

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BENZOKSAZOL VE BENZOTİYOZOL TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Özgür PELİNDAĞ

Yüksek Lisans Tezi

KİMYA ANABİLİM DALI

Danışman

Yrd.Doç.Dr. Murat TÜRKYILMAZ

Edirne - 2011

T.C.
TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BENZOKSAZOL VE BENZOTİYOZOL TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Özgür PELİNDAĞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

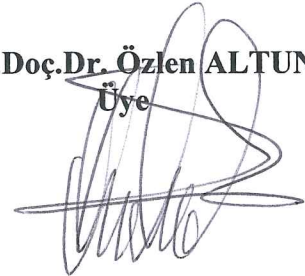
KİMYA ANABİLİM DALI

Bu tez 18 / 01 / 2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Seyfettin DALGIÇ
Üye



Yrd.Doç.Dr. Özlen ALTUN
Üye



Yrd.Doç.Dr. Murat TÜRKYILMAZ
Tez Yöneticisi



İÇİNDEKİLER	Sayfa
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Benzoksazoller	3
2.1.1. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri	3
2.1.2. Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabiti	8
2.1.3. Baziklik ve Tuz Oluşumu	8
2.1.4. Hidroliz	8
2.1.5. 2-mercapto benzoksazol Bileşiğinin Reaksiyonları	9
2.2. Benzotiyozoller	13
2.2.1. Sentez Yöntemleri	14
2.2.2. 2-mercapto benzotiyozol Bileşiğinin Reaksiyonları	16
2.3. Benzoksazol Türevlerinin Kullanım Alanları	21
2.3.1. Antibakteriyel Etkiler	21
2.3.2. Antifungal Etkiler	22
2.3.3. Antihelmentik Etkiler	23
2.3.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri	24
2.3.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri	25
3. MATERYALLER	27
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	27
3.2. Kullanılan Cihazlar	28
4. DENEYSEL BÖLÜM	29
4.1. 2-merkaptobenzoksazol Bileşiği	29
4.2. 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion Bileşiği	29
4.3. Benzoksazol Türevi Bileşiğin Sentezi	30
4.4. 2-merkaptobenzotiyozol Bileşiği	32
4.5. Benzotiyazol Türevi Bileşiğin Sentezi	33
4.6. Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Metal Ekstraksiyonu	35
4.7. Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Antimikrobik İncelenmesi	37

5	SONUÇLAR VE TARTIŞMA	39
5.1.	Benzoksazol Türevi Bileşimin Sentezi Sonuçları	39
5.2.	Benzotiyazol Türevi Bileşimin Sentezi Sonuçları	43
5.3.	Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Metal Ekstraksiyon Sonuçları	47
5.4.	Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Antimikrobik Özellikleri	50
5.5.	Tartışma	51
	KAYNAKLAR	53
	ÖZGEÇMİŞ	56

SEMBOLLER

DMSO	Dimetilsülfoksit
IR	İnfrared
MIC	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
ATTC	Amerikan Tipi Kültür Koleksiyonu
NCCLS	National Committee for Clinical Laboratory Standards
δ	Kimyasal kayma
MeOH	Metanol
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
d	Dublet
NMR	Nükleer magnetik rezonans
M	Metal
L	Ligant
MF	Mac Farlad

ŞEKİLLER DİZİNİ		Sayfa No
Şekil 4.1.	2-merkaptobenzoksazol bileşiği	29
Şekil 4.2.	1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği	29
Şekil 4.3.	2-merkaptobenzotiyazol bileşiği	32
Şekil 5.1.	2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin IR spektrumu	39
Şekil 5.2.	1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiğinin IR spektrumu	39
Şekil 5.3.	Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiğin IR spektrumu	40
Şekil 5.4.	Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiğin ¹ H NMR spektrumu	40
Şekil 5.5.	Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	41
Şekil 5.6.	Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	41
Şekil 5.7.	Benzoksazol türevi bileşiğin üç boyutlu gösterimi	43
Şekil 5.8.	2-merkaptobenzotiyazol bileşiğinin IR spektrumu	43
Şekil 5.9.	Sentezlenen benzotiyozol türevi bileşiğin IR spektrumu	44
Şekil 5.10.	Sentezlenen benzotiyozol türevi bileşiğin ¹ H NMR spektrumu	44
Şekil 5.11.	Sentezlenen benzotiyozol türevi bileşiğin ¹³ C NMR spektrumu	45
Şekil 5.12.	Sentezlenen benzotiyozol türevi bileşiğin Dept NMR spektrumu	46
Şekil 5.13.	Benzotiyozol türevi bileşiğin üç boyutlu gösterimi	47
Şekil 5.14.	Pb ⁺² iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği	48
Şekil 5.15.	Cd ⁺² iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği	48
Şekil 5.16.	Fe ⁺² iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği	49
Şekil 5.17.	Zn ⁺² iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği	49
Şekil 5.18.	Cr ⁺³ iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği	50

TABLolar DİZİNİ**Sayfa No**

Tablo 2.1.	Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri	21
Tablo 2.2.	Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri	22
Tablo 2.3.	Benzoksazol ve benzotiyazol yapısındaki antifungal etkili bileşikler.	23
Tablo 2.4.	Antihelmentik etkili bileşikler	23
Tablo 2.5.	Antitümör etkisi incelenen benzoksazol ve benzotiyazol yapıları	24
Tablo 2.6.	Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler	25
Tablo 2.7.	Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı <i>in vitro</i> antiviral etkileri	27
Tablo 4.1.	AAS ölçümlerinde çalışılan dalga boyları ve slit genişlikleri	36
Tablo 4.2.	Ürünlerin pH 4 civarındaki metal tutma değerleri	36
Tablo 4.3.	Ürünlerin pH 7 civarındaki metal tutma değerleri	37
Tablo 5.1.	Başlangıç maddeleri ve benzoksazol türevi ürününün ¹³ C NMR spekturum değerleri	42
Tablo 5.2.	Başlangıç maddeleri ve benzotiyozol türevi ürününün ¹³ C NMR spekturum değerleri	46
Tablo 5.3.	Benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin farklı mikroorganizmalardaki MIC değerleri	51

TEŐEKKÜR

Tez çalıŐmalarım sũresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, engin bilgi, tecrũbe ve yardımlarıyla yol gœsteren çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Murat TũRKYILMAZ'a derin saygı ve Őukranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında bilgi ve emeğini esirgemeyen Fatma Genç'e, Yrd.Doç.Dr. Ferhat KARABULUT'a , Doç.Dr. Gũlay ŐEREN'e ve T.ũ. Tıp Fakũltesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalından Doç. Dr. Őaban GũRCAN'a, eğitimim ve çalıŐmalarım boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen eŐime ve aileme teŐekkũr eder, saygılarımı sunarım.

Ayrıca "Benzoksazol ve benzotiyozol tũrevi bileşiklerin sentezi ve özelliklerinin incelenmesi" baŐlıklı TUBAP 874 nolu proje ile tezime finansal olarak destek veren Trakya Őniversitesi Bilimsel AraŐtırma Projeleri BaŐkanlıęına teŐekkũrlerimi sunarım.

ÖZET

Benzoksazol ve benzaotiyozol türevi bileşikler çok geniş kullanım alanlarına sahip oldukları büyük önem taşırlar. Bunlar kardiotanik ajan ve HIV-1 integrase inhibitörü olarak kullanılmakla beraber, ACAT (Açıl-koenzim: kolesterol açıl transferaz) baskılama, antitümör, antimikrobiyal, anti-inflamatuvar ve anti-ülseratif aktiviteye sahiptirler.

Bu çalışmada, 2-merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenzotiyazol bileşikleri trietil amin ve 4-dimetil aminopiridin kullanılarak 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği ile etanol ortamında reaksiyona sokulmuş ve iki yeni benzoksazol ve benzoziyozol türevi bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapıları IR, ¹H ve ¹³C NMR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır. Bunların antimikrobiyal aktivitesi Gram-pozitif kok (Staphylococcus aureus ve Enterococcus faecalis), Gram-negatif basil (Escherichia coli) ve maya mantarında (Candida albicans) araştırılmıştır

Benzoksazol ve benzoziyozol türevi bileşiklerin yapısında azot, kükürt ve oksijen gibi donör atom bulunmaktadır. Bu nedenle bu yeni bileşiklerin ağır metalleri (kurşun, kadmiyum, demir, çinko ve krom) tutabilme özellikleri pH 1, 4 ve 7 civarlarında incelenmiştir.

Anahtar kelimeler: Benzoksazol, benzaotiyozol, antimikrobiyal aktivite.

SUMMARY

The compounds of the benzoxazol and benzothiozol derivatives became very important because of large application possibilities. They are useful as cardiogenic agents, HIV-1 integrase inhibitors and have ACAT (Acyl-coenzyme: cholesterol acyl transferase) inhibiting activity, anticancer activity, antitumor activity, antimicrobial activity, anti-inflammatory activities and anti-ulcerative activity.

In this studies, two novel benzoxazole and benzthiazole derivatives were synthesized by reacting 1,3,5-tris(2,3-dibromopropyl)-1,3,5-triazinane-2,4,6-trione with 2-mercaptobenzoxazol and 2-mercaptobenzthiazole in ethanol in the presence of triethylamine and 4-dimethylaminopyridin. Chemical structures of the compounds were elucidated by IR, ^1H and ^{13}C NMR spectroscopy. Their antimicrobial activities against on Gram-positive cocci (*Staphylococcus aureus* and *Enterococcus faecalis*), Gram-negative bacilli (*Pseudomonas aeruginosa*) and yeast (*Candida albicans*) were investigated.

The compounds of benzotiyozol and benzoxazole derivatives include donor atoms such as nitrogen, sulfur and oxygen in their structure. So the ability of retention properties of these new compounds was investigated by using heavy metals (lead, cadmium, iron, zinc and chromium) on pH 1, 4 and 7.

Key words: Benzoxazol, benzothiozol, antimicrobial activity

1. GİRİŞ

Günümüzde tedavi amaçlı en çok kullanılan ilaçlar antimikrobiyal etkili olanlardır. Antimikrobiyal etkili ilaçlarla yapılan tedavide karşılaşılan önemli sorun bu ilaçlara karşı mikroorganizmaların kısa sürede direnç kazanması ve antimikrobiyal ilaçların sahip olduğu bazı yan etkilerdir. Keşfedildiklerinden bu yana tüm antibiyotik gruplarına karşı bakteriler direnç geliştirebilmektedir. Bu durum araştırmacıları daha etkili ve daha az yan etkili yeni antimikrobiyal etkili ilaçların tasarlanması ve sentezlenmesi çalışmalarına yöneltmektedir.

Araştırmalar heterosiklik çekirdek taşıyan yapıların güçlü mikrobiyolojik etkiye sahip olduğunu göstermektedir Benzoksazol ve benzaotiyozol halka sistemi nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik adenin ve guanin bazlarının yapısal benzeri olduğu için, bu halka sistemini taşıyan türevlerin mikrobiyolojik aktivitelerini nükleik asit sentezini inhibe ederek gösterebilecekleri düşünülmektedir. Bu nedenle son yıllarda bu türevler üzerindeki çalışmalar arttırılmıştır. Ayrıca benzoksazol ve benzotiyozol türevleri antiviral, antibakteriyel ve fungusidal aktiviteye sahip oldukları için büyük ilgi alanına sahip bileşiklerdir. Bunların antialerjik, ateş düşürücü ve sakinleştirici, boyalar içerisinde ara reaktif olarak, bitki koruyucusu, histamin H₂ antagonisti ve fotoğrafik hassaslaştırıcı olarak bir çok alanda kullanılırlar.

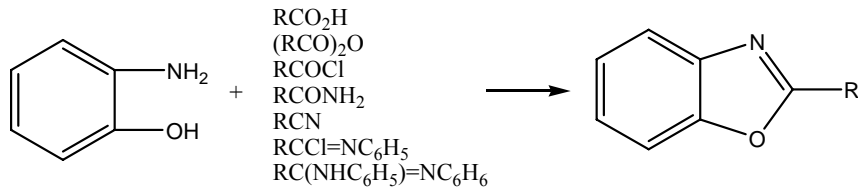
Bu amaçla 2-merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenzotiyazol bileşikleri trietil amin ve 4-dimetil aminopiridin bazları kullanılarak 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği ile etanol ortamında reaksiyona sokulmuş ve iki yeni bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapıları IR ve NMR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır. Bileşiklerin antimikrobiyal aktiviteleri mikrodilüsyon yöntemi ile gram pozitif ve gram negatif baktirelerde ve mantarlarda denenmiştir.

Çevre kirliliği dünyada olduğu gibi gün geçtikçe artan boyutlarıyla ülkemizde de önemini hissettirmektedir. Günümüzde kentler içinde veya yakın çevrelerinde kurulmuş olan özellikle kimya, besin, tekstil, kâğıt ve deri gibi çeşitli endüstrileri içeren fabrikaların atık suları ve ağır metal içermeyen şehir merkezlerinde konutların mutfak, banyo ve tuvaletlerinde ortaya çıkan ve çoğunlukla şehir kanalizasyon şebekesine bırakılan evsel kökenli atık sular göl, deniz, akarsu gibi suları kirleten en önemli kaynak haline gelmiştir.

Zehirleyici özelliklerine rağmen taşıdıkları teknolojik önem nedeniyle ağır metaller endüstride geniş ölçüde kullanılmaktadır. Çevre kirlenmesi, canlıların sağlığı ve teknolojik önemleri göz önüne alındığında, metallerin sulu ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada sentezlenen benzoksazol ve benzotiyozol türevi bileşiklerin yapısında azot, kükürt ve oksijen gibi çok sayıda donör atom olması bu yeni bileşiklerin antimikrobiyal özelliği dışında ağır metalleri tutabilen absorban maddeler olabileceği düşünülerek, element absorpsiyonları pH 1, 4 ve 7 civarlarında incelenmiştir. Absorpsiyonu gerçekleştirmek amacıyla “Batch (çalkalama)” metodu uygulanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

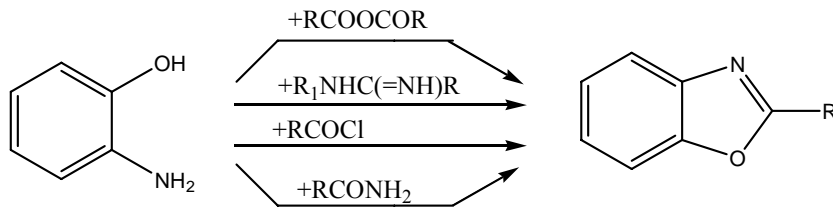
2.1.BENZOKSAZOLLER



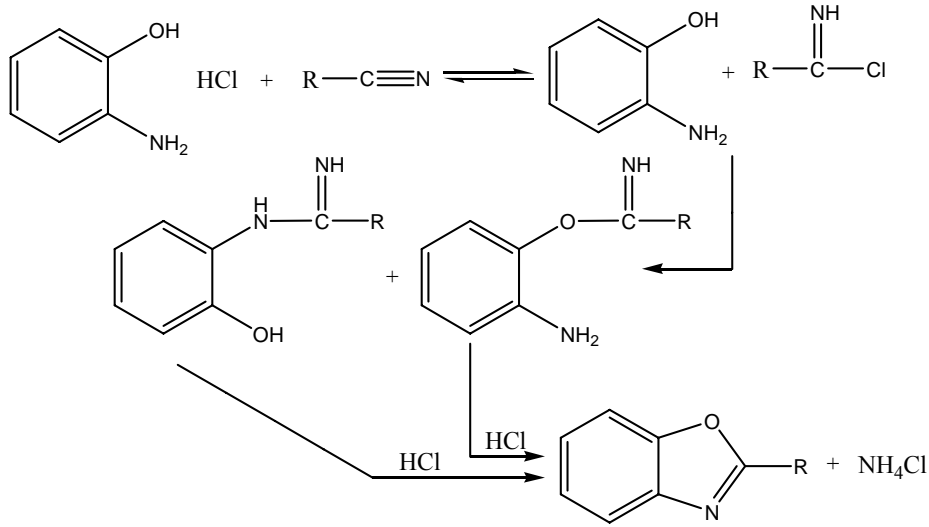
Benzoksazol ve türevleri o-aminofenollerin reaksiyonlarından sentezlenmektedir. Bu reaksiyonlar, o-fenilendiaminlerden benzimidazollerin sentezlerine benzemektedir. Genel prosedür, o-aminofenoller ile karboksilik asitler, asit klorürleri, asit anhidritleri veya amitler gibi diğer türevlerinin (nitriller, amidinler ve imino eter hidroklorürleri gibi) ısıtılmasını içermektedir.

2.1.1. Benzoksazol Türevlerinin Genel Sentez Yöntemleri

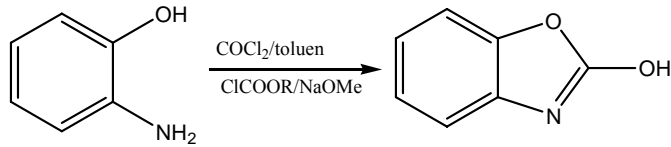
Benzoksazol halkasını sentezlemek amacıyla 1876 yılında Ladenburg o-aminofenol ve asit anhidritlerini kullanmıştır (Ladenburg, 1876). Asit anhidritler dışında amidinler, amidler ve açıl klorürler de kullanılarak benzoksazol halka sistemi elde edilmiştir.



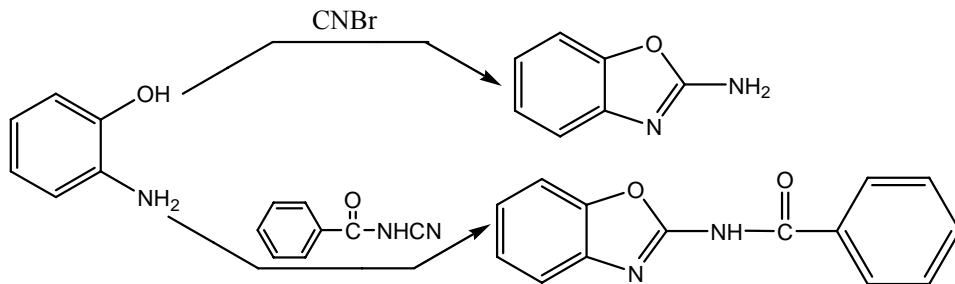
Benzonitril ve o-aminofenol'ün kapalı bir tüp içerisinde ısıtılmasıyla 2-fenil benzoksazol elde edilmiştir. Reaksiyon ısısının yükseltilmesiyle reaksiyon süresinin kısaldığı da saptanmıştır. Bu reaksiyonda o-aminofenolün hidroklorür tuzunu kullanmak ise reaksiyonun verimini arttıran bir etmen olmuştur (Hölljes ve Wagner, 1944).



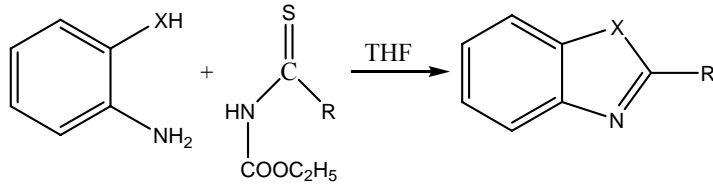
Desai ve arkadaşları 2-hidroksibenzoksazol eldesi için *o*-aminofenolün yanında karbonil klorür (toluen içinde) ya da kloroformik ester (sodyum metoksit varlığında) kullanmışlardır (Desai ve ark., 1934).



Witkop ve Patrick ise N-asetil-O-benzoil-*o*-aminofenölü 2N HCl ile 1,5 saat ısıtarak 2-fenilbenzoksazol sentezlemişlerdir (Witkop ve Patrick, 1952).

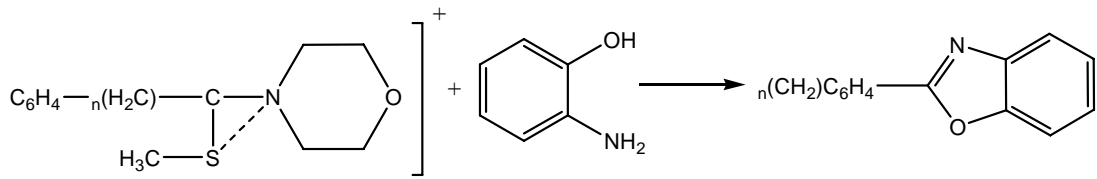


Benzoksazol halkası, *o*-aminofenolün uygun asit esterinin ksilen içinde dibutilkalayoksit katalizöründe muamelesiyle de elde edilebilmektedir (Rash ve Swanson, 1970).

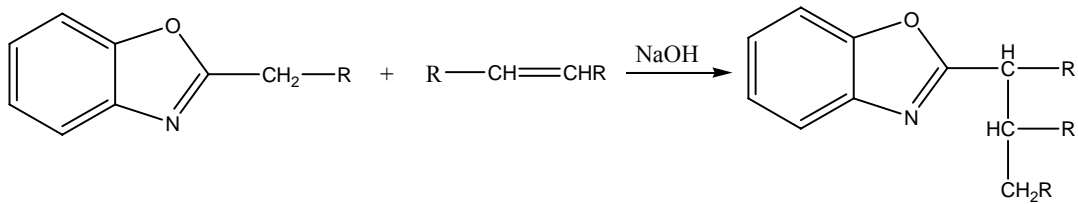


X:O,NH,S

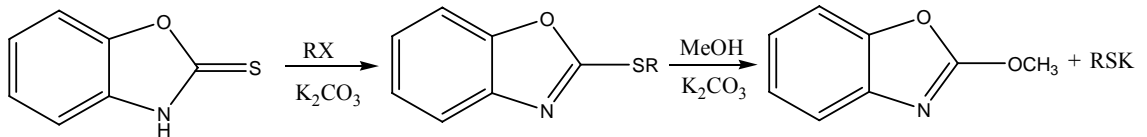
Fokken, 2-sübstitübenzoksazol türevlerini, tiyomorfolidyum tuzları ile *o*-aminofenolü toluen içinde ısıtarak hazırlamışlardır (Fokken ve ark., 1977).



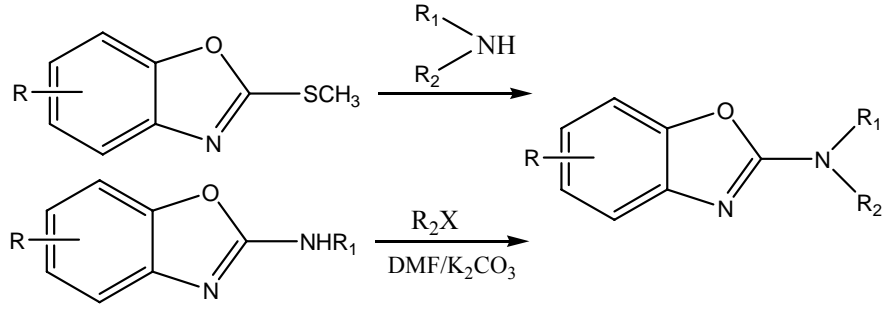
α,β -doymamış keton, ester ve nitriller ile 2- benzilbenzoksazolü reaksiyona sokarak benzoksazol türevleri sentezlenmiştir (Dryanska ve Ivanov,1980).



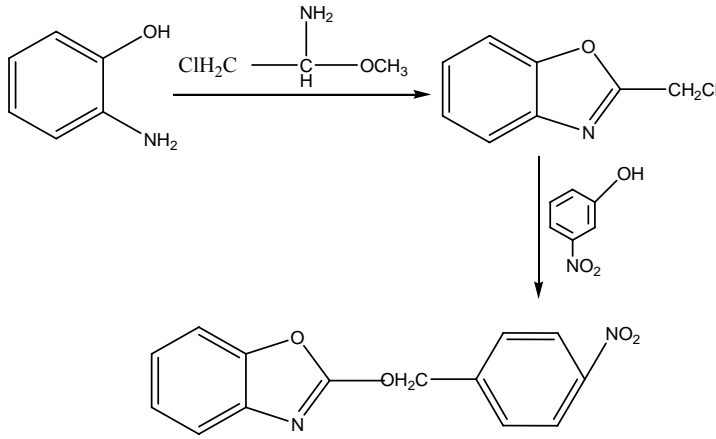
Abramovitch ve arkadaşları 5-nitro-2-fenilbenzoksazol yapısına ulaşmak için N-(*p*-nitrofenoksi)piridinyum tetrafloroborat ile benzonitrili 180-200 °C'ye kadar ısıtmışlardır (Abramovitch ve ark., 1981).



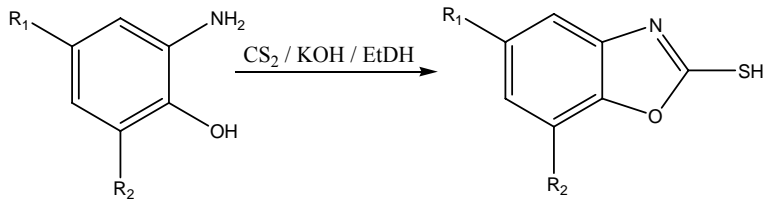
Yamato ve arkadaşları 2-metiltiyobenzoksazoller ile sekonder aminleri muamele etmiş veya 2-alkilaminobenzoksazol türevlerini DMF/K₂CO₃ varlığında alkilhalojenürlerle muamele ederek 2-alkilaminobenzoksazollerin sentezini gerçekleştirmiştir (Yamato ve ark., 1984).



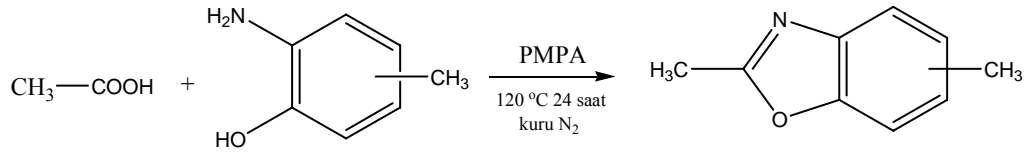
Musser ve arkadaşları 2-fenoksümetilbenzoksazol eldesi için önce *o*-aminofenolü metilkloroasetimidat ile reaksiyona sokarak 2- klorometilbenzoksazolü elde etmiş, bunu da geri çeviren soğutucu altında 3- nitrofenol ile sezyumkarbonat varlığında muamele ederek sentez işlemini gerçekleştirmişlerdir (Musser ve ark., 1987).



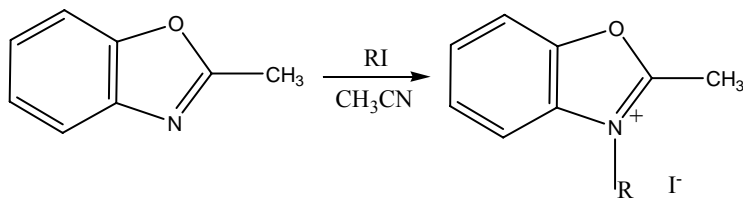
2-merkaptobenzoksazol sentezi için karbonsülfid ve potasyum hidroksit kullanarak sonuç ürünleri elde edilmiştir (Yoshida ve ark., 2007).



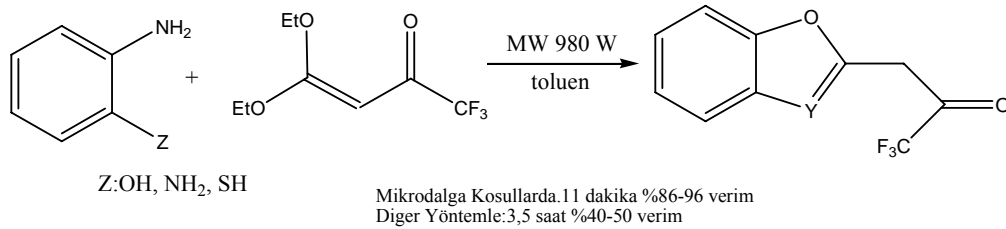
Marcos-Fernandez ve arkadaşları benzoksazol çekirdeğini elde etmek için fosfor pentoksit ile metan sülfonik asit (PMPA) karışımını kullanmış, 24 saat kuru azot gazı altında 120 °C'de reaksiyonu sürdürmüşler ve 2-(*p*-metilfenil) benzoksazol yapısına ulaşmışlardır (Marcos-Fernandez ve ark., 2001).



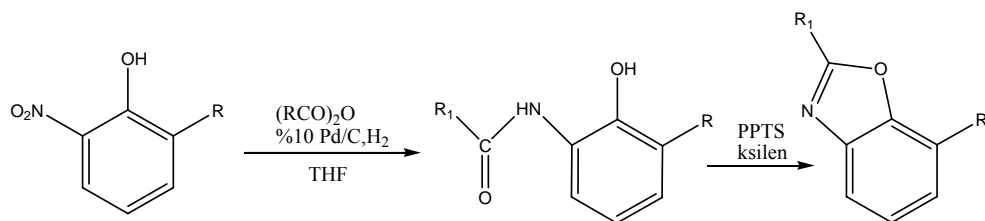
Pardal ve arkadaşları benzoksazol çekirdeğinin, iyodohekzan ya da iyododekan kullanarak asetonitril içerisinde kuaterner amonyum tuzlarını oluşturmuşlardır (Pardal ve ark., 2002).



Son zamanlarda kullanılmakta olan mikrodalga teknolojisi ile kısa sürede yüksek verimle ürünler sentezlenmektedir. *o*-Süstitüe anilinden mikrodalga koşullarında toluen ortamında benzoksazol ve analog yapıları benzimidazol/benzotiyazol, kolaylıkla elde edilmiştir (Katritzky ve Singh, 2003).



Sun ve arkadaşları 6-süstitüe-2-nitrofenolden hareketle önce amidifikasyon ile amid yapısını sağlamış, ardından pridinyum *p*-toluen sülfonat ve ksilen içinde halka kapanmasını sağlayarak benzoksazol halkası sentezini gerçekleştirmişlerdir (Sun ve ark., 2004).



2.1.2. Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabiti

Basit benzoksazoller oda sıcaklığında sıvıdırlar fakat bu sınıfın pek çok üyesi iyi kristallenmiş katılardır. Benzoksazollerin termal kararlılığı fazladır. 2- Fenilbenzoksazol 314-317°C' de kaynar ve hatta 2-fenilfenantr (9,10)oksazol atmosfer basıncında küçük miktarlarda damıtılabilir. Pek çok sayıda benzoksazollerin UV spektrumu kaydedilmiştir. Bunlardan 2-etoksibenzoksazolün ultraviyole absorpsiyonu anisolünkine çok benzemektedir.

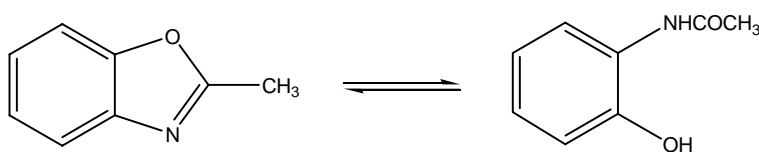
Benzoksazolün Raman spektrumu da alınmıştır. Bazı benzoksazoller çözelti içerisinde fluoresans özellik gösterirler. Benzoksazoller derişik asitlerle tuz oluştururlar ve bu tuzlar suda hidroliz olma eğilimindedir. Benzoksazol ve 2-metilbenzoksazol seyreltik asit içerisinde de çözünür. Benzoksazoller seyreltik asitlerle ısıtıldıklarında kolaylıkla hidroliz olurlar. Ayrıca bazik ortamda da hidroliz oldukları bilinmektedir.

2.1.3. Baziklik ve Tuz Oluşumu

Benzoksazoller zayıf bazlardır ve kararsız olma eğiliminde oldukları için büyük çoğunluğu kristalli tuzlardır. Benzoksazol ve 2-metilbenzoksazol sulu asit içerisinde çözünür. Benzoksazol ve naft(1,2)oksazol, civa klorür ile (1:1) oranında katılarak bileşikler oluştururlar ve 2-metilbenzoksazol kalsiyum klorürle kompleks verir. Pek çok benzoksazollerin kuaterner tuzları hazırlanmıştır. Benzoksazol metil iyodür ile 100-120° de metilyodürü verir. Sonra ortama metanol ilavesi ile ohidroksifeniltrimetilamonyum iyodürü ürün olarak verir.

2.1.4. Hidroliz

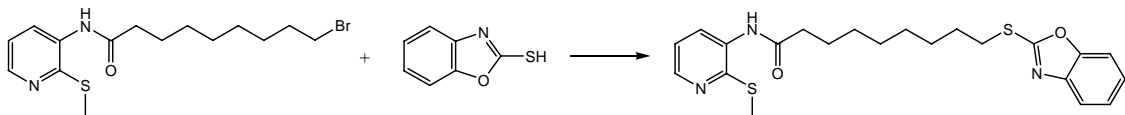
Benzoksazollerin hidrolizi görel olarak kolaydır. 2-Metilbenzoksazolün su ile ısıtılması veya sulu asitle o-asetamidofenölü verir.



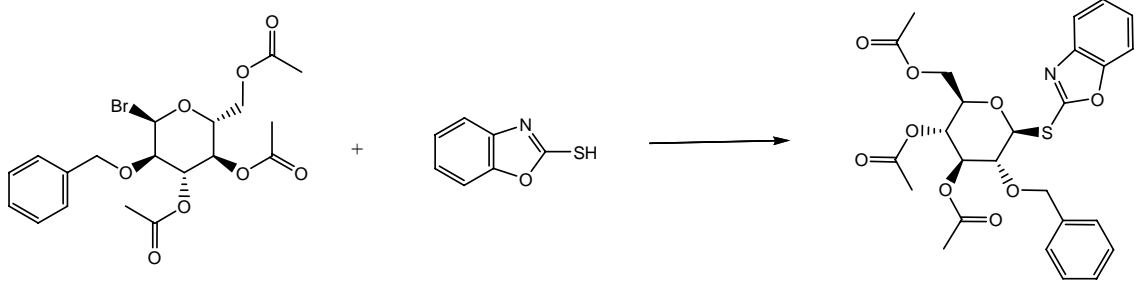
2-Fenilbenzoksazolün hidrolizi 130°C’ de HCl ile etkileştirmek gibi çok daha etkin şartlar gerektirmektedir. Hidrolizden benzoik asit ile o-aminofenol oluşmaktadır. Literatür bazik hidrolizden de bahsetmektedir. 4-, 5-, 6- ve 7-nitrometilbenzoksazoller sulu Na₂CO₃ varlığında ilgili o-asetamidofenollere dönüşmektedir. 2-Metilbenzoksazol bazik hidrolize çok dirençlidir fakat 120° de alkolik potasyum hidroksit varlığında o-aminofenole dönüşmektedir.

2.1.5. 2-merkaptobenzoksazol Bileşiğinin Reaksiyonları

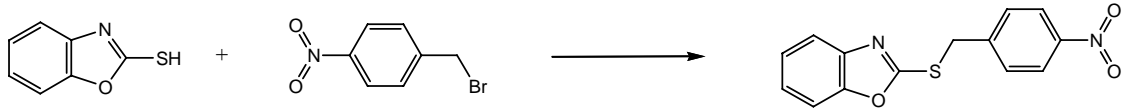
Kowa şirketi (Kowa Company, Ltd.) amid türevi bileşiği N,N-dimetilformamid çözücüsü içerisinde K₂CO₃ bazı kullanılarak, 2-merkaptobenzoksazol ile reaksiyona sokmuş ve 3 saat boyunca 80°C de reaksiyona sokmuştur. Karışım soğutulmuş ve ürün etil asetat ile ortamdan alınmış ve etilasetat-hekzan karışımında kristallendirilmiştir. Renksiz toz kristal halinde % 77 verimle ürün elde edilmiştir. Yapı NMR, IR ve kütle spektroskopisi kullanılarak belirlenmiştir. Sentezlenen ürünün, ACAT (Açıl-Coenzyme A: Kolesterol açıl transferaz) inhibitör aktivitesine sahip olduğu belirtilmiştir. (ACAT inhibitörleri kanda kolesterol oranını düşürür ve aynı zamanda arter duvarında lipid birikimini önler.) (Kowa Company, 2000).



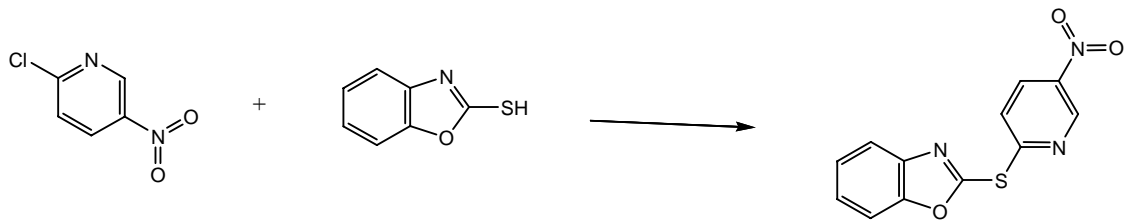
Kamat ve arkadaşları s-benzoxazol glikozitlerin sentezinde yeni yöntemler oluşturmuşlardır. Çalışmalarında. 2-merkaptobenzoksazol ile reaksiyonunda potasyum karbonat kullanmış ve çözücü ortamı olarak da asetonu tercih etmiştir. Reaksiyonu 50°C’de 2saat süresince geri yıkama işlemi ile gerçekleştirilmiştir. Ürün kloroformda kristallendirilmiş ve %92 verimle elde edilmiştir (Kamat ve ark., 2007).



Shah ve arkadaşları asetinitril ortamında CsF kullanarak tiyoeter ve tiyoesterleri sentezlemişlerdir. Tiyol grupları taşıyan yapılarla, açıl, alkil benzil veya benzoil halojenüri CsF bazı kullanarak reaksiyona sokup hedef ürünlere ulaşmışlardır. 2-merkaptobenzoksazol ile 1-(bromometil)-4-nitrobenzeni 82°C'de reaksiyona sokarak, diklormetan -petroleteri karışımında kolon kromatografisinde saflaştırılmıştır ve %90 verimle 2-(4-nitrobenziltiyo)benzo-oksazolü sentezlemişlerdir. NMR ile yapısı aydınlatılmıştır (Shah ve ark., 2002).

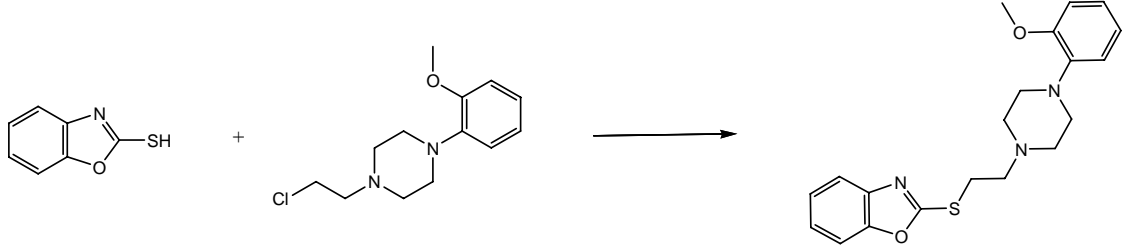


Lagorce ve arkadaşları tiyobenzimidazol ve tiyobenzoksazole türevlerinin sentezi ve arasıdonik asit metabolizmasına olan inhibitör etkisini incelemişlerdir. Bu bileşiklerin invitro ortamda prostaglandin sentezini inhibe aktivitesi araştırılmıştır. 2-merkaptobenzoksazol ile 2-kloro-5-nitropridin NaOH kullanılarak etanol ortamında reaksiyona sokulmuş, 2 saatlik reaksiyon sonunda % 77 verimle 2-(5-nitropridin-2-tiyo)benzo-oxazole sentezlenmiştir (Lagorce ve ark., 1995).

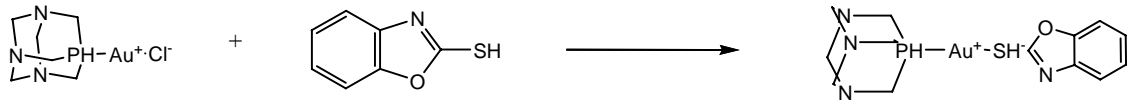


Siracusa ve arkadaşları, 1-(2-kloroetil)-4-(2-metoksifenil)piperazin bileşiği ile 2-tiyobenzoksazol türevleri reaksiyona K₂CO₃ ortamında aseton çözücüsü içerisinde reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon geri yıkama yapılarak 24 saat sürdürülmüştür. Elde

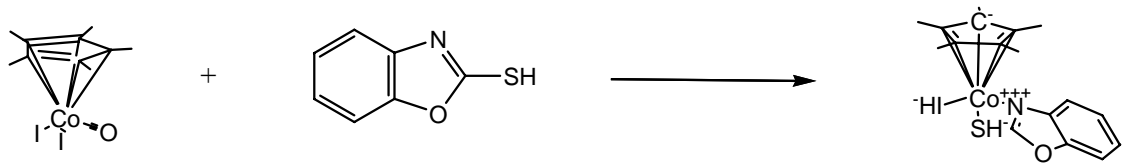
edilen kalıntı flaş kolon kromatografisi ile etil asetat /sikloheksan karışımında saflaştırılmış ve %77 verimle sentezlenmiştir. Yapı NMR ve elementer analiz ile belirlenmiştir (Siracusa ve ark., 2008).



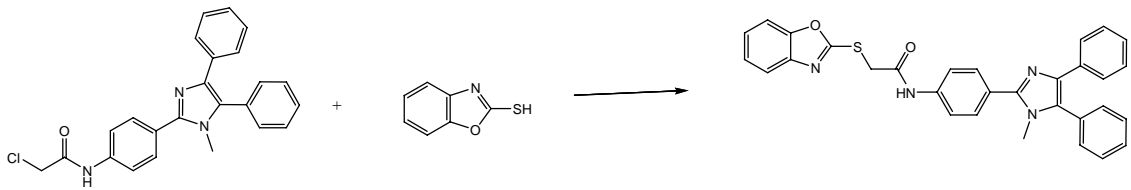
Vergara ve arkadaşları suda çözünen fosfan ve tiyolat ligantlarının altın (I) ve paladyum (II) komplekslerini sentezlemişler ve bunların yapılarını açıklamışlardır. Ortamdaki protonu koparmak için KOH'ın metanoldaki çözeltisi kullanmışlardır. Reaksiyon sonunda ürünlerin yapıları NMR, elementer analiz ve X-ışınları ile açıklanmış ve %85 verim elde etmişlerdir (Vergara ve ark., 2007).



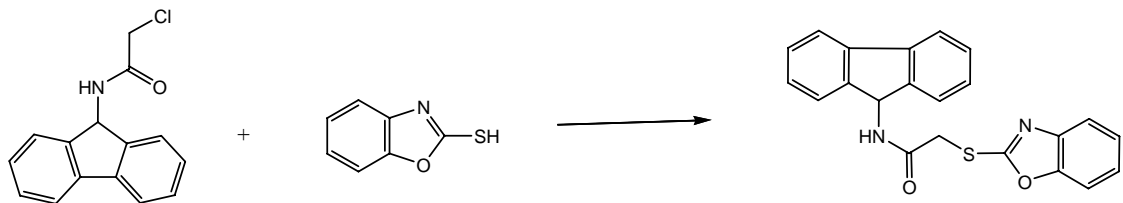
Wang, Hui ve arkadaşları heterosiklik tiyon ligandları içeren yarım sandviç yapısındaki Co (III) komplekslerini sentezlemişlerdir. Çalışmalarında elde ettikleri Co(III) komplekslerine 2-merkaptobenzo-oksazolü bağlamışlardır. Reaksiyon tetrahidrofuran ve hekzan çözücüleri içerisinde azot atmosferinde n-bütillityum kullanılarak gerçekleştirilmiştir. n-BuLi'un hekzandaki çözeltisi, 0°C'deki THF içerisinde çözülmüş liganta damla damla eklenerek oda koşullarında bir saat karıştırılmış ve ürün elde edilmiştir. Ürün diklormetan hekzan karışımında kristallendirilerek % 81 verimle kompleks sentezlenmiştir. Kompleksin yapısı NMR, elementer analiz ve X-ışınları ile açıklanmıştır (Wang Hui ve ark., 2009).



Ozkay ve arkadaşları yeni imidazol benzazol ve imidazol piperazin türevi bileşikleri sentezleyip bunların antikanser aktivitesini araştırmışlardır. Reaksiyonlarında başlangıç maddesi benzo-oxazole-2-tyiol ile potasyum karbonat karıştırılmış ve üzerine 2-kloro-N-(4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-fenil)asetamid asetonu çözücü ilave edilmiştir. Reaksiyon 12 saat geri yıkama işlemi sonunda sonlandırılmıştır ve % 78 verimle ürün sentezlenmiştir. Bileşiklerin yapıları IR, NMR ve Mass spektral verilerle doğrulanmıştır. Elde edilen bileşiklerin hücresel düzeyde bazı kolon ve meme kanserlerinde antikanser aktivitelerinin yüksek olduğu belirtilmiştir. Bu tip bileşiklerin ileriki dönemler için umut verici maddeler olduğu kaydedilmiştir (Ozkay ve ark., 2010).

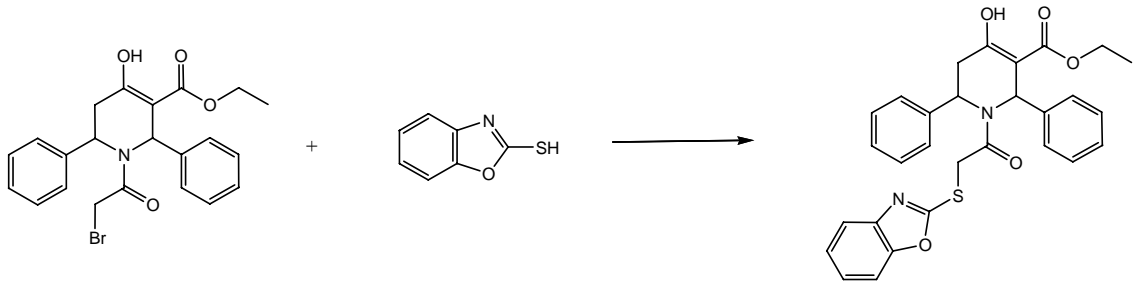


Guelhan ve arkadaşları bazı benzo-oksazol ve benzoimidazol türevlerini sentez etmişler ve onların antimikrobiyal aktivitelerini incelemişlerdir. Reaksiyonlarda baz olarak potasyum karbonat kullanılmıştır Çözücü ortamı aseton olup 6-8 saat geri yıkama yapılarak ürün % 85 verimle sentezlenmiştir. Kimyasal yapıları NMR ve FAB⁺ kütle spektrometresi ile aydınlatılmıştır. *Micrococcus luteus* karşı (NRRL B-4375), *Bacillus cereus* (NRRL B-3711), *Proteus vulgaris* (NRRL B-123), *Salmonella typhimurium* (NRRL B-4420), *Staphylococcus aureus* (NRRL B-767), *Escherichia coli* (NRRL B-3704), *Candida albicans* ve *Candida glabrata* karşı antimikrobiyal aktiviteleri incelenmiş ve önemli aktivite değerleri gözlenmiştir (Guelhan ve ark., 2007).

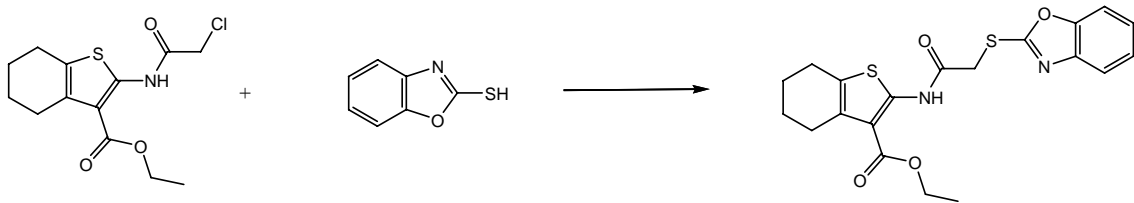


Aridoss ve arkadaşları tetrahidropridin-4-ol yapıları sentez ederek bunların yapılarını açıklamışlar ve antibakteriyel özelliklerini incelemişlerdir. Elde edilen bileşiklerin herbirinin in vitro ortamda birden çok ilaca dirençli dokuz gram-pozitif ve yedi gram-negatif suşa karşı etkili olduğunu belirlemişlerdir. Etil 1-(2-

bromoasetil)-1,2,5,6-tetrahidro-4-hidroksi-2,6-difenilpidin-3-karboksilat ile 2-merkaptobenzoksazolu etanol ortamında NaOH bazı kullanarak üç saat boyunca geri yıkama ile ürün sentezlenmiştir. Yapı X ışınları ve NMR kullanılarak açıklanmış ve % 65 verimle elde edilmiştir (Aridoss ve ark., 2010).



Demirayak ve arkadaşları, bazı 2-(Benzazoilasetil) amino-3-etoksikarboniltiyofen türevlerini sentez ederek bunların anejzik aktivitelerini incelemişler ve bu bileşiklerin önemli analjezik aktivite gösterdiği bildirmişlerdir. Çalışmalarında etil 2-(2-kloroasetamido)-4,5,6,7-tetrahidrobenzotiyofen-3-karboksilat ile 2-merkaptobenzoksazol K_2CO_3 ortamında, aseton içerisinde iki saat geri yıkama yapılarak elde edilmiştir. Karışım etanol içerisinde % 81 verimle kristallendirilmiştir. Yapı IR ve NMR ile açıklanmıştır (Demirayak ve ark., 2005).



2.2. BENZOTİYAZOLLER

Benzotiyazol türevleri antiviral, antibakteriyel, antimikrobiyal ve fungusidal aktiviteye sahip oldukları için büyük ilgi alanına sahip bileşiklerdir. Ayrıca onlar antialerjik, ateş düşürücü ve sakinleştirici, boyalar içerisinde ara reaktif olarak, bitki koruyucusu, histamin H_2 antagonisti ve fotoğrafik hassaslaştırıcı olarak kullanılırlar. Benzotiyazol halka sistemi oluşma eğilimi yüksektir ve halka kapanması çok çeşitli bileşiklerle kolaylıkla olurken, iyi verimlerle ürün elde edilmektedir. Böylece aromatik

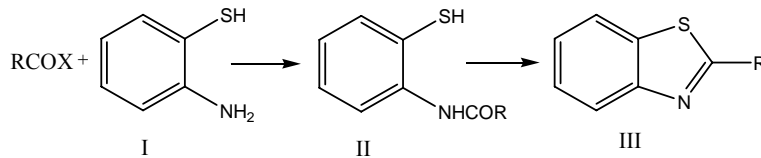
aminlerle veya aromatik amin türevleri ile kükürdün yüksek sıcaklıkta reaksiyonunda genellikle yeterli verimlerle benzotiyazoller elde edilir. Bu şekilde % 65-70 verimle 2-merkaptobenzotiyazol, N,N'- difeniltiyoüre, fenilditiyokarbamik asit tuzları, fenilizotiyosiyanat veya anilin ile karbon disülfür ve kükürdün reaksiyonundan elde edilir. Dimetilalanilin benzer koşullar altında benzotiyazolü verirken 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-fenilbenzotiyazol benzalanilin, benzilanilin veya benzalinit % 75' in üstünde bir verimle elde edilmektedir.

2.2.1. Sentez Yöntemleri

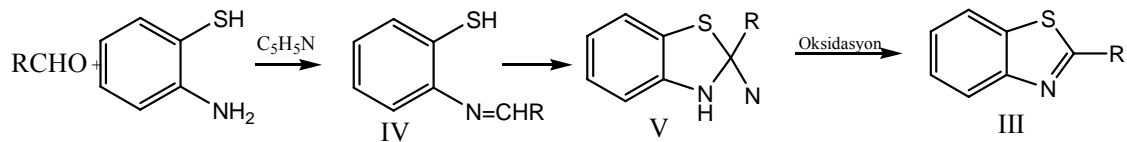
A Tipi Sentezler

Benzotiyazollerin en erken ve en değerli sentez metodlarından biri o-aminofenol ile karboksilik asit, asidin türevleri veya bir aldehit ile olan reaksiyondur:

1. Karboksilik asit türevleri, asit klorürleri ya da anhidritleri, esterleri ve imino esterleri oldukça sık kullanılmaktadır.

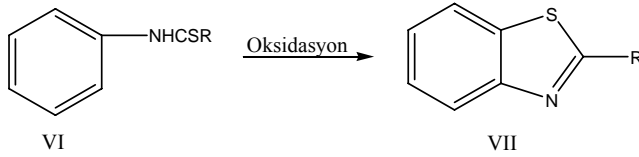


2. Aldehitler ile o-aminotiyofenollerin reaksiyonu aldehit ve tiyofenol kullanılmasına bağlı olarak 2,3- dihidrobenzotiyazollerini (V) ya da benzotiyazollerini (III) vermektedir.



Alifatik aldehitler % 70-90 verimlerle sadece dihidro türevlerini verirler. Benzaldehit ve o-klorbenzaldehit gibi bazı aromatik aldehitler iyi verimlerle dihidrobenzotiyazollerini verirler. Halbuki diğer aromatik aldehitler, örnek olarak m-nitro ve ohidroksibenzaldehit sadece benzotiyazollerini ürün olarak vermektedir.

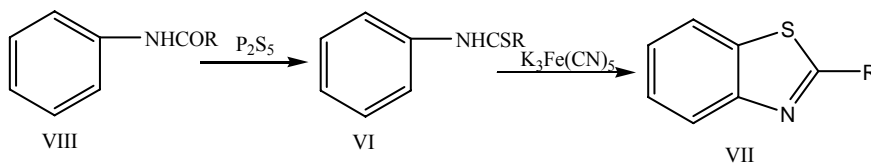
B Tipi Sentezler



Yukarıdaki şekilde gösterildiği gibi halka kapanmaları çok çeşitli benzotiyazollerin sentezinde uygulanmaktadır. R' nin doğası ve siklizasyonun oluş şekline bağlı olarak iki sınıfa ayrılmaktadır.

1. Jacobson Sentezi

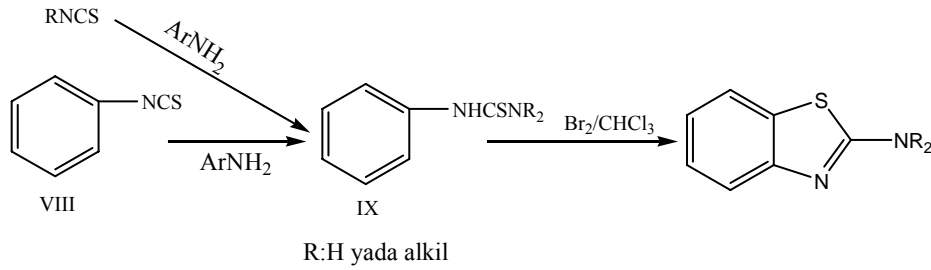
Halkalaşma sulu bazik çözelti içerisinde ve potasyum ferrisiyanür varlığında başarılmaktadır. R grubu bir hidrokarbon grubu, alkoksi grubu, karboksil grubu veya bir karboksil türevi olarak karbetoksi ya da karbamil grubu olabilir.



Bu şartlar altında R grubu bir amino grubu olursa ariltiyöreler ile olan reaksiyonda halka kapanması olmamakta fakat Hugerschoff metoduna göre kolaylıkla halkalaşma olmaktadır. Jacobson reaksiyonu (R=H) olmak üzere bazı tiyoformilamino türevlerinde de başarısız olmaktadır. Tiyoanilitler (VI), anilitin (VIII) fosfor pentasülfür ile reaksiyonundan kolaylıkla hazırlanmakta ve onun tiyazollere dönüşümü %90' nın üzerinde bir verimle gerçekleşmektedir.

2. Hugerschoff Sentezi

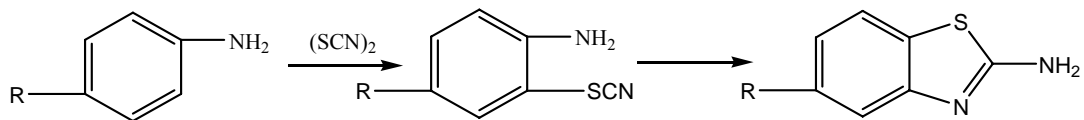
Hugerschoff sentezi benzotiyazollerin 2- amino türevlerinin hazırlanmasında kullanılan bir yöntemdir. Bir ariltiyöre (IX, R₂N : amino süstitüe amino olmak üzere) kloroform, etilendiklorür, klorbenzen veya asetik asit gibi inert bir çözücü içerisinde brom ile 2-amino türevlerini içeren benzotiyazoller elde edilir.



Genel olarak Hegerschoff reaksiyonu ile ürün oluşumu mükemmel olup hemen hemen kantitatifdir. Bromun aşırısı kullanıldığı zaman aminobenzotiyazollerin perbromür ürünü oluşmakta ve ancak SO₂ varlığında ayrıştırılmaktadır.

C Tipi Sentezler

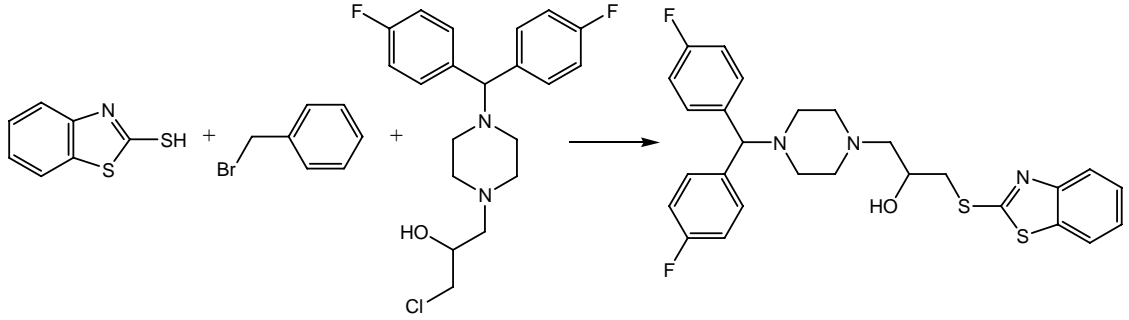
o- Tiyosiyanat arilaminler kendiliğinden halkalaşmaya uğrayarak iyi verimlerle 2-aminobenzotiyazoller vermektedir.



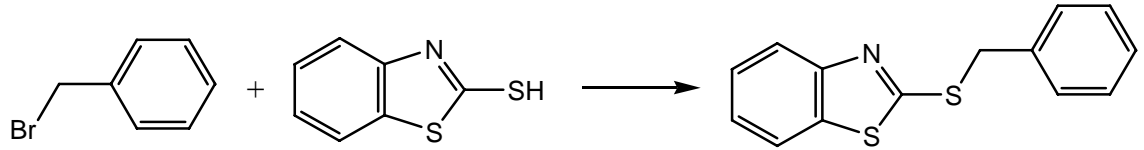
R-süstitüe arilamin ile tiyosiyanojenin reaksiyonunda tiyosiyanat aminler ürün olarak oluşmaktadır. Onunla siklizasyonu benzotiyazollerini verir.

2.2.2. 2-merkaptobenzotiyozol Bileşiğinin Reaksiyonları

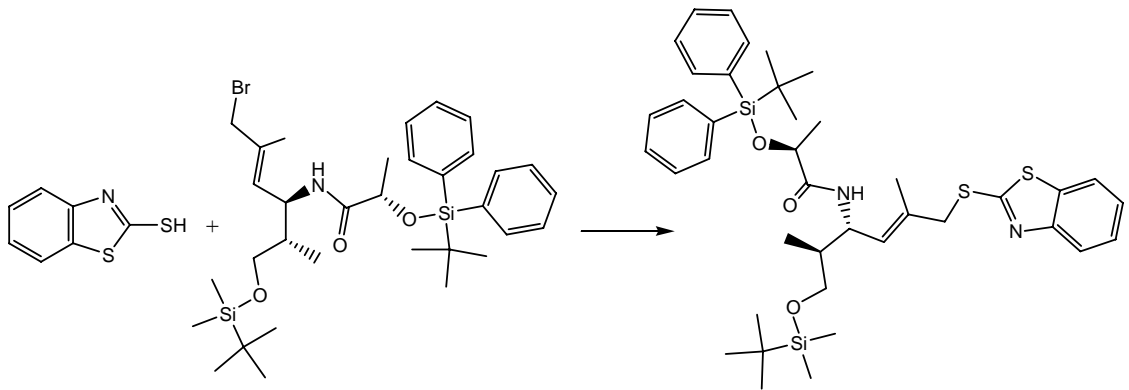
Ortho ilaç şirketi (Ortho Pharmaceutica) : 2-benzotiyazoletiyol (2-merkaptobenzotiyazol) ile substitue benzhidril 2-hidroksipropil piperazin türevleri trietilamin bazını kullanarak metanol veya etanol ortamında azot altında reaksiyona sokulmuştur. Reaksiyon 10. günün sonunda flaş kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve %70 verim elde edilmiştir. Ürün kardiyotonik ajan olarak kullanılmaktadır ve Ortho ilaç şirketi patenti almıştır. (Ortho Pharmaceutica,1993)



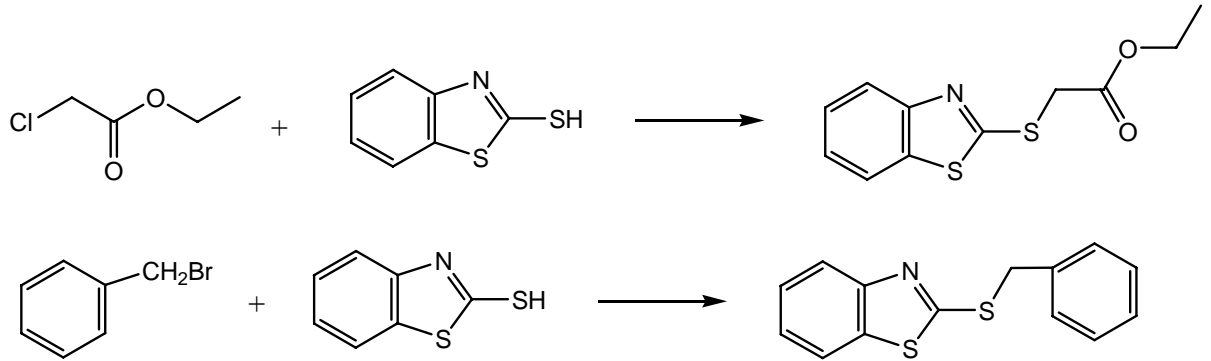
Kumar ve arkadaşları 2-(substitutedbenzylsulfanyl)benzothiazoles ve 2-merkaptobenzotiyozölü K_2CO_3 ile aseton ortamında 2 saat geri yıkama yaparak %98 verimle elde edilmiştir. Ürünün antimikrobik aktivitesi araştırılmıştır (Kumar ve ark., 2005). Aynı reaksiyonunu Meshram ve arkadaşları N-benzil-trimetilammonyum hidroksid kullanarak çözücüsüz ortamda $20^\circ C$ 'de %97 verimle elde etmişlerdir Bu sentez çözücüsüz ortamda yapıldığından hem daha çevreci hem de daha güvenlidir (Meshram ve ark., 2009).



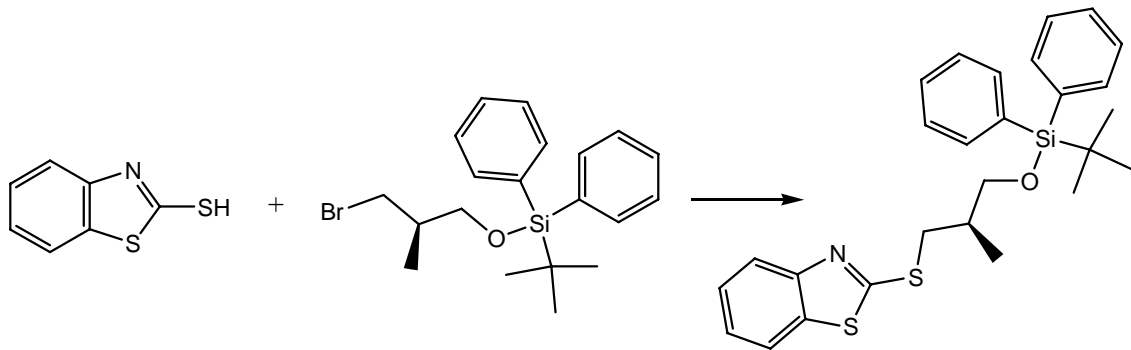
Williams ve arkadaşları alilik pozisyondaki halojenin yerdeğiştirmesi reaksiyonunu $78^\circ C$ 'de baz olarak n-butillityum, çözücü ortamı olarak da THF kullanarak %97 civarında verimle aşağıdaki reaksiyonu gerçekleştirmiştir. (Williams ve ark.,2000)



Meshram ve arkadaşları 2-benzothiazolethiol ile sırasıyla PhCH₂Br ve ClCH₂COOEt'i reaksiyona sokmuştur. N-benzil-trimetilammonium hidroksid bazı kullanmış, 20°C'de çözücüsüz ortamda reaksiyonu gerçekleştirmiştir. Ürünleri ortamdaki dietil eter ile çekerek kurutmuş ve silika içerisinden geçirerek saflaştırmışlardır. PhCH₂Br ile reaksiyonunda % 97; ClCH₂COOEt ile reaksiyonunda %94 verimle ürünleri sentezlemişlerdir (Meshram ve ark., 2009).

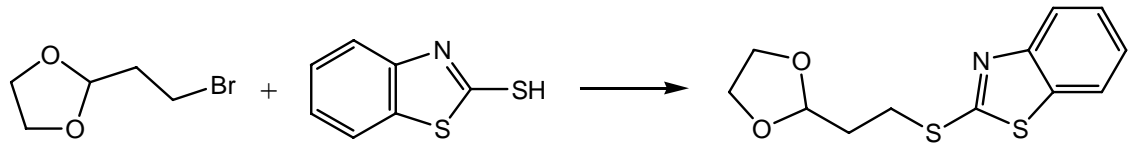


Crimmins ve DeBaillie, 2-benzothiazolethiol ile (R)-3-bromo-2-metilpropoksi (ter-butyl) difenilsilan'ı reaksiyona sokmuş; baz olarak sodyum hidrid, çözücü ortamı olarak da N,N-dimetil-formamid kullanmıştır. Ürünü oda koşullarında % 100 verimle sentezlemişlerdir (Crimmins ve DeBaillie, 2006).

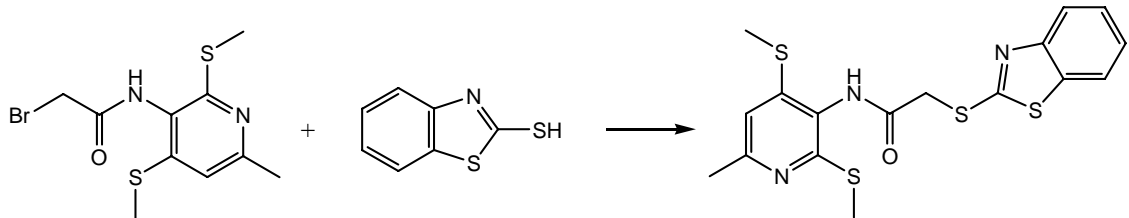


Zeneca şirketi (Zeneca Limited) 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-(2-Bromoetil)-1,3-dioksolan, K₂CO₃ ile aseton ortamında 3 saat geri yıkama yapılarak 2-(2-(1,3-Dioxolan-2-yl)-benzthiazole sentezlemiştir. Kolon kromatografisi ile saflaştırılmış ve %78 verim elde edilmiştir. Ürün parazitler, böcekler, mantarlar ve mayıtları öldürücü madde olarak denenmiş ve patenti alınmıştır (Zeneca Limited, 1995).

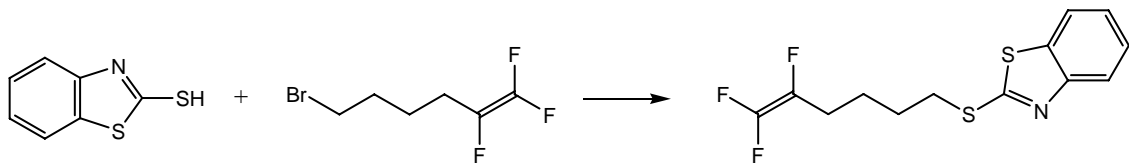
Aynı molekül Silva ve arkadaşları tarafından da sentezlenmiştir. Bu çalışmada baz olarak K_2CO_3 yerine NaH kullanılmış ve tetrahidrofuran ortamında $20^\circ C$ sıcaklıkta % 69 verimle elde edilmiştir (Silva ve ark., 2010).



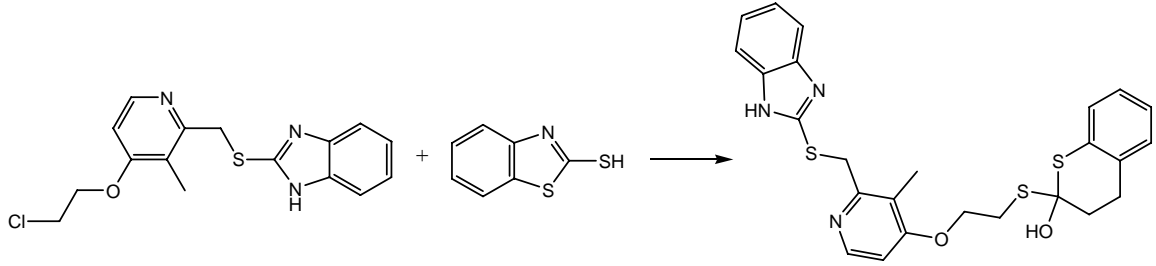
Kowa şirketi (Kowa Company, Ltd.) 2-bromo-N-[2,4-bis(methyltiyo)-3-bridil]asetamid, asetonitril içersinde $NaHCO_3$ ve 2-merkaptobenzotiyazol ile iki gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ürün ince tabaka kromatografisi (kloroform/metanol) ile saflaştırılmış ve renksiz iğne kristaller %33 verimle elde edilmiştir. Sentezlenen ürünün, ACAT (Açıl-Coenzyme A: Kolesterol açıl transferaz) inhibitör aktivitesine sahip olduğu belirtilmiştir. (ACAT inhibitörleri kanda kolesterol oranını düşürür ve aynı zamanda arter duvarında lipid birikimini önler.) (Kowa Company, 2005).



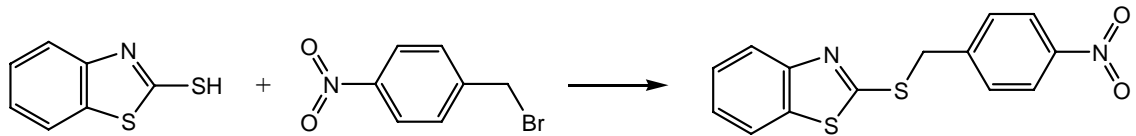
Kraatz ve arkadaşları 6,6,5-triflorohekz-5-enil bromür ile 2-merkaptobenzotiyazol K_2CO_3 ile asetonitril ortamında 5 saat geri yıkama yapılarak 2-(6,6,5-triflorohekz-5-eniltiyo)-benzotiyazol sentezlemiştir. Kolon kromatografisi (diklorometane/siklohekzan) ile saflaştırılmış ve %66 verim elde edilmiştir. Üründen pestisit olarak faydalanmaktadır ve patenti alınmıştır (Kraatz ve ark., 2003).



Eisai şirketi (Eisai Co. Ltd.), 2-[{4-(2-kloroetoksi)-3-metilpridin-2-il}metiltiyo]-1H-benzimidazol ve 2-merkaptobenzotiyazol %95'lik NaOH'ın etanoldeki çözeltisinde yaklaşık 80°C'de 16 saat boyuca karıştırılarak elde edilmiştir. Ürün kolon kromatografisi (etilasetat/hekzan) ile saflaştırılmıştır. Özellikle peptik ülserin tedavisinde ilaç hammadesi olarak araştırılmış ve olumlu sonuçlar alınmıştır (Eisai Co., Ltd.,1991).



Mevcut AIDS tedavilerini, gelişmekte olan ülkelerdeki HIV ile enfekte olan hastalara ulaştırmak zordur. Çünkü bu tedavilerin maliyeti ve toksitesisi yüksektir. Mevcut olan anti-HIV maddelerin yan etkileri fazladır. Virüse daha fazla direnç gösteren buna karşın yan etkileri daha az olan yeni ilaçlara acilen ihtiyaç vardır. LeapFrog adlı ilaç tasarım programıyla yeni, güçlü ve HIV-1 integrase selektif inhibitörleri tasarlanmıştır. Bu tasarlanmış bileşikler sentezlenmiş ve in vitro ortamda, HIV-1 integrase enziminin inhibisyonu test edilmiştir.



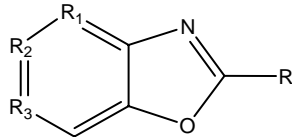
Bu amaçla Makhija ve arkadaşları benzotiazol-2-tiyol ile 1-(bromometil)-4-nitrobenzen K_2CO_3 bazı kullanılarak asetonitril ortamında 20°C'de % 92.4 verimle 2-(4-nitrobenziltiyo)benzotiyozol bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşiğin ve türevlerinin anti-HIV-1 integras aktivitesi değerleri belirlenmiş ve gelecek çalışmalar için umut verici bulunmuştur (Makhija ve ark., 2004).

2.3. BENZOKSAZOL VE BENZOTİYAZOL TÜREVLERİNİN ETKİLERİ

2.3.1. Antibakteriyel Etkiler

Benzoksazol halkası üzerinde ilk antibakteriyel etki çalışmaları 1950’li yıllara dayanmaktadır. Schraufstatter (1950) 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin antibakteriyel etkisini incelemiş, Ballio (1950) da aynı halka sistemi üzerine yaptığı araştırmada benzen halkasının etki için gerekli olmadığını; ancak oksazol halkasının redüksiyonu sonucu etkinin kaybolacağını belirtmiştir. 4. konumda hidroksil grubu taşıyan 2-alkilbenzoksazol türevlerinin antibakteriyel etkiye sahip olduklarını belirtmişlerdir. Benzoksazol halkasının 2. konumundan kükürt köprüsü ile halkaya bağlanmış bazı süstitüentleri taşıyan türevlerin de antibakteriyel etkileri incelenmiş ve bu türevlerin bazı Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler üzerinde bakterisit etkili olduğu belirlenmiştir (Mahmoud ve ark., 1982). 2-(p-aminometilfenil) benzoksazolün HCl tuzunun *Staphylococcus pyogenes*’e karşı antibakteriyel etkisi Palmer ve ark. (1971) tarafından araştırılmış, bileşik bu bakteriye karşı etkili bulunmuştur (Tablo 2.1.).

Tablo 2.1. Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.

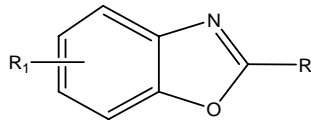


NO	R	R ₁	R ₂	R ₃	Kaynak
1	SH	H	H	H	Schraufstatter, 1950; Ballio 1950
2	-CH ₂ NH ₂		H	H	Palmer ve ark. 1971
3	SCH ₃	H	H	H	Brown ve ark. 1978
4	SCH ₂ CONH ₂	H	H	H	Brown ve ark. 1978

Wagner ve arkadaşları, 6-amino-2-alkilbenzoksazol türevleri üzerine yaptıkları incelemeler sonucu, bu bileşiklerin *Mycobacterium smegmatis* ve *M. tuberculosis*’in gelişimini durdurarak tüberkülostatik etki gösterdiklerini saptamışlardır (Wagner ve ark., 1949). Sycheva ve arkadaşları 2-aminobenzoksazolün düşük antitüberküler etkili olduğunu bulmuşlar; yapının 6. konumunda etilamino veya nitro grupları bulunduğu

etkinin tamamen ortadan kalktığını belirtmişlerdir. Benzoksazolil-2-karboksilik asit tiyoamid yapısının ise 6. konumunda asetamido grubu taşıması halinde etkinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir (Tablo 2.2.) (Sycheva ve ark., 1967).

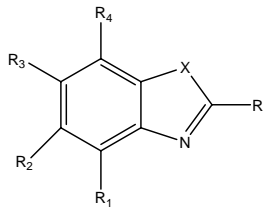
Tablo 2.2. Antitüberküloz etkisi incelenmiş benzoksazol türevleri.



NO	R	R ₁	Kaynak
1	CH ₃	6-NH ₂	Wagner ve ark. 1949
2	C ₂ H ₅	6-NH ₂	Wagner ve ark. 1949
3	C ₃ H ₇	6-NH ₂	Wagner ve ark. 1949
4	NH ₂	6-AcNH	Sycheva ve ark. 1967

2.3.2. Antifungal Etkiler

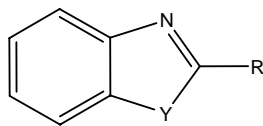
Eckstein ve arkadaşları 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin *Fusarium culmorum*, *Alternaria tenuis*, *Rhizotonia solani* mantarlarına karşı antifungal etkilerini incelemiş ve bileşiklerin antifungal etkili olduklarını bildirmişlerdir. 2- (p-dialkilaminoalkoksifenil)benzoksazol türevlerinin kuaterner amonyum tuzlarının bazı funguslara karşı etkili olduklarını belirtmişlerdir (Eckstein ve ark., 1958). Pianka benzotiyazol, benzimidazol türevlerini *Venturia inaequalis*'e karşı incelemiş ve benzimidazol halka sistemi içeren türevlerin daha az etkili olduğunu saptamıştır (Pianka, 1968). Heindl ve arkadaşları da 2-((2-nitro-1,3,4-tiyadiazol-5-il)tiyo)benzoksazol bileşiğinin *in vivo* koşullarda *Candida albicans*, *Trichophyton mentagrophytes* ve *Trichophyton rubrum*'a karşı etkili olduklarını bildirmişlerdir (Heindl ve ark., 1975). Başka bir çalışmada Sadasivashankar ve arkadaşları 2-fenil-6-(1-fenil-3-metilpirazol-5-il)-7- hidroksi benzoksazolün *Alternaria alternata* ve *Drechslera rostrata*'ye karşı etkin antifungal özellikte olduğunu bildirmişlerdir (Sadasivashankar ve ark., 1985) (Tablo 2.3.).

Tablo 2.3. Benzoksazol ve benzotiyazol yapısındaki antifungal etkili bileşikler.

NO	X	R	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Kaynak
1	O,S,NH	-SH	H	H	H	H	Eckstein ve ark. 1958
2	O,S,NH		H	H	H	H	Pianka 1968
3	O		H	H	H	H	Heindl ve ark. 1975
4	O,S,NH		H	H	H	H	Winkelmann ve ark. 1978

2.3.3. Antihelmentik Etkiler

2-(4-tiyazolil)benzimidazol bileşiğinin sestod ve nematodlara karşı güçlü antihelmentik etki göstermesinin ardından araştırmacılar molekül üzerinde modifikasyonlar yaparak çeşitlendirdikleri türevlerin antihelmentik etkilerini incelemiş ve aktivite için 2. konumda bulunan pirol ya da tiyofen grubuna nitro sübstitüentinin bağlanmasının önemli olduğunu bildirmişlerdir (Dunn ve ark., 1966) (Tablo 2.4.).

Tablo 2.4. Antihelmentik etkili bileşikler.

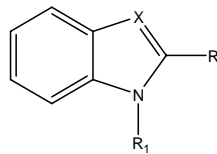
NO	Y	R
1	O	
2	O	

Haugwitz ve arkadaşları 2-piridinil-5-isotiyosiyanatobenzimidazol bileşiğinde antihelmentik etkiye rastlamışlar ve 2-heteroaromatiksüstitüeizotiyosiyanato benzoksazol ve benzimidazol türevlerini sentezleyerek antihelmentik etkilerini incelemişlerdir (Haugwitz ve ark., 1982).

2.3.4. Antitümör Etkili Benzoksazol Türevleri

1958 yılında, benzoksazol halkası ile sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda benzoksazol yapısının düşük antitümoral etkiye sahip olduğu saptanmıştır. Schulze ve arkadaşları 2. konumda N-((*pbis*(2-hidroksietil)amino)fenil)formimidoil yapısı içeren benzoksazol ve benzotiyazol yapılarının antitümör etki gösterdiğini belirtmiş ve fenil halkasının *para* konumuna bis(2-hidroksietil)amino grubu yerine bis(2- kloroetil)amino grubu getirilmesiyle antitümör etkinin kaybolduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca bileşiklerin sahip olduğu formimidoil grubunun oksitlenmesi ile antitümöral etkinin düştüğü de kaydedilmiştir (Tablo 2.5.) (Schulze ve ark., 1965).

Tablo 2.5. Antitümör etkisi incelenen benzoksazol ve benzotiyazol yapıları

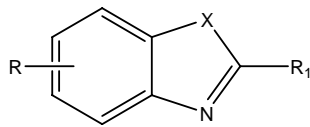


NO	X	R	R ₁
1	S		CH ₃
2	S		CH ₃
3	O		-
4	O		-

2.3.5. Antiviral Etkili Benzoksazol Türevleri

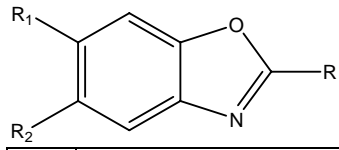
Haskell ve arkadaşları 2-(süstitüefenil)benzoksazol türevlerinin ve analog yapıdaki benzimidazol/benzotiyazol çekirdeği taşıyan bileşiklerin antiviral etkilerini incelemiş ve benzimidazol çekirdeği içeren türevlerde fenil halkasındaki elektron yoğunluğunun artması ile etkinin azaldığı sonucuna ulaşmışlardır (Tablo 2.6.) (Haskell ve ark., 1970).

Tablo 2.6. Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler



NO	X	R	R ₁
1	O	H	SCH ₂ COCOOH
2	NH	H	
3	NH	CH ₃	
4	NH	-OCH ₃	

Akbay ve arkadaşları daha önceden sentezlenmiş benzoksazol ve analogları olan 2,5,6-trisüstitübenzoksazoller, benzotiyazoller ve oksazolo(4,5- b)piridin türevlerinin RT enzimi üzerinde %50 inhibitör konsantrasyon değerlerini (IC₅₀) standart ilaç olarak kullanılan AZT-TP ve ddT-TP ile karşılaştırarak incelemişlerdir. Bileşiklerden 2-(*p*-metoksibenzil)benzoksazol, IC₅₀=1,77 µM ve 5-kloro-2-(2-feniletıl)benzoksazol, IC₅₀=1,60 µM değerleriyle en iyi inhibitör aktivite gösteren bileşikler olarak saptanmıştır (Tablo 2.7.) (Akbay ve ark., 2003).

Tablo 2.7. Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı *in vitro* antiviral etkileri

NO	R	R ₁	R ₂
1		CH ₃	H
2		H	H
3		H	H
4		H	NO ₂
5		H	Cl

3. MATERYALLER

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

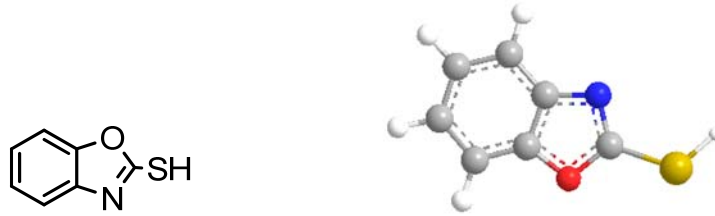
1	2-merkaptobenzoksazol	Aldrich
2	2-merkaptobenzotiyazol	Aldrich
3	1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)- 1,3,5-triazin-2,4,6-trion	Aldrich
4	Trietilamin	Merck
5	4-Dimeti aminopiridin	Merck
6	HCl	Merck
7	H ₂ SO ₄	Merck
8	Etil Asetat	Teknik
9	Hekzan	Teknik
10	Kloroform	Merck
11	Dietil eter	Merck
12	DMSO	Merck
13	Metanol	Merck
14	Etanol	Merck
15	Aseton	Merck
16	NaOH	Merck
17	HNO ₃	Merck
18	KBr	Merck

3.2. Kullanılan Cihazlar

1. ETÜV: Mıdo / 2 / Al marka 0 - 240 O C termostatlı.
2. ISITICILI MANYETİK KARIŞTIRICI: Chittern Scientiffic firması yapımı 4 kademeli sıcaklık, 10 kademeli hız ayarlı.
3. ROTAVAPOR: Buchi Laboratoriums teknik AGCH 9200.
4. SU BANYOSU: Clifton marka over temperature termostatlı su banyosu.
5. pH METRE: Jenway 3010 pH Meter.
6. CEKETLİ ISITICI: Electrothermal marka maksimum 450 O C'lık termostatlı ısıtıcı.
7. IR SPEKTROFOTOMETRESİ: I.R. SPEKTROMETRESİ: Shimatzu IR-470 Infrared Spectrophotometer.
8. ATOMİK ABSORBSİYON SPEKTROFOTOMETRESİ: Perkin Emler Marka Aanalyst 800 model Aevli Atomik Absorsiyon spektrofotometre
9. VAKUM POMPASI: Edwards E2M2 iki kademeli yüksek vakum pompası BS 2212.
10. VAKUM DESİKATÖRÜ: Sanplatec Corp marka vakum desikatörü.
11. TERAZİ: Gec Avery virgülden sonra 4 haneli maksimum 330 gramlık hassas terazi.
12. FIRIN: SFL Advenced High Temperature maksimum 1200°C'lik termostatlı fırın.
13. VAKUM ETÜVÜ: Nüve EV 018 (-760 mmHg) Vakummetre (250°C)
14. ERİME NOKTASI TAYİN CİHAZI: Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı
15. ULTRASONİK BANYO: Elma E 30 H Elmasonic marka ultrasonik banyo
16. SANTRİFÜJ CİHAZI: Merlin 506-000 marka santrifüj cihazı
17. UV LAMBASI: Vilber Lourmat marka uv lambası

4. DENEYSEL BÖLÜM

4.1. 2-merkaptobenzoksazol Bileşiği



Şekil 4.1. 2-merkaptobenzoksazol bileşiği

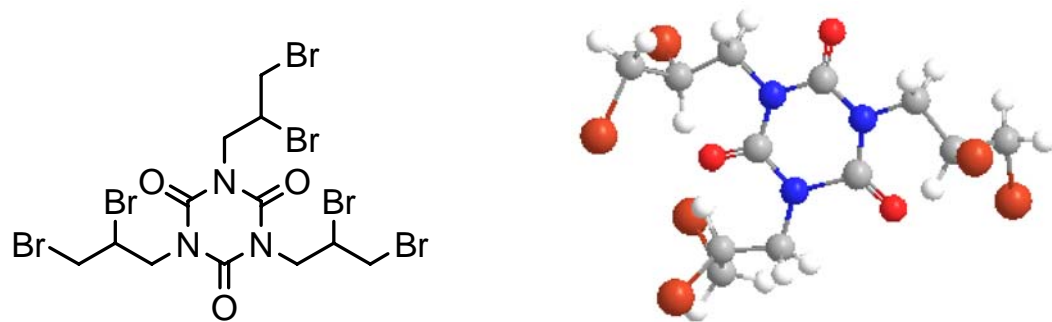
2-merkaptobenzoksazol bileşiği etenol su karışımında tekrar kristallendirilerek deneylerde kullanılmıştır. Beyaz renkli toz kristal şeklindedir. (E.N.: 193°C)

IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ -KBr tablet): 3328, 1619, 1504, 1446, 1414, 1280, 1132, 1097, 1008, 931, 812, 742, 676, 649, 604, 428 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 11.3 (s, 1H); 7.45-7.20(m, 4H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 181.04 (C), 149.03(C), 130.48 (C), 125.63 (CH), 124.74 (CH), 110.83 (CH), 110.48 (CH).

4.2. 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion Bileşiği



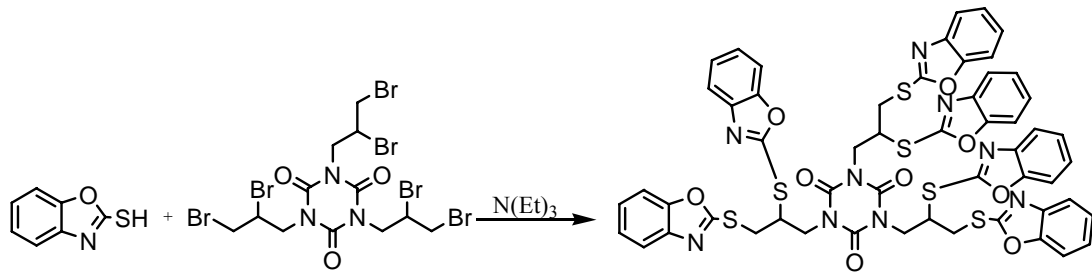
Şekil 4.2. 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği

1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği (Aldrich) beyaz renkli toz kristal şeklindedir ve direkt olarak deneylerde kullanılmıştır. (E.N.: 110°C)

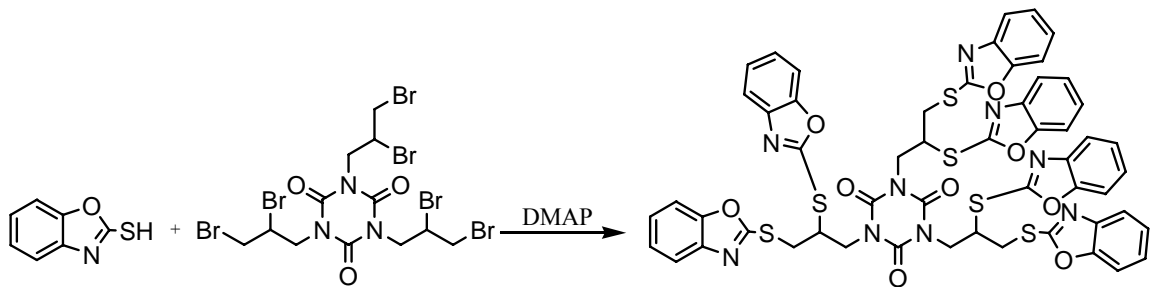
IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ -KBr tablet): 3460, 3032, 1691, 1457, 1376, 1322, 1289, 1254, 1219, 1158, 755, 643, 547, 534 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 4.47-4.63 (m, 1H); 4.45-4.43(d, 2H); 3.89-3.67 (m, 2H).
 ^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 148.79 (C), 48.01(CH_2), 46.01 (CH), 33.81 (CH_2).

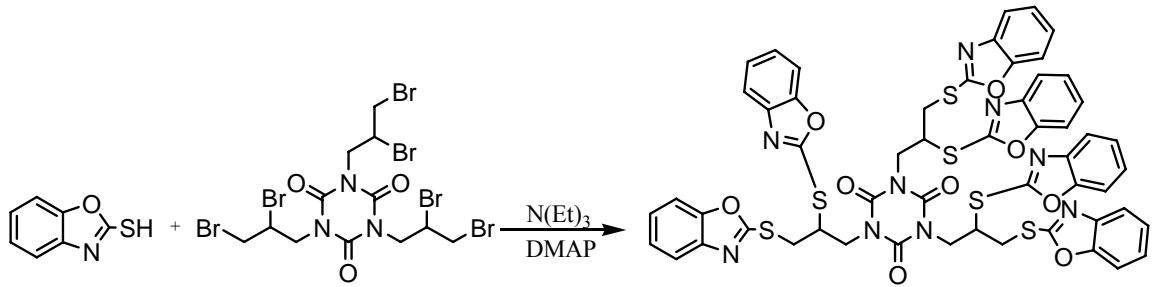
4.3. Benzoksazol Türevi Bileşiğin Sentezi



2-merkaptobenzoksazol 0,928 g (6mmol) alınarak 30 ml etanolde çözüldü ve çift boyunlu bir balona aktarıldı. Balonun bir boynuna, içinde 10 ml etanol ve 1,6 ml trietilamin karışımı bulunduğu bir damlatma hunisi, diğerine ise geri soğutucu yerleştirilerek geri yıkama yapıldı. Bu çözeltiye damlatma hunisinden trietilamin uzun süre aralıklarla yaklaşık yarım saat sürede geri soğutucu altındaki çözeltiye damlatıldı. 0,728 g (1mmol) 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği 50 ml etanol içerisinde hafif ısıtılarak çözüldü ve damlatma hunisine konularak yavaş yavaş reaksiyon ortamına eklendi. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 72 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle başlangıç maddelerinin tükendiği ve ürünün oluştuğu belirlenince reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti rotevaporatörde uçuruldu. Elde edilen karışım sıcak ortamda hekzanla daha sonra suyla ve son olarak tekrar hekzanla yıkandı. Su ve etanol karışımında tekrar kristallendirildi ve 50°C 'de vakum etüvünde kurutuldu. 0,115 gram (verim % 10) beyaz renkli ürün elde edildi.



2-merkaptobenzoksazol 0,928 g (6mmol) alınarak 30 ml etanolde çözüldü ve çift boyunlu bir balona aktarıldı. 1,464 g (12 mmol) 4-dimetil aminopiridin 10 ml etanol içerisinde çözünüp damlatma hunisine koyuldu. Damlatma hunisi balonun bir boynuna, diğerine ise geri soğutucu yerleştirilerek geri yıkama yapıldı. Balondaki çözeltiye damlatma hunisinden 4-dimetil aminopiridin uzun süre aralıklarla yaklaşık yarım saat sürede geri soğutucu altındaki çözeltiye damlatıldı. 0,728 g (1mmol) 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği 50 ml etanol içerisinde hafif ısıtılarak çözüldü ve damlatma hunisine konularak yavaş yavaş reaksiyon ortamına eklendi. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 96 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle başlangıç maddelerinin tükendiği ve ürünün oluştuğu belirlenince reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti rotevaporatörde uçuruldu. Elde edilen karışım sıcak ortamda önce hekzanla daha sonra suyla ve son olarak tekrar hekzanla yıkanarak su ve etanol karışımında kristallendirildi. 50°C’de vakum etüvünde kurutuldu. 0,07 gram (verim % 6) beyaz renkli ürün elde edildi.



Üç boyunlu bir balonun iki boyununa damlatma hunisi, diğer tarafına ise geri soğutucu takıldı. Balonun içinde 0,928 g (6mmol) 2-merkaptobenzoksazol 30 ml etanolde çözüldü. Damlatma hunisinin birinde 10 ml etanol içerisinde çözülmüş 1,6 ml (6mmol) trietilamin ve diğer damlatma hunisine ise 0,732 g (6 mmol) 4-dimetil aminopiridin konuldu. Damlatma hunileri açıldı ve balondaki çözeltiye uzun süre aralıklarla geri soğutucu altında çözeltiye damlatıldı. Yaklaşık 2 saat geri yıkama işlemi yapıldı.

0,728 g (1mmol) 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği 50 ml etanol içerisinde hafif ısıtılarak çözüldü ve damlatma hunisine konularak yavaş yavaş reaksiyon ortamına eklendi. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 72 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle başlangıç maddelerinin tükendiği

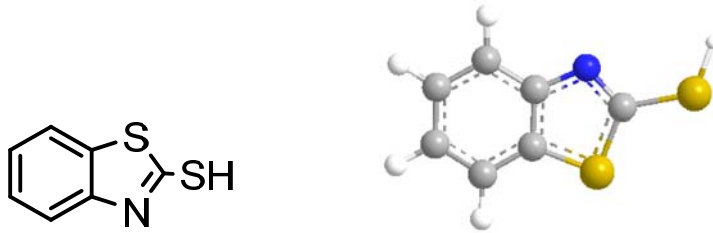
ve ürünün oluştuğu belirlenince reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti rotevaporatörde uçuruldu. Elde edilen karışım sıcak ortamda önce hekzanla daha sonra suyla ve son olarak tekrar hekzanla yıkanarak su ve etanol karışımında kristallendirildi. 50°C’de vakum etüvünde kurutuldu. 0,623 gram (verim % 54) beyaz renkli ürün elde edildi. (E.N.: 119-122°C)

IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ -KBr tablet): 3440, 3024, 1776, 1692, 1600, 1497, 1452, 1420, 1318, 1238, 1219, 1136, 1097, 928, 806, 752, 662 cm^{-1} .

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 7.45-7.20 (m, 4H), 4.78-4.52 (m, 1H), 4.49-4.38 (m, 2H), 3.88-3.81 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 163.68 (C), 152.30 (C), 148.83 (C), 141.74 (C), 124.72 (CH), 124.46 (CH), 118.70 (CH), 110.33 (CH), 47.75 (CH_2), 47.10 (CH), 38.18 (CH_2).

4.4. 2-merkaptobenzotiyazol Bileşiği



Şekil 4.3. 2-merkaptobenzotiyazol bileşiği

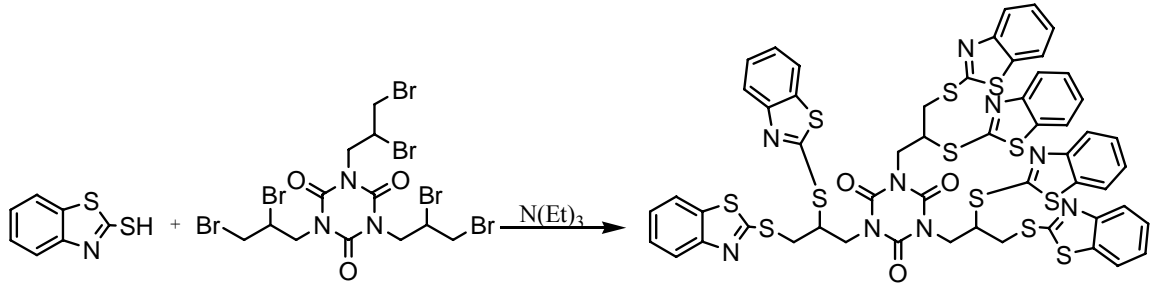
2-merkaptobenzotiyazol bileşiği metenol su karışımında tekrar kristallendirilerek deneylerde kullanılmıştır. Sarı renkli toz kristaldir (E.N.: 178-180°C).

IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ -KBr tablet): 3136, 3104, 2976, 1596, 1497, 1456, 1430, 1321, 1280, 1248, 1129, 1078, 1036, 1011, 752, 668, 604, 596, 422 cm^{-1} .

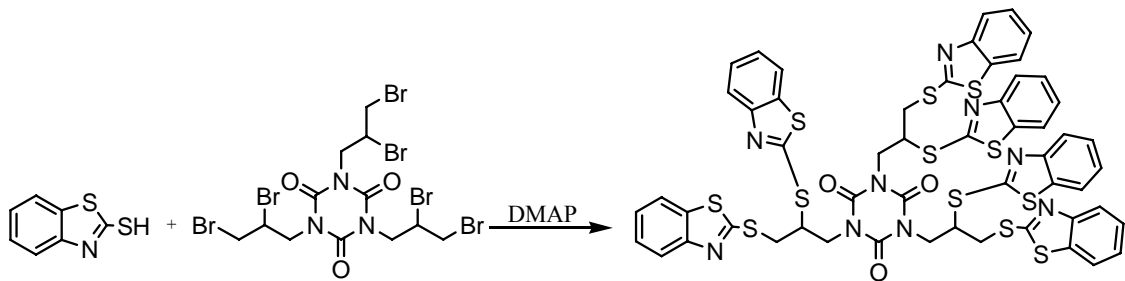
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 11.8 (s, 1H); 7.56-7.23(m, 4H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 191.08 (C), 140.45(C), 130.22 (C), 127.50 (CH), 124.98 (CH), 121.65 (CH), 112.53 (CH).

4.5. Benzotiyazol Türevi Bileşiğin Sentezi

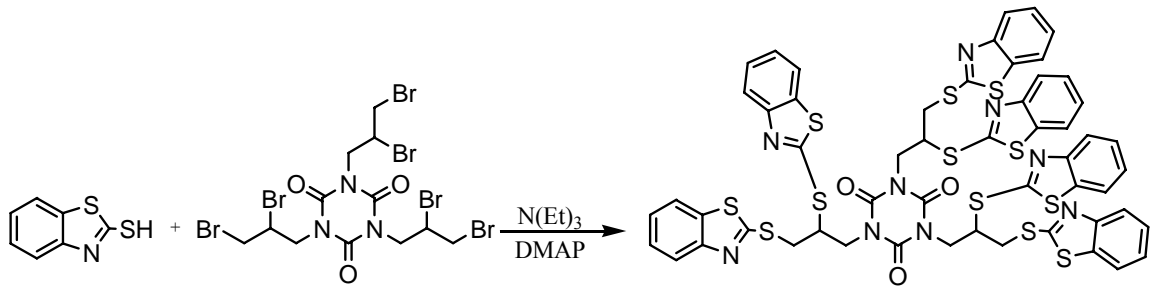


2-merkaptobenzotiyazol 1,002 g (6mmol) alınarak 30 ml etanolde çözüldü ve çift boyunlu bir balona aktarıldı. Balonun bir boynuna, içinde 10 ml etanol ve 1,6 ml trietilamin karışımı bulunduğu bir damlatma hunisi, diğerine ise geri soğutucu yerleştirilerek geri yıkama yapıldı. Bu çözeltiliye damlatma hunisinden trietilamin uzun süre aralıklarla yaklaşık yarım saat sürede geri soğutucu altındaki çözeltiliye damlatıldı. 0,728 g (1mmol) 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği 50 ml etanol içerisinde hafif ısıtılarak çözüldü ve damlatma hunisine konularak yavaş yavaş reaksiyon ortamına eklendi. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 72 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle başlangıç maddelerinin tükendiği ve ürünün oluştuğu belirlenince reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti rotevaporatörde uçuruldu. Elde edilen karışım sıcak ortamda hekzanla daha sonra suyla ve son olarak tekrar hekzanla yıkandı. Bu karışımın kloroform içerisinde doygun çözeltisi hazırlandı. Çözelti -5°C’de bir gece bekletildi. Dipte beyaz çökelekler oluştu. Bu çökelekler santrafuj ile ayrıldı ve kalan açık sarı renkli süzüntü rotevaporatörde uçuruldu. Ürün su ve etanol karışımında kristallendirildi ve 50°C’de vakum etüvünde kurutuldu. 0,088 gram (verim % 7) açık sarı renkli ürün elde edildi.



2-merkaptobenzotiyazol 1,002 g (6mmol) alınarak 30 ml etanolde çözüldü ve çift boyunlu bir balona aktarıldı. 1,464 g (12 mmol) 4-dimetil aminopiridin 10 ml etanol içerisinde çözünüp damlatma hunisine koyuldu. Damlatma hunisi balonun bir boynuna, diğerine ise geri soğutucu yerleştirilerek geri yıkama yapıldı. Balondaki çözeltiye damlatma hunisinden 4-dimetil aminopiridin uzun süre aralıklarla yaklaşık yarım saat sürede geri soğutucu altındaki çözeltiye damlatıldı.

0,728 g (1mmol) 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği 50 ml etanol içerisinde hafif ısıtılarak çözüldü ve damlatma hunisine konularak yavaş yavaş reaksiyon ortamına eklendi. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 96 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle başlangıç maddelerinin tükendiği ve ürünün oluştuğu belirlenince reaksiyon sonlandırıldı. Çözelti rotevaporatörde uçuruldu. Elde edilen karışım sıcak ortamda hekzanla daha sonra suyla ve son olarak tekrar hekzanla yıkandı. Bu karışımın kloroform içerisinde doymun çözeltisi hazırlandı. Çözelti -5°C’de bir gece bekletildi. Dipte beyaz çökelekler oluştu. Bu çökelekler santrafuj ile ayrıldı ve kalan açık sarı renkli süzüntü rotevaporatörde uçuruldu. Ürün su ve etanol karışımında kristallendirildi ve 50°C’de vakum etüvünde kurutuldu. 0,038 gram (verim % 3) açık sarı renkli ürün elde edildi.



Üç boyunlu bir balonun iki boyununa damlatma hunisi, diğer tarafına ise geri soğutucu takıldı. Balonun içinde 2-merkaptobenzotiyazol 1,002 g (6mmol) 30 ml etanolde çözüldü. Damlatma hunisinin birinde 10 ml etanol içerisinde çözülmüş 1,6 ml (6mmol) trietilamin ve diğer damlatma hunisine ise 0,732 g (6 mmol) 4-dimetil aminopiridin konuldu. Damlatma hunileri açıldı ve balondaki çözeltiye uzun süre aralıklarla geri soğutucu altında çözeltiye damlatıldı. Yaklaşık 2 saat geri yıkama işlemi yapıldı.

0,728 g (1mmol) 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği 50 ml etanol içerisinde hafif ısıtılarak çözüldü ve damlatma hunisine konularak yavaş yavaş reaksiyon ortamına eklendi. Damlatma işlemi bittikten sonra geri yıkama işlemine 72 saat devam edildi. İnce tabaka kromatografisiyle başlangıç maddelerinin tükendiği ve ürünün oluştuğu belirlenince reaksiyon sonlandırıldı.

Çözelti rotevaporatörde uçuruldu. Elde edilen karışım sıcak ortamda hekzanla daha sonra suyla ve son olarak tekrar hekzanla yıkandı. Bu karışımın kloroform içerisinde doygun çözeltisi hazırlandı. Çözelti -5°C’de bir gece bekletildi. Dipte beyaz çökelekler oluştu. Bu çökelekler santrafuj ile ayrıldı ve kalan açık sarı renkli süzüntü rotevaporatörde uçuruldu. Ürün su ve etanol karışımında kristallendirildi ve 50°C’de vakum etüvünde kurutuldu. 0,488 gram (verim % 39) açık sarı renkli ürün elde edildi.

(E.N.: 168-171°C)

IR($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$ -KBr tablet): 3072, 1948, 1801, 1766, 1689, 1590, 1465, 1424, 1309, 1238, 1158, 1004, 755, 726, 668, 435 cm^{-1}).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ 7.95-7.93 (d, 1H), 7.79-7.76 (d, 1H), 7.49-7.44 (t, 1H) 7.38-7.33 (t, 1H), 4.81-4.64 (m, 1H), 4.51-4.36 (m, 2H), 4.01-3.65 (m, 2H).

^{13}C NMR (75.5 MHz, CDCl_3): 168.16 (C), 154.77 (C), 148.76 (C), 136.34 (C), 126.84 (CH), 125.55 (CH), 122.90 (CH), 121.56 (CH), 47.80 (CH_2), 47.47 (CH), 38.60 (CH_2).

4.6. Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Metal Ekstraksiyonu

Deneyde kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıkta olup kurşun, kadmiyum, demir, çinko ve krom elementlerinin 1000 mg/L ‘lik Inorganic Ventures marka Atomik Absorpsiyon standart çözeltileri kullanıldı. Deneylerde kullanılan su ultra saf sudur. İletkenliği 18,2 $\text{M}\Omega$ ’dur.

Element konsantrasyonları Perkin Emler Marka Aanalyst 800 model Alevli Atomik Absorpsiyon spektrofotometre ile hava asetilen alevinde tayin edildi. Atomik Absorpsiyon spektrofotometresindeki ölçümlerinde çalışılan dalga boyları ve slit genişliklerini gösteren aletsel parametreler Tablo 4.1.’de verilmiştir.

Tablo 4.1. AAS ölçümlerinde çalışılan dalga boyları ve slit genişlikleri

Metaller	Çalışılan dalga boyu (nm)	Slit genişliği (nm)
Kurşun	283,3	0,7
Kadmiyum	228,8	0,7
Demir	248,3	0,2
Çinko	213,9	0,7
Krom	357,9	0,7

Çalışmada elde edilen iki molekülün element absorpsiyonunu incelemek amacıyla 1 ppm'lik 5'er ml kurşun, kadmiyum, demir, çinko ve krom çözeltileri ayrı ayrı 0,3 gram madde ile reaksiyona sokuldu. Çözeltilerin pH'ları 1, 4 ve 7 civarında ölçüldü. Bu pH'ta absorpsiyon çalışmalarına devam edildi. Absorpsiyonu gerçekleştirmek amacıyla "Batch (çalkalama)" metodu uygulandı ve her bir element için yaklaşık 10 dakika çalkalama süresi sağlandı. Daha sonra çözeltiler santrifüjlenerek süzüntüde absorplanmayan element konsantrasyonları tayin edildi. Absorplanan metaller 4M HNO₃ ile aynı sürelerde çalkalanarak elue edildi. Elue edilen element konsantrasyonları aynı koşullarda FAAS (Flame Atomic Absorption Spectrophotometre) ile ölçüldü.

Tablo 4.2. Ürünlerin pH 4 civarındaki metal tutma değerleri

İlave edilen konsantrasyonu (mg)			Elue edilen (4M HNO ₃)	% Alıkonma	%RSD
Pb⁺²	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	0,0001	%2	2,13
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	0,0008	%16	1,76
Cd⁺²	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	0,0007	%14	2,46
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	0,0009	%18	3,11
Fe⁺²	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	-----	-----	-----
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	-----	-----	-----
Zn⁺²	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	0,0009	%18	7,66
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	0,0001	%20	5,22
Cr⁺³	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	-----	-----	-----
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	-----	-----	-----

Tablo 4.3. Ürünlerin pH 7 civarındaki metal tutma değerleri

İlave edilen konstrasyonu (mg)			Elue edilen (4M HNO ₃)	% Alıkonma	%RSD
Pb⁺²	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	0,0038	%76	3,56
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	0,0041	%82	4,87
Cd⁺²	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	0,0028	%56	3,84
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	0,0036	%72	5,18
Fe⁺²	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	0,0029	%58	2,78
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	0,0038	%76	4,07
Zn⁺²	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	0,0033	%66	2,51
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	0,0048	%96	8,31
Cr⁺³	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NOS) ₆ N ₃ O ₃	0,0027	%54	4,87
	0,005	C ₁₂ H ₁₅ (C ₇ H ₅ NS ₂) ₆ N ₃ O ₃	0,0038	%38	3,18

Deneylemler sonucunda kurşun, kadmiyum, demir, çinko ve krom metallerinin pH 4 ve 7 ortamında metal tutma yüzdeleri belirlendi. pH 4 civarındaki metal tutma değerleri Tablo 4.2. ve pH 7 civarındaki metal tutma değerleri Tablo 4.3.'te verilmiştir. Tüm çalışılan metaller için pH 1 civarındaki metal tutma değeri %0'dır.

4.7. Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Antimikrobiyal İncelenmesi

Sırasıyla benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin değişik konsantrasyonlardaki çözeltileri gram-pozitif, gram-negatif bakteriler ile mantarlar üzerindeki antimikrobiyal aktivitesi araştırıldı. Deneylemler Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapıldı. Elde edilen maddelerin antimikrobiyal aktivitelerini araştırmak amacıyla ATCC (American Type Culture Collection)'dan standart bakteri kökenleri kullanıldı. Antimikrobiyal aktivite tayini NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards) µ7-A4'de tarif edilen mikrodilüsyon yöntemi ile çalışıldı.

Bakteri süspansiyonu

Bakteriler kanlı agarda aerop koşullarda 35°C’de 18-24 saat enkübe edildi. Birkaç bakteri kolonisi Müller Hinton sıvı besiyeri içine alınarak 0.5 McFarland bulanıklığına (1×10^8 CFU/ml) eşdeğer bir süspansiyon hazırlandı.

Mikrodilüsyon plağında kimyasalların hazırlanması

Antimikrobik özelliği araştırılacak olan kimyasalın 4000 µg/ml konsantrasyonluk stok solüsyonu 50 µl Müller Hinton sıvı besiyeri içeren U dipli mikroplağın ilk kuyucuğuna 50 µl aktarıldı. Sonraki 5 kuyucukta çift kat dilüe edilerek seri dilüsyonlar hazırlandı. Son kuyucuktan 50 µl alınarak dışarıya atıldı. Her plakta bir üreme kontrol kuyucuğu ve bir sterilitte (bakteri inoküle edilmemiş) kuyucuğu oluşturuldu.

Bakteri inokülumunun hazırlanması

10 ml’lik Müller Hinton sıvı besiyeri içine 0.5 McFarland bulanıklığına (1×10^8 CFU/ml) eşdeğer hazırlanan bakteri süspansiyonundan 100 µl aktararak 100 kat sulandırıldı (1×10^6 CFU/ml). Bu bakteri süspansiyonu her kuyucuğa 50 µl eklendi. Böylece son bakteri konsantrasyonu 5×10^5 CFU/ml’ye, her kuyucuktaki kimyasal konsantrasyonu da yarı yarıya azaldı. İlk kuyucuktaki kimyasalın son konsantrasyonu 1000 µg/ml’ye inmiş oldu.

Değerlendirme

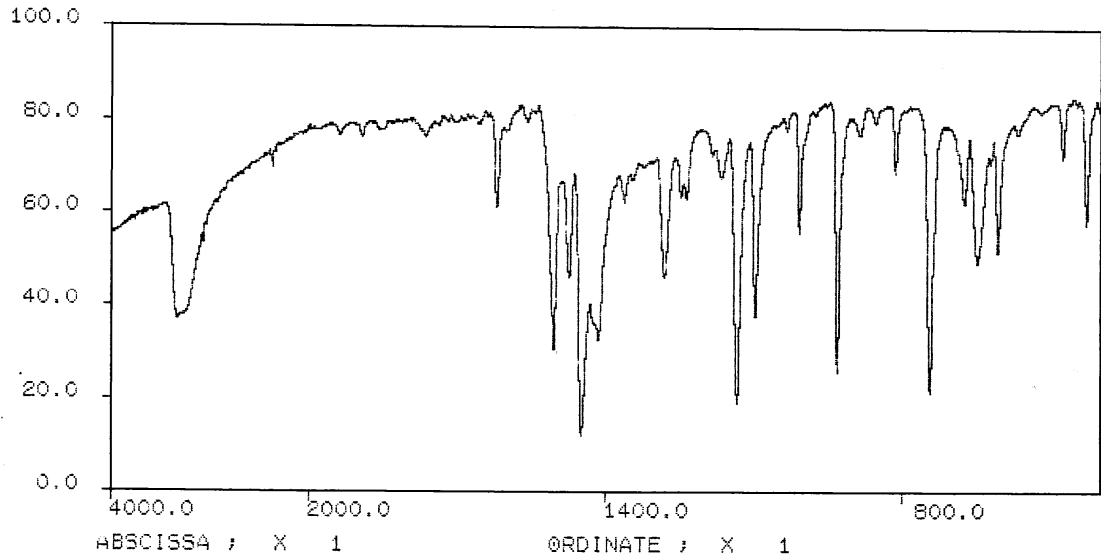
Plakların üzeri kapatılarak aerop koşullarda 35°C’de 16-20 saat enkübe edildi. Kuyucuklardaki bakteri üremesi sonucu oluşan bulanıklık çıplak gözle değerlendirilerek üremenin inhibe olduğu en düşük kimyasal konsantrasyon değeri “minimum inhibitör konsantrasyon (MİK) değeri” olarak belirlendi.

Candida albicans için kullanılan disk difüzyon yöntemi

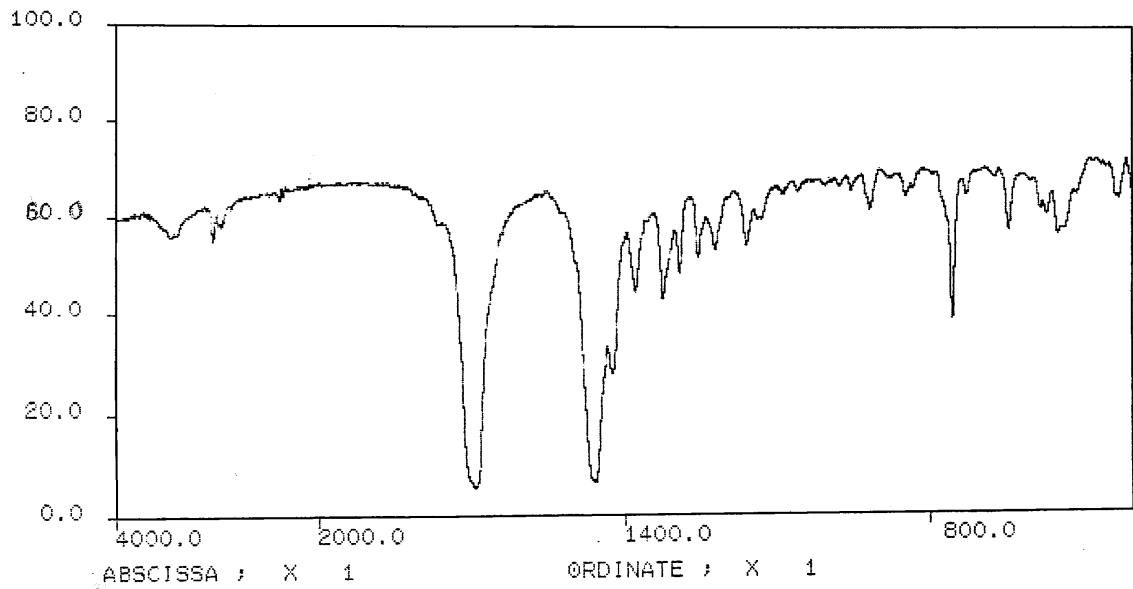
2 McFarland bulanıklığındaki kökenler Sabaraud dekstroz agara yayıldı. Steril diskler petriye yerleştirildi. Steril diskler üzerine 4000 µg/ml konsantrasyonluk kimyasal maddelerden 10 µl damlatıldı. 25°C’de 16-20 saat enkübe edildi. Enkübasyon sonrasında disk etrafındaki üreme olamayan zonun çapı mm cinsinden ölçüldü.

5. SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR

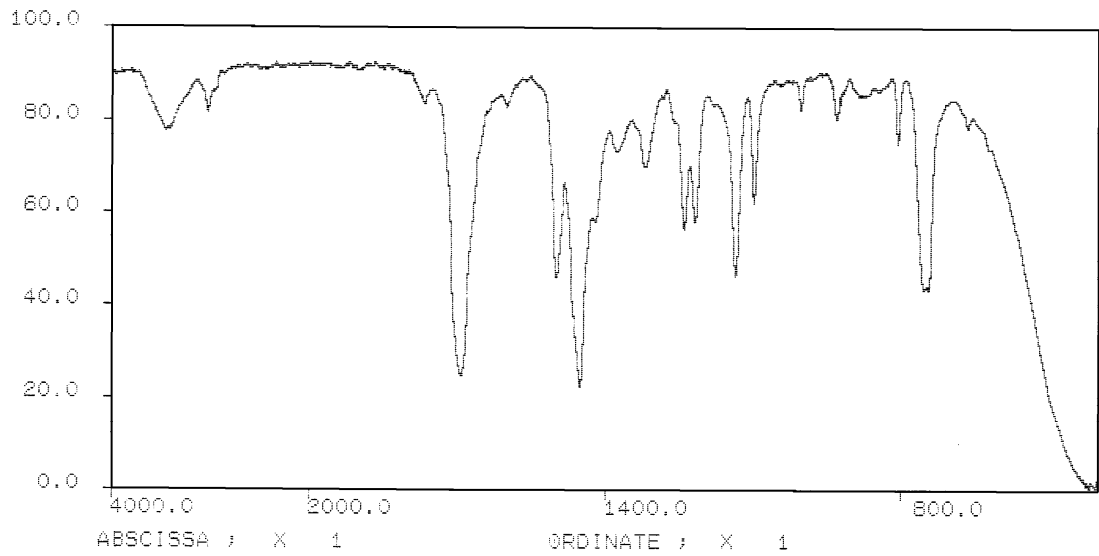
5.1. Benzoksazol Türevi Bileşiğin Sentezi Sonuçları



Şekil 5.1. 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin IR spektrumu

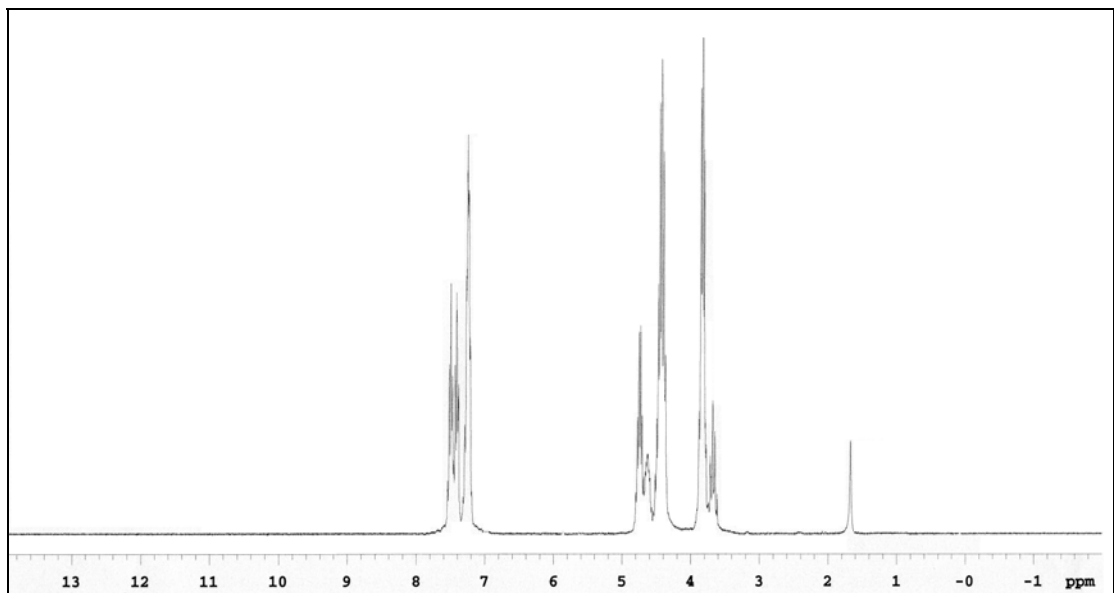


Şekil 5.2. 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiğinin IR spektrumu

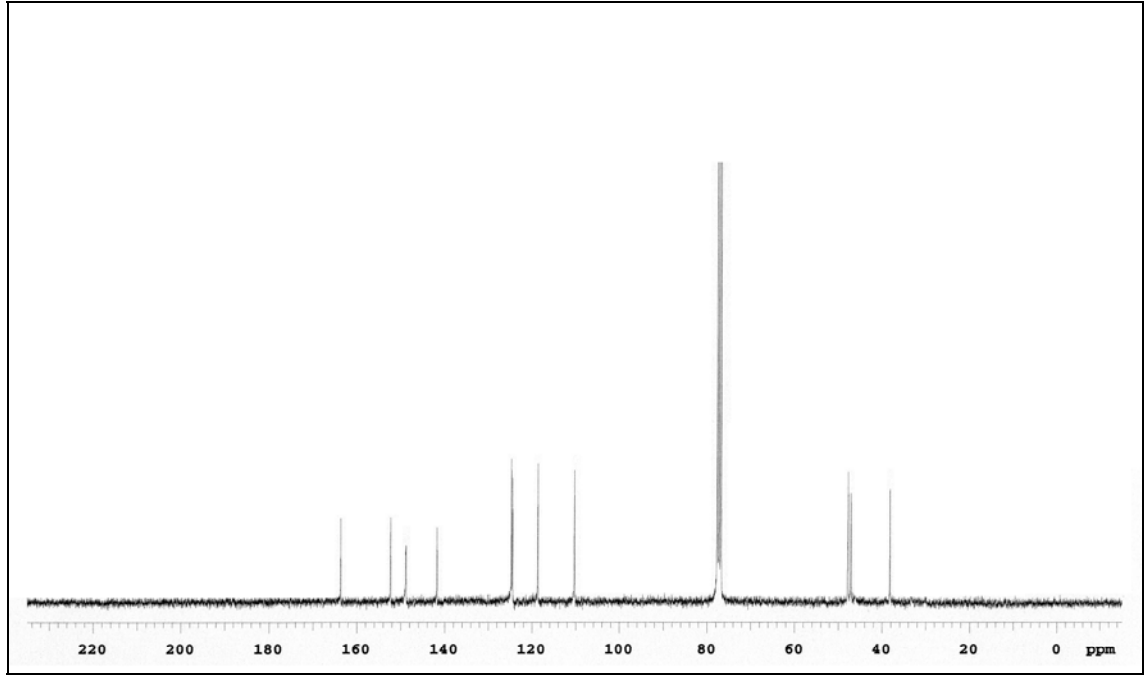


Şekil 5.3. Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiğin IR spekturumu

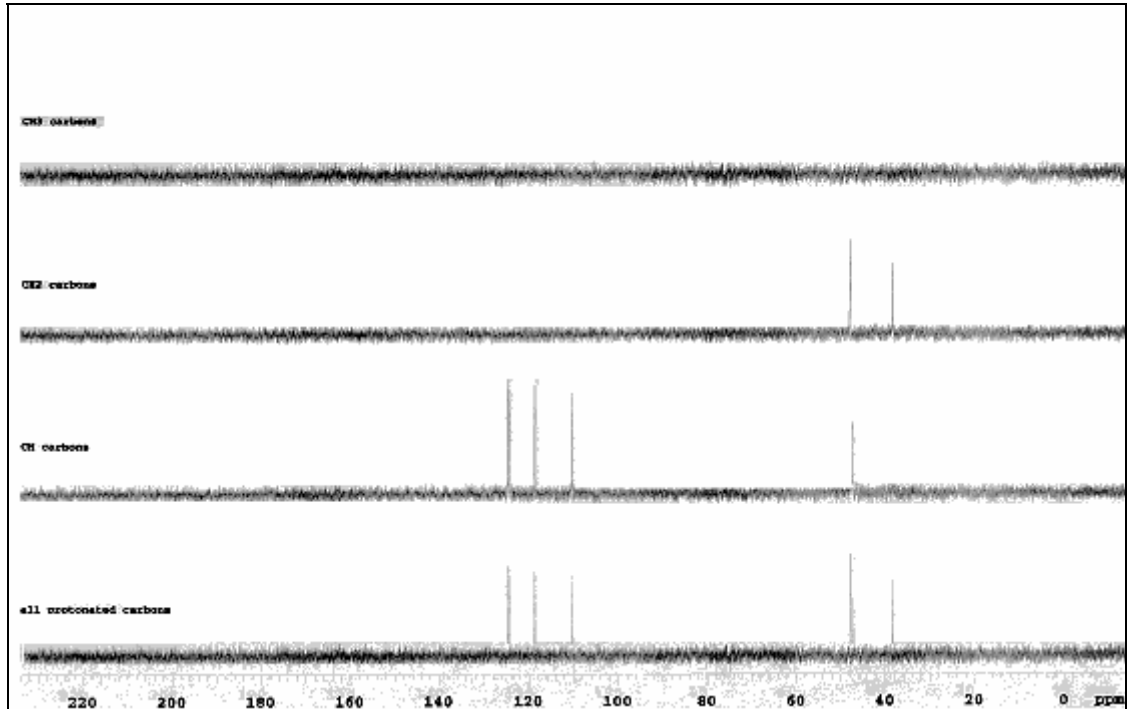
Başlangıç maddeleri olan 2-merkaptobenzoksazol ve 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği ve ürün benzoksazol türevi bileşiğin IR spektrumları incelendiğinde başlangıç maddeleri ile ürün pikleri arasında bazı kaymalar olduğu gözlemlenmiştir. Ürünün IR spekturumunda 1776 cm^{-1} 'de C=N piki, 1692 cm^{-1} 'de C=O piki ve 1600 cm^{-1} 'de C=C piki görülmektedir.



Şekil 5.4. Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiğin ^1H NMR spekturumu



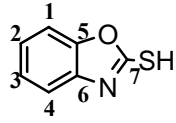
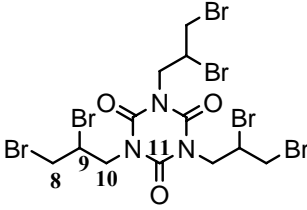
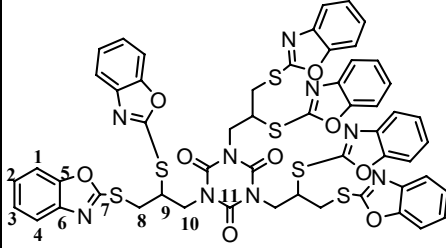
Şekil 5.5. Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiğin ^{13}C NMR spekturumu



Şekil 5.6. Sentezlenen benzoksazol türevi bileşiğin Dept NMR spekturumu

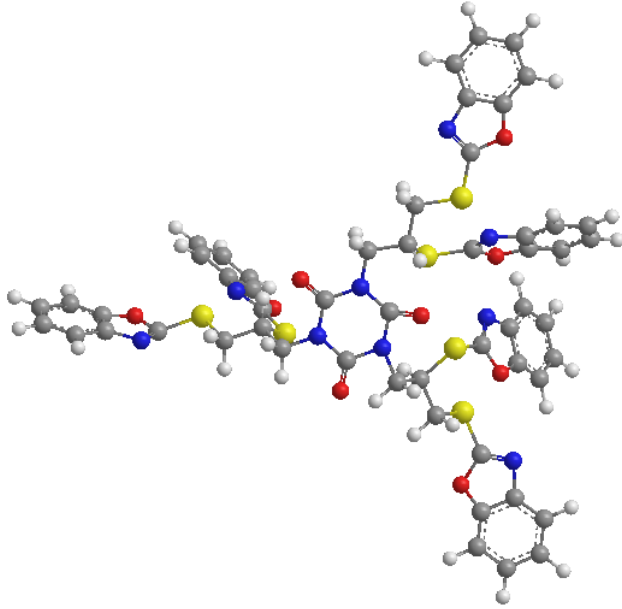
Başlangıç maddeleri ve sentezlenen benzoksazol türevi ürünün ^1H , ^{13}C ve Dept NMR spektrumları incelendiğinde başlangıç maddeleri ile ürün pikleri arasında kaymalar olduğu gözlemlenmiştir. Ürünün ^1H NMR spektrumundaki integrallerine bakıldığında δ 7.45-7.20 ppm aralığında aromatik yapıya ait dört protonu (1,2,3,4 nolu karbonlara bağlı protonları); δ 4.78-4.52 aralığında (9) nolu karbondaki CH protonunu, δ 4.49-4.38 aralığında (10) nolu karbondaki CH_2 protonlarını ve δ 3.88-3.81 aralığındaki pikler ise (8) nolu karbondaki CH_2 protonlarını göstermektedir. Ayrıca başlangıç maddesi olan 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda δ 11.17 ppm'de görülen singlet S-H piki ürüne ait ^1H NMR spektrumunda görülmemektedir. Tablo 5.1.'de verilen başlangıç maddelerine ve ürüne ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki kaymalar ürünün oluştuğunu göstermektedir.

Tablo 5.1. Başlangıç maddeleri ve benzoksazol türevi ürününün ^{13}C NMR spektrum değerleri

					
KARBON	^{13}C NMR	KARBON	^{13}C NMR	KARBON	^{13}C NMR
$\text{CH}_{(1)}$	110.48	-	-	$\text{CH}_{(1)}$	110.33
$\text{CH}_{(2)}$	124.74	-	-	$\text{CH}_{(2)}$	118.70
$\text{CH}_{(3)}$	125.63	-	-	$\text{CH}_{(3)}$	124.72
$\text{CH}_{(4)}$	110.83	-	-	$\text{CH}_{(4)}$	124.45
$\text{C}_{(5)}$	149.03	-	-	$\text{C}_{(5)}$	141.74
$\text{C}_{(6)}$	130.48	-	-	$\text{C}_{(6)}$	148.83
$\text{C}_{(7)}$	181.04	-	-	$\text{C}_{(7)}$	163.68
-	-	$\text{CH}_{2(8)}$	33.81	$\text{CH}_{2(8)}$	38.18
-	-	$\text{CH}_{(9)}$	46.10	$\text{CH}_{(9)}$	47.10
-	-	$\text{CH}_{2(10)}$	48.01	$\text{CH}_{2(10)}$	47.75
-	-	$\text{C}_{(11)}$	148.79	$\text{C}_{(11)}$	152.30

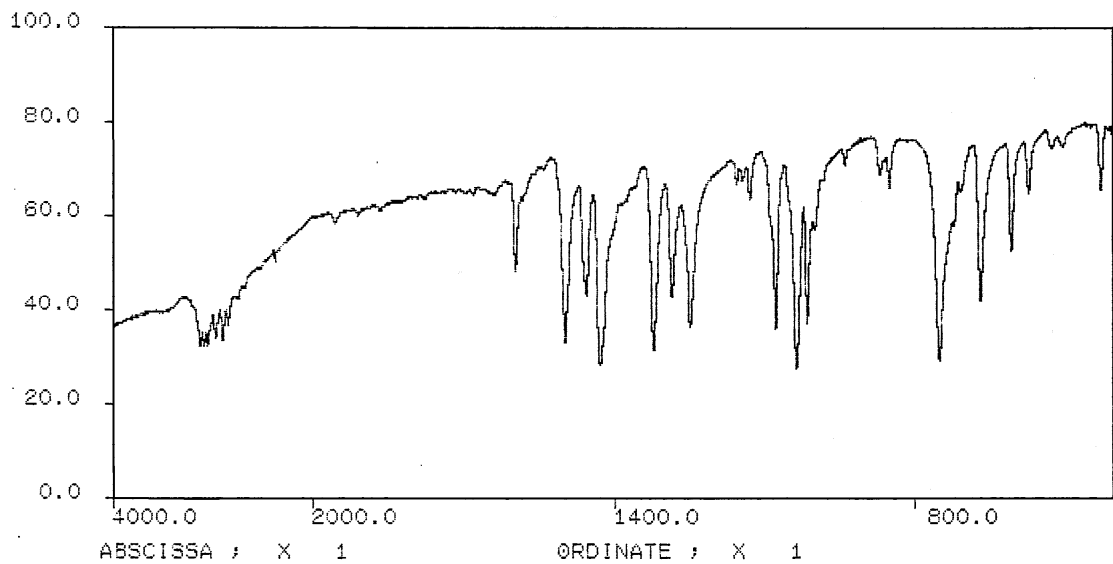
^{13}C NMR spektroskopisinde ürüne ait olan 11 tane karbon piki görülmektedir. Ürünün yapısına bakıldığında 4 tane kuarterner karbon olduğu bilinmektedir. Bu yüzden de alınan Dept spektrumunda beklendiği üzere 5 tane CH ve 2 tane CH_2 piki olduğu

gözlenmektedir. IR ve NMR spektrumlarından alınan sonuçlar bileşiklerin sentezlendiğini göstermektedir. Sentezlenen ürünün yapısı Şekil 5.7.'de verilmiştir.

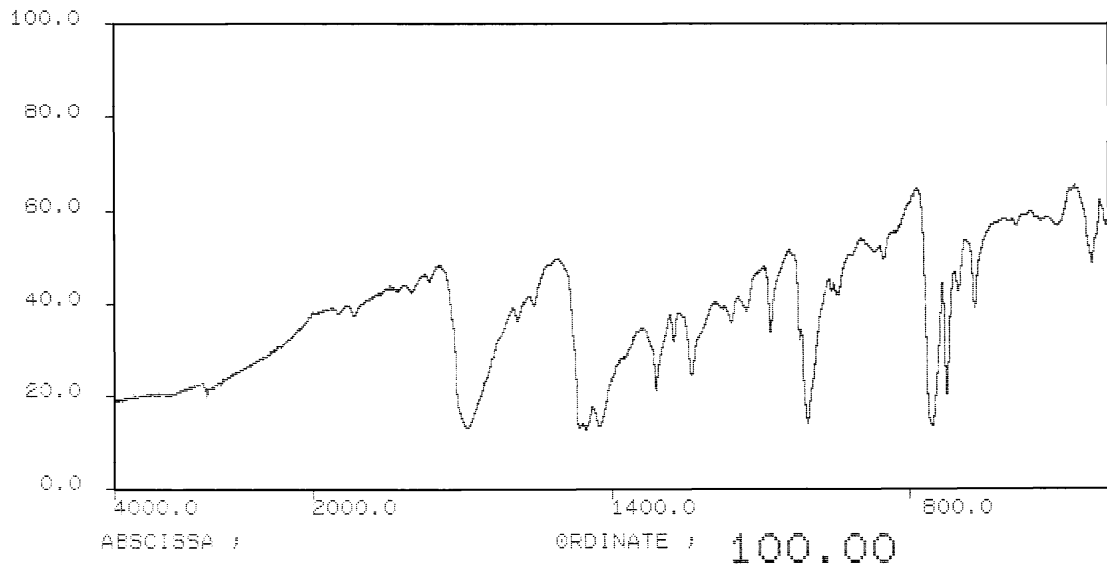


Şekil 5.7. Benzoksazol türevi bileşiğin üç boyutlu gösterimi

5.2. Benzotiyazol Türevi Bileşiğin Sentezi Sonuçları

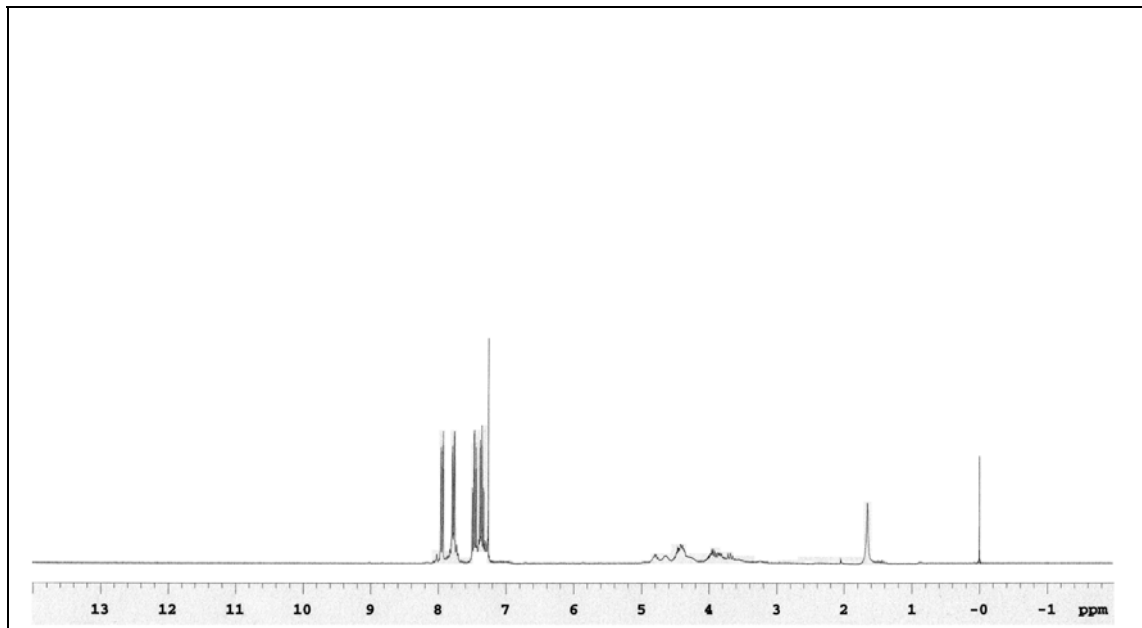


Şekil 5.8. 2-merkaptobenzotiyazol bileşiğinin IR spektrumu



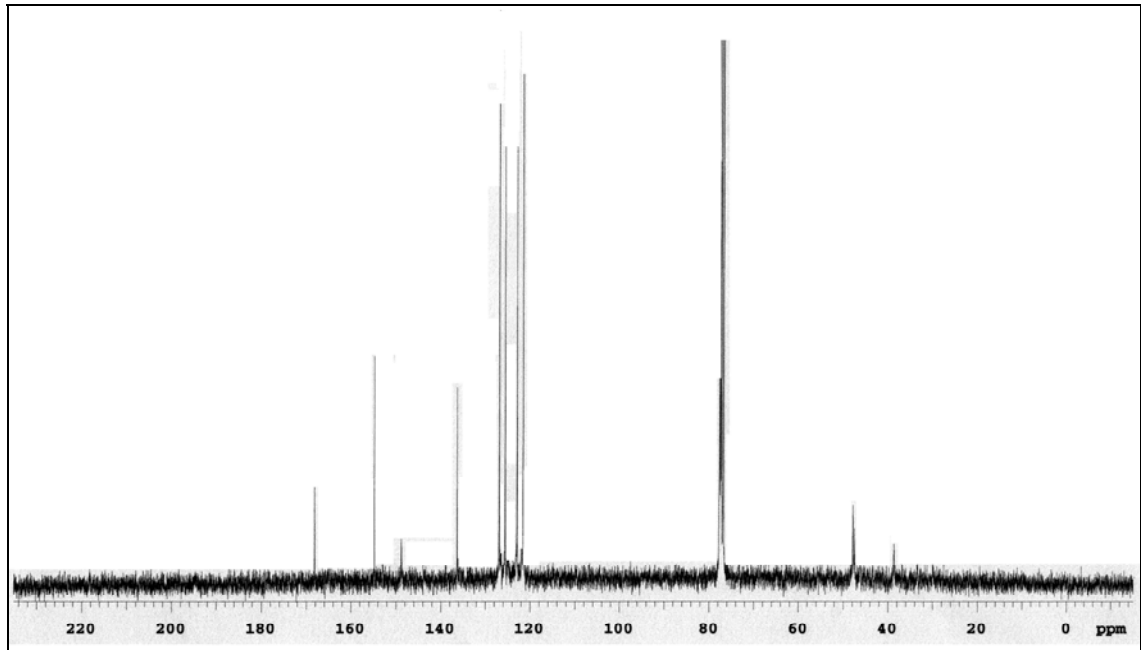
Şekil 5.9. Sentezlenen benzotiyazol türevi bileşiğin IR spekturumu

Başlangıç maddeleri olan 2-merkaptobenzotiyazol ve 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği ve ürün benzotiyazol türevi bileşiğin IR spektrumları da incelendiğinde başlangıç maddeleri ile ürün pikleri arasında bazı kaymalar olduğu gözlemlenmiştir. Üründe 1766 cm^{-1} 'de C=N piki, 1689 cm^{-1} de C=O piki ve 1590 'deki C=C piki görülmektedir.

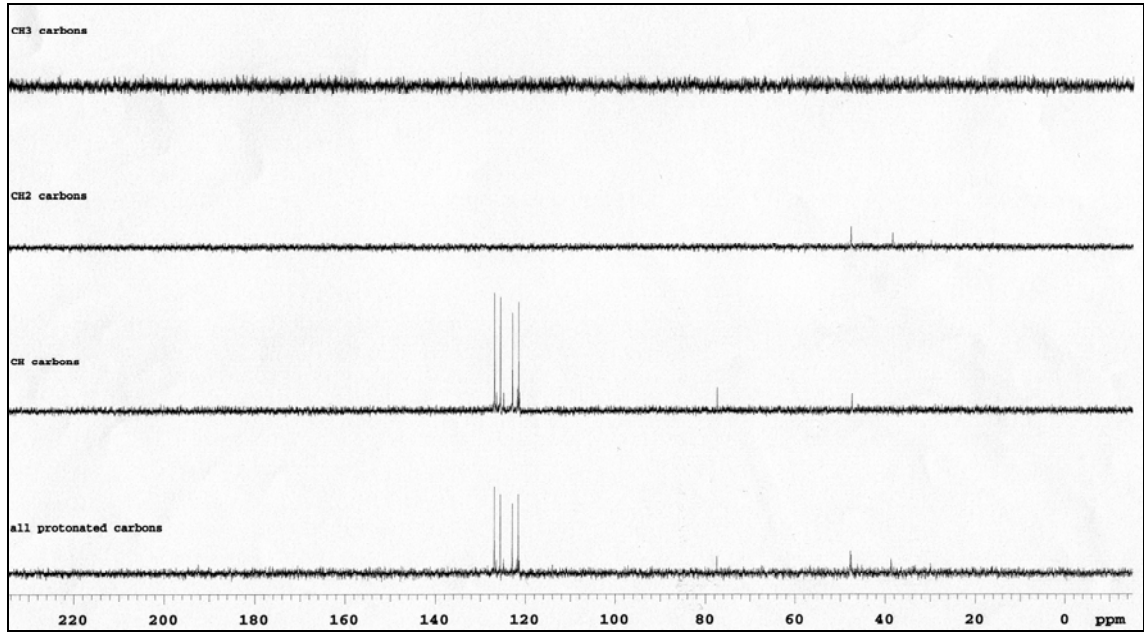


Şekil 5.10. Sentezlenen benzotiyazol türevi bileşiğin ^1H NMR spekturumu

Benzotiyozol türevi ürünün ^1H NMR spekturumunda δ 7.95-7.93 aralığında dublet pikler aromatik (4) nolu karbondaki CH protonunu, δ 7.79-7.76 aralığında dublet pikler aromatik (1) nolu karbondaki CH protonunu, δ 7.49-7.44 aralığında triplet pikler aromatik (3) nolu karbondaki CH protonunu ve δ 7.38-7.33 aralığında triplet pikler ise aromatik (2) nolu karbondaki CH protonunu göstermektedir. δ 4.81-4.64 aralığında multiple pikler (9) nolu karbondaki CH protonunu, δ 4.51-4.36 aralığında multiple pikler (10) nolu karbondaki CH_2 protonlarını ve δ 4.01-3.65 ppm aralığında multiple pikler ise (8) nolu karbondaki CH_2 protonlarını göstermektedir. Başlangıç maddesi olan 2-merkaptobenzotiyozol bileşiğinin ^1H NMR spektrumunda δ 11.83 ppm'de görülen singlet S-H piki ürüne ait ^1H NMR spektrumunda görülmemektedir.



Şekil 5.11. Sentezlenen benzotiyozol türevi bileşiğin ^{13}C NMR spektrumu



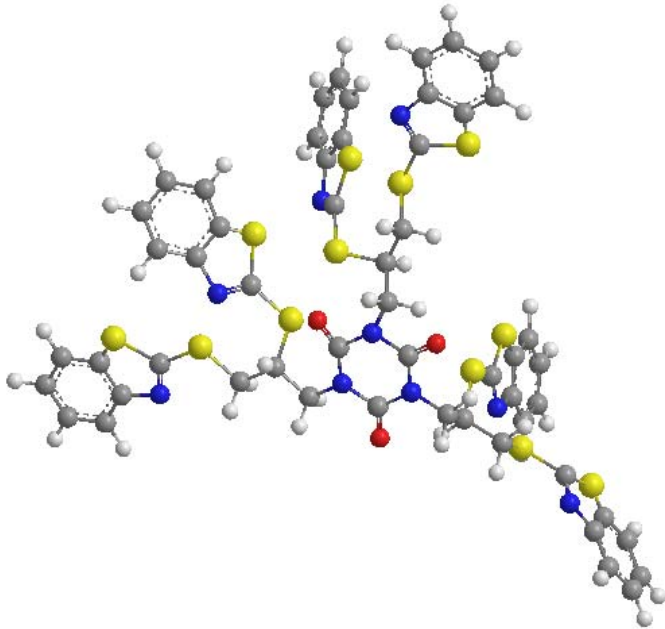
Şekil 5.12. Sentezlenen benzotiyazol türevi bileşiğin Dept NMR spektrumu

Tablo 5.2.'de verilen başlangıç maddelerine ve ürüne ait ^{13}C NMR spektrumlarındaki kaymalar ürünün oluştuğu kanısını güçlendirmektedir

Tablo5.2. Başlangıç maddeleri ve benzotiyazol türevi ürününün ^{13}C NMR spektrum değerleri

KARBON	^{13}C NMR	KARBON	^{13}C NMR	KARBON	^{13}C NMR
CH ₍₁₎	112.55	-	-	CH ₍₁₎	121.57
CH ₍₂₎	124.98	-	-	CH ₍₂₎	125.55
CH ₍₃₎	127.50	-	-	CH ₍₃₎	126.84
CH ₍₄₎	121.65	-	-	CH ₍₄₎	122.90
C ₍₅₎	130.22	-	-	C ₍₅₎	136.34
C ₍₆₎	140.45	-	-	C ₍₆₎	148.76
C ₍₇₎	191.08	-	-	C ₍₇₎	168.16
-	-	CH ₂₍₈₎	33.81	CH ₂₍₈₎	38.60
-	-	CH ₍₉₎	46.10	CH ₍₉₎	47.47
-	-	CH ₂₍₁₀₎	48.01	CH ₂₍₁₀₎	47.80
-	-	C ₍₁₁₎	148.79	C ₍₁₁₎	154.77

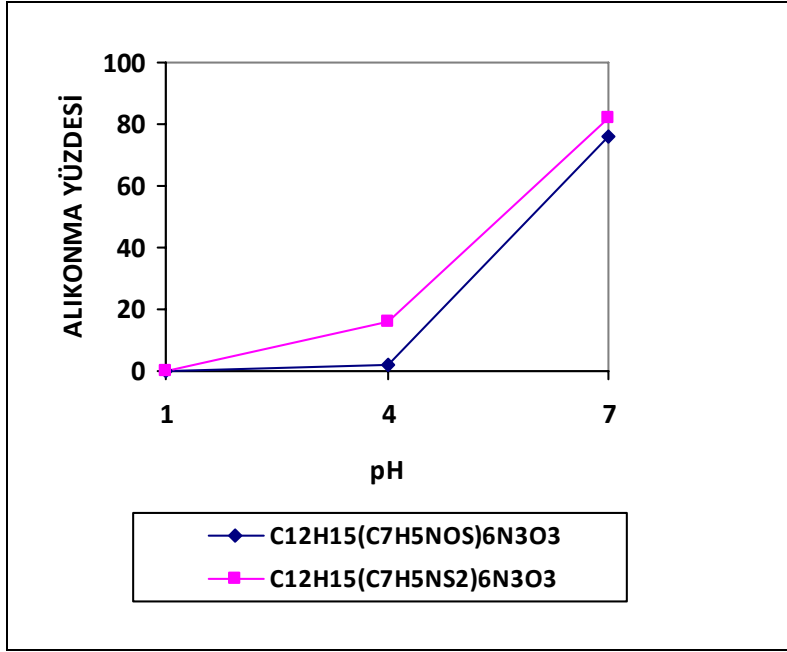
^{13}C NMR spektroskopisinde ürüne ait olan 11 tane karbon piki görülmektedir. Ürünün yapısına bakıldığında 4 tane kuarterner karbon olduğu bilinmektedir. Bu yüzden de alınan Dept spekturumunda beklendiği üzere 5 tane CH ve 2 tane CH_2 piki olduğu gözlenmektedir. Sentezlenen ürünün yapısı Şekil 5.13.'de verilmiştir. Her iki ürün için gerek IR spekturumları, gerekse NMR spektrumları incelendiğinde ürünlerde beklenen karakteristik piklerinin tümünün bulunduğu görülmektedir. Bu pikler deneylerde elde edilmesi amaçlanan tüm ürünlerde aynı bölgede çıkmıştır. Bu durum da istenilen ürünlerin oluştuğunu göstermektedir.



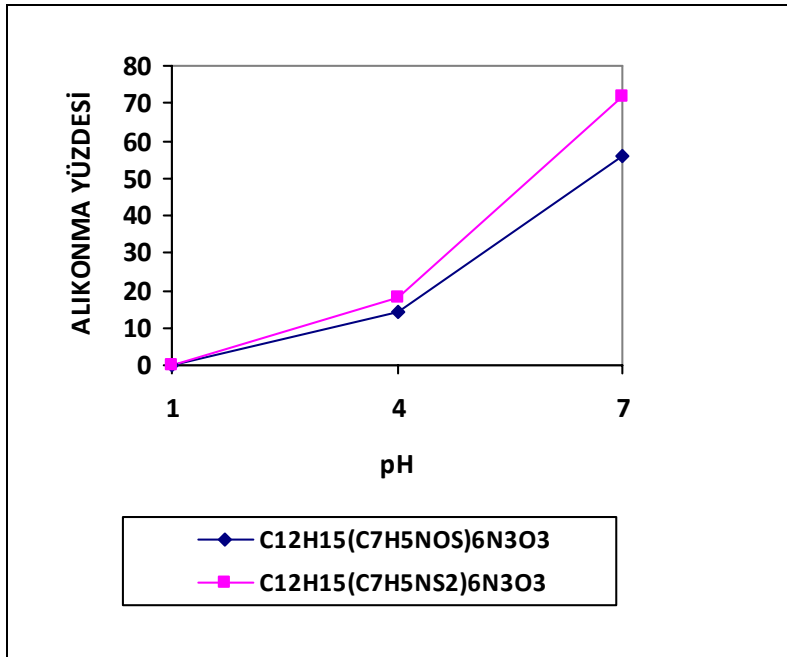
Şekil 5.13. Benzotiyazol türevi bileşiğin üç boyutlu gösterimi

5.3. Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Metal Ekstraksiyon Sonuçları

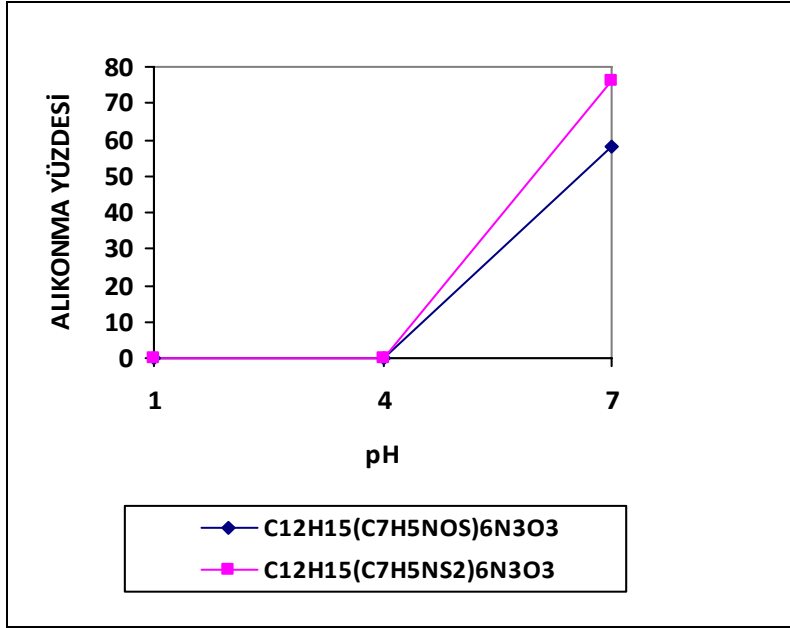
Çalışmada sadece pH 1, 4 ve 7'de denemeler yapılmıştır. Bunlar ile ilgili kurşun, kadmiyum, demir, çinko ve krom metallerinin alıkonma yüzdeleri ile pH arasındaki grafikler aşağıda verilmiştir.



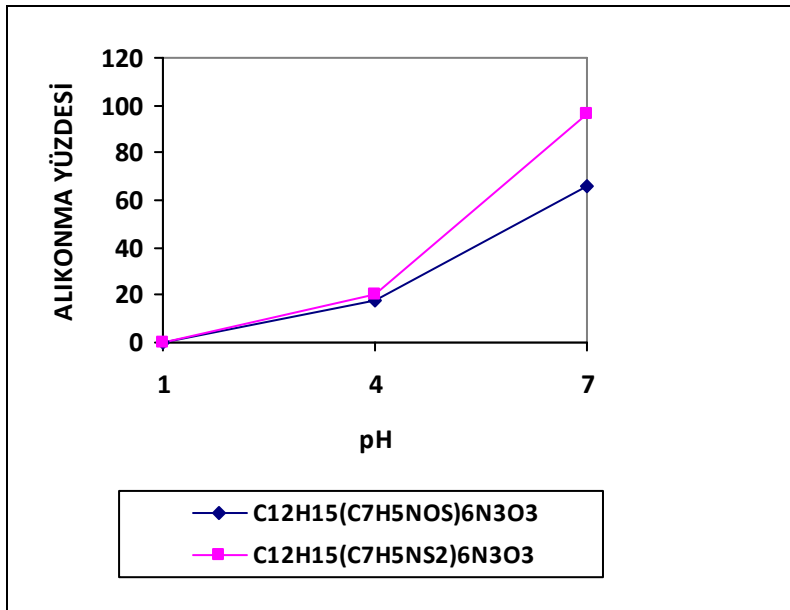
Şekil 5.14. Pb^{+2} iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği



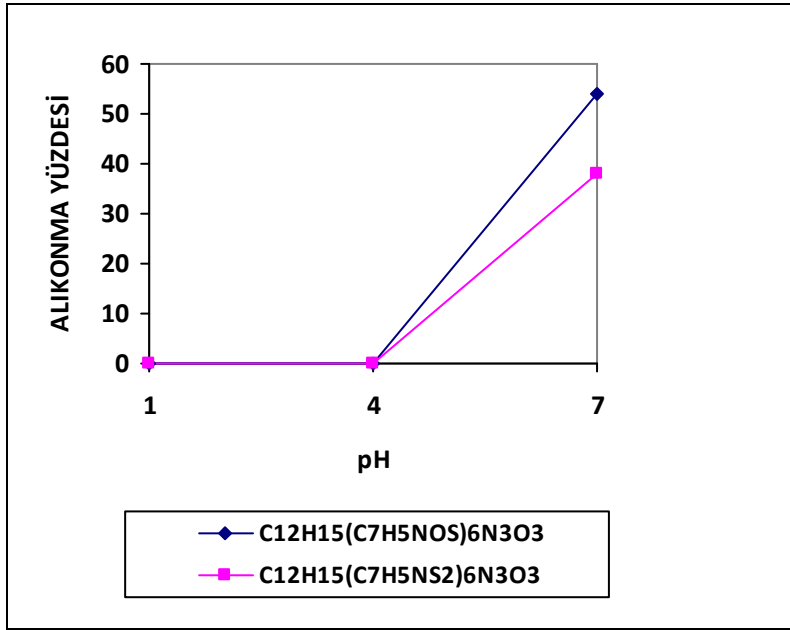
Şekil 5.15. Cd^{+2} iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği



Şekil 5.16. Fe^{+2} iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği



Şekil 5.17. Zn^{+2} iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği



Şekil 5.18. Cr^{+3} iyonu için alıkonma yüzdesi ile pH grafiği

Özellikle benzotiyazol türevi bileşik ortamdaki Zn^{+2} iyonunun tamamına yakını adsorplamıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin ağır metallerin ortamdan absorpsiyonu yeteneği oldukça yüksektir. Sonuçların daha tatmin edici olması açısından farklı pH'larda aynı denemeler gerçekleştirerek optimum pH bulunmalıdır. Bunun yanı sıra çalkalama süreleri elue edici asitler ve konsantrasyonları da ilave edilerek geliştirme denemeleridir. Denemelerin üç pH aralığı ve bir asit ile gerçekleştirildiği göz önüne alınırsa sentezlenen moleküller metal absorpsiyonu açısından umut verici moleküller olarak nitelendirilebilir ve adsorpladığı metali koparmakta çok zorlayıcı olmasında sentezlenen ürünlerin diğer pozitif özelliğidir.

5.4. Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevi Bileşiklerin Antimikrobik Özellikleri

Sentezlenen bileşikler *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* (gram pozitif), *Pseudomonas aeruginosa*, (gram negatif) ve *Candida albicans* (mantar) karşı test edildi. Bu bakteri ve mantara karşı direnci ölçüldü. Test edilen mikroorganizmaların MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu)'ları Tablo 5.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 5.3 Benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin farklı mikroorganizmalardaki MIC değerleri

Denenen kimyasal maddeler	Mikroorganizmalar için MİK değeri (µg/ml)			
	Staphylococcus aureus	Pseudomonas aeruginosa	Enterococcus faecalis	Candida albicans (disk fif.)
2-merkaptobenzoksazol	250	500	250	0
2-merkaptobenzotiyazol	125	500	250	10
1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion	1000	1000	1000	0
Benzoksazol türevi bileşik	1000	1000	1000	0
Benzotiyazol türevi bileşik	1000	1000	1000	7

Sonuçlar başlangıç maddeleri ve ürünlerin minimum inhibisyon konsantrasyonu değerleriyle karşılaştırıldı. 2-merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenzotiyazol ürünlere ve diğer başlangıç maddesi olan 1,3,5-tris(2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion'a göre bakterilere karşı antimikrobik aktivitesi daha yüksektir. Ancak benzotiyazol türevi bileşiğinin mantara karşı (*Candida albicans*) başlangıç maddesine göre daha etkili olduğu belirlenmiştir.

5.5. Tartışma

Bu çalışmada 2-merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenzotiyazol bileşikleri trietil amin ve 4-dimetil aminopiridin bazları kullanılarak 1,3,5-tris (2,3-dibromopropil)-1,3,5-triazin-2,4,6-trion bileşiği ile etanol ortamında reaksiyona sokulmuş ve iki yeni bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapıları IR ve ¹H, ¹³C ve Dept NMR spektroskopileri ile aydınlatılmıştır.

Literatürde 2-merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenzotiyazol bileşikleri ile yapılan çalışmalarda n-butillityum, N-benzil-trimetilammonium hidroksid, sodyum hidrid, sodyum bikarbonat, sodyum hidroksit, potasyum karbonat, 4-dimetilaminopiridin, trietil amin gibi birçok baz kullanılmıştır. Bu çalışmada da proton koparıcı baz olarak trietil amin ve 4-dimetilaminopiridin ayrı ayrı kullanılmış ancak bileşikler düşük verim ile elde edilmiş, baz olarak bu iki maddenin karışımı kullanıldığında ise kayda

değer verim artışı gözlenmiştir. Trietilamin ve 4-dimetilamino piridin beraber kullanıldığında birbirlerinin aktivitesini artırarak reaksiyonun verimini artırmışlardır.

Bu çalışmada sentezlenen benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşikler ilk kez tarafımızdan sentezlenmiş yeni bileşiklerdir. Bu bileşiklerin yapısında azot, kükürt ve oksijen gibi çok sayıda donör atom olması nedeniyle bu yeni bileşiklerin ağır metalleri (kurşun, kadmiyum, demir, çinko ve krom) tutabilme özellikleri pH 1, 4 ve 7 civarlarında incelenmiştir. Krom hariç diğer tüm metalleri özellikle nötr ortamda çok iyi şekilde adsorplamıştır. Absorpsiyonu gerçekleştirmek amacıyla “Batch (çalkalama)” metodu tercih edilmiştir. Diğer farklı metotlar kullanılarak, farklı pH’larda, farklı sıcaklıklarda, farklı çalkalama süreleri denenerek ve farklı asitler ile optimum ortam sağlandığı taktirde ağır metallerin tutulma yüzdeleri artacağı düşünülmektedir. Ayrıca adsorpladığı metali koparmakta çok zorlayıcı olması ve çok iyi tutması da sentezlenen ürünlerin diğer pozitif özelliğidir.

Sentezlediğimiz benzoksazol ve benzaotiyazol türevi bileşikler *Staphylococcus aureus* ve *Enterococcus faecalis* (gram pozitif), *Pseudomonas aeruginosa* (gram negatif) ve *Candida albicans* (mantar) karşı test edilmişlerdir. Bu bakteri ve mantara karşı MIC (Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu) değerleri incelenmiştir. Özellikle benzotiyazol türevi ürünün mantara karşı (*Candida albicans*) başlangıç maddesine göre daha etkili olduğu belirlenmiştir. Ürünlerin yapısı nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik adenin ve guanin bazlarının yapısal benzeri olduğu için, bu halka sistemini taşıyan türevlerin mikrobiyolojik aktiviteleri yüksektir. Bu nedenle sentezlediğimiz benzoksazol ve benzaotiyazol türevi bileşiklerin antiviral, antibakteriyel ve fungusidal aktivitelerinin de incelenmesi önemlidir.

KAYNAKLAR

- ABRAMOVITCH R.A., ALVERME G., BARTNIK R., DASSANAYAKE N.L., INBASEKARAN M.N., KATO S., 1981, Aryl Oxenium Ions. Generation from N- (Aryloxy) Pyridium Tetrafluoroborates and Reaction with Anisole and Benzonitrile. *J. Ame. Chem. Soc.*, 103: 4558-4565.
- AKBAY A., ÖREN İ., TEMİZ Ö., AKI-ŞENER E., YALÇIN İ., 2003, Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted-benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Research*, 53(4): 266-271.
- BHARI A., KALE N., 1967, Cyclization of Acid Chlorides by Polyphosphoric Acid. *Angew. Chem. Internat Edit.*, 6(12): 1086-1087.
- CRIMMINS MICHAEL T., DEBAILLIE AMY C., 2006, J. of The American Chemical Society, vol.128, p. 4936 – 4937.
- DESAI R.D., HUNTER R.F., KHALIDI R.K., 1934, The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds. Part V. Benzoxazoles. *J. Chem. Soc.*, 1186- 1190.
- DRYANSKA V., IVANOV C., 1980, Michael Condensation of 2-Benzylbenzoxoles. *Synthesis*, 317-318.
- DUNN G.L., ACTOR P., DIPASQUA V.J., 1966, Antiparasitic Agents. I. 2-(Nitroheterocyclic) benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, 9: 751-753.
- ECKSTEIN Z., HETNARSKI B., URBANSKI T., 1958, Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and -6-Halo- 2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2- mercaptobenzimidazoles and - 2-merkaptobenzoxazoles. *Przemyst. Chem.*, 37: 44-46, 160-161, Ref: CA: 52: 3239b, Ref: CA: 52: 13173d.
- EISAI CO., LTD. 1991, Patent: US5045552 A1.
- FOKKEN B., WOOSMANN D., BRAUNIGER H., PESEKE K., KRISTEN H., 1977, Beitrag zur Darstellung von Verbindungen mit Amidino- bzw. Amidoximstruktur. *Pharmazie*, 32(10): 566-569.
- HASKELL T. H., PETERSON F.E., WATSON D., PLESSAS N.R., CULBERTSON T., 1970, Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy. *J. Med. Chem.*, 13: 97-704.
- HAUGWITZ R.D., ANGEL R.G., JACOBS G.A., MAURER B.V., NARAYANAN V.L., CRUTHERS L.R., SZANTO J., 1982, Antiparasitic Agents. 5. Synthesis and Anthelmintic Activities of Novel 2-Heteroaromatic-substitutedisothiocyanatobenzoxazolesand Benzothiazoles. *J. Med. Chem.*, 25: 969-974.
- HEINDL 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 and Benzothiazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, 79: 427-429.

HÖLLJES E.L., WAGNER E.C., 1944, Some Reactions of Nitriles as Acid anammonides. *J. Org. Chem.*, 9: 31-49.

KATRITZKY A.R., SINGH S.K., 2003, Microwave-Assisted Heterocyclic Synthesis. *Arkivoc*, (xiii)68-86.

KOWA COMPANY, LTD., 2005, Patent: US6849647 B1.

KRAATZ U., GALLENKAMP B., MARHOLD A., WOLFRIM P. ANDERSCH W., ERDELEN C., TURBERG A., HANSEN O., HARDER A., 2003, Patent: US2003/187259 A1.

KUMAR R. V., KUMAR, KOTHA V. S., GOPAL K.R., 2005, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, vol.42, p.153-156.

LADENBURG A., 1876, Derivate des Orthotoluidins. *Ber.*, 9: 1525-1530.

MAHMOUD A.M., EL-EZBAWY S.R., ABDELWAHAP A.A., EL-SHERIEF H.A., 1982, Synthesis of Some New Aryl- and Aralkylmercaptobenzoxazoles, benzimidazoles and benzothiazoles of Biological Interest. *Acta Pharm. Jugosl.*, 32: 45-51, Ref: CA: 97: 6219c.

MAKHIJA M.T., KASLIWAL R.T., KULKARNI V.M., NEAMATI N., 2004, Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol.12, p.2317-2334.

MARCOS-FERNANDEZ A., LOZANO A.E., ABAJO J., CAMPA, J., 2001, Novel Aromatic Polyamides with 1,3-Benzoxazole Groups in the Main Chain. 1. Polymers Derived from 2-(4-Carboxyphenyl)benzoxazole-5- and 6-Carboxylic Acids. Synthesis and Characterization. *Polymer*, 42: 7933-7941.

MESHARAM H.M., REDDY B. C., GOUND P.R., 2009, Synthetic Communications, vol.39, p.2297 - 2303.

MUSSER J.H., KUBRAK D.M., CHANG J., DIZIO S.M., HITE M., HAND J.M., LEWIS A.J., 1987, Leukotriene D4 Antagonists 5-Lipoxygenase Inhibitors. Synthesis of benzoheterocyclic ((methoxyphenyl)amino) oxoalkanoic acid esters. *J. Med. Chem.*30: 400-405.

ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION, 1993, Patent: US5215987 A1.

PALMER P.J., WARD R.J., WARRINGTON J.V., 1971, Antimicrobials. 2 Substituted benzothiazolyl benzylamines and Related Compounds. *J. Med. Chem.*, 14(12): 1226- 1227.

PARDAL A.C., RAMOS S.S., SANTOS P.F., REIS L.V., ALMEIDA P., 2002, *Molecules*, 7: 320-330.

PIANKA N., 1968, Studies in Fungi Toxicity. VII. Fungicidal Activity of certain Ethylenes and Heterocyclic Compounds Substituted with the 2,4-Dinitrophenylthio Group. *J. Sci.Food Agr.*, 19: 507-512.

RASH F.H., SWANSON C.E., 1970, 2-Substituted-benzoxazoles. Ger. Offen 1, 939, 072, 05 Feb, Ref: CA: 72: 121510m.

REYNOLDS M.B., DELUCA M.R., KERWIN S.M., 1999, The Novel Bis(benzoxazole) Cytotoxic Natural Product UK-1 is A Magnesium Ion-Dependent DNA Binding Agent and Inhibitor of Human Topoisomerase II. *Bioorg. Chem.*, 27: 326-337.

SADASIVASHANKAR M., REDDY Y.D., CHARYA M., REDDY S.M., 1985, Antifungal and Antibacterial Activity of Some Substituted-benzoxazoles, Part I. *IndianPhytopathol*, 37(2): 366-367, Ref: CA: 130: 3514b.

SCHULZE W., GUTSCHE W., JUNGSTAND W., 1965, Zusammenhänge zwischen Chemischer Struktur und Biologischer Wirksamkeit bei Azomethinen mit Stickstoffgruppen am Ehrlich-Ascitestumor der weissen Maus. *Arzneim. Forsch.*, 15(10): 1235-1238.

SILVA EDUARDA M.P., PYE R.J., CARDIN C., HARWOOD L.M., 2010, Synlett, Vol. 4 p.509 - 513

SUN L.Q., CHEN J., BRUCE M., DESKUS J.A., EPPERSON J.R., TAKAKI K., JOHNSON G., IBEN L., MAHLE C.D., RYAN, E., Xu C., 2004, Synthesis and Structure–Activity Relationship of Novel Benzoxazole Derivatives as Melatonin Receptor Agonists. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 14: 3799–3802.

SYCHEVA T.P., KISELEVA I.D., SHCHUKINA M.N., 1967, Compounds with Potential Antitubercular Activity XIV. Benzoxazol-2-yl Hydrazines, *Khim. Geterotsykl. Soedin.*, 1: 43-47.

YAMATO M., TAKEUCHI Y., HATTORI K., HASHIGAKI K., 1984, A New Method for the Preparation of 2-(Alkylamino)benzoxazoles and 2-(alkylamino)benzoxazolines. *Chem. Pharm. Bull.*, 32(8): 3053-3060.

WAGNER G., EPPNER B., 1980, Synthesis of 2-(4-Amidinophenyl)benzofuran, -Benzoxazole and -Benzothiazole as well as of 2-(4-Amidinophenyl)benzoxazole. *Pharmazie*, 35: 285-288.

WANG H., GUO X.Q., ZHONG R., HOU X.F., 2009, Journal of Organometallic Chemistry, vol. 694, p.1567 – 1570.

WINKELMANN E., RAETHER W., SINHANAY A., 1978, A Chemotherapeutically Active Nitro Compounds. *Arzneim. Forsch.*, 28(1): 351-366.

WITKOP B., PATRICK J.B., 1952, Acid- and Base- Catalyzed Rearrangements of A Ring-Chain Tautomeric Ozonide, *J. Ame. Chem. Soc.*, 74: 3861-3866.

WILLIAMS D.R.; CORTEZ S.G., BOGEN S.L., ROJAS C.M., 2000, Angewandte Chemie, International Edition, vol.39, p.4612 – 4615.

ZENECA LTD., 1995, Patent: US5451594 A1.

ÖZGEÇMİŞ

Adı – Soyadı: Özgür PELİNDAĞ

Doğum yeri: EDİRNE

Doğum yılı: 1980

Medeni hali: Evli

Eğitim ve Akademik Durumu

Lise: Edirne I. Murat Lisesi

Lisans: 1998 – 2002 Eskişehir Osman Gazi Üniversitesi. Fen Edebiyat Fakültesi,
Kimya Bölümü

Yabancı dil: İngilizce