

**BAZI 1-(2-ARİL-2-OKZOETİL)-2-
[(MORFOLİN-4-İL)TİYOKSOMETİL]
BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ
VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Leyla Yurttas

Doktora Tezi

**BAZI 1-(2-ARİL-2-OKZOETİL)-2-
[(MORFOLİN-4-İL)TİYOKSOMETİL]
BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Leyla Yurттаş

Doktora Tezi

ANADOLU ÜNİVERSİTESİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Farmasötik Kimya Anabilim Dalı



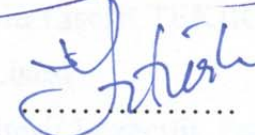


Eskişehir, Mayıs 2012

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Z. Asım KAPLANCIKLI

Bu tez çalışması, Anadolu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir (Proje No. 1103S047)

Jüri ve Enstitü Onayı

Ecz. Leyla YURTTAŞ'ın "Bazı 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması" başlıklı, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki Doktora Tezi, 11.05.2012 tarihinde, aşağıdaki jüri tarafından Anadolu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca değerlendirilerek kabul edilmiştir.

	Adı-Soyadı	İmza
Üye (Tez Danışmanı)	Prof. Dr. Z. Asım KAPLANCIKLI Anadolu Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK Medipol Üniversitesi	
Üye	Prof. Dr. Yusuf ÖZTÜRK Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç Dr. Nalan GÜNDOĞDU- KARABURUN Anadolu Üniversitesi	
Üye	Doç. Dr. Ahmet ÖZDEMİR Anadolu Üniversitesi	

Anadolu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 30.04.2012 tarih ve 13/2 sayılı kararıyla onaylanmıştır.

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü : Prof. Dr. Aydın DOĞAN




ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Leyla YURTTAŞ
Doğum tarihi ve yeri : 1984, SARIKAMIŞ
Uyruğu : T.C.
Medeni durumu : Bekar
İletişim adresleri :Uluönder Mah. Şehit Abdülkadir Fidan
Sokak No:11/15 ESKİŞEHİR
0 (222) 335 05 80/ 3783
lyurttas@anadolu.edu.tr

Eğitim Durumu

İlkokul : Kandilli Güvenç İlkokulu/ ERZURUM
Ortaokul : Hayrabolu Anadolu Lisesi/ TEKİRDAĞ
Lise : Isparta Anadolu Lisesi
Üniversite : Anadolu Üniversitesi/ Eczacılık Fakültesi
Yabancı dil(ler) : İngilizce

Mesleki Deneyim

Araştırma Görevlisi, Anadolu Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, 2006-

Üye Olunan Bilimsel Kuruluşlar

Farmasötik ve Medisinal Kimya Derneği

Yayınlar

Makaleler :

Demirayak, Ş., Kayagil, I., Yurttas, L., Aslan, R., Synthesis of some imidazolyl-thioacetyl-pyrazolinone derivatives and their antinociceptive and anticancer activities, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 25(1), 74–79 (2010).

Demirayak, Ş., Kayagil, I., Yurttas, L., Microwave supported synthesis of some novel 1,3-diarylpyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives and investigation of their anticancer activities, Eur. J. Med. Chem., 46, 411-416 (2011).

Tay, F., Yurttaş, L., Demirayak, Ş., Synthesis of some N-[4-(benzothiazole-2yl) phenyl]-2- aryloxyacetamide derivatives and their anticancer activities, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., 1–6, Early Online (2011).

Kaplancikli, Z.A., Yurttaş, L., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Özic, R., Ulusoylar-Yıldırım, S., Synthesis, antimicrobial activity and cytotoxicity of some new carbazole derivatives, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., Early Online (2012).

Yurttaş, L., Özkay, Y., Kaplancikli, Z.A., Tunalı, Y., Karaca, H., Synthesis and antimicrobial activity of some new hydrazone-bridged thiazole-pyrrole

derivatives, J. Enzyme Inhib. Med. Chem., (2012), doi 10.3109/14756366.2012.688043.

Bildiriler :

Demirayak, Ş., Kayagil, İ., Yurttaş, L., Synthesis of some 1,3-diarylpyrazino[1,2-a]benzimidazole and investigation their anticancer activities, 6th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 8-11 Temmuz, 2007, İstanbul, Turkey, PB-69, p.109.

Tay, F., Yurttaş, L., Öğretir, C., Demirayak, Ş., Bazı N-[4-(Benzotiyazol-2-il)fenilamino]-2-ariloksiasetamit türevlerinin sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması, 24. Ulusal Kimya Kongresi, 29 Haziran-02 Temmuz 2010, Zonguldak, OP201.

Demirayak, S., Yurttaş, L., The synthesis and anticancer activity of some 1,2,3-trisubstituted pyrazinobenzimidazole derivatives, 21th EFMC-ISMIC International Symposium on Medicinal Chemistry, 5-9 Eylül, 2010, Brüksel, Belçika, PC-079, p. 87.

Özkay, Y., Can, Ö.D., Demir-Özkay, Ü., Yurttaş, L., Analgesic and antiinflammatory activity of some thiazole derivatives, International Symposium on Drug Research and Development, 27-29 May 2011, Antalya, P-059, p 114.

Tay, F., Yurttaş, L., Demirayak, Ş., N-[4-(Benzotiyazol-2il)fenilamino]-2-benzazoltiyaoasetamit türevlerinin sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması, 25. Ulusal Kimya Kongresi, 27 Haziran-02 Temmuz 2011, Erzurum, OP-275, s. 300.

Kaplancıklı, Z.A., Yurttaş, L., Turan-Zitouni, G., Özdemir, A., Ozic, R., Synthesis and antimicrobial activity of some carbazole derivatives, 4th BBBB International Conference on Pharmaceutical Science, 29 Eylül-1 Ekim 2011, Bled, Slovenya, p 178.

Bilimsel Etkinlikler

Projeler :

Bazı süstitüe benziliden-auron veya auron analogu bileşiklerin sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması (2007) Proje No: 050301, Araştırmacı.

Bazı 2-(4-süstitüeamino fenil)benzotiyazol türevlerinin sentezi ve antikanser etkilerinin saptanması (2008) Proje No: 200819010 (Osmangazi Üniversitesi), Araştırmacı.

Bazı 1,2,3-trisüstitüe pirazino benzimidazol türevlerinin sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması (2009) Proje No: 070335, Araştırmacı (Y. Lisans Projesi).

Bazı piridil süstitüe tiyazolil-triazol türevlerinin sentezi ve antimikrobiyal etkilerinin araştırılması, (2010) Proje No: 200819010 (Osmangazi Üniversitesi), Araştırmacı.

Bazı 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol türevlerinin sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması, Proje No: 1103S047 (2011) Araştırmacı (Doktora Projesi).

ÖNSÖZ

Hazırlamış olduğum bu doktora teziyle ilgili yaptığım bütün çalışmalar boyunca her alanda desteklerini esirgemeyen, tez danışman hocalarım Sayın Prof. Dr. Zafer Asım Kaplancıklı'ya ve Sayın Prof. Dr. Şeref Demirayak'a

Sentezlenen bileşiklerin etki testlerinin ve analizlerinin BİBAM'da yapılmasına olanak tanıyan Sayın Doç. Dr. Lütfi Genç'e,

Bileşiklerin aktivite testlerini çalışan Biyokimya Anabilim Dalı üyesi Yrd. Doç. Dr. Gülşen Akalın Çiftçi ve Farmakoloji Ana Bilim Dalı doktora öğrencisi Uzman Eczacı Şafak Yıldırım Ulusoylar'a,

Çalışmamda bana her konuda destek olan Yrd. Doç. Dr. Yusuf Özkay'a ve Farmasötik Kimya Anabilim Dalı'ndaki değerli hocalarıma ve arkadaşlarıma,

Bileşiklerin kütle spektroskopisi analizlerinin yapılmasını sağlayan Uzman Biyolog Fatih Göger'e,

Bu çalışmayı yapma imkanı veren Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na,

Ve en önemlisi eğitim ve çalışma hayatım boyunca maddi ve manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen ve her zaman yanımda olan canım annem, babam ve kardeşime,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

BAZI 1-(2-ARİL-2-OKZOETİL)-2-[(MORFOLİN-4-İL)TİYOKSOMETİL]BENZİMİDAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ VE ANTİKANSER ETKİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Bu çalışmada, bazı yeni 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol türevlerinin sentezi ve antikanser etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Bunun için, 2-(klorometil)benzimidazolden, Willgerodt-Kindler reaksiyonu ile 2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol oluşturulmuş, daha sonra bu bileşik bazı 2-bromo asetofenon türevleriyle, aseton içinde potasyum karbonat varlığında reaksiyona sokularak, sonuç bileşikleri elde edilmiştir. Bileşiklerin yapıları; FT-IR ve ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve MS spektral analiz verileri yardımıyla aydınlatılmıştır.

Bileşiklerin antikanser aktiviteleri, C6, MCF-7 ve A549 tümör hücreleri üzerinde MTT, BrdU yöntemi kullanılarak ve akım sitometrisi ile ölçülmüştür. Test sonuçlarına göre bileşiklerin MCF-7 ve C6 hücrelerine A549 hücrelerinden daha fazla aktivite gösterdiği ve aralarında en aktif bileşiklerin 6, 7, 9 ve 12 olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca fenil halkası üzerinde 4-kloro sübstitüenti taşıyan bileşik 9'un C6 ve A549 hücrelerine standart ilaçlar Cisplatin ve Doksorubisin'den daha aktif olduğu gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: benzimidazol, Willgerodt-Kindler reaksiyonu, antikanser aktivite.

**SYNTHESIS AND ANTICANCER ACTIVITY OF SOME 1-(2-ARYL-2-
OXOETHYL)-2-[(MORPHOLINE-4-YL)THIOXOMETHYL]
BENZIMIDAZOLE DERIVATIVES**

ABSTRACT

The synthesis of some new 1-(2-aryl-2-oxoethyl)-2-[(morpholine-4-yl)thioxomethyl]benzimidazole derivatives and investigation of their anticancer activities were aimed in this work. Thus, 2-[(morpholine-4-yl)thioxomethyl]benzimidazole was synthesized from 2-(chloromethyl)benzimidazole by Willgerodt-Kindler reaction, then it was reacted with some 2-bromoacetophenone derivatives in acetone in the presence of potassium carbonate to give final products. The structure of the compounds obtained were elucidated by using FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and MS spectral data analysis results.

Anticancer activity studies of the compounds were evaluated against C6, MCF-7 ve A549 tumor cell lines. The activity of the compounds were measured with MTT, BrdU method and using flow cytometry. According to the activity results, it was observed that the compounds showed greater activity on MCF-7 and C6 cells than A549 cells and the most active compounds were 6, 7, 9 and 12. It was also seen that the compound 9 bearing 4-chloro substituent on phenyl ring, had greater activity on C6 and A549 cell lines comparing with standard drugs Cisplatin and Doxorubicin.

Key Words: benzimidazole, Willgerodt-Kindler reaction, anticancer activity.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

ÖZGEÇMİŞ	i
ÖNSÖZ	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
ÇİZELGELER DİZİNİ	xiv
SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ	xv
GİRİŞ ve AMAÇ	1
KAYNAK BİLGİSİ	7
Benzimidazol Halkası Hakkında Genel Bilgi	7
2-Süstitüe Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri	8
<i>Karboksilik Asitler ve Türevleriyle (Ester, Amit, Asit Anhidrit, Nitril) Sentezi</i>	9
<i>Aldehit ve Ketonlarla Sentezi</i>	11
<i>İminoeterler ve Amidinlerle Sentezi</i>	13
<i>Açillenmiş o-Nitroarilaminle Sentezi</i>	13
Benzimidazol Türevleri ve Antikanser Etkileri Üzerine Yapılmış Çalışmalar	14
Tiyoamid Yapısı Hakkında Genel Bilgi	23
Tiyoamidlerin Genel Sentez Yöntemleri	24
<i>Willgerodt-Kindler Reaksiyonu ile Sentezleri</i>	24
<i>Lawesson Reajanı ve Fosfor Pentasülfür ile Sentezleri</i>	28
<i>Diğer Yöntemler</i>	29
Morfolin Halkası Hakkında Genel Bilgi	30
GEREÇLER	32
Kullanılan Maddeler	32
Kullanılan Aletler	33
Elde Edilen Bileşiklerin Analizi	34
<i>Erime Noktası Tayini</i>	34
<i>FT-IR Spektroskopisi</i>	34
<i>NMR Spektroskopisi</i>	34
<i>MS Spektroskopisi</i>	34
YÖNTEMLER	35
Genel Sentez Yöntemleri	35
<i>Yöntem a-Bromoasetofenonların Genel Elde Edilme Yöntemi</i>	35
<i>Yöntem B : 2-(Klorometil)benzimidazolün Eldesi</i>	35
<i>Yöntem C : 1H-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Eldesi</i>	35
<i>Yöntem D : 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Türevlerinin Eldesi</i>	35
Antikanser Etki Testleri	36
<i>Yöntem E : Hücre Kültürlerinin Hazırlanması</i>	36
<i>Yöntem F : Sitotoksisite (MTT) Deneyi</i>	36
<i>Yöntem G : DNA Sentez İnhibisyonu Deneyi</i>	37
<i>Yöntem H : Akım Sitometrisi ile Apoptozisin Belirlenmesi</i>	37

BULGULAR ve TARTIŞMA	38
Sentez Çalışmaları	38
<i>α-Bromoasetofenon</i>	38
<i>3'-Metoksi-2-bromoasetofenon</i>	38
<i>3'-Kloro-2-bromoasetofenon</i>	38
<i>3'-Floro-2-bromoasetofenon</i>	39
<i>3'-Nitro-2-bromoasetofenon</i>	39
<i>4'-Metil-2-bromoasetofenon</i>	39
<i>4'-Metoksi-2-bromoasetofenon</i>	40
<i>4'-Bromo-2-bromoasetofenon</i>	40
<i>4'-Kloro-2-bromoasetofenon</i>	40
<i>4'-Floro-2-bromoasetofenon</i>	40
<i>2',4'-Dimetil-2-bromoasetofenon</i>	41
<i>3',4'-Dimetoksi-2-bromoasetofenon</i>	41
<i>2',4'-Dikloro-2-bromoasetofenon</i>	41
<i>2',5'-Dikloro-2-bromoasetofenon</i>	42
<i>3',4'-Dikloro-2-bromoasetofenon</i>	42
<i>3',4'-Difloro-2-bromoasetofenon</i>	42
<i>2-(Klorometil)benzimidazol</i>	43
<i>1H-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol</i>	43
<i>1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 1)</i>	46
<i>1-[2-(3-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 2)</i>	50
<i>1-[2-(3-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 3)</i>	54
<i>1-[2-(3-Florofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 4)</i>	58
<i>1-[2-(3-Nitrofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 5)</i>	62
<i>1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 6)</i>	66
<i>1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 7)</i>	70
<i>1-[2-(4-Bromofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 8)</i>	74
<i>1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 9)</i>	78
<i>1-[2-(4-Florofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 10)</i>	82
<i>1-[2-(2,4-Dimetilfenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 11)</i>	86
<i>1-[2-(3,4-Dimetoksifenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 12)</i>	90
<i>1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 13)</i>	94
<i>1-[2-(2,5-Diklorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 14)</i>	98

<i>1-[2-(3,4-Diklorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 15)</i>	102
<i>1-[2-(3,4-Diflorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 16)</i>	106
Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi	110
Spektral Verilerin Değerlendirilmesi	112
<i>FT-IR Bulguları</i>	112
<i>NMR Bulguları</i>	113
<i>MS Bulguları</i>	114
Antikanser Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi	114
<i>MTT Deneyi Sonuçlarının Değerlendirilmesi</i>	114
<i>Hücre Çoğalma Deneyi Sonuçlarının Değerlendirilmesi</i>	125
<i>Akım Sitometrisi ile Apoptozis Sonuçlarının Değerlendirilmesi</i>	133
SONUÇ ve ÖNERİLER	137
KAYNAKLAR	138

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL NO ve ADI	SAYFA	
Şekil 1	Benzimidazol Halkası Taşıyan Antikanser Bileşikler	3
Şekil 2	İmidazol ve Pürin Yapısı Taşıyan Bazı Antikanser İlaçlar	4
Şekil 3	1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-süstitüe Benzimidazol ve İmidazol Türevleri	5
Şekil 4	Gefitinib'in Kimyasal Yapısı	5
Şekil 5	1-(2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Türevleri	6
Şekil 6	Benzimidazol Bileşiğinin Kimyasal Yapısı	7
Şekil 7	Benzimidazol Halkasının Tautomer Formları	7
Şekil 8	Benzimidazol Halkası Taşıyan İlaç Molekülleri	8
Şekil 9	2-(Klorometil)benzimidazolün Phillips Yöntemi ve Tiyonil Klorür ile Eldesi	9
Şekil 10	2-Metilbenzimidazolün Asetik anhidrit ve Etil Asetat ile Eldesi	9
Şekil 11	2-(2'-Hidroksietil)benzimidazol Eldesi	10
Şekil 12	2-(Klorometil)benzimidazolün Bentonit ve IR ile Eldesi	10
Şekil 13	2-(6-Florokroman-2-il)-1H-benzimidazol Eldesi	10
Şekil 14	2-(Klorometil)benzimidazolün Etil-2-kloroasetat ile Eldesi	11
Şekil 15	2,2'-Bisbenzimidazolilmetan Eldesi	11
Şekil 16	2-Süstitüe Benzimidazollerin Aldehitlerle Eldesi	11
Şekil 17	2-Süstitüe Benzimidazollerin Ketonlarla Eldesi	12
Şekil 18	2-Süstitüe Benzimidazollerin Sodyummetabisülfid ve Aldehitlerle Eldesi	12
Şekil 19	6,6'-Bisbenzimidazolün Aldehitlerle Sentezi	13
Şekil 20	2-Benzilbenzimidazolün İminoeterlerle Eldesi	13
Şekil 21	2-Benzilbenzimidazolün Amidinlerle Eldesi	13
Şekil 22	4-Metil-2-asetanilitle 2,5(6)-Dimetilbenzimidazol Eldesi	14
Şekil 23	2-Nitroanilin Türevlerinden 2-Süstitüe Benzimidazol Eldesi	14
Şekil 24	2-(2-Merkaptoetil)benzimidazol Türevlerinin Eldesi	15
Şekil 25	3-(p-Klorofenil)-2,3-dihidro-3-hidroksitiazolo[3,2-a]-benzimidazol-2-asetik asit	15
Şekil 26	Tilomisol (WY-18,251) Bileşiği	16
Şekil 27	1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-asetil/ariloilbenzimidazol Türevlerinin Eldesi	16
Şekil 28	1-Metilen-2,3-disüstitüepirazino[1,2-a]benzimidazol Türevlerinin Eldesi	17
Şekil 29	2-(1-Benzimidazolil)-4-morfolino-1,3,5-triazin ve 2-(1-Benzimidazolil)-4-morfolino-pirimidin Türevleri	18
Şekil 30	2-Metiltiyo-5-aminobenzimidazol-4,7-dion ve 2-(2-piridil)-5-(dimetilamino)benzimidazol-4,7-dion Bileşikleri	18
Şekil 31	Piridoimidazol ve İmidazokinon Kalıntıları Taşıyan Bisbenzimidazol Türevleri	18
Şekil 32	Metil 2-[2-(2-hidroksifenil)-1,3-benzoksazol-4-il]-1H-benzimidazol-4-karboksilat	19

Şekil 33	6-kloro-1H-(benzo[d]imidazol-2-il) metil [(E)-2-(4-kloro-3-metilfenil)-1-etenil] sülfon	19
Şekil 34	2-Dimetilamino-4,5,6,7-tetrabromo-1H-benzimidazo ve 4,5,6,7-tetrabromo-2- triflorometilbenzimidazol	19
Şekil 35	Pirolobenzodiazepin Kalıntısı Taşıyan 2,5-disüstitüe Benzimidazol Türevleri	20
Şekil 36	2'-(2-Benziloksi-fenil)-1H,1'H-[2,4]-bibenzoimidazolil-4-karboksilikasit Metil Ester	20
Şekil 37	5-Metilkarboksilat-2-feniltiyometilbenzimidazol	20
Şekil 38	Benzimidazol-6,9-dion Türevleri	21
Şekil 39	2-Kloro-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidrobenzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-karboksaldehit	21
Şekil 40	2-Süstitüe Benzimidazol-4,7-dion Türevleri	22
Şekil 41	3-(N-Metilpirolil)-2-benzimidazolil-akrilonitril ve Analogu	22
Şekil 42	1-[(5 (veya 6-)-Karboksi-1H-benzimidazol-2-)ilmetil]piridinyum Klorür ve Ligandıyla Yapılan Bakır Kompleksi	23
Şekil 43	2-[4,5-Dihidro-5-(3,4,5-trimetoksifenil)izoksazol-3-il]-1H-benzimidazol	23
Şekil 44	Tiyoamitlerin Rezonans Formları	23
Şekil 45	Tiyoamit Yapısı Taşıyan İlaçlar	24
Şekil 46	Willgerodt-Kindler Reaksiyonu	24
Şekil 47	Aril Metil Türevleri ile Morfolinotiyoamit Sentezi	25
Şekil 48	Alken ve Alkinlerden Morfolinotiyoamit Sentezi	25
Şekil 49	Metilpirazinden İyotla Tiyoamit Sentezi	25
Şekil 50	α -Okso-Tiyoamitlerin Sentezi	25
Şekil 51	Benzilik Sistemlerden Mikrodalga Işıma ile Morfolinotiyoamit Sentezi	26
Şekil 52	Aldehit ve Ketonlardan TEBA ile Morfolinotiyoamit Sentezi	26
Şekil 53	Nitrillerden Morfolinotiyoamit Sentezi	26
Şekil 54	Oksim, Hidrazon ve Semikarbazonlardan Mikrodalga ile Morfolinotiyoamit Sentezi	27
Şekil 55	α - ve γ - Pikolinler ve DABCO ile Tiyoamit Sentezi	27
Şekil 56	Aromatik aminden α -okso-tiyoamit Sentezi	28
Şekil 57	Ketonlardan Lawesson Reajanı ile Tiyoamit ve Tiyoketon Sentezi	28
Şekil 58	Amitlerden Florlanmış Lawesson Reajanı ile Tiyoamit Sentezi	28
Şekil 59	Nitrillerden Fosfor Pentasülfür ile Tiyoamit Sentezi	28
Şekil 60	Fenilizotiyosiyattan Tiyoamit Sentezi	29
Şekil 61	Tiyoasetik Asit ile Tiyopeptid Sentezi	29
Şekil 62	Ketonlardan Fosfotiyonil Klorür ile Tiyoamit Sentezi	29
Şekil 63	Nitrillerden Tiyoaetik Asitle Tiyoamit Sentezi	29
Şekil 64	Morfolin Halkasının Kimyasal Yapısı	30
Şekil 65	Morfolin Halkasının Konformerleri	30
Şekil 66	Morfolin Halkası Taşıyan Bazı İlaçlar	31
Şekil 67	Yöntem A için Genel Sentez Şeması	35
Şekil 68	Yöntem B için Genel Sentez Şeması	35

Şekil 69	Yöntem C için Genel Sentez Şeması	35
Şekil 70	Yöntem D için Genel Sentez Şeması	36
Şekil 71	1 <i>H</i> -2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Bileşiğine ait ¹ H-NMR Spektrumu	44
Şekil 72	1 <i>H</i> -2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Bileşiğine ait ¹³ C-NMR Spektrumu	45
Şekil 73	Bileşik 1'e ait IR Spektrumu	47
Şekil 74	Bileşik 1'e ait MS Spektrumu	47
Şekil 75	Bileşik 1'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	48
Şekil 76	Bileşik 1'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	49
Şekil 77	Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu	51
Şekil 78	Bileşik 2'ye ait MS Spektrumu	51
Şekil 79	Bileşik 2'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	52
Şekil 80	Bileşik 2'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	53
Şekil 81	Bileşik 3'e ait IR Spektrumu	55
Şekil 82	Bileşik 3'e ait MS Spektrumu	55
Şekil 83	Bileşik 3'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	56
Şekil 84	Bileşik 3'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	57
Şekil 85	Bileşik 4'e ait IR Spektrumu	59
Şekil 86	Bileşik 4'e ait MS Spektrumu	59
Şekil 87	Bileşik 4'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	60
Şekil 88	Bileşik 4'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	61
Şekil 89	Bileşik 5'e ait IR Spektrumu	63
Şekil 90	Bileşik 5'e ait MS Spektrumu	63
Şekil 91	Bileşik 5'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	64
Şekil 92	Bileşik 5'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	65
Şekil 93	Bileşik 6'ya ait IR Spektrumu	67
Şekil 94	Bileşik 6'ya ait MS Spektrumu	67
Şekil 95	Bileşik 6'ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	68
Şekil 96	Bileşik 6'ya ait ¹³ C-NMR Spektrumu	69
Şekil 97	Bileşik 7'ye ait IR Spektrumu	71
Şekil 98	Bileşik 7'ye ait MS Spektrumu	71
Şekil 99	Bileşik 7'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	72
Şekil 100	Bileşik 7'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	73
Şekil 101	Bileşik 8'e ait IR Spektrumu	75
Şekil 102	Bileşik 8'e ait MS Spektrumu	75
Şekil 103	Bileşik 8'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	76
Şekil 104	Bileşik 8'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	77
Şekil 105	Bileşik 9'a ait IR Spektrumu	79
Şekil 106	Bileşik 9'a ait MS Spektrumu	79
Şekil 107	Bileşik 9'a ait ¹ H-NMR Spektrumu	80
Şekil 108	Bileşik 9'a ait ¹³ C-NMR Spektrumu	81
Şekil 109	Bileşik 10'a ait IR Spektrumu	83
Şekil 110	Bileşik 10'a ait MS Spektrumu	83
Şekil 111	Bileşik 10'a ait ¹ H-NMR Spektrumu	84
Şekil 112	Bileşik 10'a ait ¹³ C-NMR Spektrumu	85
Şekil 113	Bileşik 11'e ait IR Spektrumu	87
Şekil 114	Bileşik 11'e ait MS Spektrumu	87

Şekil 115	Bileşik 11'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	88
Şekil 116	Bileşik 11'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	89
Şekil 117	Bileşik 12'ye ait IR Spektrumu	91
Şekil 118	Bileşik 12'ye ait MS Spektrumu	91
Şekil 119	Bileşik 12'ye ait ¹ H-NMR Spektrumu	92
Şekil 120	Bileşik 12'ye ait ¹³ C-NMR Spektrumu	93
Şekil 121	Bileşik 13'e ait IR Spektrumu	95
Şekil 122	Bileşik 13'e ait MS Spektrumu	95
Şekil 123	Bileşik 13'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	96
Şekil 124	Bileşik 13'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	97
Şekil 125	Bileşik 14'e ait IR Spektrumu	99
Şekil 126	Bileşik 14'e ait MS Spektrumu	99
Şekil 127	Bileşik 14'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	100
Şekil 128	Bileşik 14'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	101
Şekil 129	Bileşik 15'e ait IR Spektrumu	103
Şekil 130	Bileşik 15'e ait MS Spektrumu	103
Şekil 131	Bileşik 15'e ait ¹ H-NMR Spektrumu	104
Şekil 132	Bileşik 15'e ait ¹³ C-NMR Spektrumu	105
Şekil 133	Bileşik 16'ya ait IR Spektrumu	107
Şekil 134	Bileşik 16'ya ait MS Spektrumu	107
Şekil 135	Bileşik 16'ya ait ¹ H-NMR Spektrumu	108
Şekil 136	Bileşik 16'ya ait ¹³ C-NMR Spektrumu	109
Şekil 137	1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazollerin Sentez Şeması	110
Şekil 138	1 <i>H</i> -2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Sentezi İçin Önerilen Mekanizma	111
Şekil 139	1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazolün Önerilen Sentez Mekanizması	112
Şekil 140	Bileşik 7'ye ait önerilen MASS Parçalanma Şeması	115
Şekil 141	Bileşik 1'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	116
Şekil 142	Bileşik 2'nin C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	116
Şekil 143	Bileşik 3'ün C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	117
Şekil 144	Bileşik 4'ün C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	117
Şekil 145	Bileşik 5'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	118
Şekil 146	Bileşik 6'nın C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	118
Şekil 147	Bileşik 7'nin C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	119
Şekil 148	Bileşik 8'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	119
Şekil 149	Bileşik 9'un C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesi	120
Şekil 150	Bileşik 10'un C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine %	

	Sitotoksitesitesi	120
Şekil 151	Bileşik 11'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesitesi	121
Şekil 152	Bileşik 12'nin C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesitesi	121
Şekil 153	Bileşik 13'ün C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesitesi	122
Şekil 154	Bileşik 14'ün C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesitesi	122
Şekil 155	Bileşik 15'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesitesi	123
Şekil 156	Bileşik 16'nın C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesitesi	123
Şekil 157	Bileşiklerin C6 Hücreleri Üzerinde % DNA Sentez İnhibisyonu	128
Şekil 158	Bileşiklerin MCF-7 Hücreleri Üzerinde % DNA Sentez İnhibisyonu	130
Şekil 159	Bileşiklerin A549 Hücreleri Üzerinde % DNA Sentez İnhibisyonu	132
Şekil 160	C6 Hücrelerinin Akım Sitometrisi ile Analiz Sonuçları	134
Şekil 161	MCF-7 Hücrelerinin Akım Sitometrisi ile Analiz Sonuçları	136

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE NO ve ADI	SAYFA
Çizelge 1 Kanser Kemoterapisinde Kullanılan İlaçların Tür ve Hücre Siklusunda Etki Yerlerine Sınıflandırılması	2
Çizelge 2 Bileşiklerin ve Pozitif Kontrollerin IC ₅₀ Değerleri	125
Çizelge 3 C6 Hücreleri Akım Sitometri Analiz Sonuçları	133
Çizelge 4 MCF-7 Hücreleri Akım Sitometri Analiz Sonuçları	135

SİMGE ve KISALTMALAR DİZİNİ

A549	: İnsan Akciğer Adenokarsinoma Hücresi
BFTC-905	: İnsan Üriner Sistem Karsinoma Hücresi
BrdU	: Bromodeoksiüridin
BT-549	: İnsan Göğüs Kanseri Hücresi
C6	: Sıçan Glioma Hücreleri
DABCO	: 1,4-Diazabisiklo[2.2.2]oktan
DMEM	: Dulbeco Modifiye Edilmiş Vasat
DMF	: Dimetil Formamit
DMSO- <i>d</i> ₆	: Döterodimetilsülfoksit
DNA	: Deoksiribonükleik asit
E.N.	: Erime Noktası
EDTA	: Etilenediamintetraasetik asit
FBS	: Fetal Bovine Serum (Sığır Serumu)
FT-IR	: Fourier Dönüşümlü Kızılötesi Spektroskopisi
HCl	: Hidroklorik Asit
HeLa	: İnsan Serviks Kanseri Hücresi
HEPG2	: Karaciğer Hepatoselüler Karsinoma Hücresi
HL-60	: İnsan Akut Miyeloid Lösemi Hücresi
HT-29	: İnsan Kolon Kanseri Hücresi
IC ₅₀	: % 50 İnhibisyon Konsantrasyonu
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
KBr	: Potasyum Bromür
M.D.	: Mikrodalga
MCF-7	: İnsan Meme Karsinoma Hücresi
MES-SA	: İnsan Miyosarkoma Hücresi
Molt-3	: İnsan Lenfoblastik Lösemi Hücresi
MS	: Kütle Spektroskopisi
MTT	: 3-(4,5-Dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür
NCI	: National Cancer Institute- Uluslararası Kanser Enstitüsü
NMP	: 1-Metil-2-pirolidon
NMR	: Nükleer Manyetik Rezonans

PBS	: Fosfat Tuz Tamponu
PC-3	: İnsan Prostat Kanser Hücresi
PC12	: Sıçan Feokromositoma Hücresi
PI	: Propidyum İyodür
RD	: Rabdomiyosarkom Hücresi
RNA	: Ribonükleik Asit
RPMI	: Roswell Park Memorial Institute Medium
SupT-1	: İnsan Lenfoblastik Lenfoma Hücresi
TD7D	: İnsan Göğüs Kanser Hücresi
TEBA	: Trietil-benzil-amonyum-klorür

GİRİŞ ve AMAC

Kanser, sık görülmesi ve öldürücülüğünün yüksek olması nedeniyle son yılların en önemli sağlık sorunlarından biridir. Ülkemizde 1970'li yıllarda sebebi bilinen ölümler arasında 4. sırada yer alan kanser hastalığı, son yıllarda kardiyovasküler sistem hastalıklarından sonra 2. sıraya yükselmiştir (http-1). Hastalığın sebepleri kalıtsal, endojen ve eksojen faktörler olabilir. Endojen faktörler, mutasyonlar, genetik materyalin artması ya da azalması, epigenetik değişiklikler ve modifiye edilmiş gen ekspresyonları; eksojen faktörler ise, mikroorganizmalar, kimyasal maddelerdir (eksoz kurumu ve dumanı, asbest, silisyum gibi lokal uyarıcılar, boyar maddeler, sigara, polisiklik aromatik karbonlar ve ilaçlar gibi) (Thurston, 2007).

Tümör olgusu, normal hücrelerin çoğalma ve farklılaşma safhalarındaki kontrol mekanizmalarının bozulması ile karakterizedir. Kontrol edilemeyen bir şekilde çoğalan hücreler benign ya da malign tümörlere dönüşürler. Benign tümörler metastaz yapmayıp, tek bir doku ya da organda tutunurlar. Kansere neden olan malign tümörler ise, çok hızlı çoğalarak diğer doku ve organlarda anormal hücre gelişimine sebep olurlar (Bozkurt, 2000). Tümör hücrelerinin yok edilmesinde iki temel yaklaşım söz konusudur. Bu yaklaşımlar spesifik hücre büyümesi yollarının inhibisyonu ve bir doku olarak kanserin büyümesinin inhibisyonu şeklindedir. Tedavide, oluşan tümör dokusunun cinsine bağlı olarak, cerrahi müdahale, radyasyon tedavisi ve immünoterapinin yanı sıra en yaygın yöntem olarak kemoterapi kullanılır. Kemoterapötiklerle tedavide, kanserli hücrelerin normal vücut hücreleriyle benzer özellikler göstermesi, tümör hücreleri yanında sağlıklı hücrelerin de yok olmasına neden olur. Ayrıca kanserli dokunun tamamının yok edilememesi de tedaviyi eksik kılmaktadır. Başarılı bir kemoterapi sonucunda hala 10^2 ila 10^3 tümör hücresi canlı kalır (Pratt ve Ruddon, 1994; Foye, 1995). Buna rağmen, ilaca dayalı tedavi yaklaşımları, günümüzde en çok uygulanan ve geçerli yöntemdir. (Wolf, 1979; Canda, 1981; Delgado ve Remers, 1991; Alican, 1993; Foye, 1995; Foye ve ark., 1995; Bozkurt, 2000; Guyton ve Hall, 2006).

Literatürde, kanser kemoterapisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlar;

- DNA sentezi için gerekli olan folat, pürin ve pirimidin nükleozidlerinin antagonistleri,
- Doğrudan DNA, RNA veya bazı enzimlere bağlanarak bunların işlevlerini bozan alkilleyici ajanlar,
- Bazı antibiyotikler, topoizomeraz inhibitörleri, tübülün inhibitörleri ve bazı steroid yapılı hormonlardır (Pratt , 1994; Kayaalp, 2002; Thurston, 2007; Ertan, 2000, Avendano, 2008).

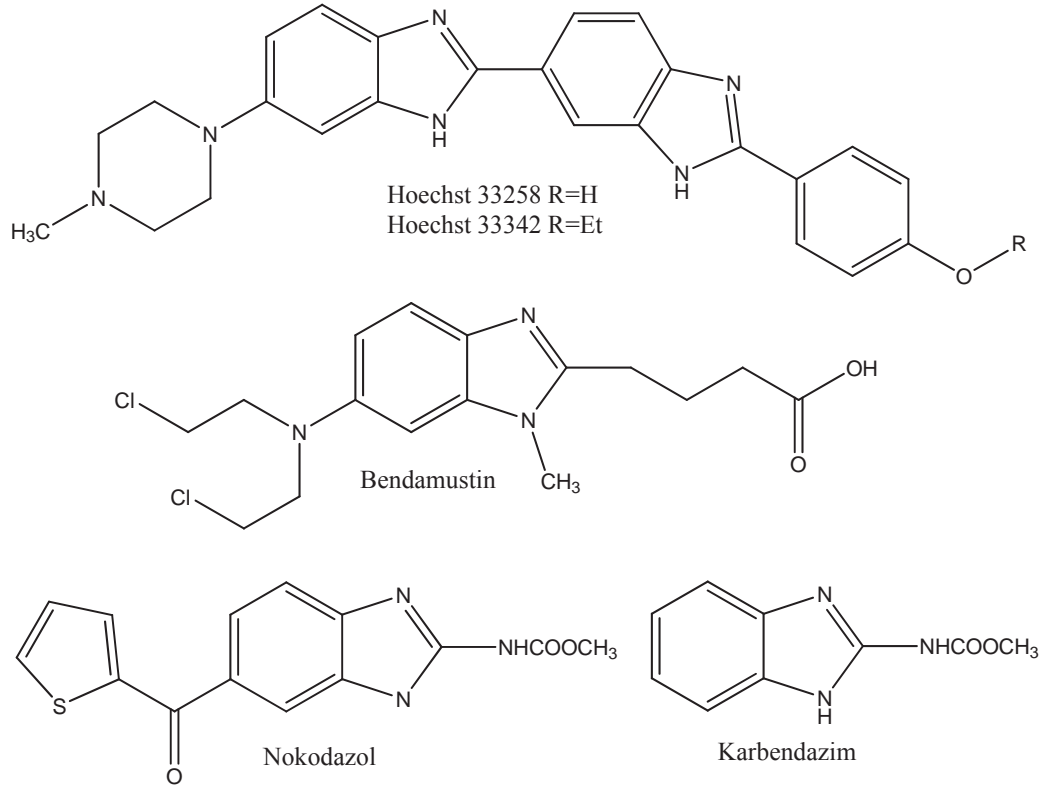
Çizelge 1. Kanser Kemoterapisinde Kullanılan İlaçların Tür ve Hücre Siklusunda Etki Yerlerine Göre Sınıflandırılması (Büyükbingöl, 2009)

Hücre siklüsunda faz-nonspesifik etkili bazı kemoterapötik ilaçlar		
SINIF	TİP	KARAKTERİSTİK AJAN
Alkilasyon ajanları	Azotlu hardal bileşikleri	Klorambusil, Siklofosfamid, Melfalan
	Nitrosüre	Karmustin, Lomustin
	Alkil sülfonat	Busulfan
	Triazen	Dakarbazin
	Metal tuzu	Cisplatin, Karboplatin
Doğal bileşikler	Antibiyotik	Daktinomisin, Doksorubisin

Hücre siklüsunda faz-spesifik etkili bazı kemoterapötik ilaçlar			
FAZ	SINIF	TİP	KARAKTERİSTİK AJAN
G1	Doğal bileşikler	Enzim	Asparaginaz
	Hormonlar	Kortikosteroid	Prednisolon
G1/S	Antimetabolit	Pürin analogları	Kladribin
S (DNA sent.)	Antimetabolit	Pirimidin analogları	Sitarabin 5-Florourasil Gemsitabine
	Antimetabolit	Folik asit türevi	Metotreksat
	Antimetabolit	Pürin analogları	Tiyoguanin Fludarabin
	Doğal bileşikler	Topoizomeraz I inhibitörü	Topotekan
	Çeşitli	Süstitüe üre	Hidroksiüre
G2	Doğal bileşikler	Antibiyotik	Bleomisin
	Doğal bileşikler	Topoizomeraz II inhibitör	Etopozid
	Doğal bileşikler	Mikrotübül polimerizasyon ve stabilizasyon	Paklitaksel
M (Mitoz)	Doğal bileşikler	Mitotik inhibitör	Vinkristin, Vinblastin, Vinorelbin

Antikanserojen antimetabolitler, nükleik asit ve enzimlerin yapısında bulunan doğal nükleobazların yerini alarak, polimer nükleik asitlerin polimerizasyonu veya bunların biyosentezleri için gerekli polimeraz enzimlerin aktivitesini durdurmak suretiyle etkilerini gösterirler (Ertan, 2004). Benzimidazol halka sistemi nükleotit bazlarının yapısını oluşturan pürin halkasına benzerliği ve biyolojik olarak aktif birçok bileşiğin yapısında bulunan önemli bir farmakofor grup olması nedeniyle ilaç keşfinde anahtar rol oynayan önemli bir yapıdır (Walia, 2011). Literatürdeki birçok çalışmada, farklı heterosiklik halkalar ile bağlanmış benzimidazol türevlerinde, etkiden sorumlu grubun benzimidazol

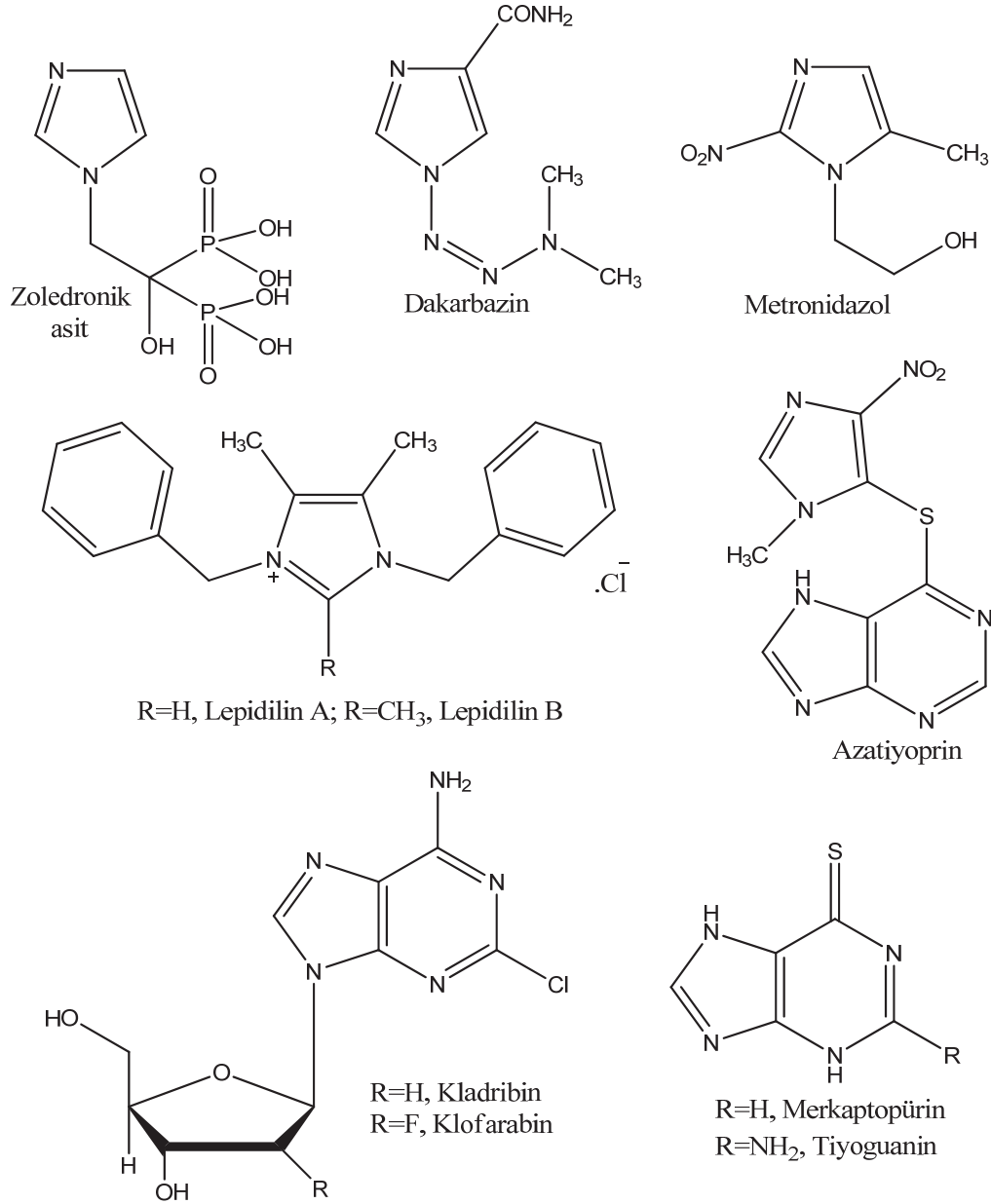
halkası olduğu bildirilmiştir (Patel, 2011). Benzimidazol halkasını taşıyan antikanser ilaçlar sayıca az olmasına rağmen, halka sisteminin antikanser etkinliği üzerine literatürde çok sayıda çalışma bulunmaktadır. (Yılmaz, 2008; Budow, 2009; Kalirajan, 2010; Chang, 2010; Siddiqui, 2011; Chaudhary, 2011). Bu halka sistemini taşıyan antikanser etkili bileşikler klinik ve prelinik aşamada olan Hoechst-33258 (pibenzimol) (Bielawski, 2004), Hoechst-33342 (Durand, 1982), Karbendazim (FB642), Nokodazol (R17934) (Hao, 2002) ve Bendamustin (Bagchi, 2007) bileşikleridir.



Şekil 1. Benzimidazol Halkası Taşıyan Antikanser Bileşikler

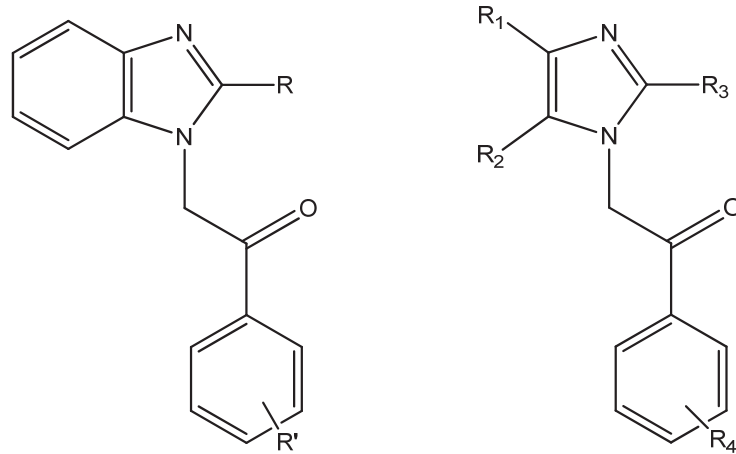
Benzimidazol türevlerinin antikanser aktivitelerini; pürin bazlarıyla yarışarak nükleik asit ve protein sentezini inhibisyonları (Walia, 2011), nükleik asitlerin sentezinden sorumlu enzimleri inhibisyonu (Patel, 2011), endotelial hücre büyümesi ve anjiogenezi baskılamaları (Galal, 2010) gibi farklı etki mekanizmalarıyla gösterdikleri bildirilmiştir.

Benzimidazol halkasının analogu olan imidazol halkası da antikanser etkili Lepidilin A ve B, Metronidazol, Klotrimazol, Dakarbazin, Bleomisin, Zoledronik asit, Tipifarnib ve Azatiyoprin bileşiklerinin yapılarında (Özkay, 2009); diğer bir analog olan pürin halkası ise antikanser etkili Kladribin, Klofarabin, Fludarabin, Merkaptopürin ve Tiyoguanin bileşiklerinin yapısında (Goh, 2010) bulunmaktadır.



Şekil 2. İmidazol ve Pürin Yapısı Taşıyan Bazı Antikanser İlaçlar

Demirayak ve arkadaşları tarafından yürütülen bir dizi çalışmada 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-sübstitüe benzimidazol ve imidazol türevlerinden pirazino[1,2-a]benzimidazol ve imidazo[1,2-a]pirazin türevleri sentezlenmiştir. Bu çalışmalarda başlangıç maddesi olarak kullanılan 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-sübstitüe imidazol/benzimidazol türevleri ve bunlardan sentezlenen 1,2,3-trisübstitüe pirazino[1,2-a]benzimidazol/1,2,3-trisübstitüe imidazo[1,2-a]pirazin türevlerinin dokuz türde olmak üzere altmış kadar insan tümör hücre çeşidi üzerinde antikanser etkileri araştırılmıştır. Yapılan çalışmaların tamamında, 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-sübstitüe imidazol/benzimidazol türevlerinin (Şekil 3) özellikle lösemi ve göğüs kanseri hücrelerinde olmak üzere yüksek antikanser etki gösterdiği tespit edilmiştir (Demirayak, 1998; Mohsen, 1999; Demirayak, 2002; Demirayak, 2005; Kayagil, 2007; Yurttaş 2009; Kayagil, 2011).

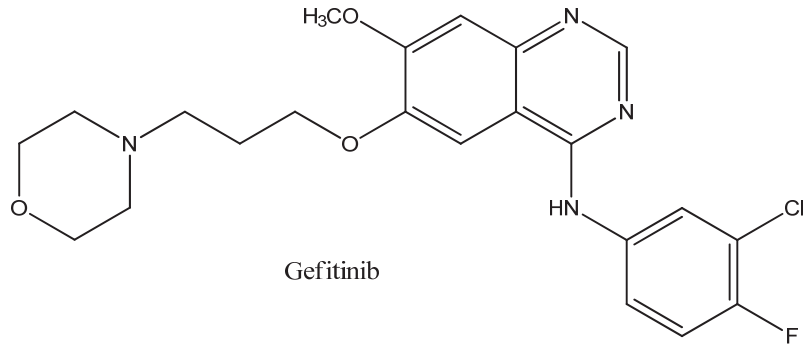


Şekil 3. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-sübstitüe Benzimidazol ve İmidazol Türevleri

Bu gözlemler ışığında bu çalışmada 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-sübstitüe benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmıştır (**Şekil 4**).

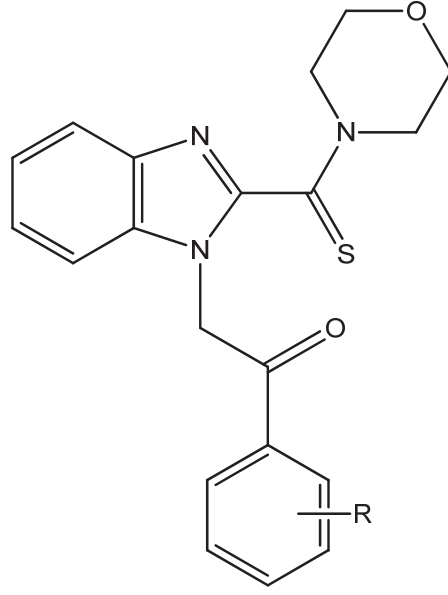
Son yıllarda yapılan çalışmalarda, antikanser etkili peptidlerin sentezinde, peptid bağı olarak amit izosteri olan tiyoamit yapısı kullanılmaktadır (Batjargal, 2012). Tiyoamitler amitlerle karşılaştırıldığında enzimatik stabilite ve biyoaktiviteyi artırması, enzim-reseptör etkileşimlerinde hidrojen bağı kapasiteleri düşük olduğundan DNA sarmal yapısını kesintiye uğratmaları nedeniyle tercih edilmişlerdir (Zhang, 2010; Sun, 1993).

Diğer yandan, akciğer ve göğüs kanserinin tedavisinde kullanılan Gefitinib (Baselga, 2005) adlı ilaç morfolin halkası içermektedir. Literatürde morfolin ve benzimidazol halkasını birlikte içeren antikanser etkili birçok bileşik bulunmaktadır. 16β -(1*H*-benzimidazol-1-il)- 3β -morfolino- 5α -androstan- 17β -ol (Guo, 2011), [2-(1-benzil-1*H*-benzoimidazol-2-il)-4-metil-tiyazol-5-il]-morfolin-4-il-metanon (Luo, 2011), 2-morfolino-*N*-(2-*p*-tolil-1*H*-benzo[d]imidazol-5-il)-asetamit (Li, 2011) bunlardan birkaçıdır.



Şekil 4. Gefitinib'in Kimyasal Yapısı

Bu çalışmada, tiyoamit yapısı, 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-sübstitüe benzimidazol ve morfolin halkalarını farmakofor grup olarak aynı molekül üzerinde taşıyan potansiyel antikanser etkili bileşikler olan 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol türevlerini (**Bileşik 1-16**) sentezlemek ve antikanser etkilerini araştırmak amaçlanmıştır. Sonuç bileşiklerinin (**Bileşik 1-16**) sentezinde organik kimya alanında çok önemli ve özel bir sentez yöntemi olan Willgerodt-Kindler reaksiyonu kullanılmıştır.

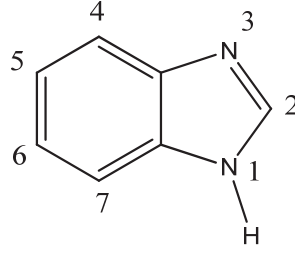


Bileşikler	R
1	H
2	3-OCH ₃
3	3-Cl
4	3-F
5	3-NO ₂
6	4-CH ₃
7	4-OCH ₃
8	4-Br
9	4-Cl
10	4-F
11	2,4-diCH ₃
12	3,4-diOCH ₃
13	2,4-diCl
14	2,5-diCl
15	3,4-diCl
16	3,4-diF

Şekil 5. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Türevleri

KAYNAK BİLGİSİ

Benzimidazol Halkası Hakkında Genel Bilgi



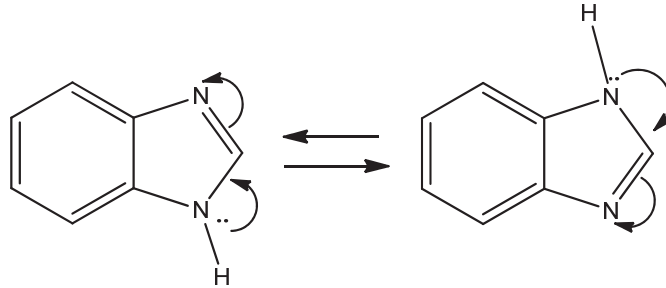
Şekil 6. Benzimidazol Bileşiğinin Kimyasal Yapısı

1,3-Benzodiazol, benziminazol, benzoglioksalin, 1,3-diazainden, 3-azaindol, azindol, BZI, benzoimidazol, *N,N'*-metenil-*o*-fenilendiamin, NSC 759, *o*-benzimidazol olarak da isimlendirilebilen benzimidazol yapısı, benzen ve imidazol halkalarının kondenzasyonundan oluşmuş bir halka sistemidir (Agrawal, 1999). Tarihte ilk benzimidazol içeren bileşik, 1872 yılında Hoebrecker'in 2-nitro-4-metilasetanilidi kalayla indirgenmesi sonucu oluşturduğu 2,5(2,6) dimetilbenzimidazol bileşiğidir (Hoebrecker, 1872).

Benzimidazol halkasındaki sp^2 hibritleşmiş azot proton alıcı özellikte olup piridin azotu ya da tersiyer azot olarak, sp^3 hibritleşmiş azot ise proton verici özellikte olup imino azotu veya pirol azotu olarak adlandırılır (Hofmann, 1953; Demirayak 1985).

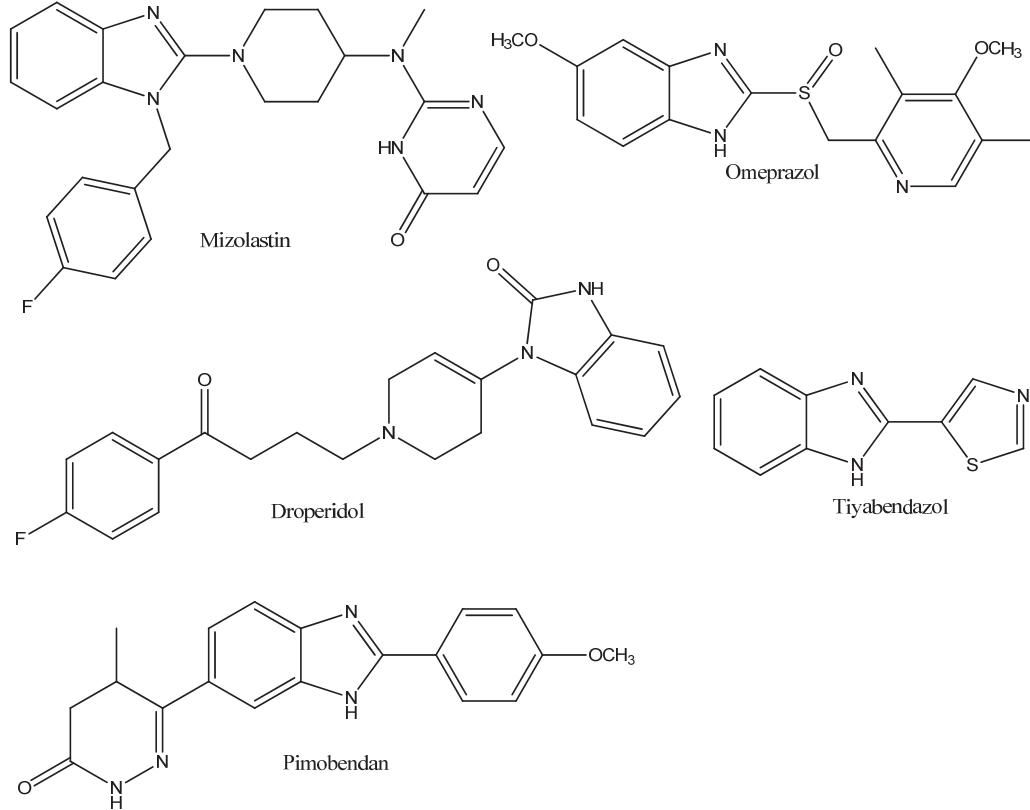
Benzimidazoller, bazik özelliği asit özelliğinden daha baskın amfoterik karaktere sahip bileşikler olup, metal ve asitlerle tuz oluştururlar. Bazik özellikleri üzerindeki ortaklanmamış elektron çiftini, reaksiyona girdikleri atom veya gruba verebilme özelliğinde olan tersiyer azot atomundan kaynaklanmaktadır. pK_a değeri 5.5 olan benzimidazol, pK_a değeri 7.0 olan imidazolden daha zayıf bir bazdır. Bu farklılık imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjugasyondan kaynaklanmaktadır. Konjugasyondan dolayı rezonans nedeniyle halka dayanıklılığı artmakta ve böylece piridin azotunun bazik karakteri azalmaktadır. Benzimidazoller, asitler ve bazlara karşı oldukça dayanıklıdır ve oksitleyici bileşiklerden kolay etkilenmezler.

Serbest imino hidrojeni içeren benzimidazoller, tautomerik sistemlerdir. Bu durumdan dolayı 1. konumdan süstitüe olmayan benzimidazol türevlerinin sentezinde iki farklı benzimidazol türevi elde edilir (Wright, 1951).



Şekil 7. Benzimidazol Halkasının Tautomer Formları

Benzimidazol halkası biyolojik olarak aktif birçok bileşikte bulunmaktadır. Bunlar antihelmentik etkili Tiyabendazol, Mebendazol, Albendazol, Kambendazol, Parbendazol, Oksibendazol, Fenbendazol, Oksfendazol (Santosh ve ark., 2011); antiülser etkili Omeprazol, Lansoprazol, Rabeprazole, Pantaprazol, Esomeprazol, Timoprazol, Pikoprazol, TU-199, YJA-20379, TY-11345, NC-1300 (Jain ve ark., 2007); antihistaminik etkili Astemizol, Mizolastin, antipsikotik etkili Droperidol, Benperidol, Pimozid (Ingle ve ark., 2011); antiviral etkili Maribavir (Biron, 2011); fungusid etkili Benomil (Kling, 1997); vasodilatör etkili Pimobendan (Imagava,1987) ve Vitamin B₁₂ (Spasov, 1999) bileşikleridir.



Şekil 8. Benzimidazol Halkası Taşıyan İlaç Molekülleri

2-Substitüe Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

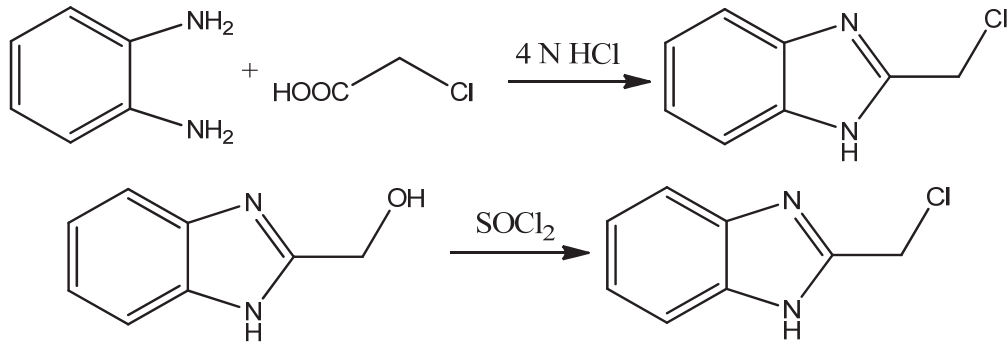
Benzimidazoller genellikle 1,2-diaminobenzen ve karbonil içeren bileşiklerin polifosforik asit, hidroklorik asit, borik asit ve *p*-toluen sülfonik asit gibi güçlü su çekici ajanlarla reaksiyonu sonucu oluşturulurlar (Alamgir, 2007). Yapılan çalışmalar bu tip reaksiyonlarda Lewis asitleri (Tanson, 200), inorganik maddeler (Bougrin, 2001) ve mineral asitler (Rastogi, 1983) gibi ılıman rejanların kullanımının bu reaksiyonlarda verim ve saflığı arttırdığını göstermiştir (VanVliet, 2005). Aldehitlerden benzimidazol halkası oluşturma reaksiyonlarında nitrobenzen, benzokinon, sodyum metabisülfid, merkür oksit, kurşun tetraasetat, iyot ve bakır (II) asetat ve hava gibi oksidan bir madde kullanmak gerekir (Hegedüs, 2006). 1,2-Diaminobenzenin karboksilik asit türevi olan nitrillerle, imidatlarla, ortoesterlerle, anhidritlerle veya laktonlarla reaksiyonu ile de benzimidazol sentezi gerçekleştirilebilir (Lin, 2006). Ayrıca benzimidazoller 2-nitroanilidlerden 2 basamaklı sentez prosedürü ile elde edilebilirler. Birinci

basamakta 2-nitroanilit çinko, demir, kalay (II) klorür ve Raney nikel ile indirgenir, ikinci basamakta 2-aminoanilit türevi bir karboksilik asit türevi ile halka kapatılır (VanVliet, 2005; Ibrahim, 2007).

Karboksilik Asitler ve Türevleriyle (Ester, Amit, Asit Anhidrit, Nitril) Sentezi

1928 yılında Phillips, 1,2-diaminobenzen ve farklı karboksilik asitler (asetik asit, propiyonik asit, glikolik asit, laktik asit, mandelik asit ve benzoik asit) kullanarak 2 numaralı konumda metil, etil, hidroksimetil, hidroksietil, α -hidroksibenzil ve fenil gruplarını taşıyan benzimidazol türevlerini sentezlediğini bildirmiştir. Yöntem, 4 N hidroklorik asit çözeltisi ile maddelerin 30-40 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtılması şeklindedir. Sonraki yıllarda Phillips yöntemi adıyla anılan bu reaksiyonun farklı modifikasyonları yapılmış ve hala yapılmaktadır (Phillips, 1928).

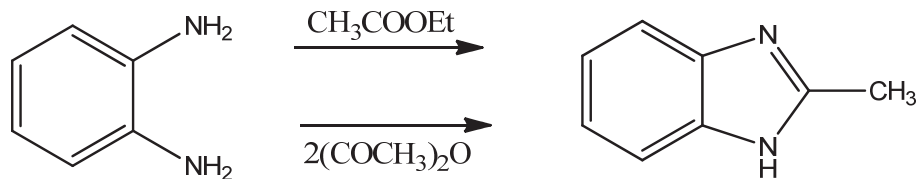
1938 yılında Hughes ve Lions adlı iki bilim adamı tarafından Phillips yöntemi kullanılarak sentezlenen 2-(klorometil)benzimidazol reaksiyonunda, verimin çok düşük, izolasyonun da çok zor olduğunu bildirilmiştir. Bunun üzerine, bileşiği Phillips yöntemi ile sentezledikleri 2-(hidroksimetil)benzimidazol'un tiyonil klorür ile olan reaksiyonu sonucu elde etmişlerdir (Hughes, 1938).



Şekil 9. 2-(Klorometil)benzimidazolün Phillips Yöntemi ve Tiyonil Klorür ile Eldesi

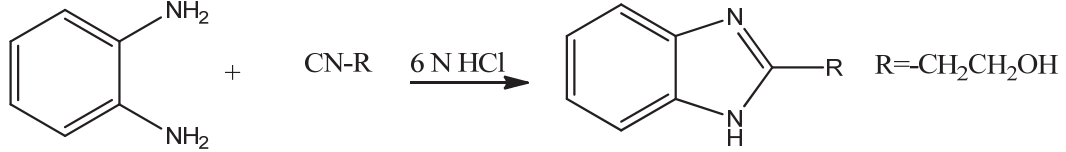
1939 yılında yayınlanan bir çalışmada, Bloom ve Day 2-(klorometil)benzimidazol sentezi için Phillips yöntemini kullandıklarını, sonuç ürününü, bu konuda daha önce çalışma yapmış olan Hughes ve Lions'a göre daha yüksek verimle elde ettiklerini bildirmişlerdir. Verimin artması, 1,2-fenilendiamin ile kloroasetik asidin 4 N hidroklorik asit içindeki çözeltisinin 45 dakika geri çeviren soğutucu altında ısıtılma süresinden sonra 1 gece bekletilip, su ile seyreltikten sonra, 6 N amonyak çözeltisi ile nötralize edilmesine bağlanmıştır (Bloom, 1939).

Auwersk tarafından 1926 yılında 1,2-diaminobenzen ve asetik anhidridin ısıtılmasıyla (Auwersk, 1926); Jacini tarafından 1943 yılında, 1,2-diaminobenzen ve etil asetatın ısıtılmasıyla (Jacini, 1943) 2-metilbenzimidazol bileşiği elde edilmiştir.



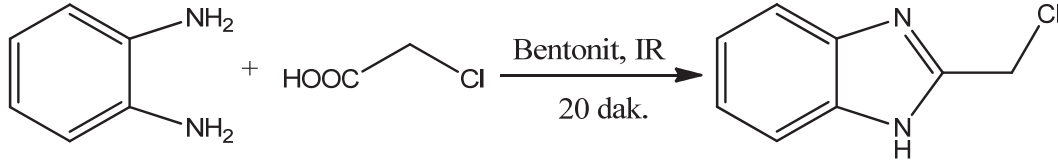
Şekil 10. 2-Metilbenzimidazolün Asetik Anhidrit ve Etil Asetat ile Eldesi

1949 yılında Bachman ve Heisey, 2-(2'-hidroksietil)benzimidazolü Phillips yöntemi kullanarak sentezlediklerini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, 1,2-fenilendiamin ve karboksilik asit türevi olarak kullanılan 3-hidroksipropiyonitril, 6 N hidroklorik asit çözeltisi içinde 5 saat süreyle geri çeviren soğutucu altında ısıtılmış, daha sonra reaksiyon karışımı amonyum hidroksit çözeltisi ile nötralize edilerek 2-(2'-hidroksietil)benzimidazol elde edilmiştir (Bachman, 1949).



Şekil 11. 2-(2'-Hidroksietil)benzimidazol Eldesi

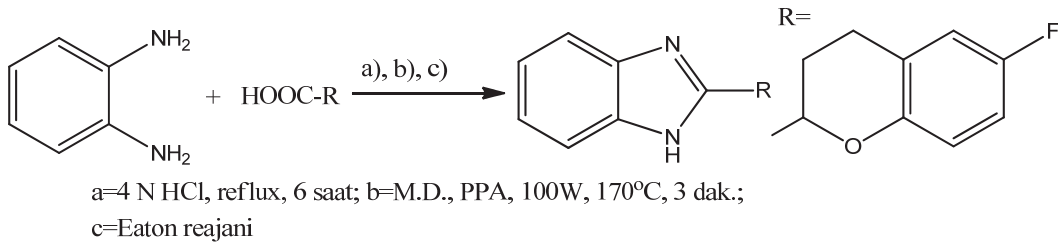
Penieres ve arkadaşları, 5.55 mmol 1,2-diaminobenzen, eşdeğer miktardaki kloroasetik asit, 5 g bentonit kullanarak kuru ortamda ve IR ışınması altında 2-(klorometil)benzimidazol sentezlemiştir. Sentez çalışmasında reaksiyon veriminin yüksek olduğu ve kısa sürede reaksiyonun gerçekleştiği rapor edilmiştir (Penieres, 2000).



Şekil 12. 2-(Klorometil)benzimidazolün Bentonit ve IR ile Eldesi

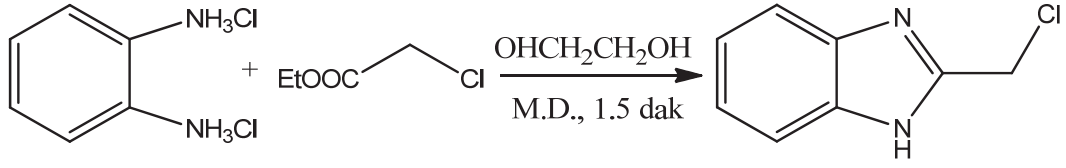
Lu ve arkadaşları tarafından, 1,2-diaminobenzen ve kloroasetik asit, polifosforik asit katalizöründe mikrodalga ışınma altında reaksiyona tabi tutulmuştur. Reaksiyon süresi altı dakika, reaksiyon verimi de % 88 olarak bildirilmiştir (Lu, 2002).

Kumar ve arkadaşları bir çalışmada, 1,2-diaminobenzen ve 6-floro-3,4-dihidro-2H-kroman-2-karboksilik asidi, 2-(6-florokroman-2-il)-1H-benzimidazol vermek üzere kondanse etmişlerdir. Phillips koşullarında, Eaton rejanı (1:10 fosforpentaoksit/metansülfonik asit) kullanarak ve polifosforik asit kullanarak mikrodalga ışınlama yöntemiyle gerçekleştirilen benzimidazol sentez reaksiyonunda verimler farklı oranlarda çıkmıştır (Kumar, 2006).



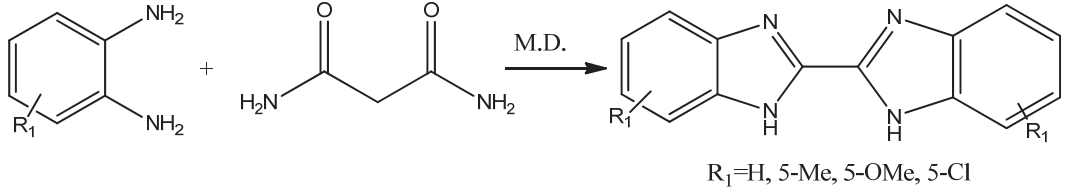
Şekil 13. 2-(6-Florokroman-2-il)-1H-benzimidazol Eldesi

Jing ve arkadaşları, 1,2-fenilendiamin hidroklorür (1mmol), etil 2-kloroasetat (1 mmol) ve etilen glikol karışımından mikrodalga ışınma altında 165 wattta ve 1.5 dakikada % 95 verimle 2-(klorometil)benzimidazol sentezlemiştir (Jing, 2006).



Şekil 14. 2-(Klorometil)benzimidazolün Etil-2-kloroasetat ile Eldesi

Duan ve arkadaşlarının 2006 yılında yaptığı çalışmada, 1,2-diaminobenzen ve malonamidin reaksiyonuyla 2,2'-bisbenzimidazolilmetan elde edilmiştir (Duan, 2006).

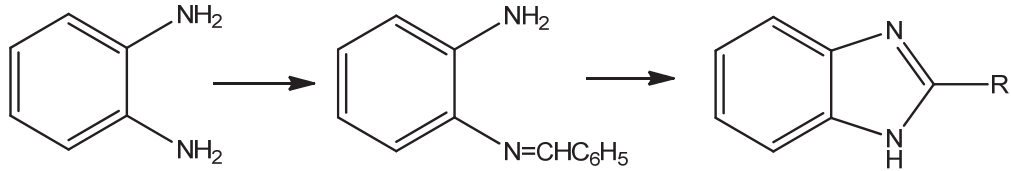


Şekil 15. 2,2'-Bisbenzimidazolilmetan Eldesi

Karuvalam ve arkadaşları, eşdeğer miktardaki 1,2-diaminobenzen ve kloroasetik asit ve bunların % 10'u kadar tetrabutil amonyum klorürü toluen ve su karışımında mikrodalga ışımaya altında reaksiyona sokmuştur. Reaksiyon 12 dakikada ve % 92 verimle gerçekleştirilmiştir (Karuvalam, 2010).

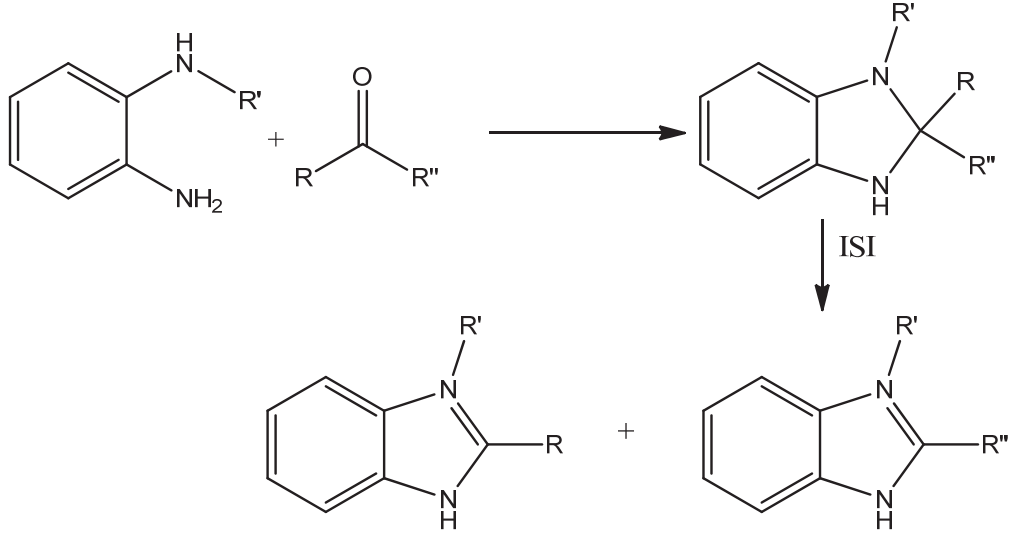
Aldehit ve Ketonlarla Sentezi

Hinsberg ve arkadaşları tarafından, 1896 yılında benzaldehit ve 1,2-diaminobenzenin reaksiyonuyla 2-fenilbenzimidazol sentezlendiği bildirilmiştir. Ayrıca reaksiyonda Schiff bazlarının tepkimedeki ara ürün olduğu ispatlanmıştır (Hinsberg, 1896).



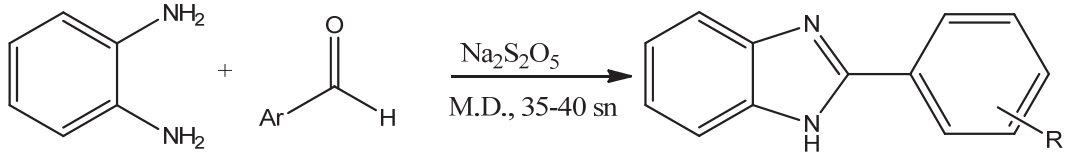
Şekil 16. 2-Süstitüe Benzimidazollerin Aldehitlerle Eldesi

Elderfield ve arkadaşları tarafından 1948 ve 1951 yılında yayınlanan iki ayrı çalışmada, ketonlar ve onların monosüstitüe türevlerinin o-fenilendiaminler ile reaksiyonu sonucu 2,2-dialkilsüstitüe benzimidazolinleri verdiği ve bu oluşan ürün ısıtıldığı zaman 2-süstitübenzimidazol ve hidrokarbon yapılarını verdiği bildirilmiştir (Elderfield, 1948; Elderfield, 1951).



Şekil 17. 2-Süstitüe Benzimidazollerin Ketonlarla Eldesi

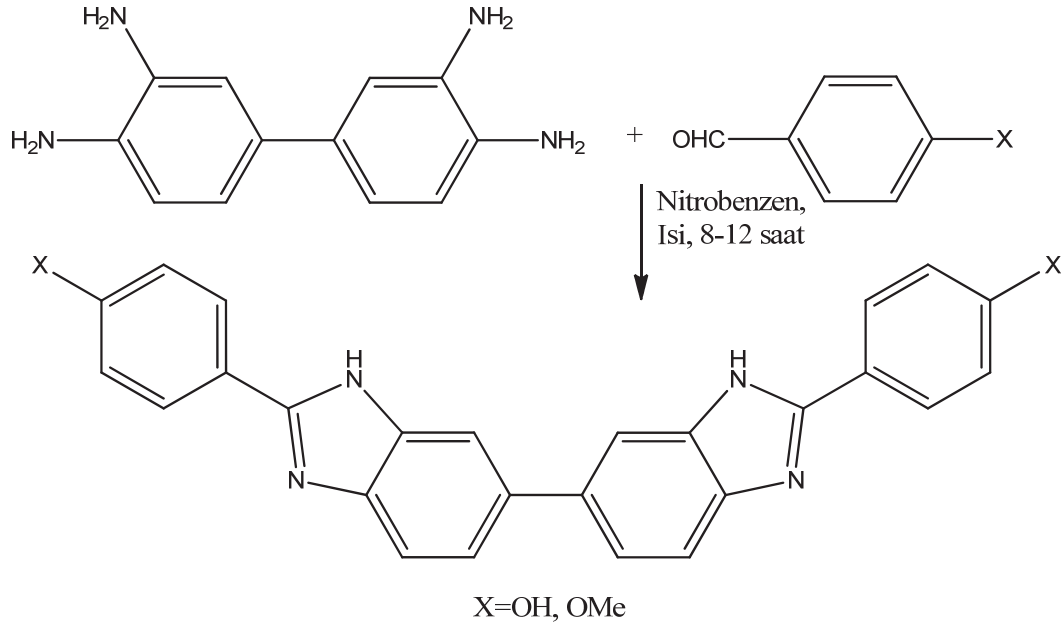
2006 yılındaki bir çalışmaya göre, mikrodalga yöntemi kullanılarak stilben yapısıyla ilişkili onsekiz adet 2-(alkiloksiaril)-1*H*-benzimidazol türevi sentezlenmiştir. Çalışmada 1,2-diaminobenzen, sodyum metabisülfid ve değişik aldehitler çözücüsüz ortamda reaksiyona sokulmuştur (Navarrete-Vazquez, 2006).



R=2-OH, 2-OMe, 2-OEt, 2-OPr, 2-NO₂, 4-OH, 4-OMe, 4-OH/3-OMe, 3,4-diOMe, 2,3,4-tri-OMe, 2,4,5-tri-OMe, 2-benziloksi, 4-Cl-benziloksi, 4-Me-benziloksi, 4-piridil, 3,4-metilendioksi,

Şekil 18. 2-Süstitüe Benzimidazollerin Sodyummetabisülfid ve Aldehitlerle Eldesi

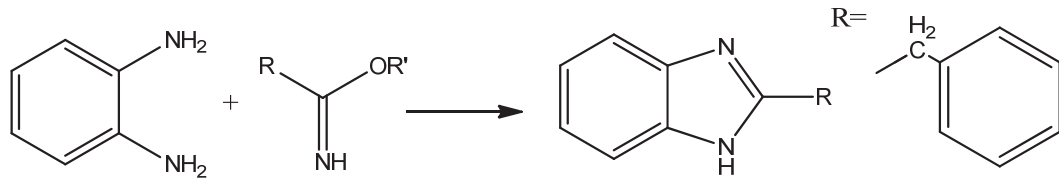
Mann ve çalışma grubu DNA hasarı yapabileceği düşünülen Hoechst benzeri bisbenzimidazoller sentezlemişlerdir. Bu çalışmada 3,3',4,4'-tetraaminobifenilin aromatik aldehitlerle nitrobenzen içinde 8-12 saat kaynatılması ile 6,6'-bisbenzimidazoller sentezlenmiştir (Mann, 2001).



Şekil 19. 6,6'-Bisbenzimidazolün Aldehitlerle Sentezi

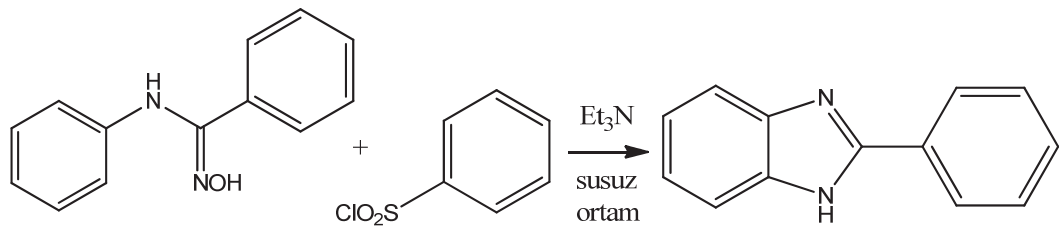
İminoeterler ve Amidinlerle Sentezi

King ve Achenson tarafından 1949 yılında yayınlanan bir çalışmada, 1,2-diaminobenzen ve fenasetiminometil esterin, metanoldeki çözeltisinin ısıtılması sonucu 2-benzilbenzimidazolün sentezlendiği bildirilmiştir (King, 1949).



Şekil 20. 2-Benzilbenzimidazolün İminoeterlerle Eldesi

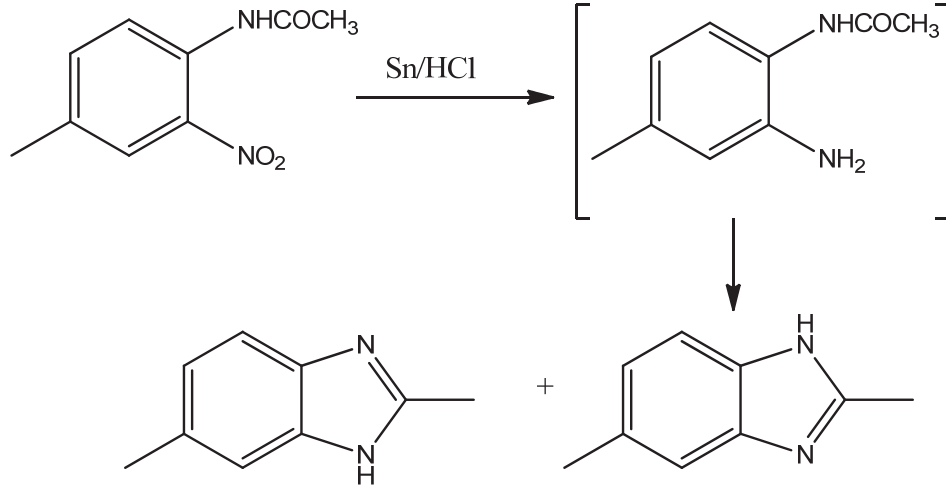
Ingle 2011 yılında, N-aril amidinlerden benzensülfoniklorür ve trietil varlığında susuz ortamda 2-süstitüe benzimidazol sentezlendiğini bildirmiştir (Ingle, 2011).



Şekil 21. 2-Benzilbenzimidazolün Amidinlerle Eldesi

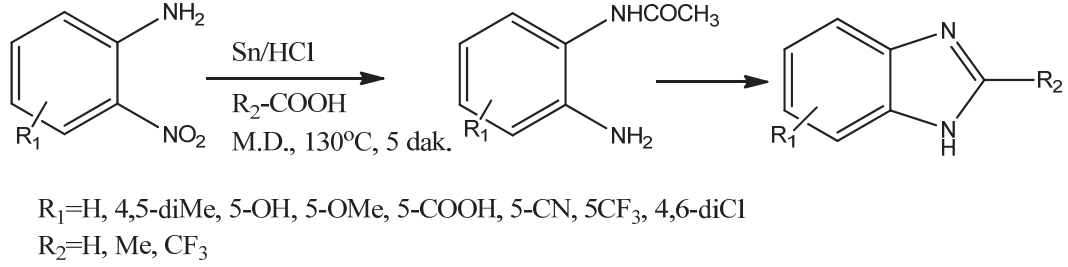
Açillenmiş o-Nitroarilaminle Sentezi

1872 yılında Hoebrecker tarafından, 2-nitro-4-metilasetanilidin kalay klorür ile hidroklorik asit varlığında indirgenme reaksiyonu ile 2,5(6)-dimetilbenzimidazol elde edilmiştir (Hoebrecker, 1872).



Şekil 22. 4-Metil-2-asetanilitle 2,5(6)-Dimetilbenzimidazol Eldesi

VanVliet tarafından 2005 yılında yapılan çalışmada, 2-sübstitüe benzimidazol türevleri direkt olarak 2-nitroanilin türevlerinden elde edilmiştir. Reaksiyon mikrodalga ışına kullanılarak karboksilik asit türevleri, kalay klorür ile farklı anilinlerin reaksiyonuyla gerçekleştirilmiştir. Yöntemin avantajı N-açil türevinin ortamdaki alınmasını gerektirmemesidir (VanVliet, 2005).



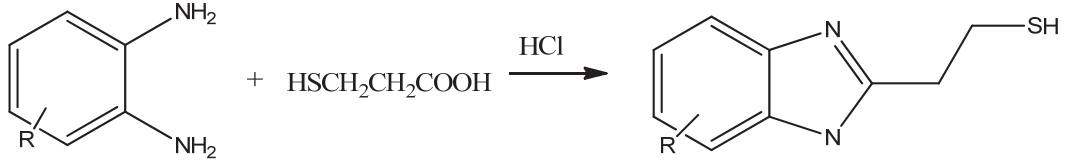
Şekil 23. 2-Nitroanilin Türevlerinden 2-Sübstitüe Benzimidazol Eldesi

Benzimidazol Türevleri ve Antikanser Etkileri Üzerine Yapılmış Çalışmalar

Gelhord ve Hirschberg 1955 yılında, benzimidazolün de içinde olduğu doğal ve sentetik kaynaklı bir grup madde hayvanlardan elde edilen 74 biyolojik sistem üzerinde antikanser aktiviteleri için görüntülemişlerdir. Karsinojenik ajanların taranmasında, bir tümör spektrumuna ihtiyaç duyulduğu ve antikanser ajanlarla ilgili yeterli bilgi olmadığı için maddelerin klinik kullanımının riskli olabileceği bildirilmiştir (Gelbord, 1955).

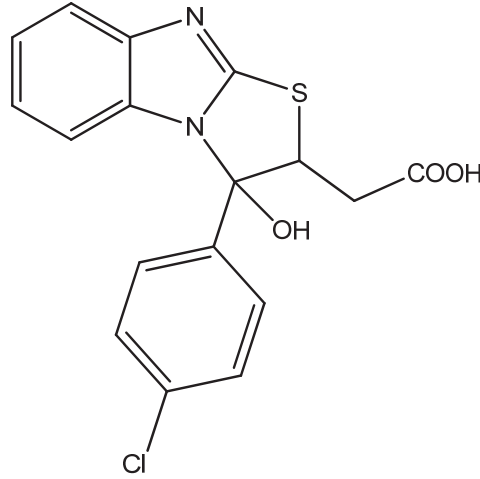
Platonova 1957 yılında, bir seri benzimidazol bileşiğinin antitümör aktivitesini araştırmak amacıyla 370 fare, 500 sıçan üzerinde deneyler yapmıştır. Aktivitesini incelediği 2-klorometilbenzimidazol (I), 1-(2-hidroksietil)benzimidazol (II), 1-(2-kloroetil)-2-klorometilbenzimidazol (III), 1-(2-kloroetil)-2-benzilbenzimidazol (IV), 1-(2-kloroetil)-2-bis(2-kloroetil)aminobenzimidazol (V) ve 2-bis(2-kloroetil)aminometilbenzimidazol (VI) türevleri arasında III nolu bileşiğin Ehrlich tümörünü inhibe ettiği sarkomayı etmediği tespit edilmiştir. VI nolu bileşiğin farklı tümör hücrelerinde % 45-95 arasında inhibisyon yaparak, en toksik bileşik olduğu belirlenmiştir. Diğer bileşiklerde güvenilir sonuçlar elde edilememiştir (Platonova, 1957).

1965 yılında Gerhardt ve arkadaşları tarafından, 4. konumundan süstitüe 1,2-diaminobenzenlerin, 3-merkaptopropiyonik asitle reaksiyonundan farklı benzimidazoller oluşturulmuştur. Elde edilen bileşiklerden 2-(2-merkaptöetil)benzimidazolün antitümör etkisi tespit edilmiştir (Gerhardt, 1965).



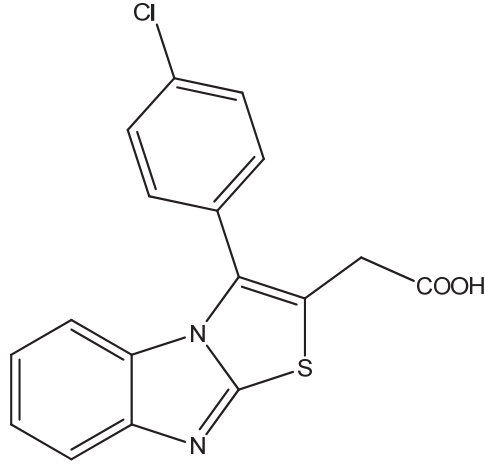
Şekil 24. 2-(2-Merkaptoetil)benzimidazol Türevlerinin Eldesi

Fenichel ve arkadaşları tarafından 1975 yılında, 3-(*p*-klorofenil)-2,3-dihidro-3-hidroksitiyazolo[3,2-*a*]-benzimidazol-2-asetik asit (Wy-13,876) bileşiğinin Lewis akciğer kanseri enfekte edilmiş farelerde belirgin bir antitümör ve anti-metastatik etki gösterdiği, HEp-2 insan epidermal hücrelerinde sitotoksosite göstermediği tespit edilmiştir (Fenichel, 1975).



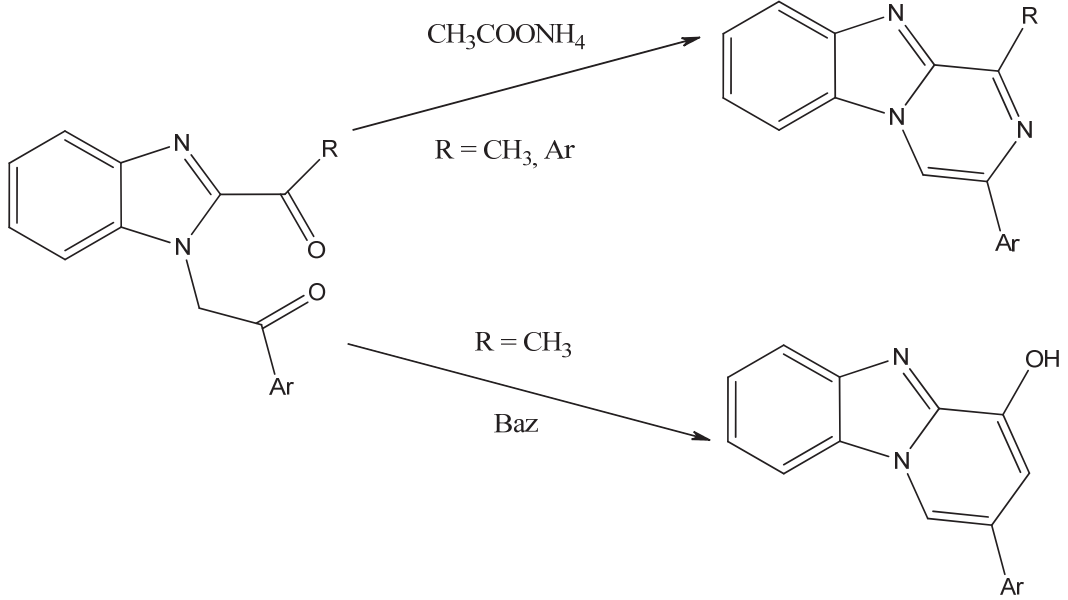
Şekil 25. 3-(*p*-Klorofenil)-2,3-dihidro-3-hidroksitiyazolo[3,2-*a*]-benzimidazol-2-asetik asit

İmmunomodülör etkili Levamizolün analogu, tiyazolobenzimidazol yapısındaki Tilomisol (WY-18,251) bileşiğinin antienflamatuar etkisinin yanında iyi derecede antikanser etkinliği de tespit edilmiştir. *In vivo* ortamda iyi biyolojik cevaplar vermesi kanser terapisinde alternatif bir ilaç olabileceğini ortaya çıkarmıştır (Dillman, 1997).



Şekil 26. Tilmisol (WY-18,251) Bileşiği

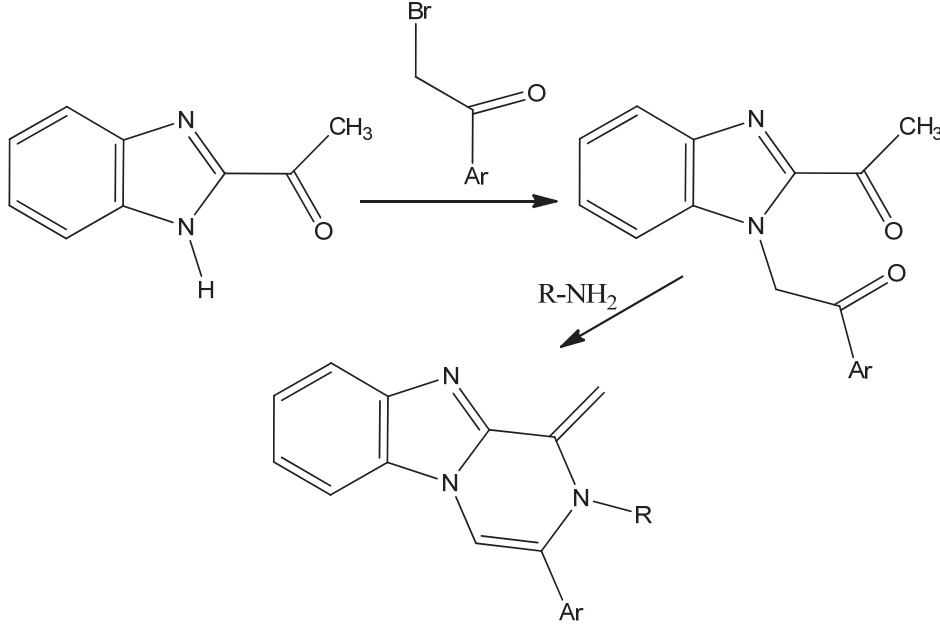
Demirayak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmalarda 2-asetil ve 2-ariloilbenzimidazol türevlerinden hareketle 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-asetil ve 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-ariloilbenzimidazol türevleri hazırlanmıştır. Bu bileşikler, amonyum asetatla asetik asit içinde ısıtılmalarıyla 1-metil veya 1,3-diarilpirazino[1,2-a]benzimidazol türevlerini vermişlerdir. R konumunda CH₃ olan bileşiklerden hareketle ise bazik ortamda 2-aril-4-hidroksipirido[1,2-a]benzimidazol türevlerini oluşturmuşlardır. Bu bileşiklerin antikanser etkileri araştırılmış ve sonuç bileşiklerine göre önceki basamaktaki diketon bileşikleri daha yüksek ve önemli sayılabilecek seviyede etki gösterdikleri saptanmıştır (Demirayak, 1998).



Şekil 27. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-asetil/ariloilbenzimidazol Türevlerinin Eldesi

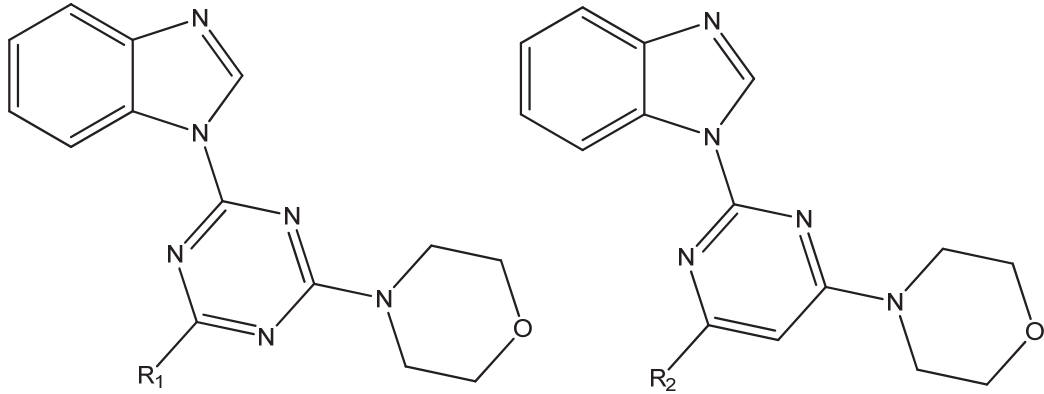
Yapılan bir başka çalışmada, 2-asetilbenzimidazol ile 2-bromoasetofenon türevlerinin bazik ortamda reaksiyona sokulmasıyla elde edilen 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-asetilbenzimidazol türevlerinin değişik amin türevleriyle asetik asit içinde reaksiyona sokulmasıyla, 1-metilen-2,3-disübstitüepirazino[1,2-a]benzimidazol türevleri elde edilmiştir. Bu türevler antikanser etkileri için

araştırılmış ve yüksek etki saptanmıştır (Abu Mohsen, 1999; Demirayak, 2002; Yurttaş, 2009).



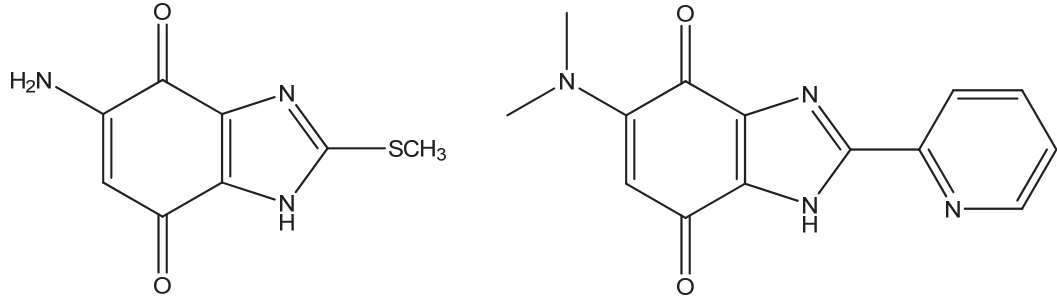
Şekil 28. 1-Metilen-2,3-disübstitüepirazino[1,2-a]benzimidazol Türevlerinin Eldesi

Matsuno ve arkadaşları, benzimidazol ve morfolin halkalarını içeren pirimidin ve triazin türevleri sentezlemiş ve bunların antikanser etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmaya göre pirimidin türevi olan bileşikler triazin türevi olanlara göre daha fazla antitümoral aktivite göstermişlerdir (Matsuno, 2000).



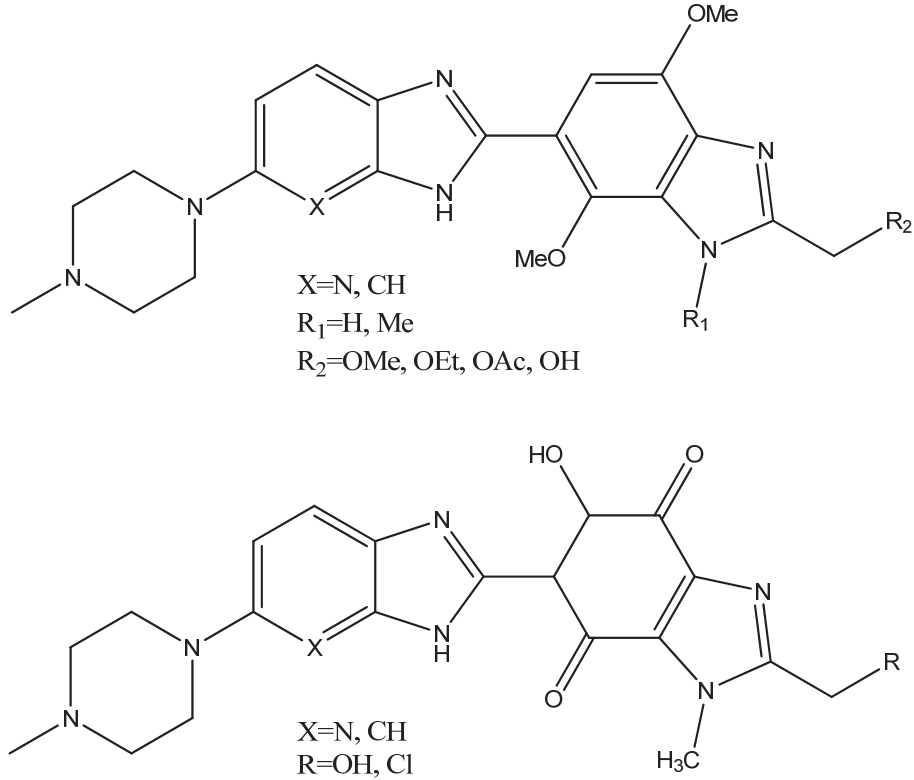
Şekil 29. 2-(1-Benzimidazolil)-4-morfolino-1,3,5-triazin ve 2-(1-Benzimidazolil)-4-morfolino-pirimidin Türevleri

Garuti ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, ikinci konumunda tiyometil veya 2-piridil kalıntısı içeren benzimidazol-4,7-dionlar sentezlenmiş ve elde edilen moleküllerin insan göğüs adenokarsinoma hücresi MCF-7, insan non-Hodgkin lenfoma hücresi SupT-1, insan lenfoblastik lösemi hücresi Molt-3'ne karşı etkinliği araştırılmıştır. 2-Metiltiyo-5-aminobenzimidazol-4,7-dion ve 2-(2-piridil)-5-(dimetilamino)benzimidazol-4,7-dion bileşikleri standart ilaç Mitomisin C kadar ya da ondan fazla aktivite göstermişlerdir (Garuti, 2000).



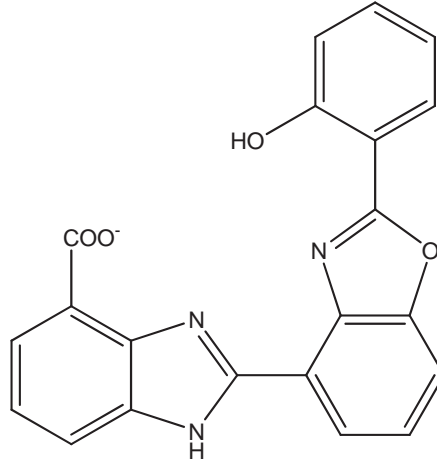
Şekil 30. 2-Metiltiyo-5-aminobenzimidazol-4,7-dion ve 2-(2-piridil)-5-(dimetilamino)benzimidazol-4,7-dion Bileşikleri

2000 ve 2004 yıllarında yapılan çalışmalarda, piperazinil fonksiyonel grubunu ve piridoimidazol, imidazokinon kalıntılarını içeren bazı bisbenzimidazol bileşikleri sentezlenmiş ve *p*-kinon kalıntısı taşıyan (Mitomisin C'nin karakteristik özelliği) imidazokinon bileşiklerinde sitotoksitenin arttığı gözlenmiştir. Bu biyolojik sonuç kinon kalıntısı içeren bisbenzimidazol bileşiklerinin yeni ilaç geliştirme çalışmalarında önemini göstermektedir (Singh, 2000; Baraldi, 2004).



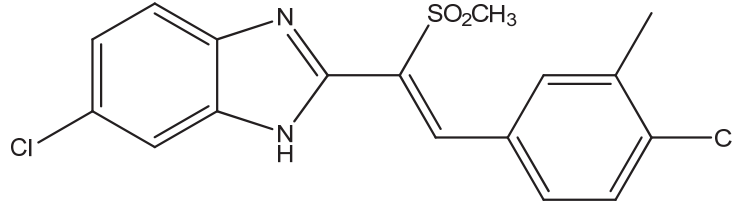
Şekil 31. Piridoimidazol ve İmidazokinon Kalıntıları Taşıyan Bisbenzimidazol Türevleri

Kumar ve arkadaşları 2002 yılında, *Streptomyces*'den izole edilmiş olan UK-1 bileşiğinin (bisbenzoksazol türevi doğal bir bileşik) karbmetoksi-süstitüe benzimidazol türevlerini sentezlemiş ve MCF-7, HL-60, PC-3, HT-29 hücre hatlarına karşı sitotoksik etkilerini araştırmışlardır. 1 Nolu metil-2-[2-(2-hidroksifenil)-1,3-benzoksazol-4-il]-1*H*-benzimidazol-4-karboksilat bileşiğinin 7-100 µM arasında değişen IC₅₀ değerleriyle bütün test hücrelerine etki gösterdiği tespit edilmiştir (Kumar, 2002).



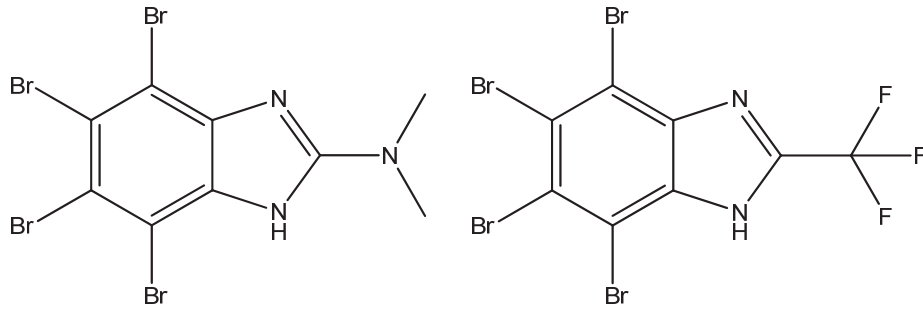
Şekil 32. Metil 2-[(2-hidroksifenil)-1,3-benzoksazol-4-il]-1H-benzimidazol-4-karboksilat

2003 yılındaki bir çalışmada yeni stirlsülfon türevleri sentezlenmiş ve farklı kanserli hücreler üzerinde etkisine bakılmıştır. Sentezlenen bileşikler arasında 6-kloro-1H-(benzo[d]imidazol-2-il) metil [(E)-2-(4-kloro-3-metilfenil)-1-etenil] sülfon bileşiği HT-29 insan karsinomu implante edilmiş farelerde tümör gelişimini % 51 oranında inhibe etmiştir (Vedula, 2003).



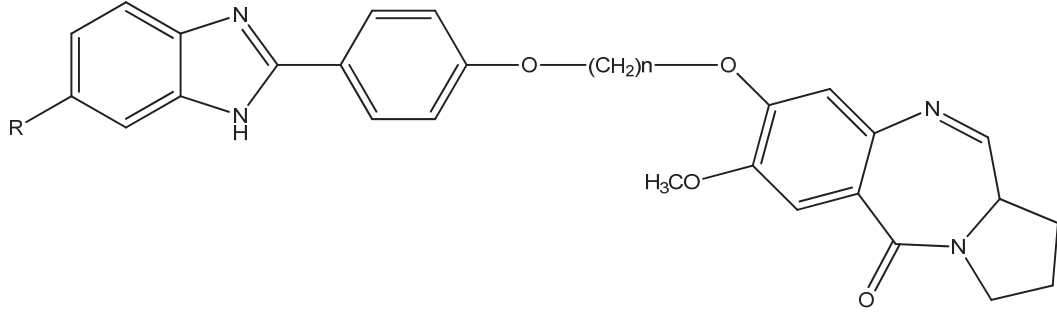
Şekil 33. 6-kloro-1H-(benzo[d]imidazol-2-il) metil [(E)-2-(4-kloro-3-metilfenil)-1-etenil] sülfon

Pagano, 2-dimetilamino-4,5,6,7-tetrabromo-1H-benzimidazol bileşiğini (Pagano, 2004), Andrzejewska 4,5,6,7-tetrabromo-2-triflorometilbenzimidazol (Andrzejewska, 2003) bileşiklerini sentezleyerek protein-kinaz CK-2 inhibisyonu yaptığını tespit etmişlerdir.



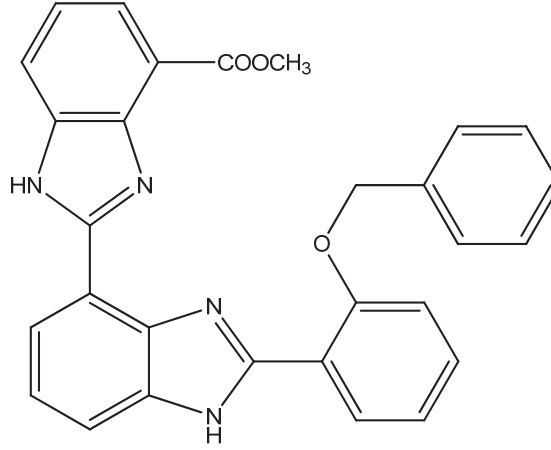
Şekil 34. 2-Dimetilamino-4,5,6,7-tetrabromo-1H-benzimidazol ve 4,5,6,7-tetrabromo-2-triflorometilbenzimidazol

Kamal ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada topoizomeraz I zehiri olarak düşünülen 2,5-disüstitüe benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. Pirolobenzodiazepin kalıntısı taşıyan türevlerde yüksek aktivite olduğu ayrıca insan lenfoblastoma ve RPMI 8402 hücrelerine karşı da sitotoksikite gösterdikleri tespit edilmiştir (Kamal, 2004).



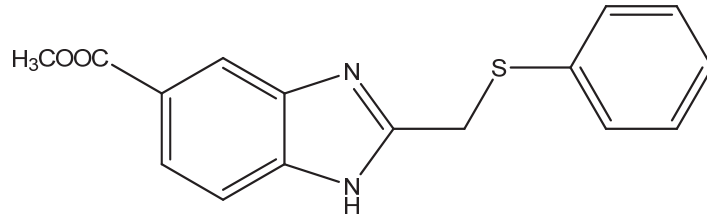
Şekil 35. Pirolobenzodiazepin Kalıntısı Taşıyan 2,5-disübstitüe Benzimidazol Türevleri

Huang ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, dört sınıf UK-1 analogu sentezlenmiş ve bunların A549, BFTC-905, RD, MES-SA ve HeLa karsinoma hücre hatlarına karşı sitotoksisite bakılmıştır. 2'-(2-benziloksi-fenil)-1*H*,1'*H*-[2,4]-bibenzoimidazolil-4- karboksilik asit metil ester bileşiği A549 ve HeLa hücrelerine karşı UK-1'den daha aktif olduğu görülmüştür (Huang, 2006).



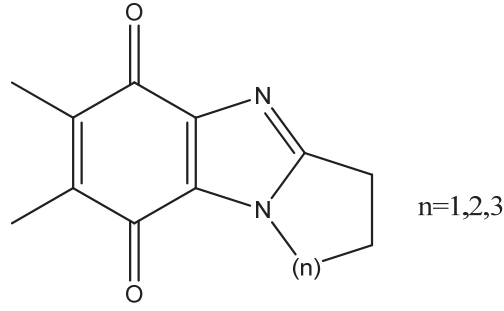
Şekil 36. 2'-(2-Benziloksi-fenil)-1*H*,1'*H*-[2,4]-bibenzoimidazolil-4-karboksilikasit Metil Ester

2006 yılındaki bir çalışmada, ökaryotik topoizomeraz II inhibitörü olarak bazı heterosiklikler bileşikler sentezlendi. Bu çalışmada 5-karbmetoksi-2-feniltiyometilbenzimidazol bileşiğinin standart ilaç Etoposit'ten daha aktif olduğu rapor edildi (McBride, 2006).



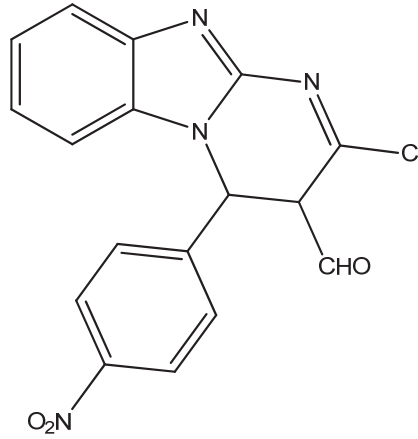
Şekil 37. 5-Metilkarboksilat-2-feniltiyometilbenzimidazol

2007 yılında yapılmış olan bir çalışmada sentezlenmiş olan benzimidazol-6,9-dion türevi bileşiklerin insan deri fibroblast hücre hattına karşı standart ilaç olan Mitomisin C'den 300 kez daha sitostatik olduğu ve kinon kalıntısına bağlanan metil sübstitüentlerinin sitotoksisiteyi düşürdüğü tespit edilmiştir (Lynch, 2007).



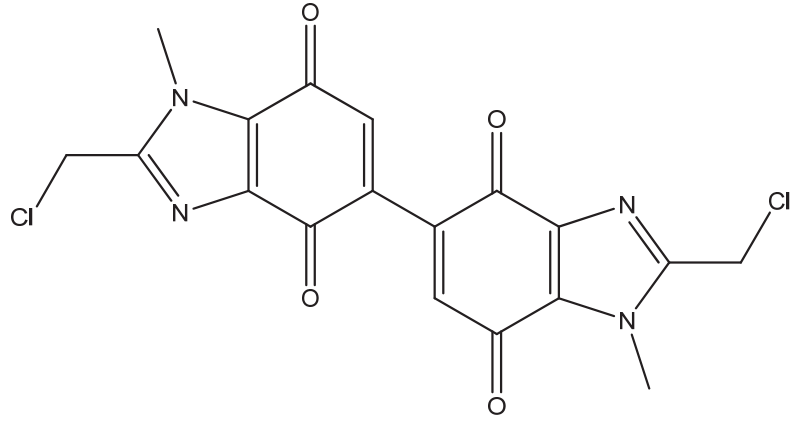
Şekil 38. Benzimidazol-6,9-dion Türevleri

Abdel-hafez 2007 yılında yaptığı çalışmada bir seri 3,4-dihidro- ve 1,2,3,4-tetrahidro-benzo[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin türevleri sentezlemiştir. Sentezlenen bileşikler antikanser etkinliğinin tespiti için NCI'ya teklif edilmiştir. Yapılan görüntüleme çalışmaları sonucu 2-kloro-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidrobzeno[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-karboksaldehit bileşiği yüksek aktivite göstermiştir. $\log_{10}GI_{50}$ (hücre büyümesini % 50 inhibe eden konsantrasyon) değerinin 8'den küçük çıkması bu bileşiğin göğüs kanseri hücre dizisi BT-549'a karşı çok etkili olduğunu göstermiştir (Abdel-hafez, 2007).



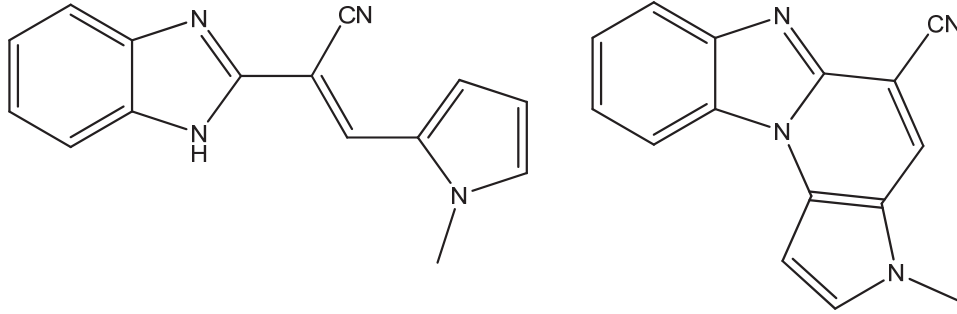
Şekil 39. 2-Kloro-4-(4-nitrofenil)-3,4-dihidrobzeno[4,5]imidazo[1,2-a]pirimidin-3-karboksaldehit

Gellis ve arkadaşları, 2-sübstitüe benzimidazol-4,7-dion türevleri sentezlemiş ve bunların antitümör etkinliğini araştırmışlardır. Sentezledikleri bileşikler arasında dimer yapısındaki bir birleşimin aktivitesi standart ilaç olarak kullanılan Mitomisin C ile karşılaştırılabilir düzeyde çıkmıştır. $3\mu\text{M}$ IC_{50} değerleri ile HT-29, TD7D (göğüs kanser hücresi), A-549 hücrelerine karşı sitotoksikite göstermiştir (Gellis, 2008).



Şekil 40. 2-Süstitüe Benzimidazol-4,7-dion Türevleri

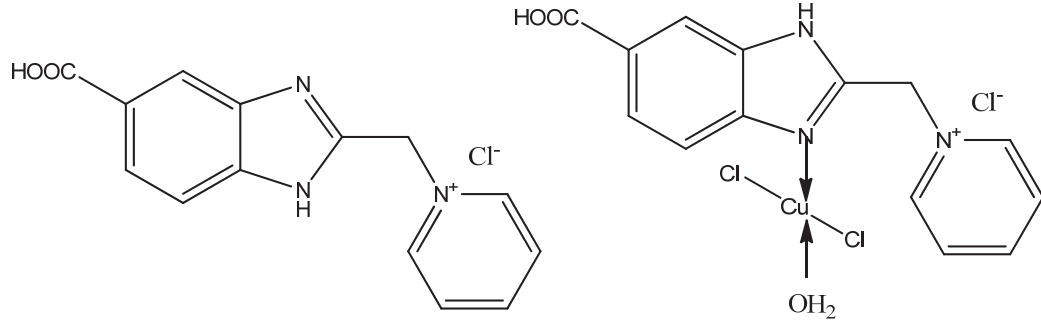
Hranjec ve arkadaşlarının 2010 yılında yaptığı bir çalışmada benzimidazo[1,2-a]kinolin-6-karbonitriller sentezlenmiş ve bu bileşiklerin antitümoral etkinliği araştırılmıştır. 3-(*N*-metilpirolil)-2-benzimidazolil-akrilonitril bileşiği ve onun halkalı analogu özellikle HeLa hücrelerine en yüksek olmak üzere antikanser aktivite göstermişlerdir (Hranjec, 2010).



Şekil 41. 3-(*N*-Metilpirolil)-2-benzimidazolil-akrilonitril ve Analogu

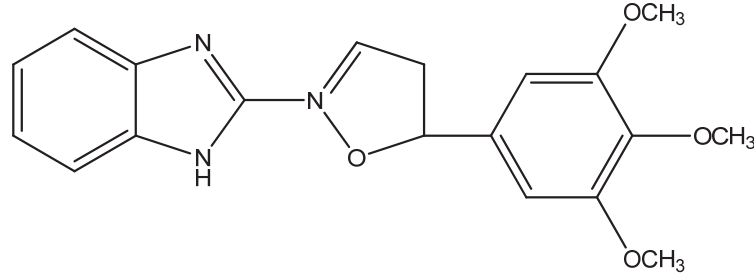
Refaat 2010 yılında yaptığı çalışmada çeşitli benzimidazol türevleri sentezlemiştir. Bu çalışmada 2-[(4-oksootiyazolidin-2-iliden) metil ve (4-amino-2-tiyoksotiyazol-5-il) benzimidazoller, 2-[(4-florobenziliden ve sikloalkiliden) siyanometil] benzimidazoller, 2-[(4- veya 5-oksootiyazolidin-2-iliden, 4-süstitüe tiyazolil-2-iliden ve [1,3]tiyazin-2-iliden) siyanometil]benzimidazoller sentezlemiştir. Bu bileşiklerin birçoğu antikanser aktivite için görüntülenmiş ve etki çalışması yapılan bütün bileşiklerde HEPG2, MCF-7 ve HCT 116 hücre hatlarına karşı IC_{50} 'nin $10 \mu/mL$ 'den daha düşük olduğu görülmüştür (Refaat, 2010).

Galal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada *N*-aminometil-1*H*-benzimidazol-5-karboksilik asit türevleri ve 1-(5 (veya 6-)-karboksi-1*H*-benzimidazol-2-ilmetil)piridinyum klorür ligandıyla kobalt, bakır ve çinkoyla kompleks bileşikleri sentezlemişlerdir. Bileşiklerin topoizomeraz II inhibitör etkisi 21 farklı insan kanser hücresinde çalışılmıştır. Bileşiklerden piridinyum klorür tuzu ve onunla yapılan bakır kompleksinde Etoposit'e göre 10 kat daha fazla aktivite çıkmıştır (Galal, 2010).



Şekil 42. 1-[(5 (veya 6)-Karboksi-1*H*-benzimidazol-2-yl)metil]piridinyum Klorür ve Ligandıyla Yapılan Bakır Kompleksi

Nofal ve çalışma grubu bir seri 1-(1*H*-benzimidazol-2-il)-3-(süstitüe)-2-propen-1-on ve onların 1-metil analoglarını sentezleyerek HEPG2 and PC12 hücreleri üzerindeki sitotoksik etkilerini incelemişlerdir. Yapılan çalışmada benzimidazol-2-izoksazol türevi olan 2-[4,5-dihidro-5-(3,4,5-trimetoksifenil)izoksazol-3-il]-1*H*-benzo[d]imidazolün her iki kanser hücresine de yüksek etki gösterdiği görülmüştür (Nofal, 2011).

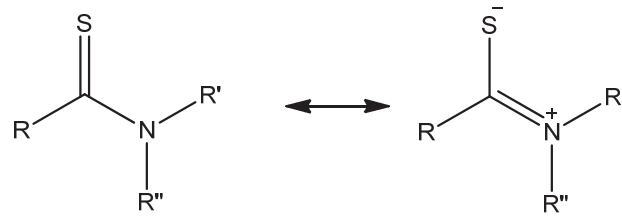


Şekil 43. 2-[4,5-Dihidro-5-(3,4,5-trimetoksifenil)izoksazol-3-il]-1*H*-benzimidazol

Singh ve Tandon tarafından yapılan bir çalışmada topoizomeraz I inhibisyonu yapabileceği düşünülen dört Hoechst benzeri 2-aril-5-süstitüe-2,5-bisbenzimidazol türevi sentezlenmiştir. Bileşiklerden 2'-(4-klorofenil)-5-(4-metilpiperazinil)-2,5'-bi-1*H*-benzimidazol ve 2'-(4-florofenil)-5-(4-metilpiperazinil)-2,5'-bi-1*H*-benzimidazolün 25 mM konsantrasyonda enzim inhibisyonu yaptığı ve sitostatik özellik gösterdiği tespit edilmiştir (Singh, 2011).

Tiyoamit Yapısı Hakkında Genel Bilgi

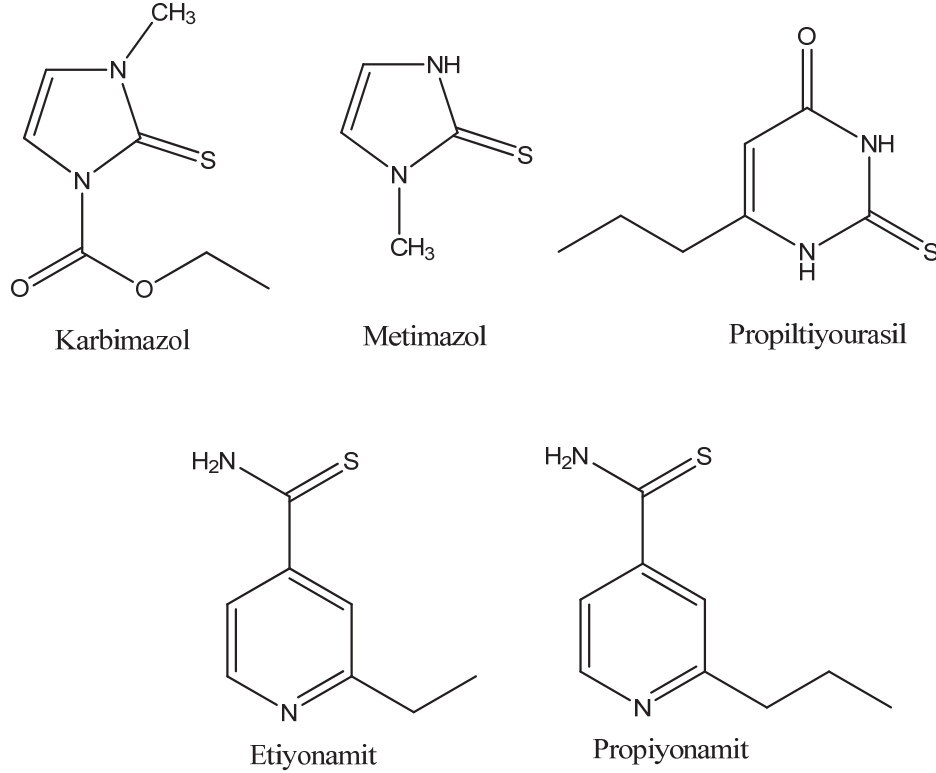
Tiyoamitler stabilitesi yüksek, hidrojen bağı akseptörü yapılarıdır (Batjargal, 2012). Rezonans formları amitlerde olduğu gibidir.



Şekil 44. Tiyoamitlerin Rezonans Formları

Çok farklı kullanım alanları olan tiyoamit yapılarının medisinal kimyada da önemli bir yeri vardır. Antitüberküler etkili Etiyonamit ve Propiyonamit (Wang, 2007); antitiroidal etkili Metimazol, Karbimazol ve Tiyourasil (Dolinkin, 2010)

bileşiklerinin yapısında bulunan tiyoamit grubu, peptid sentezlerinde kullanılan başlıca isoster yapılarıdır (Choudhary, 2011).



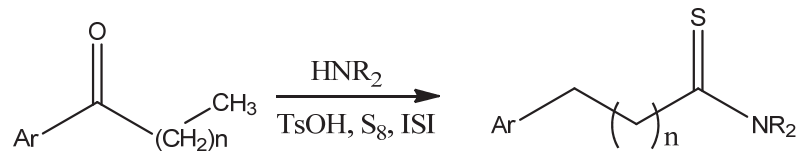
Şekil 45. Tiyoamit Yapısı Taşıyan İlaçlar

Tiyoamitlerin Genel Sentez Yöntemleri

Tiyoamitler; genel olarak ketonlar ve aldehitlerden kükürt (Willgerodt-Kindler reaksiyonu), Lawesson rejanı, tiyofosforil klorür ile; amit, amidoksim, imidik esterlerden hidrojen sülfür, Lawesson rejanı ile; nitrillerden hidrojen sülfür, tiyofosforik asit, tiyoasetik asit, fosfor pentasülfür ile ve isotiyosiyanatlardan farklı ajanlarla sentezlenebilir (Petrov, 1969; Jagodzinski, 2003; http-2).

Willgerodt-Kindler Reaksiyonu ile Sentezleri

Willgerodt-Kindler reaksiyonu tiyoamit sentezinde başlıca yöntemlerden biri olup, kükürt varlığında keton ve aldehitlerden hareketle yapılan fonksiyonel grup göçüyle karakterize bir reaksiyondur (Li, 2009). Literatürde bu yöntemle tiyoamitlerin sentezinde, başlangıç maddesinin ve reaksiyon ortamının farklılık gösterdiği birçok çalışma bulunmaktadır.

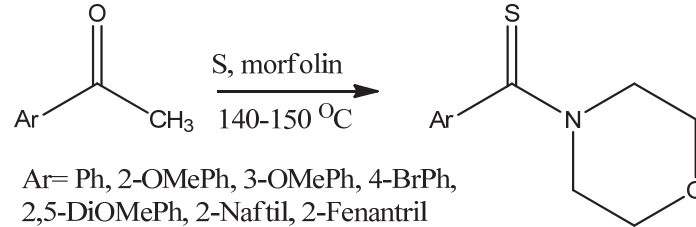


Şekil 46. Willgerodt-Kindler Reaksiyonu

Tarihte 1888 yılında Conrad Willgerodt'ın aril alkil ketonları amonyum polisülfid ile karşılık gelen amitlerine dönüştürmesi (Willgerodt, 1888) ve 1923 yılında Karl Kindler'in (Kindler, 1923) tiyoketonlardan sodyumsülfid ve dimetilsodyumsülfid

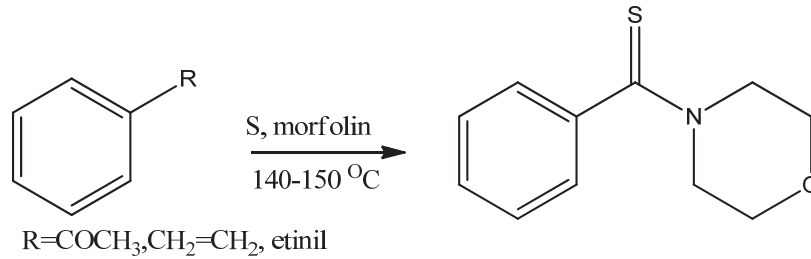
kullanarak tiyoamitleri sentezlemesi ile sonraki yıllarda bu iki yöntem birleştirilerek reaksiyonun farklı modifikasyonları yapılmıştır.

1942 yılında Schwenk ve Bloch, Willgerodt-Kindler reaksiyonunu kullanarak susuz ortamda aril metil türevlerini, kükürt ve morfolinle ısıtarak karşılık gelen morfolinotiyoamit türevlerini sentezlemiştir. Bazı türevlerin reaksiyon verimlerinin çok düşük olduğu görülmüştür (Schwenk, 1942).



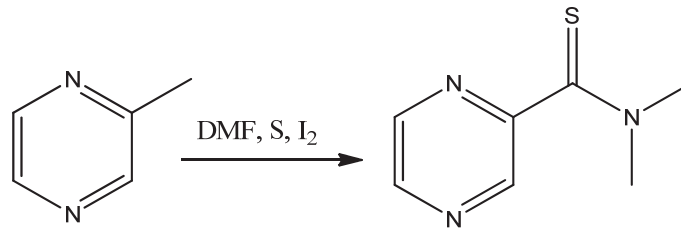
Şekil 47. Aril Metil Türevleri ile Morfolinotiyoamit Sentezi

1946 yılında Carmack, yine aynı reaksiyonla alken ve alkinlerden amit ve tiyoamitlerini oluşturmuştur. Tiyoamit sentezlerinde asetofenon, fenilasetilen ve stiren kullanılarak onlara eşdeğer miktardaki kükürt ve morfolinle ısıtılmasıyla elde edilmiştir (Carmack, 1946).



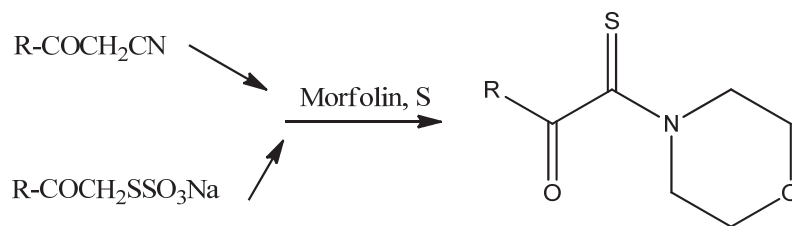
Şekil 48. Alken ve Alkinlerden Morfolinotiyoamit Sentezi

1966 yılında yapılan bir çalışmada, metilpirazinden iyot varlığında *N,N*-dimetiltiyoamit sentezlendiği bildirilmiştir (Walter, 1966).



Şekil 49. Metilpirazinden İyotla Tiyoamit Sentezi

1959'da (Milligan, 1959) ve 1965 yılında (Purrello, 1965) yapılan çalışmalarda α -okso-tiyoamitler elde edilmiştir.

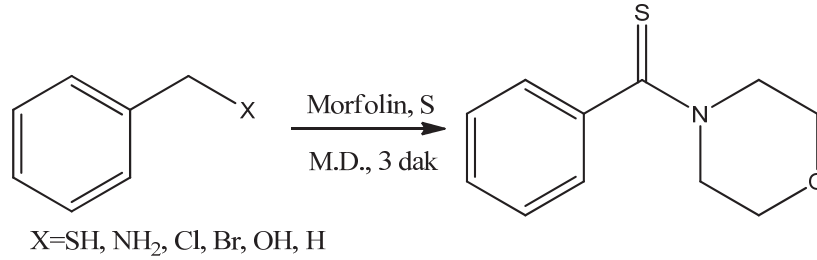


Şekil 50. α -Okso-Tiyoamitlerin Sentezi

Son yıllarda Willgerodt-Kindler yöntemi ile tiyoamitlerin sentezinde, çabuk hızlı ve ekonomik bir prosedür olan mikrodalga ışıma ile yapılmış olan birçok çalışma bildirilmiştir.

Mikrodalga ışınlarını kullanarak; 1999 yılında Nooshabadi, çözücüsüz ortamda 4 mmol kükürt, 2 mmol keton ve 6 mmol morfolinin reaksiyonuyla 900 watta 4 dakikada; 2001 yılında Moghaddam 2.5 mmol kükürt, 10 mmol aldehit ya da keton, 30 mmol morfolinin reaksiyonuyla 4 dakikada farklı tiyoamitler elde etmiştir (Nooshabadi, 1999).

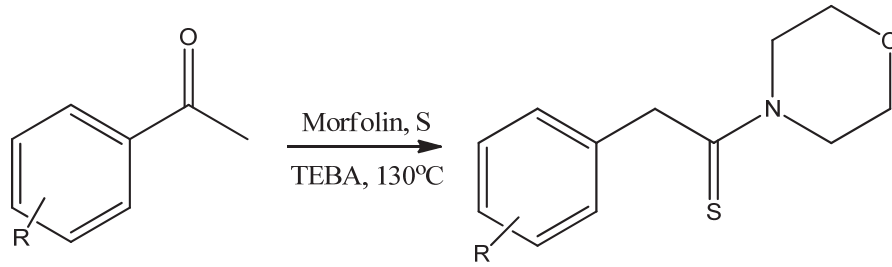
2001 yılında Aghapoor, farklı benzilik sistemlerin mikrodalga ışıma altında tiyomorfolidlerinin oluştuğunu bildirmiştir (Aghapoor, 2001).



Şekil 51. Benzilik Sistemlerden Mikrodalga Işıma ile Morfolinotiyoamit Sentezi

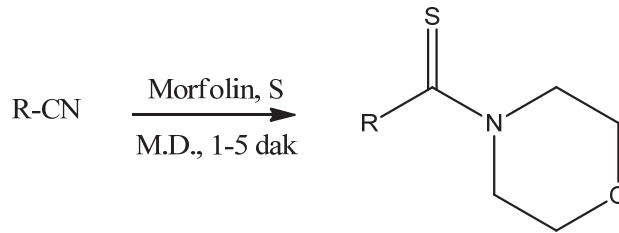
Aghapoor ve arkadaşları 2002 mikrodalga cihazında yaptıkları sentezlerde, keton/aldehit, kükürt ve morfolin oranlarını ve süreyi değiştirerek reaksiyon verimlerini hesaplamışlardır. Başlangıç maddelerini sırasıyla 1:2:2 oranında kullandıklarında en yüksek verimi elde etmişlerdir (Aghapoor, 2002).

2003 yılında Alam tarafından, keton türevleri, kükürt ve morfolinden faz transfer ajanı olan trietil benzil amonyum klorür (TEBA) ile tiyoamit türevleri sentezlenmiştir (Alam, 2003).



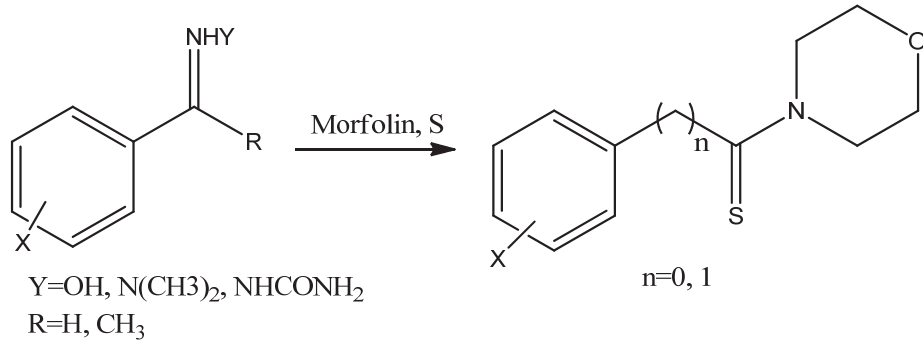
Şekil 52. Aldehit ve Ketonlardan TEBA ile Morfolinotiyoamit Sentezi

Moghaddam ve arkadaşları nitril türevlerinden tiyoamitleri elde etmişlerdir (Moghaddam, 2003).



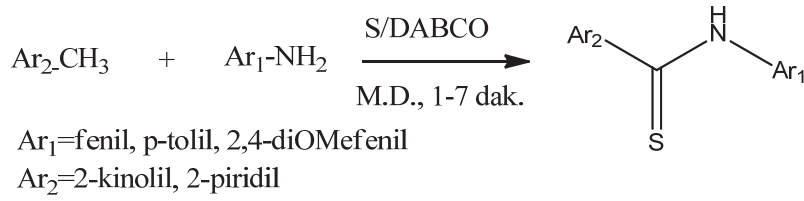
Şekil 53. Nitrillerden Morfolinotiyoamit Sentezi

Darabi 2004 yılında; geleneksel yöntemlerle ve mikrodalga cihazı ile oksim, hidrazon ve semikarbazonlardan Willgerodt-Kindler reaksiyonunu gerçekleştirmiştir (Darabi, 2004).



Şekil 54. Oksim, Hidrazon ve Semikarbazonlardan Mikrodalga ile Morfolinotiyomit Sentezi

2006 yılında bir çalışmada, α - ve γ - pikolinlerle anilin türevleri, kükürt ve katalitik miktar DABCO (1,4-diazabisiklo[2.2.2]oktan) varlığında tiyoamitler sentezlenmiştir. (Moghaddam, 2006).

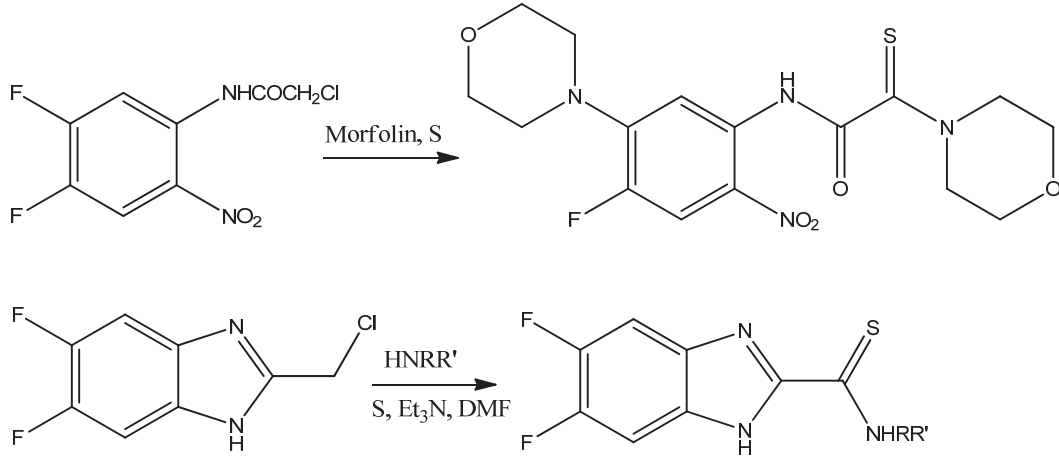


Şekil 55. α - ve γ - Pikolinler ve DABCO ile Tiyoamit Sentezi

Willgerodt-Kindler reaksiyonunun farklı katalizörlerle yapıldığı çalışmalar mevcuttur. Zbruyev NMP (1-metil-2-pirolidon) (Zbruyev, 2003), Yadav [bmim]BF₄ (1-bütül-3-metilimidazolyumtetrafloroborat) (Yadav, 2007), Okamoto sodyum sülfid (Okamoto, 2007), Bandgar HBF₄-SiO₂ (katı destekli floroboronik asit) (Bandgar, 2010) katalizörlüğünde tiyoamitler sentezlenmiştir.

2007 yılında Aghapoor, Willgerodt-Kindler reaksiyonunda çözücü olarak su (Aghapoor, 2007) kullandıklarını bildirmiştir. Poupaert 2004 yılında baz katalizörlüğünde ve aprotik bir çözücü olan DMF'de reaksiyonu (Poupaert, 2004) gerçekleştirdiğini rapor etmiştir.

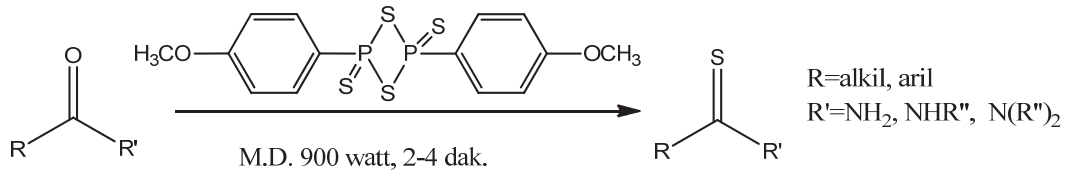
Yarovenko 2007 yılında kloroasetil klorürle asetilleştiği aromatik aminden α -okso-tiyoamit türevi sentezlenmiştir. Reaksiyonda 1.4 mmol kükürt, ve 0.94 mmol morfolin 1 mL DMF'de yarım saat karıştırıldıktan sonra 0.47 mol kloroasetanilid türevi eklenmiş ve reaksiyon 6 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlanınca karışım suya dökülerek ortamdan süzülerek alınmış, sonra asetonla temizlenmiştir. Çalışmada 5,6-difloro-2-(klorometil)benzimidazolden de ona karşılık gelen tiyoketon bileşiği benzer şekilde baz katalizörlüğünde ve aminden 2 mmol kullanarak sentezlenmiştir (Yarovenko, 2007).



Şekil 56. Aromatik Aminden α -okso-tiyooamit Sentezi

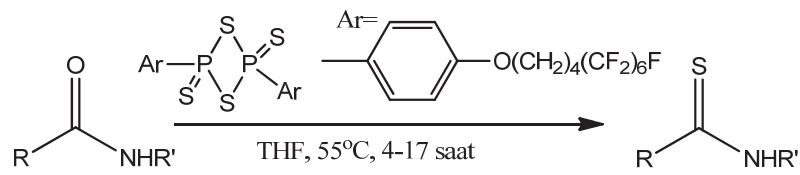
Lawesson Rejanı ve Fosfor Pentasülfür ile Sentezleri

Varma 1999 yılında yaptığı çalışmada, başlangıç maddesi olarak kullandığı keton ve laktonları Lawesson rejanı ile mikrodalga ışımada karşılık gelen tiyooamitlerine dönüştürmüştür (Varma, 1999).



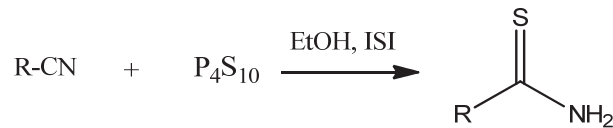
Şekil 57. Ketonlardan Lawesson Rejanı ile Tiyooamit ve Tiyoketon Sentezi

Kaletta 2006 yılında yaptığı çalışmada, amit türevlerinden Lawesson rejanı (2,4-bis(4-metoksifenil)-1,3,2,4-ditiyadifosfetan-2,4-disülfid) ile çeşitli sübtitüe tiyooamitler sentezlemiştir (Kaletta, 2006).



Şekil 58. Amitlerden Florlanmış Lawesson Rejanı ile Tiyooamit Sentezi

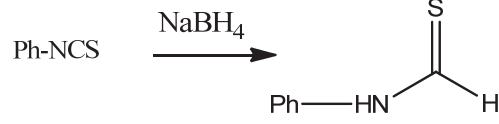
Kaboudin 2006 yılında, nitril türevlerinden fosfor pentasülfür ile çeşitli tiyooamitlerin sentezini gerçekleştirmiştir (Kaboudin, 2006).



Şekil 59. Nitrillerden Fosfor Pentasülfür ile Tiyooamit Sentezi

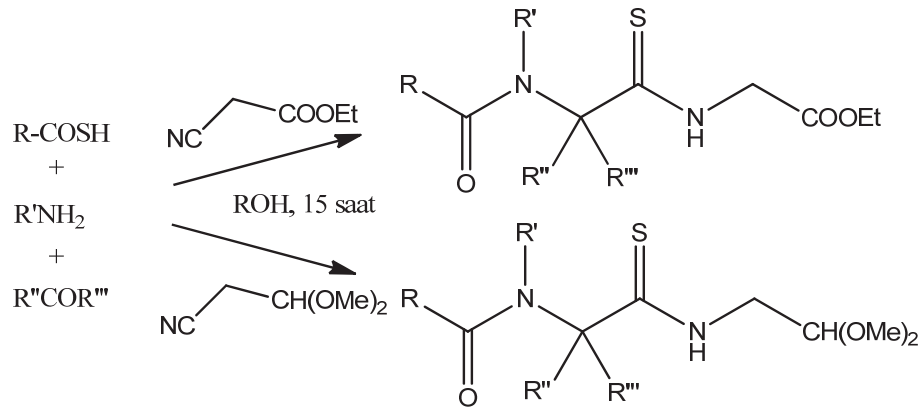
Diğer Yöntemler

Ellzey 1963 yılında, fenilizotiyosiyanattan sodyum borhidrür kullanarak tiyoformanilid sentezi gerçekleştirmiştir (Ellzey, 1963).



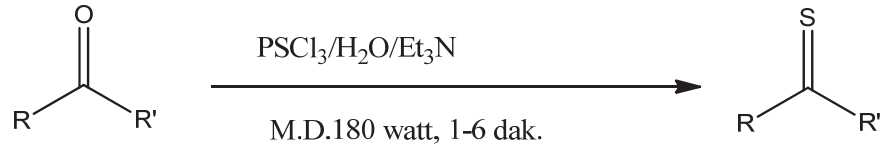
Şekil 60. Fenilizotiyosiyanattan Tiyoamit Sentezi

Kazmaier 2005 yılında Ugi reaksiyon metodunu kullanarak, tiyoasetik asit ve keton varlığında tiyopeptid türevleri sentezlemiştir (Kazmaier, 2005).



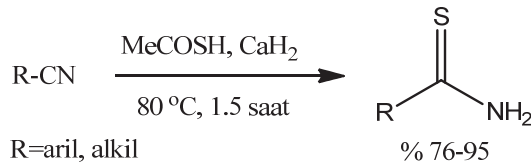
Şekil 61. Tiyoasetik Asit ile Tiyopeptid Sentezi

2008 yılında Pathak ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, keton türevleri fosfotiyonil klorür ve trietil amin varlığında mikrodalga ışıma altında reaksiyona sokularak tiyoamit ve tiyoketon türevleri elde edilmiştir (Pathak, 2008).



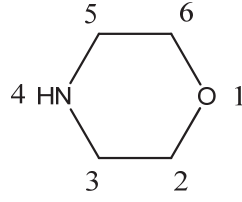
Şekil 62. Ketonlardan Fosfotiyonil Klorür ile Tiyoamit Sentezi

Mahammed ve arkadaşları 2009 yılında nitril türevlerini tiyoasetik asitle kalsiyum hidrit varlığında reaksiyona sokarak tiyoamit türevlerini elde etmiştir (Mahammed, 2009).



Şekil 63. Nitrillerden Tiyoasetik Asitle Tiyoamit Sentezi

Morfolin Halkası Hakkında Genel Bilgi

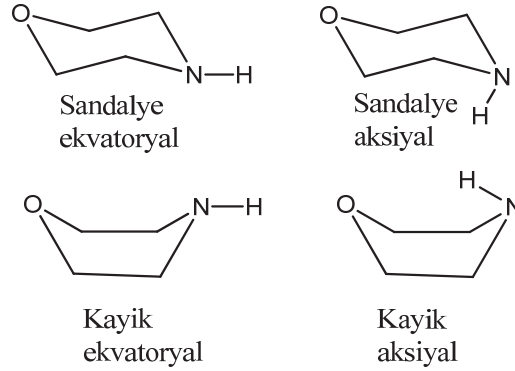


Şekil 64. Morfolin Halkasının Kimyasal Yapısı

Zayıf bir baz olan morfolinin; pKa'sı 8.36, erime noktası -5 °C, kaynama noktası 129 °C ve yoğunluğu 1.007 g/mL'dir. Higroskopik bir sıvı olan morfolin birçok organik çözücü ile karışabilir. Normal şartlarda oldukça kararlı olan morfolin, aşırı ısıtılması sonucu bozunarak, nitrojen oksit oluştururken, kuvvetli yükseltgeyicilerle şiddetli bir şekilde tepkimeye girerek alevlenir (http-3).

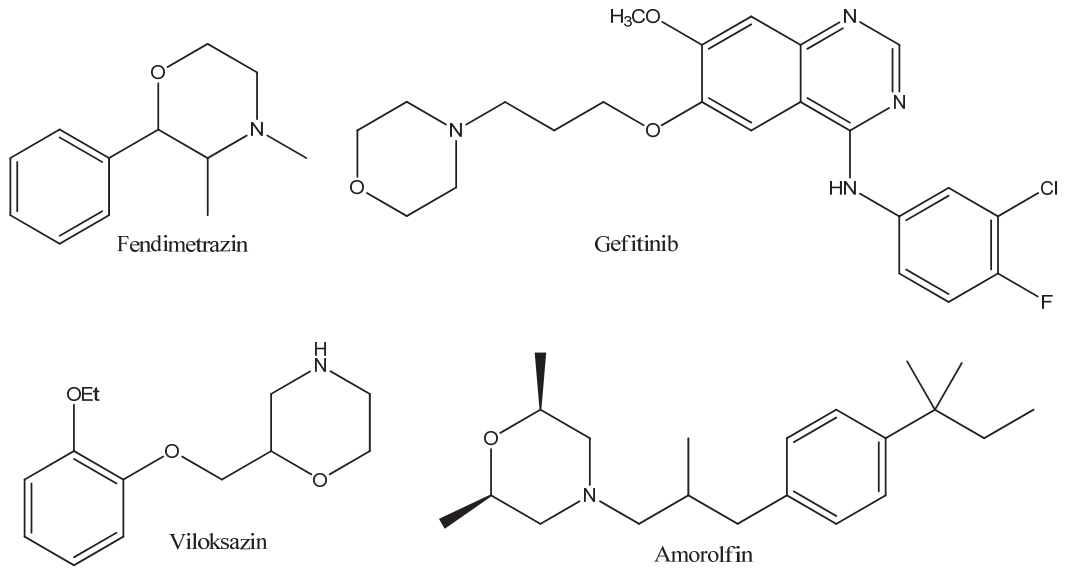
Oldukça kararlı bir yapısı olan morfolin halkası dietanolaminden sülfürik asit yardımıyla su çekilmesiyle oluşturulabilir (Weissermel, 2003).

Halkanın uzaysal konformerlerinin dört formda bulunabilmesi mümkünken (Sloan, 1969) yapı en çok sandalye formunda bulunmayı tercih eder (Parkin, 2004; Narziev, 1987).



Şekil 65. Morfolin Halkasının Konformerleri

Morfolin halkası etkileri bilinen birçok bileşiğin yapısında bulunmaktadır. Bu bileşiklere antikanser etkili Gefitinib (West, 2004); antifungal etkili Fenpropimorf (Onyewu, 2003), Amorolfın, UR-9746, UR-9751 (Lecha, 2008; Clemons, 1997), analjezik etkili Destromoramit (Janssen, 1982); antidepresan etkili Viloksazin (Bulatov, 1999); santral sinir sistemi stimülanı Fendimetrazin (Basavaraja, 2010); antihiperlipidemik etkili Teomorfolin (Franzone, 1988) ve bir antibiyotik olan Linezolid (Perry, 2001) örnek verilebilir.



Şekil 66. Morfolin Halkası Taşıyan Bazı İlaçlar

GEREÇLER

Kullanılan Maddeler

Asetik asit	: Merck, Almanya
Asetofenon	: Merck, Almanya
Aseton	: Merck, Almanya
Brom	: Merck, Almanya
Etil alkol	: Teknik, Türkiye
4'-Bromoasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
1,2-Diaminobenzen	: Merck, Almanya
3',4'-Difloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
2',4'-Dikloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
2',5'-Dikloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
3',4'-Dikloroasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
2',4'-Dimetilasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
Dimetilformamit	: Riedel-de Haen, Almanya
3',4'-Dimetoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
Etil asetat	: Teknik, Türkiye
3'-Floroasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
4'-Floroasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
Hidrobromik asit	: Merck, Almanya
Hidroklorik asit	: Riedel-de Haen, Almanya
İTK plakları F ₂₅₄	: Merck, Almanya
Kloroasetik asit	: Merck, Almanya
3'-Kloroasetofenon	: Merck, Almanya
4'-Kloroasetofenon	: Merck, Almanya
Kükürt	: Merck, Almanya
4'-Metilasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
3'-Metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
4'-Metoksiasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
Morfolin	: Merck, Almanya
3'-Nitroasetofenon	: Sigma-Aldrich, ABD
Petrol eteri	: Teknik, Türkiye
Potasyum karbonat	: Merck, Almanya
Sodyum bikarbonat	: Merck, Almanya

Trietilamin	: Merck, Almanya
Tripsin	: Sigma-Aldrich, ABD
EDTA	: Aplichem, Almanya
MCF-7 hücre hattı	: DSMZ, Almanya
A549 hücre hattı	: DSMZ, Almanya
C6 hücre hattı	: DSMZ, Almanya
Fetal Bovine serum	: Gibco, İngiltere
DMEM	: Sigma-Aldrich, ABD
McCoy's 5A	: Sigma-Aldrich, ABD
DMSO	: Sigma-Aldrich, ABD
MTT boyası	: Sigma-Aldrich, ABD
BrdU kiti	: Roche, Almanya
Anti-BrdU	: Roche, Almanya
PBS	: Gibco, İngiltere
Anneksin V kiti	: BD Pharmingen, ABD
Tripsin/EDTA	: Biological studies, İsrail

Kullanılan Aletler

Magnetik tabanlı ısıtıcı karıştırıcı	: Heidolph, MR 3002, Almanya
Elektronik terazi	: Mettler Toledo, ABD
Ultraviyole lambası	: Camag, Cabinet, İsviçre
Erime noktası tayin cihazı	: Electrothermal 9100 Dijital, ABD
Kızılötesi spektrofotometresi	: Shimadzu 8400 FTIR, Japonya
NMR spektrometresi	: Bruker DPX 500, ABD
Kütle spektrometresi	: AB SCIEX-3200 Q-TRAP, ABD
Elisa	: Bio-Tek, ELx808-IU, ABD
Karbondioksit inkübatörü	: Heraeus, Almanya
Mikro santrifüj aleti	: Eppendorf, Almanya
Akım sitometresi	: BD FACSCalibur, ABD
Otoklav	: Hirayama, Japonya
Kuru hava sterilizatörü	: Heraeus, Almanya
Steril kabin	: Holten, Almanya
İnverted mikroskop	: Olympus, Almanya

Elde Edilen Bileşiklerin Analizi

Erime Noktası Tayini

Elde edilen bileşiklerin erime noktalarının saptanması, toz edilmiş maddenin bir ucu açık kılcal borulara 0,5 cm kadar doldurularak erime noktası tayin cihazında yapılmıştır.

FT-IR Spektroskopisi

Elde edilen bileşiklerin IR spektrumları, maddenin yaklaşık % 1 oranında KBr içinde karıştırılarak hazırlanan pelletleri kullanılarak spektrofotometrede alınmıştır.

NMR Spektroskopisi

Elde edilen bileşiklerin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları, yaklaşık 10 mg kadar maddenin DMSO- d_6 içindeki çözeltisinde TMS'e karşı bir spektrometrede alınmıştır.

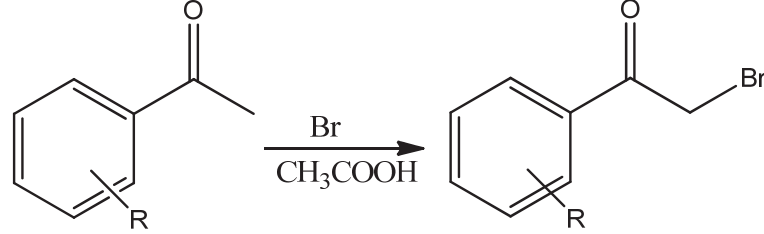
MS Spektroskopisi

Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, numunelerin metanol ve % 0.1'lik formik asit içindeki çözeltileri hazırlanarak kütle spektrometresine uygulanması sonucu alınmıştır.

YÖNTEMLER

Genel Sentez Yöntemleri

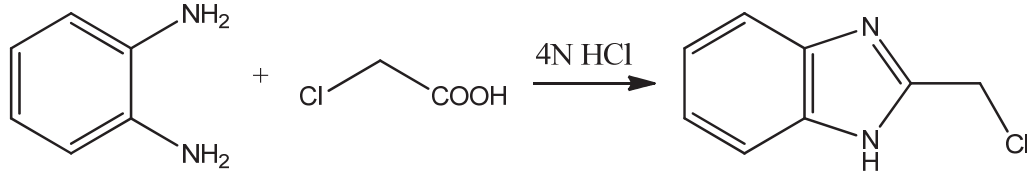
Yöntem A: α -Bromoasetofenonların Genel Elde Edilme Yöntemi



Şekil 67. Yöntem A için Genel Sentez Şeması

Süstitüe asetofenon türevi (100 mmol) 100 mL asetik asit içinde çözülmüş, 1 mL hidrobromik asit ilave edilerek, elde edilen çözeltinin üzerine, brom (100 mmol, 16 g, 5.15 mL), soğuk su banyosunda karıştırılarak damla damla ilave edilmiştir. İlave işlemi bittikten sonra karışım, bir litre buzlu suya dökülmüş ve çöken madde emilerek süzülmüştür. Ham ürün, etanolden kristallendirilmiştir (Cowwper, 1943).

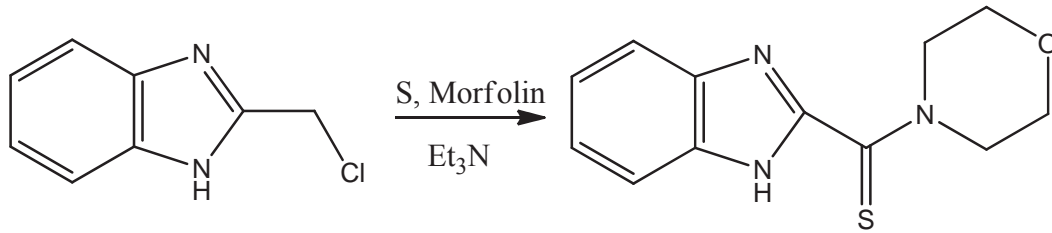
Yöntem B : 2-(Klorometil)benzimidazolün Eldesi



Şekil 68. Yöntem B için Genel Sentez Şeması

o-Fenilendiamin (300 mmol, 32.4 g), kloroasetik asit (450 mmol, 42.6 g) ve 4 N HCl asit (300 mL) çözeltisi 3-4 saat kaynatılmıştır. Gece boyunca bekletilen karışıma, 600 mL su ilave edilmiş ve sodyum bikarbonat ile nötrleştirilmiştir. Çöken madde süzülüp, bol suyla yıkanmıştır (Bloom, 1938).

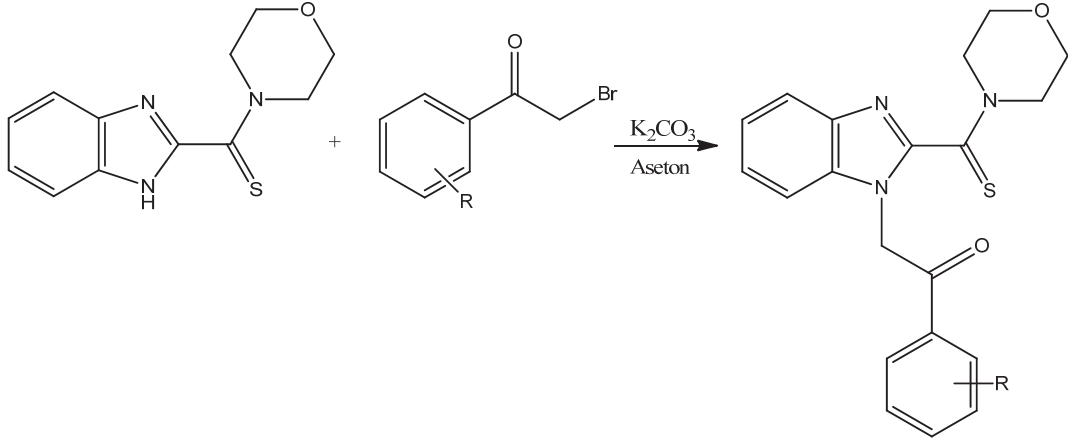
Yöntem C : 1H-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Eldesi



Şekil 69. Yöntem C için Genel Sentez Şeması

2-(Klorometil)benzimidazol (60 mmol, 10 g), kükürt (150 mmol, 4.8 g) ve trietilamin (180 mmol, 25.25 mL) 70 mL dimetilformamit içinde yarım saat karıştırıldıktan sonra morfolin (72 mmol, 6.27 mL) ilave edilmiştir. 2-3 saat daha karıştırılarak suya dökülmüştür. Çöken madde alınıp, etanolden kristallendirilmiştir (Thiel, 1980).

Yöntem D : 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Türevlerinin Eldesi



Şekil 70. Yöntem D için Genel Sentez Şeması

1H-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksetil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve sübtitüe α -bromoasetofenon türevi (2.02 mmol); potasyum karbonat (2.02 mmol, 0.28 g) varlığında aseton içinde 3-5 saat oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Reaksiyon tamamlanınca aseton uçurularak, kalıntı suyla muamele edilmiştir. Çöken kısım süzülüp, ürün etanolden kristallendirilmiştir (Yurttaş, 2009).

Antikanser Etki Testleri

Yöntem E : Hücre Kültürlerinin Hazırlanması

C6 hücreleri (sıçan glioma hücreleri), %10 fetal bovine serum (FBS), 0.2 mM glutamin, 100 IU/mL penisilin ve % 1 g/mL streptomisin içeren Dulbecco Modifiye Edilmiş Vasat (Dulbecco's Modification of Eagles, DMEM) içeren besi yerlerinin bulunduğu 25 cm² 'lik flasklarda % 95 hava ve % 5 CO₂'li gaz ortamında 37 °C de inkübe edilerek hazırlanmıştır. MCF-7 hücreleri (insan meme karsinoma hücreleri) % 10 ısı ile inaktive edilmiş FBS, 1 mM sodyum piruvat, 10 µg/mL insan insülini ve % 90 Roswell Park Memorial Institute medium (RPMI) içeren besi yerlerinin bulunduğu 25 cm²'lik flasklarda % 95 hava ve % 5 CO₂'li gaz ortamında 37 °C de inkübe edilerek hazırlanmıştır. A549 hücreleri (insan akciğer adenokarsinoma hücreleri) ise %10 ısı ile inaktive FBS ve 1mM sodyum piruvat, 2 mM L-glutamin içeren RPMI besi yerlerinin bulunduğu 25 cm² 'lik flasklarda % 95 hava ve % 5 CO₂'li gaz ortamında 37 °C de inkübe edilerek hazırlanmıştır.

Yöntem F : Sitotoksite (MTT) Deneyi

Büyüme fazı % 80'e gelmiş olan hücreler % 0.25 tripsin/EDTA solüsyonu ile toplanarak hemositometri ile sayılmıştır. Hücreler 2x10⁴ hücre/mL konsantrasyonunda süspansiyon haline getirilmiştir. Test maddelerinin dimetil sülfoksit (DMSO) içerisinde farklı konsantrasyonlarda hazırlanan çözeltileri, hücre süspansiyonu üzerine eklenmiştir. Her bir konsantrasyon aralığından üç kuyucuk olacak şekilde, 200 µL hücre süspansiyonu 96 kuyulu tabakalara ekilmiştir. Hücreler 24 saatlik zaman aralığında 37 °C de inkübe edilmiştir. İnkübasyon süresi sonunda, hücrelere 20 µL MTT boyası (3-(4,5-dimetiltiyazol-2-il)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) eklenerek 37 °C de 2 saat daha inkübe edilmiştir. Bu sürenin sonunda hücreler tarafından alınan MTT boyası DMSO içinde çözülerek Elisa spektrometre ile 540 nm de absorbans ölçümü gerçekleştirilmiştir (Mosmann, 1983; Keiser, 2000).

Yöntem G : DNA Sentez İnhibisyonu Deneyi

Hücre çoğalma deneyleri 96-kuyulu tabakalarda Bromodeoksiüridin (BrdU) kiti kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hücreler 37 °C de 24 saat inkübe edildikten sonra % 0.25 tripsin/EDTA solüsyonu ile ortamdan toplanmış ve her bir kuyuya 1×10^3 hücre gelecek şekilde ekim yapılmıştır. DMSO içinde çözülen test maddeleri kuyulara farklı konsantrasyon aralıklarında eklenmiştir. Her konsantrasyon aralığı için üç kuyuya ekim yapılarak ölçüm sonrası bunların ortalamaları dikkate alınmıştır. Ekim işlemi tamamlandıktan sonra, hücreler 37 °C de, 24 ve 48 saatlik zaman aralıklarında inkübatörde tutulmuştur. Her bir zaman aralığının sonunda hücreler üzerine 10 µL BrdU solüsyonu ilave edilerek 37 °C de 2 saat daha inkübasyon gerçekleştirilmiştir. Bu sürenin sonunda fiksdenat solüsyonu ile oda ısısında 30 dakika karıştırılan hücreler, 100 µL anti-BrdU çalışma solüsyonu ile 90 dakika oda ısısında bekletilmiştir. Hücreler, fosfat tuz tamponu (PBS) ile 3 kez yıkanarak fotometrik ölçüm için renk değişimi gözleninceye kadar substrat solüsyonu içine alınmıştır. Örneklerin absorbsansları 492 nm de Elisa spektrometre ile ölçülmüştür (Malikova, 2008).

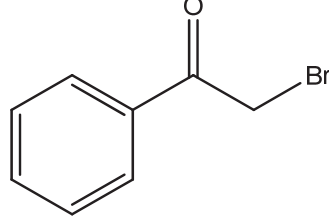
Yöntem H : Akım Sitometrisi ile Apoptozisin Belirlenmesi

MTT metodu ile bileşikler ve pozitif kontrol (Cisplatin) için belirlenen IC₅₀ dozları, hücrelerle 24 saat inkübe edildi. Anneksin V boyama protokoli uygulandı. (BD, Pharmingen). İlk olarak, hücreler soğuk PBS ile yıkanarak ve bağlayıcı tampon çözeltisi ile yaklaşık 1×10^6 hücre/mL konsantrasyonda olacak şekilde süspande edildi. Bu çözeltiden $\sim 1 \times 10^5$ hücre olacak şekilde 100 µL alınarak 5 mL'lik test tüplerine aktarıldı. 5 µL Anneksin V ve Propidyum İyodür (PI) ilave edilerek, hücreler 15 dakika boyunca karanlıkta oda sıcaklığında inkübe edildi, ardından 400 µL 1 x bağlayıcı tampon çözeltisinden her tüpe ilave edilerek hücreler akım (flow) sitometresi ile analiz edildi (Carbonari, 2001).

BULGULAR ve TARTIŞMA

Sentez Çalışmaları

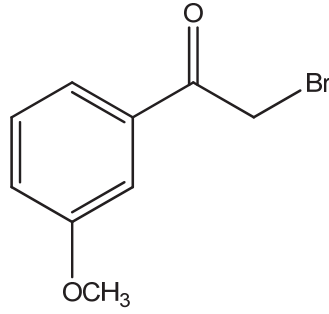
2-Bromoasetofenon



Asetofenon (100 mmol, 12 g, 11.6 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 49-51 °C, literatürde 50 °C olarak bildirilmiştir (Cowper ve Davidson, 1943).

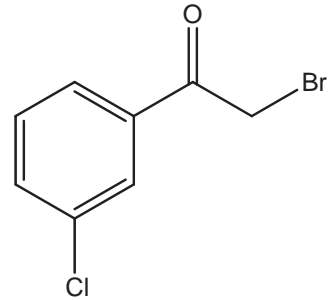
3'-Metoksi-2-bromoasetofenon



3'-Metoksiasetofenon (100 mmol, 15 g, 13.71 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 64 °C, literatürde 63-64.3 °C olarak bildirilmiştir (Corrigan ve ark., 1953).

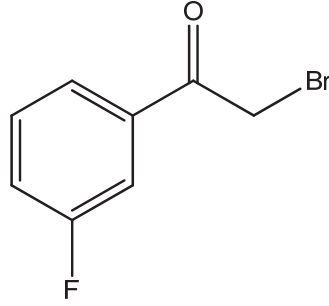
3'-Kloro-2-bromoasetofenon



3'-Kloroasetofenon (100 mmol, 15,46 g, 12.93 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 41-43 °C, literatürde 39-42 °C olarak bildirilmiştir (Ling ve Xin, 2007).

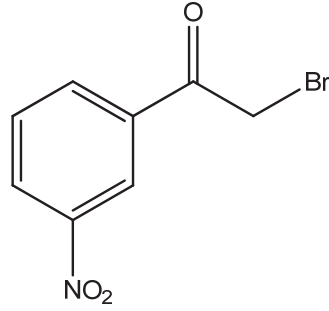
3'-Floro-2-bromoasetofenon



3'-Floroasetofenon (100 mmol, 13.8 g, 12.26 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 35 °C, literatürde 33-37 °C olarak bildirilmiştir (Debarre, 1974).

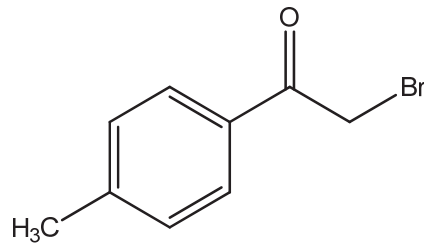
3'-Nitro-2-bromoasetofenon



3'-Nitroasetofenon (100 mmol, 16,5 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 95 °C, literatürde 96 °C olarak bildirilmiştir (Evans ve Brooks, 1908).

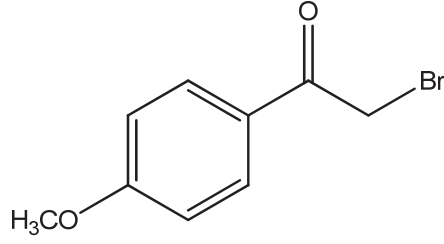
4'-Metil-2-bromoasetofenon



4'-Metilasetofenon (100 mmol, 13.4 g, 13.33 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 50 °C, literatürde 50-51 °C olarak bildirilmiştir (Shevchuk ve Dombrovskii, 1963).

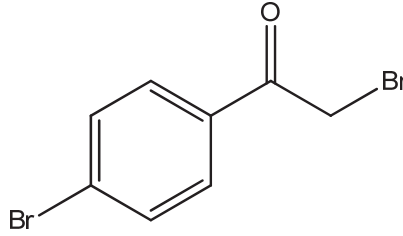
4'-Metoksi-2-bromoasetofenon



4'-Metoksiasetofenon (100 mmol, 15 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 70 °C, literatürde 70-71 °C olarak bildirilmiştir (Maksimov ve Priakhina, 1958).

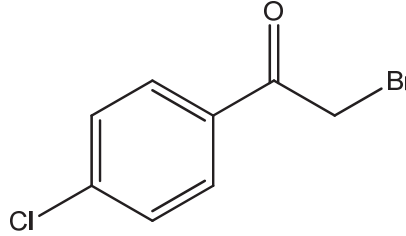
2,4'-Bromoasetofenon



4'-Bromoasetofenon (100 mmol, 19.9 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 110 °C, literatürde 109-110 °C olarak bildirilmiştir (Langley, 1929).

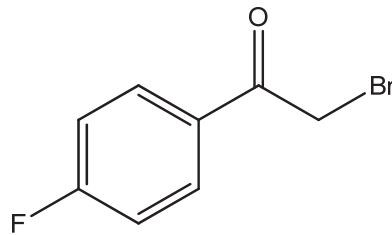
4'-Kloro-2-bromoasetofenon



4'-Kloroasetofenon (100 mmol, 15,46 g, 13 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 95-97 °C, literatürde 96-97 °C olarak bildirilmiştir (Kröhnke, 1936).

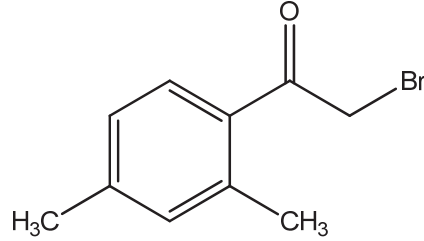
4'-Floro-2-bromoasetofenon



4'-Floroasetofenon (100 mmol, 13.8 g, 12.1 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 48 °C, literatürde 48-49 °C olarak bulunmuştur (Lutz ve ark., 1947).

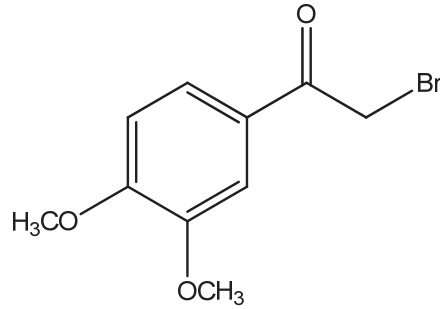
2',4'-Dimetil-2-bromoasetofenon



2',4'-Dimetilasetofenon (100 mmol, 14.9 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 43 °C, literatürde 42.2-44.6 °C olarak bildirilmiştir (Baker, 1938).

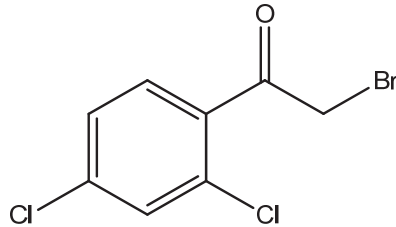
3',4'-Dimetoksi-2-bromoasetofenon



3',4'-Dimetoksiasetofenon (100 mmol, 18 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 73 °C, literatürde 73-74 °C olarak bildirilmiştir (Erdtman ve Leopold, 1949).

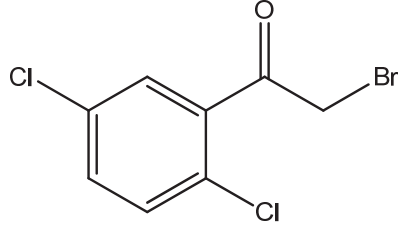
2',4'-Dikloro-2-bromoasetofenon



2',4'-Dikloroasetofenon (100 mmol, 18.9 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 31 °C, literatürde 30-32 °C olarak bildirilmiştir (Wei, 2006).

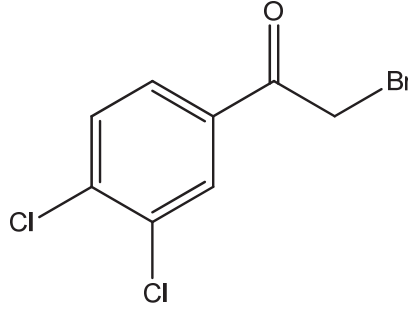
2',5'-Dikloro-2-bromoasetofenon



2',5'-Dikloroasetofenon (100 mmol, 18.9 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 35 °C, literatürde 34-35 °C olarak bildirilmiştir (Roman, 2010).

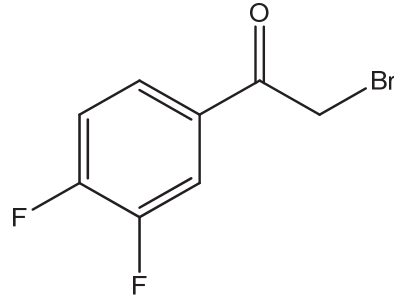
3',4'-Dikloro-2-bromoasetofenon



3',4'-Dikloroasetofenon (100 mmol, 18.9 g) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 62 °C, literatürde 63 °C olarak bildirilmiştir (Buu-Hoi, 1951).

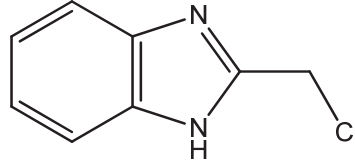
3',4'-Difloro-2-bromoasetofenon



3',4'-Difloroasetofenon (100 mmol, 15,6 g, 12.52 mL) kullanılarak Yöntem A'ya göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 35 °C, literatürde 34-35 °C olarak bildirilmiştir (White, 1973).

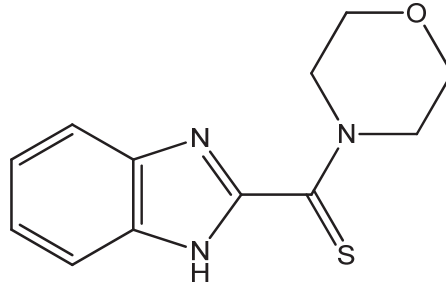
2-(Klorometil)benzimidazol



1,2-Diaminobenzen (200 mmol, 21.6 g) kullanılarak Yöntem B'ye göre elde edilmiştir.

Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 162 °C, literatürde 165 °C olarak bildirilmiştir (Bloom ve Day, 1938).

1H-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol



2-(Klorometil)benzimidazol (80.97 mmol, 20 g) kullanılarak Yöntem C'ye göre elde edilmiştir.

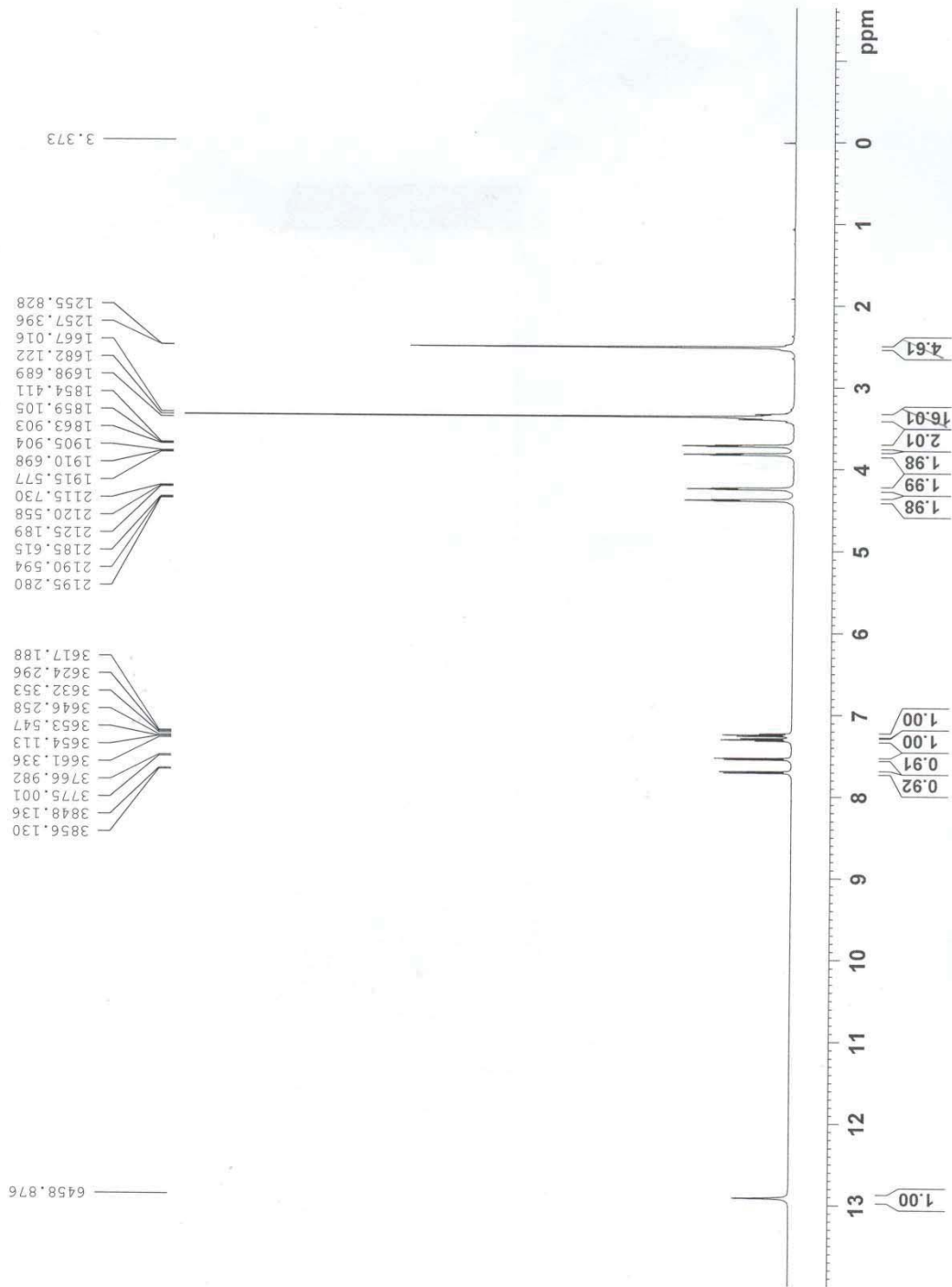
Bu bileşiğin erime noktası deneysel olarak 250 °C, literatürde 248-249 °C olarak bulunmuştur (Thiel ve ark., 1980).

Kapalı Formül: C₁₂H₁₃N₃OS Verim: % 63

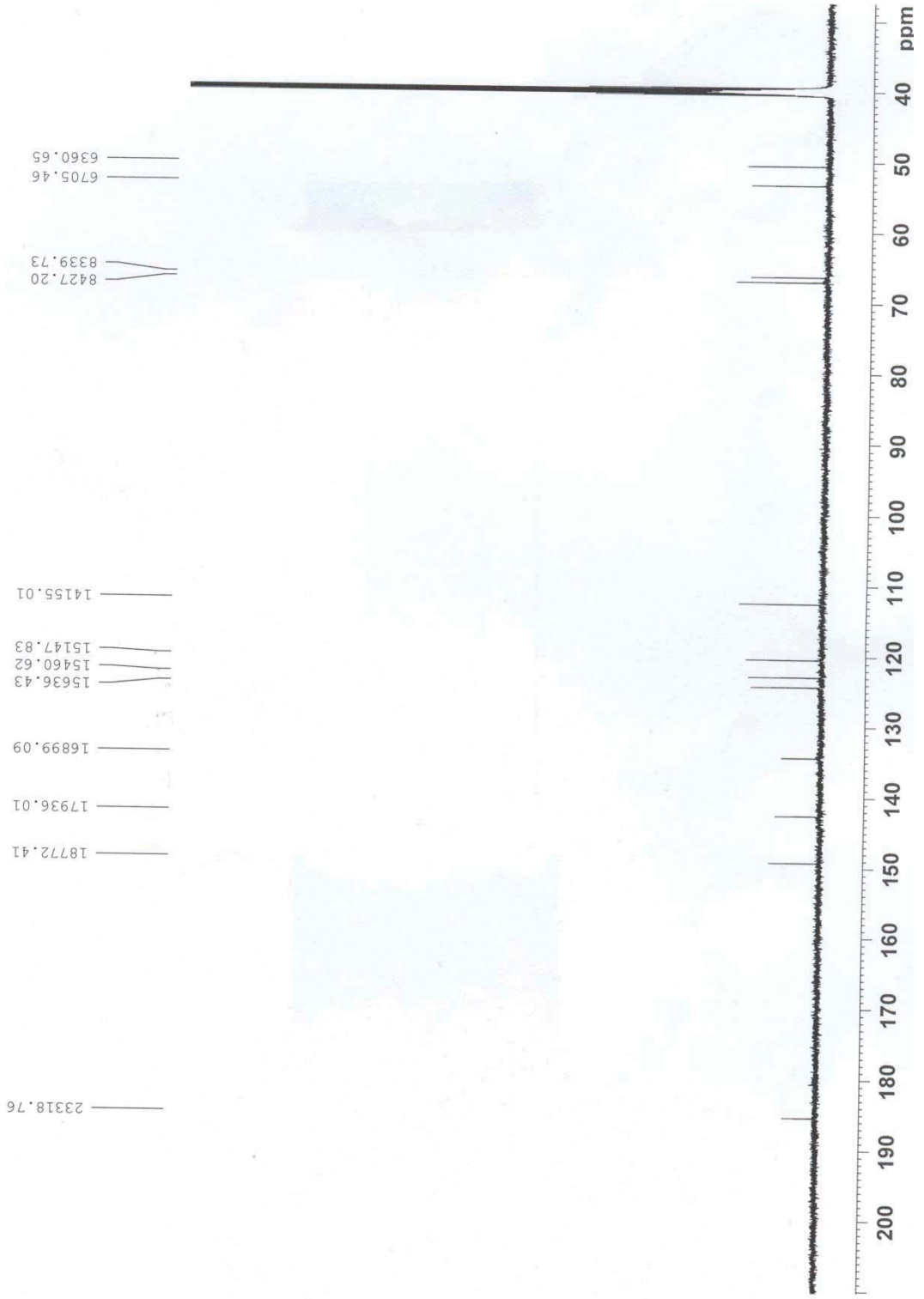
FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3250-2623 (N-H gerilim bandı), 3132-3061 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2937-2850 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1593-1446 (C=C, C=N gerilim bandı), 1280-1114 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı).

¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.71 (2H, t, J=4.74, 4.74 Hz, NCH₂), 3.82 (2H, t, J=4.84, 4.84 Hz, NCH₂), 4.24 (2H, t, J=4.73, 4.73 Hz, OCH₂), 4.38 (2H, t, J=4.85, 4.85 Hz, OCH₂), 7.25 (1H, t, J=7.59, 7.59 Hz, benzimidazol C₅-H), 7.31 (1H, t, J=7.55, 7.55 Hz, benzimidazol C₆-H), 7.54 (1H, d, J=7.95 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.70 (1H, d, J=8.09 Hz, benzimidazol C₇-H), 12.96 (1H, s, NH).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 50.88 (CH₂, morfolin N-C), 53.64 (CH₂, morfolin N-C), 66.72 (CH₂, morfolin O-C), 67.42 (CH₂, morfolin O-C), 113.24 (CH, benzimidazol C₄), 121.18 (CH, benzimidazol C₇), 123.68 (CH, benzimidazol C₅), 125.09 (CH, benzimidazol C₆), 135.19 (C, benzimidazol C_{3a}), 143.49 (C, benzimidazol C_{7a}), 150.18 (C, benzimidazol C₂), 186.55 (C, C=S).

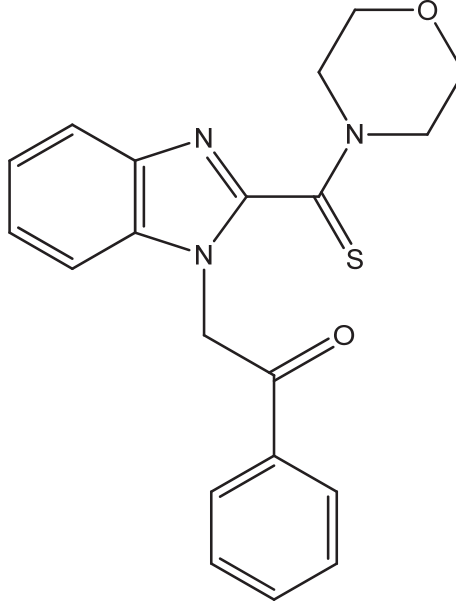


Şekil 71. 1H-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu



Şekil 72. 1H-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Bileşiğine ait ¹³C-NMR Spektrumu

1-(2-Fenil-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 1)



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.40 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

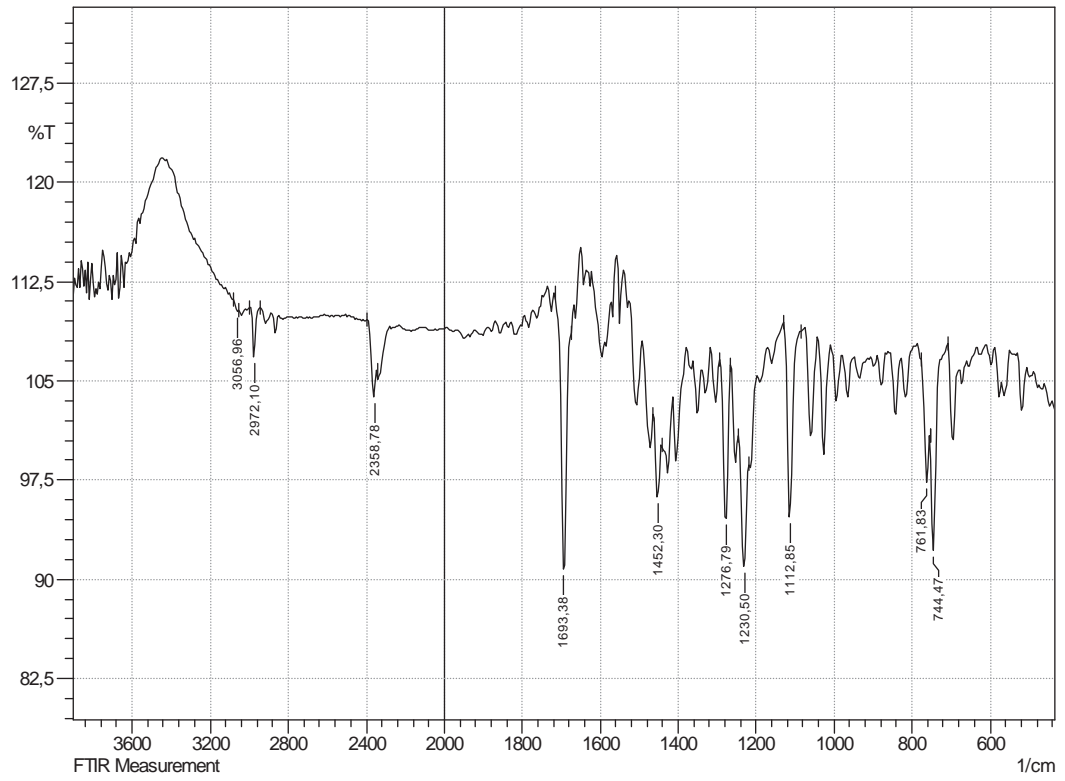
Kapalı Formül: C₂₀H₁₉N₃O₂S Erime Noktası: 194 °C Verim: % 78

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3057 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2972 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 1452 (C=C, C=N gerilim bandı), 1277-1112 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 761-744 (Monosübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

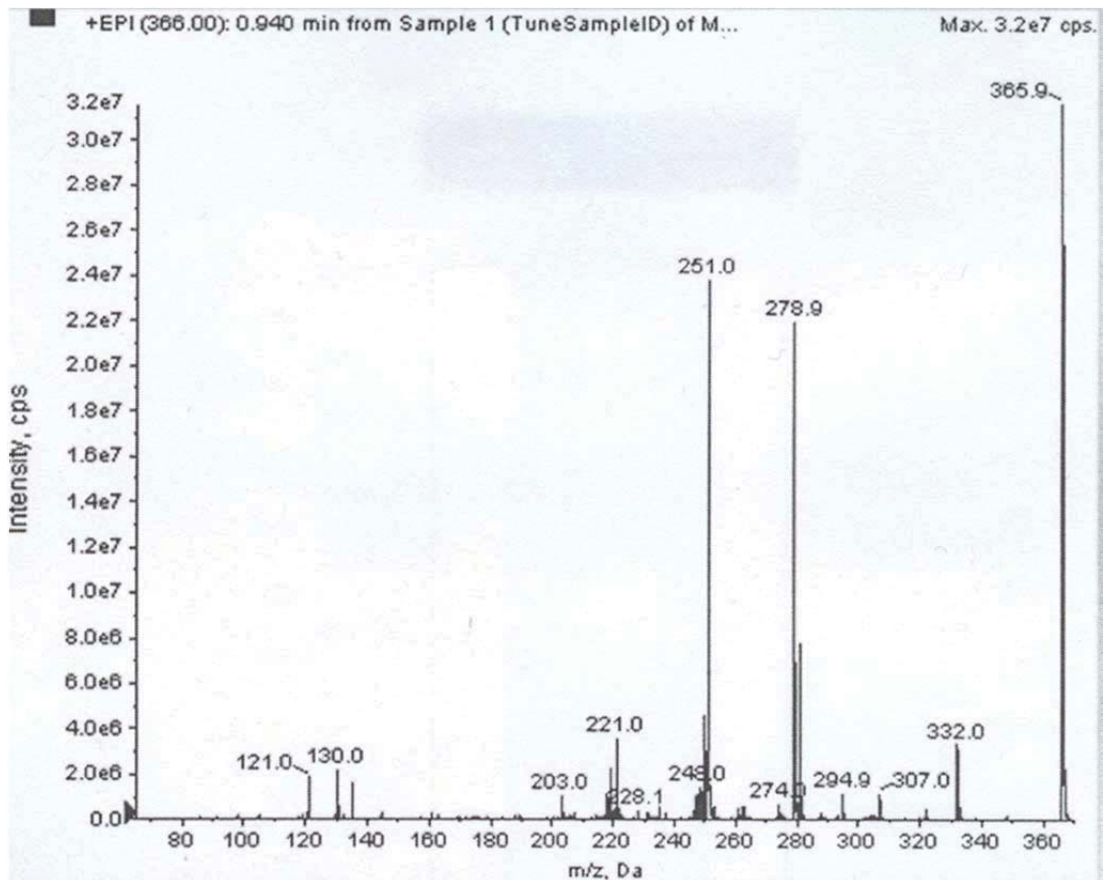
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.72 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.83 (2H, t, J=4.69, 4.69 Hz, OCH₂), 4.26 (2H, t, J=4.76, 4.76 Hz, OCH₂), 6.20 (2H, s, COCH₂), 7.29-7.35 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.62-7.68 (3H, m, benzimidazol C₄-H ve fenil C₃-H, C₅-H), 7.73-7.78 (2H, m, benzimidazol C₇-H ve fenil C₄-H), 8.13 (2H, d, J=7.16 Hz, fenil C₂-H ve C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.14 (CH₂, morfolin N-C), 51.52 (CH₂, morfolin N-C), 53.89 (CH₂, CO-CH₂), 66.49 (CH₂, morfolin O-C), 66.89 (CH₂, morfolin O-C), 112.07 (CH, benzimidazol C₄), 121.02 (CH, benzimidazol C₇), 123.93 (CH, benzimidazol C₅), 124.70 (CH, benzimidazol C₆), 129.51 (CH, fenil C₃, C₅), 130.29 (CH, fenil C₄), 135.54 (C, benzimidazol C_{3a}), 135.59 (CH, fenil C₂, C₆), 136.73 (CH, fenil C₁), 142.22 (C, benzimidazol C_{7a}), 150.66 (C, benzimidazol C₂), 186.31 (C, C=S), 194.82 (C, C=O).

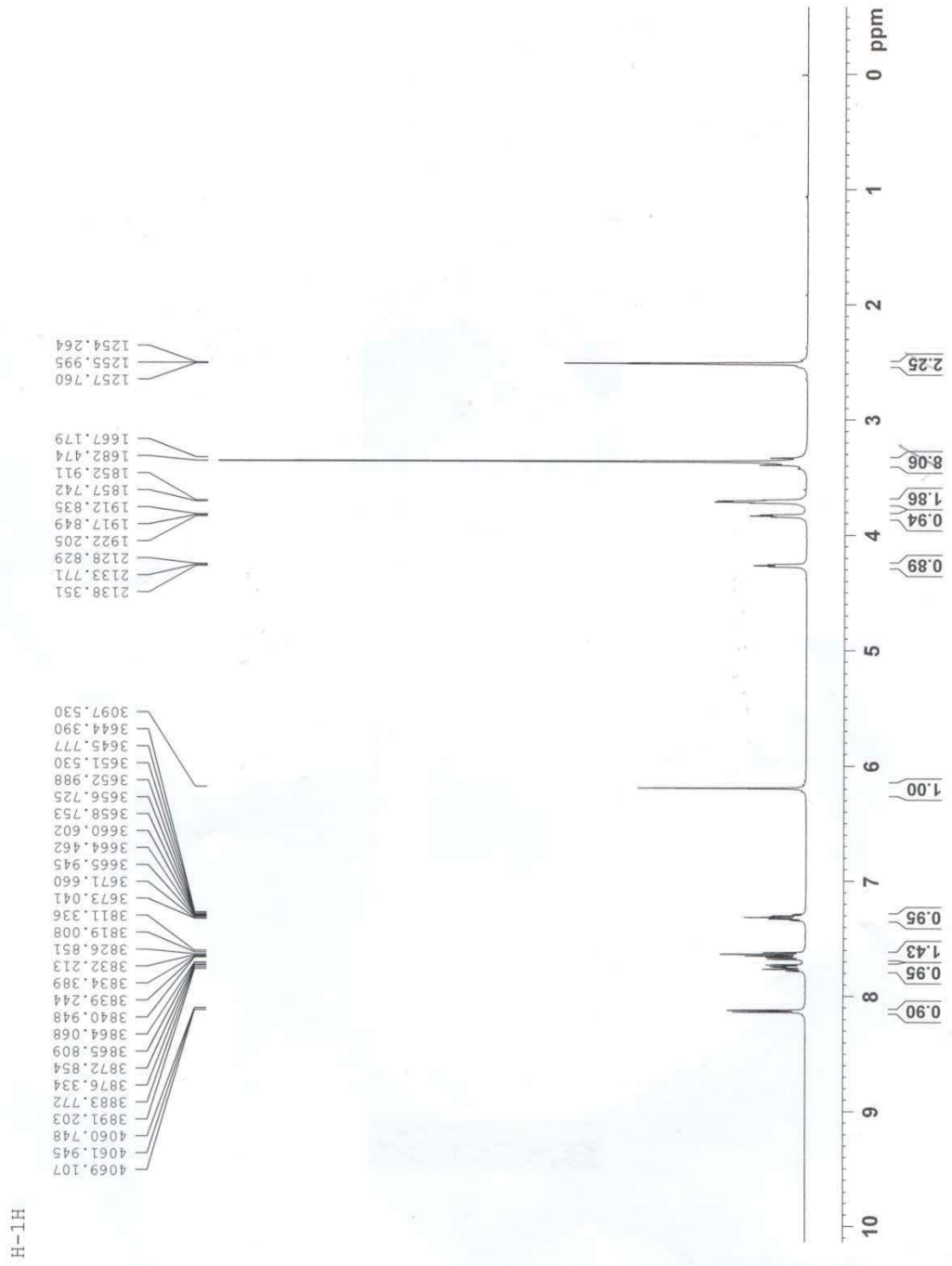
MS (EI) *m/z*: 366 (% 100), 279 (% 69), 251 (% 75).



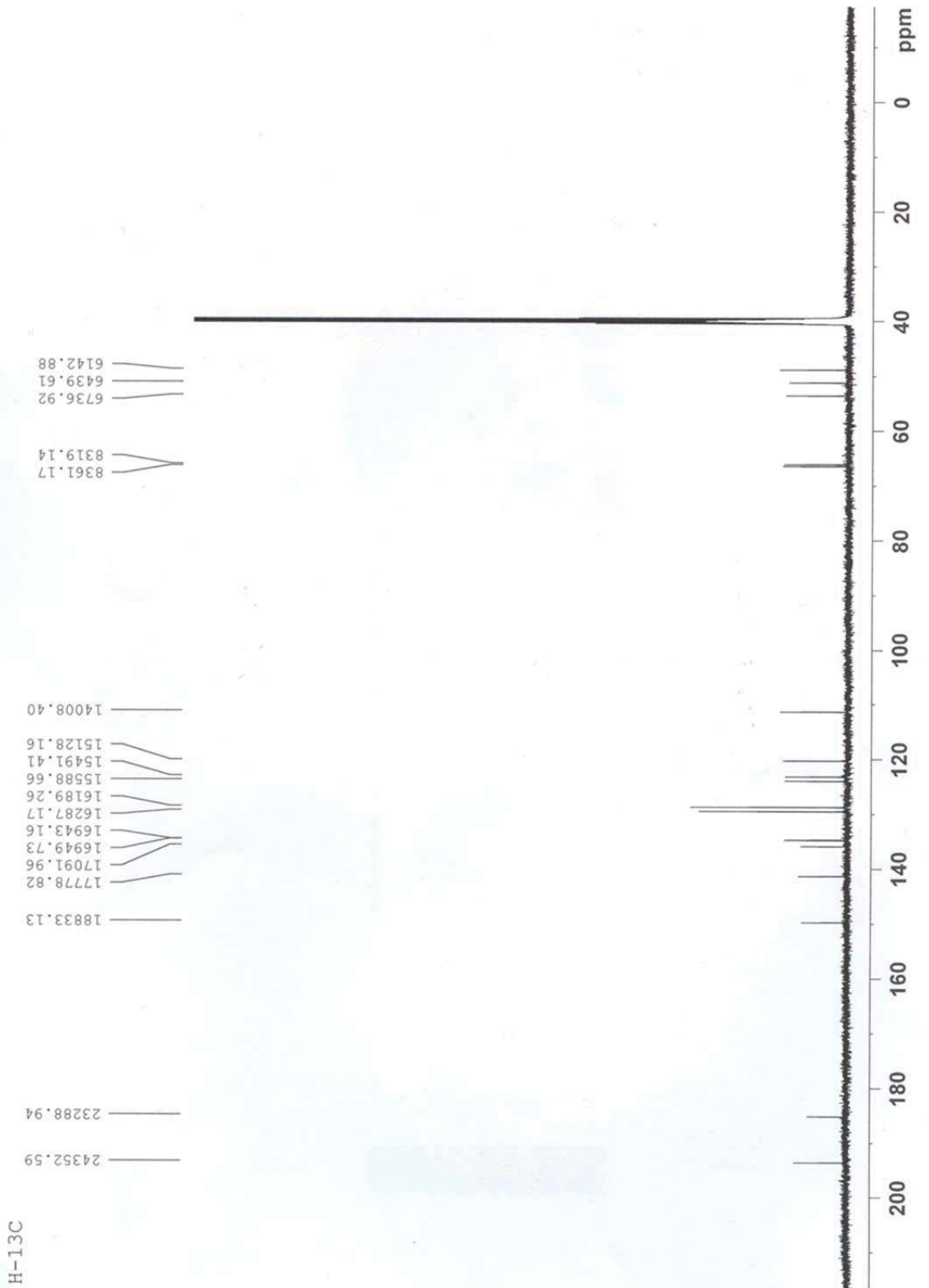
Şekil 73. Bileşik 1'e ait IR Spektrumu



Şekil 74. Bileşik 1'e ait MS Spektrumu

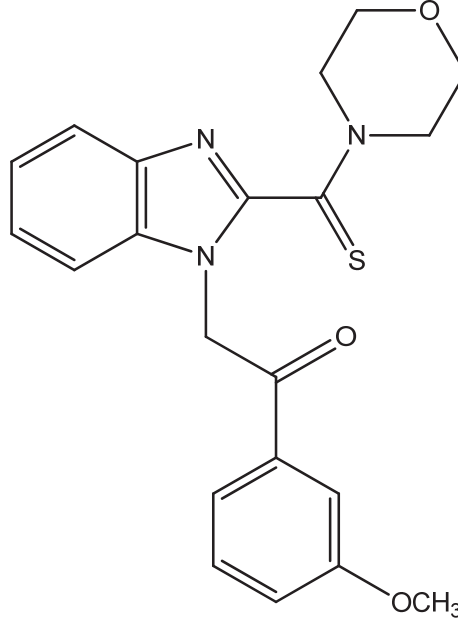


Şekil 75. Bileşik 1'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 76. Bileşik 1'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

**1-[2-(3-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 2)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 3'-metoksi-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.46 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

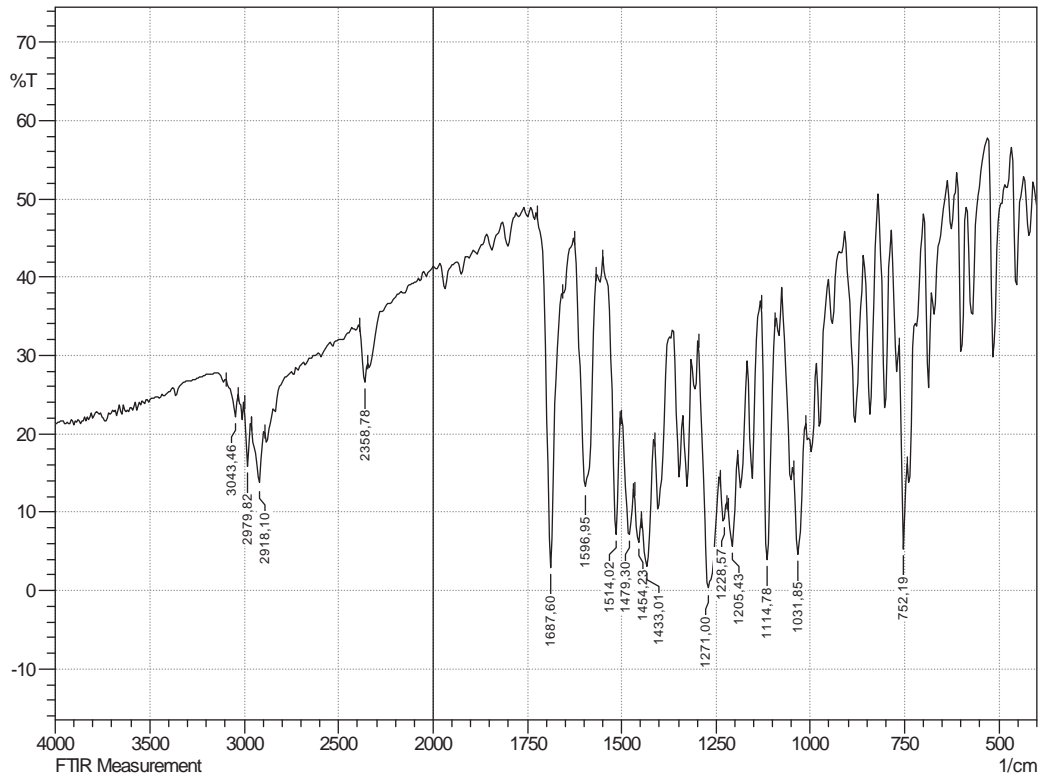
Kapalı Formül: C₂₁H₂₁N₃O₃S Erime Noktası: 170 °C Verim: % 82

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3043 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2980-2918 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1687 (C=O gerilim bandı), 1596-1433 (C=C, C=N gerilim bandı), 1271-1031 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 752 (1,3-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

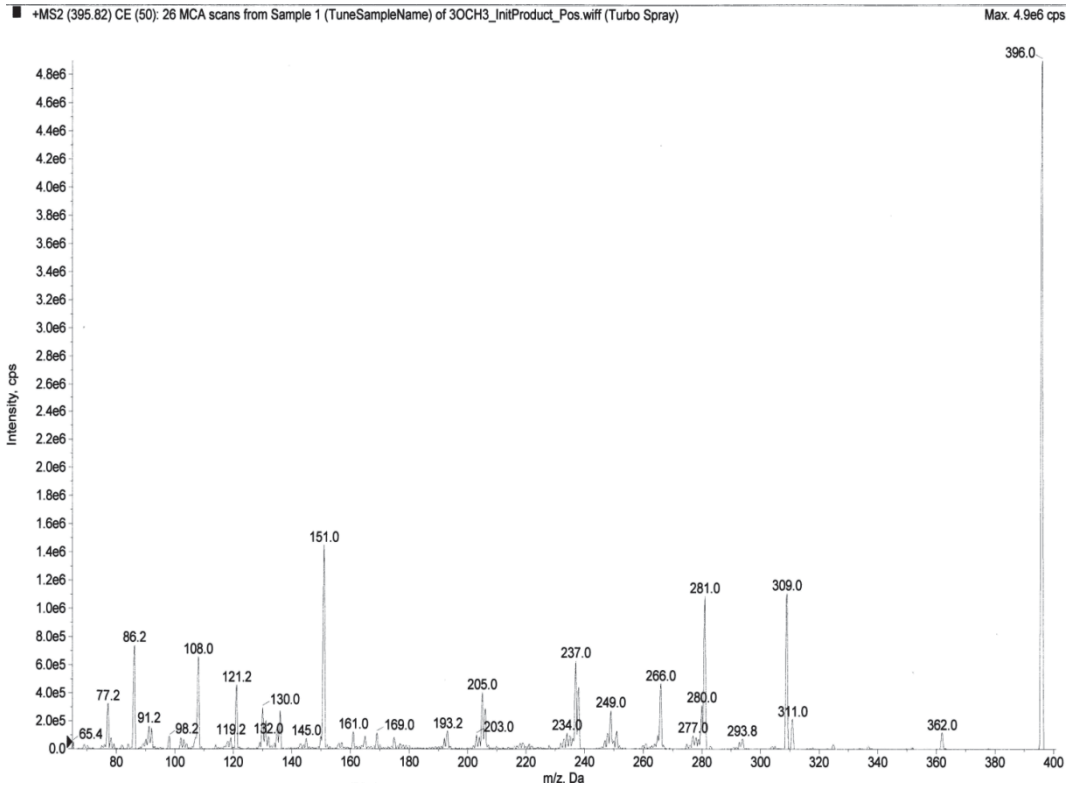
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.69-3.71 (4H, t, J=4.02, 4.10 Hz, N(CH₂)₂), 3.82 (2H, t, J=4.09, 4.09 Hz, OCH₂), 3.86 (3H, s, OCH₃), 4.26 (2H, t, J=4.69, 4.69 Hz, OCH₂), 6.17 (2H, s, COCH₂), 7.28-7.34 (3H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H ve fenil C₄-H), 7.55 (1H, t, J=7.94, 7.94 Hz, fenil C₅-H), 7.59 (1H, s, fenil C₂-H), 7.65 (1H, d, J=7.90 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.71-7.74 (2H, m, benzimidazol C₇-H ve fenil C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.15 (CH₂, morfolin N-C), 51.63 (CH₂, morfolin N-C), 53.87 (CH₂, CO-CH₂), 56.33 (CH₃, O-CH₃), 66.56 (CH₂, morfolin O-C), 66.90 (CH₂, morfolin O-C), 112.07 (CH, benzimidazol C₄), 114.09 (CH, fenil C₄), 121.03 (CH, benzimidazol C₇), 121.36 (CH, fenil C₅), 121.86 (CH, fenil C₆), 123.94 (CH, benzimidazol C₅), 124.70 (CH, benzimidazol C₆), 131.54 (CH, fenil C₂), 136.70 (C, benzimidazol C_{3a}), 136.87 (CH, fenil C₁), 142.23 (C, benzimidazol C_{7a}), 150.68 (C, benzimidazol C₂), 161.00 (CH, fenil C₃), 186.29 (C, C=S), 194.67 (C, C=O).

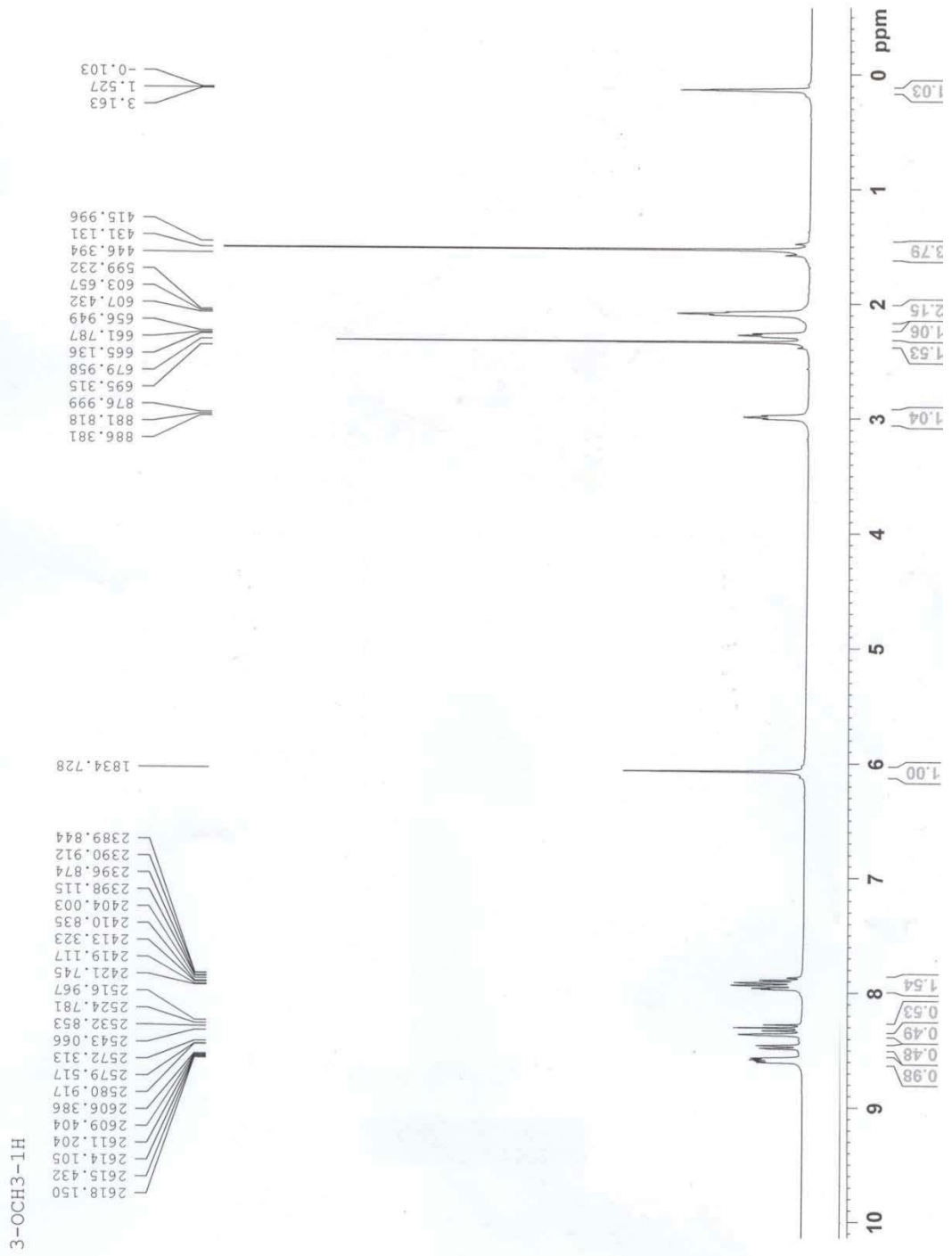
MS (EI) *m/z*: 396 (% 100), 309 (% 24), 281 (% 23), 237 (% 14), 151 (% 29), 108 (% 13), 86 (% 15).



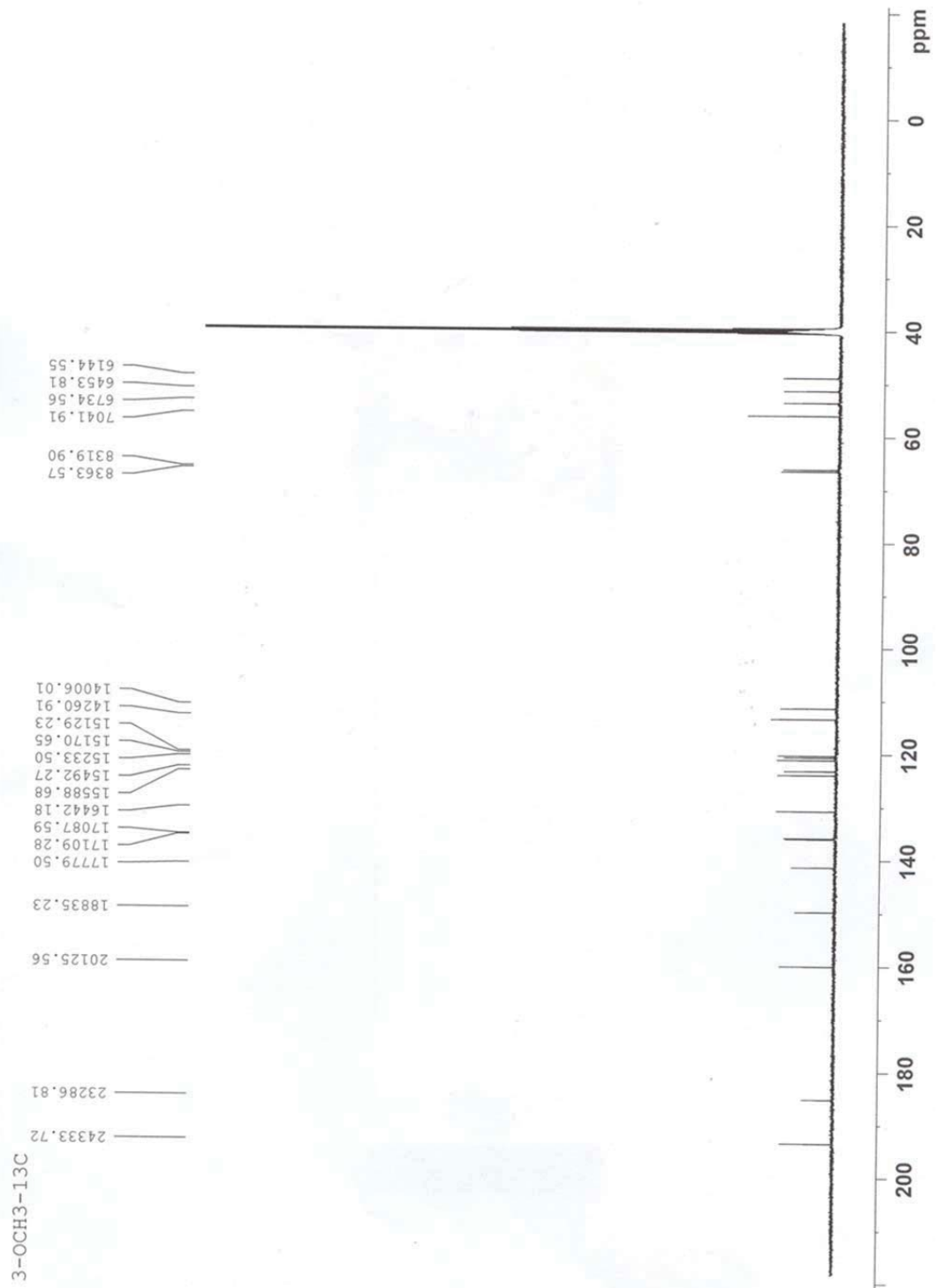
Şekil 77. Bileşik 2'ye ait IR Spektrumu



Şekil 78. Bileşik 2'ye ait MS Spektrumu

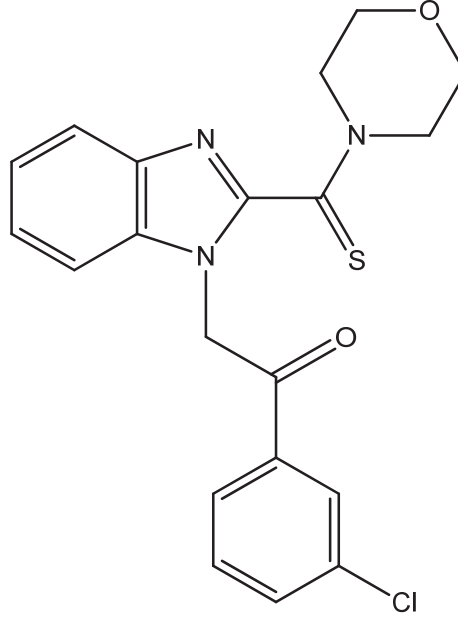


Şekil 79. Bileşik 2'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 80. Bileşik 2'ye ait ¹³C-NMR Spektrumu

1-[2-(3-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 3)



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 3'-kloro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.47 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

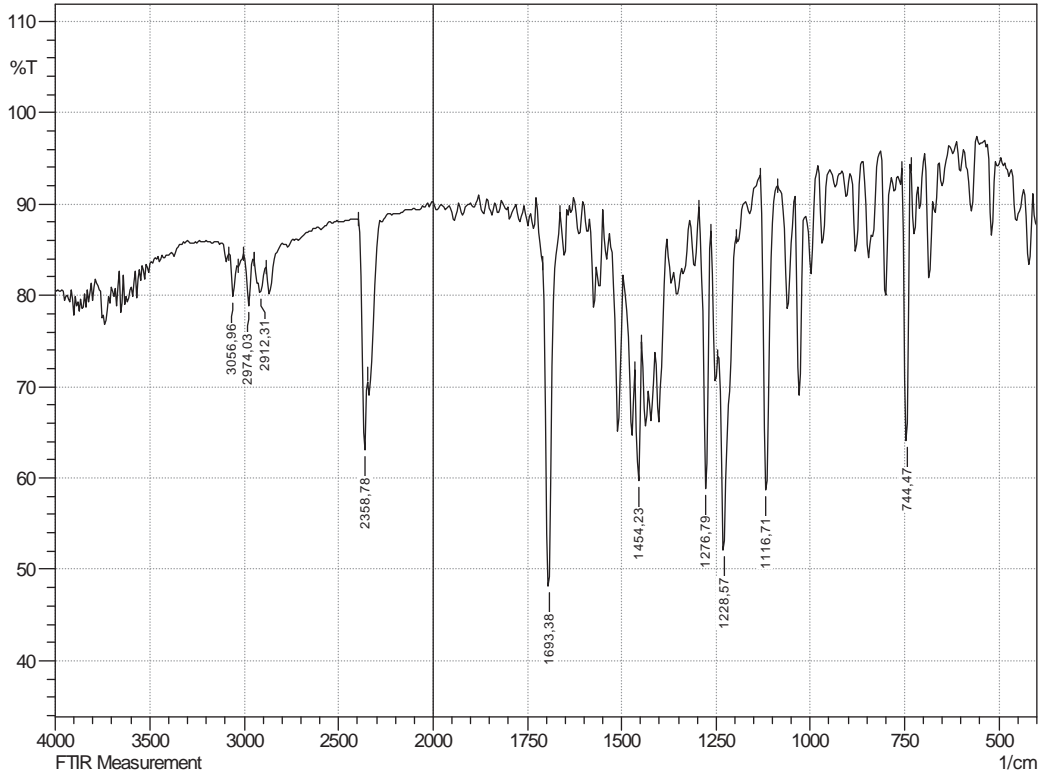
Kapalı Formül: C₂₀H₁₈ClN₃O₂S Erime Noktası: 217 °C Verim: % 83

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : v_{maks} 3057 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2974-2912 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 1453 (C=C, C=N gerilim bandı), 1277-1116 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 744 (1,3-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

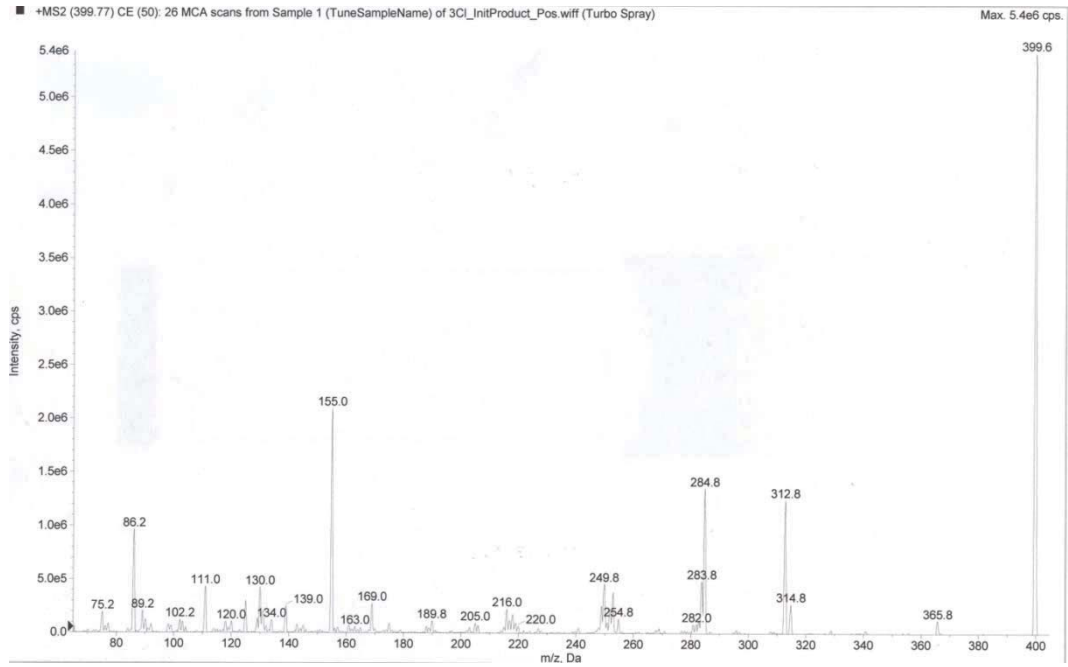
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.74 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.82 (2H, t, J=4.62, 4.62 Hz, OCH₂), 4.27 (2H, t, J=4.72, 4.72 Hz, OCH₂), 6.19 (2H, s, COCH₂), 7.32 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.67 (2H, t, J=7.71, 7.70 Hz, benzimidazol C₄-H ve fenil C₅-H), 7.73 (1H, d, J=7.78 Hz, benzimidazol C₇-H), 7.84 (1H, d, J=7.50 Hz, fenil C₄-H), 8.07 (1H, d, J=7.82 Hz, fenil C₆-H), 8.18 (1H, s, fenil C₂-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.17 (CH₂, morfolin N-C), 51.71 (CH₂, morfolin N-C), 53.86 (CH₂, CO-CH₂), 66.53 (CH₂, morfolin O-C), 66.90 (CH₂, morfolin O-C), 112.12 (CH, benzimidazol C₄), 121.03 (CH, benzimidazol C₇), 123.97 (CH, benzimidazol C₅), 124.73 (CH, benzimidazol C₆), 128.14 (CH, fenil C₆), 129.26 (CH, fenil C₂), 132.30 (CH, fenil C₅), 135.19 (CH, fenil C₄), 135.22 (CH, fenil C₁), 136.67 (C, benzimidazol C_{3a}), 137.35 (CH, fenil C₃), 142.23 (C, benzimidazol C_{7a}), 150.68 (CH, benzimidazol C₂), 185.00 (C, C=S), 193.94 (C, C=O).

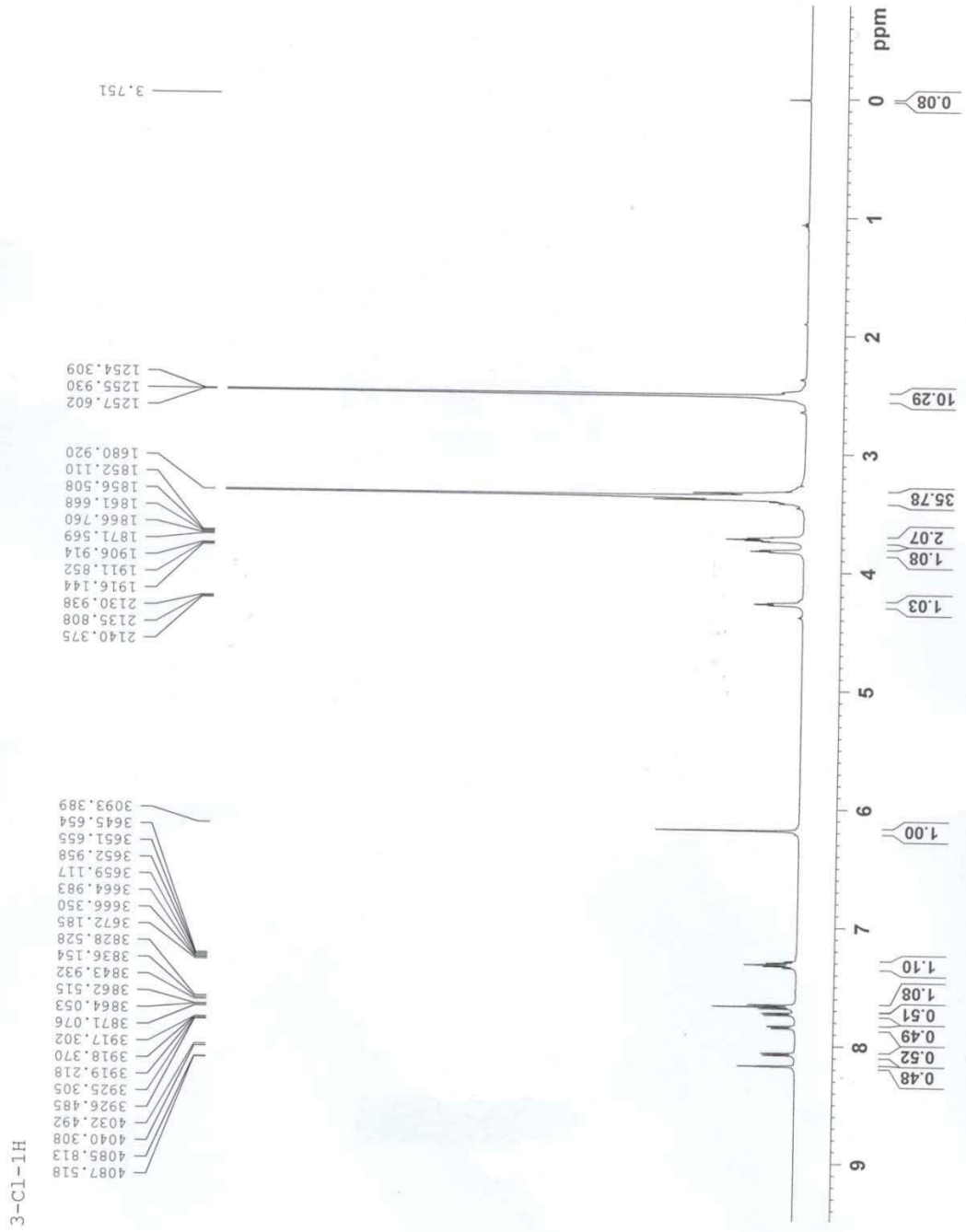
MS (EI) *m/z*: 399.5 (% 100), 312.5 (% 23), 284.5 (% 26), 155 (% 39) 86 (% 18).



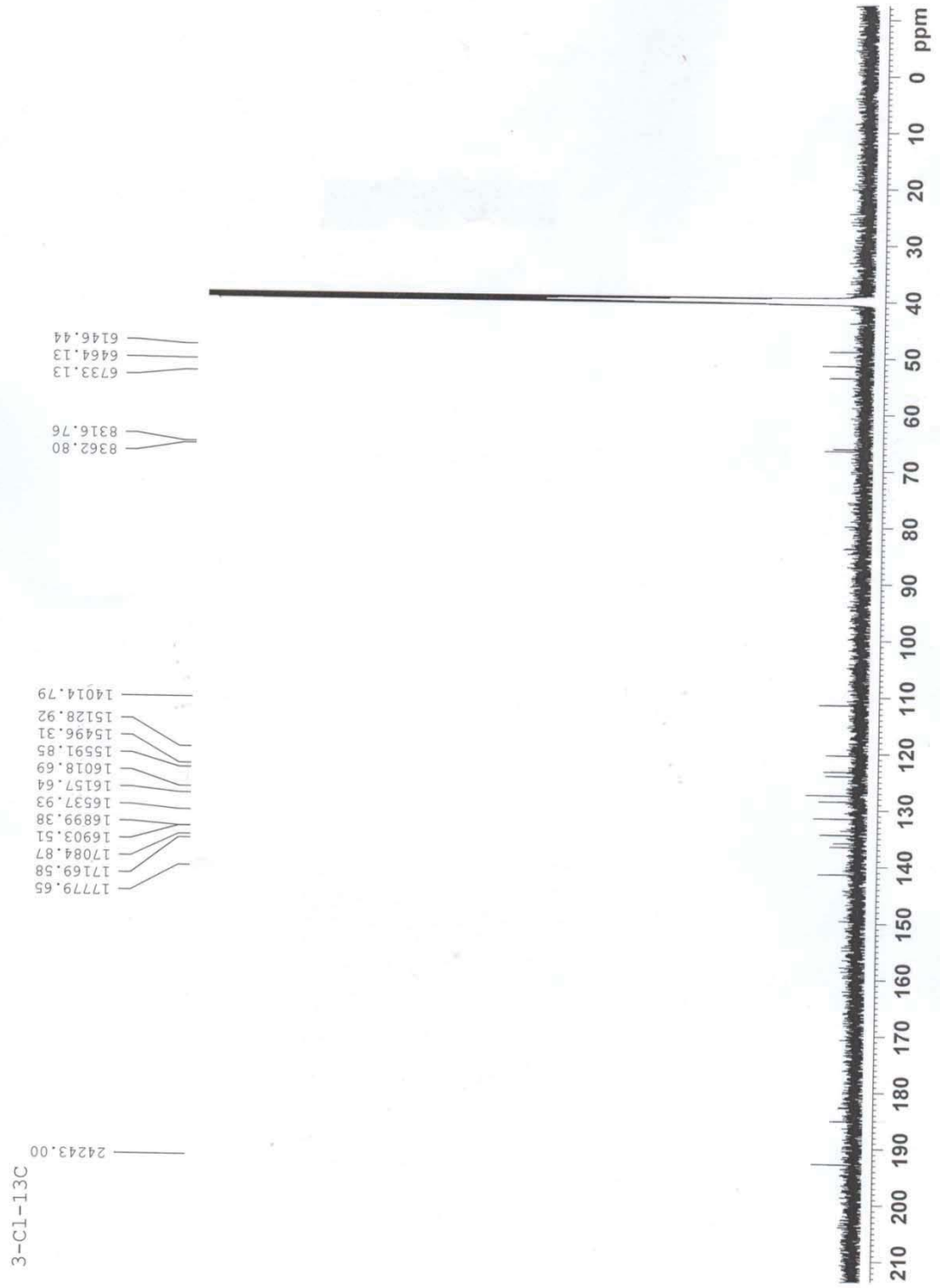
Şekil 81. Bileşik 3'e ait IR Spektrumu



Şekil 82. Bileşik 3'e ait MS Spektrumu

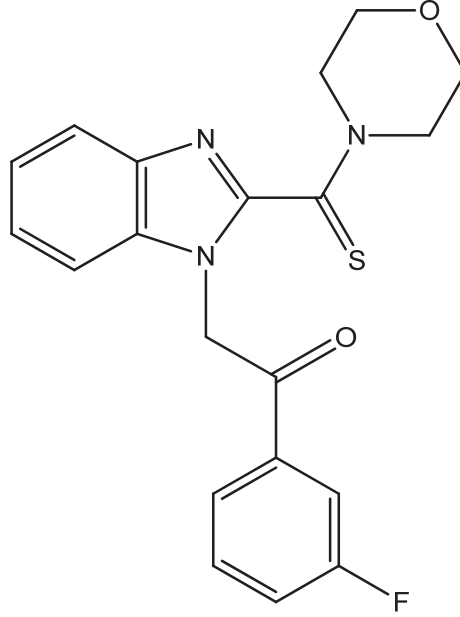


Şekil 83. Bileşik 3'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 84. Bileşik 3'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

1-[2-(3-Florofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 4)



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 3'-floro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.44 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

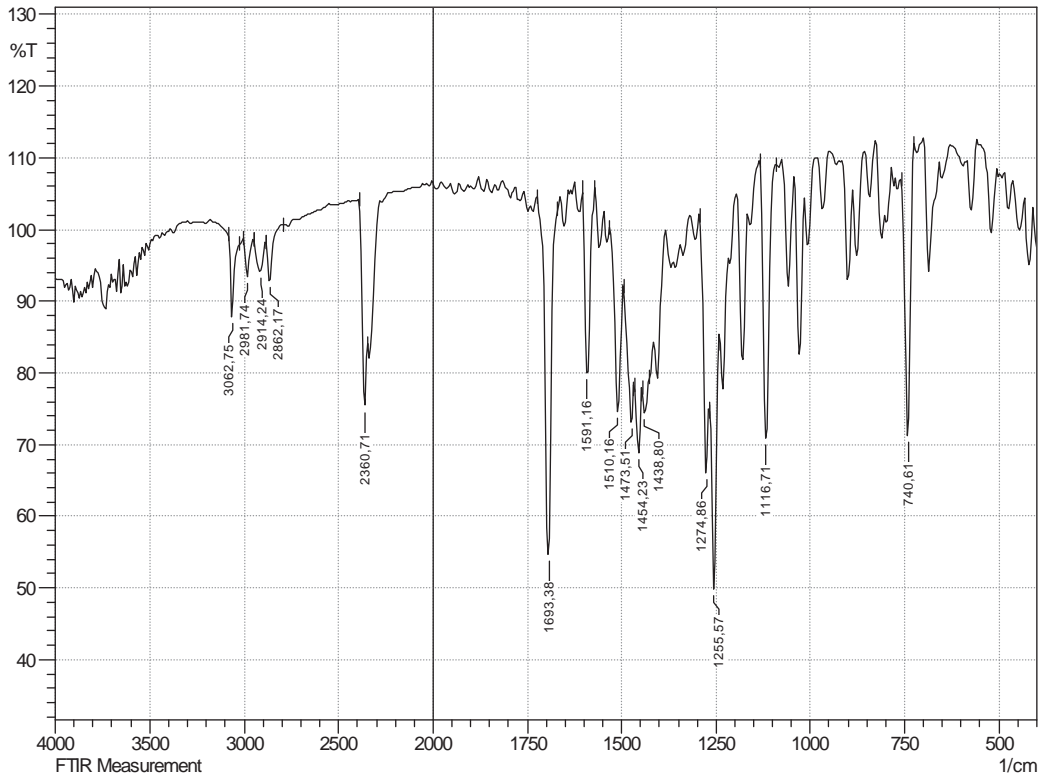
Kapalı Formül: C₂₀H₁₈FN₃O₂S Erime Noktası: 206 °C Verim: % 87

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : v_{maks} 3063 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2981-2862 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 1591-1439 (C=C, C=N gerilim bandı), 1275-1116 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 740 (1,3-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

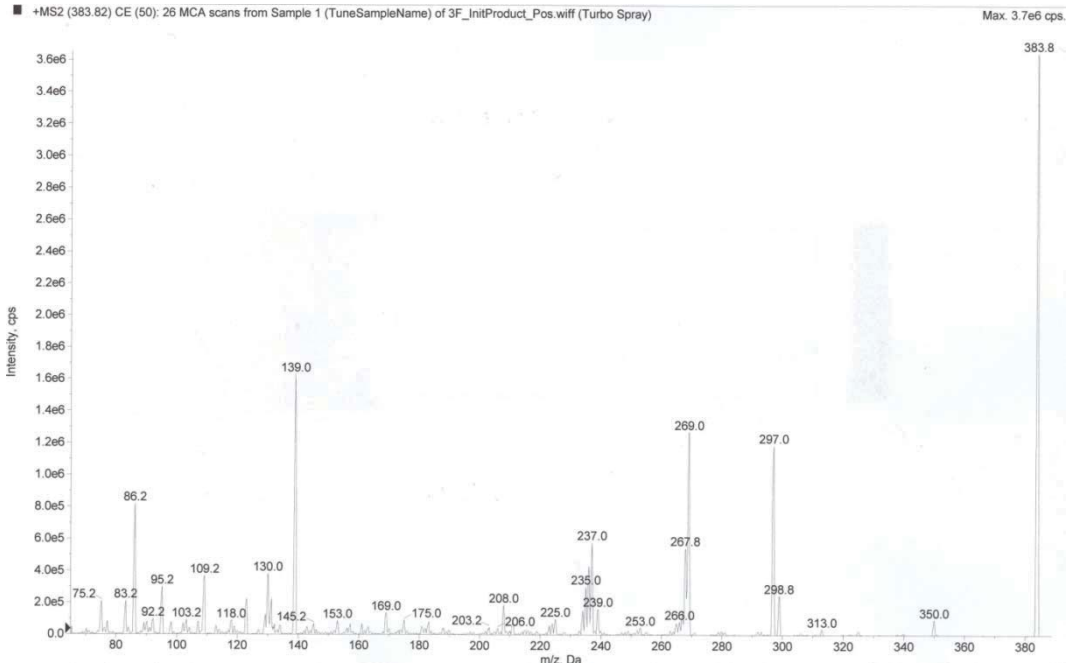
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.74 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.83 (2H, t, J=4.75, 4.75 Hz, OCH₂), 4.27 (2H, t, J=4.65, 4.65 Hz, OCH₂), 6.18 (2H, s, COCH₂), 7.29-7.35 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.62-7.74 (4H, m, benzimidazol C₄-H, C₇-H ve fenil C₄-H, C₅-H), 7.94-7.99 (2H, m, fenil C₂-H, C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.16 (CH₂, morfolin N-C), 51.75 (CH₂, morfolin N-C), 53.87 (CH₂, CO-CH₂), 66.54 (CH₂, morfolin O-C), 66.89 (CH₂, morfolin O-C), 112.08 (CH, benzimidazol C₄), 115.70 (CH, fenil C₂), 121.04 (CH, benzimidazol C₇), 123.97 (CH, benzimidazol C₅), 124.74 (CH, benzimidazol C₆), 125.75 (CH, fenil C₄), 133.00 (CH, fenil C₆), 135.01 (CH, fenil C₅), 135.46 (CH, fenil C₁), 136.67 (C, benzimidazol C_{3a}), 142.23 (C, benzimidazol C_{7a}), 149.50 (CH, fenil C₃), 150.68 (CH, benzimidazol C₂), 185.00 (C, C=S), 193.94 (C, C=O).

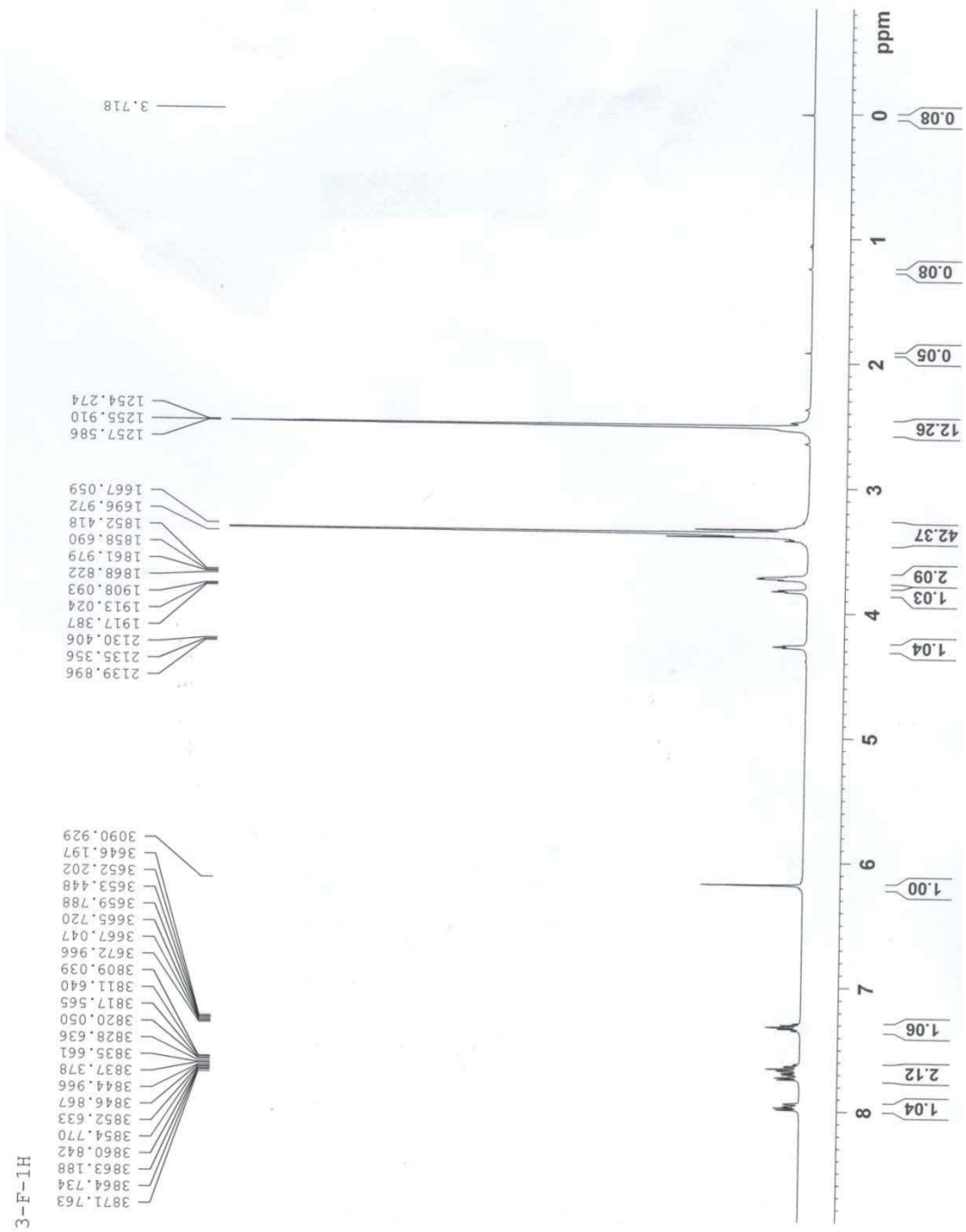
MS (EI) *m/z*: 384 (% 100), 297 (% 33), 269 (% 36), 268 (% 15), 237 (% 16), 139 (% 48), 86 (% 23).



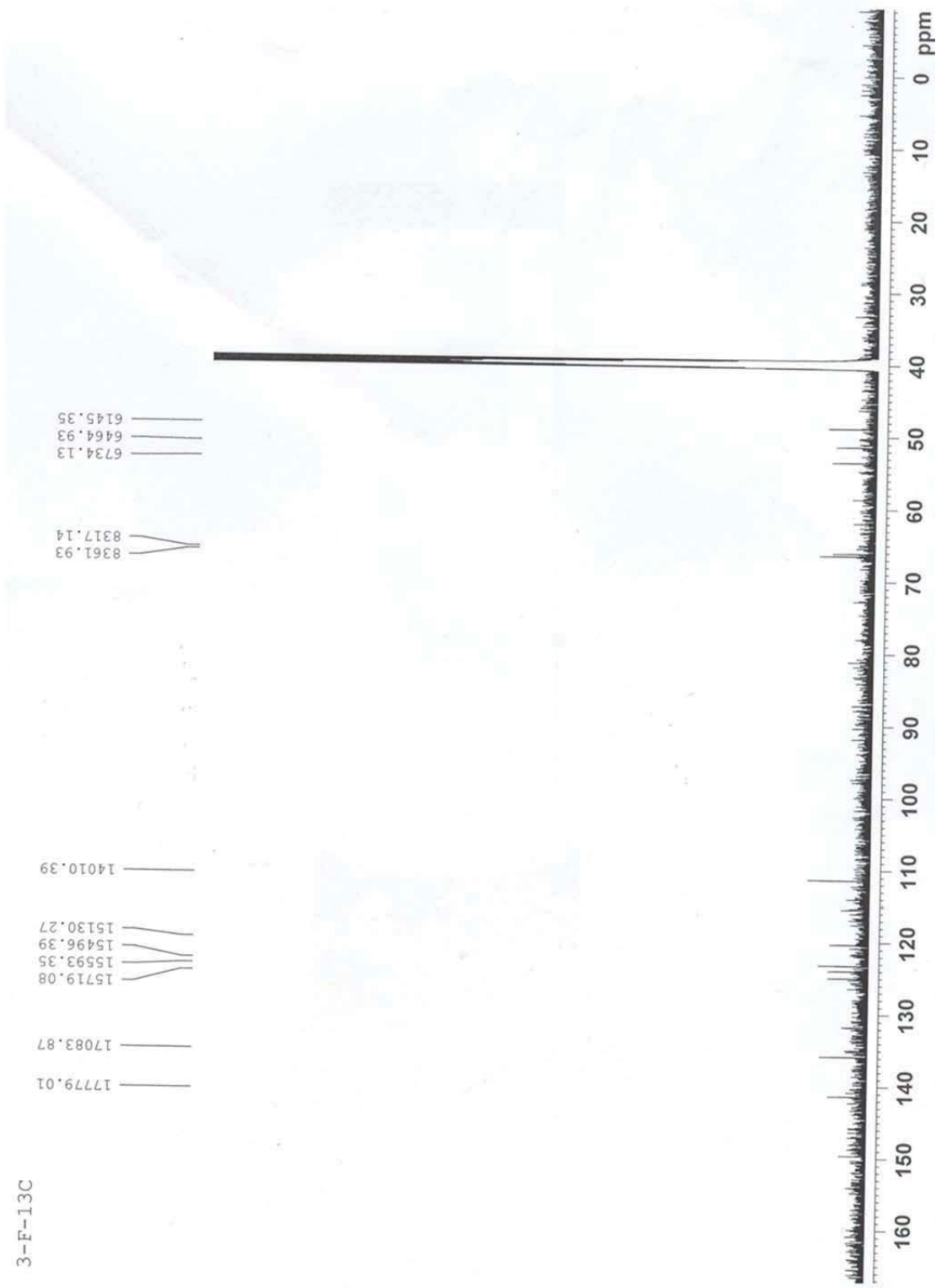
Şekil 85. Bileşik 4'e ait IR Spektrumu



Şekil 86. Bileşik 4'e ait MS Spektrumu

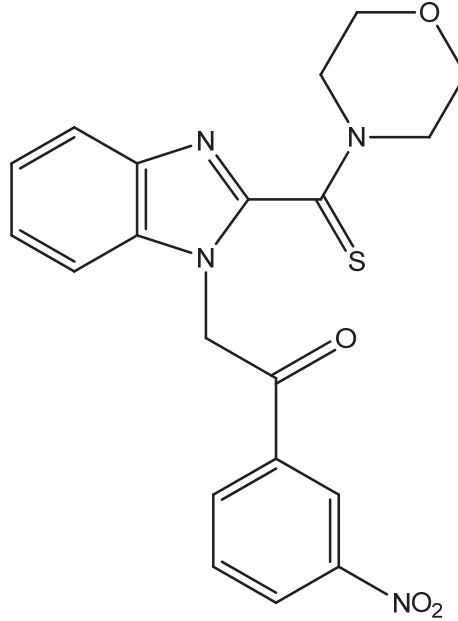


Şekil 87. Bileşik 4'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 88. Bileşik 4'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

1-[2-(3-Nitrofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 5)



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 3'-nitro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.49 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

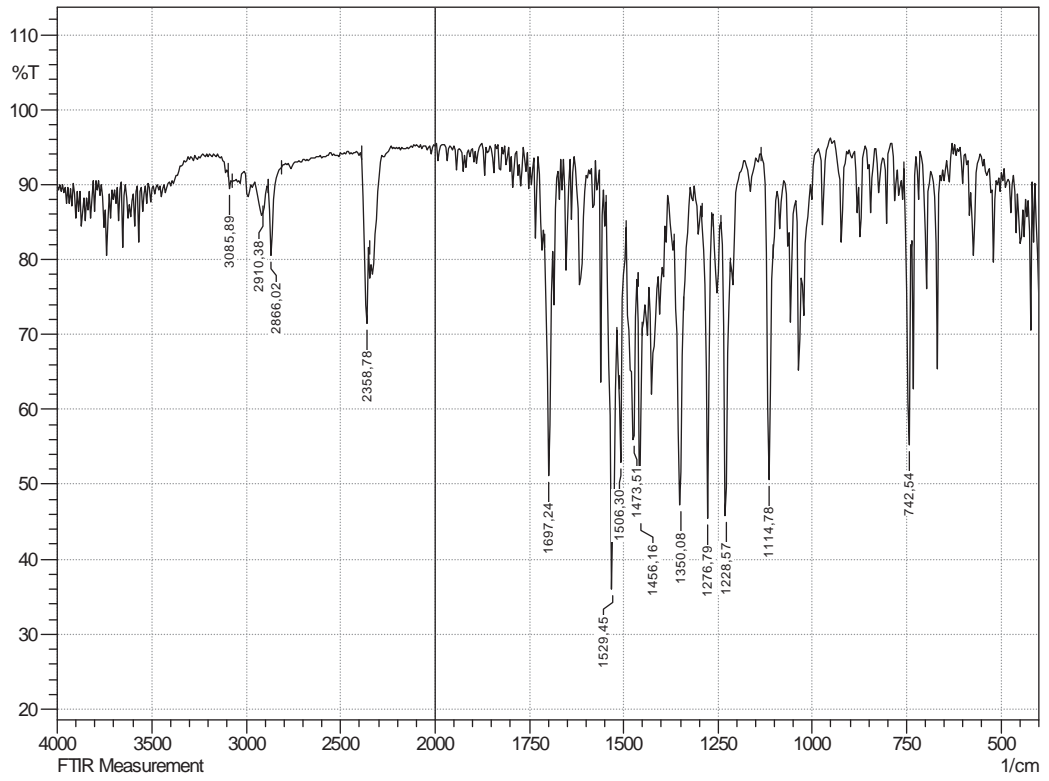
Kapalı Formül: C₂₀H₁₈N₄O₄S Erime Noktası: 231 °C Verim: % 80

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3086 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2910-2866 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 1529-1350 (C=C, C=N gerilim bandı), 1276-1115 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 742 (1,3-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

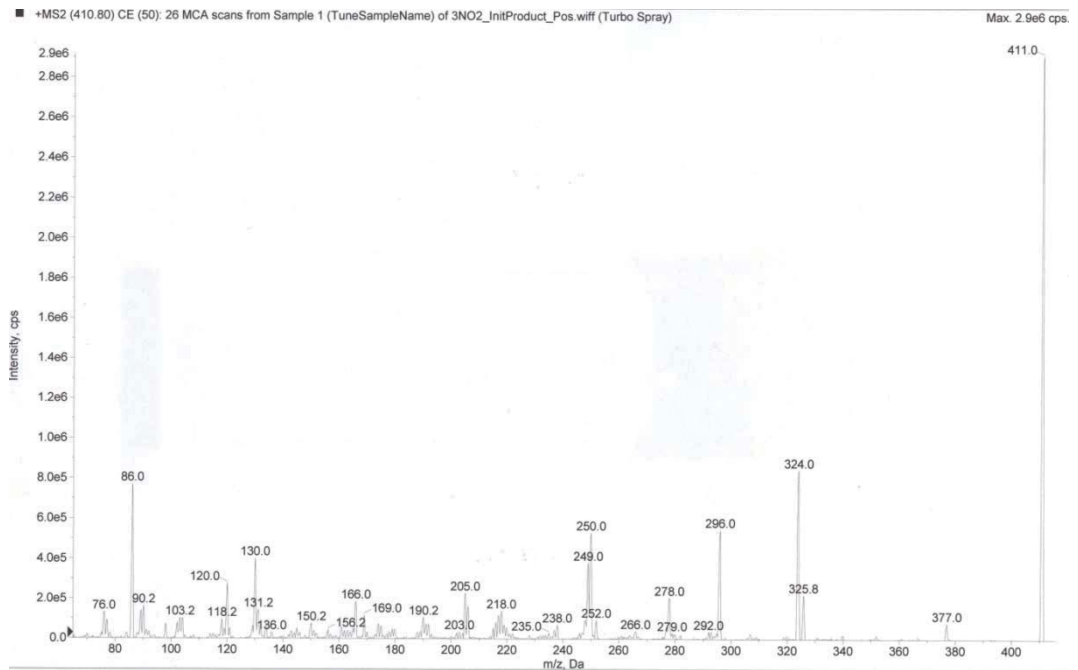
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.73 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.81 (2H, t, J=4.91, 4.91 Hz, OCH₂), 4.25 (2H, t, J=4.94, 4.94 Hz, OCH₂), 6.25 (2H, COCH₂), 7.29-7.32 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.66 (1H, d, J=6.70 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.72 (1H, d, J= 7.20 Hz, benzimidazol C₇-H), 7.92 (1H, t, J=8, 8 Hz, fenil C₅-H), 8.53-8.58 (2H, m, fenil C₄-H, C₆-H), 8.80 (1H, s, fenil C₂-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.21 (CH₂, morfolin N-C), 51.91 (CH₂, morfolin N-C), 53.88 (CH₂, CO-CH₂), 66.52 (CH₂, morfolin O-C), 66.93 (CH₂, morfolin O-C), 112.20 (CH, benzimidazol C₄), 121.06 (CH, benzimidazol C₇), 123.94 (CH, benzimidazol C₅), 124.02 (CH, fenil C₂), 124.76 (CH, benzimidazol C₆), 129.61 (CH, fenil C₅, C₄), 132.13 (CH, fenil C₆), 135.78 (CH, fenil C₁), 136.68 (CH, benzimidazol C_{3a}), 142.25 (C, benzimidazol C_{7a}), 149.52 (CH, fenil C₃), 150.44 (CH, benzimidazol C₂), 186.15 (C, C=S), 193.94 (C, C=O).

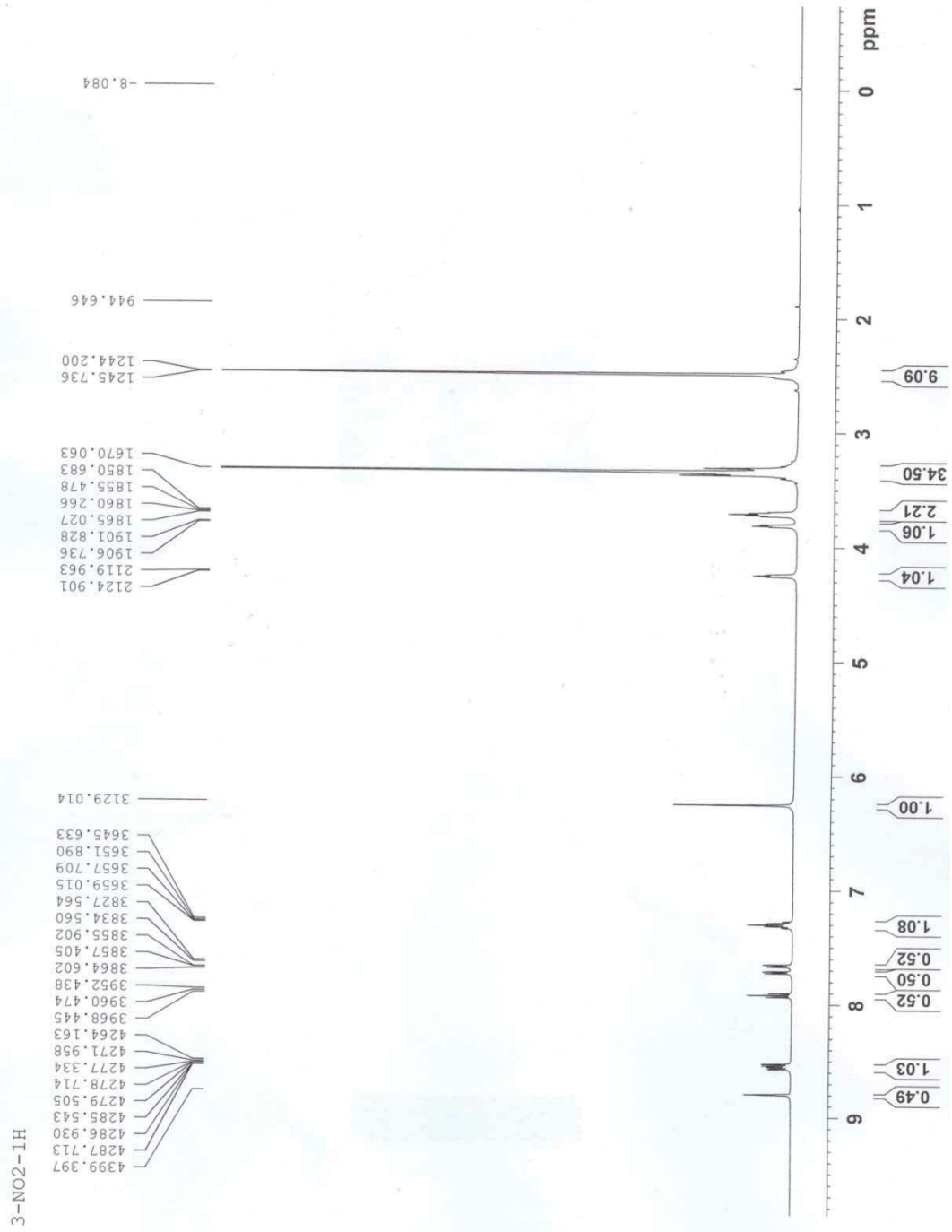
MS (EI) *m/z*: 411 (% 100), 324 (% 29), 296 (% 20), 250 (% 19), 249 (% 13), 130 (% 14), 86 (% 26).



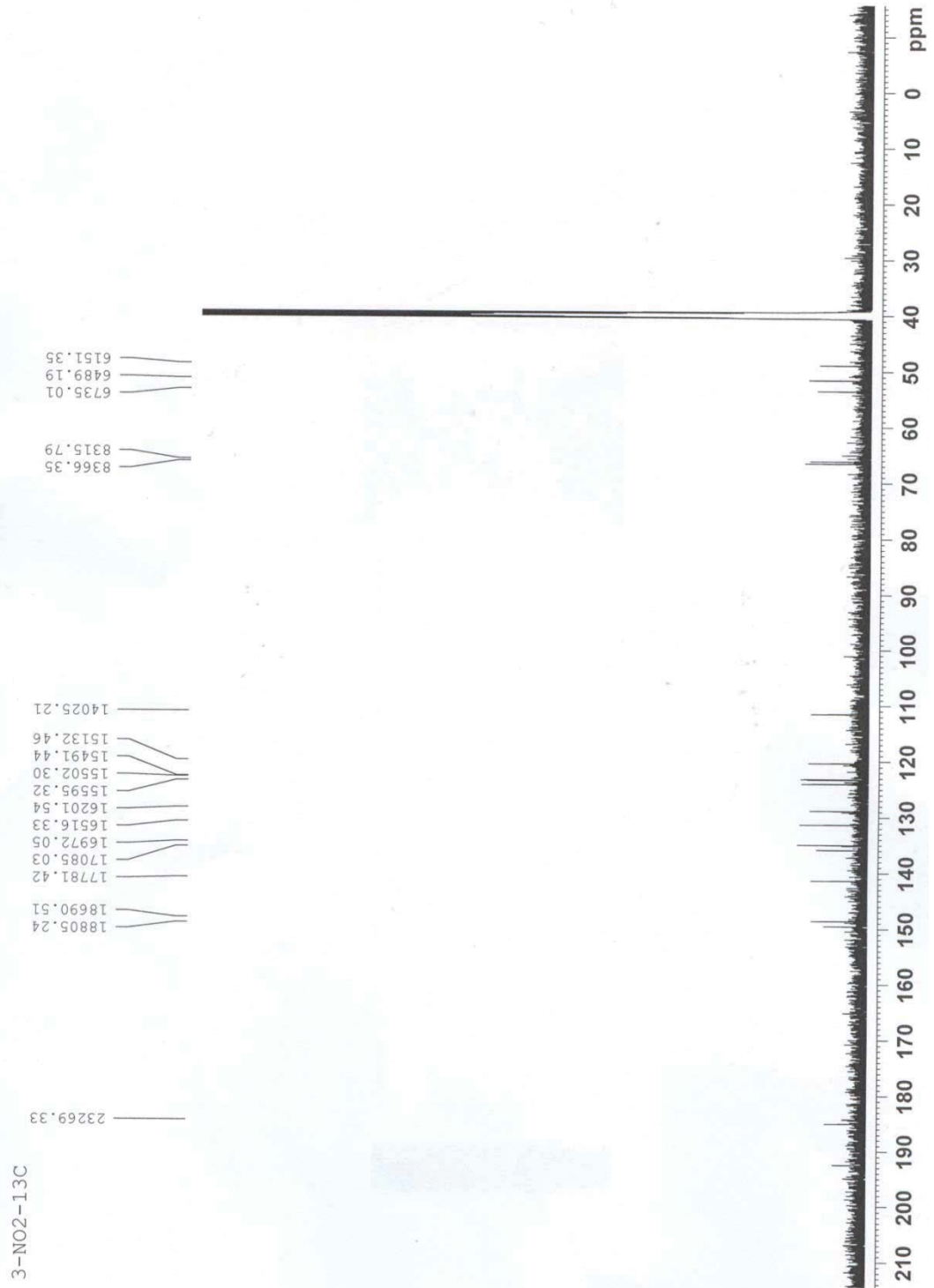
Şekil 89. Bileşik 5'e ait IR Spektrumu



Şekil 90. Bileşik 5'e ait MS Spektrumu

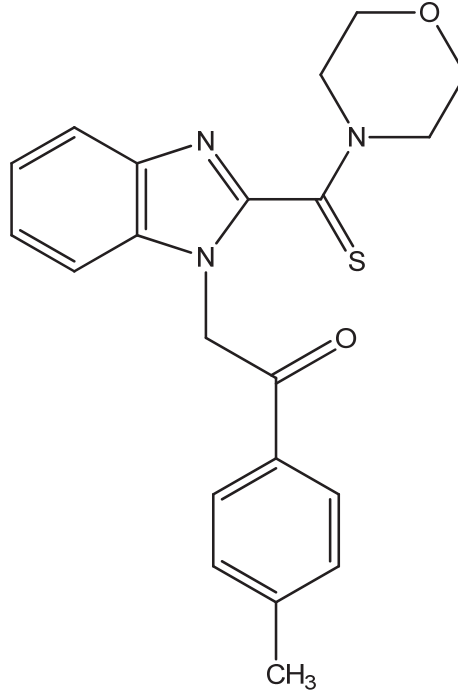


Şekil 91. Bileşik 5'e ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 92. Bileşik 5'e ait ¹³C-NMR Spektrumu

1-[2-(4-Metilfenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 6)



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 4'-metil-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.43 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

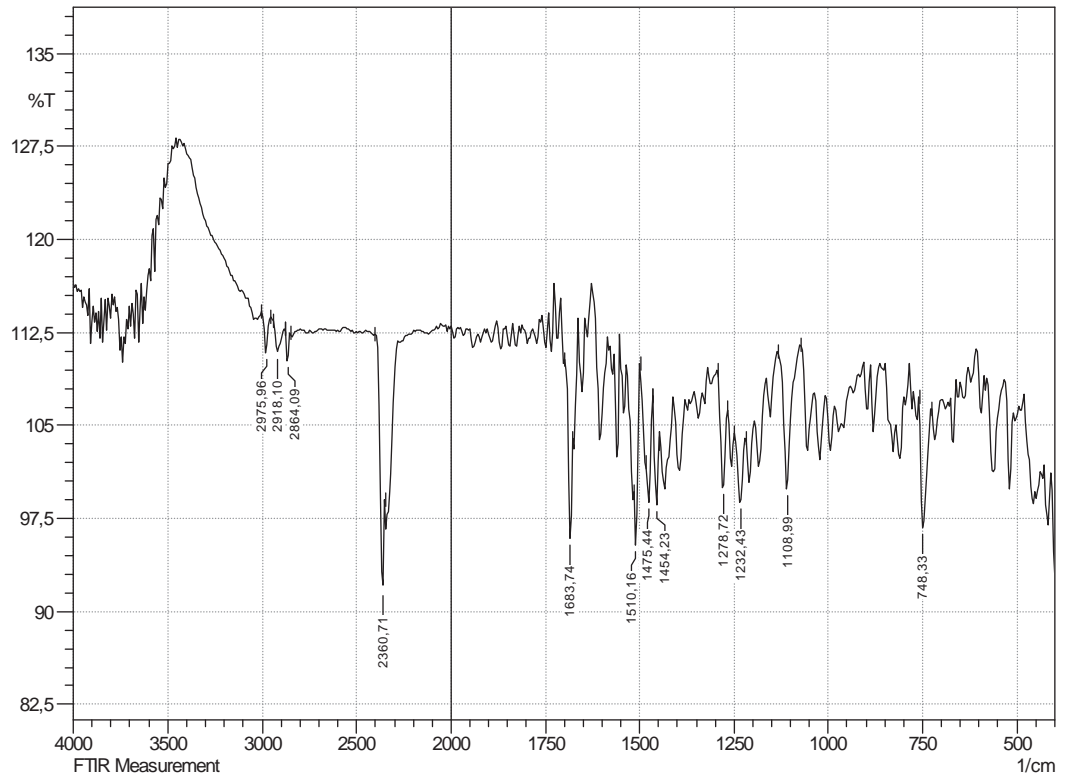
Kapalı Formül: C₂₁H₂₁N₃O₂S Erime Noktası: 182 °C Verim: % 86

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3020 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2976-2864 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1684 (C=O gerilim bandı), 1510-1454 (C=C, C=N gerilim bandı), 1279-1109 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 748 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

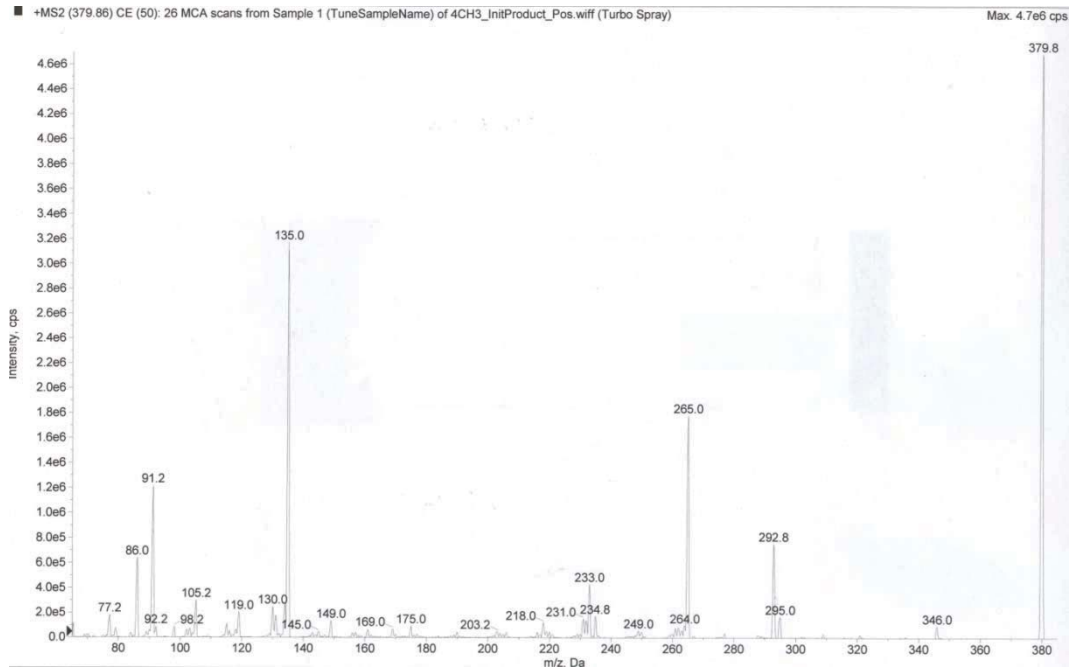
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 2.43 (3H, s, CH₃), 3.69-3.72 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.83 (2H, t, J=4.63, 4.63 Hz, OCH₂), 4.26 (2H, t, J=4.69, 4.70 Hz, OCH₂), 6.16 (2H, s, COCH₂), 7.29-7.34 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.44 (2H, d, J=8.04 Hz, fenil C₃-H, C₅-H), 7.66 (1H, d, J=8 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.73 (1H, d, J=8 Hz, benzimidazol C₇-H), 8.03 (2H, d, J=8.16 Hz, fenil C₂-H, C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 21.91 (CH₃), 49.13 (CH₂, morfolin N-C), 51.34 (CH₂, morfolin N-C), 53.89 (CH₂, CO-CH₂), 66.55 (CH₂, morfolin O-C), 66.88 (CH₂, morfolin O-C), 112.02 (CH, benzimidazol C₄), 121.02 (CH, benzimidazol C₇), 123.90 (CH, benzimidazol C₅), 124.68 (CH, benzimidazol C₆), 129.60 (2CH, fenil C₂, C₆), 130.82 (2CH, fenil C₃, C₅), 133.30 (C, fenil C₁), 136.74 (CH, benzimidazol C_{3a}), 142.22 (C, benzimidazol C_{7a}), 146.30 (C, fenil C₄), 150.73 (CH, benzimidazol C₂), 186.34 (C, C=S), 194.29 (C, C=O).

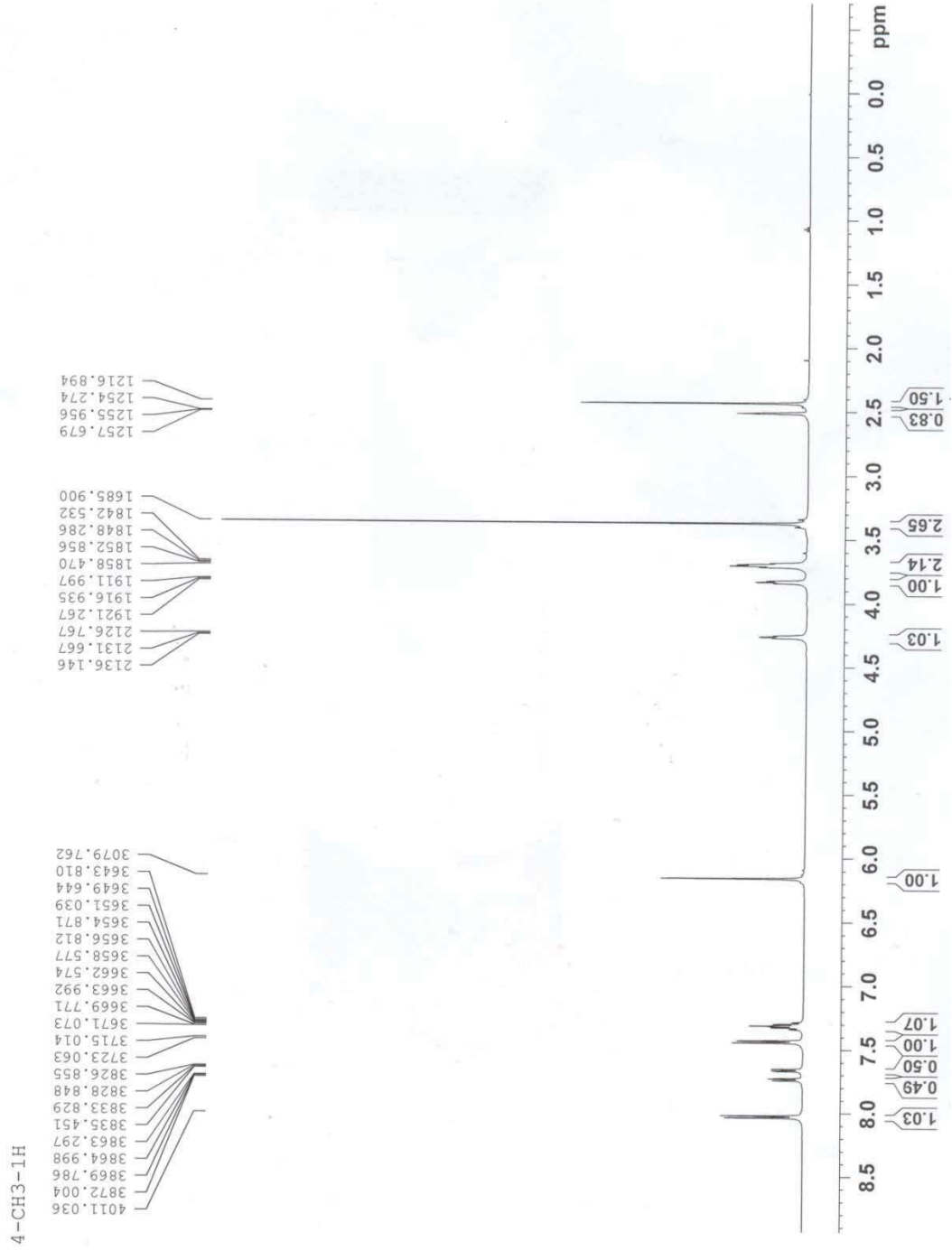
MS (EI) *m/z*: 380 (% 100), 293 (% 16), 265 (% 39), 135 (% 70), 91 (% 26), 86 (% 14).



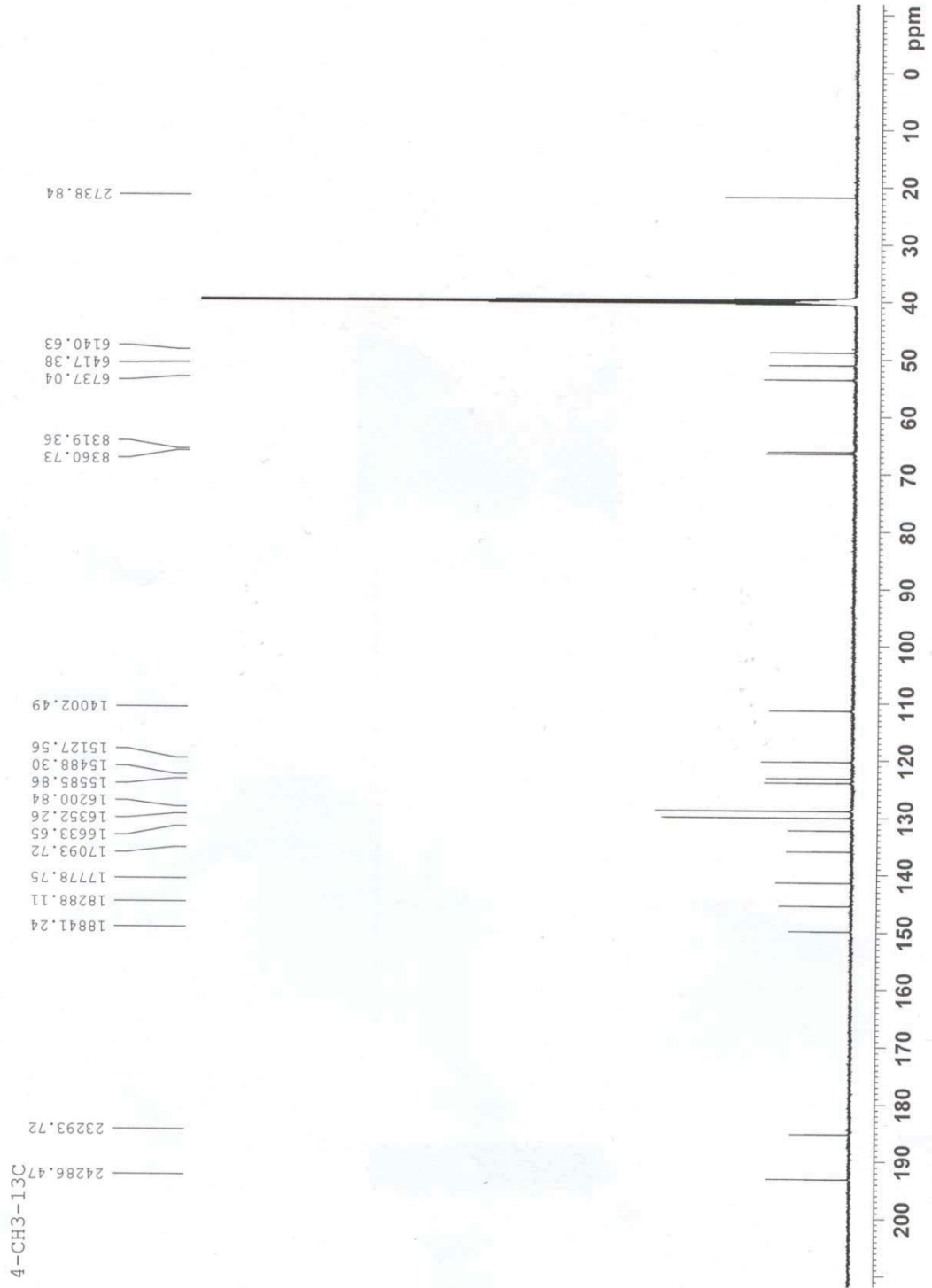
Şekil 93. Bileşik 6'ya ait IR Spektrumu



Şekil 94. Bileşik 6'ya ait MS Spektrumu

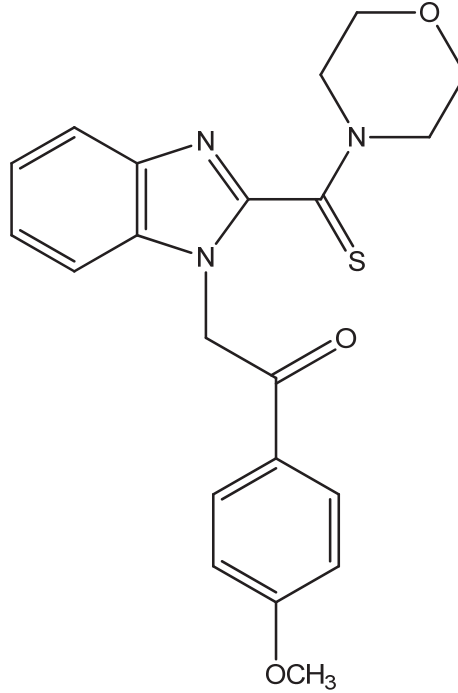


Şekil 95. Bileşik 6'ya ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 96. Bileşik 6'ya ait ¹³C-NMR Spektrumu

**1-[2-(4-Metoksifenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 7)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 4'-metoksi-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.46 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

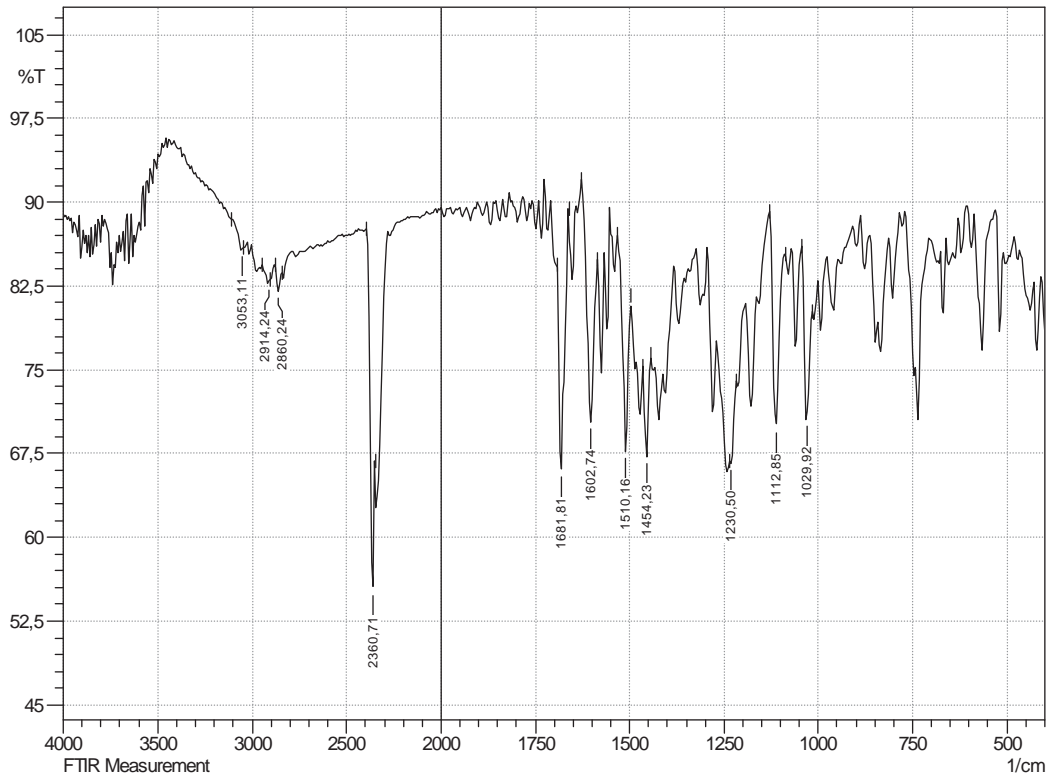
Kapalı Formül: C₂₁H₂₁N₃O₃S Erime Noktası: 181 °C Verim: % 85

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3053 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2914-2860 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1682 (C=O gerilim bandı), 1602-1454 (C=C, C=N gerilim bandı), 1230-1030 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 750 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

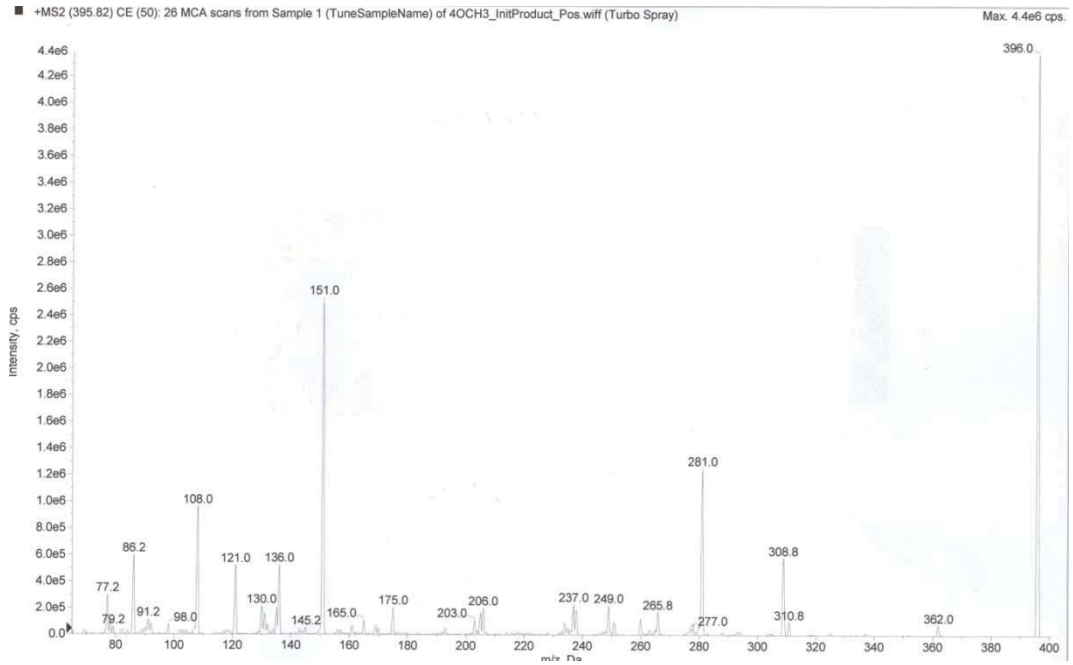
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.69-3.71 (5H, m, N(CH₂)₂, OCH), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.25 (3H, m, OCH₂), 6.17 (2H, s, COCH₂), 7.15 (2H, d, J=8.76 Hz, fenil C₃-H, C₅-H), 7.28-7.34 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.65 (1H, d, J=6.93 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.73 (1H, d, J=7.73 Hz, benzimidazol C₇-H), 8.11 (2H, d, J=8.75 Hz, fenil C₂-H, C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.11 (CH₂, morfolin N-C), 51.05 (CH₂, morfolin N-C), 53.90 (CH₂, CO-CH₂), 56.64 (CH₃), 66.55 (CH₂, morfolin O-C), 66.88 (CH₂, morfolin O-C), 111.98 (CH, benzimidazol C₄), 115.44 (2CH, fenil C₃, C₅), 120.99 (CH, benzimidazol C₇), 123.87 (CH, benzimidazol C₅), 124.66 (CH, benzimidazol C₆), 128.37 (2CH, fenil C₂, C₆), 131.94 (C, fenil C₁), 136.75 (CH, benzimidazol C_{3a}), 142.21 (C, benzimidazol C_{7a}), 150.83 (CH, benzimidazol C₂), 165.46 (C, fenil C₄), 186.38 (C, C=S), 193.02 (C, C=O).

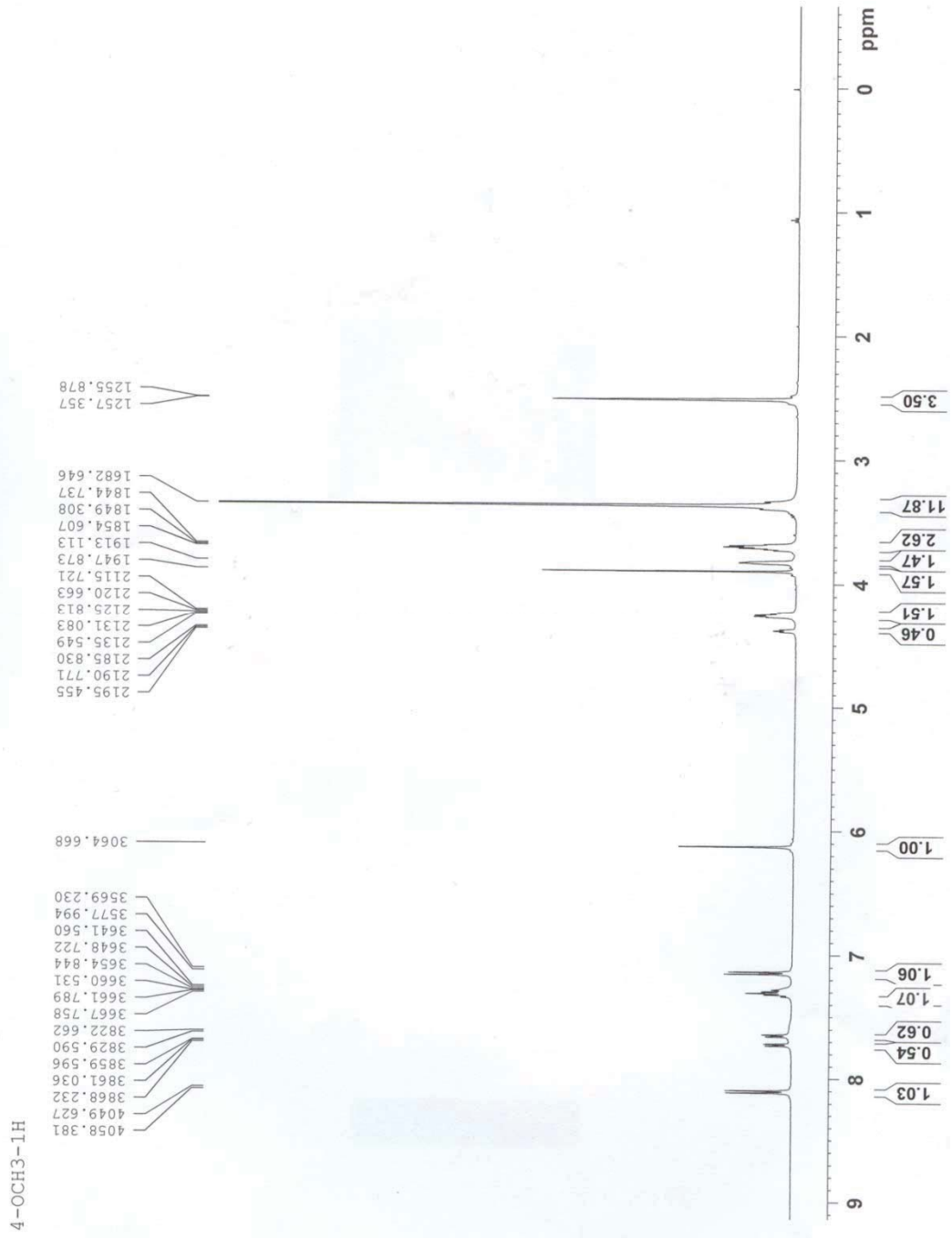
MS (EI) *m/z*: 396 (% 100), 309, (% 14), 281 (% 30), 151 (% 57), 136 (% 11), 121 (% 11), 108 (% 21), 86 (% 14).



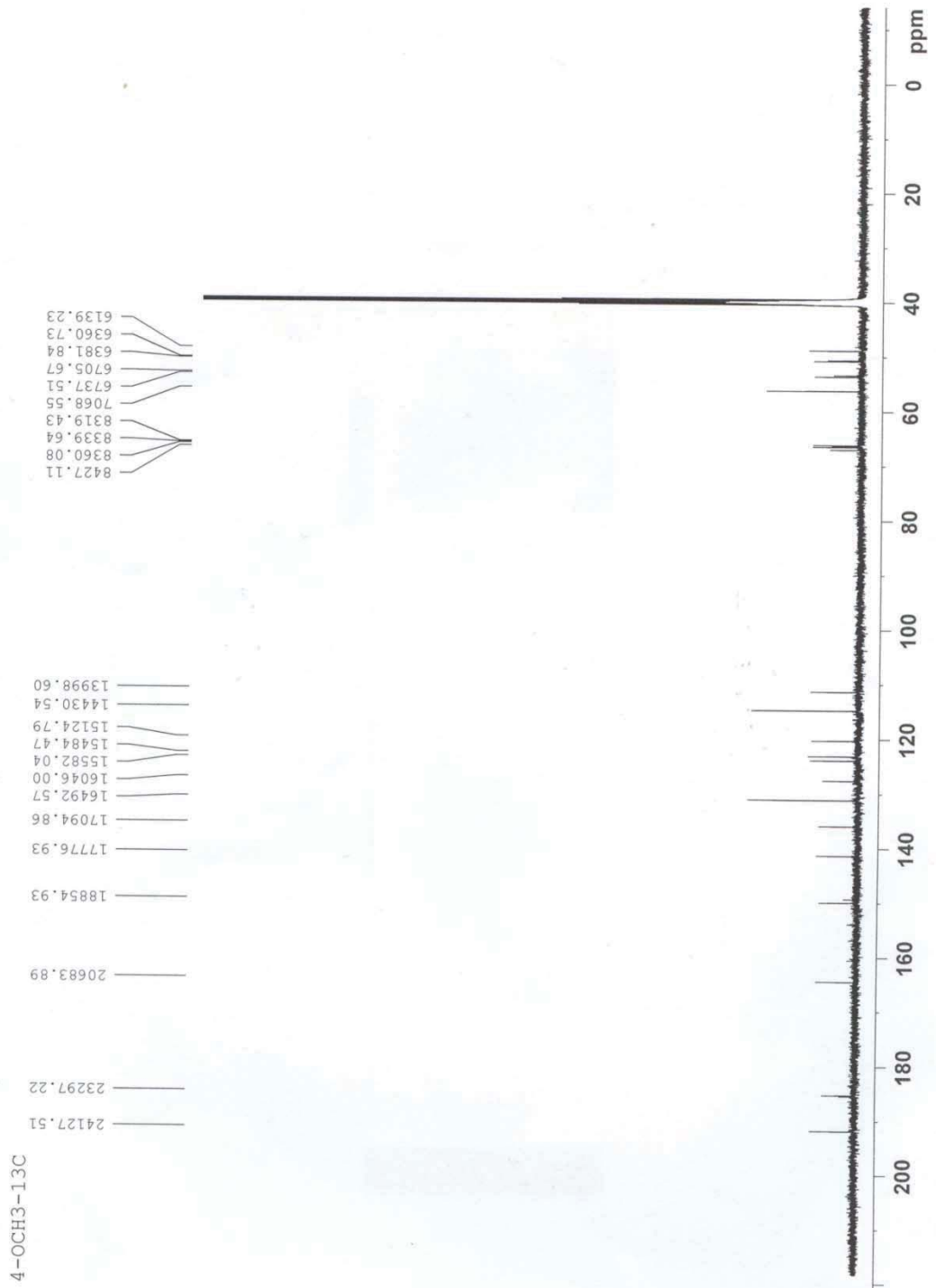
Şekil 97. Bileşik 7'ye ait IR Spektrumu



Şekil 98. Bileşik 7'ye ait MS Spektrumu

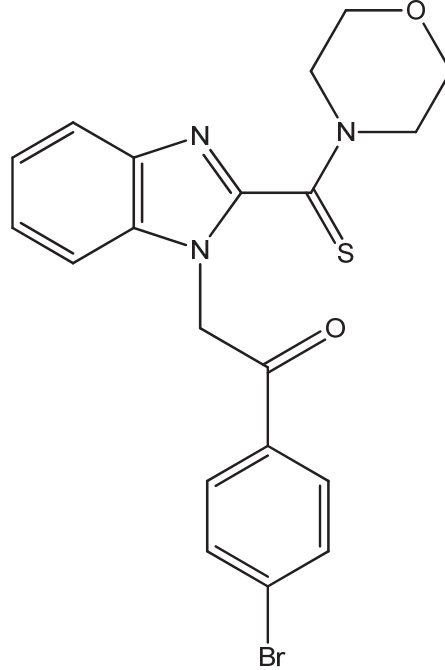


Şekil 99. Bileşik 7'ye ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 100. Bileşik 7'ye ait ¹³C-NMR Spektrumu

**1-[2-(4-Bromofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 8)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 2,4'-dibromoasetofenon (2.02 mmol, 0.56 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

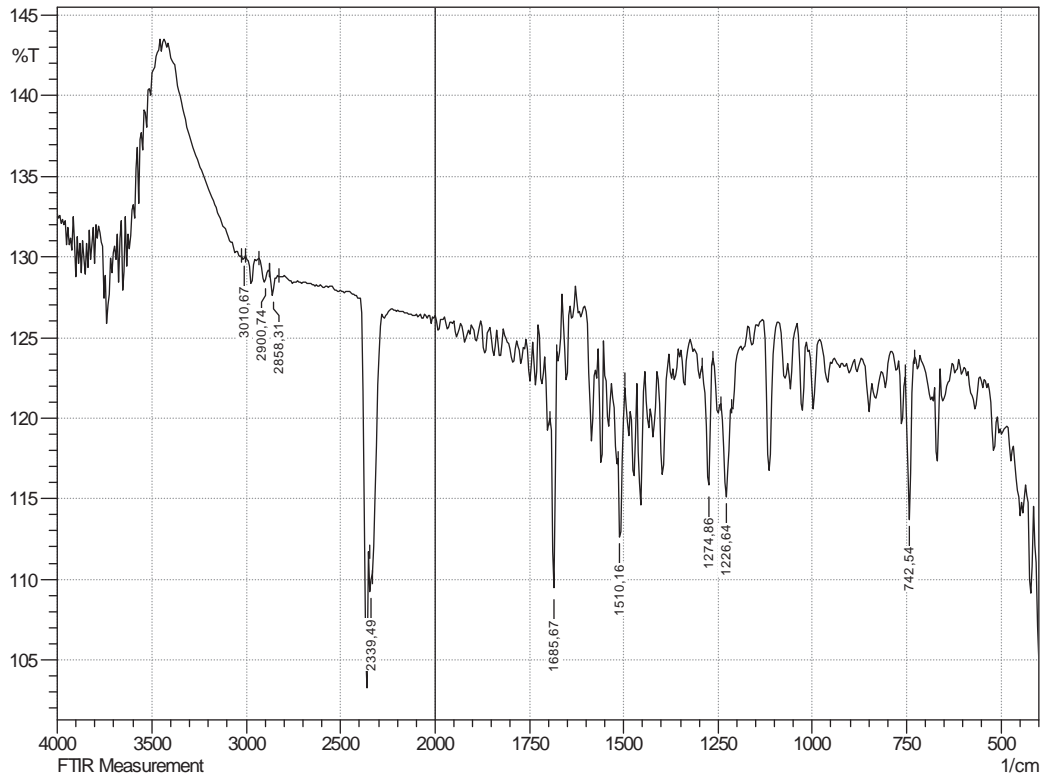
Kapalı Formül: C₂₀H₁₈BrN₃O₂S Erime Noktası: 224 °C Verim: % 81

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3010 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2900-2858 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1685 (C=O gerilim bandı), 1510 (C=C, C=N gerilim bandı), 1274-1226 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 742 (1,4-disübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

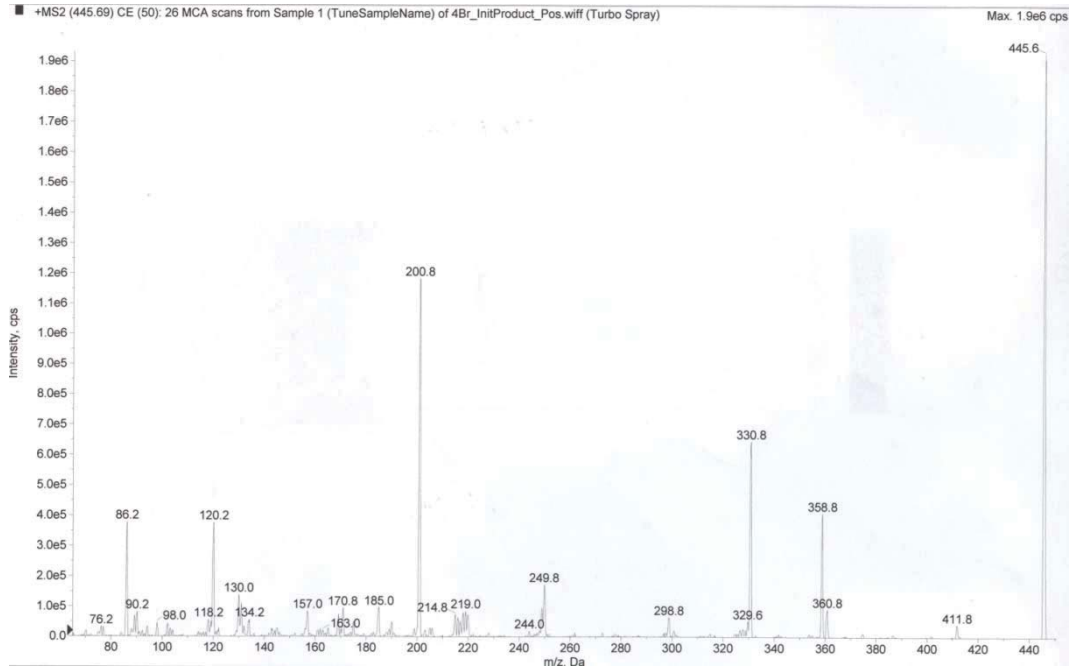
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.72 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.82 (2H, t, J=4.62, 4.62 Hz, OCH₂), 4.26 (2H, t, J=4.69, 4.66 Hz, OCH₂), 6.16 (2H, s, COCH₂), 7.29-7.34 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.66 (1H, d, J=7.85 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.73 (1H, d, J=7.80 Hz, benzimidazol C₇-H), 7.86 (2H, d, J=8.45 Hz, fenil C₃-H, C₅-H) 8.06 (2H, d, J=8.50 Hz, fenil C₂-H, C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.16 (CH₂, morfolin N-C), 51.51 (CH₂, morfolin N-C), 53.88 (CH₂, CO-CH₂), 66.54 (CH₂, morfolin O-C), 66.88 (CH₂, morfolin O-C), 112.09 (CH, benzimidazol C₄), 121.03 (CH, benzimidazol C₇), 123.95 (CH, benzimidazol C₅), 124.72 (CH, benzimidazol C₆), 129.71 (C, fenil C₄), 131.52 (2CH, fenil C₂, C₆), 133.38 (2CH, fenil C₃, C₅), 134.57 (C, fenil C₁), 136.69 (CH, benzimidazol C_{3a}), 142.22 (C, benzimidazol C_{7a}), 150.53 (CH, benzimidazol C₂), 186.23 (C, C=S), 194.18 (C, C=O).

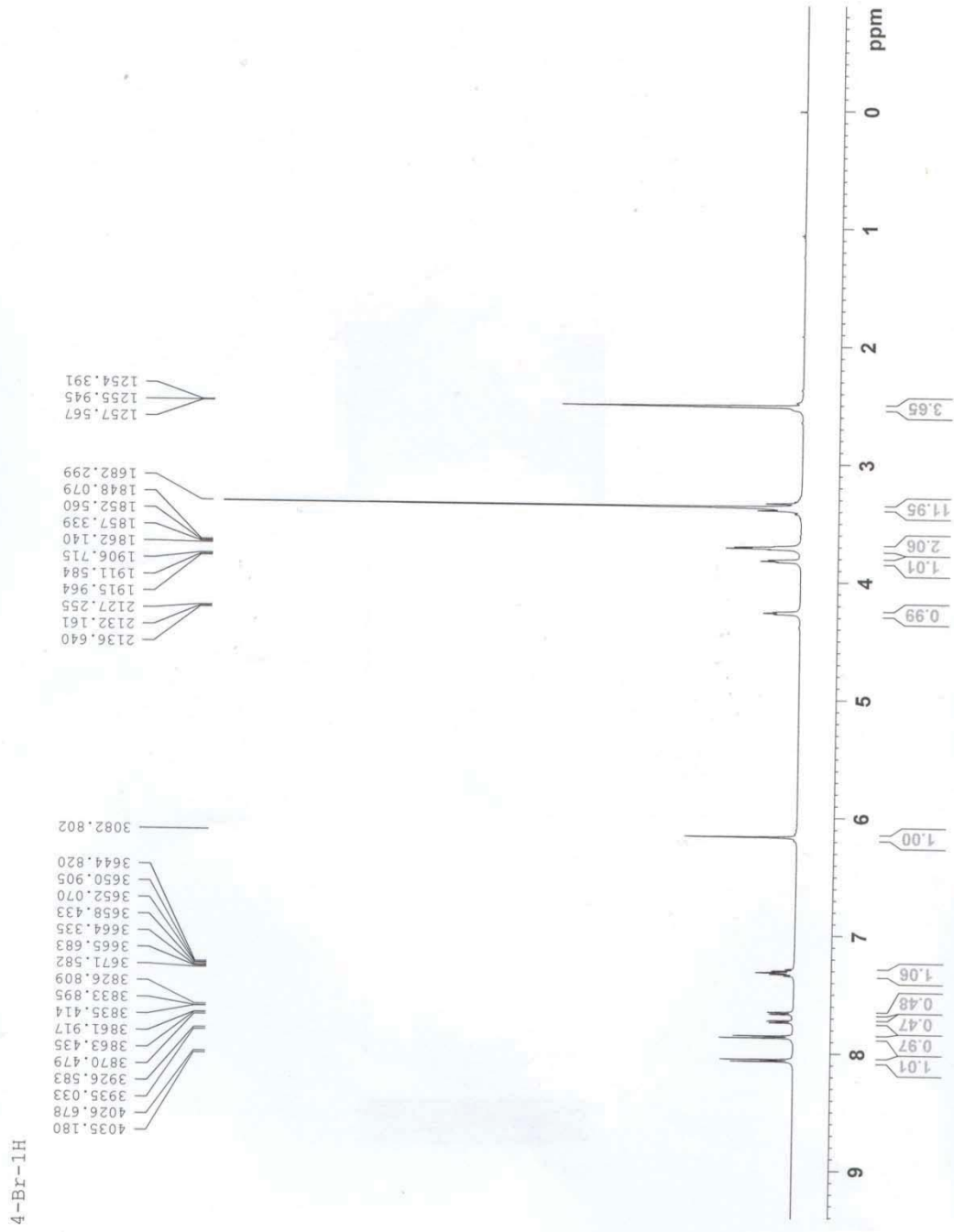
MS (EI) *m/z*: 445 (% 100), 359 (% 21), 331 (% 34), 201 (% 63), 120 (% 19), 86 (% 19).



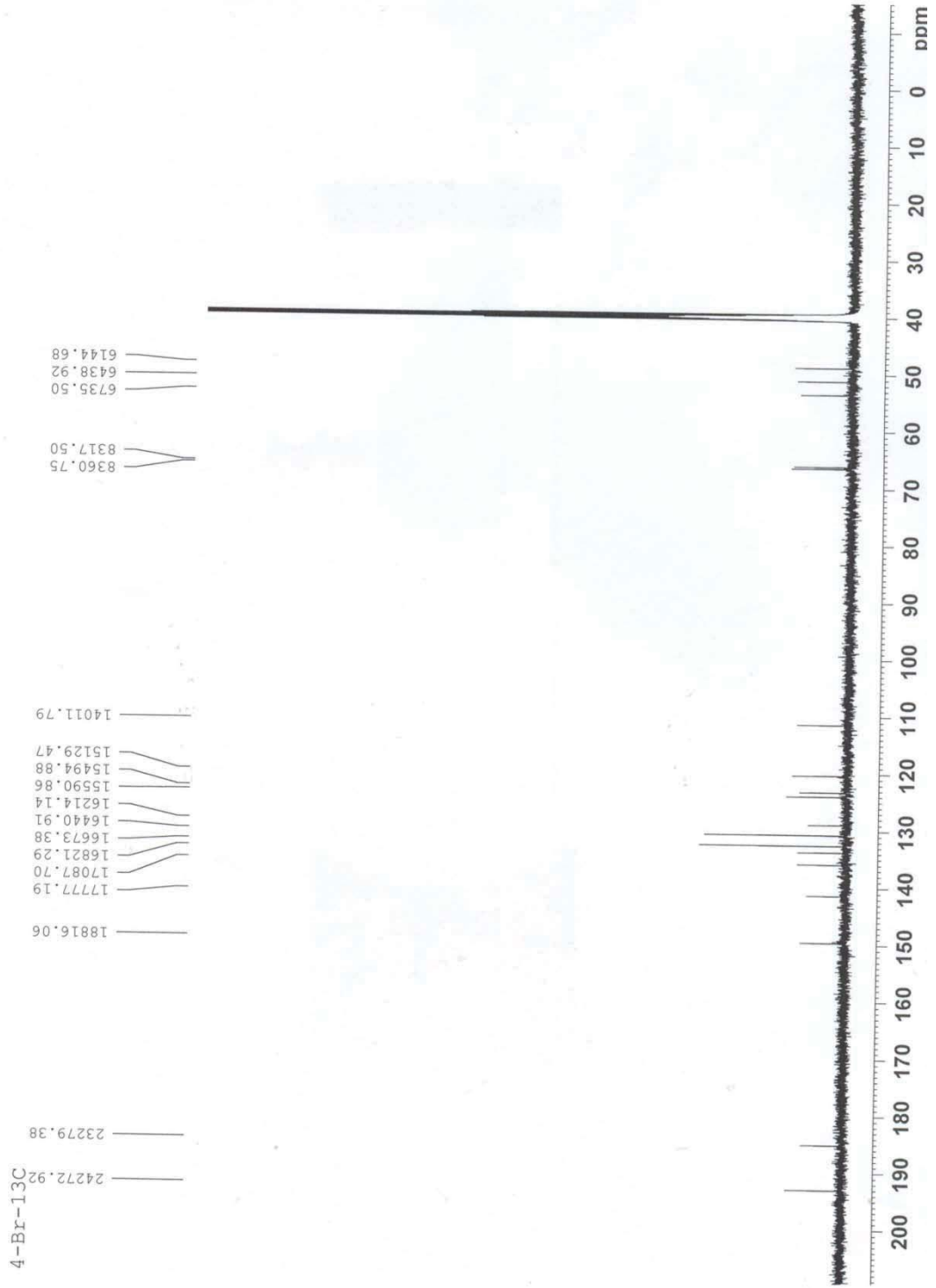
Şekil 101. Bileşik 8'e ait IR Spektrumu



Şekil 102. Bileşik 8'e ait MS Spektrumu

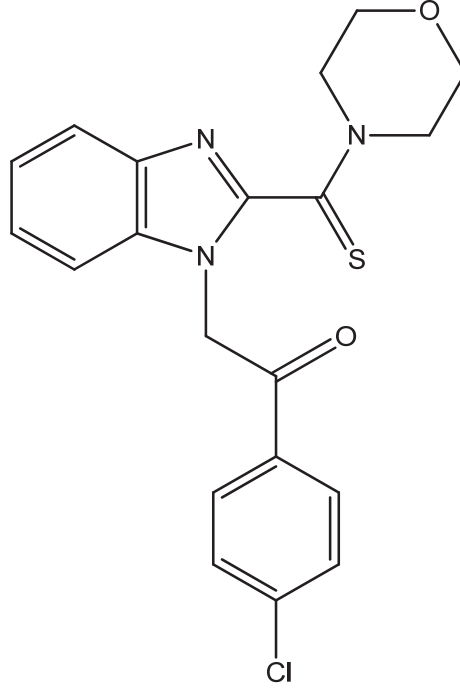


Şekil 103. Bileşik 8'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 104. Bileşik 8'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

1-[2-(4-Klorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 9)



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 4'-kloro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.47 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

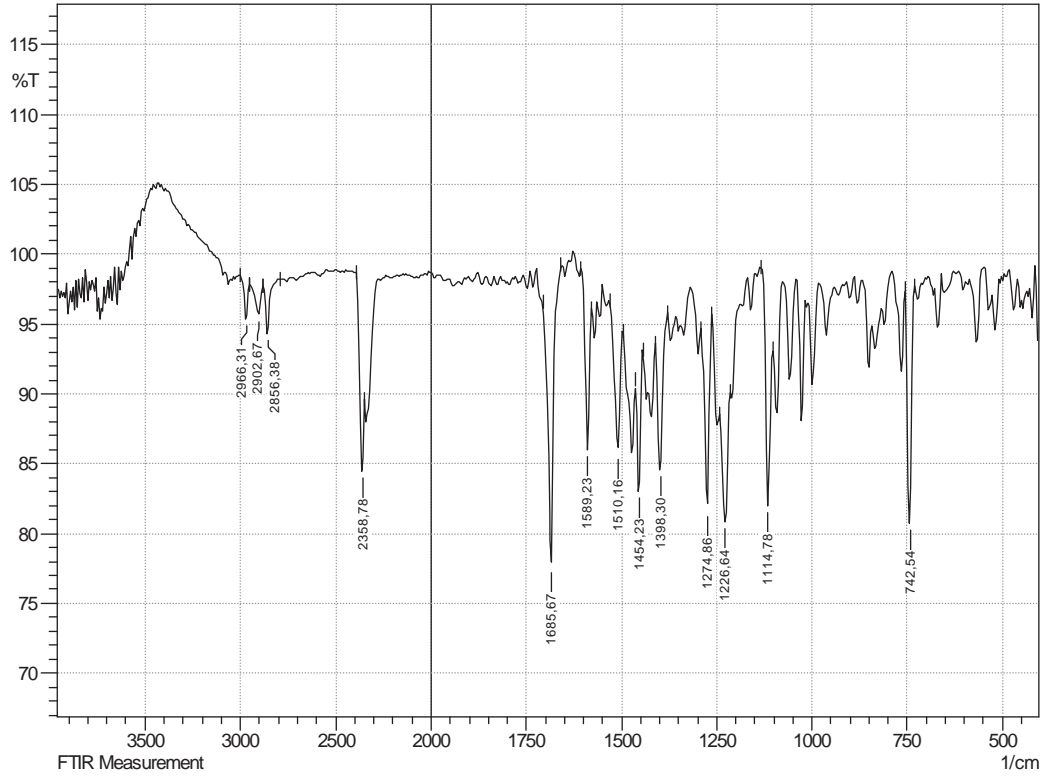
Kapalı Formül: C₂₀H₁₈ClN₃O₂S Erime Noktası: 218 °C Verim: % 89

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3020 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2966-2856 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1685 (C=O gerilim bandı), 1589-1398 (C=C, C=N gerilim bandı), 1275-1115 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 742 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

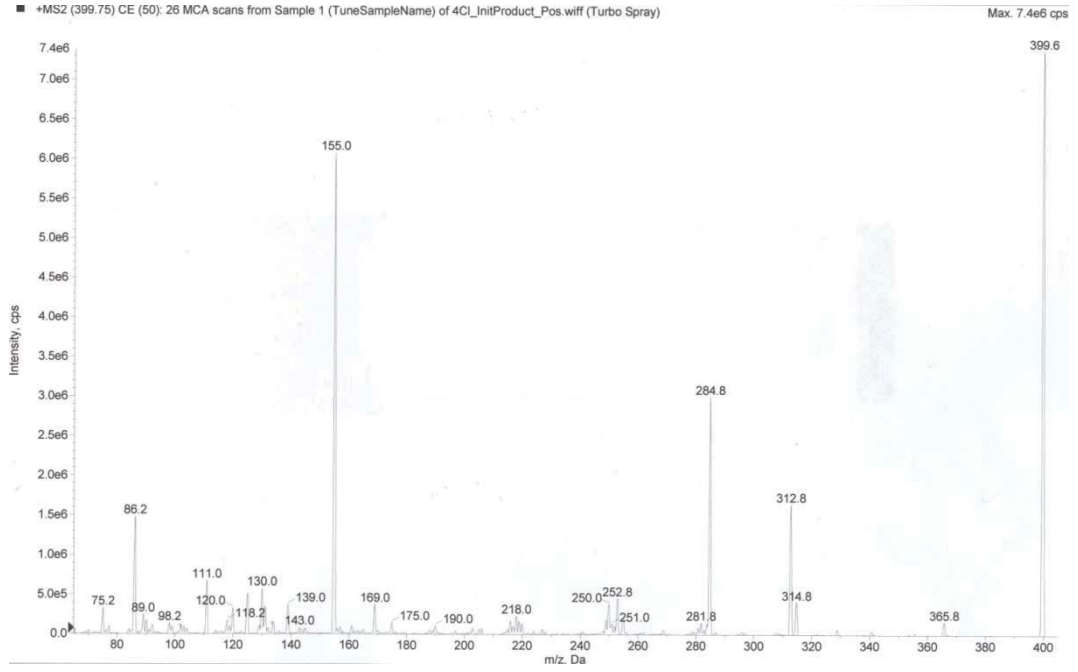
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.67-3.73 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.83 (2H, t, J=4.69, 4.68 Hz, OCH₂), 4.27 (2H, t, J=4.76, 4.76 Hz, OCH₂), 6.17 (2H, s, COCH₂), 7.29-7.35 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.66 (1H, d, J=7.12 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.71-7.74 (3H, m, benzimidazol C₇-H ve fenil C₃-H, C₅-H), 8.15 (2H, d, J=8.59 Hz, fenil C₂-H, C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.16 (CH₂, morfolin N-C), 51.54 (CH₂, morfolin N-C), 53.88 (CH₂, CO-CH₂), 66.54 (CH₂, morfolin O-C), 66.88 (CH₂, morfolin O-C), 112.09 (CH, benzimidazol C₄), 121.03 (CH, benzimidazol C₇), 123.96 (CH, benzimidazol C₅), 124.72 (CH, benzimidazol C₆), 130.41 (C, fenil C₃, C₅), 131.47 (2CH, fenil C₂, C₆), 134.24 (C, fenil C₁), 136.69 (CH, benzimidazol C_{3a}), 140.53 (C, fenil C₄), 142.22 (C, benzimidazol C_{7a}), 150.54 (CH, benzimidazol C₂), 186.24 (C, C=S), 193.95 (C, C=O).

MS (EI) *m/z*: 399.5 (% 100), 312.5 (% 23), 284.5 (% 41), 155 (% 82), 86 (% 20).

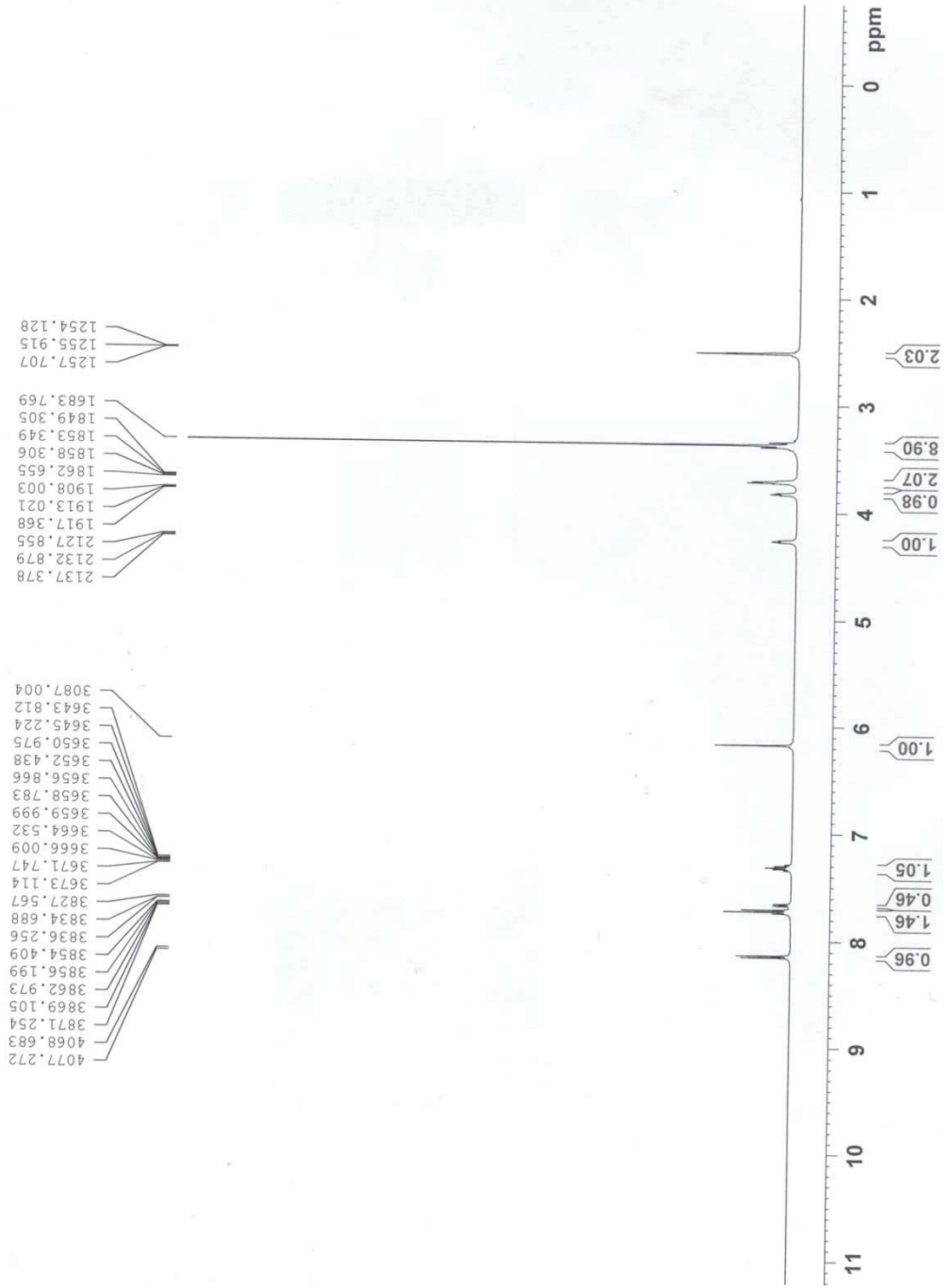


Şekil 105. Bileşik 9'a ait IR Spektrumu

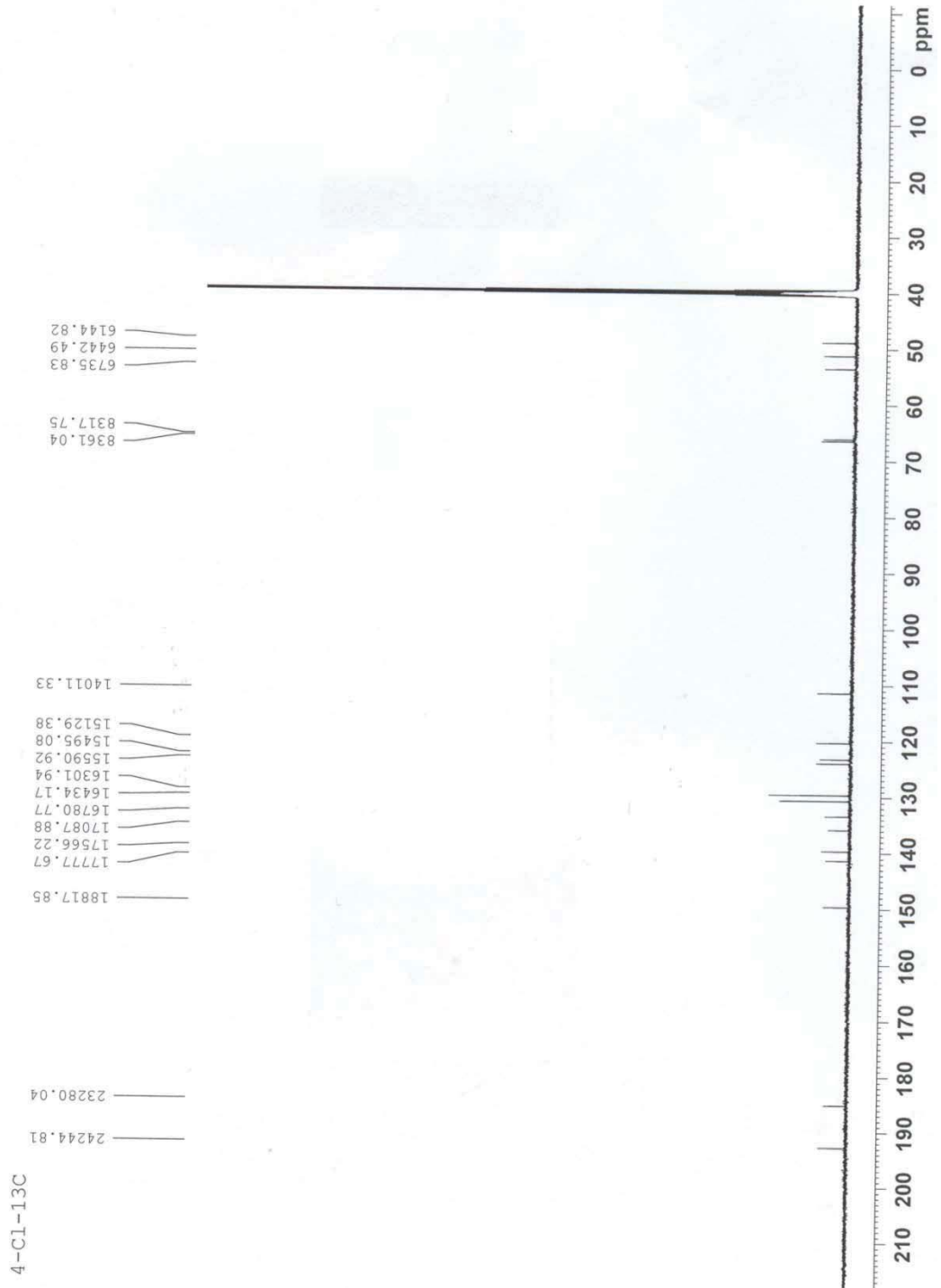


Şekil 106. Bileşik 9'a ait MS Spektrumu

4-Cl-1H

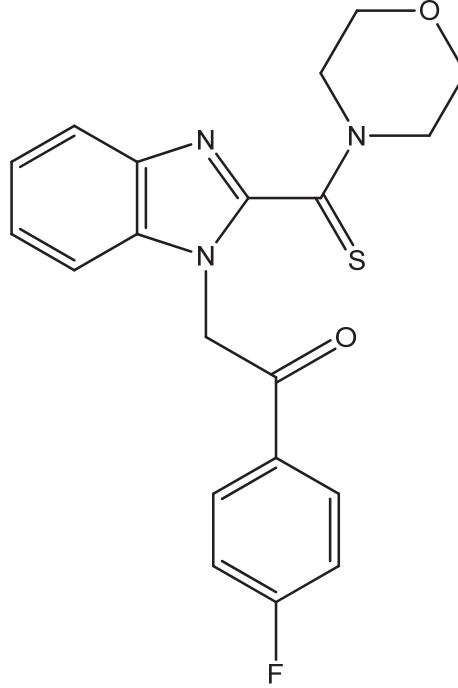


Şekil 107. Bileşik 9'a ait ¹H-NMR Spektrumu



Şekil 108. Bileşik 9'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu

1-[2-(4-Florofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (Bileşik 10)



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 4'-floro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.44 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

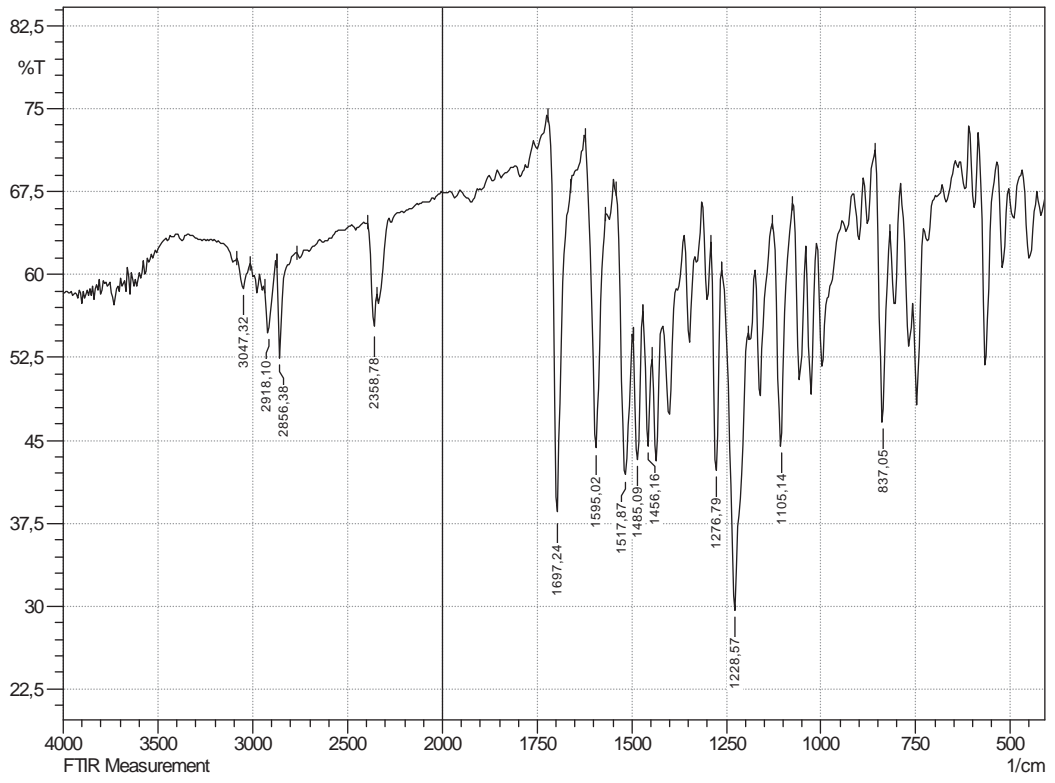
Kapalı Formül: C₂₀H₁₈FN₃O₂S Erime Noktası: 204 °C Verim: % 86

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3047 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2918-2856 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1697 (C=O gerilim bandı), 1595-1456 (C=C, C=N gerilim bandı), 1276-1105 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 837 (1,4-disüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

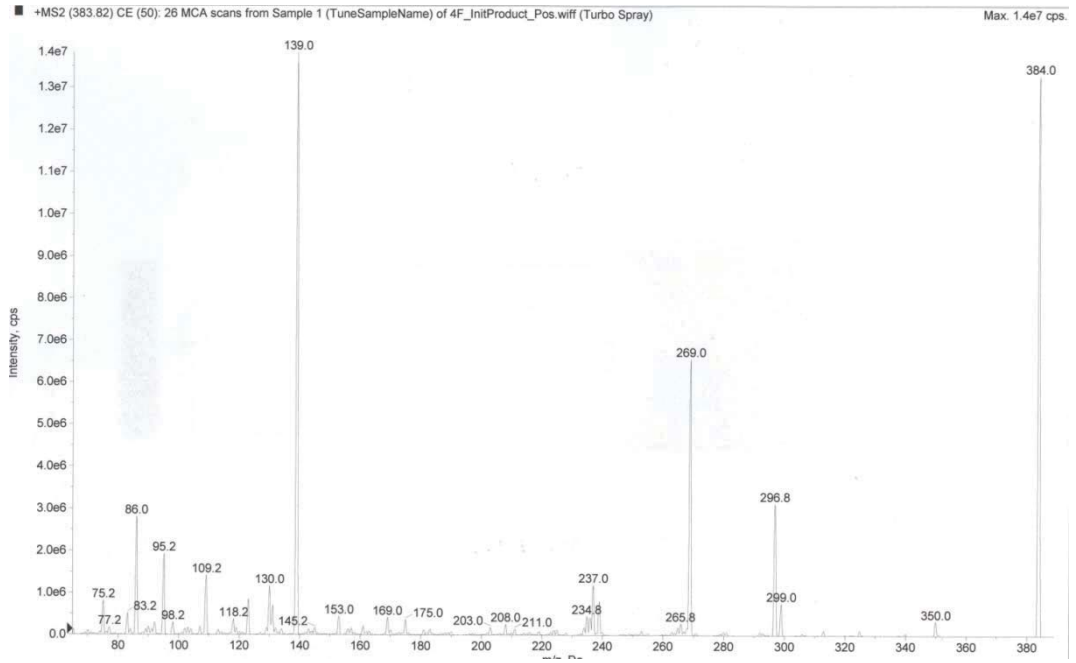
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.72 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.83 (2H, t, J=4.63, 4.63 Hz, OCH₂), 4.27 (2H, t, J=4.70, 4.70 Hz, OCH₂), 6.18 (2H, s, COCH₂), 7.29-7.35 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.47 (2H, t, J=8.81, 8.81, fenil C₃-H, C₅-H), 7.67 (1H, d, J= 7.05 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.74 (1H, d, J=7.09 Hz, benzimidazol C₇-H), 8.23 (2H, t, J=7.13, 7.13 Hz, fenil C₂-H, C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 49.15 (CH₂, morfolin N-C), 51.46 (CH₂, morfolin N-C), 51.49 (CH₂, CO-CH₂), 66.55 (CH₂, morfolin O-C), 66.89 (CH₂, morfolin O-C), 112.06 (CH, benzimidazol C₄), 117.22 (C, fenil C₄), 121.03 (CH, benzimidazol C₇), 123.94 (CH, benzimidazol C₅), 124.71 (CH, benzimidazol C₆), 132.31 (2CH, fenil C₂, C₆), 132.73 (C, fenil C₁), 136.71 (CH, benzimidazol C_{3a}), 142.22 (C, benzimidazol C_{7a}), 150.62 (CH, benzimidazol C₂), 168.13 (C, fenil C₄), 186.28 (C, C=S), 193.46 (C, C=O).

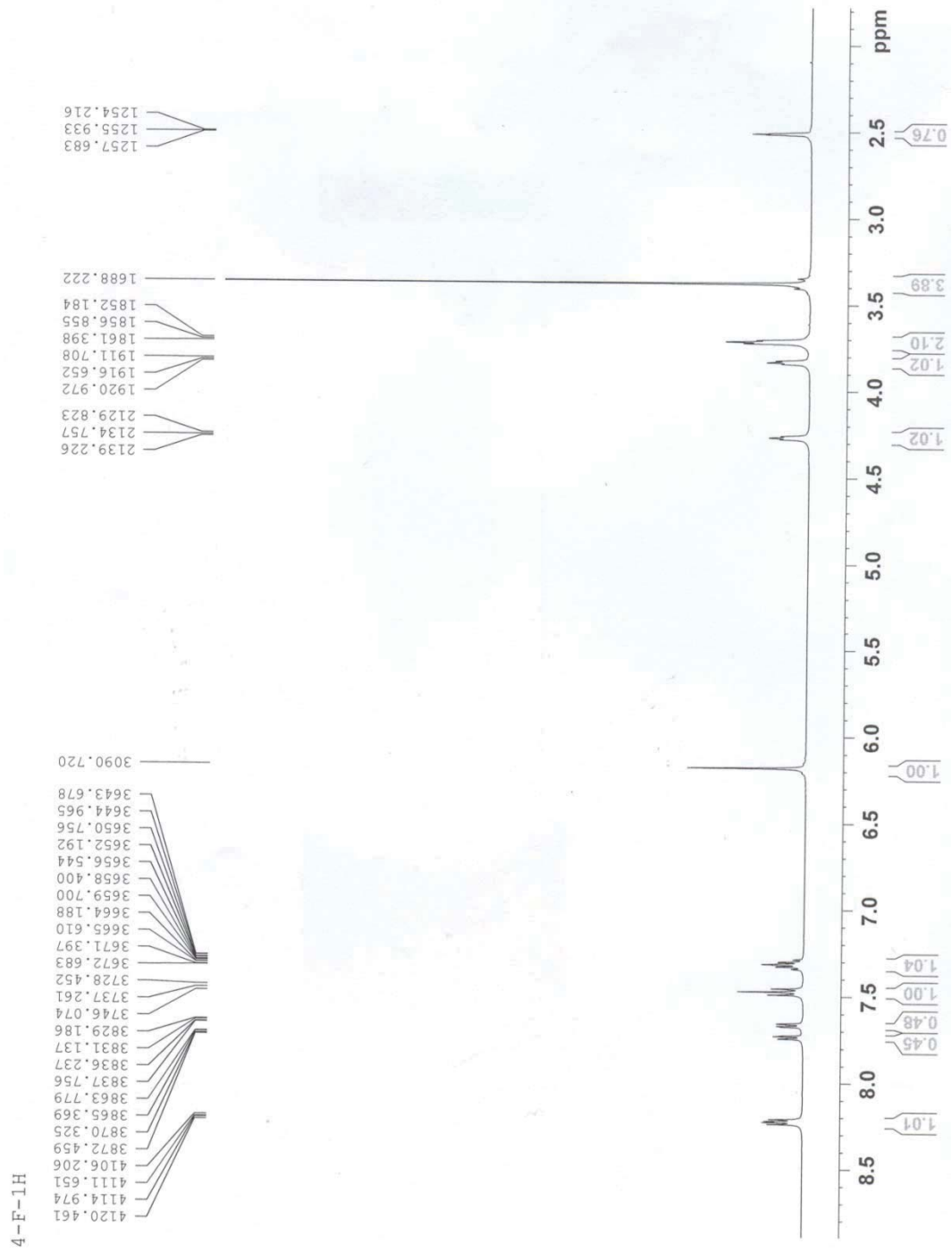
MS (EI) *m/z*: 384 (% 94), 297 (% 23), 269 (% 48), 139 (% 100), 109 (% 10), 95 (% 14), 86 (% 20).



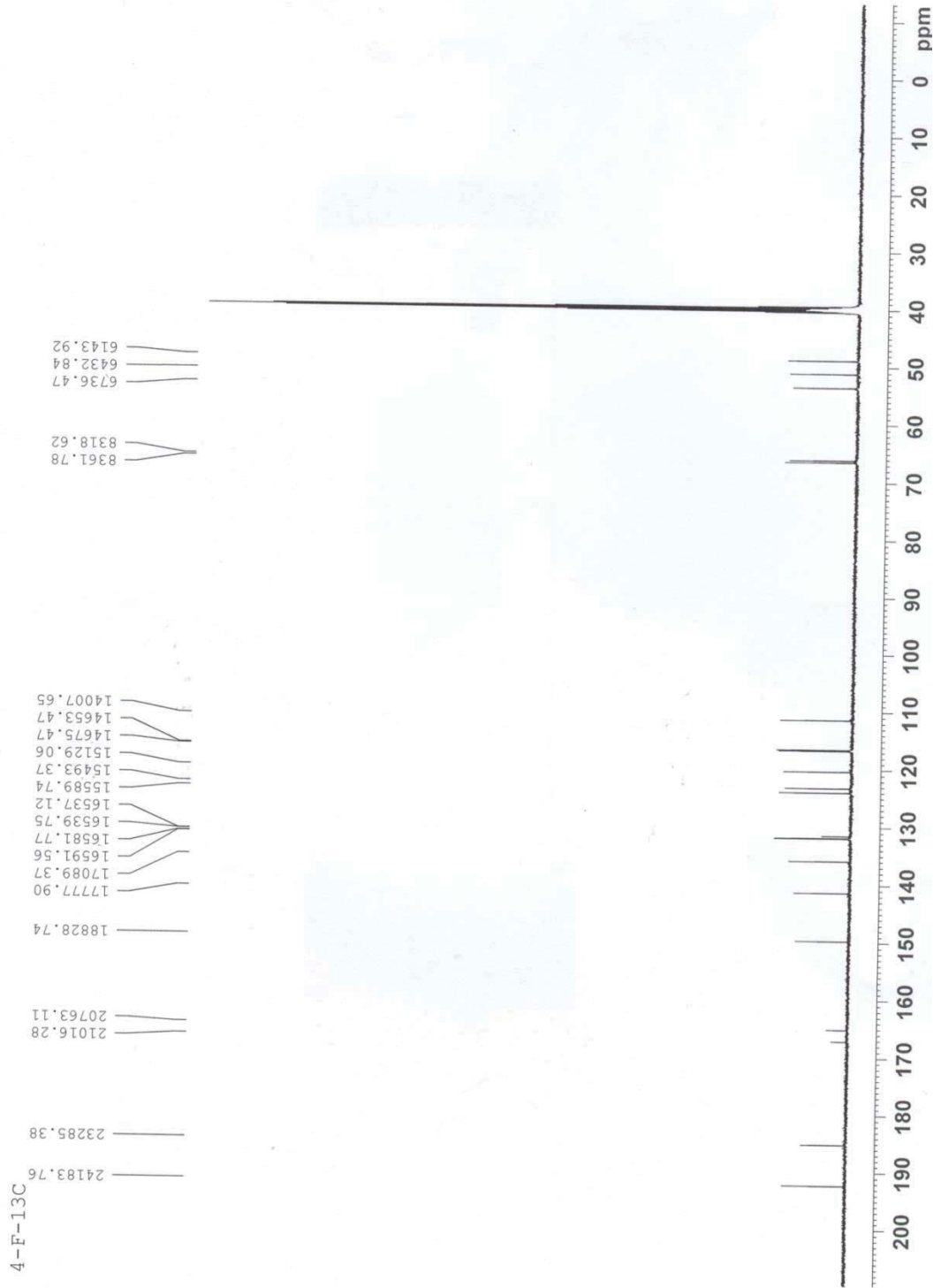
Şekil 109. Bileşik 10'a ait IR Spektrumu



Şekil 110. Bileşik 10'a ait MS Spektrumu

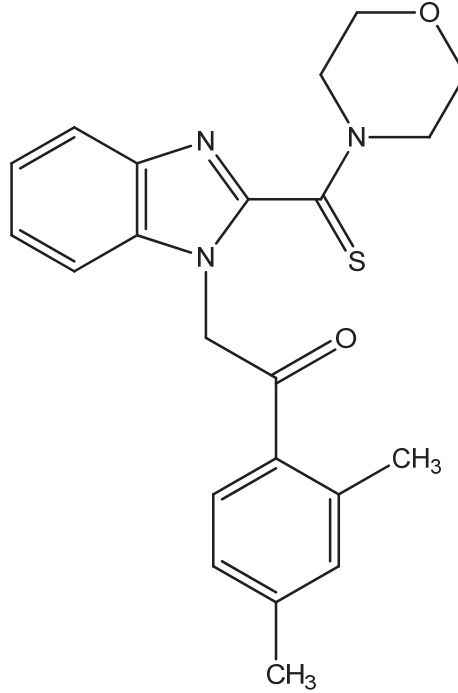


Şekil 111. Bileşik 10'a ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 112. Bileşik 10'a ait ^{13}C -NMR Spektrumu

**1-[2-(2,4-Dimetilfenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 11)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 2',4'-dimetil-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.46 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

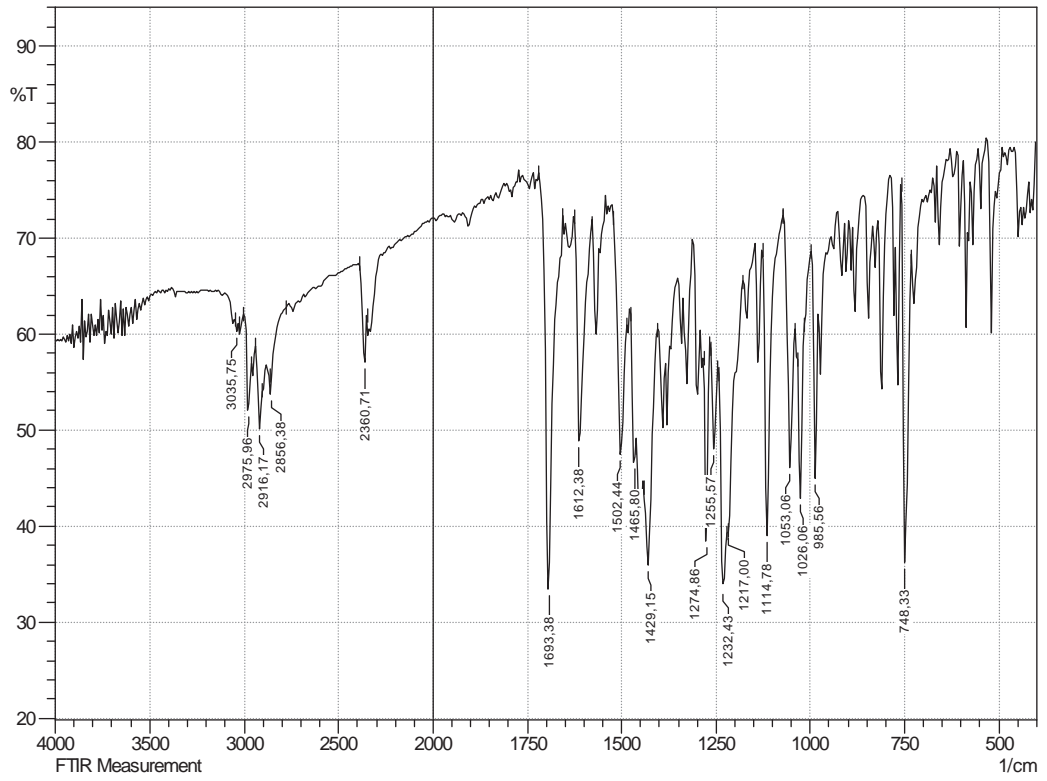
Kapalı Formül: C₂₂H₂₃N₃O₂S Erime Noktası: 170 °C Verim: % 84

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 30536 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2976-2856 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1693 (C=O gerilim bandı), 1612-1429 (C=C, C=N gerilim bandı), 1275-985 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 748 (1,2,4-trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

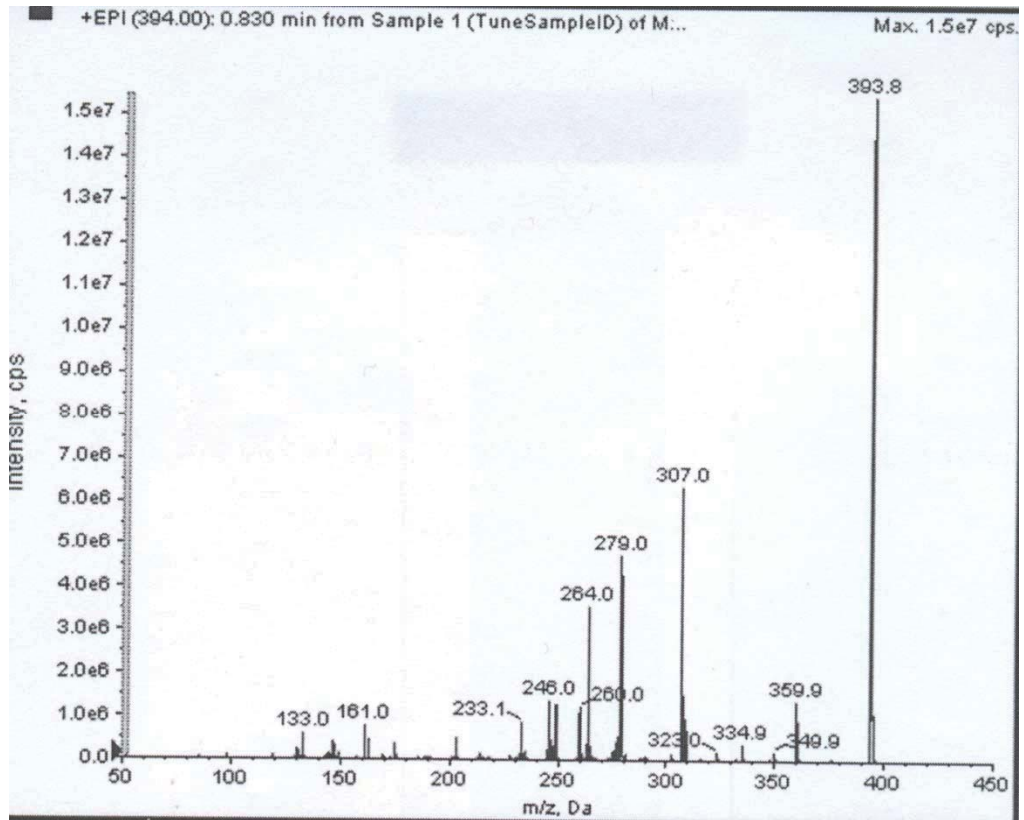
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 2.37 (3H, s, CH₃), 2.40 (3H, s, CH₃), 3.71-3.75 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.86 (2H, t, J=4.75, 5 Hz, OCH₂), 4.28 (2H, t, J=4.75, 5 Hz, OCH₂), 6.05 (2H, s, COCH₂), 7.21 (1H, s, fenil C₃-H), 7.27-7.35 (3H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H ve fenil C₅-H), 7.73 (2H, t, J=7.25, 7.25 Hz, benzimidazol C₄-H, C₇-H), 8.07 (1H, d, J= 7.5 Hz, fenil C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 21.49 (CH₃), 21.61 (CH₃), 48.82 (CH₂, morfolin N-C), 52.56 (CH₂, morfolin N-C), 53.60 (CH₂, CO-CH₂), 66.07 (CH₂, morfolin O-C), 66.47 (CH₂, morfolin O-C), 111.39 (CH, benzimidazol C₄), 120.28 (CH, benzimidazol C₇), 123.17 (CH, benzimidazol C₅), 123.96 (CH, benzimidazol C₆), 127.18 (C, fenil C₄), 130.22 (C, fenil C₂), 131.95 (CH, fenil C₃), 133.23 (C, fenil C₁), 135.91 (CH, benzimidazol C_{3a}), 139.12 (CH, fenil C₂), 141.28 (C, benzimidazol C_{7a}), 143.55 (C, fenil C₄), 143.63 (CH, benzimidazol C₂), 185.40 (C, C=S), 195.73 (C, C=O).

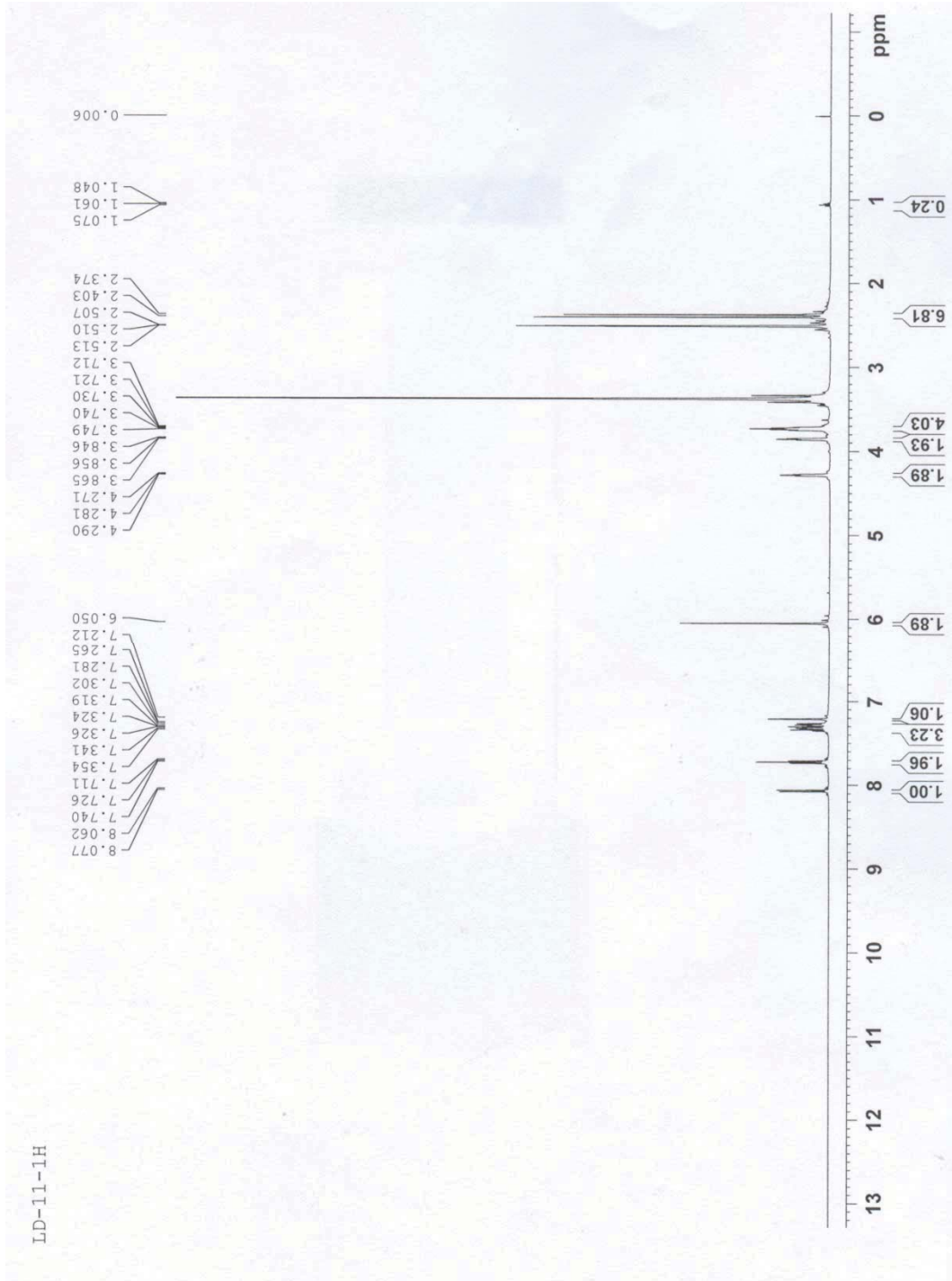
MS (EI) *m/z*: 394 (% 100), 360 (% 12), 307 (% 43), 279 (% 31), 264 (% 23), 260 (% 10), 246 (% 11).



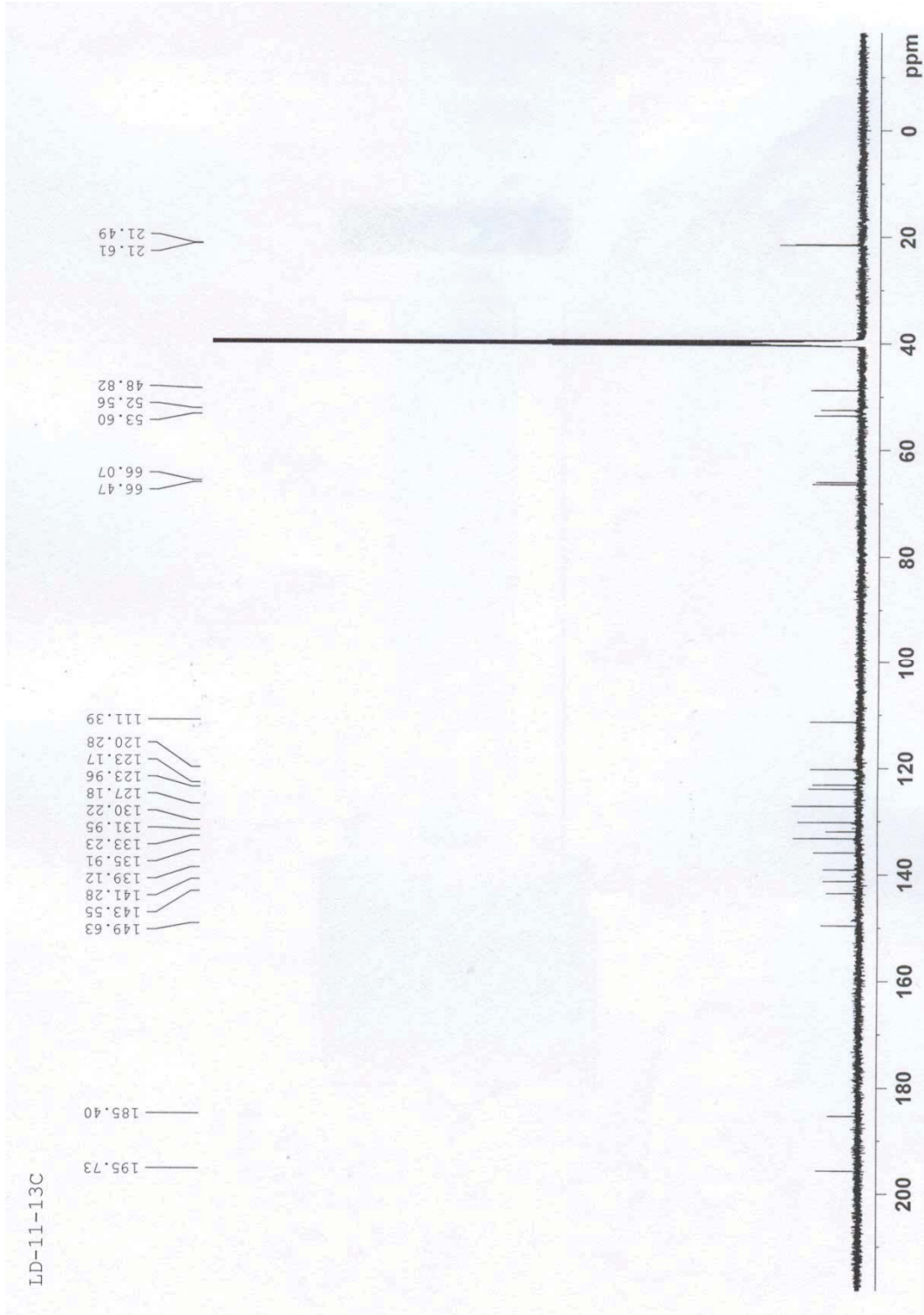
Şekil 113. Bileşik 11'e ait IR Spektrumu



Şekil 114. Bileşik 11'e ait MS Spektrumu

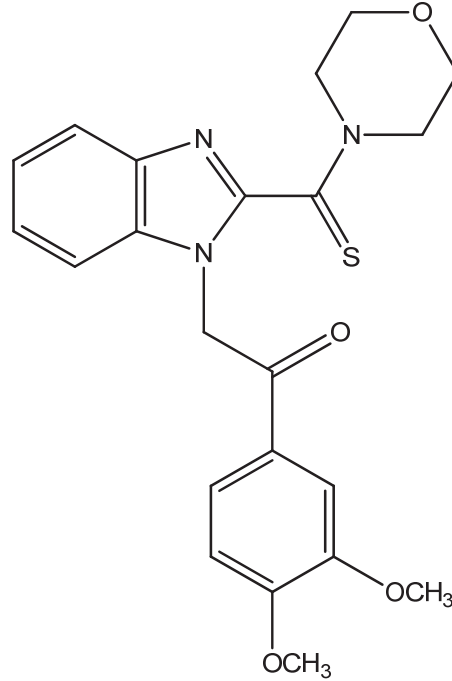


Şekil 115. Bileşik 11'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 116. Bileşik 11'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

**1-[2-(3,4-Dimetoksifenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 12)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 3',4'-dimetoksi-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.52 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

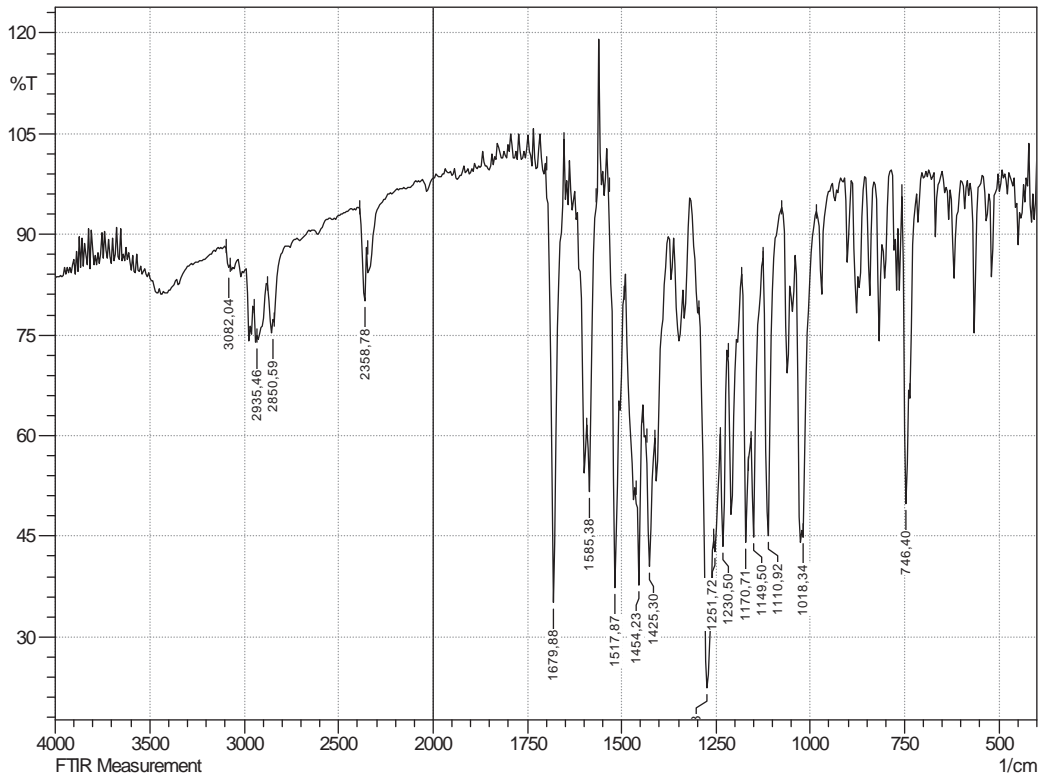
Kapalı Formül: C₂₂H₂₃N₃O₄S Erime Noktası: 159 °C Verim: % 83

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3082 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2935-2850 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1680 (C=O gerilim bandı), 1585-1425 (C=C, C=N gerilim bandı), 1251-1018 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 746 (1,3,4-trisübstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

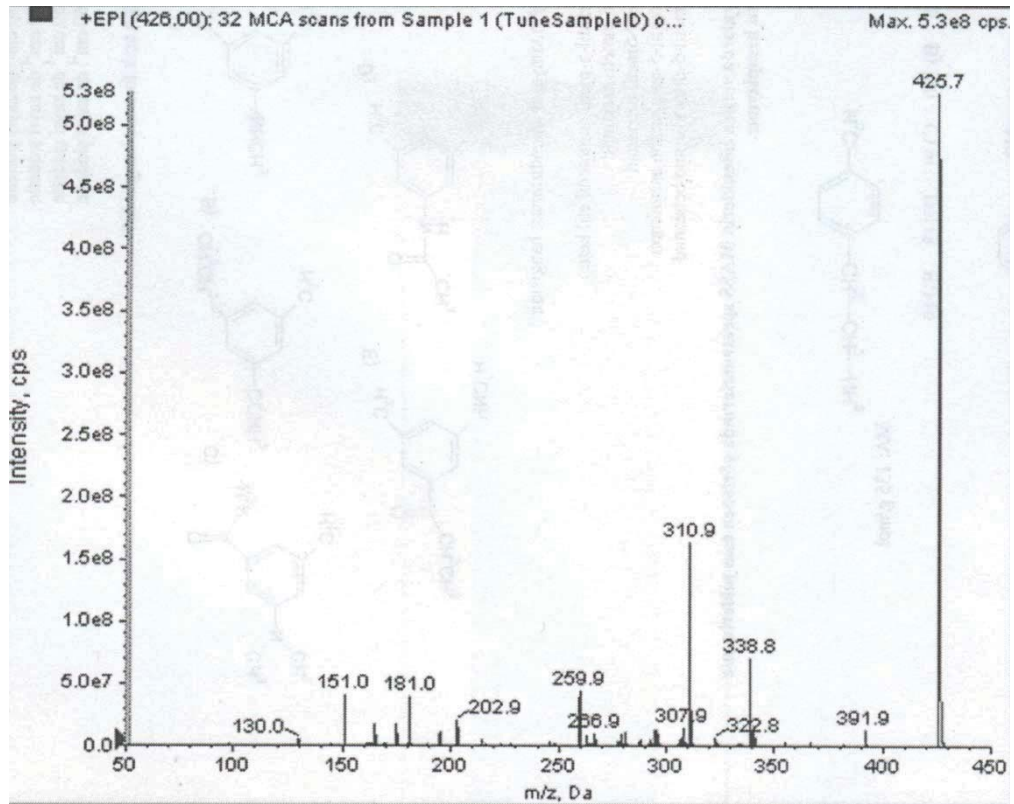
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.72 (4H, t, J=4.25, 4.5 Hz, N(CH₂)₂), 3.82-3.86 (5H, m, OCH₂ ve OCH₃), 3.90 (3H, s, OCH₃), 4.27 (2H, t, J=4.75, 5 Hz, OCH₂), 6.14 (2H, s, COCH₂), 7.18 (1H, d, J=8.5 Hz, Ar-H), 7.28-7.34 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.54 (1H, s, fenil C₂-H), 7.63 (1H, d, J= 8.25 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.73 (1H, d, J=7.75 Hz, benzimidazol C₇-H), 7.84 (1H, dd, J=2, 8.5 Hz, fenil C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 48.84 (CH₂, morfolin N-C), 50.74 (CH₂, morfolin N-C), 53.56 (CH₂, CO-CH₂), 56.16 (CH₃), 56.40 (CH₃), 66.16 (CH₂, morfolin O-C), 66.52 (CH₂, morfolin O-C), 110.81 (2CH, fenil C₂, C₅), 111.29 (CH, fenil C₆), 111.65 (CH, benzimidazol C₄), 120.29 (CH, benzimidazol C₇), 123.14 (CH, benzimidazol C₅), 123.65 (CH, benzimidazol C₆), 123.91 (C, fenil C₁), 135.89 (CH, benzimidazol C_{3a}), 141.37 (C, benzimidazol C_{7a}), 149.25 (CH, benzimidazol C₂), 150.02 (C, fenil C₄), 154.46 (C, fenil C₃), 185.22 (C, C=S), 191.94 (C, C=O).

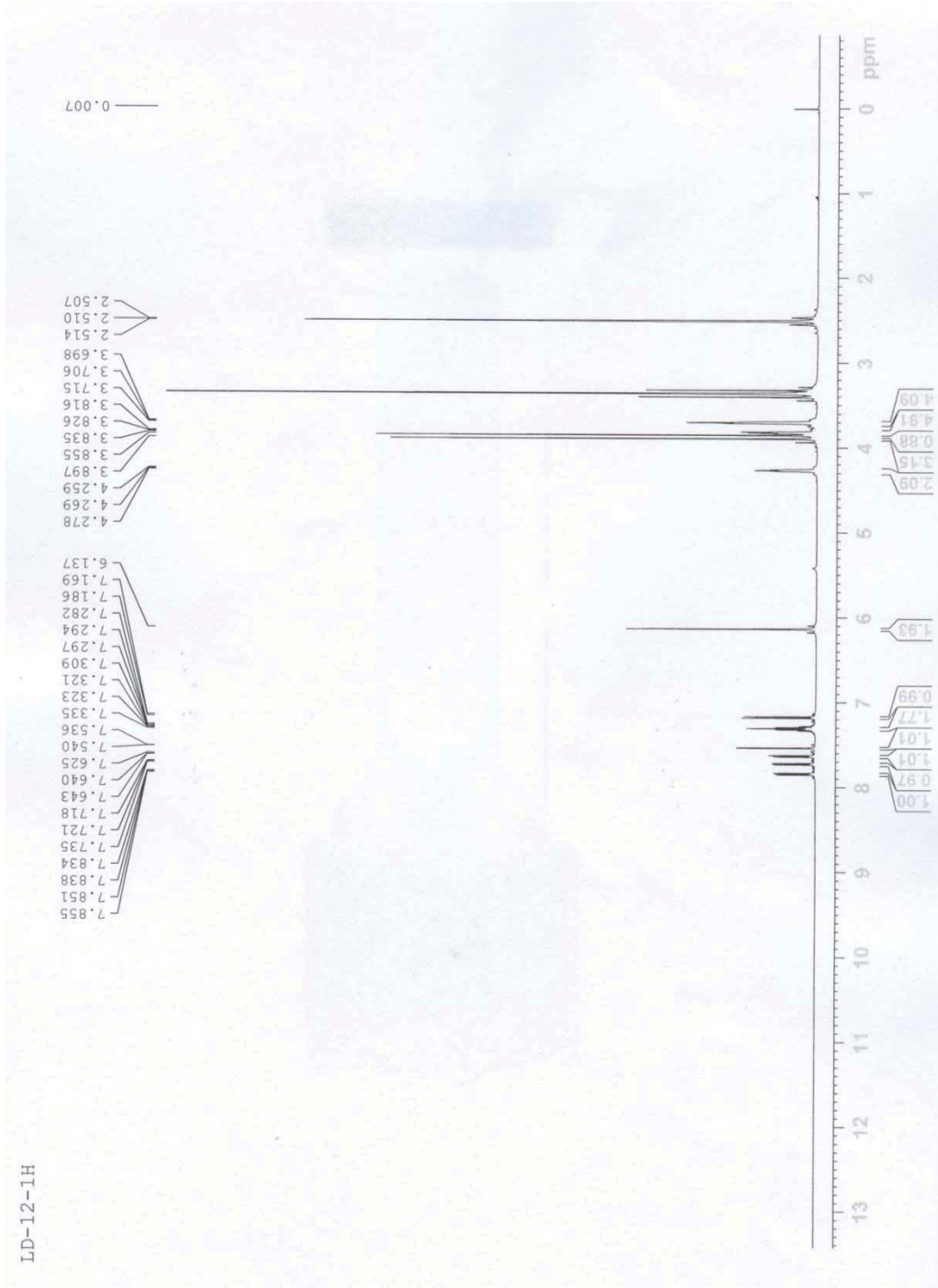
MS (EI) *m/z*: 426 (% 100), 339 (% 11), 311 (% 30), 260 (% 8), 181 (% 9), 151 (% 9).



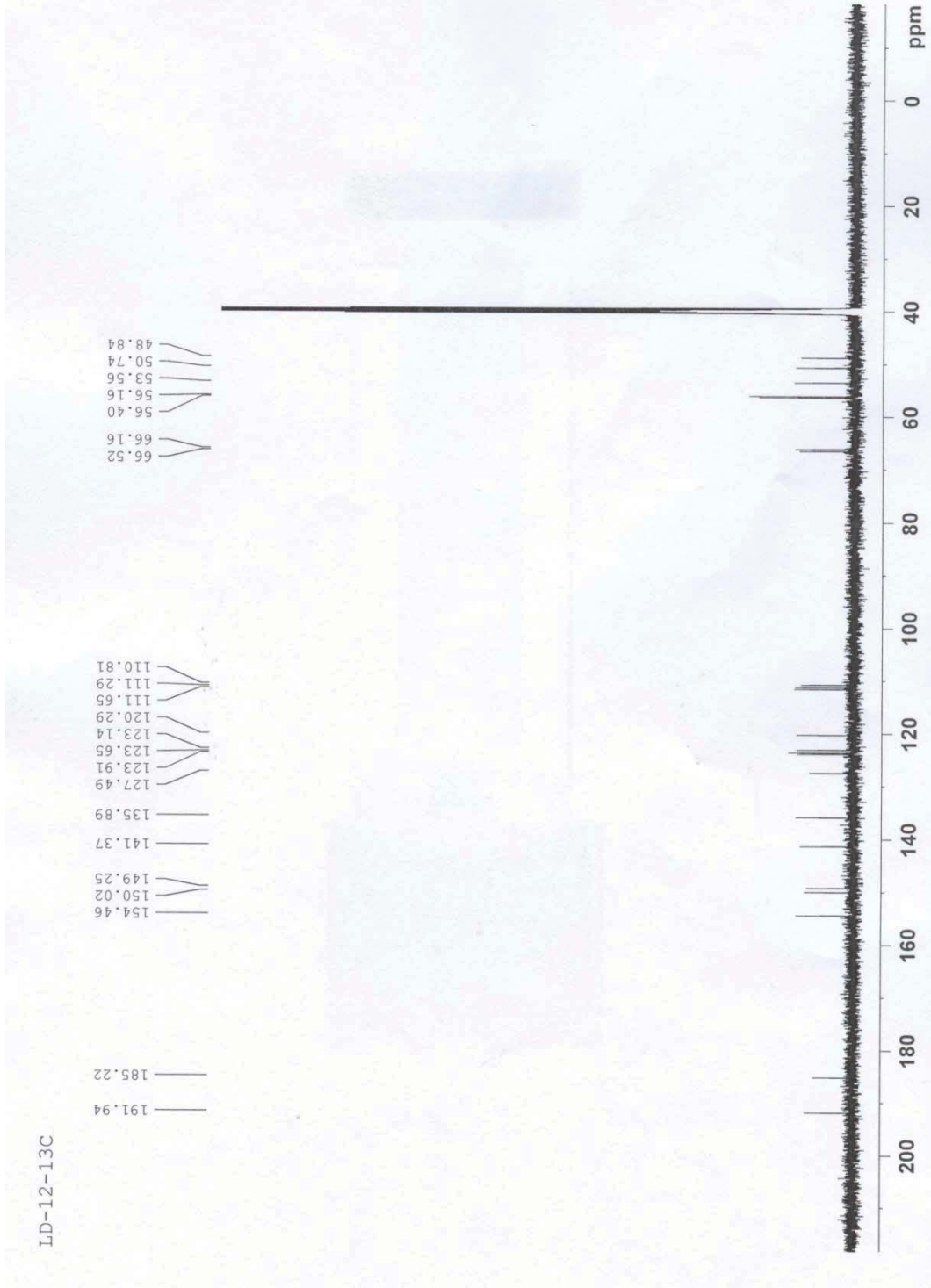
Şekil 117. Bileşik 12'ye ait IR Spektrumu



Şekil 118. Bileşik 12'ye ait MS Spektrumu

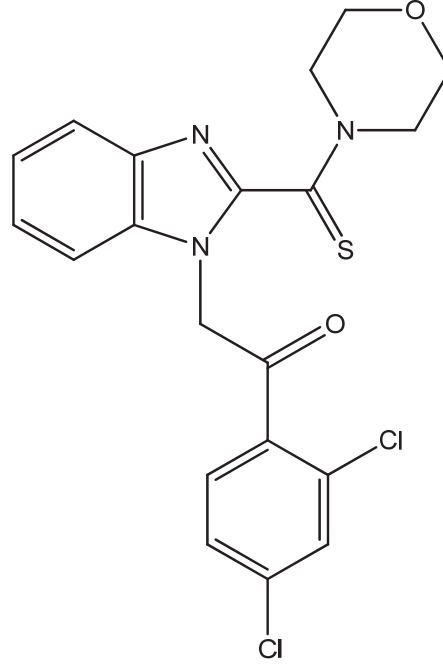


Şekil 119. Bileşik 12'ye ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 120. Bileşik 12'ye ait ^{13}C -NMR Spektrumu

**1-[2-(2,4-Diklorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 13)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 2',4'-dikloro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.54 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

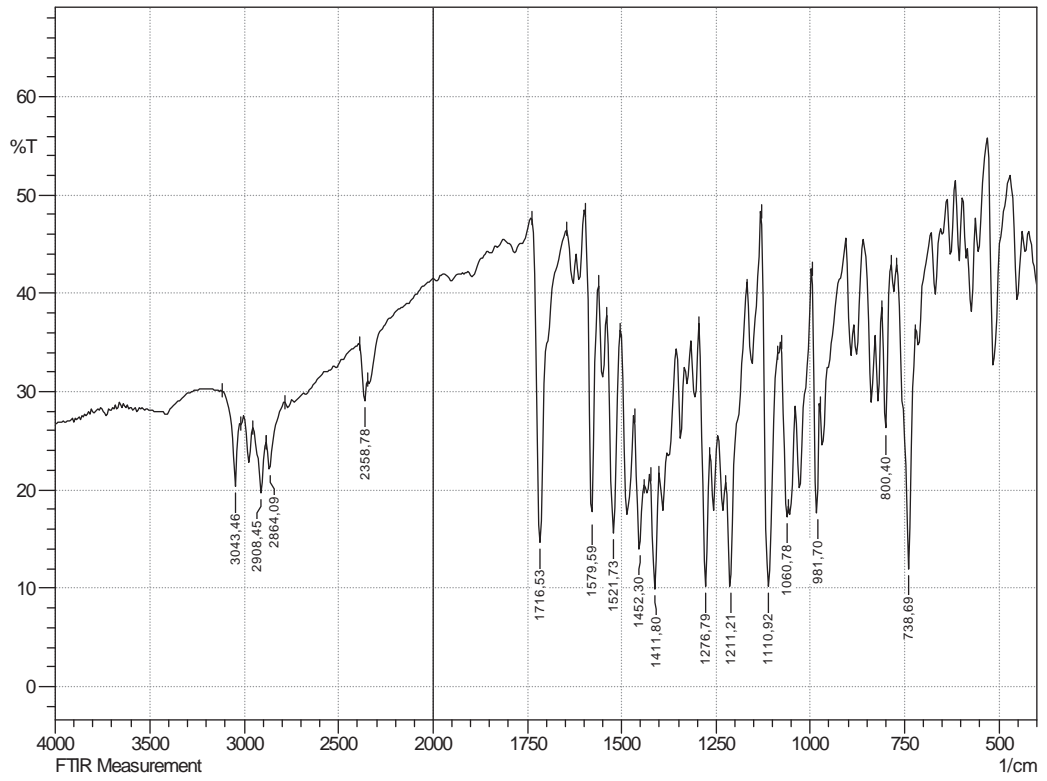
Kapalı Formül: C₂₀H₁₇Cl₂N₃O₂S Erime Noktası: 190 °C Verim: % 86

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3043 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2908-2864 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1716 (C=O gerilim bandı), 1579-1411 (C=C, C=N gerilim bandı), 1277-981 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 800-739 (1,2,4-trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

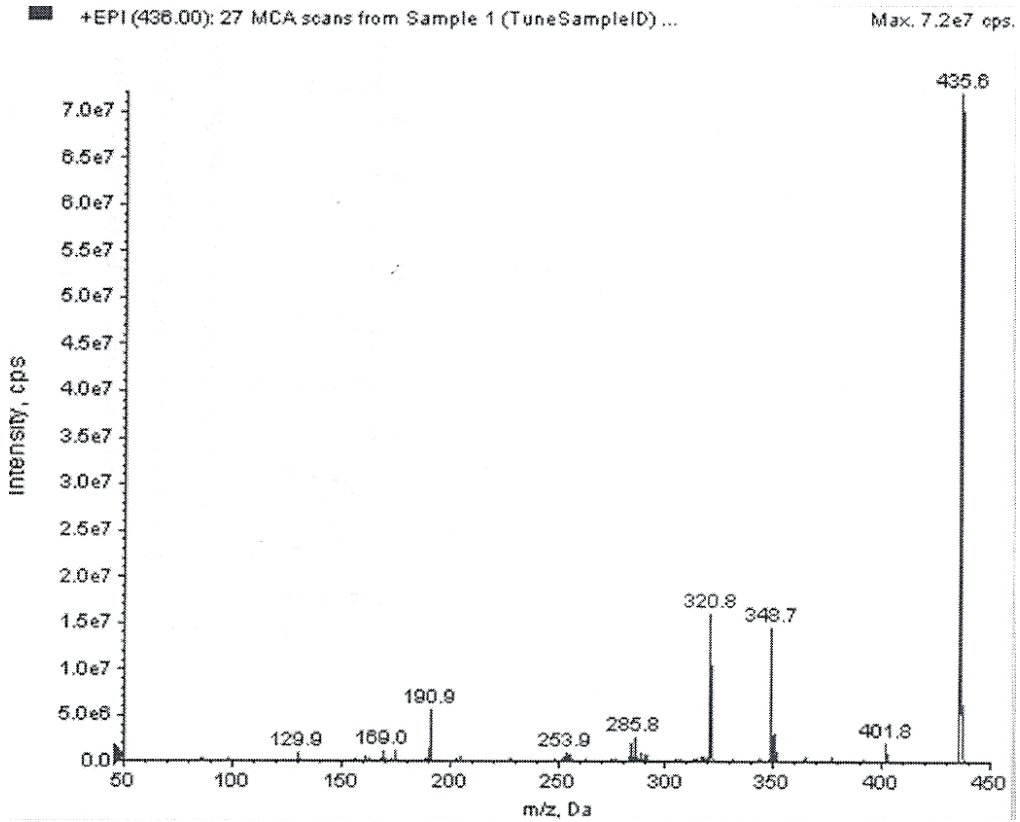
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.72 (2H, m, NCH₂), 3.77 (2H, t, J=4.75, 4.72 Hz, OCH₂), 3.81-3.82 (2H, m, NCH₂), 4.30 (2H, t, J=4.75, 4.5 Hz, OCH₂), 6.07 (2H, s, COCH₂), 7.30-7.37 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.69-7.75 (3H, m, benzimidazol C₄-H, C₇-H ve fenil C₅-H), 7.87 (1H, s, fenil C₃-H), 8.09 (1H, d, J= 8.5 Hz, fenil C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 48.94 (CH₂, morfolin N-C), 50.58 (CH₂, morfolin N-C), 53.36 (CH₂, CO-CH₂), 66.07 (CH₂, morfolin O-C), 66.47 (CH₂, morfolin O-C), 111.44 (CH, benzimidazol C₄), 120.36 (CH, benzimidazol C₇), 122.94 (CH, benzimidazol C₅), 123.35 (CH, benzimidazol C₆), 124.34 (CH, fenil C₃), 128.29 (CH, fenil C₅), 131.12 (CH, fenil C₆), 132.16 (C, fenil C₄), 133.89 (C, fenil C₂), 135.70 (CH, benzimidazol C_{3a}), 138.10 (C, fenil C₁), 141.31 (C, benzimidazol C_{7a}), 149.38 (CH, benzimidazol C₂), 184.97 (C, C=S), 194.31 (C, C=O).

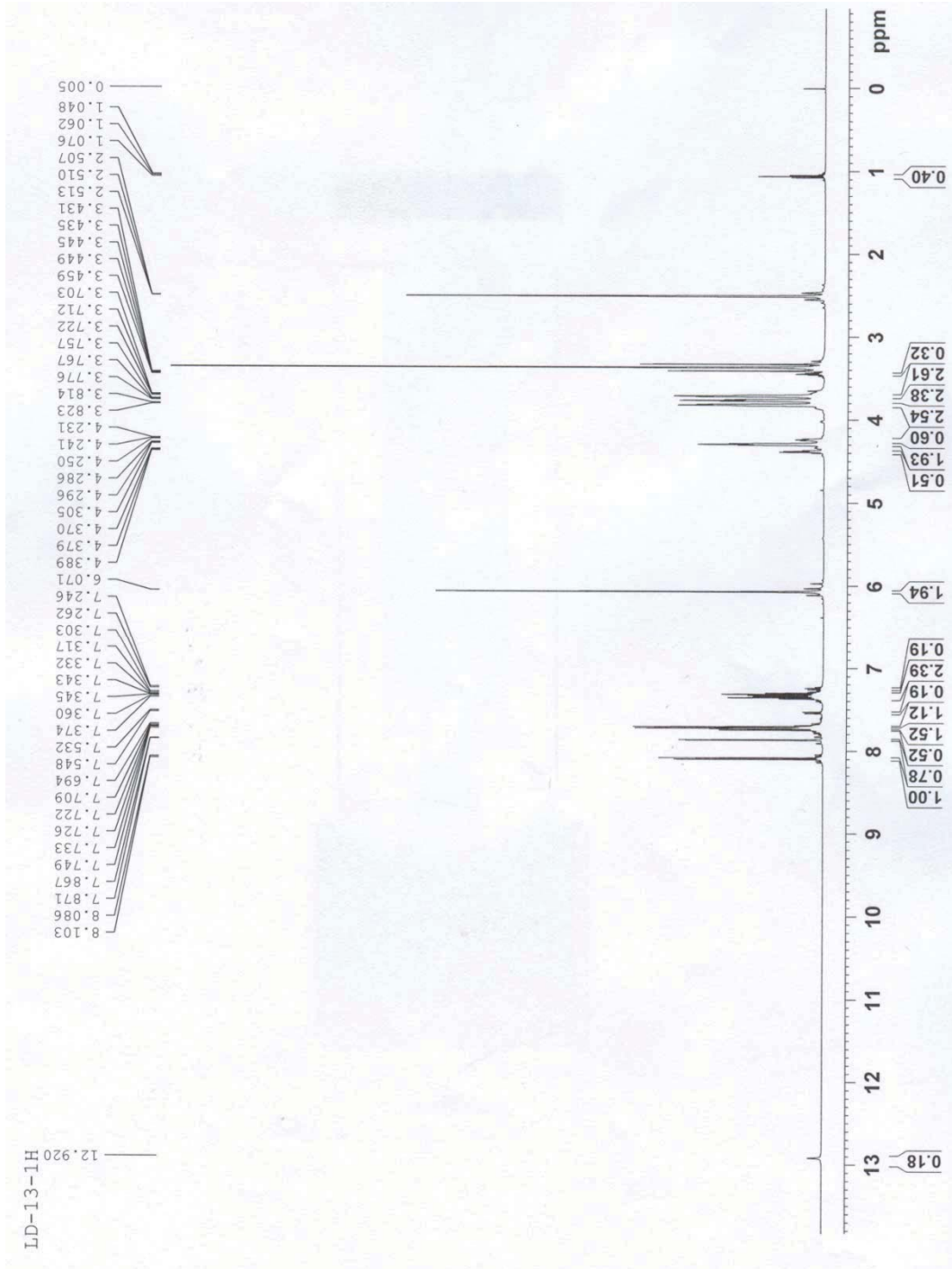
MS (EI) *m/z*: 435 (% 100), 349 (% 20), 321 (% 21), 191 (% 9).



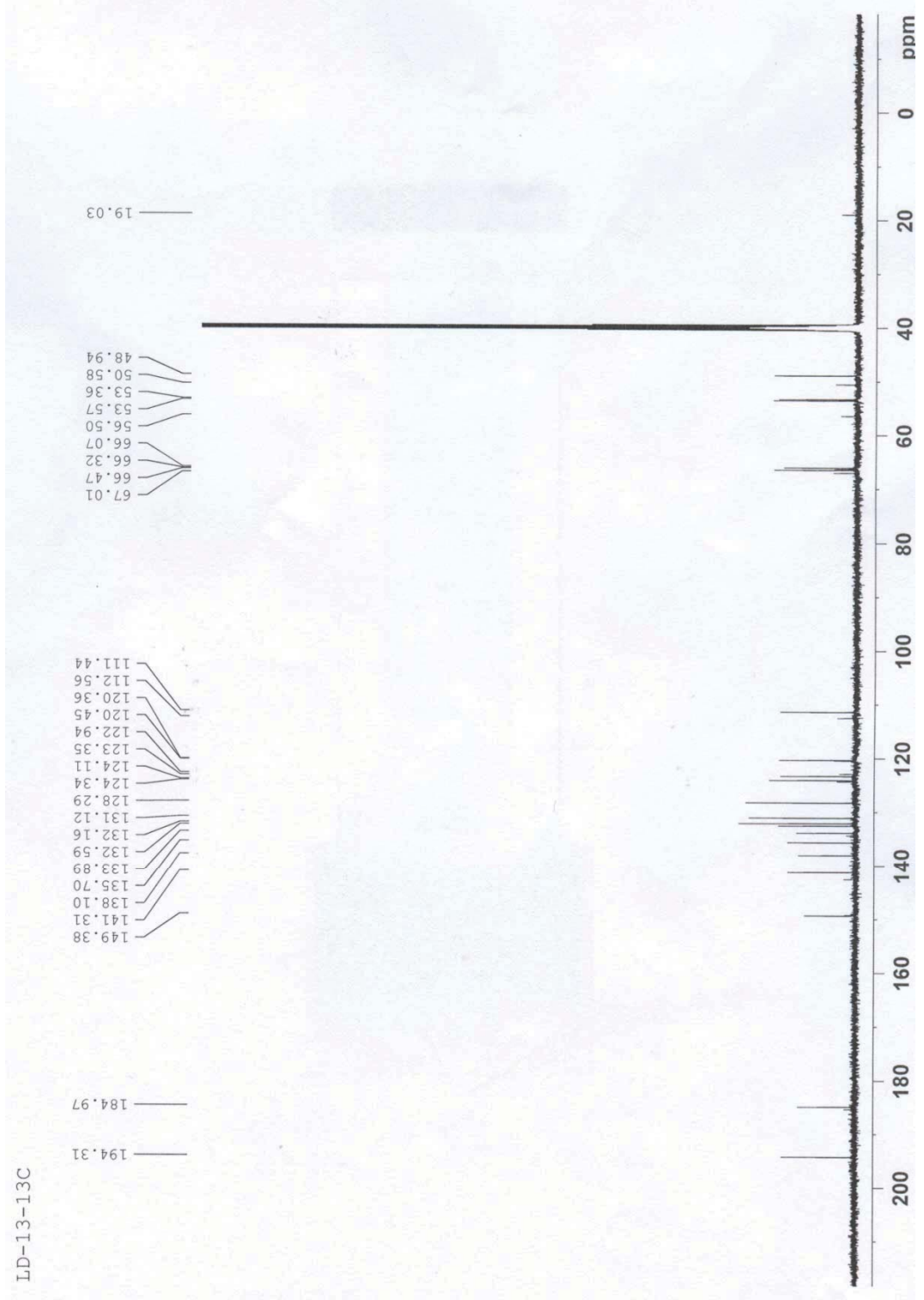
Şekil 121. Bileşik 13'e ait IR Spektrumu



Şekil 122. Bileşik 13'e ait MS Spektrumu

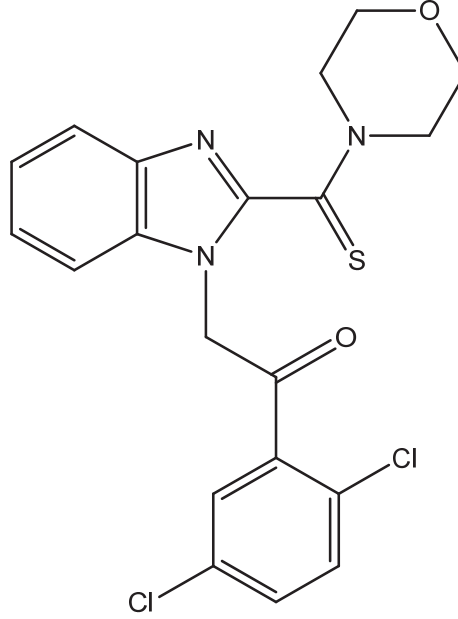


Şekil 123. Bileşik 13'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 124. Bileşik 13'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

**1-[2-(2,5-Diklorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 14)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 2',5'-dikloro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.54 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

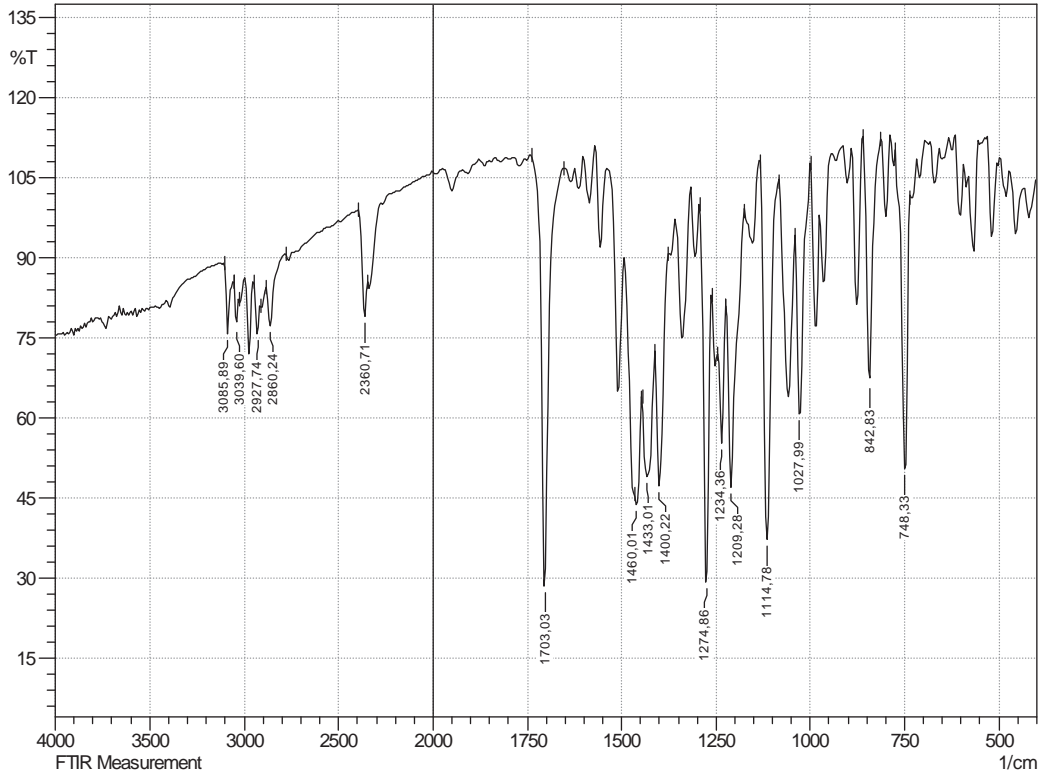
Kapalı Formül: C₂₀H₁₇Cl₂N₃O₂S Erime Noktası: 217 °C Verim: % 88

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3086-3040 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2927-2860 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1703 (C=O gerilim bandı), 1460-1400 (C=C, C=N gerilim bandı), 1274-1027 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 842-748 (1,2,5-trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

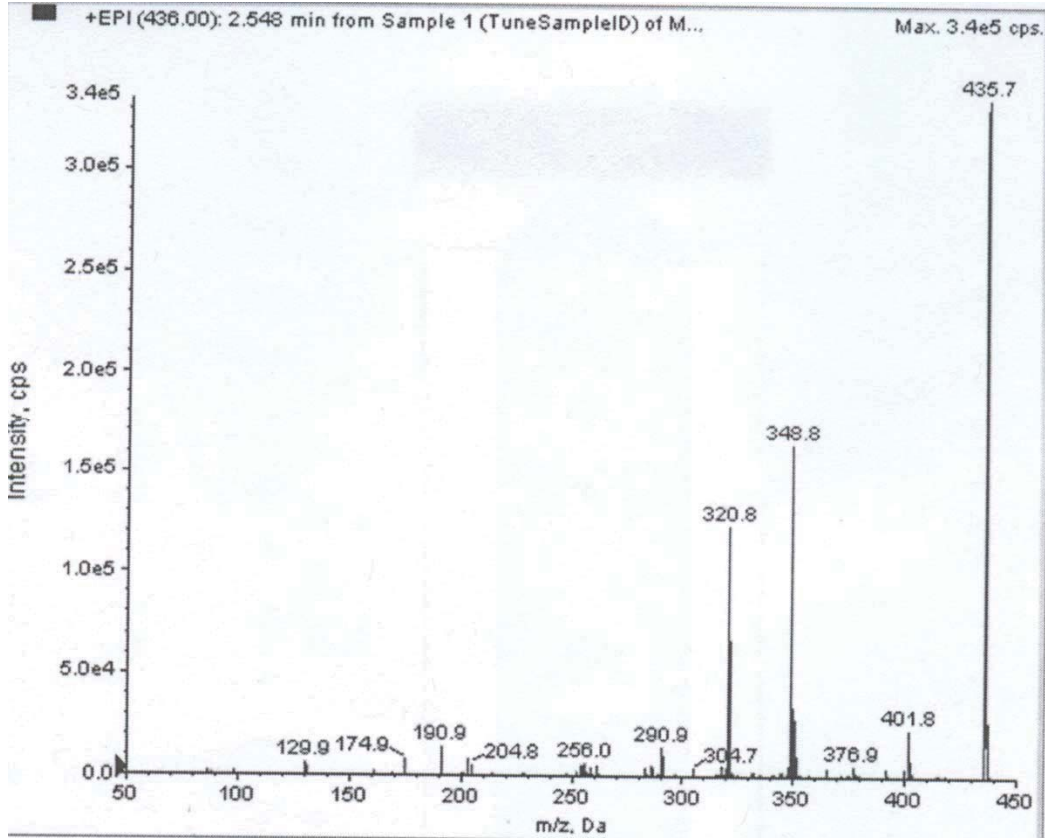
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.71 (2H, t, J=4.75, 4.75 Hz, NCH₂), 3.78 (2H, t, J=5, 5 Hz, NCH₂), 3.81 (2H, t, J=4.5, 4.75 Hz, OCH₂), 4.30 (2H, t, J=4.75, 5 Hz, OCH₂), 6.08 (2H, s, COCH₂), 7.31-7.38 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.68-7.77 (4H, m, benzimidazol C₄-H, C₇-H ve fenil C₃-H, C₄-H), 8.20 (1H, s, fenil C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 48.92 (CH₂, morfolin N-C), 53.43 (CH₂, morfolin N-C), 53.54 (CH₂, CO-CH₂), 66.04 (CH₂, morfolin O-C), 66.45 (CH₂, morfolin O-C), 111.55 (CH, benzimidazol C₄), 120.33 (CH, benzimidazol C₇), 123.37 (CH, benzimidazol C₅), 124.10 (CH, benzimidazol C₆), 130.00 (C, fenil C₂), 130.17 (CH, fenil C₄), 132.00 (CH, fenil C₆), 133.16 (C, fenil C₅), 133.69 (CH, C₃), 135.70 (CH, benzimidazol C_{3a}), 137.00 (C, fenil C₁), 138.10 (C, fenil C₁), 141.31 (C, benzimidazol C_{7a}), 149.40 (CH, benzimidazol C₂), 184.97 (C, C=S), 194.31 (C, C=O).

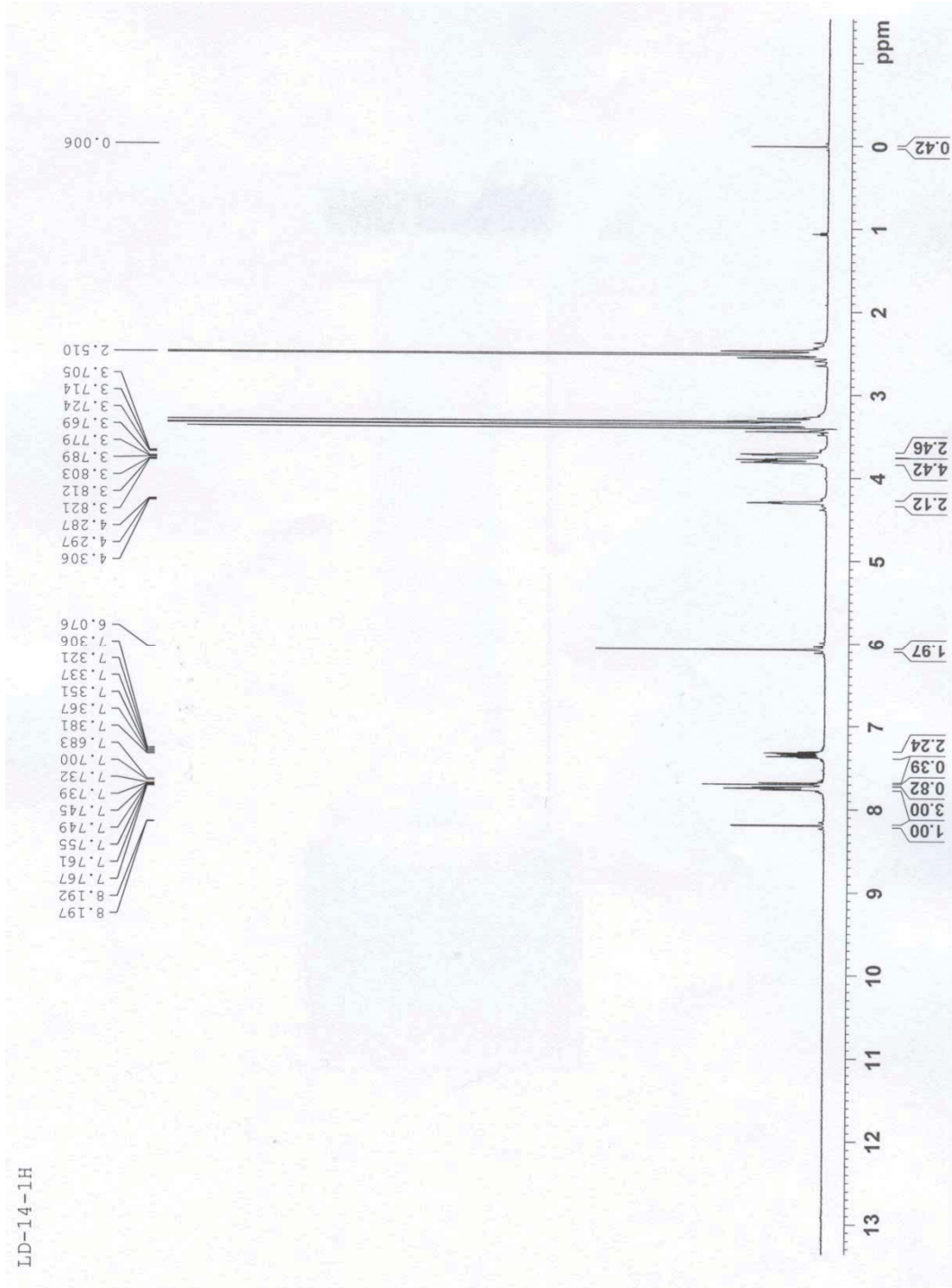
MS (EI) *m/z*: 436 (% 100), 402 (% 20), 349 (% 44), 321 (% 38).



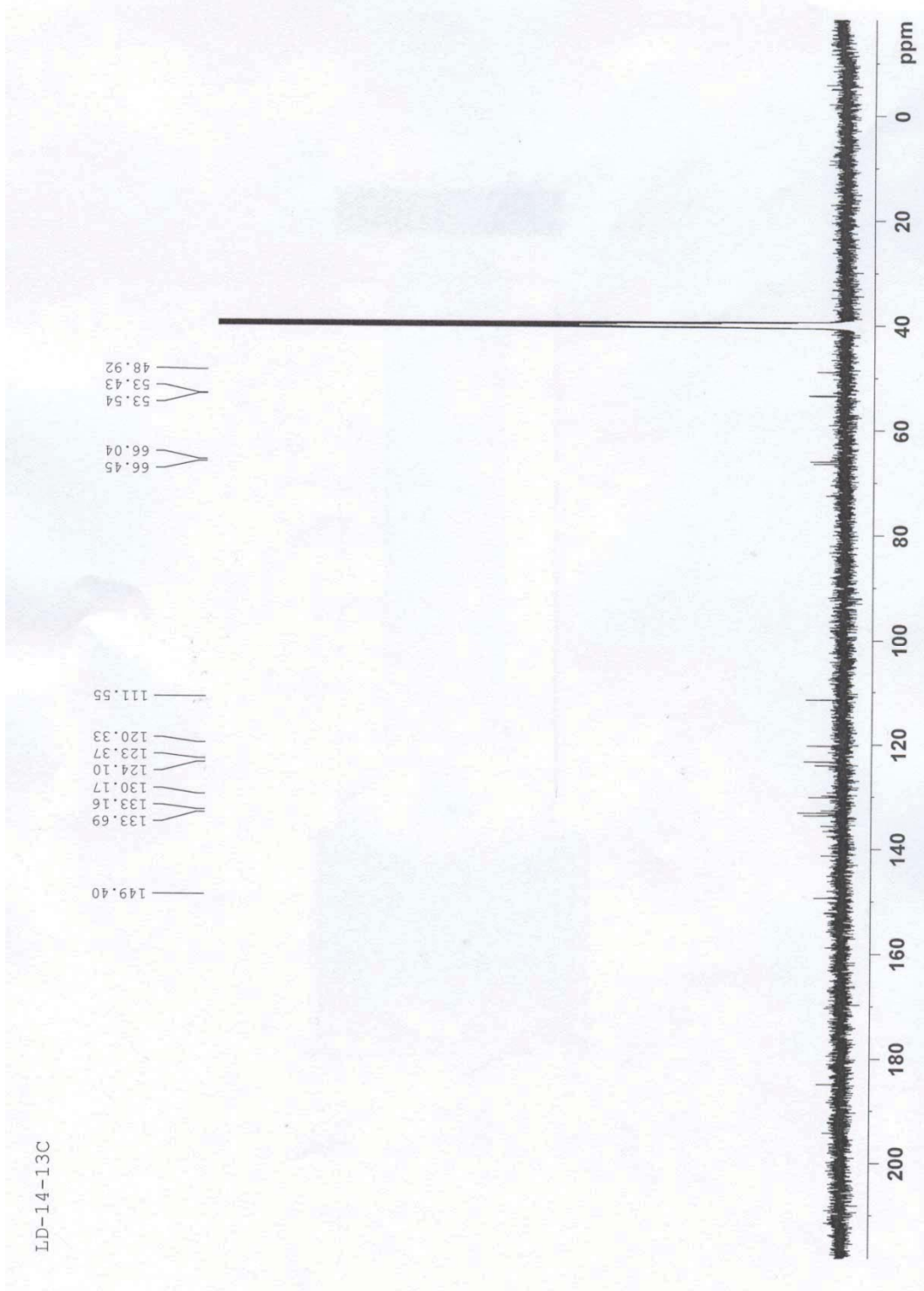
Şekil 125. Bileşik 14'e ait IR Spektrumu



Şekil 126. Bileşik 14'e ait MS Spektrumu

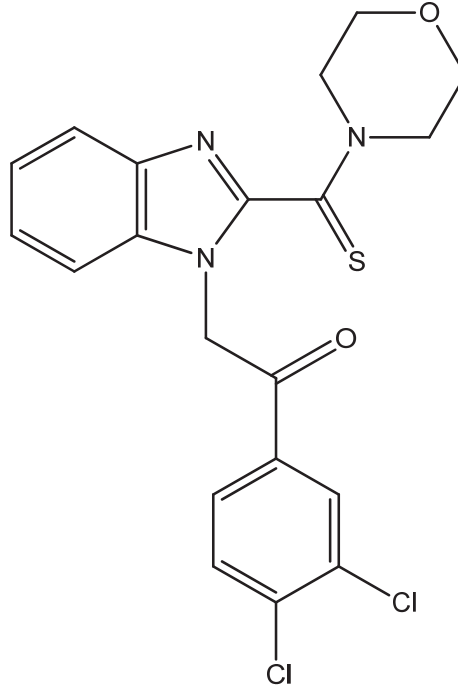


Şekil 127. Bileşik 14'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 128. Bileşik 14'e ait ^{13}C -NMR Spektrumu

**1-[2-(3,4-Diklorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 15)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 3',4'-dikloro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.54 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

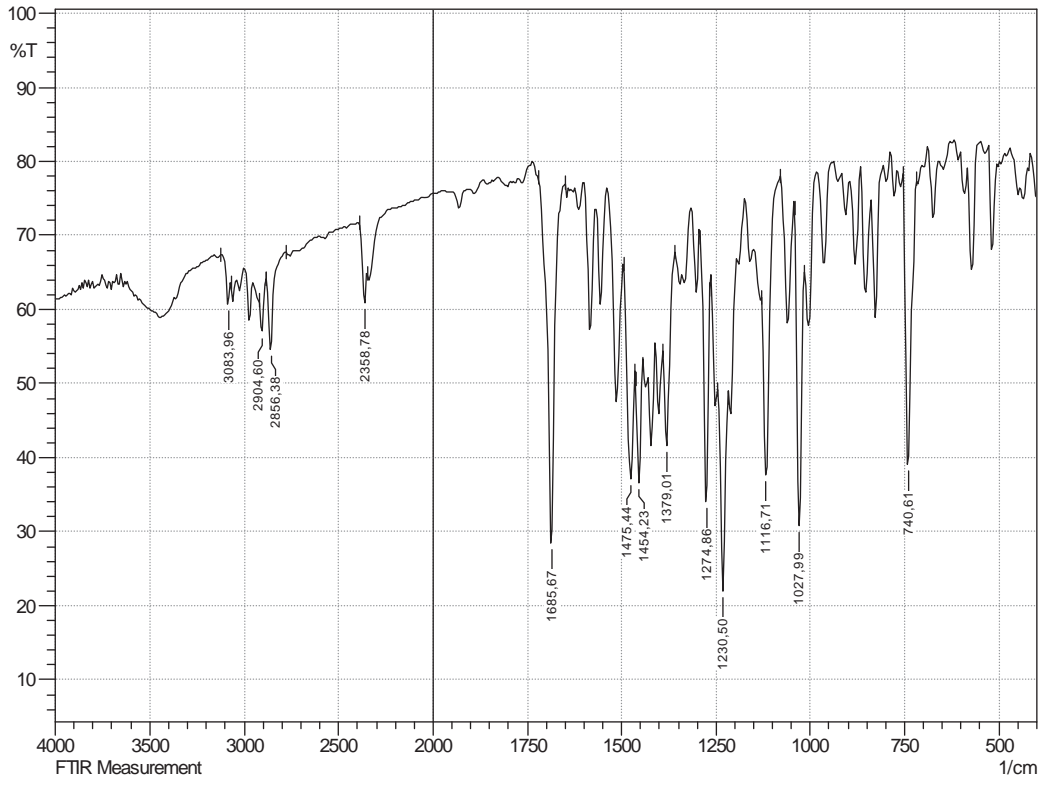
Kapalı Formül: C₂₀H₁₇Cl₂N₃O₂S Erime Noktası: 221 °C Verim: % 82

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3084 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2904-2856 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1686 (C=O gerilim bandı), 1475-1379 (C=C, C=N gerilim bandı), 1275-1028 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 741 (1,3,4-trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

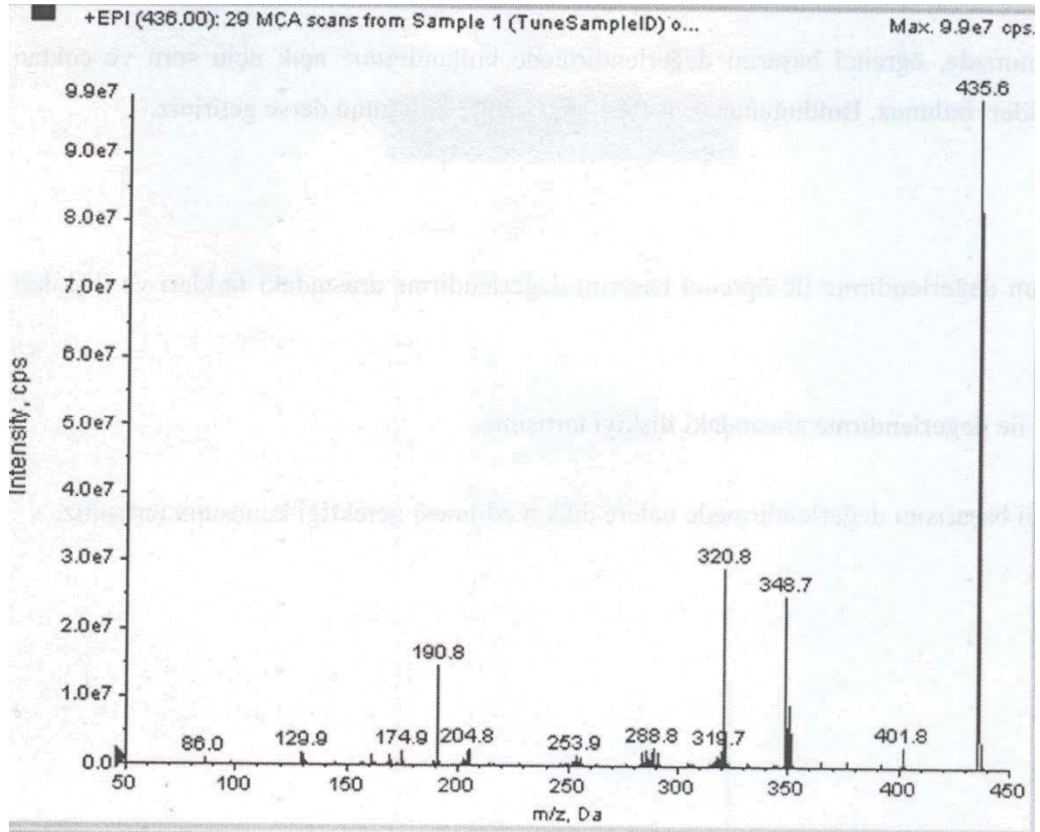
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.71 (2H, t, J=4.75, 5.25 Hz, NCH₂), 3.74 (2H, t, J=4.75, 4.75 Hz, NCH₂), 3.82 (2H, t, J=4.5, 4.5 Hz, OCH₂), 4.27 (2H, t, J=4.75, 5 Hz, OCH₂), 6.18 (2H, s, COCH₂), 7.29-7.34 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.66 (1H, d, J=8 Hz, benzimidazol C₄-H), 7.73 (1H, d, J=7.5 Hz, benzimidazol C₇-H), 7.92 (1H, d, J=8.5 Hz, fenil C₅-H), 8.06 (1 H, d, J=8.5 Hz, fenil C₆-H), 8.39 (1H, s, fenil C₂-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 48.88 (CH₂, morfolin N-C), 51.38 (CH₂, morfolin N-C), 53.53 (CH₂, CO-CH₂), 66.12 (CH₂, morfolin O-C), 66.50 (CH₂, morfolin O-C), 111.44 (CH, benzimidazol C₄), 120.31 (CH, benzimidazol C₇), 123.25 (CH, benzimidazol C₅), 124.00 (CH, benzimidazol C₆), 128.73 (CH, fenil C₆), 130.79 (CH, fenil C₅), 131.84 (CH, C₂), 132.54 (C, fenil C₃), 134.86 (C, fenil C₁), 135.82 (CH, benzimidazol C_{3a}), 137.55 (C, fenil C₄), 141.38 (C, benzimidazol C_{7a}), 149.58 (CH, benzimidazol C₂), 185.04 (C, C=S), 192.11 (C, C=O).

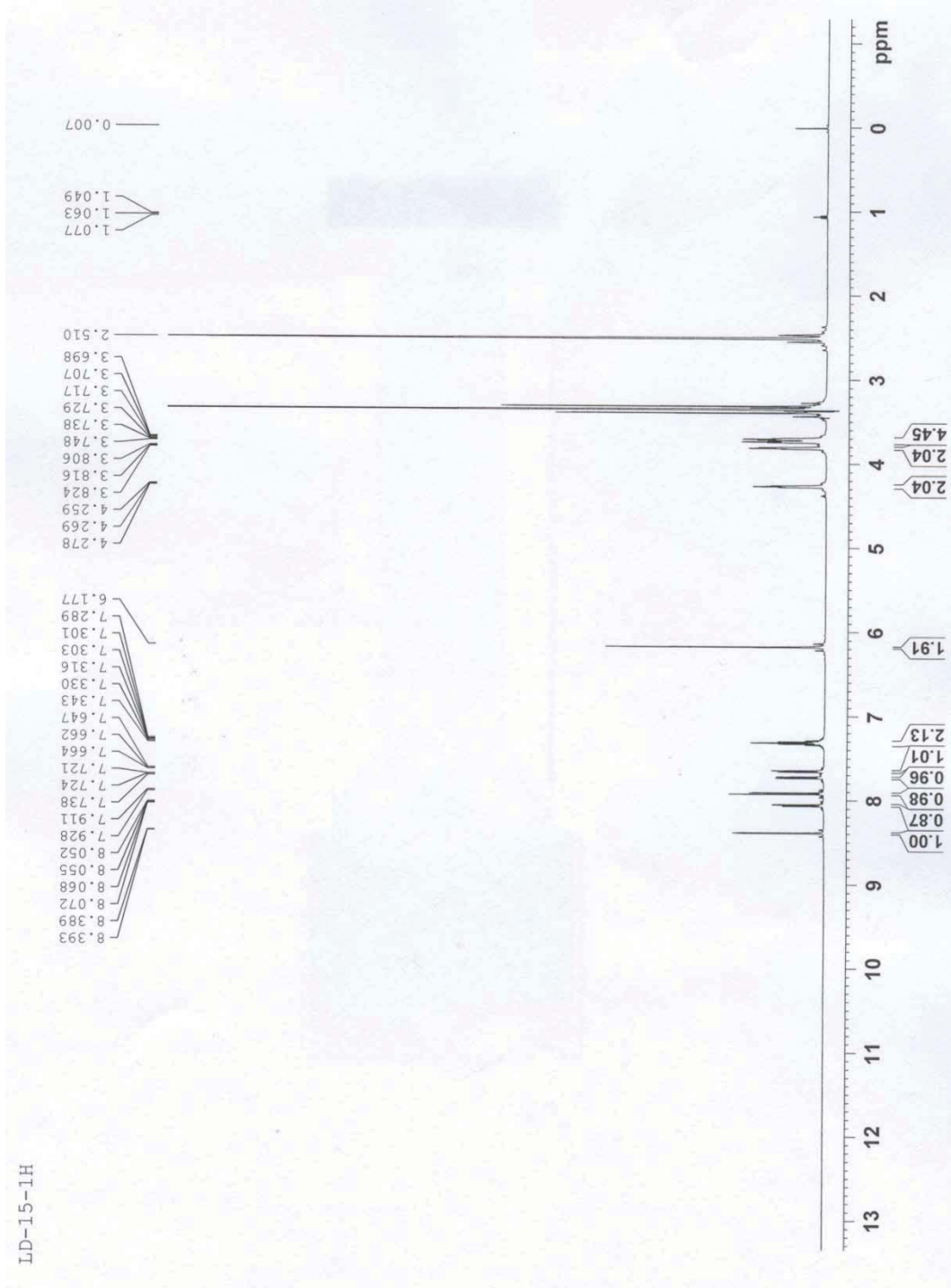
MS (EI) *m/z*: 436 (% 100), 349 (% 28), 321 (% 30), 191 (% 15).



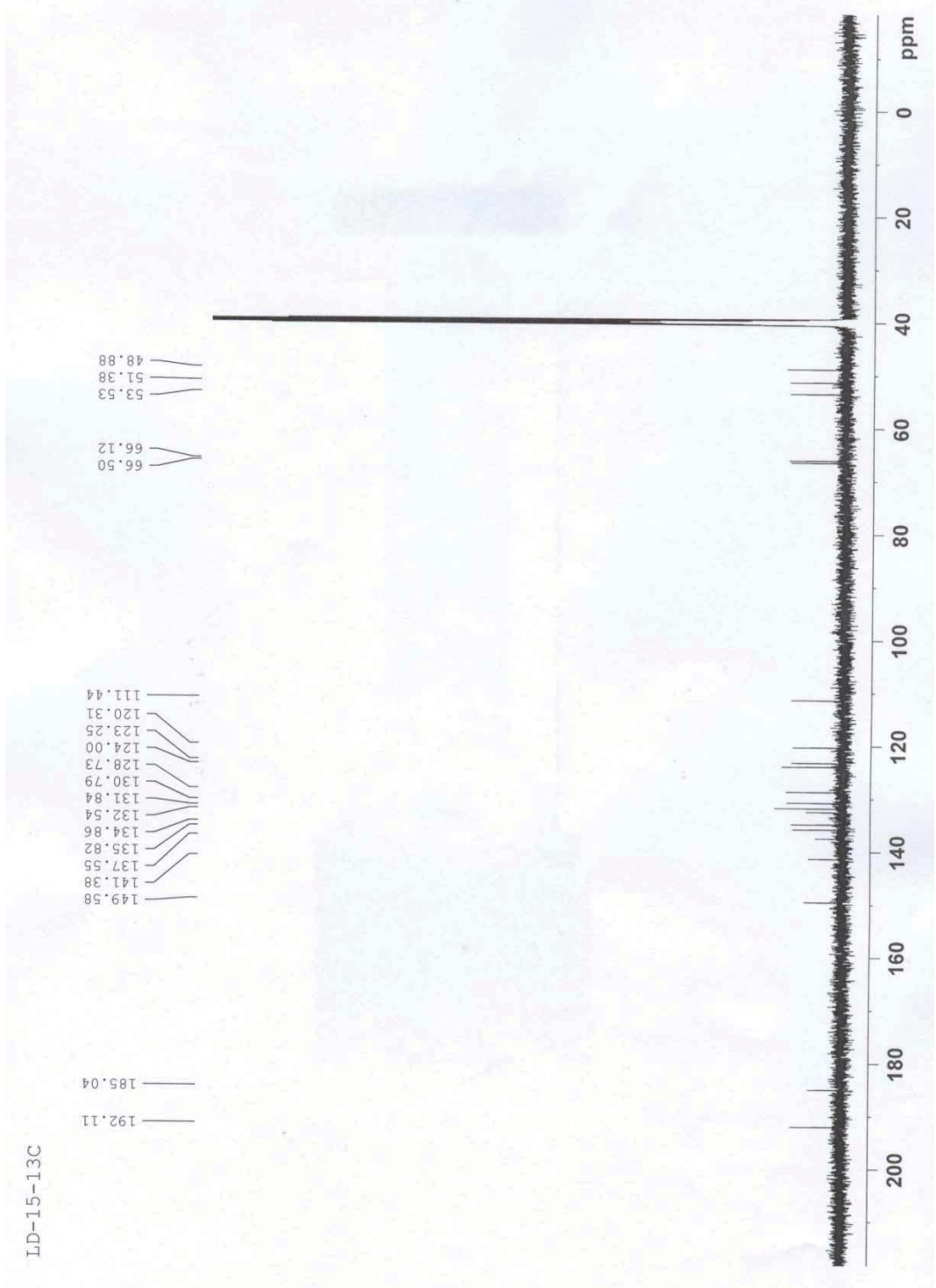
Şekil 129. Bileşik 15'e ait IR Spektrumu



Şekil 130. Bileşik 15'e ait MS Spektrumu

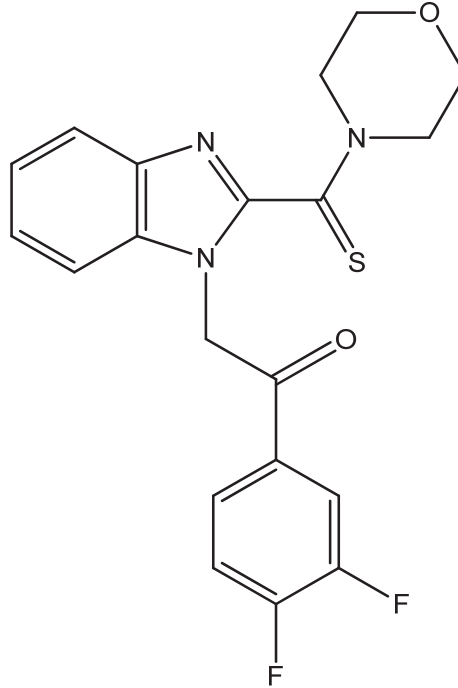


Şekil 131. Bileşik 15'e ait ^1H -NMR Spektrumu



Şekil 132. Bileşik 15'e ait ^{13}C NMR Spektrumu

**1-[2-(3,4-Diflorofenil)-2-okzoetil]-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol
(Bileşik 16)**



1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol (2.02 mmol, 0.5 g) ve 3',4'-difloro-2-bromoasetofenon (2.02 mmol, 0.48 g) kullanılarak yöntem D'ye göre sentezlenmiştir.

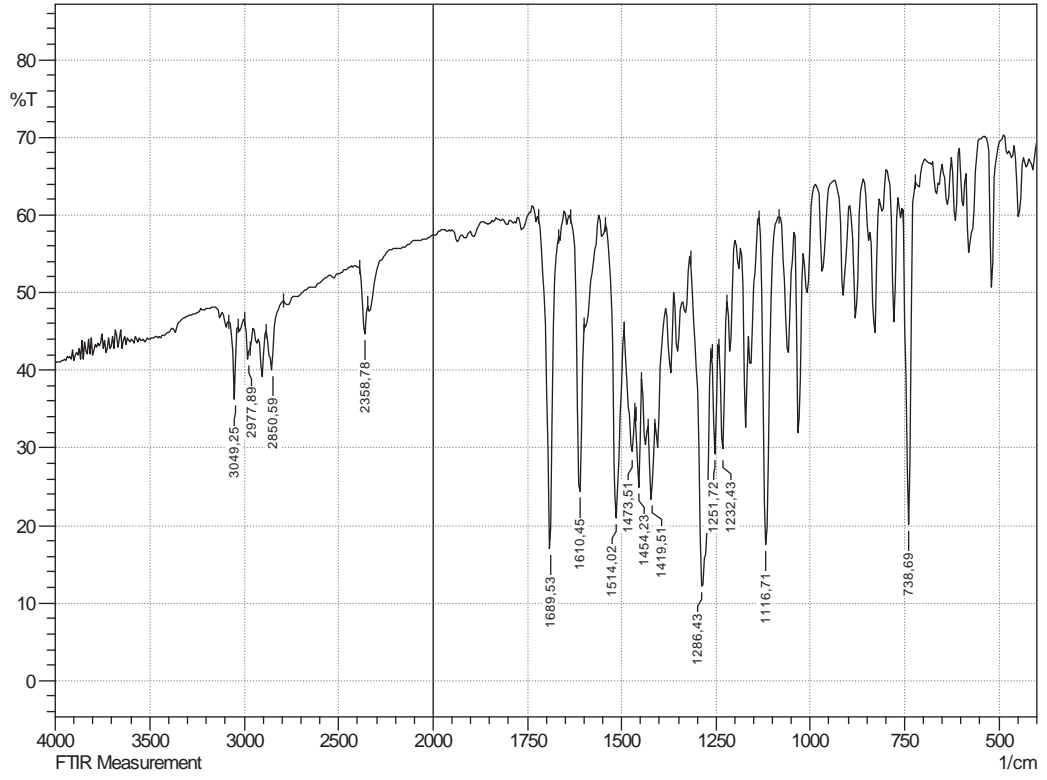
Kapalı Formül: C₂₀H₁₇F₂N₃O₂S Erime Noktası: 203 °C Verim: % 81

FT-IR(KBr, cm⁻¹) : ν_{maks} 3049 (Aromatik C-H gerilim bandı), 2977-2850 (Alifatik C-H gerilim bandı), 1689 (C=O gerilim bandı), 1610-1419 (C=C, C=N gerilim bandı), 1286-1117 (C-O, C-N ve C=S gerilim bandı), 739 (1,3,4-trisüstitüe benzen düzlem dışı deformasyon bandı).

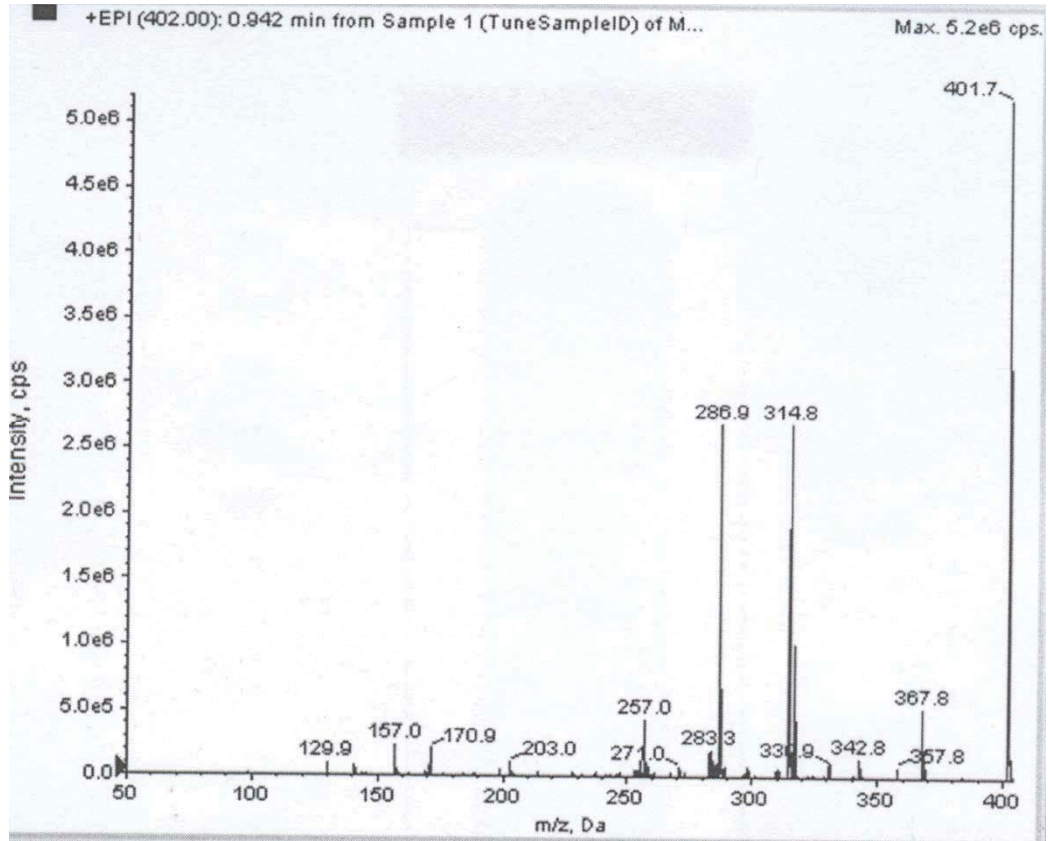
¹H-NMR (500 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 3.70-3.74 (4H, m, N(CH₂)₂), 3.82 (2H, t, J=4.5, 4.5 Hz, OCH₂), 4.27 (2H, t, J=4.75, 5 Hz, OCH₂), 6.17 (2H, s, COCH₂), 7.29-7.34 (2H, m, benzimidazol C₅-H, C₆-H), 7.63 (1H, d, J=8 Hz, fenil C₅-H), 7.70-7.75 (2H, m, benzimidazol C₄-H, C₇-H), 8.04 (1H, yayvan, fenil C₂-H), 8.24 (1H, t, J=9.25, 9.25 Hz, fenil C₆-H).

¹³C-NMR (125 MHz, DMSO-*d*₆, ppm) : δ 48.86 (CH₂, morfolin N-C), 51.28 (CH₂, morfolin N-C), 53.55 (CH₂, CO-CH₂), 66.13 (CH₂, morfolin O-C), 66.50 (CH₂, morfolin O-C), 111.38 (CH, benzimidazol C₄), 118.28 (CH, fenil C₂), 118.42 (CH, fenil C₅), 118.76 (CH, fenil C₆), 118.90 (C, fenil C₁), 120.32 (CH, benzimidazol C₇), 123.24 (CH, benzimidazol C₅), 124.00 (CH, benzimidazol C₆), 126.76 (C, fenil C₃), 132.13 (C, fenil C₄), 135.82 (CH, benzimidazol C_{3a}), 141.31 (C, benzimidazol C_{7a}), 149.40 (CH, benzimidazol C₂), 184.97 (C, C=S), 194.31 (C, C=O).

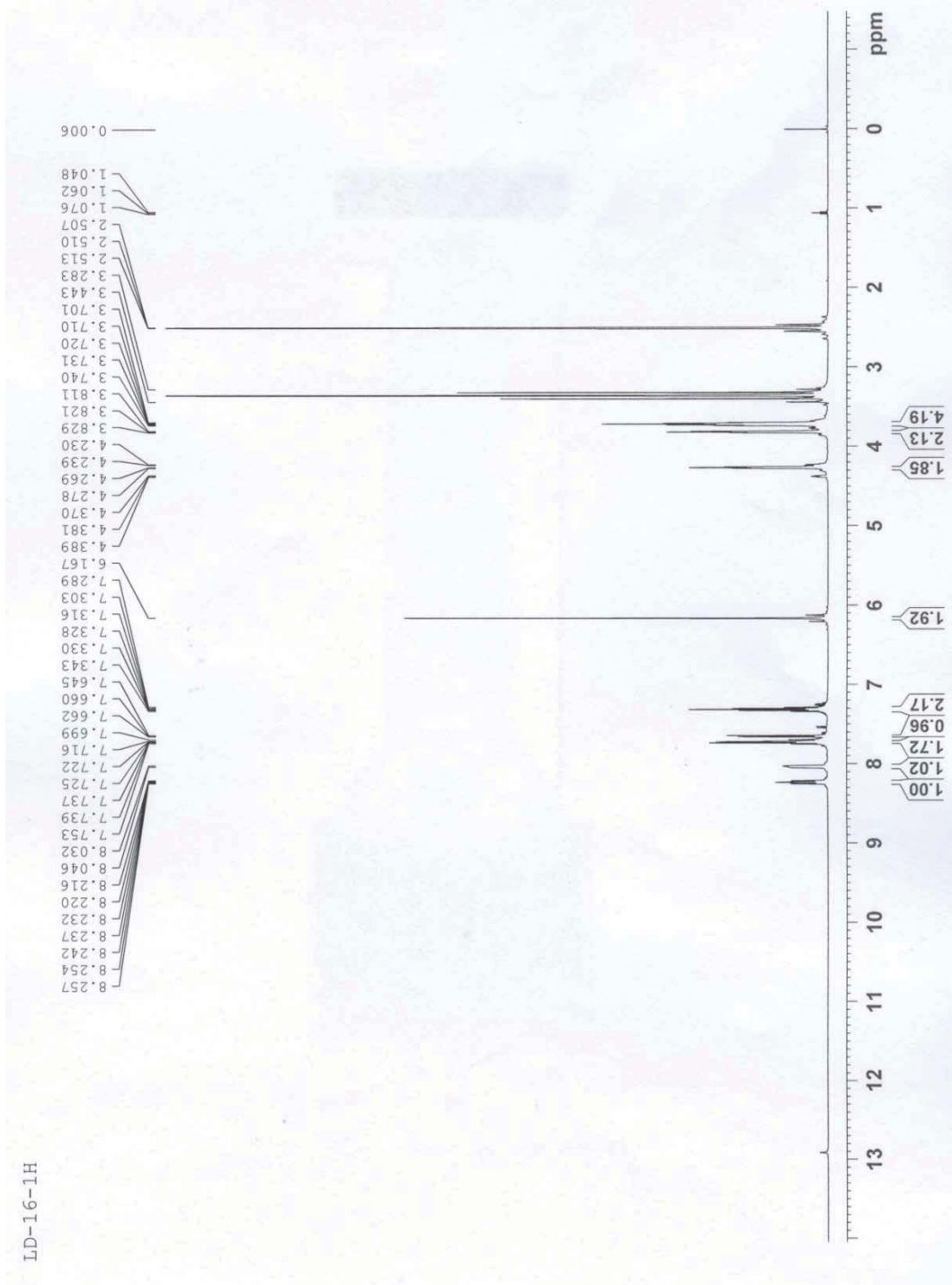
MS (EI) *m/z*: 402 (% 100), 368 (% 12), 315 (% 54), 287 (% 54), 257 (% 11).



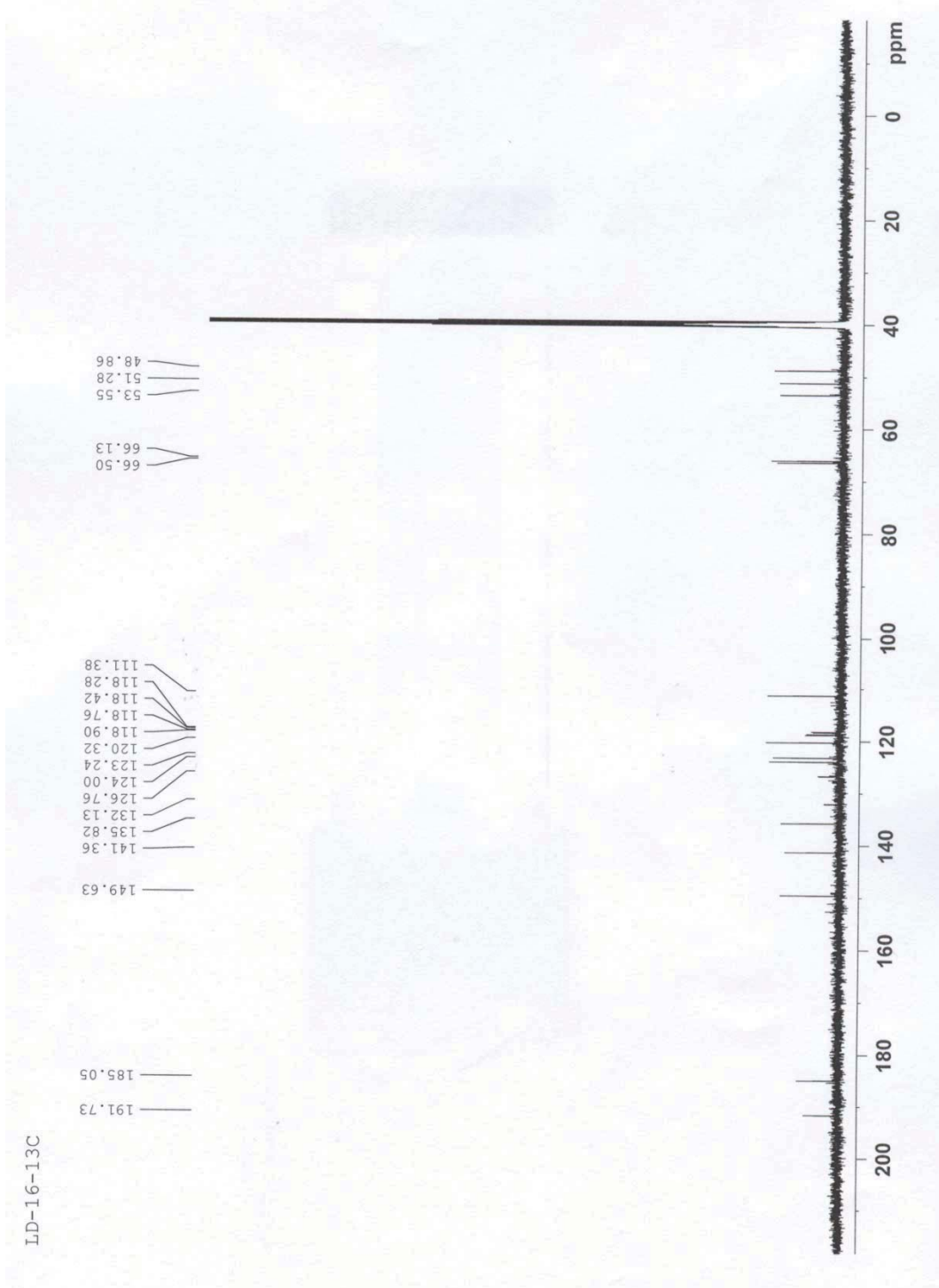
Şekil 133. Bileşik 16'ya ait IR Spektrumu



Şekil 134. Bileşik 16'ya ait MS Spektrumu



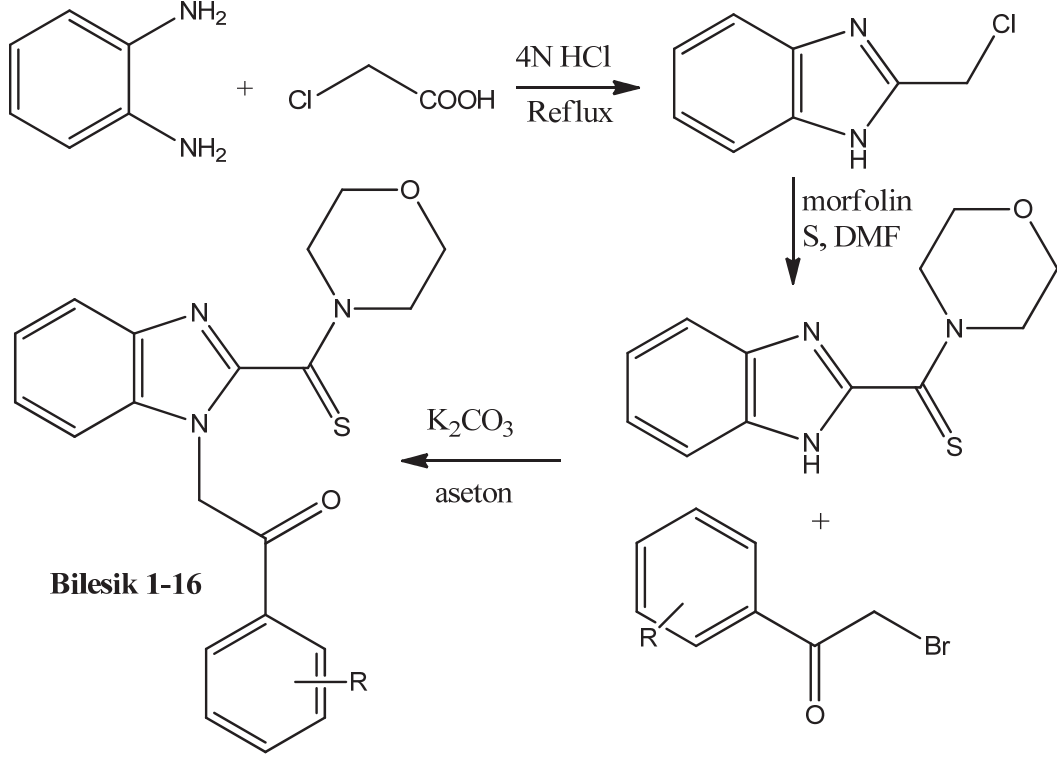
Şekil 135. Bileşik 16'ya ait ^1H NMR Spektrumu



Şekil 136. Bileşik 16'ya ait ^{13}C NMR Spektrumu

Uygulanan Sentez Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

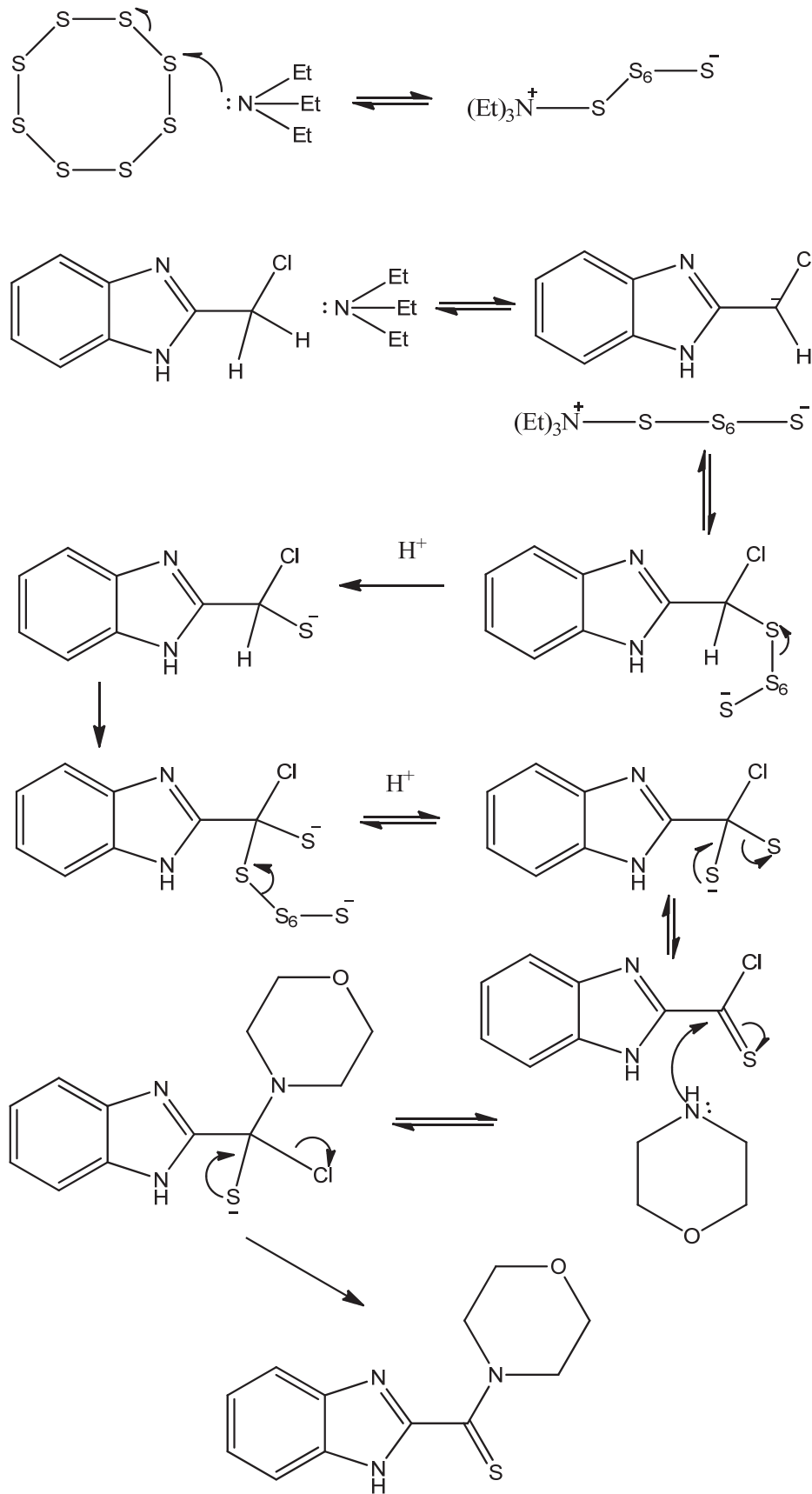
Sentezlenen bileşiklere ait sentez şeması Şekil 137’de gösterilmiştir.



Şekil 137. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazollerin Sentez Şeması

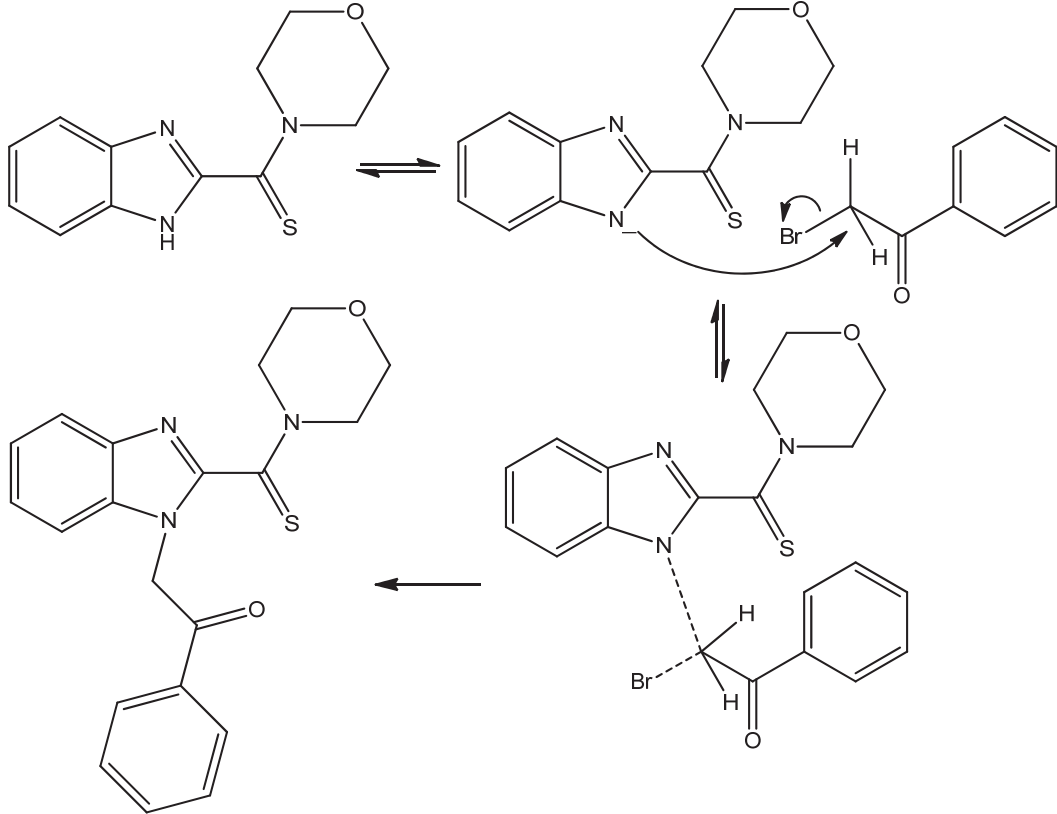
Bileşiklerin sentezinin ilk aşamasında, 2-(klorometil)benzimidazol Philips yöntemine (Phillips, 1928) göre o-fenilendiamin, kloroasetik asit ve 4 N HCl asit çözeltisinin kaynatılmasıyla elde edilmiştir.

1*H*-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol sentezi için, Willgerodt-Kindler reaksiyonuna göre (2-klorometil)benzimidazol, kükürt ve trietilamin DMF’de bir süre karıştırılmış daha sonra morfolin ortama eklenmiştir. Bu reaksiyon için önerilen mekanizma Şekil 138’de gösterilmiştir.



Şekil 138. 1H-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol Sentezi İçin Önerilen Mekanizma

1*H*-2-[(Morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol ile 2-bromoasetofenon türevlerinin bazik ortamda reaksiyona sokulmasıyla 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol türevleri elde edilmiştir. Reaksiyon, aseton içinde, baz olarak potasyum karbonat kullanılarak oda sıcaklığında karıştırılarak yapılmıştır. Benzimidazolün N-H protonu asidik karakterdedir ve bazlarla kolayca kopartılarak metal tuzlarını oluşturduğu bilinmektedir (Preston ve ark., 1981). Bu nedenle benzimidazol yapısının bir nükleofil olarak α -bromoasetofenon ile süstitüsyon reaksiyonuna (S_N2) girerek beklenen ürünü verdiği söylenebilir.



Şekil 139. 1-(2-Aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazolün Önerilen Sentez Mekanizması

Spektral Verilerin Değerlendirilmesi

FT-IR Bulguları

Sentez şemasının ikinci basamağında yer alan 1*H*-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazolün IR spektrumunda, benzimidazol halkasını karakterize eden N-H gerilim bandı, literatürde de belirtildiği gibi, 3300-2400 cm^{-1} arasında yayvan bir band olarak (Perchard ve Novan, 1968) gözlenmiştir. Sentez şemasının son basamağında yer alan 1*H*-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol ile 2-bromoasetofenonların reaksiyonundan elde edilen 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol türevlerinin, içerdikleri karbonil gruplarına ait karakteristik bantlar 1680-1716 cm^{-1} arasında kuvvetli gerilim bandları olarak gözlenmiştir. Süstitüsyon reaksiyonu sonucu, benzimidazol kalıntısının N-H grubuna ait karakteristik yayvan band kaybolmuştur.

İkinci ve üçüncü basamakta elde edilen bütün maddeler için ortak olan C=N ve C=C gerilim bandları 1612-1350 cm⁻¹ arası (Silverstein ve Webster, 1998); morfolin halkasına ait C-N ve C-O bandları 981-1286 cm⁻¹ arası (Doadrio-Villarejo ve ark., 1993) ve tiyoketon kalıntısına ait C=S gerilim bandları 1200 cm⁻¹ civarında bu bandların arasında (Chande ve ark., 1999) gözlenmiştir.

NMR Bulguları

Sonuç bileşikleri olan 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol türevlerinin ve başlangıç maddesi olan 1*H*-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumunda aromatik bölgede benzimidazol halkasına ait protonlar ve yüksek alanda morfolin halkasına ait protonlar ortak olarak gözlenmiştir.

Morfolin halkası üzerindeki protonlar çoğunlukla dört ayrı triplet pik olarak gözlenmiştir. Halka üzerinde oksijene yakın C-H'lar 3.81-4.30 ppm arasında, azota yakın C-H'lar ise 3.69-3.75 ppm arasında pik vermiş ve bu piklere ait *J* değerlerinin 4.29-5.02 Hz civarında olduğu görülmüştür. Halkanın ¹³C-NMR'ına bakıldığında oksijene bağlı karbonlar 66.04-66.93 ppm aralığında, azota bağlı karbonlar da 48.84-51.91 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu veriler literatür ile uyum içerisindedir (Katritzky ve ark., 2005).

Fenaçil bromür türevlerinin, benzimidazol halkası ile oluşturdukları sonuç ürünlerinin hepsinde, okzoetil kalıntısına ait -CH₂ protonları gözlenmiş ve beklenildiği gibi spektrumda 6.20 ppm civarında singlet pik olarak görülmüştür (Demirayak ve Mohsen, 1998). Bileşiklerin ¹³C-NMR spektrumlarında ise -CH₂ karbonu 51.49-53.90 ppm, karbonil karbonu ise 191.94-195.73 ppm aralığında gözlenmiştir. Ayrıca başlangıç maddesinde de 186.55 ppm'de görülen tiyoamit kalıntısındaki -C=S'e ait pik, sonuç bileşiklerinde 184.97-186.38 ppm aralığında görülmüştür.

Benzimidazol halkası azottan süstitüe olmayan bileşiklerde, N-H protonu N-1 ve N-3 arasında tautomerik denge göstermesi nedeniyle, C₄-H ile C₇-H ve C₅-H ile C₆-H protonları çok yakın alanlarda gözlenirler (Preston ve ark., 1981). Başlangıç maddemiz 2. konumundan süstitüe bir benzimidazol türevi olduğu için halkadaki C₄-H ile C₇-H protonları birbirine yakın iki ayrı dublet pik olarak, C₅-H ile C₆-H protonları ise daha yüksek alanda yine birbirine yakın iki ayrı triplet pik olarak gözlenmişlerdir. Ayrıca bu yapıdaki N-H protonu 12.96 ppm'de singlet pik olarak görülmüştür (Thompson, 1977).

Sonuç bileşikleri, birinci konumdan süstitüe benzimidazol halkası içerdiğinden dolayı N-H tautomeri olamayacağı için C₄-H, C₇-H ile C₅-H, C₆-H protonlarının kimyasal çevreleri farklılaşmıştır ve farklı alanlarda pik vermişlerdir. Bunlardan C₄-H protonları, 7.63-7.66 ppm civarında multipler pik olarak, C₇-H protonları ise 7.77 ppm civarında dublet pik olarak gözlenmiştir. C₅-H ve C₆-H protonları ise tüm aromatik pikler arasında, en yüksek alanda görülmüş ve üst üste çıkışarak 7.27-7.38 ppm aralığında multipler pikler olarak sinyal vermişlerdir (Mohsen, 1999). Bileşiklerin ¹³C-NMR'ı incelendiğinde, halka üzerindeki karbonlara ait bütün bileşiklerde çok benzer rakamlar olduğu görülmüş ve sırasıyla C₄, C₇, C₅, C₆, C_{3a}, C_{7a} ve C₂'ye ait sinyaller 113, 121, 123, 125, 135, 143 ve 150 ppm'de gözlenmiştir (Grimmett, 1998).

Fenil kalıntısına ait pikler, beklenen yerlerde ve beklenen yarımlama değerlerine uygun olarak gözlenmiştir (Silverstein ve Webster, 1998). ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektrumunda sırasıyla 7.54-8.80 ppm arasında ve 115.44-168.13 ppm arasında pikler gözlenmiştir. Halkaya bağlı süstitüentlerin elektronegativitelerine göre spektrumda kaymalar olmuştur. Fenil halkası üzerindeki nitro ve floro süstitüentleri spektrumda paramagnetik kaymaya sebep olarak halkadaki protonları aromatik bölgenin düşük alanına yönlendirmiştir. Örneğin 3-nitro fenil kalıntısı taşıyan bileşik 5'e ait pikler 7.92 ppm'de C₅-H, 8.53-8.58 ppm'de C₄-H, C₆-H ve 8.80 ppm'de C₂-H ait olup aromatik bölgenin en düşük alanında gözlenmiştir. Ayrıca ¹³C-NMR spektrumunda da fenil halkası üzerindeki üçüncü karbon diğer aromatik karbonlara göre daha yüksek bir rakam olan 149.52 ppm'de sinyal vermiştir (Balcı, 2004).

MS Bulguları

Kütle spektrumları, gaz fazında moleküllerin yüksek enerjili elektronlarla bombardıman edilmesi ile oluşan yüklü atom veya gruplar kütle/yük (m/z) oranına göre saptanmıştır (Erdik, 1993). Sonuç bileşiklerinin kütle spektrumları, LC-MS/MS sisteminde elektrospray iyonlaştırma (ESI) tekniği kullanılarak pozitif iyonlaştırma yöntemi ile çekilmiştir. Yönteme göre bileşiklere ait M+1 piki (halojen taşıyan türevlerde M+1, M+2, M+3) görüldükten sonra, moleküler iyon artırılmış enerjili elektronlarla bombardıman edilmiş ve moleküler iyon tekrar iyonlaştırılmış ve ikinci iyonlandırmadan sonra görülen spektrumlarda 10 nolu bileşik hariç diğer bütün maddelerin M+1 piki, temel pik olarak gözlenmiştir. Bütün bileşikler benzer şekilde parçalanmaya uğramıştır. Bütün bileşiklerde yapıdan morfolinin ayrılmasıyla oluşan 87 m/z pozitif yüklü parçacığı ve kalan yapıya ait pik gözlenmiştir. Yapıdan CO ve H₂S ayrılmasıyla oluşan parçacıklar da spektrumda gözlenmiştir. **Şekil 140**'da bileşik 7'ye ait örnek parçalanma şeması görülmektedir.

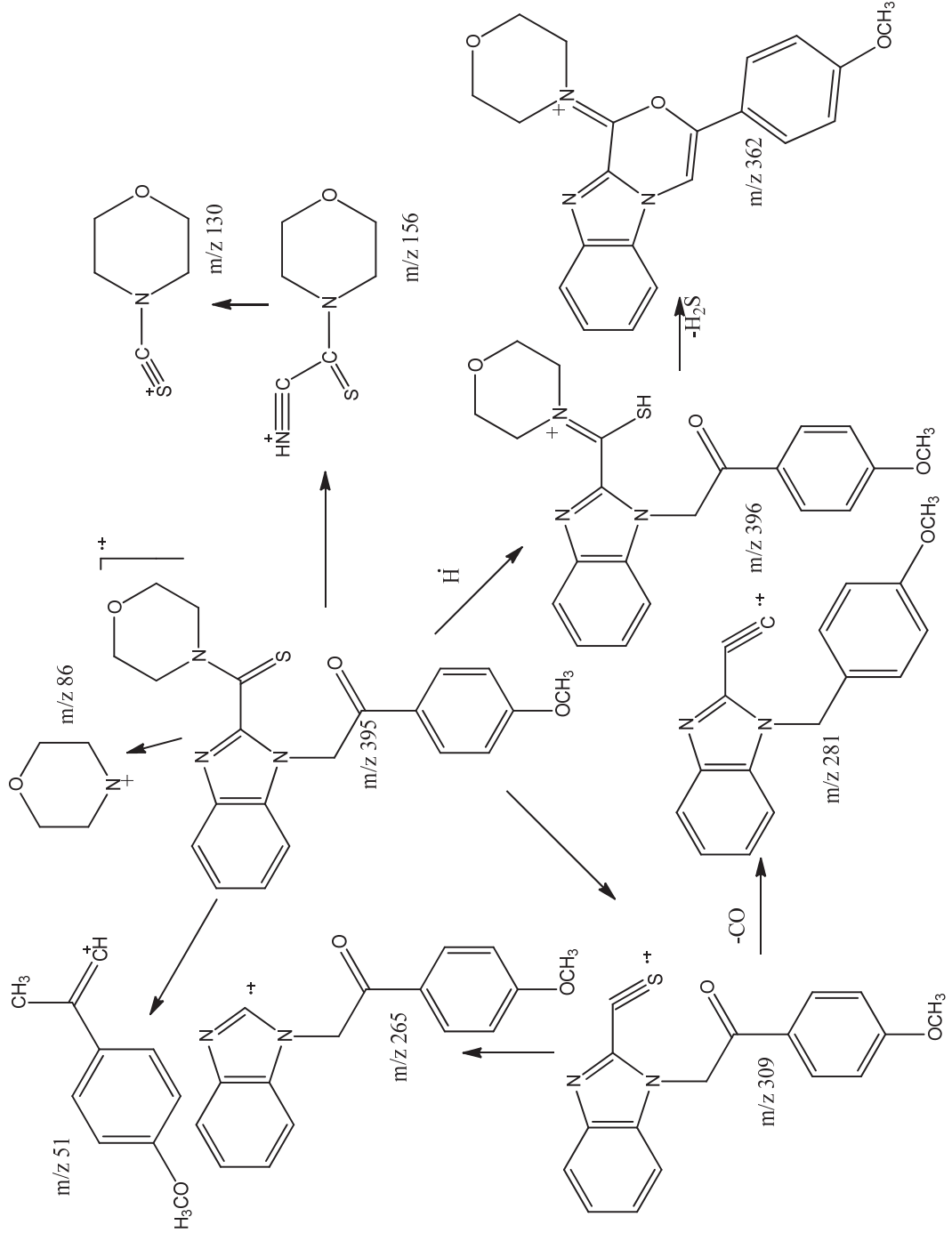
Antikanser Aktivite Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Sentezlenen onaltı adet (2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol türevinin C6, MCF-7 ve A549 hücreleri üzerinde sitotoksitesi incelendikten sonra, bileşiklerden yüksek sitotoksik etkili çıkan sekiz tanesi üzerinde üç hücre tipine karşı DNA sentez inhibisyonu çalışması yapılmış ve bu bileşiklerden en fazla inhibisyon yapan dört tanesi üzerinde de akım sitometrisi ile hücre ölüm mekanizmalarına yönelik çalışmalar yapılmıştır. İlk iki testte Cisplatin ve Doksorubisin; üçüncü testte sadece Cisplatin standart madde olarak kullanılmıştır. Bütün testler üç tekrarla çalışılmıştır.

MTT Deneyi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

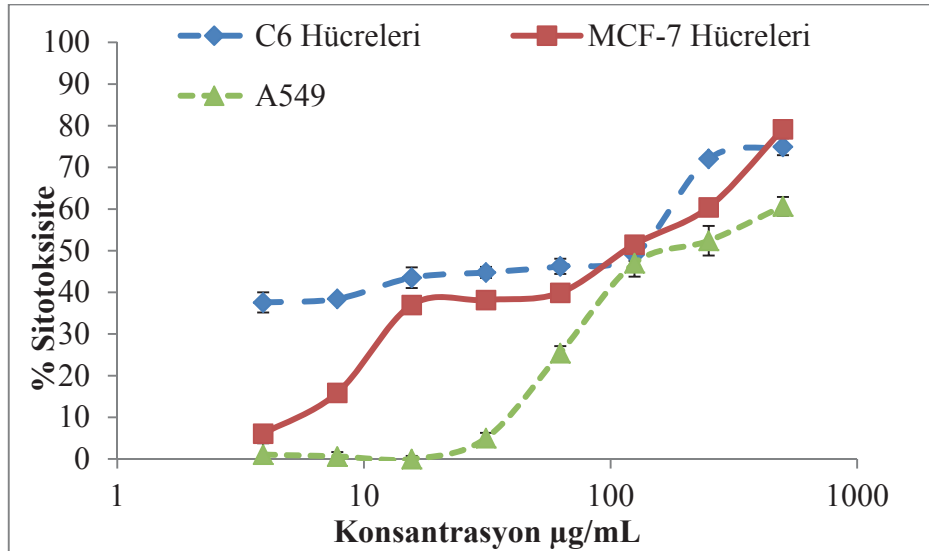
Sentez bileşiklerinin C6, MCF-7 ve A549 hücreleri üzerinde gösterdikleri sitotoksik aktiviteler MTT deneyi ile tespit edilmiştir. Testler standart maddeler için on doz, test bileşikleri için sekiz doz kullanılarak yapılmıştır. Hücreler tabakalara belli sayıda ekildikten sonra değişen konsantrasyonlarda (3.9, 7.8, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250 ve 500 µg/mL) test bileşikleri ile 24 saat inkübe edilmiş ve deney sonucunda elde edilen, sitotoksik aktivite ile konsantrasyon arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler **Şekil 141-156**'da verilmiştir. Her bir veri noktası 3 bağımsız kuyunun ortalamasını temsil etmektedir. Kontrol grubunun

sitotoksik etkisi % 0 olarak kabul edilmiştir. Ortalama değerler \pm standart hata (n=3) $p < 0.05$ ile hesaplanmıştır.



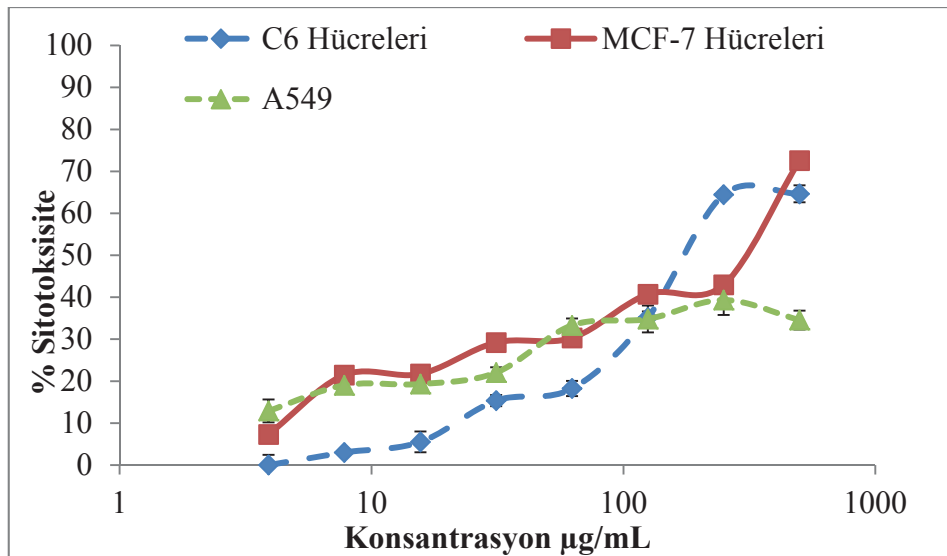
Şekil 140. Bileşik 7'ye ait Önerilen MASS Parçalanma Şeması

Şekil 141'de bileşik 1'in C6, MCF-7 ve A549 hücreleri üzerinde % sitotoksitesisi görülmektedir. Test sonuçlarına göre, bileşik 1, 125 µg/mL konsantrasyonda C6, MCF-7 ve A549 hücre hatları üzerinde sırasıyla % 48.99, 51.47 ve 47.00 sitotoksik etki göstermiştir. Konsantrasyonun artmasıyla % sitotoksosite artmış; 250 µg/mL konsantrasyonda sırasıyla değerler % 72.05, 60.44 ve 52.39'a, 500 µg/mL konsantrasyonda % 74.34, 79.18 ve 60.67'ye yükselmiştir. Düşük konsantrasyonlarda belirgin bir sitotoksosite görülmemiştir.



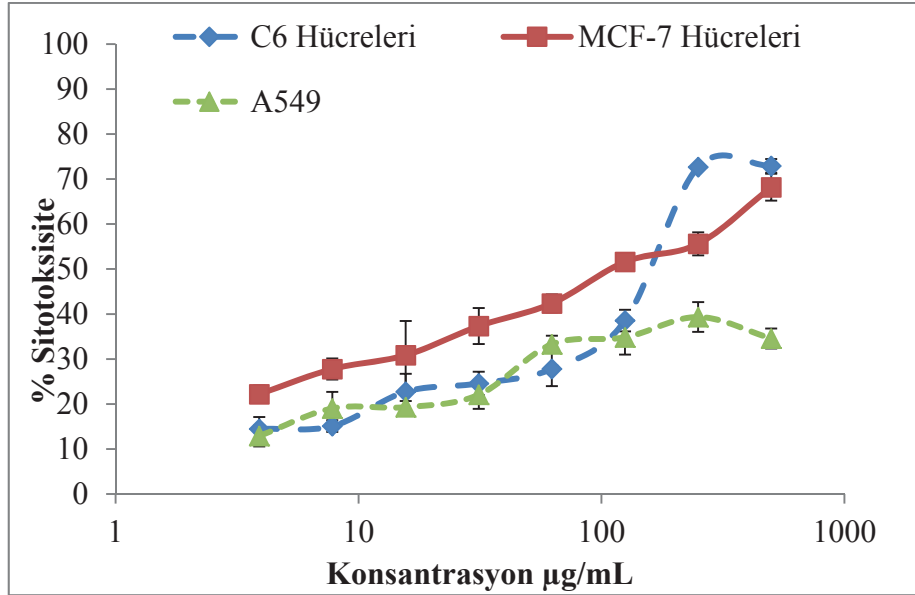
Şekil 141. Bileşik 1'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerine % Sitotoksitesisi

Şekil 142'nin grafiğinde, bileşik 2'ye ait % sitotoksosite sonuçları görülmektedir. Bileşik en yüksek sitotoksitesiyi C6 hücreleri üzerinde göstermiştir. 125, 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda % 35.15, 64.43 ve 64.65 toksisite görülmüştür. MCF-7 hücrelerine 500 µg/mL konsantrasyonda % 72.58 sitotoksositeye sebep olmuştur. A549 hücreleri üzerinde bileşiğin belirgin bir toksisitesi bulunamamıştır.



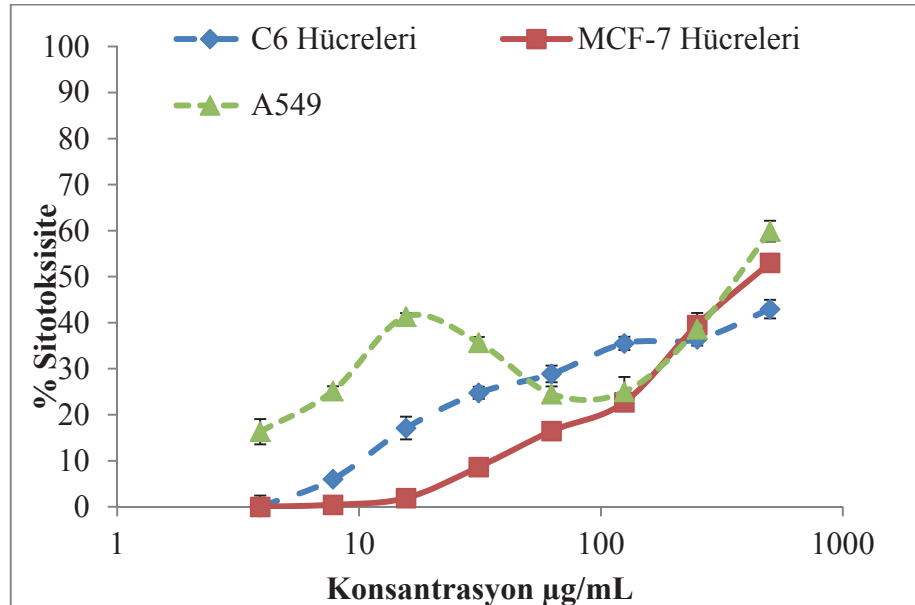
Şekil 142. Bileşik 2'nin C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Bileşik 3'e ait grafikten görüldüğü gibi A549 hücre hattına bileşiğin sitotoksitesisi yok denecek azdır. MCF-7 hücre hattı üzerinde sırasıyla 125, 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda % 51.60, 55.60 ve 68.19 sitotoksosite göstermiştir. Bileşik C6 hücrelerinde ise 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda % 70'in üstünde inhibisyon yapmıştır.



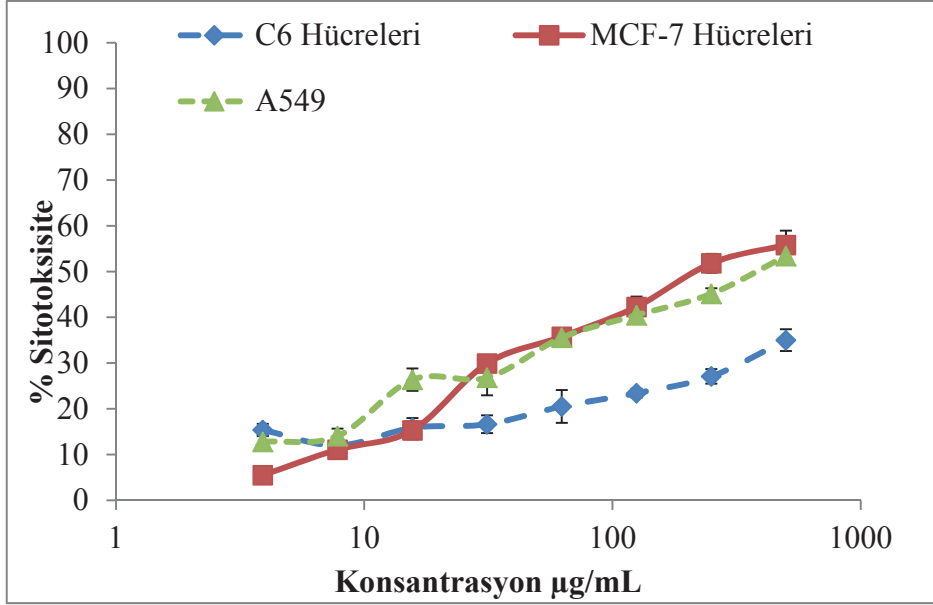
Şekil 143. Bileşik 3'ün C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Şekil 144'de bileşik 4'e ait sitotoksosite grafiği görülmektedir. Bileşik 500 µg/mL konsantrasyonda A549 ve MCF-7 hücrelerine karşı % 50'nin üzerinde toksisite göstermiştir. Bileşik 4'ün C6 hücreleri üzerine belirgin bir toksik etkisi yoktur.



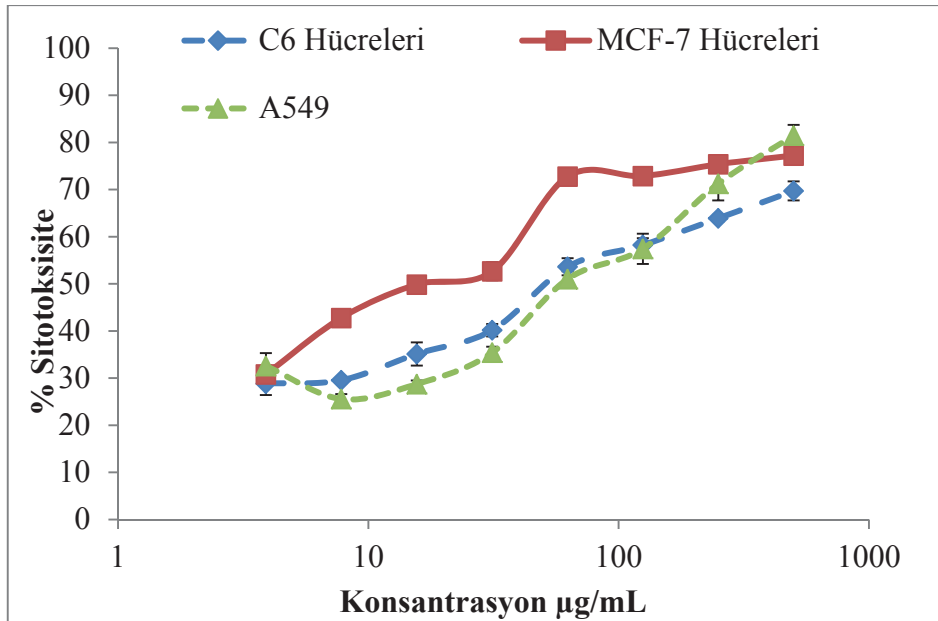
Şekil 144. Bileşik 4'ün C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Bileşik 5'e ait grafik Şekil 145'de gösterilmiştir. Bileşik C6 hücreleri üzerinde belirgin bir etki gösteremeyerek % sitotoksitesi % 50'nin altında kalmıştır. MCF-7 hücrelerine 250 µg/mL'de %51.81, 500 µg/mL'de % 55.82 sitotoksik etki göstermiştir. A549 hücrelerine ise 500 µg/mL konsantrasyonda ancak % 53.40 sitotoksik etki göstermiştir.



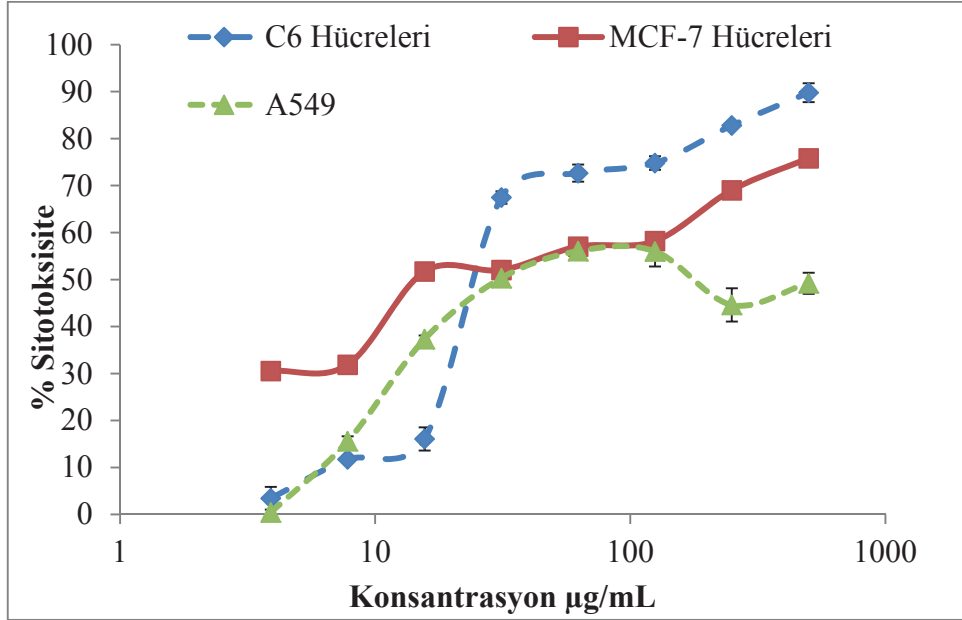
Şekil 145. Bileşik 5'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Bileşik 6'ya ait grafik Şekil 146'da görülmektedir. Grafiğe göre bileşik C6 hücrelerine 62.5 µg/mL'de % 53.24; MCF-7 hücrelerine 31.25 µg/mL'de % 52.66, 62.5 µg/mL'de % 72.77; A549 hücrelerine 62.5 µg/mL'de % 50.99 sitotoksisite göstermiştir. Konsantrasyon arttıkça % sitotoksisite artmıştır. Fenil halkası üzerindeki 4-metil grubunun aktiviteyi arttırdığı gözlenmiştir.



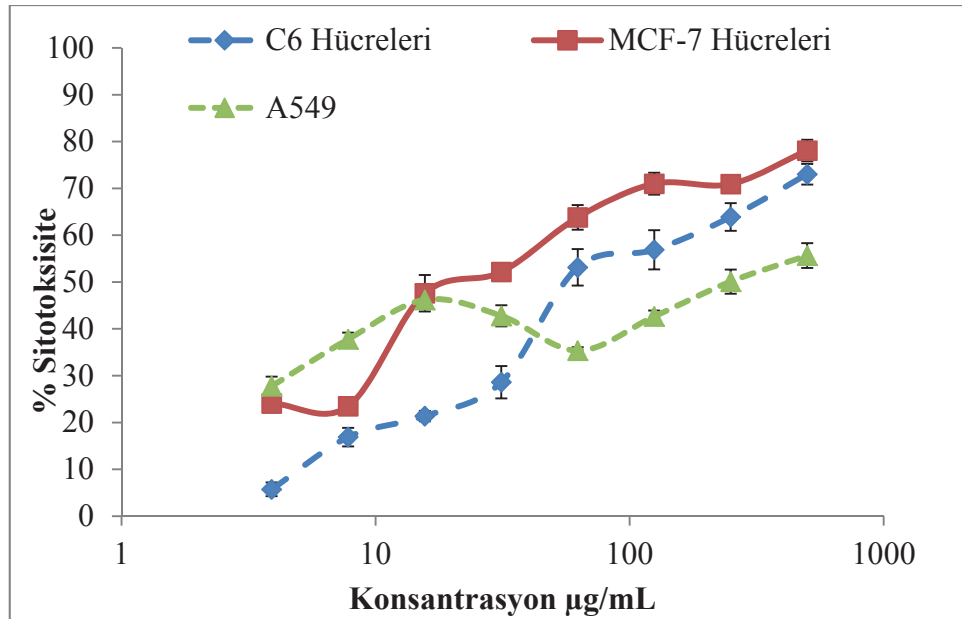
Şekil 146. Bileşik 6'nın C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Bileşik 7'ye ait grafikte (Şekil 147) düşük konsantrasyonlarda % sitotoksitenin yüksek olduğu görülmektedir. Bileşik 7, C6'ya karşı 31.25 µg/mL konsantrasyonda % 67.47, MCF-7'ye karşı 15.63 µg/mL konsantrasyonda % 51.73 ve A549'a karşı 31.25 µg/mL konsantrasyonda % 50.32 sitotoksik etki göstermiştir. Fenil halkası üzerinde 4-metoksi sübtitüenti taşıyan bileşik 7'nin, 4-metil taşıyan bileşik 6'ya kıyasla aktivitesinin daha fazla olduğu görülmektedir.



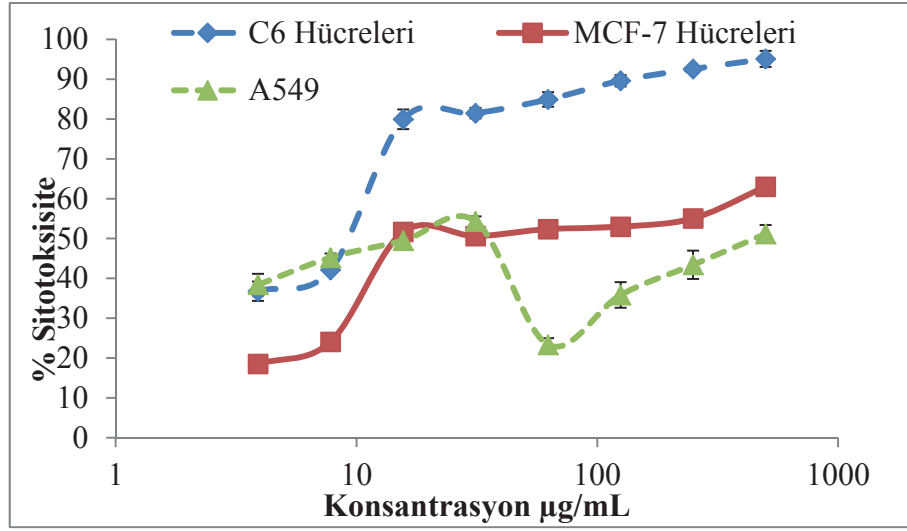
Şekil 147. Bileşik 7'nin C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesi

Şekil 148'de bileşik 8'e ait sitotoksitenin grafiğinden, A549'a belirgin bir sitotoksitenin olmadığı, MCF-7 hücrelerine C6 hücrelerinden daha fazla aktivite gösterdiği görülmektedir. C6 hücrelerine karşı 62.5 µg/mL'de % 53.13; MCF hücrelerine karşı ise aynı konsantrasyonda % 63.81 sitotoksik etki görülmüştür.



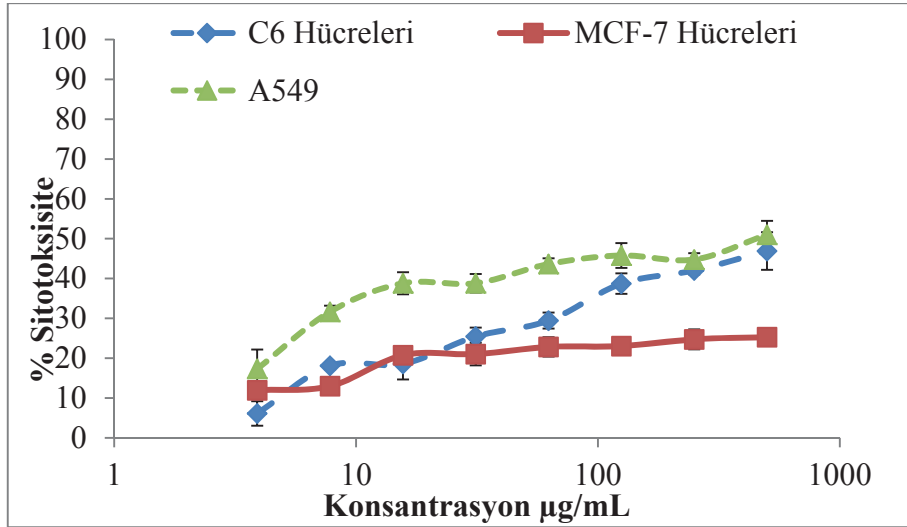
Şekil 148. Bileşik 8'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesi

Şekil 149'da bileşik 9'a ait grafikte, bileşiğin özellikle C6 hücrelerine olmak üzere üç hücre tipine belirgin sitotoksik etkisi gözlenmiştir. Bileşik C6 hücrelerine karşı 7.8, 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/mL konsantrasyonlarda sırasıyla % 42.11, 79.93, 81.46, 84.91, 89.61, 92.55 ve 95.09 sitotoksik etki göstermiştir. MCF-7 hücrelerine karşı 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/mL konsantrasyonlarda sırasıyla % 51.67, 50.64, 52.36, 52.97, 55.07 ve 63.01 sitotoksiste göstermiştir. A549 hücrelerine karşı ise 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/mL konsantrasyonlarda sırasıyla % 49.47, 54.30, 23.31, 35.82, 43.40 ve 51.15 sitotoksik etki göstermiştir. Fenil halkası üzerindeki 4-kloro sübtütentinin aktiviteye katkısı açık bir şekilde görülmektedir.



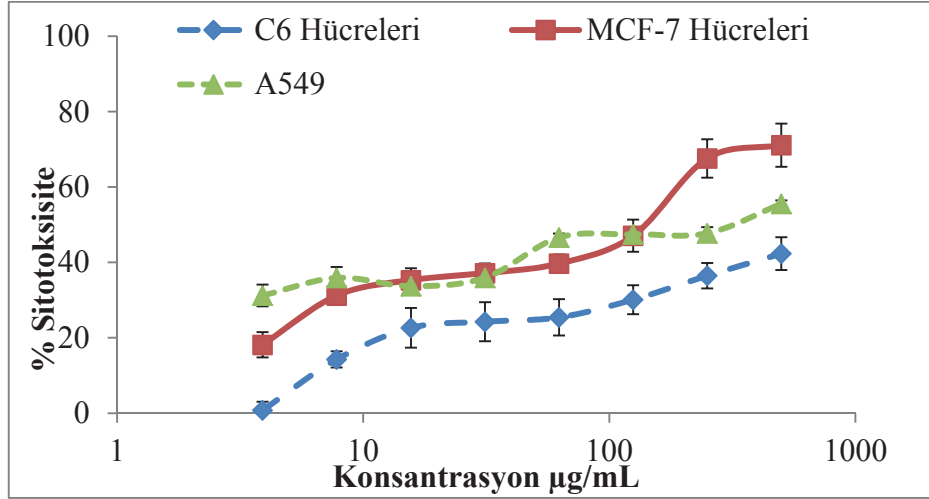
Şekil 149. Bileşik 9'un C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesi

Şekil 150'de bileşik 10'a ait grafikte, bileşiğimizin sitotoksik etkisi C6, MCF-7 ve A549 hücrelerine karşı bütün konsantrasyonlarda % 50'nin altında kalmıştır. Bileşik 10 diğer hücrelere kıyasla en fazla aktiviteyi A549 hücrelerine göstermiştir. Fenil halkası üzerindeki 4-floro sübtütentinin aktiviteye belirgin bir katkısının olmadığı tespit edilmiştir.



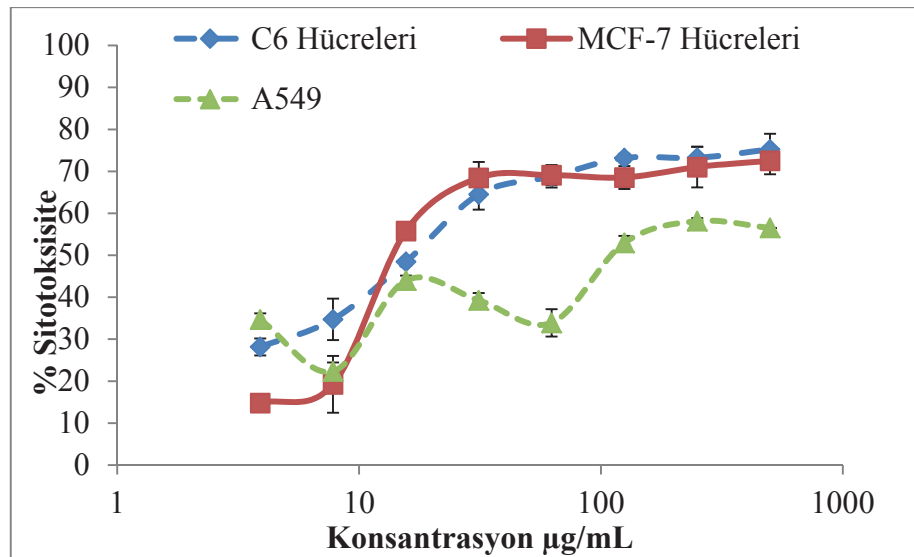
Şekil 150. Bileşik 10'un C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesi

Şekil 151'de bileşik 11'in grafiği incelendiğinde, bileşiğin C6 hücrelerine aktivitesinin çok az olduğu görülmektedir, ancak 500 µg/mL konsantrasyonda % 42.32 sitotoksik etkisi gözlemlenmiştir. Bileşik MCF-7 hücreleri üzerine en yüksek etkiyi göstererek 125, 250, 500 µg/mL konsantrasyonlarda % 47.07, 67.57, 71.09 sitotoksosite göstermiştir. A549 hücrelerine karşı 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda ise % 47.72 ve % 55.52 sitotoksosite göstermiştir.



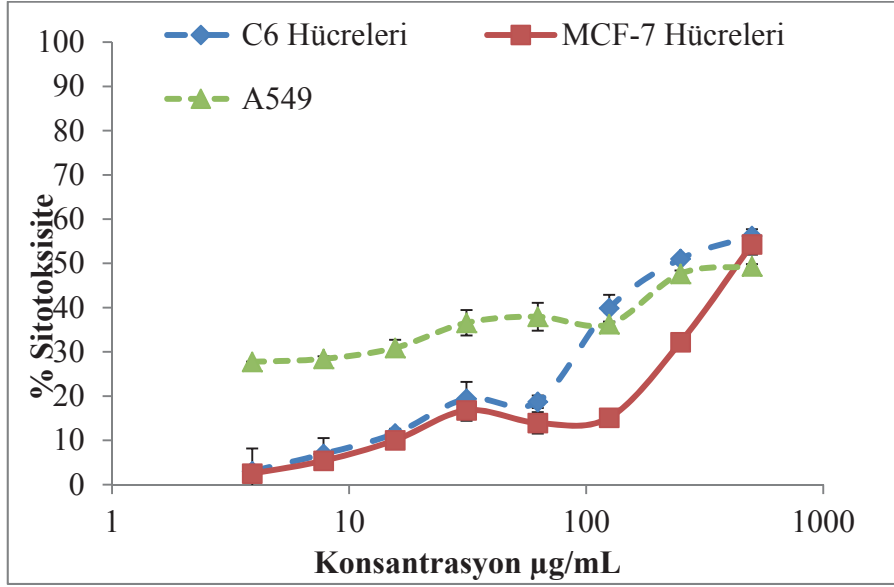
Şekil 151. Bileşik 11'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Bileşik 12'ye ait grafikte (**Şekil 152**), bileşiğimizin C6 ve MCF-7 hücrelerine karşı etkisinin iyi olduğu görülmektedir. Bileşik C6'ya karşı 15.63, 31.25, 62.5, 125, 250, 500 µg/mL konsantrasyonlarda sırasıyla % 48.54, 64.52, 68.78, 73.18, 73.33, 75.24 sitotoksik aktivite göstermiştir. MCF-7'ye karşı aynı konsantrasyonlarda 55.80, 68.43, 69.09, 68.53, 71.01 ve 72.52 sitotoksosite göstermiştir. Bileşik A549 hücrelerine gösterdiği aktivite, C6 ve MCF-7'ye karşı gösterdiği aktiviteye nispeten daha azdır. Aynı konsantrasyonlarda bileşik A549 hücrelerine; % 43.99, 39.25, 33.89, 52.96, 58.14 ve 56.54 sitotoksosite göstermiştir.



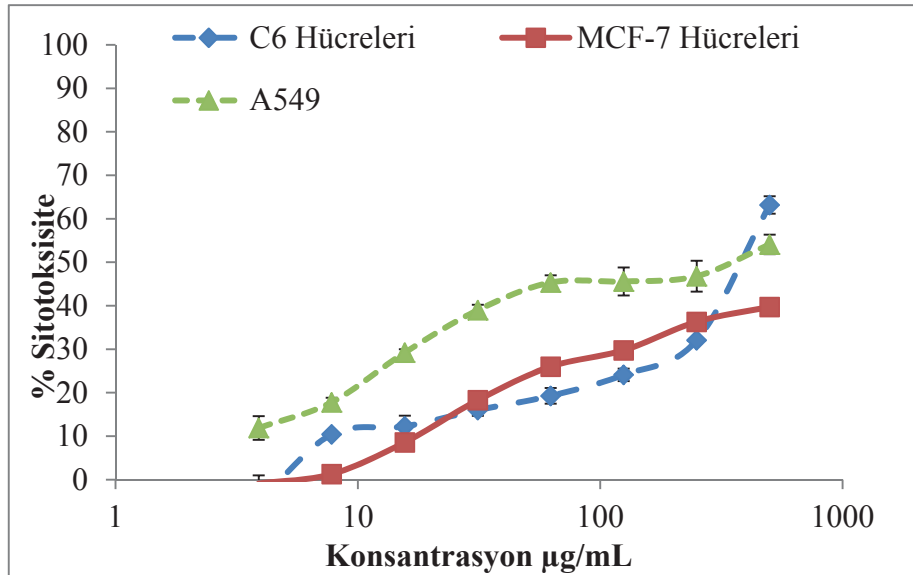
Şekil 152. Bileşik 12'nin C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Bileşik 13'nin grafiğini incelediğimizde (Şekil 153), bileşiğimizin düşük konsantrasyonlarda C6 ve MCF-7 hücrelerine kıyasla A549 hücrelerine karşı daha aktif olduğu görülmüş, buna rağmen bileşiğin çalışılan konsantrasyonlarında bu hücreye karşı IC₅₀ değeri hesaplanamamıştır. Bileşik C6 hücrelerine 250 ve 500 µg/mL konsantrasyonlarda % 50.99 ve 56.19 sitotoksosite göstermiştir. MCF-7'ye karşı ise aynı konsantrasyonlarda % 32.19 ve 54.28 sitotoksosite görülmüştür.



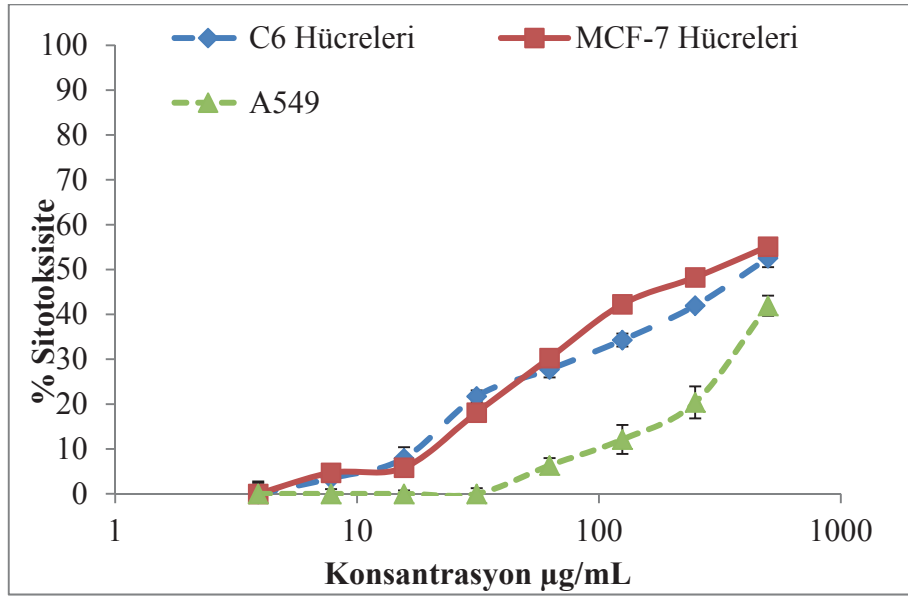
Şekil 153. Bileşik 13'ün C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesi

Şekil 154'de bileşik 14'e ait % sitotoksosite grafiği görülmektedir. Bu grafiğe göre bileşik 500 µg/mL konsantrasyonda A549 hücrelerine karşı % 54.09, C6 hücrelerine karşı % 63.16 sitotoksosite göstermiştir. MCF-7 hücrelerine karşı belirgin bir etki görülmemiştir.



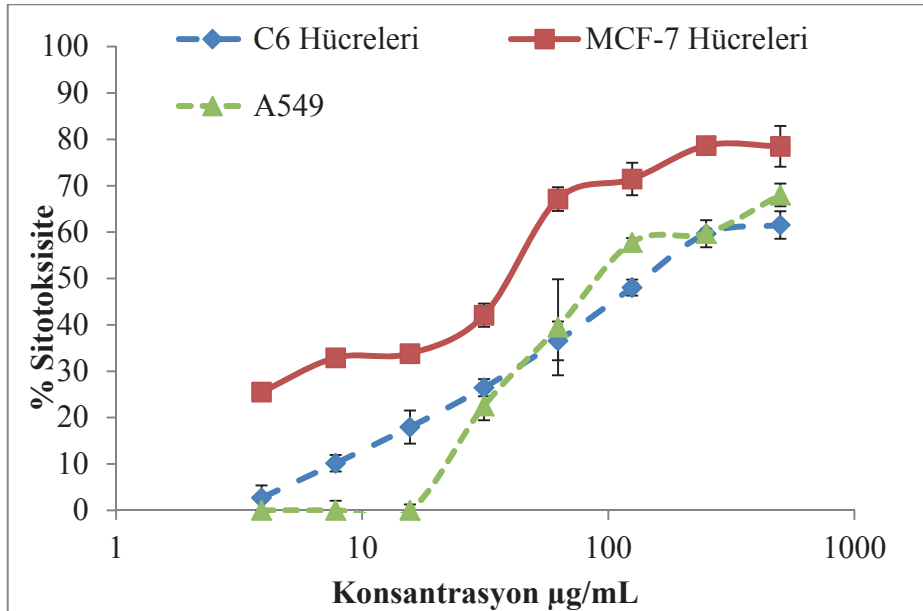
Şekil 154. Bileşik 14'ün C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesi

Şekil 155'de bileşik 15'e ait sitotoksosite grafiği görülmektedir. Grafiğe göre bileşik 15; 500 µg/mL konsantrasyonda C6 hücrelerine % 52.54, MCF-7 hücrelerine % 55.13, A549 hücrelerine % 41.92 sitotoksosite göstermiştir.



Şekil 155. Bileşik 15'in C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Şekil 156'da bileşik 16'nın sitotoksosite grafiğine göre bu bileşik en aktif MCF-7 hücrelerine, daha sonra A549 hücrelerine ve son olarak C6 hücrelerine aktif çıkmıştır. Bileşik C6 hücrelerine karşı 62.5, 125, 250, 500 µg/mL konsantrasyonlarda sırasıyla % 36.55, 48.04, 59.65 ve 61.54; MCF-7 hücrelerine karşı sırasıyla % 67.13, 71.46, 78.65 ve 78.50; A549 hücrelerine karşı ise % 39.48, 57.79, 59.72 ve 68.07 sitotoksik etki göstermiştir.



Şekil 156. Bileşik 16'nın C6, MCF-7 ve A549 Hücreleri Üzerinde % Sitotoksitesisi

Antikanser etkileri araştırılan 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-[(morfolin-4-il)tiyoksometil]benzimidazol türevi bileşiklerin fenil kalıntısı üzerindeki süstitüentlere göre farklılık gösterdiği görülmüştür. Buna göre sitotoksik aktiviteleri incelenen moleküller arasında en aktif olanları 1, 3, 6, 7, 8, 9, 12 ve 16 bileşikleridir. Bileşiklerden 1, 3, 6, 7, 8, 12 ve 15'in en fazla aktivite önce MCF-7'ye, sonra C6'ya ve son olarak da A549 hücrelerine gösterdiği; 11 ve 16 bileşiklerinin önce MCF-7'ye sonra A549 ve son olarak da C6 hücrelerine aktif olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerden 4 ve 5'in sırasıyla A549, MCF-7 ve C6 hücrelerine; 14'ün ise sırasıyla A549, C6 ve MCF-7 hücrelerine aktif olduğu görülmüştür. Bileşiklerden 2, 9 ve 13'ün aktif olduğu hücreler sırasıyla C6, MCF-7 ve A549 hücreleridir. Bileşik 10 ise üç hücre tipine de kullanılan en yüksek konsantrasyonda (500 µg/mL) % 50 sitotoksosite sağlayamamıştır.

Genel olarak değerlendirildiğinde sentezlenen bileşikler en fazla MCF-7 hücrelerine sitotoksik etki göstermiş olup, aktivite sırasına göre bileşiklerden 7, 9, 6, 12, 8, 16 en fazla 40 µg/mL konsantrasyonda hücrelerin % 50'sini öldürmüştür.

C6 hücrelerine karşı, en yüksek sitotoksosite gösteren bileşikler sırasıyla 9, 12, 7, 6 ve 8 nolu bileşiklerdir. Bileşik 4, 5, 10, 11 bu hücreye karşı çalışılan bütün konsantrasyonlarda % 50'nin altında sitotoksik etki göstermiştir.

A549 hücreleri bileşiklere en fazla direnç gösteren hücreler olup, bileşiklerin birçoğu ölçülen bütün konsantrasyonlarda A549'a karşı % 50'nin altında sitotoksik aktivite göstermiştir. Bileşiklerden fenil halkası üzerinde metil, metoksi ve kloro süstitüenti taşıyan bileşik 6, 7 ve 9'un ise A549'a karşı en etkili türevler olduğu tespit edilmiştir.

Sitotoksitesi çalışılan bileşiklerde süstitüent etkisi incelenecek olursa; 4-metil, 4-metoksi ve 4-kloro süstitüentlerinin sitotoksik aktiviteye dikkat çekici etkisi söz konusuysen; 3-kloro, 4-bromo, 3,4-dimetoksi, 3,4-difloro süstitüentlerinin etkisi de göze çarpmaktadır. Ayrıca ikinci konumundan süstitüent 13, 14 bileşiği ve halkadan elektron çekici özellikte süstitüent taşıyan 5 nolu bileşikte düşük aktivite gözlenmiştir.

4. Konumunda metoksi grubu bağlı fenil halkası içeren türevin aktivitesinin yüksek olduğu görülmüş, bu durum 3-metoksi içeren türevde gözlenmemiştir. Ayrıca 3,4-difloro süstitüenti içeren bileşik 16'da aktivite varken, 3-floro süstitüenti içeren bileşik 4 ve 4-floro süstitüenti içeren bileşik 10'da sitotoksosite tespit edilememiştir.

Çizelge 2. Bileşiklerin ve Pozitif Kontrollerin IC₅₀ Değerleri

Bileşikler	Hücreler		
	C6	MCF-7	A549
1	131.67	106.67	146.67
2	200	303	>500
3	161.67	98.3	270
4	>500	440	353.33
5	>500	475	330
6	48	17.3	58.33
7	24.33	13	27.7
8	55	22.7	230
9	9.33	15.3	15.66
10	>500	>500	>500
11	>500	140	303.33
12	17.33	13.8	108.33
13	205	420	>500
14	386.67	>500	323.33
15	415	295	>500
16	123.33	39.7	90
Cisplatin	14.67	7.8	19
Doksorubisin	9.67	5.17	17.33

Bütün bileşikler ve pozitif kontroller için ortalama değerler ± St. Hata (n=3) p<0.05

Hücre Çoğalma Deneyi Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hücre çoğalma deneyi, MTT sonucunda diğer bileşiklere kıyasla önemli ölçüde sitotoksikite göstermiş olan bileşik 1, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 16 için gerçekleştirilmiştir. Deneylerde, MTT ile tespit edilen, IC₅₀ değerleri (**b**), alt doz olarak IC₅₀/2 (**a**) ve üst doz olarak IC₅₀/2+IC₅₀ (**c**) değerleri kullanılmıştır. Hücreler tabakalara belli sayıda ekildikten sonra üç dozda test maddeleri ile 24 ve 48 saat inkübe edilmiştir. Bileşiklerin, DNA sentezi üzerine etkileri ile değişen doz ve inkübasyon süreleri (24 ve 48 saat) arasındaki ilişkiyi gösteren grafikler **Şekil 157-159**'da verilmiştir.

Şekil 157'de bileşik 1, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 16'nın ve standart madde olarak kullanılan Cisplatin ve Doksorubisin'in C6 hücreleri DNA sentezi üzerine % inhibisyonunu göstermektedir. Deneylerde kullanılan dozlar farklılık göstermektedir.

Bileşik 1 için; C6 hücreleri üzerindeki IC₅₀ değeri olan 131.67 µg/mL ve grafikte 'b' ile belirtilmiş; alt doz olarak bu dozun yarısı (IC₅₀/2) olan 65.84 µg/mL 'a' ile belirtilmiş; üst doz olarak da IC₅₀/2+IC₅₀'ye karşılık gelen 197.51 µg/mL 'c' ile belirtilmiştir. Bileşik 1, 131.67 µg/mL dozda 24 saatlik inkübasyon sonrasında % 23.67, 48 saatlik inkübasyon sonrasında % 38.89; 197.51 µg/mL dozda 24 saatlik inkübasyon sonrasında % 36.43, 48 saatlik inkübasyon sonrasında % 55.83'lük DNA inhibisyonu yapmıştır. Bileşiğin alt dozda hiç DNA inhibisyonu yapmadığı gözlenmiştir.

Bileşik 3; C6 hücreleri üzerinde, 161.67 µg/mL dozda 24 saat sonrasında % 16.78, 48 saat sonrasında % 45 DNA inhibisyon yapmıştır. 242.71 µg/mL dozda 24 saat sonrasında 27.24, 48 saat sonrasında 59.44 inhibisyon görülmüştür. Bileşiğin alt dozda 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrasında hiç inhibisyon yapmadığı belirlenmiştir.

Bileşik 6 için belirlenen dozlar 24, 48 ve 72 µg/mL'dir. Bileşiğin C6 hücreleri ile 24 saatlik inkübasyonu sonucu sırasıyla % 25.91, 39.19 ve 44.93 inhibisyon; 48 saatlik inkübasyon sonucu % 63.57, 78.83 ve 81.82 inhibisyon yapmıştır. İnkübasyon süresinin artışı ile % DNA inhibisyonu ona orantılı bir şekilde artarak değerlerin iki katına çıktığı gözlenmiştir.

Bileşik 7 için belirlenen dozlar, 12.17, 24.43 ve 36.60 µg/mL'dir. Bu dozlarda C6 hücrelerinin bileşikle 24 saatlik inkübasyonu sonrasında sırasıyla % 48.33, 56.47 ve 61.06; 48 saatlik inkübasyon sonrasında % 68.20, 84.99 ve 86.52 inhibisyon gözlenmiştir.

Bileşik 8'in alt dozda yaptığı DNA inhibisyonu % 10'nun altında kalmıştır. IC₅₀ değeri olan 55 µg/mL'de 24 saat sonunda % 17.16, 48 saat sonunda % 39.50 inhibisyon yapmıştır. 82.5 µg/mL dozda ise 24 saat sonrasında % 49.25, 48 saat sonrasında % 72.46 inhibisyon gözlenmiştir.

Bileşik 9 belirlenen dozlar 4.67, 9.33 ve 14 µg/mL'dir. Bileşik C6 hücreleri ile 24 saatlik inkübasyonu sonrasında % 45.53, 49.68 ve 52.77; 48 saatlik inkübasyon sonrasında % 61.96, 81.55 ve 82.63 DNA inhibisyonu yapmıştır.

Bileşik 12'nin C6 hücreleri üzerinde 24 ve 48 saat sonrasında yaptığı inhibisyon; 8.67 µg/mL konsantrasyonda % 27.85 ve % 82.88; 17.33 µg/mL konsantrasyonda % 53.04 ve % 86.96; 26 µg/mL dozda % 74.42 ve % 91.98 DNA sentez inhibisyonu yaptığı görülmüştür.

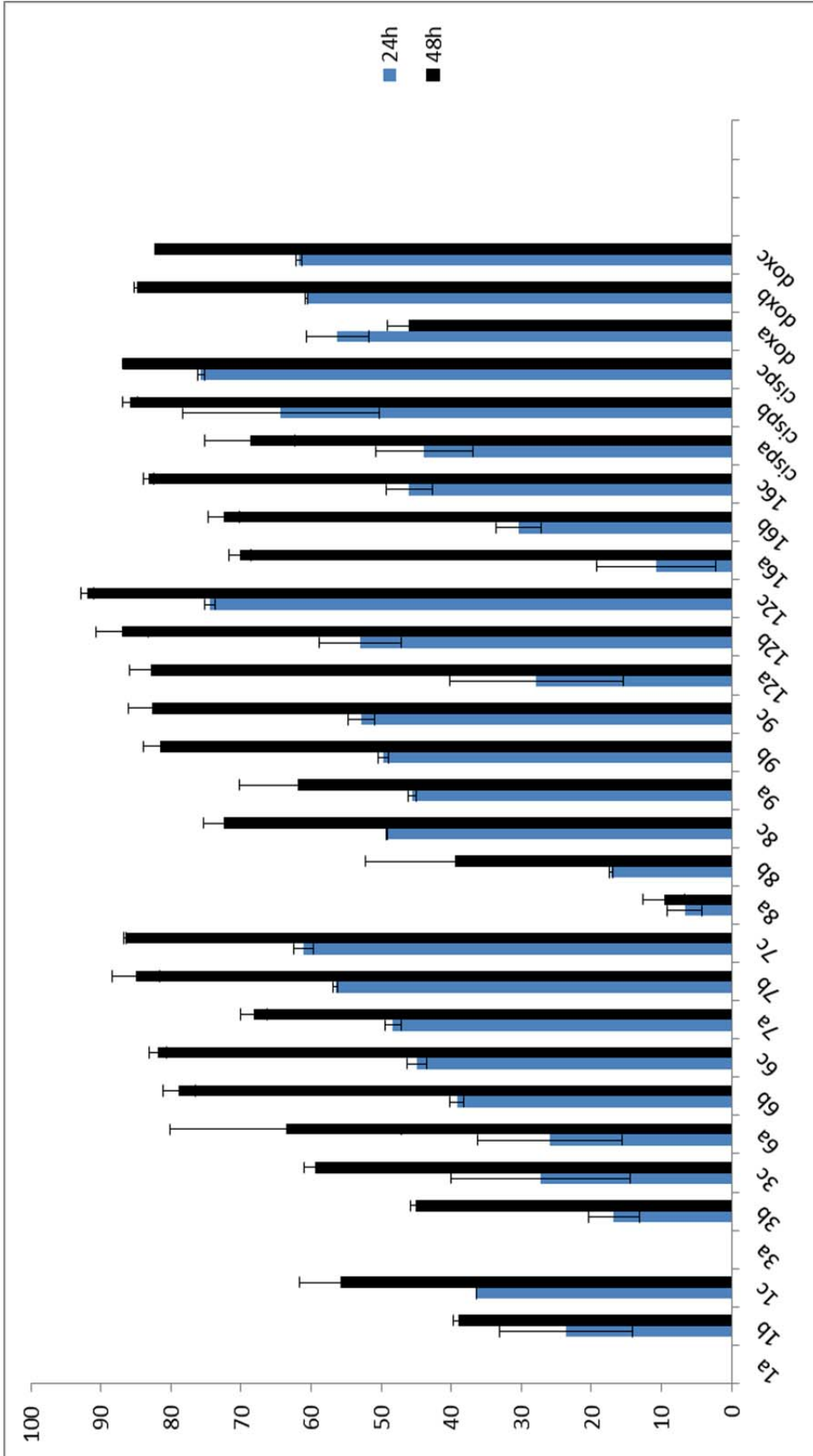
Bileşik 16 için belirlenen dozlar 61.67, 123.33 ve 184 µg/mL'dir. Hücrelerin test bileşiği ile 24 saat inkübasyonu sonrasında inhibisyon yüzdeleri % 10.73, % 30.37 ve % 46; 48 saat inkübasyonu sonrasında % 70.12, % 72.46 ve % 83.18 olarak bulunmuştur.

Standart bileşiklerden test edilen dozlar Cisplatin için 7.34, 14.67 ve 22 µg/mL; Doksorubisin için 4.84, 9.67 ve 14.51 µg/mL'dir. Cisplatin'in C6 hücrelerine yaptığı inhibisyon 7.34 µg/mL'de 24 saatlik inkübasyon sonrasında % 43.84 ve 48 saatlik inkübasyon sonrasında % 68.70 olarak belirlenmiştir. IC₅₀ değeri olan 14.67 µg/mL dozda 24 saat sonrasında inhibisyon % 64.29, 48 saat sonrasında % 85.84 olarak gözlenmiştir. Üst doz olan 22 µg/mL'de inhibisyon % 75.73 ve % 86.78 olarak tespit edilmiştir. Bu dozlarda Doksorubisin'in 24 saatlik inkübasyon sonrasında sırasıyla % 56.22, 60.65 ve 61.75; 48 saatlik inkübasyon sonrasında % 46.05, 84.82 ve 82.28 DNA inhibisyonu yaptığı belirlenmiştir.

Bütün bileşikler için inkübasyon süresinin artmasıyla % inhibisyonunda artış gözlenmiştir. Bu artış özellikle bileşik 16'da net bir şekilde görülmektedir. 48 saatlik alt dozdaki ölçüm, 24 saatlik ölçümün yedi katı olduğu diğer iki dozda da yine 2 kata kadar artış olduğu gözlenmiştir.

Bileşiklerin C6 hücreleri üzerinde yaptığı DNA inhibisyonu genel olarak değerlendirilecek olursa bileşiklerden 6, 7, 9, 12 ve 16'nın IC₅₀ değerlerindeki

dozlarında ve 48 saatlik inkübasyon sonrasında standart maddeler olan Cisplatin ve Doksorubisin'e çok yakın % inhibisyon değerleri olduğu hatta bileşik 12'nin % 86.96'lık değerle her iki ilaçtan da daha yüksek inhibisyon yaptığı tespit edilmiştir. Bileşik 1 ve 3'ün alt dozda her iki inkübasyon süresinde de hiç DNA inhibisyonu yapmadığı görülmektedir. Bileşik 9'un ise C6 hücrelerine karşı Cisplatin ve Doksorubisin'den daha düşük dozda ya da bunlara eşit dozda daha yüksek aktivite gösterdiği gözlenmiştir.



Şekil 157. Bileşiklerin C6 Hücreleri Üzerinde % DNA Sentez İnhibisyonu

Şekil 158, bileşik 1, 3, 6, 7, 8, 9, 12 ve 16'nın ve standart madde olarak kullanılan Cisplatin ve Doksorubisin'in MCF-7 hücreleri DNA sentezi üzerine % inhibisyonunu göstermektedir. Deneylerde kullanılan dozlar farklılık göstermektedir. Cisplatin ve Doksorubisin için çalışılan dozlar sırasıyla alt doz $IC_{50}/2$ değerleri olan 3.9 ve 2.59 $\mu\text{g/mL}$; ara doz IC_{50} değerleri 7.8 ve 5.17 $\mu\text{g/mL}$; üst doz $IC_{50}/2+IC_{50}$ değerleri olan 11.7 ve 7.76 $\mu\text{g/mL}$ 'dir.

MCF-7 hücrelerine karşı bileşik 1; 53.33, 106.67, 160 $\mu\text{g/mL}$ dozlarda, 24 saatlik inkübasyon sonrası sırasıyla % 28.81, 32.21 ve 41.89, 48 saatlik inkübasyon sonrası % 28.27, 53.15 ve 66.87 oranında inhibisyon göstermiştir.

Bileşik 3 için DNA sentez inhibisyonu testlerinde çalışılan dozlar 49.15, 98.3 ve 147.45 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. MCF-7 hücreleri ile bileşik 3'ün 24 saatlik inkübasyonu ile % 4.47, 18.92 ve 35.41 değerleri; 48 saatlik inkübasyon sonrası % 51.44, 55.49 ve 60.71 değerleri elde edilmiştir. Bileşiğin hücrelerle 24 saatlik inkübasyonu sonucunda belirgin bir DNA inhibisyonu gözlenmemiştir.

Bileşik 6'nın test dozları 8.65, 17.3 ve 25.95 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Bu dozlarda bileşik, hücrelerde 24 saatlik inkübasyon sonrasında sırasıyla % 29.63, 40.56 ve 53.25, 48 saatlik inkübasyon sonrasında % 25.13, 38.65 ve 60.13 DNA inhibisyonuna neden olmuştur. Süre arttığında % inibisyonda artış gerçekleşmiştir.

Bileşik 7'nin çalışıldığı dozlar 6.5, 13 ve 19.5 $\mu\text{g/mL}$ 'dir. Bileşik 24 saatlik inkübasyondan sonra % 30.07, 38.11 ve 50.88; 48 saatlik inkübasyondan sonra 27.37, 80.51 ve 88.72'lik inhibisyona neden olmuştur.

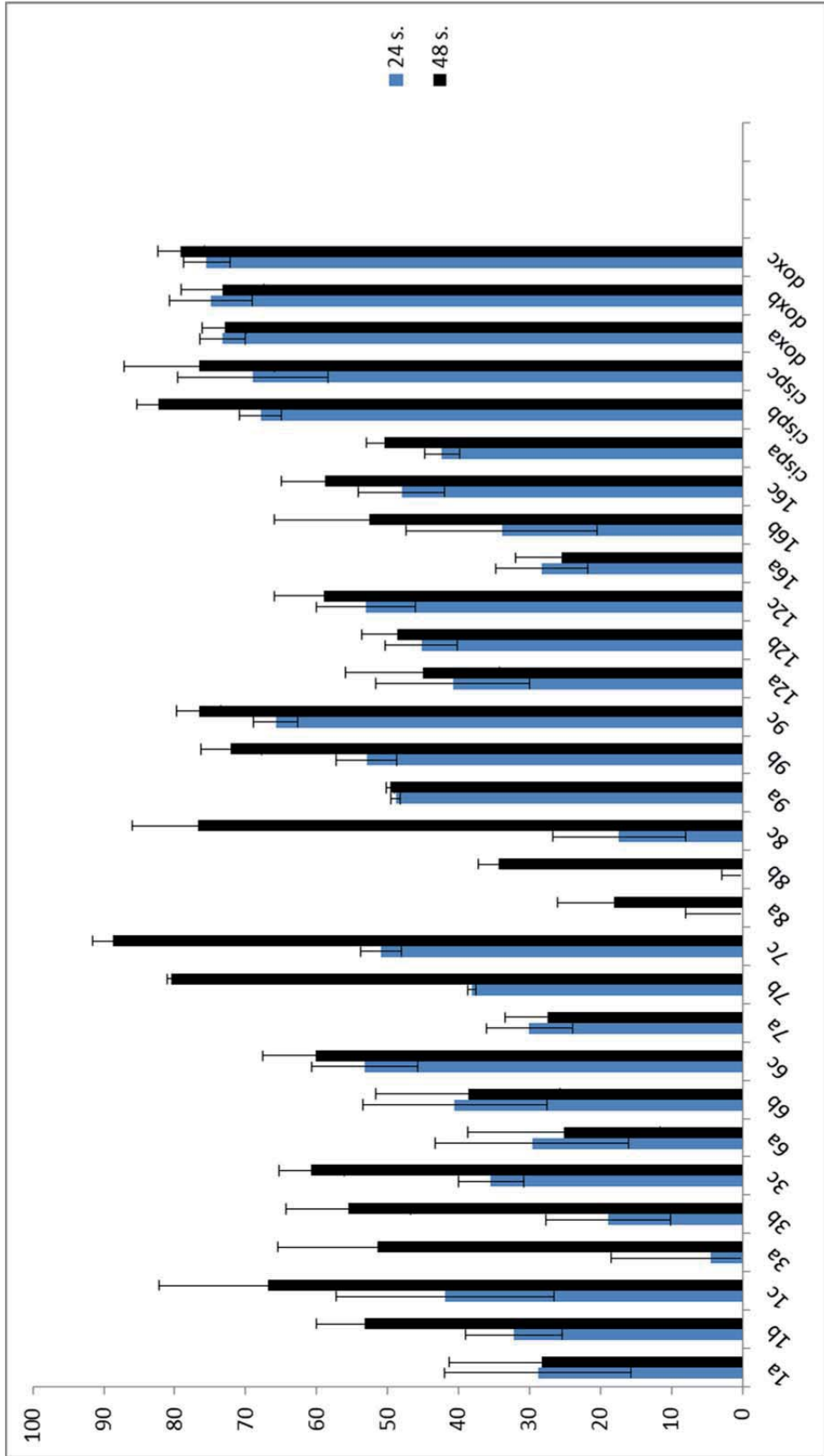
Bileşik 8, 11.35 $\mu\text{g/mL}$ ve 22.7 $\mu\text{g/mL}$ dozda 24 saatlik inkübasyondan sonra herhangi bir etki göstermemiştir. 48 saatlik inkübasyondan sonra ise sırasıyla % 18.17 ve 34.27'lik inhibisyon yaptığı gözlenmiştir. 34.05 $\mu\text{g/mL}$ dozda ise % 17.37 ve 76.66 DNA inhibisyonu yapmıştır.

Bileşik 9'un çalışılan dozları 7.65, 15.3 ve 22.95 $\mu\text{g/mL}$ olup, hücrelerle 24 saatlik inkübasyonu sonucu sırasıyla % 48.86, 52.94 ve 65.73; 48 saat sonrasında ise % 49.61, 72.08 ve 76.60'lık DNA inhibisyonu yaptığı gözlenmiştir.

Bileşik 12, 6.9 $\mu\text{g/mL}$ dozda 24 ve 48 saatlik inkübasyon sonrasında % 40.82 ve 45.05'lik inhibisyon; 13.8 $\mu\text{g/mL}$ dozda % 45.22 ve 48.57'lik inhibisyon; 20.7 $\mu\text{g/mL}$ dozda % 53.12 ve 59.02 inhibisyon sağlamıştır.

Bileşik 16, 19.85, 39.7 ve 59.55 $\mu\text{g/mL}$ dozlarda test edilmiştir. Bileşiğin MCF-7 hücreleri ile 24 saatlik inkübasyonu sonrasında % 28.23, 33.90 ve 48.04; 48 saatlik inkübasyonu sonrasında % 25.49, 52.53 ve 58.89'lik inhibisyon değerleri bulunmuştur.

Genel olarak değerlendirecek olursak, bileşiklerin MCF-7 hücreleri ile 48 saatlik inkübasyonu sonrasında IC_{50} dozlarında standart maddeler kadar olmamasına rağmen yüksek antiproliferatif etki gösterdiği gözlenmiştir. Bileşik 6, 8 ve 12'nin bu konsantrasyonlarda DNA inhibisyonu % 48'in altında kalırken diğer test bileşiklerinin inhibisyonu % 80.51'e kadar çıkmıştır. 24 saatlik inkübasyon sonuçlarına göre antiproliferatif etki sadece 9 nolu bileşikte % 50'nin üstüne çıkmıştır. Zamana bağımlı olarak % inhibisyonda en fazla artış gösteren bileşikler 3 ve 7 nolu bileşiklerdir. Test edilen bütün bileşikler arasından en fazla 7 nolu, en az 3 nolu bileşiğin DNA inhibisyonuna neden olduğu tespit edilmiştir.



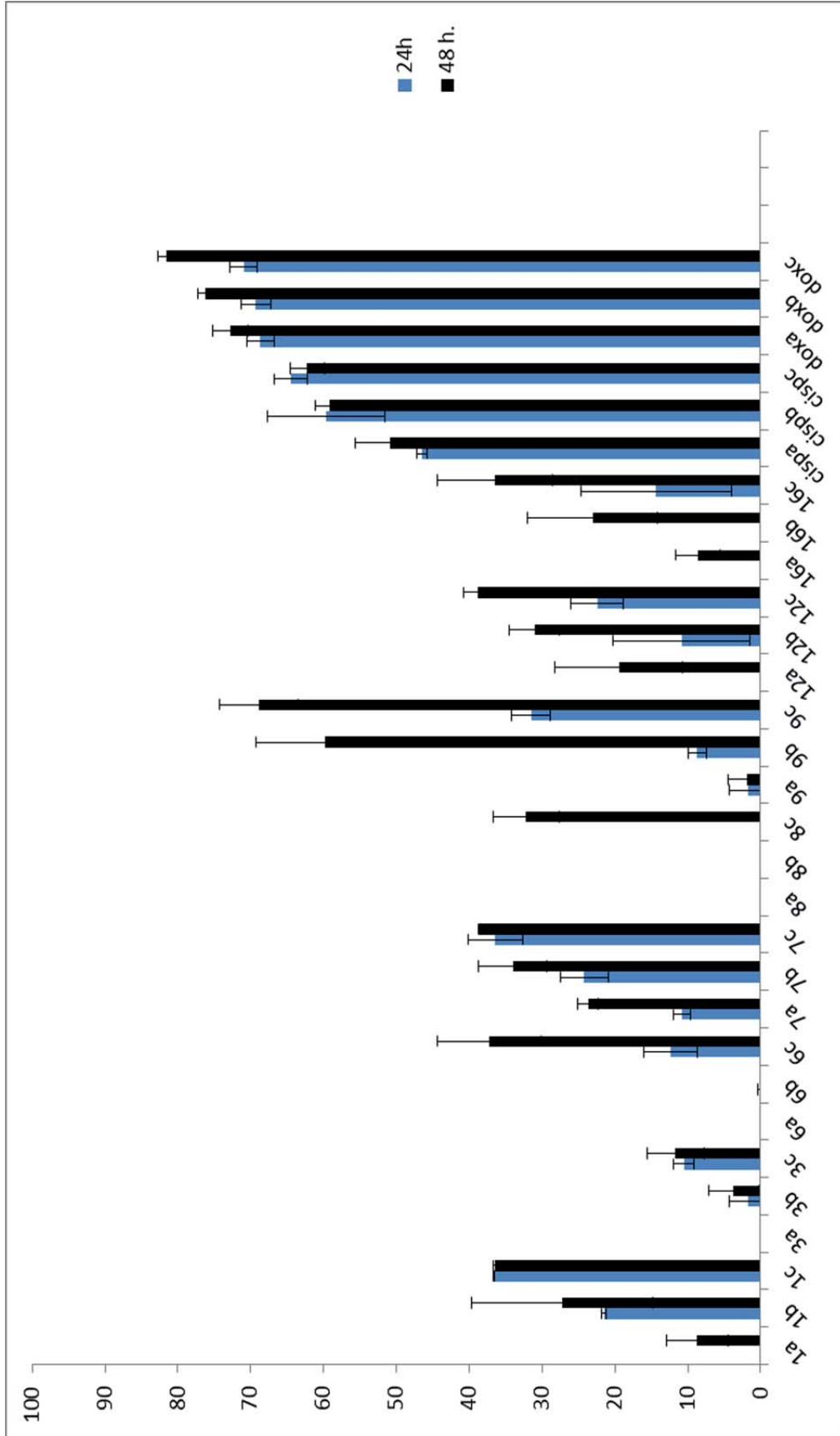
Şekil 158. Bileşiklerin MCF-7 Hücreleri Üzerinde % DNA Sentez İnhibisyonu

Şekil 159, bileşik 1, 3, 6, 7, 8, 9, 12, 16 ve standart maddeler olan Cisplatin ve Doksorubisin'in A549 hücreleri üzerine % DNA sentez inhibisyonunu göstermektedir. Deneylerde kullanılan dozlar farklılık göstermektedir. Cisplatin ve Doksorubisin için çalışılan dozlar sırasıyla alt doz $IC_{50}/2$ değerleri olan 8.5 ve 8.67 $\mu\text{g/mL}$; ara doz IC_{50} değerleri 19 ve 17.33 $\mu\text{g/mL}$; üst doz $IC_{50}/2+IC_{50}$ değerleri olan 27.5 ve 26 $\mu\text{g/mL}$ 'dir.

Bileşiklerin A549 hücreleri üzerindeki antiproliferatif etkilerinin araştırılması amaçlanarak yapılan testler sonucu bileşiklerimize en dirençli tümör hücresinin A549 olduğu tespit edilmiştir. Bileşik 1, 3, 6 ve 8'in A549 hücrelerine karşı etki gösteremediği, bileşik 7, 12 ve 16'nın da bu hücre dizisine karşı düşük antiproliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir. Sadece diğer hücreler üzerinde de yüksek antiproliferatif etkisi tespit edilen bileşik 9'un, bu hücrenin büyümesini % 50'nin üzerinde inhibe ettiği görülmüştür. Bileşik 9'un, A549 hücreleri ile 48 saatlik inkübasyonu sonrası; 15.66 ve 23.49 $\mu\text{g/mL}$ dozlarda % 59.82 ve 68.86'lük DNA inhibisyonu, Cisplatin'in ise 19 $\mu\text{g/mL}$ dozda % 59.23; 27.5 $\mu\text{g/mL}$ dozda % 62.26 inhibisyon yaptığı belirlenmiştir. Bu değerlere göre bileşik 9'un A549 hücrelerine karşı Cisplatin'den daha fazla antiproliferatif etkisinin olduğu görülmektedir.

Bütün test edilen bileşikler ve hücreler üzerinde değerlendirme yapılacak olursa; bileşiklerin en fazla MCF-7, daha sonra C6 ve son olarak A549 hücrelerine karşı antiproliferatif etkileri görülmektedir. Bileşikler arasında 9'un üç hücre tipine, 6 ve 7'nin C6 ve MCF-7 hücrelerine belirgin antiproliferatif etki gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu üç bileşiğin de dördüncü konumundan süstitüe fenil halkası taşıdığı dikkat çekmiştir. 4-metil, 4-metoksi ve 4-kloro süstitüentlerinin antiproliferatif etkiyi pozitif yönde destekledikleri belirlenmiştir.



Şekil 159. Bileşiklerin A 549 Hücreleri Üzerinde % DNA Sentez İnhibisyonu

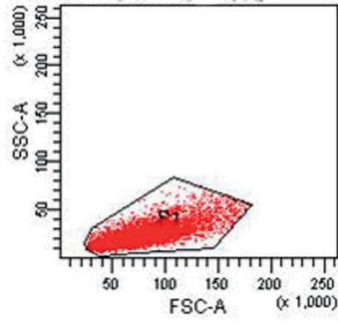
Akım Sitometrisi ile Apoptozis Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hem MTT deneyi hem de hücre çoğalma deneyi sonucunda elde edilen bulgular, sentez bileşiklerinin C6 ve MCF-7 hücreleri üzerinde A549 hücrelerine kıyasla daha yüksek antikanser aktivite gösterdiğini ortaya çıkarmıştır. Bu nedenle apoptozun saptanması, MTT sonucunda diğer bileşiklere kıyasla önemli ölçüde sitotoksiste göstermiş olan bileşik 6, 7, 9 ve 12 için C6 ve MCF-7 hücreleri üzerinde gerçekleştirilmiştir. Akım sitometrine göre apoptotik DNA yüzdesi; analiz edilen bileşik 6, 7, 9 ve 12'nin, IC₅₀ değerlerindeki dozları ile C6 ve MCF-7 hücreleri ile 24 saat inkübasyonu sonrasında Anneksin V ve PI gibi floresan veren boyalar kullanılarak canlı, erken apoptotik, geç apoptotik ve nekrotik hücre yüzdeleri ölçülerek belirlenmiştir. Yönteme göre normal hücrelerde hücre zarının sitoplazmik yüzünde bulunan fosfatidilserinin (PS) apoptozise giren hücrelerde, hücre zarının dış yüzüne transloke olmasıyla PS'ler Anneksin V kullanılarak görünür hale getirilir. Ölü hücrelerde oluşan floresans ölçülerek de apoptotik hücre oranı tespit edilir. Nekrozis ise membran bütünlüğü bozulmuş ölü hücrelerin Propidyum İyodür ile verdiği floresansın ölçülmesi esasına dayanır (Ulukaya, 2003).

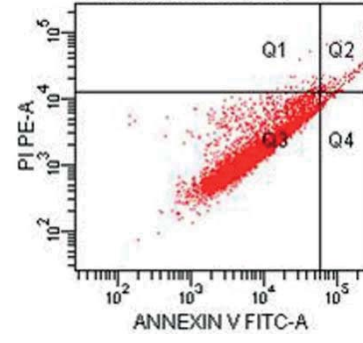
Bileşiklerin C6 hücreleri üzerindeki akım sitometrisi analiz sonuçlarına göre standart madde olarak kullanılan Cisplatin C6 hücrelerinde erken ve geç olmak üzere toplam % 17.8'lik apoptoza neden olmuştur (**Şekil 160**). Test bileşikleri olan bileşik 6, 7, 9 ve 12'ye ait apoptotik hücre yüzdeleri sırasıyla % 10.2, % 13.0, % 3.3 ve % 20.5 olarak ölçülmüşken; nekrotik hücre yüzdeleri % 1.4, 1.1, 26.0 ve 1.1 (**Çizelge 3**) olarak bulunmuştur. C6 hücrelerindeki analiz sonuçlarına göre bileşik 6, 7 ve 12'nin hücrelerde apoptotik ölüm mekanizmasını tetikleyerek, bileşik 9'un ise nekrotik yoldan hücreleri ölüme götürdüğü tespit edilmiştir. Ayrıca bileşik 12'nin apoptotik etkisinin Cisplatin'den daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Çizelge 3. C6 Hücreleri Akım Sitometri Analiz Sonuçları

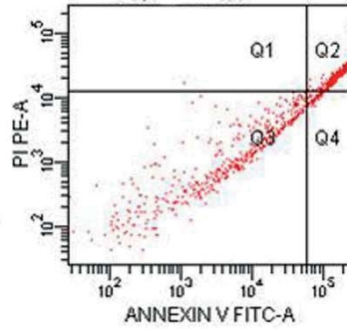
Gruplar	% Canlı	% Erken apoptotik	% Geç apoptotik	% Nekrotik
Kontrol	95.4	1.2	2.7	0.8
Cisplatin	81.9	5.0	12.8	0.3
Bileşik 6	88.5	4.6	5.6	1.4
Bileşik 7	85.9	4.7	8.3	1.1
Bileşik 9	70.7	0.0	3.3	26.0
Bileşik 12	78.4	6.0	14.5	1.1



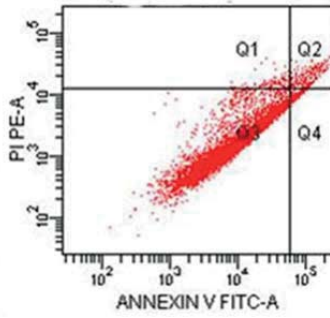
C6 kontrol



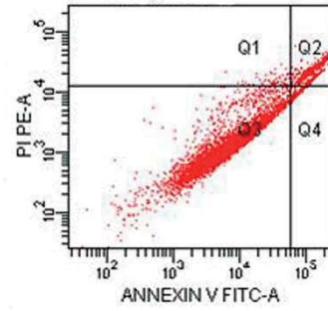
C6 kontrol



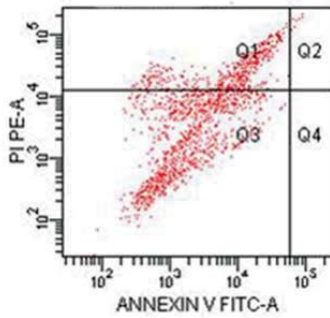
C6 Cisplatin



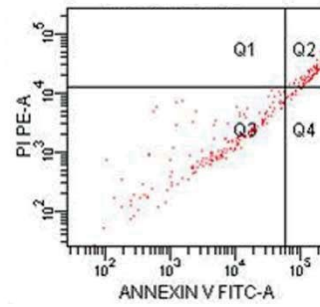
C6 6. Bileşik



C6 7. Bileşik



C6 9. Bileşik



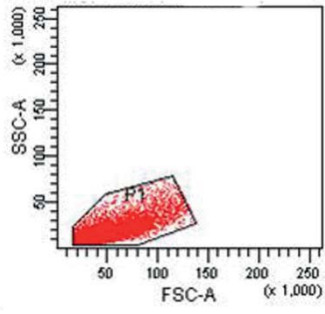
C6 12. Bileşik

Şekil 160. C6 Hücrelerinin Akım Sitometrisi ile Analiz Sonuçları

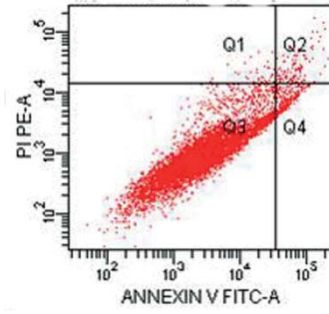
MCF-7 hücreleri, bileşik 6, 7, 9 ve 12'nin IC₅₀'deki konsantrasyonları ile 24 saat inkübe edildikten sonra canlı, erken apoptotik, geç apoptotik ve nekrotik hücre yüzdeleri bulmak amacıyla Anneksin V ve PI kullanılarak akım sitometri ile analiz edilmiştir (**Şekil 161**). Erken ve geç apoptotik hücre yüzdeleri sırasıyla % 22.1, % 7.2, % 9.1 ve % 6.8 olarak (**Çizelge 4**) ölçülmüştür. Cisplatin ise MCF-7 hücrelerinde % 34.5 lik apoptoza neden olmuştur. Analiz sonuçlarına göre bileşik 6 ve 9'un hücrelerde apoptotik ölüm mekanizmasını tetiklediği aynı zamanda Cisplatin'den daha az apoptoza neden olduğu tespit edilmiştir.

Çizelge 4. MCF-7 Hücreleri Akım Sitometrisi Analiz Sonuçları

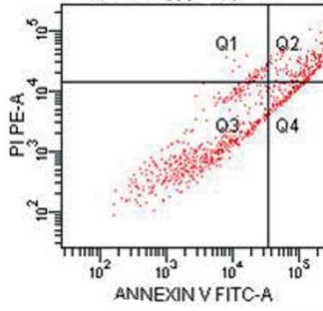
Gruplar	% Canlı	% Erken apoptotik	% Geç apoptotik	%Nekrotik
Kontrol	92.1	5.0	2.0	0.9
Cisplatin	61.8	13.8	20.7	3.8
Bileşik 6	76.5	13.6	8.5	1.5
Bileşik 7	91.6	4.6	2.6	1.1
Bileşik 9	89.7	5.6	3.5	1.3
Bileşik 12	92.3	4.2	2.6	0.9



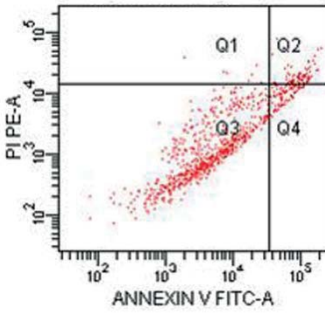
MCF 7 kontrol



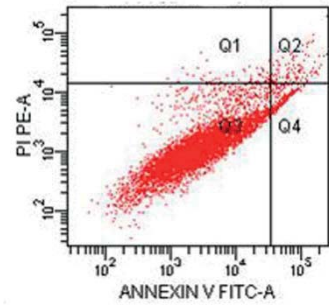
MCF 7 kontrol



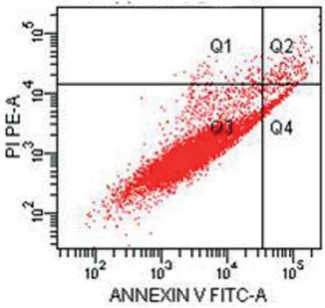
MCF 7 Cisplatin



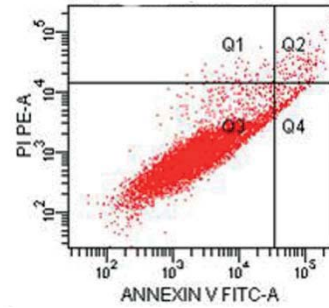
MCF 7 6. Bileşik



MCF 7 7. Bileşik



MCF 7 9. Bileşik



MCF 7 12. Bileşik

Şekil 161. MCF-7 Hücrelerinin Akım Sitometrisi Analiz Sonuçları

SONUÇ ve ÖNERİLER

Bu çalışma sonucu, benzimidazol halkası taşıyan onaltı adet orijinal bileşik sentezlenmiş ve bileşiklerin antikanser etkileri incelenmiştir. Özel bir yöntem olan Willgerodt-Kindler reaksiyonu ile elde edilen 2-[(morfolin-4-il) tiyoksometil]benzimidazol bileşiği, farklı fenasil bromür türevleriyle reaksiyona sokularak sonuç bileşiklerine ulaşılmıştır. Sonuç bileşiklerinin yapıları, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, FT-IR ve MS spektroskopisi kullanılarak aydınlatılmıştır.

Beyin, meme ve akciğer kanser hücreleri üzerinde antikanser aktivitesi incelenen bileşiklerin meme ve beyin kanser hücrelerine karşı daha aktif olduğu tespit edilmiştir. Bileşiklerden 4-klorofenil süstitüenti taşıyan bileşik 9 dışında akciğer kanseri hücrelerine etkili olan bileşik bulunmamaktadır. Kanserli hücrelerden bileşiklerimize en dirençli olan A549, daha sonra C6 ve son olarak da MCF-7 hücreleri olduğu görülmüştür. IC₅₀ değeri C6 hücrelerine karşı 9.33 µg/mL, A549 hücrelerine karşı 15.66 µg/mL bulunan bileşik 9'un bu hücrelere karşı standart maddeler olan Cisplatin ve Doksorubisin'den daha sitotoksik olduğu görülmüştür.

DNA sentez inhibisyonu çalışmasına göre bileşik 6 ve 7'nin MCF-7 ve C6 hücreleri üzerinde, bileşik 9'un ise üç hücre tipi üzerinde inhibisyon yaptığı ve bu inhibisyonun zamana bağlı olarak arttığı gözlenmiştir. Bileşiklerden sitotoksiteleri yüksek olan dört tanesi C6 ve MCF-7 hücreleri üzerinde akım sitometrisi ile analiz edilmiş, bu çalışmaya göre C6 tümör hücreleri bileşik 6, 7 ve 12 ile apoptotik yoldan, 9 ile nekrotik yoldan öldürüldüğü tespit edilmiştir. MCF-7 hücrelerini ise bileşik 6 ve 9'un apoptotik yoldan öldürdüğü görülmüştür. Antikanser aktivite sonuçlarına göre en etkili bileşiklerin 4-metil, 4-metoksi, 4-kloro ve 3,4-dimetoksi fenil yapısı taşıyan türevler olduğu tespit edilmiştir. Buna göre çalışılan bileşiklerden fenil halkası üzerindeki dördüncü konumdan bağlı metoksi ve kloro süstitüentlerinin antikanser aktiviteyi pozitif yönde arttırdığı tespit edilmiştir.

Bu çalışma ile 1-(2-aril-2-okzoetil)-2-süstitüe benzimidazol türevlerinin antikanser etkili bileşikler olduğu bir kez daha görülmüştür. Benzimidazol halkasının 2. konumundan tiyomorfolinit yapısı ile süstitüe edilmesi aktivite artışına belirgin bir katkıda bulunmamıştır.

İleriki çalışmalarımızda antikanser aktivitesi olabileceği düşünülen ikinci konumundan farklı amit ve tiyoamit grupları ile süstitüe edilmiş 1-(2-aril-2-okzoetil)benzimidazol türevlerinin sentezlenmesi amaçlanmaktadır. Ayrıca yapıdaki aril üzerinde süstitüent çeşitlemesi de bu çalışma ile belirlenmiş olan aktiviteyi artırıcı kloro ve metoksi grupları ile yapılması düşünülmektedir.

KAYNAKLAR

Abdel-hafez, A.A., Benzimidazole condensed ring systems: New synthesis and antineoplastic activity of substituted 3,4-dihydro- and 1,2,3,4-tetrahydro-benzo[4,5]imidazo[1,2]pyrimidine derivatives, Arch. Pharm. Res., 30, 678-684 (2007).

Abu Mohsen, U., Bazı 1-Metilen-2,3-Diaril-1,2-Dihidropirazino[1,2-a]benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (1999).

Aghapoor, K., Darabi, H.R., Tabar-Heydar, K., The different, but interesting behaviors of benzyl systems in the Willgerodt-Kindler reaction under solvent-free conditions, Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem., 177(5), 1183-1187 (2002).

Aghapoor, K., Darabi, H.R., Tabar-Heydar, K., Nakhhab, L., Synthesis of aliphatic thiomorpholides by Willgerodt-Kindler reaction under solvent-free conditions, Sulfur Lett., 25(6), 259-261 (2002).

Aghapoor, K., Mohsenzadeh, F., Khanalizadeh, G., Darabi, H.R., The Willgerodt-Kindler reaction in water: High chemoselectivity of benzaldehydes over acetophenones, Monatsh. Chem., 138(1), 61-65 (2007).

Agrawal, O.P., Organic Chemistry Reactions and Reagent, Goel publishing house, New Delhi, 627-628, 686-715 (1999).

Alama, M.M., Adapaab, R.S., A facile synthesis of phenylacetic acids via Willgerodt-Kindler reaction under PTC condition, Synthetic Commun., 33(1), 59-63 (2003).

Alamgir, M., Black, D.C., Kumar, N., Synthesis, Reactivity and Biological Activity of Benzimidazoles, Top. Heterocycl. Chem., 9, 87-118 (2007).

Alican, F., Kanser, Afa Matbaacılık, İstanbul, 1-88, 1993.

Andrzejewska, M., Pagona, M.A., Meggio, F., Brunati, A.M., Kazimierczuk, Z., Polyhalogenobenzimidazoles: synthesis and their inhibitory activity against casein kinases, Bioorg. Med. Chem., 11, 3997-4002 (2003).

Auwersk, K.V., Frese, E., Chem. Ber., 5-Methyl-7-aminoindazole and 2-methyl-7(4)-aminobenzimidazole 69B, 543 (1926).

Avendano, C., Menéndez, J. C., DNA alkylating agents, Medicinal Chemistry of Anticancer Drugs, Elsevier, Hungary, 139-174, (2008).

Bachman, G.B., Heisey, L., Monomers and polymers: The preparation of vinyl derivatives of five-atom heterocyclic rings, J. Am. Chem. Soc., 71, 1985-1988 (1949).

Bagchi, S., Bendamustine for advanced sarcoma, Lancet Oncol., 8(8), 674-, (2007).

Balçı, M., Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi, ODTÜ yayıncılık, Ankara, 57, 330 (2004).

Baker, J.W., Mechanism of aromatic side-chain reactions with special reference to the polar effects of substituents. IX. The o-effect in the reaction of phenacyl bromides with pyridine, J. Chem. Soc., 445-448, (1938).

Bandgar, P.B., Gawande, S.S., Warangkar, S.C., Totre, J.V., Silica-supported fluoroboric acid (HBF₄-SiO₂) catalyzed highly productive synthesis of thiomorpholides as activators of L-asparaginase as well as the antioxidant agent, Bioorg. Med. Chem., 18(10), 3618-3624 (2010).

Baraldi, P.G., Bovero, A., Fruttarolo, F., Preti, D., Tabrizi, M.A., Pavani, M.G., Romagnoli, R., DNA minor Groove binders as potential antitumor and antimicrobial agents, Med. Res. Rev., 24, 475-528 (2004).

Basavaraja, H.S., Jayadevaiah, K.V., Mumtaz, M.H., Vijay-Kumar, M.M., Padmashali, B., Synthesis of novel piperazine and morpholine linked substituted pyrimidine derivatives as antimicrobial agents, J. Pharm., Sci. Res., 2(1), 5-12 (2010).

Baselga, J., Albanell, J., Ruiz, A., Lluch, A., Gascón, P., Guillém, V., González, S., Sauleda, S., Marimón, I., Taberero, J.M., Koehler, M.T., Rojo, F., Phase II and tumor pharmacodynamic study of Gefitinib in patients with advanced breast cancer, J. Clin. Oncol., 23(23), 5323-5333 (2005).

Batjargal, S., Wang, Y.J., Goldberg, J.M., Wissner, R.F., Petersson, E.J., Native chemical ligation of thioamide-containing peptides: Development and application to the synthesis of labeled α -synuclein for misfolding studies, *J. Am. Chem. Soc.*, Article in press, doi.org/10.1021/ja2113245, (2012).

Bielawski, K., Wołczyński, S., Bielawska, A., Inhibition of DNA topoisomerase I and II, and growth inhibition of MDA-MB-231 human breast cancer cells by bis-benzimidazole derivatives with alkylating moiety, *Pol. J. Pharmacol.*, 56 (3), 373-378 (2004).

Biron, K.K., Maribavir: A novel benzimidazole ribonucleoside for the prevention and treatment of cytomegalovirus diseases, *Antiviral Drug Strategies*, Clarq, E.D. (Ed), Wiley Publications, Weinheim, 209-226 (2011).

Bloom, A., Day, A.R., The preparation of 2-alkylaminobenzimidazoles, *J. Org. Chem.*, 4, 14-19 (1939).

Bougrin, K., Loupy, A., Petit, A., Daou, B., Soufiaoui, M., Nouvelle voie de synthèse des 2-trifluorométhylarylimidazoles sur montmorillonite K10 en milieu sec sous micro-onde, *Tetrahedron*, 57, 163-168 (2001).

Bozkurt, A., Antineoplastik ilaçlar, *Farmakoloji Ders Kitabı*, Gazi Yayınları, Ankara, 625-634 (2000).

Budow, S., Kozłowska, M., Gorska, A., Kazimierczuk, Z., Eickmeier, H., La Colla, P., Gosselin, G., Seela, F., Substituted benzimidazoles: antiviral activity and synthesis of nucleosides, *Arkivoc*, iii, 225-250 (2009).

Bulatov, P.V., Ermakov, A.S., Tartakovsky, V.A., Synthesis of 2-substituted morpholines from dihydroxyalkylsulfamates, *Russ. Chem. Bull.*, 48(11), 2100-2102 (1999).

Buu-Hoi, Ng.Ph., Xuong, Ng.D., Khoi, Ng. H., Three new analogs of chloramphenicol, *J.Chem. Soc.*, 255-257 (1951).

Büyükbingöl, E., *Farmasötik Kimya-II 2009 Güz Yarıyılı Ders Notları*, *Kanser ve Antikanser İlaçlar ve Kemoterapi*, sayfa 7. (http://medisinalkimya.net/jlms/docs/0003_91995896dc7b3bd3284bebebf0600d15.pdf)

Canda, M.Ş., İnsan ve Kanser, Sivas Kanser Savaş Derneği Yayınları No:2, Sivas, 1-20, 1981.

Carbonari, M., Tedesco, T., Fiorilli, M., A unified procedure for conservative (morphology) and integral (DNA and immunophenotype) cell staining for flow cytometry, *Cytometry*, 44, 120-125 (2001).

Carmack, M., DeTar, D.F., Willgerodt reaction. III. Amides from acetylenes and olefins; studies relating to the reaction mechanisms, *J. Am. Chem. Soc.*, 68, 2029-2933 (1946).

Chande, M.S., Thakkar, N.V., Patil, D.V., Synthesis and antimicrobial activity of bis[6-phenyl-4-methyl-3-substituted-pyrazo[4,5-d] pyrazol-1-yl]thioketones, *Acta Pol. Pharm.*, 56(3), 207-210 (1999).

Chang, C.S., Guh, J.H., Teng, C.M., Pan, S.L., Chang, W.L., Liu, J.F., Chang, K.W., Kuo, S.C., Benzimidazole compounds and their use as anticancer agents, US, 0179147 (2010).

Chaudhary, M., Pareek, D., Pareek, P.K., Kant, R., Ojha, G.K., Pareek, A., Synthesis of some new biologically active benzothiazole derivatives containing benzimidazole and imidazoline moieties, *Bull. Korean Chem. Soc.*, 32(1), 131-136, (2011).

Choudhary, A., Raines, R.T., An Evaluation of Peptide-Bond Isosteres, *ChemBioChem*, 12, 1801 – 1807 (2011).

Clemons, K.V., Stevens, D.A., Efficacies of two novel azole derivatives each containing a morpholine ring, UR-9746 and UR-9751, against systemic murine coccidioidomycosis, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 41(1), 200-203 (1997).

Corrigan, J.R., Sullivan, M., Bishop, H.W., Ruddy, A.W., Substituted 1-phenyl-2-alkylaminoethanols and propanols, *J. Am. Chem. Soc.* 75, 6258-60 (1953).

Cowper, R.N., Davidson, L.H., α -Bromoacetophenone, *Org. Syn. Coll. Vol.*, 2, 480-482 (1943).

Darabi, H.R., Aghapoor, K., Tajbakhsh, M., Extension of the Willgerodt—Kindler reaction: Protected carbonyl compounds as efficient substrates for this reaction, *Tetrahedron Lett.* 45(21), 4167-4169 (2004).

Debarre, F., Jeanmart, C. Simon, P.E., 2,3,5,6-Tetrahydroimidazo[2,1-b]thiazoles, *Ger. Offen.* DE 2359864, (1974).

Delgado, J.N., Remers, W.A., Witson And Gisvold's Textbook Of Organic Medicinal And Pharmaceutical Chemistry, 9th Ed., Lippincott, J. B., 313-358 1991.

Demirayak, Ş., Biyolojik Aktifliği olan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Fiziksel Sabitlerinin Saptanması ve Değerlendirilmesi, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (1985).

Demirayak, Ş., Abu Mohsen, U., Anticancer and anti-HIV activities of some pyrido/pyrazino-benzimidazole derivatives, *Acta Pharm. Turc.*, 41, 9-12 (1998).

Demirayak, Ş., Abu Mohsen, U., Karaburun, A.Ç., Synthesis and anticancer and anti-HIV testing of some pyrazino[1,2-a]benzimidazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 37, 255-260 (2002).

Demirayak, Ş., Kayagil, İ., Synthesis of some 6,8-diarylimidazo[1,2-a]pyrazine derivatives by using either reflux or microwave irradiation method and investigation of their anticancer activities, *J. Heterocyclic Chem.*, 42, 319-325 (2005).

Dillman, R.O., Ryan, K.P., Dillman, J.B., Shawler, D.L., Maguire, R., WY 18,251 (Tilomisole), an analog of levamisole: tolerability, and immune modulating effects in cancer patients. *Mol. Biother.*, 4, 10–14, (1992).

Doadrio-Villarejo, A.L., Ragel, C.V., Pérez-Cuevas, G., Cyclohexylamine and morpholine adducts of oxovanadium(IV) dithiocarboxylates, *Synth. React. Inorg. Met.Org. Chem.*, 23(6), 949-962 (1993).

Dolinkin, A.O., Chernov'yants, M.S., Structure of chemical compounds, methods of analysis and process control analysis of thyrostatic heteroaromatic thioamides (review), *Pharm. Chem. J.*, 44(2), 99-106 (2010).

Durand, R.E., Olive, P.L., Cytotoxicity, mutagenicity and DNA damage by Hoechst 33342, *J. Histochem. Cytochem.* 30, 111-116 (1982).

Duan, G-Y., Sun, Y-W., Liu, J-Z., Zhao, G-L., Zhang, D-T., Wang, J-W., Microwave-mediated one-step synthesis of bis(heteroaryl-2-yl)methanes from o-diaminoaromatics and malonamide under solvent-free conditions, *J. Chin. Chem. Soc.*, 53, 455-458 (2006).

Elderfield, R.C., Kreysa, F.J., The reaction of o-phenylenediamine and of 8-amino-1,2,3,4-tetrahydroquinoline derivatives with carbonyl compounds, *J. Am. Chem. Soc.*, 70, 44-48 (1948).

Elderfield, R.C., Mc Carthy, J.R., The reaction of o-phenylenediamine with carbonyl compounds, aliphatic ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 975-984 (1951).

Ellzey, S.E., Mack, C.H., Interaction of phenyl isocyanate and related compounds with sodium borohydride, *J. Org. Chem.*, 28, 1600-1604 (1963).

Erdik, E., *Organik Kimyada Spektroskopik Yöntemler*, Fersa Matbaacılık San. Tic. Ltd. Şti., Ankara, 183-402 (1993).

Erdtman, H., Leopold, B., Aromatic keto and hydroxy polyethers as lignin models, *Acta Chem. Scand.*, 3, 1358-1374 (1949).

Ertan, M., *Antikanser ilaçlar*, *Farmasötik Kimya*, Bilgin, A.A., Şafak, C., (Ed), Gazi Yayınları, Ankara, 1213-1258 (2004).

Evans, W.L., Brooks, B.T., , Oxidation of metanitrobenzoyl carbinol, *J. Am. Chem. Soc.*, 30, 404-412 (1908).

Fenichel, R.L., Gregory, F.J., Alburn, H.E., Anti-tumour and anti-metastatic activity of 3-(p-chlorophenyl)-2,3-dihydro-3-hydroxythiazolo[3,2-a]-benzimidazole-2-acetic acid (WY-13,876), *Br. J. Cancer*, 33, 329 (1976).

Foye, W.O., *Cancer Chemotherapeutic Agents*, American Chemical Society, Washington DC, 1-212, 1995.

Foye, W.O., Lemke, T.L., Williams, D.A., *Principles Of Medicinal Chemistry*, 4th Ed., Williams And Wilkins, London, 822-845, 1995.

Franzone, J.S., Cirillo, R., Reboani, M.C., Torrielli, M.V., Pernigotti, L.M., Effect of teomorfolin [N-(7'-theophylline acetyl)morpholine], a new drug, on dislipidemic conditions induced in the rat, *Drugs Exp. Clin. Res.*, 14(5), 347-54 (1988).

Galal, S.A., Hegab, K.H., Hashem, A.M., Youssef, S.N., Synthesis and antitumor activity of novel benzimidazole-5-carboxylic acid derivatives and their transition metal complexes as topoisomerase II inhibitors, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 5685-5691 (2010).

Galal, S.A., Abdelsameia, A.S., Rodriguezb, M.L., Kerwinb, S.M., El Diwania, E.I., Synthesis and studying the antitumor activity of novel 5-(2-methylbenzimidazol-5-yl)-1,3,4-oxadiazole-2(3H)-thiones, *Eur. J. Chem.* 1(2), 67-72 (2010).

Garuti, L., Roberti, M., Malagoni, M., Rossi, T., Castelli, M., Synthesis and antiproliferative activity of some benzimidazole-4,7-diones derivatives, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 10, 2193-2195 (2000).

Gelbord, A., Hirschberg, E., Diverse systems for cancer chemotherapy screening. I. Summary of results and general correlations, 1-13, (1955),

Gellis, A., Kovacic, H., Boufatah, N., Vanelle, P., Synthesis and cytotoxicity evaluation of some benzimidazole-4,7-dione as bioreductive anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 43, 1858-1864 (2008).

Gerhardt, G. A., Castle, R.N., 2-(2-Mercaptoethyl)benzimidazoles, *J. Heterocyc. Chem.* 2(3), 306-307 (1965).

Goh, K.L., Khng, H.H., Sabanayagam, V.M., Bahru, J., Sangthongpitag, K., Stunkel, W., Tan, Y.C., Wood, J.M., Combination of benzimidazole anti-cancer agent and a second anti-cancer agent, US patent, 0098691 (2010).

Grimmett, M.S., Imidazoles and their Benzo Derivatives: (i) Structure, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry (CD-ROM)*, Eds Katritzky, A.R., Rees, C.W., Pergamon, Oxford, 354, 1998.

Guo, H., Zhang, G., Zhang, T., He, X., Wu, Z., Xiao, Y., Pan, Y., Qiu, G., Liu, P., Hu, X., Synthesis, characterization and biological evaluation of some 16 β -azoly-

3 β -amino-5 α -androstane derivatives as potential anticancer agents, Eur. J. Med. Chem. 46, 3662-3674 (2011).

Guyton, A.C., Hall, J.E., Tibbi Fizyoloji, Çev. Ed. Çavuşoğlu, H., Çağlayan-Yeğen, B., Nobel Matbaacılık, Ankara, 1-78, 2006.

Hao, D., Rizzo, J.D., Stringer, S., Moore, R.V., Marty, J.V., Dexter, D.L., Mangold, G.L., Camden, J.B., Von Hoff, D.D., Weitman, S.D., Preclinical antitumor activity and pharmacokinetics of methyl-2-benzimidazolecarbamate (FB642), Invest. New drugs, 20, 261-270 (2002).

Hegedüs, A., Hell, Z., Potor, A., Zeolite-catalyzed environmentally friendly synthesis of benzimidazole derivatives, Synth. Commun. 36, 3625-3630 (2006).

Hinsberg, O, Koller, P., Action of aldehydes on aromatic orthodiamines, Ber., 29, 1499 (1896).

Hobrecker, F., Reduction-products of nitracetamide compounds Chem. Ber., 5, 920-924 (1872).

Hoffmann, K., Imidazole and its derivatives, Interscience Publishers, , INC, New York, 1953.

Hranjec, M., Pavlovi, G., Marjanovi, M., Kralj, M., Karminski-Zamola, G., Benzimidazole derivatives related to 2,3-acrylonitriles, benzimidazo[1,2-a]quinolines and fluorenes: Synthesis, antitumor evaluation *in vitro* and crystalstructure determination, Eur. J. Med. Chem., 45, 2405-2417 (2010).

http-1 http://www.turkkanser.org.tr/newsfiles/60turkiye_kanser_istatistikleri-2.pdf

http-2 <http://www.organic-chemistry.org/synthesis/C2S/thioamides.shtm>

http-3 <http://en.wikipedia.org/wiki/Morpholine>

Hughes, G.K., Lions, F., The synthesis of 2-aminomethylbenzimidazole and related substances, J. Proc. Roy. Soc. New South Wales, 71, 209-222 (1938).

Huang, S.T., Hsei, I.J., Chen, C., Synthesis and anticancer evaluation of bis(benzimidazoles), bis(benzoxazoles), and benzothiazoles, *Bioorg. Med. Chem.*, 14, 6106–6119 (2006).

Ibrahim, M.N., Synthesis and characterization of 2-arylbenzimidazoles by reaction of o-nitroaniline and aromatic aldehyde derivatives via reductive cyclization, *Asian J. Chem.*, 19, 2419-2422 (2007).

Imagawa, J., Satoh, K., Taira, N., Cardiac and coronary vasodilator profile of pimobendan, a new cardiotonic drug, revealed by use of isolated, blood-perfused dog heart preparations, *Heart Vessels.*, 3(4), 182-189 (1987).

Ingle, R.G., Magar, D.D., Heterocyclic chemistry of benzimidazoles and potential activities of derivatives, *Int. J. Drug Res. Tech.*, 1(1), 26-32 (2011).

Jacini, G., 8-Aminoquinaldone, *Gaz. Chim. Ital.*, 72, 42-46 (1942).

Jagodziński, S.T., Thioamides as useful synthons in the synthesis of heterocycles, *Chem. Rev.*, 103(1), 197-227 (2003).

Jain, K.S., Shah, A.K., Bariwal, J., Shelke, S.M., Kale, A.P., Jagtap, J.R., Bhosalec, A.V., Recent advances in proton pump inhibitors and management of acid-peptic disorders, *Bio. Org. Med. Chem.*, 15, 1181-1205 (2007).

Jing, X., Zhu, Q., Xu, F., Ren, X., Li, D., Yan, C., Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from esters using microwave conditions, *Synth. Commun.*, 36, 2597-2601 (2006).

Janssen, P.A.J., Potent, new analgesics, tailor-made for different purposes, *Acta Anaesth. Scand.*, 26(3), 262–268 (1982).

Kaboudin, B., Elhamifar, D., Phosphorus pentasulfide: A mild and versatile reagent for the preparation of thioamides from nitriles, *Synthesis* 2, 224-226 (2006).

Kaletka, Z., Makowski, B.T., Soos, T., Dembinski, R., Thionation using fluorosulfuric acid, *Org. Lett.*, 8, 1625-1628 (2006).

Kalirajan, R., Rathore, L., Jubie, S., Gowramma, B., Gomathy, S., Sankar, S., Elango, K., Microwave Assisted Synthesis and Biological Evaluation of Pyrazole Derivatives of Benzimidazoles, *Indian J. Pharm. Educ. Res.*, 44(4), 358-362 (2010).

Kamal, A., Ramulu, P., Srinivas, O., Ramesh, G., Kumar, P.P., Synthesis of C8 ppyrolo[2,1-c][1,4]benzodiazepine-benzimidazole conjugates with remarkable DNA-binding affinity, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 4791-4794 (2004).

Karuvalam, R.P., Siji, M., Divia, N., Haridas, K.R., Tetra butyl ammonium chloride catalyzed synthesis of substituted benzimidazoles under microwave conditions, *J. Korean Chem. Soc.*, 54(5), 589-593 (2010).

Katritzky, A.R., Akhmedov, N.G., Yang, H., Hall, C.D., ^1H and ^{13}C NMR spectra of N-substituted morpholines, *Magn. Reson. Chem.*, 43, 673–675 (2005).

Kazmaier, U., Ackermann, S., *Org. Biomol. Chem.*, A straightforward approach towards thiazoles and endothiopeptides via Ugi reaction, 3, 3184-3187 (2005).

Kayaalp, O., *Rasyonel Tedavi Yönünden Farmakoloji Ders Kitabı*, 10. Baskı, Hacettepe-Taş Yayınevi, Ankara, Cilt I, 372-407, 2002.

Kayagil, İ., Bazı 2,3,6,8-Tetraarilimidazo[1,2-a]Pirazin Türevlerinin Isıtma ve Mikrodalga Işıma Yöntemleri Kullanılarak Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2007).

Kayagil, İ., Demirayak, Ş., Synthesis of some 2,3,6,8-diarylimidazo[1,2-a]pyrazine derivatives by using either reflux or microwave irradiation method and investigation of their anticancer activities, *Turk. J. Chem.*, 35, 13-24 (2011).

Keiser, K., Johnson, C.C., Tipton, D.A., Cytotoxicity of mineral trioxide aggregate using human periodontal ligament fibroblasts, *J. Endod.*, 26, 288-291 (2000).

Kindler, K., Mechanism of chemical reactions. I. Reduction of amides and oxidation of amines, *Liebigs. Ann. Chem.*, 431, 187–207 (1923).

King, F.E., Achenson, R.M., The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenylenediamines and imino-ethers, *J. Chem. Soc.*, 1396-1400 (1949).

Kling, M., Jakobsen, I., Direct application of carbendazim and propiconazole at field rates to the external mycelium of three arbuscular mycorrhizal fungi species: effect on ³²P transport and succinate dehydrogenase activity, *Mycorrhiza* 7, 33–37 (1997).

Koop, E.A., Voest, E.E, Tumor vasculature as a target, *Anticancer Drug Development*, Baguley, B.C., Ker, D.J., (Eds), Academic Press, San Diego, 123-136 (2002).

Kröhnke, F., Theory and practice of the halogenation of active methyl and methylene groups, *Chem. Ber.*, 69B, 921-935 (1936).

Kumar, B.V.S., Vidya, S.D., Kumar, R.V., Bhirud, S.B., Mane, R.B., Synthesis and anti-bacterial activity of some novel 2-(6-fluorochroman-2-yl)-1-alkyl/acyl/aroyl-1H-benzimidazoles, *Eur. J. Med. Chem.*, 41, 599–604 (2006).

Langley, W.D., *p*-Bromophenacyl bromide, *Org. Synt.*, 9, 20, (1929).

Lecha, M., Amorolfine and itraconazole combination for severe toenail onychomycosis; results of an open randomized trial in Spain, *Br. J.Derm.* 145 (S60), 21–26 (2001).

Li, J.L., Willgerodt-Kindler Reaction, *Name Reactions*, Springer, Berlin, 576-577, 2009.

Li, Y., Tan, C., Gao, C., Zhang, C., Luan, X., Chen, X., Liu, H., Chen, Y., Jiang, Y., Discovery of benzimidazole derivatives as novel multi-target EGFR, VEGFR-2 and PDGFR kinase inhibitors, *Bioorg. Med. Chem.*, 19, 4529–4535 (2011).

Lin, S-Y., Isome, Y., Stewart, E., Liu, J-F., Yohannes, D., Yu, L., Microwave-assisted one step high throughput synthesis of benzimidazoles, *Tetrahedron Lett.*, 47, 2883-2886 (2006).

Ling, S., Xin, Z., Qing, Z., Jian-Bing, L., Jin Zhong, J. ve Jian-Xin, F., Synthesis, structure, and biological activity of novel 1H-1,2,4-triazol-1-yl-thiazole derivatives, *Synth. Commun.*, 37, 199–207 (2007).

Lynch, M., Hehir, S., Kavanagh, P., Leech, D., O'Shaughnessy, J., Carty, M.P., Aldabbagh, F., Synthesis by radical cyclization and cytotoxicity of highly potent bioreductive alicyclic ring fused [1,2-a]benzimidazolequinones, *Chem. Eur. J.* 13, 3218-3226 (2007).

Lu, J., Yang, B., Bai, Y., Microwave irradiation synthesis of 2-substituted benzimidazoles using PPA as a catalyst under solvent-free conditions, *Synth. Commun.* 32(24), 3703–3709 (2002).

Luo, Y., Xiao, F., Qian, S., Lu, W., Yang, B., Synthesis and *in vitro* cytotoxic evaluation of some thiazolylbenzimidazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.*, 46, 417-422 (2011).

Lutz, R.E., Allison, R.K., Ashburn, G., Bailey, P.S., Clark, M.T., Codington, J.F., Deinet, A.J., Freek, J.A., Jordan, R.H., Leake, N.H., Antimalarials. α -phenyl- β -dialkylamino alcohols, *J. Org. Chem.*, 12, 617-703 (1947).

Mahammed, K.A., Jayashankara, V.P., Premasai Rai, N., Mohana Raju, K., Arunachalam, P.N., A mild and versatile synthesis of thioamides, *Synlett*, 14, 2338-2340 (2009).

Maksimov, V.I., Priakhina, Z.A., Analogs of steroid hormones. I. Preparation of 3-(4-oxocyclohexyl)-2-methylcyclopentanol, *Zh. Obshch. Khim.*, 28, 246-253 (1958).

Malikova, J., Swaczynova, J., Kolar, Z., Strnad, M., Anticancer and antiproliferative activity of natural brassinosteroids, *Phytochemistry*, 69, 418–426 (2008).

Mann, J., Baron, A., Opoku-Boahen, Y., Johansson, E., Parkinson, G., Kelland, L.R., Neidle, S., A new class of symmetric bisbenzimidazole-based DNA minor groove-binding agents showing antitumor activity, *J. Med. Chem.*, 44, 138-144 (2001).

Matsuno, T., Kato, M., Sasahara, H., Watanabe, T., Inaba, M., Takahashi, M., Yaguchi, S., Yoshioka, K., Sakato, M., Kawashima, S., Synthesis and antitumor activity of benzimidazolyl-1, 3, 5-triazine and benzimidazolylpyrimidine derivatives, *Chem. Pharm. Bull.*, 48(11), 1778-1781 (2000).

McBride, C.M., Renhowe, P.A., Heise, C., Jansen, J.M., Lapointe, G., Ma, S., Pineda, R., Vora, J., Wiesmann, M., Shafer, C.M., Design and structure–activity relationship of 3-benzimidazol-2-yl-1H-indazoles as inhibitors of receptor tyrosine kinases, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 3595–3599 (2006).

Milligan, B., Swan, J.M., Conversion of carbamoylmethyl thioisulfates into thiooxamides; a new variant of the Willgerodt-Kindler reaction, *J. Chem. Soc.*, 2269-2276 (1959).

Moghaddam, F.M., Ghaffarzadeh, M., Microwave-assisted rapid hydrolysis and preparation of thioamides by Willgerodt-Kindler reaction, *Synth. Commun.*, 31(2), 317-321 (2001).

Moghaddam, F.M., Hojabria, L., Dohendoua, M., Microwave-Assisted conversion of nitriles to thioamides in solvent-free condition, *Synthetic Commun.*, 33(24), 4279-4284 (2003).

Moghaddam, F.M., Boinee, H.Z., Taheri, S., Efficient and rapid route to thioamides via modified Willgerodt–Kindler reaction of quinaldine and picolines under microwave irradiation, *J. Sulfur Chemistry*, 25(6), 407-412 (2004).

Mosmann, T., Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays, *J. Immunol. Methods*, 65(1-2), 55-63 (1983).

Narziev, B.N., Nurulloev, M., IR-spectroscopy study of the conformational equilibrium of morpholine molecules, *J. Struct. Chem.*, 27(4), 597-600 (1987).

Navarrete-Vazquez, G., Moreno-Diaz, H., Aguirre-Crespo, F., Leon-Rivera, I., Villalobos-Molina, R., Munoz-Muniz, O., Estrada-Soto, S., Design, microwave-assisted synthesis, and spasmolytic activity of 2-(alkyloxyaryl)-1H-benzimidazole derivatives as constrained stilbene bioisosteres, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 16, 4169-4173 (2006).

Nofal, Z.M., Soliman, A.E., El-Karim, S.S.A., Elzahar, M.I., Srour, A.M., Sethumadhavan, S., Maher, J.T., Novel benzimidazole derivatives as expected anticancer agents, *Acta Pol. Pharm.-Drug Res.*, 68 (4) 519-534 (2011).

Nooshabadi, M., Aghapoor, K., Darabi, H.R., Mojtahedi, M.M., The rapid synthesis of thiomorpholides by Willgerodt-Kindler reaction under microwave heating, *Tetrahedron Lett.*, 40(42), 7549-7552 (1999).

Okamoto, K., Yamamoto, T., Kanbara, T., Efficient synthesis of thiobenzanilides by Willgerodt-Kindler reaction with base catalysts, *Synlett*, 17, 2687-2690 (2007).

Onyewu, C., Blankenship, J.R., Poeta, M.D., Heitman, J., Ergosterol biosynthesis inhibitors become fungicidal when combined with calcineurin inhibitors against *Candida albicans*, *Candida glabrata*, and *Candida krusei*, *Antimicrob. Agents Chemother.*, 47(3), 956-964 (2003).

Özkay, Y., Bazı 2-Süstitüe-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil] Asetamid Türevlerinin Sentezleri ve Antikanser Aktivitelerinin Araştırılması Üzerine Çalışmalar, Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2009).

Pagona, M.A., Meggio, F., Ruzzene, M., Andrzejewska, M., Kazimierczuk, Z., Pinna, L.A., 2-Dimethylamino-4,5,6,7-tetrabromo-1H-benzimidazole: a novel powerful and selective inhibitor of protein kinase CK2, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 321, 1040–1044 (2004).

Parkin, A., Oswald, I.D.H., Parsons, S., Structures of piperazine, piperidine and morpholine, *Acta Cryst.*, B60, 219-227 (2004).

Patel, O.B., Patel, L.J., Microwave assisted synthesis and biological evaluation of benzimidazole derivatives as anticancer agents, *Int. J. Pharm. App. Sciences*, 2 (1), 15-19 (2011).

Pathak, U., Pandey, L.K., Tank, R., Expeditious microwave-assisted thionation with the system $\text{PSCl}_3/\text{H}_2\text{O}/\text{Et}_3\text{N}$ under solvent-free condition, *J. Org. Chem.*, 73, 2890-2893 (2008).

Penieres, C.G., Imelda, B.A., Guadalupe, J.L.J., José, E.G.G., Alvarez, T.C., Synthesis of benzimidazoles in dry medium, *Synth. Commun*, 30(12), 2191-2195 (2000).

Perchard, C., Novan, A., Far-Infrared spectra and hydrogen-bond frequencies of imidazole, *J. Chem. Phys.*, 48, 3079-3084 (1968).

Perry, C.M., Jarvis, B., Linezolid: A review of its use in the management of serious gram-positive infections, *Drugs*, 61(4), 525-551 (2001).

Petrov, K.A., Andreev, L.N., Synthesis of thioamides, *Russ. Chem. Rev.*, 38(1), 21-36 (1969).

Philips, M.A., The formation of 2-substituted benzimidazoles, *J. Chem. Soc.* 2393–2399 (1928).

Platonova, G.N., The search for antitumor preparations in the series of benzimidazole derivatives, *Byull. Eksp. Biol. Med.*, 44(8), 93-5 (1957).

Poupaert, J., Duarte, S., Colacino, E., Depreux, P., McCurdy, C., Lambert, D., Willgerodt-Kindler's microwave-enhanced synthesis of thioamide derivatives, *Phosphorus Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 179(10), 1959-1973 (2004).

Preston, P.N., Smith, D.M., Tennant, G., *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds, Part I and II*, John Wiley and Sons, New York, 1981.

Pratt, W.B., Ruddon, R.W., Ensminger, W.D., Maybaum, J., *The Anticancer Drugs*, 2nd Ed., Oxford Univ. Press, New York, 69-198, 1994.

Purello, G., Willgerodt-Kindler reaction. XI. Reaction of nitriles with thioamines *Gazz. Chim. Ital.*, 95(10), 1089-1095 (1965).

Rastogi, R., Sharma, S. 2-Aminobenzimidazoles in organic syntheses, *Synthesis*, 861-882 (1983).

Roman, G., Vlahakis, J.Z., Vukomanovic, D., Nakatsu, K., Szarek, W.A., Heme oxygenase inhibition by 1-aryl-2-(1*H*-imidazol-1-yl/ 1*H*-1,2,4-triazol-1-yl)ethanones and their derivatives, *Chem. Med. Chem.*, 5(9), 1541-1555 (2010).

Refaat, H.M., Synthesis and anticancer activity of some novel 2-substituted benzimidazole derivatives, *Eur. J. Med. Chem.* 45, 2949-2956 (2010).

Santosh, P.C., Pandeya, S.N., Pathak, A.K., Benzimidazole: A versatile chemical entity, *Int. J. Res. In Ayurveda Pharmacy*, 2 (6), 2011, 1726-1737.

Schwenk, E., Bloch, E., A new modification of Willgerodt's reaction, J. Am. Chem. Soc., 64, 3051-3052, 1942.

Shevchuk, M.I., Dombrovskii, A.V., Preparation of α -monobromomethyl aryl ketones by bromination of methyl aryl ketones in dioxane, Zh. Obshch. Khim., 33 (4), 1135-1136 (1963).

Siddiqui, N., Bhargu, B., Pathak, D., Alam, M.S., Ali, R., Cytotoxicity and enzymes estimation of some newer benzimidazoles, Annals of Biological Research, 2 (3), 194-199 (2011).

Singh, A.K., Lown, J.W., Design, synthesis and antitumor cytotoxicity of novel bis-benzimidazoles, Anticancer Drug Des., 15, 265-275 (2000).

Singh, M., Tandon, V., Synthesis and biological activity of novel inhibitors of topoisomerase I: 2-Aryl-substituted 2-bis-1*H*-benzimidazoles, Eur. J. Med. Chem., 46, 659-669 (2011).

Silverstein, R.M., Webster, F.X., Spectrometric Identification of Organic Compounds, 6th Ed., John Wiley & Sons, New York, 144-216 (1998).

Sloan, J.J, Kewle, R., Microwave spectrum of morpholine, Can. J. Chem., 47, 3453-3462 (1969).

Spasov, A.A., Yozhitsa, I.N., Bugaeva, L.I., Anisimova, V.A., Benzimidazole derivatives: Spectrum of pharmacological activity and toxicological properties (a review), Pharm. Chem. J. 33(5), 232-243 (1999).

Sun, J., Bis-Naphtalimides containing amide ve thioamide linkers as anticancer agents, US, 5206250 (1993).

Tandon, V.K, Kumar, M., BF₃.Et₂O promoted one-pot expeditious and convenient synthesis of 2-substituted benzimidazoles and 1,2,3 and 3,1,5-benzoxadiazepines, Tetrahedron Lett., 45, 4185-4187 (2004).

Thiel, W., Mayer, R., Viola, H., Benzimidazole-2-thiocarboxylic acid derivatives, German Patent, No: 141671 (1980).

Thompson, L.K, Ramaswamy, B.S., Seymour, E.A., Colbat(II) and zinc(II) complexes of the tripod ligands tris(2-benzimidazolylmethyl)amine, Some five-coordinate derivatives and some with mixed stereochemistries, *Can. J. Chem.*, 55, 878-888 (1977).

Thurston, D.E., *Chemistry and pharmacology of anticancer drugs*, CRC Press, New York, 37-125, 2007.

Ulukaya, E., *Apoptozis Ders Notları*, 2003, sayfa 15-18 (http://biyokimya.uludag.edu.tr/apoptozis_ders_notu.pdf).

VanVliet, D.S., Gillespie, P., Scicinski, J.J. Rapid one-pot preparation of 2-substituted benzimidazoles from 2-nitroanilines using microwave conditions, *Tetrahedron Lett.* 46, 6741-6743 (2005).

Varma, R.S., Kumar, D., Microwave-accelerated solvent-free synthesis of thioketones, thiolactones, thioamides, thionoesters, and thioflavonoids, *Org. Lett.*, 1, 697-700 (1999).

Vedula, M.S., Pulipaka, A.B., Venna, C., Chintakunta, V.C., Jinnapally, S., Kattuboina, V.A., Vallakati, R.K., Basetti, V., Akella, V., Rajgopal, S., Reka, A.K., Teepireddy, S.K., Mamnoor, P.K., Rajagopalan, R., Bulusu, G., Khandelwal, A., Upreti, V.V., Mamidi, S.R., New styryl sulfones as anticancer agents, *Eur. J. Med. Chem.*, 38, 811–824 (2003).

Velik, J., Baliharov, V., Fink-Gremmels, J., Bull, S., Lamka, J., Skalov, L., Benzimidazole drugs and modulation of biotransformation enzymes, *Res. Vet. Sci.*, 76, 95–108 (2004).

Walia, R., Hedaitullah, M., Naaz, S.F., Iqbal, K., Lamba, H.S., Benzimidazole derivatives – an overview, *Int. J. Res. Pharm. Chem.*, 1(3), 565-574 (2011).

Wang, F., Langley, R., Gulten, G., Dover, L.G., Besra, G.S., Jacobs, W.R., Sacchettini, J.C., Mechanism of thioamide drug action against tuberculosis and leprosy, *J. Exp. Med.*, 204(1), 73–78 (2007).

Walter, W., Bode, K.D., *Neuere Methoden der präparativen organischen Chemie IV Synthesen von Thiocarbonsäureamiden*, *Angew. Chem.*, 78(10), 517–532 (1966).

Weissermel, K., Arpe, H., Lindley, C.R., Hawkins, S., Oxidation products of ethylene, *Industrial Organic Chemistry*, Wiley, Darmstadt, 159–161, 2003.

West, H., Franklin, W.A., Gumerlock, P.H., Vance, R.B., Lau, D.H.M., Crowley, J.M., Gandara, D.R., Gefitinib (ZD1839) therapy for advanced bronchioloalveolar lung cancer (BAC), *J. Clin. Oncol. (Meeting Abstracts)*, 22 (14suppl 7014) (2004).

Willgerodt, C., Ueberführung von ketonen und aldehyden in säuren und säureamide mittelst gelben schwefelammoniums, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 21(1), 534–536 (1888).

Wei, O., Zhang, S., Gao, J., Li, W., Xu, L., Yu, Z., Synthesis and QSAR studies of novel triazole compounds containing thioamide as potential antifungal agents, *Bioorg. Med. Chem.*, 14(21), 7146–7153 (2006).

White, H.C., Strycker, S.J., Wysong, D.V., Substituted 2-(2-imidazolin-2-ylthio)acetophenones, U.S. 3715367, (1973).

Wolf, M.E., *Burger's Medicinal Chemistry Part II*, 4th Ed., John Wiley and Sons, New York, 2-45, 1979.

Wright, J.B., Chemistry of the benzimidazoles, *Chem. Rev.*, 48, 397-525 (1951).

Yadav, J.S., Reddy, B.V.S., Kondaji, G., Reddy, J.S.S., Nagaiah, K., Chemical, Green protocol for Willgerodt-Kindler transformation using [bmim] BF₄ ionic medium, *Journal of Molecular Catalysis. A*, 266(1-2), 1381-1169 (2007).

Yarovenko, V.N., Polushina, A.V., Levchenko, K.S., Zavarzin, I.V., Krayushkin, M.M., Kotovskaya, S.K., Charushin, V.N., Synthesis of fluorine-containing analogs of ellipticine and other heterocycles from 2-Nitro-and 2-amino-4,5-difluoroanilines, *Russ. J. Org. Chem.*, 43(9), 1387-1392 (2007).

Yılmaz, A., Anjiyojenez üzerine etkili olabgülecek heterosiklik bileşikler üzerinde çalışmalar, Yüksek Lisans Tezi, Mersin Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Mersin, Türkiye (2008).

Yurttaş, L., Bazı 1, 2, 3-Trisübstitüe Pirazino[1,2-a]benzimidazol Türevlerinin Sentezi ve Antikanser Etkilerinin Araştırılması, Yüksek Lisans Tezi, Anadolu Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Eskişehir, Türkiye (2009).

Zbruyev, O.I., Stiasni, N., Kappe C.O., Preparation of thioamide building blocks via microwave-promoted three-component kindler reactions, *J. Comb. Chem.*, 5(2), 145-148 (2003).

Zhang, W., Lia, J., Liua, L., Wanga, K., Songa, J., Yana, J., Lia, Z., Zhanga, B., Wang, R., A novel analog of antimicrobial peptide Polybia-MPI, with thioamide bond substitution, exhibits increased therapeutic efficacy against cancer and diminished toxicity in mice, *Peptides*, 31(10), 1832-1838 (2010).