477 [M+H+2] (%99)



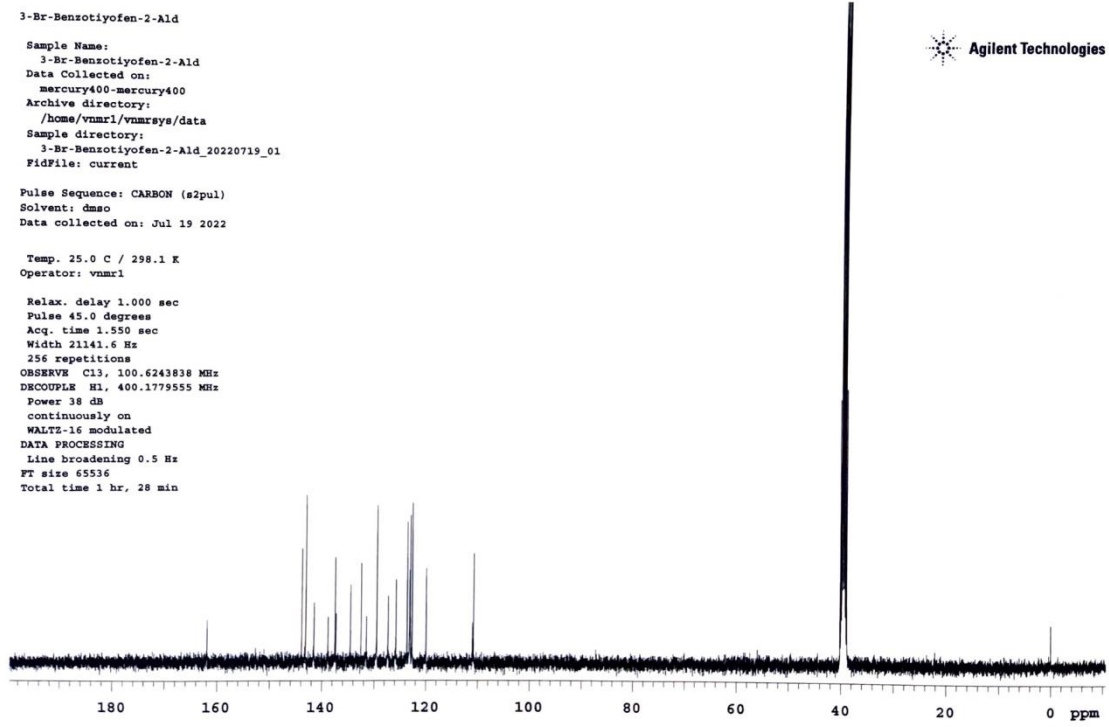
Şekil 3.45. Bileşik 17' nin ¹H-NMR spektrumu

3-Br-Benzotiyofen-2-Ald
 Sample Name:
 3-Br-Benzotiyofen-2-Ald
 Data Collected on:
 mercury400-mercury400
 Archive directory:
 /home/vnmr1/vnmr400/data
 Sample directory:
 3-Br-Benzotiyofen-2-Ald_20220719_01
 FidFile: current

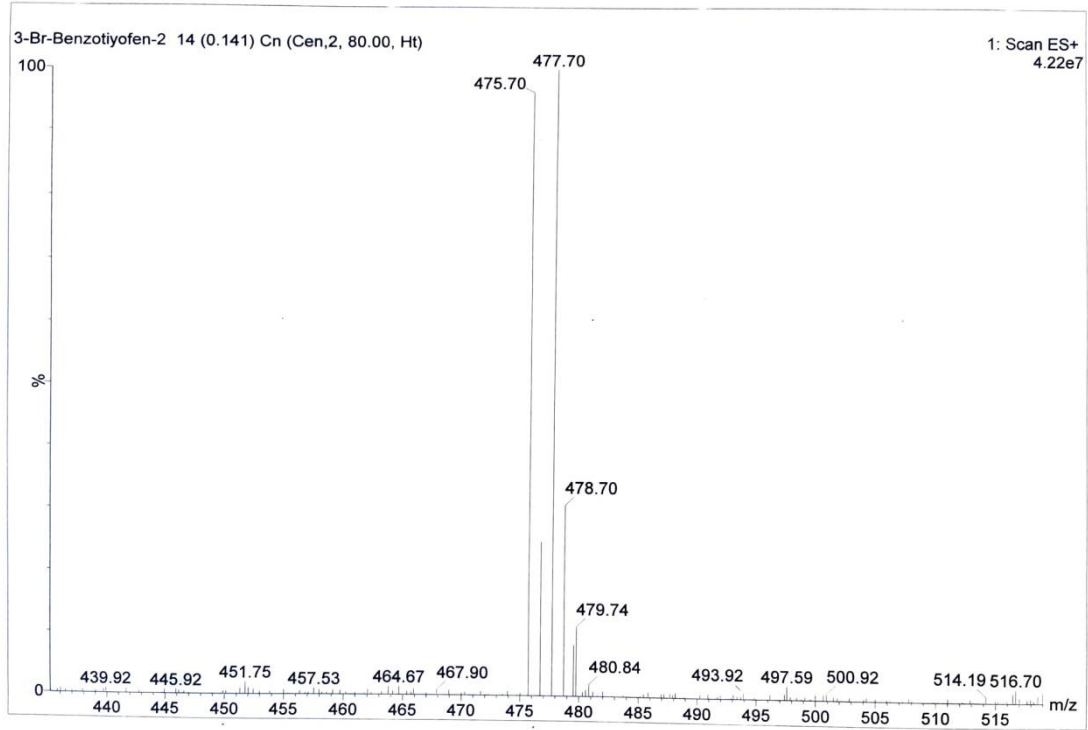
Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
 Solvent: dmsc
 Data collected on: Jul 19 2022

Temp. 25.0 C / 298.1 K
 Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
 Pulse 45.0 degrees
 Acq. time 1.550 sec
 Width 21141.6 Hz
 256 repetitions
 OBSERVE C13, 100.6243838 MHz
 DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
 Power 38 dB
 continuously on
 WALTZ-16 modulated
 DATA PROCESSING
 Line broadening 0.5 Hz
 FT size 65536
 Total time 1 hr, 28 min

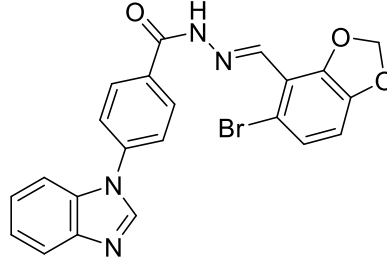


Şekil 3.46. Bileşik 17' nin ¹³C-NMR spektrumu



Şekil 3.47. Bileşik 17' nin Kütle spektrumu

3.1.18. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-((5-bromobenzo[1,3]dioksol-4-il)metilen)benzohidrazit (18)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 5-bromo-1,3-benzodioxol-4-karboksaldehit (90.9 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C’ de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %88 , 163 mg) (E.n. 249 °C)

Elementel Analiz: C₂₂H₁₅BrN₄O₃

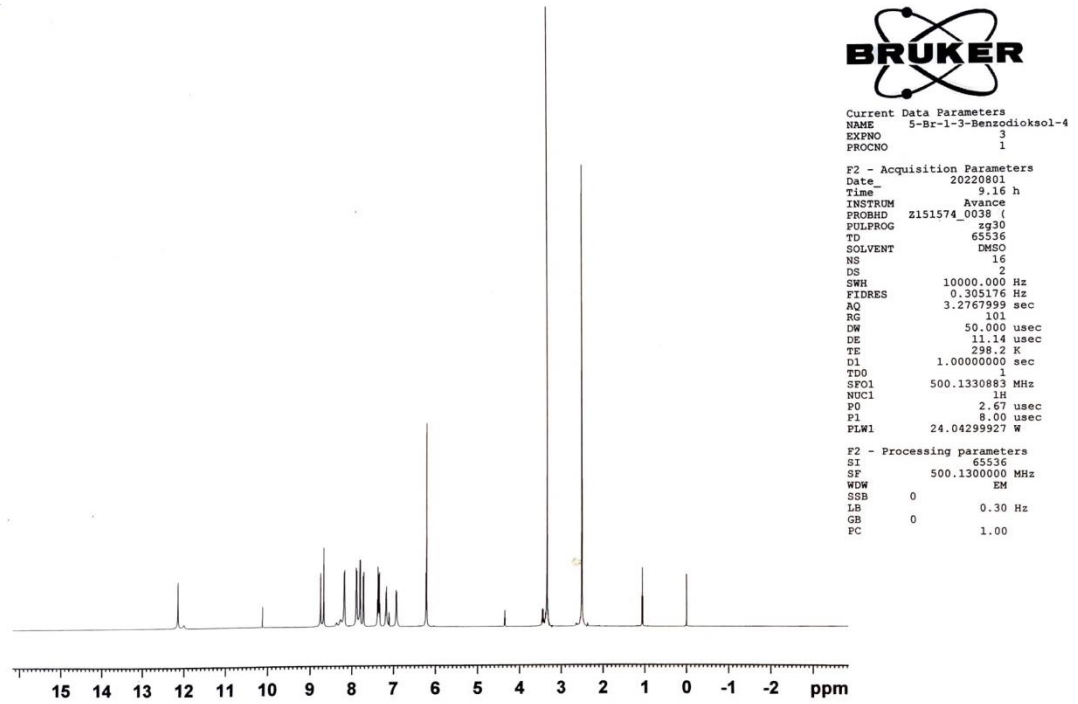
Hesaplanan: C:55.95 H:3.42 N:11.86

Bulunan: C:55.85 H:3.54 N:11.48

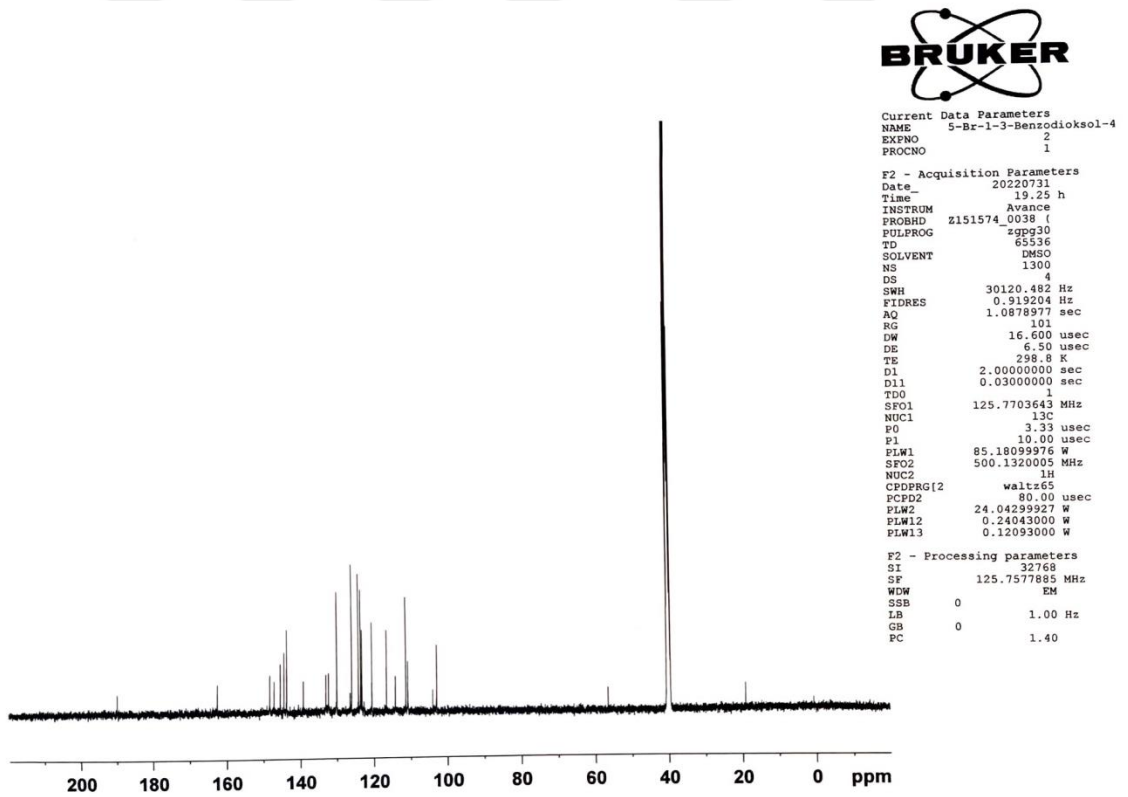
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 6.21 (s,2H), 6.94 (d,1H,*J*=8.5Hz), 7.19 (d,1H,*J*=8.5Hz), 7.35-7.40 (m,2H), 7.73 (d,1H,*J*=7.5Hz), 7.81 (d,1H,*J*=7.5Hz), 7.90 (d,2H,*J*=8.5Hz), 8.19 (d,2H,*J*=8.5Hz), 8.68 (s,1H), 8.76 (s,1H), 12.16(s,1H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 148.3, 147.1, 145.5, 144.5, 143.7, 139.2, 133.1, 132.4, 130.1, 126.0, 124.2, 123.6, 123.2, 120.6, 116.6, 114.2, 111.4, 110.8, 104.0, 103.0.

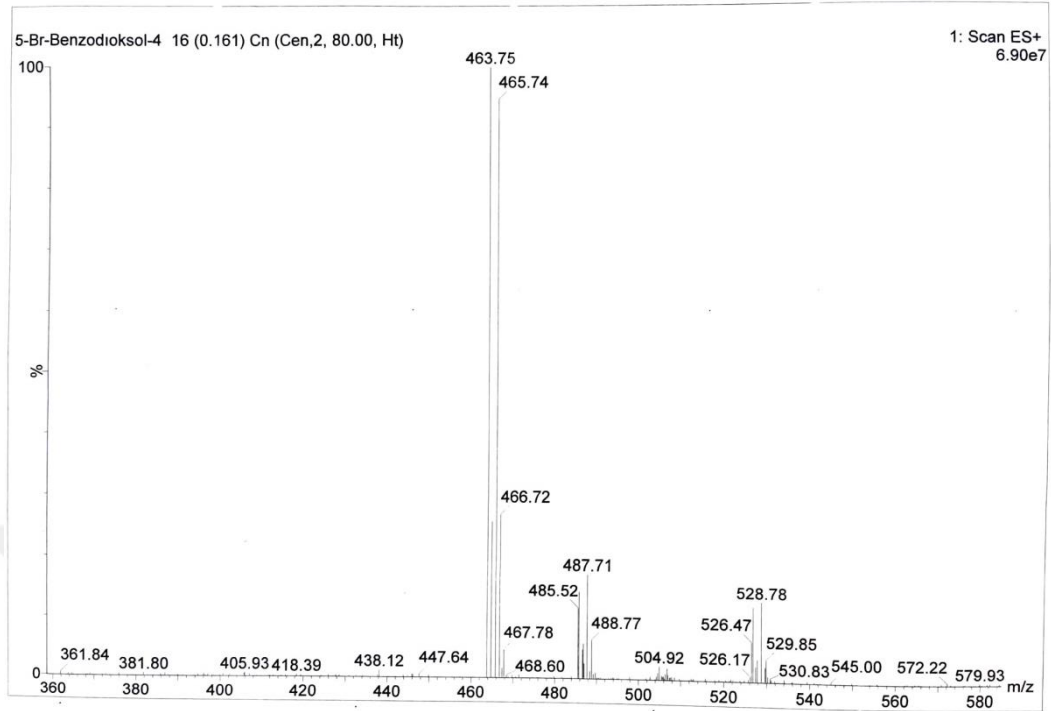
Kütle *m/z* (ESI⁺): 463 [M+H] (%100), 465 [M+H+2] (%97)



Şekil 3.48. Bileşik 18' in ^1H -NMR Spektrumu

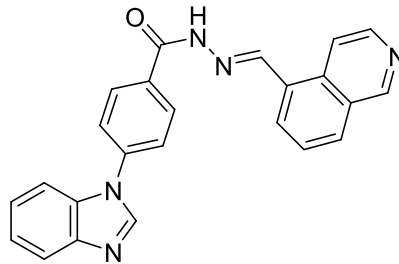


Şekil 3.49. Bileşik 18' in ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.50. Bileşik 18' in Kütle Spektrumu

3.1.19. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-(izokinolin-5-il-metilen)benzohidrazit (19)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile izokinolin-5-karboksaldehit (62.3 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %90 , 141.1 mg) (E.n. 282 °C)

Elementel Analiz: C₂₄H₁₇N₅O

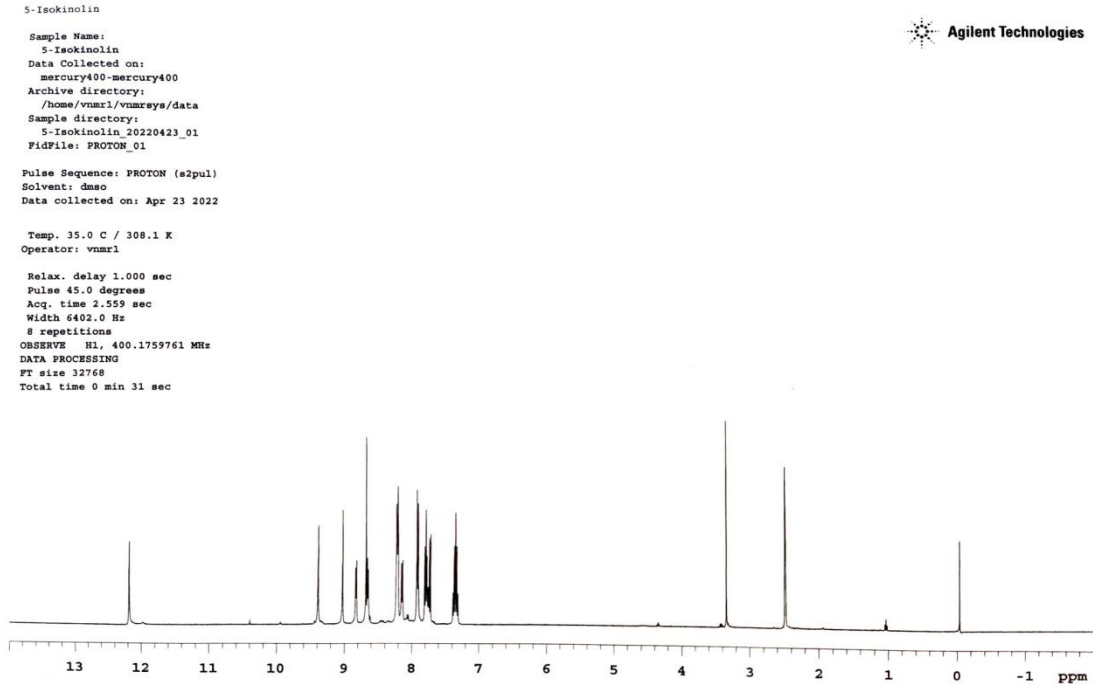
Hesaplanan: C:73.64 H:4.38 N:17.89

Bulunan: C:73.27 H:4.48 N:17.77

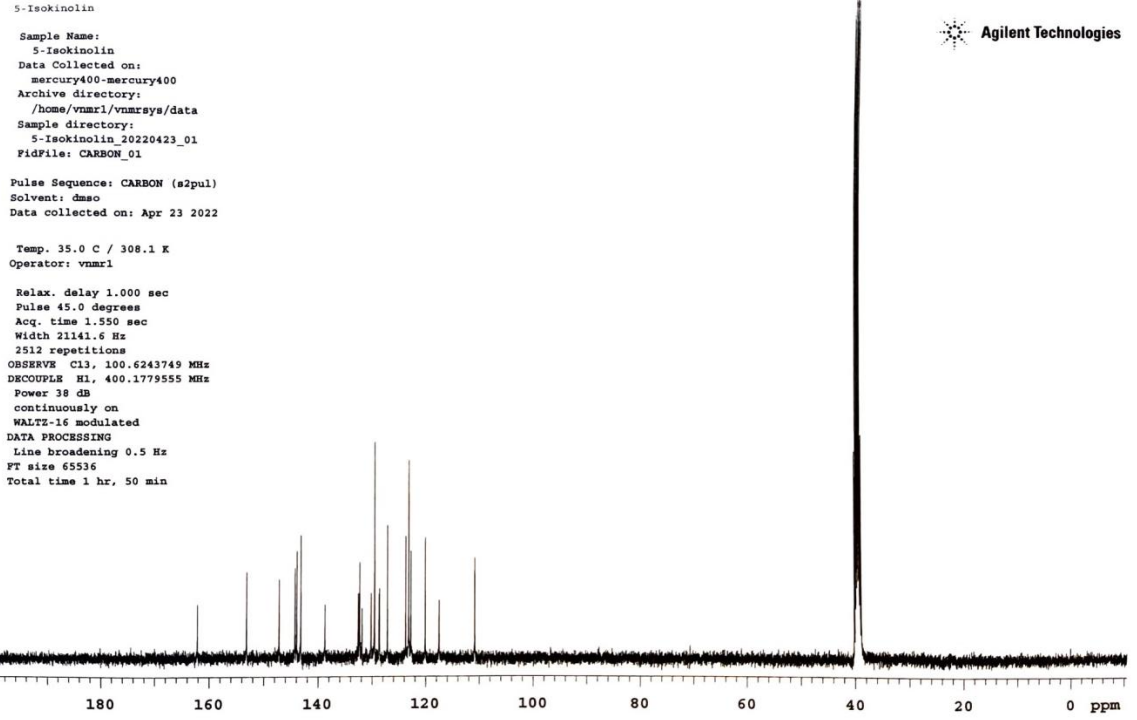
¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 7.31-7.38 (m,2H), 7.72-7.81 (m,3H), 7.91 (d,2H,*J*=8.8Hz), 8.14 (d,2H,*J*=7.6Hz), 8.22 (d,2H,*J*=8.4), 8.66 (t,2H,*J*=8.4Hz), 8.83 (d,1H,*J*=6Hz), 9.03 (s,1H), 9.39 (s,1H), 12.18 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.2, 153.2, 147.2, 144.3, 144.0, 143.3, 138.8, 132.6, 132.4, 132.3, 131.9, 130.2, 129.6, 128.8, 128.6, 127.2, 123.8, 123.2, 122.8, 120.1, 117.5, 110.9.

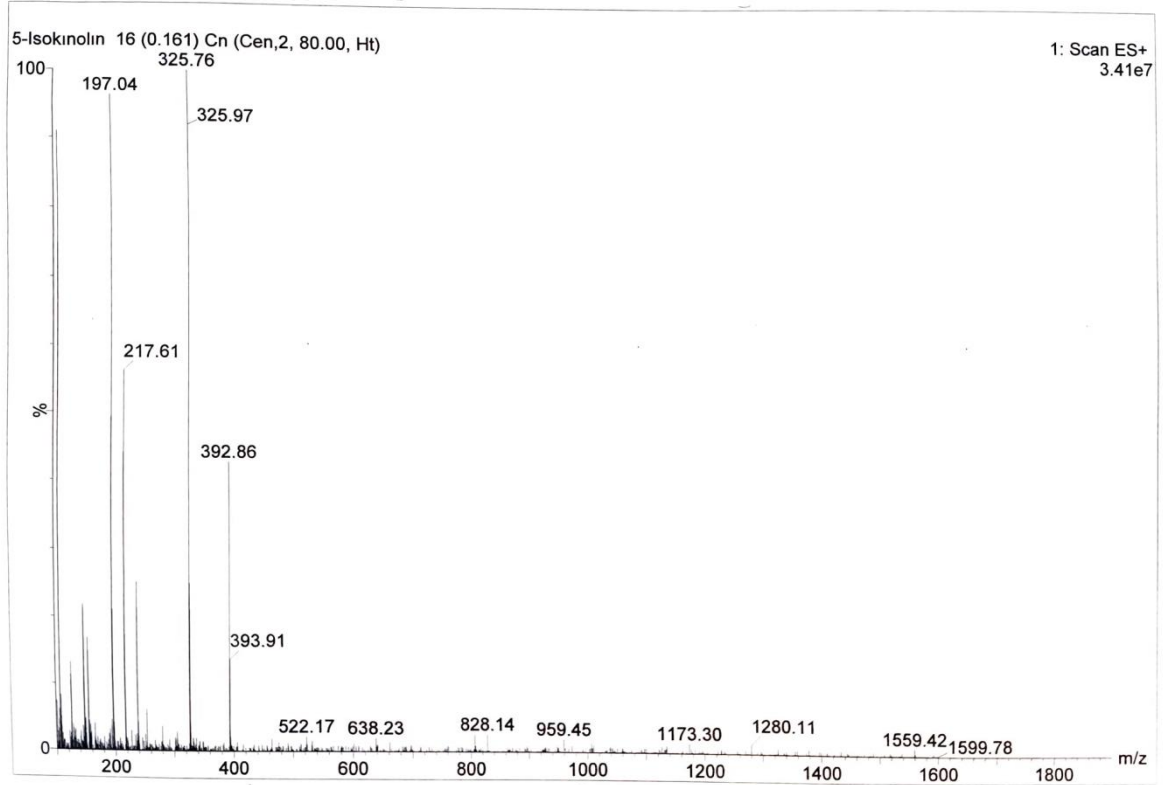
Kütle m/z (ESI⁺): 392 [M+H] (%100)



Şekil 3.51. Bileşik 19' un ¹H-NMR Spektrumu

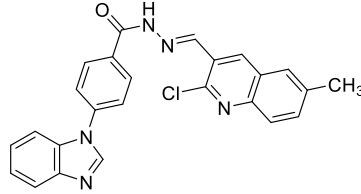


Şekil 3.52. Bileşik 19' un ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.53. Bileşik 19' un Kütle Spektrumu

3.1.20. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)-N'-((2-kloro-6-metilkinolin-3-il)metilen)benzohidrazit (20)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile 2-kloro-6-metilkinolin-3-karboksaldehit (57.2 mg, 0.4 mol), absolü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %58 , 100 mg) (E.n. 290 °C)

Elementel Analiz: C₂₅H₁₈ClN₅O

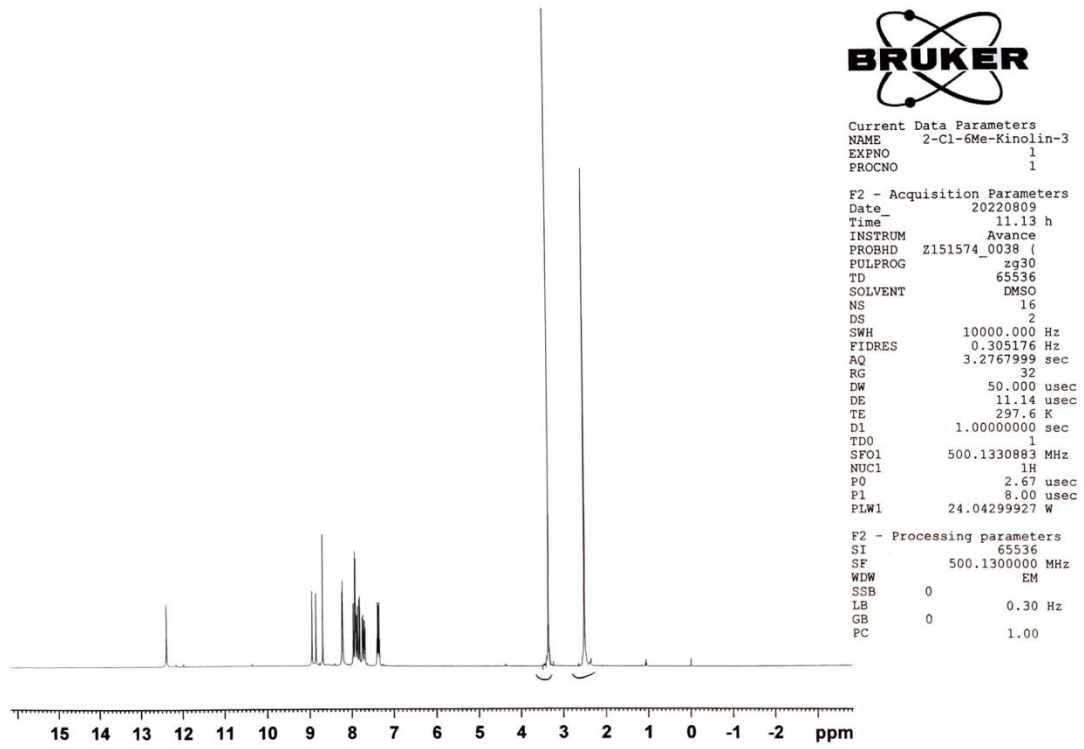
Hesaplanan: C:68.26 H:4.12 N:15.92

Bulunan: C:67.94 H:4.13 N:15.72

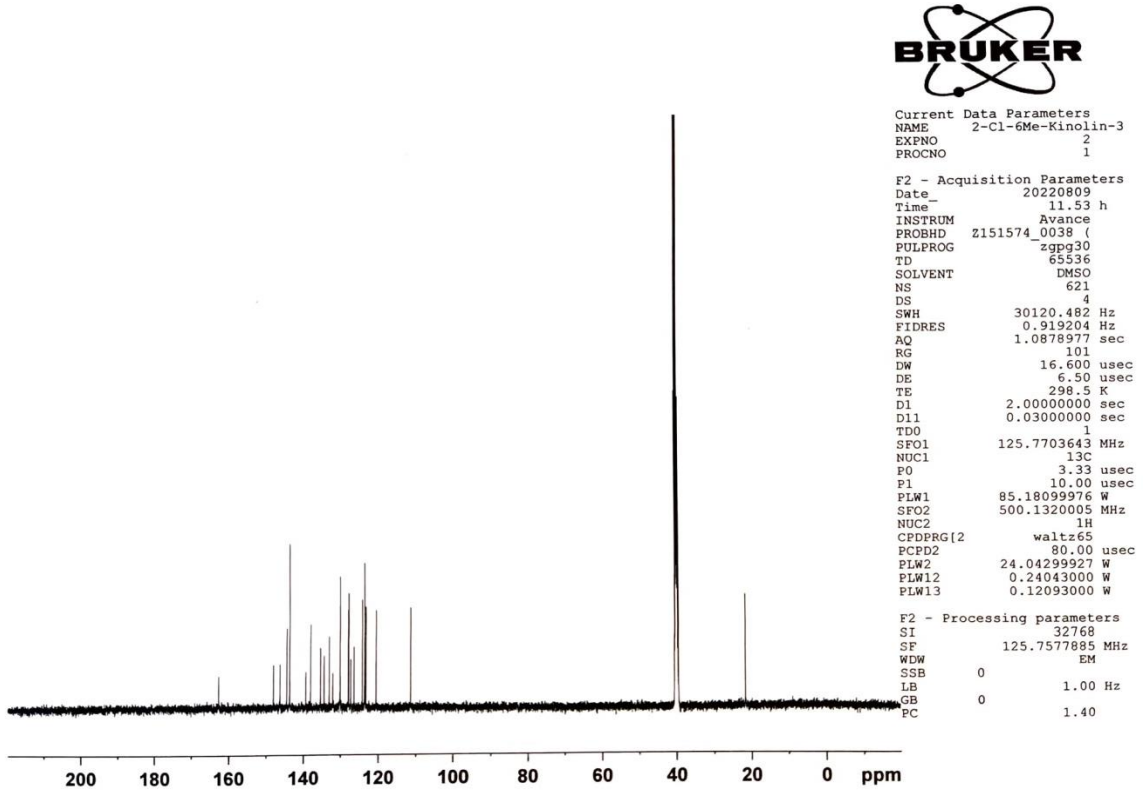
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 2.49 (s,DMSO-*d*₆ ile üst üste), 7.39 (m,2H), 7.69-7.75 (m,2H), 7.81-7.97 (m,5H), 8.23 (d,2H,*J*=8Hz), 8.70 (s,1H), 8.85 (s,1H), 8.95 (s,1H), 12.40 (s,1H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.7, 148.1, 146.3, 144.5, 143.7, 139.4, 138.1, 135.4, 134.4, 133.1, 132.1, 130.1, 128.0, 127.8, 127.3, 126.4, 124.2, 123.6, 123.3, 120.6, 111.4, 21.6.

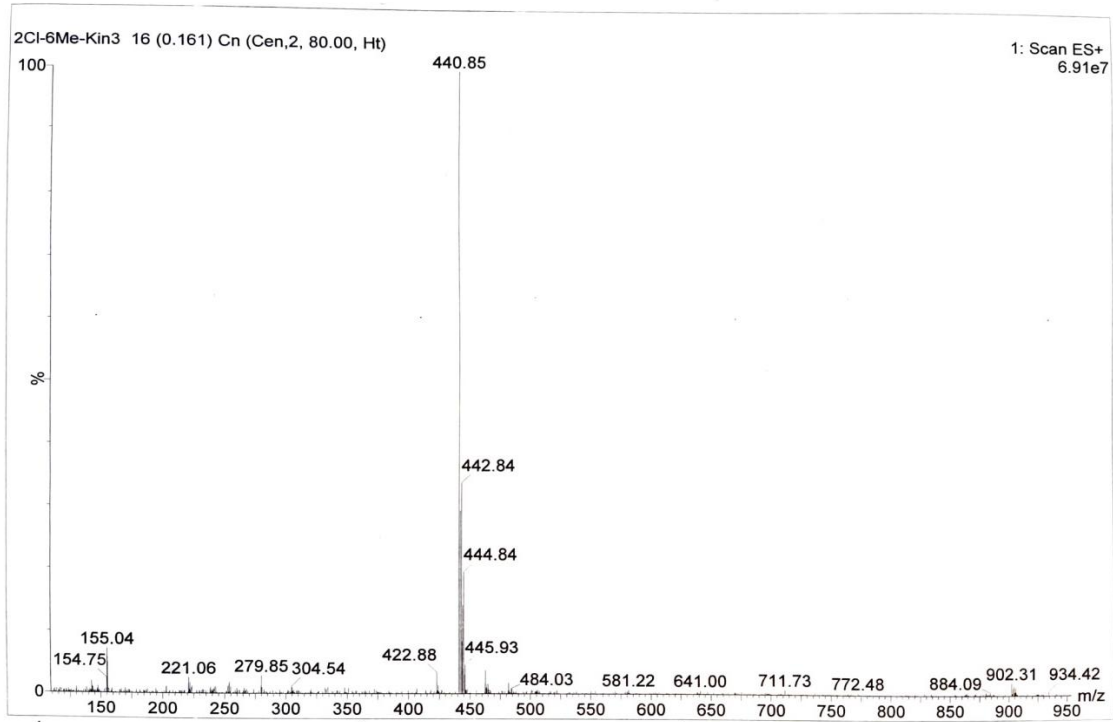
Kütle *m/z* (ESI⁺): 440 [M+H] (%100), 442 [M+H+2] (%34)



Şekil 3.54. Bileşik 20' nin ^1H -NMR Spektrumu

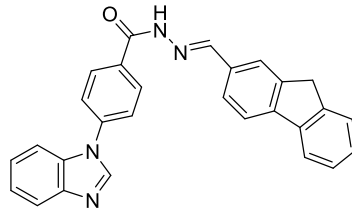


Şekil 3.55. Bileşik 20' nin ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.56. Bileşik 20' nin Kütle Spektrumu

3.1.21. *N'*-((9*H*-fluoren-2-il)metilen)-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzohidrazit (21)



4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit (3) (100 mg, 0.4 mol) ile fluoren-2-karboksaldehit (77.1 mg, 0.4 mol), absölü etanol (5 ml) varlığında 80 °C' de 6 saat boyunca sürekli karıştırılarak ısıtıldı. Daha sonra ısıtıcıdan alınıp soğutuldu ve çöken ürün süzülerek kurutuldu. (Verim %91 , 155 mg) (E.n. 298 °C)

Elementel Analiz: C₂₈H₂₀N₄O

Hesaplanan: C:78.49 H:4.70 N:13.08

Bulunan: C:78.33 H:4.79 N:13.03

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 4.00 (s,2H), 7.33-7.43 (m,4H), 7.62 (d,1H,*J*=6.8 Hz), 7.73-7.83 (m,3H), 7.89-8.00 (m,5H), 8.20 (d,2H,*J*=8.4Hz), 8.57 (s,1H), 8.69 (s,1H), 12.04 (s,1H).

¹³C-NMR (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm : 162.1, 148.3, 144.0, 143.7, 143.6, 143.2, 143.1, 140.4, 138.6, 132.8, 132.7, 132.1, 129.5, 127.4, 126.9, 126.4, 125.2, 123.7, 123.5, 123.1, 122.7, 120.5, 120.3, 120.1, 110.9, 36.3.

Kütle *m/z* (ESI⁺): 429 [M+H] (%100)

2-Fluoren

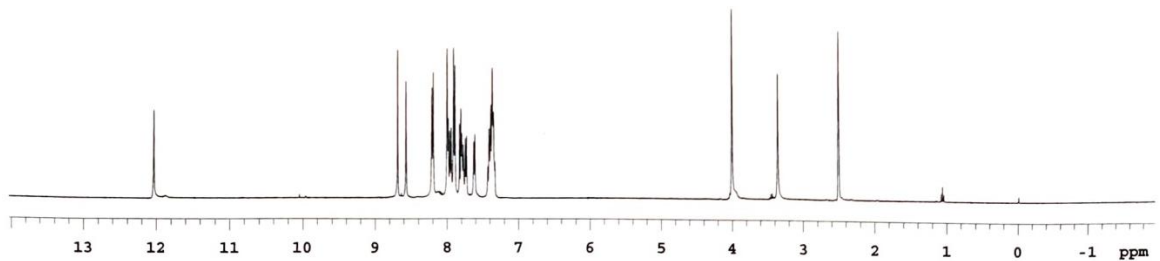
Sample Name:
2-Fluoren
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsys/data
Sample directory:
2-Fluoren_20220325_01
FidFile: PROTON_03

Pulse Sequence: PROTON (s2pul)
Solvent: dmsc
Data collected on: Mar 25 2022

Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 2.559 sec
Width 6402.0 Hz
8 repetitions
OBSERVE H1, 400.1759642 MHz
DATA PROCESSING
FT size 32768
Total time 0 min 31 sec

Agilent Technologies



Şekil 3.57. Bileşik 21' in ¹H-NMR Spektrumu

2-Fluoren

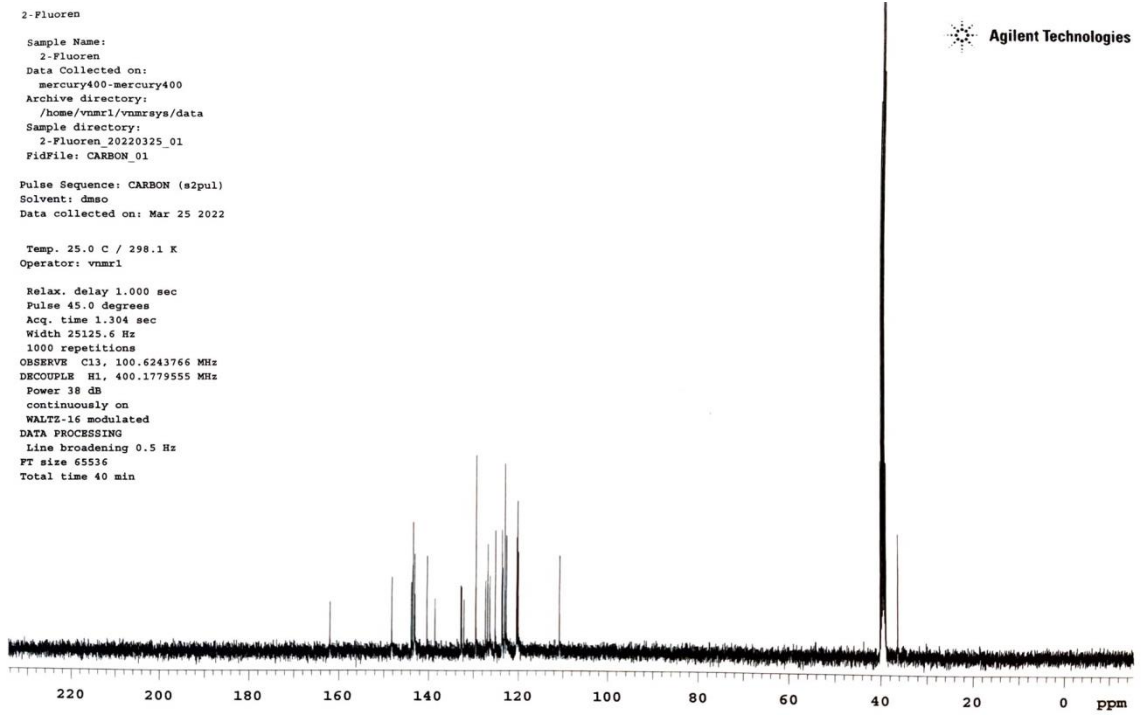
Sample Name:
2-Fluoren
Data Collected on:
mercury400-mercury400
Archive directory:
/home/vnmr1/vnmrsw/data
Sample directory:
2-Fluoren_20220325_01
FidFile: CARBON_01

Pulse Sequence: CARBON (s2pul)
Solvent: dmsd
Data collected on: Mar 25 2022

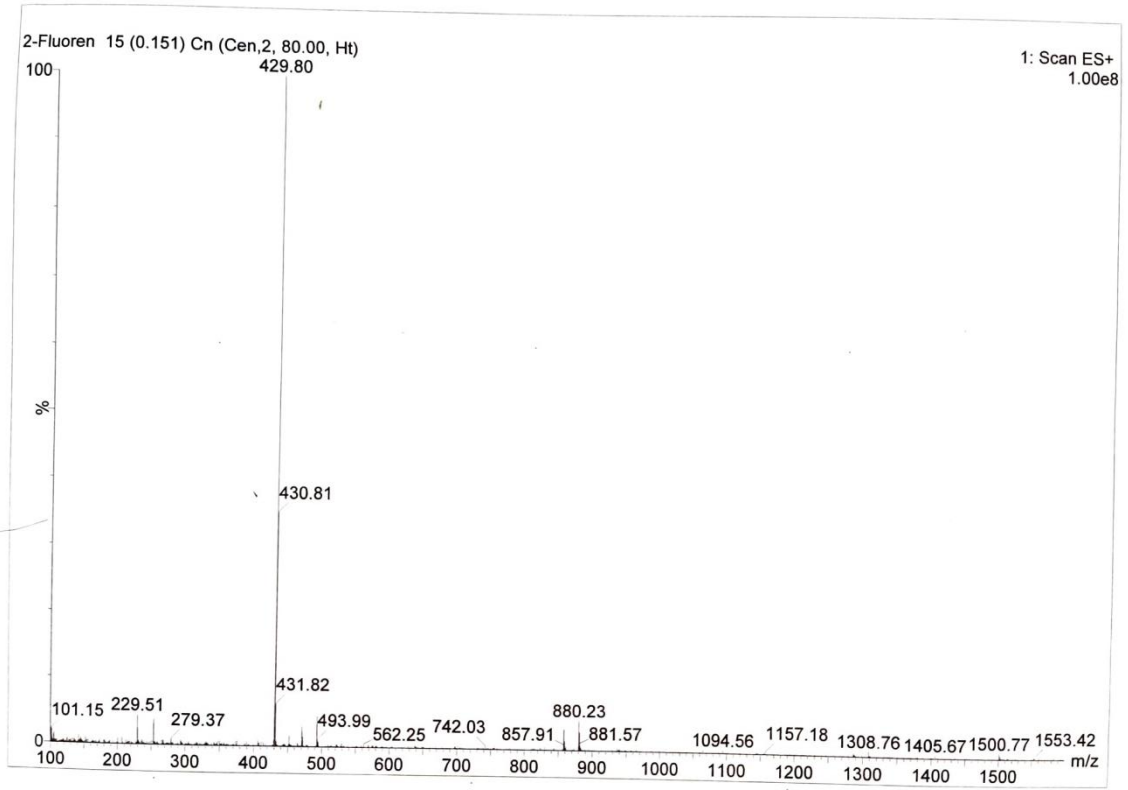
Temp. 25.0 C / 298.1 K
Operator: vnmr1

Relax. delay 1.000 sec
Pulse 45.0 degrees
Acq. time 1.304 sec
Width 25125.6 Hz
1000 repetitions
OBSERVE C13, 100.6243766 MHz
DECOUPLE H1, 400.1779555 MHz
Power 38 dB
continuously on
WALTZ-16 modulated
DATA PROCESSING
Line broadening 0.5 Hz
FT size 65536
Total time 40 min

Agilent Technologies



Şekil 3.58. Bileşik 21' in ^{13}C -NMR Spektrumu



Şekil 3.59. Bileşik 21' in Kütle Spektrumu

3.2. Sentezlenen Türevlerin HCT-116 Hücrelerine Karşı Antikanser Etki Çalışmaları[†]

3.2.1. Hücre Kültürü

HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisi , %1 penisilin/streptomisin ve %1 glutamin içeren RPMI 1640 besiyerinde %5 CO₂ ve 37°C inkübatörde 75 cm² flasklarda kültür edilerek pasajlanmaları tripsin çözeltisi kullanılarak yapıldı. % 80 ve üzeri yoğunluğa ulaştıklarında yeni sentezlenen bileşikler (**4-21**) 72 saat süre ile uygulandı.

3.2.2. Yeni Sentezlenen Bileşiklerin Hazırlanması

Tüm bileşiklerin ana stokları DMSO'da hazırlandı, daha ileri seyreltmeler besiyerinde yapıldı. Bileşiklerin farklı çözünürlük özellikleri nedeniyle ana ve ara stoklarda farklı konsantrasyonları kullanıldı. **4-16** ve **18** bileşiklerinin DMSO'da 10 mM konsantrasyonda stok çözeltileri hazırlandı. **17**, **19-21** bileşiklerinin ise DMSO'da 6,6 mM konsantrasyonda stok çözeltileri hazırlandı.

3.2.3. Hücre Canlılık Analizi

Hücre canlılığını belirlemek amacıyla MTT testi yapıldı (Mossmann, 1983). Bu amaçla, 96 kuyucuklu plaklara, eşit sayıda hücre (5×10^3) ekildi. Hücreler, bir gece yapışmaları için inkübasyonun ardından, farklı konsantrasyonlarda hazırlanan bileşikler (**4-21**) ile 72 saat inkübe edildiler. İnkübasyon süresinin sonunda, MTT solüsyonu (5mg/ml) ile 4 saat inkübe edildiler. İnkübasyonun süresi tamamlandığında, hücrelerin üzerindeki besiyeri-MTT karışımı atıldı. Oluşan formazan kristallerinin, 100 ul DMSO eklenerek çözünmesi sağlandı ve 550nm'de spektrofotometrede absorbans ölçümü yapıldı. Bileşiklerin uygulanmadığı hücreler

[†] Biyolojik aktivite çalışmaları Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Arzu Zeynep KARABAY ve Doç. Dr. Aslı KOÇ tarafından yapılmıştır.

negatif kontrol olarak kullanıldı ve hücre canlılığı %100 olarak kabul edildi. IC₅₀ değerleri Graphpad prism 7 programı kullanılarak hesaplandı.

3.2.4. İstatistiksel Analiz

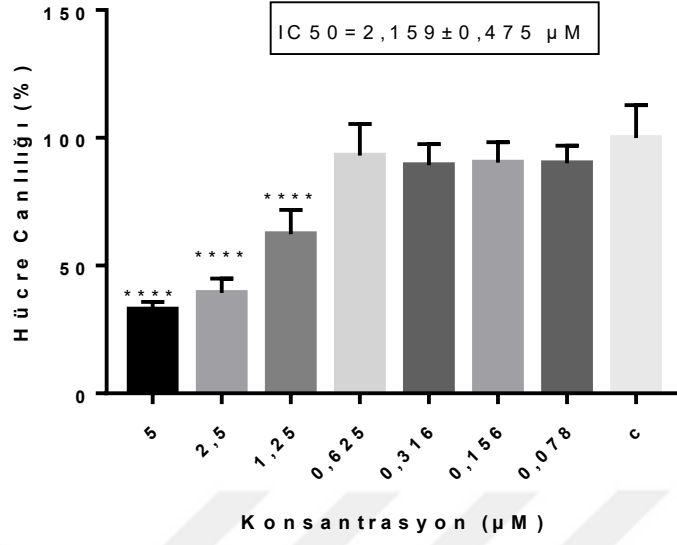
Graphpad prism 7 programı kullanılarak One Way Anova varyans analizi ve sonrasında Tukey post-hoc testi yapılarak gerçekleştirildi. $p < 0,05$ olan veriler anlamlı olarak kabul edildi. **** $p < 0,0001$ *** $p < 0,001$ (Mosmann T., 1983)

3.2.5. Sentezlenen Sonuç Bileşiklerin HCT-116 Hücre Serisinde Hücre Canlılığı Üzerindeki Etkileri

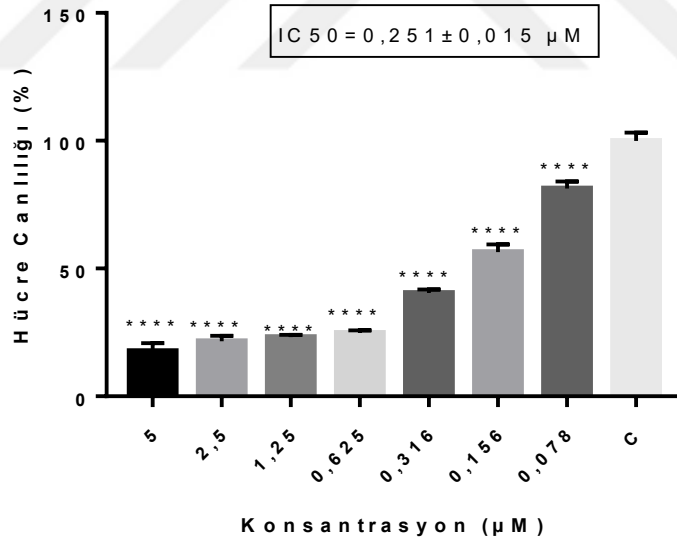
Çizelge 3.1. Sonuç bileşiklerin (4-16 ve 18 için 5 μ M, 17, 19-21 için 3.3 μ M) HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri.

Bileşik	Hücre Canlılığı (%)	Bileşik	Hücre Canlılığı (%)
4	64,61 $\pm$ 7,64	13	67,39 $\pm$ 13,44
5	70,70 $\pm$ 7,54	14	63,11 $\pm$ 3,78
6	32,78 $\pm$ 2,98	15	55,32 $\pm$ 5,77
7	17,69 $\pm$ 3,07	16	62,40 $\pm$ 11,27
8	68,05 $\pm$ 2,94	17	35,48 $\pm$ 5,87
9	75,62 $\pm$ 18,22	18	41,74 $\pm$ 3,49
10	63,86 $\pm$ 2,25	19	69,47 $\pm$ 15,30
11	66,63 $\pm$ 9,91	20	71,28 $\pm$ 12,99
12	57,79 $\pm$ 3,63	21	99,43 $\pm$ 16,77

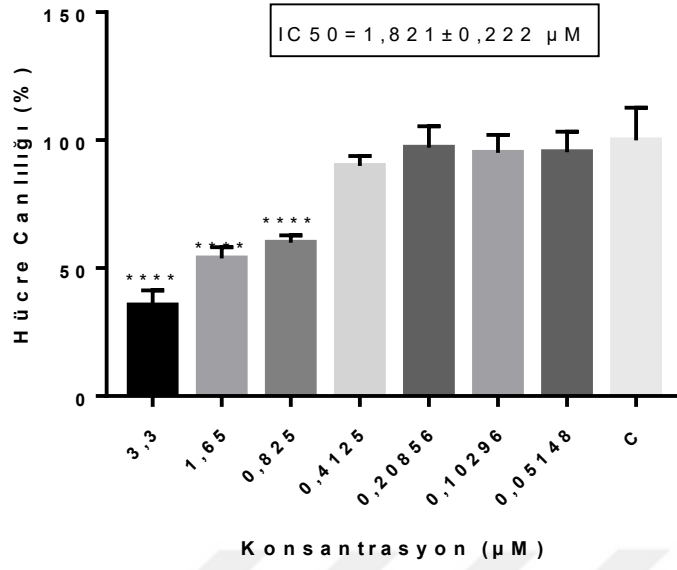
Sonuç bileşiklerden bileşik 6, 7, 17 ve 18'in daha düşük konsantrasyonlardaki HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri belirlenerek IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır (Şekil 3.60.- 3.63., Çizelge 3.2.). Buna göre hücre canlılığına karşı en yüksek sitotoksik etkiyi 6, 7, 17 ve 18 numaralı bileşikler göstermiştir.



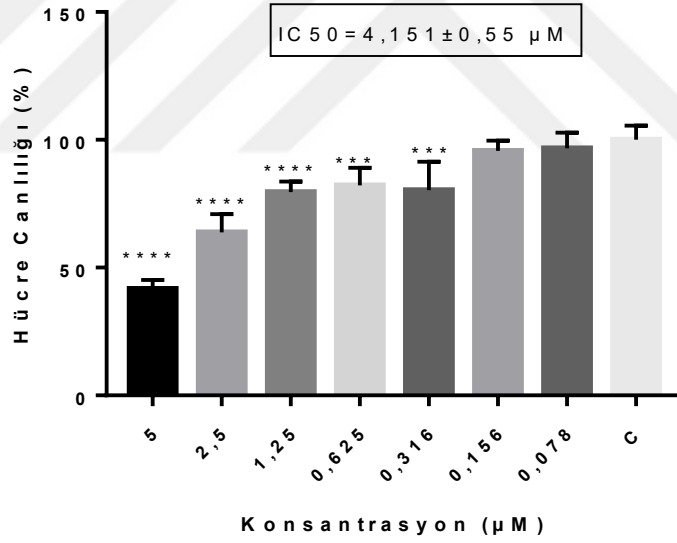
Şekil 3.60. Bileşik 6' nın HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri.



Şekil 3.61. Bileşik 7'nin HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri.

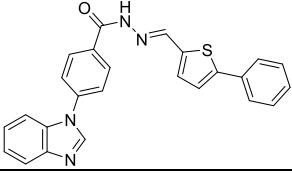
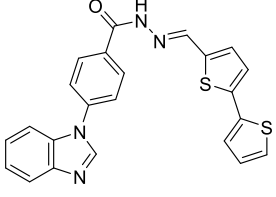
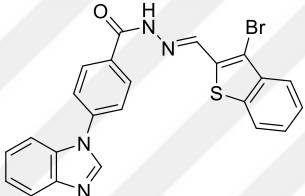
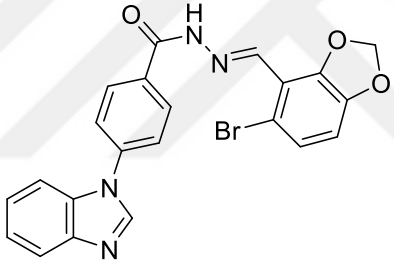


Şekil 3.62. Bileşik 17'nin HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri.



Şekil 3.63. Bileşik 18'in HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki etkileri.

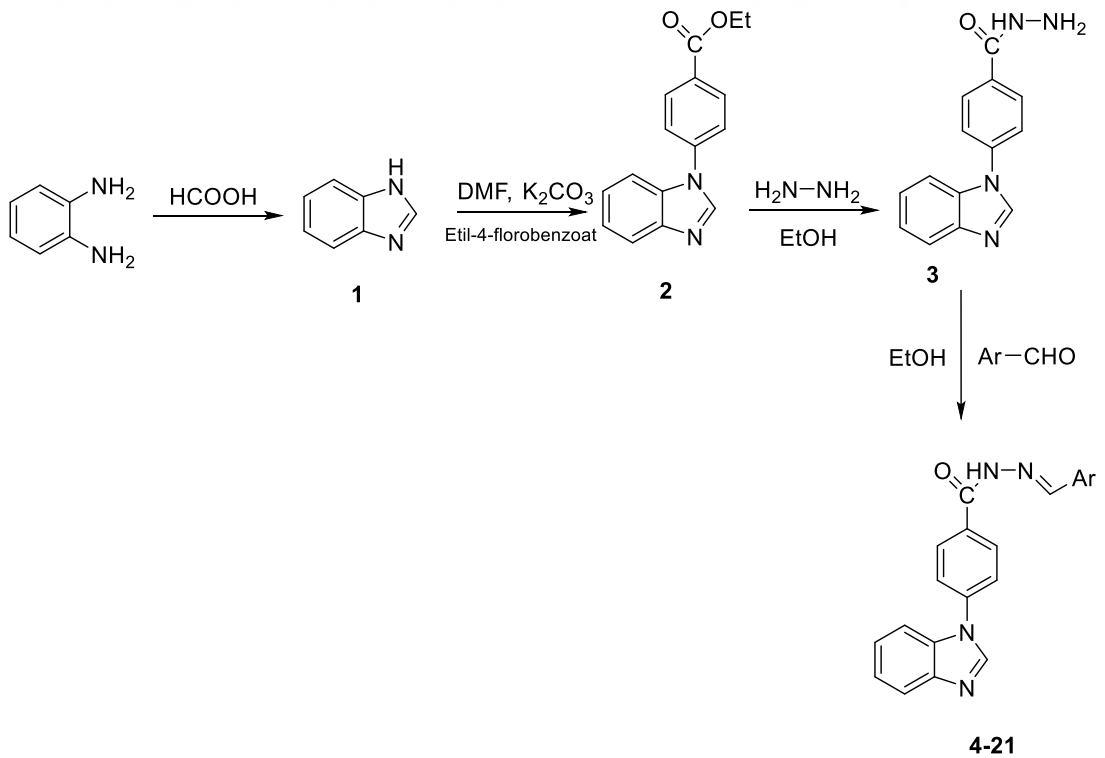
Çizelge 3.2. Sonuç bileşiklerden bileşik **6**, **7**, **17** ve **18**'in HCT-116 (insan kolon kanseri) hücre serisinde hücre canlılığı üzerindeki IC₅₀ değerleri.

Bileşik	Kimyasal Formül	IC ₅₀ (μM)
6		2,159±0,475
7		0,251±0,015
17		1,821±0,222
18		4,152±0,55
5-Florourasil		2.73±0.49
Kamptotesin		0.441±0.016

4. TARTIŞMA

Bu çalışmada hidrazit-hidrazon fonksiyonel grubu içeren 1-fenilbenzimidazol türevi bileşiklerin sentezi, yapı aydınlatılması ve HCT-116 kolon kanseri hücre hattı üzerindeki *in vitro* antikanser etkinliklerinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir.

Tasarlanan türevleri elde etmek üzere ilk önce *o*-fenilendiamin ve formik asit kullanılarak 1*H*-benzimidazol bileşiği (**1**) hazırlandı. Daha sonra 1*H*-benzimidazol bileşiğinin anhidr K₂CO₃ varlığında etil-4-florobenzoat ile reaksiyonu sonucu etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat bileşiği (**2**) elde edildi. Sentezlenen etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat bileşiği hidrazin hidrat çözeltisi ile absölu etanol içerisinde reaksiyonu sonucu 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit bileşiğine (**3**) geçilmiştir. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit bileşiğinin çeşitli aldehitlerle reaksiyonuyla hidrazit-hidrazon grubu içeren benzimidazol türevi bileşikler (**4-21**) sentezlenmiştir.



Sentezlenen bileşiklerin saflıkları İnce Tabaka Kromotografisi (İTK) ile incelenmiştir. Çeşitli enstrumental analiz yöntemleri kullanılarak kimyasal yapıları aydınlatılmıştır. Analiz sonuçları, sentezlediğimiz bileşiklerin beklediğimiz yapıları ispat eder nitelikte olduğunu göstermiştir.

Kütle analizleri Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi uygulanarak gerçekleştirilmiştir ve elde ettiğimiz sonuç bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile $(M+1)^+$ iyonları şeklinde gözlenmiştir. Klor ve brom elementi içeren bileşiklerin izotop oranlarının teorik bilgilerle uyumlu olduğu belirlenmiştir.

Biyolojik aktivite sonuçları değerlendirildiğinde [2,2'-bitiyofen]-5-il-metilen grubu taşıyan bileşik 7' nin $IC_{50}=0,251\pm0,015$ μM değeriyle en etkili türev olduğu, 5-feniltiyofen-2-il)metilen grubu taşıyan bileşik 6' nın $IC_{50}= 2,159\pm0,475$ μM değeriyle iyi aktivite gösterdiği bulunmuştur. (3-bromobenzotiyofen-2-il)metilen grubu taşıyan bileşik 17' nin ise $IC_{50}=1,821\pm0,222$ μM değeriyle sentezlediğimiz bileşikler arasında en etkili ikinci türev olduğu belirlenmiştir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sentezlenen 18 adet hidrazit-hidrazon grubu içeren benzimidazol türevi bileşiğin antikanser aktiviteleri IC_{50} inhibisyon değerleri saptanarak HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı tespit edilmiştir.

HCT-116 hücre hattına karşı aktivite değerleri ele alındığında, (5-bromobenzo[1,3]dioksol-4-il)metilen grubu taşıyan bileşik **18** ($IC_{50}=4,152\pm0,55 \mu M$) referans bileşiklerden 5-florourasile ($IC_{50}=2.73\pm0.49 \mu M$) yakın bir etkinlik göstermiştir. 5-feniltiyofen-2-il)metilen grubu taşıyan bileşik **6** ($IC_{50}= 2,159\pm0,475 \mu M$) ve (3-bromobenzotiyofen-2-il)metilen grubu taşıyan bileşik **17** ($IC_{50}=1,821\pm0,222 \mu M$) referans bileşik 5-florourasilden daha iyi bir etkinlik göstermiştir. [2,2'-bitiyofen]-5-il-metilen grubu taşıyan bileşik **7** ($IC_{50}=0,251\pm0,015 \mu M$) ise bir diğer referans bileşiğimiz olan kamptotesine ($IC_{50}=0.441\pm0.016 \mu M$) ve 5-florourasile kıyasla daha iyi bir aktivite göstermiştir.

HCT-116 hücre hattına karşı aktiviteleri ele alındığında bileşik **6** ($IC_{50}= 2,159\pm0,475 \mu M$), **7** ($IC_{50}=0,251\pm0,015 \mu M$) , **17** ($IC_{50}=1,821\pm0,222 \mu M$) ve **18'** in ($IC_{50}=4,152\pm0,55 \mu M$) diğerlerine oranla nispeten daha etkili olduğu görülmüştür.

ÖZET

Bazı Sübstitüe Benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antikanser Etkilerinin İncelenmesi

Bu çalışmada ilk önce *o*-fenilendiamin ve formik asit kullanılarak 1*H*-benzimidazol bileşiği (**1**) hazırlandı. Daha sonra 1*H*-benzimidazol bileşiğinin anhidr K₂CO₃ varlığında etil-4-florobenzoat ile reaksiyonu sonucu etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat bileşiği (**2**) elde edildi. Sentezlenen etil-4-(1*H*-benzimidazol-1-il)benzoat bileşiği hidrazin hidrat çözeltisi ile absölü etanol içerisinde reaksiyonu sonucu 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit bileşiğine (**3**) geçildi. 4-(1*H*-Benzimidazol-1-il)benzohidrazit bileşiğinin çeşitli aldehitlerle reaksiyonuyla hidrazit-hidrazon grubu içeren benzimidazol türevi bileşikler (**4-21**) sentezlendi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları elementel analiz, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Mass (ESI⁺) spektral verileriyle kanıtlandı. Elde edilen **18** bileşiğin (**4-21**) HCT-116 kolon kanseri hücre hattına karşı antikanser aktivitesi tarandı. Özellikle (5-feniltiyofen-2-il)metilen grubu taşıyan bileşik **6** (IC₅₀= 2,159±0,475 µM) ve ((3-bromobenzotiyofen-2-il)metilen) grubu taşıyan bileşik **17** (IC₅₀=1,821±0,222 µM) referans bileşik 5-florourasilden daha iyi bir etkinlik göstermiştir. ([2,2'-bitiyofen]-5-il-metilen) grubu taşıyan bileşik **7** (IC₅₀=0,251±0,015 µM) ise bir diğer referans bileşiğimiz olan kamptotesine (IC₅₀=0.441±0.016 µM) ve 5-florourasile kıyasla daha iyi bir aktivite göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Antikanser aktivite, Benzimidazol, Hidrazit-hidrazon, Sentez ve yapı aydınlatılması.

SUMMARY

Synthesis, Structure Clarification and Investigation of Anticancer Effects of Some Substituted Benzimidazole Derivatives

In this study, firstly, 1*H*-benzimidazole compound (**1**) was prepared by using *o*-phenylenediamine and formic acid. Then, as a result of the reaction of 1*H*-benzimidazole compound with ethyl-4-fluorobenzoate in the presence of anhydrous K₂CO₃, ethyl-4-(1*H*-benzimidazol-1-yl)benzoate compound (**2**) was obtained. As a result of the reaction of the synthesized ethyl-4-(1*H*-benzimidazol-1-yl)benzoate compound with hydrazine hydrate solution in absolute ethanol, 4-(1*H*-Benzimidazol-1-yl)benzohydrazide compound (**3**) was obtained. benzimidazole derivative compounds (**4-21**) containing hydrazide-hydrazone group were synthesized by the reaction of 4-(1*H*-Benzimidazol-1-yl)benzohydrazide compound with various aldehydes. The structure elucidation of the synthesized compounds were achieved by their elemental analysis, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and Mass (ESI +) spectral data. Anticancer activity of **18** obtained compounds (**4-21**) against HCT-116 colon cancer cell line was screened. In particular, compound **6** (IC₅₀= 2.159±0.475 μM) bearing the (5-phenylthiophene-2-yl)methylene group and compound **17** (IC₅₀=1.821±0.222 μM) bearing the ((3-bromobenzothiophen-2-yl)methylene) group had a better efficacy than the reference compound 5-fluorouracil. Compound **7** (IC₅₀=0.251±0.015 μM) carrying ([2,2'-bitiophen]-5-yl-methylene) group showed a better activity compared to camptothecin (IC₅₀=0.441±0.016 μM) and 5-fluorouracil, our other reference compound.

Keywords: Anticancer activity, Benzimidazole, Hydrazide-hydrazone, Synthesis and structure elucidation.

KAYNAKLAR

- AIJAZ A., LAMA P., SANUDO E.C., MISHRA R., BHARADWAJ P.K., (2010). Coordination polymers of various architectures built with mixed imidazole/benzimidazole and carboxylate donor ligands and different metal ions: syntheses, structural features and magnetic properties. *New Journal of Chemistry*, **34**(11): 2502-2514.
- AKHTAR W., KHAN M. F. , VERMA G., SHAQUIQUZZAMAN M., RIZVI M., (2017). Therapeutic evolution of benzimidazole derivatives in the last quinquennial period. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **126**: 705-753.
- AKKOÇ S., KAYSER V., İLHAN İ.Ö. , HIBBS D.E. , GÖK Y., WILLIAMS P.A. (2017). New compounds based on a benzimidazole nucleus: Synthesis, characterization and cytotoxic activity against breast and colon cancer cell lines. *Journal of organometallic chemistry*, **839**: 98 – 107.
- ALPAN A.S., ZENCİR S., ZUPKO I., COBAN G., RETHY B., GUNES H.S., TOPCU Z. (2009). Biological activity of bis-benzimidazole derivatives on DNA topoisomerase I and HeLa, MCF7 and A431 cells. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.*, **24**(3): 844-849.
- ALP A.S.G., GOKER H., ALP M., ÖZKAN T., SUNGUROĞLU A., (2015). Synthesis and anticancer effects of some novel 2-(4-phenoxyphenyl)-1H-benzimidazole derivatives on K562 cell line. *Archives of Pharmacal Research (ISI)*, **38**: 650-658.
- AYDIN S. (2010). Mikrodalga Yöntemi İle Flurbiprofen’ den Hareketle Yeni Hidrazit-Hidrazonların Sentezi ve Biyolojik Etkileri, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- BABU P.N.K., RAMADEVİ B., POORNACHANDRA Y. (2014). Synthesis, antimicrobial and anticancer evaluation of novel 2-(3-methylindolyl)benzimidazole derivatives *Medicinal Chemistry Research*, **23**: 3970 – 3978.
- BOLELLİ T. E., GUNENDİ G., PEKYARDIMCI S., TİG G. A., YALCİN İ. (2016). Study on interaction between the 2-(2-phenylethyl)-5-methylbenzimidazole and dsDNA using glassy carbon electrode modified with poly-3-amino-1,2,4- triazole-5-thiol. *Journal of Electroanalytical Chemistry*, **776**: 9-17.
- BUU – HOI PH, XUONG D, NAM H, BINON F, ROYER R. (1953). Tuberculostatic hydrazides and their derivatives. *Journal of Chemical Society*, **48**: 1358-1364.
- BULOW C., KLEMANN E. (1907). Beitrag zur Kenntni der am Stickstoffatom heterocyclischer verbindungen hangrenden amidogruppe. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, **40**: 4749.

- CARPENTER R.D. IDEBERDT P.B., LAM K.S., KURTH M.J. (2006). Carbodiimide-Based Benzimidazole Library Method. *Journal of Combinatorial Chemistry*, **8**: 907-914.
- CHAKRAVARTY D, BOSE A, BOSE S. (1963). Synthesis and antitubercular activity of isonicotinyl and cyanoacetyl hydrazones. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **53**(9): 1036-1039.
- COŞKUN, H. (2011). 3-Hidroksi-2-Naftoil Hidrazonun Bakır (II) Kompleksleri Üzerine Çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- DEMİRAYAK S., YURTTAS L. (2014). Synthesis and anticancer activity of some 1,2,3-trisubstituted pyrazinobenzimidazole derivatives. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, **29**: 811 – 822.
- DEMİREL ÖZEL A (2007). Bazı Hidrazonların Elektrokimyasal Davranışlarının İncelenmesi ve Analitik Amaçlı Kullanılması, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi , Fen Bilimleri Enstitüsü.
- DUBEY, R., MOORTHY, N. S. H. N. (2007). Comparative Studies on Conventional and Microwave Assisted Synthesis of Benzimidazole and Their 2-Substituted Derivative with the Effect of salt Form of Reactant. *Chemical Pharmaceutical Bulletin*, **55**(1): 115-117.
- FURNISS B.S. , HANNAFORD A.J., SMITH P.W.G., TATCHELL A.R. (1989). Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry, 5th Edition, 1162-1163.
- GALAL S.A., HEGAB K.H., HASHEM A.M., YOUSSEF N. S. (2010). Synthesis and antitumor activity of novel benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their transition metal complexes as topoisomerase II inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* **45**: 5685–5691.
- GELLIS A., KOVACIC H., BOUFATAH N., VANELLE P. (2008). Synthesis and cytotoxicity evaluation of some benzimidazole-4,7-diones as bioreductive anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **43**: 1858–1864.
- GOUD N.S., KUMAR P., BHARATH R.D. (2019). Heterocycles - Synthesis and Biological Activities: Recent developments of target - based benzimidazole derivatives as potential anticancer agents. Ed.: B. P. Nandeshwarappa.,1-13.
- GÜRSOY E., ULUSOY GÜZELDEMİRCİ N. (2007). Synthesis and primary cytotoxicity evaluation of new imidazo[2,1-b]thiazole derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry* **42**(3): 320-326.

- HOUSMAN G, BYLER S, HEERBOTH S, LAPINSKA K, LONGACRE M, SNYDER N. (2014). Drug resistance in cancer: An Overview. *Cancers* **6**(3): 1769-1792.
- HUANG Q.W., LIU S.G., LI G.B. (2015). Crystal structure and antitumor activities of the dichloride 2,6-bis(1-phenylbenzimidazol-2-yl)pyridine copper(II) complex. *Journal of Structural Chemistry* **56**: 458-462.
- HUSAIN A., RASHID M., SHAHARYAR M. (2013). Benzimidazole clubbed with triazolo-thiadiazoles and triazolo-thiadiazines: New anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry* **62**: 785 – 798.
- KARAASLAN, Ç (2014). Bazı yeni mono ve dikatyonik benzimidazol karboksamidin türevlerinin sentezi yapılarının aydınlatılması ve antimikrobiyal, antikanser etkilerinin incelenmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- KERİMOV İ. (2011). Bazı Yeni Oksadiazol - Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Antioksidan Aktivitelerinin Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü.
- KHOKRA S. L, CHOUDHARY D. (2011). Benzimidazole an important scaffold in drug discovery. *Asian Journal Biochemical and Pharmaceutical Research* **3**: 476–486.
- KIM, J.S., GATTO, B., YU, C., LIU, A., LIU, L.F., LAVOIE, E.J. (1996). Substituted 2,5'-Bi-1H-benzimidazoles: Topoisomerase I Inhibition and Cytotoxicity. *Journal Medicinal Chemistry*, **39**: 992-998.
- KUMAR S. , NARASIMHAN S. K., TAHLAN S. (2019). Benzimidazole scaffolds as Promising antiproliferative agents: a review. *BMC Chemistry*, **13**(66): 1-16
- LI, Z., ZHANG S. , DENG L., HU J., LI H., ZHAO Y., LUO Y., HUANG W. (2014). Synthesis and evaluation of 2-(2-((4-substituted-phenoxy)methyl)-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)acetohydrazone derivatives as antitumor agents. *Medicinal Chemistry Research* **23**: 4050-4059.
- MASOUD G. N., YOUSSEF A. M., KHALEK M. M. A. (2013). Design, synthesis, and biological evaluation of new 4-thiazolidinone derivatives substituted with benzimidazole ring as potential chemotherapeutic agents. *Medicinal Chemistry Research*, **22**: 707 – 725.
- MOKHTARI R. B., HOMAYOUNI T.S., BALUCH N., MORGATSKAYA E., KUMAR S., DAS B (2017). Combination therapy in combating cancer. *Oncotarget* **8**(23): 38022-38043.
- MOSMANN T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, *Journal of Immunological Methods* **65**: 55-63.

- NASR T, BONDOCK S, YOUNS M. (2014). Anticancer activity of new coumarin substituted hydrazide-hydrazone derivatives. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **76**: 539-548.
- NOWICKA A., LISZKIEWICZ H., NAWROCKA W.P. (2014). Synthesis and antiproliferative activity *in vitro* of new 2-aminobenzimidazole derivatives. Reaction of 2-arylideneaminobenzimidazole with selected nitriles containing active methylene group. *Central European Journal of Chemistry*, **12**: 1047 – 1055.
- ONNIS V., DEMURTAS M., DEPLANO A., BALBONI G., BALDISSEROTTO A., MANFREDINI S., PACIFCO S., LIEKENS S., BALZARINI J. (2016). Design, synthesis and evaluation of antiproliferative activity of new benzimidazolehydrazones. *Molecules* **21**(579): 1–9.
- OZKAY Y., INCESU Z., ONDER N. I. (2013). Antimicrobial and anticancer effects of some 2-(substitutedsulfanyl)-N-(5-methyl-isoxazol-3-yl)acetamide derivatives. *Medicinal Chemistry Research*, **22**: 211–218.
- OZKAY Y., TUNALI Y., KARACA H., IŞIKDAĞ 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.
- PALMER B.D., SMAILL J.B., BOYD M., BOSCHELLI D.H., DOHERTY A.M., HAMBY J.M., KHATANA S.S., KRAMER J.B., KRAKER A.J., PANEK R.L. (1998). Structure-Activity Relationships for 1-Phenylbenzimidazoles as Selective ATP Site Inhibitors of the Platelet-Derived Growth Factor Receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*, **41**(27): 5457-5465.
- POOL W. O., HARWOOD H. J., RALSTON A. W. (1937). 2-Alkylbenzimidazoles as derivatives for the identification of aliphatic acids, *Journal of the American Chemical Society*, **59**(1): 178-179.
- RATHOD C. P., RAJURKAR R. M., THONTE S. S. (2013). Benzimidazole synthesis and biological evaluation: A review *Indo American Journal of Pharmaceutical Research*, **3**(2): 2323–2329.
- REDDY T. S., KULHARI H., REDDY V. G. (2015). Design, synthesis and biological evaluation of 1,3-diphenyl-1H-pyrazole derivatives containing benzimidazole skeleton as potential anticancer and apoptosis inducing agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, **101**: 790 – 805.
- RIDLEY H. F., SPICKETT R. G. W., TIMMIS G. M. (1965). A new synthesis of benzimidazoles and aza-analogs, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **2**: 453-456.
- RISLEY V. A., HENRY S., KOSYRIKHINA M. V. (2014). 4-amino-2-aryl-3-cyano-1,2-dihydropyrimido[1,2-a]benzimidazoles and their pyrimidine analogs as new anticancer agents. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, **50**: 209 – 218.

- RITHE S.R., JAGTAP R.S., UBARHANDE S.S. (2015). One pot synthesis of substituted benzimidazole derivatives and their characterization. *Rasayan Journal of Chemistry*, **8**(2): 213–217.
- ROLLAS S., KÜÇÜKGÜZEL Ş. G. (2007). Biological activities of hydrazone derivatives. *Molecules*, **12**: 1910-1939.
- SIVAKUMAR R., PRADEEPCHANDRAN R., JAYAVEERA K. N., KUMARNALLASIVAN P., VIJAIANAND P.R., VENKATNARAYANAN R. (2011). Benzimidazole: an attractive pharmacophore in medicinal chemistry. *International Journal of Pharmaceutical Research*, **3**(3): 19–31.
- SUN Q., GATTO B., YU C., LIU A., LIU L. F., LAVOIE E. J. (1995). Synthesis and evaluations of terbenzimidazoles as topoisomerase I inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **38**: 3638-3644.
- TEKE, S. (2011). Aminoasit Hidrazitlerinden Türeyen Hidrazonların Sentezi ve Yapılarının Karakterizasyonu, Yüksek Lisans Tezi, Gaziantep Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü.
- TERZİOĞLU N, GÜRSOY A. (2003). Synthesis and anticancer evaluation of some newhydrazone derivatives of 2,6-dimethylimidazo[2,1-b][1,3,4]thiadiazole-5-carbohydrazide. *European Journal of Medicinal Chemistry*; **38**(7-8): 781-786.
- QIANG H., QIANGQIANG F. U., YAJING L. I. U. (2014). Design, synthesis and anticancer activity of novel 6-(aminophenyl)-2,4-bismorpholino-1,3,5-triazine derivatives bearing arylmethylene hydrazine moiety. *Chemical Research Chinese Universities*, **30**: 257 – 265.
- WAGNER, E.C.(1940). Some reactions of amidines as ammonio - carboxylic acids or esters. *Journal of Organic Chemistry*, **5**: 133-141.
- WALTHER, R. VON AND KESSLER, A. (1906). LXXVIII. Zur Kenntnis einiger. Benzimidazole aus 2,4-Nitramidodiphenylamin. *Journal für Praktische Chemie*, **121**(74): 188-206.
- WRIGHT J. B. (1951). The Chemistry of The Benzimidazoles. *Chemical Reviews*, **48**(3): 397-541

ÖZGEÇMİŞ

1- Bireysel Bilgiler

Adı: Burak

Soyadı: Şener

2- Eğitimi

2018-2023 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya
Anabilim Dalı (Yüksek Lisans)

2013-2018 Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

2009-2013 Bor Toki Anadolu Öğretmen Lisesi / Niğde

Yabancı Dili: İngilizce

3- Ünvanları

2018-Halen Eczacı

4- Mesleki Deneyimi

2018-2019 Göksu Eczanesi / Yardımcı Eczacı

2019-Halen Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastaneleri / Eczacı

5- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-Tüm Kamu Eczacıları Derneği (TÜKED)