

T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
FARMASÖTİK BİLİMLER ANABİLİM DALI

**1-BENZİL-2-SÜBSTİTÜEFENİL-BENZİMİDAZOL-5-
SÜLFONAMİD TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
KOLİNESTERAZ ENZİMLERİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

Ecz. Ayşenur ER

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı
Dr. Öğr. Üyesi. Yalçın EROĞLU

ERZİNCAN

2021

**Bu tez Erzincan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TSA-2020-691 proje numarası ile desteklenmiştir.**

TEZ BEYANI

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uygunluğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezin içerdiği yenilik ve sonuçların başka bir yerden alınmadığını, kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapılmadığını, tezin herhangi bir kısmının başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

Ecz. Ayşenur ER



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEZ KABUL SAYFASI.....	i
TEZ BEYANI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	vii
KISALTMALAR.....	viii
TABLOLAR DİZİNİ.....	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
ÖZET.....	xiii
ABSTRACT.....	xiv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Benzimidazollerin Genel Özellikleri.....	2
2.1.1. Benzimidazollerin Tautomerik Karakterleri.....	3
2.1.2. Benzimidazol Halkasının Süstitüsüyonu	8
2.2. Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri.....	10
2.2.1. Açillenmiş o-Nitro arillerin Türevlerinden Hareketle	10
2.2.2. Dinitrobenzen Türevinden Hareketle.....	10
2.2.3. o-Fenilendiaminlerden Hareketle.....	11
2.2.4. Aldehitlerle Hareketle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar.....	11
2.2.5. Ketonlarla Hareketle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar.....	11
2.2.6. Karboksilik Asitlerle Hareketle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar.....	12
2.2.7. Esterlerle Hareketle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar.....	13

2.2.8. Asitler Anhidritler, Amitler ve Nitrillerle , Nitro Bileşikleri	
Gerçekleştirilen Reaksiyonlar	14
2.2.9. Mikrodalga Yöntemi	15
2.3. Benzimidazollerin Biyolojik Aktiviteleri.....	16
2.4. Enzimlerin Genel Özellikleri.....	19
2.4.1. Asetilkolinesteraz (AChE).....	20
2.4.2. Kolinerjik Nöronlar ve ACH Reseptörleri	25
2.5. Alzheimer Hastalığı.....	25
3. MATERYAL VE METOT.....	29
3.1. Kimyasal Çalışmalar.....	29
3.1.1. Materyal.....	29
3.1.2. Asetilkolinesteraz Enziminin Aktivite Ölçümlerinde Kullanılan Çözeltiler.....	30
3.1.3. Bütilkolinesteraz Enziminin Aktivite Ölçümlerinde Kullanılan Çözeltiler.....	30
3.1.4. Kullanılan Gereçler	31
3.1.5. Kullanılan Cihazlar	32
3.2. METOT	33
3.2.1. 3a Maddesinin Sentezi	33
3.2.2. 3b Maddesinin Sentezi	34
3.2.3. 3c Maddesinin Sentezi	35
3.2.4. 3d Maddesinin Sentezi	37
3.2.5. 3e Maddesinin Sentezi.....	38
3.2.6. 3f Maddesinin Sentezi	39
3.2.7. 3g Maddesinin Sentezi.....	40
3.2.8. 3h Maddesinin Sentezi.....	41

3.2.9. 3i Maddesinin Sentezi.....	43
3.2.10. 3j Maddesinin Sentezi.....	44
4. BULGULAR.....	46
4.1. Kimyasal Bulgular	46
4.1.1. 1-benzil-2-fenil-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3a).....	46
4.2. 1-benzil-2-(4-klorofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3b).....	48
4.3. 1-benzil-2-(2-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3c).....	50
4.4. 1-benzil-2-(4-bromofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3d).....	52
4.5. 1-benzil-2-(4-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3e).....	54
4.6. 1-benzil-2-(4-metoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3f).....	56
4.7. 1-benzil-2-(3,4-dimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3g).....	58
4.8. 1-benzil-2-(3,4,5-dimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3h).....	60
4.9. 1-benzil-2-(3,4,5-dimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3i).....	62
4.10. 1-benzil-2-(3,4,5-dimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3j).....	64
5. TARTIŞMA.....	67
5.1. Sentez Çalışmaları.....	67
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	71

KAYNAKLAR.....	72
ÖZGEÇMİŞ	91



TEŞEKKÜR

Tez yazım süresince her türlü yardımı, bilgiyi ve desteği benden esirgemeyen değerli danışman hocam Dr. Öğr. Üyesi. Yalçın Eroğlu'na ilgisi ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan Dr. Öğr. Üyesi. İrem Bozbey'e

Aktivite çalışmalarını gerçekleştiren Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Doç. Dr. Cüneyt Türkeş'e kütle spektrumları için Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim Dalı öğretim üyesi sayın Prof. Dr. Burcu Çalışkan'a ve Arş. Gör. Sümeyye Turanlı'ya TSA-2020-691 proje numarası ile çalışmamızı destekleyen Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Her zaman manevi desteğiyle yanımda olan aileme teşekkürü bir borç bilirim.

Ayşenur ER

KISALTMALAR

ACh	: Asetilkolin
AChE	: Asetilkolinesteraz
BCh	: Bütirilkolin
BChE	: Bütirilkolinesteraz
°C	: Santigrat Derece
D	: Dublet
DMF	: Dimetilformamit
DMSO	: Dimetilsülfoksit
FT-IR	: Fourier Transformlu Kızılötesi İnfrared Spektroskopisi
μ	: Mikro
μM	: Mikro molar
¹H-NMR	: Proton Nükleer Manyetik Rezonans Spektroskopisi
IC₅₀	: % 50 Oranında İnhibisyon Sağlayan Konsantrasyon Değeri
İTK	: İnce Tabaka Kromatografisi
M	: Multiplet
NMR	: Nükleer manyetik rezonans
Ppm	: Parts per million (milyonda bir)
S	: Singlet

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 1.1. İlaç etken maddesi olarak kullanılan bazı benzimidazol bileşikleri....	17
Tablo 2.1. Çalışmamızda kullanılan sentez başlangıç maddeleri.....	29
Tablo 3.1. Çalışmamızda kullanılan diğer kimyasal maddeler.....	30
Tablo 4.1. Asetilkolinesteraz aktivite tayininde kuvvet içeriği.....	31
Tablo 5.1. Bütilkolinesteraz aktivite tayininde kuvvet içeriği.....	31
Tablo 6.1. Çalışmada kullanılan cihazlar	32
Tablo 7.1. Sentezlenen benzimidazol türevi bileşiklerin yapısı.....	67
Tablo 8.1. Asetilkolinesteraz (AChE), bütilkolinesteraz (BChE) için bulunan IC ₅₀ değerleri.....	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 1. Benzimidazol yapısı.....	2
Şekil 1.1. Benzimidazolün bazik yapısı	3
Şekil 1.2. Benzimidazol'ün KMnO_4 ile etkileştirilmesi	3
Şekil 1.3. Benzimidazolerin tautomerik karakteri-1-3-nitro-4-asetamido benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamido benzoik asitin redüksiyonu ile 5-karboksilik asit-2-metil-1H-benzimidazol sentezi.....	4
Şekil. 1.3.1. Benzimidazolerin tautomerik karakteri-2.....	5
Şekil 1.3.2. 2,5(2,6)-Dimetilbenzimidazol'ün alkillenmesi.....	6
Şekil 1.3.3. Benzimidazolerin tautomerik karakteri-4.....	7
Şekil 1.3.4. Benzimidazolerin tautomerik karakteri-5.....	7
Şekil 2. Nitrobenzimidazol eldesi.....	9
Şekil 2.1. 5-kloro-2-metil-1H-benzimidazolün halojenürlenmesi reaksiyonu.....	9
Şekil 2.2. 2,5 ve 6. konumlarında substitüent içeren benzimidazolün nitrolanması	10
Şekil 2.3. o-Nitroarilaminlerden hareketle benzimidazol sentezi.....	10
Şekil 2.4. Dinitrobenzen türevlerinden hareketle benzimidazol sentezi.....	11
Şekil 2.5. o-Fenilendiamin ve aldehitlerden hareketle benzimidazol sentezi.....	11
Şekil 2.6. o-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi.....	12
Şekil 2.7. o-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi.....	12
Şekil 2.8. o-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi.....	12
Şekil 2.9. o-Fenilendiamin ve karboksilik asitlerden hareketle benzimidazol sentezi.....	13
Şekil 2.10. Tiyoasetil karbonik asitlerin 1,2-diaminobenzen ile halka kapanması reaksiyonu.....	13
Şekil 2.11. o-Fenilendiamin ve esterlerden hareketle benzimidazol sentezi.....	14
Şekil 2.12. o-Fenilendiamin ve asit anhidridlerden hareketle benzimidazol sentezi.....	14
Şekil 2.13. o-Fenilendiamin ve amitlerden hareketle benzimidazol sentezi.....	15
Şekil 2.14. o-Fenilendiamin ve siyanojen bromürden hareketle benzimidazol sentezi.....	15

Şekil 2.15. o-Fenilendiamin ve nitro bileşiklerinden hareketle benzimidazol sentezi.....	15
Şekil 2.16. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi.....	16
Şekil 2.17. Enzim-substrat kompleksi.....	19
Şekil 2.18. Asetilkolin sentezi.....	21
Şekil 2.19. Asetilkolinesterazın kataliz tepkimesi verdiği asetilkolinin hidroliz reaksiyonu.....	22
Şekil 2.20. Bütirilkolinesteraz reaksiyonu.....	23
Şekil 3.1. 1-benzil-2-fenil-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	33
Şekil 3.2. 1-benzil-2-(4-klorofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	34
Şekil 3.3. 1-benzil-2-(2-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	36
Şekil 3.4. 1-benzil-2-(4-bromofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	37
Şekil 3.5. 1-benzil-2-(4-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	38
Şekil 3.6. 1-benzil-2-(4-metoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	39
Şekil 3.7. 1-benzil-2-(3,4-dimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	40
Şekil 3.8. 1-benzil-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	42
Şekil 3.9. 1-benzil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	43
Şekil 3.10. 1-benzil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi.....	45
Şekil 4.1.1. 3a bileşiğinin FT-IR Spektrumu.....	46
Şekil 4.1.2. 3a bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.1.3. 3a bileşiğinin ¹³ C- NMR spektrumu.....	47
Şekil 4.1.4. 3a bileşiğinin LC -MS spektrumu.....	48
Şekil 4.2.1. 3b bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	49
Şekil 4.2.2. 3b bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	49
Şekil 4.2.3. 3b bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	50
Şekil 4.2.4. 3b bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	50

Şekil 4.3.1. 3c bileşiğinin FT- IR spektrumu.....	51
Şekil 4.3.2. 3c bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	51
Şekil 4.3.3. 3c bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	52
Şekil 4.3.4. 3c bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	52
Şekil 4.4.1. 3d bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	53
Şekil 4.4.2. 3d bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	53
Şekil 4.4.3. 3d bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	54
Şekil 4.4.4. 3d bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	54
Şekil 4.5.1. 3e bileşiğinin FT-IR spektrumu.....	55
Şekil 4.5.2. 3e bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu.....	55
Şekil 4.5.3. 3e bileşiğinin ¹³ C -NMR spektrumu.....	56
Şekil 4.5.4. 3e bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	56
Şekil 4.6.1. 3f bileşiğinin FT- IR spektrumu.....	57
Şekil 4.6.2. 3f bileşiğinin ¹ H -NMR spektrumu.....	57
Şekil 4.6.3. 3f bileşiğinin ¹³ C- NMR spektrumu.....	58
Şekil 4.6.4. 3f bileşiğinin LC- MS spektrumu.....	58
Şekil 4.7.1. 3g bileşiğinin FT -IR spektrumu.....	59
Şekil 4.7.2. 3g bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu.....	59
Şekil 4.7.3. 3g bileşiğinin ¹³ C- NMR spektrumu.....	60
Şekil 4.7.4. 3g bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	60
Şekil 4.8.1. 3h bileşiğinin FT- IR spektrumu.....	61
Şekil 4.8.2. 3h bileşiğinin ¹ H -NMR spektrumu.....	61
Şekil 4.8.3. 3h bileşiğinin ¹³ C- NMR spektrumu.....	62
Şekil 4.8.4. 3h bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	62
Şekil 4.9.1. 3i bileşiğinin FT -IR spektrumu.....	63
Şekil 4.9.2. 3i bileşiğinin ¹ H -NMR spektrumu.....	63
Şekil 4.9.3. 3i bileşiğinin ¹³ C- NMR spektrumu.....	64
Şekil 4.9.4. 3i bileşiğinin LC- MS spektrumu.....	64
Şekil 4.10.1. 3j bileşiğinin FT- IR spektrumu.....	65
Şekil 4.10.2. 3j bileşiğinin ¹ H -NMR spektrumu.....	65
Şekil 4.10.3. 3j bileşiğinin ¹³ C- NMR spektrumu.....	66
Şekil 4.10.4. 3j bileşiğinin LC-MS spektrumu.....	66

ÖZET

1-Benzil-2-Sübstitüefenil-Benzimidazol-5-Sülfonamid Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Kolinesteraz Enzimleri Üzerine Etkilerinin Araştırılması

Giriş ve Amaç: Benzimidazol türevi bileşikler günümüzde çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bunların başında Alzheimer hastalığı da gelmektedir. Alzheimer hastalığı dünya genelinde sıklıkla görülen hastalıklardan biridir. Bu çalışmada 1-benzil-2-sübstitüefenil-benzimidazol-5-sülfonamid türevi bileşiklerin kolinesteraz enzimleri üzerindeki etkileri araştırması amaçlanmıştır.

Materyal ve Metot: Bu çalışmada 10 yeni bileşiğin sentezi yapılmıştır. Bu yeni bileşiklerin yapıları spektral analiz yöntemleriyle aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin kolinesteraz aktiviteleri incelenmiştir.

Bulgular: Sentezlenen bileşiklerin kolinesteraz enzimlerine karşı IC_{50} değerleri tespit edilmiş ve bileşiklerin çoğu inhibitör etkili bulunmuştur. En etkili bileşiğin aktivitesinin takrine göre yaklaşık 5 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Sonuç: 10 yeni bileşiğin sentezi yapılmıştır. Kolinesteraz enzimlerine karşı aktiviteleri incelenmiştir. Sonuçlara göre kolinesteraz enzimlerine karşı aktivitesi yüksek daha etkili bileşikler tasarlanacaktır.

Anahtar Kelimeler: Alzheimer, benzimidazol, kolinesteraz

ABSTRACT

Synthesis of 1-Benzyl-2-Substitutedphenyl-Benzimidazole-5-Sulfonamide Derivatives and Investigation of Their Effects on Cholinesterase Enzymes

Introduction and Aim: Benzimidazole derivatives are currently used in the treatment of various diseases. Alzheimer's disease is one of them. Alzheimer's disease is one of the most common diseases worldwide. In this study, it was aimed to investigate the effects of 1-benzyl-2-substitutedphenyl-benzimidazole-5-sulfonamide derivative compounds on cholinesterase enzymes.

Material and Method: In this study, 10 new compounds were synthesized. The structures of these compounds were elucidated by spectral analysis methods. The cholinesterase inhibitor activities of the synthesized compounds were investigated.

Results: The IC_{50} values of the synthesized compounds against cholinesterase enzymes were determined and most of the synthesized compounds exhibited inhibitory activities. It was determined that the activity of the most effective compound was approximately 5 times higher than tacrine.

Conclusion: 10 new compounds were synthesized. Their inhibitor activities against cholinesterase enzymes were investigated. According to the results, more effective compounds with higher activity against cholinesterase enzymes will be designed.

Keywords: Alzheimer's, benzimidazole, cholinesterase

1. GİRİŞ

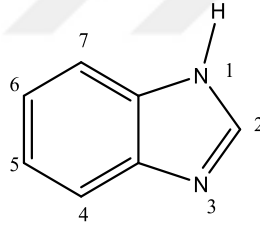
Benzimidazoller doğal ve sentetik olmak üzere birçok bileşiğin öncü gruplarını ve ilaç kimyasının önemli yapılarını oluşturmaktadır (1,2). Bu yüzden de çalışmalara fazlasıyla konu olmaktadır. Anti-Alzheimer, antikanser (3), antiprotozol (4), antihipertansif (5), antihelmintik (6), antihistaminik (7), antiviral (8), anti-inflamatuar (9) gibi aktiviteleri mevcuttur. Benzimidazol yapısı benzen ve imidazol yapısının bir araya gelmesiyle oluşmuş heterosiklik bir yapıdır. İlk benzimidazol yapısı Hobrecker tarafından elde edilmiştir (10). Histidin ve histamin imidazol yapıda iken kobalamin benzimidazol yapıdadır. Adenin ve guanin içeren nükleotidler benzimidazol yapısıyla izosterdir (11,12). Yapının organizmaya bu denli uzak olmaması, biyolojik etkiden zengin hale getirmektedir.

Bu tez kapsamında ise sentezlenen maddeler benzimidazol yapısı taşımakta olup alzheimer'a karşı etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada benzimidazol türevi bileşiklerden: 1-benzil-2-fenil-1H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3a), 1-benzil-2-(4-klorofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3b), 1-benzil-2-(2-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3c), 1-benzil-2-(4-bromofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3d), 1-benzil-2-(4-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3e), 1-benzil-2-(4-metoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3f), 1-benzil-2-(3,4-dimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3g), 1-benzil-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3h), 1-benzil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3i), 1-benzil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3j) sentezlenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Benzimidazollerin Genel Özellikleri

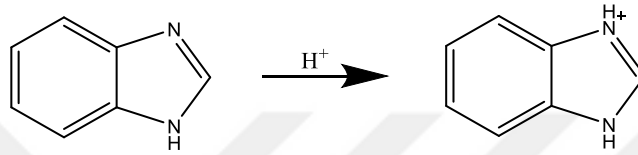
İmidazol halkasına 4. ve 5. konumlarından benzen halkasının kaynaşması sonucunda oluşan halka sistemine benzimidazol denilmektedir. 1,3 benzodiazol olarak da bilinmektedir. Bu yapı iki halka sisteminden meydana gelmektedir. Bunlar hetero aromatik grupla aromatik gruptur. İmidazol ve benzen halkaları içeren bu yapı heterosiklik bir yapıdır. İki farklı azot atomuna sahip olan benzimidazol halkasından azotların biri hidrojen taşımaktadır. Hidrojen atomu taşıyan bu azota pirol azotu veya imino azotu denilmektedir. Hidrojen taşımayan diğer azot atomu ise tersiyer yapıda olmakta ve piridin azotu veya tersiyer azot olarak da adlandırılmaktadır. IUPAC sistemine göre isimlendirmede numaralandırmaya pirol azotundan başlanılır. Piridin azotuna 3 numara verilecek şekilde numaralandırmaya devam edilir (Şekil 1) (13-20).



Şekil 1. Benzimidazol yapısı

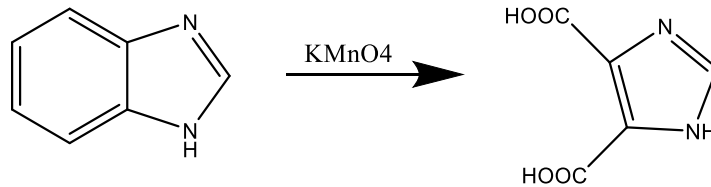
Katı bileşik olan benzimidazoller son derece yüksek erime ve kaynama noktasına sahiptirler. Benzimidazolün kendisi 170°C’de erir. Benzimidazoller polar çözücülerde çok fazla çözünürken, apolar çözücülerde az çözünmektedir. Serbest imino hidrojeni polar çözücülerde asosiyer halde bulunduğundan süstitüsyona uğratılırsa erime ve kaynama noktaları düşer. Benzimidazollerin sahip olduğu tersiyer azotun proton bağlama özelliği sebebiyle zayıf bazik özellik göstermektedirler. Asitlerle de tuz oluşturabilme yeteneğine sahiptirler. Ayrıca amfoterik yapıya da sahip olduklarından asidik özellik göstermektedirler. Bu yüzden sıcak sudaki benzimidazol

çözeltisine AgNO_3 ilave edildiğinde suda az çözünen gümüş tuzu oluşur (21). Bazik özellikleri asidik özelliklerinden daha fazladır. Benzimidazollerin asidik yapıları ise yapılarındaki imino hidrojeninden kaynaklanmaktadır. Sulu alkali ortamlarda N-metal yapılarına dönüşebilmektedir. Grignard bileşikleri ile benzimidazollerin verdiği tepkime sonucu N-Magnezyum halojenür açığa çıkması asidik özelliğe sahip olduğunun bir göstergesidir (Şekil 1.1) (13,15, 21,22).



Şekil 1.1. Benzimidazolün bazik yapısı

Benzimidazoller ayrıca kararlı yapılardır. Asitler, bazlar ve yükseltgen maddelerle yoğun şekilde reaksiyonlara bile direnç göstermektedirler. Benzimidazol KMnO_4 ile tepkimeye sokulduğunda benzen halkası yükseltgenerek parçalanmakta ve 4,5-imidazolkarboksiklik asit oluşmaktadır (Şekil 1.2) (21).

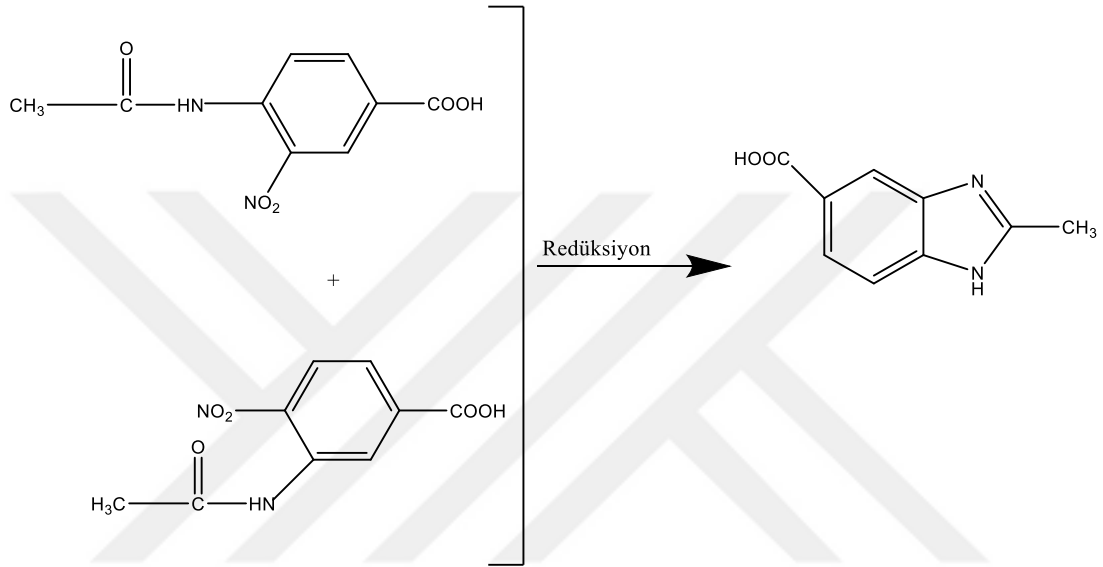


Şekil 1.2. Benzimidazol'ün KMnO_4 ile etkileştirilmesi

2.1.1. Benzimidazollerin Tautomerik Karakterleri

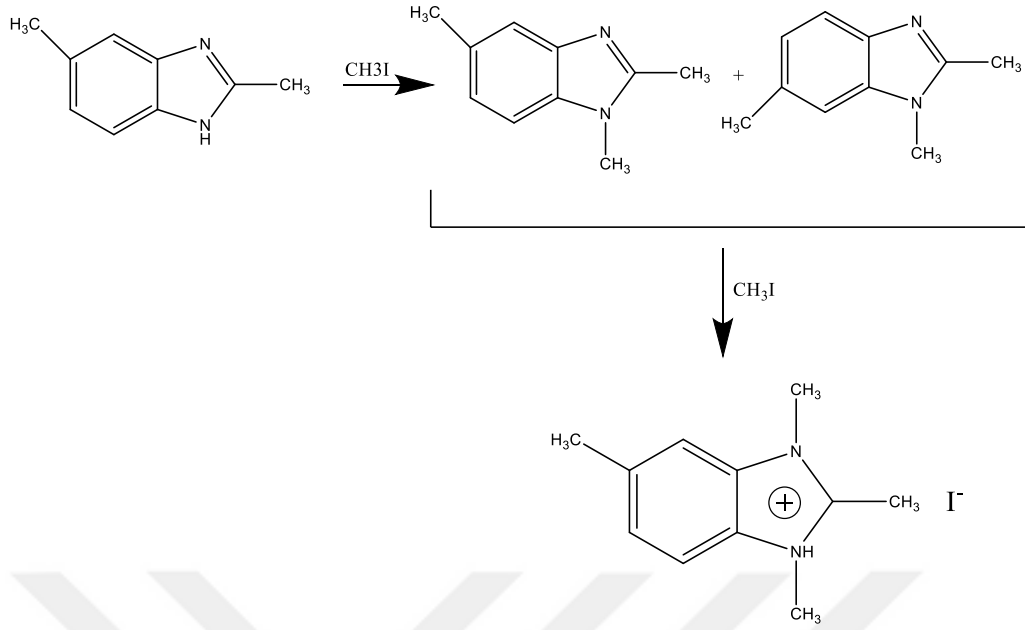
Tautomerleşme, bir molekülde yapısındaki en az bir çift bağın ve hidrojen atomunun yer değiştirmesiyle başka bir moleküle dönüşmesine denilmektedir. Bu durum izomerleşmenin çeşitlerinden biridir (23). Bir simetri düzlemine sahip olmayan sübstitüe benzimidazollerde imino hidrojeninin farklı konumlarda bulunduğu iki izomerik yapı yazmak mümkündür. Örnek verecek olursak benzimidazollerin 1

konumundaki N atomuna bağı bir hidrojen atomu tautomerizasyona uğramaktadır. Bu tautomerik karakteri belirlemek için 1942 yılında yapılan bir çalışmada 3 nitro-4-asetamidobenzoik asit ve 4-nitro-3-asetamidobenzoik asitin redüksiyonu ile tek ve aynı benzimidazol elde edilmiştir (Şekil 1.3) (24).



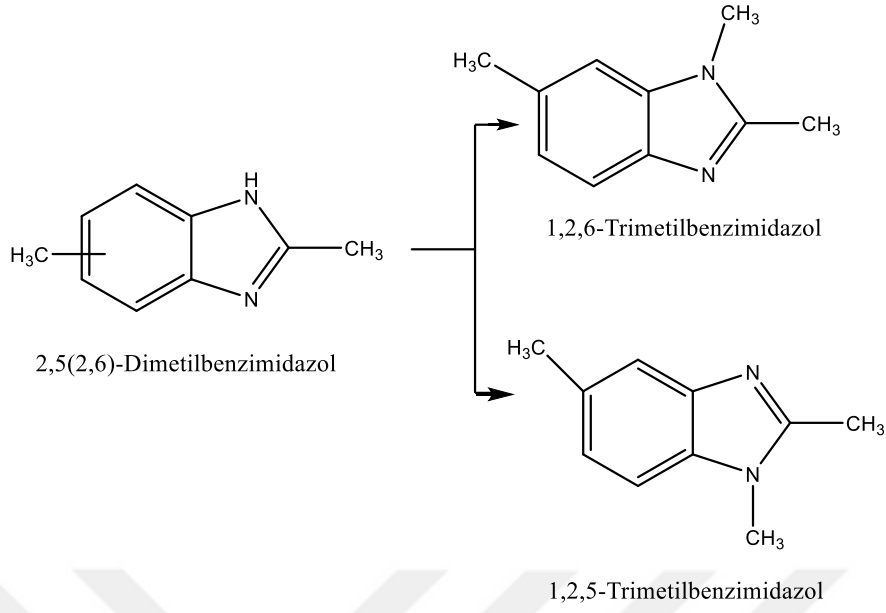
Şekil 1.3. Benzimidazolerin tautomerik karakteri-1-3-nitro-4-asetamido benzoik asit ve 4-nitro-3-asetamido benzoik asitin redüksiyonu ile 5-karboksilik asit-2-metil-1H-benzimidazol sentezi.

Benzimidazolün tautomerizmi, nötral şartlarda da oluşabilmektedir. 2,5-Dimetilbenzimidazol, metiliyodür ile reaksiyona sokulduğunda 1,2,5,-trimetil benzimidazol ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol ayrı ayrı elde edilmekte ve her iki izomer tekrar metil iyodür ile kuaternize edildiğinde tek bir türeve ulaşılmaktadır (Şekil 1.3.1) (24).



Şekil. 1.3.1. Benzimidazollerin tautomerik karakteri-2

Simetri düzlemine sahip benzimidazol türevlerinin tautomerik formları ise birbirinin aynıdır ve yapıyı tam olarak belirlemek mümkün olabilmektedir. 2-metil, 5,6-dimetil ve 4,7-dimetil benzimidazol bileşikler simetri düzlemi içermektedir (13). Benzimidazollerin, benzen halkasında simetri düzlemini engelleyecek şekilde sübstitüente sahip olması durumunda, imino hidrojeni sübstitüe edilirse, iki farklı izomer formu karışımı elde edilebilmektedir. Örnek verecek olursak 2,5 (2,6)-dimetilbenzimidazol'ün imino hidrojeni alkillendiğinde 1,2,5-trimetil ve 1,2,6-trimetilbenzimidazol elde edilir (Şekil 1.3.2) (13,21).

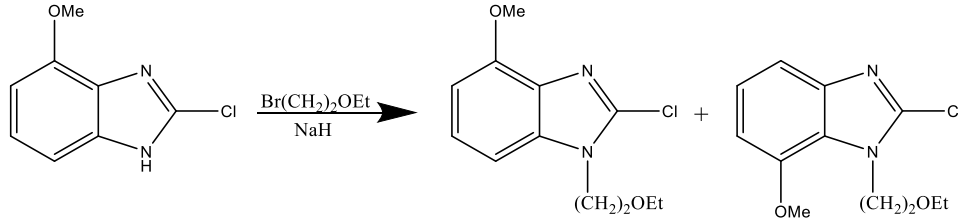


Şekil 1.3.2. 2,5 (2,6)-Dimetilbenzimidazol’ün alkilenmesi

Benzen üzerindeki süstitüentın karakteri azot üzerinden süstitüsüyonu etkilemekte ve genellikle farklı verimlerde izomerlerin elde edilmesine neden olmaktadır. 4. Numaralı konum süstitüentleri, önemli ölçüde elektrostatik, termodinamik ve sterik etkilere sahipken, 5. numaralı konumdaki süstitüentlerde bu etkilerin yeterince baskın olmaması nedeniyle izomer oluşum oranının bu etkilere bağlı olarak değiştiği de bildirilmiştir (25). Benzimidazolün 5(6). numaralı konum süstitüentlerinin tautomerik denge üzerinde az bir etkisi olması nedeni ile bu tip süstitüentler varlığında, hemen hemen eşdeğer miktarda regioizomerlerin oluştuğu bildirilmiştir (26).

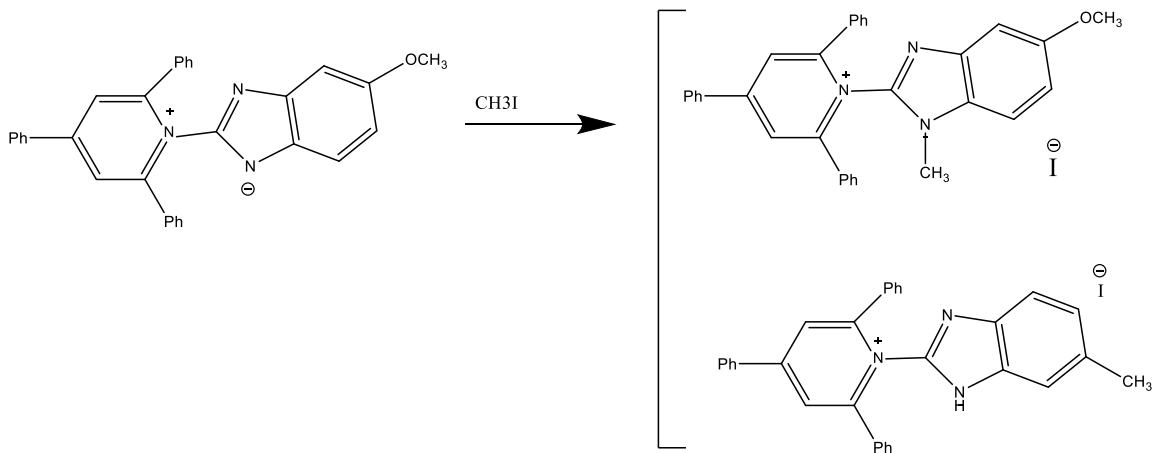
2-Furil ya da tiyenil süstitüe benzimidazol türevleri ile, DMSO içinde tautomerizm gözlenirken, 2-fenilbenzimidazolde gözlenememesinin, molekülde, heteroaril gruplar varlığında NH asiditesinin artmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (27). 2-Kloro-4-metoksibenzimidazolün, imino hidrojeninin süstitüsüyonu ile 2-kloro-1-(2-etoksietil)-4-metoksi-1H-benzimidazol ve 2-kloro1-(2-etoksietil)-7-metoksi-1H-

benzimidazol yapıları elde edilmiş ve bu izomerler kolon kromatografisi ile ayrılmıştır (Şekil.1.3.3) (28).



Şekil 1.3.3. Benzimidazolerin tautomerik karakteri-4

Matassa ve arkadaşları 5-nitrobenzimidazolü, 3-metoksi-4-bromometil metilbenzoat ile 1. numaralı konumdan alkillediklerinde elde ettikleri izomer karışımını kolon kromatografisi ile ayırabildiklerini bildirmişlerdir (27). Diğer bir çalışmada ise, 1-(p-fluorobenzil)-2-(4-metilpiperidin-1-il)metil-5 ve 6-kloro-1H-benzimidazol izomer karışımının kolon kromatografisi ile ayrılabilirdiği bildirilmiştir (28). Alcalde ve arkadaşları 2,4,6-trifenilpiridinyum benzimidazolat (iç tuz) ile metiliyodürden hareketle elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon ile ayırmaya çalıştıklarında, 6-metoksi izomerini saf olarak elde edebildiklerini ancak 5-metoksi izomeri için bunun mümkün olmadığını bildirmişlerdir (Şekil 1.3.4.) (29).



Şekil 1.3.4. Benzimidazolerin tautomerik karakteri-5

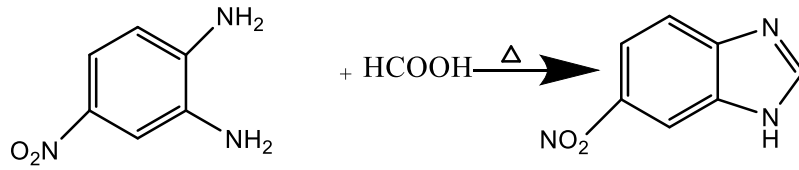
Yine aynı araştırmacı grubu, Alcalde ve arkadaşları yukarıda verilen çalışmalarına benzer olarak elde ettikleri izomer karışımını kristalizasyon tekniği ile ayrı ayrı saf olarak elde etmişlerdir (29). Arnau ve arkadaşları ise sentez sonucu elde ettikleri izomer karışımını ancak preparatif ince tabaka kromatografisi ile ayırabildiklerini bildirmişlerdir. Katritzky ve Rachwal alışlagelmiş alkilasyon şartlarında karşılaşılan izomer sorununu çözmek üzere, 5-nitrobenzimidazol üzerinden selektif alkilasyon ile 1-metil-5-nitrobenzimidazol ve 1-metil-6-nitrobenzimidazol regioizomerlerin ayrı ayrı elde edilebileceğini bildirmişlerdir (26).

2.1.2. Benzen Halkasında Sübstitüsyon

Benzimidazolün benzen halkasındaki sübstitüsyon tepkimeleri çok yaygın değildir. Çoğunlukla benzen kısmındaki sübtitüentler benzimidazol hazırlanmadan önce benzimidazole katılır (21,25).

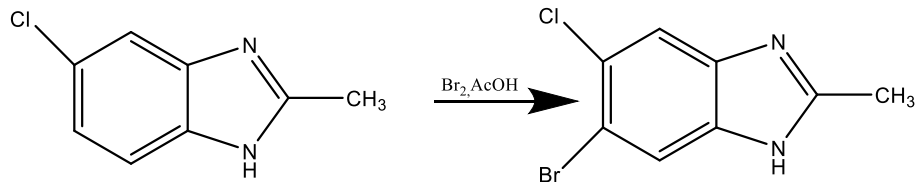
Benzimidazol molekülünde benzen halkasında elektrofilik sübstitüsyon daha hızlı oluşmaktadır. Genelde C-5 pozisyonunda sübstitüsyon, ikinci sübstitüsyon ise C-6 konumunda oluşmaktadır. Molekül üzerindeki diğer gruplar daha sonra sübstitüsyonun genel oryantasyonunu değiştirebilmektedir. Bu sebepten ötürü C-5 konumundaki güçlü elektron salıcı bir grup daha sonra C-4'e atak edecektir, elektron çekici bir grup ise C-5 veya C-6 ya atak edebilmektedir. Anyonik formlarında molekülün reaksiyonları indüklendiğinde artırılmış bir aktivitenin görülmesi mümkün olabilmektedir. Bazı nükleofiller yoğun oldukları durumlarda halka açılmasına sebep olabilirler. Radikal sübstitüsyonların sentetik potansiyelleri daha düşük olmaktadır. Benzimidazol üzerinde yürütülen bu aşamalar 6-sübstitüe benzimidazol ile sonuçlanmaktadır (30,34). Örnek verecek olursak, benzimidazolün sülfirik asit katalizörlüğünde nitrik asit ile nitrolanması sonucu 5(6)-nitrobenzimidazol

oluşmaktadır. Van der Want formik asit ve 4-nitro-o-fenilendiaminden 6-nitrobenzimidazolü elde ederek nitro grubunun konumunu net olarak belirlemiştir (Şekil 2) (21). 5(6)-Nitrobenzimidazolün nitrolanma ürünü ise 5,6-dinitrobenzimidazoldür.



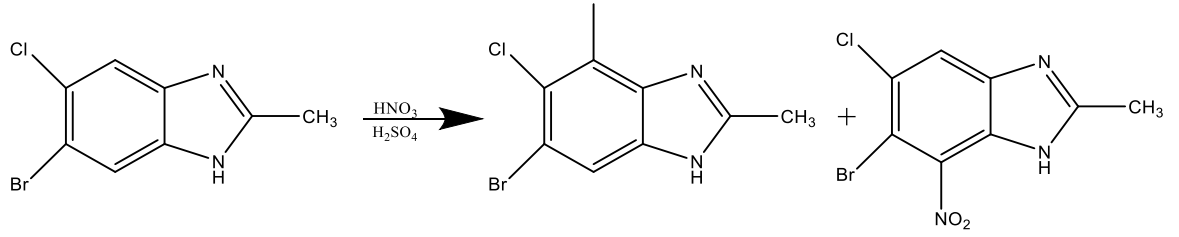
Şekil 2. Nitrobenzimidazol eldesi

Benzen halkasının halojenürlenmesi ile ilgili yapılan çalışmaları incelediğimizde genel olarak 2 ve 5(6) konumunda süstitüe grup içeren benzimidazollerin 5(6) konumlarının halojenürlendirildiği gözümüze çarpmaktadır. 5-Kloro-2-metil-1H-benzimidazol buzlu asetik asit içerisinde Br₂ ile etkileştirildiğinde 6-Bromo-5-kloro-2-metil-1H-benzimidazol elde edilir (35).



Şekil 2.1. 5-kloro-2-metil-1H-benzimidazolün halojenürlenmesi reaksiyonu

2,5 ve 6. konumlarında süstitüent içeren benzimidazollerin nitrolanması 4 ve 7. konumlarda gerçekleşir. 6-Bromo-5-kloro-2-metil-1H-benzimidazolün nitrolanmasıyla 6-bromo-5-kloro-2-metil-4(7)-nitro-1H-benzimidazol oluşur (Şekil 2.2) (37).



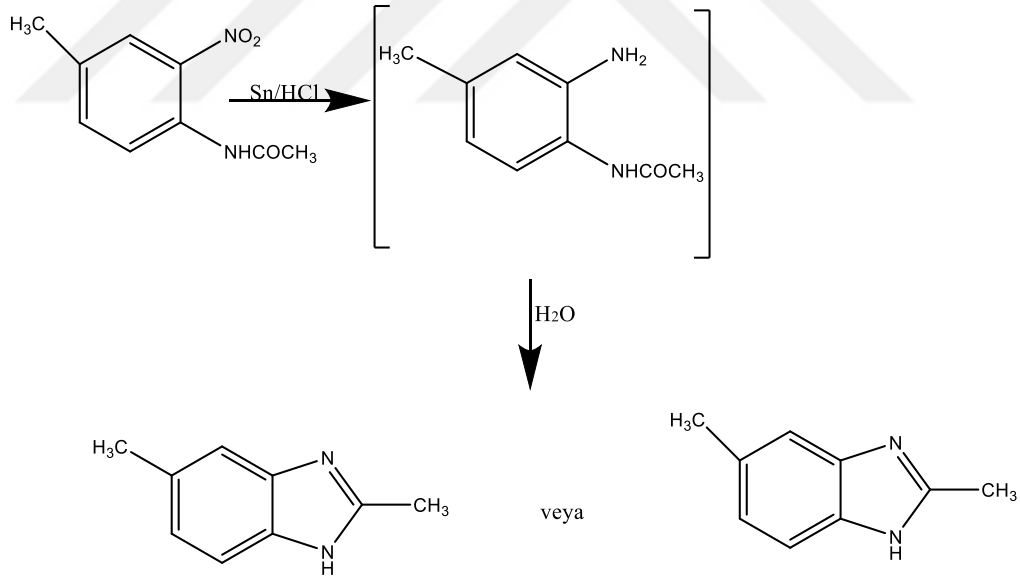
Şekil 2.2. 2,5 ve 6. konumlarında substitüent içeren benzimidazolün nitrolanması

2.2.Benzimidazollerin Genel Sentez Yöntemleri

Benzimidazoller başlangıç maddesi olarak genel olarak açillenmiş o-nitroarilaminlerden veya o-fenilendiaminden hareketle sentezlenmektedir.

2.2.1. Açillenmiş o-Nitroarilamin Türevlerinden Hareketle:

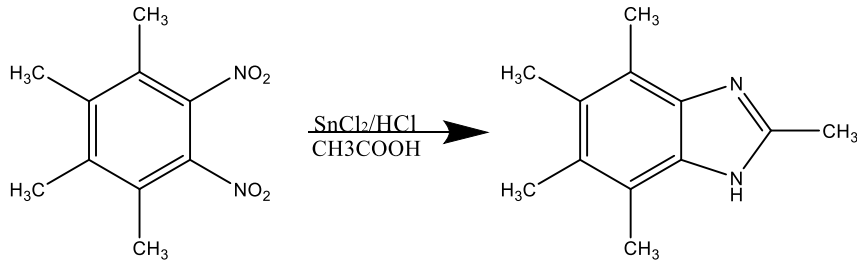
Sentezlenen ilk benzimidazol, 1872 yılında Hoebrecker tarafından 2-Nitro-4-metil asetanilidinin indirgenmesiyle reaksiyon sonucu 2,5- ve 2,6-dimetilbenzimidazol'dür (Şekil 2.3.) (18).



Şekil 2.3. o-Nitroarilaminlerden hareketle benzimidazol sentezi

2.2.2. Dinitrobenzen Türevlerinden Hareketle

o-Dinitrobenzen türevlerinin kalay klorür ile hidroklorik asit ve asetik asitli ortamda indirgenmesiyle 2-metilbenzimidazol türevleri elde edilmektedir (Şekil 2.4.) (36-38).



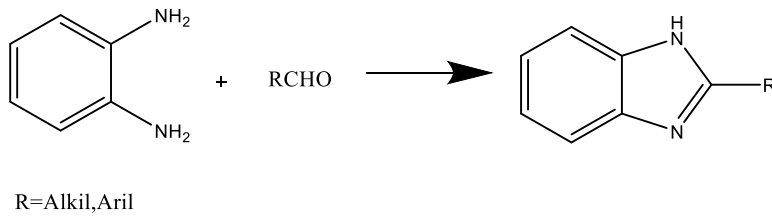
Şekil 2.4. Dinitrobenzen türevlerinden hareketle benzimidazol sentezi

2.2.3. o-Fenilendiaminlerden Hareketle

Karboksilik asitler, esterler, asit anhidritleri, ya da amidlerden (24, 36, 39-41), nitrillerden (42-46), iminoeterlerden (47-49), aldehyt ya da ketonlardan (41, 50-60) yapılan reaksiyonlar benzimidazollerin genel sentez yöntemlerinin başlıcalarıdır.

2.2.4. Aldehitlerle Hareketle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar:

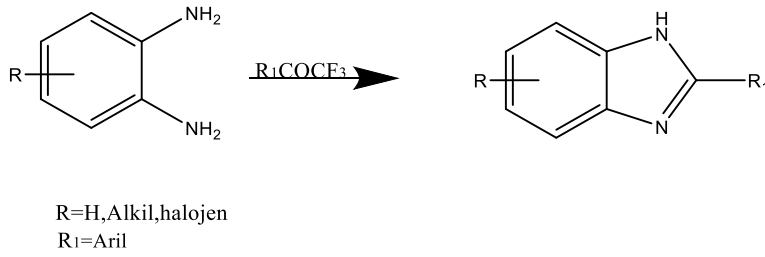
Aldehitler, o-fenilendiaminler ile sodyum bisülfid (59–63) veya sodyum dikloroiodat varlığında tepkimeye girerek benzimidazollerini oluşturmaktadırlar (Şekil 2.5.) (64).



Şekil 2.5. o-Fenilendiamin ve aldehitlerden hareketle benzimidazol sentezi

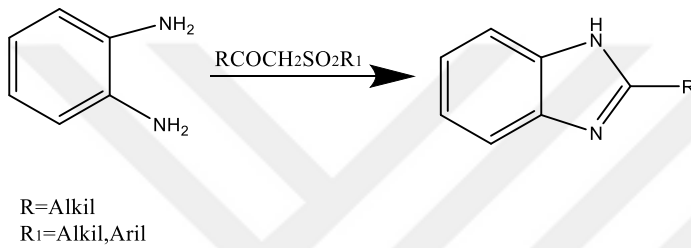
2.2.5. Ketonlarla Hareketle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

o-Fenilendiaminler ile triflorometilaryl ketonu tepkimeye girerek 2-arilbenzimidazoller sentez edilir (Şekil 2.6.) (65,66).



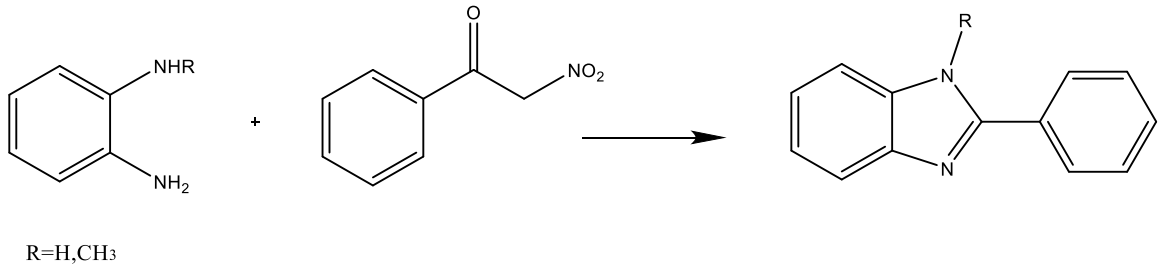
Şekil 2.6. o-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi

Chang ve arkadaşları o-fenilendiaminler ile β -ketosülfonları asetik asitli ortamda tepkimeye sokarak benzimidazol türevleri elde etmişlerdir (Şekil 2.7) (67).



Şekil 2.7. o-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi

o-Fenilendiamin ile 2-nitro-1-feniletan-1-on bileşiğini Aksenov ve arkadaşları reaksiyona sokarak 2-fenilbenzimidazol türevlerini elde etmişlerdir (Şekil 2.8.) (68).



Şekil 2.8. o-Fenilendiamin ve ketonlardan hareketle benzimidazol sentezi

2.2.6. Karboksilik Asitlerle Hareketle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

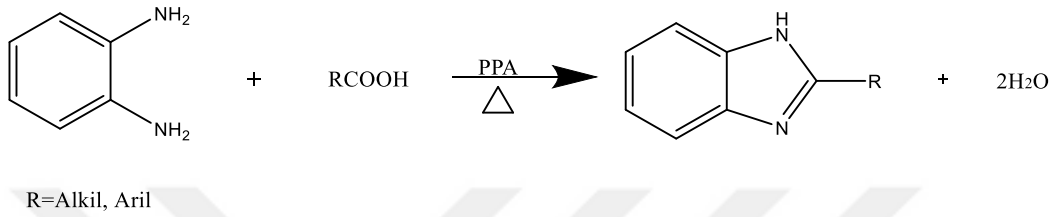
Ladenburg tarafından fenilendiamin ve asetik asidin ısıtılması ile benzimidazol elde edilmiştir (69).

Phillips yönteminde ise HCl ile karboksilik asitlerin ısıtılmasıyla 2 sübtitüe benzimidazol türevleri oluşmaktadır (70).

Bu teknikle, 2-alkilbenzimidazoller yüksek verimle elde edilirken, 2-arilbenzimidazoller düşük verimle sonuçlanmaktadır.

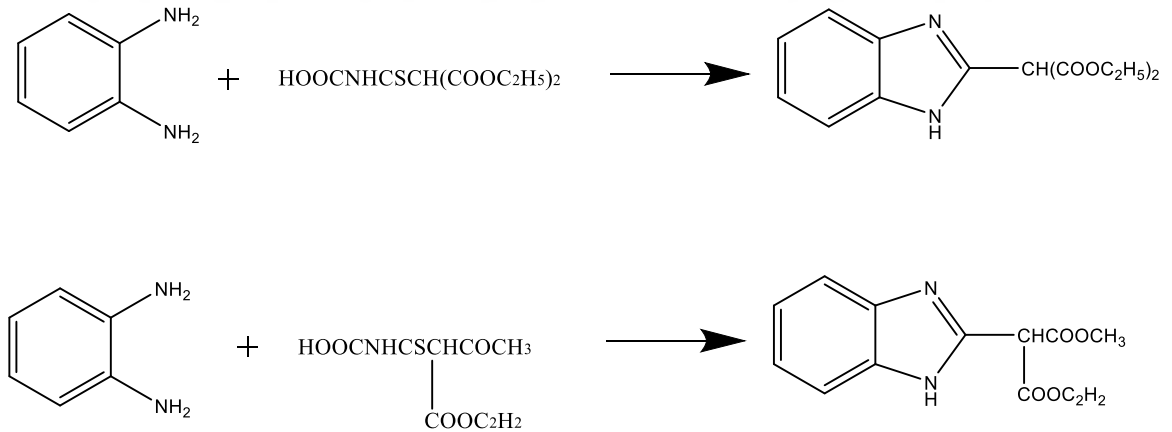
Hein ve arkadaşları, 2-arilbenzimidazol veya alkil benzimidazol türevlerini polifosforik asit (PPA) eşliğinde karboksilik asit ve 1,2-diaminobenzenle tepkimesinde elde etmektedir (Şekil 2.9.) (71).

Wen ve arkadaşları ise Hein ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği reaksiyonu propilfosforik asit kullanarak elde etmişlerdir (72).



Şekil 2.9. o-Fenilendiamin ve karboksilik asitlerden hareketle benzimidazol sentezi

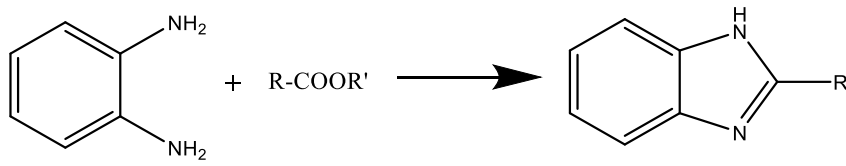
Phillips yönteminde bir başka çalışma, Ghosh ve arkadaşlarının gerçekleştirmiş oldukları tiyoasetil karbonik asit türevleri ile 1,2-diaminobenzen tepkimeye sokulup 2-sübstitüe benzimidazollerin elde edilmesidir (Şekil 2.10.) (73).



Şekil 2.10. Tiyoasetil karbonik asitlerin 1,2-diaminobenzen ile halka kapanması reaksiyonu

2.2.7. Esterlerle Hareketle Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

Formik asit esterleriyle o-fenildiaminlerin tepkimesi sonucunda benzimidazoller oluşurken 2 sübstitüe benzoimidazoller ise o-fenildiaminle diğer esterlerin tepkimesi sonucu oluşmaktadır (Şekil 2.11.) (18,71,74–76).



R=H, Alkil, Aril
R'=Alkil

Şekil 2.11. o-Fenilendiamin ve esterlerden hareketle benzimidazol sentezi

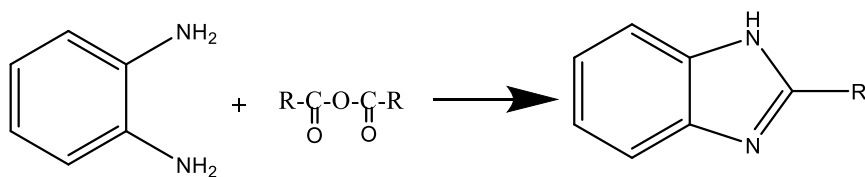
2.2.8. Asitler, Anhidritler, Amitler ve Nitrillerle, Nitro Bileşikler Gerçekleştirilen Reaksiyonlar

Asit anhidritlerle o-fenilendiaminlerin tepkimesi sonucu, 2 süstitüe benzimidazoller elde edilmektedir (Şekil 2.12.) (18,77).

Çeşitli amitlerle o-fenilendiaminler asidik ortamlarda verdiği tepkimelerle benzimidazol bileşikler elde edilebilmektedir (Şekil 2.13.) (18,78).

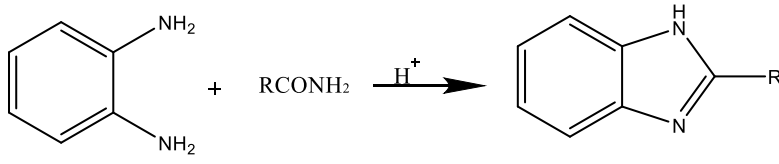
o-Fenilendiaminler siyanojen bromür ile tepkime verirse 2 amino benzimidazoller elde edilir (Şekil 2.14.) (79–83).

o-Fenilendiaminler ve nitro bileşikler ise polifosforik asitin olduğu ortamda reaksiyon vererek benzimidazoller oluştururlar (Şekil 2.15.) (84).



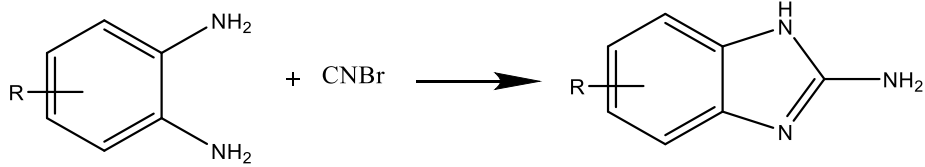
R=Alkil, Aril

Şekil 2.12. o-Fenilendiamin ve asit anhidritlerden hareketle benzimidazol sentezi



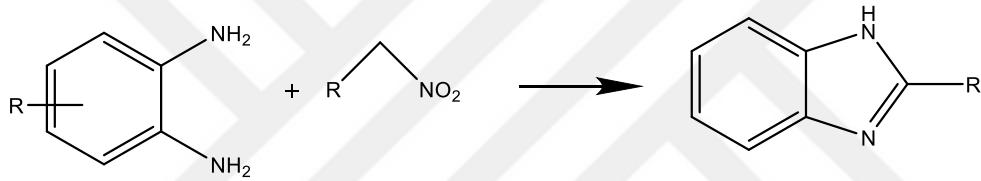
R=H,Alkil,Aril

Şekil 2.13. o-Fenilendiamin ve amitlerden hareketle benzimidazol sentezi



R=H,Alkil

Şekil 2.14. o-Fenilendiamin ve siyanojen bromürden hareketle benzimidazol sentezi

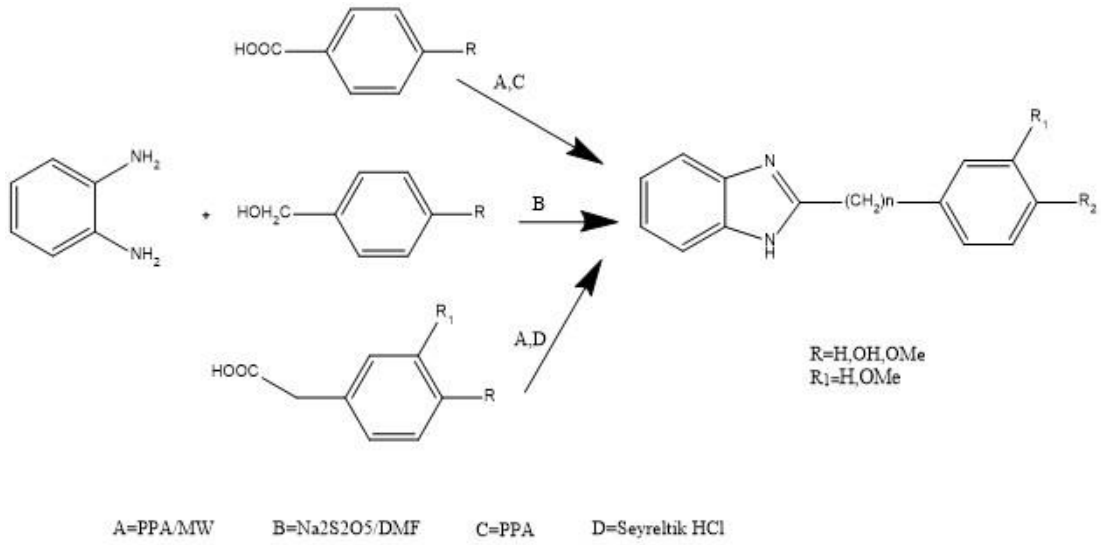


R=H,Alkil,Aril

Şekil 2.15. o-Fenilendiamin ve nitro bileşiklerinden hareketle benzimidazol sentezi

2.2.9. Mikrodalga Yöntemi

Benzimidazol türevlerinden bazılarında ise mikrodalga titreşimleri kullanılarak tepkimeler gerçekleştirilebilmektedir. (85,86). Bu teknik konvansiyonel ısıtma yöntemlerinden daha çabuk ve pratik olmaktadır. Algül ve arkadaşları tarafından 2-sübstütüe benzimidazol, benzotiyazol ve indol türevleri mikrodalga ve konvansiyonel ısıtma yöntemi ile elde edilmiştir (Şekil 2.16.) (87).



Şekil 2.16. Mikrodalga yöntemi ile benzimidazol türevi bileşiklerin sentezi

2.3. Benzimidazollerin Biyolojik Aktiviteleri

Benzimidazol ve türevleri birçok ilaç molekülünde kullanılmaktadır. Benzimidazollerin antikanser, antihipertansif, antienflamatuvar, antiviral, vazodilatör, antimikrobiyal gibi biyolojik etkileri mevcuttur (88-90).

Antihelmentik: Tiabendazol, mebendaol, albendazol

Antikanser Bendamustin

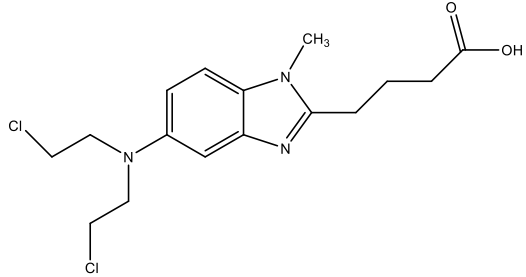
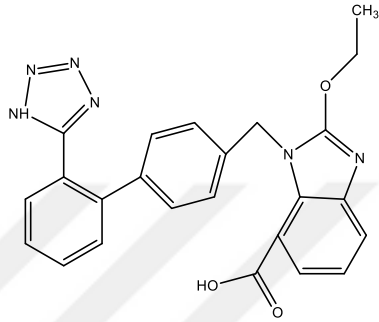
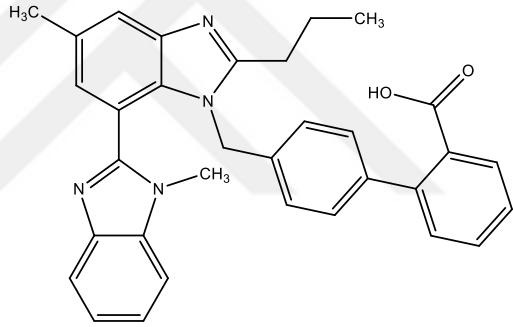
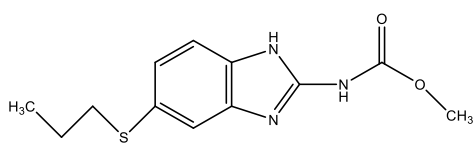
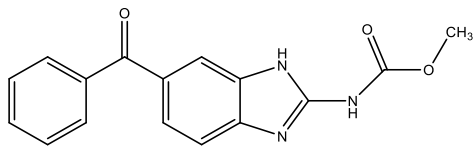
Antiülser: Omeprazol, pantoprazol, rabeprazol

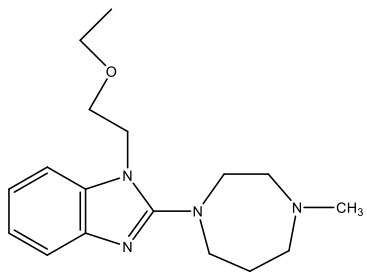
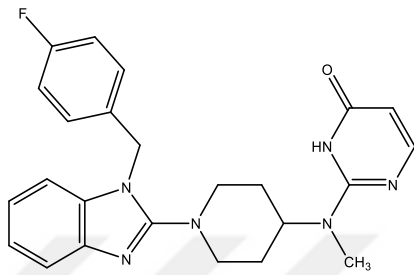
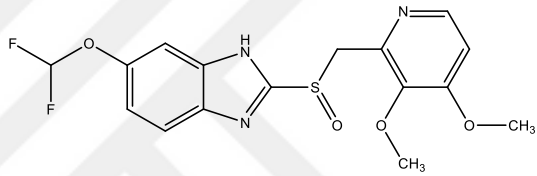
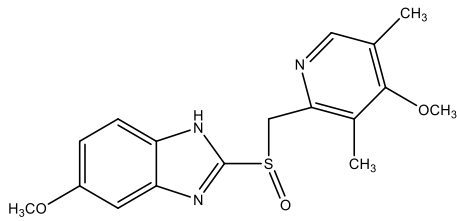
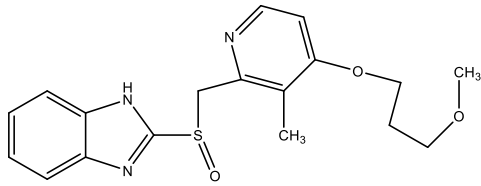
Antihipertansif: Kandesartan, telmisartan

Antihistaminik: Emedastin, mizolastin

Antihelmentik: Mebendazol, tiabendazol, albendazol (antiprotozoer özelliğide mevcut) (Tablo 1).

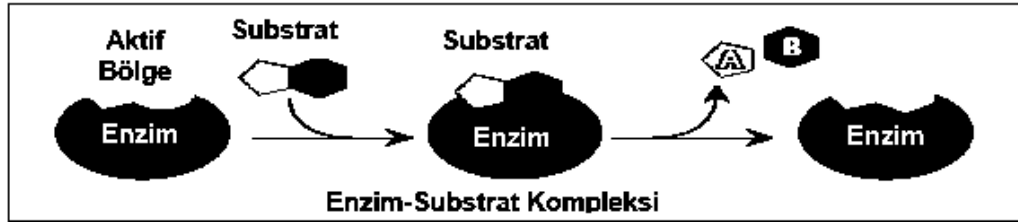
Tablo 1.1. İlaç etken maddesi olarak kullanılan bazı benzimidazol bileşikleri

Antikanser	Bendamustin	
Antihipertansif	Kandesartan	
Antihipertansif	Telmisartan	
Antihelmentik	Albendazol	
Antihelmentik	Mebendezol	

Antihistaminik	Emedastin	
Antihistaminik	Mizolastin	
Antiülser	Pantoprazol	
Antiülser	Omeprazol	
Antiülser	Rabeprazol	

2.4. Enzimlerin Genel Özellikleri

Kimyasal tepkimelerin hızlarını artıran biyomoleküllere enzim adı verilmektedir (91,92). Çoğu protein yapıdadır. 12.000 ile 1.000.000 Da aralığında molekül ağırlığına sahiptirler (93). Enzimlerin katalizledikleri tepkimeler ve substratlar konusunda son derece özgüldür (94). Bu duruma anahtar kilit modeli denmektedir. Ancak bu durum enzim özgülüğünü açıklamasına rağmen geçiş halinin stabilizasyonunu açıklamaz. O yüzden anahtar kilit modeli yetersiz sayılmakta indüklenmiş uyum modeli en yaygın kabul gören enzim-substrat-koenzim şekli olmuştur (Şekil 2.17.) (95,96).



Şekil 2.17. Enzim-substrat kompleksi

Enzimler iki kısımdan meydana gelmektedir. Bunlar apoenzim (protein kısım) ve koenzim (kofaktör) protein olmayan kısımdır. Enzimlerden bazıları etkinliklerini göstermek için ek bir bileşiğe gerek duymazken bazıları ise aktivasyon göstermek için kofaktör denen protein olmayan moleküllere gerek duymaktadır. Ek bir bileşiğe gerek duymayan enzimlere basit enzimler denilirken ek bir bileşiğe gerek duyan enzimlere bileşik enzimler denilmektedir (97-99). İnorganik ve organik kofaktör olmak üzere kofaktörler ikiye ayrılmaktadır. İnorganik kofaktörler metal iyonları, demir-kükürt bileşimlerini vb. içerirken organik kofaktörler flavin, hem gibi yapılar içermektedir (99). Kofaktör içeren enzime örnek verecek olursak karbonik anhidraz verilebilir (100).

Enzimler adlandırılırken çoğu zaman substratın sonuna “az” eki getirilir.

Sınıflandırılırken ise

-Oksiredüktazlar

-Hidrolazlar

-Transferazlar

-Liyazlar

-İzomerazlar

-Ligazlar

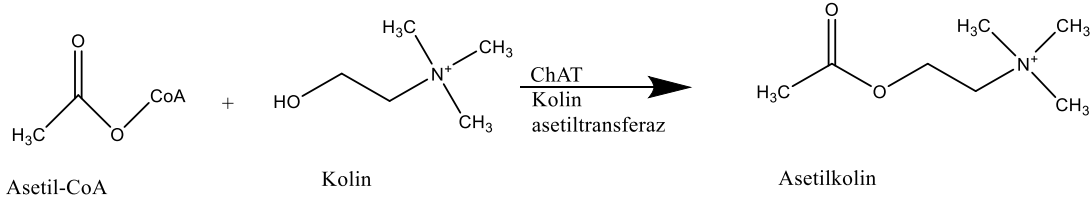
Olmak üzere 6 gruba ayrılmaktadır (101-107). Enzim aktivitesini etkileyen faktörlere bakacak olursak bunlar ısı, zaman, pH, enzim konsantrasyonu, çeşitli maddelerin varlığı, substrat yer almaktadır (108).

2.4.1. Asetilkolinesteraz(AChE)

1914 yılında Henry Hallet Dale tarafından tanımlanan 1921 yılında ise Otto Lewis tarafından kurbağa kalplerine yapılan çalışmalar sonucunda nörotransmitter olduğu kanıtlanan asetik asit ve kolinin esteri olan yapının adı asetilkolindir. Asetilkolin sinir uçlarından iletim sağlayacağı bölgelere impuls taşımaktadır. Ayrıca sinir ve kaslarda elektriksel akımın oluşmasında da görev almaktadır (109-111). Asetilkolinin alzheimer ve parkinson gibi rahatsızlıkların metabolizmasında önemli etkileri vardır. Asetilkolin, çizgili kas liflerindeki reseptörlere bağlanarak çizgili kas liflerinin kasılmasını, parasempatik sinir sistemini uyararak kalp atım hızının yavaşlatılmasını, tükürük, gözyaşı ve sindirim sistemi salgılarının ayarlanmasında rol oynamaktadır (112).

Asetilkolinin sentezlenmesi ise sinir ucundaki mitokondrilerden sentezlenen asetilkoenzim A (Asetil-KoA)’dan gelen asetilin fosfolipitlerin yıkımından açığa çıkan fosfatidilkolin ve Ach hidrolizi sonucu açığa çıkıp tekrardan Ach sentezinde

kullanılabilen kolin (Ch) ile birlikte asetiltransferaz (ChAT) enzimi tarafından sentezlenmesi sonucu meydana gelmektedir (Şekil 2.18.) (113-115).



Şekil 2.18. Asetilkolin sentezi

Sinaps bir nörondan (sinir hücresi) bir başka nörona ya da nöron olmayan hücrelere uyarı ileten bölgelerdir. Oluşan asetilkolin aksonal taşımayla sinir uçlarına iletilmesiyle sinaptik boşluğa salınmaktadır. Sinaptik boşluğa salınan ACh'ların çoğu postsinaptik reseptörlere bağlanmaktadır. Reseptörlere bağlanamayan ACh'ler ise AChE tarafından yıkıma uğramaktadırlar. Postsinaptik reseptöre bağlanan ACh'ler ise sinir iletisini gerçekleştirdikten sonra AChE enzimi tarafından yıkıma uğratılır. Açığa Ch'ler çıkar. Açığa çıkan bu Ch'ler ise tekrardan kullanılmak üzere presinaptik nöronlara gönderilmektedir (117).

Plazma ve vücut sıvılarında bulunan kolinesteraz enzimlerinden 7. kromozom tarafından kodlanan asetilkolinesteraz beyin ve eritrositlerde çokça bulunurken ve 3. kromozom tarafından kodlanan bütirikolinesteraz enzimleri santral sinir sistemi, serum, pankreas, karaciğerde bulunmaktadır. AChE tarafından sinaptik asetilkolinin hidrolizi gerçekleştirilirken, BChE'nin bu hidrolizde önemli rolü bulunmamaktadır. Normal erişkin bir beyinde AChE'nin BChE'ye göre daha fazla bulunmaktadır. Beyindeki kolinesteraz aktivitesinin büyük çoğunluğundan AChE sorumluyken BChE daha az oranda sorumlu olduğu düşünülmektedir (118).

Asetilkolinesteraz enzimi 537 aminoasit uzunluğunda ve saniyede 250.000 asetilkolin molekülü katalizleyen bir enzimdir (119). Asetilkolinesteraz ise asetilkolini

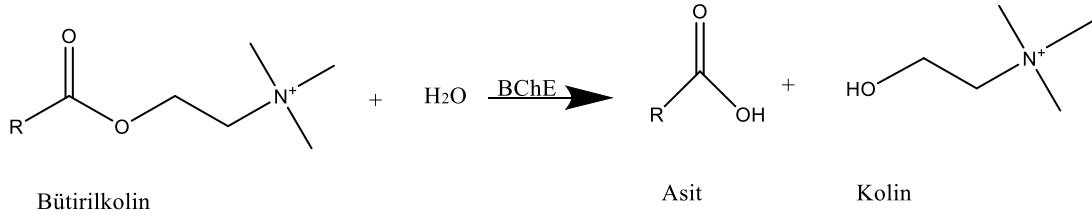
$$\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^+ \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---} \text{CH}_2\text{---CH}_2\text{---O---C(=O)CH}_3 + \text{H}_2\text{O} \xrightarrow{\text{AChE}} \text{H}_3\text{C---C(=O)O}^- + \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{N}^+ \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---OH}$$

Asetilkolin Asetik asit Kolin

AChE inhibitörleri geri dönüşümlü, geri dönüşümsüz, yarı geri dönüşümlü olmak üzere etki etmektedirler. Karbamatlar, neostigmin, fizostigmin, rivastigmin, galantamine, kafein, donepezil, takrin gibi yarışmalı ve yarışmasız geri dönüşümlü AChE inhibitörleri genellikle tedavi amaçlı kullanılabilir (123-126). Organofosfatlar, sarin, kumarinler, karbofuran, karbosülfan gibi yarı-geri dönüşümlü ve geri dönüşümsüz AChE inhibitörleri ise silahların ve pestisitlerin yapımında kullanılmaktadır (123).

BChE enzim inhibitörleri ise AChE gibi alzheimer tedavisinde önem taşımaktadır (127).

22



Şekil 2.20. Bütirilkolinesteraz reaksiyonu

Asetilkolin reseptörleri ikiye ayrılmaktadır. Bunlar nikotinik ve muskarinik reseptörlerdir. İki reseptörde hem santral hem de periferik sinir sisteminde bulunmaktadır. Gangliyonlarda nikotinik reseptörler yer alırken efektör organda ise muskarinik reseptörler yer almaktadır (129).

Bir nöromodülatör olarak asetilkolin: kolinerjik sinyal, sinir sistemi işlevini ve davranışını şekillendirir.

Beyindeki asetilkolin, nöronal uyarılabilirliği değiştirir, sinaptik iletimi etkiler, sinaptik plastisiteyi indükler ve nöron gruplarının ateşlenmesini koordine eder. Sonuç olarak, beyindeki nöronal ağların durumunu değiştirir ve iç ve dış girdilere olan tepkilerini değiştirebilmektedir. Burada, çeşitli beyin alanlarındaki nöronların hücresel ve sinaptik özellikleri üzerindeki kolinerjik sinyallerin eylemlerini tespit edilebilmekte ve bu sinyalin uyuşturucu kullanımı, dikkat, gıda alımı ve duygulanımla ilgili davranışlar üzerindeki sonuçlar yorumlanabilmektedir. Asetilkolinin çeşitli etkileri, salın bölgesine, reseptör alt tiplerine ve hedef nöronal popülasyona bağlıdır, ancak ortak bir tema, asetilkolinin çevresel uyarılara uyarlanan davranışları güçlendirmesi ve acil eylem gerektirmeyen devam eden uyarılara tepkileri azaltmasıdır. Asetilkolinin birçok beyin bölgesindeki nöronal ağların tepkisini koordine etme yeteneği, kolinerjik modülasyonu karmaşık davranışların altında yatan temel bir mekanizma haline getirir (130,131).

Asetilkolin (ACh), nöromusküler kavşakta ve otonomik gangliyonda hızlı etkili, noktadan noktaya bir nörotransmitterdir; ancak beyinde benzer eylemlerin daha az gösterimi vardır (132). Bunun yerine, merkezi kolinerjik nörotransmisyon, ağırlıklı olarak nöronal uyarılabilirliği değiştirir, nörotransmitterlerin presinaptik salınımını değiştirir ve nöron gruplarının ateşlenmesini koordine eder (133-136). Sonuç olarak ACh, çevredeki birincil uyarıcı nörotransmitter rolüne rağmen beyinde bir nöromodülatör görevi görmektedir.

Bir nöromodülatörün tanımı esnektir, doğrudan uyarıcı olmayan (iyonotropik glutamat reseptörleri aracılığıyla aracılık edilen) veya inhibe edici (iyonotropik GABA reseptörleri aracılığıyla aracılık edilen) (137, 138) her türlü nörotransmisyonu tanımlamak mümkün olabilmektedir. Nöromodülasyon, bir nöronun veya nöron grubunun durumunda, sonraki uyarıya tepkisini değiştiren bir değişiklik olarak düşünülebilir. ACh'nin merkezi sinir sistemindeki (CNS) eylemlerini açıklamak için bir dizi model önerilmiştir. Örneğin, ACh'nin belirsizliğe verdiği yanıt kolinerjik tonusta gerçekleşen artışla, bir öğrenme ortamında sinyal-gürültü oranını iyileştirebilmektedir (139).

Başka bir model, ACh'nin öğrenme sırasında nöronal döngüleri ve kortikal dinamikleri, duyuşal bilgi taşıyan kortekse ileri beslemeli afferent girdilerin etkisini artırarak ve geri çağırmaya aracılık eden uyarıcı geri bildirim aktivitesini azaltarak güçlendirdiğini ileri sürmüştür (140). Alternatif olarak tek başına ayak şokları da öğrenmeye katkıda bulunan işitsel duyularda internöronların doğrudan kolinerjik aktivasyonu ile sonuçlandığında aktiviteyi ortaya çıkarabilir. (141). Tüm bu modeller, değişen çevresel koşullara yanıt olarak bir nöron grubunun durumunu değiştiren bir nöromodülatör olarak ACh'nin birincil rolü ile tutarlıdır.

2.4.2. Kolinergic Nöronlar ve ACH Reseptörleri

ACh, iki reseptör sınıfı aracılığıyla sinyal verir. Metabotropik muskarinik reseptörler (mAChR'ler) ve iyonotropik nikotinik reseptörler (nAChR'ler). Muskarinik reseptörler, fosfolipaz C'yi (PLC) aktive eden Gq proteinlerine (M1, M3 ve M5 alt tipleri) veya adenilat siklaz ile negatif olarak birleşen Gi / o proteinlerine (M2 ve M4 alt tipleri) bağlanır. ACh aktivitesini çeşitli biyokimyasal sinyalleme kaskadlarına bağlar. Dahası, mAChR'ler beyin boyunca hem sinaptik öncesi hem de sonrası olarak konumlandırılır ve beyin aktivitesi için çeşitli sonuçlar üretir. MACHR stimülasyonunun heterojen etkilerinin örnekleri olarak presinaptik M2 / M4 mAChR'ler, kolinergic terminaller üzerinde inhibitör oto reseptörler olarak hareket edebilir ve kortikokortikal ve kortikostriatal sinapslardan glutamat salınımını azaltabilir. Aksine, M1 / M5 reseptörleri, striatal sinaptozomlardan dopamin (DA) salınımını uyarabilir ve postsinaptik M1 / M5 reseptörleri, kortikal piramidal nöronların uyarılabilirliğini artırabilir (142).

2.5. Alzheimer Hastalığı

Alzheimer hastalığı dünya genelinde çoğunlukla yaşlıları etkileyen hafıza kaybı ve demans ile karakterize edilen yaygın bir nörodejeneratif bozukluktur (143). Alzheimer hastalığında anlama, hesaplama, öğrenme yeteneği ve hızı, diğer davranışsal yönlerin yanı sıra dil ve muhakemeyi de etkilemektedir. En fazla görülen demans şekli zaman ve mekandaki yönelim bozukluğu ve yetersizlik, hafıza kaybı, adres bulmada zorluk gibi belirtiler başlıcalarıdır (144). Hastalığın ilerleyen evrelerinde kişiler yatağa bağımlı olmakla birlikte idrarını tutamazlar, epileptik ve miyoklonik ataklar yaşamaktadırlar. İlk belirtilerin görülmesinden 5-8 sene sonra

solunum veya üriner enfeksiyonlar sonucunda ölümlerde meydana gelebilmektedir (145).

Alzheimer hastalığı ve süreci 3 aşamada değerlendirilebilir. İlk olarak erken evre birçok demans hastasında bu aşama gözden kaçırıldığı için erken teşhis için büyük önem arz etmektedir. DSÖ 2011 raporunda birincil hedef olarak erken teşhis bilinçlendirilmesi gösterilmiştir (146,147). Bu evrede demans hastasında yeni şeyler öğrenememe, unutkanlık, yorgunluk, karar verme bozukluğu gibi belirtiler göstermektedir (148). Bu evrede nöronol devreler çok hasar görmeden tedavi uygulamak daha etkin olabilmektedir.

Hasta ve yakınları bu hastalığa kendini hazırlamada, tedaviye katılımını sağlanmasında, hastanelere ya da ilgili kurumlara yatış süresinin uzatılmasında, yaşam kalitesinin devamlılığına bu evre sayesinde mümkün kılınabilir (149-153).

Orta evrede ise sorunlar daha net ve belirgindir. Günlük aktivitelerin devamlılığında problemler çıkmakta, davranış problemleri, motor yetilerde bozulma görülmektedir. Hasta tek başına evde kalamaz, tuvalet, banyo, giyinip soyunma gibi durumlarda yardıma ihtiyaçları olur. Hastaya bakan kişilerin sorumlulukları daha fazla artar ve bu kişilerde ruhsal çöküntüler yaşayabilirler (154,155).

İleri evrede ise alzheimer hastası kendi öz bakımını yapamamaktadır. Bir bakıcıya gereksinim duyulmaktadır. Hasta temel ihtiyaçlarını bir başkasına bağımlı halde gerçekleştirebilmektedir. Hastada nörolojik muayenelerde miyokloni ve hiperaktif refleksler gibi patolojik olaylar gözlemlenebilir. Hasta çocuklarını hatta kendini bile tanımayabilir (156,157).

Alzheimer hastalığı adını Dr. Alois Alzheimer'den almaktadır. 1906 yılında Dr. Alzheimer yaptığı çalışmada alışılmışın dışında bir akıl hastalığından ölen bir kadının

beyin dokusundaki değişiklikleri fark etti. Bu kişinin hastalığının gösterdiği belirtiler arasında hafıza kaybı, dil sorunları ve öngörülemeyen davranışlar vardı. Öldükten sonra hastanın beynini inceledi ve birçok anormal öbekler olduğunu farkettti. Bu öbekler günümüzde amiloid plaklar olarak aktarılmaktadır. Ayrıca hastada karışık lif demetleri olduğunu da saptadı. Bu lif demetleri günümüzde nörofibriller veya tau düğümler olarak adlandırılır. Beyindeki plaklar ve düğümler hastalığın temel özelliklerinden bazıları olarak kabul edilmektedir. Diğer bir özelliği ise beyindeki sinir hücreleri yani nöronlar arasındaki bağlantının kaybolmasıdır (158).

Yapılan araştırmalar neticesinde dünya genelinde 46 milyon insan demanstan muzdariptir. 2050 yılına kadar bu durumun 131.5 milyona ulaşması beklenilmektedir (159).

AH'deki tedavi stratejileri ve temel bir amaç, kolinerjik disfonksiyonu tedavi etmektir. Bu olası terapötik yaklaşımlar haline gelir. AChE, kolinerjik sinir terminallerinde bulunurken BuChE, glial hücreler veya nöronlarla ilişkilidir. AChE, normal beynin temporal korteksindeki toplam ChE'nin % 90'ını oluşturmaya ve çoğu sinaptik ACh'nin inaktivasyonuna aracılık etmesine rağmen, BuChE'nin ACh'nin hidrolizinde de yer alabileceği ve AD7'de önemli bir rol oynayabileceği konusunda artan bir kabul vardır (160).

Amiloid (alfa-beta) proteinleri alzheimerla hastalarının beyinlerinin belli bölgelerinde birikerek fibriller meydana getirmektedir. Bu fibriller birikerek plaklara dönüşüp sinir hücrelerini hasara uğratmaktadır. Hasara uğrayan bu sinir hücreleri arasındaki nörotransmitter miktarının azalarak alzheimer hastalığına sebep olunduğu düşünülmektedir (161). Ancak yapılan son çalışmalarda tau proteinin daha baskın olduğu görülmüştür. Hem alfa beta hem de tau proteinleri yeni fare modelleriyle

yapılan deneylerde her iki proteininde varlığında α -beta ile ilişkili hiperaktivitenin ortadan kalktığını tau proteinin varlığında ise susturma etkisinin baskın olduğu tespit edilmiştir. Tau ekspresyonunu engelleyen araştırmacılar, sadece bu proteini aşırı eksprese eden farelerde nöronal aktiviteyi normal seviyelere döndürürken, her iki patolojik proteini eksprese eden hayvanlarda ise nöronal aktivite geri getirilemedi. (162,163).

Tau, ağırlıklı olarak sinir sisteminde bulunan mikrotübül ile ilişkili bir proteindir (MAP). Kirschner laboratuvarı, tau'yu 1970'lerin ortalarında in vitro saflaştırılmış tübülün dimerlerinden mikrotübüllerin (MT'ler) oluşumu için temel bir protein faktörü olarak keşfetti. Sonraki çalışmalar tau'nun ısıya dayanıklı ve asitte çözünür olduğunu, histonlarla paylaştığı olağandışı özellikler gösterdi. Kirschner laboratuvarı aynı zamanda kromozom 17 ile ilişkilendirilen tau'nun fare üzerinden bir izoformunu klonlayan ve sıralayan ilk laboratuvardı. Diğer laboratuvarlarda yapılan sonraki çalışmalarda ise birinden kodlanmış tek bir mRNA transkriptinin eklenmesi ile birkaç tau izoformunun üretildiğini gösterilmiştir. Nöronlarda tau, en çok aksonlarda yoğunlaşmıştır, ancak somatoden-kuruyan bölmelerde ve glial hücrelerde daha az oranda mevcuttur (164).

3. MATERYAL VE METOT

3.1. Kimyasal Çalışmalar

3.1.1. Materyal

Çalışmamızda kullanılan sentez başlangıç maddeleri aşağıda tabloda sunulmuştur.

Tablo 2.1. Çalışmamızda kullanılan sentez başlangıç maddeleri

Madde	Marka	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı g/mol
Benzaldehit	ACROS ORGANICS	C ₆ H ₅ CHO	106.12
4-Klorobenzaldehit	ACROS ORGANICS	C ₇ H ₅ ClO	140.57
2-Florobenzaldehit	ALDRICH	C ₆ H ₄ CHO	124.11
4-Bromobenzaldehit	ACROS ORGANICS	C ₆ H ₄ CHOBr	185.02
4-Florobenzaldehit	TCI	C ₇ H ₅ FO	124.11
4-Metoksibenzaldehit	ALFA AESAR	C ₈ H ₈ O ₂	136.15
3,4-Dimetoksibenzaldehit	ALDRICH	C ₉ H ₁₀ O ₃	166.18
3,4,5-Trimetoksibenzaldehit	ACROS ORGANICS	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	196.20
2,4,6-Trimetoksibenzaldehit	ACROS ORGANICS	C ₁₀ H ₁₂ O ₄	196.20

Çalışmamızda kullanılan diğer kimyasal maddeler;

Tablo 3.1. Çalışmamızda kullanılan diğer kimyasal maddeler

Madde	Marka	Kapalı Formül	Molekül Ağırlığı g/mol
Etanol	ISOLAB CHEMICALS	C ₂ H ₆ O	46.07
Metanol	ISOLAB CHEMICALS	CH ₄ O	32.04
Kloroform	CARLO ERBA	CHCl ₃	119
Etil Asetat	HONEYWELL	C ₄ H ₈ O ₂	88.105
Diklorometan	CARLO ERBA	CH ₂ Cl ₂	84.93
n-Hexan	ISOLAB CHEMICALS	C ₆ H ₁₄	86.18
N,N-Dimetilformamid	ISOLAB CHEMICALS	C ₃ H ₇ NO	73.09

3.1.2. Asetilkolinesteraz Enziminin Aktivite Ölçümlerinde Kullanılan Çözeltiler

1. 1 M'lık Tris-HCl Tampon Çözelti: 30,27 g Tris alındı ve 5 mM'lık 0,370 g EDTA 200 ml distile suda çözüldü. Ph metre kullanılarak ph'sı 8'e ayarlandı. Toplam hacim 250 ml distile suya tamamlandı.

2. 10 mM'lık Asetil Kolin İyodad Çözeltisinin Hazırlanması: 0,145 g Asetilkolin İyodad ayarlandı. 50 ml distile suda çözüldü.

3. 10 mM'lık DTNB (5,5'-Ditiyo-bis (2-nitrobenzoik Asit)) Çözeltisi: 0,01 g DTNB ve 0,5 g sodyum sitrat alındı. 50 ml distile suda çözüldü.

3.1.3. Bütirilkolinesteraz Enziminin Aktivite Ölçümlerinde Kullanılan Çözeltiler

1. 1 M'lık Tris-HCl Tampon Çözelti: 30,27 g Tris alındı ve 5mM'lık 0,370 g EDTA 200 ml distile suda çözüldü. Ph metre kullanılarak ph'sı 8'e ayarlandı. Toplam hacim 250 ml distile suya tamamlandı.

2. 5 mM'lık Bütirilkolinyodat Çözeltisinin Hazırlanması: 0,07 g Bütirilkolinyodat ayarlandı. 50 ml distile suda çözüldü.

3. 10 mM'lık DTNB (5,5'-Ditiyo-bis (2-nitrobenzoik Asit)) Çözeltisi: 0,0034 g DTNB ve 25 ml distile suda çözüldü.

Tablo 4.1. Asetilkolinesteraz aktivite tayininde küvet içeriği

Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü (µL)	Numune Tüpü (µL)
Tris-HCl	100	100
Saf Su	790	780
Örnek	-	10
DTNB	50	50
Enzim Çözeltisi	10	10
Asetilkolintiyoiyodür	50	50

Tablo 5.1. Bütirilkolinesteraz aktivite tayininde küvet içeriği

Kullanılan Maddeler	Kontrol Tüpü (µL)	Numune Tüpü (µL)
Tris-HCl	100	100
Saf Su	790	780
Örnek	-	10
DTNB	50	50
Enzim Çözeltisi	10	10
Bütirilkolintiyoiyodür	50	50

3.1.4. Kullanılan Gereçler

Laboratuvar malzemeleri olarak beher, mezür, süzgeç kağıdı, balon joje, damlalık, pastör pipeti, saat camı, pens, cam baget, balık kullanılmıştır. İnce tabaka

kromatografisinde ise SILICYCLE marka 20x20 ebatlarında 0.2 mm inceliğinde silika jel içerikli kağıtlar kullanılmıştır.

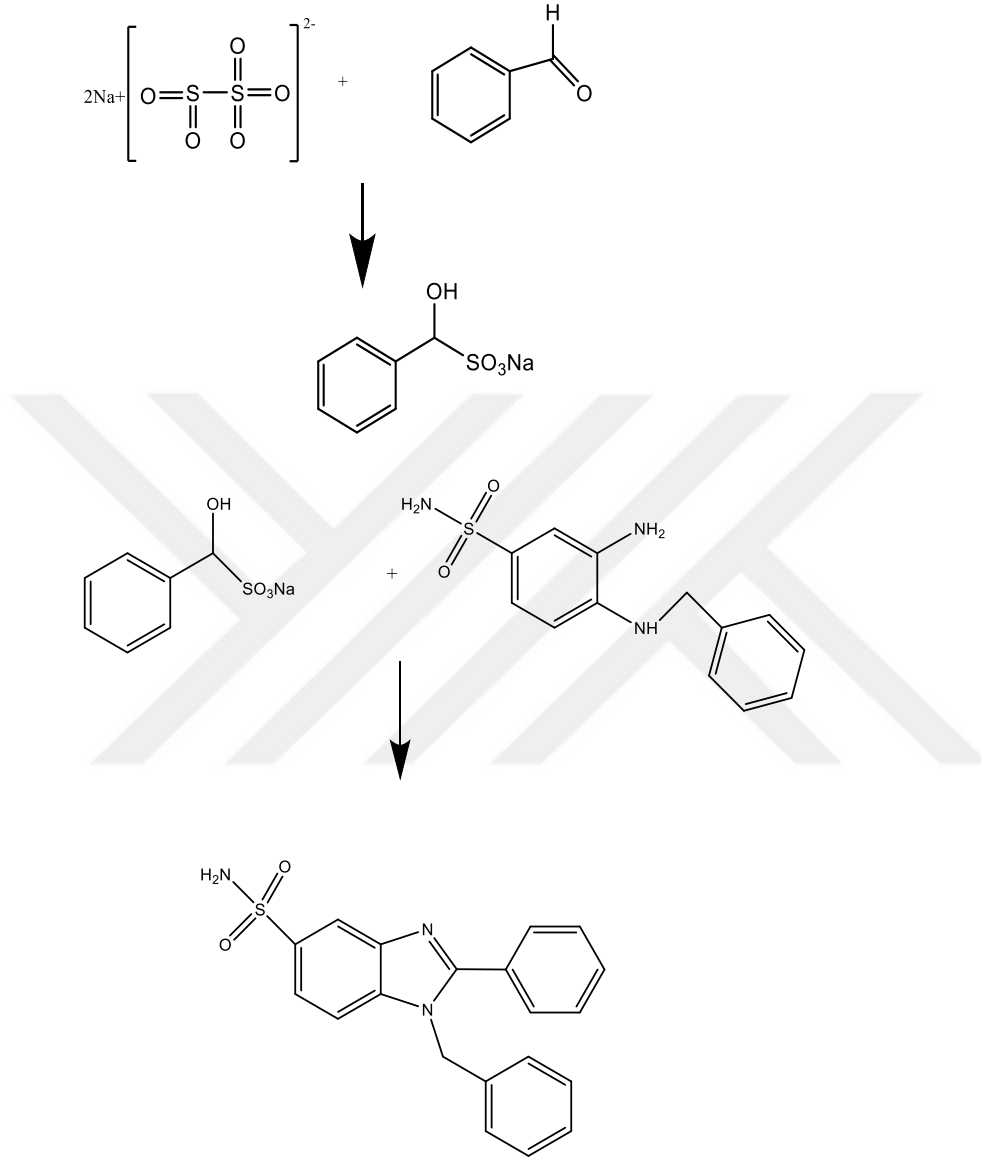
3.1.5. Kullanılan Cihazlar

Tablo 6.1. Çalışmada kullanılan cihazlar

CİHAZ	MARKA
Hassas Terazı	OHAUS CORPORATION, 8-14,5 V-50/60 Hz 4VA Max. Cap:210 g
Karıştırıcı	IKA C-MAG HS7-WİSD MSH-20A
Geri Çeviren Soğutucu-Karıştırıcı	HEIDOLPH MR HEI-TEC
Infrared (FT-IR) Spektroskopisi	THERMO SCIENTIFIC NICOLET 6700 912A0637
(NMR) Spektroskopisi	BRUKER AVANCE II 400 Mhz
LC-MS Spektroskopisi	WATERS LCT PREMIER XE UPLC/MS-TOF
Spektrofotometre	UVMINI-1240 SHIMADZU
Ph metre	STARTER 3100 OHAUS
Erime Noktası Tayin Cihazı	STUART SMP30
Buzdolabı	SAMSUNG RT43H5000WW

3.2. METOT

3.2.1. 3a Maddesinin Sentezi



Şekil 3.1. 1-benzil-2-fenil-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

278,8 mg (1.47 mmol) sodyum metabisülfid tartılır. 2 ml H_2O eklenerek sodyum metabisülfid çözündürülür. Daha sonra 100 ml (0,98 mmol) benzaldehit alınır. Üzerine 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehit karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra su ile çözündürülmüş sodyum metabisülfid benzaldehite eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca karıştırılır. İlk etapta oluşan bu madde süzgeç kağıdında

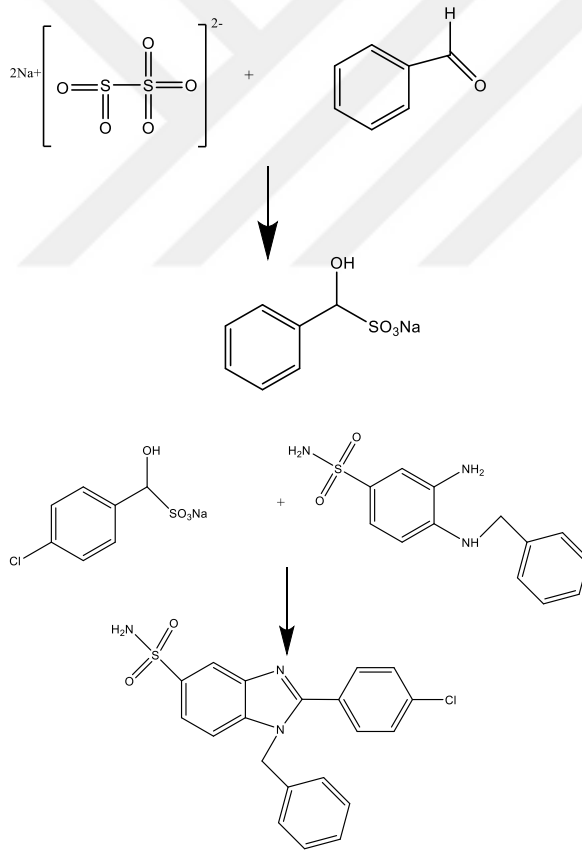
süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşimizle 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamid tepkimeye bırakılır. Bu karışıma 5 ml DMF eklenir. 130 °C’de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur. İTK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

Verim: 49,09 %; **Renk:** Beyaz; **Molekül Formülü:** C₂₀H₁₇N₃O₂S; **Molekül**

Ağırlığı: 363,44 g/mol

Erime Noktası: 216,7 °C

3.2.2. 3b Maddesinin Sentezi



Şekil 3.2. 1-benzil-2-(4-klorofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

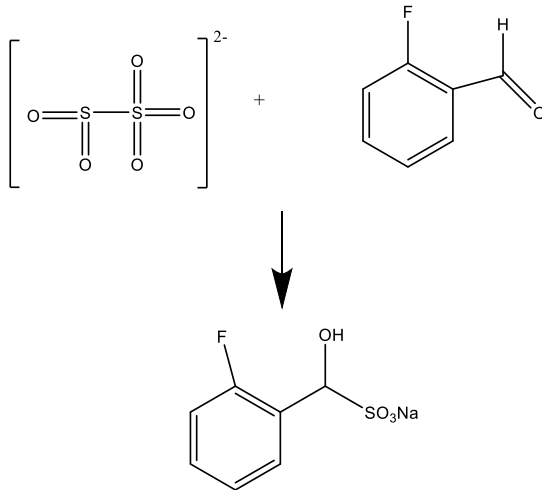
0,202 g (0.015 mmol) sodyum metabisülfite tartılır. 2 ml H₂O eklenerek sodyum metabisülfite çözündürülür. Daha sonra 0,1 g (0.01 mmol) 4-kloro-benzaldehit alınır. Üzerine 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehit karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra su ile çözündürülmüş sodyum metabisülfite benzaldehite eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca beklemeye bırakılır. İlk etapta oluşan bu madde süzgeç kağıdında süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşimimizle 0,2254 (0.015 mmol) 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamit 0,171 (0.01 mmol) tepkimeye bırakılır. Bu karışıma 5 ml DMF eklenir. 130 °C’de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur. İTK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

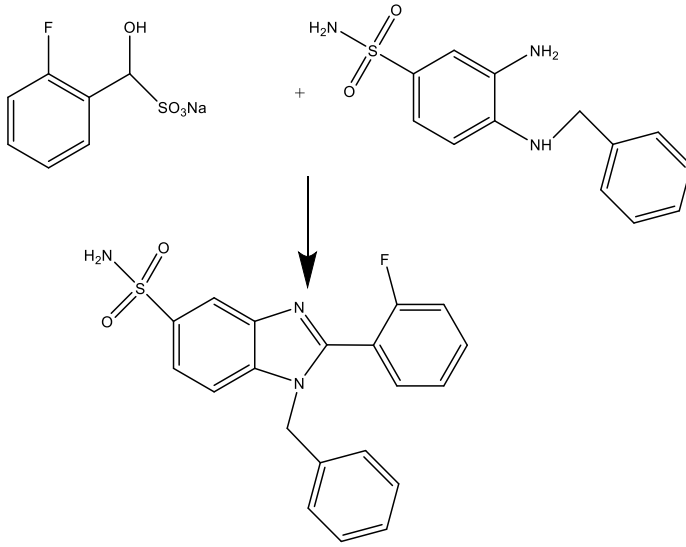
Verim: % 30; **Renk:** Krem; **Molekül Formülü:** C₂₀H₁₆ClN₃O₂S; Molekül

Ağırlığı: 397,88 g/mol

Erime Noktası: 249 °C

3.2.3. 3c Maddesinin Sentezi





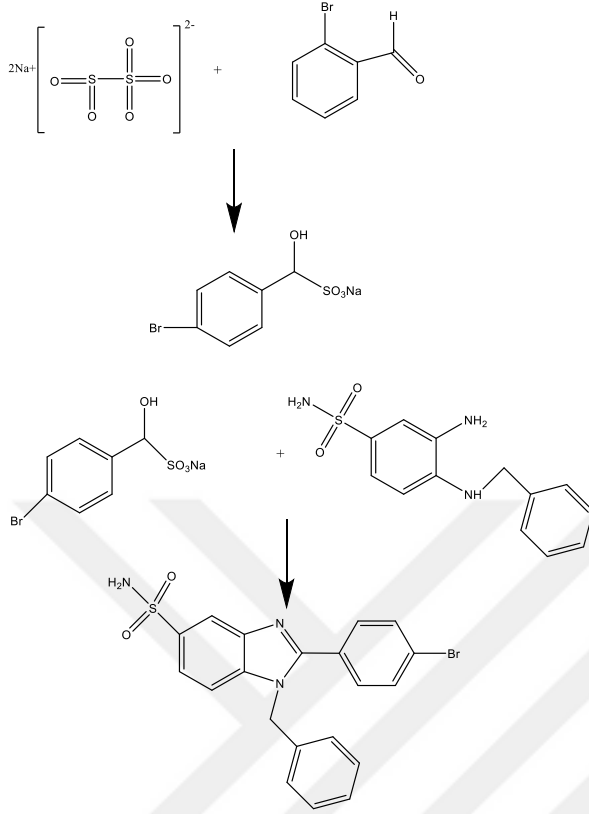
Şekil 3.3. 1-benzil-2-(2-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

0,2712 g sodyum metabisülfite tartılır. 2 ml H₂O eklenerek sodyum metabisülfite çözündürülür. Daha sonra 0,2 g 2-floro-benzaldehit tartılır. Üzerine 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehit karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra su ile çözündürülmüş sodyum metabisülfite benzaldehite eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca beklemeye bırakılır. İlk etapta oluşan bu maddemizi süzgeç kağıdında süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşiğimizden 0,104 g (0.15 mmol) alınarak 0,1 g (0.01 mmol) 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamitle tepkimeye bırakılır. Belirttiğimiz miktarlarda alınan bu karışıma 5 ml DMF eklenir. 130 °C 'de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur. İTK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

Verim: % 43; **Renk:** Krem; **Molekül Formülü:** C₂₀H₁₆FN₃O₂S; **Molekül Ağırlığı:** 381,09 g/mol

Erime Noktası: 236 °C

3.2.4. 3d Maddesinin Sentezi



Şekil 3.4. 1-benzil-2-(4-bromofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

0,308 g sodyum metabisülfite tartılır. 2 ml H_2O eklenerek sodyum metabisülfite çözündürülür. Daha sonra 0,2045 g 4-bromo-benzaldehit hassas terazide tartılır. Üzerine damla damla 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehit karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra su ile çözündürülmüş sodyum metabisülfite benzaldehite eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca beklemeye bırakılır. İlk etapta oluşan bu maddemizi süzgeç kağıdında süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşiğimizden 0,102 g (0.015 mmol) alınarak 0,071 g (0.01 mmol) 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamitle tepkimeye bırakılır. Belirttiğimiz miktarlarda alınan bu karışıma 5 ml DMF eklendi. 130°C 'de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde

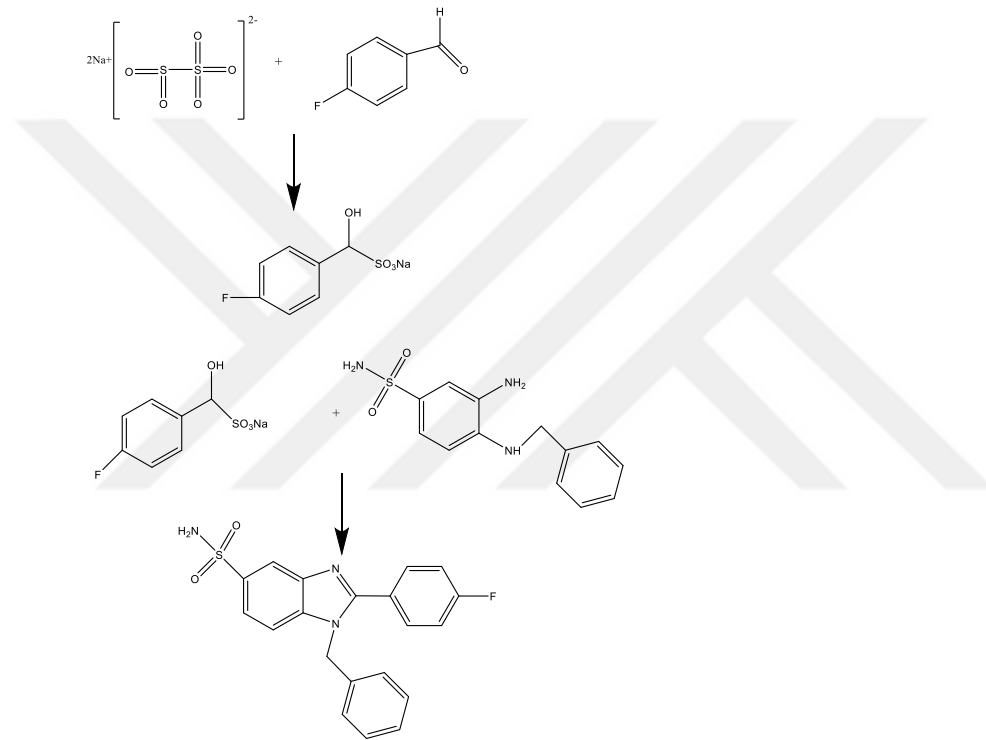
edilen çökelek süzülür ve kurutulur. İTK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

Verim: %11; **Renk:** Krem; **Molekül Formülü:** C₂₀H₁₆BrN₃O₂S; **Molekül**

Ağırlığı: 442,33 g/mol

Erime Noktası: 249 °C

3.2.5. 3e Maddesinin Sentezi



Şekil 3.5. 1-benzil-2-(4-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

0,459 g sodyum metabisülfit tartılır. 2 ml H₂O eklenerek sodyum metabisülfit çözündürülür. Daha sonra 0,2 g 4-florobenzaldehyt tartılır. Üzerine 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehyt karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra su ile çözündürülmüş sodyum metabisülfit benzaldehyde eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca beklemeye bırakılır. İlk etapta oluşan bu maddemizi süzgeç kağıdında süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşiğimizden

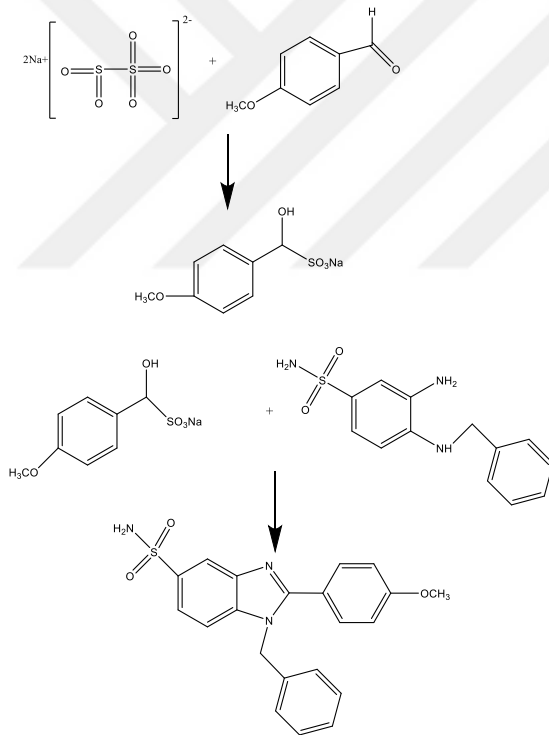
0,3758 g (0.015 mmol) alınarak 0,3033 g (0.01 mmol) 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamitle tepkimeye bırakılır. Belirttiğimiz miktarlarda alınan bu karışıma 5 ml DMF eklenir. 130 °C 'de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur. ITK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

Verim: %17; **Renk:** Krem; **Molekül Formülü:** C₂₀H₁₆FN₃O₂S; **Molekül**

Ağırlığı: 381,09 g/mol

Erime Noktası: 244 °C

3.2.3.6. 3f Maddesinin Sentezi



Şekil 3.6. 1-benzil-2-(4-metoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

0,4189 g sodyum metabisülfid tartılır. 2 ml H₂O eklenerek sodyum metabisülfid çözündürülür. Daha sonra 0,2 g 4-metoksibenzaldehit tartılır. Üzerine damla damla 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehit karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra su

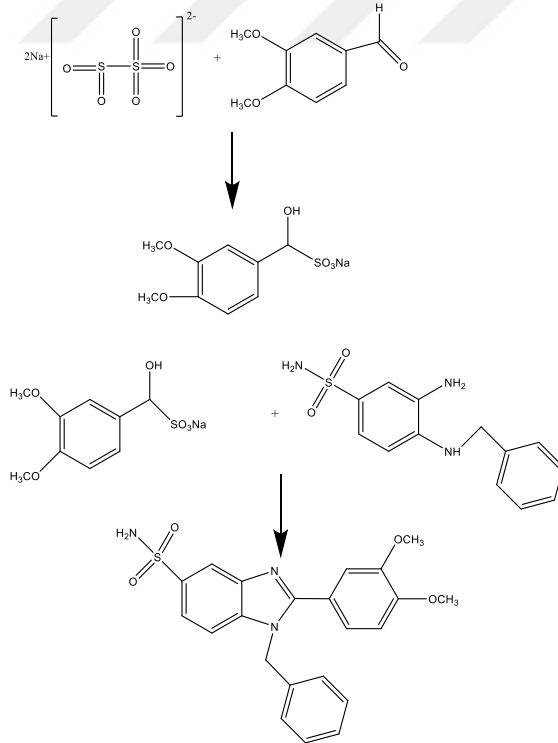
ile çözündürülmüş sodyum metabisülfite benzaldehite eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca beklemeye bırakılır. İlk etapta oluşan bu maddemizi süzgeç kağıdında süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşiğimizden 0,4022 g (0.15 mmol) alınarak 0,358 g (0.01 mmol) 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamitle tepkimeye bırakılır. Belirttiğimiz miktarlarda alınan bu karışıma 5 ml DMF eklenir. 130 °C’de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur. İTK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

Verim: %53; Renk: Krem; Molekül Formülü: C₂₁H₁₉N₃O₃S; Molekül

Ağırlığı: 393,11 g/mol

Erime Noktası: 219 °C

3.2.7. 3g Maddesinin Sentezi



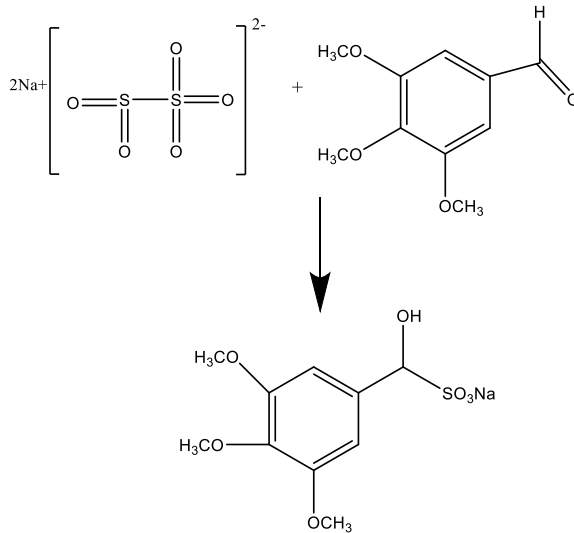
Şekil 3.7. 1-benzil-2-(3,4-dimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

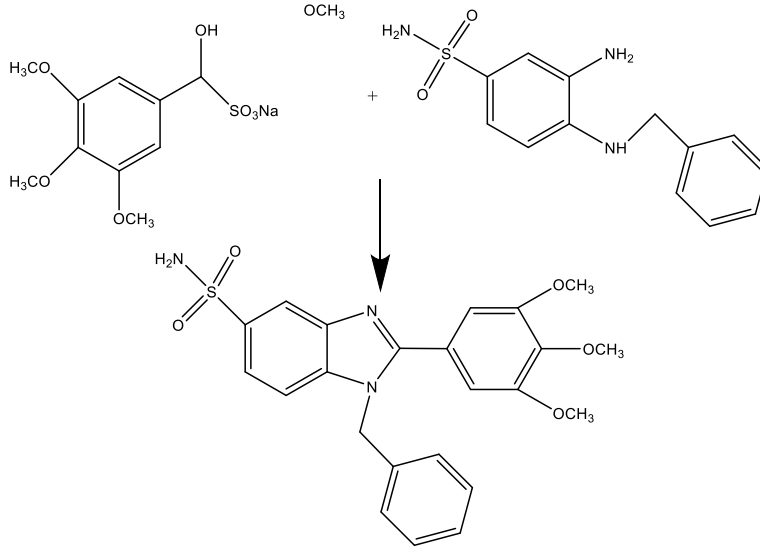
0,343 g sodyum metabisülfite tartılır. 2 ml H₂O eklenerek sodyum metabisülfite çözündürülür. Daha sonra 0,2 g 3,4-dimetoksibenzaldehit tartılır. Üzerine 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehit karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra su ile çözündürülmüş sodyum metabisülfite benzaldehite eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca beklemeye bırakılır. İlk etapta oluşan bu maddemizi süzgeç kağıdında süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşiğimizden 0,3177 g (0.15 mmol) alınarak 0,258 g (0.01 mmol) 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamitle tepkimeye bırakılır. Bu karışıma 5 ml DMF eklenir. 130 °C’de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur. İTK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

Verim: % 43; **Renk:** Krem; **Molekül Formülü:** C₂₂H₂₁N₃O₄S; **Molekül Ağırlığı:** 423,13 g/mol

Erime Noktası: 229 °C

3.2.8. 3h Maddesinin Sentezi





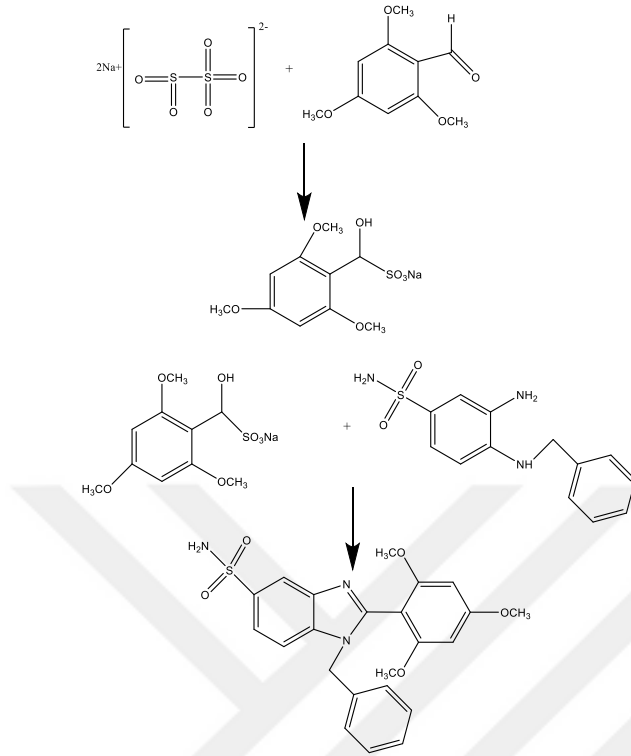
Şekil 3.8. 1-benzil-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

0,299 g sodyum metabisülfid tartılır. 2 ml H₂O eklenerek sodyum metabisülfid çözündürülür. Daha sonra 0,2 g 3,4,5-trimetoksibenzaldehit hassas terazide tartılır. Üzerine 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehit karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra damla damla su ile çözündürülmüş sodyum metabisülfid benzaldehite eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca beklemeye bırakılır. İlk etapta oluşan bu maddemizi süzgeç kağıdında süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşiğimizden 0,358 g (0,015 mmol) alınarak 0,097 g (0,01 mmol) 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamitle tepkimeye bırakılır. Bu karışıma 5 ml DMF eklenir. 130 °C’de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur. İTK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

Verim: % 30; **Renk:** Krem; **Molekül Formülü:** C₂₃H₂₃N₃O₅S; **Molekül Ağırlığı:** 453,14 g/mol

Erime Noktası: 190 °C

3.2.9. 3ı Maddesinin Sentezi



Şekil 3.9. 1-benzil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

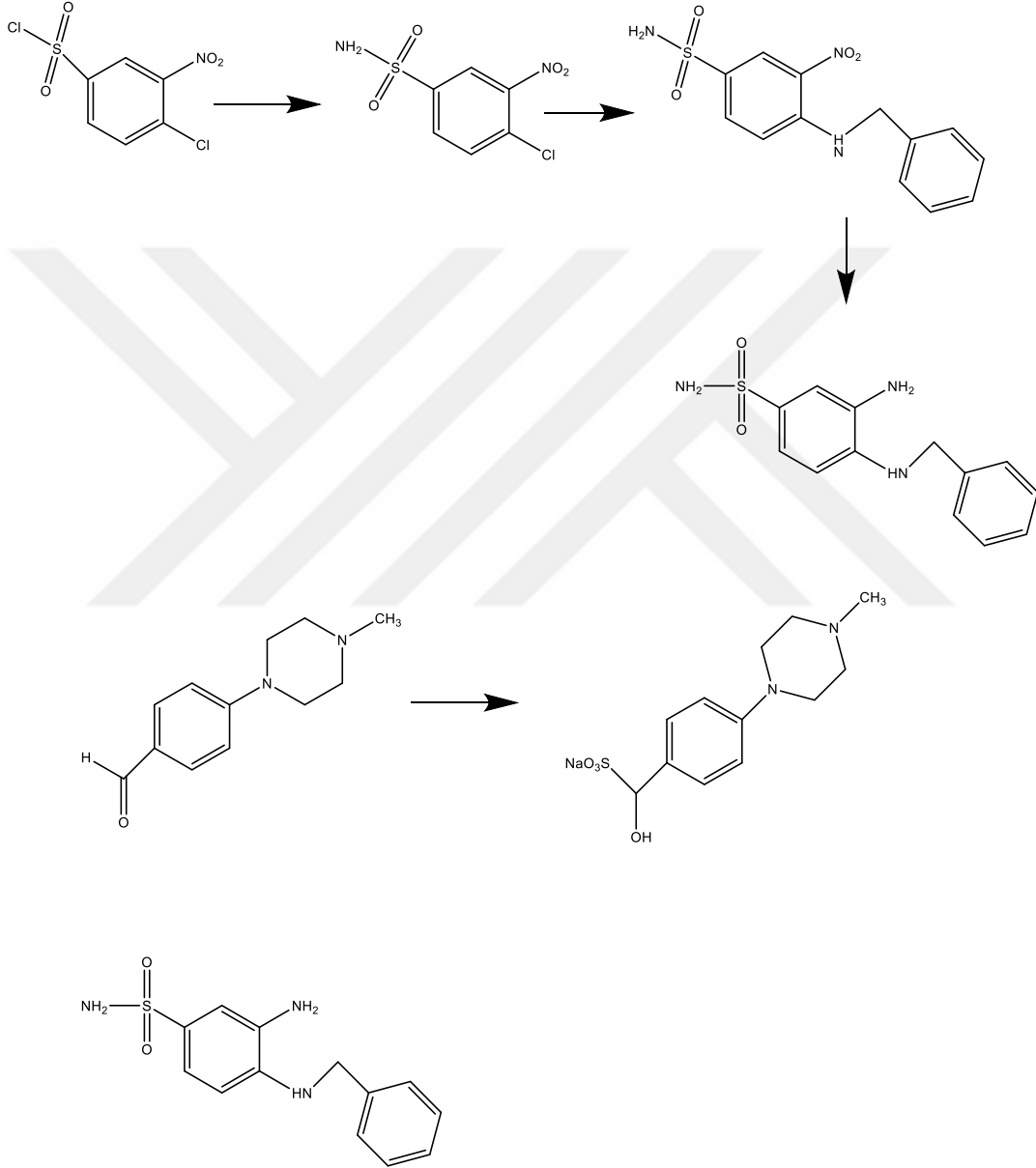
0,29 g sodyum metabisülfite tartılır. 2 ml H_2O eklenerek sodyum metabisülfite çözündürülür. Daha sonra 0,2 g 2,4,6-trimetoksibenzaldehit tartılır. Üzerine 5-10 ml etanol eklenir. Etanol eklenmiş benzaldehit karıştırıcıya bırakılır. Daha sonra su ile çözündürülmüş sodyum metabisülfite benzaldehite eklenir. Karıştırıcıda 1 gece boyunca beklemeye bırakılır. İlk etapta oluşan bu maddemizi süzgeç kağıdında süzüp kurumaya bırakılır. Kuruyan sodyum hidroksi (fenil) metansülfonat bileşiğimizden 0,2115 g (0,015 mmol) alınarak 0,130 g (0,01 mmol) 3-amino-4-(benzilamino)-benzensülfonamitle tepkimeye bırakılır. Bu karışıma 5 ml DMF eklenir. 130°C 'de geri çeviren soğutucuda ısıtmaya bırakılır. Minimum 4 saat beklenilir. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur. İTK kromatografisi kontrolleri 9:1 klorofom: metanol ile yapılır.

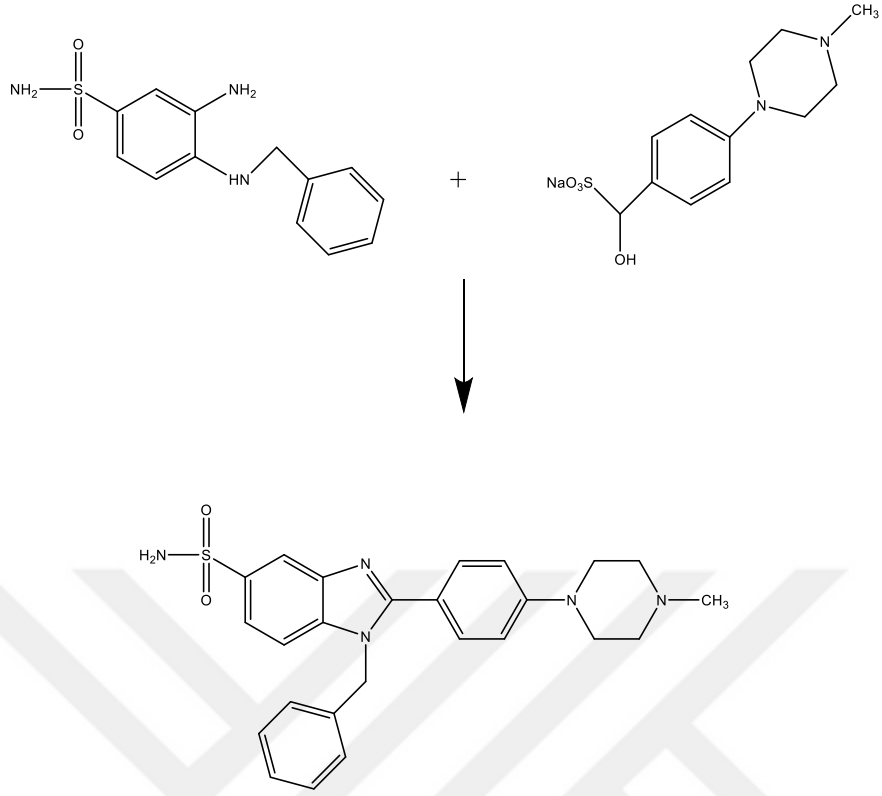
Verim: % 20; **Renk:** Krem; **Molekül Formülü:** C₂₃H₂₃N₃O₅S; **Molekül**

Ağırlığı: 453,51 g/mol

Erime Noktası: 158 °C

3.2.10. 3j Maddesinin Sentezi





Şekil 3.10. 1-benzil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid bileşiğinin sentezi

Verim: % 17; **Renk:** Sarı-krem; **Molekül Formülü:** C₂₅H₂₇N₅O₂S; **Molekül**

Ağırlığı: 461,58 g/mol

Erime Noktası: 284.1 °C

Sodyumhidroksi(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)methansülfonat ve 3-amino-4-(benzilamino)benzensülfonamid literatürde kayıtlı yöntemlerle elde edilir. Sentezlenen bu başlangıç maddeleri DMF içerisine alınıp 110 °C'de 4 saat ısıtılır. ITK'ya bakılır. Reaksiyon ortamına su eklenerek elde edilen çökelek süzülür ve kurutulur.

4. BULGULAR

4.1. Kimyasal Bulgular

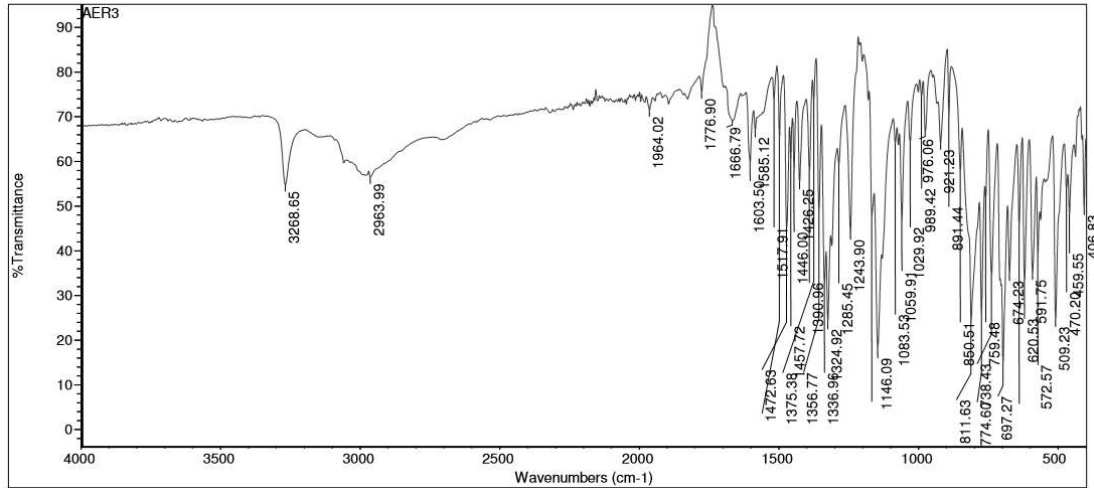
4.1.1. 1-benzil-2-fenil-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3a)

FT-IR (cm^{-1}): 3268.65 (NH_2 gerilim), 2963.99 (aromatik $=\text{C}-\text{H}_2$ gerilim), 1225-980 (SO_2 gerilim), 850-759 cm^{-1} (benzen $=\text{C}-\text{H}$) bantları görüldü.

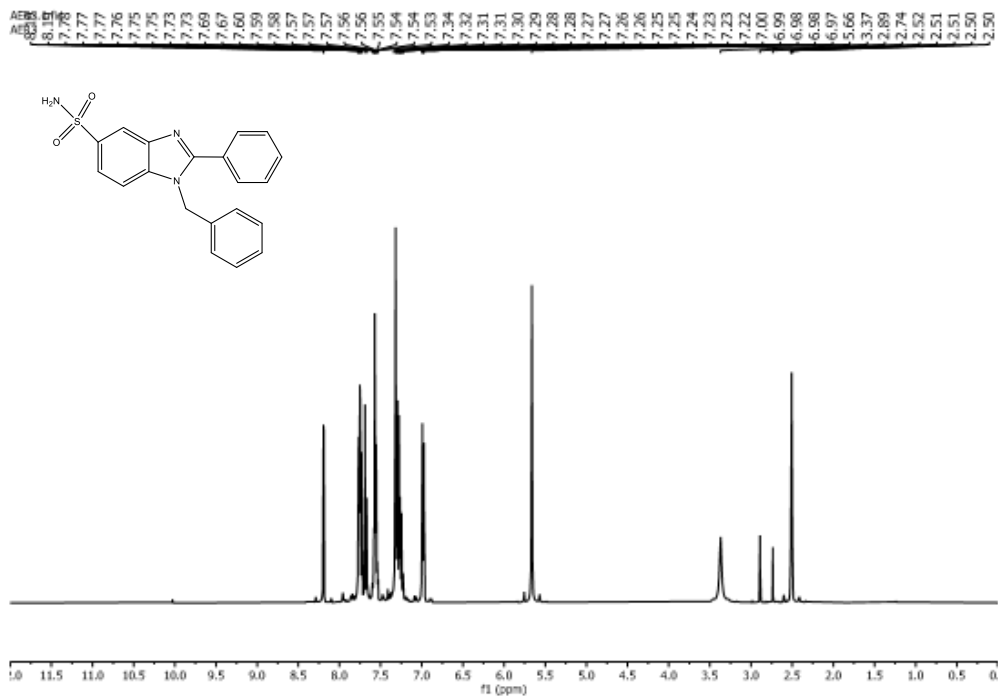
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 5.66 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.23 (2, s, $-\text{NH}_2$) 6,97-7.34 (5H, m, fenil halkası), 7.53-7.78 (3H, m, benzimidazol), 7.50-8.18 (5H, m, fenil halkası)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ ppm: 48.20, 112.09, 117.71, 120.8, 126.53, 128.09, 129.34, 129.36, 129.61, 130.78, 131.1, 136.93, 138.25, 139.04, 142.27, 156.12.

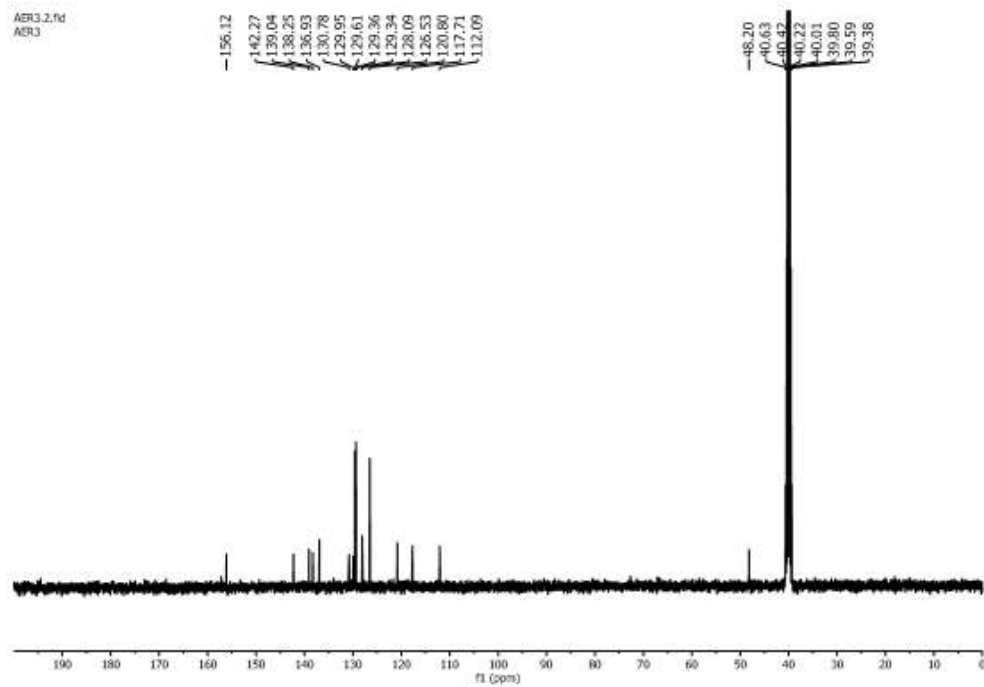
$\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 363.44; bulunan: 364.1127.



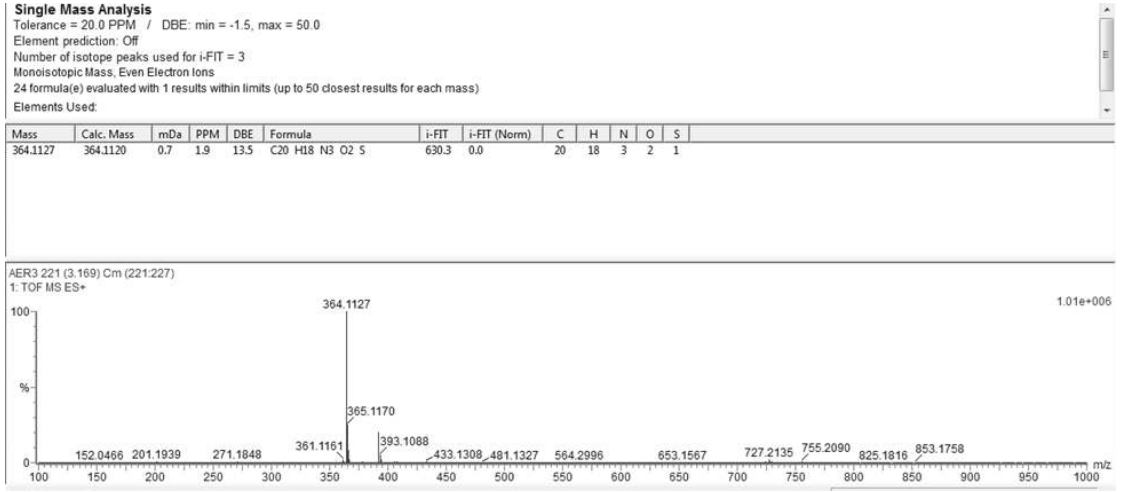
Şekil 4.1.1. 3a bileşiğinin FT-IR Spektrumu



Şekil 4.1.2. 3a bileşiğinin ¹H -NMR spektrumu



Şekil 4.1.3. 3a bileşiğinin ¹³C- NMR spektrumu



Şekil 4.1.4. 3a bileşiğinin LC- MS spektrumu

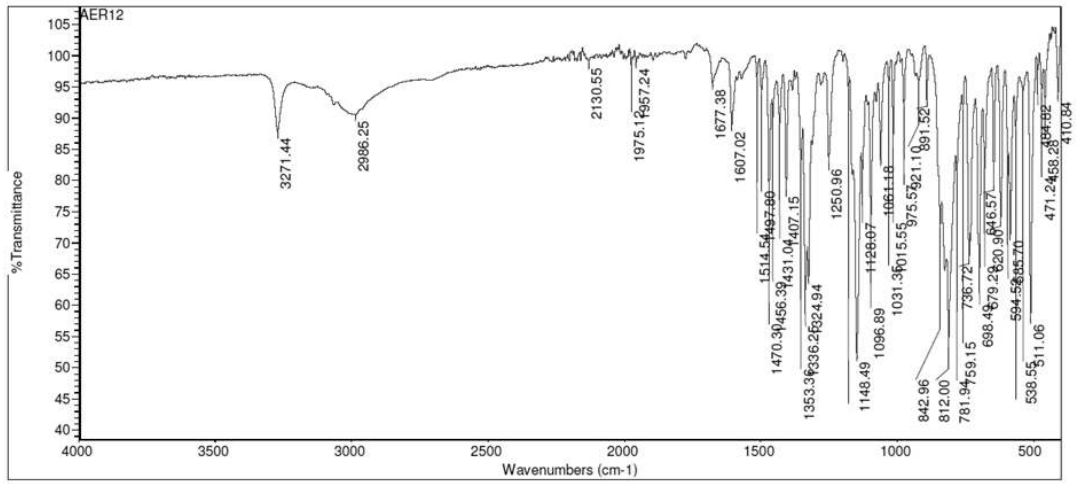
4.2. 1-benzil-2-(4-klorofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamit (Bileşik No:3b)

FT-IR (cm⁻¹): 3271.44 (NH₂ gerilim), 2986.25 (aromatik =C-H₂ gerilim), 1225-980 (SO₂ gerilim), 850-759 cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

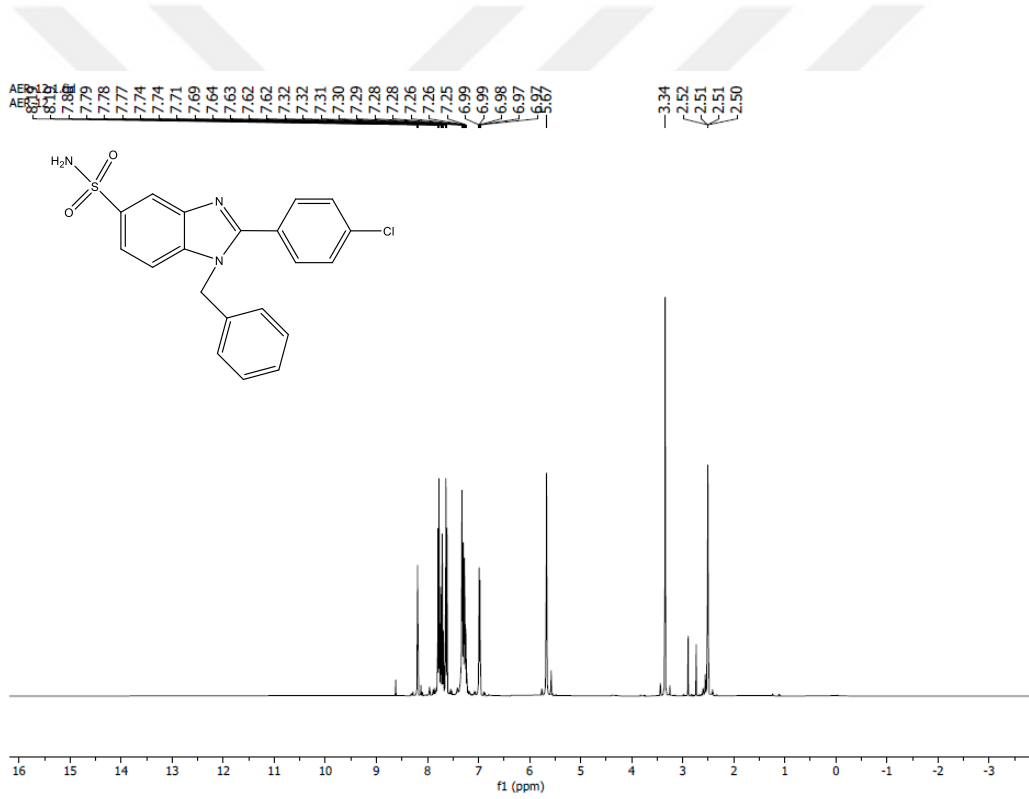
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 5.67 (2H, s, -CH₂-), 7.26 (2, s, -NH₂), 7.26-7,32 (5H, m, fenil halkası), 7.62-7.79 (3H, m, benzimidazol), 7.69-7.89 (2H, d, klorofenil), 7.69-7.89 (2H, d, klorofenil)

¹³C-NMR spektrumunda (DMSO-d₆, 100 MHz) δppm: 48.21, 112.17, 117.78, 120.97, 126.54, 128,13, 129.36, 129.49, 129.61, 131.41, 135.69, 136.83, 138.33, 139.17, 142.20, 154.98.

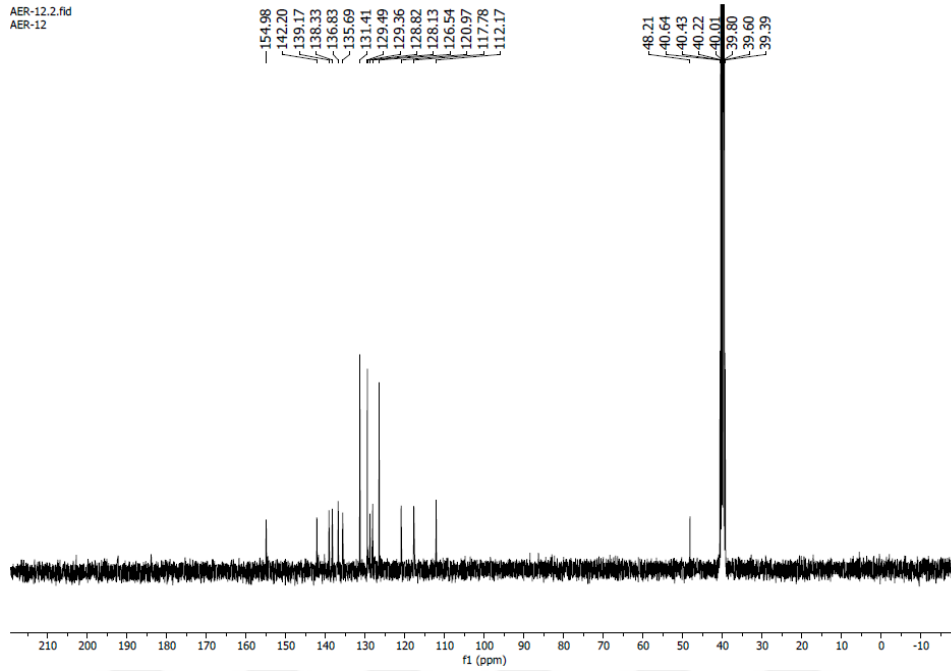
C₂₀H₁₆ClN₃O₂S için HRMS (*m/z*) [M+H]⁺ hesaplanan: 397.88; bulunan: 398.0738.



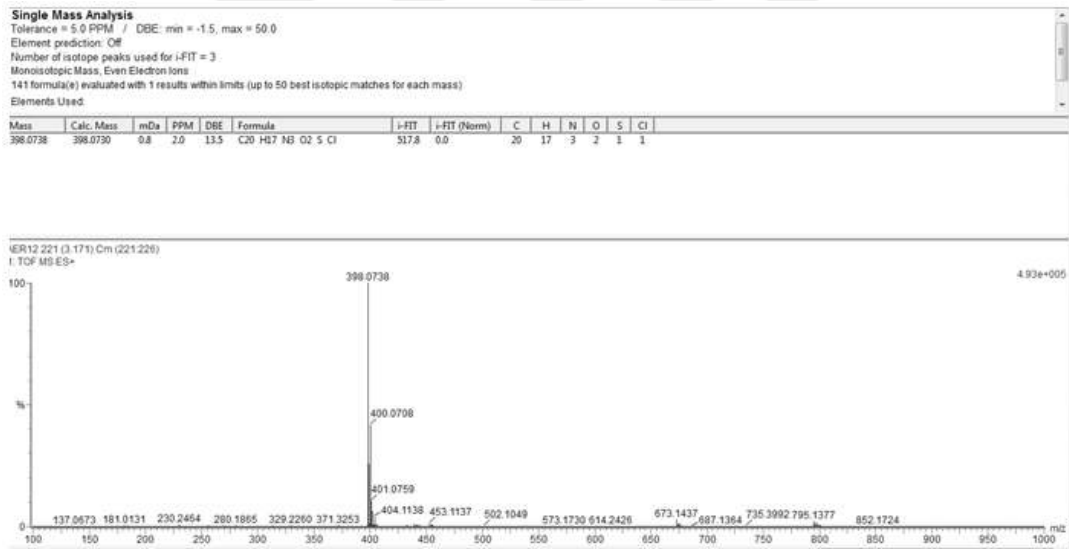
Şekil 4.2.1. 3b bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.2.2. 3b bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 4.2.3. 3b bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.2.4. 3b bileşiğinin LC-MS spektrumu

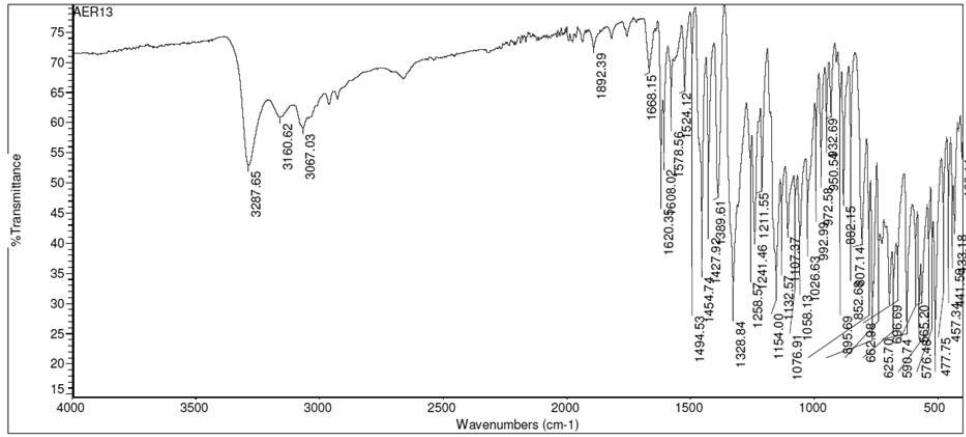
4.3. 1-benzil-2-(2-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamit (Bileşik No:3c)

FT-IR (cm^{-1}): 3160.62 (NH_2 gerilim), 3067.03 (aromatik $=\text{C}-\text{H}_2$ gerilim), 1225-980 (SO_2 gerilim), 850-759 cm^{-1} (benzen $=\text{C}-\text{H}$) bantları görüldü.

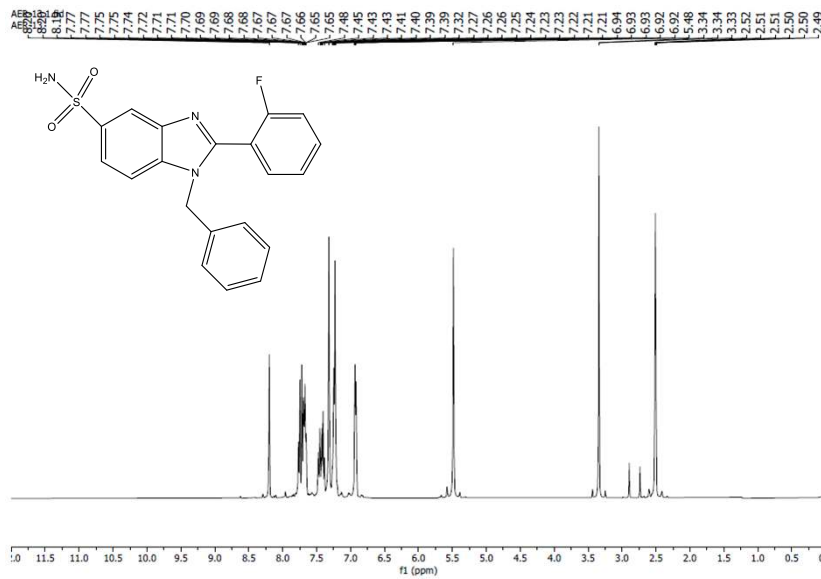
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 5.48 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.21 (2, s, $-\text{NH}_2$) 6.92-7.27 (5H, m, fenil halkası), 7.48-8.20 (3H, m, benzimidazol), 7.27-8.20 (4H, m, florofenil halkası)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ ppm: 48.06, 112.28, 116.80 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 21$ Hz), 117.93, 118.15(d, $^2J_{\text{C-F}} = 15$ Hz), 121.01, 125.56 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 126.9, 128.14, 129.14, 132.63, 133.48 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8$ Hz), 136.48, 137.46, 139.09, 142.40, 151.32, 160.00 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247$ Hz).

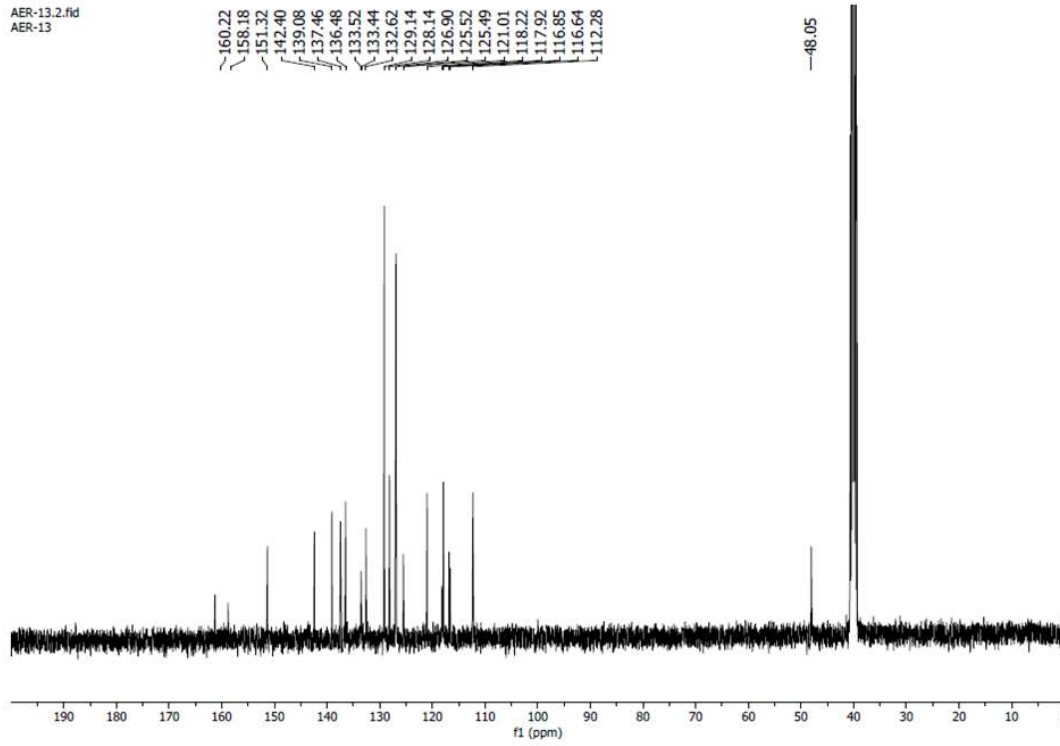
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 381.43; bulunan: 382.1015.



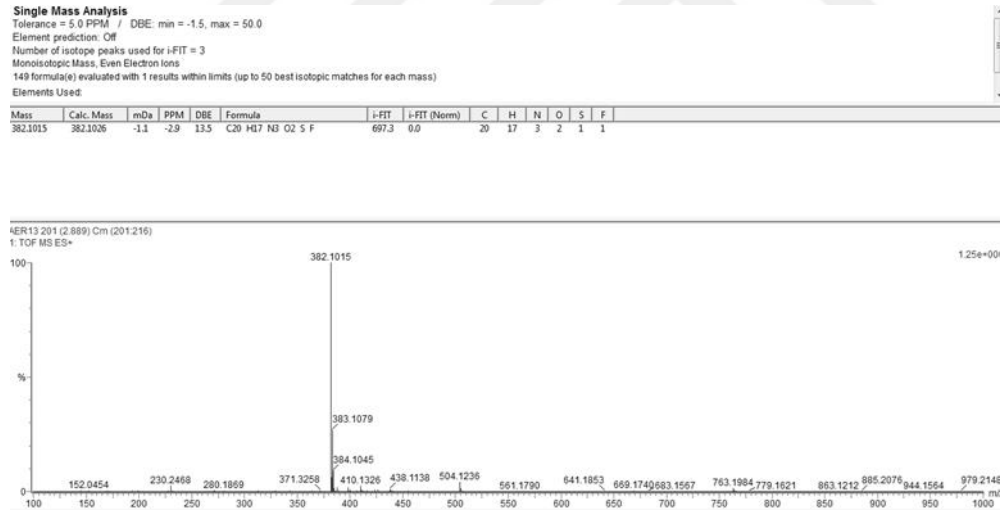
Şekil 4.3.1. 3c bileşiğinin FT- IR spektrumu



Şekil 4.3.2. 3c bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.3.3. 3c bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.3.4. 3c bileşiğinin LC-MS spektrumu

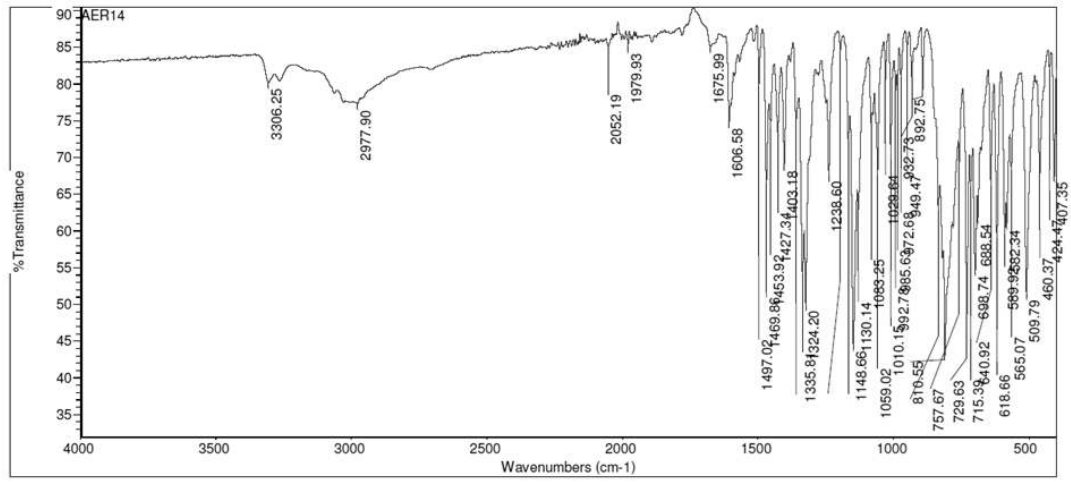
4.4. 1-benzil-2-(4-bromofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3d)

FT-IR (cm^{-1}): 3306.25 (NH_2 gerilim), 2977.90 (aromatik $=\text{C}-\text{H}_2$ gerilim), 1225-980 (SO_2 gerilim), 850-759 cm^{-1} (benzen $=\text{C}-\text{H}$) bantları görüldü.

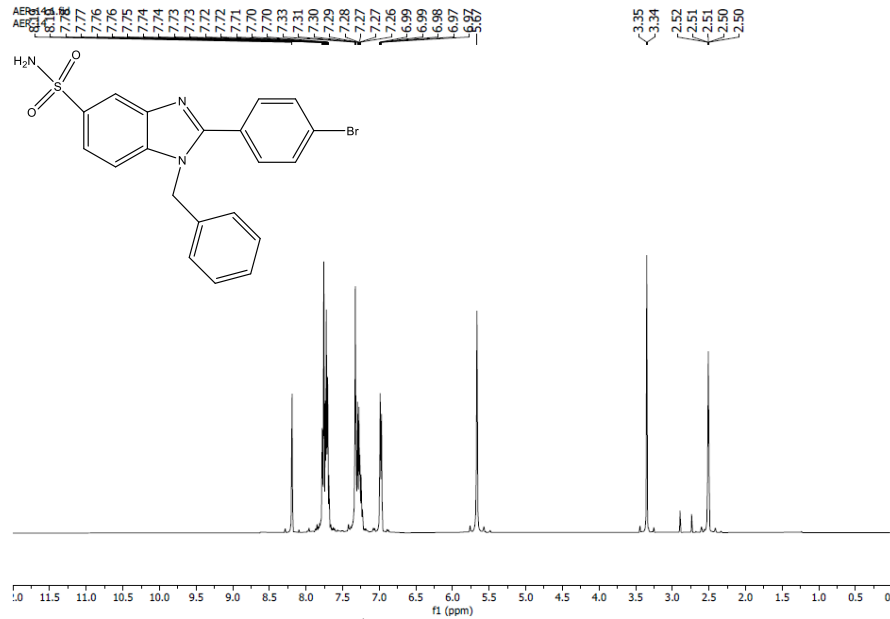
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 5.67 (2H, s, -CH $_2$ -), 7,26 (2,s,-NH $_2$) 6,97-7.70 (5H, m, fenil halkası), 7.70-7.75 (3H, m, benzimidazol), 7.76-8.19 (4H, m, 4-bromofenil halkası)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ ppm: 48.22, 112.18, 117.78, 120.98, 124.50, 126.54, 128.13, 129.18, 129.36, 131.60, 132.4, 136.82, 138.34, 139.18, 142.21, 155.05.

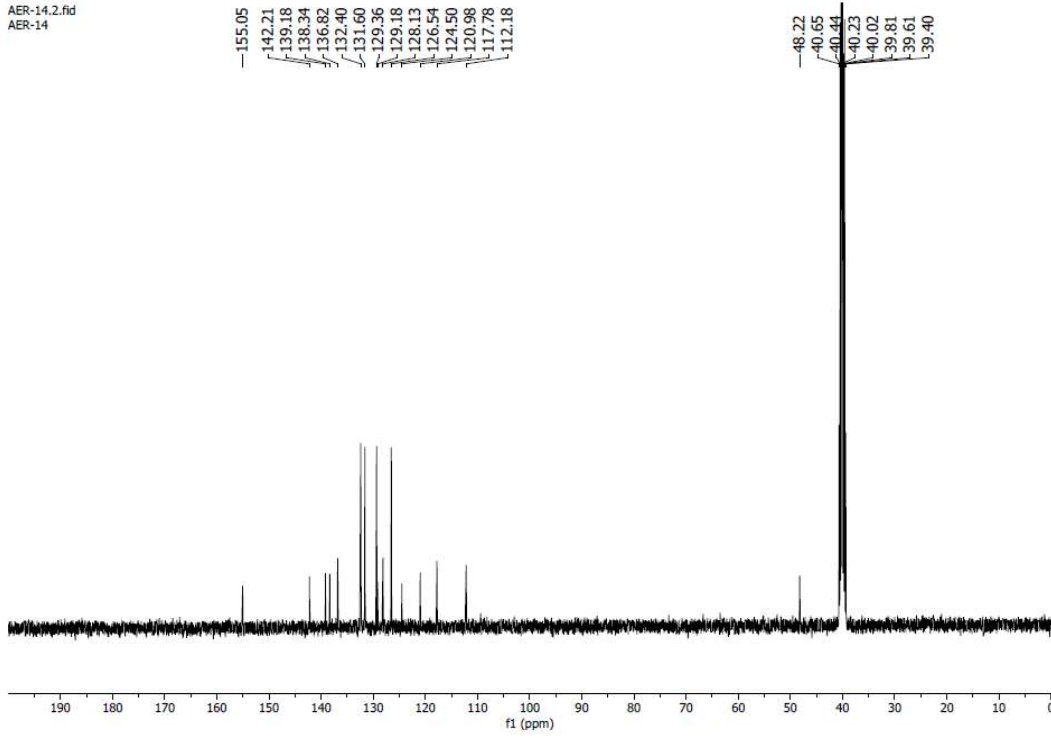
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 442.33; bulunan: 442.0204.



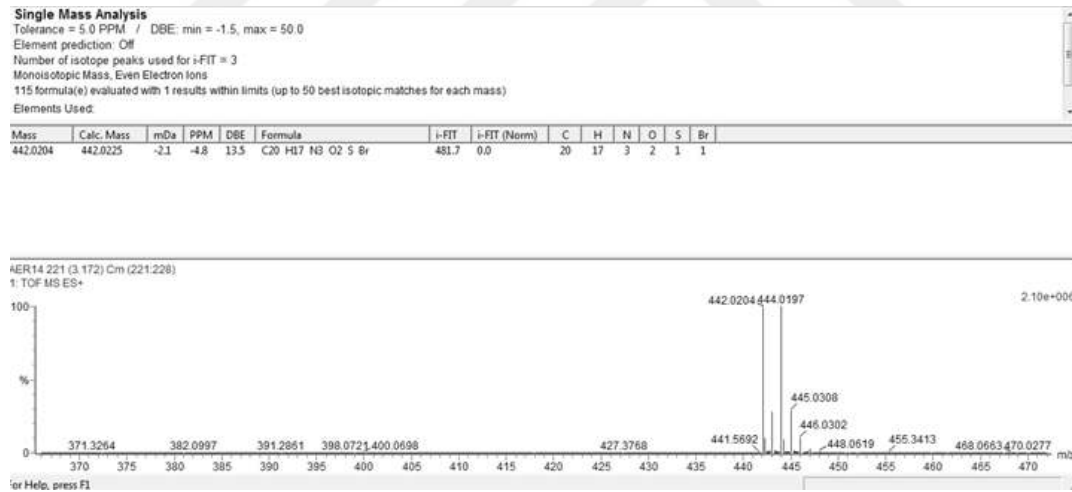
Şekil 4.4.1. 3d bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.4.2. 3d bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.4.3. 3d bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.4.4. 3d bileşiğinin LC-MS spektrumu

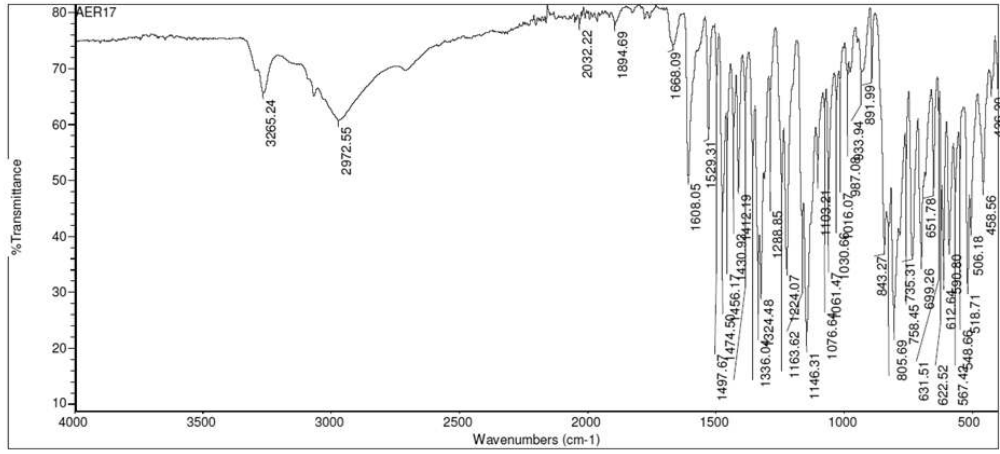
4.5. 1-benzil-2-(4-florofenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3e)

FT-IR (cm^{-1}): 3265.24 (NH_2 gerilim), 2972.90 (aromatik $=\text{C}-\text{H}_2$ gerilim), 1225-980 (SO_2 gerilim), 850-759 cm^{-1} (benzen $=\text{C}-\text{H}$) bantları görüldü.

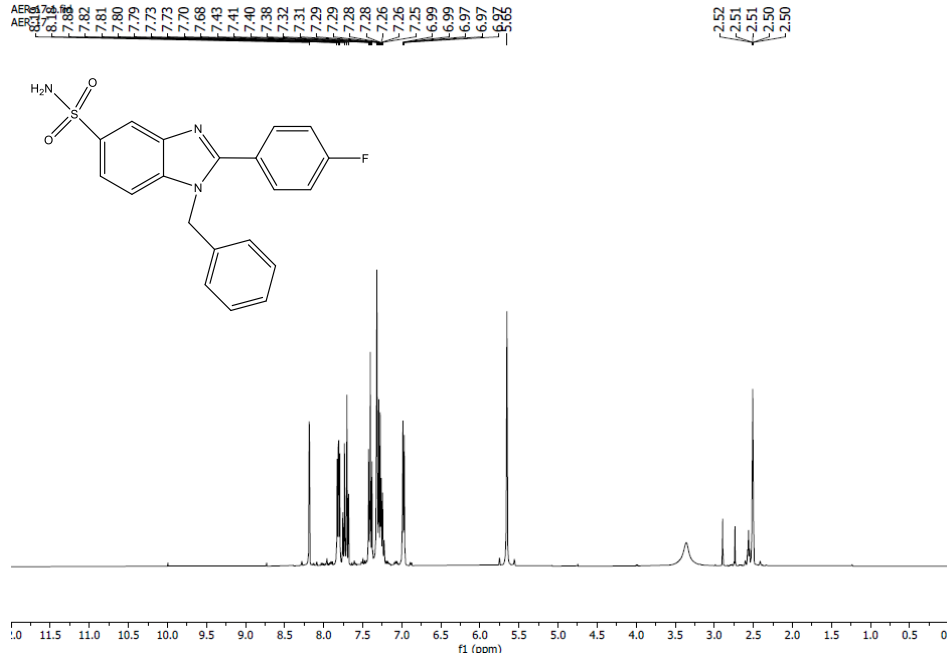
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 5.67 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.26 (2, s, $-\text{NH}_2$) 6,97-7.70 (5H, m, fenil halkası), 7.70-7.73 (3H, m, benzimidazol), 7.73-8.18 (4H, m, 4-florofenil)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ ppm: 48.19, 112.09, 116.48 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 22$ Hz), 117.70, 120.86, 126.50 (d, $^4J_{\text{C-F}} = 4$ Hz), 126.55, 128.12, 129.35, 132.56 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 9$ Hz), 136.86, 138.28, 139.09, 155.21, 163.65 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 247$ Hz).

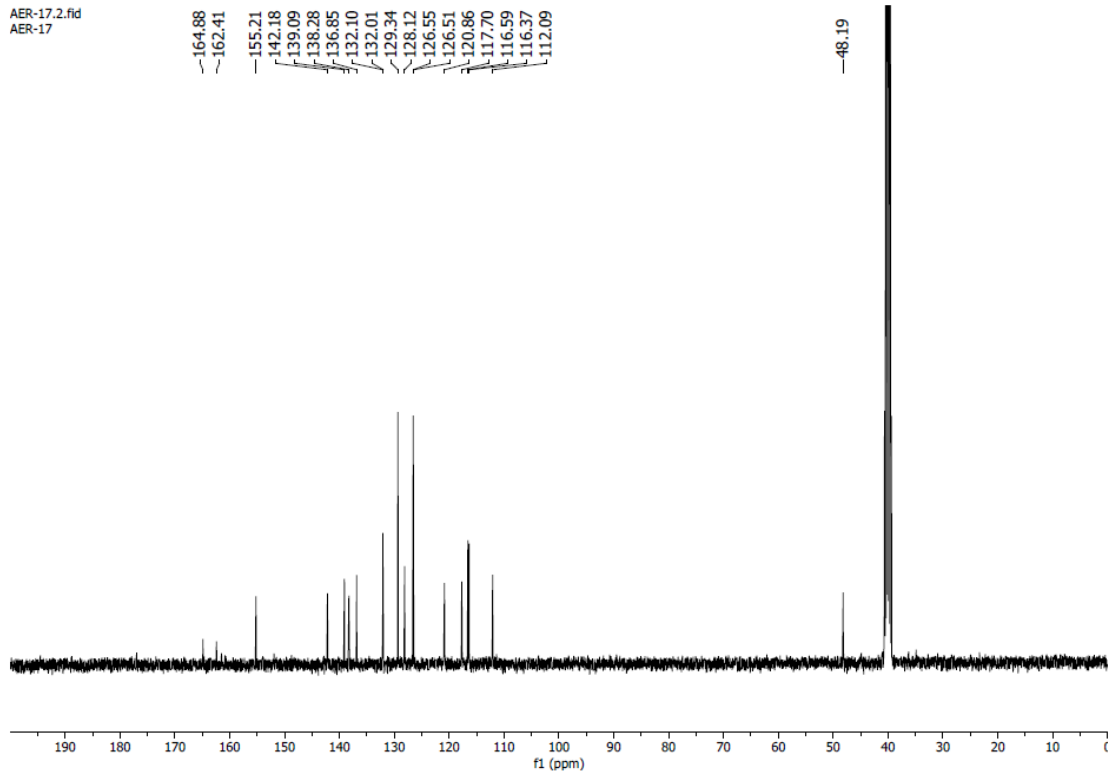
$\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{FN}_3\text{O}_2\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 381.43; bulunan: 382.1028.



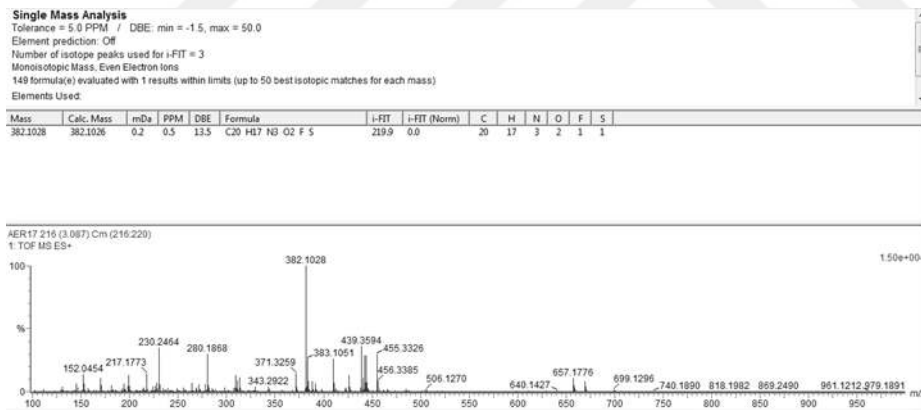
Şekil 4.5.1. 3e bileşiğinin FT- IR spektrumu



Şekil 4.5.2. 3e bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.5.3. 3e bileşiğinin ^{13}C - NMR spektrumu



Şekil 4.5.4. 3e bileşiğinin LC-MS spektrumu

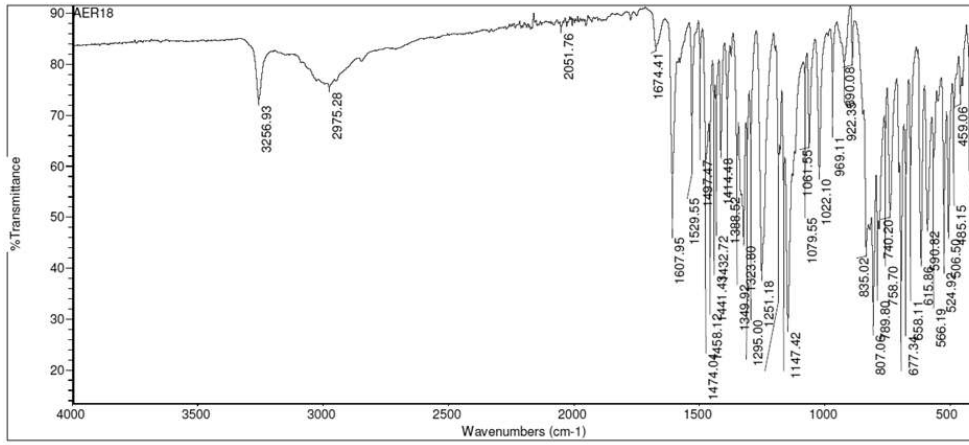
4.6. 1-benzil-2-(4-metoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3f)

FT-IR (cm^{-1}): 3256.93 (NH_2 gerilim), 2975.28 (aromatik $=\text{C}-\text{H}_2$ gerilim), 850-759 cm^{-1} (benzen $=\text{C}-\text{H}$) bantları görüldü.

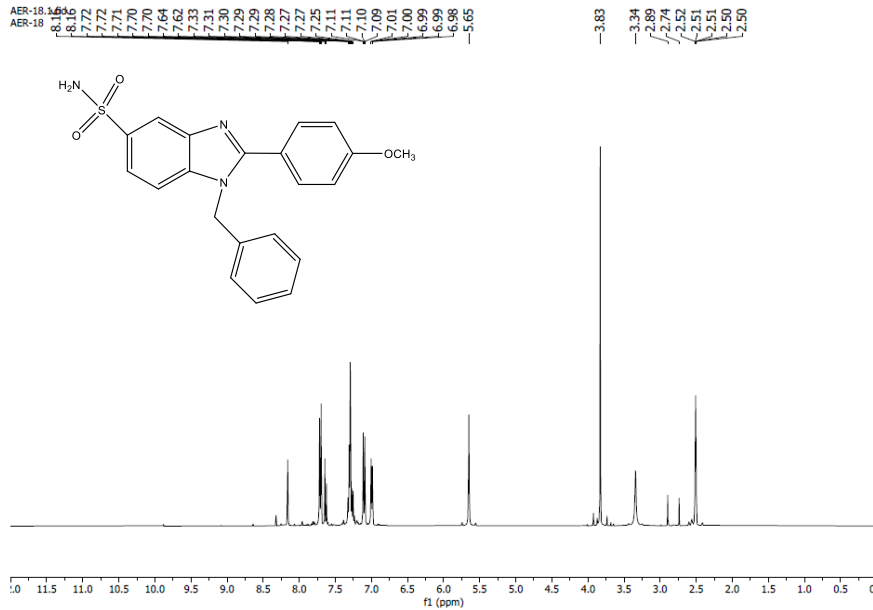
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3.83 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.65 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7,25 (2,s,- NH_2), 6.98-7.71 (5H, m, fenil halkası), 7.00-7,25 (4H,m, metoksifenil halkası), 6.99-7.33 (3H, m, benzimidazol)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ ppm: 48.19, 55.85, 111.83, 114.83, 117.44, 120.54, 122.08, 126.45, 128.06, 129.36, 131.11, 137.02, 138.35, 138.91, 142.33, 156.10, 161.22.

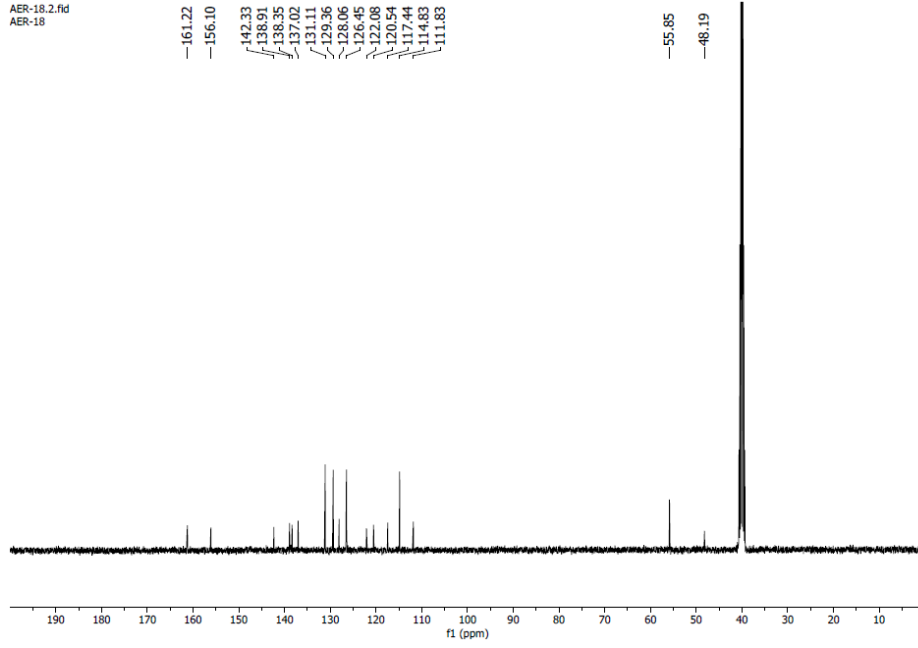
$\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 393.46; bulunan: 394.1219.



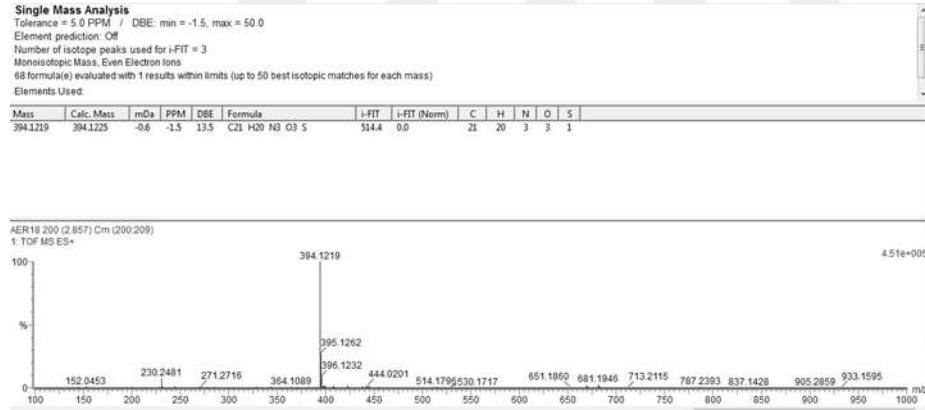
Şekil 4.6.1. 3f bileşiğinin FT- IR spektrumu



Şekil 4.6.2. 3f bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.6.3. 3f bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



Şekil 4.6.4. 3f bileşiğinin LC-MS spektrumu

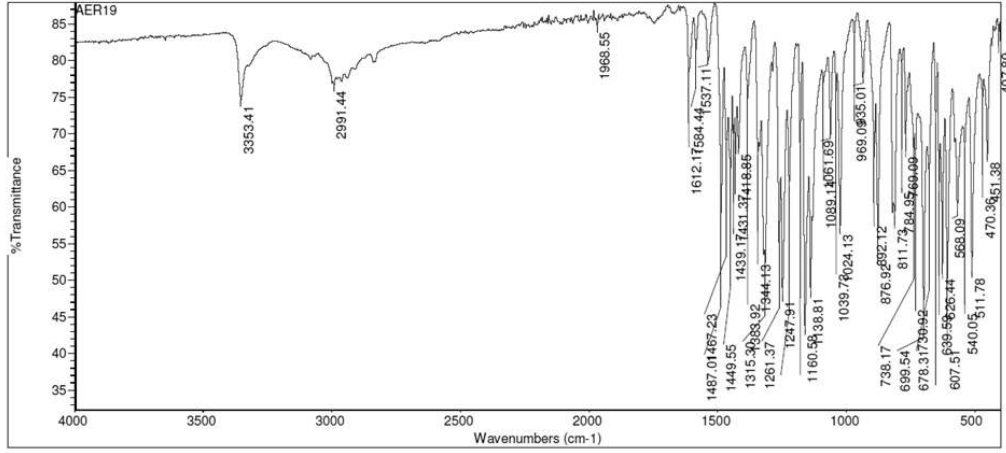
4.7. 1-benzil-2-(3,4-dimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5 sülfonamid (Bileşik No:3g)

FT-IR (cm^{-1}): 3353.41 (NH_2 gerilim), 2991.44 (aromatik $=\text{C}-\text{H}_2$ gerilim), 1225-980 (SO_2 gerilim), 850-759 cm^{-1} (benzen $=\text{C}-\text{H}$) bantları görüldü.

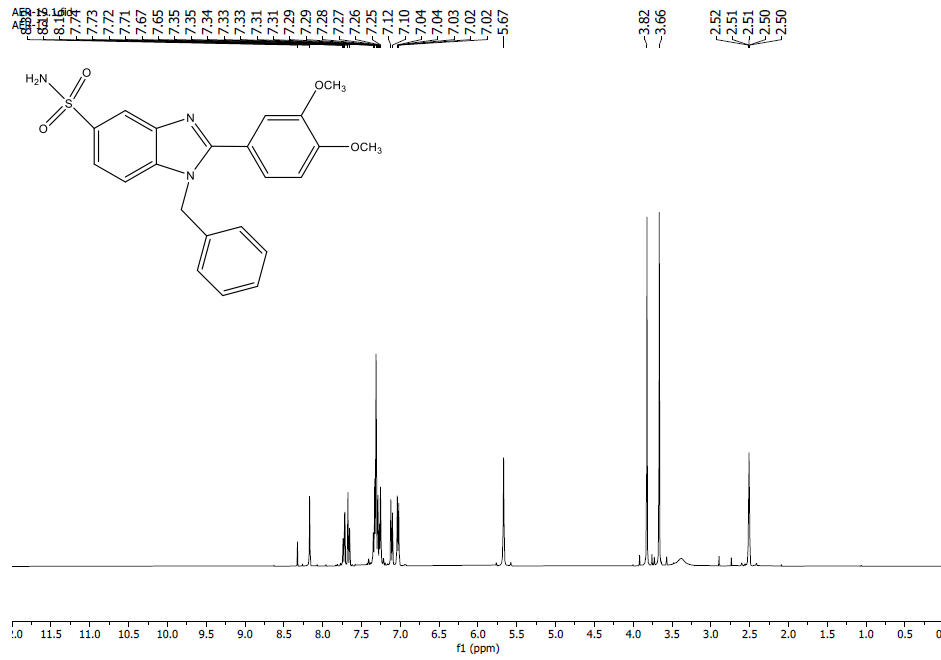
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.66 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.82 (3H, s, $-\text{OCH}_3$) 5.67 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.25 (2, s, $-\text{NH}_2$), 7.02-7.12 (3H, m, dimetoksifenil halkası), 7.25-7.35 (5H, m, fenil halkası), 7.65-7.74 (3H, m, benzimidazol halkası)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δppm : 55.83, 56.10, 111.77, 112.24, 112.81, 117.41, 120.62, 122.03, 122.40, 126.38, 128.02, 129.38, 137.21, 138.49, 138.95, 142.21, 149.13, 150.93, 156.12.

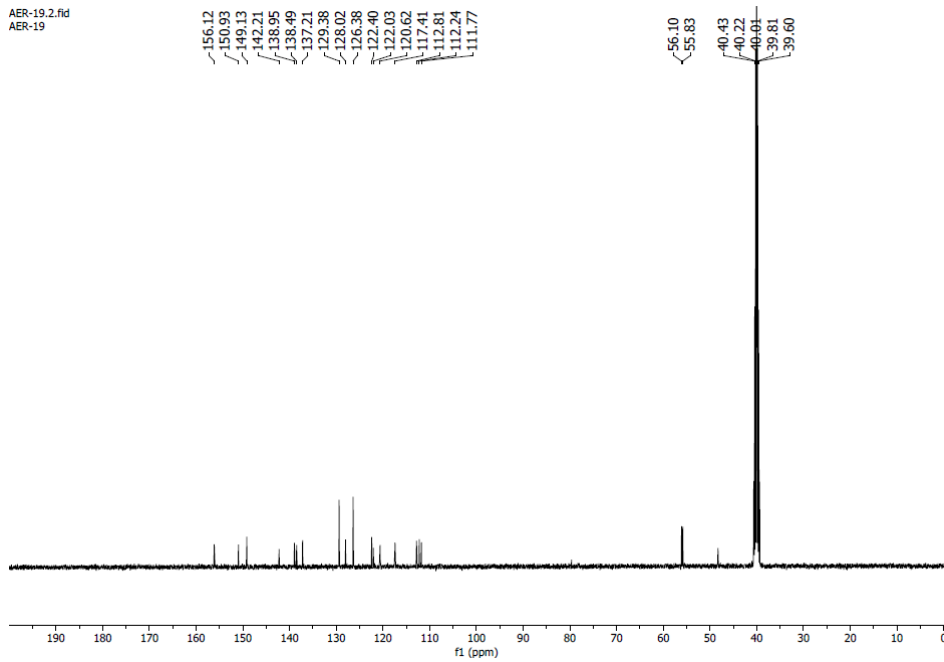
$\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 423.49; bulunan: 424.1340.



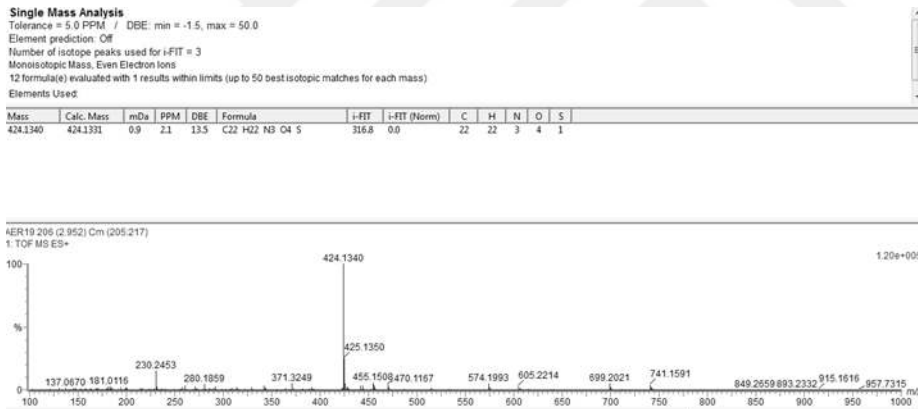
Şekil 4.7.1. 3g bileşiğinin FT- IR spektrumu



Şekil 4.7.2. 3g bileşiğinin ^1H - NMR spektrumu



Şekil 4.7.3. 3g bileşiğinin ^{13}C - NMR spektrumu



Şekil 4.7.4. 3g bileşiğinin LC-MS spektrumu

4.8. 1-benzil-2-(3,4,5-trimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No:3h)

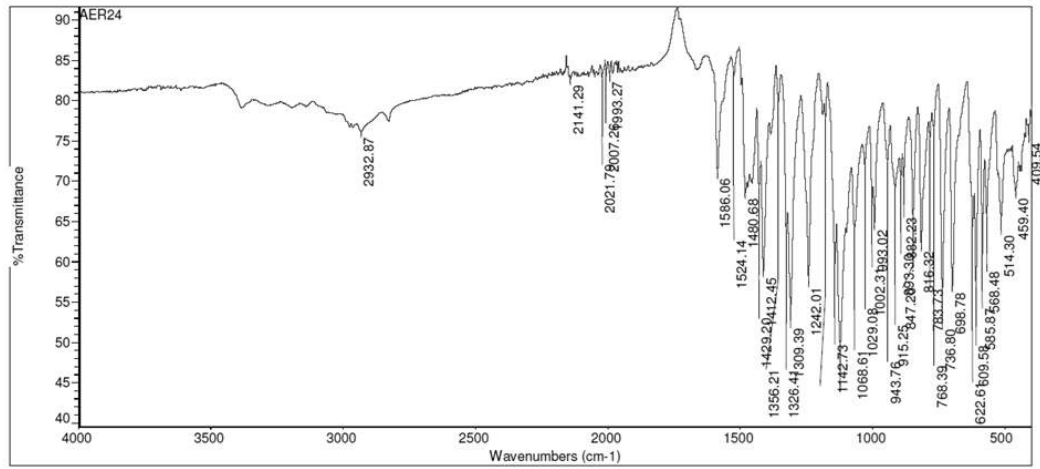
FT-IR (cm^{-1}): 3353.41 (NH_2 gerilim), 2991.44 (aromatik $=\text{C}-\text{H}_2$ gerilim), 1225-980 (SO_2 gerilim), 850-759 cm^{-1} (benzen $=\text{C}-\text{H}$) bantları görüldü.

^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.67 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.73 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.76 (3H, s, OCH_3), 5.69 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 7.28 (2, s, $-\text{NH}_2$), 7.04-7.06 (1H, s, trimetoksifenil

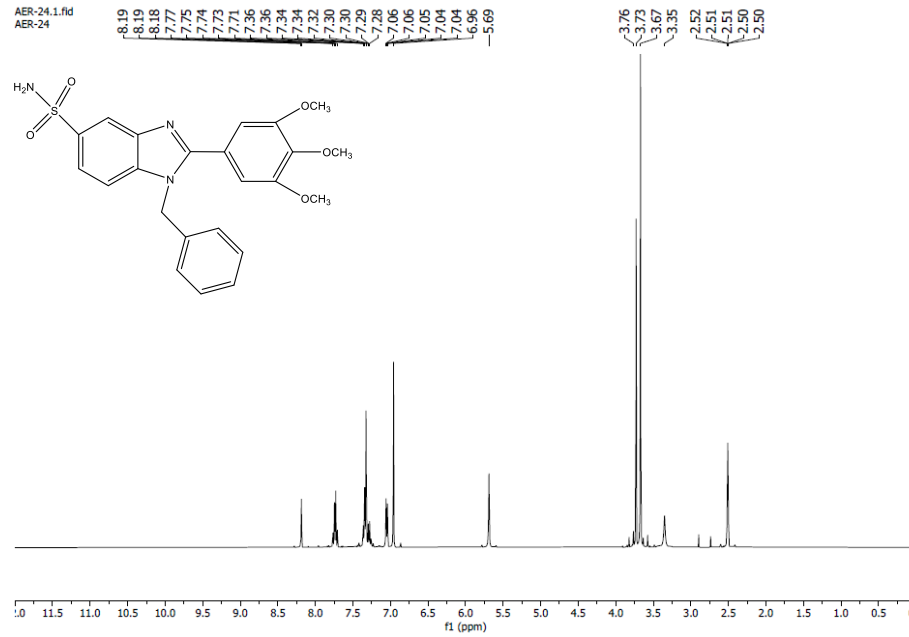
halkası), 7.04-7.06 (1H, s, trimetoksifenil halkası), 7.05-7.28 (3H, m, benzimidazol halkası), 7.28-7.36 (5H, m, fenil halkası)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ ppm: 48.36, 56.29, 60.63, 107.05, 111.84, 117.58, 120.87, 125.01, 126.35, 128.01, 129.39, 137.33, 138.59, 139.08, 139.58, 138.95, 142.21, 142.09, 153.46, 155.93.

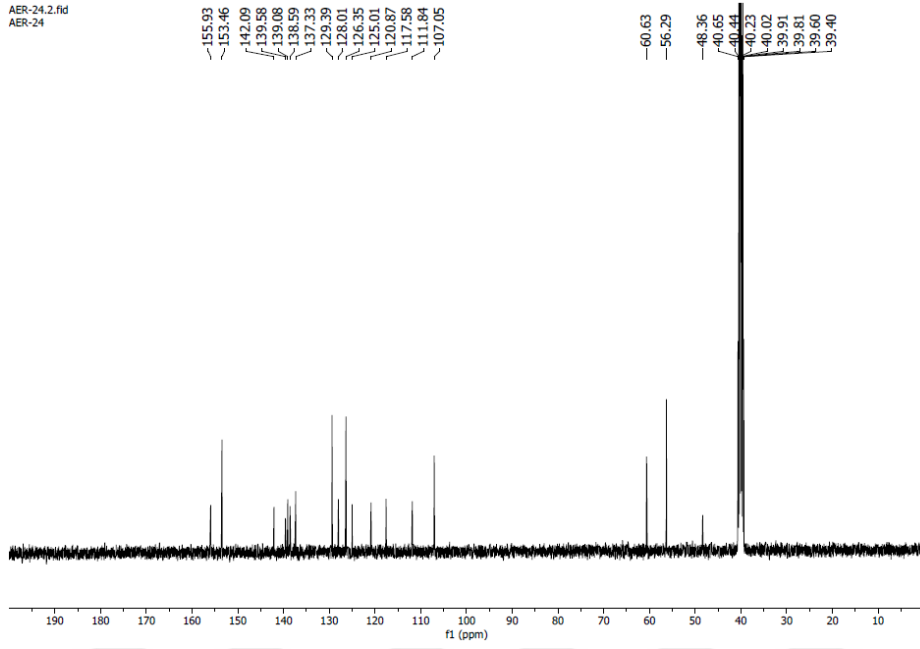
$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 453.51; bulunan: 454.1433.



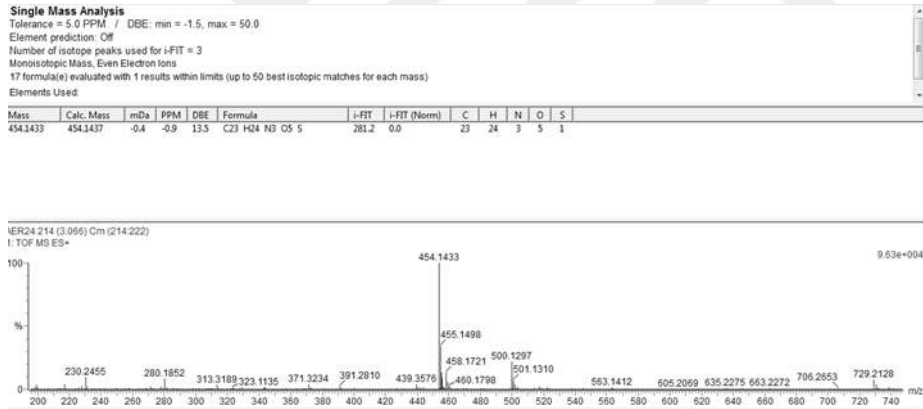
Şekil 4.8.1. 3h bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.8.2. 3h bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.8.3. 3h bileşiğinin ^{13}C - NMR spektrumu



Şekil 4.8.4. 3h bileşiğinin LC-MS spektrumu

4.9. 1-benzil-2-(2,4,6-trimetoksifenil)-1-H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid

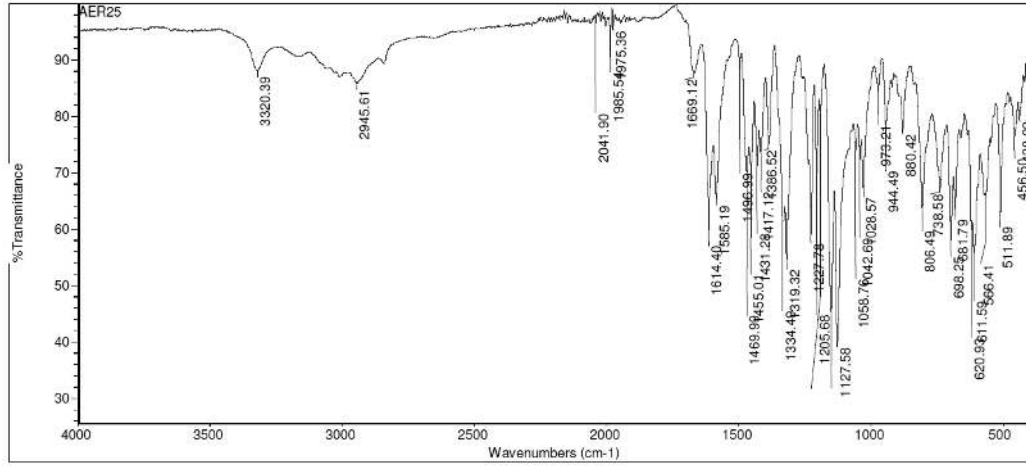
(Bileşik No:31)

FT-IR (cm^{-1}): 3320.39 (NH_2 gerilim), 2945.61 (aromatik $=\text{C}-\text{H}_2$ gerilim), 1225-980 (SO_2 gerilim), 850-759 cm^{-1} (benzen $=\text{C}-\text{H}$) bantları görüldü.

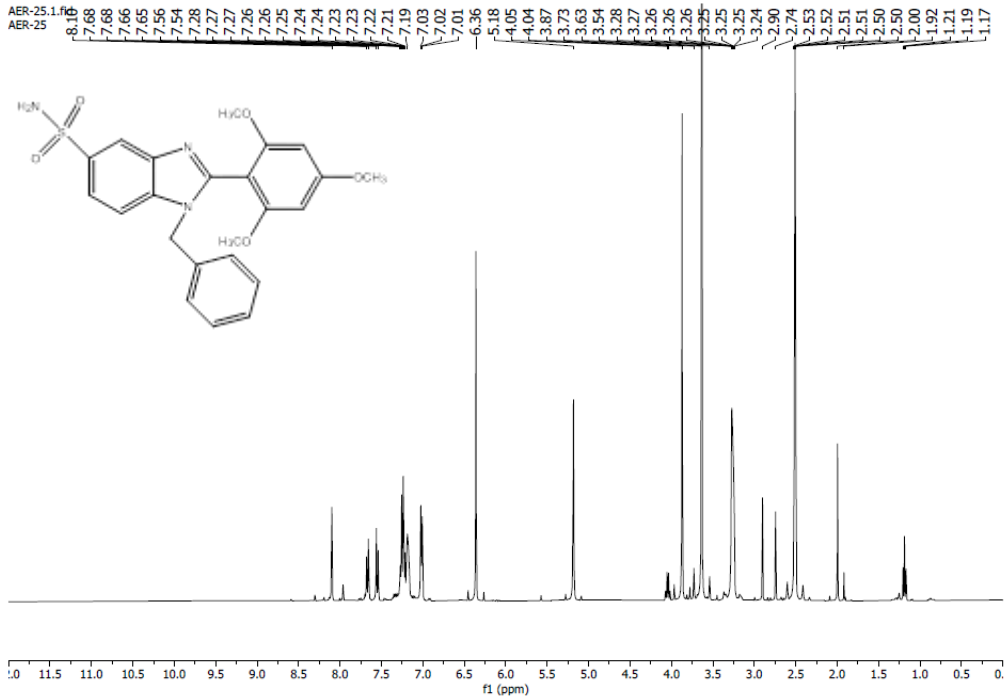
^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm: 3.25 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.25 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 3.26 (3H, s, $-\text{OCH}_3$), 5.69 (2H, s, $-\text{CH}_2-$), 6.96 (2H, s, trimetoksifenil halkası), 7.28 (2, s, $-\text{NH}_2$), 7.04-7.06 (3H, m benzimidazol halkası), 7.28-7.36 (5H, m, fenil halkası)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δppm : 47.59, 56.03, 56.14, 60.22, 91.40, 99.98, 111.41, 117.44, 120.01, 127.36, 127.86, 128.83, 136.72, 137.03, 138.13, 142.66, 151.40, 160.16, 163.55.

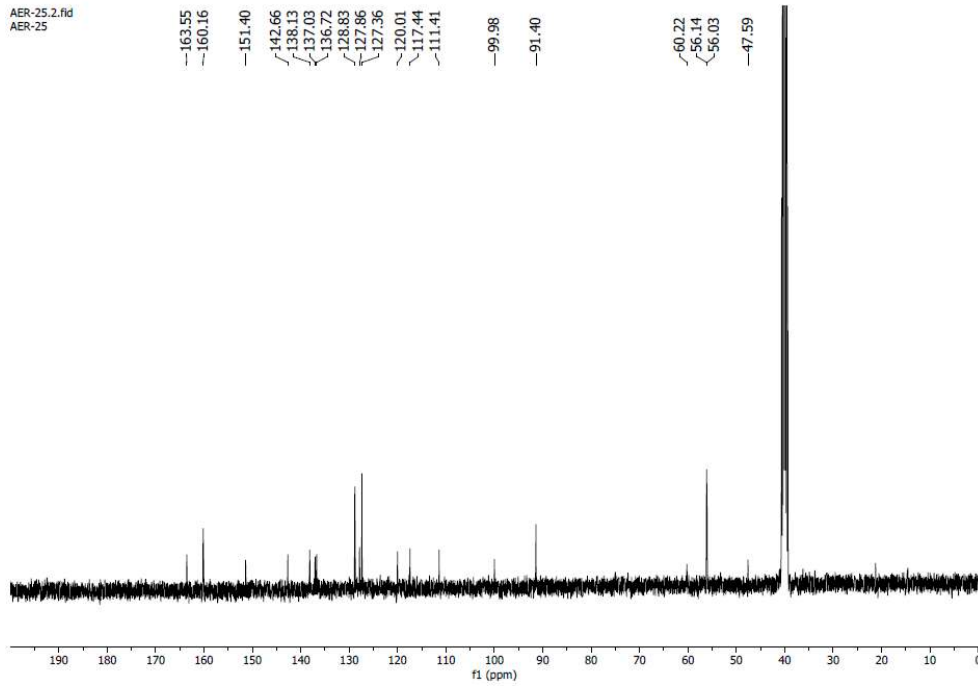
$\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 453.51; bulunan: 454.1451.



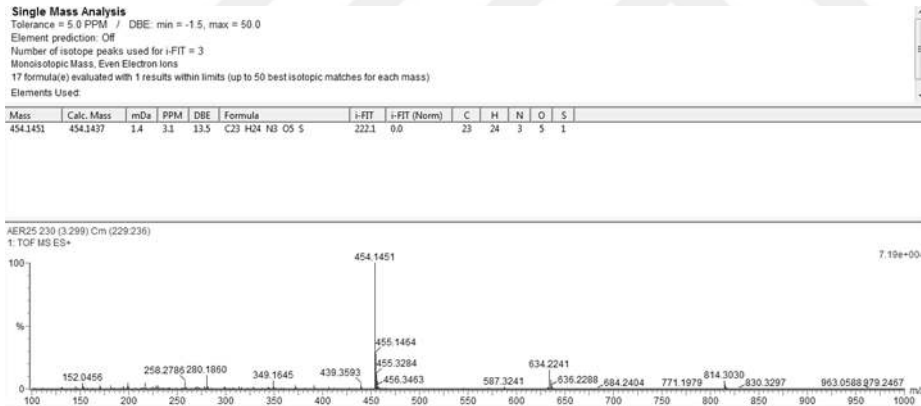
Şekil 4.9.1. 31 bileşiğinin FT- IR spektrumu



Şekil 4.9.2. 31 bileşiğinin ^1H - NMR spektrumu



Şekil 4.9.3. 3₁ bileşiğinin ¹³C- NMR spektrumu



Şekil 4.9.4. 3₁ bileşiğinin LC-MS spektrumu

4.10. 1-benzil-2-(4-(4-metilpiperazin-1-il)fenil)-1H-benzo[d]imidazol-5-sülfonamid (Bileşik No: 3j)

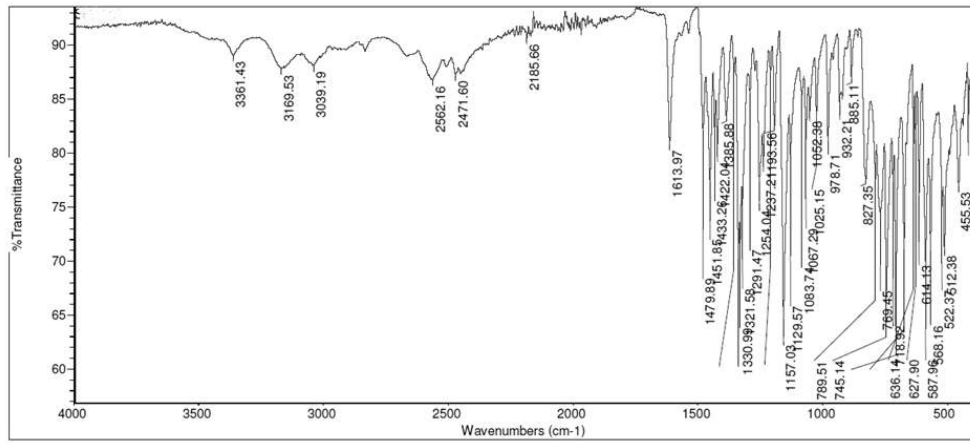
FT-IR (cm⁻¹): 3320.39 (NH₂ gerilim), 2945.61 (aromatik =C-H₂ gerilim), 1225-980 (SO₂ gerilim), 850-759 cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δppm: 2.87 (3H, s, -CH₃), 3.17-3.36 (4H, m, piperazin halkası), 3.17-3.36 (4H, m, piperazin halkası), 5.66 (2H, s, -CH₂-), 7.28 (2, s, -NH₂) ,

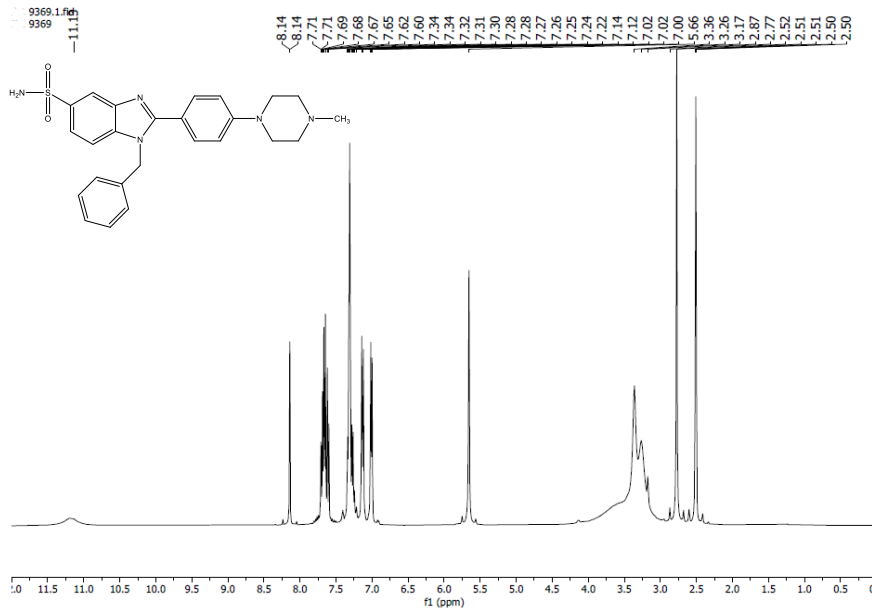
7.02-7.14 (4H, m, fenil halkası) 7.22-7.34 (5H, m, fenil halkası), 7.60-7.71 (3H, m, benzimidazol)

^{13}C -NMR spektrumunda (DMSO- d_6 , 100 MHz) δ ppm: 45.02, 48.24, 52.36, 111.68, 115.57, 117.28, 120.18, 120.42, 126.38, 128.04, 129.39, 130.58, 137.12, 138.44, 138.86, 142.40, 151.07, 156.23.

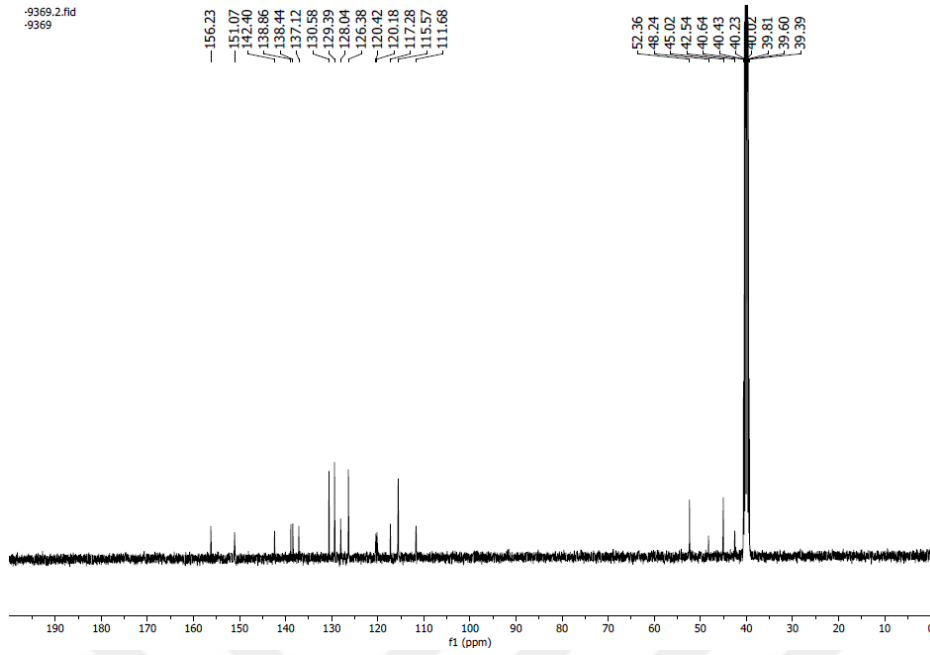
$\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ için HRMS (m/z) $[\text{M}+\text{H}]^+$ hesaplanan: 461.58; bulunan: 462.1955.



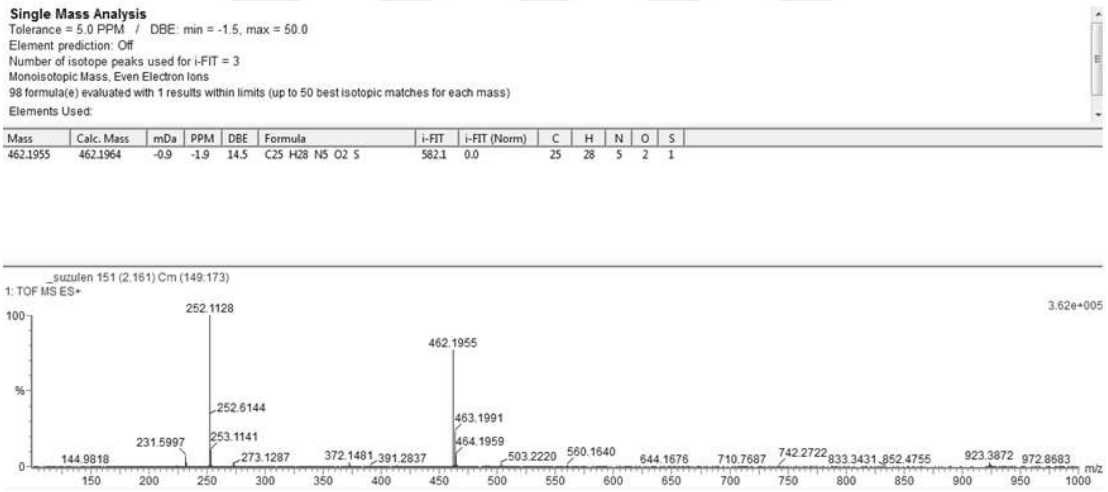
Şekil 4.10.1.3j bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 4.10.2. 3j bileşiğinin ^1H - NMR spektrumu



Şekil 4.10.3. 3j bileşiğinin ^{13}C - NMR spektrumu



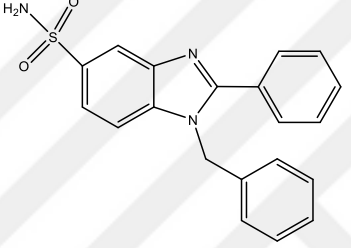
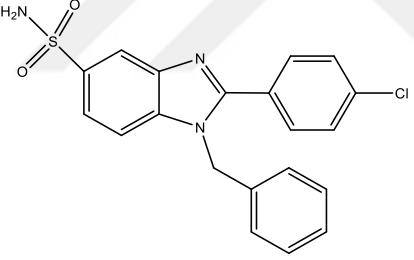
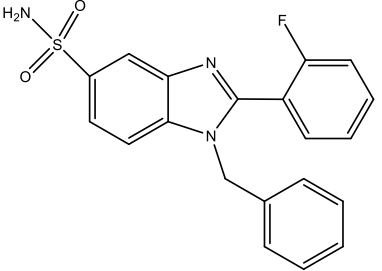
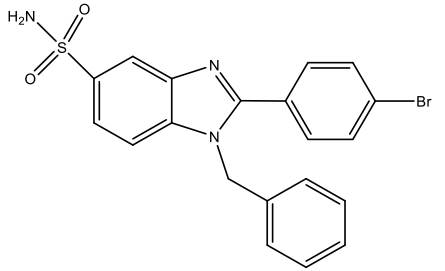
Şekil 4.10.4. 3j bileşiğinin LC-MS spektrumu

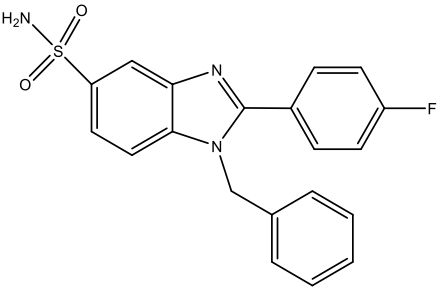
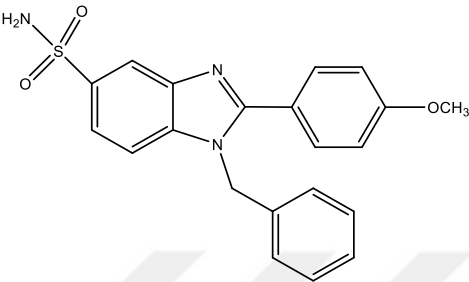
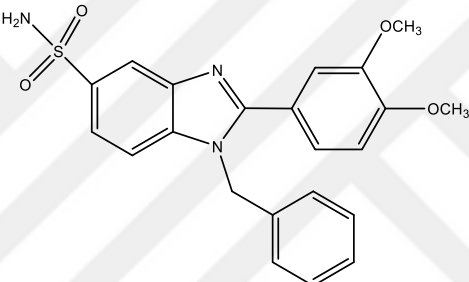
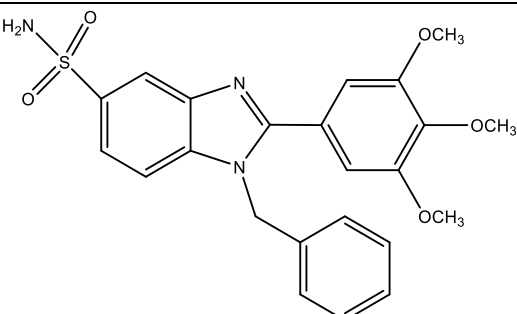
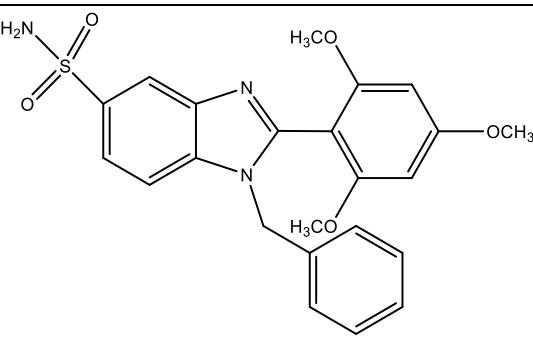
5. TARTIŞMA

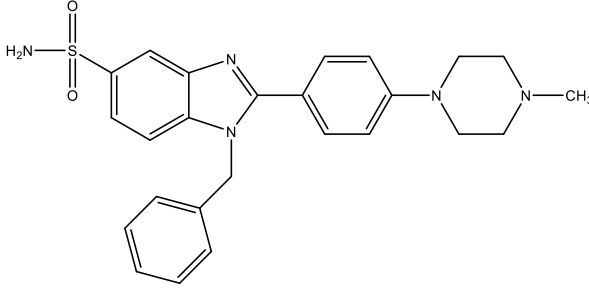
5.1. Sentez Çalışmaları

Bu çalışmada benzimidazol halkasının 1 numaralı konumundan benzil 2 numaralı konumundan sübtitüe benzimidazol 5 numaralı konumunda sülfonamid yapısı taşıyan yeni bileşikler tasarlanmıştır. Bu bileşiklerin sentezleri gerçekleştirilerek kolinesteraz enzimlerine karşı aktiviteleri incelenmiştir.

Tablo 7.1. Sentezlenen benzimidazol türevi bileşiklerin yapısı

Bileşik No	Bileşik Formülü	Verim %
3a		38
3b		30
3c		43
3d		11

3e		17
3f		53
3g		43
3h		30
3i		20

3j		17
----	--	----

Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları 158.90-216.70 °C arasındadır. Sentezlenen bileşiklerin IR spektrumunun incelediğimizde 3087-2900 cm⁻¹ bölgesinde absorpsiyon bantları görülmektedir. 3300'lü bölgelerde NH₂ gerilimler, 1225-980 (SO₂ gerilim), 850-759 cm⁻¹ (benzen =C-H) bantları görüldü.

Elde edilen bileşiklerin ¹H NMR spektrumları DMSO-d₆ içinde alınmıştır. Benzimidazol halkalarındaki benzen halkalarına ait aromatik C-H protonu spektrumları genellikle δ 8 in altında görüldü. N-CH₂'ye ait pikler 5 ppm civarında çıktı. ¹³C NMR spektrumları ait pikler ise aromatik ve alifatik C atomlarına ait olan uygun ppm'lerde gözlenmiştir.

Tablo 8.1. Asetilkolinesteraz (AChE), bütirikolinesteraz (BChE) için bulunan IC₅₀ değerleri

İnhibitör	AChE		BChE	
	IC ₅₀ (nM)	R ²	IC ₅₀ (nM)	R ²
3a	49,05 ± 3,06	0,9734	151,40 ± 10,59	0,9565
3b	26,27 ± 0,79	0,9936	103,70 ± 5,16	0,9776
3c	42,26 ± 2,65	0,9669	147,40 ± 12,07	0,9414
3d	39,09 ± 2,20	0,9815	129,70 ± 8,30	0,9677
3e	49,46 ± 3,72	0,9687	162,30 ± 10,62	0,9575
3f	54,46 ± 4,84	0,9474	142,00 ± 7,91	0,9712
3g	37,72 ± 2,36	0,9815	128,60 ± 8,85	0,9596
3h	31,51 ± 1,82	0,9800	118,40 ± 7,35	0,9619
3i	39,24 ± 1,92	0,9840	109,00 ± 6,67	0,9661
3j	34,61 ± 2,11	0,9734	104,80 ± 6,08	0,9740
Takrin	108,80 ± 4,79	0,9862	230,10 ± 11,97	0,9741

Takrin en kolay, en uygun bulunan ve alzheimer hastalığında en yaygın kullanılan merkezi etkili bir asetilkolinesteraz inhibitörüdür. Bu yüzden aktivite çalışmalarında takrin tercih edilmektedir. 3b no'lu bileşğimiz yapıya daha uygun olduğu için anahtar-kilit ilişkisini iyi sağlayabiliyor. Bu yüzden aktivitesi yüksek çıkmıştır. Yapısındaki klorun para konumunda olması da bu durumda etkilidir. Florlu bileşğin aktivitesi daha düşük çıkmış klorlu bileşğimize göre bunun H bağlarıyla ilgisi olabilmektedir. AChE- BChE oranının fazla olması yapımızın selektif olduğunu göstermektedir. BChE'nin selektivitede daha yüksek AChE'nin ise daha düşük olması gerekmektedir. Bu orana da baktığımızda da 3b bileşğimiz en aktif bileşğimizdir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında 10 yeni benzimidazol bileşiği sentezlenmiştir. Kolinesteraz enzimleri üzerine aktivitelerine bakılmıştır. Sentezlenen bileşikler için IC_{50} değerleri hesaplanmıştır. Çalışmanın sonucuna göre 3b maddesinin aktivitesi oldukça dikkat çekicidir. Yapısındaki 4. konumdan bağlı olan klorun buna sebep olacağı düşünülmektedir. 4. konumdan atom bağlı gruplar daha aktif çıkmıştır. Elektronegatifliğin bu duruma sebep olduğu düşünülebilir. Asetilkolinesteraz enzimine takrin molekülünden yaklaşık 5 kat daha aktiftir. Asetilkolinesteraz için IC_{50} değeri 26,27 nM iken bütirilkolinesteraz için 103.70 nM'dir. Bu bileşik için potansiyel ilaç molekülü olması muhtemeldir. Ayrıca yapıda 4. konumdan bağlı olan bromlu ve metoksili bileşiklerinde diğer bileşiklerden daha aktif olduğu da görülmüştür.

Potansiyel görülen bu ilaç molekülleri için in vitro ortam ile tekrarlanması ve etkin bulunan konsantrasyonlar da maddelerin kolinesteraz potansiyelinin belirlenmesi bir sonraki basamakta yapılacak çalışmalar olarak önerilebilir. Ayrıca farklı kolinesteraz belirleme yöntemleri ile yapılacak testlerle kolinesteraz etkinin mekanizmasının aydınlatılması da düşünülebilir.

KAYNAKLAR

1. Townsend, L. B., Revankar, G. R. (1970). Benzimidazole nucleosides, nucleotides, and related derivatives. *Chemical Review*, 70 (3), 389-438.
2. Shilcrat, S. C., Mokhallalati, M. K., Fortunak, J. M. D. and Pridge, L. N. (1997). A new regioselective synthesis of 1,2,5-Trisubstituted 1H-Imidazoles and its application to the development of eprosartan. *Journal of Organic Chemistry*, 62, 8449-8454.
3. Elhazabi, H. S. A. (2011). Synthesis, characterization of some benzazoles bearing pyridine moiety: Search for novel anticancer agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46, 4025-4034.
4. Kazimierczuk, Z., Upcroft, J. A., Upcroft, P., Gorska, A., Starosciak, B. and Agnieszka, L. (2002). Synthesis, antiprotozoal and antibacterial activity of nitro- and halogeno-substituted benzimidazole derivatives. *Acta Biochimica Polonica*, 49, 185-195.
5. Wiedemann, I., Peli, H., Justus, H., Adamus, S., Brantl, V., Lohmann, H. (1985). Pharmacokinetics of adimolol after single and multiple dose administration in healthy volunteers. *Arzneim Forsch-Drug Research*, 36, 964-969.
6. Habernickel, V. J. (1992). Alkyl-5-heterocyclic-benzimidazolyl-carbamate derivatives. *Drugs made in Germany*, 35-97.
7. Meanwell, N. A., Krystal, M. (2007). Respiratory syncytial virus: The discovery and optimization of orally bioavailable fusion inhibitors. *Drugs Future*, 32, 441-445.
8. Keurulainen, L., Salin, O., Siiskonen, A., Kern, J. M., Alvesalo, J., Kiuru, P., Maass,

- M. (2010). Design and synthesis of 2-arylbenzimidazoles and evaluation of their inhibitory effect against chlamydia pneumoniae. *Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 7664-7674.
9. Savall, B. M., Edwards, J. P., Venable, J. D., Buzard, D. J., Thurmond, R., Hack, M., McGovern, P. (2010). Agonist/Antagonist modulation in a series of 2-aryl benzimidazole H₄ receptor ligands. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 20, 3367-3371.
10. Hobrecker F. (1872). *Reduction-Products of nitracetamide compounds*. Deutsche Chemie Gesellschaft Berlin, 5, 920-924.
11. Wolley, D. W. (1944). Some biological effects produced by benzimidazole and their reversal by purines. *Journal of Biological Chemistry*, 152, 225-232.
12. Yücel, D. (2019). *Güncel Biyokimya Çalışmaları II*. Ankara: Genel Dağıtım Akademisyen Kitabevi.
13. Brown, G. C., Craig D. E., Kandel, A. (1953). Effect of benzimidazole on experimental poliomyelities in mice and monkeys. *Proceedings Society Experimental Biology Medicinal*, 83, 408-411.
14. Hoffmann, K. (1953). *Imidazole and its derivatives*. Interscience Publishers, INC: New York.
15. Demirayak, Ş. (1895). *Biyolojik Aktifliği Olan Bazı Benzimidazol Türevlerinin Sentezi, Fiziksel Sabitlerinin Saptanması ve Değerlendirilmesi*. Doktora Tezi, Anadolu Üniversitesi, Eskişehir.
16. Konak, H. Y. (2013). *2,4-Dihidroksipirido[1,2-A]Benzimidazolün Sentezlenmesi ve Yapısının Aydınlatılması*. Yüksek Lisans Tezi, Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Burdur.

17. Kuldipsinh P Barot, S. N., Illiyan, I., Manjunath D. G. (2013). Novel Research Strategies of Benzimidazole Derivatives: A Review, *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 13(10), 1421-1447.
18. Preston, P. N. (1981). *In Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*. New York: Wiley-Interscience.
19. Wright, J. B. (1951). The chemistry of the benzimidazoles. *Chemical Reviews*, 48, 397-541.
20. Çapan, İ. (2010). *Benzimidazol Sübstittüe 1,2,4-Triazol ve 1,3,4-Tiyadiazollerin Mikrodalga Destekli Sentezleri*. Yüksek Lisans Tezi, Erciyes Üniversitesi, Kayseri.
21. Rogers, K.S., Clayton, C.C. (1972). The Effects of Ph on benzimidazole Fluorescence. *Anal. Biochemistry*, 48, 199-201.
22. Sundberg. R., Martin. R. (1974). Interactions of histidine and other imidazole derivatives with transition metal ions in chemical and biological systems. *Chemical Reviews*, 74, 471-517.
23. Karabulut, S. (2011). *Bazı Düz Zincirli imitlerin Sentezi, İmitlerin ve 1,3-Dikarbonil Bileşiklerinin Tautomer Oranlarının Deneyisel ve Hesapsal Olarak İncelenmesi*. Doktora Tezi, Balıkesir Üniversitesi, Balıkesir.
24. Green, H., Day, A. R. (1942). The tautomeric Character of the imidazol ring. J. *Am. Chem. Soc.*, 64, 1167-1173.
25. Howell J. R., Rasmussen M. (1993). Heterocyclic ambident nucleophiles; Alkylation of benzimidazoles. *Aust. J. Chem.*, 46, 1177-1191.
26. Arnau, N., Arredondo, Y., Moreno Manas, M., Pleixats, R., Villarroja, M. (1995).

- Palladium(0)-Catalyzed Allylation of 4(5)-Substituted Imidazoles, 5(6)-Substituted Benzimidazoles, Benzotriazoles and 5(6)-Methylbenzotriazole. *J.Heterocyclic Chem.*, 32, 1325-1334.
- 27.** Lee, S. H., Jeoung, E.H. (1996). Synthesis and tautomerism of 2-aryl-and 2-heteroaryl derivatives of benzimidazole. *J. Heterocyclic Chem.*, 33, 1711-1716.
- 28.** Iemura, R., Hori, M., Othaka, H. (1989). Synthesis of the metabolites of 1-(2-ethoxyethyl)-2(hexahydro-4-methyl-1H-1,4-diazepinyl)-1H-benzimidazole difumarate (KG-2413) and related compounds. *Chem. Pharm. Bull*, 37 (4), 962-966.
- 29.** Matassa, V. G., Brown, F. J., Bernstein, P. R., Shapiro, H. S., Maduskuie, T. P., Cronk, L. A., Vacek, E. P., Yee, Y. K., Snyder, D. W., Krell R. D., Lerman, C. L., Maloney, J. J. (1990). Synthesis and In Vitro LTD4 Antagonist Activity of Bicyclic and Monocyclic Cyclopentylurethane and Cyclo-Pentylacetamide N-Arylsulfonyl Amides. *J. Med. Chem.*, 33, 2621 – 2629.
- 30.** Goker, H., Kus, C., Abbasoglu, U. (1995). Synthesis of 1,2,5(6)-trisubstituted benzimidazoles and evaluation of their antimicrobial activities. *Arciv Der Pharmazie*, 328 (5), 425-430.
- 31.** Alcalde, E., Perez-Garcia, L., Dinares., I., Coombs, G.H., Frigola, J. (1992). Synthesis and Antitrichomonal Activity of Azinium (azolium) 4-Nitrobenzimidazolate Betaines and Their Derivatives. *Eur. J. Med. Chem.*, 27, 171 - 176.
- 32.** Begtrup, M. (1988). Introduction of substituents into 5-membered aza-heteroaromatics. *Bull. Soc. Chim. Belg.* 97, 573.

33. Preston, P. N. (1981). *In Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*. New York: Wiley-Interscience.
34. Pozharskii, A. F., Garnovskii, A. D., Simonov, A. M. (1966). Advances In The Chemistry Of Imidazole. *Russian Chemical Reviews*, 35(2), 122-132.
35. Grimmett, M. R. (1970). Advances in Imidazole Chemistry. *Advances in Heterocyclic Chemistry*, 12, 103.
36. Kihel. E., Benchidmi, A., Essassi, E. M., Bougot, D. R. (1999). Halogenation of Substituted Benzimidazoles. Nitration of the Resulting Halobenzimidazoles. *Synthetic Communication*, 29, 387-397.
37. Smith, L. I., Harris, S. A. (1935). Studies on the Polymethylbenzenes. The Nitration of Pentamethylbenzene and of Hexamethyl - and Hexaethylbenzene. *J.Am.Chem.Soc.*, 57, 1289 –1292.
38. Smith, L. I., Moyle, C. L. (1936). The Jacobsen Reaction, *J.Am. Chem. Soc.*, 58, 1-10.
39. Koperska, K., Najda, A., Zebrowski, J., Chomiez, L., Pielarczyk, J., Myjak, P., Bretner, M. (2004). Synthesis and Activity of 1H-benzimidazole and 1H-benzotriazole derivatives as inhibitors of *Acanthamoeba Castellani*. *Bioorganic&Medicinal Chemistry*, 12, 2617-2624.
40. Phillips, M. A. (1928). The formation of 2-methylbenzimidazoles. *J. Chem. Soc.*, 64, 172-177.
41. Noyanlalpan, N., Işıkdag, İ. (1985). 2-sübstütü-benzimidazol türevlerinin sentezleri, yapı aydınlatmaları ve yapı etki ilişkileri üzerinde çalışmalar. *Doğa Bilim Dergisi*, 9(2), 183-193.
42. Noyanlalpan, N., Işıkdag, İ. (1984). 2-sübstütü-benzimidazol türevlerinin

- sentezlerinde değişik reaksiyon ajanlarının denenmesi ve bulguların karşılaştırılması. *J. Fac. Pharm. Gazi*, 1 (2), 61-68.
- 43.** Hölljes, E. L., Wagner, E. (1944). Some reactions of nitriles as acid anammonides. *J. Org. Chem.*, 9, 31-49.
- 44.** Wagner, E. C. (1944). Some reactions of amidines as ammonio carboxylic acids or esters. *J. Org. Chem.*, 5, 133-141.
- 45.** Bachman, G. B., Heisey, L. (1949). Monomers and polymers: The preparation of vinyl derivatives of five-atom heterocyclic rings. *J. Am. Chem. Soc.*, 71, 1985-1988.
- 46.** Kröhnke, F., Leister, H. (1958). Heterocyclen aus aroylcyanid-anilen. *Chem. Ber.*, 91, 1479- 1488.
- 47.** Grenda, V. J., Jones, R., Gal, G., Sletzing, M. (1965). Novel preparation of benzimidazoles from Narylamidines. *J. Org. Chem.*, 30 (1), 259-261.
- 48.** King, F. E., Achenson, R. M. (1949). The synthesis of benzimidazoles from ortho-phenyldiamines and ethers. *J. Chem. Soc.*, 1396-1400.
- 49.** Czarny, A., Wilson, W. D., Boykin, D. W. (1996). Synthesis of mono-cationic and dicationic analogs of Hoechst 33258. *J. Heterocyclic Chem.*, 33, 1393-1397.
- 50.** Hunger, A., Kebrle, J., Rossi, A., Hoffman, K. (1960). Benzimidazole-derivatives und verwandte heterocylen synthese von 1-aminoalkyl, 2-benzylbenzimidazolen. *Helv. Chim. Acta*, 43, 800.
- 51.** Elderfield, R. C., Kreysa, F. J. (1948). 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.
- 52.** Elderfield, R. C., Mc Carthy, J. R. (1951). The reaction of o-phenylenediamine with

- carbonyl compounds, aliphatic ketones. *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 975-984.
- 53.** Stephens, F. F., Bower, J. D. (1949). The preparation of benzimidazoles and benzoxazoles from Schiff bases. *J. Chem. Soc.*, 27, 2971-2972.
- 54.** Thomas, P. R., Tyler, G. J. (1957). Some new benzimidazole derivatives. *J. Chem. Soc.*, 27, 2197-2202.
- 55.** Sun, Q., Gato, B., Yu, C., Liu, L. F., Lavoie, E. J. (1995). Synthesis and evaluation of terbenzimidazoles as topoisomerase I inhibitors. *J. Med. Chem.*, 38, 3638-3644.
- 56.** Kim, J.S., Yu, C., Liu, L. F., Lavoie, E.J. (1965). Terbenzimidazoles: influence of 2',4- and 5-substituent on cytotoxicity and relative potency as topoisomerase I poisons. *J. Med. Chem.*, 40, 2818-2824.
- 57.** Ridley, H. F., Spickett, R. G. W., Timmis, G. M. (1996). A new synthesis of benzimidazoles and azaanalogs. *J. Heterocyclic Chem.*, 2 (4), 453-456.
- 58.** Ji, Y. H., Bur, D., Hasler, W., Schmitt, V. R., Dorn, A., Bailly, C., Waring, M., Hochstrasser, R., Leupin, W. (2001). Tris-benzimidazole derivatives: Design, synthesis and DNA sequence recognition. *Bioorg. Med. Chem.*, 9, 2905-2919.
- 59.** Trivedi, V., De, S. K., Gibbs, A. A. (2006). Convenient one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles. *J. Mol. Catal. A-Chem.*, 245, 8-11.
- 60.** Deselms, R. C. (1962). 2-Heterocyclic substituted benzimidazoles. *J. Org. Chem.*, 27, 2163.
- 61.** Stacy, G. W., Ettling, B. V., Papa, A. J. (1964). Reaction of benzaldehyde with o-nitroaniline. *J. Org. Chem.*, 26 (6), 1537-1540.
- 62.** Ünsal, O. T., Özadağ, K. S. (2017). Ayazgok B, Küçükkılınç TT, Balkan A. Novel

- 2-Arylbenzimidazole derivatives as multi-targeting agents to treat Alzheimer's disease. *Med Chem Res*, 26(7), 1506–1515.
- 63.** Özadali, S. K., Küçükkılınç, T., Ayazgok, B., Balkan, A., Ünsal, T. O. (2017). Novel multi-targeted agents for Alzheimer's disease: Synthesis, biological evaluation, and molecular modeling of novel 2-[4-(4-substitutedpiperazin-1yl)phenyl]benzimidazoles. *Bioorg Chem*, 72, 208–214.
- 64.** Jiang, Y., Jia, S., Li, X., Sun, Y., Li, W., Zhang, W. ve diğerleri. (2018). An efficient NaHSO₃-promoted protocol for chemoselective synthesis of 2-substituted benzimidazoles in water. *Slovak Academy of Sciences*, 72(5), 1265–1276.
- 65.** Azarifar, D., Pirhayati, M., Maleki, B., Sanginabadi, M., Yami, N. (2010). Acetic acidpromoted condensation of o-phenylenediamine with aldehydes into 2-aryl-1(arylmethyl)-1H-benzimidazoles under microwave irradiation. *J Serbian Chem Soc*, 75(9), 1181–1189.
- 66.** Hao, J. Y., Ge, Z. Y., Yang, S. Y. (2003). Convenient synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2,2'-diaryl-bisbenzimidazoles. *Synth Commun.*, 33(1), 79–86.
- 67.** Kiselyov, A. S. (1999). Unexpected behavior of imines derived from trifluoromethylaryl ketones under basic conditions: Convenient synthesis of 2-arylbenzimidazoles and 2-arylbenzoxazoles. *Tetrahedron Lett*, 40(22), 4119–4122.
- 68.** Chang, M. Y., Chan, C. K., Chen, Y. C. (2014). Synthesis of 2-Arylbenzimidazole Analogues. *Heterocycles*, 89(5), 1229.
- 69.** Aksenov, A. V., Smirnov, A. N., Aksenov, N. A., Bijieva, A. S., Aksenova, I. V.,

- Rubin, M. (2015). Benzimidazoles and benzoxazoles via the nucleophilic addition of anilines to nitroalkanes. *Org Biomol Chem*, 13(14), 4289–4295.
70. Ladenburg, A. (1875). Derivate von Diaminen. *Berichte der Dtsch Chem Gesellschaft*, 8(1), 677–678.
71. Phillips, M. A. (1928). The formation of 2-substituted benziminazoles. *J Chem Soc.*, 317, 2393.
72. Hein, D. W., Alheim, R. J., Leavitt, J. J. (1957). The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J Am Chem Soc.*, 79(2), 427–429.
73. Wen, X., Bakali, J., El, P. R., Deprez, B. (2012). Efficient propylphosphonic anhydride (®T3P) mediated synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and benzimidazoles. *Tetrahedron Lett*, 53(19), 2440–2443.
74. Ghosh, T., Biswas, A., Bhowmik, S., K. Das, A. (2020). Pt Nanoparticles Supported on a Dynamic Boronate Ester-Based G-quadruplex Hydrogel as a Nanoreactor. *Chemistry - An Asian Journal*, 16(3), 5-10.
75. Schou, M., Halldin, C. (2012). Radiolabeling of two ¹¹C-labeled formylating agents and their application in the preparation of [¹¹C] benzimidazole. *J Label Compd Radiopharm*, 55(13), 460–2.
76. Jing, X., Zhu, Q., Xu, F., Ren, X., Li, D., Yan, C. (2006). Rapid One-Pot Preparation of 2-Substituted Benzimidazoles from Esters using Microwave Conditions. *Synth Commun.*, 36(18), 2597–601.
77. Pinder, J. L., Davis, R. E., Charrier, J. D. A. (2014). Facile, one-pot procedure for the formation of benzimidazoles from esters using DABAL-Me₃, an air stable source of AlMe₃. *Tetrahedron Lett*, 55(35), 4853–5.

- 78.** Barbero, M., Cadamuro, S., Dughera, S. (2012). The efficient o-benzenedisulfonimide catalysed synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and benzimidazoles. *Arkivoc*, 19(9), 262.
- 79.** Kattimani, P. P., Kamble, R. R., Meti, G. Y. (2015). Expedient synthesis of benzimidazoles using amides. *RSC Adv*, 5(37), 29447–29455.
- 80.** Sethi, P., Bansal, Y., Bansal, G. (2018). Synthesis and PASS-assisted evaluation of coumarin–benzimidazole derivatives as potential anti-inflammatory and anthelmintic agents. *Med Chem Res*, 27(1), 61–71.
- 81.** Abbhi, V., Saini, L., Mishra, S., Sethi, G., Prem, P. A., Piplani, P. (2017). Design and synthesis of benzimidazole-based Rho kinase inhibitors for the treatment of glaucoma. *Bioorganic Med Chem.*, 25(21), 6071-6085.
- 82.** Giacchetti, G., Cancellieri, M., Balboni, A., Giustiniano, M., Novellino, E., Delang, L. ve diğerleri. (2018). Rational modifications on a benzylidene-acrylohydrazide antiviral scaffold, synthesis and evaluation of bioactivity against Chikungunya virus. *Eur J Med Chem.*, 107, 2411-2502.
- 83.** Garg, K., Bansal, Y., Bansal, G., Goel, R. K. (2014). Design, synthesis, and PASS-assisted evaluation of novel 2-substituted benzimidazole derivatives as potent anthelmintics. *Med Chem Res.*, 23(5), 2690–2697.
- 84.** Sharma, P., Kumar, A., Sharma, M., Singh, J., Bandyopadhyay, P., Sathe, M. ve diğerleri. (2012). Synthesis and exploration of QSAR model of 2-methyl-3-[2-(2-methylprop-1-en-1-yl)-1H-benzimidazol-1-yl]pyrimido[1,2-a]benzimidazol-4(3H)-one as potential antibacterial agents. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 27(2), 294–301.
- 85.** Aksenov, A. V., Smirnov, A. N., Aksenov, N. A., Bijieva, A. S., Aksenova, I. V.,

- Rubin, M. (2015). Benzimidazoles and benzoxazoles via the nucleophilic addition of anilines to nitroalkanes. *Org Biomol Chem.*, 13(14), 4289–95.
- 86.** Bougrina, K., Loupyb, A., Soufiaoui, M. (2005). Microwave-assisted solvent-free heterocyclic synthesis. *Journal of Photochemistry and Photobiology C: Photochemistry Reviews.*, 6, 139-167.
- 87.** Brain, C. T., Brunton, S. A. (2001). Synthesis of 1,3,4-oxadiazoles using polymer-supported reagents. *Synlett*, 382–384.
- 88.** Algül, O., Kaessler, A., Apcin, Y., Yılmaz, A., Jose, J. (2008). Comparative studies on conventional and microwave synthesis of some benzimidazole, benzothiazole and indole derivatives and testing on inhibition of hyaluronidase. *Molecules*, 13, 736-74.
- 89.** Özdemir, A., Turanlı, S., Çalışkan, B., Arka, M., Banoglu, E. (2020). Evaluation of Cytotoxic Activity of New Benzimidazole-Piperazine Hybrids Against Human MCF-7 and A549 Cancer Cells. *Pharmaceutical Chemistry Journal*, 53(11), 1036-1046.
- 90.** Türkeş, C., Arslan, M., Demir, Y., Cocaj, L., Nixha, A. R., Beydemir, Ş. (2019). Synthesis, biological evaluation and in silico studies of novel N-substituted phthalazine sulfonamide compounds as potent carbonic anhydrase and acetylcholinesterase inhibitors. *Bioorganic chemistry*, 89, 103004.
- 91.** Sharma, D., Narasimhan, B., Kumar, P., Jalbout, A. (2009). Syhenthesis and QSAR evaluation of 2-(substituted phenyl)-1H-benzimidazoles and [2-(substituted phenyl)- benzimidazol-1-yl]-pyridin-3-yl-methanones. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 1119-1127.
- 92.** Smith, A. D., Cammack. R., Atwood, T., Campbell, P., Parish, H., Vella, F.,

- Stirling, J. (1997). *Oxford Dictionary of Biochemistry and Molecular Biology*. Oxford: Oxford University Press.
93. Garrett, R. H., Grisham, C. M. (1999). *Biochemistry*. Orlando: Saunders College Publishing.
94. Nelson, D., Cox, M., W. H. (2005). *Cell Biochemistry and Function*. New York: Freeman and Company.
95. Jaeger, K. E., Eggert, T. (2004). Enantioselective biocatalysis optimized by directed evolution' *Curr Opin. Biotechnol*, 15(4), 305-313.
96. Mohan, C., Lang, K., Mutneja , M. (2014). An introduction to inhibitors and their biological applications. USA: EMD. Millipore.
97. Carr, S. M., (2009). "Induced-Fit Model of enzyme catalysis". Erişim: 20.04.2021, https://www.mun.ca/biology/scarr/Induced-Fit_Model.html
98. Yıldırımoglu, F. (2009). *Kolesterol Tayini İçin Yeni Bir Biyosensör Hazırlanması*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
99. Fennema, O. R. (1985). *Food Chemistry* . New York: Macel Dekker Inc.
100. De Bolster, M. W. G. (1997). Glossary of Terms Used in Bioinorganic Chemistry. *Pure &App/. Chem.*, 69(6), 1251-1303.
101. Fisher, Z., Hernandez, P. J. A., Tu, C., Duda, D., Yoshioka, C., An, H., Govindasamy, L., Silverman, D. N., Mc Kenna, R. (2005). Structural and kinetic characterization of active-site histidine as aproton shuttle in catalysis by human carbonic anhydrase II. *Biochemistry*, 44(4), 1097-115.
102. Beskan, U. (2011). *Glukoz Tayini İçin Polianilin-Polivinilsülfonat Filme Glukoz*

Oksidaz Enziminin İmmobilizasyonu İle Yeni Bir Biyosensör Hazırlanması.

Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.

103. Özabacıgil, F. (2005). *İnsan Eritrosit 6-fosfoglukonat Dehidrojenaz Enziminin Saflaştırılması, Bazı İlaçların Enzim Aktivitesi Üzerine İn Vitro ve Tavşanlarda İn Vivo Etkisinin İncelenmesi.* Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum, 6-9.
104. Can, A., Akev, N. (2008). *Eczacılık Fakültesi Öğrencileri için Biyokimya Dersleri.* İstanbul: İstanbul Üniversitesi Yayınları.
105. Gürdol, F., Ademoglu, E., (2006). *Biyokimya.* İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri.
106. Tekman, Ş., Öner, N. (1981). *Genel Biyokimya.* İstanbul: Fatih Yayınevi.
107. Küfrevioğlu, İ., Keha, E. (2012). *Biyokimya.* Erzurum: Aktif Yayınevi.
108. Adam, B., Yiğitoğlu. R. (2012). *Tıbbi Biyokimya.* İstanbul: Nobel Kitabevi.
109. Mohan, C. Lang, K., Mutneja , M. (2014). *An introduction to inhibitors and their biological applications.* USA: EMD. Millipore.
110. Öcal, B. L. (2007). *Poli(vinil alkol)-kalsiyum aljinat, poli(n-izopropilakrilamit)-kalsiyum aljinat kürelerine β -galaktosidaz immobilizasyonu.* Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
111. Wilson, I. B., Nachmansohn, D. (1954). *Ion Transport Across Membranes.* New York: Academic Press Inc.
112. Carlson, P. (1992). *Tıp ve Fen Bilimleri İçin Biyokimya.* İstanbul: Arkadaş Tıp Kitapları.
113. Aynacı, E. (2015). *Asetilkolin biyosensörünün hazırlanması, alzheimer Tedavisi*

- için yeni asetilkolinesteraz inhibitörlerinin Sentezi, spektrofotometrik ve elektrokimyasal Yöntemlerle inhibisyon özelliklerinin incelenmesi. Doktora Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.*
- 114.** Kayaalp, O. (2002). *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık.
- 115.** Temel, H. E. (2008). *Demanslı hastalarda asetilkolinesteraz aktivitesi ve oksidatif stresin asetilkolinesteraz enzim inhibitörleri ile değişimi. Doktora Tezi, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi, Eskişehir.*
- 116.** Kent, M. (2000). *Advanced Biology*. England: Oxford University Press.
- 117.** Soderberg, T. (2012). *Organic Chemistry With a Biological Emphasis*. USA: University of Minnesota Morris.
- 118.** Tosun, E. (2014). *Büt-2-Endoik Asit Bis-(Benzil-Fenil-Amit) Türevi Bileşiklerin Sentezi, Asetilkolinesteraz Ve Butirilkolinesteraz Enzimlerine Karşı Aktivitelerinin Araştırılması. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi, Erzurum.*
- 119.** Sussman, J. L., Hare, M., Frolow, F., Oefner, C., Goldman, A., Toker, L., Silman, I. (1991). *Science*, 253, 872–9.
- 120.** Oakeshott, J. G., Van Pappenrecht, E. A., Boyce, T. M., Healy, M. J., Russell, R. J. (1993). Evolutionary Genetics of Drosophila Esterases. *Genetica*, 90, 239-268.
- 121.** Čolović, M. B., Krstić, D. Z., Lazarević, P. T. D., Bondžić, A. M., Vasić, V. M. (2013). Acetylcholinesterase inhibitors: Pharmacology and Toxicology. *Current Neuropharma*, 11, 315-35.
- 122.** Çakıroğlu, B. (2015). *Asetilkolinesteraz (Ache) enziminin poliakrilik asit esaslı nanofiber membran üzerine kovalent immobilizasyonu. Yüksek Lisans Tezi, Marmara Üniversitesi, İstanbul.*

123. Pohanka, M. (2011). Cholinesterases, a target of pharmacology and toxicology. *Biomedical Papers Olomouc*, 155 (3), 219-229.
124. Zilbeyaz, K., Stellenboom, N., Guney, M., Oztekin, A., Senturk, M. (2018). Effects of aryl methanesulfonate derivatives on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase. *J. Biochem. Mol. Toxicol*, 32, 222-10.
125. Ozil, M., Balaydin, H.T., Senturk, M. (2019). Synthesis of 5-methyl-2,4-dihydro-3H-1,2,4-triazole-3-one's aryl Schiff base derivatives and investigation of carbonic anhydrase and cholinesterase (AChE, BuChE) inhibitory properties. *Bioorganic Chemistry*, 86, 705-713.
126. Cavdar, H., Senturk, M., Guney, M., Durdagi, S., Kayik, G., Supuran, C.T., Ekinici, D. (2019). Kinetic and In Silico Studies of Some Uracil Derivatives on Acetylcholinesterase and Butyrylcholinesterase Enzymes. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 34 (1), 429-437.
127. Taylor, D., Paton, C., Shitij, K. (2012). *Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*. London: Wiley-Blackwell.
128. Tunç, A. T. (2014). *Asetilkolin Tayini için Çift Enzimli amperometrik biyosensör hazırlanması*. Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi, Ankara.
129. Disney, A. A., Domakonda, K. V., Aoki, C. (2006). Differential expression of muscarinic acetylcholine receptors across excitatory and inhibitory cells in visual cortical areas V1 and V2 of the macaque monkey. *J Comp Neurol.*, 499(1), 49-63.
130. Picciotto, M. R., Higley, M. J., Mineur, Y. S. (2012). Acetylcholine as a neuromodulator: cholinergic signaling shapes nervous system function and behavior. *Neuron*, 76(1), 116–129.

131. Purves, D., George, J. A., Fitzpatrick, D., Lawrence, C. K., LaMantia, A. S.,
McNamara, J. O., Williams, S. O. (2001). Neuroscience, 2nd edition. U.S.A:
Sinauer Associates Inc.
132. Changeux, J. P. (2010). Nicotine addiction and nicotinic receptors: lessons from
genetically modified mice. *Nat Rev Neurosci.*, 11(6), 389-401.
133. Kawai, T., Akira, S. (2007). TLR signaling. *Seminars in Immunology*, 19(1), 24-
32.
134. Rice, M. E., Cragg, S. J. (2004). Nicotine amplifies reward-related dopamine
signals in striatum. *Nat Neuroscience*, 7, 583-584.
135. Wonnacott, S. (1997). Presynaptic nicotinic ACh receptors. *Trends Neuroscience*,
20(2), 92-8.
136. Zhang, H., Sulzer, D. (2004). Frequency-dependent modulation of dopamine
release by nicotine. *Nature Neuroscience*, 7, 581-582.
137. Ito, T. H., Schuman. E. M. (2009). Frequency-Dependent Signal Transmission
and Modulation by Neuromodulators Frontiers. *Neuroscience*, 2(2), 138-44.
138. Siggins, G. R. (1979). Cyclic nucleotides in the development of alcohol tolerance
and dependence: a commentary. *Drug and Alcohol Dependence*, 44(3-4), 307-
19.
139. Yu, J. Y., Dayan, P. (2005). Uncertainty, neuromodulation, and attention.
Neuron, 46(4), 681-92.
140. Hasselmo, M. E. (2006). The Role of Acetylcholine in Learning and Memory.
Curr Opin Neurobiol, 16(6), 710–715.
141. Letzkus, J. J., Wolff, B. E., Meyer, E. M. M., Tovote, P., Courtin, J., Herry. C.,

- Lüthi. A. (2011). A disinhibitory microcircuit for associative fear learning in the auditory cortex. *Nature volume*, 480, 331–335.
- 142.** Douglas, C. L., Baghdoyan, H. A., Lydic, R. (2002). Postsynaptic muscarinic M1 receptors activate prefrontal cortical EEG of C57BL/6J mouse. *J Neurophysiol*, 88, 3003–3009.
- 143.** Hajipour, S., Sarkaki, A., Farbood, Y., Eidi, A., Mortazavi, P., Valizadeh, Z. (2016). Effect of Gallic Acid on Dementia Type of Alzheimer Disease in Rats: Electrophysiological and Histological Studies. *Basic Clin Neuroscience*, 7(2), 97–106.
- 144.** Castro, A. S., Echeverria, I. A., Bonilla, C. M. (2017). Molecular Pathogenesis of Alzheimer's Disease: An Update. *Ann Neuroscience*, 24(1), 46–54.
- 145.** Akgün, H., Balkan, A., Bilgin, A., Çalış, Ü., Dalkara, S., Demir, D., Erdoğan, H., Ertan, M., Gökhan, K., Özkanlı, F., Palaska, E., Saraç, S., Şafak, C., Tozkoparan, B. (2016). *Farmasötik Kimya 1*. Ankara: Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basım Evi.
- 146.** Koca, E., Taşkapılıoğlu, Ö., Bakar, Ö. (2017). Alzheimer Hastalığı'nda Evrelere Göre Hastaya Bakım Veren Kişilerin Yüğü. *Arch Neuropsychiatry*, 54, 82-6.
- 147.** Aguglia, E., Onor, M. L., Trevisiol, M., Negro, C., Saina, M., Maso, E. (2004). Stress in the caregivers of Alzheimer's patients: An experimental investigation in Italy. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 19(4), 248-252.
- 148.** Özbabalık, D., Hussein, S. Demans Bakım Modeli Raporu. Erişim: 15.05.2021, <https://www.ailevecalisma.gov.tr/media/9332/demans-bak%C4%B1m-modeli-proje-kitab%C4%B1.pdf>

149. de Rotrou, J., Cantegreil, I., Faucounau, V., Wenisch, E., Chausson, C., Jegou, D., Grabar, S., Rigaud, A. S. (2011). Do patients diagnosed with Alzheimer's disease benefit from a psycho-educational programme for family caregivers? A randomised controlled study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 26, 833-842.
150. Clare, L., Woods, R. T., Moniz, C. E. D., Orrell, M., Spector, A. (2003). Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia. *Cochrane Database Syst Rev.*, 4, 6-30.
151. Meyers, B. S. (1997). Telling patients they have Alzheimer's disease. *BMJ*, 314, 321-322.
152. Doraiswamy, P. M., Steffens, D. C., Pitchumoni, S., Tabrizi, S. (1998). Early recognition of Alzheimer's disease: what is consensual? What is controversial? What is practical? *J Clin Psychiatry*, 13, 6-18.
153. Mittelman, M. S, Ferris, S. H., Steinberg, G., Shulman, E., Mackell, J. A., Ambinder, A., Cohen, J. (1993). An intervention that delays institutionalization of Alzheimer's disease patients: treatment of spouse-caregivers. *Gerontologist*, 33, 730-740.
154. Baumgarten, M., Battista, R.N., Rivard, C., Hanley, J. A., Becker, R., Gauthier, S. (1992). The psychological and physical health of family members caring for an elderly person with dementia. *J Clin Epidemiol*, 45, 61-70.
155. Schulz, R., Williamson, G. M. (1991). A 2-year longitudinal study of depression among Alzheimer's caregivers. *Psychol Aging*, 6, 569-758.
156. Agugli, E., Onor, M. L., Trevisiol, M., Negro, C., Saina, M., Maso, E. (2004). Stress in the caregivers of Alzheimer's patients: an experimental investigation in Italy. *Am J Alzheimers Dis Other Dement*, 19, 248-25.

157. Şahin, H. A. (2009). Alzheimer hastalığının klinik belirtileri ve seyri. *Türkiye Klinikleri*, 2, 31-35.
158. Alzheimer's Disease Fact Sheet. (t.y). Erişim: 11.05.2021, <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-disease-fact-sheet>
159. Luo, L. B., Song, Q., Lia, Y., Cao, Z., Qiang, X., Tanc, Z., Deng, Y. (2020). Design, synthesis and evaluation of phthalide alkyl tertiary amine derivatives as promising acetylcholinesterase inhibitors with high potency and selectivity against Alzheimer's disease. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 28, 115400.
160. Mohsen, U. A. (2014). Synthesis and Biological Evaluation of Some New Benzimidazole Derivatives Bearing Dithiocarbamate Moiety as Potential Cholinesterase Inhibitors. *Cukurova Medical Journal*, 39(4), 729-735.
161. Wang, Y., Patricia, A., Loomis, R. P., Zinkowski, I., Lester, I. (1993). Binder-A Novel Tau Transcript in Cultured Human Neuroblastoma Cells Expressing Nuclear Tau-Department of Cell Biology. *The Journal of Cell Biology*, 121(2), 257-267.
162. Tau protein suppresses neural activity in mouse models of Alzheimer's disease. (t.y). Erişim: 16.05.2021, <https://www.massgeneral.org/news/press-release/tau-protein-suppresses-neural-activity-in-mouse-models-of-alzheimers-disease>
163. Korkmaz, Ü., Kaya, M. (2019). Nörodejeneratif Hastalıklarda Deneysel Modeller. *Nucl Med Semin.*, 5, 69-77.
164. Kirschner, W., Drubin, G. (1986). Tau Protein Function in Living Cells. *The Journal of Cell Biology*, 103, 2739-2746.

ÖZGEÇMİŞ

İlkokul, ortaokul ve liseyi Mersin’de okudum. Mersin Üniversitesi Eczacılık Fakültesin’den 2018 yılında mezun oldum. Mezun olduktan sonra bir süre yardımcı eczacılık yaptım. 2019 yılında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Ağız ve Diş Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi’ne atandım. Hala hastane eczacısı olarak çalışmaktayım.

Ecz. Ayşenur ER

