

ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDINASYON BİRİMİ KOORDİNATÖRLÜĞÜNE

Proje Türü : Hızlandırılmış Destek Projesi (HDP)
Proje No : 16H0237010
Proje Yöneticisi : Prof. Dr. Zeynep Ateş Alagöz
Proje Başlığı : Yeni Pirool-benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılmaları ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

Yukarıda bilgileri yazılı olan projemin sonuç raporunun e-kütüphanede yayınlanmasını;

ST YORUM

STEM YORUM GEREKÇESİ

..... / / 20
Prof. Dr. Zeynep Ateş Alagöz

**ANKARA ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJESİ
SONUÇ RAPORU**

Yeni Pirool-benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılmaları ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

Prof. Dr. Zeynep Ateş Alagöz

Prof. Dr. Binay Eke Doktora Öğrencisi Fikriye Zengin

16H0237010

08.06.2016 - 08.06.2017

18.07.2017

Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri
Ankara - 2017

I. Projenin Türkçe ve İngilizce Adı ve Özetleri

Türkçe Adı : Yeni Pürol-benzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentez, Yapı Aydınlatılmaları ve Antioksidan Aktivitelerinin İncelenmesi

İngilizce Adı : Synthesis, Structure Elucidation and Antioxidant Activity of New pyrrole-benzimidazole Derivatives

Özetleri : Antioksidanlar ve antioksidan enzim sistemleri organizmanın major koruyucu sistemleridir. Hem pürol hem de benzimidazol halka sistemi antibakteriyel, antioksidan, sitotoksik gibi önemli biyolojik aktiviteler göstermektedirler. Bu nedenle, antioksidan aktivitelerini araştırmak üzere yeni pürol-benzimidazol türevleri tasarlanmıştır ve sentezlenmiştir. Bileşiklerin sentezi, ticari olarak mevcut olan aril sülfonil klorid'lerden başlayarak gerçekleştirilmiştir. Sülfonil klorürlerin, tellür, rongalit ve 1M sulu sodyum hidroksit mevcudiyetinde iyodoetan veya iyodometan ile alkilasyonu etil sülfonil / metilsülfonil türevlerini vermiştir. Bunun konsantre H₂SO₄ ve potasyum nitrat ile reaksiyona sokulması ile nitro ara maddeleri elde edilmiştir. Klor grubunun dehidrojen amin türevleri ile nükleofilik yerdesi taşıması, nitro grubunun indirgenmesi ve 1H-pürol-2-karboksaldehit ile kondensasyonu sonucu hedeflenen pürol-benzimidazol türevleri sentezlenmiştir. Saflık kontrolü ve yapı tayini analizi elemental analiz ve 1H, 13C-NMR, Kütle spektrometreleri kullanılarak yapılmıştır. Sıçan karaciğeri üzerindeki mikrosomal NADPH'ye bağımlı lipid peroksidasyon (LP) seviyeleri ve etoksiresolufin O-deetilaz (EROD) aktivitesi in vitro olarak belirlenmiştir. Tüm sentezlenen bileşikler, BHT ile karşılaştırıldığında LP seviyelerinde ılımlı bir aktivite göstermiştir. 9-13 numaralı bileşikler, LP üzerinde güçlü inhibisyon aktivitesi göstermiştir ve inhibisyon oranı % 77-65'dir. EROD aktivitesi üzerinde anlamlı bir inhibisyon etkisi elde edilememiştir.

The antioxidants and antioxidant enzyme systems belong to the major protective systems of the organism. Both pyrroles and benzimidazoles exhibit different important biological activities, like antibacterial, antioxidant, cytotoxic properties. For this reason, novel pyrrole-benzimidazole derivatives were designed and synthesized to perform their antioxidant activity. Syntheses of the compounds were carried out starting from commercially available aryl sulfonyl chlorides. Alkylation of the sulfonyl chlorides with iodoethane or iodomethane in the presence of tellurium, rongalite, and 1M aqueous sodium hydroxide gave ethylsulfonyl/methylsulfonyl derivatives. This was followed by reaction with conc. H₂SO₄ and potassium nitrate to give nitro intermediates. Nucleophilic displacement of the chloro group with several amines in N,N-dimethylformamide, and their reduction with hydrogen gas by using palladium carbon and condensation of these derivatives with 1H-pyrrole-2-carbaldehyde gave the targeted pyrrole-benzimidazoles. Purity control and structural elucidation were controlled by using elemental analyser and 1H, 13C-NMR, Mass spectrometers, respectively. Their in vitro effects on rat liver microsomal NADPH-dependent lipid peroxidation (LP) levels and ethoxyresorufin O-deethylase (EROD) activity were determined. All synthesized compounds showed moderate activity on LP levels when compared BHT. Compounds 9-13 displayed strong inhibitory activity on LP and inhibition rate were 77-65%. However, no significant inhibitory effect was obtained on EROD activity.

II. Amaç ve Kapsam

Lipidler serbest radikallerin etkilerine karşı en hassas olan biyomoleküllerdir. Hücre membranlarındaki kolesterol ve yağ asitlerinin doymama bağları, serbest radikallerle kolayca reaksiyona girerek peroksidasyon ürünleri oluştururlar. Poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif yıkımı lipid peroksidasyonu olarak bilinir. Lipid peroksidasyonu (LP), kendi kendini devam ettiren bir zincir reaksiyonu şeklinde ilerler ve oldukça zararlıdır. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri (L•) ve lipid peroksit radikallerinin (LOO•) oluşması, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir (Södergren, 2000). Organizmada serbest radikallerin toksisitesi doğrudan serbest radikal yakalayıcı kimyasal maddeler ya da indirek olarak antioksidanlar tarafından engellenebilir. Direk radikal yakalayıcıları α -tokoferol (Vitamin-E), askorbik asit (Vitamin-C), β -karoten ve glutatyon (GSH) dır. indirek antioksidan olarak etkiyen enzimler, serbest radikalleri ya da onların reaktif ara ürünlerini zararsız ürünlere metabolize ederek etki göstermektedir. Bu enzimler süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), glutatyon redüktaz (GRd) ve katalaz (CAT) dır (Halliwell, 1994). Tüm organizmalar oksidatif strese kendi antioksidatif savunma mekanizmaları ile karşı koyar. Ancak hücre içi savunma sistemlerinin yeterli olamadığı durumlarda reaktif oksijen türleri ile antioksidanlar arasındaki denge bozulur, bu da oksidatif stresi tetikler. Temel olarak oksidatif stres, biyolojik sistemde prooksidanlarla antioksidanlar arasındaki dengenin, prooksidanlar lehine bozulması olarak tanımlanır (Kovesdy, 2009; Halliwell, 2007; Romero, 1998; Berk, 2008). Dengenin bozulmasından dolayı oksidan hasara duyarlı DNA, protein, karbonhidratlar ve lipitler gibi hücresel makromoleküller zarar görür (Gutteridge, 1994; Zádák, 2009; Berger, 2005; Halliwell and Whiteman, 2004; Halliwell and Gutteridge, 1989). Oksidatif hasarın kanser başta olmak üzere ateroskleroz, diyabet, kronik enflamasyon hastalıkları ve nörodejeneratif hastalıkların patojenezinde rol oynadıkları bilinmektedir (Diplock, 1998). Pirol ve benzimidazol halkaları halen kullanılmakta olan birçok ilaç grubunun yapısında yer alan yapılardır. Benzimidazol ve türevleri antitümör/antiproliferatif/antikanser, anti-enflamatuar, antiviral ve antioksidan gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip oldukları için medisinale kimyacılar tarafından ilgi çeken ve üzerinde çok çalışılan bileşiklerdir. BAP projesinde amaç; benzimidazol halkasını pirol halkası ile kondanse ederek yeni antioksidan ilaçların sentezlenmesi ve in vitro antioksidan aktivitelerini, yaygın olarak kullanılan antioksidan ilaçlar ile karşılaştırarak test etmektir. Yapı-aktivite çalışmaları yaparak, aktivitenin kritik olan hedeflerini tayin etmek amaçlanmaktadır. Sağlık kontrolü ve kimyasal yapıları sırasıyla elemental analiz, ¹H, ¹³C-NMR ve kütle spektroskopisi yöntemleri ile aydınlatılacaktır. Pirol ve benzimidazol halkaları halen kullanılmakta olan birçok ilaç grubunun yapısında yer alan yapılardır. Pirol ve benzimidazol ana yapısı canlı organizmanın tanıdığı bir yapıdır. Pirol halka sistemi, birçok doğal bileşikte bulunur (Hem, cobalamin (VitB12)). Pirol halkasının benzen halkasıyla kondensasyonundan indol halkası (benzopirol) oluşur, doğada birçok bileşikte bulunur (Tryptofan, serotonin). Bazı nonsteroidal anti-enflamatuar (indometasin), nöroleptik (okspertin), antiaritmik, antihelmintik ve antikanser etkili ilaçlar pirol ve benzimidazol ana yapısı taşımaktadır. Benzimidazol ve pirol halkaları purin ve pirimidin çekirdeğini taşıyan DNA bazlarının temel yapılarının izosteri olup, purin antimetaboliti olabilir. Bu nedenle, canlı sistemlerde benzimidazol ve pirol halkaları biyopolimerlerle kolayca etkileşim gösterebileceği düşünülmektedir (El Rashedy, 2012). Benzimidazol ve türevleri antitümör/antiproliferatif/antikanser (Li, 2011; Refaat, 2010; Demirayak, 2011; Moriarty, 2010), anti-enflamatuar (Sondhi, 2010), antiviral (Demirayak, 2002; Sharma, 2009), antibakterial (Kumar, 2006; Hosamani, 2009; Guven, 2007), antifungal (Goker, 2002) ve antioksidan (Kerimov, 2007; Kilcigil, 2004) gibi birçok farmakolojik aktiviteye sahip oldukları için medisinale kimyacılar tarafından ilgi çeken ve üzerinde çok çalışılan bileşiklerdir (Rashid, 2012).

Antioksidan alanında yaptığımız çalışmalar daha etkili antioksidan bileşiklerin tasarımı ve sentezi için bizi motive etmiştir. Bu nedenle benzimidazol halkasının 5. konumuna alkil sülfonil grupları ve 1. konumuna dehidro sübstitüentler getirerek bunların (figür 1) antioksidan aktivitelerini in vitro olarak inceleyip yapı-aktivite çalışmaları yapmayı hedefledik. Bu modifikasyon ileminin amacı; fizikokimyasal özellikleri farklı gruplar kullanılarak, aktiviteye ne yönde etkiyeceğini tespit etmektir. Sterik, elektronik ve/veya lipofilik özellikler açısından farklı fizikokimyasal nitelikler içeren yeni

bazı türevlerin ortaya çıkmasını sağlayarak aktivite için optimum moleküler nitelikleri taşıyan yapının ele geçirilmesini sağlamaktır.

Figür 1

III. Materyal ve Yöntem

Sentez Edilen Maddelerin Analitik ncelemelerinde Uygulanan Yöntemler

1. Kromatografik Analizler

Sentez çalı maları esnasında reaksiyonların yürüyü ünü izlemek, elde edilen ürünlerin saflık derecelerini saptamak amacı ile nce Tabaka Kromatografisinden (TK) yararlanılmı tır. Bu amaçla Kieselgel-60 GF254 kaplı alüminyum plaklar (Merck) kullanılmı tır. Lekelerin belirlenmesinde 254 nm dalga boyundaki UV 1 1 ından (Camag UV Lambası) yararlanılmı tır. Kolon kromatografisi için silicagel 60 (0,040-0,060 mm; 230-400 mesh) kullanılmı tır.

2. Erime Noktası Tayinleri

Erime noktası tayinleri, Electrothermal 9100 cihazı kullanılarak kapiller yöntemle yapılmı ve sonuçlar düzeltilmeden verilmi tir.

3. Spektral Analizler

3.1. Kütle (MASS) Spektrumları *

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

3.2. Nükleer Manyetik Rezonans (NMR) Spektrumları *

¹H ve ¹³C NMR spektrumları, Varian Mercury-400 FT-NMR spektrometresinde alınmı tır.

3.3. Elementel Analiz *

Elementel analizler, Leco 932 CHNS Elementel analiz cihazı ile gerçekleştirilmi tir.

* Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında gerçekleştirilmi tir

Sentezlenen Bile ikler için Genel Sentez Yöntemleri

Hedeflenen bile ikler a a ıdaki sentez emalarında verilen basamaklar halinde sentezlenmi tir.

ema1:

ema 1 de görüldü ü üzere tasarladı ımız bile iklerin sentezine p-kloro-benzen süfonil klorür ile baş lanmı tır. Tellurium, rongalite and 1 M sodyum hidroksit varlı ında uygun alkil iyodürlerle muamele edilerek alkil sülfonil türevlerini elde edilmi tir. Daha sonra elde etti imiz bu türevleri meta konumundan nitrolamak için potasyum nitrat ve sülfürik asit ile muamele ettik (Ates-Alagoz, 2012). P-konumundaki klorürü uygun alkil ya da aril aminler ile süstitüe ederek p-alkil ya da aril amin türevlerini elde ettik. Katalitik hidrojenasyon ile nitro grubunu redüklenerek ilgili o-fenilendiaminleri sentezledik (Ates-Alagoz, 2001b, Ates-Alagoz, 2006).

Çalı manın di er bölümünde öngördü ümüz süstitüe pirol- benzimidazol türevlerin sentez yola ı ema-2 de verilmi tir (Ates-Alagoz, 2005a).

ema-2

ema 1'de sentezi verilen o-fenilendiamin türevleri pirol-2 karboksaldehitlerin NaHSO₃ tuzları ile muamele edilerek benzimidazol siklizasyonu gerçekleştirilmi tir (Ates-Alagoz 2005c).

II- Biyolojik Aktivite alı maları:

Sentez Edilen Türevlerin In Vitro Antioksidan Aktivitelerinin Saptanması; Sentezlenen bile iklerin antioksidan etki çalı maları Ankara Üniversitesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı laboratuvarında gerçekle tirilmi tir.

7-Ethoxyresorufin O-deethylase (EROD) Yöntemi:

7-Ethoxyresorufin O-deethylase (EROD) enzim aktivitesi Burke ve arkadaş larının yaptı ı spectrofluorometrik metoda göre tayin edilmi tir. Optimize edilmi yönteme göre reaksiyon ortamı 1.0 mL toplam hacimde 1.0 mM ethoxyresorufin, 10^{-3} M test bile i i, pH'ı 7.8 olan 100 mM Tris-HCl tamponu, 0.25 mM NADP+ içeren NADPH sistemi, 2.5 mM MgCl₂, 2.5 mM glukoz-6-fosfat 1.0 U glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve pH'ı 7.8 olan 14.2 mM potasyum fosfat tamponu ve 0.2 mg karaci er mikrosomal proteini içermektedir. Standart olarak kafein, kontrol olarak DMSO kullanılmı tir.

Lipit peroksidasyon (LP) Yöntemi:

Mikrosomlar scan ve arkadaş larının yöntemine göre hazırlanmı tir. NADPH' a ba ımlı lipid peroksidasyon (LP), tiyobarbitürik asitle reaksiyona giren maddeler (TBRAS) Bishayee tarafından modifiye edilen Wills' in yöntemine göre spektrofotometrik olarak tayin edilmi tir. Optimize edilmi yönteme göre reaksiyon ortamı 1.0 mL toplam hacimde 10^{-3} M test bile i i, 0.2 nM Fe⁺⁺, 90 mM KCl, pH'ı 7.4 olan 62.5 mM potasyum fosfat tamponu, 0.25 mM NADP+ içeren NADPH sistemi, 2.5 mM MgCl₂, 2.5 mM glukoz-6-fosfat 1.0 U glukoz-6-fosfat dehidrojenaz ve pH'ı 7.8 olan 14.2 mM potasyum fosfat tamponu ve 0.2 mg karaci er mikrosomal proteini içermektedir. Standart olarak bütül hidroksi tolüen (BHT), kontrol olarak DMSO kullanılmı tir.

IV. Analiz ve Bulgular

1-(Alkilsülfonil)-4-klorobenzen:

1.28 gram (10 mmol) tellurium ve 7,71 gram (50 mmol) rongalite 25 ml 1M sodyum hidroksit (NaOH) çözeltisi içinde kırmızı renkli sodyum tellürür elde edilinceye kadar 70 oC de ısıtıldı. Ede edilen bu karı ım 30 ml Tetrahidrofuran (THF) içindeki 3,02 gram (10 mmol) p-kolorobenzensülfonilklorür ve 0,23 gram (0,1 mmol) trietilbenzilamonyumklorür(TEBAC) karı ımına damla damla ilave edildi. 5 dakika oda sıcaklı ında karı tırıldıktan sonra 3 ml THF içinde 50 mmol iyodoetan / iyodopropan ilave edildi. TK ile kontrol edilerek 90 oC'de 5 saat reflaks edidi. Solvan uçurularak, artık sulu NH4Cl ile muamele edildi. Benzen ile ekstraksiyon yapılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı (hekzan:etilasetat 3:1) (ekil 1).

1-(Metilsülfonil)-4-klorobenzen ticari olarak alınıp deneylerde kullanılmı tır.

ekil 1: 1-(Alkilsülfonil)-4-klorobenzen türevlerinin sentez eması ve analiz sonuçları

4-(alkilsülfonil)-1-kloro-2-nitrobenzen:

6,2 mmol 1-(alkilsülfonil)-4-klorobenzenin 6,4 ml H2SO4 (12mmol) içindeki çözeltisi 80 oC'ye kadar ısıtıldı. 80 oC'de azar azar KNO3 (1,212 gram) ilave edildi. ITK ile kontrol edilerek 90 oC'de 2 saat reaksiyona devam edidi. Buzlu suya dökülerek ve olu an sarı renkli çökelek süzülerek alındı. Kolon kromatografisi ile safla tırıldı (hekzan:etilasetat 2:1).

ekil 2: 4-(Alkilsülfonil)-1-kloro-2-nitrobenzen türevlerinin sentez eması ve analiz sonuçları

N-süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevlerinin genel sentez yöntemi:

4-(alkilsülfonil)-1-kloro-2-nitrobenzen (1mmol) ve uygun alkil aminler (3-4 mmol) dimetil formamid (DMF) içinde çözüldü. 80 oC'de 3 saat karı tırıldı. ITK ile kontrol edilerek tamamlanan reaksiyon buza dökülüp izole edildi. Etanolden kristallendirildi (ekil 3).

ekil 3: N-süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin Türevlerinin Sentez eması

4.5. N-süstitüe-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin türevlerinin genel dentez Yöntemi:

N-süstitüe-4-(alkilsülfonil)-2-nitroanilin türevleri (1.5 mmol) 15 ml etanol içinde çözüldü. % 10 pd/C (80-100 mg) katalizörlü ünde oda sıcaklı ında hidrojen tüketimi bitene kadar 40 psi de hidrojene edildi. Katalizör celit üzerinden süzülerek ayrıldı. Etanol uçurularak ürün elde edildi. Elde edilen ürünlerin yapısı mass analizi ile aydınlatıldı (ekil 4).

ekil 4: Sentezlenen Alkilsülfonil Yapısı çeren Ara Ürünler

Tablo 1. Sentezlenen Alkilsülfonil Yapısı çeren Ara Ürünlere ait analiz sonuçları

5-(alkilsülfonil)-1-(süstitüe)-2-(1H-pirol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole Türevlerinin Genel Sentez Yöntemi:

o-Fenilendiamin türevi (1 mmol), pirol-2-karboksaldehit türevi (1 mmol) ve sodyum metabisülfitin % 40'lık a/h çözeltisi absölu alkol içinde çözümlenerek reflaks edildi. TK ile ba langıçların bitti i gözlemlendikten sonra reaksiyon sonlandırıldı. Buz üzerine dökülerek çöktürüldü. Çöken madde süzülerek alındı ve kolon kromatografisi ile safla tırıldı. Metanolden kristallendirildi.

ekil 5: Sentezlenen 5-(alkilsülfonil)-1-(süstitüe)-2-(1H-pirol-2-yl)-1H-benzo[d]imidazole Türevleri

5-Metansülfonil-1-metil-2-(1H-pirol-2-yl)-1H-benzimidazol (1):

363 mg N1-(metil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.81 mmol) ve 172 mg pirol-2-karboksaldehit (1.81 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 10 verimle 45 mg ürün elde edildi. Erime noktası 259 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 3.23 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 6.30-6.32 (m, 1H), 6.94 (t, 1H), 7.07 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.6 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.6 Hz, 1H), 11.99 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm 31.90, 44.28, 109.78, 110.72, 117.03, 120.08, 120.39, 122.57, 134.24, 139.57, 141.87, 149.99. MS (ESI+) m/z: 276.

Elementel Analiz: C₁₃H₁₃N₃O₂S-0.15 H₂O

	C	H	N	S
Hesaplanan:	56.15	4.82	15.11	11.53
Bulunan:	56.02	4.72	15.10	11.48

5-Metansülfonil-1-etil-2-(1H-pirol-2-yl)-1H-benzimidazol (2):

222 mg N1-(etil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.03 mmol) ve 172 mg pirol-2-karboksaldehit (1.03 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 57 verimle 171 mg ürün elde edildi. Erime noktası 204 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 1.40 (t, 3H), 3.23 (s, 3H), 4.54 (q, 2H), 6.31-6.33 (m, 1H), 6.85-6.87 (m, 1H), 7.06-7.07 (m, 1H), 7.77 (dd, J=1.6 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J=1.6 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm 14.53, 44.29, 48.60, 109.96, 110.69, 110.77, 120.07, 120.26, 122.53, 134.41, 138.64, 142.03, 149.07. MS (ESI+) m/z: 290.

Elementel Analiz: C₁₄H₁₅N₃O₂S-0.3 H₂O

	C	H	N	S
Hesaplanan:	57.04	5.33	14.25	10.87
Bulunan:	56.93	5.35	14.35	11.02

5-Metansülfonil-1-propil-2-(1H-pirol-2-yl)-1H-benzimidazol (3):

174 mg N1-(propil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.76 mmol) ve 73 mg pirol-2-karboksaldehit (0.76 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 23 verimle 53 mg ürün elde edildi. Erime noktası 189 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 0.94 (t, 3H), 1.82 (m, 2H), 3.24 (s, 3H), 4.46 (t, 2H), 6.30-6.32 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.06 (d, 0.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=1.6 Hz, J=8.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.2 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H). MS (ESI+) m/z: 304.

Elementel Analiz: C₁₅H₁₇N₃O₂S-0.2 H₂O

	C	H	N	S
Hesaplanan:	58.68	5.71	13.68	10.44
Bulunan:	58.36	5.67	13.69	10.41

5-Metansülfonil-1-bütül-2-(1H-pirol-2-yl)-1H-benzimidazol (4):

171 mg N1-butül-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.70 mmol) ve 67 mg pirol-2-karboksaldehit (0.70 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:3:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 44 verimle 98 mg ürün elde edildi. Erime noktası 151 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 0.87 (t, 3H), 1.34 (m, 2H), 1.74 (m, 2H), 3.21 (s, 3H), 4.47 (t, 2H), 6.27-6.29 (m, 1H), 6.80 (s, 1H), 7.03 (d, J=1.2 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=1.6 Hz, J=8.8 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.05 (d, J=1.6 Hz, 1H), 11.92 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) 13.51, 19.35, 31.06, 43.90, 44.17, 109.82, 110.61, 110.82, 117.06, 120.07, 120.11, 122.37, 134.29, 139.04, 141.79, 149.18. MS (ESI+) m/z: 318.

Elementel Analiz: C₁₆H₁₉N₃O₂S

C	H	N	S
---	---	---	---

Hesaplanan: 60.20 6.06 13.16 10.04

Bulunan: 60.18 6.09 13.29 10.15

1-Sikloheksil-5- metansülfonil-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (5):

270 mg N1-(sikloheksil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (1.00 mmol) ve 96 mg pirol-2-karboksaldehit (1 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (1:1.5:0,5) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 40 verimle 138 mg ürün elde edildi. Erime noktası 252 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 6.29 (d, J=1.6 Hz, 1H), 6.60 (t, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.68 (dd, J=1.6 Hz, J=8.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.6 Hz, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm 24.30, 25.47, 30.33, 44.15, 56.61, 109.54, 110.76, 113.47, 117.64, 119.72, 119.85, 122.08, 134.06, 136.96, 142.77, 149.64. MS (ESI+) m/z: 344.

Elementel Analiz: C₁₈H₂₁N₃O₂S-0,3H₂O

C	H	N	S
---	---	---	---

Hesaplanan: 61.97 6.24 12.04 9.19

Bulunan: 61.96 6.15 12.13 9.23

1-Benzil-5- metansülfonil-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (6):

188 mg N1-(benzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.70 mmol) ve 67 mg pirol-2-karboksaldehit (0.70 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:3:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 39 verimle 96 mg ürün elde edildi. Erime noktası 172 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 3.24 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.19 (s, 1H), 6.59 (t, 1H), 7.03 (s, 1H), 7.08 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.27.35 (m, 3H), 7.59-7.76 (m, 2H), 8.14 (s, 1H), 12.01 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm 44.19, 47.37, 109.81, 110.96, 111.12, 117.29, 119.84, 120.58, 122.66, 125.92, 127.46, 128.89, 134.77, 136.39, 139.40, 142.02, 149.76. MS (ESI+) m/z: 352.

Elementel Analiz: C₁₉H₁₇N₃O₂S-0.4 H₂O

C	H	N	S
---	---	---	---

Hesaplanan: 63.63 5.00 11.71 8.94

Bulunan: 63.24 4.86 11.64 8.87

1-(4-Floro-benzil)-5- metansülfonil-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (7):

277 mg N1-(p-floro-benzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.94 mmol) ve 89 mg pirol-2-karboksaldehit (0.94 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:3:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 15 verimle 51 mg ürün elde edildi. Erime noktası 162 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 3.22 (s, 3H), 5.77 (s, 2H), 6.18 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.08-7.17 (m, 4H), 7.72-7.77 (m, 2H), 8.11 (1H), 11.99 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm 44.17, 46.72, 109.85, 110.94, 110.11, 115.73 (d, J= 21.4 Hz), 117.31, 119.62, 122.72, 128.07 (d, J=7.6 Hz), 132.55 (d, J=3.1 Hz), 134.83, 139.27, 142.65, 161.39 (d, J=242.3 Hz). MS (ESI+) m/z: 370.

Elementel Analiz: C₁₉H₁₆FN₃O₂S-0.45 H₂O

C	H	N	S
---	---	---	---

Hesaplanan: 60.44 4.51 11.13 8.49

Bulunan: 60.18 4.36 11.06 8.60

1-(4-kloro-benzil)-5- metansülfonil-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (8):

243 mg N1-(p-kloro-benzil)-4-(metilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.78 mmol) ve 75 mg pirol-2-karboksaldehit (0.78 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:3:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 37 verimle 113 mg ürün elde edildi. Erime noktası 193 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 3.25 (s, 3H), 5.81 (s, 2H), 6.19-6.21(m, 1H), 6.57-6.59 (m, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.10 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.38-7.42 (m, 2H), 7.76-7.77 (m, 2H), 8.14 (d, J=0.8 Hz, 1H), 12.02 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm 44.17, 46.78, 109.87, 110.90, 111.12, 117.32, 119.74, 120.65, 122.75, 127.88, 128.88, 132.08, 134.87, 135.45, 139.28, 142.02, 149.65. MS (ESI+) m/z: 386.

Elementel Analiz: C₁₉H₁₆ClN₃O₂S-0.1 H₂O

	C	H	N	S
Hesaplanan:	58.86	4.21	10.83	8.27
Bulunan:	58.74	4.19	10.85	8.26

5-Etansülfolil--1-propil-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (9):

215 mg N1-(propil)-4-(etilsülfolil)-benzen-1,2-diamin (0.88 mmol) ve 85 mg pirol-2-karboksaldehit (0.88 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 16 verimle 45.5 mg ürün elde edildi. Erime noktası 146 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 0.94 (t, 3H), 1.12 (t, 3H), 1.80-1.85 (m,2H), 3.31 (q, 2H), 4.46 (t, 2H), 6.31 (m, 1H), 6.82 (s, 1H), 7.06 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=1.6 Hz, J=9.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.03 (d, J=1.6 Hz, 1H), 11.95 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm 7.33, 10.89, 22.37, 45.53, 49.73, 109.91, 110.71, 110.94, 117.95, 120.12, 120.90, 122.47, 131.83, 139.31, 141.90, 149.29. MS (ESI+) m/z: 318.

Elementel Analiz: C₁₆H₁₉N₃O₂S

	C	H	N	S
Hesaplanan:	60.54	6.03	13.23	10.10
Bulunan:	60.68	6.23	13.14	10.07

1-Benzil-5-etansülfolil-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (10):

277 mg N1-(benzil)-4-(etilsülfolil)-benzen-1,2-diamin (0.95 mmol) ve 91 mg pirol-2-karboksaldehit (0.95 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 37.5 verimle 130 mg ürün elde edildi. Erime noktası 183 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 1.10 (t, 3H), 3.29 (q, 2H), 5.78 (s, 2H), 6.15-6.18 (m, 1H), 6.56 (s, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.06 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.30 (t, 2H), 7.69 (dd, J=1.2 Hz, J=8. Hz, 1H), 7.75 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, J=1.2 Hz, 1H), 12.00 (s, 1H). MS (ESI+) m/z: 366.

Elementel Analiz: C₂₀H₁₉N₃O₂S

	C	H	N	S
Hesaplanan:	65.73	5.24	11.50	8.77
Bulunan:	65.81	5.39	11.26	8.68

5-Etansülfolil-1-(4-floro-benzil)-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (11):

193 mg N1-(p-floro-benzil)-4-(etilsülfolil)-benzen-1,2-diamin (0.62 mmol) ve 60 mg pirol-2-karboksaldehit (0.62 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:1:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 24 verimle 58 mg ürün elde edildi. Erime noktası 164 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 1.12 (t, 3H), 3.31 (q, 2H), 5.79 (s, 2H), 6.20 (q, 1H), 6.61 (s, 1H), 7.03-7.04 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 4H), 7.70 (dd, J=1,6 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 7.79 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.2 Hz, 1H), 12.00 (s, 1H). MS (ESI+) m/z: 384.

Elementel Analiz: C₂₀H₁₈FN₃O₂S-0.1H₂O

	C	H	N	S
Hesaplanan:	62.35	4.76	10.90	8.32

Bulunan: 62.16 4.98 10.77 8.20

1-(2,4-Difloro-benzil)-5-etansülfonil-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (12):

254 mg N1-(difloro-benzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.77 mmol) ve 74 mg pirol-2-karboksaldehit (0.77 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 36 verimle 112 mg ürün elde edildi. Erime noktası 182 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 1.13 (t, 3H), 3.32 (q, 2H), 5.81 (s, 2H), 6.22 (q, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.82 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J=0.8 Hz, 1H), 7.26-7.42 (m, 2H), 7.72 (dd, J=1.6 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.10 (d, J=1.6 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) ppm 7.23, 46.39, 49.62, 109.84, 110.83, 111.07, 115.42, 115.60, 117.91, 118.08, 118.12, 119.60, 121.38, 122.76, 132.41, 139.29, 142.05, 149.55, 149.77. MS (ESI+) m/z: 402.

Elementel Analiz: C₂₀H₁₇F₂N₃O₂S

	C	H	N	S
Hesaplanan:	59.83	4.26	10.46	7.98
Bulunan:	59.60	4.28	10.42	8.02

1-(2,4-Dikloro-benzil)-5-etansülfonil-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (13):

225 mg N1-(dikloro-benzil)-4-(etilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.62 mmol) ve 59 mg pirol-2-karboksaldehit (0.62 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:2:1) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 23 verimle 62 mg ürün elde edildi. Erime noktası 191 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 1.12 (t, 3H), 3.32 (q, 2H), 5.83 (s, 2H), 6.21 (q, 1H), 6.60 (s, 1H), 6.93 (dd, J=1.6 Hz, J=8.6 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 7.47 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.7 (dd, J=1.6 Hz, J=8.8 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J=1.2 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H). MS (ESI+) m/z: 434.

Elementel Analiz: C₂₀H₁₇Cl₂N₃O₂S

	C	H	N	S
Hesaplanan:	55.30	3.94	9.67	7.38
Bulunan:	55.33	3.94	9.78	7.39

1-(2,4-Dikloro-benzil)-5-(propan-1-sülfonil)-2-(1H-pirol-2-il)-1H-benzimidazol (14):

228 mg N1-(3,4-dikloro-benzil)-4-(propilsülfonil)-benzen-1,2-diamin (0.61 mmol) ve 58 mg pirol-2-karboksaldehit (0.61 mmol) ba langıç maddelerinden hareketle sentezlendi. Olu an ürün kloroform/etilasetat/hekzan (2:3:3) solvan sistemi kullanılarak kolon kromatografisi ile safla tırıldı. % 27.4 verimle 75 mg ürün elde edildi. Erime noktası 196 oC.

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): ppm 0.91 (t, 3H), 1.55-1.61 (m, 2H), 3.30 (t, 2H), 5.82 (s, 2H), 6.20-6.22 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.92 (dd, J=2.0 Hz, J=9.0 Hz, 1H), 7.04-7.05 (m, 1H), 7.46 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.71 (dd, J=2.0 Hz, J=9.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.08 (d, J=1.6 Hz, 1H), 12.03 (s, 1H). ¹³C NMR (DMSO-d₆) 12.51, 16.30, 46.35, 56.76, 109.95, 110.89, 111.15, 118.04, 119.60, 121.38, 122.88, 126.14, 128.32, 130.14, 131.14, 131.46, 133.15, 137.65, 139.30, 142.09, 149.59. MS (ESI+) m/z: 448.

Elementel Analiz: C₂₁H₁₉Cl₂N₃O₂S

	C	H	N	S
Hesaplanan:	56.25	4.27	9.37	7.15
Bulunan:	55.96	4.25	9.46	7.19

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan etki çalışmaları: EROD/LP –RAT-KARAC ER M KROZOM

V. Sonuç ve Öneriler

Proje kapsamında 14 adet orijinal pirol benzimidazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Safalık kontrolü ve yapı tayini analizi elemental analiz ve ¹H, ¹³C-NMR, Kütle spektrometreleri kullanılarak yapılmıştır. Sıçan karaciğeri üzerindeki mikrosomal NADPH'ye bağımlı lipid peroksidasyon (LP) seviyeleri ve etoksiresolufin O-deetilaz (EROD) aktivitesi in vitro olarak belirlenmiştir. Tüm sentezlenen bileşikler, BHT ile karıştırıldığında LP seviyelerinde ılımlı bir aktivite göstermiştir. 9-13 no lu bileşikler, LP üzerinde güçlü inhibisyon aktivitesi göstermiştir ve inhibisyon oranı % 77-65'dir. EROD aktivitesi üzerinde anlamlı bir inhibisyon etkisi elde edilememiştir. Ayrıntılı biyolojik aktivite çalışmaları devam etmektedir.

VI. Gelecekte beklenen Öngörülen Katkıları

Projeden elde edilecek sonuçlar uluslararası dergilerde orijinal makale olarak yayınlanacaktır, ayrıca uluslararası bilimsel kongrelerde hem oral hem de poster olarak çalışmalarımızı ve elde ettiğimiz sonuçları sunacak ve bu şekilde yaptığımız çalışmalarımızı tüm dünyadaki bilimadamları ile paylaşma fırsatı elde etmiş olacağız.

VII. Sağlanan Altyapı Olanakları ile Varsa Gerçekleştirilen Projeler

Tüketime yönelik mal ve malzeme alımları olmuştur. Bu malzemeler bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları için kullanılmıştır.

VIII. Sağlanan Altyapı Olanaklarının Varsa Bilim/Hizmet ve Eğitim Alanlarındaki Katkıları

Tüketime yönelik mal ve malzeme alımları olmuştur. Bu malzemeler bileşiklerin sentezi ve biyolojik aktivite çalışmaları için kullanılmıştır. Elde edilen sonuçlar 13-15 Nisan 2017 tarihleri arasında Dubai'de yapılan "8th World Congress on Toxicology and Pharmacology" konferansında "Syntheses and Antioxidant Activity of Novel Pyrrol-Benzimidazole Derivatives" başlıklı bir poster sunumu şeklinde sunulmuştur.

IX. Kaynaklar

Ates-Alagoz Z., Buyukbingol E., Synthesis of Some New Tetrahydronaphthalene Benzimidazole Derivatives, *Heterocyclic Communications*, 7, 455-461, (2001b).

Ates-Alagoz Z., Buyukbingol Z., Buyukbingol E., Synthesis and Antioxidant Properties of Some Indole Ethylamine Derivatives as Melatonin Analogs, *Die Pharmazie*, 60, 643-647, (2005a).

Ates-Alagoz Z., Kus C., Coban T., Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazoles containing substituted indole or 1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene fragments, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 20(4), 325-331, (2005b).

Ates-Alagoz Z., Kus C., Coban T., Synthesis and antioxidant properties of some novel benzimidazoles containing substituted indole or 1,1,4,4-tetramethyl-1,2,3,4-tetrahydro-naphthalene fragments, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 20(4), 325-331, (2005c).

Ates-Alagoz Z., Structure-Activity Relationships of Some Melatonin Analogues that have antioxidant effect, *J. Fac. Pharm. Ankara Univ.*, 34 (2), 73-93, (2005d).

Ates-Alagoz Z., Coleman N., Martin M., Wan A., Adejare A., In vitro Anticancer Properties of Novel Radiosensitizer Analogs, *Chem. Biol. & Drug Design*, 80, 853-861, (2012).

Bishayee, S.; Balasubramanian, A. S.; *J. Neurochem.* 18, 909-920 (1971).

Berk M., Ng F., Dean O., Dodd S., Bush A. I., Glutathione: a novel treatment target in psychiatry, *Trends in Pharmacological Science*, 29(7), 346-351, (2008).

Berger M. M., Can oxidative damage be treated nutritionally?, *Clinical Nutrition*, 24(2), 172-183, (2005).

Burke, M. D.; Thompson, S.; Elcombe, C. R.; Halpert, J.; Haaparanta, T.; Mayer, R. T. *Biochem. Pharmacol.* 1985, 34, 3337-3345.

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

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

Diplock A., Healthy lifestyles nutrition and physical activity: Antioxidant nutrients. ILSI Europe concise monograph series, 59 p., Belgium (1998).

El Rashedy A.A., Aboul-Enein H.Y., Benzimidazole Derivatives as Potential Anticancer Agents, *Mini Rev. Med. Chem.*, (Nov 23), 2012.

Goker H., Kus C., Boykin D.W., Yıldız S., Altanlar N., Synthesis of some new 2-substituted-phenyl-1H-benzimidazole-5-carbonitriles and their potent activity against *Candida* species, *Bioorg. Med. Chem.*, 10, 2589-2596, (2002).

Gutteridge J. M. C., Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection, *Chemico-Biological Interactions*, 91, 133-140, (1994).

Halliwell B., Biochemistry of oxidative stress, *Biochemical Society Transactions*, 35(5), 1147-1150, (2007).

Halliwell B., Free radicals and antioxidants: a personal view, *Nutrition Reviews*, 52(8-1), 253-265, (1994).

Halliwell B., Gutteridge J.M.C., *Free Radicals in Biology and Medicine*, Oxford:University Press (1989).

Halliwell B., Whiteman M., Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean?, *British Journal of Pharmacology*, 142 (2), 231-255, (2004).

Hosamani K.M., Harisha R.S., Keri R.S., Hanamanthagouda M.S., Moloney M.G. Microwave assisted, one-pot synthesis of 5-nitro- 2-aryl substituted-1H-benzimidazole libraries: screening in vitro for antimicrobial activity, *J. Enz. Inhi. Med. Chem.*, 24, 1095-1100, (2009).

Iscan, M., Arinc, E., Vural, N., Iscan, M. Y. *Comp. Biochem. Physio.* 77C, 177–190 (1984).

Kerimov I., Kilcigil G.A., Eke B.C., Altanlar N., Synthesis, antifungal and antioxidant screening of some novel benzimidazole derivatives, *J. Enz. Inhi. Med. Chem.*, 17, 696-701, (2007).

Kilcigil G.A., Kus C., Coban T., Eke B.C., Iscan M., Synthesis and antioxidant properties of novel benzimidazole derivatives, *J. Enz. Inhi. Med. Chem.*, 19, 129-135, (2004).

Kovesdy C. P., Kalantar-Zadeh K., Biomarkers of clinical outcomes in advanced chronic kidney disease, *Nephrology (Carlton)*, 4(4), 408-415 (2009).

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

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

Moriarty E., Carr M., Bonham S., Carty M.P., Aldabbagh F., Synthesis and toxicity towards normal and cancer cell lines of benzimidazolequinones containing fused aromatic rings and 2-aromatic ring substituents, *Eur. J. Med. Chem.*, 45, 3762-3769, (2010).

Rashid M., Husain A., Mishra R., Synthesis of benzimidazoles bearing oxadiazole nucleus as anticancer agents, *European Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 855-866, (2012).

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

Reiter R.J., Oxidative damage in the central nervous system: Protection by melatonin, *Progress in Neurobiology*, 56, 359-384, (1998).

Romero F. J., Bosch-Morell F., Romero M.J., Jareno E. J., Romero B., Marin N., Roma J., Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease, *Environmental Health Perspectives*, 106 (Suppl 5), 1229-1234, (1998).

Södergren E., Lipid Peroxidation in vivo: Evaluation and Application of Methods for Measurement, *Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Medicine*, 949 (ISSN 0282-7476), Acta Universitatis Upsaliensis, (2000).

Sondhi S.M., Rani R., Singh J., Roy P., Agrawal S.K., Saxena A.K., Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives, Bioorg. Med.Chem. Lett., 20, 2306-2310, (2010).

Wills, E. D. Biochem. J. 99, 667–676 (1966).

Wills, E. D. Biochem. J. 113, 333–341. 24 (1969).

Zadák Z., Hyspler R., Tichá A., Hronek M., Fikrová P., Rathouská J., Hrciariková D., Stetina R., Antioxidants and vitamins in clinical conditions, Physiological Research, 58 (Suppl 1), 13-17, (2009).

X. Ekler

a) Mali Bilanço ve Açıklamaları:

Tüketime yönelik mal ve malzeme alımları için ba langıç ödene imiz 14.681,00 iken harcanan 10.937,42 dir. Kalan 3.743,58 TL dir.

Bütçe Kodu	Açıklama	Önceki	Ba langıç	Eklenen	Dü ülen	Eklenen
Net		Ödene i	Aktarma	Aktarma	Ödenek	Ödenek
Harcanan	Yıldan Devir	Bloke Edilen	(Di er)	Kalan		
03.2	Tüketime Yönelik					
	Mal ve Malzeme	0,00	14.681,00	0,00	0,00	0,00
14.681,00	10.937,42	0,00	0,00	3.743,58		
	Alımları					
	Toplam	0,00	14.681,00	0,00	0,00	0,00
14.681,00	10.937,42	0,00	0,00	3.743,58		

b) Makine ve Teçhizatın Konumu ve lerideki Kullanımına Dair Açıklamalar:

Bu proje kapsamında makine ve teçhizat alınmamı tır.

c) Teknik ve Bilimsel Ayrıntılar:

d) Sunumlar (bildiriler ve teknik raporlar):

Elde edilen sonuçlar 13-15 Nisan 2017 tarihleri arasında Dubai’de yapılan “8th World Congress on Toxicology and Pharmacology” konferansında “Syntheses and Antioxidant Activity of Novel Pyrrol-Benzimidazole Derivatives” ba lıklı bir poster sunumu ekinde sunulmu tur.

e) Yayınlar (hakemli bilimsel dergiler) ve tezler: