

## Bazı 2-(4-(1-Sübstitübenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-Ariltiyazol Türevlerinin Sentezlenmesi, Yapılarının Aydınlatılması ve *Lepidium sativum* L. Tohumları Üzerinde Herbisit Etkilerinin Araştırılması

İsmail KAYAĞİL<sup>1\*</sup>, Derya KILIÇ<sup>1</sup>, Şeref DEMİRAYAK<sup>2</sup><sup>1</sup>Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Burdur<sup>2</sup>İstanbul Medipol Üniversitesi, Eczacılık fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi (Received): 15.10.2019, Kabul Tarihi (Accepted): 14.08.2020

✉ Sorumlu Yazar (Corresponding author\*): ikayagil@mehmetakif.edu.tr

☎ +90 248 2133055 📠 +90 248 2133099

### ÖZ

Tarımsal alanlarda sorunlara yol açan allelopatik bitkilerle mücadele için kullanılan herbisitler iyi tarım ürünleri elde edebilmesi için oldukça önemlidir. Herbisit etki yorumu yapılabilmesi için, fitotoksik etkileri incelenmek üzere bir dizi özgün bileşik sentezlenmiştir. Bunun için öncelikle 2-asetilbenzimidazol pek çok basamakta elde edilmiştir. Sonrasında ikinci konumundan bir 2-aminotiyazol halkası kapatılmıştır. Bu bileşiğin amino grubu tiyüreye çevrilmiştir. Tüm bu adımlardan sonra hedeflenen bileşiklere ulaşmak için gerekli başlangıç maddeleri elde edilmiştir. Sonrasında hazırlanan arilasetil bromür bileşikleri yardımıyla yeni bir tiyazol halkası oluşturularak hedeflenen bileşikler sentezlenmiştir. Hedef bileşikler olan 2-(4-(1-Sübstitübenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-ariltiyazol türevleri tamamen özgün olup, yapıları, elementel analiz, IR, NMR ve MS spektral verileri yardımıyla aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin, biyolojik aktiviteleri *Lepidium sativum* L. (tere) tohumları ile test edilmiştir. Bu biyolojik aktiviteler sonucunda bileşiklerin fitotoksik etkileri bulunmuştur.

**Anahtar Kelimeler:** Aminotiyazol, benzimidazol, fitotoksik etki, herbisit etki

## Synthesis and Characterization of some Novel 2-(4-(1-substitutedbenzimidazole-2-yl)thiazole-2-ylamino)-4-Arylthiazole Derivatives and Investigation of their Herbicidal Effects on the Seeds of *Lepidium sativum* L.

### ABSTRACT

Herbicides used to fight with allopathic plants causing harmful effect in agricultural lands are very important to obtain good agricultural products. To interpret of herbicidal effect a series of original compounds synthesized to investigate phytotoxic effects. For this, firstly, 2-acetylbenzimidazole has been obtained with many steps. After, it has been condensed 2-aminothiazole ring from second position of benzimidazole. After that, the amino group has been transformed to thiourea. After all of these steps, the all needed starting materials have been synthesized to attain the desired target compounds. Finally, the prepared arylacetyl bromide compounds and the starting compounds have been reacted with each other and formed new thiazole rings thus, target compounds have been synthesized. The synthesized 2-(4-(1-Substitutedbenzimidazole-2-yl)thiazole-2-ylamino)-4-arylthiazole derivatives as target compounds are novel compounds and their structures has been elucidated by using elemental analysis; IR, NMR and MS spectral data. The synthesized compounds have been tested on seeds of *Lepidium sativum* L. (cress) to study of their biological activities. Consequently, it was found that these compounds have phytotoxic effects based on their biological activities.

**Keywords:** Aminothiazole, benzimidazole, phytotoxic effect, herbicidal effect

## GİRİŞ

Son zamanlarda tarımsal mücadelenin kimyasal yollarla yapıldığı gözlemlenmektedir. Bu mücadele zararlı böceklerle (insektisitler), zararlı yumuşakçalarla (mollusitler), zararlı kemirgenlerle (rodentisitler), zararlı küf ve mantarlarla (fungusitler) ve zararlı otlarla (herbisitler) pestisitler kullanılarak yapılmaktadır (Kayağil ve Baltacı, 2016). Burada ilgi konusu herbisitlerdir. Tarımsal olarak zararlı bitkiler, zararlarını allelopatik olarak göstermektedirler. Bu gibi bitkilerle savaşmak için herbisitler kullanılmaktadır (Harley ve Forno, 1992; Uluğ ve ark., 1993; Kiely ve ark., 2004; Bhadoria, 2011).

Sentezlenen bileşiklerde bulunan, antibakteriyel (Kim ve ark., 1998), antihelmintik (Matthews ve ark., 2003), antifungal (Atabay ve ark., 2003) ve antiviral (Arimand ve ark., 2005) gibi farmakolojik aktiviteleri olan benzimidazol yapısı ve antimikrobiyal, antienflamatuar, antitümör, antioksidan, antihipertansif, antiepileptik, analjezik, hipoglisemik ve herbisit gibi etkilere sahip tiyazol ile 2-aminotiyazol (Gupta ve ark., 2010) yapısı dikkat çekmektedir.

Benzimidazol yapısı, gerek sentetik gerekse doğal olan birçok bileşimin içerisinde ana bileşen olarak yer almaktadır ve bunların da çoğu fungusit ve insektisit olarak etki göstermektedir (Atabay ve ark., 2003). Tiyörelerden hareketle sentezlenen bazı benzimidazol türevleri yüksek derecede antibakteriyel özelliğe sahip olduğu gram pozitif ve gram negatif bakteriler üzerinde gözlemlenmiştir (Özden ve ark., 2005). İzoniazid kullanılarak sentezlenen bazı benzimidazol şalkonlarının hem funguslarda hem de bakterilerde yapılan incelemeler sonucunda antimikrobiyal etkili olduğu belirtilmiştir (Pandya ve ark., 2012). Yine başka bir benzimidazol şalkon türevlerinde antineoplastik ve anti-HIV etkiler keşfedilmiştir (El-Shorbagi ve ark., 2000). Bazı aril tiyazol türevlerinin ciddi enfeksiyon tedavilerinde kullanılan ilaçların öncül bileşikleri olduğu ve bazı 2-aminotiyazol türevlerinin ise fungusit olarak kullanılan ilaçların öncül bileşikleri olduğu belirtilmiştir (Zhu ve ark., 2009).

## MATERYAL VE YÖNTEM

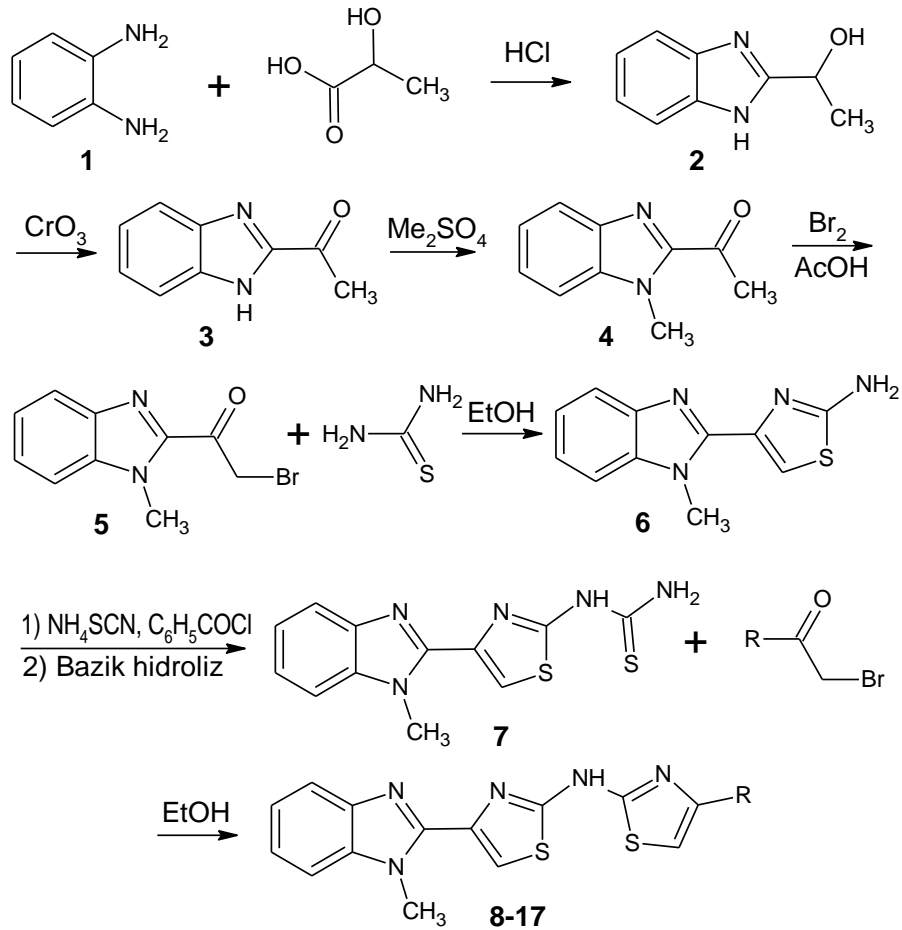
### Bileşiklerin Sentezi

o-Fenilendiamin, **1**, (92 mmol) ve laktik asit (110,4 mmol), 4N HCl çözeltisinde (150 mL), 3 hafta boyunca geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Suda çöktürülüp alınan ham ürün etanolden kristallendirilmiştir. Elde edilen 2-(1-hidroksietil)benzimidazol, **2**, (310 mmol), kromat çözeltisi (232,5 mmol) yardımıyla yükseltgenerek suda çöktürülüp kloroforma çekilmiştir. Sonrasında kloroform uzaklaştırılıp ham ürün tolüenden kristallendirilmiştir. Elde edilen 2-asetilbenzimidazol, **3**, (187,3 mmol), NaOH (374,6 mmol) ve dimetilsülfat (187,3 mmol) oda sıcaklığında 20 dakika çalkalanarak çöktürülmüştür. Elde edilen ham ürün etanolden kristallendirilmiştir. Elde edilen 1-metil-2-asetilbenzimidazol, **4**, (98,1 mmol) ve brom (107,91 mmol) asetik asit içerisinde reaksiyona sokulmuş ve oluşan çökelek alınıp etanolden kristallendirilmiştir. Bromlanmış olan 1-metil-2-(2-bromoasetil)benzimidazol, **5**, (25,1 mmol) ve tiyöre (25,1 mmol) etanol içerisinde reaksiyona sokularak suda çöktürülmüş ve alınan ham ürün etanolden kristallendirilmiştir. Elde edilen 1-metil-2-(2-aminotiyazol-4-il)benzimidazol, **6**, (25 mmol), amonyumtiyosiyanat (25 mmol) ve benzoil klorür (25 mmol), aseton içerisinde reaksiyona sokulmuştur. Suda çöktürülüp alınan ham ara ürün % 10'luk NaOH çözeltisi ile geri soğutucu altında kaynatılmış ve çökelek alınarak etanolden kristallendirilmiştir.

Elde edilen N-(4-(1-metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-il) tiyöre, **7**, (5 mmol) ve 10 farklı bromometil aril keton türevi (5 mmol) etanol içerisinde 3 gün boyunca geri soğutucu altında kaynatılmıştır. Sonrasında suda çöktürülerek alınan ham ürünler etanolden kristallendirilmiştir. Bu son adımdan sonra, 10 tane orijinal bileşik, **8-17**, elde edilmiştir. Bu bileşiklerin neler olduğu ve özellikleri ile ilgili veriler Tablo 1' de verilmiştir. Tüm reaksiyon adımları Şekil 1' de açıkça gösterilmiştir.

Tablo 1. Sentezlenen bileşikler ve özellikleri

Bileşik	R	Molekül formülü	% Verim	Er. Nok. (°C)
8	-fenil	C <sub>20</sub> H <sub>15</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	83	224,0
9	-fenil-4-CH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	74	243,7
10	-fenil-4-OCH <sub>3</sub>	C <sub>21</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> OS <sub>2</sub>	85	206,5
11	-fenil-4-Cl	C <sub>20</sub> H <sub>14</sub> ClN <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	82	250,1
12	-1-CH <sub>3</sub> -benzimidazol-2-il	C <sub>22</sub> H <sub>17</sub> N <sub>7</sub> S <sub>2</sub>	78	>300
13	-benzotiyazol-2-il	C <sub>21</sub> H <sub>14</sub> N <sub>6</sub> S <sub>3</sub>	77	206,8
14	-fenil-4-fenil	C <sub>26</sub> H <sub>19</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	79	>300
15	-fenil-4-sikloheksil	C <sub>26</sub> H <sub>25</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	83	232,6
16	-naft-1-il	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	81	>300
17	-naft-2-il	C <sub>24</sub> H <sub>17</sub> N <sub>5</sub> S <sub>2</sub>	75	231,2



### Bileşiklerin Karakterizasyonu

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları, WRS-2A Microprocessor erime noktası tayin cihazı ile bulunmuştur. Element yüzdeleri, Leco CHNS element analiz cihazı ile belirlenmiştir. Infrared (IR) sonuçları, Perkin Elmer Frontier FT-IR / FIR spektrometre cihazı ile elde edilmiştir. <sup>1</sup>H-

NMR verileri, Bruker DPX 500 MHz NMR cihazı ile alınmıştır. Son olarak kütle tayin sonuçları, Agilent 1100 MSD kütle spektrometre cihazı ile ölçülmüştür.

### Bileşiklerin Biyolojik Aktivite Çalışmaları

Elde edilen bileşikler, 8-17, önceden köklendirilmiş *Lepidium sativum* L. (tere) tohumları kullanılarak incelenmiştir. Bir gece suda bekletilen tohumlardan uygun sürgünü

vermiş olanlar seçilerek, her bir bileşik için 4 değişik konsantrasyonda hazırlanan ortamlara konulmuştur. Her ortam 3 tekrar olarak hazırlanmıştır. Bileşiklerin çözünmesi için DMSO (dimetilsülfoksit) kullanılmıştır. Ortamın hazırlanmasında ise DMSO içerisinde çözünmüş bileşikler ve % 0,5'lik sulu hidrosimetilselüloz çözeltisi kullanılmıştır. Bileşik içermeyen şahit (kör) ortam ise sadece % 0,5'lik sulu hidrosimetilselüloz çözeltisi olarak hazırlanmıştır. Bileşiklerden oluşturulmuş ortamlara ve şahit ortama konulan tohumlar, 25 °C'de % 40 bağıl nemde ayarlanmış inkübatör içerisinde 3 gün bekletilmiştir. Sonrasında tohumların kök uzunlukları ölçülüp aşağıdaki formüle (1) göre hesaplaması yapılmış ve % inhibisyon değerleri bulunmuştur. Formülde verilmiş olan o.k.u.o., "ortam kök uzaması ortalaması" şeklinde ifade edilmiştir.

$$\% inh = \frac{\text{şahit o.k.u.o.} - \text{bileşik o.k.u.o.}}{\text{şahit o.k.u.o.}} \times 100 \quad (1)$$

Her bir bileşiğin 4 farklı konsantrasyonu ile hazırlanmış ortamlardan elde edilen % inhibisyon değerleri ile konsantrasyonların ters logaritma değerlerinden elde edilen doğrusal grafiğin eğiminden %50 inhibisyondaki doz hesaplanmıştır. Bu doza, TD<sub>50</sub> (deneysel) adı verilmiştir.

### Biyolojik Aktivite Sonuçlarının Hansch Analizi

Bu yöntem esasen ilk kullanılan QSAR (kantitatif yapı-aktivite ilişkileri) metodlarından en meşhur olanıdır. Bunun için bazı fizikokimyasal parametreler ( $\pi$ ,  $\sigma$ , F, MR, E<sub>s</sub>), -sırasıyla pi aromatik sübstitüent sabitesi, sigma elektronik sübstitüent sabitesi, fragment sabitesi, moleküler refraktivite ve Taft sterik sübstitüent sabitesi-Hansch analiz metoduna göre (Hansch ve ark., 1962; Hansch ve ark., 1963; Hansch ve Fujita, 1964) ve clogP parametresi (partisyon katsayısı ve konsantrasyon ilişkisi) uygun bir internet sayfasından (www.molinspiration.com) hesaplanmıştır. Her bir bileşik için hesaplanan bu parametreler ve her bir bileşik için bulunmuş olan TD<sub>50</sub> (deneysel) değerleri, Microsoft Office Excel programı üzerinden çoklu regresyon işlemine tabi tutulmuştur. Sonrasında Hansch analizi metoda uygun şekilde gerçekleştirilmiştir (Hansch, 1969) ve TD<sub>50</sub> (teorik) değerlerine ulaşılmıştır.

## BULGULAR ve TARTIŞMA

### Bileşiklerin Analiz Bulguları

#### 2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-feniltiyazol (8)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>): 3400 (N-H), 3133-3034 (C-H), 2858 (N-CH<sub>3</sub>), 1614-1528 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,34 (t, J:7,20 Hz, 1H), 7,35 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,38 (d, J:7,95 Hz, 2H), 7,51 (d, J:8,14 Hz, 1H), 7,66 (d, J:7,94

Hz, 1H), 7,88 (t, J:7,97 Hz, 2H). Element analizi, hesaplanan (%), C:61,36 H:4,38 N:17,89, bulunan (%), C:61,50 H:4,52 N:18,01. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 390.

#### 2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(4-metilfenil)tiyazol (9)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>): 3435 (N-H), 3050 (C-H), 2925 (C-H), 2858 (N-CH<sub>3</sub>), 1632 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 2,23 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,19 (d, J:8,22 Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,50 (d, J:8,14 Hz, 1H), 7,59 (d, J:8,16 Hz, 2H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 1H). Element analizi, hesaplanan (%), C:61,58 H:5,66 N:17,10, bulunan (%), C:61,52 H:5,80 N:17,32. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 404.

#### 2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(4-metoksifenil)tiyazol (10)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>): 3412 (N-H), 3060 (C-H), 2925 (C-H), 2856 (N-CH<sub>3</sub>), 1682-1525 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 3,78 (s, 3H), 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 6,99 (d, J:8,94 Hz, 2H), 7,07 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,47 (d, J:8,85 Hz, 2H), 7,50 (d, J:8,14 Hz, 1H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 1H). Element analizi, hesaplanan (%), C:60,12 H:4,08 N:16,69, bulunan (%), C:60,01 H:4,15 N:16,75. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 420.

#### 2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(4-klorofenil)tiyazol (11)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>): 3401 (N-H), 3140-3056 (C-H), 2854 (N-CH<sub>3</sub>), 1585-1530 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,50 (d, J:8,14 Hz, 1H), 7,65 (d, J:8,82 Hz, 2H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 1H), 7,70 (d, J:8,82 Hz, 2H). Element analizi, hesaplanan (%), C:56,66 H:3,33 N:16,52, bulunan (%), C:56,60 H:3,48 N:16,71. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 424.

#### 2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(1-metilbenzimidazol-2-il)tiyazol (12)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>): 3467 (N-H), 3060 (C-H), 2851 (N-CH<sub>3</sub>), 1635-1480 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 3,99 (s, 6H), 6,94-6,97 (m, 4H), 7,38 (s, 2H), 7,51 (d, J:8,14 Hz, 2H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 2H). Element analizi, hesaplanan (%), C:59,57 H:3,86 N:22,10, bulunan (%), C:59,69 H:3,97 N:22,01. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 444.

#### 2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(benzotiyazol-2-il)tiyazol (13)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>): 3467 (N-H), 3056 (C-H), 2850 (N-CH<sub>3</sub>), 1639-1460 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,34 (d, J:8,00 Hz, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,40 (d, J:7,63 Hz, 1H), 7,50 (s, 1H), 7,51 (d, J:8,14 Hz, 1H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 1H), 7,76 (d, J:8,00 Hz, 1H), 7,82 (d, J:7,63 Hz, 1H). Element analizi, hesaplanan (%), C:56,48 H:3,16 N:18,82, bulunan (%), C:56,36 H:3,32 N:18,93. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 447.

2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(4-fenilfenil)tiyazol (14)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>); 3459 (N-H), 3060 (C-H), 2850 (N-CH<sub>3</sub>), 1693-1601 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,38 (s, 1H), 7,40-7,42 (m, 3H), 7,51 (d, J:8.14 Hz, 1H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 1H), 7,67 (d, J:7,89 Hz, 2H), 7,73 (d, J:8,56 Hz, 2H), 7,92 (d, J:8,56 Hz, 2H). Element analizi, hesaplanan (%), C:69,07 H:4,11 N:15,04, bulunan (%), C:69,15 H:4,23 N:15,17. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 466.

2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(4-sikloheksilfenil)tiyazol (15)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>); 3467 (N-H), 3029 (C-H), 2922 (C-H), 2849 (N-CH<sub>3</sub>), 1685-1602 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 1,35 (tt, J: 10,26 Hz, 2,79 Hz, 2H), 1,48 (pt, J: 12,87 Hz, 2,79 Hz, 4H), 1,68 (dt, J:13,57 Hz, 2,79 Hz, 4H), 2,79 (tt, J:10,26 Hz, 2,79 Hz, 1H), 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,18 (d, J:8,54 Hz, 2H), 7,22 (s, 1H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (d, J:8.14 Hz, 1H), 7,59 (d, J:8,53 Hz, 2H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 1H). Element analizi, hesaplanan (%), C:66,21 H:5,34 N:14,85, bulunan (%), C:66,40 H:5,22 N:15,02. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 472.

2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(4-naft-1-il)tiyazol (16)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>); 3447 (N-H), 3030 (C-H), 2854 (N-CH<sub>3</sub>), 1683-1508 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6)

(ppm); 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,42 (s, 1H), 7,51 (d, J:8.14 Hz, 1H), 7,56 (dd, J:8,01 Hz, 6,92 Hz, 1H), 7,57 (dd, J:7,88 Hz, 6,92 Hz, 1H), 7,60 (dd, J:8,03 Hz, 7,74 Hz, 1H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 1H), 7,74 (d, J:8,01 Hz, 1H), 7,77 (dd, J:7,88 Hz, 2,70 Hz, 1H), 7,82 (dd, J:8,03 Hz, 2,70 Hz, 1H), 7,99 (d, J:7,74 Hz, 1H). Element analizi, hesaplanan (%), C:61,36 H:4,38 N:17,89, bulunan (%), C:61,56 H:4,29 N:18,01. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 440.

2-(4-(1-Metilbenzimidazol-2-il)tiyazol-2-ilamino)-4-(4-naft-2-il)tiyazol (17)

IR (KBr)  $\nu$ maks (cm<sup>-1</sup>); 3435 (N-H), 3055 (C-H), 2852 (N-CH<sub>3</sub>), 1687-1625 (C=C, C=N). <sup>1</sup>H-NMR (DMSO- $\delta$ 6) (ppm); 3,99 (s, 3H), 6,94-6,97 (m, 2H), 7,37 (s, 1H), 7,39 (s, 1H), 7,42 (dd, J:7,89 Hz, 6,88 Hz, 1H), 7,51 (d, J:8.14 Hz, 1H), 7,57 (dd, J:7,89 Hz, 6,88 Hz, 1H), 7,66 (d, J:7,94 Hz, 1H), 7,76 (d, J:7,89 Hz, 2H), 7,79 (d, J:8,34 Hz, 1H), 7,84 (d, J:8,34 Hz, 1H), 8,43 (d, J:1,97 Hz, 1H). Element analizi, hesaplanan (%), C:61,36 H:4,38 N:17,89, bulunan (%), C:61,59 H:4,33 N:18,07. MS [M+1]<sup>+</sup>: m/z 440.

### Biyolojik Aktivite ve Hansch Analizi Bulguları

Bileşiklerden elde edilen biyolojik aktivite sonuçları olan TD<sub>50</sub> (deneysel) verileri ve Hansch analiz metodu uygulanarak hesaplanan TD<sub>50</sub> (teorik) verileri, Tablo 2' de karşılaştırılarak sunulmuştur.

Tablo 2. TD<sub>50</sub> değerleri

Bileşik	TD <sub>50</sub> (deneysel)	TD <sub>50</sub> (teorik)
8	5,31	5,39
9	5,56	5,49
10	5,47	5,87
11	6,61	6,54
12	5,80	5,87
13	5,59	5,39
14	5,67	6,24
15	5,42	6,15
16	5,77	5,85
17	6,23	6,02

### SONUÇ

Elde edilen bileşikler üzerinde *Lepidium sativum* L. (tere) tohumları kullanılarak bir dizi testler uygulanmıştır. Bu testler ile bileşiklerin biyolojik aktiviteleri, deneysel TD<sub>50</sub> olarak verilmiştir. Bulunan bu deneysel veriler ile bileşiklerin hesaplanan fizikokimyasal parametreleri bir arada değerlendirilerek kantitatif bir yapı-aktivite ilişkisi kurulmuştur. Bu ilişki sayesinde, molekülün farklı olan kısımlarının biyolojik aktivitede nasıl bir değişikliğe yol açtığı

hakkında yorum yapılabilir. Bu tip incelemeler QSAR çalışması olarak bilinmektedir. Bu inceleme sonucunda da teorik TD<sub>50</sub> değerleri bulunmuş ve Tablo 2' de her iki sonuç da verilmiştir. Bu tablo incelendiğinde, 4-klorofenil sübstitüenti içeren bileşik, 11, biyolojik aktivite açısından en etkili bileşik olup aynı zamanda QSAR incelemesi sonucunda da yapı-aktivite ilişkisinin oldukça tutarlı olduğu görülmektedir. Tohumların çimlenip uzamasını en çok engelleyen bileşik olması açısından düşük dozlarda bile fitotoksik bir bileşik olduğu kesinlikle söylenebilir. Bu

özelliği ile herbisit etki gösterebileceği düşünülmektedir. Amino tiyazol yapısı içeren bileşiklerde aromatik yapı üzerindeki klor grubunun herbisit etkiye oldukça ciddi bir katkı göstereceği öngörülebilir. Bu bileşiğin yanı sıra yine oldukça güçlü bir biyolojik aktivite göstermiş olan 2-naftil sübstitüenti içeren bileşik, **17**, QSAR incelemesinde ise tutarsızlık göstermiştir. Yapı-aktivite açısından bakıldığında, doğrudan ilişki kurmak zor olsa da yine biyolojik cevabı açısından bakıldığında etkili bir herbisit potansiyeli içerdiği düşünülmektedir. Özetle, tiyazol ve benzimidazol yapılarını içeren bileşiklerde, yan grupları, klor içeren aromatik yapılar şeklinde belirleyip ona göre dizayn edilecek sentez şemaları ile, herbisit etki açısından daha hedefe yönelik sonuçlar elde etmek mümkün olacaktır.

## TEŞEKKÜR

Bu çalışma Burdur Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi, Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü (MAKÜ-BAP) tarafından 169YL13 proje numarası ile desteklenmiştir.

## KAYNAKLAR

- Arjmand, F., Mohani, B., Ahmad, S. (2005). Synthesis Antibacterial, Antifungal Activity and Interaction of CT-DNA with a New Benzimidazole Derived Cu(II) Complex. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40: 1103-1110.
- Atabay, N.M., Dulger, B., Guçin, F. (2003). Synthesis and Investigation of Antimicrobial Activity of Some Bisbenzimidazole-derived Chelating Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 38: 875-881.
- Bhadoria, P.B.S. (2011). Allelopathy: a Natural Way Towards Weed Management. *American Journal of Experimental Agriculture*, 1: 7-20.
- El-Shorbaji, A.N., Hozien, Z.A., Sarhan, A.A.O. (2000). Investigation of Alkylating, Antineoplastic and Anti-HIV Potentials of the Chalcones, 2-(3-Arylpropenoyl)benzimidazole and Their Corresponding N-Methyl Derivatives. *Bolletino Chimico Farmaceutico*, 139: 228-234.
- Gupta, R., Sharma, D., Singh, S. (2010). Eco-Friendly Synthesis and Insecticidal Activity of Some Fluorinated 2-(N-Arylamino)-4-arylthiazoles. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 185: 1321-1331.
- Hansch, C., Maloney, P.P., Fujita, T., Muir, R.M. (1962). Correlation of Biological Activity of Phenoxyacetic Acids with Hammett Substituent Constants and Partition Coefficients. *Nature*, 194: 178-180.
- Hansch, C., Muir, R.M., Fujita, T., Maloney, P.P., Geiger, F., Streich, M. (1963). The Correlation of Biological Activity of Plant Growth Regulators and Chloromycetin Derivatives with Hammett Constants and Partition Coefficients. *Journal of the American Chemical Society*, 85: 2817-2824.
- Hansch, C., Fujita, T. (1964). p- $\sigma$ - $\rho$  Analysis, a Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure. *Journal of the American Chemical Society*, 86: 1616-1626.
- Hansch, C. (1969). Quantitative Approach to Biochemical Structure-Activity Relationships. *Account of Chemical Research*, 2: 232-239.
- Harley, K.L.S., Forno, I.W. (1992). *Biological Control of Weeds: A Handbook for Practitioners and Students*. Inkata Press, Australia.
- Kayağil, İ., Baltacı, C. (2016). Bazı Tetrasübstitüe-imidazo[1,2-a]pirazin Bileşiklerinin Tere (*Lepidium sativum* L.) Tohumları Üzerindeki Herbisit Etkilerinin Araştırılması. *Mehmet Akif Ersoy Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi*, 7: 157-160.
- Kiely, T., Donaldson, D., Grube, A. (2004). Pesticides Industry Sales and Usage. Office of Prevention, Pesticides and Toxic Substances, *US Environment Protection Agency*, 16: 20-39.
- Kim, J.S., Sun, Q., Yu, C., Liu, A., Liu, L.F., Lavoie, E.J. (1998). Quantative Structure-Activity Relationships on 5-Substituted Terbenzimidazoles as Topoisomerase in Poisons and Antitumor Agents. *Biororganic and Medicinal Chemistry*, 6: 163-172.
- Matthews, C.J., Broughton, V., Bernardinelli, G., Melich, X., Brand, G., Wills, A.C., Williams, A.F. (2003). Molecular Bricklaying the Protonated Benzimidazole Moiety as a Synthon for Crystal Engineering. *New Journal Chemistry*, 27: 354-358.
- Özden, S., Atabay, D., Yıldız, S., Göker, H. (2005). Synthesis and Potent Antimicrobial Activity of Some Novel Methyl or Ethyl 1H-Benzimidazole-5-carboxylates Derivatives Carrying Amide or Amidinie Groups. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 13: 1587-1597.
- Pandya, D.D., Joshi, V.V., Rajpara, K.M., Vaghani, H.V., Sato-diya, H.M. (2012). Synthesis, Characterization and Antimicrobial Screening of Hybrid Molecules Containing Benzimidazole Pyrazole and Pyridine Nucleus. *Medicinal Chemistry Research*, 21: 141-144.
- Uluğ, E., Kadioğlu, İ., Üremiş, İ. (1993). *Türkiye'nin Yabancı Otları ve Bazı Özellikleri*. Ziraî Mücadele Araştırma Enstitüsü Müdürlüğü Basımı, Ankara.
- Zhu, D., Chen, J., Xiao, H., Liu, M., Ding, J., Wu, H. (2009). Efficient and Expeditious Synthesis of di- and tri-Substituted Thiazoles in PEG Under Catalyst-Free Conditions. *Collage of Chemistry and Materials Engineering. Synthetic Communications*, 39: 2895-2906.