



**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**



**BAZI TİYAZOL HALKASI İÇEREN 1H-
BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Nurdan Ebru IRMAK

**FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL**

**ANKARA
2023**

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BAZI TİYAZOL HALKASI İÇEREN 1H-
BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ

Nurdan Ebru IRMAK

FARMASÖTİK KİMYA ANABİLİM DALI
YÜKSEK LİSANS TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL

ANKARA

2023

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne,

Yüksek Lisans tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Bazı Tiyazol Halkası İçeren 1*H*-Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi” 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: Nurdan Ebru IRMAK

Tarih: 13.06.2023

İmza:

KABUL ve ONAY

Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Kimya Anabilim Dalında
Nurdan Ebru IRMAK tarafından hazırlanan “Bazı Tiyazol Halkası İçeren 1H-
Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi”
adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından YÜKSEK LİSANS olarak OY BİRLİĞİ
ile kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 13.06.2023

İmza

Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL

Ankara Üniversitesi

Jüri Başkanı

İmza

Prof. Dr. Meral TUNÇBİLEK

Ankara Üniversitesi

Üye

İmza

Prof. Dr. Yasemin DÜNDAR

Gazi 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	vii
Simgeler ve Kısaltmalar	viii
Şekiller	ix
Çizelgeler	xiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Enflamasyon	3
1.2. COX-1/2 ve Enflamasyon Oluşumu	5
1.3. Benzimidazol Halkası	7
1.3.1. Antienflamatuar Etkili Benzimidazoller	9
1.3.2. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazoller	15
1.4. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri	17
1.4.1. Karboksilik Asit ve o-Fenilendiamin (OFD) Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	17
1.4.2. Sübstitüe Aldehit ve OFD Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	18
1.4.3. Aril/alkil/heterosiklik Asit Klorürün OFD ile Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	19
1.4.4. N-sübstitüe Formamit ve OFD Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	20
1.4.5. Sübstitüe Alkol veya Aminlerin o-Nitroarilaminlerle Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	20
1.4.6. o-Sübstitüe Arilaminlerin Aldehit/Etilasetoasetat ile Reaksiyonu Sonucu Benzimidazol Sentezi	21
1.4.7. N-sübstitüe Amidinlerin C-H Aminasyonu ile Benzimidazol Sentezi	22
1.4.8. Benzimidazolden 2-sübstitüe (hetero) Aril Benzimidazol Sentezi	23
1.4.9. Üç Bileşenli Reaksiyon ile Tek Basamakta Benzimidazol Sentezi	24
1.4.10. 1,2-Disübstitüe Benzimidazol Sentezi	25
1.4.11. DMSO ve OFD ile Benzimidazol Sentezi	25
1.4.12. Aril Amin ve OFD Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi	26
1.4.13. Formaldehit ve OFD Reaksiyonu ile N-alkoksilat Benzimidazol Sentezi	26
1.4.14. Taç Eter Organokatalizöründe CO ₂ İndirgemesi ile Benzimidazol Sentezi”	27
1.4.15. Sübstitüe Benzimidazollerin Sentezinde Yeni Yaklaşımlar	27
1.5. Tiyazol Halkası	30
1.5.1. Antienflamatuar Etkili Tiyazol Türevleri	31
1.5.2. Tiyazol Türevi Antimikrobiyal Bileşikler	36
1.6. Tiyazol Halkasının Sentez Yöntemleri	46
1.6.1. Hantzsch Sentezi	46
1.6.2. Gabriel Sentezi	47
1.6.3. Cook-Heilborn Sentezi	47
1.6.4. Tiyoüre ve Tiyoüre Türevlerinden Tiyazol Sentezi	48
1.6.5. Tiyoamid Türevleri ile Tiyazol Sentezi	50

1.6.6. Tiyosemikarbazondan Tiyazol Sentezi	52
1.6.7. İzosiyanit ve Metil Karboditiyoat ile 4,5-disübstitüe Tiyazol Sentezi	53
1.6.8. Oksim, Anhidrit ve Potasyum Tiyosiyanat (KSCN) ile Tiyazol Sentezi	53
1.6.9. Aldehit ve Aminlerden Tiyazol Sentezi	54
1.6.10. Vinil Azitler ve Potasyum Tiyosiyanattan 4-sübstitüe-2-aminotiyazol ve 4-sübstitüe-5-Tiyosiyano-2-aminotiyazol Eldesi	54
1.6.11. Mikrodalga (MW) Yöntemi İle Tiyazol Türevlerinin Sentezi	55
2. GEREÇ ve YÖNTEM	57
2.1. Genel Sentez Yöntemi	57
2.2. Sentez Yöntemleri	58
2.2.1. 1-(1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etanol Sentezi	58
2.2.2. 1-(1 <i>H</i> - benzimidazol-2-il)etanon Sentezi	59
2.2.3. 1-(1-Sübstitüe-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etanon Türevlerinin Sentezi	59
2.2.4. 2-(1-(1-Sübstitüe-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid Türevlerinin Sentezi	59
2.2.5. 2-(2-(1-(1-Metil/ <i>p</i> -florobenzil/ <i>p</i> -bromobenzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol Türevlerinin (6a-6e, 7a-7e, 8a-8e) Sentezi	60
2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler	60
2.3.1. Kromatografik Analizler	60
2.3.2. Erime Noktası Tayinleri	60
2.3.3. Kütle ve NMR Analizleri	61
2.4. <i>In Vitro</i> COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibitör Etki Çalışmaları	61
2.4.1. Test bileşik çözeltilerinin hazırlanması	61
2.4.2. Reaksiyon karışımı çözeltisi	62
2.4.3. Araşidonik asit/NaOH çözeltisinin hazırlanması	62
3. BULGULAR	64
3.1. Sentezlenen Bileşikler ve Analiz Bulguları	64
3.1.1. 1-(1-(4-Florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etanon (4)	67
3.1.2. 1-(1-(4-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etanon (5)	67
3.1.3. 2-(1-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid (6)	68
3.1.4. 2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid (7)	68
3.1.5. 2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid (8)	69
3.1.6. 2-(2-(1-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (6a)	70
3.1.7. 2-(2-(1-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazol (6b)	70
3.1.8. 2-(2-(1-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(2-nitrofenil)tiyazol (6c)	71
3.1.9. 2-(2-(1-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol (6d)	72
3.1.10. 2-(2-(1-(1-Metil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (6e)	72

3.1.11. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (7a)	73
3.1.12. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazol (7b)	74
3.1.13. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(2-nitrofenil)tiyazol (7c)	75
3.1.14. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol (7d)	76
3.1.15. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (7e)	77
3.1.16. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (8a)	78
3.1.17. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazol (8b)	79
3.1.18. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(2-nitrofenil)tiyazol (8c)	80
3.1.19. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol (8d)	81
3.1.20. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (8e)	82
3.2. <i>In Vitro</i> COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibitörü Aktivite Tayini	83
3.3. Moleküler Doking	87
3.4. ADME Hesaplamaları	91
4. TARTIŞMA	93
5. SONUÇ	99
ÖZET	101
SUMMARY	102
KAYNAKLAR	103
EKLER	113
Ek-1. Spektral Analiz Spektrumları	113
ÖZGEÇMİŞ	143

ÖNSÖZ

Tezimi hazırlama sürecimde ve çalışmalarım sırasında bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösteren, desteğini ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, çalışma disiplini ve özverisiyle her zaman örnek aldığım danışman hocam Sayın Prof. Dr. Gülgün AYHAN-KILCIGİL'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmalarım sırasında deneyimleriyle bana yol gösteren ve aynı zamanda sentezlenen bileşiklerin NMR ve Kütle analizlerini gerçekleştiren Sayın hocam Prof. Dr. Hakan GÖKER'e, COX-1/2 enzim inhibitör etki çalışmalarını gerçekleştiren Anadolu Üniversitesi Eczacılık Fakültesi öğretim üyesi Prof. Dr. Yusuf ÖZKAY ve Doç. Dr. Begüm Nurpelin SAĞLIK'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım. Her zaman bilgi ve deneyimleriyle yol gösteren Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi hocalarıma ve destekleri için araştırma görevlisi hocalarıma teşekkürlerimi sunarım. Ayrıca Doking çalışmalarını gerçekleştiren Lokman Hekim Üniversitesi Eczacılık Fakültesi araştırma görevlisi Hasan Tahsin ŞEN'e ve çalışmalarım sırasında hiçbir zaman yardımlarını esirgemeyen yüksek lisans ve doktora öğrencisi arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Varlıklarını her daim yanımda hissettiğim canım aileme sevgi ve teşekkürlerimi sunarım. Her zaman yanımda olup, desteğiyle bana güç veren canım arkadaşım Derya KISIR'a teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

α	Alfa
AA	Araşidonik Asit
β	Beta
CAP	Toplum Kökenli Pnömoni
CB	Kannabinoid Reseptörleri
$CDCl_3$	Dötero Kloroform
COX	Siklooksijenaz
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMSO	Dimetilsülfoksit
FDA	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi
IC_{50}	Yarı Maksimum İnhibitör Konsantrasyonu
IL	İnterlökin
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
KSCN	Potasyum Tiyosiyanat
LOX	Lipoksijenaz
LT	Lökotrien
μ	Mikro
MIC	Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MIC_{50}	Yarı Minimum İnhibitör Konsantrasyonu
MW	Mikrodalga
NBS	N-bromosüksinimit
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
NSAİİ	Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar
OFD	o-Fenilendiamin
PBP	Penisilin Bağlayıcı Proteinler
PG	Prostaglandin
$PhI(OAc)_2$	Diasetoksiiyodobenzen
SAR	Yapı Aktivite İlişkileri
SI	Seçicilik İndeksi
TBHP	Tert Butil Hidroperoksit

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Enflamasyon oluşum yolları	5
Şekil 1.2. COX-1/2 aracılı enflamasyon oluşumu	6
Şekil 1.3. Araşidonik asitten prostanoid sentezi ve enflamasyon gelişiminde COX-2 ilişkisi	7
Şekil 1.4. Benzimidazol halkası çizgi, top-çubuk ve üç boyutlu görünümü	8
Şekil 1.5. Benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri	9
Şekil 1.6. Benzimidazolün antienflamatuar etki yolları ve hedef etkileşimleri	10
Şekil 1.7. Bileşik 1a	11
Şekil 1.8. Bileşik 2a	11
Şekil 1.9. Bileşik 3a	12
Şekil 1.10. Bileşik 4a ve 4b	13
Şekil 1.11. Benzimidazol-pirazol içeren bileşikler ve bileşik 5a	13
Şekil 1.12. Bileşik 6a	14
Şekil 1.13. Bileşik 7a	14
Şekil 1.14. Bileşik 8a ve 8b	15
Şekil 1.15. Şekil 9a ve 9b	15
Şekil 1.16. Şekil 10a ve 10b	16
Şekil 1.17. Şekil 11a ve 11b	16
Şekil 1.18. Bileşik 12a	17
Şekil 1.19. Oksitleyici ajan $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ tarafından katalizlenen benzimidazol sentez mekanizması	18
Şekil 1.20. Katalizör yokluğunda aldiminik ara ürünler aracılığıyla benzimidazol sentezi	18
Şekil 1.21. Gliserol:su ortamında OFD ve aldehitlerden benzimidazol sentezi	19
Şekil 1.22. OFD ve açıl klorür türevleri ile benzimidazol sentezi	20
Şekil 1.23. Benzimidazollerin OFD ve <i>N</i> -süstitüe formamitler ile sentezi	20

Şekil 1.24. <i>o</i> -Nitroarilaminlerin alkollerle/aminlerle reaksiyonu sonucu benzimidazol sentezi	21
Şekil 1.25. <i>o</i> -Süstitüe arilaminlerin aldehit (a,b) ve etilasetoasetat ile (c) reaksiyonu sonucu tek basamakta benzimidazol eldesi	22
Şekil 1.26. <i>N</i> -süstitüe amidinler kullanılarak benzimidazol sentez yöntemi-1	23
Şekil 1.27. <i>N</i> -süstitüe amidinler kullanılarak benzimidazol sentez yöntemi-2	23
Şekil 1.28. 2-süstitüe aril benzimidazollerin sentez yöntemi	24
Şekil 1.29. Tek basamakta üç bileşenli reaksiyon ile benzimidazol sentezi	24
Şekil 1.30. Moleküler iyot katalizörlüğünde C–H amidasyonu yoluyla 1,2-disüstitüe benzimidazol sentezi	25
Şekil 1.31. DMSO ile benzimidazol sentezi	25
Şekil 1.32. İminopirrol-morfolin destekli prekatalizör çinko varlığında benzil amin ve OFD reaksiyonu ile benzimidazol sentezi	26
Şekil 1.33. Formaldehit ve OFD ile nano In ₂ O ₃ varlığında N-alkoksilat benzimidazol türevlerinin sentezi	27
Şekil 1.34. Taç eter organokatalizörlüğünde CO ₂ indirgemesi ile benzimidazol eldesi	27
Şekil 1.35. OFD ile D-glukozun oksidatif siklizasyonu yoluyla benzimidazollerin sentezi	28
Şekil 1.36. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol sentezi	29
Şekil 1.37. Tiyazol halkası	30
Şekil 1.38. Tiyazol halkasının rezonans yapısı	30
Şekil 1.39. Tiyazol halkası içeren klinikte kullanılan bazı ilaçlar	31
Şekil 1.40. Bileşik 13a ve 13b	32
Şekil 1.41. Bileşik 14 türevleri	33
Şekil 1.42. Bileşik 15 türevleri	33
Şekil 1.43. Bileşik 16a ve 16b	34
Şekil 1.44. Bileşik 17, 18, 19 türevleri ve 19c	35
Şekil 1.45. Bileşik 20a	36
Şekil 1.46. Bileşik 21a	36
Şekil 1.47. Tiyazol halkası taşıyan antimikrobiyal etkili bileşikler	37

Şekil 1.48. Aztreonam	38
Şekil 1.49. Sefiksim	39
Şekil 1.50. Seftibuten	39
Şekil 1.51. Sefepim	40
Şekil 1.52. Sefdinir	40
Şekil 1.53. Sefditoren pivoksil	41
Şekil 1.54. Seftarolin fosamil	41
Şekil 1.55. Sefiderokol	42
Şekil 1.56. 2,5-Diklorotiyenil süstitüe tiyazol türevleri	42
Şekil 1.57. Bileşik 22a ve 22b	43
Şekil 1.58. Bileşik 23a	43
Şekil 1.59. Bileşik 24a ve 24b	44
Şekil 1.60. Bileşik 25a	44
Şekil 1.61. Bileşik 26a	45
Şekil 1.62. Bileşik 27a ve 27b	45
Şekil 1.63. Bileşik 28a	46
Şekil 1.64. Hantzsch sentezi ile tiyazol eldesi	46
Şekil 1.65. Gabriel sentezi ile tiyazol eldesi	47
Şekil 1.66. Cook-Heilborn sentezi ile 5-aminotiyazol ve 5-amino-2-merkaptotiyazol eldesi	47
Şekil 1.67. Tiyoüre ile tiyazol sentezi-1	48
Şekil 1.68. Tiyoüre ile tiyazol sentezi-2	48
Şekil 1.69. Tiyoüre ile tiyazol sentezi-3	48
Şekil 1.70. Tiyoüre ile tiyazol sentezleri	49
Şekil 1.71. Tiyoüre ve bromo-propin türevlerinin reaksiyonu ile tiyazol sentezi	49
Şekil 1.72. Tiyoüre ile tiyazol sentezi-4	50
Şekil 1.73. Tiyoamid ile tiyazol sentezi-1	50
Şekil 1.74. Tiyoamid ile tiyazol sentezi-2	51

Şekil 1.75. Tiyoamid ile tiyazol sentezi-3	51
Şekil 1.76. Tiyoamid ile tiyazol sentezleri	51
Şekil 1.77. Tiyosemikarbazondan tiyazol türevleri sentezi-1	52
Şekil 1.78. Tiyosemikarbazondan tiyazol türevleri sentezi-2	52
Şekil 1.79. Tiyosemikarbazondan tiyazol türevleri sentezi-3	52
Şekil 1.80. İzosiyanür türevleri ve metil karboditiyoatlardan 4,5-disüstitüe tiyazol sentezi	53
Şekil 1.81. CuI katalizli asetofenon oksim, ve çeşitli anhidritlerden tiyazol sentezi	54
Şekil 1.82. Moleküler oksijen varlığında aldehit, amin ve kükürtten tiyazol eldesi	54
Şekil 1.83. 4-süstitüe-2-aminotiyazol ve 4-süstitüe-5-tiyosiyano-2-aminotiyazol eldesi	55
Şekil 1.84. Mikrodalga yöntemi ile tiyosemikarbazon ve α -bromoketonlardan tiyazollerin sentezi	55
Şekil 1.85. Mikrodalga yöntemi ile tiyokarbohidrazid, aldehit ve α -bromoketonlardan tiyazol türevlerinin sentezi	56
Şekil 2.1. Bileşiklerin genel sentez yöntemi	58
Şekil 3.1. İbuprofen (a), selekoksib (b) ve bileşik 7'nin (c) COX-2 aktif yöresiyle (PDB:3LN1) 3D tahmini bağlanma modu	89
Şekil 3.2. İbuprofen (a) ve bileşik 7 (b)'nin COX-1 aktif yöresiyle (PDB:3KK6) 3D tahmini bağlanma modu	90
Şekil 3.3. Bileşik 8c'nin COX-2 reseptörüne 2D ve 3D tahmini bağlanma modu (PDB:3LN1)	91
Şekil 3.4. Bileşik 7b'nin COX-1 reseptörüne 2D ve 3D tahmini bağlanma modu (PDB:3KK6)	91
Şekil 4.1. Tiyosemikarbazon türevlerinin sınırlandırılmış rotasyonu	95

ÇİZELGELER

Çizelge 3.1. Sentezlenen benzimidazol türevleri	64
Çizelge 3.2. Sentezlenen 1-süstitüe-2-asetil-1 <i>H</i> -benzimidazol türevleri	64
Çizelge 3.3. Sentezlenen tiyosemikarbazon türevleri	65
Çizelge 3.4. 2-(2-(1-(1-Metil/ <i>p</i> -florobenzil/ <i>p</i> -bromobenzil-1 <i>H</i> -benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(süstitüefenil)tiyazol türevleri	66
Çizelge 3.5. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı % inhibisyon oranları	83
Çizelge 3.6. Seçilen türevler ve referans bileşikler SC560 ve ibuprofenin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-1 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC ₅₀ değerleri	85
Çizelge 3.7. Seçilen türevler ve referans bileşikler ibuprofen, celecoxib ve nimesulide 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC ₅₀ değerleri	86
Çizelge 3.8. Sentezlenen bileşikler, ibuprofen ve selekoksibin COX-1 ve COX-2 aktif bölgesindeki protein-ligand etkileşim enerjileri (kcal/mol)	88
Çizelge 3.9. Sentezlenen bileşiklerin teorik ADME hesaplamaları	92

1. GİRİŞ

Kronik enflamasyon; nefrit, diyabet, kronik alt solunum yolu hastalığı, inme, Alzheimer, kanser ve kalp hastalıkları gibi hastalıkların beraberinde yer almaktadır. Çoğu organizmada, enfeksiyona veya doku hasarına karşı adaptif bir bağışıklık tepkisi olan enflamasyon, metabolizmada anahtar bir rol oynar. Konağın hücresel hasara veya dış etkenlere karşı tepkisi sonucu, dokunun yapısını ve işlevini eski haline getirmek amacıyla enflamasyon mediyatörlerinin salınması ile enflamasyon oluşur (Edwards, 2005). Enflamasyonun kontrolü, Alzheimer, astım, ateroskleroz, Crohn hastalığı, gut, multipl skleroz, osteoartrit, sedef hastalığı, romatoid artrit, diyabet, bakteriyel veya viral enfeksiyonlar gibi kronik enflamasyonla sonuçlanan çok sayıda hastalık açısından önemlidir (Gaba ve ark., 2014). Enflamasyon oluşumunda NF- κ B gibi proenflamatuar sitokinler, lökotrienler (LT), prostaglandinler (PG), serotonin, histamin, reaktif oksijen türleri, nitrik oksit, interlökinler (IL), eikosanoidler, lipoksijenazlar (LOX), fosfolipaz A2 (sPLA2), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α), kemokinler (CXC, CC ve C alt kümeleri), koloni uyarıcı faktörler (CSF), ve siklooksijenazlar (COX) gibi bir dizi enflamasyon mediyatörü ve enflamasyon biyobelirteci bildirilmiştir (Bansal ve Silakari, 2012; Zhou et al, 2016). Doku tahribatı sonucu üretilen araşidonik asit (AA), 5-LOX ve COX enzimlerinin aktivasyonu ile enflamatuar mediyatörleri olan LT'ler, prostasiklinler, PG'ler ve tromboksanlara dönüştürülür (Fritz ve Girardin, 2005).

Son yıllarda enflamasyon, nüfusun sağlık durumu üzerinde ezici bir yük olarak ve birçok hastalığın altında yatan temel neden olarak kabul edilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklar, metabolik sendrom, hipertansiyon, diyabet ve hiperlipidemi, altta yatan visseral yağ dokusu kaynaklı enflamasyonun tedavi edilmesiyle iyileştirilebilir (Harshitha et al, 2022). Enflamasyonun tedavisinde nonsteroidal antienflamatuar (NSAİİ) ilaçlar en sık kullanılan ilaçlardır ve güçlü bir enflamasyon mediyatörü olan PG üretimini engelleyerek antienflamatuar etki gösterirler. Ancak, gastrointestinal tahribat, kanama, ülserasyon gibi ciddi yan etkiler de göstermektedirler (Gaba ve ark., 2014).

COX, AA'in prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüşümünü katalize eden anahtar enzimdir. COX enziminin iki izoformundan biri olan COX-1, birçok dokuda üretilen konstitütif bir enzimdir, COX-2 ise indüklenebilirdir ve enflamasyon sırasında eksprese olur (Gaba ve ark., 2014; Veerasamy ve ark., 2021). Mevcut NSAİİ'lar hem COX-1 hem de COX-2 enzimlerini inhibe eder. COX-1'in inhibisyonu, sitoprotektif PGE2 ve PGI2'nin bazal üretimini azaltır ve dolayısıyla ülserasyona neden olur, bu yüzden COX-1'in tam inhibisyonu tercih edilmez (Paramashivappa ve ark., 2003). COX-2, enflamatuar prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. Bu nedenle, mide ülseri riski daha az olan veya hiç olmayan seçici olarak COX-2 enzimini inhibe eden ilaçlar daha iyi antienflamatuar ajanlar olarak değerlendirilir. NSAİİ'larla karşılaştırıldığında, seçici COX-2 inhibitörleri gastrointestinal sistem üzerinde daha güvenli olarak düşünülmelerine rağmen, seçici COX-2 inhibitörlerinin aşırı kullanımı azalmış antitrombotik prostaglandin seviyesi nedeniyle kardiyovasküler yan etkilere neden olmuştur (Sharma ve ark., 2020). Ayrıca, mide ve böbrek dahil olmak üzere çeşitli dokularda COX-2 enziminin fizyolojik rollerine ilişkin artan bilgi, seçici COX-2 inhibisyonunun yararlarını da sorgulatmıştır (Gaba ve ark., 2014).

Klinik uygulamadaki antienflamatuar ilaçların çoğu, uzun süreli kullanımlarında potansiyel yan etkileri nedeniyle güncelliğini yitirmektedir. Bu nedenle, son yıllarda etkili ve daha güvenli antienflamatuar ilaçların geliştirilmesine yönelik araştırmalar devam etmektedir (Sharma ve ark., 2020). Heterosiklik çekirdekli moleküller, çeşitli biyolojik öncüllere benzerliklerinden dolayı araştırmalarda ilgi çekmektedir (Sharma ve ark., 2020; Veerasamy ve ark., 2021). Son yıllarda, oldukça iyi terapötik etki gösteren, klinik olarak onaylanmış farklı terapötik hedefler üzerinde aktif olan, antienflamatuar heterosiklik bileşikler geliştirmek için de birçok çalışma yapılmıştır (Gaba ve ark., 2014). Bunun için en uygun heterosiklik çekirdeklerden biri, bisiklik bir yapı iskeletinde azot içeren benzimidazollerdir. Çok sayıda benzimidazol türevi, birçok hastalığın tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır ve umut verici terapötik potansiyelleri bulunmaktadır (Veerasamy ve ark., 2021).

Benzimidazoller, antienflamatuar aktivitelerini; esas olarak transit reseptör potansiyeli (TRP) vanilloid-1, kanabinoid reseptörleri, bradikinin reseptörleri, spesifik sitokinler ve 5-LOX aktive edici protein ve siklooksijenaz COX ile etkileşerek gerçekleştirirler (Veerasamy ve ark., 2021). Benzimidazol çekirdeğinden türetilen antienflamatuar bileşiklerin araştırılması çok eskiye dayanır. Çok sayıda araştırma grubu, çeşitli benzimidazol türevlerinin antienflamatuar aktiviteye sahip olduğunu bildirmiş olsa da, tedaviye giren benzimidazol türevi olmamıştır (Bansal ve Silakari, 2012). Benzimidazol türevleri, enflamasyon dahil olmak üzere çeşitli hastalıkların tedavi etmek için yaygın olarak kullanılsa da, bazı yan etkiler, düşük potansiyel veya fizikokimyasal problemler göstermektedir. Bu nedenle, yan etkileri azaltılmış yeni, daha güvenli ve daha güçlü antienflamatuar benzimidazollerin keşfedilmesi için çalışmalar devam etmektedir (Veerasamy ve ark., 2021).

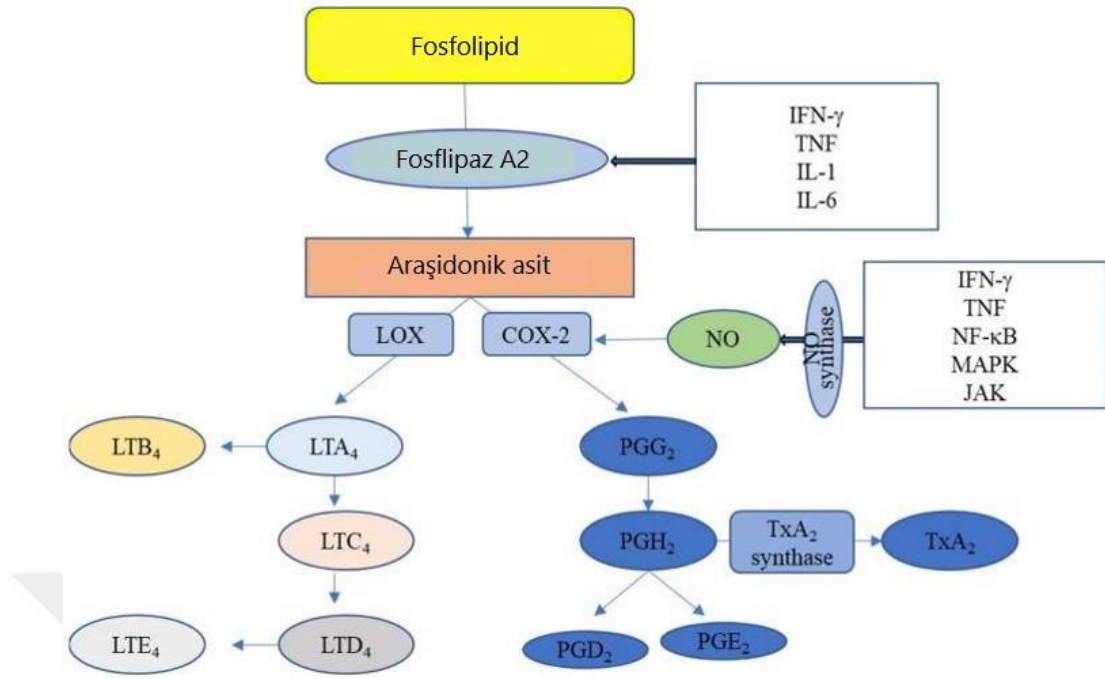
Yukarıdaki bilgiler ışığında, bu tez çalışmasında; antienflamatuar etkili ilaç adayı olabilecek genel formülleri verilen yeni moleküllerin tasarlanıp sentezlenmesi, sentezlenen bileşiklerin kimyasal yapılarının ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve Kütle Spektroskopisi yöntemleriyle aydınlatılması, *in vitro* COX enzimini inhibe etme potansiyellerinin referans ilaçlar ibuprofen, selekoksib ve nimesulid ile kıyaslanarak saptanması ve moleküler doking çalışmaları ile hedef yapı etkileşmelerinin gösterilmesi hedeflenmiştir.

1.1. Enflamasyon

Enflamasyon kelimesi, Latince kökenli “inflammare” kelimesinden türetilmiştir. Vücudun bağışıklık sisteminin, patojenler, yaralanmalar veya herhangi bir tahriş gibi zararlı uyaranların verdiği hasara karşı ilk yanıtıdır ve bağışıklık sisteminin harekete geçmesi iyileşme sürecini, yani enflamasyonu başlatır (Sharma ve ark., 2020). Enflamasyon kontrol altına alınmazsa bir dizi akut, kronik ve sistemik enflamasyon bozukluğuna yol açabilir. Kardiyovasküler hastalık, otoimmün hastalıklar, periodontal hastalıklar, Alzheimer, astım, diyabet gibi bazı hastalıklar kronik enflamasyonla ilişkilendirilmiştir (Veerasamy ve ark., 2021).

Enflamasyon birkaç biyokimyasal olay sonucunda gerçekleşir (Şekil 1.1). Proenflamatuar mediyatörlerin üretimini, doğuştan gelen bağışıklık hücrelerinin akışını ve doku yıkımını içerir. Kızarıklık, ısı, ağrı ve şişlik, doku işlevinin kaybına neden olan enflamasyonun dört ana belirtisidir. Vasküler geçirgenlik, lökosit oluşumu, birikimi ve enflamatuar mediyatör salınımı, enflamasyon sırasında değişen farklı mikrodolaşım olaylarıdır (Sharma ve ark., 2020). Enflamasyon akut veya kronik olabilir ve birden fazla süreçten oluşur. Akut enflamasyon durumunda, vücut doku homeostazını yeniden sağlamaya çalışır. Akut enflamasyon çok ciddi hale gelirse kronik enflamasyona yol açabilir (Zhou ve ark., 2016).

IL-1, proenflamatuar mediyatör olan sitokinin moleküler formlarından, interlökin (IL)-1 β da enflamasyonun en temel mediyatörlerinden biridir. Kanda bulunan monositler IL üretir ve bu IL, akut faz yanıtında yer alan geniş bir reaksiyon dizisine aracılık eder (Sharma ve ark., 2020). Düşük IL-1 β , seviyesi, hipotansiyon, ateş, adrenokortikotropik hormon salınımı ve IL-6 gibi sitokinlerin oluşumunu indükler, lökositoz ve trombositoz üreten serum amiloid A ve C-reaktif protein gibi hepatik akut faz proteinlerinin sentezini tetikler ve endotel hücrelerde adezyon molekülünün sentezini indüklerler (Fritz ve Girardin, 2005). Histamin, bradikinin, eikosanoidler, serotonin gibi vazoaaktif aminler, enflamasyonun diğer mediyatörleridir. Enflamasyon boyunca, bazofiller akut faz yanıtını sürdürmek için histamin salgırlar. Bradikinin, plazma kinin-kallikrein sistemi tarafından yapılan bir nona peptittir. B1 ve B2 olmak üzere iki tip bradikinin reseptörü bulunmaktadır. Bradikinin, prostaglandin sentezini artırır ve lokal ağrı oluşturur. Serotonin, triptofanın dekarboksilasyonu ile oluşan ve granüllerde depolanan bir hormon türüdür. İnsanda 5-HT1, 5-HT2, 5-HT3 ve 5-HT4 (5-hidroksitriptamin) olmak üzere dört tip serotonin reseptörü bulunur. Araşidonik asit, fosfolipid hücre membranının ana bileşenlerinden biridir ve eikosanoidler olarak adlandırılan enflamasyon mediyatörlerinin sentezinde önemli bir substrattır. Ayrıca enflamasyon oluşumunda 5-LOX, 12-LOX ve COX enzimleri önemli rol oynamaktadır (Sharma ve ark., 2020).



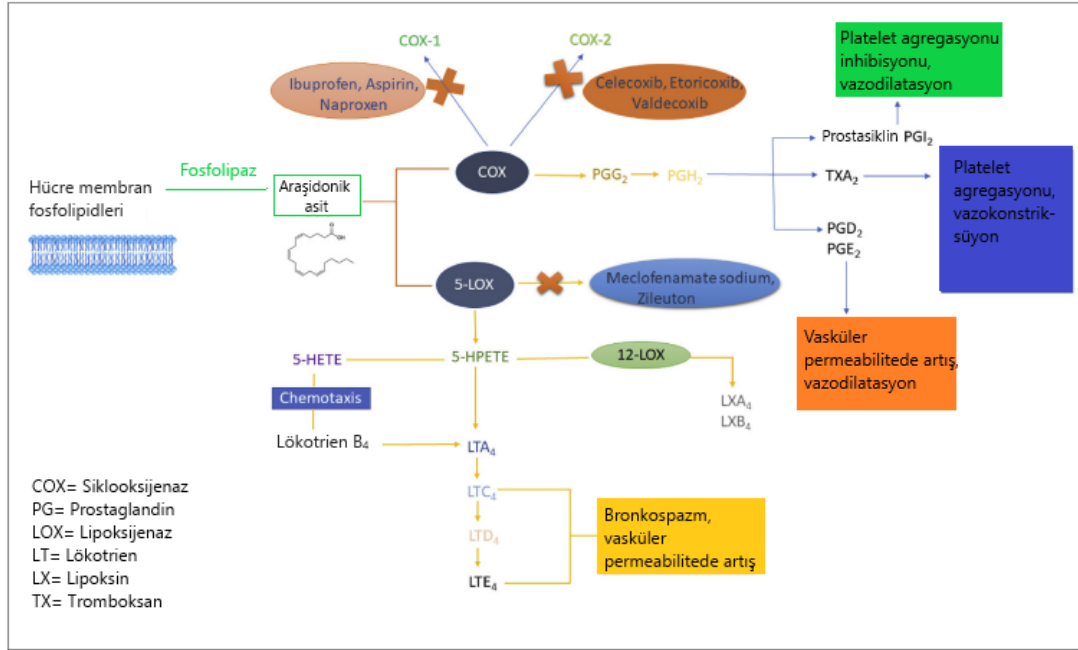
Şekil 1.1. Enflamasyon oluşum yolları

1.2. COX-1/2 ve Enflamasyon Oluşumu

Siklooksijenaz (COX) 1976'da saflaştırılmış ve 1988'de araşidonik asit dizisinde prostaglandinlerin sentezinde anahtar enzim olarak tanımlanmıştır. 1991'de COX aktivitesine sahip izoenzim COX-2 bildirilmiştir. COX'ın bu iki izoformu pratik olarak ayırt edilemez ancak, substrat ve inhibitör seçiciliği ve hücre içi yapılarında önemli farklara sahiptirler (Harshitha ve ark., 2022).

COX, araşidonik asidin prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüşümünü katalize eden enzimdir. COX-1, böbrek ve gastrointestinal sistem gibi birçok dokuda üretilen konstitütif bir enzimdir, COX-2 ise bir yaralanma bölgesinde enflamasyon sırasında indüklenebilir. COX-1 enzimi kaynaklı prostaglandinler, böbreklerde normal renal fonksiyona sağlayan koruyucu prostaglandinlerdir, COX-2 kaynaklı prostaglandinler ise enflamasyona neden olur. COX-1'in inhibisyonu, sitoprotektif PGE2 ve PGI2'nin bazal üretimini azaltır ve dolayısıyla ülserasyona neden olur. Bu nedenle COX-1'in tam inhibisyonu tercih edilmez (Paramashivappa ve ark., 2003).

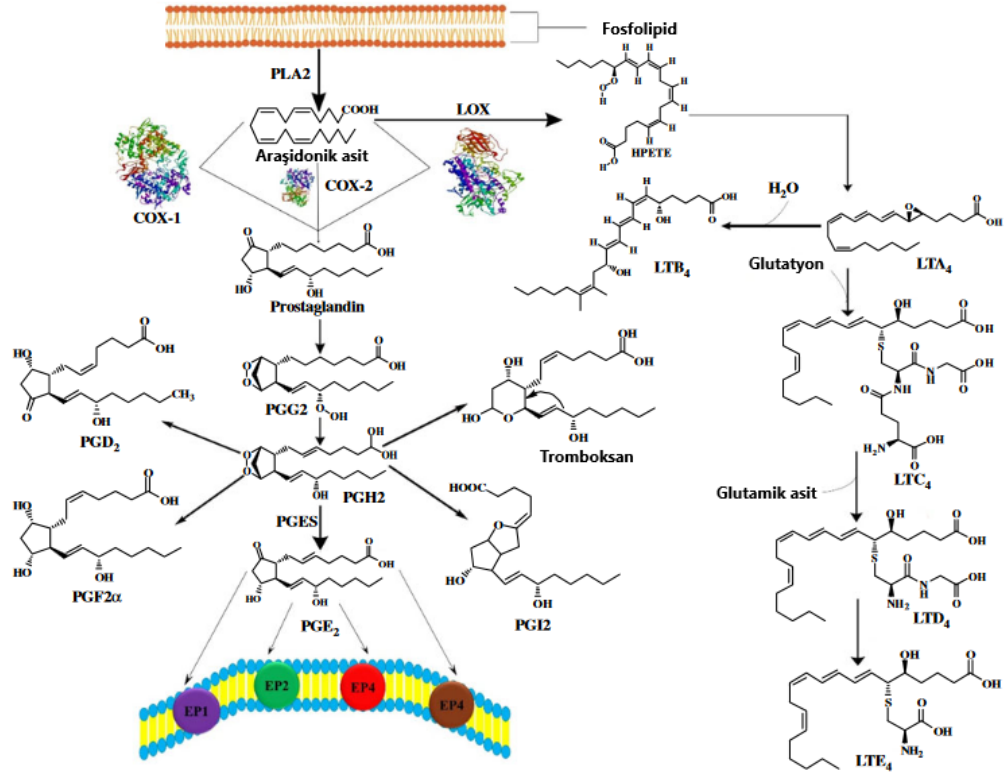
Araşidonic asit, fosfolipaz A2 tarafından membran fosfolipidinden salınır. COX-1 veya COX-2, araşidonic asidi PGG₂'ye dönüştürür, ardından PGH₂'yi diğer PG izoformlarına veya tromboksan A₂'ye dönüştürür (Şekil 1.2).



Şekil 1.2. COX-1/2 aracılı enflamasyon oluşumu

Eikosanoidler, konakçının enfeksiyona tepkisinde önemli rol oynayan araşidonic asidin lipid ara ürünleridir. Araşidonic asidin PGG₂'ye dönüşümünü takiben siklooksijenaz katalizi, enzimin önce peroksidaz aktivitesine bağlı bir süreç olarak aktive edilmesini gerektirir. Bir peroksit substratın iki elektronla indirgenmesi, ferrik hem'in bir okso-feril porfirin radikal katyonuna oksidasyonu ile sonuçlanır. Proteinin Tyr-385'inden heme bir elektronun transferi, siklooksijenaz aktif bölgesinde bir tirozil radikali üretir. Bu radikal, siklooksijenaz reaksiyonunu başlatır. Reaksiyonun son aşaması olan peroksil radikalının hidroperokside indirgenerek PGG₂'nin oluşturulması, tirozil radikalının yeniden oluşmasını sağlar. Böylece aktifleştirilmiş COX, aktivasyon adımını tekrarlamaya gerek kalmadan birden fazla döngü gerçekleştirebilir. Siklooksijenaz reaksiyonunu başlattıktan sonra, peroksidazın birincil işlevi, PGG₂'nin 15-hidroperoksisini karşılık gelen PGH₂ alkolüne indirgemektir. PGH₂ daha sonra biyolojik olarak aktif olan prostaglandinler, PGE₂, PGF_{2a}, PGI₂, PGD₂ ve tromboksan A₂'ye metabolize

edilebilir. Böylece enflamasyona neden olan PG'lerin sentezindeki ilk kararlı adım olan AA'nin PGH2'ye COX katalizli dönüştürülmesi tamamlanmış olur (Şekil 1.3) (Langenbach ve ark., 1999; Smith ve ark., 2000; Van der Donk ve ark., 2002; Harshitha ve ark., 2022).



Şekil 1.3. Araşidonik asitten prostanoid sentezi ve enflamasyon gelişiminde COX-2 ilişkisi

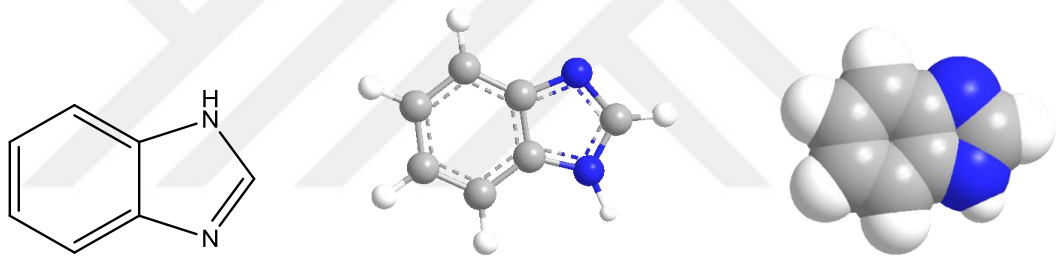
1.3. Benzimidazol Halkası

Benzoglioksalin veya 1,3-benzodiazol olarak da bilinen benzimidazol (Şekil 1.4), imidazol halkası ile kaynaşmış bir benzenden oluşan, iki azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik aromatik bir bileşiktir (Ebenezer ve ark., 2023). Yapısal olarak benzimidazol amidinlerin siklik analogu olarak düşünülebilir (Law ve Yeong, 2021).

Benzimidazol çekirdeği, izomerizasyondan sorumlu 1. pozisyonundaki N'a bağlı hidrojen atomu üzerinden tautomeri gösterir. Benzimidazolda bulunan NH

grubu, doğası gereği kuvvetli asidik ve aynı zamanda zayıf bazik özellik gösterir. Yani benzimidazol amfoterik bir bileşiktir (Gaba ve ark., 2014).

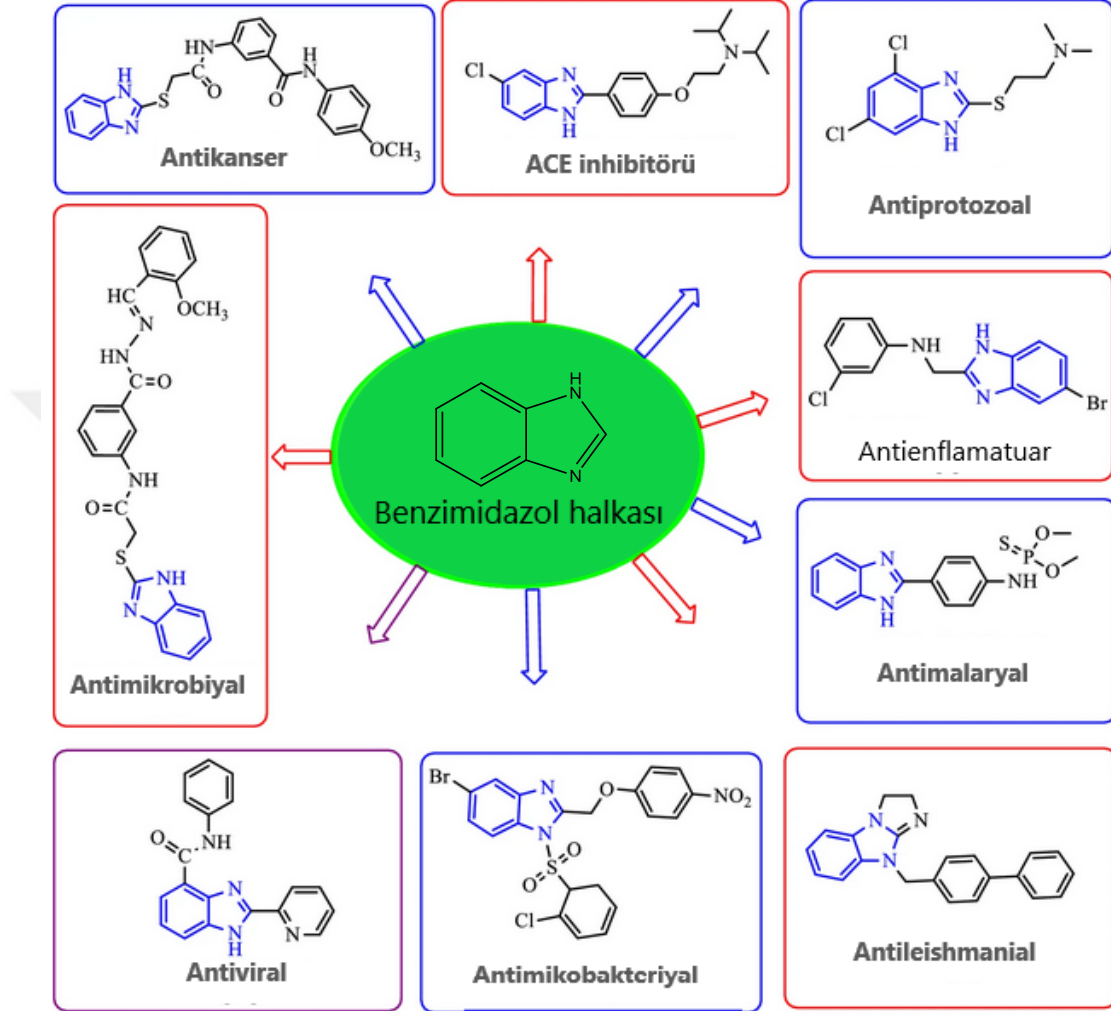
Benzimidazol, birçok doğal bileşiğin ve farmakolojik olarak aktif bileşiğin, yapısının bir parçası olarak içerdiği önemli bir heterosiklik iskelettir. Benzimidazol halkası günümüzde önemli bir farmakofordur. Antikanser, antienflamatuar, analjezik, antimikrobiyal, antihelmintik, antiprotozoal, antiviral, antifungal antioksidan, antidiyabetik, antihistaminik, antitüberküloz, asetilkolinesteraz inhibitörü (antialzheimer), antikonvülsan, antiülser, antihipertansif, proton pompası inhibitörü, HIV-RT (Human Immunodeficiency Virus- Reverse Transcriptase) inhibitörü gibi bileşiklerin yapı iskeletini oluşturur. (Alamgir ve ark., 2007; Tahlan ve ark., 2019a; Tahlan ve ark., 2019b; Aroua ve ark., 2021; Ebenezer ve ark., 2023).



Şekil 1.4. Benzimidazol halkası çizgi, top-çubuk ve üç boyutlu görünümü

Benzimidazol çekirdeğinin terapötik potansiyeli, Woolley'in benzimidazolün pürinlere benzer biyolojik tepkileri verebileceğini tahmin ettiği 1944 yılına kadar uzanmaktadır. Beş yıl sonra Brink, B12 vitamininin bozunma ürünü olarak 5,6-dimetilbenzimidazol'ü tanımlamış, bazı türevlerinin ise B12 vitamini benzeri aktiviteye sahip olduğunu bulmuştur. Böylece çeşitli biyolojik aktiviteler için benzimidazol çekirdeğinin keşfi üzerine araştırmaları başlamıştır. Yapılan araştırmalar, benzimidazol çekirdeği sübstituentlerinin optimizasyonu sonucu albendazol, mebendazol, tiyabendazol gibi antihelmintik ilaçlar; omeprazol, lansoprazol, pantoprazol gibi proton pompası inhibitörleri; antihistaminik olarak astemizol; antiviral olarak enviradin; kandesartan sileksetil ve telmisartan gibi

antihipertansif ilaçlar ve çeşitli terapötik alanlarda ilaç bileşiği ile sonuçlanmıştır (Şekil 1.5) (Bansal ve Silakari, 2012).

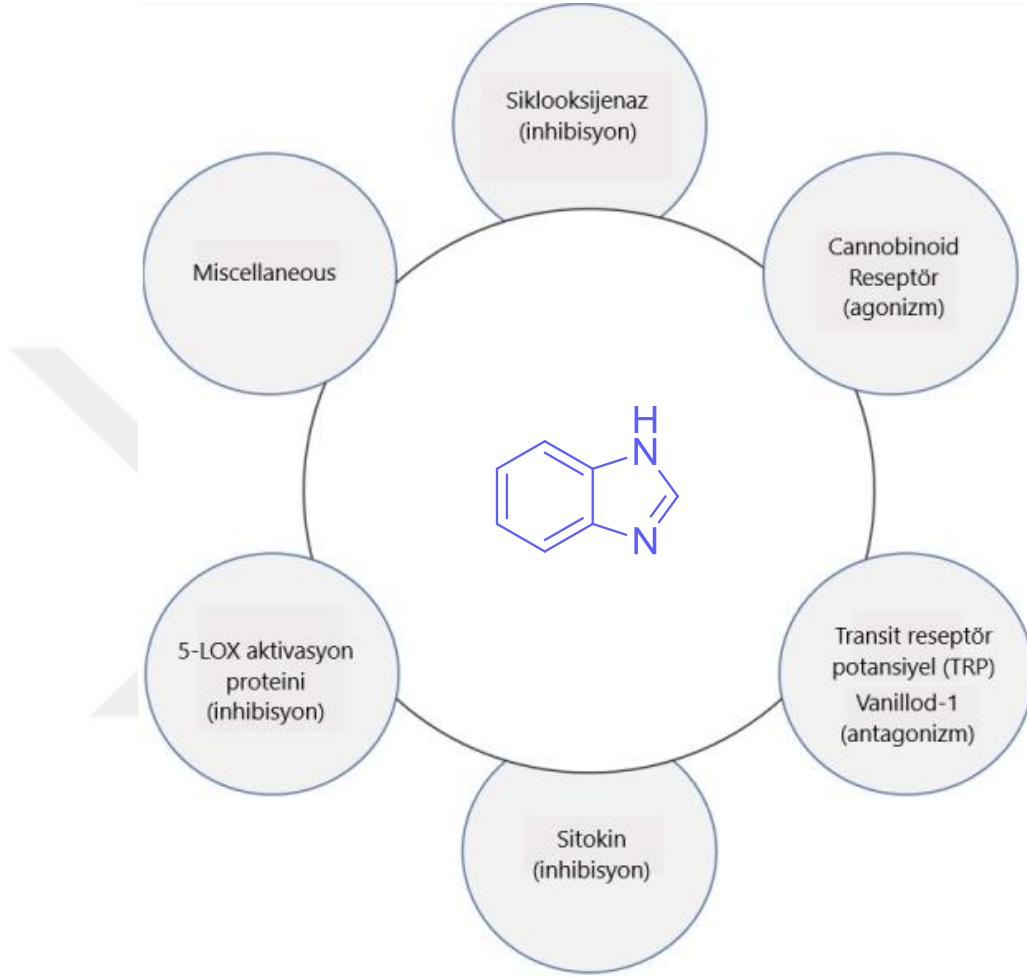


Şekil 1.5. Benzimidazol halkası taşıyan bileşiklerin farmakolojik aktiviteleri

1.3.1. Antienflamatuar Etkili Benzimidazoller

Benzimidazoller, antienflamatuar aktivitelerini temel olarak transit reseptör potansiyel (TRP) vanilloid-1, kannabinoid reseptörleri (CB), bradikinin reseptörleri, spesifik sitokinler, 5-LOX aktive edici protein ve COX ile etkileşerek gerçekleştirirler (Şekil 1.6). Yapılan SAR çalışmaları, benzimidazol çekirdeğinin N1, C2, C5 ve C6 pozisyonlarındaki süstituentlerin antienflamatuar aktiviteyi büyük

ölçüde etkilediğini göstermektedir. Benzimidazolün çeşitli N1 heterosiklik sübstütüsyonları, çeşitli bileşiklerin antienflamatuar etkilerinden sorumlu olarak gösterilmiştir (Veerasamy ve ark., 2021).

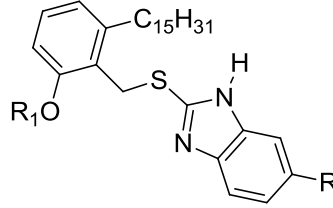


Şekil 1.6. Benzimidazolün antienflamatuar etki yolları ve hedef etkileşimleri

Benzimidazol türevleri, enflamasyon ile birlikte birçok hastalığı tedavi etmek için yaygın olarak kullanılsa da, bazı yan etkiler, düşük potens ve fizikokimyasal problemler nedeniyle, yan etkileri azaltılmış yeni, daha güvenli ve daha güçlü antienflamatuar etkili benzimidazollerin keşfedilmesi için son yıllarda çalışmalar devam etmektedir (Veerasamy ve ark., 2021).

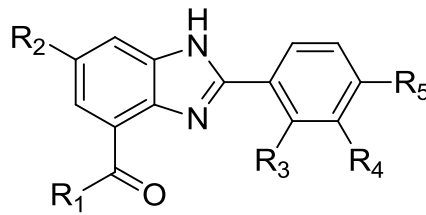
Paramashivappa ve arkadaşları, benzimidazol türevi bileşikler sentezlemiş ve insanlarda COX-2 enzimi inhibisyon yeteneklerini değerlendirmiştir. R=H ve

$R_1=CH_3$ olan bileşik (Bileşik **1a**) (Şekil 1.7), COX-1'e göre COX-2 için 384 kat seçicilik ile antienflamatuar aktivite göstermiştir (COX-1 IC_{50} 384 μM ; COX-2 IC_{50} 1 μM). $R=CH_3$ ve $R_1=H$ olan bir diğer bileşik, referans bileşikler olan selekoksibin 375 kat, rofekoksibin 200 kat seçiciliğine kıyasla 470 kat seçicilik göstermiştir (Paramashivappa ve ark., 2003).



Şekil 1.7. Bileşik 1a

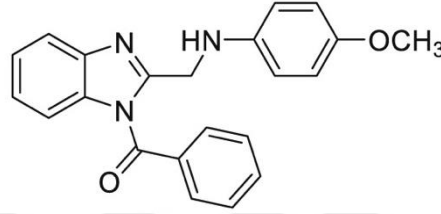
Bukhari ve arkadaşları 2-fenil benzimidazol türevlerinin COX ve 5-LOX inhibisyonunu araştırmıştır. R_5 'te lipofilik grup süstitüsyonunun COX-1 inhibisyonunu, hidrofilik grup süstitüsyonu COX-2 inhibisyonunu, metoksi süstitüsyonunun da 5-LOX inhibisyonunu arttırdığı saptanmıştır. $R_2=CH_3$, $R_1=NH_2$ ve R_3 , R_4 ve $R_5=H$ olan bileşik, IC_{50} $0.72 \pm 0.77 \mu M$ değeri ile iyi COX-1 inhibisyonu göstermiştir (Bileşik **2a**) (Şekil 1.8). Bununla birlikte, $R_2=CH_3$, $R_1=NH_2$ ve R_3 , $R_4=H$ ve $R_5=CN$ grubu taşıyan başka bir bileşik (Bileşik **2b**), sırasıyla 8.17 ± 2.85 ve $6.79 \pm 1.46 \mu M$ IC_{50} değerleri ile ikili (COX-1 ve COX-2) inhibisyon göstermiştir (Bukhari ve ark., 2016).



Şekil 1.8. Bileşik 2a

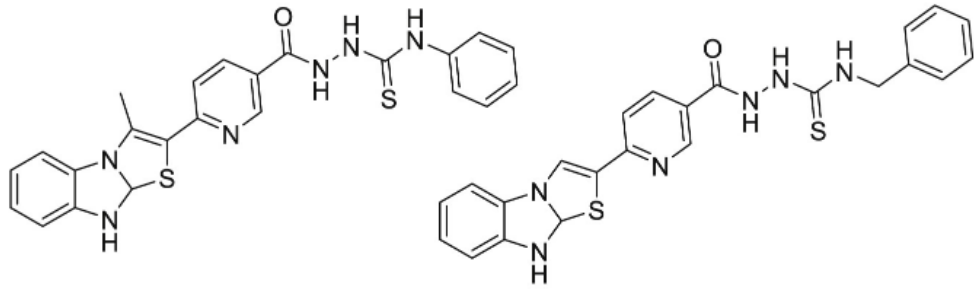
Gaba ve ark. yeni (2-süstitüe-metilamino-1H-benzimidazol-1-il)-fenil-metanon türevleri sentezlemiş ve bunları COX-1/2 enzim inhibisyonu açısından *in vitro* ve *in vivo* olarak değerlendirmiştir. *In vitro* antienflamatuar aktivite çalışması

sonucunda, bileşik **3a**'nın (Şekil 1.9), COX-1 ve COX-2 enzimleri için sırasıyla 2.5 μM ve 7.6 μM IC_{50} değerleri ve 0.33 seçicilik indeksi (SI) ile COX-1 ve COX-2 için sırasıyla 0.20 μM ve 6.20 μM IC_{50} ve $\text{SI}=0.03$ değerine sahip referans ilaç indometazin ile kıyaslandığında en umut verici COX-1 ve COX-2 inhibitör aktiviteye sahip bileşik olduğu görülmüştür. Ayrıca *in vivo* antienflamatuar çalışmalarda, bileşik **3a**'nın farelerde karragenan kaynaklı pençe ödemi %40.30 oranında azalttığı gözlemlenmiştir (indometazin %47.76). Bileşik **3a**'nın indometazine göre daha iyi gastrik toleransa sahip olduğu da bildirilmiştir. Doking çalışmalarında da bileşik **3a**'nın hidrofobik ve aromatik etkileşim yoluyla hem COX-1 hem de COX-2'nin aktif bölgelerine iyi uyduğu bulunmuştur (Gaba ve ark., 2019).



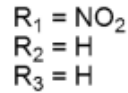
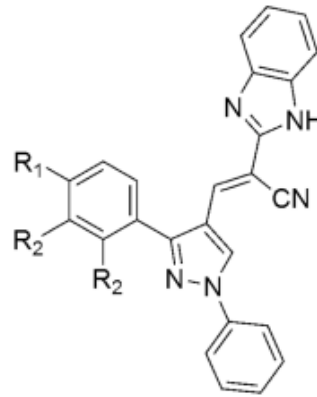
Şekil 1.9. Bileşik 3a

El-Kerdawy ve ark. yeni bir seri benzimidazotiyazol türevi sentezlemiş, sentezlenen bileşiklerin *in vitro* ve *in vivo* antienflamatuar aktivitelerini değerlendirmiştir. *In vitro* çalışmalar sonucunda bileşik **4a** ve **4b** (Şekil 1.10), COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı en güçlü aktiviteyi göstermiştir. Bileşik **4a**'ın, COX-1 ve COX-2 için sırasıyla 44 nM ve 4,52 nM IC_{50} değerleri ile referans ilaç naproksen ve selekoksib ile karşılaştırıldığında daha fazla COX-1 ve COX-2 inhibisyon gücüne sahip olduğu bildirilmiştir. Ayrıca moleküler modelleme çalışmaları ile bileşik **4a** ve **4b**'in, COX-2'ye karşı güçlü bağlanma gösterdiği ve COX-2 seçici olduğu bildirilmiştir. *In vivo* çalışmalar sonucu bileşik **4a** ve **4b** karragenan kaynaklı pençe ödeminde sırasıyla %79.5 ve %75.9 azalma göstermiştir. ADME çalışmaları ile bu bileşiklerin toksik olmadığı ve iyi ilaç benzeri özelliklere sahip oldukları da bildirilmiştir (El-Kerdawy ve ark., 2019).



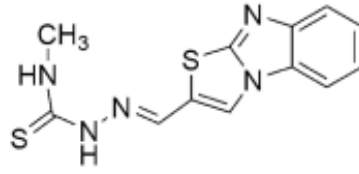
Şekil 1.10. Bileşik 4a ve 4b

Sivaramakarthiskeyan ve arkadaşları benzimidazol-pirazol türevi bileşikler (Şekil 1.11) sentezlemiş ve antienflamatuar aktivitelerini protein denatürasyon yöntemi ile değerlendirmiştir. Pirazole bağlı fenil halkasında *p*-nitro grubu içeren bileşik **5a**, diğer tüm moleküller ve standart ilaç diklofenak sodyum ile karşılaştırıldığında %93.53 inhibisyon ile en yüksek antienflamatuar aktiviteyi göstermiştir (Sivaramakarthiskeyan ve ark., 2020).



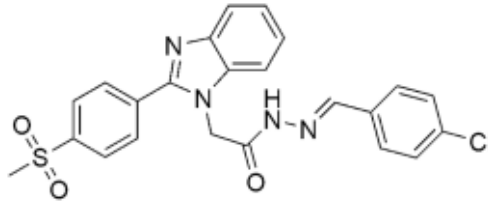
Şekil 1.11. Benzimidazol-pirazol içeren bileşikler ve bileşik 5a

Kamat ve ark. tarafından sentezlenen yeni benzimidazol türevleri, *in vitro* protein denatürasyonu yöntemi ile antienflamatuar etkileri açısından değerlendirilmiş, referans bileşik olarak diklofenak sodyum kullanılmıştır. Bileşikler 31.16-88.49 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişen IC_{50} değerleri ile iyi aktivite gösterirken, en etkili bileşik **6a** (Şekil 1.12), 31.16 $\mu\text{g/mL}$ IC_{50} sergilemiştir (Kamat ve ark., 2021).



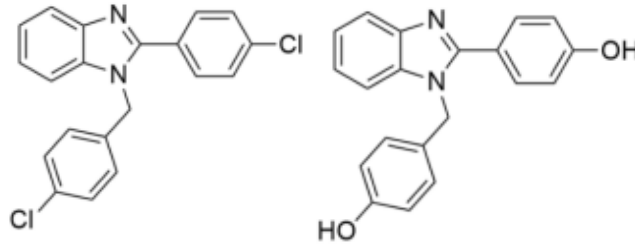
Şekil 1.12. Bileşik 6a

Badawy ve arkadaşları, yeni indometazin benzeri benzimidazol türevleri sentezlemiş ve elde edilen bileşikleri *in vitro* (COX1-2) ve *in vivo* antienflamatuar etkinlikleri açısından değerlendirmiştir. Bileşiklerin çoğunun iyi aktivite gösterdiği ve sıçan midesinden alınan histopatolojik sonuçlar ile, aktif bileşiklerin mide güvenliği açısından iyi bileşikler olduğu ortaya koyulmuştur. Bileşik **7a** (Şekil 1.13), IC_{50} 0.10 μ M, SI= 134 değerleri ile en güçlü COX-2 inhibe edici aktiviteyi göstermiş ve en yüksek güvenlik profilini (Ülser İndeksi (UI) = 0.83) sergilemiştir (Badawy ve ark., 2021).



Şekil 1.13. Bileşik 7a

Raka ve ark. sentezledikleri benzimidazol türevlerinin aktivitesini akut enflamasyona karşı karragenan kaynaklı sıçan pençesi ödemi yöntemiyle değerlendirmiştir. Bileşik **8a** (Şekil 1.14)'nın yüzde (%) pençe ödemi inhibisyonunun 1., 2., 3. ve 4. saatte sırasıyla %38.98, %40.16, %41.98 ve %44.68; bileşik **8b**'nin ise sırasıyla %34.75, %36.07, %38.93 ve %37.59 olduğu gösterilmiştir. Standart olarak kullanılan diklofenak 1., 2., 3. ve 4. saatte sırasıyla %23.73, %31.15, %38.93 ve %45.39 inhibisyon göstermiştir. Sonuçlar **8a** ve **8b** bileşiklerinin ilk saatten itibaren önemli antienflamatuar etkinlik gösterdiğini sergilemektedir (Raka ve ark., 2022).

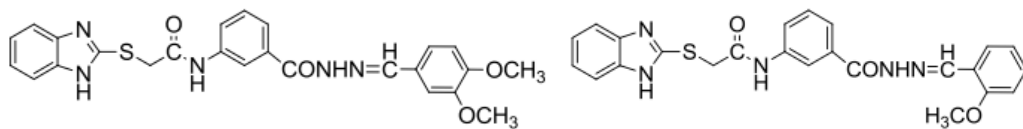


Şekil 1.14. Bileşik 8a ve 8b

1.3.2. Antimikrobiyal Etkili Benzimidazoller

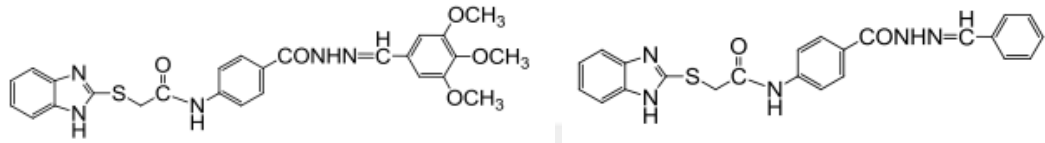
Günümüzde antimikrobiyal ajanların tasarlanması, insanlarda birçok toksik hastalığa neden olan ve yaygın salgınlardan sorumlu çok sayıda mikroorganizma arasında ilaç direncinin ortaya çıkması nedeniyle son zamanlarda araştırmacıların ilgisini koruyan bir konudur. Etkin antimikrobiyal ilaçlar olmadan, organ transplantasyonu, diyabet tedavisi, kemoterapötik kanser tedavisi ve büyük cerrahi girişimler gibi tıbbi müdahalelerin gelecekte oldukça güvensiz hale geleceği düşünülmektedir. Antimikrobiyal ilaçların aşırı kullanımı mortalite ve morbidite oranlarını yükseltmektedir. Bu yüzden potansiyel antimikrobiyal aktiviteye sahip yeni bileşikler için talep devam etmektedir (Deswal ve ark., 2022).

Tahlan ve arkadaşları tarafından benzimidazollerin yeni sınıfı olan ‘Schiff bazı türevleri’ sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin gram pozitif (*B.subtilis*) ve gram negatif (*E.coli*, *P.aeruginosa*, *S.enterica* ve *Salmonella typhi*) bakteri türlerine karşı antimikrobiyal aktivitesi minimum inhibitör konsantrasyonu (MIC) yöntemi ile taranmış bileşik **9a** ve **9b**’nin (Şekil 1.15), ümit verici antimikrobiyal aktivite sergilediği gösterilmiştir (Tahlan ve ark., 2018).



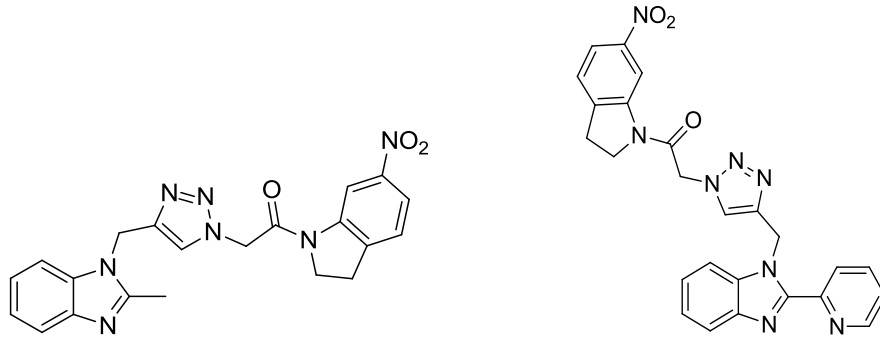
Şekil 1.15. Şekil 9a ve 9b

Aynı araştırmacı ekibi başka bir çalışmada benzer bileşiklerin gram pozitif (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*) ve gram negatif (*Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*) bakteri ve mantar türlerine karşı tüp dilüsyon yöntemi ile antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmiştir. Sentezlenen bileşiklerden bileşik **10a** ve **10b** (Şekil 1.16) iyi antimikrobiyal aktivite ve *Candida albicans* ile *Aspergillus niger*'e karşı da güçlü antifungal aktivite sergilemiştir (Tahlan ve ark., 2019b).



Şekil 1.16. Şekil 10a ve 10b

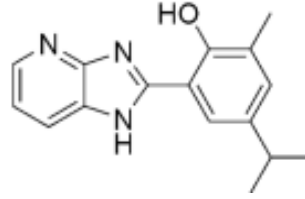
Deswal ve arkadaşları tarafından benzimidazol-1,2,3-triazol-indolin türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen bileşiklerin (11a-r) (Şekil 1.17) *in vitro* antimikrobiyal aktiviteleri test edilmiştir. Sonuç olarak bileşik **11a**, *E.coli*'ye karşı ümit verici aktivite sergilerken, bileşik **11b**, *B. subtilis* hariç test edilen tüm suşlara karşı iyi bir inhibisyon göstermiştir (Deswal ve ark., 2022).



Şekil 1.17. Şekil 11a ve 11b

Bhoi ve arkadaşları, yeni benzimidazol türevleri sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini değerlendirmiştir. Sentezlenen tüm bileşikler antibakteriyel aktivite göstermiş, bileşik **12a** (Şekil 1.18) test edilen dört bakteri suşunun (*S. aureus*,

Streptococcus pyogenus, *E. coli*, *P. aeruginosa*) hepsine karşı maksimum inhibe edici etki göstermiştir (Bhoi ve ark., 2022).



Şekil 1.18. Bileşik 12a

1.4. Benzimidazol Halkasının Sentez Yöntemleri

Benzimidazol sahip olduğu geniş farmakolojik aktivite yelpazesi sebebiyle oldukça ilgi duyulan bir çekirdektir. Bu nedenle günümüze kadar sentezi için bir dizi yeni yöntem denenmiş, keşfedilmiş ve raporlanmıştır.

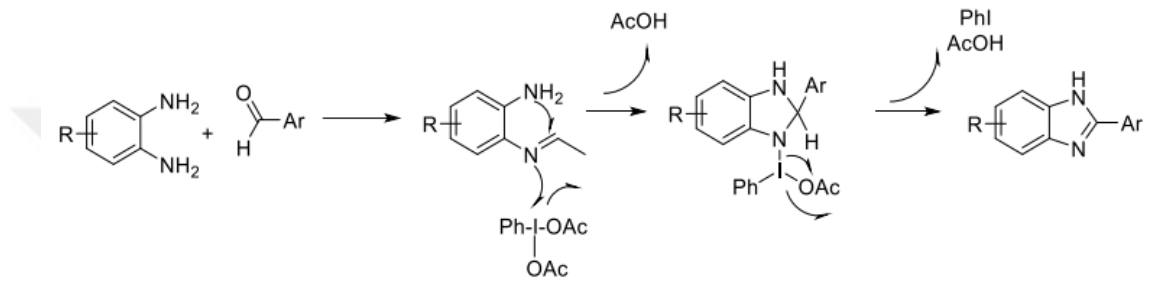
Klasik sentez yöntemleri dışında verimi artırmak, maliyeti düşürmek ve zararlı kimyasal kullanımını azaltmak adına, çevre dostu ve yüksek verime sahip yeni sentez yöntemleri ortaya konmuştur (Heravi ve ark., 2006).

1.4.1. Karboksilik Asit ve *o*-Fenilendiamin (OFD) Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

Benzimidazol yaygın olarak 1,2-diaminobenzenlerin karboksilik asitler ile, hidroklorik asit, borik asit veya *p*-toluensülfonik asit gibi güçlü asitler kullanılarak, dehidrasyon reaksiyonu sonucu elde edilir. Ancak Lewis asitleri gibi daha zayıf asitlerin kullanılması verimi ve saflığı artırmıştır (Alamgir ve ark., 2007).

1.4.2. Sübstitüe Aldehit ve OFD Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

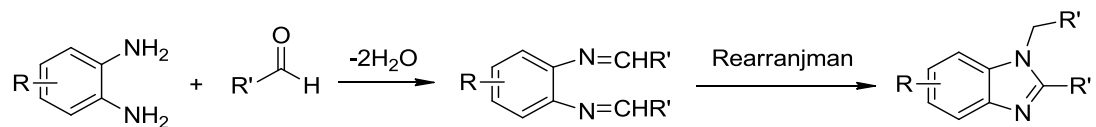
2-sübstitüe benzimidazollerin sentezinde OFD ve aromatik/alifatik aldehit reaksiyonu oldukça iyi bilinen bir reaksiyondur. Benzimidazollerin OFD ile aldehitlerin kondensasyonu sonucu sentezi için oksitleyici ajan gerekir. Oksidasyon için $\text{Ph}(\text{NO}_2)$, $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ ve $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (Şekil 1.19) gibi oksitleyici ajanlar kullanılmıştır (Alamgir ve ark., 2007).



Şekil 1.19. Oksitleyici ajan $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ tarafından katalizlenen benzimidazol sentez mekanizması

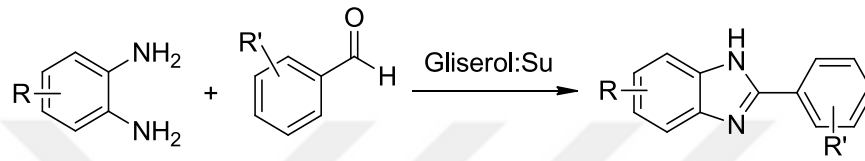
Aside duyarlı, sübstitüe aromatik ve alifatik aldehitler ile o-fenilendiaminin $\text{Cu}(\text{OH})_2$ katalizörlüğünde metanol kullanılarak birleştirilmesiyle çeşitli çok işlevli benzimidazoller ılımlı koşullarda, kısa sürede ve yüksek verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir. Öncelikle OFD'in aminlerden biri ile reaksiyonu sonucu Schiff bazı ara ürünü, ardından siklizasyon ile 2-sübstitüe benzimidazol oluşmaktadır (Chari ve ark., 2016).

Spesifik oksitleyici ajan olmadan OFD'in aldehit ile reaksiyonu sonucu 2-sübstitüe benzimidazoller veya aldiminler oluşmaktadır (Şekil 1.20) (G. Smith ve Ho, 1971).



Şekil 1.20. Katalizör yokluğunda aldiminik ara ürünler aracılığıyla benzimidazol sentezi

Bachhav ve arkadaşları yeşil solvan olarak adlandırılan gliserol ile katalizör kullanmadan benzimidazol (Şekil 1.21) sentezi gerçekleştirmişlerdir. Bu çalışmaya göre gliserol-su ortamında OFD ve çeşitli sübstitüe aldehyitlerin kondensasyonu sonucu 2-sübstitüe benzimidazol halkası yüksek verimlerle elde edilmiştir. Ayrıca reaksiyon su yerine metanol ile ve susuz ortamda da denenmiştir. Susuz ortamda verim düşerken, metanol-gliserol karışımında suya oranla verim artmıştır (Bachhav ve ark., 2011).

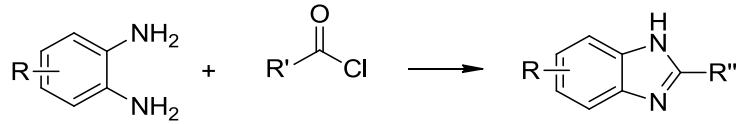


Şekil 1.21. Gliserol:su ortamında OFD ve aldehyitlerden benzimidazol sentezi

Sübstitüe OFD ve aril/alkil/heterosiklik aldehyitlerin $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ veya $\text{Yb}(\text{OTf})_3$, sülfamik asit, $\text{H}_2\text{O}_2\text{-HCl}$, FeBr_3 , $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, LaCl_3 , $\text{H}_5\text{IO}_6\text{-SiO}_2$, $\text{Ce}(\text{NO}_3)_3\cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{NaHSO}_4\text{-SiO}_2$, HgO , kloranil, MnO_2 ve I_2/TBHP (tert-butil hidroperoksit) gibi çeşitli oksitleyici ajanlar ile katalizlenen kondensasyon reaksiyonu için çok sayıda yöntem bildirilmiş ve 2-sübstitüe benzimidazoller yüksek verimlerle elde edilmiştir (Kamanna, 2019).

1.4.3. Aril/alkil/heterosiklik Asit Klorürün OFD ile Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

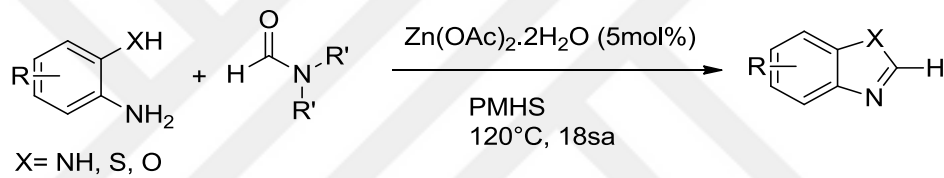
OFD ve asit klorürün reaksiyonu sonucu oluşan mono-açillenmiş ürünün sulu asitler/çözücüler içinde ısıtma, oda sıcaklığında iyonik sıvılar ($[\text{Hbim}]\text{BF}_4$ ve $[\text{bbim}]\text{BF}_4$) gibi katalizör sıvılar eşliğinde katalizöre ihtiyaç duyulmadan ve zeolit, $\text{BF}_3\cdot\text{Et}_2\text{O}$ gibi sulu asitler içerisinde ısıtma ile siklodehidrasyona tabi tutulduğu iki aşamalı bir prosedür kullanılarak benzimidazol elde edilmiştir (Şekil 1.22) (Nadaf ve ark., 2004; Heravi ve ark., 2006).



Şekil 1.22. OFD ve açıl klorür türevleri ile benzimidazol sentezi

1.4.4. N-sübstitüe Formamit ve OFD Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

Bhanage ve arkadaşları poli(metilhidrosiloksan) varlığında çinko asetat katalizörlüğünde çeşitli OFD türevleri ve N-sübstitüe formamitler ile siklizasyon sonucu benzimidazol türevlerini tek basamakta verimli ve pratik bir şekilde sentezlemiştir (Şekil 1.23) (Nale ve Bhanage, 2015).

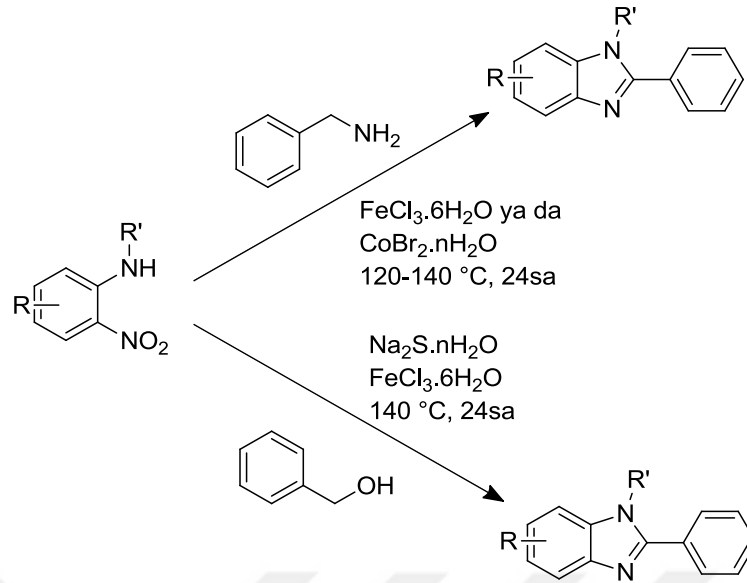


Şekil 1.23. Benzimidazollerin OFD ve N-sübstitüe formamitler ile sentezi

1.4.5. Sübstitüe Alkol veya Aminlerin o-Nitroarilaminlerle Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

Çeşitli indirgeyici ajanlar (FeCl_3 , CoBr_2) kullanılarak, o-nitroarilaminlerin aminler ile reaksiyonu sonucu tek basamakta oldukça iyi verimde benzimidazol türevleri elde edilmiştir (Binh Nguyen ve ark., 2004).

o-Nitroarilaminler ve alkoller arasındaki redoks kondensasyon reaksiyonu, demir(III) klorür heksahidrat:sodyum sülfür (1:40) kombinasyonu ile verimli bir şekilde katalize edilebilir. Bu yöntemle tek basamakta benzimidazol sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.24) (Nguyen ve ark., 2015).



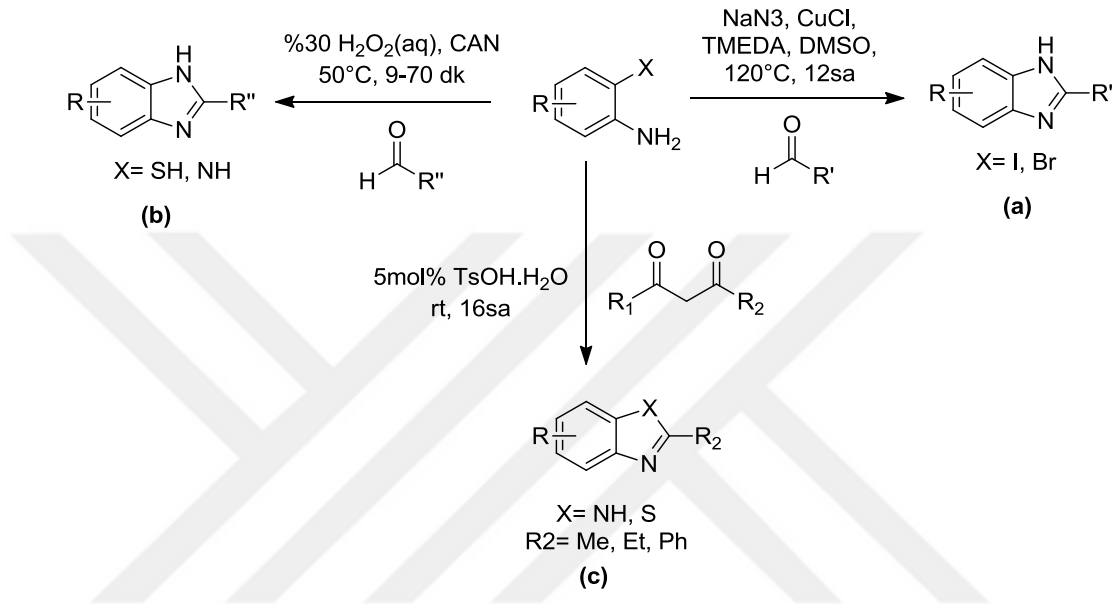
Şekil 1.24. o-Nitroarilaminlerin alkollerle/aminlerle reaksiyonu sonucu benzimidazol sentezi

1.4.6. o-Süstitüe Arilaminlerin Aldehit/Etilasetoasetat ile Reaksiyonu Sonucu Benzimidazol Sentezi

2. Konumunda halojen içeren anilinler, NaN_3 ve aldehitlerin tek basamakta reaksiyonu ile benzimidazol sentezi Şekil 1.25'te gösterilmiştir. Tetrametiletilendiamin (%5 mol) ve CuCl (%5 mol) ile katalizlenen reaksiyonda o-süstitüe arilamin ve aldehit 120°C 'de dimetil sülfoksit (DMSO) içinde reaksiyona sokularak yüksek verimle ürün (Şekil 1.25-a) elde edilmiştir. Reaksiyon sonucu alifatik ve heterosiklik aldehitlerle iyi verimler elde edilirken; ester, nitro ve kloro gibi fonksiyonel gruplar içeren aromatik aldehitlerle orta düzeyde verimler elde edilebilmiştir (Kim ve ark., 2011).

Bahrami ve ark. tarafından farklı süstitüe 1,2- fenilendiamin/2-tiyol ile çeşitli aromatik aldehitlerin reaksiyonundan elde edilen Schiff ara ürününün $(\text{Ce(IV)/Ce(III)})/\text{H}_2\text{O}_2$ redoks aracılı oksidasyonuna dayanan katalitik redoks kullanılarak benzimidazol sentezi raporlanmıştır. Araştırma sırasında serik amonyum nitrat (CAN)'ın H_2O_2 varlığında 2-arilbenzimidazollerin sentezini katalize edebildiği bulunmuştur (Şekil 1.25-b) (Bahrami ve ark., 2008).

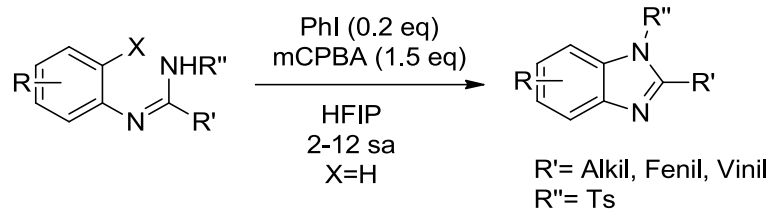
Ayrıca, Bao ve ark. 2-aminoanilinlerin etilasetoasetat ile oksidan, metal ve radyasyon olmayan koşullarda Brønsted asit katalizli (TsOH) siklizasyon reaksiyonlarını gerçekleştirmiştir (Şekil 1.25-c). Bu yöntem ile metil, metoksi, nitro ve kloro gibi farklı gruplar içeren çeşitli 2-sübstitübenzimidazoller elde edilmiştir (Mayo ve ark., 2014).



Şekil 1.25. o-Sübstitüe arilaminlerin aldehit (a,b) ve etilasetoasetat ile (c) reaksiyonu sonucu tek basamakta benzimidazol eldesi

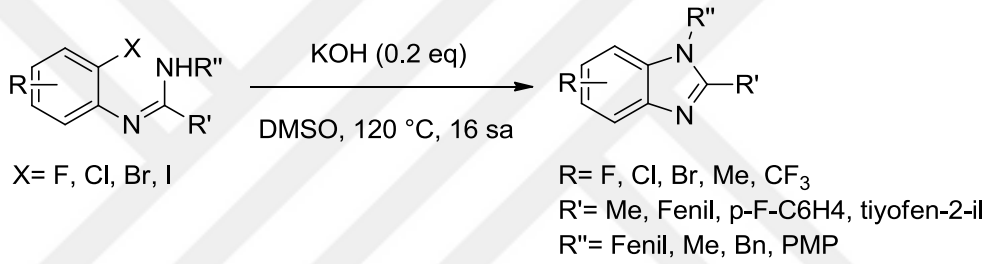
1.4.7. N-sübstitüe Amidinlerin C-H Aminasyonu ile Benzimidazol Sentezi

Alla ve arkadaşları, 1,2-disübstitübenzimidazolleri N''-aril-N'-tosil/N'-metilsülfonilamidinler/N,N'-bis (aril) amidinlerin oda sıcaklığında, iyodobenzen katalizörlüğünde, (Şekil 1.26) yüksek verimle m-CPBA varlığında oksidatif C-H aminasyonu ile sentezlemiştir (Alla ve ark., 2013).



Şekil 1.26. *N*-süstitüe amidinler kullanılarak benzimidazol sentez yöntemi-1

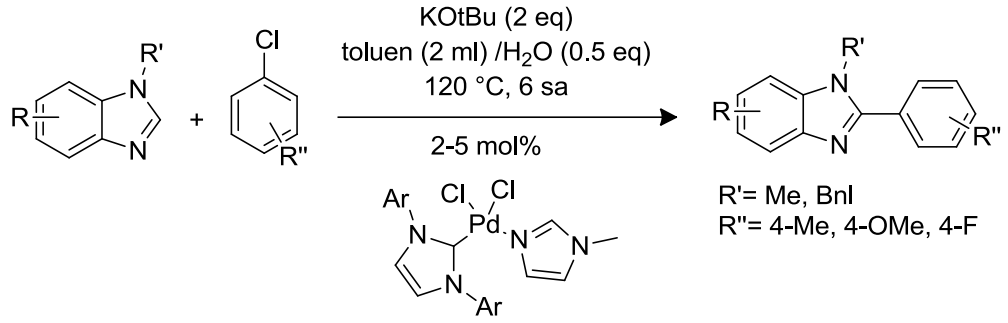
Ayrıca, Baars ve arkadaşları tarafından benzimidazol eldesi için (Şekil 1.27) 120°C'de DMSO içinde KOH varlığında amidinlerin intramoleküler *N*-arilasyonu bildirilmiştir. Yöntem, orta ila iyi verimlerde çeşitli süstitüe ürünlerin sentezini sağlamaktadır (Baars ve ark., 2014).



Şekil 1.27. *N*-süstitüe amidinler kullanılarak benzimidazol sentez yöntemi-2

1.4.8. Benzimidazolden 2-süstitüe (hetero) Aril Benzimidazol Sentezi

Benzimidazoller, Pd(II) kompleksi varlığında C–H bağı arilasyonu sonucu hetero aril klorürler tarafından verimli bir şekilde sentezlenebilir (Şekil 1.28). Optimum koşullar altında, çeşitli aktive edilmiş veya deaktive (hetero) aril klorürler, 2-arilbenzimidazolleri yüksek verimlerde elde etmek için arilleme reaktifleri olarak kullanılmış ve benzimidazollerin C–H bağı arilasyonunda alternatif bir metod olmuştur (Gu ve ark., 2014).

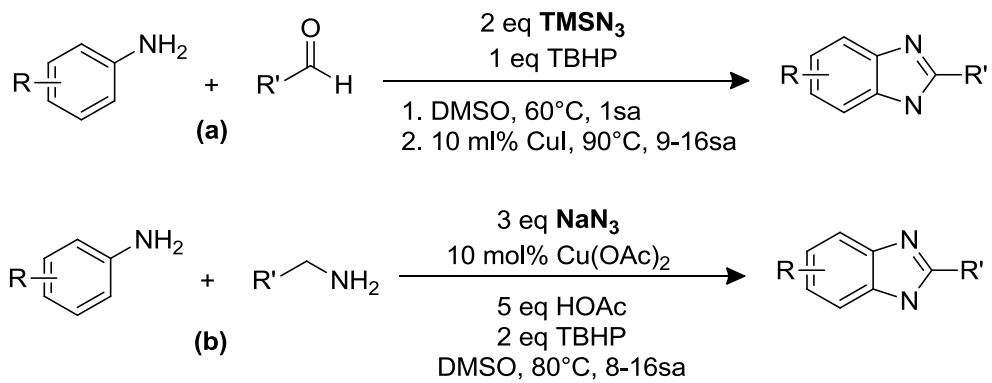


Şekil 1.28. 2-süstitüe aril benzimidazollerin sentez yöntemi

1.4.9. Üç Bileşenli Reaksiyon ile Tek Basamakta Benzimidazol Sentezi

Punniyamurthy ve arkadaşları, tek basamakta bakır ile katalizlenen N-aril iminlerin aldehit, aril amin ve azitler ile üç bileşenli, benzimidazollere dönüşüm reaksiyonunu (Şekil 1.29-a) gerçekleştirmiştir. Bu reaksiyonda imin metal şelatı oluşturarak yönlendirici bir grup olarak hareket eder (Mahesh ve ark., 2015).

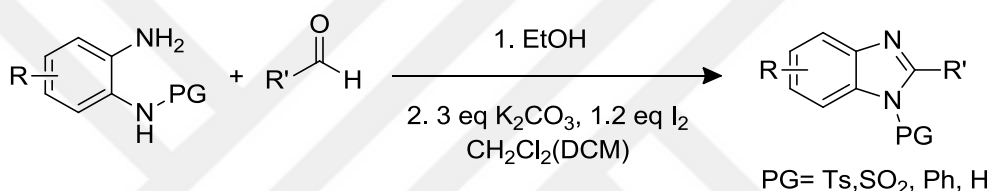
Ayrıca, TBHP varlığında bakır(II) katalizli, NaN_3 , anilin ve primer alkil aminlerin oksidatif çapraz bağlanması da rapor edilmiştir (Şekil 1.29-b). Yöntem, benzil alkollerin bağlanması da dahil olmak üzere genel fonksiyonel gruplar için uygun bulunmuştur (Mahesh ve ark., 2016).



Şekil 1.29. Tek basamakta üç bileşenli reaksiyon ile benzimidazol sentezi

1.4.10. 1,2-Disüstitüe Benzimidazol Sentezi

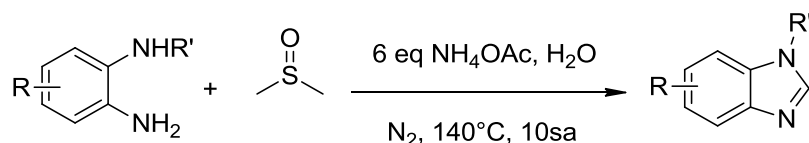
Chang ve ark. bazik koşullar altında moleküler iyot (I_2) ve K_2CO_3 kullanarak intramoleküler C–H amidasyon yöntemi geliştirmiştir ve bunun için en uygun çözücünün diklorometan olduğu gösterilmiştir. Gerekli olan imin substratları, aldehitlerin basit OFD türevleri ile oda sıcaklığında, EtOH içinde kondensasyonu sonucu hazırlanmıştır (Şekil 1.30). Metal içermeyen siklizasyon reaksiyonu, basit iminlerle kolay gerçekleşir ve N-süstitüe benzimidazol türevleri sentezlenir ancak verim düşüktür. Bu yöntem, 1,2-disüstitüe benzimidazol sentezi için çeşitli aromatik, alifatik ve sinnamik aldehitlere uygulanabilir (Hu ve ark., 2017).



Şekil 1.30. Moleküler iyot katalizörlüğünde C–H amidasyonu yoluyla 1,2-disüstitüe benzimidazol sentezi

1.4.11. DMSO ve OFD ile Benzimidazol Sentezi

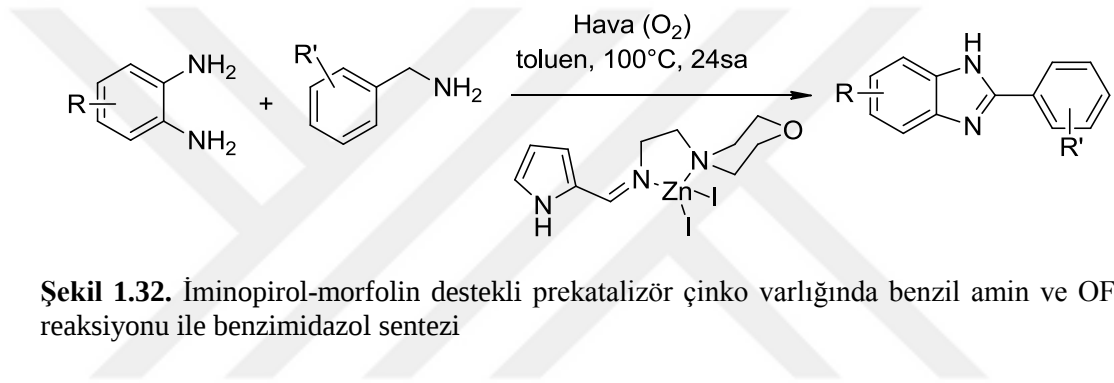
Zhu, 2020'de OFD (0.2 mmol), K_2S ve DMSO ile 2-nonsüstitüe benzimidazol eldesinin üç bileşenli bir reaksiyonunu açıklamıştır. Bu reaksiyonda DMSO, bir karbon kaynağı, çözücü ve oksidan olarak üç temel fonksiyona hizmet eder. Diğer bir çalışmada, *o*-fenilendiamin, NH_4OAc ve DMSO ile muamele edildiğinde 2-nonsüstitüe benzimidazol sentezi (Şekil 1.31) gösterilmiştir (Zhu ve ark., 2020).



Şekil 1.31. DMSO ile benzimidazol sentezi

1.4.12. Aril Amin ve OFD Reaksiyonu ile Benzimidazol Sentezi

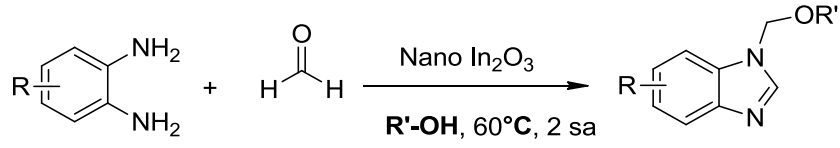
Panda ve arkadaşları, prekatalitik aracılı çinko, imino pirol morfolin ligandı destekli, benzimidazol bileşiklerinin sentezini keşfetmiştir. Öncelikle nötr bir iminopirol morfolin ligandıyla desteklenen üçlü çinko kompleksi, 1,2-dikloroetan içinde pirol-2 karboksaldehit ve 4-(2-aminoetil)-morfolin reaksiyonu ile sentezlenir. Bu çinko kompleksi katalizörlüğünde ve atmosferik oksijen varlığında *o*-fenilendiamin ve benzilaminden, benzimidazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.32) (Bano ve ark., 2022).



Şekil 1.32. İminopirol-morfolin destekli prekatalizör çinko varlığında benzil amin ve OFD reaksiyonu ile benzimidazol sentezi

1.4.13. Formaldehit ve OFD Reaksiyonu ile N-alkoksilat Benzimidazol Sentezi

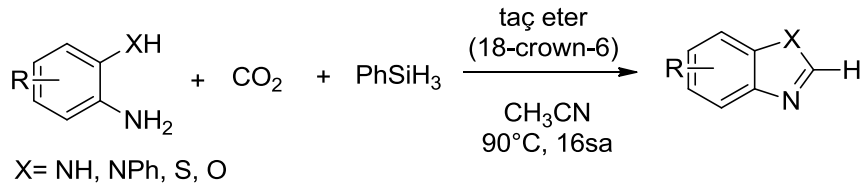
2020 yılında, N-alkoksilat benzimidazol türevlerinin seçici sentezi için Majee tarafından *o*-fenilendiamin, formaldehit ve alkoller arasında, indiyum oksit nanopartiküllerin varlığında diamino siklokondensasyon reaksiyonu bildirilmiştir. Etanol içindeki reaksiyon, 60°C'de 1 mmol *o*-fenilendiamin ve 1 mmol formaldehit kullanılarak, 2 saat boyunca %10 mol katalizör varlığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.33). Bu çalışma, tek basamakta N-alkoksillenmiş benzimidazol türevlerinin sentezi için ilk kez rapor edilmiştir (Choudhary ve ark., 2023).



Şekil 1.33. Formaldehit ve OFD ile nano In_2O_3 varlığında N-alkoksilat benzimidazol türevlerinin sentezi

1.4.14. Taç Eter Organokatalizörlüğünde CO_2 İndirgemesi ile Benzimidazol Sentezi

Yao ve arkadaşları CO_2 'in nükleofilik katım reaksiyonu sonucu benzimidazol halkasının oluşmasına dayanan bir yöntem bildirmişlerdir. Bu yöntemde, metal kullanılmadan, ılıman koşullar altında, PhSiH_3 varlığında, taç eter (18-crown-6) katalizörlüğünde CO_2 'in 1,2-fenilendiamin ile indirgeyici siklizasyonu sonucu çeşitli benzimidazol türevlerinin sentezi (Şekil 1.34) bildirilmiştir. PhSiH_3 'in Lewis asit-baz etkileşimi, Si-H bağına CO_2 katımını kolaylaştırmaktadır. Bu nedenle taç eterler CO_2 indirgemesi için metal katalizörlere önemli bir alternatif gösterilmektedir, böylece metal maruziyetinden kaçınacak bir yöntem olması açısından araştırmalarda ilgi görmektedir (Yao ve ark., 2023).



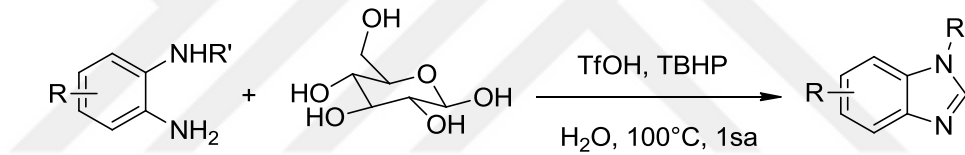
Şekil 1.34. Taç eter organokatalizörlüğünde CO_2 indirgemesi ile benzimidazol eldesi

1.4.15. Sübstitüe Benzimidazollerin Sentezinde Yeni Yaklaşımlar

Benzimidazol halkasının sayısız sentez yöntemi bulunmaktadır. Günümüzde, biyolojik olarak aktif heterosiklik moleküllerin oluşumu için ‘yeşil kimya’nın uygulanması, çevre sorunlarıyla ilgili artan endişe nedeniyle organik kimya açısından önemli bir araştırma alanı haline gelmiştir. ‘Yeşil kimya’ sentez sırasında üretilen

tehlikeli maddelerin kullanımını ve üretimini azaltan ilkeleri kullanır. Bu alanda yeni sentetik prosedürlerin geliştirilmesi son zamanlarda ilgi görmekte ve heterosiklik bileşiklerin çevre dostu sentezi daha fazla önem kazanmaktadır (Gulati ve ark., 2022).

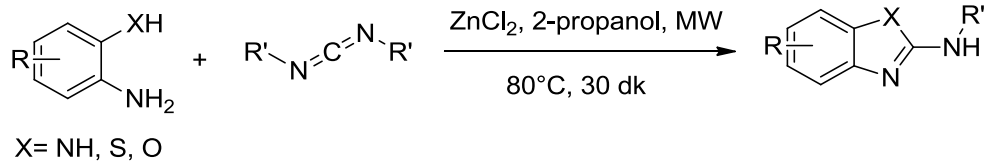
2020'de D-glukoz, oksidatif siklizasyon ile *o*-fenilendiaminlerden benzimidazol sentezi için bir sinton olarak tanımlanmıştır. Reaksiyon, 1 saat 100°C'de su (0.2 M) içinde OFD (10 mmol), triflorometan sülfirik asit (TfOH) (%20 mol) ve oksidan olarak TBHP (1.0 eşdeğeri) kullanılarak gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.35). Bu reaksiyon çevreye zarar vermeyen bir çözücü olarak su kullanımı ve reaksiyon süresinin kısa olması ile öne çıkmaktadır. Bu çalışma ile glukoz, heterosiklik bileşiklerin sentezinde “metin” kaynağı olarak ilk kez rapor edilmiştir (Raja ve ark., 2020).



Şekil 1.35. OFD ile D-glukozun oksidatif siklizasyonu yoluyla benzimidazollerin sentezi

2020'de Benzimidazol sentezi için oda sıcaklığında diklorometan (DCM) içinde, DBU katalizörlüğünde *o*-fenilendiamin (1 mmol) ve benzaldehit (1.5 mmol) reaksiyonu sonucunda 2-arilbenzimidazol sentezi gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon metal içermeyen katalizör kullanımı ile öne çıkmaktadır (Choudhary ve ark., 2023).

Çinko katalizli, mikrodalga ışınlama tekniği ile 2-alkil-aminobenzimidazol'un tek basamakta sentezini tanımlanmıştır (Şekil 1.36). 120°C'de 60 dakika boyunca DMSO içerisinde OFD (1.0 mmol), karbodiimid (1.1 mmol) kullanılarak, farklı reaksiyon sürelerinde reaksiyonun meydana geldiği gözlenmiştir. Ancak reaksiyon 200 W mikrodalga ışınlamada gerçekleştirildiğinde çok kısa bir sürede ve mükemmel verimlerle ürün oluşmuştur. Bu yeni yöntem ile birlikte, reaksiyon süresinde azalma, daha az çözücü tüketimi ile çevre dostu sentez, yüksek verim ve katalizör toksisitesinde azalma söz konusudur (Rapolu ve ark., 2022).



Şekil 1.36. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol sentezi

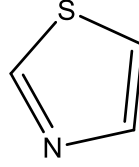
Anjaneyulu ve ark., heterojen katalizörler olarak basit, hızlı ve güçlü kobalt ferrit manyetik nanokompozit [CoFe₂O₄ / Cu(OH)₂] katalizörlüğünde çözücüsüz koşullar altında 1,2-fenilendiamin (1.0 mmol) ve 4-metoksibenzaldehitten (2.0 mmol) 1,2-disüstitüe benzimidazollerini sentezlemiştir (Anjaneyulu ve ark., 2021).

2021'de Kiranmye, yeterli aktif güneş ışığı nano fotokatalizörlüğünde, TiO₂-Cu₂(OH)PO₄ (%5 mol) kullanılarak OFD (1.0 mmol) ve benzaldehitin (1.5 mmol) reaksiyonuyla solventsiz koşullarda benzimidazol sentezini bildirmiştir (Kiranmye ve ark., 2021).

2022'de, moleküler hidrojen varlığında o-dinitroarenlerin benzaldehit ile bağlanması sonucu benzimidazol sentezini gerçekleştirilmiştir. 120°C'de 20 bar basıncı altında dinitroarenlerin aldehitlerle bağlanması sonucu benzimidazollerin doğrudan sentezi için molibden sülfite (moly) içinde moleküler olarak tasarlanmış bazal düzlemler keşfedilmiştir. Çeşitli 2-süstitübenzimidazoller, bu yöntem kullanılarak seçici olarak sentezlenebilmektedir (Choudhary ve ark., 2023). Başka bir çalışmada, manyetik nanoparçacıklar (Pd(II)Cl₂-BTP@MNPs) katalizörlüğünde, 80°C'de dimetilformamid (DMF) içinde benzil alkol (1 mmol) ve 1,2-fenilendiamin (1 mmol) reaksiyonu sonucu benzimidazoller sentezlenmiştir. Bu katalizör (Pd(II)Cl₂-BTO@MNPs), her reaksiyonun sonunda Et₂O ile temizlenip, 80°C'de vakumlu bir fırında kurutularak katalitik aktivitesinde kayda değer bir kayıp olmadan kolayca yeniden kullanılabilir ve birçok kez geri dönüştürülebilmektedir. 2022'de, yeniden kullanılabilir bir katalizör olarak amberlit reçinesi IRA-400 Cl kullanarak o-fenilendiamin ve 4-klorobenzaldehit reaksiyonu ile benzimidazollerin tek basamakta sentezi gerçekleştirilmiştir (Rodenés ve ark., 2022).

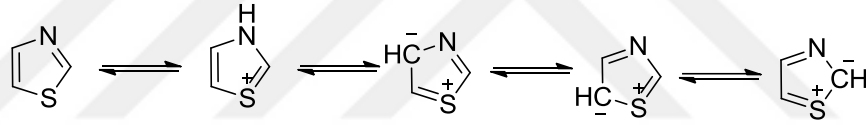
1.5. Tiyazol Halkası

Tiyazol veya 1,3-tiyazol, azol sınıfına ait heterosiklik bir halkadır, 1. ve 3. pozisyonlarında bir kükürt atomu ve bir azot atomu içerir (Şekil 1.37).



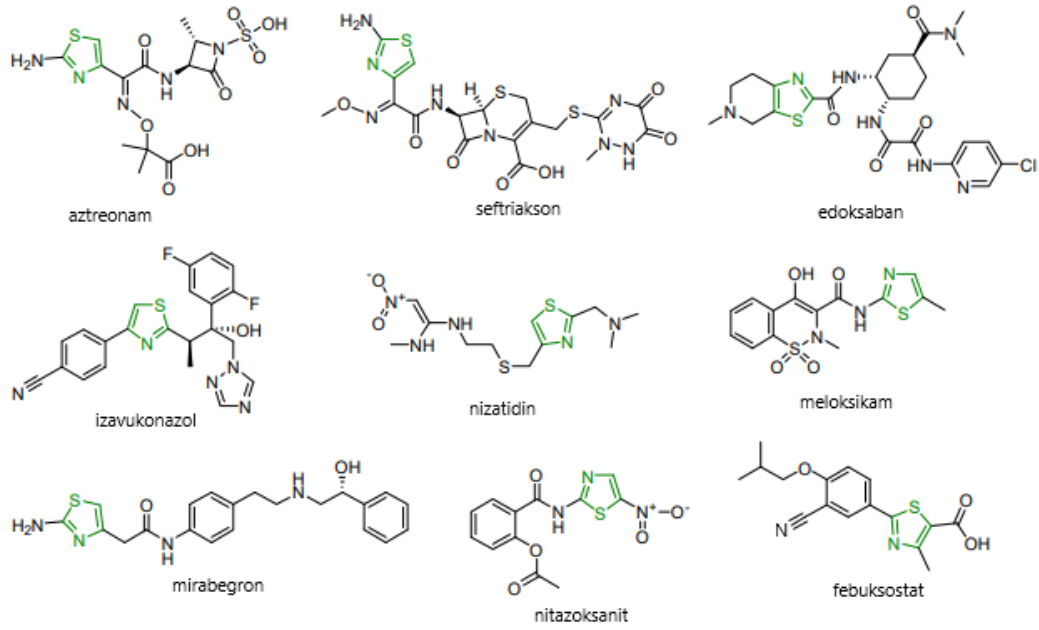
Şekil 1.37. Tiyazol halkası

Tiyazol ilk olarak 1887'de Hantzsch ve Weber tarafından tanımlanmıştır. Tiyazol halkası kükürt atomundan gelen bir çift elektronun delokalizasyonu (Şekil 1.38) nedeniyle aromatik bir karaktere sahiptir (Borcea ve ark., 2021).



Şekil 1.38. Tiyazol halkasının rezonans yapısı

Antibakteriyel etkili seftarolin, sefotiam, seftibuten, sefiksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim, sefmenoksim, seftizoksim, sefepim, sefdinir gibi; antiparkinson aktiviteye sahip pramipeksol; antitrombotik etkili edoksaban; antifungal etkileri olan izavukonazol; antiülser aktiviteye sahip famotidin ve nizatidin; antienflamatuar etkili meloksikam; antitümör etkili tiazofurin, dabrafenib, dasatinib, iksabepilon ve eptonil; β 3-adrenerjik reseptör agonisti olan mirabegron; antiparazitik etkileri olan nitazoksanit ve tiyabendazol ve gut önleyici aktiviteye sahip febuksostat gibi çok sayıda ilaç molekülü yapısında tiyazol halkası içerir (Şekil 1.39) (Borcea ve ark., 2021).



Şekil 1.39. Tiyazol halkası içeren klinikte kullanılan bazı ilaçlar

Tiyazol halkasının, farklı pozisyonundaki süstitüentlere göre antibakteriyel, antifungal, diüretik, antioksidan, antitüberküler, antikonvülsan, antienflamatuar, anti-HIV, antidiyabetik, antihipertansif, antialzheimer ve antikanser gibi geniş terapötik aktivite spektrumu gösterdiği belirtilmektedir (Kashyap ve ark., 2018).

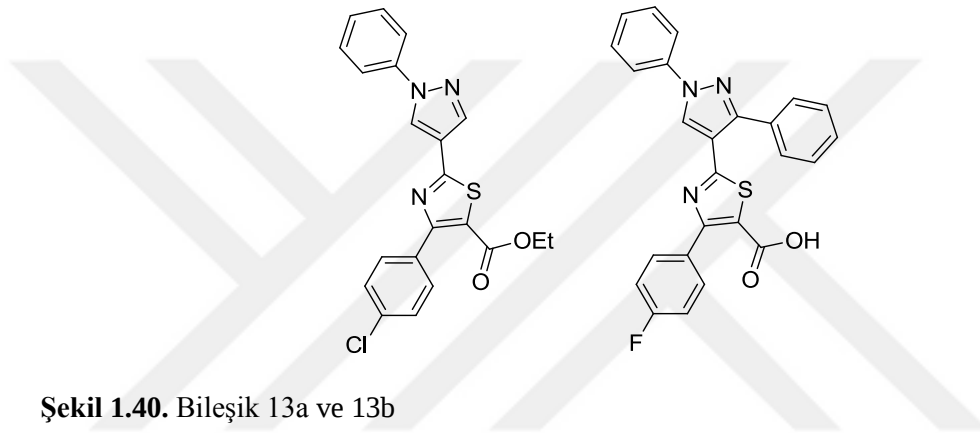
1.5.1. Antienflamatuar Etkili Tiyazol Türevleri

Tiyazol halkası taşıyan çok sayıda antienflamatuar ilaç klinikte kullanılmaktadır ve tiyazol içeren yeni, daha güvenli ve güçlü antienflamatuar ajanların gelişme hızı artmaktadır.

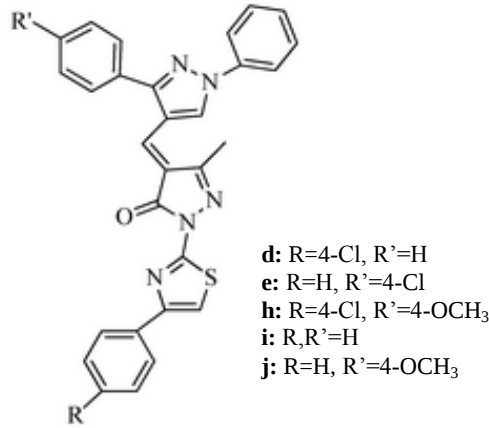
Sudoksikam, 1970'lerde antienflamatuar potansiyeli keşfedildikten sonra, klinik deneyler ile şiddetli hepatotoksitesi nedeniyle geri çekilmiştir. Yaklaşık otuz yıl sonra, meloksikam türevi geliştirilmiş ve çok daha düşük bir toksisite profili göstererek, 2000 yılında osteoartrit ve sonrasında 2004 yılında romatoid artrit tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Seçici olarak COX-2'yi hedefleyen ve

diğer NSAİ ilaçlara kıyasla daha az gastrointestinal yan etkiye neden olan ilk NSAİ ilaç olmuştur (Barnette ve ark., 2020).

Khloya ve ark. yeni bir pirazoliltiyazolkarboksilat ve bunların asit türevlerinin tasarımını ve sentezini bildirmiştir. Karragenan kaynaklı sıçan pençesi ödemi yöntemiyle antienflamatuar aktivite *in vivo* olarak değerlendirilmiştir. En aktif bileşikler, %93.06-%89.59 arasında değişen inhibisyon değerleri ile bileşik **13a** ve **13b** olmuştur (Şekil 1.40) (Khloya ve ark., 2015).

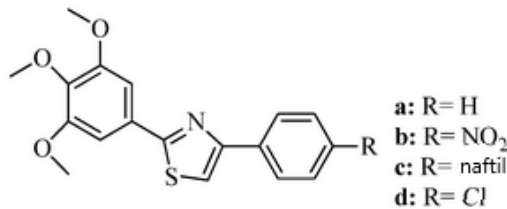


Kamble ve ark. tiyazol içeren pirazol türevleri sentezlemiş (Şekil 1.41) ve bunların antienflamatuar ve COX-1/COX-2 inhibe edici aktivitelerini *in vivo* ve *in vitro* metodlarla incelemiştir. Sentezlenen türevlerden **14e** ve **14h**, 3 saat sonra karragenan tarafından indüklenen enflamasyona karşı en yüksek korumayı göstermiştir (sırasıyla %87.75 ve %92.85). Ayrıca bileşik 14h, referans ilaç olarak kullanılan diklofenak (%95.45) ile karşılaştırıldığında 90 dakika sonra bile %80'den fazla koruma sergilemiştir. Sentezlenen 14h, 14i, 14d ve 14j bileşikleri, COX-1/COX-2 inhibe edici aktiviteleri incelendiğinde, %78.91-61.84 inhibisyon değerleri ile iyi COX-2 inhibitörleri olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca bu çalışmada tiyazol halkasında elektron çekici bir fenil sübstitüentinin varlığının aktivitede negatif bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Kamble ve ark., 2016).

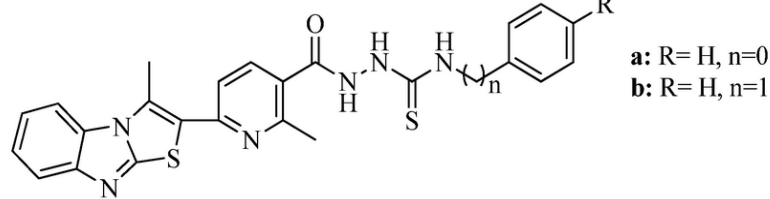


Şekil 1.41. Bileşik 14 türevleri

Oniga ve ark. meloksikamın farmakolojik profilini taklit eden, COX-2 seçici olmayan, 4,5-disüstitüe-2-(trimetoksifenil)tiyazol türevleri (Şekil 1.42) tasarlayıp sentezlemiş ve bunların antienflamatuar aktivitelerini, COX-1/COX-2 inhibitör aktivitelerine göre değerlendirmiş ve ayrıca seçicilik indeksini belirlemişlerdir. Elde edilen sonuçlara göre 26.88 μ M'lık en iyi IC₅₀ değeri, 0.93 SI ile referans olarak kullanılan meloksikamınkine yakın (SI 11.03) COX-1 inhibisyonu gösteren 15c bileşiği en etkili bileşik olarak değerlendirilmiştir. Bileşik **15a**, 23.26 μ M IC₅₀ değeriyle en iyi COX-2 inhibitörü olarak değerlendirilmiştir ve bunu IC₅₀<30 μ M değeri ile 15b-d bileşikleri izlemiştir. Yapı-etki ilişkileri çalışması, COX-2 seçiciliği için fenil halkasının 4. konumundan süstitüsyonunun önemini göstermiştir. Moleküler doking çalışmaları, bileşik 15b'nin, meloksikam ile benzer bölgeyi işgal ederek COX-2 enziminin bağlanma bölgesine iyi oturduğunu göstermiştir. Nitekim, nitro grubu aktif bölgede Met522 ve Trp387 ile bir hidrojen bağı etkileşimine sahiptir (Oniga ve ark., 2017).



Şekil 1.42. Bileşik 15 türevleri

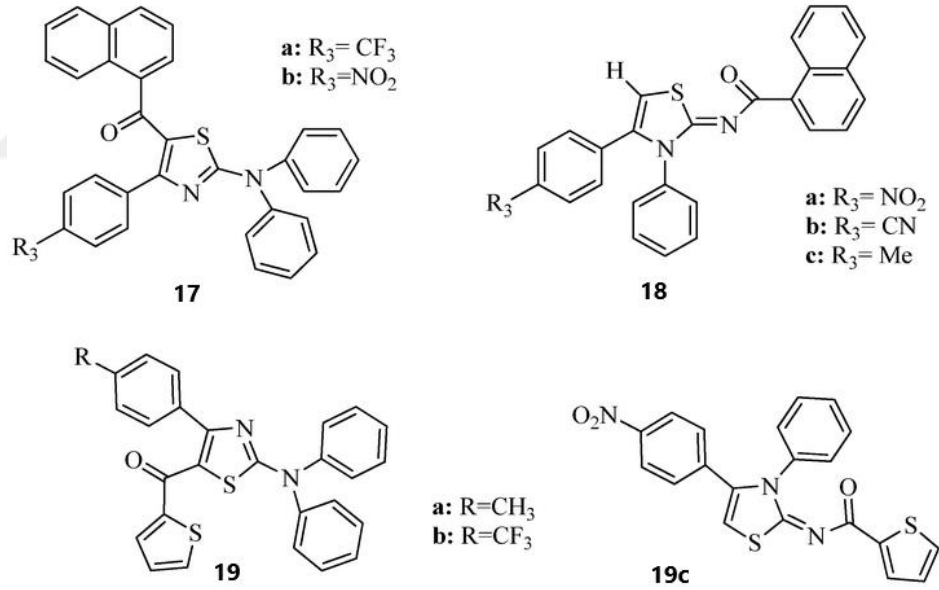


Örnek 1.43. Bileşik 16a ve 16b

Jacob ve ark. 2-sübstitüe-4-(4-sübstitüe-fenil)tiyazol-5-il)(tiyofen-

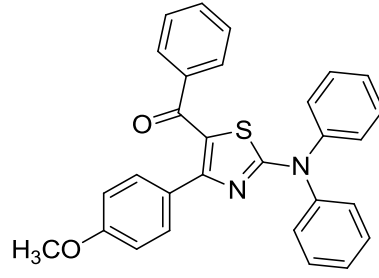
Jacob ve ark. diğer bir çalışmada 2-amino-4-ariltiazol-5-il-naftalen-1-il-metanon türevlerini tasarlamış ve sentezlemiştir. Sentezlenen tüm bileşikler, COX-1/COX-2 ve LOX inhibe edici aktiviteleri açısından değerlendirilmiş ve IC₅₀ 0.07–

0.99 μM değer aralığında iyi COX-2 inhibe edici aktivite gösterdiği bildirilmiştir. Bileşik **17b** (şekil 1.44) 0.07 μM IC_{50} değeri ile en iyi aktiviteyi göstermiş ve seçicilik indeksi ($\text{SI}=115.4$) referans ilaç etorikoksib ($\text{SI}=91.28$)’den daha yüksek çıkmıştır. İyi aktiviteye sahip bir sonraki bileşik, IC_{50} 0.08 μM , $\text{SI}=90$ değerleri ile **17a** olmuştur. Bileşiklerin geri kalanı orta düzeyde aktivite göstermiştir. Sentezlenen tüm bileşikler ayrıca 5-LOX inhibe edici aktivite açısından değerlendirilmiştir. En iyi aktivite, sırasıyla 0.15 ve 0.16 μM IC_{50} değerleri ile referans ilaç zileuton ile eşdeğer olan **18b** ve **18c** bileşikleri (şekil 1.44) olmuştur. Bileşik **17b** de iyi 5-LOX inhibe edici aktivite göstermiştir (IC_{50} 0.29 μM). Bileşiklerin geri kalanı orta derecede LOX inhibisyonu göstermiştir. Ayrıca bileşik **17b**, karragenan kaynaklı sıçan pençesi ödemi yöntemiyle antienflamatuar aktivite açısından *in vivo* olarak test edilmiştir ve %63 inhibisyon göstermiştir (20 mg/kg). Bileşiklerin geri kalanı orta düzeyde LOX inhibisyonu göstermiştir (Jacob ve Manju, 2021).



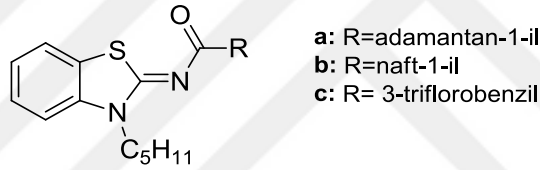
şekil 1.44. Bileşik 17, 18, 19 türevleri ve 19c

Sinha ve ark. yeni 2-aminotiyazol türevleri sentezlemiş ve antienflamatuar aktivitelerini değerlendirmiştir. Bileşik **20a**’nın (şekil 1.45) 0.9 ± 0.1 μM IC_{50} değeri ile güçlü LOX inhibisyonu etkisi bildirilmiştir. Bu bileşik, referans ilaç zileuton’dan (IC_{50} $1.5 \pm 0.3 \mu\text{M}$) daha güçlü bulunmuş ve non-kompetitif inhibisyon gösterdiği belirtilmiştir (Sinha ve ark., 2018).



Şekil 1.45. Bileşik 20a

Ghonim ve ark. tiyazol ve benzotiyazol içeren seçici CB2 agonisti yeni bileşikler sentezlemiş ve *in vivo* testlerle antienflamatuar etkilerini incelemiştir. Bileşikler 21a, 21b ve 21c (Şekil 1.46), sırasıyla 57 μ M, 68 μ M ve 306 μ M EC50 değerleri ile, hücrelerde NKH-477 ile uyarılan cAMP (siklik adenosin monofosfat) birikimini inhibe ederek, CB2 agonisti etki göstermişlerdir (Ghonim ve ark., 2019).



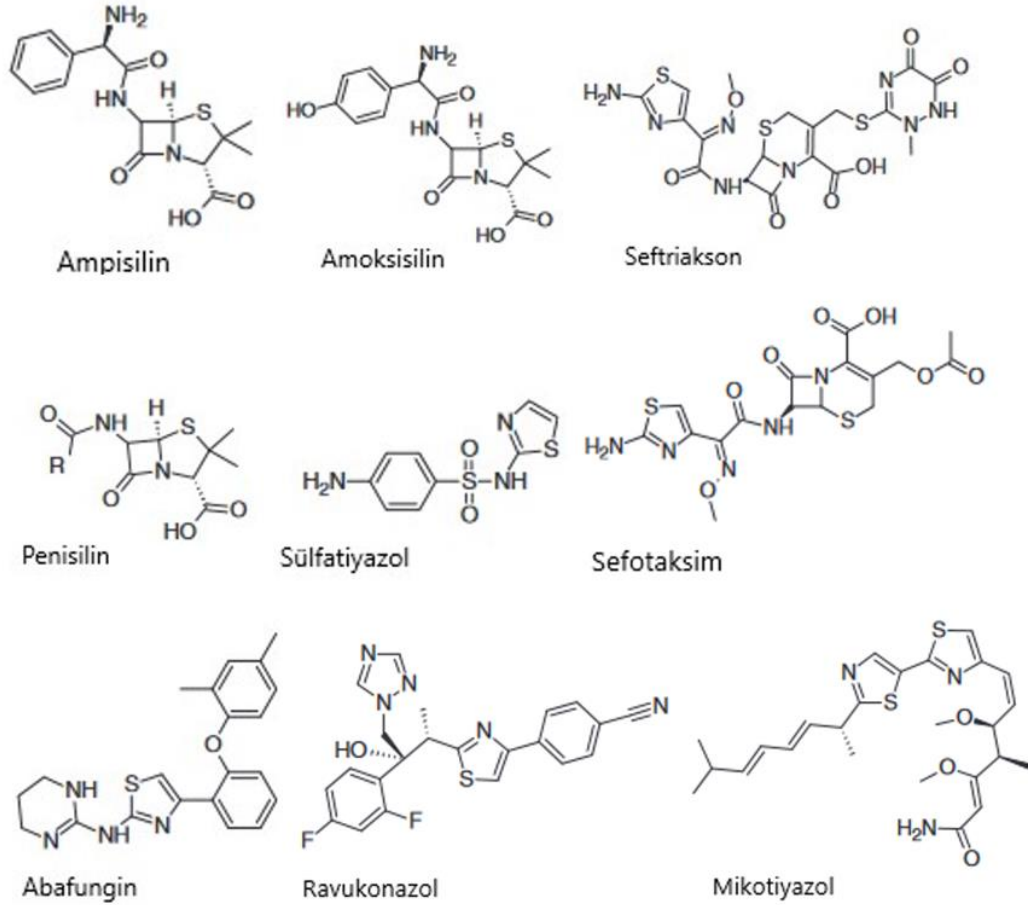
Şekil 1.46. Bileşik 21a

1.5.2. Tiyazol Türevi Antimikrobiyal Bileşikler

Tiyazol halkası, güçlü antibakteriyel aktivitelere sahip yeni moleküller elde etmek için günümüze kadar birçok farklı modifikasyona uğramıştır.

Tedavide kullanılan penisilin, amoksisilin, ampisilin, seftriakson, sefotaksim gibi antibiyotikler ve sülfatiyazol, abafungin, etaboksam, ravukonazol, miksotiyazol gibi antimikrobiyal ajanlar tiyazol çekirdeğine sahiptir (Mishra ve ark., 2020). Günümüzde, diğer farmakofor özellikleriyle kombinasyon halinde tiyazol çekirdeği içeren hibrit moleküllere önem verilmektedir. Tiyofen, pirazol, triazol, 1,3,4-oksadiazol, piridin, 1,4-dihidropiridin, indol, kinolin, pirimidin, pirazin, triazin ve pirazolin gibi farklı heterosikliklerle birleştirilmiş çok sayıda tiyazol hibrit molekülü

tasarlanmış, sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiviteleri (Şekil 1.47) değerlendirilmiştir (Borcea ve ark., 2021).

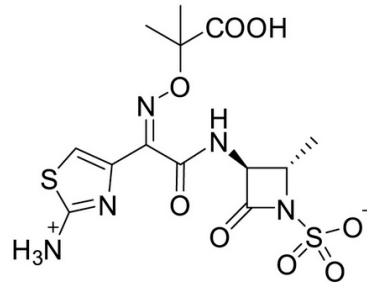


Şekil 1.47. Tiyazol halkası taşıyan antimikrobiyal etkili bileşikler

Sefotaksim, 1976'da keşfedilmiş ve 1981'de gram pozitif ve negatif bakterilerin sebep olduğu hastalıkların tedavisi için üçüncü nesil geniş spektrumlu bir antibiyotik olarak kullanıma sunulmuştur (Jang ve ark., 2014). Bir β -laktam antibiyotiği olan sefotaksim, son transpeptidasyon basamağında penisilin bağlayıcı proteinler (PBP) ile etkileşerek peptidoglikan sentezinin inhibisyonu sonucu bakteri hücre duvarı sentezini engeller. Bakteri hücre duvarı sentezini engelleme mekanizması nedeniyle bakterisit etki gösterir. Yapısal konfigürasyonu sayesinde penisilin veya amoksisiline göre beta-laktamaz enzimine karşı dirençli olma avantajına sahiptir (Van ve ark., 2012).

Seftriakson, Hoffmann-La Roche tarafından geliştirilmiş, 1978'de patentlenmiş ve 1984'te FDA (Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi) tarafından onaylanmıştır. Üçüncü nesil bir sefalosporin türevi antibiyotik olan seftriakson, endokardit, pnömoni, orta kulak enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, deri enfeksiyonları gibi enfeksiyonları tedavi etmek için Rocephin® adında pazara sunulmuştur (McLeod ve ark., 1985). Seftriakson, peptit bağının oluşumunu uyaran PBP'lere bağlanıp bakteriyel hücre duvarı sentezini güçlü bir şekilde inhibe ederek etki gösterir (Scheffers ve Pinho, 2005).

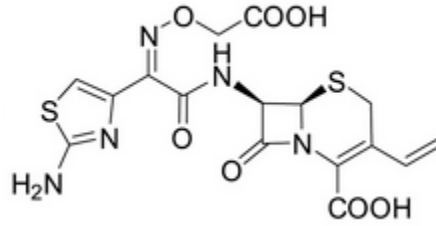
Aztreonam (Şekil 1.48), Bristol-Myers Squibb tarafından geliştirilmiş ve 1986 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. Endometrit, pnömoni, kemik ve idrar yolu enfeksiyonları gibi gram negatif bakteriler kaynaklı enfeksiyonların tedavisinde Azactam® adında pazara sunulmuştur. 2010 yılında, *P. aeruginosa* kaynaklı kistik fibrozis tedavisinde inhalasyon formu olarak da FDA onayı almıştır (Kobayashi ve ark., 1992). Aztreonam penisilin gibi, peptidoglikan çapraz bağlanmasını inhibe ederek bakteri hücre duvarının oluşumunu bozar (Guay ve Koskoletos, 1985). Penisiline alerjisi olan veya aminoglikozitleri tolere edemeyen hastaların tedavisinde yaygın olarak kullanılır (Niu ve ark., 2023).



Şekil 1.48. Aztreonam

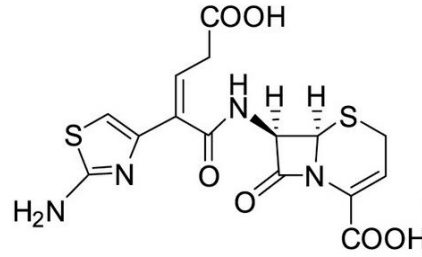
Sefiksım (Şekil 1.49), Lederle Pharmaceuticals tarafından geliştirilmiş (1979) ve 1989'da FDA tarafından onaylanmıştır. Geniş spektrumlu üçüncü kuşak sefalosporin antibiyotik olarak, idrar yolu enfeksiyonları, pnömoni, Lyme hastalığı ve otitis media gibi birçok bakteriyel enfeksiyonun tedavisinde kullanılmak üzere Suprax® ticari adı altında pazara sunulmuştur. Sefiksım bakteri hücre duvarını

inhibe ederek bakterisit aktivite gösterir. Spesifik olarak, son transpeptidasyon adımını inhibe eder, böylece biyosentez inhibe edilir ve hücre duvarı bütünlüğü önlenir, sonuçta bakteriyel hücre ölümü gerçekleşir (Neu, 1987; Unemo ve ark., 2012).



Şekil 1.49. Sefiksime

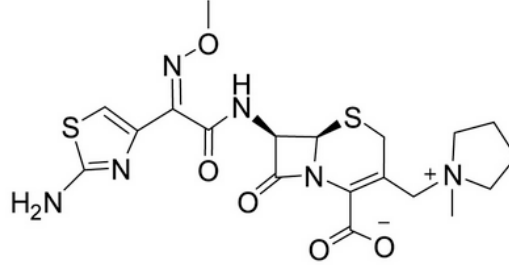
Seftibuten (Şekil 1.50), 1995 yılında FDA tarafından üçüncü kuşak sefalosporin antibiyotik olarak onay almıştır. Kronik bronşit, farenjit, tonsilit ve akut bakteriyel orta kulak iltihabının tedavisi için Cedax® ticari adı altında pazara sunulmuştur (Niu ve ark., 2023).



Şekil 1.50. Seftibuten

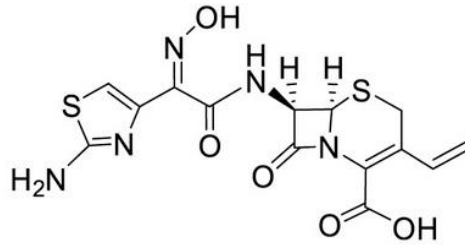
Sefepim (Şekil 1.51), 1982'de Bristol-Myers Squibb tarafından patenti alındıktan sonra 1994'te FDA tarafından gram pozitif ve negatif bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde dördüncü kuşak sefalosporin olarak onaylanmıştır. Sefepim, gram pozitif ve negatif bakterilere karşı geniş bir etki spektrumuna sahiptir ve her iki mikroorganizma tipine karşı üçüncü kuşak ilaçlardan daha aktiftir. Escherichia, Pseudomonas ve Streptococcus türlerinin sebep olduğu pnömoni, deri

ve idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Chapman ve Perry, 2003; Yahav ve ark., 2007).



Şekil 1.51. Sefepim

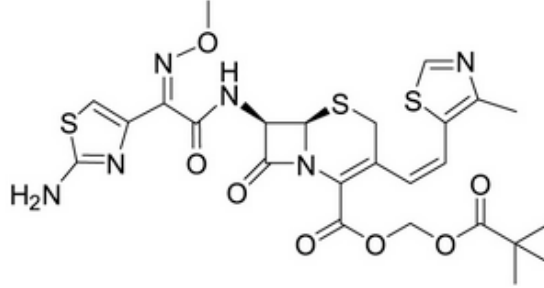
1979'da patentlenen sefdinir (Şekil 1.52), 1991'de antibiyotik olarak tıbbi kullanım için onaylanmış ve otitis media, pnömoni, selülit olmak üzere hafif ila orta şiddette enfeksiyonların tedavisinde Omnicef® adı altında pazara sunulmuştur. 2017 yılında 2 milyondan fazla reçetelenerek ABD'de en sık reçete edilen 198. ilaç olmuştur. Üçüncü kuşak sefalosporinlerden biri olan sefdinir, etkisini bakteri hücre duvarı sentezini bloke ederek gösterir (Niu ve ark., 2023).



Şekil 1.52. Sefdinir

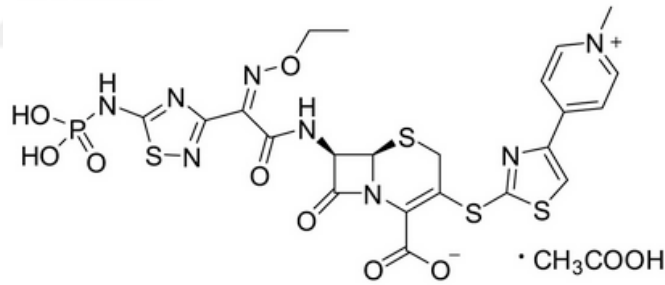
TAP Pharmaceuticals tarafından geliştirilen sefditoren pivoksil (Şekil 1.53), toplum kökenli pnömoni (CAP), kronik bronşit, deri enfeksiyonları ve farenjit/tonsilit gibi hafif ila orta dereceli akut bakteriyel alevlenmeleri olan hastaların tedavisinde kullanılmak üzere Spectracef® adı altında 2001 yılında onaylanmıştır. Üçüncü kuşak geniş spektrumlu bir sefalosporin antibiyotik olan sefditoren pivoksil, *Streptococcus pyogenes*, *Pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, *S. aureus* ve *Bacillus catarrhalis* gibi gram pozitif ve

negatif bakterilere karşı iyi aktivite gösterir (Wellington ve Curran, 2004; Cafini ve ark., 2010).



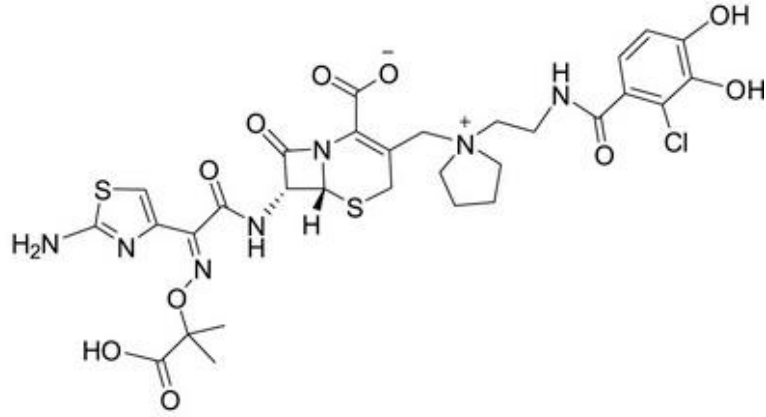
Şekil 1.53. Sefditoren pivoksil

Takeda tarafından geliştirilen seftarolin fosamil (Şekil 1.54), CAP ve akut bakteriyel deri enfeksiyonlarının tedavisinde kullanılmak üzere 2010 yılında onaylanmıştır. Seftarolin Fosamil bir ön ilaçtır (Ishikawa ve ark., 2003; Parish ve Scheinfeld, 2008).



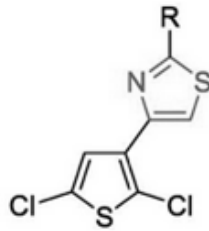
Şekil 1.54. Seftarolin fosamil

Sefiderokol (Şekil 1.55), 2019'da FDA tarafından onaylanmış ve duyarlı gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu böbrek enfeksiyonu olan hastalar da dahil olmak üzere komplike idrar yolu enfeksiyonu olan 18 yaş üzeri hastaları tedavi etmek için Fetroja® tadı altında piyasaya sunulmuştur. Sefiderokol, Karbapenem'e dirençli *Enterobacteriaceae* suşları dahil olmak üzere MIC₅₀ değeri 2 µg/mL'nin altında çeşitli aerobik gram negatif bakterilere karşı oldukça güçlü etki göstermiştir (Niu ve ark., 2023).



Şekil 1.55. Sefiderokol

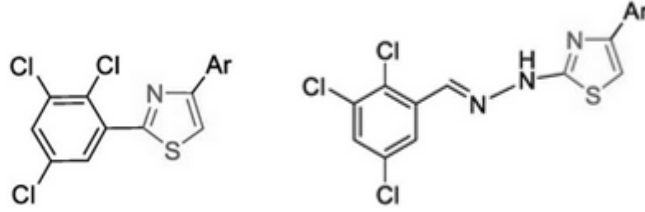
Sarojini ve ark. tarafından 2,5-dikloro tiyenil süstitüe tiyazol türevleri (Şekil 1.56) sentezlenmiş ve dört mantar (*Aspergillus flavus*, *Aspergillus fumigatus*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Penicillium marneffe*) ve dört bakteri suşuna (*S.aureus*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae* ve *P.aeruginosa*) karşı antimikrobiyal aktiviteleri disk difüzyon yöntemi ile taranmış ve standart ilaç nitrofurazon'a karşı MIC değerleri ölçülmüştür. Amino veya 8-kinolinil ile süstitüe bileşikler, 6.25 ve 12.5 µg/mL arasında değişen MIC değerleri ile antimikrobiyal aktivite sergilemiştir (Sarojini ve ark., 2010).



Şekil 1.56. 2,5-Diklorotiyenil süstitüe tiyazol türevleri

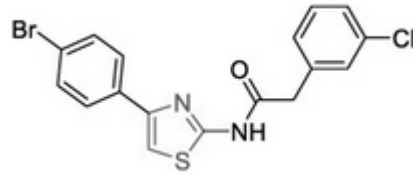
Karegoudar ve ark. 4-süstitüe 2-(2,3,5-trikloro-fenil)-1,3-tiyazol (Bileşik 22a) ve 4-süstitüe 2-(2,3,5-triklorofenilidenhidrazino)1,3-tiyazol (Bileşik 22b) türevlerini (Şekil 1.57) sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini dört bakteri (*S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* ve *B. subtilis*) ve dört mantar suşu (*A. fumigatus*, *A. flavus*, *P. marneffe* ve *T. mentagrophytes*) üzerinde değerlendirmiştir. En iyi antibakteriyel aktivite, Ar olarak 4-(metiltiyo)fenil, salisilamid, N-metilpiperazin veya 4,6-dimetil-

2-merkaptopirimidin ile süstitüe edilen türevlerde, en iyi antifungal aktivite ise, 3-piridil, bifenil veya 4-merkaptopirazolopirimidin ile süstitüe edilen bileşiklerde gözlenmiştir (Karegoudar ve ark., 2008).



Şekil 1.57. Bileşik 22a ve 22b

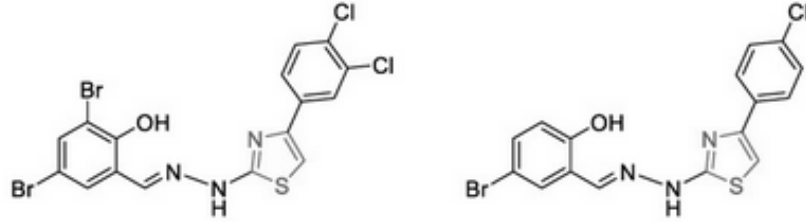
Cheng ve ark. güçlü *E. coli* β -ketoasil-(asil-taşıyıcı-protein(ACP)) sentaz III (ecKAS III) inhibe edici aktiviteye sahip yeni 2-fenilasetamidotiyazol türevlerinin sentezini bildirmiştir. Antibakteriyel tarama, iki gram negatif (*P.aeruginosa* ve *E.coli*) ve iki gram pozitif bakteri suşu (*B.subtilis* ve *S.aureus*) üzerinde gerçekleştirilmiştir. En aktif türev (Bileşik 23a) (Şekil 1.58), test edilen tüm bakteri suşlarında 1.56 ile 6.25 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişen uygun MIC değerleri göstermiştir. Aynı zamanda, 5.3 μM 'lik bir IC_{50} değeri ile en yüksek ecKAS III inhibe edici aktiviteyi göstermiştir (Cheng ve ark., 2013).



Şekil 1.58. Bileşik 23a

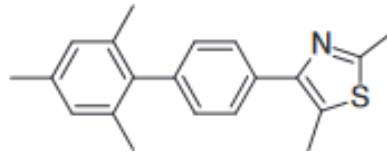
Lv ve ark. tiyazol schiff bazı türevlerini güçlü FabH (ecKAS III) inhibitörleri olarak sentezlemiş ve bazı gram pozitif ve gram negatif bakteri suşlarına (*S.aureus* ve *B.subtilis*, *E.coli*, *Streptococcus faecalis*, *P. aeruginosa* ve *Enterobacter cloacae*) karşı antibakteriyel aktiviteleri değerlendirilmiştir. Test edilen bileşiklerin MIC değerleri, referans maddeler olarak kullanılan penisilin G ve kanamisin B ile karşılaştırıldığında, Bileşik 24a ve 24b (Şekil 1.59), *E. coli*'ye karşı kanamisin B'ye

göre daha iyi antibakteriyel aktivite ve diğer bakteri suşlarına karşı da aktivite göstermiştir. Her iki bileşik de sırasıyla 3.6 ve 6.8 μM IC_{50} değerleri ile iyi *in vitro* ecKAS III inhibe edici aktivite göstermiştir (Lv ve ark., 2009).



Şekil 1.59. Bileşik 24a ve 24b

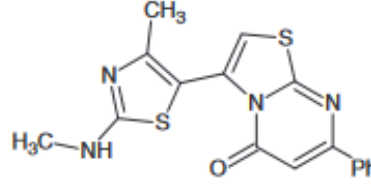
Garcia ve arkadaşları, 4-(4-bromofenil)-2,5-dimetil-tiyazolden hareketle trisüstitüe tiyazol türevleri sentezlemişlerdir. Referans ilaç siprofloksasin ve ketokonazol kullanılarak sentezlenen bileşiklerin *B.subtilis*, *E.coli*, *S.aureus*, *P.vulgaris*, *A.niger* ve *A.flavus*'a karşı antimikrobiyal aktiviteleri taranmıştır. Benzen halkası üzerinde üç metil parçasının bulunması nedeniyle 2,5-dimetil-4-(2',4',6'-trimetilbifenil-4-il)tiyazol (Bileşik 25a) (Şekil 1.60) düşük MIC değeri ile en iyi aktiviteyi göstermiştir. Serinin diğer bileşikleri, orta-düşük aktivite sergilemiştir (Reddy ve ark., 2016).



Şekil 1.60. Bileşik 25a

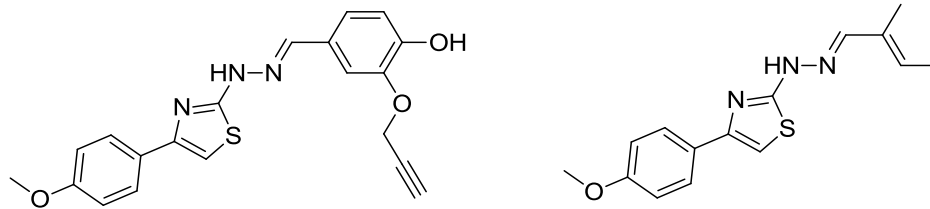
Farghaly ve arkadaşları tarafından heterosiklik aminler, o-aminotiyofenol ve tiyosemikarbazon türevlerinin 2-bromo-1-(4-metil-2-(metilamino)tiyazol-5-il)etan-1-on ile reaksiyonundan di-, tri- ve tetratiyazol içeren bileşiklerin sentezi raporlanmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal aktivitesi referans bileşik amfoterisin, gentamisin ve ampisilin ile birlikte *A. niger*, *Geotricum candidum*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *B.subtilis*, *S.pyogenes*, *P.aeruginosa*, *K.Pneumoniae*, *E.coli* ve *Salmonella typhimurium*'a karşı agar difüzyon yöntemi ile

değerlendirilmiştir. Bileşik **26a** (Şekil 1.61), 0.49 µg/mL'lik MIC değeri ile kullanılan tüm suşlara karşı önemli aktivite göstermiştir (Althagafi ve ark., 2019).



Şekil 1.61. Bileşik 26a

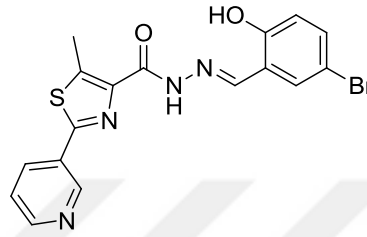
Khunt ve arkadaşları tarafından sentezlenen *N*-süstitüe-alkilidin/benzilidin-2-(4-süstitüe-feniltiyazol-2-il)hidrazin türevlerinin antibakteriyel aktiviteleri, gentamisin, ampisilin, kloramfenikol ve siprofloksasin referans alınarak *S. aureus*, *P.aeruginosa* ve *E. coli*'ye karşı değerlendirilmiştir. Referans bileşiklerle karşılaştırıldığında, uzun alkil/aril zincirli tiyazol türevlerinin gram pozitif ve gram negatif suşlara karşı önemli antimikrobiyal aktivite gösterdiği kanıtlanmıştır. Bileşik **27a** ve **27b** (Şekil 1.62) 50-75µg/ml aralığındaki MIC değerleri ile en aktif bileşikler olmuştur (Gohel ve ark., 2019).



Şekil 1.62. Bileşik 27a ve 27b

Kamat ve ark. piridin ve tiyazol halkalarının -C(O)-NH- köprüsü ile bağlanmasıyla elde edilen yeni bileşikler tasarlamış ve sentezlemiştir. Tüm bileşiklerin *E.coli*, *S.aureus*, *B.subtilis*, ve *P.aeruginosa* gibi antibakteriyel suşları ve *A.flavus*, *Penicillium citranum*, *Trichoderma atroviridae* ve *C. albicans* mantar suşlarına karşı antibakteriyel aktivitesi test edilmiştir. Bileşik **28a** (Şekil 1.63) 1.32–2.66 µg/mL aralığında MIC değeri ile tüm bakteri suşlarına karşı en güçlü aktivite gösteren bileşik olmuş ve referans ilaçlar olan tetrasiklin (MIC 0.66–1.66 µg/mL) ve streptomisin (MIC 1.0-1.66 µg/mL) ile karşılaştırılabilir bir aktivite göstermiştir.

Bileşik **28a** ayrıca 1.66-2.66 µg/mL aralığındaki MIC değeri ile tüm mantar suşlarına karşı en aktif bileşik olmuştur. Yapı-aktivite ilişkisi çalışmaları, aril halkasındaki modifikasyonların aktivite açısından önemli rolü olduğunu göstermiştir. 5. pozisyondaki bromo süstitüsüyonu ve 2. pozisyondaki hidroksi grubu kombinasyonunun (bileşik 28a), antimikrobiyal etkiyi arttırdığı bildirilmiştir (Kamat ve ark., 2020).



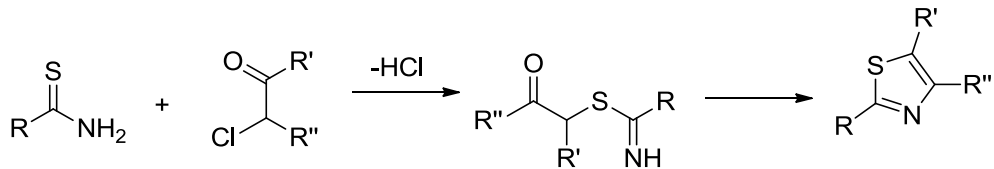
Şekil 1.63. Bileşik 28a

1.6. Tiyazol Halkasının Sentez Yöntemleri

Tiyazol halkasının sentezine en kapsamlı yaklaşım, bir karbonil bileşiğinin tiyoüre, tiyoamid veya tiyosemikarbazon ile reaksiyonudur (Shahin ve ark., 2022).

1.6.1. Hantzsch Sentezi

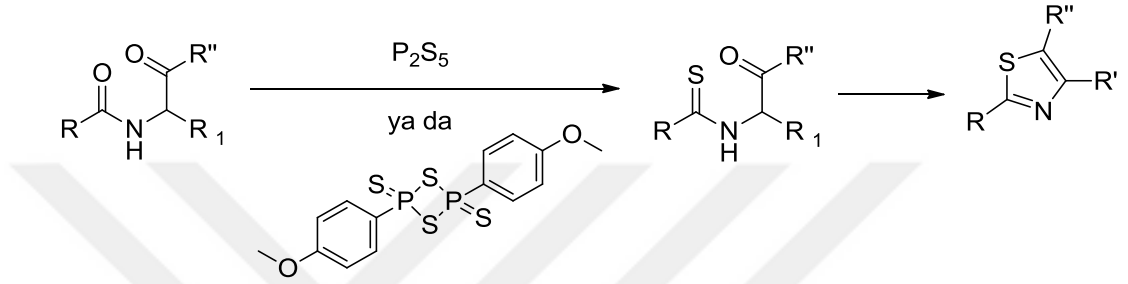
1887’de Hantzsch ve Weber tiyazol halkasını ilk kez sentezlemiştir. Bu sentez yönteminde α -haloketonların tiyoamidler ile kondensasyonu ile siklizasyon sonucu tiyazol halkası oluşur (Maienfisch ve Edmunds, 2017; Shahin ve ark., 2022).



Şekil 1.64. Hantzsch sentezi ile tiyazol eldesi

1.6.2. Gabriel Sentezi

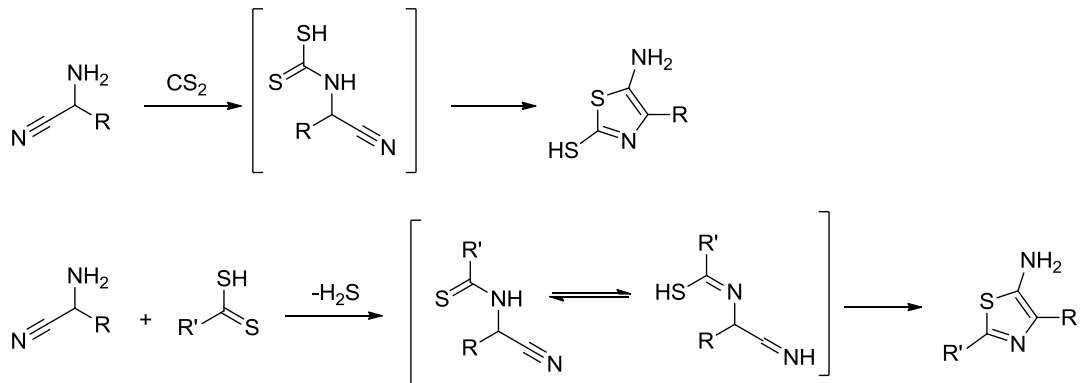
Gabriel sentezinde tiyazoller (Şekil 1.65), P_2S_5 veya Lawesson reaktifi varlığında α -açilaminoketonlardan oluşturulur. 2 veya 5. pozisyonlarında aril, alkil veya alkoksi bulunduran sübtitüe tiyazollerin sentezinde kullanılır (Maienfisch ve Edmunds, 2017; Kashyap ve ark., 2018).



Şekil 1.65. Gabriel sentezi ile tiyazol eldesi

1.6.3. Cook-Heilborn Sentezi

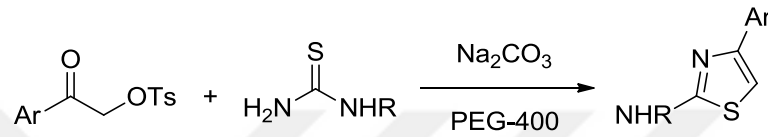
Cook-Heilborn sentezi (Şekil 1.66), CS_2 varlığında α -aminonitrillerin ditiyoasitler veya esterler, karbon disülfid, karbonil sülfid ve izotiyosiyanatlar ile reaksiyonu sonucu sübtitüe aminotiyazollerin elde edildiği bir sentez yöntemidir (Maienfisch ve Edmunds, 2017; Kashyap ve ark., 2018).



Şekil 1.66. Cook-Heilborn sentezi ile 5-aminotiyazol ve 5-amino-2-merkaptotiyazol eldesi

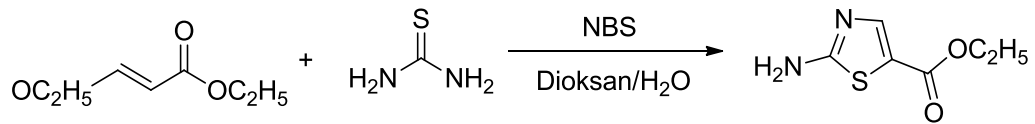
1.6.4. Tiyöüre ve Tiyöüre Türevlerinden Tiyazol Sentezi

Lin ve arkadaşları tiyöüre türevleri (Şekil 1.67) ile α -tosiloksiketonların siklokondensasyonu ile 2-aminoariltiyazol türevlerinin sentezini bildirmiştir. Reaksiyon, sodyum karbonat yardımıyla oda sıcaklığında polietilen glikol-400 (PEG-400) içinde gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon 1 saat sürede, oldukça iyi bir verimle (%85-94) gerçekleşmiştir (Lin ve ark., 2009).



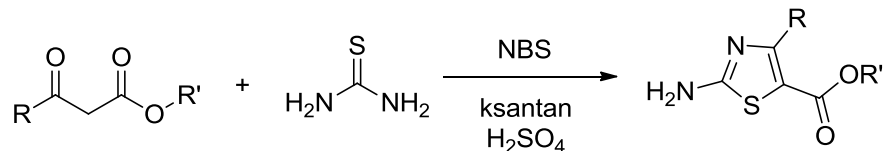
Şekil 1.67. Tiyöüre ile tiyazol sentezi-1

Chen ve arkadaşları, *N*-bromosüksinimit (NBS) varlığında tiyöüre ve etil- β -etoksiakrilat reaksiyonu (Şekil 1.68) sonucunda etil 2-aminotiyazol-5-karboksilat sentezini gerçekleştirmiştir (Chen ve ark., 2010).



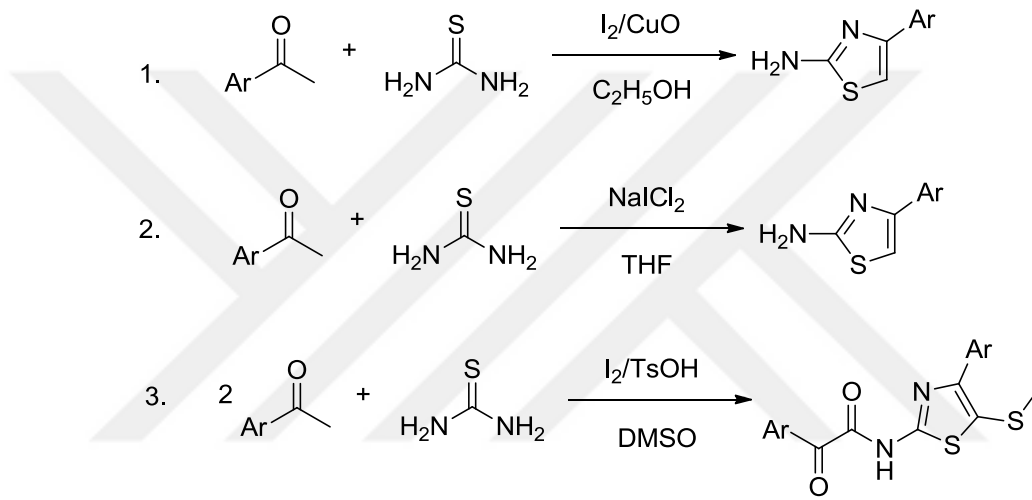
Şekil 1.68. Tiyöüre ile tiyazol sentezi-2

Başka bir çalışmada oda sıcaklığında katalizör olarak ksantan, sülfürik asit ve NBS varlığında β -ketoesterlerin tiyöüre ile reaksiyonu sonucu 2-aminotiyazoller (Şekil 1.69) sentezlenmiştir (Kuarm ve ark., 2011).



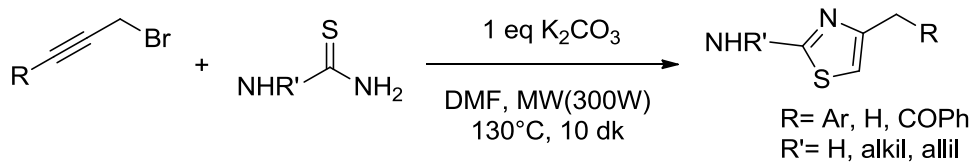
Şekil 1.69. Tiyöüre ile tiyazol sentezi-3

Zhu ve ark. tarafından etanol içinde I_2/CuO ile katalizlenen, tiyoüre ve aromatik ketonlardan tek basamakta siklokondensasyon sonucu 2-aminotiyazoller sentezlenmiştir (Şekil 1.70-1) (Zhu ve ark., 2012). Başka bir çalışmada tiyoürenin aromatik ketonlar ile reaksiyonu THF içinde sodyum dikloroiodat ($NaICl_2$) varlığında gerçekleştirilmiştir (Şekil 1.70-2) (Ghodse ve Telvekar, 2015). Xue ve arkadaşları ise DMSO içinde çeşitli aromatik ketonlar ve tiyoürenin (2:1 oranında) siklokondensasyonu ile tiyazol türevlerinin eldesi için katalizör olarak iyot ve toluen sülfonik asit (TsOH) kullanmıştır (Şekil 1.70-3) (Xue ve ark., 2014).



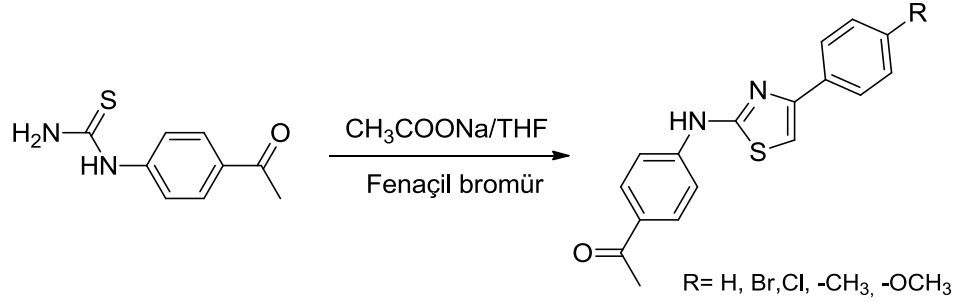
Şekil 1.70. Tiyoüre ile tiyazol sentezleri

Castagnolo ve arkadaşları, potasyum karbonat ve DMF varlığında, çeşitli sübstitüe tiyoüre ve bromo-propin türevlerinden hareketle bir alkilasyon-siklizasyon reaksiyonu ile 2-aminotiyazollerin (Şekil 1.71) sentezini bildirmiştir. Reaksiyon, 130 °C sıcaklıkta, mikrodalga ışıması altında, 10 dakikada (her biri 5 dakikalık iki döngü) gerçekleştirilmiştir (Castagnolo ve ark., 2009).



Şekil 1.71. Tiyoüre ve bromo-propin türevlerinin reaksiyonu ile tiyazol sentezi

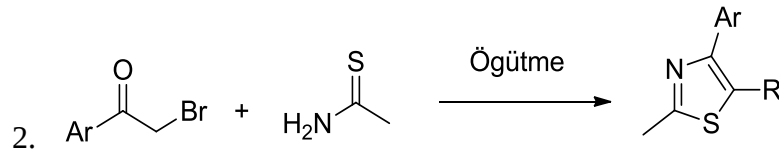
Shahin ve ark. tetrahidrofuran (THF) içinde fenaçil bromür ile baz katalizli siklizasyonu sonucu tiyazol türevlerini (Şekil 1.72) sentezlemiştir (Shahin ve ark., 2020).



Şekil 1.72. Tiyöre ile tiyazol sentezi-4

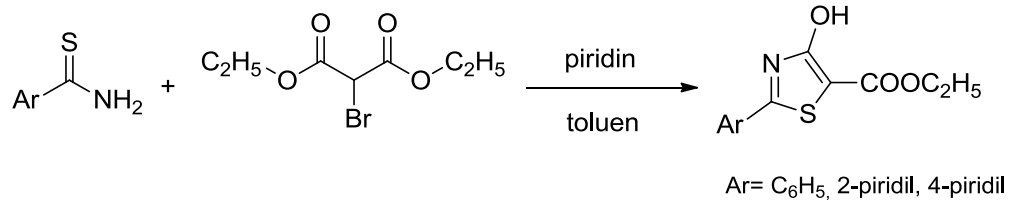
1.6.5. Tiyamid Türevleri ile Tiyazol Sentezi

Heravi ve arkadaşları tarafından oda sıcaklığında farklı fenaçil bromürlerin tiyoasetamid ile konsensasyon reaksiyonu sonucu 2,4-disüstitüe tiyazoller (Şekil 1.73) sentezlenmiştir. Reaksiyon yüksek verimle gerçekleşmiştir (Heravi ve ark., 2011).



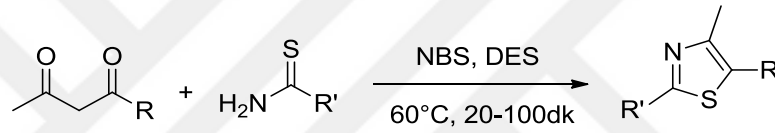
Şekil 1.73. Tiyamid ile tiyazol sentezi-1

Jeankumar ve ark. çözücü olarak piridin ve toluen kullanarak dietil bromomalonat ile tiyoamid türevlerinin siklokondensasyonu ile 4-hidroksitiyazollerin (Şekil 1.74) sentezini gerçekleştirmiştir (Jeankumar ve ark., 2013).



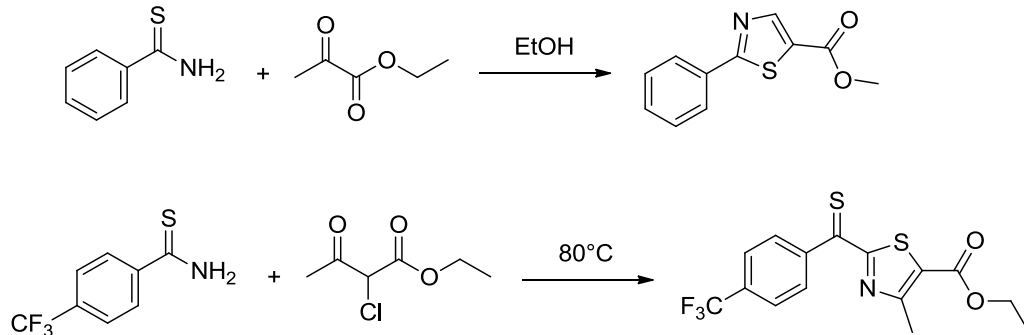
Şekil 1.74. Tiyoamid ile tiyazol sentezi-2

2-Aminotiyazol türevlerinin sentezi için 60°C sıcaklıkta 1,3 diketon ve tiyoamid türevlerinin NBS varlığında tek basamaklı reaksiyonu (Şekil 1.75) gerçekleştirilmiştir. Bu çalışmada organik solventlerin olumsuz etkilerinden kaçınmak amacıyla, reaksiyon ortamı olarak çevre dostu çözücü (DES)'den kolin-klorür-üre kullanılmıştır (Azizi ve ark., 2015).



Şekil 1.75. Tiyoamid ile tiyazol sentezi-3

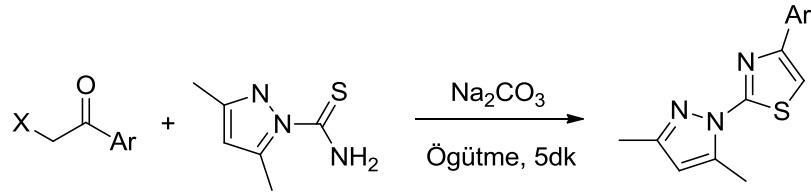
Fan ve arkadaşları 2-feniltiyazol türevini tiyobenzamid ve etil bromopiruvatın etanol içinde kondensasyonu ile sentezlemiştir (Fan ve ark., 2020). Bir başka çalışmada Kesari ve arkadaşları tarafından, 4-(trifloro)tiyobenzamid ve 2-kloroasetilasetat ile reaksiyonu sonucu tiyazol halkası elde edilmiştir (Kesari ve ark., 2021) (Şekil 1.76).



Şekil 1.76. Tiyoamid ile tiyazol sentezleri

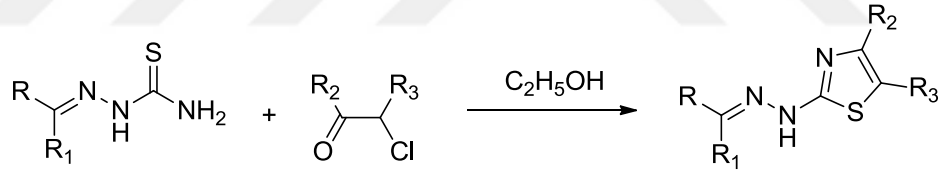
1.6.6. Tiyosemikarbazondan Tiyazol Sentezi

Aggarwal ve ark. çözücü kullanmadan 3,5-dimetilpirazol-1-tiyokarboksamid ile aromatik α -haloketonlardan sodyum karbonat varlığında öğütme (grinding) yöntemi ile ariltiyazol (Şekil 1.77) türevlerini elde etmiştir (Aggarwal ve ark., 2012).



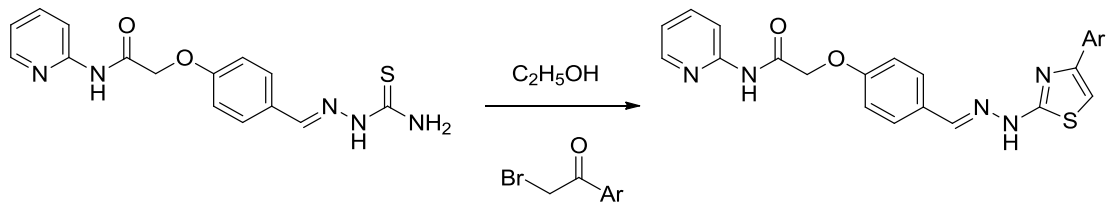
Şekil 1.77. Tiyosemikarbazondan tiyazol türevleri sentezi-1

Makam ve ark. etanol içinde tiyosemikarbazon ve alifatik α -kloroketonların reaksiyonu ile hidrazinil tiyazol türevleri (Şekil 1.78) sentezlemiştir (Tsai ve ark., 2016).



Şekil 1.78. Tiyosemikarbazondan tiyazol türevleri sentezi-2

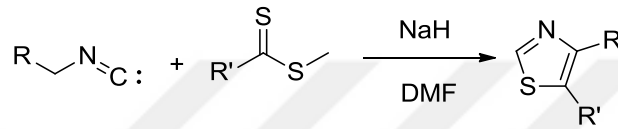
Alqahtani ve ark. etanol içinde eşmolar miktarda tiyosemikarbazon türevleri ve fenaçil bromür reaksiyonu ile tiyazol türevi bileşikler (Şekil 1.79) sentezlemiştir (Alqahtani ve Bayazeed, 2021).



Şekil 1.79. Tiyosemikarbazondan tiyazol türevleri sentezi-3

1.6.7. İzosiyanit ve Metil Karboditiyoat ile 4,5-disübstitüe Tiyazol Sentezi

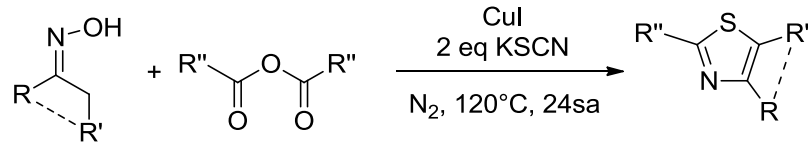
Lingaraju ve arkadaşları aktif metilen izosiyanitler ve metil karboditiyoatlardan 4,5-disübstitüe tiyazol türevlerini (Şekil 1.80) sentezlemiştir. Reaksiyon, DMF içinde sodyum hidrür ve güçlü baz varlığında gerçekleştirilmiş, 10-30 dakikada iyi verimle sonuç ürünler elde edilmiştir. Bu yöntem, Hantzsch veya Cook-Heilbron sentezi gibi diğer yöntemlerle kolayca sentezlenemeyen 2. konumdan sübstitüe olmayan tiyazollerin elde edilmesini mümkün kılmıştır (Lingaraju ve ark., 2012).



Şekil 1.80. İzosiyanür türevleri ve metil karboditiyoatlardan 4,5-disübstitüe tiyazol sentezi

1.6.8. Oksim, Anhidrit ve Potasyum Tiyosiyanat (KSCN) ile Tiyazol Sentezi

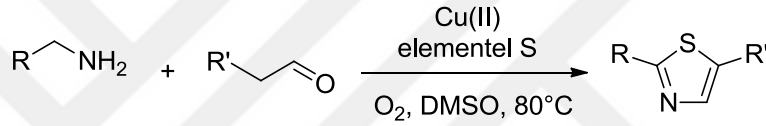
Tang ve arkadaşları, bakır katalizli bir siklizasyon reaksiyonu ile oksim, anhidrit ve potasyum tiyosiyanattan başlayarak tiyazol sentezi için bir yöntem (Şekil 1.81) geliştirmiştir. Reaksiyon koşullarını optimize etmek için, 1,2-dikloroetan, 1,4-dioksan, asetonitril ve toluen gibi çeşitli çözücüler, CuI, CuBr, CuCl, CuBr₂, Cu(OAc)₂ ve Cu(OTf)₂ gibi farklı bakır tuzları, bunların FeBr₂, FeBr₃, Fe(OAc)₂, FeCl₃, AgCl ve PdCl₂ gibi diğer metal tuzları ve KSCN, NaSCN, NH₄SCN, S ve Na₂S gibi kükürt kaynakları ile değiştirilmesi denenmiştir. Çözücü olarak toluen, katalizör olarak bakır(I) iyodür (CuI) ve kükürt kaynağı olarak 2 eq KSCN kullanıldığında %85'e dayanan verim elde edilmiştir. Reaksiyon 120°C'de, N₂ gazı altında 24 saatte gerçekleştirilmiştir (Tang ve ark., 2016).



Şekil 1.81. CuI katalizli asetofenon oksim, ve çeşitli anhidritlerden tiyazol sentezi

1.6.9. Aldehit ve Aminlerden Tiyazol Sentezi

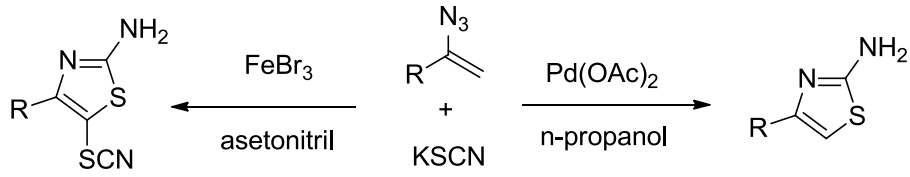
Wang ve arkadaşları, moleküler oksijen varlığında bakır tuzları ile katalizlenen oksidasyon reaksiyonu ile aldehit, amin ve kükürt elementi ile tiyazol sentezini (Şekil 1.82) gerçekleştirmiştir (Wang ve ark., 2018).



Şekil 1.82. Moleküler oksijen varlığında aldehit, amin ve kükürtten tiyazol eldesi

1.6.10. Vinil Azitler ve Potasyum Tiyosiyanattan 4-sübstitüe-2-aminotiyazol ve 4-sübstitüe-5-Tiyosiyano-2-aminotiyazol Eldesi

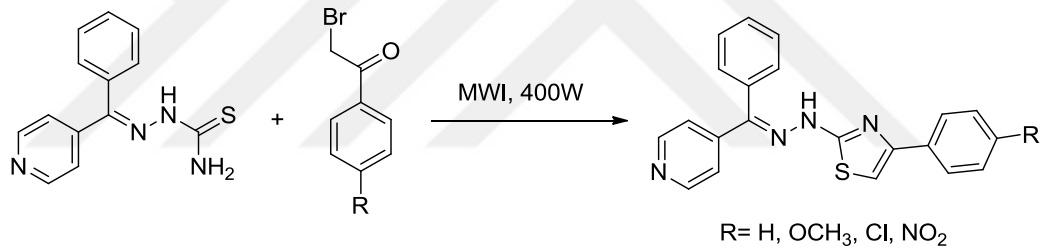
Chen ve arkadaşları tarafından farklı reaksiyon koşulları altında sübstitüe vinil azitler ve potasyum tiyosiyanattan hareketle 4-sübstitüe-2-aminotiyazoller ve 4-sübstitüe-5-tiyosiyano-2-aminotiyazoller sentezlenmiştir. Katalizör olarak paladyum (II) asetat, çözücü olarak *n*-propanol kullanıldığında 4-sübstitüe-2-aminotiyazoller; katalizör olarak demir (III) bromür ve çözücü olarak asetonitril kullanıldığında 4-sübstitüe-5-tiyosiyano-2-aminotiyazoller elde edilmiştir (Şekil 1.83). Katalizör olarak palladyum (II) asetat kullanıldığında, vinil azitler hem aromatik (fenil, naftil) hem alkil sübstitüentler ile çeşitlendirilebilirken, demir (III) bromür ile katalize edilen reaksiyonda yalnızca aromatik sübstitüentlerle çeşitlendirilebilmektedir (Chen ve ark., 2015).



Şekil 1.83. 4-sübstitüe-2-aminotiyazol ve 4-sübstitüe-5-tiyosiyano-2-aminotiyazol eldesi

1.6.11. Mikrodalga (MW) Yöntemi İle Tiyazol Türevlerinin Sentezi

Chinnaraja ve Rajalakshmi çözücü ve katalizör kullanmadan mikrodalga yöntemi ile 30-175 saniye içinde yeni hidrazinil tiyazol türevlerinin (Şekil 1.84) sentezini bildirmiştir. Tiyosemikarbazit ve α -haloketonlardan veya sübstitüe tiyosemikarbazonlar ve alfa-haloketonlardan hareketle, hedef bileşikler, tek basamakta yüksek verim ve saflıkta elde edilmiştir (Chinnaraja ve Rajalakshmi, 2015).

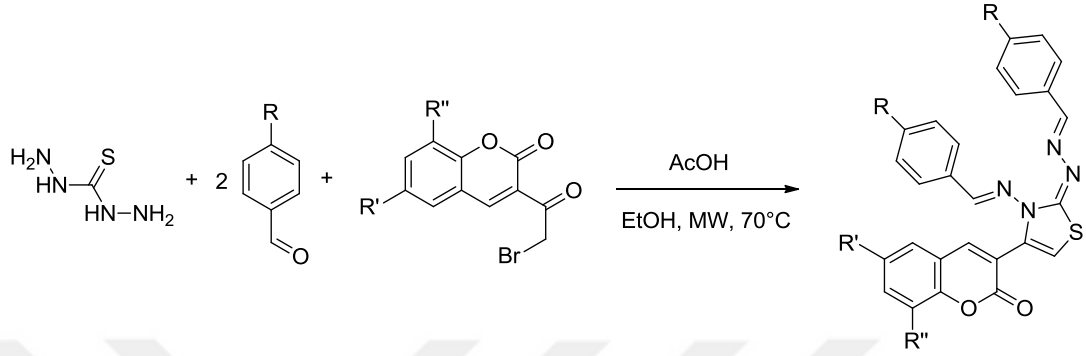


Şekil 1.84. Mikrodalga yöntemi ile tiyosemikarbazon ve α -bromoketonlardan tiyazollerin sentezi

Asif ve arkadaşları, tek basamakta 2-bromoasetofenon, tiyosemikarbazit ve steroidal karbonil bileşiklerinin kondensasyonu ile yeni steroidal tiyazol türevlerinin sentezini gerçekleştirmiştir. Reaksiyon etanol içinde, 60 °C'de mikrodalga yöntemi ile gerçekleştirilmiş ve hedef bileşikler iyi verimlerle (%80-85) elde edilmiştir (Asif ve ark., 2017).

Mamidala ve arkadaşları, mikrodalga altında tiyokarbohidrazit:aldehit: α -halokarbonil kumarin (1:2:1)'lerden hareketle yeni kumarin bazlı tiyazol türevleri sentezlemiştir (Şekil 1.85). Reaksiyonu optimize etmek için metanol, etanol, DMSO ve asetonitril gibi çeşitli çözücüler ile asetik asit, sülfürik asit ve hidroklorik asit gibi

farklı katalizörler denenmiştir. 70 °C, 210 W altında etanol içinde ve asetik asit katalizörlüğünde yüksek verim ile kısa sürede (5-8 dk) hedef bileşikler sentezlenmiştir (Mamidala ve ark., 2021).

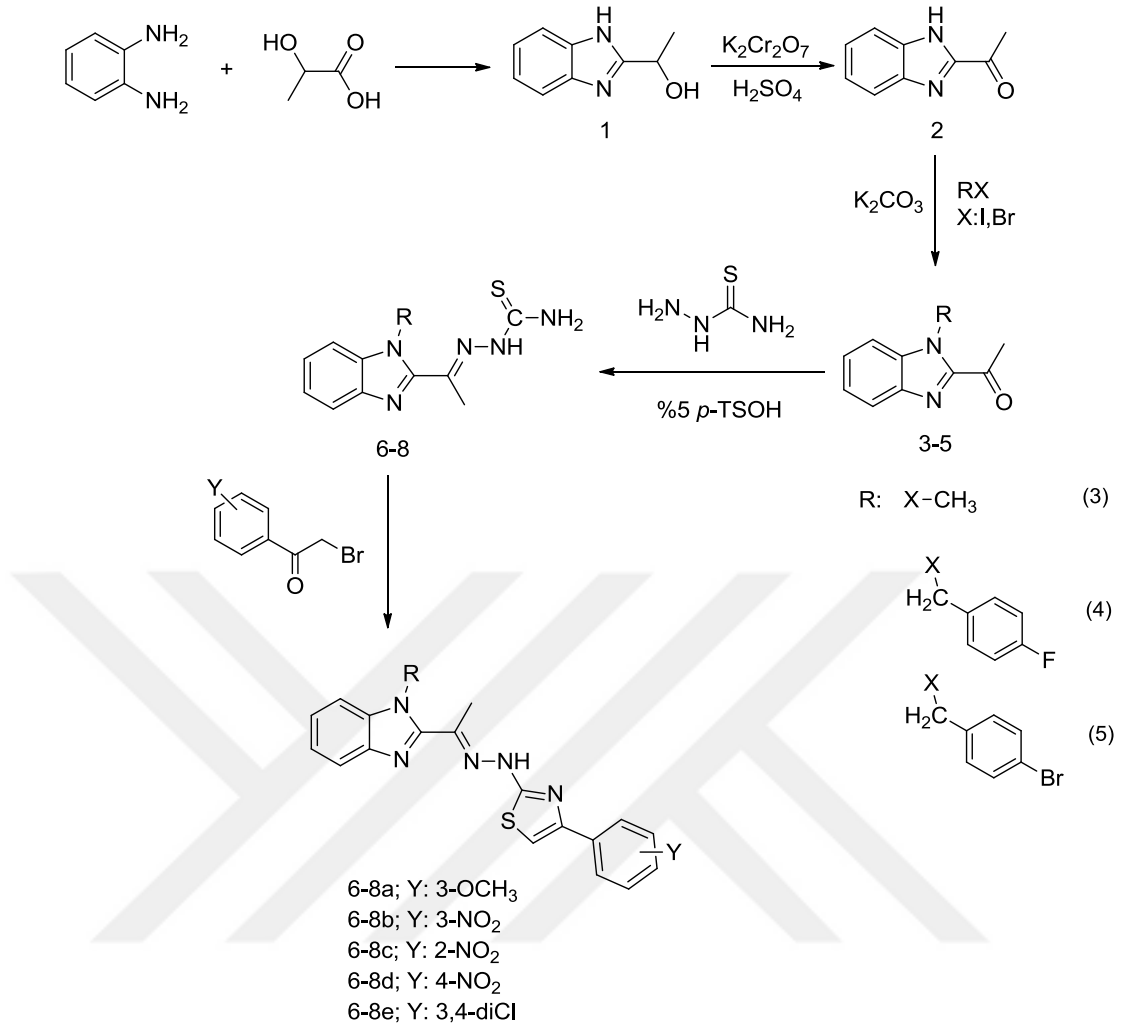


Şekil 1.85. Mikrodalga yöntemi ile tiyokarbohidrazid, aldehit ve α -bromoketonlardan tiyazol türevlerinin sentezi

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1. Genel Sentez Yöntemi

Bu tez kapsamında benzimidazol halkasının 2. konumunda hidraziniliden etil yan zinciri ile bağlı tiyazol halkası içeren türevlerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bunun için ilk olarak *o*-fenilendiamin bileşiği laktik asitle reaksiyona sokularak benzimidazol halkasının siklizasyonu (**1**) gerçekleştirilmiştir. 2. konumdaki 1-hidroksi etil grubunun oksidasyonu ile 2-asetilbenzimidazol (**2**) türevine ulaşılmıştır. Bileşik 2 üzerinden, benzimidazol halkası 1. konumundan metil, *p*-floro ve *p*-bromo benzil ile türevlendirilmiştir (**3-5**). Bu türevlerin tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu oluşan tiyosemikarbazon türevlerinin (**6-8**) α -bromoasetofenon türevleri ile reaksiyonuyla da sonuç ürünler (**6a-e**, **7a-e** ve **8a-e**) elde edilmiştir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Bileşiklerin genel sentez yöntemi

2.2. Sentez Yöntemleri

2.2.1. 1-(1H-benzimidazol-2-il)etanol Sentezi

Bileşik 1'in sentezi için, 25 mmol o-fenilendiamin bileşiği üzerine 3.2 ml (42 mmol) laktik asit eklenir ve geri çeviren soğutucu altında 3 saat ısıtılır. İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) takibi sonucunda reaksiyon sonlandırılır. %10'luk NaOH ile reaksiyon ortamı nötralleştirilir. Üzerine kaynar distile su eklenir ve manyetik karıştırıcıda karıştırılır. Aktif kömür ile kaynatıldıktan sonra süzülür ve elde edilen kristaller süzülerek kurumaya bırakılır.

2.2.2. 1-(1*H*- benzimidazol-2-il)etanon Sentezi

Benzimidazol halkasının 2. konumundaki 1-hidroksietil grubunun oksidasyonu için (Bileşik 2), 75 mmol $K_2Cr_2O_7$ üzerine 40 ml %25 a/h H_2SO_4 eklenir ve 20 ml %5 a/h H_2SO_4 'de çözülen 1-(1*H*-benzimidazol-2-il)etanol (5 mmol) yaklaşık 20 dakikada damla damla üzerine eklenir. Tamamı eklendikten sonra oda sıcaklığında manyetik karıştırıcıda 2 saat karıştırılır. Reaksiyon İTK ile takip edilerek sonlandırılır. Reaksiyon ortamı su: NH_3 (1:1) çözeltisi ile nötralize edilir. Elde edilen katı madde süzülür, su ile yıkanır ve kurutulur.

2.2.3. 1-(1-Süstitüe-1*H*-benzimidazol-2-il)etanon Türevlerinin Sentezi

Bileşik 3-5'in sentezi için 5 ml kuru asetondaki 0.625 mmol 2-asetil benzimidazol türevinin üzerine 2 mol susuz K_2CO_3 eklenir ve karıştırılır. Reaksiyon ortamına 1.1 mol CH_3I , *p*-florobenzil bromür, *p*-bromobenzil bromür eklenir ve geri çeviren soğutucu altında 6 saat ısıtılır. İTK takibi sonucu reaksiyon sonlandırılır. Aseton uçurulur, artık üzerine su eklenir. Elde edilen ürün süzülür ve uygun çözücü ile kristallendirilerek saflaştırılır.

2.2.4. 2-(1-(1-Süstitüe-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid Türevlerinin Sentezi

Sentezlenen bileşik 3-5'in tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazon türevleri elde edilir. 1.1 mol tiyosemikarbazit 5 ml etanolde çözüldükten sonra üzerine 1 mol asetilli türev (3-5) ve 0.1 mol taze hazırlanmış %5a/h *p*-TsOH eklenir. Geri çeviren soğutucu altında 8 saat ısıtılır. İTK takibi sonucu reaksiyon sonlandırıldıktan sonra oda sıcaklığında bekletilir. Reaksiyon ortamında çöken katı kısım süzülür ve kurutulur. Uygun çözücü ile rekristalize edilir.

2.2.5. 2-(2-(1-(1-Metil/p-florobenzil/p-bromobenzil-1H-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol Türevlerinin (6a-6e, 7a-7e, 8a-8e) Sentezi

Sentezlenen tiyosemikarbazon türevleri (6-8) ve α (2)-bromoasetofenon türevleri 1,4 dioksan (10 ml) içinde geri çeviren soğutucu altında 5 saat ısıtılır. İTK takibi sonucu reaksiyon sonlandırıldıktan sonra oda sıcaklığında bekletilir. Reaksiyon ortamındaki katı kısım süzülür. Çökelek su ile karıştırıldıktan sonra %5 NaHCO₃ ile nötrleştirilir (pH 7-8). Sulu ortam süzülür ve elde edilen katı madde etanol-metanol karışımından kristallendirilir.

2.3. Sentezlenen Bileşiklerin Analitik İncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

2.3.1. Kromatografik Analizler

Sentez çalışmaları sırasında reaksiyonların yürüyüşünü takip etmek ve elde edilen ürünlerin saflıklarını değerlendirmek amacı ile İTK'dan yararlanılmıştır. Belli zaman aralıkları ile deney ortamından alınan numuneler ve sentezlerde kullanılan başlangıç maddelerinin çözeltileri adsorban olarak seçilen Kieselgel-60 GF254 (Merck) kaplı alüminyum plaklar üzerine kılcal boru yardımıyla tatbik edilmiş ve çeşitli solvan sistemleri içerisinde sürüklenmesi sağlanmıştır. Solvan sistemi olarak hekzan:etilasetat 1:1, 2:1, 3:1; kloroform:metanol 10:0.5, 10:1 kullanılmıştır. Lekelerin tayininde 254 nm dalga boyundaki UV ışığı kullanılmıştır.

2.3.2. Erime Noktası Tayinleri

Sentezlenen bileşiklerin erime noktası tayinleri, Buchi B540 cihazı kullanılarak kapiller yöntemle yapılmış ve sonuçlar düzeltilmeden verilmiştir.

2.3.3. K t le ve NMR Analizleri

Sentezleri tamamlanan bileşiklerin yapı aydınlatmaları ^1H ve ^{13}C NMR ve Mass spektroskopisi yöntemleriyle sağlanmıştır. K t le analizleri, Waters ZQ Mikromass LC-MS spektrometresinde, Elektrospray İyonizasyon (ESI) yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. ^1H , ^{13}C NMR analizleri, Bruker Avance Neo 500 MHz FT spektrometresinde gerçekleştirilmiştir. İç standart madde olarak TMS (tetrametilsilan),        olarak CDCl_3 (d tero kloroform) ve DMSO-d_6 kullanılmıştır.

2.4. *In Vitro* COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibitör Etki  alı maları

Tez kapsamında sentezi tamamlanan bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki inhibitör aktivite profilleri değerlendirilmiştir. Bu amaçla enzim inhibisyon deneyinde BioVision COX-1 ve COX-2 Inhibitor Screening Kitleri (Milpitas, CA, USA) kullanılmış ve kit protokolü aynı şekilde uygulanmıştır. Deney prosedürü ortamdaki PG G2'nin florometrik olarak     lmesini sağlayarak COX enzimleri üzerindeki inhibisyon oranlarının değerlendirilmesine yöneliktir. Kit bileşenleri olarak COX tampon   zeltisi, DMSO içerisinde     nd r lm   COX probu ve COX kofaktörü, ara ıdonik asit, NaOH, COX-1 ve COX-2 enzimleri yer almaktadır.

Enzim inhibisyon deneyleri reaksiyon karışımı, ara ıdonik asit/NaOH   zelti ve test bileşiklerinin çözelti olmak üzere üç çözeltinin hazırlanmasıyla gerçekleştirilmiştir. Bu   zeltilerin hazırlanı ları aşağıda verilmiştir.

2.4.1. Test bileşik çözeltilerinin hazırlanması

Test edilecek bileşiklerin  n tarama niteliğindeki enzim inhibitör aktivite çalışmaları %2'lik DMSO içinde hazırlanmış 10^{-3} ve 10^{-4} M'lık iki konsantrasyonları

kullanılarak gerçekleştirilmiştir. İnhibisyon oranları %0-100 aralığında değerlendirilmiştir. İkinci aşama enzim inhibisyon deneyinde ise 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve daha fazla oranda inhibitör aktivite gösteren bileşiklerin seri seyreltmelerle 10^{-9} M konsantrasyona kadar konsantrasyonları hazırlanarak gerçekleştirilmiştir. Böylelikle seçilen bileşiklerin 10^{-3} - 10^{-9} M konsantrasyon aralıklarında % inhibisyon oranları belirlenmiş ve IC_{50} değerleri hesaplanmıştır.

2.4.2. Reaksiyon karışımı çözeltisi

Reaksiyon karışımı çözeltisi COX tampon çözeltisi, COX probu, COX-1/2 enzim ve COX kofaktör çözeltilerinden oluşmaktadır. Enzim çözeltisini hazırlamak için kitte bulunan liyoflize toz halindeki enzimin üzerine 110 μ L ddH₂O ilave edilmiştir. COX kofaktör ise kit içinde DMSO içerisinde çözündürülmüş olarak bulunmaktadır. Bu çözeltinin 2 μ L'si alınarak 398 μ L COX tampon çözeltisi ile seyreltilerek COX kofaktör çözeltisi hazırlanmıştır. Reaksiyon karışım çözeltisi bir kuyucuk için 80 μ L olacak şekilde 76 μ L COX tampon çözeltisi, 1 μ L COX probu, 2 μ L seyreltik COX kofaktör çözeltisi ve 1 μ L COX-1/2 enzim çözeltilerini karıştırılmasıyla hazırlanmıştır.

2.4.3. Araşidonik asit/NaOH çözeltisinin hazırlanması

Bir kuyucuk için 10 μ L olacak şekilde 5 μ L araşidonik asit ve 5 μ L NaOH çözeltisi karıştırılarak hazırlanmıştır.

Enzim inhibitör aktivite deneyi 96 kuyucuklu düz tabanlı, beyaz renkli, opak plaklar üzerinde uygulanmıştır. Öncelikle test bileşiklerinin hazırlanan her konsantrasyonu 4 tekrarlı olarak 10 μ L hacimde plaklara uygulanmıştır. Sonraki adımda test bileşiklerinin üzerine 80 μ L reaksiyon karışım çözeltisinden eklenmiştir. Bu aşamada plakalarda bir araya gelen tüm çözeltiler 25 °C'de 15 dakika inkübasyonda bırakılmak için BioTek-Synergy H1 (Amerika Birleşik Devletleri)

mikroplaka okuyucusuna alınmıştır. Süre tamamlandığında cihazdan çıkarılan plakalara reaksiyonu sonlandırmak için 10 µL araşidonik asit/NaOH çözeltisinden ilave edilmiştir. Son olarak 535/587 nm eksitasyon/emisyon değerlerinde 5'er dakika aralıklarla florometrik olarak okumalar gerçekleştirilmiştir. Alınan ölçümler arasındaki farklar belirlenerek % inhibisyon oranları değerlendirilmiştir. Seçilen bileşiklerin IC₅₀ değerleri, non-lineer regresyon analizinin sigmoid doz-yanıt modeli yardımıyla Microsoft Office Excel-2013 programında elde edilen inhibisyon eğrileri kullanılarak hesaplanmıştır.

2.5. Moleküler Doking Çalışmaları

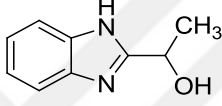
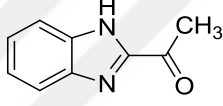
Moleküler doking çalışmasının tüm aşamaları Schrödinger Maestro versiyon 2023.2 ile gerçekleştirilmiştir. Hedef COX-1 enzimi için 2.75 Å çözünürlüğe sahip PDB ID:3KK6 seçilmiştir (<https://www.rcsb.org/structure/3KK6>). Hedef COX-2 enzimi için 2.40 Å çözünürlüğe sahip PDB ID:3LN1 seçilmiştir (<https://www.rcsb.org/structure/3LN1>). Protein hazırlama işlemi 'Protein Preparation Wizard' modülü ile yapılmıştır. Protein yapısındaki su ve diğer heteroatomlar çıkarılmış ve hidrojenler eklenmiştir. Hidrojen bağlarının atanması, su molekülü yönelimleri kullanılarak PROPKA:7.0'da optimize edilmiştir. OPLS4 (Optimized Potential for Liquid Simulations) kuvvet alanları COX-1 ve COX-2 enzimi tarafından minimize edilmiştir. Bileşikler Schrödinger 2D designer ile çizilmiş ve 'LigPrep' modülü ile pH:7.2'de OPLS4 kuvvet alanları kullanılarak minimize edilmiştir. Her iki enzimin kokristal ligandı olan selekoksib baz alınarak aktif bölge koordinatları belirlenmiş ve 'Receptor Grid Generation' modülü ile 20×20×20 Å³ olarak grid dosyası oluşturulmuştur. Ligand docking çalışmaları Glide Extra Precision (SP) ile gerçekleştirilmiştir. Protein-ligand etkileşimlerinin analizi ve görselleştirilmesi Maestro 'Ligand Interaction' modülü ve BIOVIA Discovery Studio Visualizer v21 ile gerçekleştirilmiştir.

3. BULGULAR

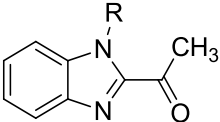
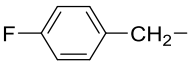
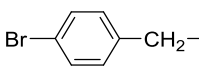
3.1. Sentezlenen Bileşikler ve Analiz Bulguları

Başlangıç maddeleri ve ara ürünler olan benzimidazol türevlerinin genel formül, % verim ve ergime noktasına ait bilgiler aşağıdaki Çizelge 3.1-3.3'te verilmiştir.

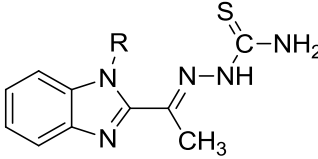
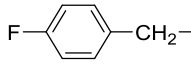
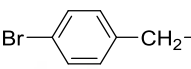
Çizelge 3.1. Sentezlenen benzimidazol türevleri

	
Bileşik 1	Bileşik 2
Bileşik	E.N. (°C)
1	184-186 (Taj ve ark., 2020)
2	189-191 (Krishna Prasad ve Sundararajan, 2017)

Çizelge 3.2. Sentezlenen 1-süstitüe-2-asetil-1H-benzimidazol türevleri

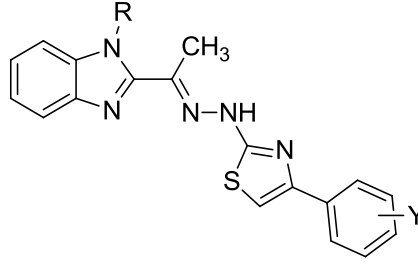
			
Bileşik	R	E.N. (°C)	% Verim
3	CH ₃	74-75 (Valdez-Padilla ve ark., 2009)	68
4		111-112	70
5		125-126	80

Çizelge 3.3. Sentezlenen tiyosemikarbazon türevleri

		
Bileşik	R	% Verim
6	CH ₃	71
7		60
8		70

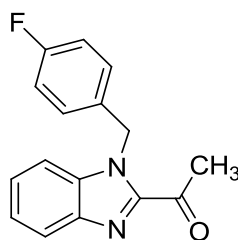
Tiyosemikarbazon türevlerinden hareketle sentezlenen 2-(2-(1-(1-metil/*p*-florobenzil/*p*-bromobenzil-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(süstitüe fenil)tiyazol türevlerinin (Çizelge 3.4) genel formül ve süstitüentleri aşağıda toplu olarak verilmiştir.

Çizelge 3.4. 2-(2-(1-(1-Metil/*p*-florobenzil/*p*-bromobenzil-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(süstitüefenil)tiyazol türevleri



Bileşik	R	Y
6a	CH ₃	3-OCH ₃
6b	CH ₃	3-NO ₂
6c	CH ₃	2-NO ₂
6d	CH ₃	4-NO ₂
6e	CH ₃	3,4-diCl
7a		3-OCH ₃
7b		3-NO ₂
7c		2-NO ₂
7d		4-NO ₂
7e		3,4-diCl
8a		3-OCH ₃
8b		3-NO ₂
8c		2-NO ₂
8d		4-NO ₂
8e		3,4-diCl

3.1.1. 1-(1-(4-Florobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etanon (4)



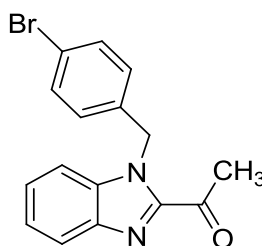
Verim 70%, E.N.: 111-112°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 2.88 (s, 3H, CH₃), 5.84 (s, 2H, CH₂), 6.96-7.00 (m, 2H, Ar-H), 7.15-7.17 (m, 2H, Ar-H), 7.40-7.46 (m, 3H, Ar-H), 7.96 (d, 1H, J=7.90 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 28.31, 48.04, 111.02, 115.62, 115.79, 122.05, 124.18, 126.49, 128.64, 128.70, 132.26, 132.29, 136.39, 141.49, 145.42, 161.30, 163.26, 193.10.

MS (ESI+) m/z: 269.47 (M+H)

3.1.2. 1-(1-(4-Bromobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etanon (5)



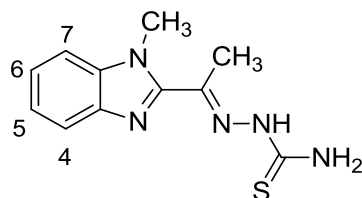
Verim 80%, E.N.: 125-126°C

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 2.87 (s, 3H, CH₃), 5.82 (s, 2H, CH₂), 7.03 (d, 2H, J=8.40Hz, Ar-H), 7.40-7.45 (m, 5H, Ar-H), 7.97 (dd, 1H, 6.65Hz, 1.4 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃, ppm) δ: 28.27, 48.16, 110.95, 121.77, 122.09, 124.24, 126.56, 128.54, 131.92, 135.51, 136.38, 141.49, 145.42, 193.08.

MS (ESI+) m/z: 329.47 (M+H), 331.47 (M+2+H).

3.1.3. 2-(1-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid (6)

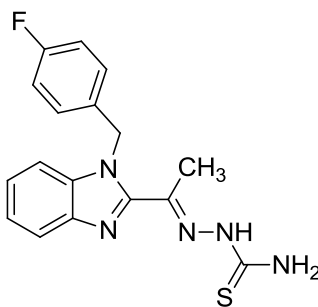


Verim 71%, E.N.: 121-122°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.52 (s, 3H, CH₃), 4.03 (s, 3H, NCH₃), 7.23-7.26 (m, 2H, H5, H6), 7.31-7.69 (m, 3H, NH, H4, H7), 8.51 (s, 1H, NH), 10.57 (s, 1H, =N-NH).

MS (ESI+) *m/z*: 248.41 (M+H).

3.1.4. 2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid (7)



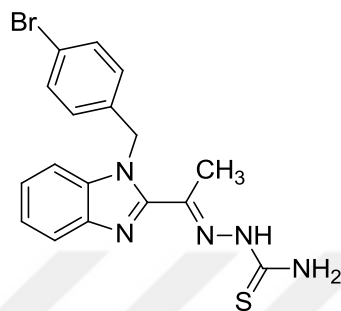
Verim 60%, E.N.: 242-243°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.51 (s, 3H, CH₃), 5.86 (s, 2H, CH₂), 6.79 (brs, 1H, NH), 7.03-7.14 (m, 4H, Ar-H), 7.25-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.54 (dd, 1H, J=6.55 Hz, 1.5 Hz, Ar-H), 7.74-7.76 (dd, 1H, J=7Hz, 2.3Hz, Ar-H), 8.38 (s, 1H, NH), 10.61 (s, 1H, =N-NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.85, 47.99, 111.32, 116.02, 116.19, 120.16, 123.14, 124.50, 128.33, 128.39, 134.06, 137.01, 142.13, 149.33, 160.75, 162.68, 179.73.

MS (ESI+) m/z: 342.56 (M+H).

**3.1.5. 2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1H-benzimidazol-2-
il)etiliden)hidrazinkarbotiyoamid (8)**



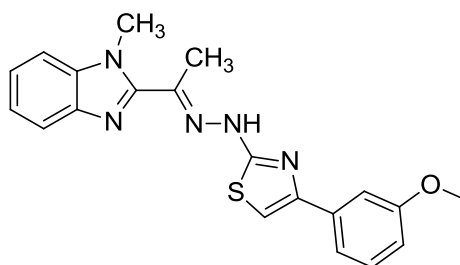
Verim 70%, E.N.: 260-262°C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.51 (s, 3H, CH₃), 5.87 (s, 2H, CH₂), 6.86 (brs, 1H, NH), 6.95 (d, 2H, J=8.25 Hz, Ar-H), 7.26-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.48 (d, 2H, J=8.45 Hz, Ar-H), 7.52-7.53 (m, 1H, Ar-H), 7.74-7.76 (m, 1H, Ar-H), 8.40 (s, 1H, NH), 10.59 (s, 1H, =N-NH).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 15.81, 48.14, 111.28, 120.17, 120.83, 123.17, 124.53, 128.59, 132.14, 137.03, 137.37, 142.09, 142.79, 149.26, 179.73.

MS (ESI+) m/z: 402.62 (M+H), 404.67 (M+2+H).

3.1.6. 2-(2-(1-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (6a)



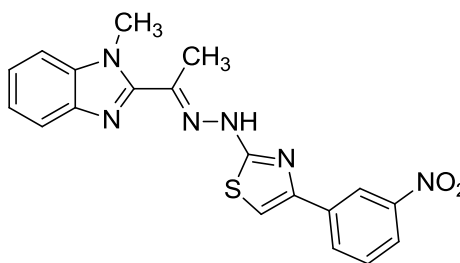
Verim 97%, E.N.: 254-255°C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.56 (s, 3H, CH_3), 3.81 (s, 3H, OCH_3), 4.12 (s, 3H, NCH_3), 6.90 (dd, 1H, $J_o=7.10$ Hz, $J_m=2.00$ Hz, Ar-H), 7.26 (td, 1H, $J_o=7.40$ Hz, 7.50 Hz, Ar-H), 7.33 (td, 2H, 7.70 Hz, 7.90 Hz, Ar-H), 7.41 (s, 1H, tiyazol 5-H), 7.47-7.51 (m, 2H, Ar-H), 7.62 (d, 1H, $J_o=8.10$ Hz, Ar-H), 7.70 (d, 1H, $J_o=7.95$ Hz, Ar-H).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 14.78, 33.45, 55.08, 110.79, 110.40, 110.82, 113.51, 117.96, 119.02, 122.20, 123.26, 125.49, 127.95, 129.65, 135.85, 137.05, 141.04, 148.82, 159.58, 168.90.

MS (ESI+) m/z : 378.61 ($\text{M}+\text{H}$).

3.1.7. 2-(2-(1-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazol (6b)



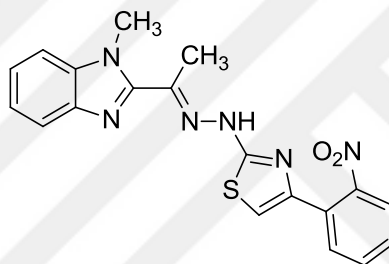
Verim 78%, E.N.: 263-264°C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.56 (s, 3H, CH_3), 4.15 (s, 3H, NCH_3), 7.34-7.44 (m, 2H, Ar-H), 7.70-7.80 (m, 4H, Ar-H), 8.16 (dd, 1H, $J_o=8.00$ Hz, $J_m=1.25$ Hz, Ar-H), 8.33 (d, 1H, $J_o=7.50$ Hz, Ar-H), 8.73 (s, 1H, Ar-H), 12.05 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 15.30, 34.13, 107.84, 111.13, 119.01, 120.42, 122.51, 123.10, 124.10, 125.97, 128.52, 130.62, 131.94, 136.38, 137.11, 14.64, 148.69, 169.60.

MS (ESI+) m/z : 393.59 (M+H).

3.1.8. 2-(2-(1-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(2-nitrofenil)tiyazol (6c)



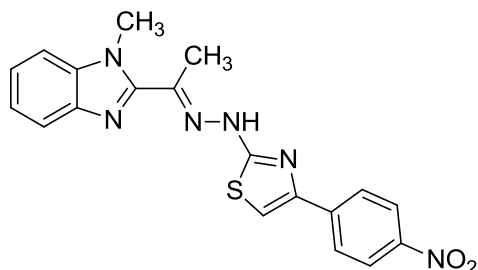
Verim 78%, E.N.: 255-256°C

^1H NMR (500 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 2.53 (s, 3H, CH_3), 4.51 (s, 3H, N-CH_3), 7.22-7.33 (m, 3H, Ar-H), 7.58-7.79 (m, 5H, Ar-H), 7.89 (d, 1H, $J_o=7.85$ Hz, Ar-H), 11.66 (s, 1H, NH).

^{13}C NMR (125 MHz, DMSO- d_6 , ppm) δ : 15.49, 33.95, 109.03, 110.92, 119.79, 122.56, 123.75, 124.45, 129.18, 129.64, 131.24, 133.00, 137.65, 141.88, 142.01, 147.53, 149.01, 149.38, 169.53.

MS (ESI+) m/z : 393.52 (M+H).

3.1.9. 2-(2-(1-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol (6d)

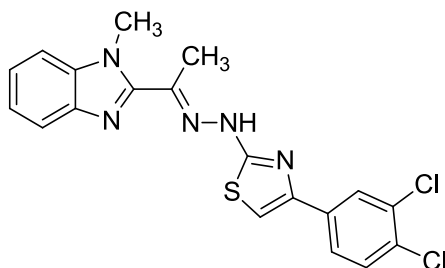


Verim 80%, E.N.: 286-288°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.54 (s, 3H, CH₃), 4.16 (s, 3H, N-CH₃), 7.11 (d, 1H, *Jo*=7.80 Hz, Ar-H), 7.42-7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.74-7.81 (m, 2H, Ar-H), 7.87 (s, 1H, tiyazol 5-H), 8.14 (d, 1H, *Jo*=8.25 Hz, Ar-H), 8.28 (d, 2H, *Jo*=8.15 Hz, Ar-H), 12.20 (s, 1H, NH).

MS (ESI+) *m/z*: 393.61 (M+H).

3.1.10. 2-(2-(1-(1-Metil-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (6e)



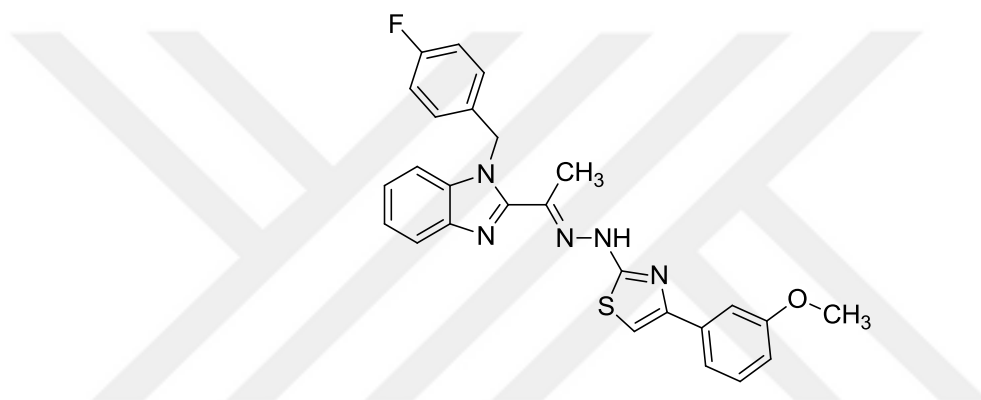
Verim 72%, E.N.: 224-225°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.55 (s, 3H, CH₃), 4.11 (s, 3H, N-CH₃), 7.24 (td, 1H, *Jo*=7.30, 7.65 Hz, Ar-H), 7.32 (td, 1H, *Jo*=7.40 Hz, Ar-H), 7.61 (d, 1H, *Jo*=8.10 Hz, Ar-H), 7.64 (s, 1H, tiyazol 5-H), 7.67-7.69 (m, 2H, Ar-H), 7.87 (dd, 1H, *Jo*=8.40 Hz, *Jm*=1.85 Hz, Ar-H), 8.14 (d, 1H, *Jm*=1.95 Hz, Ar-H), 11.71 (s, 1H, NH)

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ : 14.82, 33.41, 106.79, 110.37, 119.26, 122.02, 123.22, 125.53, 127.21, 129.74, 130.86, 131.43, 135.14, 137.14, 141.30, 141.50, 148.32, 148.78, 169.13.

MS (ESI+) m/z : 416.54 ($M+H$, 100%), 418.54 ($M+2+H$, 61%), 420.61 ($M+4+H$, 12%).

3.1.11. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (7a)



Verim 63%, E.N.: 240-241°C

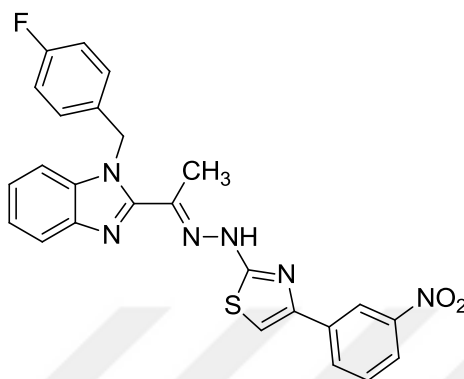
^1H NMR (500 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ : 2.60 (s, 3H, CH_3), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 6.11 (s, 2H, CH_2), 6.87-6.89 (m, 1H, Ar-H), 7.18 (td, 2H, $J_o = 8.85$ Hz, Ar-H), 7.29-7.52 (m, 8H, Ar-H), 7.65 (d, 1H, $J_o = 7.55$ Hz, Ar-H), 7.85 (d, 1H, $J_o = 7.25$ Hz, Ar-H),

^{13}C NMR (125 MHz, $\text{DMSO-}d_6$, ppm) δ : 15.26, 48.33, 55.00, 110.62, 112.24, 113.67, 115.26, 115.43, 115.97, 117.78, 125.30, 125.52, 128.72, 128.79, 129.65, 131.65, 133.89, 146.53, 159.40, 160.49, 162.43.

MS (ESI+) m/z : 472.78 ($M+H$)

.

3.1.12. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazol (7b)



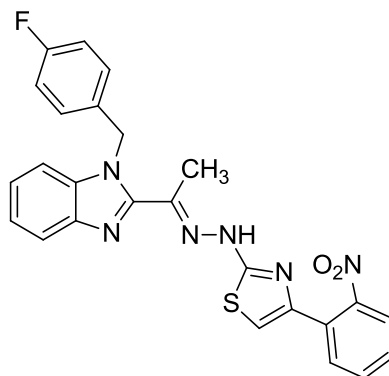
Verim 65%, E.N.: 266-268°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.60 (s, 3H, CH₃), 6.08 (s, 2H, CH₂), 7.18 (td, 2H, *J*_o=8.90 Hz, *J*_s=8.85 Hz, Ar-H), 7.30-7.32 (m, 2H, Ar-H), 7.43-7.48 (m, 2H, Ar-H), 7.61 (dd, 1H, *J*_o=7.00 Hz, *J*_m=1.3 Hz, Ar-H), 7.68-7.71 (m, 2H, Ar-H), 7.83 (dd, 1H, *J*_o=7.15 Hz, *J*_m=1.45 Hz, Ar-H), 8.15 (dd, 1H, *J*_o=8.15 Hz, *J*_m=1.95 Hz, Ar-H), 8.26 (d, 1H, *J*_o= 7.85 Hz, Ar-H), 8.67-8.68 (m, 1H, Ar-H), 12.21 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.14, 47.45, 107.21, 110.73, 115.16, 115.33, 119.46, 119.93, 122.07, 122.41, 123.62, 128.43, 128.50, 130.13, 131.44, 133.37, 133.39, 135.94, 136.40, 141.37, 141.66, 148.17, 148.26, 148.36, 160.27, 162.20, 168.75.

MS (ESI+) *m/z*: 487.66 (M+H).

3.1.13. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(2-nitrofenil)tiyazol (7c)



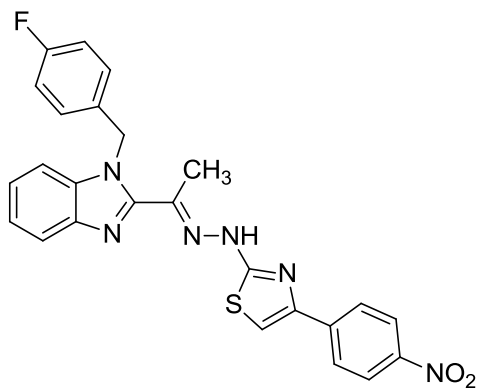
Verim 60%, E.N.: 182-183°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.58 (s, 3H, CH₃), 6.03 (s, 2H, CH₂), 7.11-7.27 (m, 7H, Ar-H), 7.43-7.45 (m, 1H, Ar-H), 7.56-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.74 (m, 3H, Ar-H), 7.87 (d, 1H, *J*_o = 7.90 Hz, Ar-H), 11.60 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 19.01, 47.98, 108.98, 111.31, 115.72, 115.89, 120.02, 122.97, 124.17, 124.43, 129.00, 129.06, 129.64, 131.23, 132.99, 133.91, 133.94, 136.94, 142.05, 142.24, 147.46, 148.87, 148.95, 160.82, 162.76, 169.09.

MS (ESI⁺) *m/z*: 487.63 (M+H).

3.1.14. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol (7d)



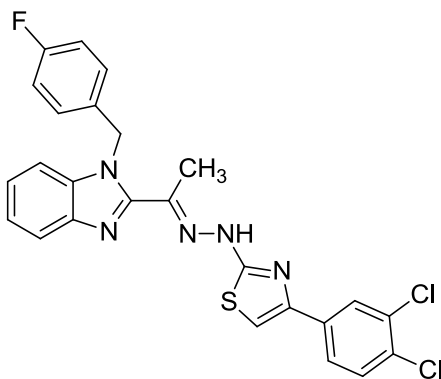
Verim 79%, E.N.: 268-269°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.59 (s, 3H, CH₃), 6.03 (s, 2H, CH₂), 7.11-7.20 (m, 4H, Ar-H), 7.17-7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.46 (m, 1H, Ar-H), 7.71-7.74 (m, 2H, Ar-H), 8.09 (d, 2H, *J*_o=8.75 Hz, Ar-H), 8.27 (d, 2H, *J*_o=8.85 Hz, Ar-H), 11.81 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.74, 48.01, 109.90, 111.34, 115.73, 115.90, 120.01, 123.01, 124.21, 124.62, 126.83, 129.00, 129.06, 133.92, 136.95, 140.97, 142.04, 142.17, 146.73, 148.79, 149.27, 160.82, 162.75, 169.38

MS (ESI+) *m/z*: 487.65 (M+H).

3.1.15. 2-(2-(1-(1-(4-Florobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (7e)



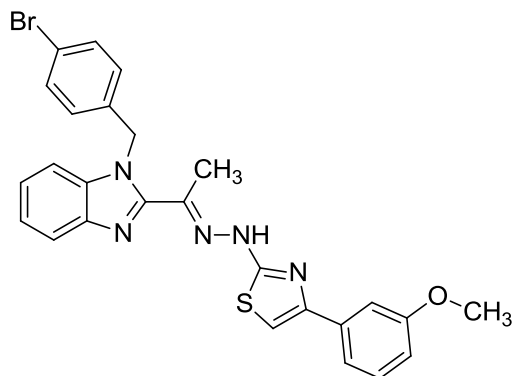
Verim 71%, E.N.: 213-214°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.58 (s, 3H, CH₃), 6.05 (s, 2H, CH₂), 7.13-7.16 (m, 2H, Ar-H), 7.23-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.35-7.37 (m, 2H, Ar-H), 7.53-7.55 (m, 2H, Ar-H), 7.66 (d, 1H, *J*_o=8.40 Hz, Ar-H), 7.77-7.81 (m, 2H, Ar-H), 8.07 (d, 1H, *J*_m=1.4 Hz, Ar-H), 11.93 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.77, 19.01, 48.51, 56.49, 107.63, 112.,13, 115.79, 115.96, 118.15, 124.57, 125.27, 126.01, 127.68, 129.16, 129.22, 130.41, 131.37, 131.95, 132.99, 135.59, 147.83, 160.97, 162.90.

MS (ESI+) *m/z*: 510.59 (M+H, 100%), 512.59 (M+2+H, 71%), 514.60 (M+4+H, 16%).

3.1.16. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-metoksifenil)tiyazol (8a)



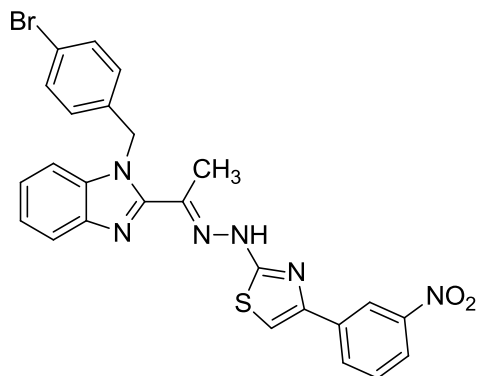
Verim 52%, E.N.: 243-244°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.59 (s, 3H, CH₃), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 6.10 (s, 2H, CH₂), 6.88 (dd, 1H, *J*_o= 7.40 Hz, *J*_m=1.80 Hz, Ar-H), 7.22 (d, 2H, *J*_o=8.40 Hz, Ar-H), 7.29-7.50 (m, 6 H, Ar-H), 7.54 (d, 2H, *J*_o= 8.45 Hz, Ar-H), 7.61 (d, 1H, *J*_o=7.65 Hz, Ar-H), 7.84 (d, 1H, *J*_o=7.35 Hz, Ar-H).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.77, 43.06, 55.62, 111.29, 112.56, 114.28, 117.07, 118.43, 121.18, 125.51, 125.89, 129.43, 130.23, 131.98, 134.86, 135.79, 147.45, 160.03

MS (ESI+) *m/z*: 532.61 (M+H, 93%), 534.60 (M+2+H, 100%).

**3.1.17. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1H-benzimidazol-2-
il)etiliden)hidrazinil)-4-(3-nitrofenil)tiyazol (8b)**



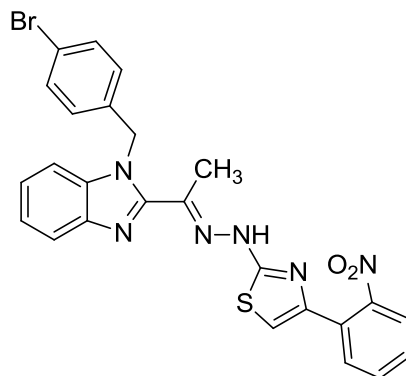
Verim 88%, E.N.: 257-259°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.59 (s, 3H, CH₃), 6.01 (s, 2H, CH₂), 7.08 (d, 2H, *Jo*=8.40 Hz, Ar-H), 7.23-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.42 (m, 1H, Ar-H), 7.49 (d, 2H, *Jo*=8.40 Hz, Ar-H), 7.63-7.74 (m, 3H, Ar-H), 8.13 (d, 1H, *Jo*=8.15 Hz, Ar-H), 8.26 (d, 1H, *Jo*=7.75 Hz, Ar-H), 8.69 (s, 1H, Ar-H), 11.75 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.66, 48.17, 107.70, 111.20, 120.05, 120.46, 120.72, 122.57, 122.99, 124.20, 129.20, 130.67, 131.89, 131.99, 136.45, 136.95, 137.24, 141.91, 142.24, 148.71, 148.82, 169.27.

MS (ESI+) *m/z*: 547.59 (M+H, 91%), 549.59 (M+2+H, 100%)

**3.1.18. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1H-benzimidazol-2-
il)etiliden)hidrazinil)-4-(2-nitrofenil)tiyazol (8c)**



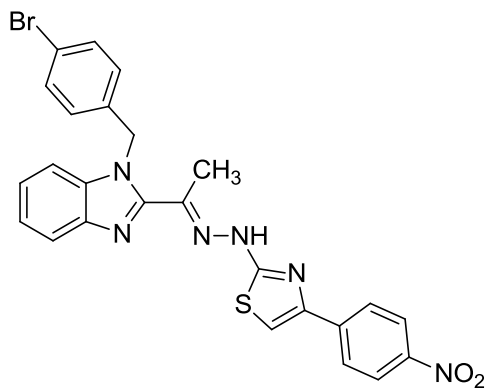
Verim 53%, E.N.: 208-210°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.57 (s, 3H, CH₃), 6.03 (s, 2H, CH₂), 7.09 (d, 2H, Jo=8.30 Hz, Ar-H), 7.19 (s, 1H, Ar-H), 7.25-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.42-7.44 (m, 1H, Ar-H), 7.50 (d, 2H, Jo=8.35 Hz, Ar-H), 7.57-7.60 (m, 1H, Ar-H), 7.69-7.74 (m, 3H, Ar-H), 7.88 (d, 1H, Jo=7.85 Hz, Ar-H), 11.62 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.81, 48.16, 109.00, 111.31, 119.97, 120.76, 123.09, 124.27, 124.45, 129.09, 129.25, 129.67, 131.25, 133.01, 136.87, 137.2, 142.04, 147.49, 148.81, 148.94, 169.03.

MS (ESI+) m/z: 547.58 (M+H, 93%), 549.64 (M+2+H, 100%).

3.1.19. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(4-nitrofenil)tiyazol (8d)



Verim 85%, E.N.: 264-265°C

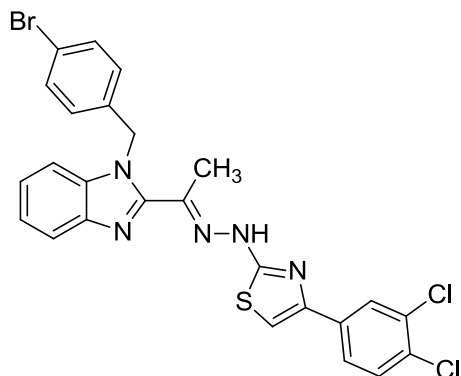
¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.59 (s, 3H, CH₃), 6.01 (s, 2H, CH₂), 7.08 (d, 2H, *J*_o=8.45 Hz, Ar-H), 7.24-7.26 (m, 2H, Ar-H), 7.41-7.43 (m, 1H, Ar-H), 7.49 (d, 2H, *J*_o=8.45 Hz, Ar-H), 7.70 (s, 1H, tiyazol 5-H), 7.72-7.74 (m, 1H, Ar-H), 8.08 (d, 2H, *J*_o=8.80 Hz, Ar-H), 8.26 (d, 2H, *J*_o=8.90 Hz, Ar-H), 11.79 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.70, 48.17, 109.85, 111.23, 120.06, 120.73, 123.01, 124.22, 124.59, 126.81, 129.22, 131.90, 136.96, 137.24, 140.95, 142.03, 142.23, 146.71, 148.79, 149.28, 169.32.

MS (ESI+) *m/z*: 547.60 (M+H, 92%), 549.61 (M+2+H, 100%).

.

3.1.20. 2-(2-(1-(1-(4-Bromobenzil)-1*H*-benzimidazol-2-il)etiliden)hidrazinil)-4-(3,4-diklorofenil)tiyazol (8e)



Verim 90%, E.N.: 253-254°C

¹H NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 2.58 (s, 3H, CH₃), 6.01 (s, 2H, CH₂), 7.10 (d, 2H, *Jo*=8.45 Hz, Ar-H), 7.29-7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.45-7.52 (m, 4H, Ar-H), 7.64 (d, 1H, *Jo*=8.45 Hz, Ar-H), 7.74-7.76 (m, 1H, Ar-H), 7.80 (dd, 1H, *Jo*=8.40 Hz, *Jm*=1.95 Hz, Ar-H), 8.07 (d, 1H, *Jm*=2 Hz, Ar-H), 11.80 (s, 1H, NH).s

¹³C NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) δ: 15.69, 48.38, 107.43, 111.59, 119.22, 120.85, 123.70, 124.68, 126.00, 127.68, 129.26, 130.33, 131.35, 131.91, 135.32, 136.36, 138.82, 140.72, 148.39, 168.98.

MS (ESI+) *m/z*: 570.56 (M+H, 64%), 572.55 (M+2+H, 100%), 574.54 (M+4+H, 51%).

3.2. *In Vitro* COX-1 ve COX-2 Enzim İnhibitörü Aktivite Tayini

Sentezlenen bileşiklerin ortamdaki PG G2'nin florometrik olarak ölçümü ile COX enzimleri inhibisyon aktiviteleri (Çizelge 3.5-3.7) *in vitro* olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 3.5. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı % inhibisyon oranları

Bileşikler	COX-1		COX-1 IC ₅₀ (μM)	COX-2		COX-2 IC ₅₀ (μM)
	% İnhibisyon			% İnhibisyon		
	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M		10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M	
6	77.052	49.287	>100	62.451	21.808	>100
	±2.834	±1.458		±2.375	±0.921	
6a	73.487	47.335	>100	82.504	66.313	3.092
	±2.127	±0.961		±2.451	±1.874	±0.145
6b	78.925	49.585	>100	90.566	71.354	2.536
	±3.138	±1.857		±2.030	±1.791	±0.107
6c	85.912	69.775	28.962	89.546	75.054	4.011
	±2.462	±2.049	±1.126	±1.819	±2.155	±0.182
6d	89.336	64.821	78.563	95.108	76.278	2.288
	±1.937	±2.680	±2.840	±3.136	±2.474	±0.102
6e	93.533	68.484	66.954	93.281	70.181	8.875
	±3.055	±1.728	±3.063	±2.721	±2.859	±0.326
7	56.926	34.637	>100	68.139	54.388	32.120
	±1.241	±0.920		±2.547	±1.937	±1.211
7a	79.762	48.583	>100	84.800	65.640	0.842
	±2.056	±1.639		±3.020	±1.347	±0.038
7b	96.962	84.275	27.726	90.693	78.681	0.297
	±2.928	±2.756	±1.049	±2.564	±2.858	±0.011

Çizelge 3.5. Devam. Elde edilen bileşiklerin 10^{-3} ve 10^{-4} M konsantrasyonlarında COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı % inhibisyon oranları

Bileşikler	COX-1		COX-1 IC ₅₀ (μM)	COX-2		COX-2 IC ₅₀ (μM)
	% İnhibisyon			% İnhibisyon		
	10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M		10 ⁻³ M	10 ⁻⁴ M	
7c	94.931	79.867	40.826	93.424	72.222	0.311
	±3.245	±1.433	±1.747	±1.918	±2.036	±0.010
7d	77.552	45.663	>100	88.448	69.592	0.808
	±2.926	±1.357		±2.774	±1.975	±0.037
7e	88.236	43.529	>100	89.185	73.443	0.798
	±3.119	±0.958		±3.161	±1.722	±0.031
8	60.425	39.004	>100	67.271	60.476	2.235
	±2.462	±0.837		±1.941	±2.236	±0.097
8a	76.323	44.150	>100	82.956	69.309	0.911
	±2.122	±1.974		±2.621	±1.847	±0.033
8b	86.588	59.470	64.170	87.882	74.802	0.279
	±2.651	±2.128	±2.817	±2.433	±1.947	±0.012
8c	93.841	65.210	52.711	94.111	75.255	0.215
	±3.354	±2.830	±2.016	±3.131	±2.197	±0.009
8d	91.126	72.259	38.735	92.865	74.689	0.980
	±2.314	±3.057	±1.721	±2.747	±2.834	±0.042
8e	89.033	47.081	>100	85.108	75.934	4.910
	±3.833	±2.057		±2.126	±1.947	±0.206
1	75.636	34.822	>100	60.646	31.880	>100
	±2.761	±1.526		±1.877	±1.061	
2	71.217	31.454	>100	62.231	40.770	>100
	±1.974	±1.138		±2.314	±0.974	
SC560	99.076	96.274	0.006	-	-	-
	±2.165	±1.864	± 0.0002			
Ibuprofen	98.152	89.361	2.450	98.234	88.155	5.326
	±1.058	±1.245	±0.135	±1.208	±1.348	±0.218
Selekoksib	-	-		92.327	85.485	0.132
				±1.425	±1.303	±0.005
Nimesulid	-	-		97.821	89.575	1.684
				±1.214	±1.049	±0.079

Çizelge 3.6. Seçilen türevler ve referans bileşikler SC560 ve ibuprofenin 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-1 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri

Bileşikler	COX-1 % İnhibisyon							IC_{50} (μ M)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
6c	85.912	69.775	47.465	41.025	37.263	28.225	23.837	28.962
	± 2.462	± 2.049	± 1.337	± 1.037	± 0.904	± 0.920	± 0.836	± 1.126
6d	89.336	64.821	37.625	33.275	31.162	27.388	25.769	78.563
	± 1.937	± 2.680	± 0.948	± 0.955	± 1.064	± 1.081	± 0.959	± 2.840
6e	93.533	68.484	38.812	33.388	30.831	26.613	21.927	66.954
	± 3.055	± 1.728	± 1.416	± 1.131	± 0.958	± 0.923	± 0.834	± 3.063
7b	96.962	84.275	49.484	38.975	34.678	29.187	26.113	27.726
	± 2.928	± 2.756	± 1.348	± 0.926	± 0.914	± 0.937	± 0.848	± 1.049
7c	94.931	79.867	48.913	45.725	40.284	35.958	32.736	40.826
	± 3.245	± 1.433	± 1.055	± 1.539	± 0.922	± 1.359	± 0.923	± 1.747
8b	86.588	59.470	33.196	25.079	18.285	17.612	14.312	64.170
	± 2.651	± 2.128	± 1.199	± 1.062	± 0.859	± 0.794	± 0.658	± 2.817
8c	93.841	65.210	42.543	28.644	23.309	22.391	16.975	52.711
	± 3.354	± 2.830	± 1.436	± 1.150	± 0.936	± 0.923	± 0.765	± 2.016
8d	91.126	72.259	37.483	30.149	24.527	20.340	17.461	38.735
	± 2.314	± 3.057	± 0.962	± 1.341	± 0.927	± 0.815	± 0.789	± 1.721
SC560	99.076	96.274	90.623	81.048	74.548	66.915	31.356	0.006
	± 2.165	± 1.864	± 1.477	± 1.658	± 1.204	± 0.986	± 0.841	± 0.0002
Ibuprofen	98.152	89.361	64.748	47.138	21.795	15.186	13.075	2.450
	± 1.058	± 1.245	± 1.036	± 0.873	± 0.812	± 0.528	± 0.417	± 0.135

Çizelge 3.7. Seçilen türevler ve referans bileşikler ibuprofen, celecoxib ve nimesulide 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri

Bileşikler	COX-2 % İnhibisyon							IC_{50} (μ M)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
6a	82.504	66.313	58.118	37.517	28.823	21.119	13.235	3.092
	± 2.451	± 1.874	± 1.946	± 0.982	± 0.867	± 0.947	± 0.637	± 0.145
6b	90.566	71.354	60.475	47.371	28.084	25.252	20.915	2.536
	± 2.030	± 1.791	± 2.227	± 1.009	± 0.902	± 0.869	± 0.728	± 0.107
6c	89.546	75.054	65.542	46.811	35.330	32.753	27.038	4.011
	± 1.819	± 2.155	± 1.737	± 0.914	± 1.154	± 0.941	± 0.896	± 0.182
6d	95.108	76.278	67.347	48.096	38.549	23.498	20.763	2.288
	± 3.136	± 2.474	± 1.508	± 1.914	± 1.367	± 0.941	± 0.858	± 0.102
6e	93.281	70.181	60.946	47.883	37.294	31.427	23.492	8.875
	± 2.721	± 2.859	± 2.374	± 0.985	± 1.061	± 0.902	± 0.955	± 0.326
7	68.139	54.388	43.571	40.320	37.524	33.401	20.130	32.120
	± 2.547	± 1.937	± 1.415	± 1.867	± 0.920	± 1.147	± 0.864	± 1.211
7a	84.800	65.640	60.185	56.475	45.306	39.692	30.106	0.842
	± 3.020	± 1.347	± 2.336	± 1.948	± 1.867	± 1.911	± 1.284	± 0.038
7b	90.693	78.681	63.057	60.337	46.454	30.046	22.275	0.297
	± 2.564	± 2.858	± 0.967	± 1.667	± 1.337	± 1.096	± 0.856	± 0.011
7c	93.424	72.222	68.986	60.409	42.169	23.670	20.353	0.311
	± 1.918	± 2.036	± 1.848	± 0.948	± 1.274	± 0.954	± 0.941	± 0.010
7d	88.448	69.592	61.948	54.364	48.302	32.188	24.566	0.808
	± 2.774	± 1.975	± 2.121	± 2.045	± 0.948	± 0.961	± 0.806	± 0.037
7e	89.185	73.443	65.402	58.607	44.832	33.284	30.529	0.798
	± 3.161	± 1.722	± 2.416	± 1.730	± 0.836	± 0.831	± 0.921	± 0.031
8	67.271	60.476	52.188	44.698	40.945	31.360	28.472	2.235
	± 1.941	± 2.236	± 1.485	± 1.894	± 1.614	± 0.927	± 0.858	± 0.097
8a	82.956	69.309	62.627	55.852	35.436	32.737	30.039	0.911
	± 2.621	± 1.847	± 1.584	± 1.906	± 1.194	± 1.361	± 0.933	± 0.033

Çizelge 3.7. Devam. Seçilen türevler ve referans bileşikler ibuprofen, celecoxib ve nimesulide 10^{-3} ve 10^{-9} M konsantrasyonlarında COX-2 enzimine karşı % inhibisyon oranları ve IC_{50} değerleri

Bileşikler	COX-2 % İnhibisyon							IC_{50} (μ M)
	10^{-3} M	10^{-4} M	10^{-5} M	10^{-6} M	10^{-7} M	10^{-8} M	10^{-9} M	
8b	87.882	74.802	67.497	62.344	48.494	35.040	28.265	0.279
	± 2.433	± 1.947	± 2.137	± 2.291	± 1.947	± 0.934	± 0.967	± 0.012
8c	94.111	75.255	67.929	64.892	46.738	37.984	20.719	0.215
	± 3.131	± 2.197	± 1.861	± 2.374	± 1.748	± 0.937	± 0.988	± 0.009
8d	92.865	74.689	60.023	57.438	36.324	31.418	23.002	0.980
	± 2.747	± 2.834	± 1.528	± 2.066	± 1.391	± 0.825	± 0.834	± 0.042
8e	85.108	75.934	66.761	42.005	38.626	34.758	30.190	4.910
	± 2.126	± 1.947	± 2.057	± 0.967	± 1.028	± 0.846	± 0.966	± 0.206
Ibuprofen	98.234	88.155	69.516	36.387	29.428	24.032	17.083	5.326
	± 1.208	± 1.348	± 1.024	± 0.841	± 0.547	± 0.420	± 0.378	± 0.218
Selekoksib	92.327	85.485	80.024	77.187	48.305	23.022	18.979	0.132
	± 1.425	± 1.303	± 1.217	± 1.299	± 0.925	± 0.784	± 0.630	± 0.005
Nimesulid	97.821	89.575	78.693 $\pm$	48.284	32.978	21.302	14.125	1.684
	± 1.214	± 1.049	1.142	± 0.842	± 0.623	± 0.475	± 0.401	± 0.079

3.3. Moleküler Doking

Moleküler doking çalışmaları, protein-ligand etkileşimlerini atomik düzeyde tahmin etmek için kullanılır. Moleküler doking analizleri, küçük moleküllü bileşiklerin makromoleküllerle etkileşim enerjilerini hesaplamak için yapı tabanlı ilaç tasarımlarında da kullanılmaktadır. Bu çalışmada COX-1 ve COX-2 inhibitörü olarak tasarlanan türevlerin moleküler doking çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Glide SP ile yapılan moleküler doking çalışmasının validasyonu her iki reseptör için kokristal ligand olan selekoksible gerçekleştirilmiş ve 3LN1 yapısında siklooksijenaz 2 enzimi ve 3KK6 yapısında siklooksijenaz 1 enzimi seçilmiştir. Doking çalışması doğrulandıktan sonra, Glide SP moleküler doking, OPLS4 alan kuvvetleri ile oluşturulan üç boyutlu minimizasyon yapıları ile bu çalışma kapsamında elde edilen tüm bileşiklerle birlikte ibuprofen ve selekoksib ile gerçekleştirilmiştir.

Glide SP ligand doking çalışmasından elde edilen protein-ligand etkileşim enerjileri Çizelge 3.8’de sunulmuştur.

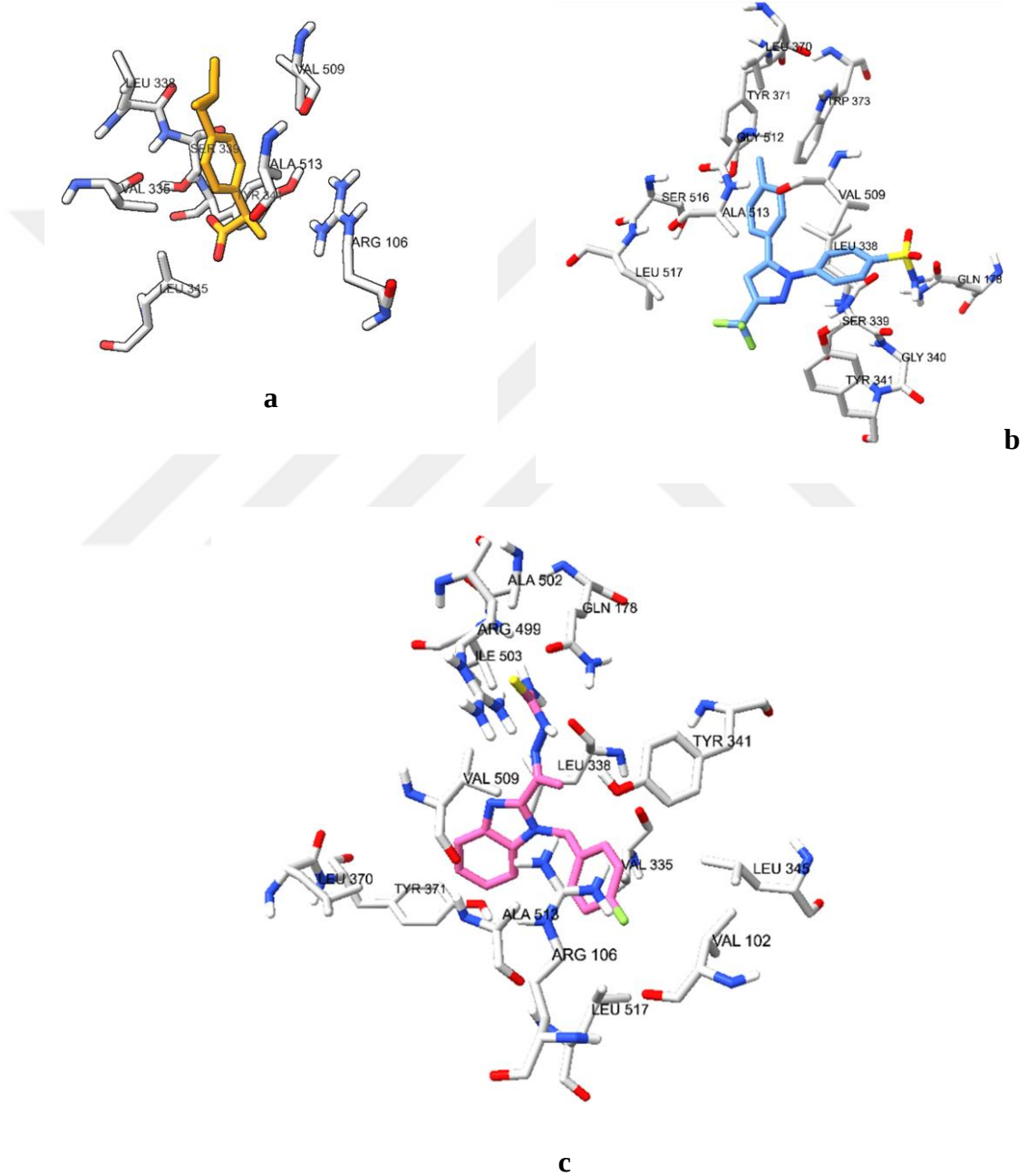
Çizelge 3.8. Sentezlenen bileşikler, ibuprofen ve selekoksibin COX-1 ve COX-2 aktif bölgesindeki protein-ligand etkileşim enerjileri (kcal/mol)

Bileşik	COX-2(PDB:3LN1)	COX-1(PDB:3KK6)
	Glide Skoru(Kcal/mol)	
Selekoksib	-10.908	-10.478
7	-9.536	-8.347
6	-7.517	-7.347
İbuprofen	-6.505	-7.447
6c	-4.833	-6.926
6b	-4.561	-6.969
7a	-4.252	-6.230
8c	-4.431	-4.247
6e	-4.267	-5.499
6d	-4.580	-6.272
8d	-4.420	-5.237
8b	-4.299	-4.666
7d	-4.199	-4.408
7b	-4.198	-2.252
8e	-3.867	-6.200
8a	-3.704	-4.694
8	-3.646	-8.227
7e	-3.521	-3.638
7c	-3.495	-

İbuprofen’in, COX-2 (PDB:3LN1) reseptörüyle Arg106, Val335, Leu338, Tyr341, Val509 ve Ala513 ile hidrofobik etkileşim gösterdiği, bileşik 7’nin ise ibuprofende olduğu gibi 3LN1 reseptörü ile Arg106 ile etkileştiği ancak bu etkileşimin ibuprofenden farklı olarak hidrojen bağıyla olduğu görülmüştür. 7 Bileşiği ayrıca Gln178, Leu338 ile de hidrojen bağı yapmaktadır. 7 bileşiğinin yaptığı diğer etkileşimler Val335, Tyr341, Val509, Ala513 ve Leu517 ile hidrofobik etkileşimler şeklindedir.

Selekoksib ise 3LN1 reseptörüyle Gln178, Leu338, Ser339 amino asitleriyle hidrojen bağı, Ala335, Tyr341, Trp373, Phe504, Val509, Ala513 ve Leu517 ile de hidrofik etkileşim göstermiştir.

İbuprofen, selekoksib ve bileşik 7'nin COX-2 enziminin aktif yöresiyle etkileşimi Şekil 3.1'de gösterilmiştir.

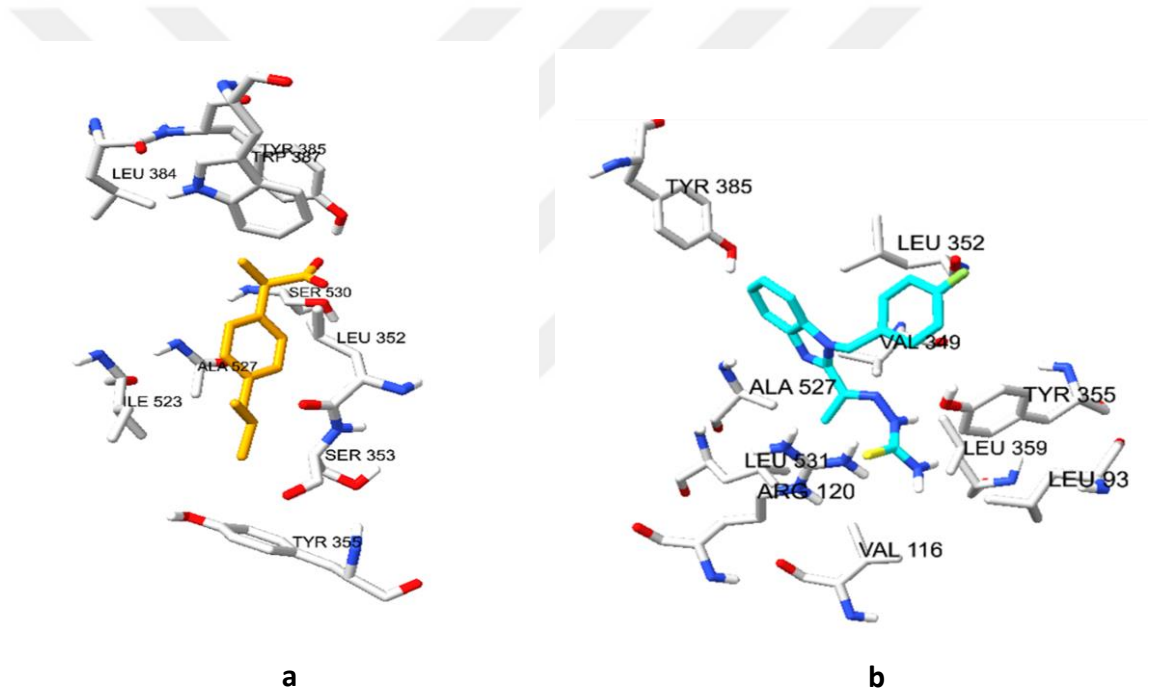


Şekil 3.1. İbuprofen (a), selekoksib (b) ve bileşik 7'nin (c) COX-2 aktif yöresiyle (PDB:3LN1) 3D tahmini bağlanma modu

İbuprofen'in COX-1 (PDB:3KK6) reseptörüyle yaptığı etkileşimler Tyr385 ve Ser530 ile aminoasitleriyle hidrojen bağı etkileşimi; Val349, Leu352 Tyr355, Trp387, Ile523, Ala527 ile hidrofobik etkileşimler şeklindedir.

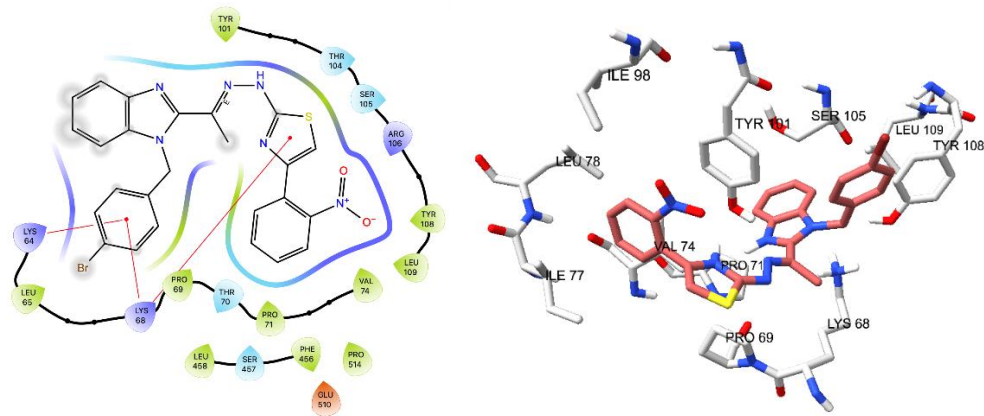
Bileşik 7'nin 3KK6 reseptörü ile etkileşimleri ise; Val349, Leu352, Tyr355, Ile523, Ala527 ile hidrofobik etkileşimler şeklinde olmuştur.

İbuprofen ve bileşik 7'nin COX-1 enzimi aktif yoresiyle etkileşimi Şekil 3.2'de verilmiştir.



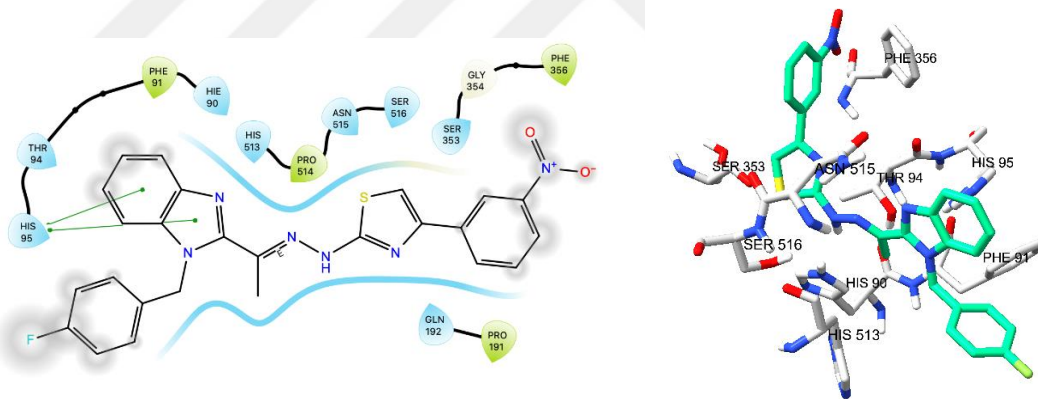
Şekil 3.2. İbuprofen (a) ve bileşik 7 (b)'nin COX-1 aktif yoresiyle (PDB:3KK6) 3D tahmini bağlanma modu

Biyolojik aktivite çalışmalarına göre 0.215 μM IC_{50} değeri ile COX-2 enzimine karşı en etkili bileşik olduğu görülen bileşik 8c'nin COX-2 reseptörüyle Lys68 ve Tyr101 amino asitleri ile hidrojen bağı, Ile77, Tyr101 ve Tyr108 ile de hidrofobik etkileşim gösterdiği görülmüştür (Şekil 3.3).



Şekil 3.3. Bileşik **8c**'nin COX-2 reseptörüne 2D ve 3D tahmini bağlanma modu (PDB:3LN1)

27.726 μM IC_{50} değeri ile COX-1 enzimine karşı en etkili bileşik olan **7b** bileşiği, COX-1 reseptörüyle His95 ile hidrojen bağı, Phe91 ve Asn515 ile de hidrofobik etkileşim göstermiştir (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Bileşik **7b**'nin COX-1 reseptörüne 2D ve 3D tahmini bağlanma modu (PDB:3KK6)

3.4. ADME Hesaplamaları

Sentezlenen bileşiklerin bazı fizikokimyasal özelliklerinin hesaplanması SwissADME aracılığıyla gerçekleştirilmiş, sonuçlar Çizelge 3.9’da sunulmuştur.

Çizelge 3.9. Sentezlenen bileşiklerin teorik ADME hesaplamaları

	6	6a	6b	6c	6d	6e	7	7a	7b	7c	7d	7e	8	8a	8b	8c	8d	8e
MW (g/mol)	246.32	377.46	392.43	392.43	392.43	416.33	326.39	471.55	486.52	486.52	486.52	510.41	387.30	532.45	547.43	547.43	547.43	571.32
Rotatable bonds	3	5	5	5	5	4	4	7	7	7	7	6	4	7	7	7	7	6
H-bond acceptors	2	4	5	5	5	3	3	5	6	6	6	4	2	4	5	5	5	3
H-bond donors	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
XLOGP3	1.13	4.61	4.47	4.47	4.47	5.8	3.24	6.30	6.16	6.16	6.16	7.59	3.83	6.89	6.75	6.75	6.75	8.18
TPSA (Å)	100.32	92.57	129.16	129.16	129.16	83.34	88.29	92.57	129.16	129.16	129.16	83.34	88.29	92.57	129.16	129.16	129.16	83.34
Fraction Csp ³	0.18	0.15	0.11	0.11	0.11	0.11	0.12	0.12	0.08	0.08	0.08	0.08	0.12	0.12	0.08	0.08	0.08	0.08
LogP o/w (MLOGP)	0.72	2.37	1.77	1.77	1.77	3.68	2.87	3.81	3.81	3.24	3.24	5.10	3.11	4.01	3.45	3.38	3.45	5.29
Consensus LogP o/w	1.31	3.85	3.09	3.05	3.09	4.92	3.43	5.33	4.55	4.62	4.50	6.44	3.75	5.65	4.83	5.14	4.91	6.70
Log S (ESOL)	-2.28	-5.30	-5.29	-5.29	-5.29	-6.42	-4.12	-6.84	-6.82	-6.82	-6.82	-7.96	-4.87	-7.59	-7.57	-7.57	-7.57	-8.71
Lipinski violations	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2*	0	1**	1**	1**	1**	2*
Bioavailability score	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.17	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0.17

*MW>500, MLOGP 4.15>

** MW>500

4. TARTIŞMA

Siklooksijenaz, araşidonik asidin prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüşümünü katalize eden ve birbirine %60 benzerlik gösteren iki izoformu bulunan enzimdir. Prostaglandin düzeyinin yükselmesinin enflamasyonun temel nedeni olduğu bilinmektedir. Siklooksijenaz izoformlarından COX-1, birçok dokuda üretilen konstitütif bir enzim iken COX-2 indüklenelirdir ve enflamasyon sırasında artmaktadır. Nonsteroidal antienflamatuvar ilaçlar, hem COX-1 hem de COX-2 enzimini inhibe etmektedir. COX-1'in inhibisyonu, sitoprotektif PGE₂ ve PGI₂'nin bazal üretimin azaltarak NSAİİ'nin yan etkileri arasında yer alan ülserasyona neden olmaktadır. Bu nedenle COX-1'in tam inhibisyonu tercih edilen bir durum değildir. COX-2 ise, enflamasyona neden olan prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. Bu nedenle, seçici olarak COX-2 enzimini inhibe eden bileşikler mide ülseri riskini daha az veya hiç taşımamaları nedeniyle daha faydalı antienflamatuvar ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Seçici COX-2 inhibitörlerinin gastrointestinal sistemde daha güvenli olarak düşünölmelerine rağmen, aşırı kullanımlarının azalmış antitrombotik prostaglandin seviyesi nedeniyle kardiyovasküler yan etkilere neden olduğu da bilinmektedir. Bu nedenle, yeni COX-2 inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar devam etmektedir.

Bu yüksek lisans tezi çalışmasında, olası siklooksijenaz inhibitörü, hidraziniliden ara zinciri ile benzimidazol halkasına bağlanan bazı yeni tiyazol türevi bileşikler tasarlanmış ve sentezleri gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları kütle ve nükleer magnetik rezonans spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılmıştır.

Hedeflenen türevlere ulaşmak üzere ilk basamakta *o*-fenilendiamin laktik asit ile reaksiyona sokulmuş ve siklokonkonsasyon reaksiyonu ile 2. konumunda 1-hidroksietil içeren 1*H*-benzimidazol (1) elde edilmiştir. Bu türevin K₂Cr₂O₇ ile oksidasyonu sonucu 2-asetilbenzimidazol (2) bileşiğine ulaşılmıştır. 1*H*-Benzimidazol'un 1. konumuna alkil grubunun sübstütasyonu için susuz K₂CO₃

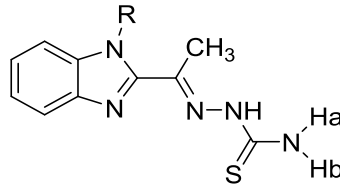
varlığında CH_3I /*p*-florobenzil bromür/*p*-bromo benzilbromür ile muamele edilmiş ve bileşik 3-5 elde edilmiştir. Devamında 3-5 numaralı bileşikler tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak 2-asetilbenzimidazolün tiyosemikarbazonları (6-8) sentezlenmiştir. 6-8 Numaralı bileşiklerin eldesinde; 2-asetilbenzimidazol türevi önce tiyosemikarbazitle reaksiyona sokulup ardından benzimidazolün 1. konumundan alkilasyon yapıldığı durumda birden fazla ürün elde edilmesi nedeniyle önce 1. konumdan alkilasyon sonrasında tiyosemikarbazit ile reaksiyon ile 2. konumundan tiyosemikarbazon içerecek türevlerin hazırlanması şeklinde reaksiyonlara devam edilmiştir.

Son basamakta 1. konumunda alkil grubu içeren tiyosemikarbazon türevlerinin (6-8) $\alpha(2)$ -bromoasetofenon türevleri ile reaksiyonuyla da 4. konumunda süstitüe fenil içeren sonuç tiyazol türevleri (6a-e, 7a-e, 8a-e) elde edilmiştir.

Bu çalışmada sekiz adet ara ürün 15 adet sonuç ürün olmak üzere toplam 23 bileşik sentezlenmiş olup bunlardan 20 adedi (beş ara, 15 sonuç ürün) daha önce literatürde kaydı olmayan orijinal bileşiklerdir.

1-Alkil-2-asetilbenzimidazol türevlerinden (Bileşik 3-5), *N*- CH_3 içeren 3 numaralı bileşik daha önce sentezi yapılmış bir bileşik olması nedeniyle ergime noktası kontrolü yapılmıştır. 4 ve 5 numaralı *p*-floro ve *p*-bromo benzil türevlerinin yapıları ise NMR ve kütle analizleri ile kanıtlanmıştır. ^1H NMR spektrumlarında; $=\text{C}-\text{CH}_3$ protonları 2.87-2.88 ppm, benzil protonları 5.84-5.85 ppm, aromatik protonlar ise 6.96-7.97 ppm aralığında beklenen integral değerleri ile gözlenmiştir. Bu bileşiklerin ^{13}C NMR spektrumları da ilgili alifatik ve aromatik karbonları doğrulamaktadır.

Tiyosemikarbazon türevlerinin (Bileşik 6-8) ^1H NMR spektrumları incelendiğinde; $\text{C}=\text{N}-\text{NH}$ protonu 10.57-10.61 ppm aralığında singlet olarak görülmüştür. NH_2 protonları ise, aşağıdaki formülde görüldüğü üzere, tiyokarbonil grubundan dolayı oluşan sınırlandırılmış rotasyon nedeniyle 2 ayrı pik halinde ve;



Şekil 4.1. Tiyosemikarbazon türevlerinin sınırlandırılmış rotasyonu

-6 numaralı bileşik için protonlardan biri 7.31-7.69 ppm aralığındaki aromatik protonlar içinde diğeri ise 8.51 ppm de,

- 7 ve 8 numaralı bileşiklerde ise 6.79/6.86 ppm’de yayvan singlet ile 8.38/8.40 ppm’de singlet olarak gözlenmiştir.

^{13}C NMR verileri incelendiğinde 7 ve 8 numaralı tiyosemikarbazon türevlerindeki tiyokarbonil grubu 179 ppm de izlenmiştir.

Sonuç ürünleri olan **6a-e**, **7a-e** ve **8a-e** türevlerinin ^1H -NMR spektrumlarında; metoksi grubu 3.78-3.81 aralığında, benzilik protonlar 6.01-6.11 ppm, $\text{N}=\text{C}-\text{CH}_3$ protonları 2.53-2.60 ppm ve $-\text{C}=\text{NH}$ protonu 11.60-12.21 ppm aralıklarında singlet olarak, aromatik protonlar ise 6.87-8.68 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu türevlerin ^{13}C NMR spektrumlarındaki alifatik ve aromatik karbonlara ait sinyaller ilgili bileşikleri doğrulamaktadır.

Elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak yapılan kütle analizlerinde, tüm bileşikler pozitif iyonizasyon tekniği ile $(\text{M}+\text{H})^+$ iyonları halinde, brom taşıyan **8a-8d** türevlerinde; $(\text{M}+\text{H})^+$ piki %91-93, $(\text{M}+\text{H}+2)^+$ piki %100 bağlı bolluklarında, iki klor taşıyan **6e** ve **7e** bileşiklerinde ise $(\text{M}+\text{H})^+$ piki %100, $(\text{M}+\text{H}+2)^+$ piki %61 ve %71 ve $(\text{M}+\text{H}+4)^+$ piki ise %12 ve %16 bağlı bolluklarındaki isotop pikleriyle görülmüştür. Bir brom ve iki klor atomu taşıyan **8e** bileşiğindeki isotop pikleri ise $(\text{M}+\text{H})^+:\%64$, $(\text{M}+\text{H}+2)^+:\%100$ ve $(\text{M}+\text{H}+4)^+:\%51$ şeklinde izlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin COX-1 ve COX-2 enzimleri üzerindeki *in vitro* inhibitör etkileri BioVision COX-1 ve COX-2 Inhibitor Screening Kitleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Ortamdaki PG G2’nin florometrik olarak ölçülmesi prensibine dayanan bu yöntem bileşiklerin COX enzimleri üzerindeki inhibisyon

oranlarının değerlendirilmesine yöneliktir. Çalışma; %2 h/h DMSO içinde hazırlanan 2 farklı konsantrasyonda (10^{-3} ve 10^{-4} M) enzim inhibitör özelliklerin incelenmesi ile başlanmıştır. Sonraki aşamada 10^{-4} M konsantrasyonda %50 ve üzeri inhibitör özellik sergileyen bileşikler seçilerek 10^{-9} M konsantrasyona kadar seyreltilmiş ve IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Elde edilen sonuçlar COX-1 ve COX-2 enzimleri açısından ayrı ayrı değerlendirilmiş ve aşağıdaki çıkarımlar yapılmıştır.

COX-1 inhibitör özellikleri değerlendirildiğinde;

En etkili bileşiklerin **6c** ($IC_{50}=28.962\pm1.126$ μ M) ve **7b** ($IC_{50}=27.726\pm1.049$ μ M) olduğu,

Bileşiklerin hepsinin 10^{-3} M konsantrasyonda %85 ve üzeri inhibitör etki potansiyeline sahip olduğu,

7b bileşiğinin 10^{-3} M konsantrasyonda selektif COX-1 inhibitörü SC560 ve ibuprofen ile karşılaştırılabilir inhibitör potansiyele sahip olduğu,

COX-1'e karşı etkinin doza bağımlı olduğu, konsantrasyon azalması ile etkinin önemli oranda azaldığı görülmüştür.

COX-2 enzim inhibitör özellikleri değerlendirildiğinde;

Ön deneme yapılan bütün bileşiklerin (bileşik 6 hariç) 10^{-4} M konsantrasyonda %50'den fazla inhibisyon yaptığı,

Bileşik 6e hariç sonuç ürünlerin tümünün ibuprofen ile kıyaslandığında daha düşük IC_{50} değerlerine sahip oldukları,

7a-e ve **8a-d** Bileşiklerinin IC_{50} değerlerinin nimesulidden daha düşük olduğu,

Benzimidazolün 1. konumunda *p*-florobenzil ile tiyazol halkasının 4. konumunda; 3-nitrofenil (**7b**) ve 4-nitrofenil (**7c**) ve benzimidazolün 1. konumunda *p*-bromobenzil ile tiyazol halkasının 4. konumunda; 3-nitrofenil (**8b**) ve 4-nitrofenil (**8c**) içeren bileşiklerin selekoksibe (IC_{50} 0.132 μ M) yakın, sırasıyla, 0.297 μ M : 0.311 μ M : 0.279 μ M ve 0.215 μ M IC_{50} değerleri ile en etkili bileşikler oldukları görülmüştür.

Benzimidazolün 1. konumundaki alkil açısından incelendiğinde ise *N*-metil türevlerinin (6a-6e), daha büyük hacimli grup olarak, karşılık gelen *p*-floro- (7a-7e) ve *p*-bromo (8a-8e) türevlerine göre daha az etkili oldukları gözlenmiştir.

Ayrıca, her iki siklooksijenaz izoenzimini inhibe etme potansiyelleri açısından sonuç ürünlerinin karşılık gelen tiyosemikarbazon (6-8) türevlerinden (8e hariç) çok daha aktif oldukları saptanmıştır.

Bu tez çalışmasında COX-1 ve COX-2 inhibitörü olarak tasarlanan türevlerin moleküler doking çalışmaları da gerçekleştirilmiştir. Glide SP ile yapılan moleküler doking çalışmasının validasyonu her iki reseptör için kokristal ligand olan selekoksible gerçekleştirilmiş ve 3LN1 yapısında siklooksijenaz-2 enzimi ve 3KK6 yapısında siklooksijenaz-1 enzimi seçilmiştir. Doking çalışmaları sentezlenen tüm bileşikler ve standart ilaç olarak kullanılan ibuprofen ve selekoksib ile gerçekleştirilmiştir.

COX-1 ve COX-2 aktif bölgesindeki protein-ligand etkileşim enerjileri açısından değerlendirildiğinde; her iki enzimle de protein-ligand etkileşim enerjisi en düşük bileşiğin, bileşik 7 olduğu saptanmıştır.

Selekoksib COX-2 için -10.908 kcal/mol, COX-1 için -10.478 kcal/mol, ibuprofen COX-2 için -6.505 kcal/mol ve COX-1 için -7.447 kcal/mol bağlanma enerjisi oluştururken, COX-2 için **7**, **6** ve **6c** bileşikleri sırasıyla -9.536 kcal/mol, -7.517 kcal/mol ve -4.833 kcal/mol etkileşim enerjileri, COX-1 için **7**, **6** ve **6b** bileşikleri, sırasıyla -8.347 kcal/mol, -7.347 kcal/mol ve -6.969 kcal/mol etkileşim enerjileri oluşturmuştur.

Doking çalışmalarından elde edilen Glide SP doking skorları ile COX-1 ve COX-2 enzimi inhibisyonu arasında doğrudan bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Doking çalışmaları sonucu COX-1 için **7**, **6** ve **6c** bileşiklerinin en aktif bileşikler olacağı öngörüldürken, *in vitro* biyolojik aktivite çalışmalarında **7b** ve **6c** bileşiğinin diğer bileşiklerden daha etkili olduğu saptanmıştır. COX-2 enzimi için de benzer bir durum söz konusu olup, doking çalışmalarında en düşük etkileşim enerjisi sergileyen bileşik **7** ve **6** COX-2 enzimine karşı nispeten yüksek IC₅₀ değerleri sergilemiştir. 0.215 µM, 0.279 µM, 0.297 µM, 0.311µM IC₅₀ değerleriyle selekoksibe (0.132 µM) yakın COX-2 enzimini inhibe etme potansiyeline sahip oldukları saptanan **8c**, **8b**, **7b** ve **7c** bileşiklerinin doking skorları ile inhibitör özellikleri arasında korelasyon bulunmamıştır.

Biyolojik aktivite çalışmalarına göre, 27.726 μM IC_{50} değeri ile COX-1 enzimine en etkili bileşik olan **7b** bileşiğinin, COX-1 reseptörüyle His95 amino asiti ile hidrojen bağı, Phe91 ve Asn515 ile hidrofobik etkileşim göstermiştir.

COX-2 enzimine karşı en güçlü inhibitör özellik gösteren bileşik **8c**'nin COX-2 reseptörüyle Lys68 ve Tyr101 amino asitleri ile hidrojen bağı, Ile77, Tyr101 ve Tyr108 ile de hidrofobik etkileşim gösterdiği görülmüştür.



5. SONUÇ

Bu çalışmada 2. konumunda hidrazinilidenetil yan zincirine bağlı tiyazol halkası içeren benzimidazol türevi bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilmiş ve moleküler doking çalışmaları ile siklooksijenaz-1 ve siklooksijenaz-2 reseptörleri ile bağlanma modelleri açıklanmaya çalışılmıştır. Ayrıca, elde edilen bileşiklerin *in vitro* COX-1 ve COX-2 enzim inhibitör aktivite potensleri, IC₅₀ değerlerinin ibuprofen, selekoksib ve nimesulid gibi standart ilaçlarla karşılaştırılması şeklinde değerlendirilmiştir.

Bileşiklerin sentezi için öncelikle; *o*-fenilendiamin bileşiği laktik asitle reaksiyona sokularak benzimidazol halkasının siklizasyonu ve bu türevlerin oksidasyonu ile 2-asetilbenzimidazol türevleri, benzimidazol türevlerinin 1. konumundan alifatik ve aromatik süstitüsyonları ile oluşan bileşiklerin tiyosemikarbazit ile reaksiyonu sonucu tiyosemikarbazon türevleri elde edilmiştir. Elde edilen tiyosemikarbazon türevlerinin 2-bromoasetofenon türevleri ile siklizasyonu ile 2. konumunda hidrazinilidenetil yan zincirine bağlı tiyazol halkası içeren benzimidazollerin sentezleri gerçekleştirilmiştir. Çalışmada iki adet 1-(*p*-süstitüe-benzil)-2-asetil benzimidazol (**4-5**), üç adet tiyosemikarbazon (**6-8**), 15 adet sonuç ürün (**6a-6e**, **7a-7e**, **8a-e**) olmak üzere toplam 20 adet orijinal benzimidazol türevi sentezlenmiştir.

Benzimidazolün 1. konumunda metil içeren türevlerin, karşılık gelen *p*-florobenzil ve *p*-bromobenzil türevlerinden daha zayıf aktivite sergiledikleri ve *p*-floro benzil türevlerinin (**7a-7e**) *p*-bromo benzil türevleri (**8a-8e**) ile benzer aktivite profiline (8e hariç) sahip oldukları görülmüştür.

Benzimidazolün 1. konumunda *p*-süstitüe benzil içeren türevlerden, tiyazol halkasının 4. konumunda yer alan fenil halkası üzerindeki süstitüentler açısından değerlendirildiğinde 3. ve 2. konumunda nitro grubu içeren türevlerin en etkili

türevler olduğu ve IC₅₀ değerlerinin ibuprofen ve nimesulitten daha düşük, selekoksibe ise yakın olduğu gözlenmiştir.

Bileşikler COX-1 enzimine karşı yüksek dozda (10⁻³M) inhibitör etki (>85%) gösterirken, doz azaldığında COX-1 inhibitör özellik de azalmaktadır. En etkili bileşikler **7b** ve **6c** sırasıyla 27.726 ve 28.962 µM IC₅₀ değerleri sergilemiştir.

COX-1 ve COX-2 enzimine karşı inhibitör özellikleri kıyaslandığında, elde edilen bileşiklerin çok daha düşük IC₅₀ değerleri (7b: 0.297 µM; 7c:0.311 µM; 8b: 0.279 µM; 8c:0.215 µM) ile COX-2 enzimini inhibe ettikleri görülmüştür. Bu da elde edilen bileşiklerin COX-2 enzimine daha selektif olduğunu göstermektedir.

ADME parametreleri açısından da değerlendirilen bileşiklerden sadece **7e** ve **8e**'nin Lipinski kuralını ihlal ettikleri diğer bileşiklerin ise uygun fizikokimyasal parametreler sergilemeleri nedeniyle elde edilen bileşiklerin ilaç adayı olabilecek bileşikler oldukları sonucuna varılmıştır.

ÖZET

Bazı Tiyazol Halkası İçeren 1*H*-Benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Biyolojik Aktivitelerinin Değerlendirilmesi

Prostaglandin düzeyinin yükselmesinin enflamasyonun temel nedeni olduğu bilinmektedir. Siklooksijenaz enzimi araşidonik asidin prostaglandinlere ve tromboksanlara dönüşümünü katalize eden ve birbirine %60 benzerlik gösteren iki izoformu bulunan enzimdir. Siklooksijenaz izoformlarından COX-1, birçok dokuda üretilen konstitütif bir enzim iken COX-2 indüklenelirdir ve enflamasyona neden olan prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. COX-1'in inhibisyonu, sitoprotektif PGE2 ve PGI2'nin bazal üretimin azaltarak ülserasyona neden olmaktadır. Bu nedenle COX-1'in tam inhibisyonu tercih edilen bir durum değildir. Seçici olarak COX-2 enzimini inhibe eden bileşikler mide ülseri riskini daha az veya hiç taşımamaları nedeniyle daha faydalı antienflamatuar ajanlar olarak değerlendirilmektedir. Bu yüksek lisans tezi çalışmasında, olası COX inhibitörü, hidraziniliden ara zinciri ile benzimidazol halkasına bağlanan bazı yeni tiyazol türevi bileşikler tasarlanmış; bu türevlerin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin *in vitro* incelenmesi hedeflenmiştir.

Hedeflenen türevlere ulaşmak üzere ilk basamakta *o*-fenilendiamin ile laktik asit reaksiyona sokulmuş ve siklokondensasyon reaksiyonu ile 1*H*-benzimidazol türevi elde edilmiştir. 2. konumdaki 1-hidroksi etil grubunun oksidasyonu sonucu 2-asetilbenzimidazol bileşiğine ulaşılmıştır. 1*H*-Benzimidazol'un 1. konumuna alkil grubunun süstitüsü için CH₃I/*p*-florobenzil bromür/*p*-bromobenzil bromür ile muamele edilmiştir. Elde edilen bileşikler tiyosemikarbazit ile reaksiyona sokularak 2-asetilbenzimidazolün tiyosemikarbazonları sentezlenmiştir. Son basamakta 1. konumunda alkil grubu içeren tiyosemikarbazon türevlerinin α -bromo asetofenon türevleri ile reaksiyonuyla da hedeflenen 4. konumunda süstitüe fenil halkası içeren sonuç tiyazol türevlerine (**6a-e**, **7a-e**, **8a-e**) ulaşılmıştır.

Çalışma sonucunda toplam 23 bileşik sentezlenmiş olup bunlardan 20 adeti daha önce literatürde kaydı olmayan orijinal bileşiklerdir. Bu bileşiklerin yapıları, ¹H, ¹³C NMR ve kütle analizleri ile kanıtlanmıştır. Benzimidazolün 1. konumunda *p*-süstitüe benzil içeren türevlerden, tiyazol halkasının 4. konumunda yer alan fenil halkasının 3. ve 2. konumunda nitro grubu içeren türevlerin en etkili türevler olduğu, COX-2 enzim ihibisyonunda **6e** hariç bileşiklerin tümünün iyi aktivite gösterdiği ve en etkili bileşiğin **8c** olduğu, COX-1 enzimi inhibisyonunda en etkili bileşiklerin **7b** ve **6c** olduğu saptanmıştır. COX-1 ve COX-2 enzimine karşı inhibitör özellikleri kıyaslandığında, elde edilen bileşiklerin çok daha düşük IC₅₀ değerleri ile COX-2 enzimini inhibe ettikleri görülmüştür. Bu da elde edilen bileşiklerin COX-2 enzimine daha selektif olduğunu göstermektedir. ADME parametreleri açısından da değerlendirildiğinde uygun fizikokimyasal parametreler sergilemeleri nedeniyle sentezlenen bileşikler arasında ilaç adayı olabilecek bileşikler olduğu görülmüştür.

Anahtar Sözcükler: Benzimidazol, tiyazol, siklooksijenaz, COX-1, COX-2, antienflamatuar aktivite

SUMMARY

Synthesis and Evaluation of Biological Activities of 1*H*-Benzimidazole Derivatives Containing Some Thiazole Rings

It is known that increased prostaglandin level is the main cause of inflammation. The cyclooxygenase enzyme is an enzyme that catalyzes the conversion of arachidonic acid to prostaglandins and thromboxanes and has two isoforms with 60% similarity to each other. One of the cyclooxygenase isoforms, COX-1, is a constitutive enzyme produced in many tissues, while COX-2 is inducible and responsible for the formation of prostaglandins that cause inflammation. Inhibition of COX-1 causes ulceration by reducing basal production of cytoprotective PGE2 and PGI2. Therefore, complete inhibition of COX-1 is not preferred. Compounds that selectively inhibit the COX-2 enzyme are considered more beneficial anti-inflammatory agents because they carry little or no risk of gastric ulceration. In this master's thesis, some new thiazole derivative compounds, which are possible COX inhibitor and bound to the benzimidazole ring with the hydrazinilidene backbone, were designed; synthesis of these derivatives, evaluation of their structures and *in vitro* examination of their biological activities were aimed.

In order to reach the targeted derivatives, in the first step *o*-phenylenediamine was reacted with lactic acid and 1*H*-benzimidazole derivative was reached by cyclocondensation reaction. As a result of the oxidation of the 1-hydroxyethyl group in the 2nd position 2-acetylbenzimidazole compound was reached. Substitution of the alkyl group at position 1 of 1*H*-Benzimidazole was treated with CH₃I/*p*-fluorobenzyl bromide/*p*-bromobenzyl bromide. The thiosemicarbazones of 2-acetylbenzimidazole were synthesized by reacting obtained compounds with thiosemicarbazide. In the last step, the resultant thiazole derivatives (**6a-e**, **7a-e**, **8a-e**) containing a substituted phenyl ring in the 4th position were reached by the reaction of thiosemicarbazone derivatives containing an alkyl group in the 1st position with α -bromoacetophenone derivatives.

As a result of the study, a total of 23 compounds were synthesized and 20 of them were original compounds that were not previously recorded in the literature. The structures of these compounds were proven by ¹H, ¹³C NMR and mass analysis. Among the derivatives containing *p*-substituted benzyl in the 1st position of benzimidazole, the derivatives containing nitro group in the 3rd and 2nd positions of the phenyl ring in the 4th position of the thiazole ring are the most effective derivatives. It was determined that all of the compounds except **6e** showed good activity in COX-2 enzyme inhibition and the most effective compound was **8c**, and the most effective compounds in COX-1 enzyme inhibition were **7b** and **6c**. When the inhibitory properties against COX-1 and COX-2 enzymes were compared, it was observed that the compounds obtained inhibited the COX-2 enzyme with much lower IC₅₀ values. This shows that the obtained compounds are more selective to the COX-2 enzyme. When evaluated in terms of ADME parameters, it was observed that there are compounds that can be drug candidates among the synthesized compounds due to their appropriate physicochemical parameters.

Keywords: Benzimidazole, thiazole, cyclooxygenase, COX-1, COX-2, anti-inflammatory activity

KAYNAKLAR

- AGGARWAI R, KUMAR S, SINGH SP (2012). Sodium carbonate-mediated facile synthesis of 4-substituted-2-(3,5- dimethylpyrazol-1-yl)thiazoles under solvent-free conditions. *J Sulfur Chem*, **33**: 521–525.
- ALAMGIR M, BLACK DSC, KUMAR N (2007). Synthesis, Reactivity and Biological Activity of Benzimidazoles. *Top Heterocycl Chem*, **9**: 87–118.
- ALLA SK, KUMAR RK, SADHU P, PUNNIYAMURTHY T (2013). Iodobenzene catalyzed C-H amination of N-substituted amidines using m-chloroperbenzoic acid. *Org Lett*, **15**: 1334–1337.
- ALQAHTANI AM, BAYAZEED AA (2021). Synthesis and antiproliferative activity studies of new functionalized pyridine linked thiazole derivatives. *Arab J Chem*, **14**: 102914.
- ALTHAGAFI I, EL-METWALY N, FARGHALY TA (2019). New Series of Thiazole Derivatives: Synthesis, Structural Elucidation, Antimicrobial Activity, Molecular Modeling and MOE Docking. *Mol* 2019, **24**: 1741.
- ANJANEYULU B, DHARMA RAO GB, NANCY, NAGAKALYAN S (2021). Synthesis and DFT studies of 1,2-disubstituted benzimidazoles using expeditious and magnetically recoverable CoFe₂O₄/Cu(OH)₂ nanocomposite under solvent-free condition. *J Saudi Chem Soc*, **25**: 101394.
- AROUA LM, ALMUHAYLAN HR, ALMINDEREJ FM, MESSAOUDI S, CHIGURUPATI S, AL-MAHMOUD S, HAMDOON MH (2021). A facile approach synthesis of benzoylaryl benzimidazole as potential α -amylase and α -glucosidase inhibitor with antioxidant activity. *Bioorg Chem*, **114**: 105073.
- ASİF M, ALI A, ZAFAR A, FARHAN M, KHANAM H, HADI SM, SHAMSUZZAMAN (2017). Microwave-assisted one pot synthesis, characterization, biological evaluation and molecular docking studies of steroidal thiazoles. *J Photochem Photobiol B Biol*, **166**: 104–115.
- AZIZI N, RAHIMI Z, ALIPOUR M (2015). Deep eutectic solvent-assisted one-pot synthesis of 2-aminothiazole and 2-aminoxazole derivatives. *Comptes Rendus Chim*, **18**: 626–629.
- BAARS H, BEYER A, KOHLHEPP S V., BOLM C (2014). Transition-metal-free synthesis of benzimidazoles mediated by KOH/DMSO. *Org Lett*, **16**: 536–539.
- BACHHAV HM, BHAGAT SB, TELVEKAR VN (2011). Efficient protocol for the synthesis of quinoxaline, benzoxazole and benzimidazole derivatives using glycerol as green solvent. *Tetrahedron Lett*, **52**: 5697–5701.
- BADAWY MAS, ABDELALL EKA, EL-NAHASS ES, ABDELLATIF KRA, ABDEL-RAHMAN HM (2021). Design, synthesis, biological assessment and in silico ADME prediction of new 2-(4-(methylsulfonyl) phenyl) benzimidazoles as selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *RSC Adv*, **11**: 27659–27673.

- BAHRAMI K, MEHDI KHODAEI M, NAALI F (2008). Mild and highly efficient method for the synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzothiazoles. *J Org Chem*, **73**: 6835–6837.
- BANO K, KISAN DA, PANDA TK (2022). Facile Synthesis of Benzimidazole and Benzothiazole Compounds Mediated by a Zinc Precatalyst Supported by an Iminopyrrole-Morpholine Ligand. *Eur J Inorg Chem*, **2022**: e202200023.
- BANSAL Y, SILAKARI O (2012). The therapeutic journey of benzimidazoles: A review. *Bioorg Med Chem*, **20**: 6208–6236.
- BARNETTE DA, SCHLEIFF MA, OSBORN LR, FLYNN N, MATLOCK M, SWAMIDASS, S J, MILLER, GP (2020). Dual mechanisms suppress meloxicam bioactivation relative to sudoxicam. *Toxicology*, **440**: 152478.
- BHOI RT, RAJPUT JD, BENDRE RS (2022). An efficient synthesis of rearranged new biologically active benzimidazoles derived from 2-formyl carvacrol. *Res Chem Intermed*, **48**: 401–422.
- BINH NGUYEN T, LE BESCONT J, ERMOLENKO L, AL-MOURABIT A (2004). Cobalt-and Iron-Catalyzed Redox Condensation of o-Substituted Nitrobenzenes with Alkylamines: A Step-and Redox-Economical Synthesis of Diazaheterocycles. *Tetrahedron Lett*, **45**: 2023.
- BORCEA AM, IONUT I, CRIȘAN O, ONIGA O (2021). An overview of the synthesis and antimicrobial, antiprotozoal, and antitumor activity of thiazole and bithiazole derivatives. *Molecules*, **26**: 624.
- BUKHARI SNA, LAURO G, JANTAN I, CHEE CF, AMJAD MW, BIFULCO G, SHER H, ABDULLAH I, RAHMAN NA (2016). Anti-inflammatory trends of new benzimidazole derivatives. *Future Med Chem*, **8**: 1953–1967.
- CAFINI F, YUSTE J, GIMÉNEZ MJ, SEVILLANO D, AGUILAR L, ALOU L, RAMOS-SEVILLANO E, TORRICO M, GONZALEZ N, GARCIA E, CORONEL P, PRIETO J (2010). Enhanced In Vivo Activity of Cefditoren in Pre-Immunized Mice against Penicillin-Resistant *S. pneumoniae* (Serotypes 6B, 19F and 23F) in a Sepsis Model. *PLoS One*, **5**: e12041.
- CASTAGNOLO D, PAGANO M, BERNARDINI M, BOTTA M (2009). Domino alkylation-cyclization reaction of propargyl bromides with thioureas/thiopyrimidinones: A new facile synthesis of 2-aminothiazoles and 5H-thiazolo[3,2- α]pyrimidin-5-ones. *Synlett*, **13**: 2093–2096.
- CHAPMAN TM, PERRY CM (2003). Cefepime: A review of its use in the management of hospitalized patients with pneumonia. *Am J Respir Med*, **2**: 75–107.
- CHARI MA, SHOBHA D, MALAYALAMA S (2016). Synthesis of Multifunctionalised 2-Substituted Benzimidazoles Using Copper (II) Hydroxide as Efficient Solid Catalyst. *International Journal of Organic Chemistry*, **3**: 243-250.
- CHEN B, GUO S, GUO X, ZHANG G, YU Y (2015). Selective Access to 4-Substituted 2-Aminothiazoles and 4-Substituted 5-Thiocyano-2-aminothiazoles from Vinyl Azides and Potassium Thiocyanate Switched by Palladium and Iron Catalysts. *Org Lett*, **17**: 4698–4701.

- CHEN BC, ZHAO R, WANG B, DROGHINI R, LAJEUNESSE J, SIRARD P, ENDO M, BALASUBRAMANIAN B, BARRISHA JC (2010). A new and efficient preparation of 2-aminothiazole-5-carbamides: Applications to the synthesis of the anti-cancer drug dasatinib. *Arkivoc*, **6**: 32–38.
- CHENG K, XUE JY, ZHU HL (2013). Design, synthesis and antibacterial activity studies of thiazole derivatives as potent ecKAS III inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, **23**: 4235–4238.
- CHINNARAJA D, RAJALAKSHMI R (2015). A facile, solvent and catalyst free, microwave assisted one pot synthesis of hydrazinyl thiazole derivatives. *J Saudi Chem Soc*, **19**: 200–206.
- CHOUDHARY A, VIRADIYA RH, GHOGHARI RN, CHIKHALIA KH (2023). Recent Scenario for the Synthesis of Benzimidazole Moiety(2020–2022). *ChemistrySelect*, **8**: e202204910.
- DESWAL L, VERMA V, KUMAR D, DESWAL Y, KUMAR A, KUMAR R, PARSHAD M, BHATIA M (2022). Synthesis, antimicrobial and α -glucosidase inhibition of new benzimidazole-1,2,3-triazole-indoline derivatives: a combined experimental and computational venture. *Chem Pap*, **76**: 7607–7622.
- DONK WA, TSAI AL, KULMACZ RJ (2002). The cyclooxygenase reaction mechanism. *Biochemistry*, **41**: 15451–15458.
- EBENEZER O, OYETUNDE-JOSHUA F, OMOTOSO OD, SHAPI M (2023). Benzimidazole and its derivatives: Recent Advances (2020–2022). *Results Chem*, **5**: 100925.
- EDWARDS T (2005). Inflammation, pain, and chronic disease: An integrative approach to treatment and prevention. *Altern Ther Health Med*, **11**: 20–27.
- EL-KERDAWY MM, GHALI MA, DARWISH SA, ABDEL-AZIZ HA, ELSHEAKH AR, ABDELRAHMAN RS, HASSAN GS (2019). New benzimidazothiazole derivatives as anti-inflammatory, antitumor active agents: Synthesis, in-vitro and in-vivo screening and molecular modeling studies. *Bioorg Chem*, **83**: 250–261.
- FAN T, GUO W, SHAO T, ZHOU W, HU P, LIU M, CHEN Y, YI Z (2020). Design, synthesis and evaluation of phenylthiazole and phenylthiophene pyrimidindiamine derivatives targeting the bacterial membrane. *Eur J Med Chem*, **190**: 112141.
- FRITZ JH, GIRARDIN SE (2005). How Toll-like receptors and Nod-like receptors contribute to innate immunity in mammals. *J Endotoxin Res*, **11**: 390–394.
- G. SMITH J, HO I (1971). Organic redox reactions during the interaction of o-phenylenediamine with benzaldehyde. *Tetrahedron Lett*, **12**: 3541–3544.
- GABA M, SINGH S, MOHAN C (2014). Benzimidazole: An emerging scaffold for analgesic and anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem*, **76**: 494–505.
- GABA M, SINGH S, MOHAN C, DHINGRA R, CHAUHAN M, RANA P, DHINGRA N (2019). Design, Synthesis and Pharmacological Evaluation of Gastro- Protective Anti-inflammatory Analgesic Agents based on Dual Oxidative Stress / Cyclooxygenase Inhibition. *Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem*, **19**: 268–290.

- GHODSE SM, TELVEKAR VN (2015). Synthesis of 2-aminothiazole derivatives from easily available thiourea and alkyl/aryl ketones using aqueous NaCl₂. *Tetrahedron Lett*, **56**: 472–474.
- GHONIM AE, LIGRESTI A, RABBITO A, MAHMOUD AM, DI MARZO V, OSMAN NA, ABADI AH (2019). Structure-activity relationships of thiazole and benzothiazole derivatives as selective cannabinoid CB₂ agonists with in vivo anti-inflammatory properties. *Eur J Med Chem*, **180**: 154–170.
- GOHEL JN, LUNAGARIYA KS, KAPADIYA KM, AND KHUNT RC (2019). One pot Synthesis of Novel Thiazole Derivatives as Potential Antimicrobial Agents. *Chem Biol Interface*, **9**: 32–37.
- GU ZS, CHEN WX, SHAO LX (2014). N -heterocyclic carbene-palladium(II)-1-methylimidazole complex-catalyzed direct C-H bond arylation of (Benz)imidazoles with aryl chlorides. *J Org Chem*, **79**: 5806–5811.
- GUAY DRP, KOSKOLETOS C (1985). Aztreonam, a new monobactam antimicrobial. *Clin Pharm*, **4**: 516–526.
- GULATI S, SINGH R, SANGWAN S (2022). A Review on Green Synthesis and Biological Activities of Medicinally Important Nitrogen and Oxygen Containing Heterocycles. *Curr Org Chem*, **26**: 1848–1894.
- HARSHITHA BT, JAYASHANKAR J, ANAND AP, SANDEEP S, JAYANTH HS, KARTHIK CS, MALLU P, HARAPRASAD N, KRISHNAMURTHY NB (2022). Structural and Functional Insights of Thiazole Derivatives as Potential Anti-inflammatory Candidate: A New Contender on Chronic and Acute SARS-CoV-2 Inflammation and Inhibition of SARS-CoV-2 Proteins. *Asian J Chem*, **34**: 1893–1920.
- HERAVI MM, TAJBAKHS M, AHMADI AN, MOHAJERANI B (2006). Zeolites. Efficient and eco-friendly catalysts for the synthesis of benzimidazoles. *Monatshefte fur Chemie*, **137**: 175–179.
- HERAVI MM, POORMOHAMMAD N, BEHESHTIHA YS, BAGHERNEJAD B (2011). Efficient Synthesis of 2,4-Disubstituted Thiazoles Under Grinding. *Synthetic Communications* [Electronic Journal], **41**: 579–582. <https://www.tandfonline.com/lo>
- HU Z, ZHAO T, WANG M, WU J, YU W, CHANG J (2017). I₂-Mediated Intramolecular C-H Amidation for the Synthesis of N-Substituted Benzimidazoles. *J Org Chem*, **82**: 3152–3158.
- ISHIKAWA T, MATSUNAGA N, TAWADA H, KURODA N, NAKAYAMA Y, ISHIBASHI Y, TOMIMOTO M, IKEDA Y, TAGAWA Y, IIZAWA Y, OKONOGI K, HASHIGUCHI S, MIYAKE A (2003). TAK-599, a novel N-phosphono type prodrug of anti-MRSA cephalosporin T-91825: Synthesis, physicochemical and pharmacological properties. *Bioorganic Med Chem*, **11**: 2427–2437.
- JACOB P J, MANJU SL (2020). Identification and development of thiazole leads as COX-2/5-LOX inhibitors through in-vitro and in-vivo biological evaluation for anti-inflammatory activity. *Bioorg Chem*, **100**: 103882.

- JAISMY JACOB P, MANJU SL (2021). Novel approach of multi-targeted thiazoles and thiazolidenes toward anti-inflammatory and anticancer therapy—dual inhibition of COX-2 and 5-LOX enzymes. *Med Chem Res*, **30**: 236–257.
- JANG H-C, CHOI S-M, KIM HK, KIM S, KANG S, PARK K, RYU PY, LEE T, KIM YR, RHEE JH, JUNG S, CHOY HE (2014). In Vivo Efficacy of the Combination of Ciprofloxacin and Cefotaxime against *Vibrio vulnificus* Sepsis. *PLoS One*, **9**: e101118.
- JEANKUMAR VU, RENUKA J, SANTOSH P, SONI V, SRIDEVI JP, SURYADEVARA P, YOGEE SWARI P, SRIRAM D (2013). Thiazole–aminopiperidine hybrid analogues: Design and synthesis of novel *Mycobacterium tuberculosis* GyrB inhibitors. *Eur J Med Chem*, **70**: 143–153.
- KAMANNA K (2019). Synthesis and Pharmacological Profile of Benzimidazoles. *Chemistry Applications of Benzimidazole and Its Derivatives*, Ed.: Maria Marinescu.
- KAMAT V, SANTOSH R, POOJARY B, NAYAK SP, KUMAR BK, SANKARANARAYANAN M, FAHEEM K, SHEELA B, DELÍCIA A, VOOTLA SK (2020). Pyridine- And Thiazole-Based Hydrazides with Promising Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities along with Their in Silico Studies. *ACS Omega*, **5**: 25228–25239.
- KAMAT V, YALLUR BC, POOJARY B, PATIL VB, NAYAK SP, KRISHNA PM, JOSHI SD (2021). Synthesis, molecular docking, antibacterial, and anti-inflammatory activities of benzimidazole-containing tricyclic systems. *J Chinese Chem Soc*, **68**: 1055–1066.
- KAMBLE RD, MESHARAM RJ, HESE SV, MORE RA, KAMBLE SS, GACCHE RN, DAWANE BS (2016). Synthesis and in silico investigation of thiazoles bearing pyrazoles derivatives as anti-inflammatory agents. *Comput Biol Chem*, **61**: 86–96.
- KAREGOUDAR P, KARTHIKEYAN MS, PRASAD DJ, MAHALINGA M, HOLLA BS, KUMARI NS (2008). Synthesis of some novel 2,4-disubstituted thiazoles as possible antimicrobial agents. *Eur J Med Chem*, **43**: 261–267.
- KASHYAP A, ADHIKARI N, DAS A, SHAKYA A, SURAJIT KS, UDAYA P, BHAT HR (2018). Review on Synthetic Chemistry and Antibacterial Importance of Thiazole Derivatives. *Curr Drug Discov Technol*, **15**: 214–228.
- KESARI C, RAMA KR, SEDIGHI K, STENVANG J, BJÖRKLING F, KANKALA S, THOTA N (2021). Synthesis of thiazole linked chalcones and their pyrimidine analogues as anticancer agents. *Synth Commun*, **51**: 1406–1416.
- KHLOYA P, KUMAR S, KAUSHIK P, SURAIN P, KAUSHIK D, SHARMA PK (2015). Synthesis and biological evaluation of pyrazolylthiazole carboxylic acids as potent anti-inflammatory-antimicrobial agents. *Bioorg Med Chem Lett*, **25**: 1177–1181.
- KIM Y, KUMAR MR, PARK N, HEO Y, LEE S (2011). Copper-catalyzed, one-pot, three-component synthesis of benzimidazoles by condensation and C-N bond formation. *J Org Chem*, **76**: 9577–9583.

- KIRANMYE T, VADIVELU M, MAGADEVAN D, SAMPATH S, PARTHASARATHY K, AMAN N, KARTHIKEYAN K (2021). Sunlight-Assisted Photocatalytic Sustainable Synthesis of 1,4-Disubstituted 1,2,3-Triazoles and Benzimidazoles Using TiO₂-Cu₂(OH)PO₄ Under Solvent-Free Condition. *ChemistrySelect*, **6**: 1210–1215.
- KOBAYASHI Y, UCHIDA H, KAWAKAMI Y (1992). Synergy with aztreonam and arbekacin or tobramycin against pseudomonas aeruginosa from blood. *J Antimicrob Chemother*, **30**: 871–872.
- KRISHNA PRASAD PM, SUNDARARAJAN R (2017). Design and synthesis of novel 2-(5-(4-aryl)-4,5-dihydro-1H-pyrazol-3-yl)-1-(substituted aminomethyl)-1H-benzimidazole as potent anticonvulsants. *Med Chem Res*, **26**: 3158–3172.
- LANGENBACH R, LOFTIN C, LEE C, TIANO H (1999). Cyclooxygenase knockout mice: Models for elucidating isoform-specific functions. *Biochem Pharmacol*, **58**: 1237–1246.
- LAW CSW, YEONG KY (2021). Benzimidazoles in Drug Discovery: A Patent Review. *ChemMedChem*, **16**: 1861–1877.
- LIN PY, HOU RS, WANG HM, KANG IJ, CHEN LC (2009). Efficient synthesis of 2-aminothiazoles and fanetizole in liquid PEG-400 at ambient conditions. *J Chinese Chem Soc*, **56**: 455–458.
- LINGARAJU GS, SWAROOP TR, VINAYAKA AC, SHARATH KUMAR KS, SADASHIVA MP, RANGAPPA KS (2012). An Easy Access to 4,5-Disubstituted Thiazoles via Base-Induced Click Reaction of Active Methylene Isocyanides with Methyl Dithiocarboxylates. *Synthesis (Stuttg)*, **44**: 1373–1379.
- LV PC, WANG KR, YANG Y, MAO WJ, CHEN J, XIONG J, ZHU HL (2009). Design, synthesis and biological evaluation of novel thiazole derivatives as potent FabH inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, **19**: 6750–6754.
- MAHESH D, SADHU P, PUNNIYAMURTHY T (2015). Copper(I)-Catalyzed regioselective amination of N -aryl imines using TMSN₃ and TBHP: A route to substituted benzimidazoles. *J Org Chem*, **80**: 1644–1650.
- MAHESH D, SADHU P, PUNNIYAMURTHY T (2016). Copper(II)-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Anilines, Primary Alkyl Amines, and Sodium Azide Using TBHP: A Route to 2-Substituted Benzimidazoles. *J Org Chem*, **81**: 3227–3234.
- MAIENFISCH P, EDMUNDS AJF (2017). Thiazole and Isothiazole Ring-Containing Compounds in Crop Protection. In: *Advances in Heterocyclic Chemistry*, **121**: 35–88.
- MAMIDALA S, PEDDI SR, ARAVILLI RK, JILLOJU PC, MANGA V, VEDULA RR (2021). Microwave irradiated one pot, three component synthesis of a new series of hybrid coumarin based thiazoles: Antibacterial evaluation and molecular docking studies. *J Mol Struct*, **1225**: 129114.
- MAYO MS, YU X, ZHOU X, FENG X, YAMAMOTO Y, BAO M (2014). Convenient synthesis of benzothiazoles and benzimidazoles through brønsted acid catalyzed cyclization of 2-amino thiophenols/anilines with β -diketones. *Org Lett*, **16**: 764–767.

- MCLEOD, D.C. NAHATA MC, BARSON WJ (1985). Ceftriaxone: A Third-Generation Cephalosporin, *Annals of Pharmacotherapy*, **19**: 900–906.
- MISHRA I, MISHRA R, MUJWAR S, CHANDRA P, SACHAN N (2020). A retrospect on antimicrobial potential of thiazole scaffold. *J Heterocycl Chem*, **57**: 2304–2329.
- NADAF RN, SIDDIQUI SA, DANIEL T, LAHOTI RJ, SRINIVASAN K V (2004). Room temperature ionic liquid promoted regioselective synthesis of 2-aryl benzimidazoles, benzoxazoles and benzthiazoles under ambient conditions. *J Mol Catal A Chem*, **214**: 155–160.
- NALE DB, BHANAGE BM (2015). N-Substituted Formamides as C1-Sources for the Synthesis of Benzimidazole and Benzothiazole Derivatives by Using Zinc Catalysts. *Synlett*, **26**: 2835–2842.
- NEU HC (1987). In vitro activity of a new broad spectrum, beta-lactamase-stable oral cephalosporin, cefixime. *Pediatr Infect Dis J*, **6**: 958–962.
- NGUYEN TB, ERMOLENKO L, AL-MOURABIT A (2015). Sodium Sulfide: A Sustainable Solution for Unbalanced Redox Condensation Reaction between o-Nitroanilines and Alcohols Catalyzed by an Iron–Sulfur System. *Synthesis (Stuttg)*, **47**: 1741–1748.
- NIU ZX, WANG YT, ZHANG SN, LI Y, CHEN XB, WANG S, LIU H (2023). Application and synthesis of thiazole ring in clinically approved drugs. *Eur J Med Chem*, **250**: 115172.
- ONIGA SD, PACUREANU L, STOICA CI, PALAGE MD, CRĂCIUN A, RUSU LR, CRIISAN EL, ARANICIU C (2017). COX Inhibition Profile and Molecular Docking Studies of Some 2-(Trimethoxyphenyl)-Thiazoles. *Mol 2017, Vol 22, Page 1507*, **22**: 1507.
- PARAMASHIVAPPA R, PHANI KUMAR P, SUBBA RAO P V, SRINIVASA RAO A (2003). Design, synthesis and biological evaluation of benzimidazole/benzothiazole and benzoxazole derivatives as cyclooxygenase inhibitors. *Bioorg Med Chem Lett*, **13**: 657–660.
- PARISH D, SCHEINFELD N (2008). Ceftaroline fosamil, a cephalosporin derivative for the potential treatment of MRSA infection. *Curr Opin Investig Drugs*, **9**: 201–209.
- PROTEIN DATA BANK. Erişim Adresi: [<https://www.rcsb.org/structure/3KK6>]. Erişim Tarihi: 2/6/2023.
- PROTEIN DATA BANK. Erişim Adresi: [<https://www.rcsb.org/structure/3LN1>]. Erişim Tarihi: 2/6/2023.
- RAJA D, PHILIPS A, PALANI P, LIN WY, DEVIKALA S, SENADI GC (2020). Metal-Free Synthesis of Benzimidazoles via Oxidative Cyclization of d -Glucose with o-Phenylenediamines in Water. *J Org Chem*, **85**: 11531–11540.
- RAKA SC, RAHMAN A, HUSSAIN F, RAHMAN SMA (2022). Synthesis, characterization and in vitro, in vivo, in silico biological evaluations of substituted benzimidazole derivatives. *Saudi J Biol Sci*, **29**: 239–250.

- RAPOLU T, NAVEEN P, PAVAN KUMAR KVP, REDDY LELETI K, KORAPOLU R (2022). Microwave assisted one pot synthesis of 2-alkyl amino benzimidazoles, 2-alkyl amino benzoxazoles and 2-alkyl amino benzthiazoles by using various carbodiimides. *Results Chem*, **4**: 100351.
- REDDY GM, GARCIA JR, REDDY VH, ANDRADE AM, CAMILO A, PONTES RIBEIRO RA, LAZARO SR (2016). Synthesis, antimicrobial activity and advances in structure-activity relationships (SARs) of novel tri-substituted thiazole derivatives. *Eur J Med Chem*, **123**: 508–513.
- RODENES M, GONELL F, MARTIN S, CORMA A, SORRIBES I (2022). Molecularly Engineering Defective Basal Planes in Molybdenum Sulfide for the Direct Synthesis of Benzimidazoles by Reductive Coupling of Dinitroarenes with Aldehydes. *JACS Au*, **2**: 601–612.
- S. KUARM B, V. MADHAV J, RAJITHA B (2011). Xanthan Sulfuric Acid: An Efficient Bio-Supported and Recyclable Solid Acid Catalyst for the Synthesis of 2-minothiazole-5-carboxylates and 2-aminoselenazole-5-carboxylates. *Lett Org Chem*, **8**: 549–553.
- SAROJINI BK, KRISHNA BG, DARSHANRAJ CG, BHARATH BR, MANJUNATHA H (2010). Synthesis, characterization, in vitro and molecular docking studies of new 2,5-dichloro thienyl substituted thiazole derivatives for antimicrobial properties. *Eur J Med Chem*, **45**: 3490–3496.
- SCHEFFERS DJ, PINHO MG (2005). Bacterial Cell Wall Synthesis: New Insights from Localization Studies. *Microbiol Mol Biol Rev*, **69**: 585–607.
- SHAHIN IG, ABUTALEB NS, ALHASHIMI M, KASSAB AE, MOHAMED KO, TAHER AT, SELEEM MN, MAYHOUB AS (2020). Evaluation of N-phenyl-2-aminothiazoles for treatment of multi-drug resistant and intracellular Staphylococcus aureus infections. *Eur J Med Chem*, **202**: 112497.
- SHAHIN IG, MOHAMED KO, TAHER AT, MAYHOUB AS, KASSAB AE (2022). Recent Advances in the Synthesis of Thiazole Ring: Mini Review. *Mini Rev Org Chem*, **20**: 270–284.
- SHARMA S, KUMAR D, SINGH G, MONGA V, KUMAR B (2020). Recent advancements in the development of heterocyclic anti-inflammatory agents. *Eur J Med Chem*, **200**: 112438.
- SINHA S, DOBLE M, MANJU SL (2018). Design, synthesis and identification of novel substituted 2-amino thiazole analogues as potential anti-inflammatory agents targeting 5-lipoxygenase. *Eur J Med Chem*, **158**: 34–50.
- SIVARAMAKARTHIKEYAN R, INIYAVAL S, SARAVANAN V, LIM WM, MAI CW, RAMALINGAN C (2020). Molecular Hybrids Integrated with Benzimidazole and Pyrazole Structural Motifs: Design, Synthesis, Biological Evaluation, and Molecular Docking Studies. *ACS Omega*, **5**: 10089–10098.
- SMITH WL, DEWITT DL, GARAVITO RM (2000). Cyclooxygenases: Structural, Cellular, and Molecular Biology. *Annu Rev Biochem*, **69**: 145–182.
- TAHLAN S, NARASIMHAN B, LIM SM, RAMASAMY K, MANI V, SHAH SAA (2018). Design, Synthesis, SAR Study, Antimicrobial and Anticancer Evaluation of Novel 2-Mercaptobenzimidazole Azomethine Derivatives. *Mini-Reviews Med Chem*, **20**: 1559–1571.

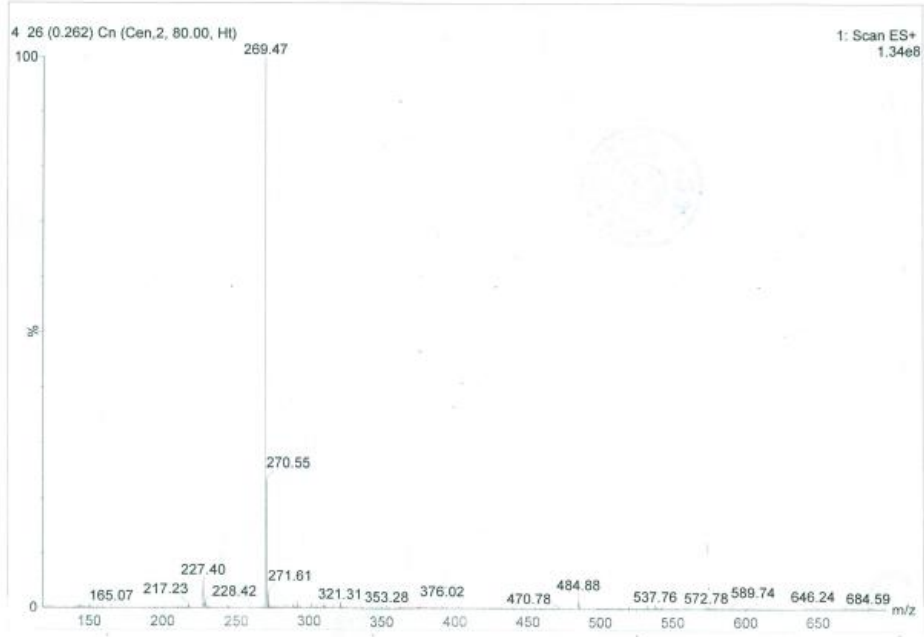
- TAHLAN S, KUMAR S, NARASIMHAN B (2019a). Pharmacological significance of heterocyclic 1 H - benzimidazole scaffolds : a review. *BMC Chem*, **13**: 1–21.
- TAHLAN S, KUMAR S, RAMASAMY K, LIM SM, SHAH SAA, MANI V, NARASIMHAN B (2019b). In-silico molecular design of heterocyclic benzimidazole scaffolds as prospective anticancer agents. *BMC Chem*, **13**: 1–22.
- TAJ MB, RAHEEL A, ALELWANI W, HAJJAR D, MAKKI A, ALNAJEEBI AM, .BABTEEN NA TIRMIZI SA, NOOR S (2020). A Swift One-Pot Solvent-Free Synthesis of Benzimidazole Derivatives and Their Metal Complexes: Hydrothermal Treatment, Enzymatic Inhibition, and Solubilization Studies. *Russ J Gen Chem*, **90**: 1533–1543.
- TANG X, YANG J, ZHU Z, ZHENG M, WU W, JIANG H (2016). Access to Thiazole via Copper-Catalyzed [3+1+1]-Type Condensation Reaction under Redox-Neutral Conditions. *J Org Chem*, **81**: 11461–11466.
- TSAI CY, KAPOOR M, HUANG YP, LIN HH, LIANG YC, LIN YL, HUANG SC, LIAO WN, CHEN JK, HUANG JS, HSU MH (2016). Synthesis and Evaluation of Aminothiazole-Paeonol Derivatives as Potential Anticancer Agents. *Molecules*, **21**: 145.
- UNEMO M, GOLPARIAN D, NICHOLAS R, OHNISHI M, GALLAY A, SEDNAOUIE P (2012). High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: Novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*, **56**: 1273–1280.
- VALDEZ-PADILLA D, RODRIGUEZ-MORALES S, HERNÁNDEZ-CAMPOS A, HERNÁNDEZ-LUIS F, YÉPEZ-MULIA L, TAPIA-CONTRERAS A, CASTILLO R (2009). Synthesis and antiprotozoal activity of novel 1-methylbenzimidazole derivatives. *Bioorg Med Chem*, **17**: 1724–1730.
- VAN TTH, NGUYEN HNK, SMOOKER PM, COLOE PJ (2012). The antibiotic resistance characteristics of non-typhoidal *Salmonella enterica* isolated from food-producing animals, retail meat and humans in South East Asia. *Int J Food Microbiol*, **154**: 98–106.
- VEERASAMY R, ROY A, KARUNAKARAN R, RAJAK H (2021). Structure–Activity Relationship Analysis of Benzimidazoles as Emerging Anti-Inflammatory Agents: An Overview. *Pharmaceuticals*, **14**: 663.
- WANG X, QIU X, WEI J LIU J, SONG S, WANG W, JIAO N (2018). Cu-Catalyzed Aerobic Oxidative Sulfuration/Annulation Approach to Thiazoles via Multiple Csp³-H Bond Cleavage. *Org Lett*, **20**: 2632–2636.
- WELLINGTON K, CURRAN MP (2004). Cefditoren pivoxil: A review of its use in the treatment of bacterial infections. *Drugs*, **64**: 2597–2618.
- XUE WJ, ZHENG KL, LI HZ, GAO FF, WU AX (2014). Iodine-promoted selective synthesis of substituted aminothiazole via a self-sorting reaction network. *Tetrahedron Lett*, **55**: 4212–4215.
- YAHAV D, PAUL M, FRASER A, SARID N, LEIBOVICI L (2007). Efficacy and safety of cefepime: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*, **7**: 338–348.

- YAO R, LI Y, WANG J, CHEN J, XU Y (2023). Crown ether as organocatalyst for reductive upgrading of CO₂ to N-containing benzoheterocyclics and N-formamides. *J Catal*, **418**: 78–89.
- ZHOU Y, HONG Y, HUANG H (2016). Triptolide Attenuates Inflammatory Response in Membranous Glomerulo-Nephritis Rat via Downregulation of NF-κB Signaling Pathway. *Kidney Blood Press Res*, **41**: 901–910.
- ZHU YP, YUAN JJ, ZHAO Q, LIAN M, GAO QH, LIU MC, YANG Y, WU AX (2012). I₂/CuO-catalyzed tandem cyclization strategy for one-pot synthesis of substituted 2-aminothiozole from easily available aromatic ketones/ α,β -unsaturated ketones and thiourea. *Tetrahedron*, **68**: 173–178.
- ZHU X, ZHANG F, KUANG D, DENG G, YANG Y, YU J, LIANG Y (2020). K₂S as Sulfur Source and DMSO as Carbon Source for the Synthesis of 2-Unsubstituted Benzothiazoles. *Org Lett*, **22**: 3789–3793.

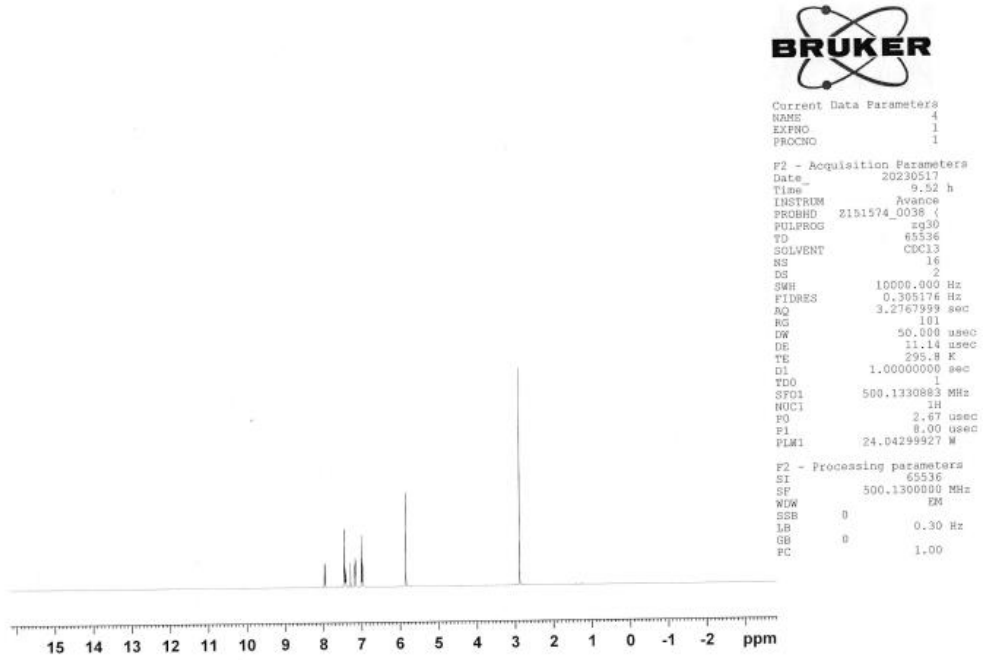


EKLER

Ek-1. Spektral Analiz Spektrumları



Bileşik 4'ün kütle spektrumu



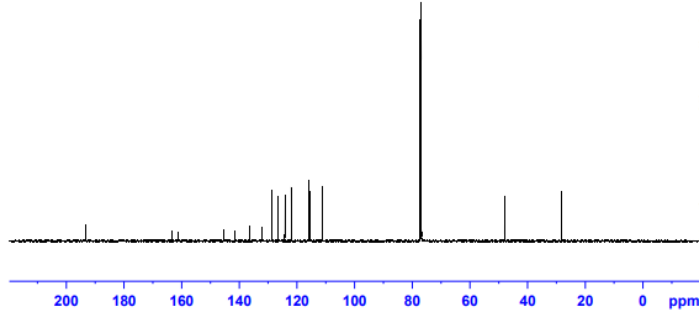
Bileşik 4'ün ^1H NMR spektrumu



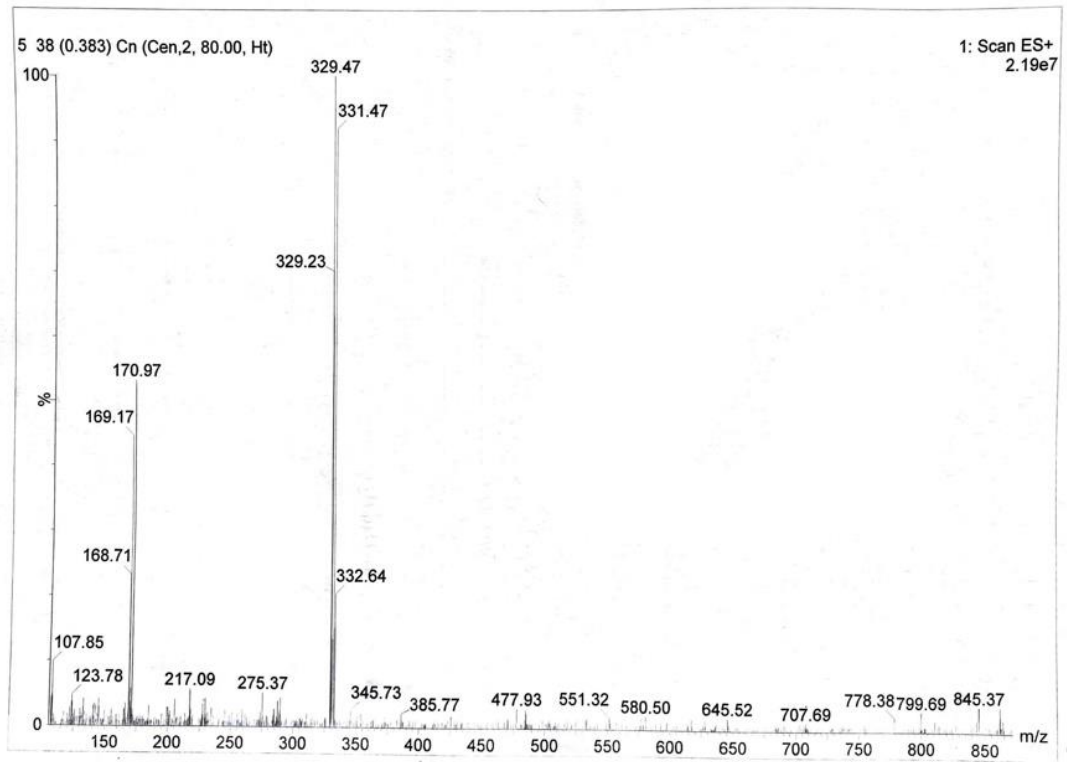
Current Data Parameters
NAME 4
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20230517
Time 19.16 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574 0038 (4
PULPROG zgpg30
TD 85536
SOLVENT CDCl3
NS 393
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 101
CW 16.600 usec
DE 6.50 usec
TE 296.8 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
CFDPRG[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



Bileşik 4'ün ^{13}C NMR spektrumu



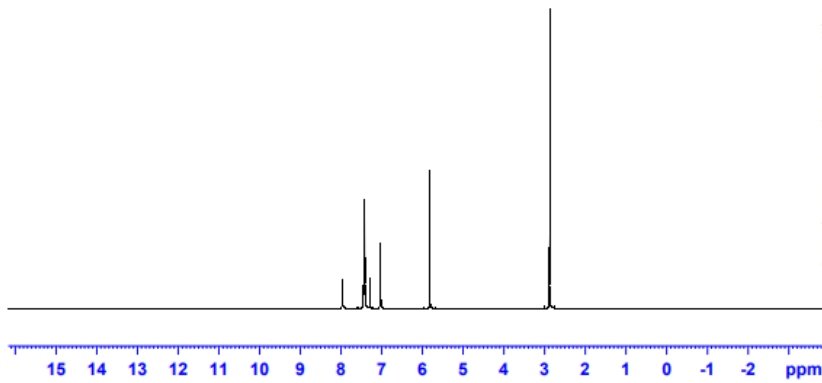
Bileşik 5'in kütle spektrumu



Current Data Parameters
NAME 5
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230517
Time_ 10:37 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
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 295.8 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 500.1330883 MHz
NUC1 1H
P0 2.67 usec
P1 8.00 usec
PLM1 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



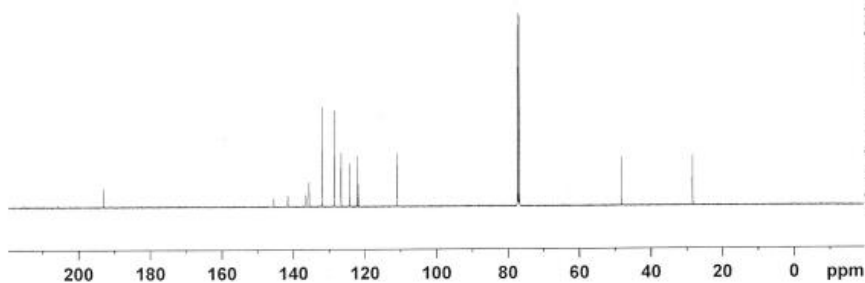
Bileşik 5'in ^1H NMR spektrumu



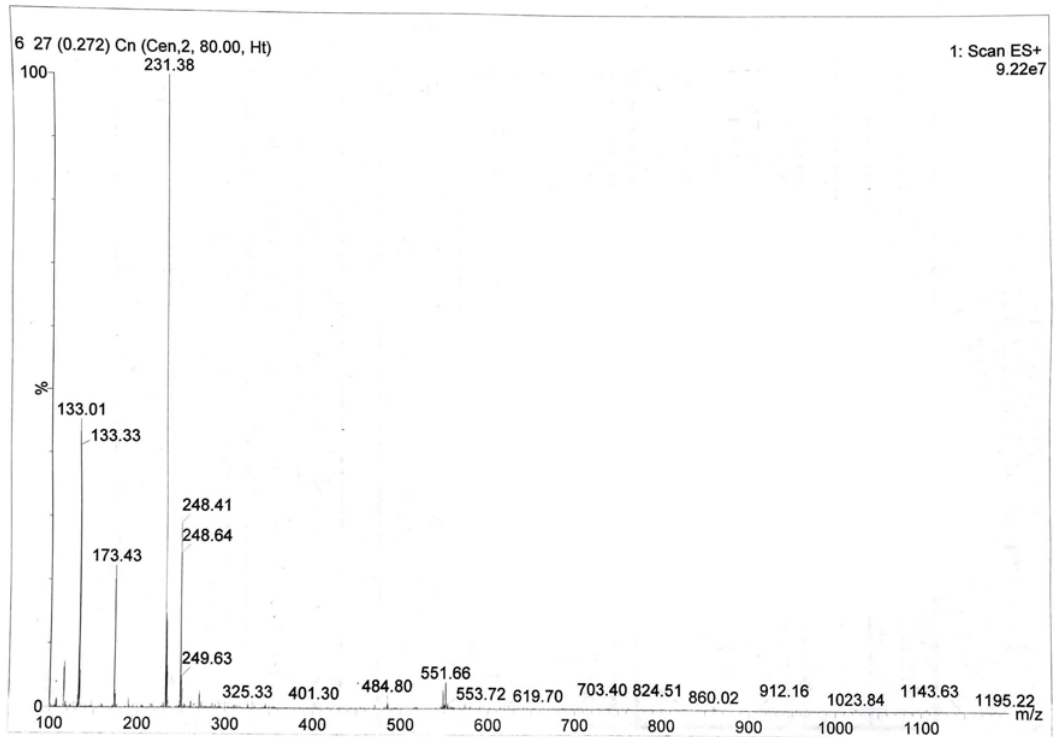
Current Data Parameters
NAME 5
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230517
Time_ 11:13 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT CDCl3
NS 375
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 297.0 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
PLM1 85.18099976 W
SFO2 500.1320005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz165
PCPD2 80.00 usec
PLM2 24.04299927 W
PLM12 0.24043000 W
PLM13 0.12093000 W

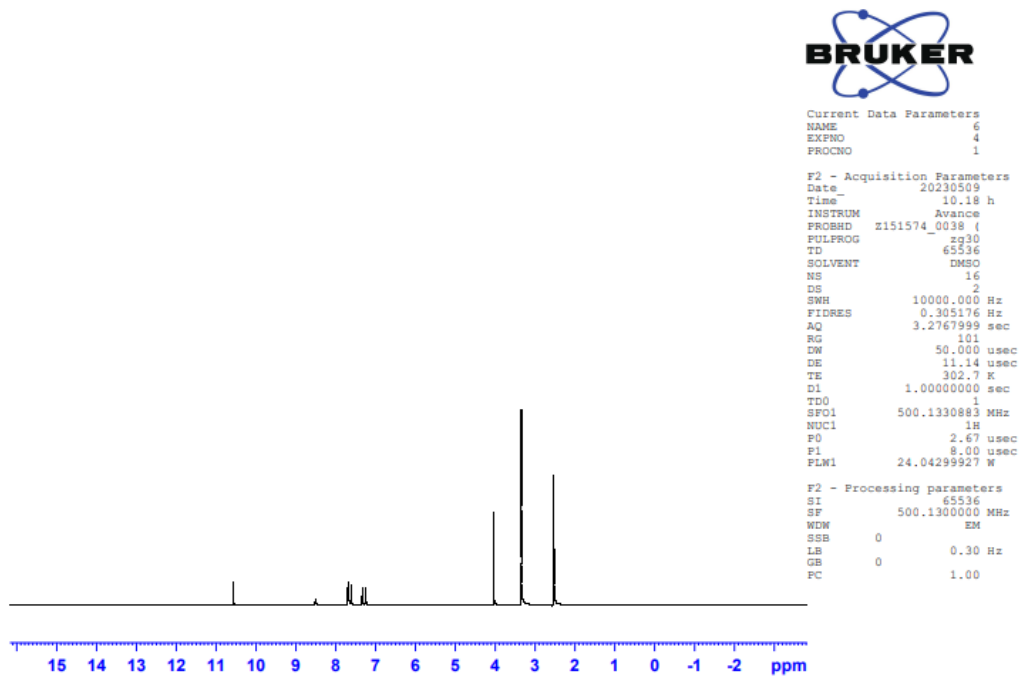
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577885 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



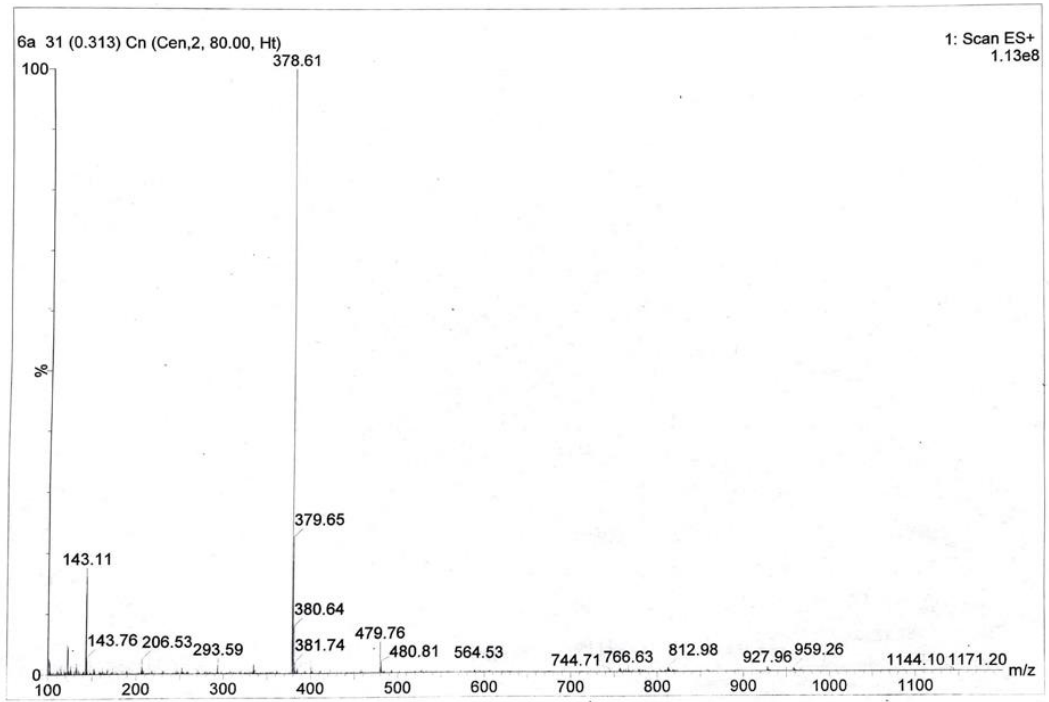
Bileşik 5'in ^{13}C NMR spektrumu



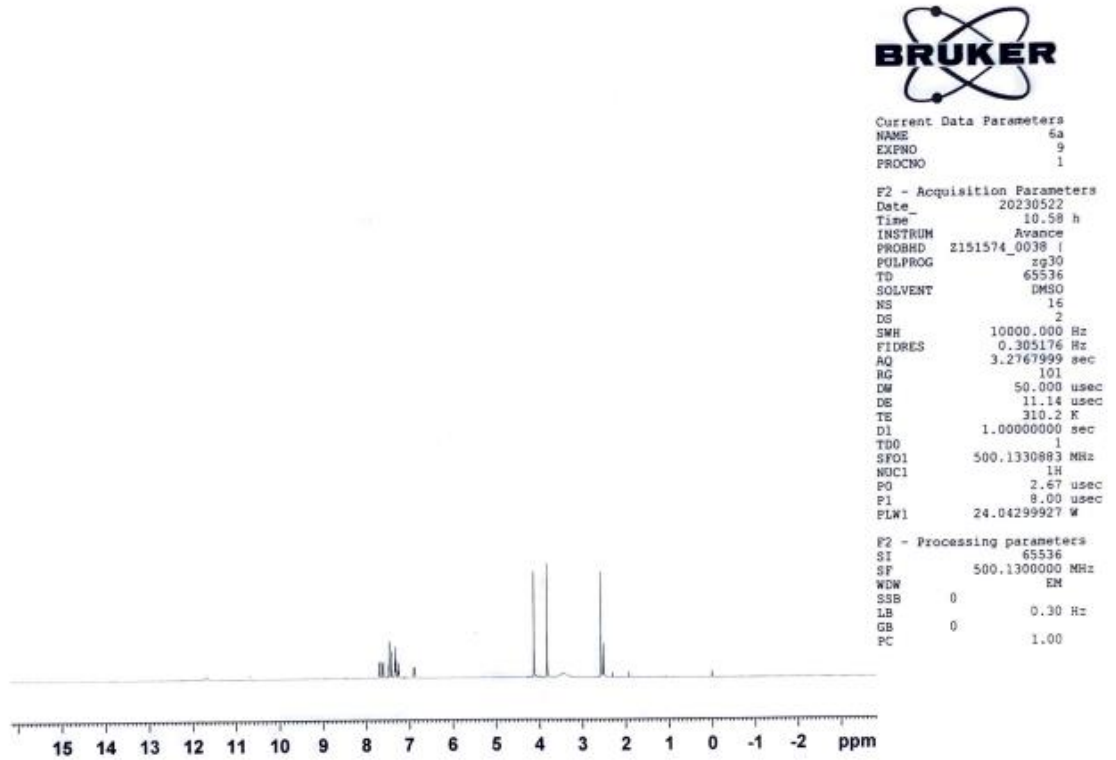
Bileşik 6'nın kütle spektrumu



Bileşik 6'nın ^1H NMR spektrumu



Bileşik 6a'nın kütle spektrumu



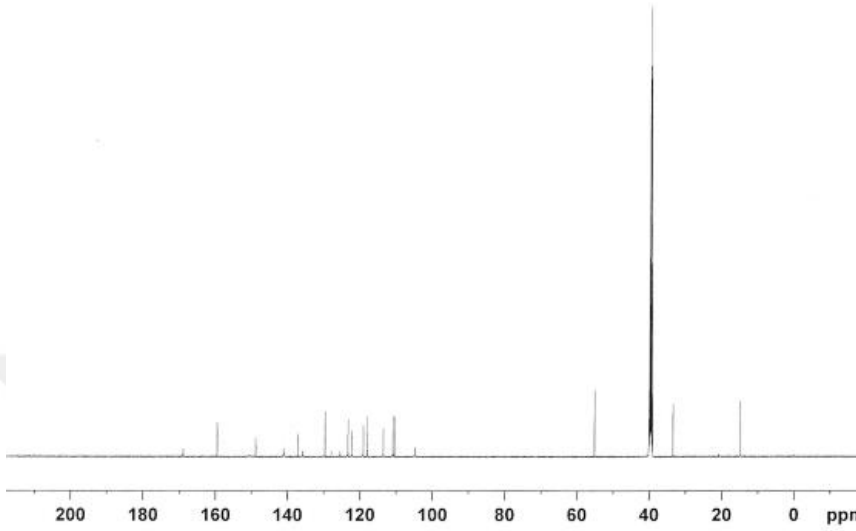
Bileşik 6a'nın ¹H NMR spektrumu



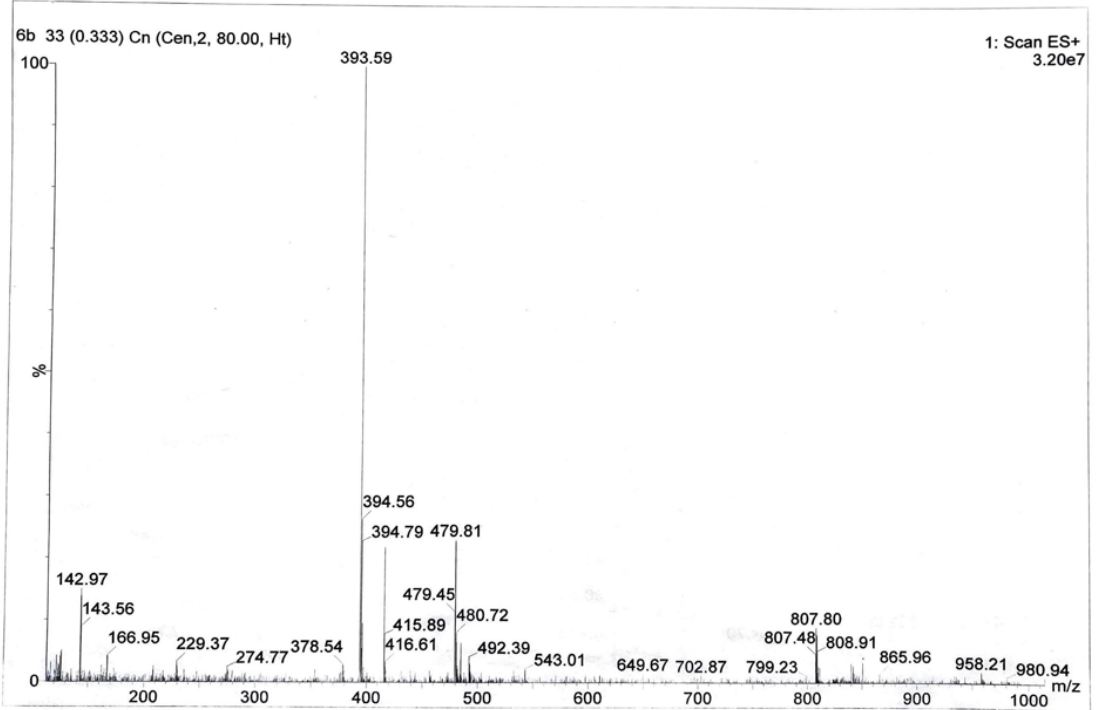
Current Data Parameters
NAME 6a
EXPNO 10
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20230522
Time 11.55 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038_1
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 310.2 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1
SFO1 125.7703643 MHz
NUC1 13C
PQ 3.33 usec
P1 10.00 usec
PLW1 95.18099976 W
SFO2 500.1320005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG12 waltz65
PCPD2 80.00 usec
PLW2 24.04299927 W
PLW12 0.24043000 W
PLW13 0.12093000 W

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578585 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 300.00



Bileşik 6a'nın ^{13}C NMR spektrumu



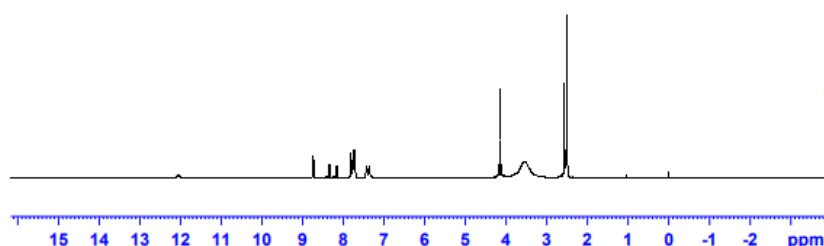
Bileşik 6b'nin kütle spektrumu



Current Data Parameters
NAME 6b
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230425
Time 14.44 h
INSTRUM Avance
PROBHD z151574_0038 (zg30)
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 32
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 295.1 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



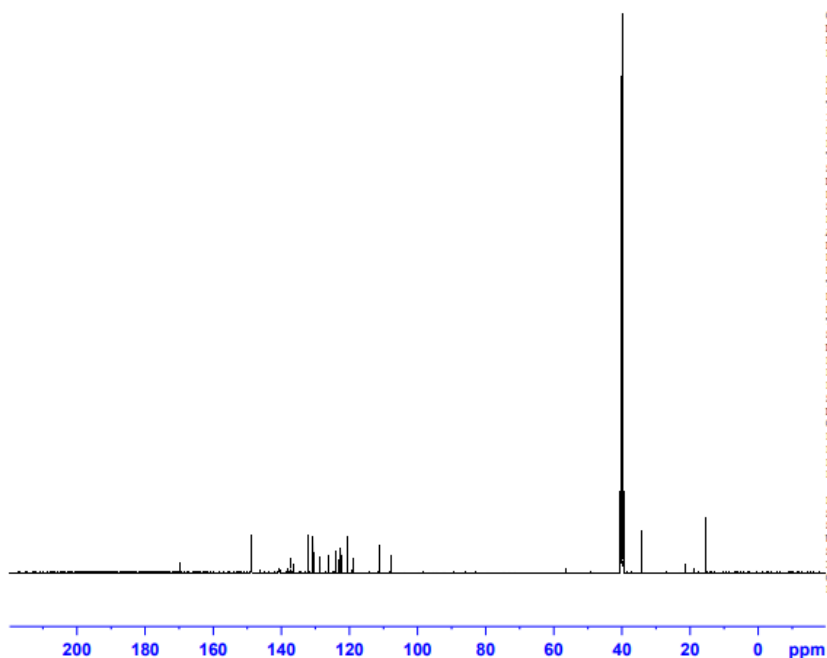
Bileşik 6b'nin ^1H NMR spektrumu



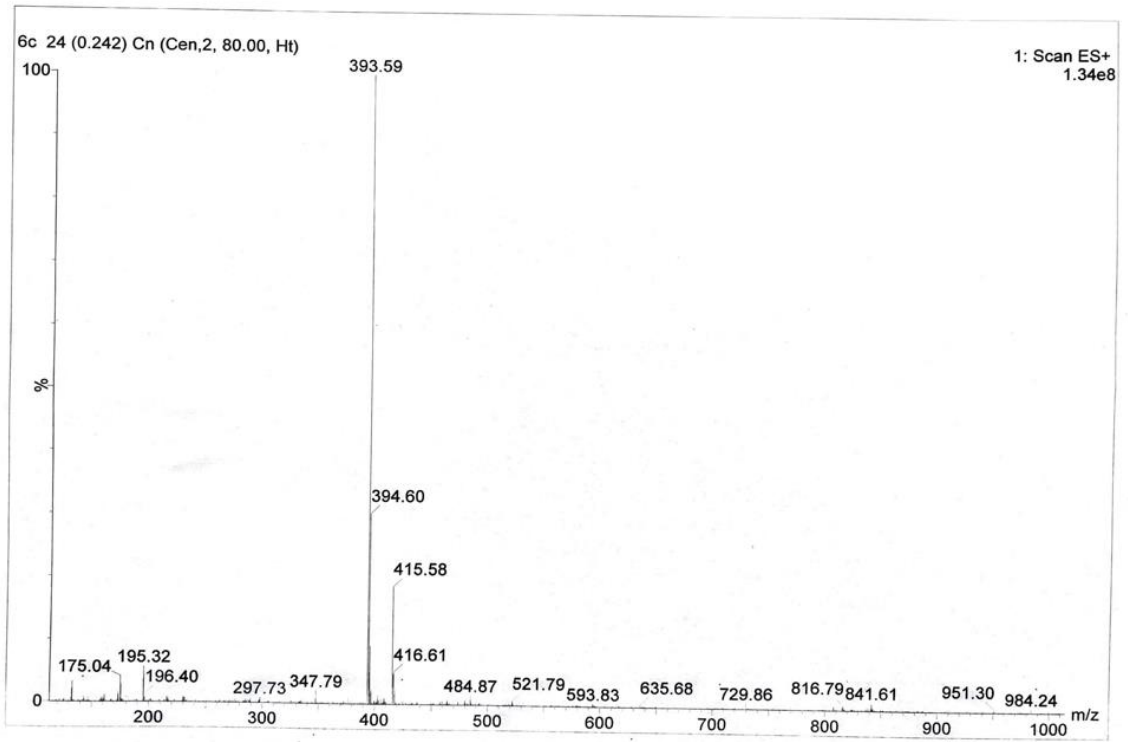
Current Data Parameters
NAME 6b
EXPNO 8
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230523
Time 19.41 h
INSTRUM Avance
PROBHD z151574_0038 (zgpg30)
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2500
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 296.9 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] waltz165
PCPD2 80.00 usec
PLW2 24.04299927 W
PLW12 0.24043000 W
PLW13 0.12093000 W

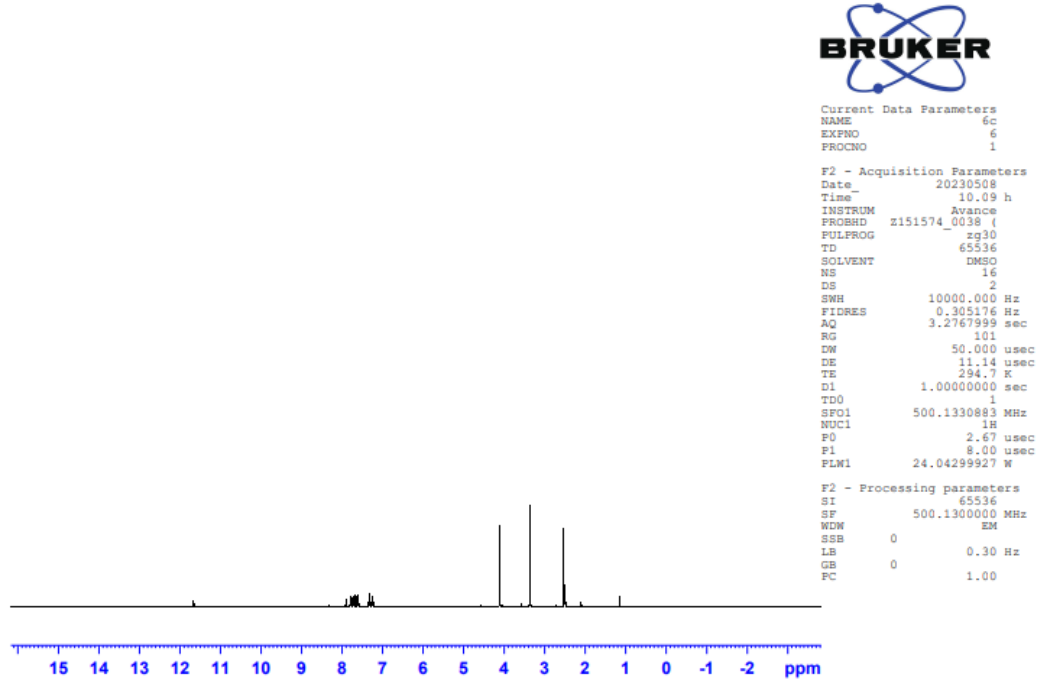
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577885 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



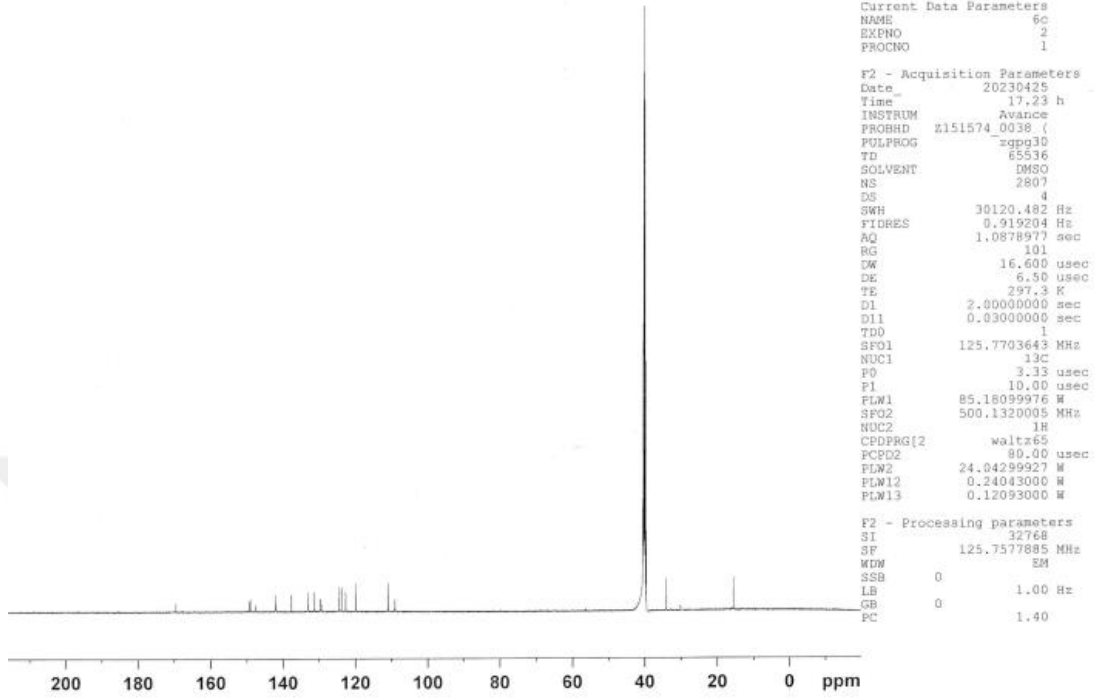
Bileşik 6b'nin ^{13}C NMR spektrumu



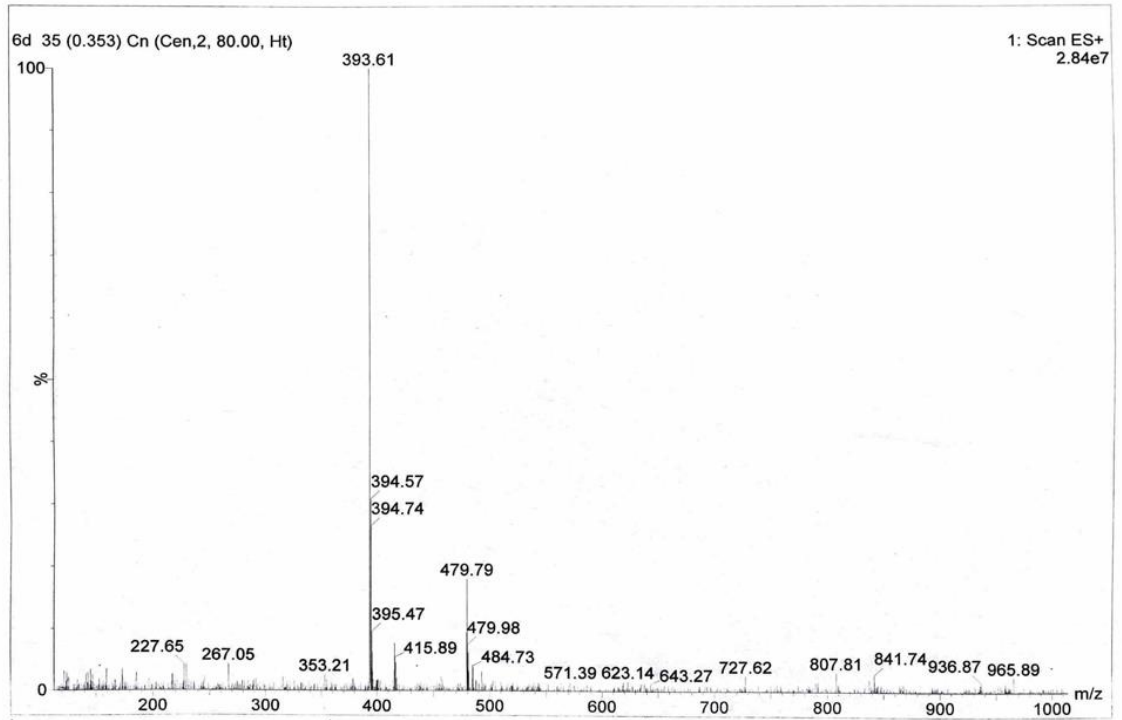
Bileşik 6c'nin kütle spektrumu



Bileşik 6c'nin ¹H NMR spektrumu



Bileşik 6c'nin ^{13}C NMR spektrumu



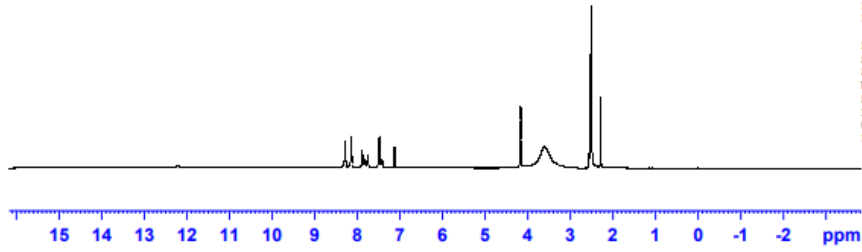
Bileşik 6d'nin kütle spektrumu



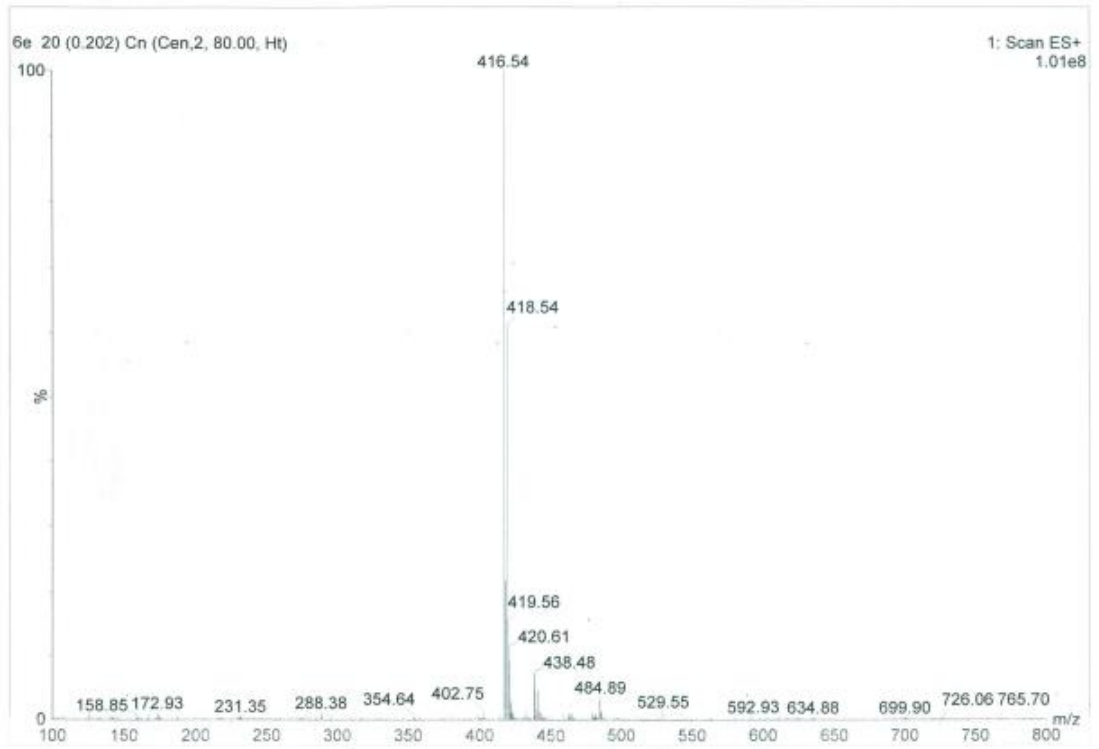
Current Data Parameters
NAME 6d
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230508
Time_ 15.11 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 294.9 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

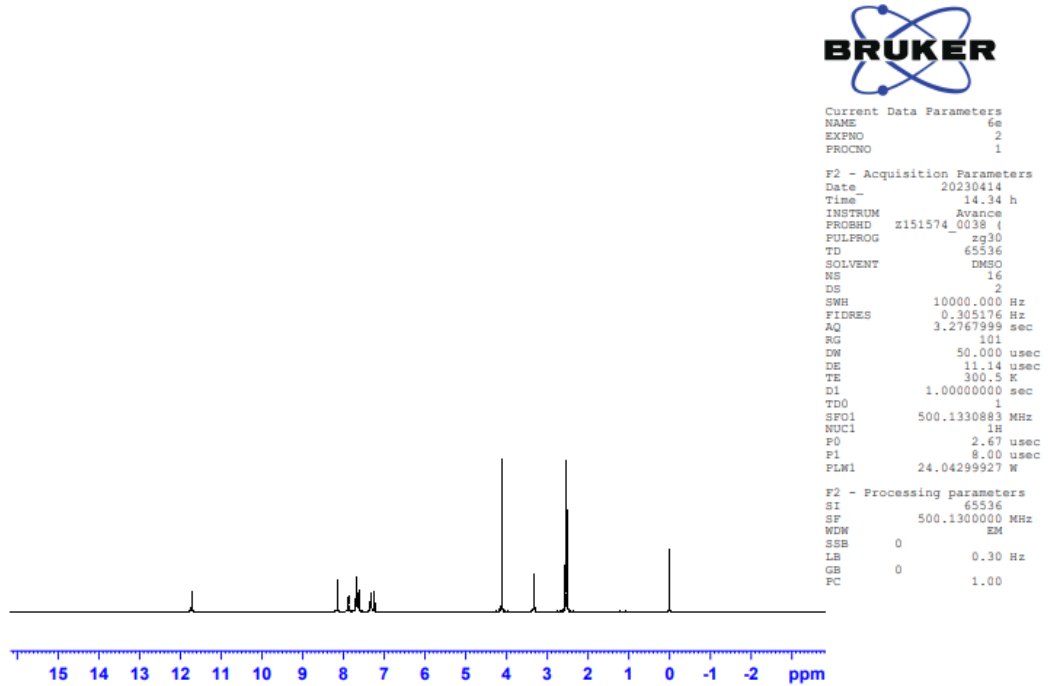
F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 500.1330000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



Bileşik 6d'nin ^1H NMR spektrumu



Bileşik 6e'nin kütle spektrumu



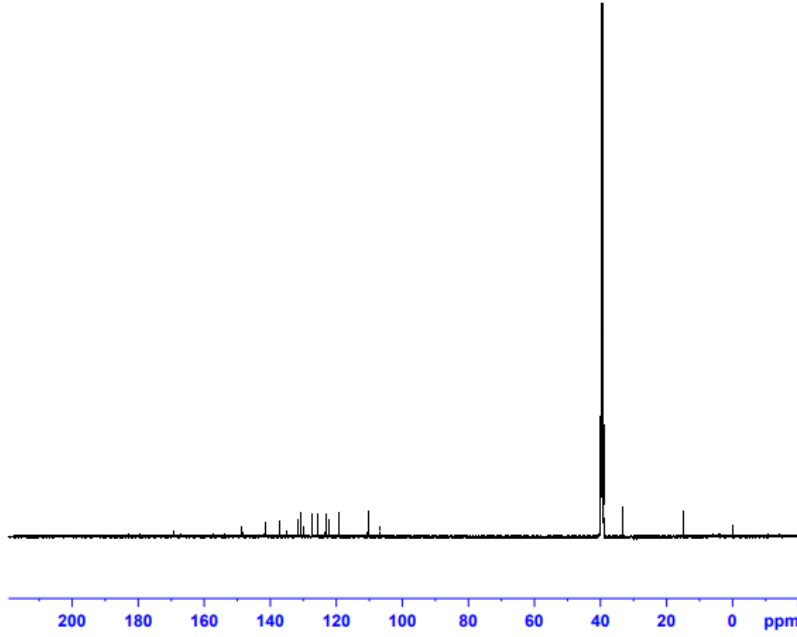
Bileşik 6e'nin ¹H NMR spektrumu



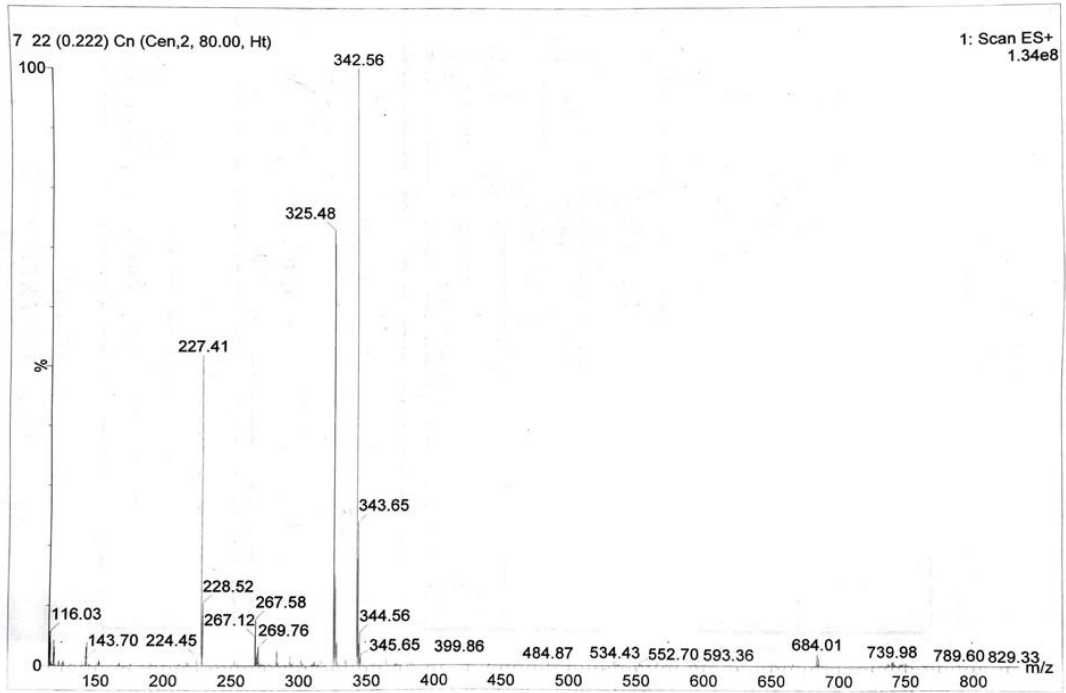
Current Data Parameters
NAME 6e
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20230414
Time 15.43 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (zpg30)
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 298.5 K
D1 2.00000000 sec
D11 0.03000000 sec
TDO 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
CPDPRG2 waltz65
FCFD2 80.00 usec
PLW2 24.04289927 W
PLW12 0.24043000 W
PLW13 0.12093000 W

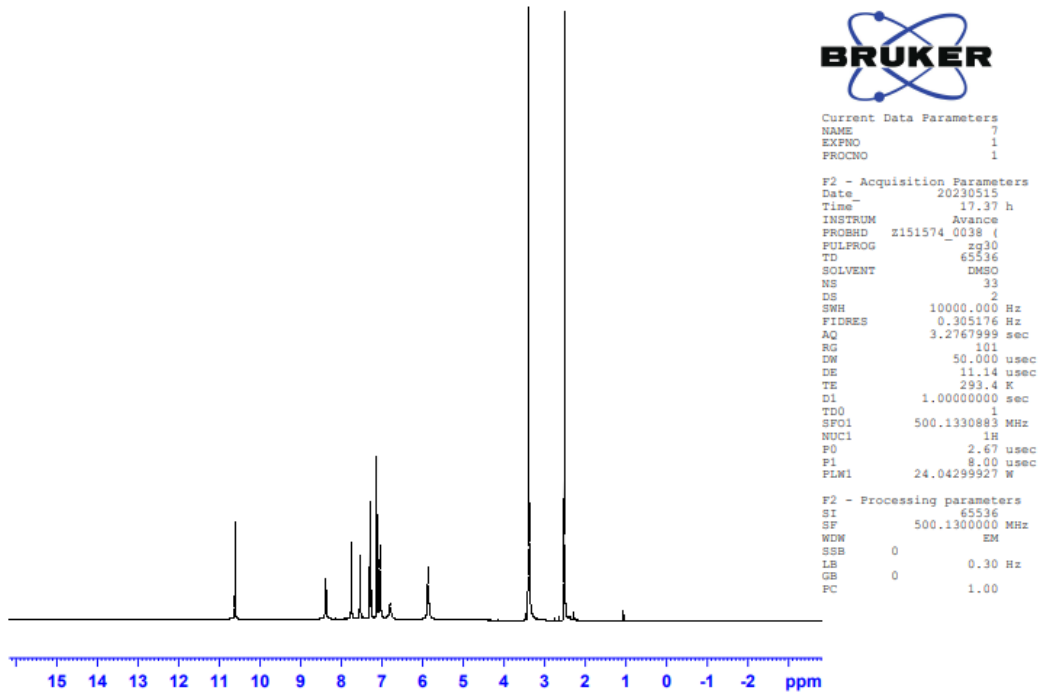
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578545 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



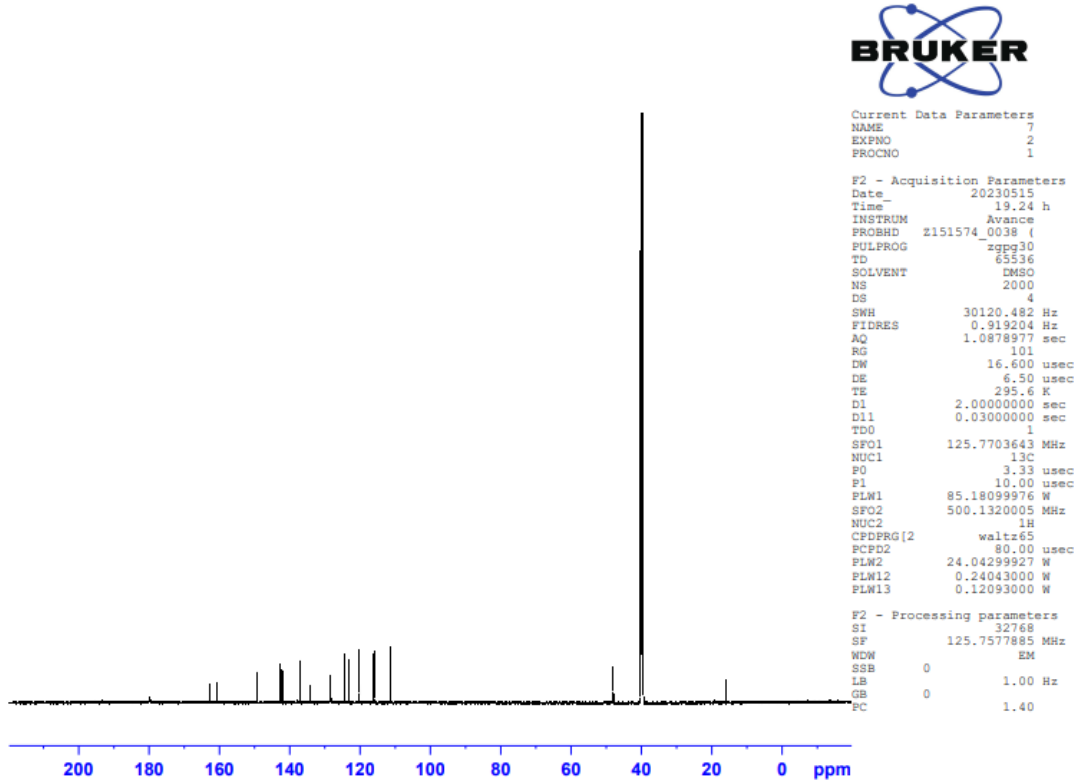
Bileşik 6e'nin ^{13}C NMR spektrumu



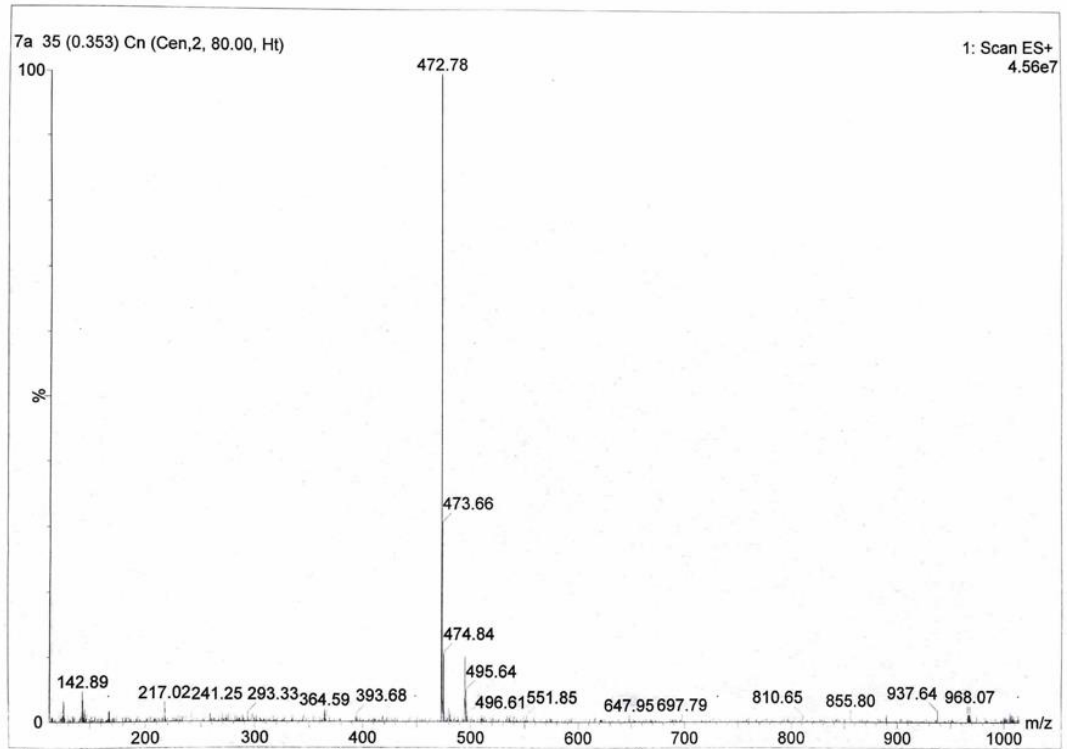
Bileşik 7'nin kütle spektrumu



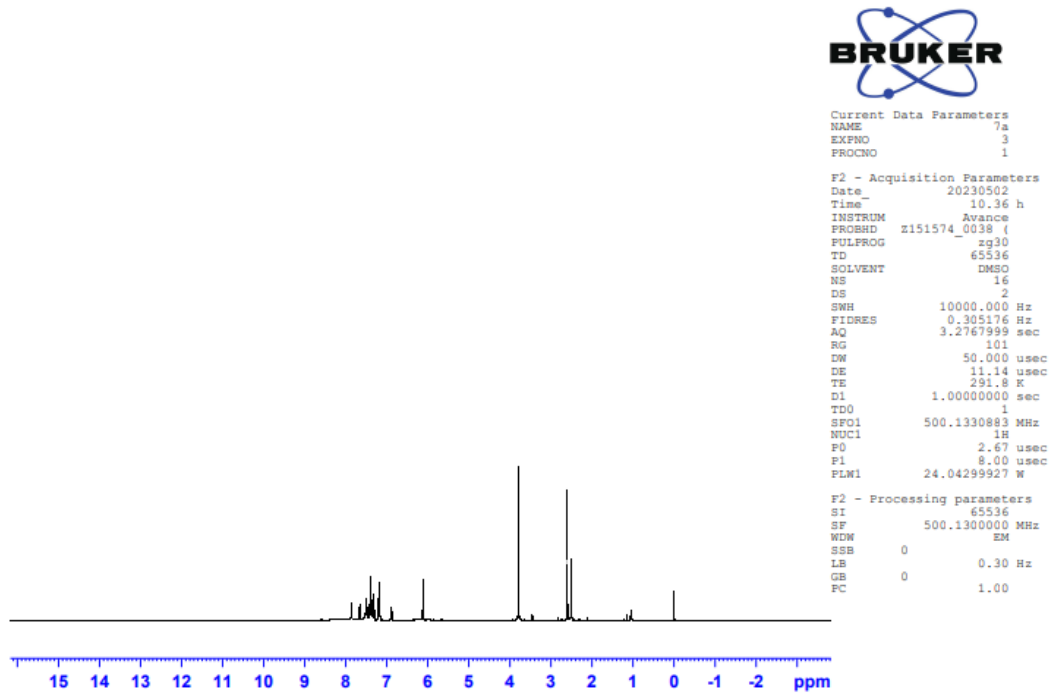
Bileşik 7'nin ^1H NMR spektrumu



Bileşik 7'nin ^{13}C NMR spektrumu



Bileşik 7a'nın kütle spektrumu



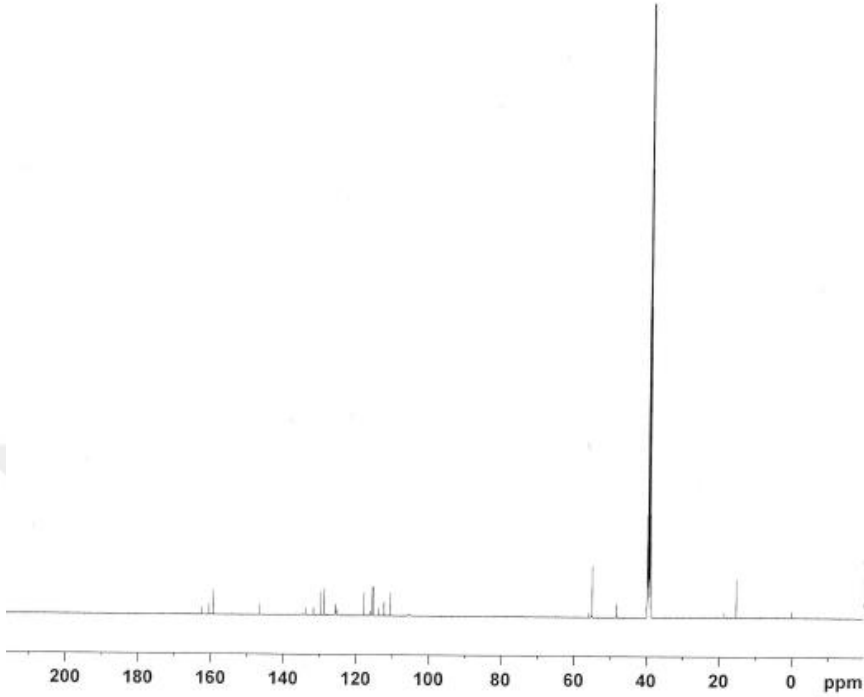
Bileşik 7a'nın ^1H NMR spektrumu



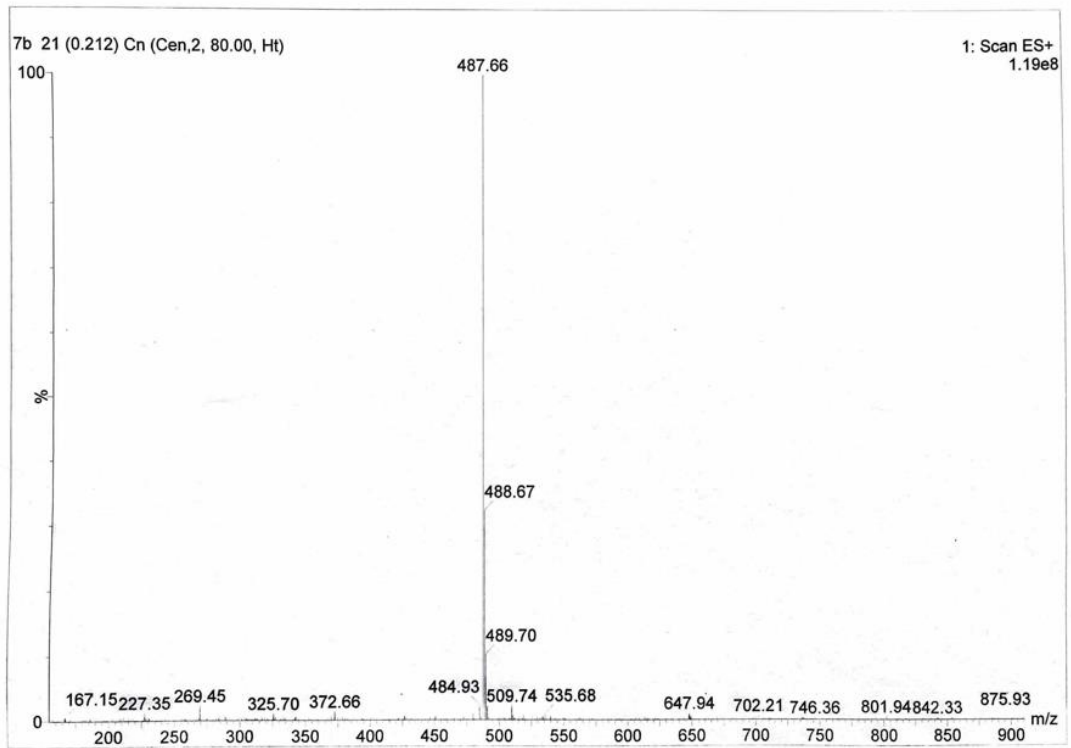
Current Data Parameters
NAME 7a
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230502
Time 13.16 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574 0038 (
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 3000
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.919204 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 101
CW 16.600 usec
DE 6.50 usec
TE 293.5 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 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
CPOPRG12 waltz165
PCPD2 80.00 usec
PLW2 24.04299927 W
PLW12 0.24043000 M
PLW13 0.12093000 M

F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578635 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



Bileşik 7a'nın ^{13}C NMR spektrumu



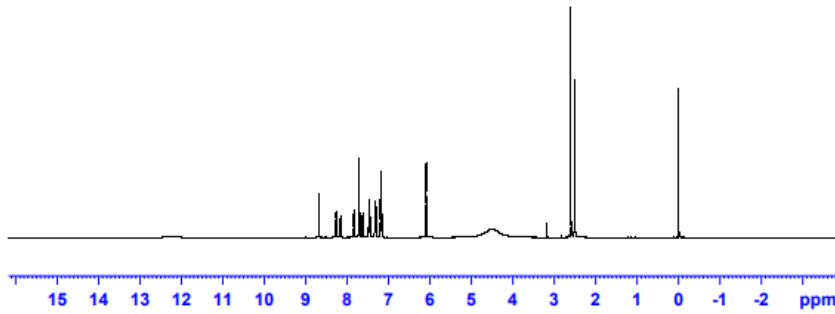
Bileşik 7b'nin kütle spektrumu



Current Data Parameters
NAME 7b
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20230502
Time 16.23 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (1
PULPROG zg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 16
DS 2
SWH 10000.000 Hz
FIDRES 0.305176 Hz
AQ 3.2767999 sec
RG 101
DM 50.000 usec
DE 11.14 usec
TE 294.2 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



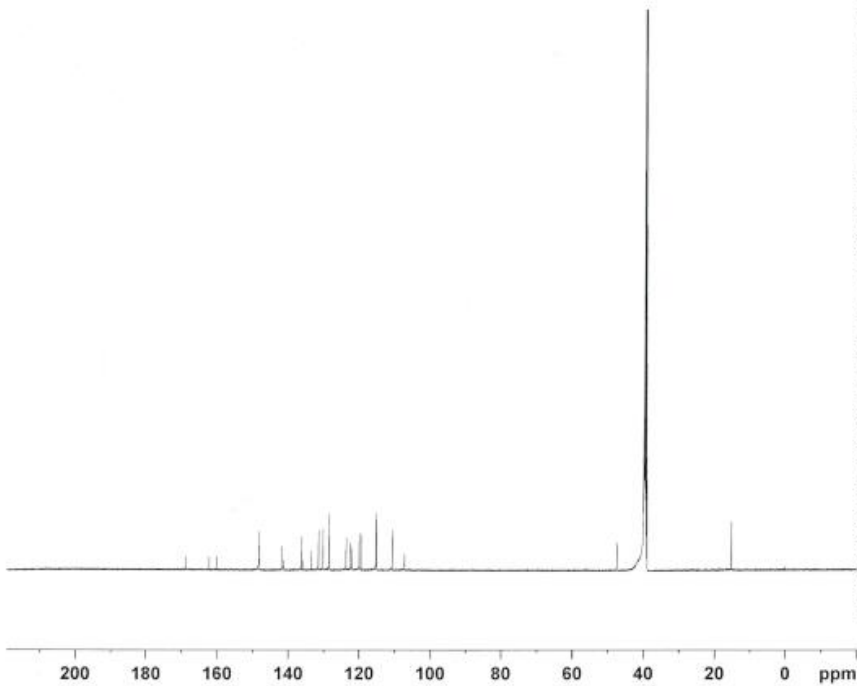
Bileşik 7b'nin ^1H NMR spektrumu



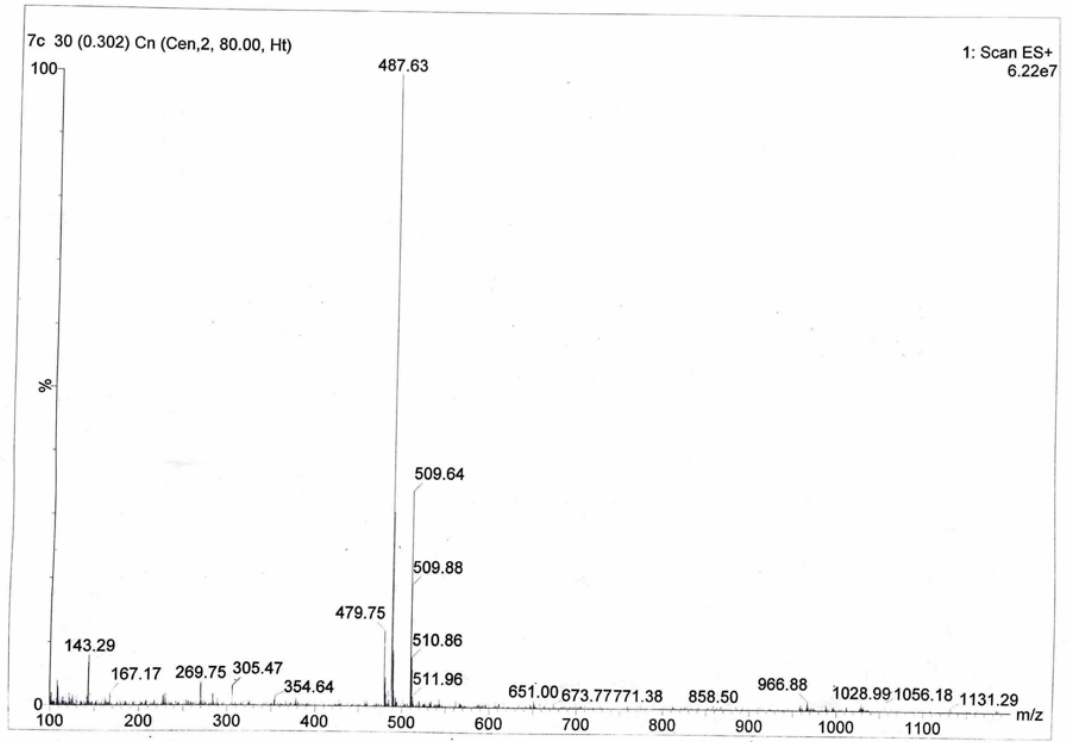
Current Data Parameters
NAME 7b
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date 20230522
Time 19.03 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (1
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 3000
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.319204 Hz
AQ 1.0978977 sec
RG 101
DM 16.600 usec
DE 6.50 usec
TE 297.7 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
CPOPRG12 waltz165
PCPD2 80.00 usec
PLW2 24.04299927 W
PLW12 0.24043000 W
PLW13 0.12093000 W

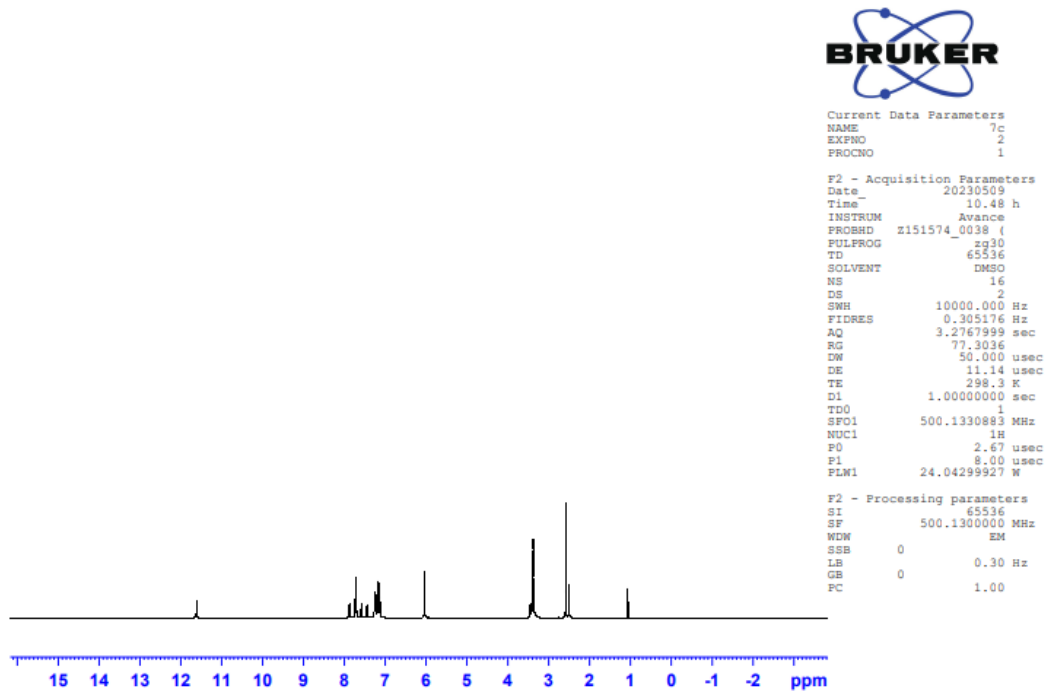
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7578585 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



Bileşik 7b'nin ^{13}C NMR spektrumu



Bileşik 7c'nin kütle spektrumu



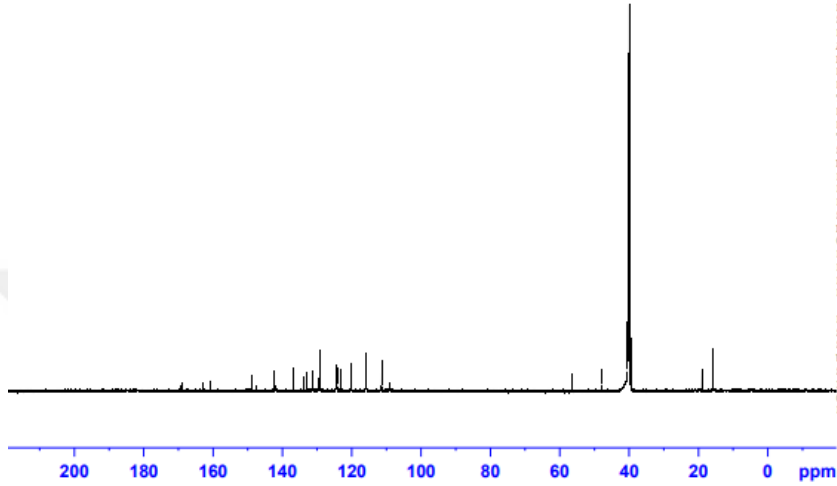
Bileşik 7c'nin ¹H NMR spektrumu



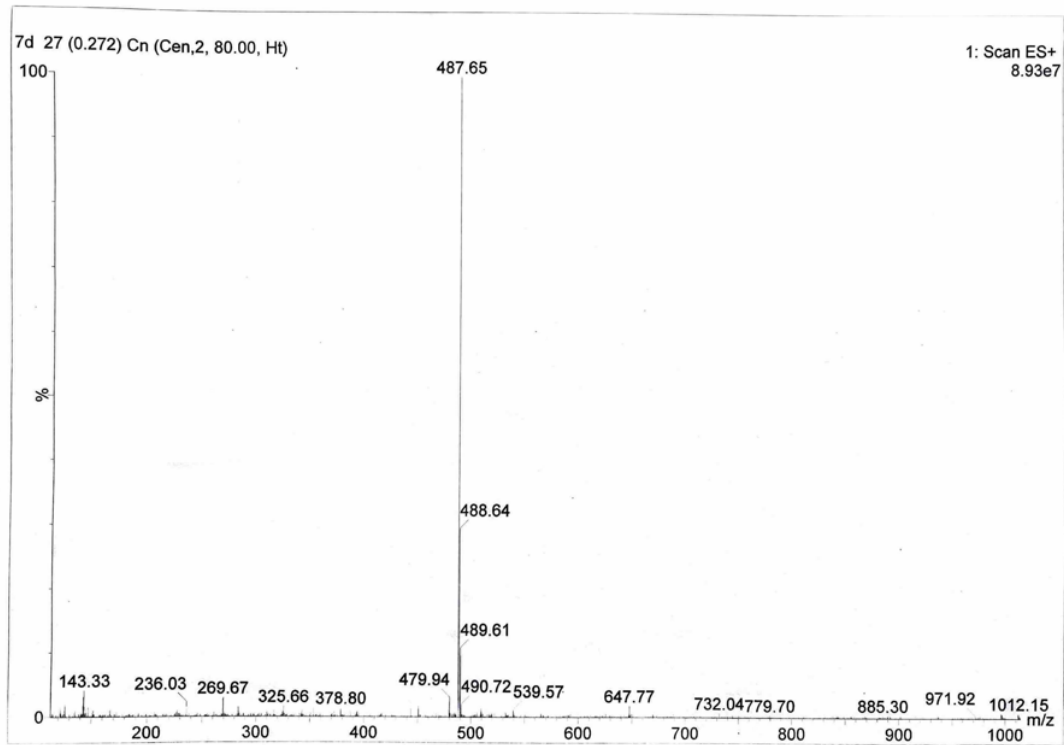
Current Data Parameters
NAME 7c
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230509
Time_ 14.14 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (zggg30
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 465
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 297.5 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
PLM1 85.18099976 W
SFO2 500.1320005 MHz
NUC2 1H
PCPD2 waltz65
PLM2 24.04299927 W
PLM12 0.24043000 W
PLM13 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



Bileşik 7c'nin ^{13}C NMR spektrumu



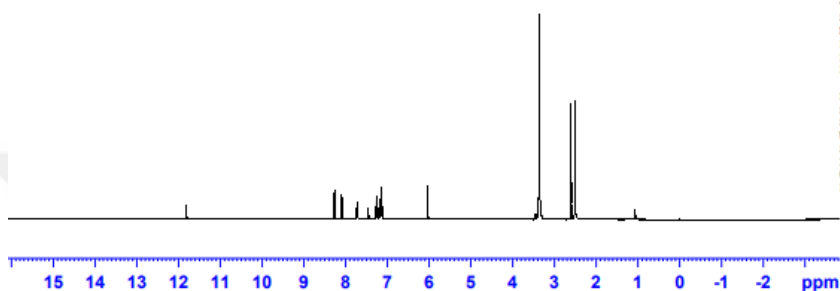
Bileşik 7d'nin kütle spektrumu



Current Data Parameters
NAME 7d
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230508
Time 10.24 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (zg30)
FULPROG 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 294.9 K
D1 1.0000000 sec
TD0 1
SFO1 500.1330883 MHz
NUC1 1H
P0 2.67 usec
P1 8.00 usec
PLN1 24.04299927 W

F2 - Processing parameters
SI 65536
SF 500.1330000 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 0.30 Hz
GB 0
PC 1.00



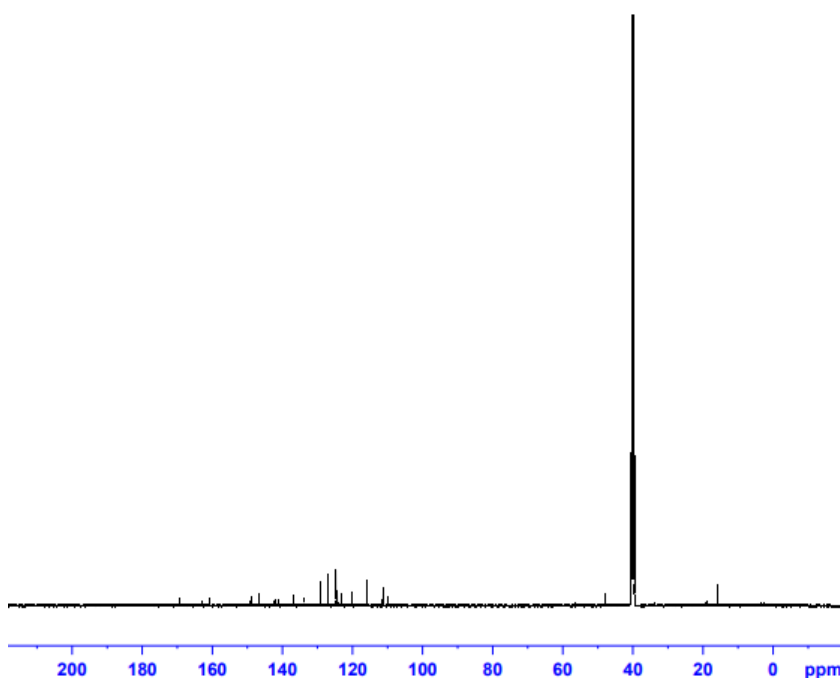
Bileşik 7d'nin ^1H NMR spektrumu



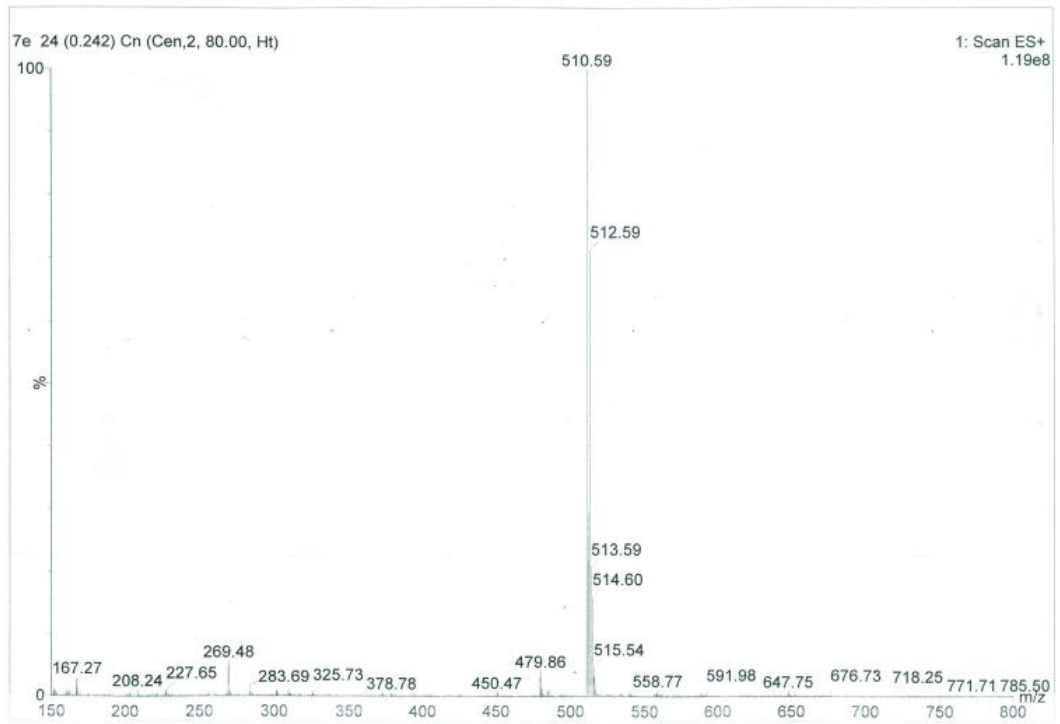
Current Data Parameters
NAME 7d
EXPNO 2
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230508
Time 12.14 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (zgpg30)
FULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2000
DS 4
SWH 30120.482 Hz
FIDRES 0.819204 Hz
AQ 1.0878977 sec
RG 101
DW 16.600 usec
DE 6.50 usec
TE 295.7 K
D1 2.0000000 sec
D11 0.0300000 sec
TD0 1
SFO1 125.7703643 MHz
NUC1 13C
P0 3.33 usec
P1 10.00 usec
PLN1 85.18099976 W
SFO2 500.1320005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG2 waltz165
PCPD2 80.00 usec
PLN2 24.04299927 W
PLN12 0.24043000 W
PLN13 0.12093000 W

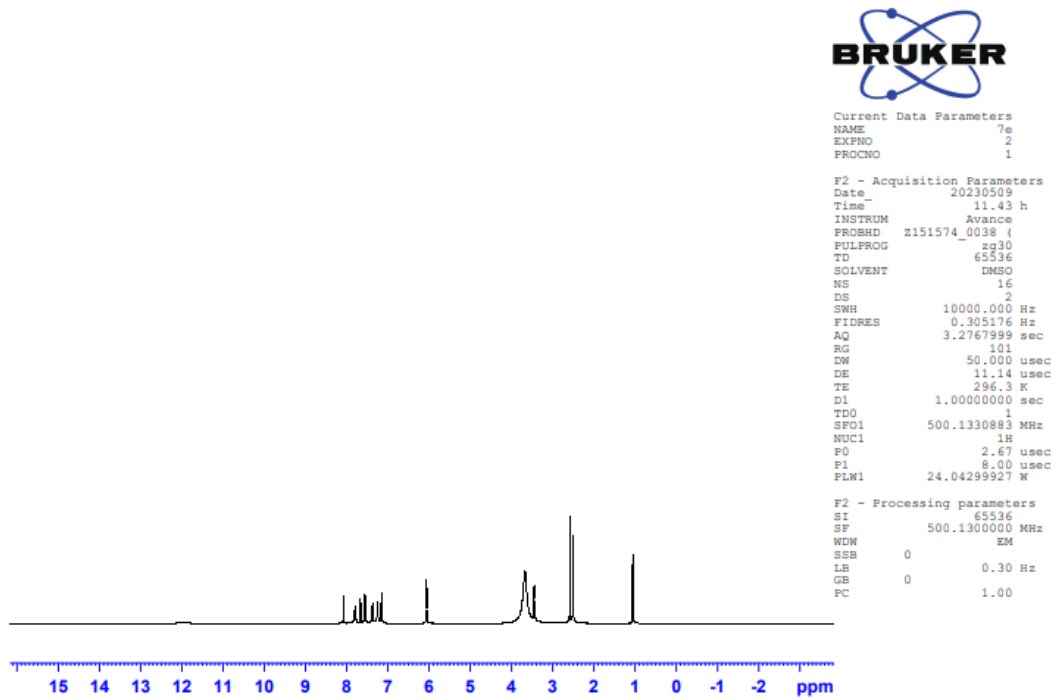
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577885 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



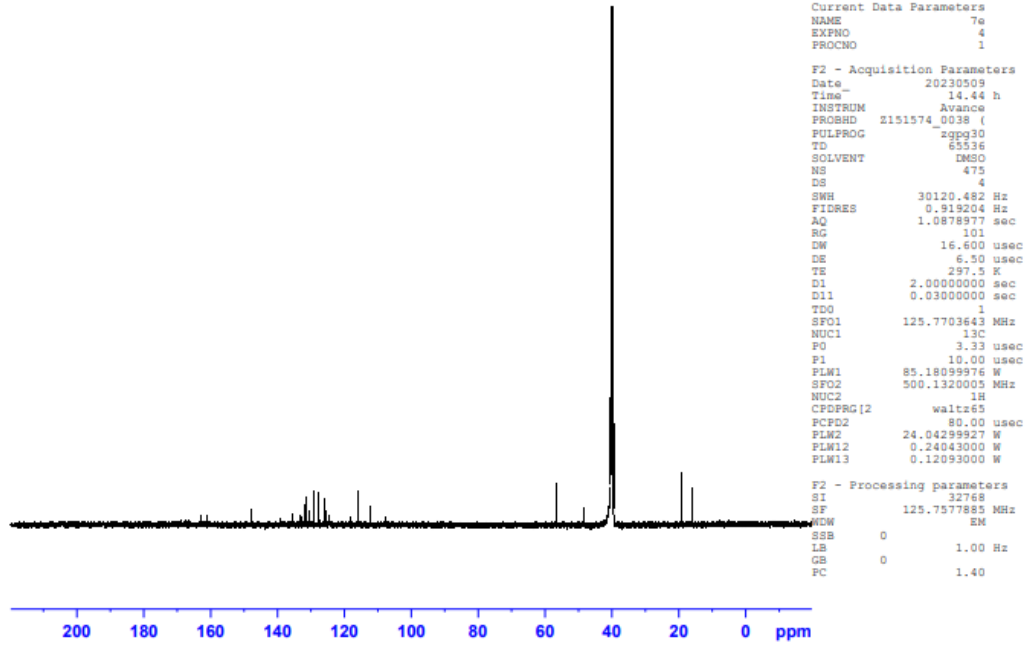
Bileşik 7d'nin ^{13}C NMR spektrumu



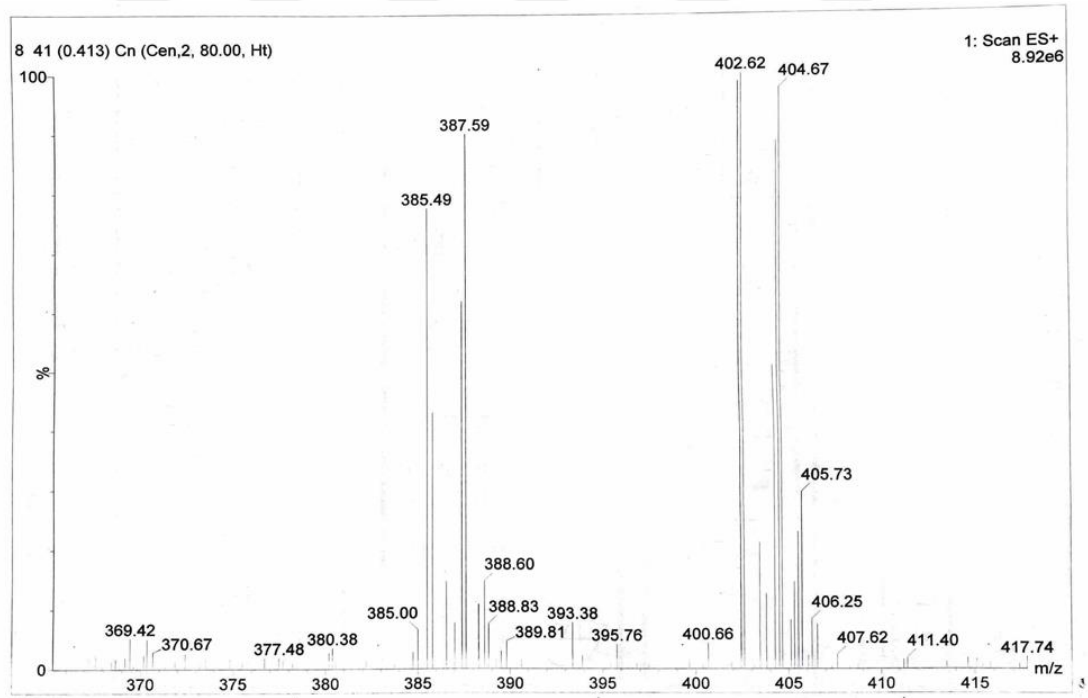
Bileşik 7e'nin kütle spektrumu



Bileşik 7e'nin ¹H NMR spektrumu



Bileşik 7e'nin ^{13}C NMR spektrumu



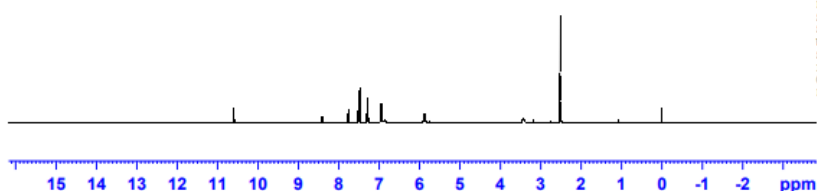
Bileşik 8'in kütle spektrumu



Current Data Parameters
NAME 8
EXPNO 4
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230517
Time 14.14 h
INSTRUM Avance
PROBHD z151574_0038 (zgg30
PULPROG zgpg30
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 295.4 K
D1 1.00000000 sec
TD0 1
SFO1 500.1330883 MHz
NUC1 1H
P0 2.67 usec
F1 8.00 usec
FLW1 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



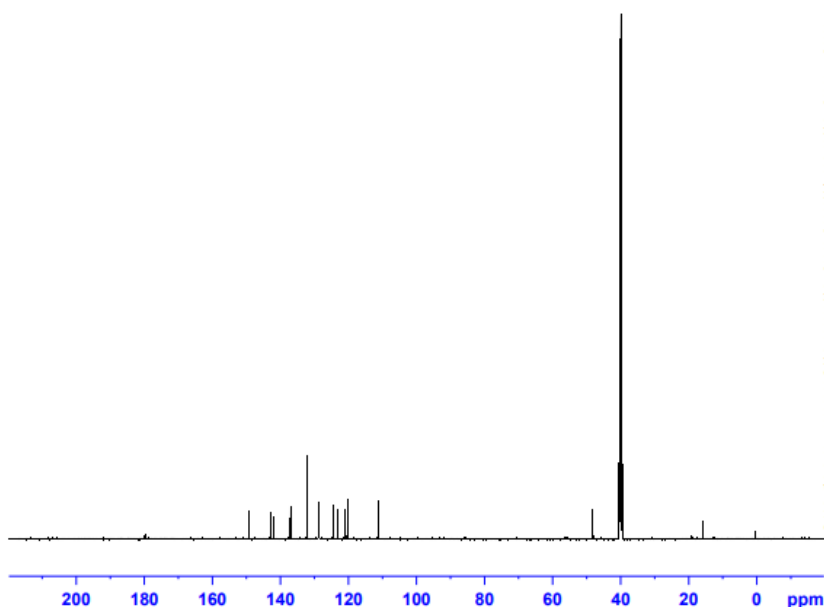
Bileşik 8'in ^1H NMR spektrumu



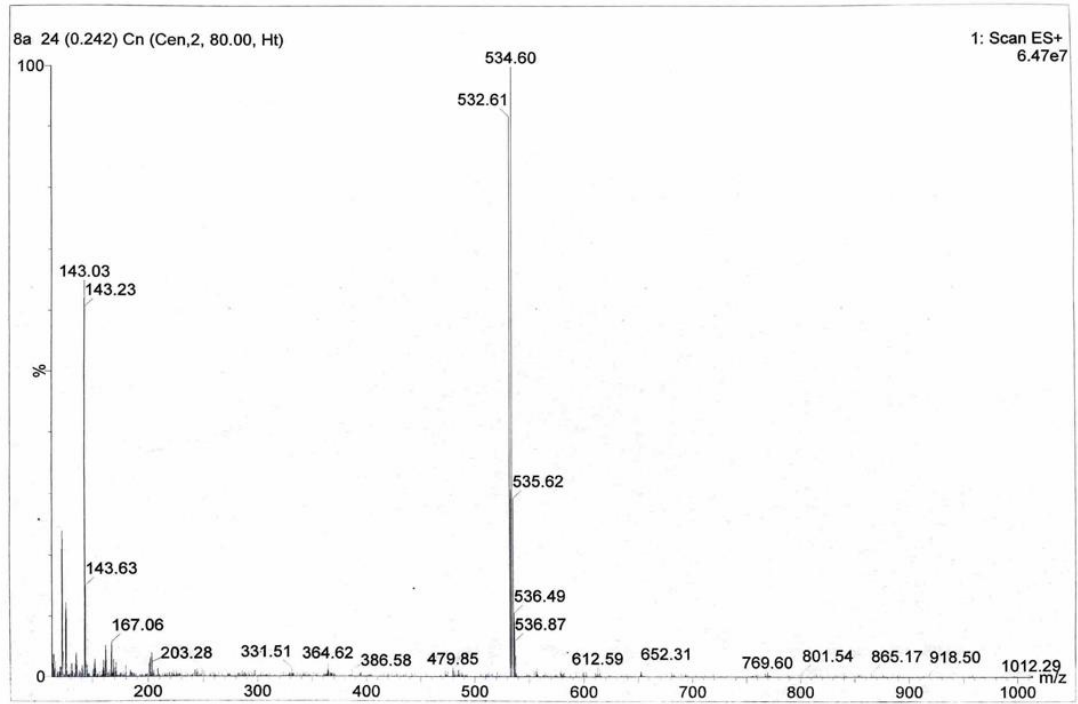
Current Data Parameters
NAME 8
EXPNO 1
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230517
Time 13.38 h
INSTRUM Avance
PROBHD z151574_0038 (zgg30
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 1225
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 297.0 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
FLW1 85.18099976 W
SFO2 500.1320005 MHz
NUC2 1H
CPDPRG[2] waltz65
PCPD2 80.00 usec
FLW2 24.04299927 W
FLW12 0.24043000 W
FLW13 0.12093000 W

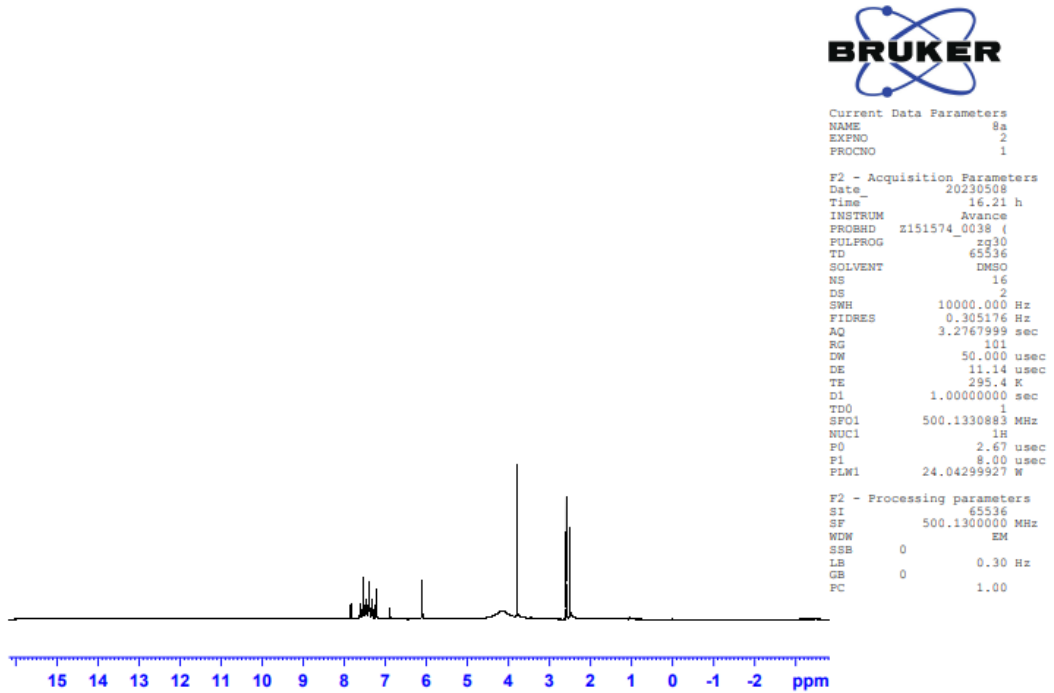
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577885 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



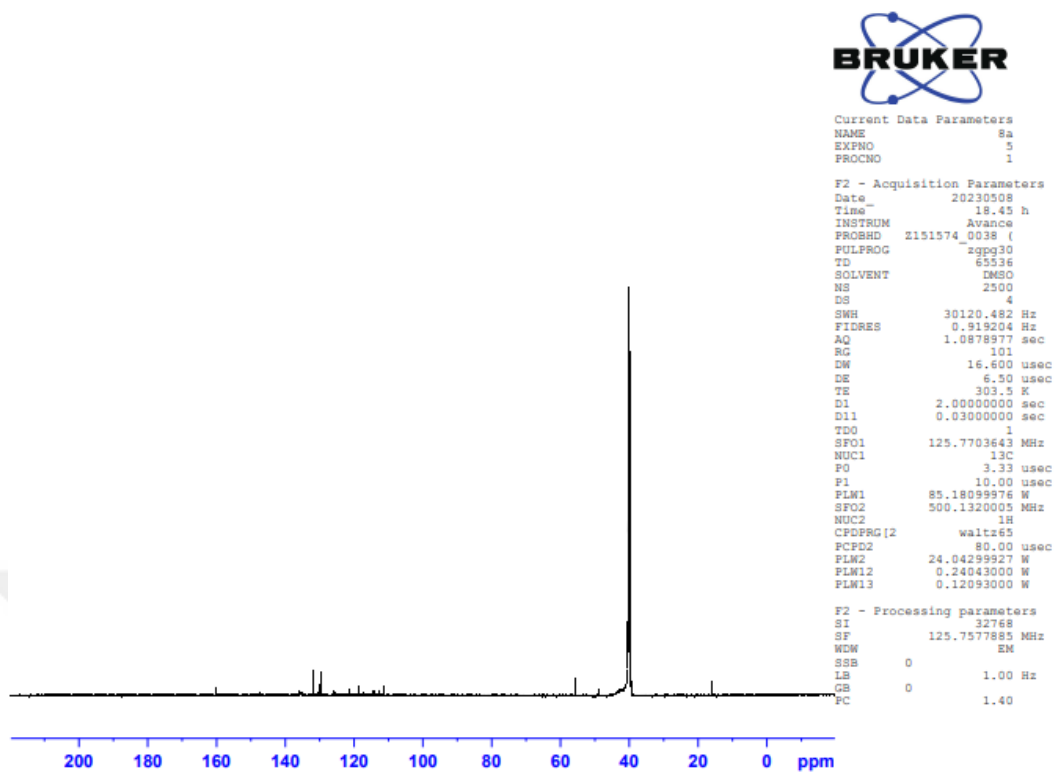
Bileşik 8'in ^{13}C NMR spektrumu



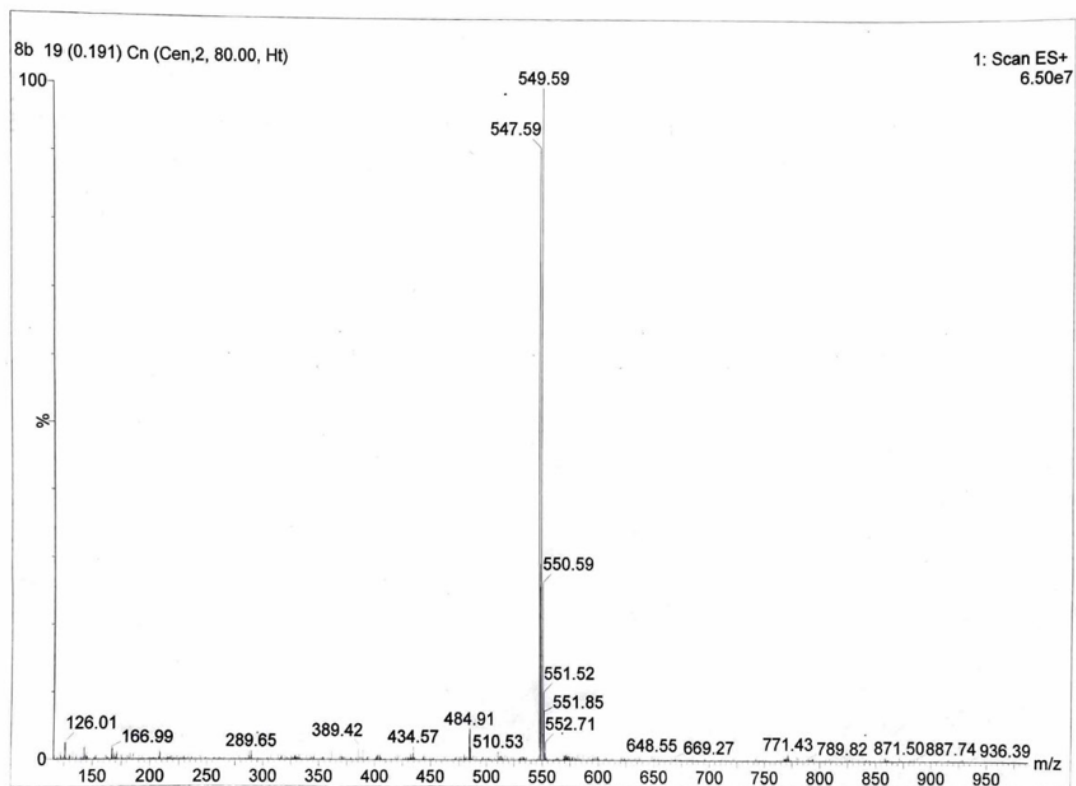
Bileşik 8a'nın kütle spektrumu



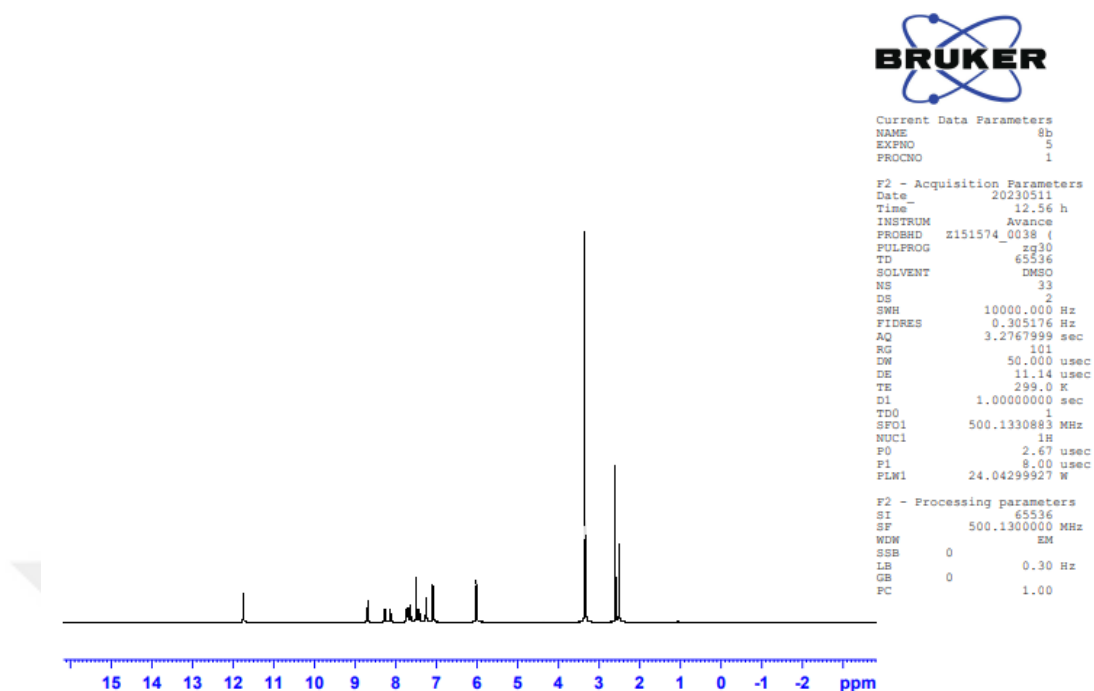
Bileşik 8a'nın ¹H NMR spektrumu



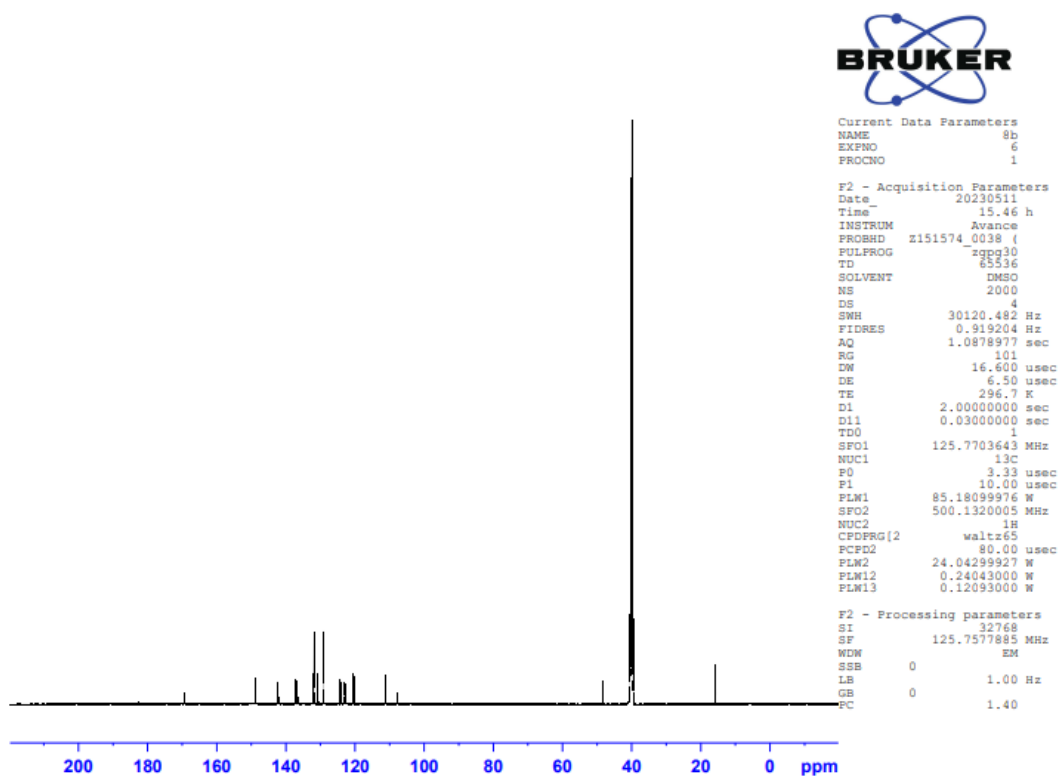
Bileşik 8a'nın ^{13}C NMR spektrumu



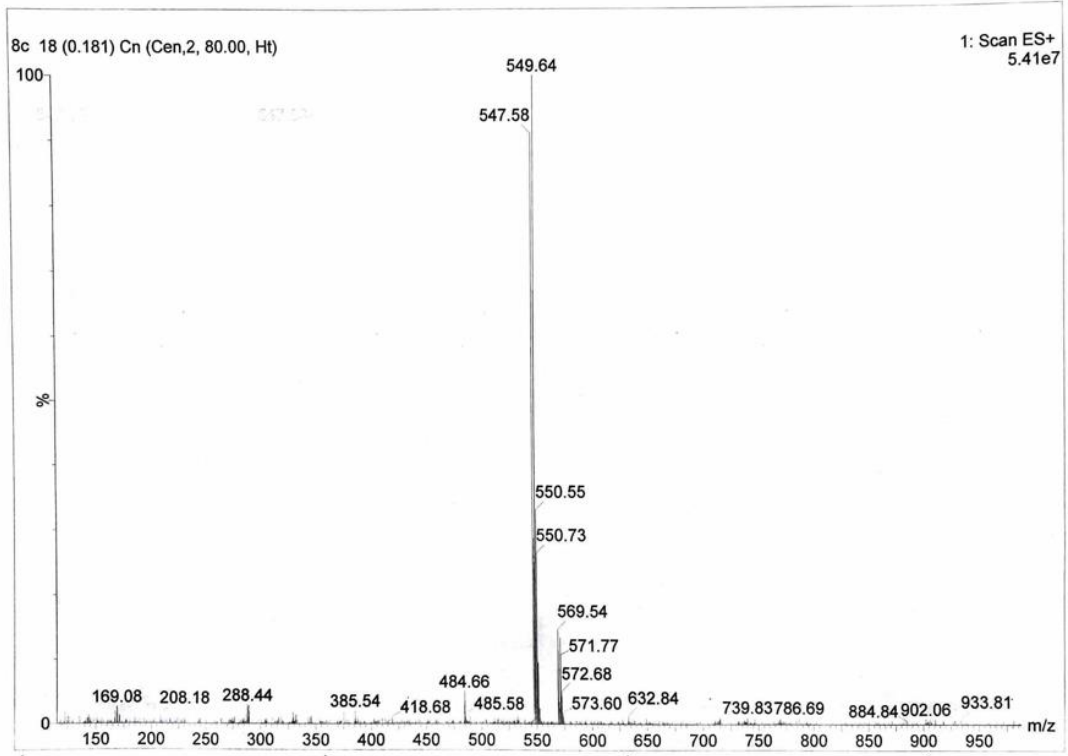
Bileşik 8b'nin kütle spektrumu



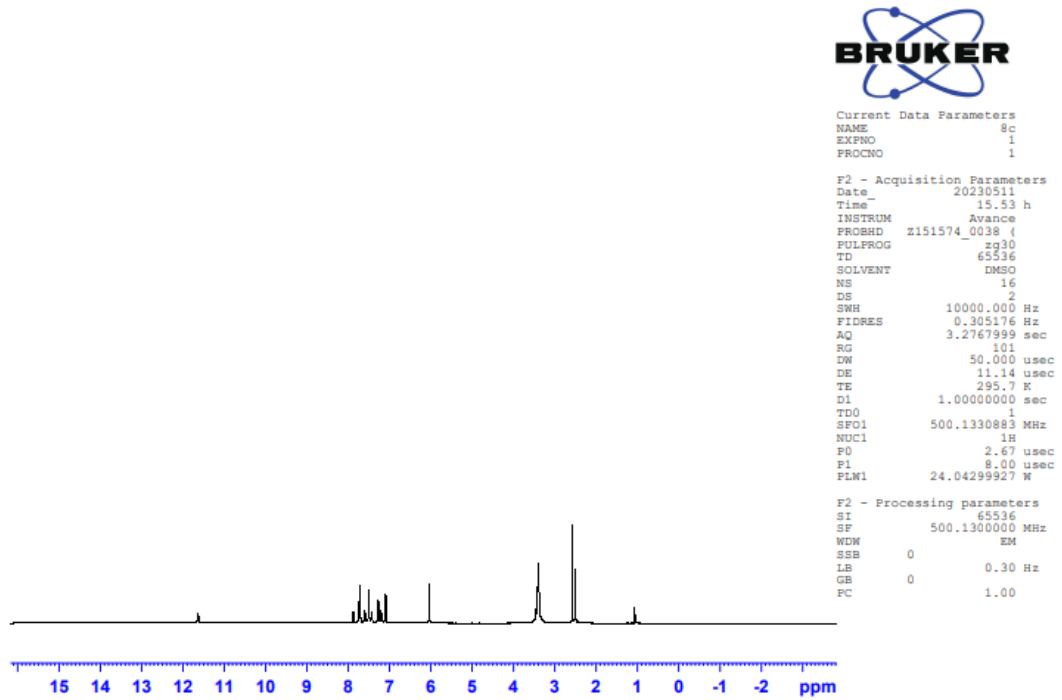
Bileşik 8b'nin ^1H NMR spektrumu



Bileşik 8b'nin ^{13}C NMR spektrumu



Bileşik 8c'nin kütle spektrumu



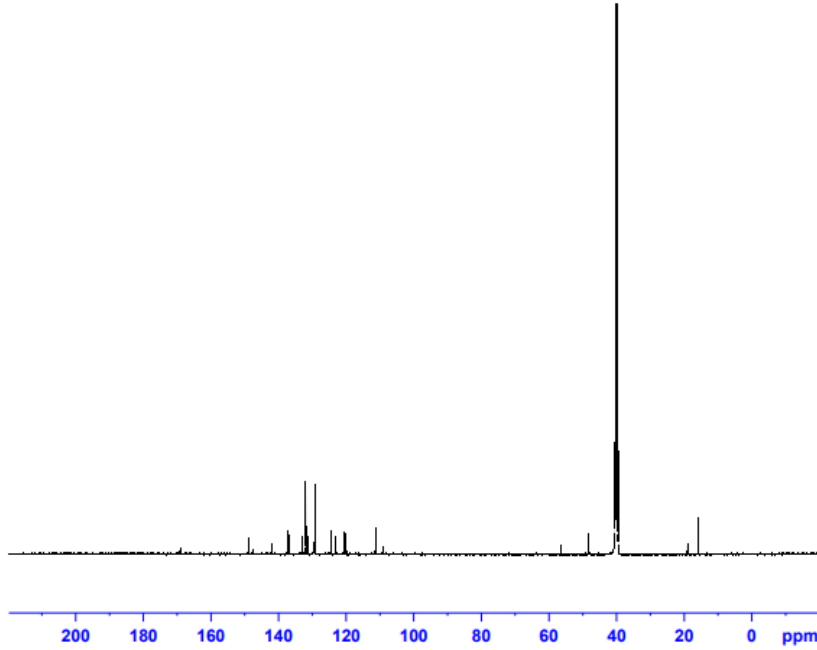
Bileşik 8c'nin ^1H NMR spektrumu



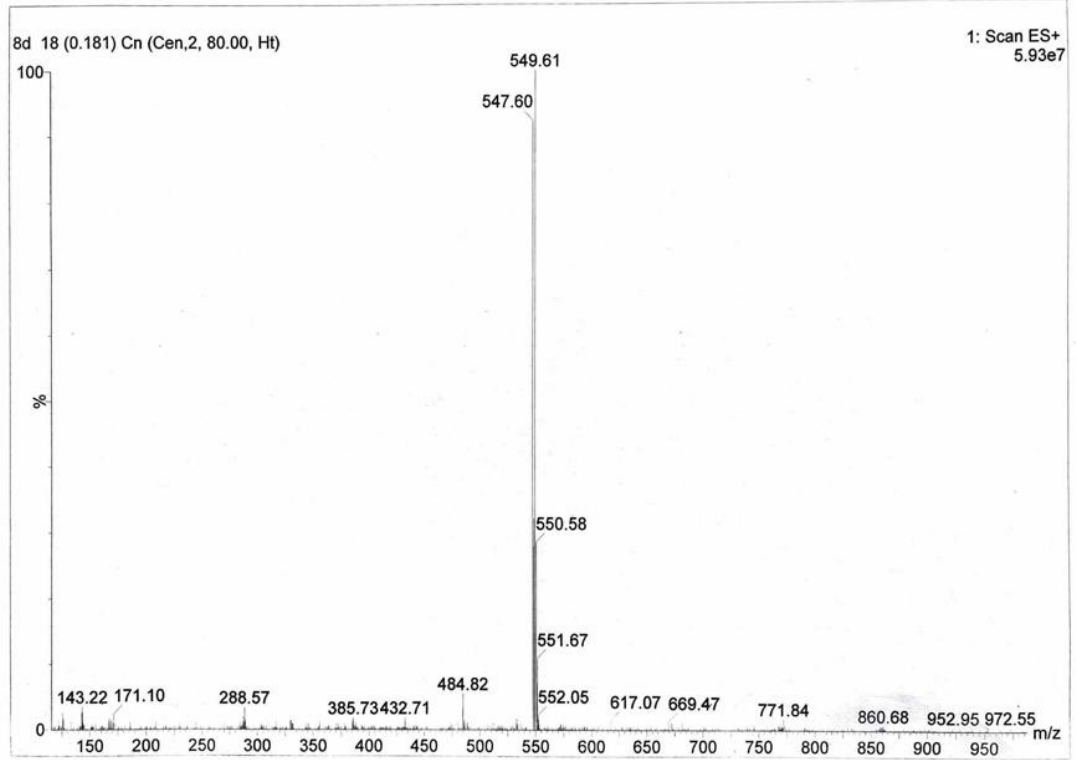
Current Data Parameters
NAME 8c
EXPNO 3
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230511
Time 18.17 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (1
PULPROG zgpg30
TD 85536
SOLVENT DMSO
NS 2500
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 296.8 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
CPDPRG2 waltz65
PCPD2 80.00 usec
PLW2 24.04299927 W
PLW12 0.24043000 W
PLW13 0.12093000 W

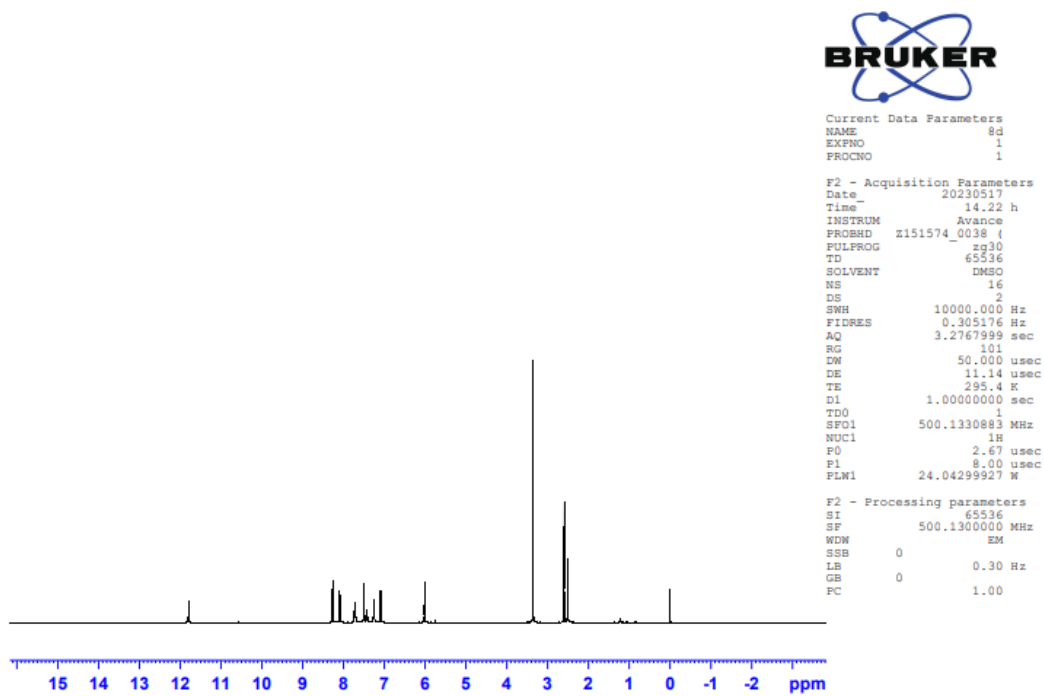
F2 - Processing parameters
SI 32768
SF 125.7577885 MHz
WDW EM
SSB 0
LB 1.00 Hz
GB 0
PC 1.40



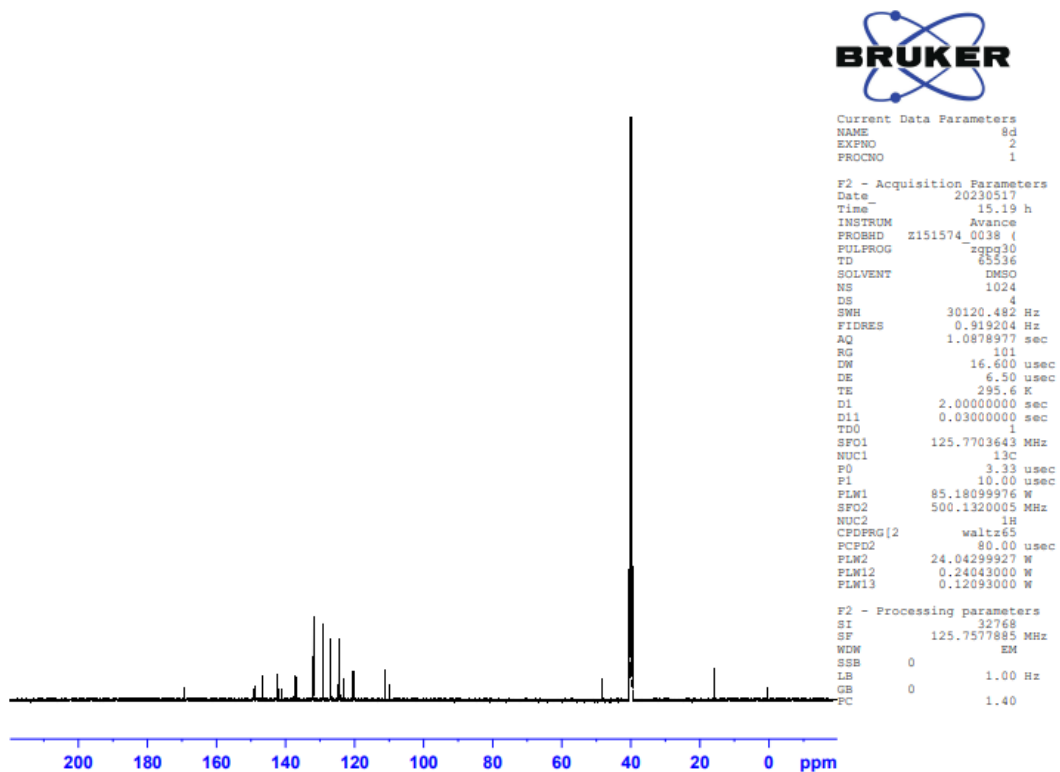
Bileşik 8c'nin ^{13}C NMR spektrumu



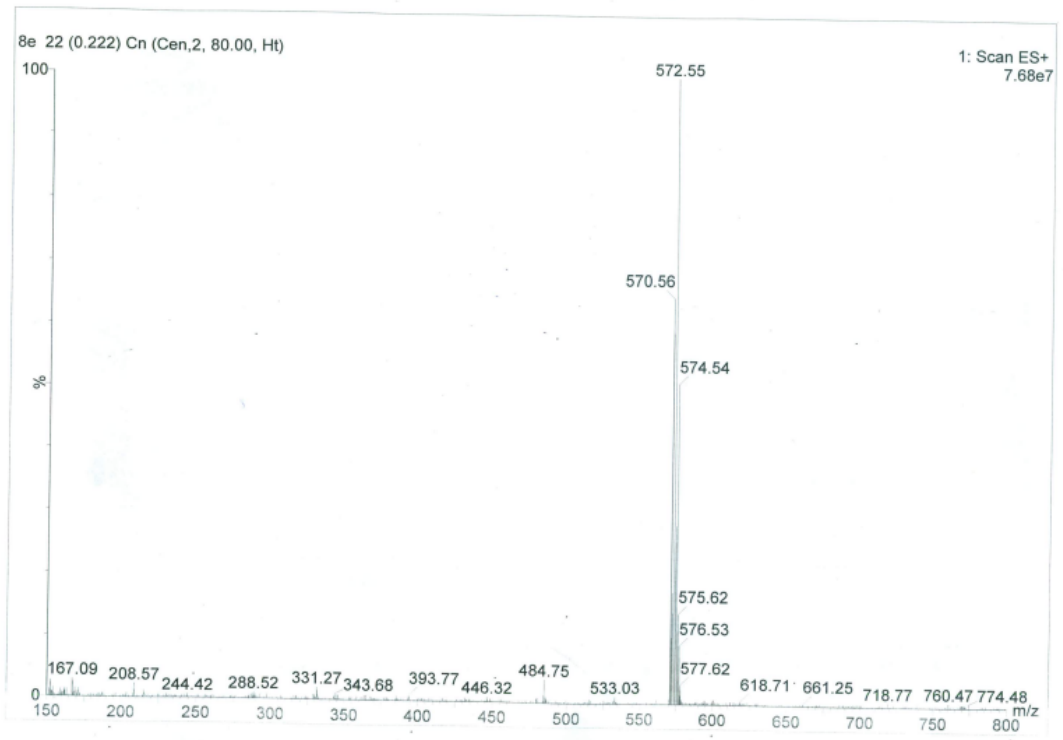
Bileşik 8d'nin kütle spektrumu



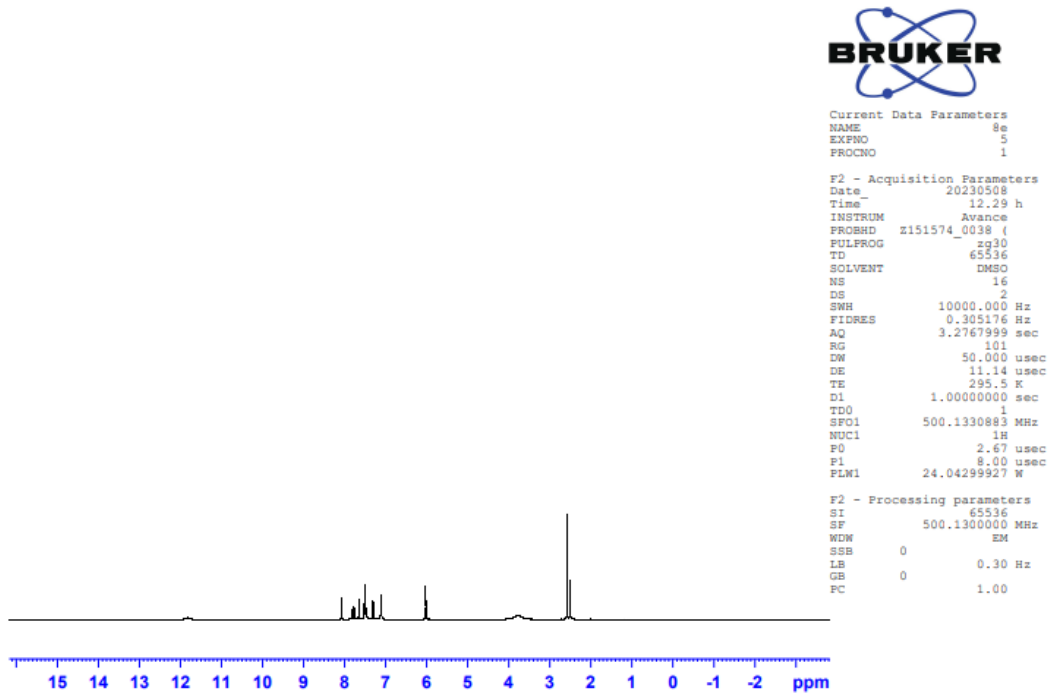
Bileşik 8d'nin ^1H NMR spektrumu



Bileşik 8d'nin ^{13}C NMR spektrumu



Bileşik 8e'nin kütle spektrumu



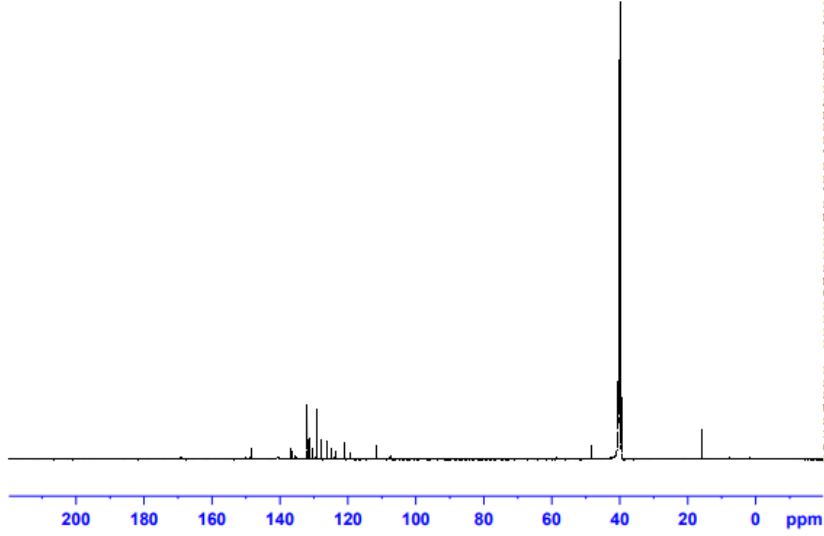
Bileşik 8e'nin ¹H NMR spektrumu



Current Data Parameters
NAME 8e
EXPNO 6
PROCNO 1

F2 - Acquisition Parameters
Date_ 20230508
Time 14.16 h
INSTRUM Avance
PROBHD Z151574_0038 (
PULPROG zgpg30
TD 65536
SOLVENT DMSO
NS 2000
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 295.8 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
CPCPRG[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



Bileşik 8e'nin ^{13}C NMR spektrumu