T.C.

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

2-MERKAPTOBENZOKSAZOL, 2-MERKAPTOBENZOTİYAZOL VE 2-MERKAPTOBENZİMİDAZOLÜN TÜREVLENDİRİLMESİ ve METAL KOMPLEKSLERİNİN OLUŞTURULMASI

BERFE YILDIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

YRD. DOÇ. DR. MURAT TÜRKYILMAZ

EDİRNE 2013

2-MERKAPTOBENZOKSAZOL, 2-MERKAPTOBENZOTİYAZOL VE 2-MERKAPTOBENZİMİDAZOLÜNTÜREVLENDİRİLMESİ ve METAL KOMPLEKSLERİNİN OLUŞTURULMASI

BERFE YILDIZ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANA BİLİM DALI

2013

TRAKYA ÜNİVERSİTESİ

FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı

Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN

Fen Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylarım.

Prof. Dr. Ayten SAĞIROĞLU

Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımca (tarafımızca) okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ

Tez Danışmanı

Bu tez, tarafımızca okunmuş, kapsam ve niteliği açısından Kimya Anabilim Dalında bir Yüksek lisans tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri İmza

Yrd. Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ

Tarih: 08/07/2013

T.Ü.FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

ANORGANİK KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI

DOĞRULUK BEYANI

İlgili tezin akademik ve etik kurallara uygun olarak yazıldığını ve kullanılan tüm literatür bilgilerinin kaynak gösterilerek ilgili tezde yer aldığını beyan ederim.

08/ 07/2013

Berfe YILDIZ

Yüksek Lisans Tezi

2-Merkaptobenzoksazol, 2-Merkaptobenzotiyazol ve 2-Merkaptobenzimidazol Bileşiklerinin Türevlendirilmesi ve Metal Komplekslerinin Oluşturulması

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Benzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol bileşiklerinin birçok kematerapötik etkisi olduğundan dolayı, bu bileşiklerle çalışmayı hedefledik. 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol bileşiklerini dibromobütan türevleri ile reaksiyona sokarak yeni 9 yeni bileşik sentezledik. Bu bileşiklerin ATR, ^{13}Cve ^{1}H NMR spektrumlarını alarak, yapıları kanıtlamaya çalıştık. Daha sonra elde edilen ligantlardan 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan, 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan ve 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan kompleks sentezinde ve metal ekstraksiyon testlerinde kullandık. Metal komplekslerinde $PdCl_4$ kullanılmıştır. Metal komplekslerin doğrulanması amacıyla TG; metal ekstraksiyon testlerinin yorumlanmasında AAS cihazlarından faydalanılmıştır. Bunlara ek olarak tüm ligantlar üzerinde biyolojik aktivite, çeşitli bakteri ve mantarlarda bakılmıştır.

Yıl : 2013

Sayfa Sayısı : 98

Anahtar Kelimeler : 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol, 2-merkaptobenzimidazol, dibromobütan, Paladyum Klorür.

Master's DegreeThesis

Sythnesis of 2-Mercaptobenzoxazole, 2-Mercaptobenzothiazole and 2-Mercaptobenzimidazole Derivates and ConstituteTheseMolecules' Metal Complexes

Trakya UniversityInstitute of Natural Sciences

The Main Branch of Chemistry

ABSTRACT

Forhavinglots of chemotherapeuticeffects, weaimedforworking onbenzoxazole, benzothiazoleandbenzimidazolederivates. 2-Mercaptobenzoxazole, 2-Mercaptobenzothiazole and 2-Mercaptobenzimidazole wererivatedwithdibromobutanederivatesandgave us 9 newcompounds. WetriedtoexplaintheirstuructureswithATR, ^{13}Cve ^{1}H NMR. Afterthatweused 1,4-bis(benzoxazole-2-ylthio)butane, 1,4-bis(benzothiazole-2-ylthio)butane ve 1,4-bis((1H-benzimidazole-2-yl)thio)butaneforcomplexsynthesisand metal extractiontests. $PdCl_4$ wasusedfor metal complexes. Proving metal complexes TG, AAS wasusedforexplaining metal extractiontests. Inaddition; allligandsweretestedforbiologicactivity.

Year : 2013

PageNumber : 98

Keywords : 2-Mercaptobenzoxazole, 2-Mercaptobenzothiazole, 2-Mercaptobenzimidazole,dibromobutane, PalladiumChloride.

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince hiçbir zaman ilgisini ve bilgisini esirgemeden her türlü sıkıntı ve zorlukta çözüm yolları bulmamda bana yardımcı olan tez danışmanım, saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ'a

Laboratuvarda ve tez çalışmalarımda tecrübelerinden yararlandığım bilgi ve zamanını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. H.R. Ferhat KARABULUT'a

İhtiyacım olduğunda gerekli laboratuvar ekipmanını ve fikirlerini bendenesirgemeyen Fatih Üniversitesi, Kimya Bölümündeki, Prof. Dr. Naz Mohammed AGH ATABAY'a, saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmalarım boyunca organik sentezde yardımcı olan laboratuvar arkadaşım Onur GÖKSU ve analitik tayinlerde yardımını esirgemeyen Mümin Şentürk'e teşekkürlerimi sunarım. Son olarak maddi manevi desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Sayfa

İÇİNDEKİLER **i**

SEMBOLLER **v**

ŞEKİLLER DİZİNİ **vi**

TABLOLAR DİZİNİ **xi**

BÖLÜM 1 **1**

1. GİRİŞ **1**

BÖLÜM 2 **2**

2. GENEL BİLGİLER **2**

2.1 Benzoksazol ve Türevleri **2**

2.2 2-merkaptobenzoksazol Özellikleri ve Elde Yöntemleri **4**

2.2.1. 2-Merkaptobenzoksazol Elde Yöntemleri **5**

2.2.2 2-Merkaptobenzoksazol Bileşiğinin Verdiği Reaksiyonlar **6**

2.3 Benzotiyazol ve Türevleri **8**

2.4 2-Merkaptobenzotiyazol Özellikleri ve Elde Yöntemleri **10**

2.4.1 2-Merkaptobenzotiyazol Elde Yöntemleri **10**

2.4.2 2-Merkaptobenzotiyazol Bileşiğinin Verdiği Reaksiyonlar **11**

2.5 Benzimidazol ve Türevleri **13**

2.6 2-Merkaptobenzimidazol Özellikleri ve Elde Yöntemleri **15**

2.6.1.1 2-Merkaptobenzimidazol Elde Yöntemleri **16**

2.6.2 2-Merkaptobenzimidazol Bileşiğinin Verdiği Reaksiyonlar **17**

BÖLÜM 3 **18**

3. 2-Merkaptobenzotiyazol, 2-Merkaptobenzotiyazol, 2-Merkaptobenzimidazol Bileşiklerinin Kemoterapötik Etkileri **18**

3.1. Antibakteriyel Etki **19**

3.2. Antifungal Etki **24**

3.3. Antihelmentik Etki **27**

3.4. Antitümör Etki **29**

3.5. Antiviral Etki **31**

BÖLÜM 4 **35**

4. MATERYALLER **35**

4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler **35**

4.2. Kullanılan Cihazlar **36**

BÖLÜM 5 **37**

5.DENEYSEL KISIM **37**

5.1. L_1-L_9 Arası Ligant Sentezi **37**

5.1.1. 1,4 bis-(benzoksazol-2-iltiyo)Bütan (L_1) **37**

5.1.2. 1,2 bis-(benzoksazol-2-iltiyo)Bütan (L_2) **38**

5.1.3. 2,3 bis-(benzoksazol-2-iltiyo)Bütan (L_3) **38**

5.1.4. 1,4 bis-(benzotiyazol2-iltiyo)Bütan (L_4) **39**

5.1.5. 1,2 bis-(benzotiyazol2-iltiyo)Bütan (L_5) **39**

5.1.6. 2,3 bis-(benzotiyazol2-iltiyo)Bütan (L_6) **40**

5.1.7. 1,4 bis-((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)Bütan (L_7) **40**

5.1.8. 1,2 bis-((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)Bütan (L_8) **41**

5.1.9. 2,3 bis-((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)Bütan (L_9) **41**

5.2. Metal Ligant Kompleks Sentezi **42**

5.3. Ligantların Metal Ekstraksiyonu **42**

BÖLÜM 6 **44**

6.SONUÇLAIN TARTIŞMALAR **44**

6.1. Ligantların İncelenmesi **44**

6.1.1. 1,4 bis-(benzoksazol-2-iltiyo)Bütan (L_1)
Elde Sonuçları **44**

6.1.2. 1,2 bis-(benzoksazol-2-iltiyo)Bütan (L_2)
Elde Sonuçları **46**

6.1.3.2,3 bis-(benzoksazol-2-iltiyo)Bütan (L_3)
Elde Sonuçları **52**

6.1.4. 1,4 bis-(benzotiyazol2-iltiyo)Bütan (L_4)
Elde Sonuçları **56**

6.1.5.1,2 bis-(benzotiyazol2-iltiyo)Bütan (L_5)
Elde Sonuçları **60**

6.1.6. 2,3 bis-(benzotiyazol2-iltiyo)Bütan (L_6)
Elde Sonuçları **64**

6.1.7. 1,4 bis-((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)Bütan (L_7)
Elde Sonuçları **68**

6.1.8. 1,2 bis-((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)Bütan (L_8)
Elde Sonuçları **72**

6.1.9. 2,3 bis-((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)Bütan (L_9)
Elde Sonuçları **76**

6.2. Komplekslerin İncelenmesi **80**

6.2.1.1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan Kompleksinin İncelenmesi **80**

6.2.2.1,4 bis-(benzotiyazol2-iltiyo)bütan Komplekslerinin İncelenmesi **82**

6.2.3. 1,4 bis-((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan Komplekslerinin İncelenmesi **83**

6.3. Ligantların Metal Ekstraksiyon Sonuçları **86**

6.4 Ligantların Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi **89**

6.5 Tartışma **90**

KAYNAKLAR **96**

ÖZGEÇMİŞ **97**

SEMBOLLER

DMSO	Dimetilsülfoksit
IR	İnfrared
MIC	Minimum İnhibisyon Konsantrasyonu
ATTC	Amerikan Tipi KültürKolleksiyonu
NCCLS	NationalCommitteeforClinicalLaboratoryStandards
¢	Kimyasal kayma
MeOH	Metanol
m	Multiplet
s	Singlet
t	Triplet
d	Dublet
NMR	Nükleer magnetikrezonans
M	Metal
L	Ligant

ŞEKİLLER DİZİNİ **Sayfa No**

Şekil 2.1 Benzoksazol 2

Şekil 2.2 Benzoksazol Sentezi 3

Şekil 2.3 Benzoksazol Sentezi 3

Şekil 2.4 2-Alkoksibenzoksazol Eldesi 4

Şekil 2.5 2-merkaptobenzoksazol 4

Şekil 2.6 2-Merkaptobenzoksazolün Tautomerisi 4

Şekil 2.7 2-Merkaptobenzoksazol eldesi 5

Şekil 2.8 PMPA ve PPSE katalizörlüğü yardımıyla 2-merkaptobenzoksazol eldesi 5

Şekil 2.9 PPSE ve PPE yapıları 6

Şekil 2.10 Kowa şirketinin sentezlediği bileşik 6

Şekil 2.11 Özkay ve Arkadaşları tarafından sentezlenen bileşik 7

Şekil 2.12 2-Merkaptobenzoksazolün alkillenmesi 7

Şekil 2.13 2-Merkaptobenzoksazolün türevlendirilmesi 8

Şekil 2.14 Benzotiyazol 8

Şekil 2.15 Benzotiyazollerinaminofenol ile reaksiyonları 8

Şekil 2.16 Benzotiyazoleldesi 9

Şekil 2.17 Halkalanma reaksiyonuyla benzotiyazoleldesi 9

Şekil 2.18 2-Merkaptobenzotiyazol 10

Şekil 2.19. Benzotiyazolüntautomeri 10

Şekil 2.20. İminoesterlerden 2-merkaptobenzotiyazol sentezi 10

Şekil 2.21. 2-Merkaptobenzotiyazol sentezi 11

Şekil 2.22. Anilinden 2-merkaptobenzotiyazol sentezi 11

Şekil 2.23 Kowaşirketirin 2-merkaptobenzotiyazolü kullanımı 11

Şekil2.24 2-Merkaptobenzotiyazolün türevlendirilmesi 12

Şekil 2.25. 2-Merkaptobenzotiyazolün kenetleme reaksiyonu 12

Şekil 2.26. 2-Merkaptobenzotiyazolün özel reaktiflerle sentezlenmesi 13

Şekil 2.27. 2-Merkaptobenzotiyazolün alkillenmesi 13

Şekil 2.28 Benzimidazol 13

Şekil 2.29. Phillips yöntemi 14

Şekil 2.30. 1-1[H-Benzoimidazol-2il]-etanontiyosemikarbazon ligantının,Ni(II) Co(III), Zn(II) metal iyonları ile verdiği kompleksler. 15

Şekil 2.31 2-Merkaptobenzoimidazol 15

Şekil 2.32 2-Merkaptobenzimidazolün tautomerleşmesi 16

Şekil 2.33. 2-Merkaptobenzimidazol eldesindeorto-anilinlerin kullanılması 16

Şekil 2.34 2-Merkaptobenzimidazolün eldesi 17

Şekil 2.35 2-Merkaptobenzimidazolün çeşitli alilhalojenürlerle türevlendirilmesi 17

Şekil 2.36 2-Merkaptobenzimidazolün urasil ile reaksiyonu 17

Şekil 3.1 Benzoksazol (a) adenin (b) guanin (c) benzimidazol (d) benzotiyazol (e) oksazolopiridin (f). 19

Şekil 3.2 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevleri. 21

Şekil 3.3 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevi. 21

Şekil 3.5 Benzoksazol türevi bileşiğin verdiği metal kompleks reaksiyonu. 23

Şekil 3.6 N-(2-((benzo[d]tiazol-2-il imino)metill)fenil)asetamid türevleri. 23

Şekil 3.7 Oluşan ligantın metal ile etkileşimi. 24

Şekil 3.8. Antifungal aktivite gösteren benzoksazol türevleri. 26

Şekil 3.9. 3-[2-(benzoksazol-2-il)etil]-5-etil-6- metilpiridin-2(1H)-on L-696-229. 32

Şekil 6.1 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1)'in elde mekanizması 45

Şekil 6.2 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1) ait ATR spektrumu 45

Şekil 6.3 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1) ait ^{1}H NMR spektrumu 46

Şekil 6.4 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1) ait ^{13}C NMR spektrumu 47

Şekil 6.5 1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2)'nin elde mekanizması 48

Şekil 6.6 1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2) ait ATR spektrumu 49

Şekil 6.7 1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2) ait ^{1}H NMR spektrumu 50

Şekil 6.8 1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2) ait ^{13}C NMR spektrumu 51

Şekil 6.9 2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3)'ün elde mekanizması 53

Şekil 6.10 2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3) ait ATR spektrumu 53

Şekil 6.11 2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3) ait ^{1}H NMR spektrumu 54

Şekil 6.12 2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3) ait ^{13}C NMR spektrumu 55

Şekil 6.13 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4)'ın elde mekanizması 56

Şekil 6.14 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4) ait ATR spektrumu 57

Şekil 6.15 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4) ait ^{1}H NMR spektrumu 58

Şekil 6.16 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4) ait ^{13}C NMR spektrumu 59

Şekil 6.17 1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5)'in elde mekanizması 60

Şekil 6.18 1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5) ait ATR spektrumu 61

Şekil 6.19 1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5) ait ^1H NMR spektrumu 62

Şekil 6.20 1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5) ait ^{13}C NMR spektrumu 63

Şekil 6.21 2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6)'nın elde mekanizması 64

Şekil 6.22 2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6) ait ATR spektrumu 65

Şekil 6.23 2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6) ait ^1H NMR spektrumu 66

Şekil 6.24 2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6) ait ^{13}C NMR spektrumu 67

Şekil6.25 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)'nin elde mekanizması 68

Şekil 6.26 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)'ye ait ATR spektrumu 69

Şekil 6.27 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)'ye ait ^1H NMR spektrumu 70

Şekil 6.28 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)'ye ait ^1H NMR spektrumu 71

Şekil 6.29 1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8)'in elde mekanizması 72

Şekil 6.30 1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8)'e ait ATR spektrumu 73

Şekil 6.31 1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8)'e ait ^1H NMR spektrumu 74

Şekil 6.32 1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8)'e Ait ^{13}C NMR spektrumu 75

Şekil 6.33 2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9)'ın elde mekanizması 77

Şekil 6.34 2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9)'e ait ATR spektrumu 77

Şekil 6.35 2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9)'e ait ^1H NMR spektrumu 78

Şekil 6.36 2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9)'e ait ^{13}C NMR spektrumu 79

Şekil 6.37 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan kompleksine ait TG spektrumu 80

Şekil 6.38 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan kompleksinin yapısı 81

Şekil 6.39 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan kompleksine ait TG spektrumu 82

Şekil 6.40. 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan kompleksinin yapısı 82

Şekil 6.41 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütankompleksine ait TG spektrumu 84

Şekil 6.42.1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütankompleksinin yapısı 84

TABLOLAR DİZİNİ **Sayfa No**

Tablo 3.1 Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri. 20

Tablo 3.2 6-amino-2-alkilbenzoksazol türevleri. 22

Tablo 3.3. Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler. 25

Tablo 3.4Antihelmentik etkili bileşikler. 27

Tablo 3.5Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri. 28

Tablo 3.6Antitümör etkisi incelenen N-((*p*-bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil) formimidoilbenzoksazol ve benzotiyazol yapıları. 30

Tablo 3.7Benzoksazol ve analogu yapısındaki antiviral etkili bileşikler. 31

Tablo 3.8Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı in vitroantiviral etkileri. 33

Tablo 5.1. AAS ölçümlerinde çalışılan dalga boyları ve slit genişlikleri 42

Tablo 6.1. LigantlarınpH 3,5, 7 ve 9 Civarındaki Metal Tutma Değerleri(mg/kg) 85

Tablo 6.2. Cu Metalinin Ligantlar Tarafından Tutulma Kapasitesi 86

Tablo 6.3. Cd Metalinin Ligantlar tarafından Tutulma Kapasitesi 86

Tablo 6.4. Pb Metalinin Ligantlar tarafından Tutulma Kapasitesi 87

Tablo 6.5. Zn Metalinin Ligantlar tarafından Tutulma Kapasitesi 87

Tablo 6.6.L_1-L_9 Arası Ligantlarının Invitro Antimikrobiyal Aktivitesi 89

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Birçok heterohalkalı bileşik, doğal ürünlerin yapısında yer alır. Endüstride, teknolojide ve biyolojik süreçlerde çok önemli işlevlere sahiptir. Heterohalkalı bileşiklerin yapıları, sentezleri ve özellikleri hakkında temel bilgi sağlamak, bu bileşiklerin işlevlerinin anlaşılmasına yardımcı olur ve bu yapılarla ilişkili materyal ve tasarımlarının gerçekleştirilmesine olanak sağlar. Özellikle ilaç ve boya sanayinde kullanılmaları, ayrıca birçoğunun sentetik olarak elde edilmeleri önemlerini daha da arttırmıştır.

Heterohalkalı bileşiklerin güçlü mikrobiyolojik etkiye sahiptir. Benzoksazol ve benzotiyazol 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 benzotiyazol türevleri antiviral, antibakteriyel ve fungusidal aktiviteye sahip oldukları için büyük ilgi alanına sahip bileşiklerdir.

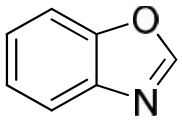
Kimya, besin, tekstil, kâğıt ve deri gibi çeşitli endüstrileri içeren fabrikaların atık suları göl, deniz, akarsu gibi suları kirleten en önemli nedenlerden biri gelmiştir. Çevre kirlenmesi, canlıların sağlığı ve teknolojik önemleri göz önüne alındığında, metallerin sulu ortamdan uzaklaştırılması gerekmektedir. Heterohalkalı bileşikler kavitelerine göre metal tutabilme özelliği gösterirler. Özellikle azot, oksijen ve kükürt atomlarını içeren; benzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol türevlendirilerek ağır metalleri tutabilen absorban maddeler olabileceği düşünülmektedir. Buda suların veya toprağın temizlenmesinde kullanabilir. Ayrıca hetero donör atomlu ligandlar, birçok potansiyel donör merkezine sahip olduklarından ve biyomoleküllere bağlanabilme özelliklerinden dolayı çeşitli metal iyonlarına koordine olabilmektedirler.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

2.1.Benzoksazol ve Türevleri

Benzoksazol, benzen halkasıyla, iki adet hetero atom içeren beşli bir halkadan meydana gelmektedir. Kapalı formülü C_7H_5NO dur. Moleküler kütlesi 119.12g/mol dür. Beyaz-açık yeşil renklidir. Oda sıcaklığında sıvıdır. Su içinde çözünürlüğü yoktur.



Şekil 2.1. Benzoksazol

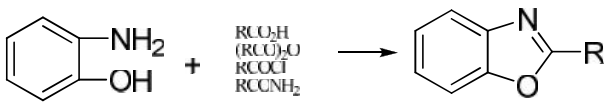
Basit benzoksazoller oda sıcaklığında sıvıdırlar fakat bu sınıfın pek çok üyesi iyi kristallenmiş katılardır. Benzoksazollerin termal kararlılığı fazladır. Pek çok sayıda benzoksazolün UV spektrumu kaydedilmiştir. Bazı benzoksazoller çözelti içerisinde fluoresans özellik gösterirler.

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.

Benzoksazoller zayıf bazlardır ve kararsız olma eğiliminde oldukları için büyük çoğunluğu kristalli tuzlardır. Benzoksazol ve 2-metilbenzoksazol sulu asit

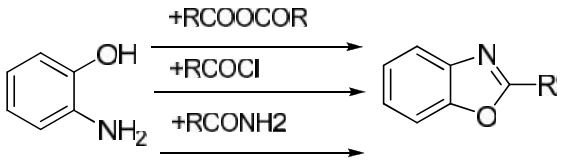
içerisinde çözünür. Benzoksazol ve naftalin(l,2)oksazol, civa klorür ile (1:1) oranında katılırlar. 2-metilbenzoksazol kalsiyum klorürle kompleks verir. Çoğu benzoksazollerin kuaterner tuzları hazırlanmıştır. Benzoksazol metil iyodür ile 100-120° de metilyodürü verir. Sonra ortama metanol ilavesi ile o-hidroksifeniltrimetilamonyum iyodürü ürün olarak verir[1].

Genel prosedürü, 2-aminofenoller ile karboksilik asitler, asit klorürleri, asit anhidritleri veya amitler gibi diğer türevlerinin ısıtılmasını içermektedir.



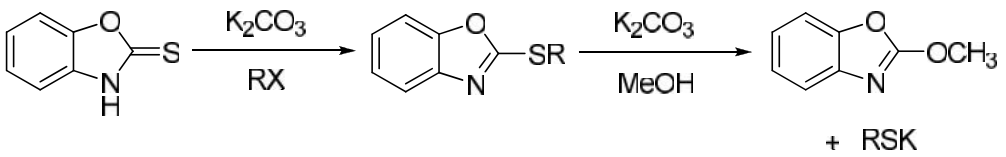
Şekil 2.2. Benzoksazol Sentezi

Benzoksazol halkasını sentezlemek amacıyla 1876 yılında Ladenburg 2-aminofenol ve asit anhidritlerini kullanmıştır [2]. Asit anhidritler dışında amidler [3] ve açil klorürler[4]de kullanılarak benzoksazol halka sistemi elde edilmiştir.



Şekil 2.3. Benzoksazol Sentezi

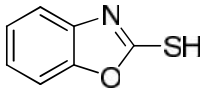
Yamato ve arkadaşları, benzoksazolin-2-tiyon'dan hareketle bu bileşiği dimetilformamid içinde alkil halojenürlerle ve potasyum karbonatla reaksiyona sokarak 2- alkiltiyobenzoksazolleri elde etmiş, bu yapıyı metanol içinde potasyum karbonatla reaksiyona sokarak da 2-alkoksibenzoksazol yapısını elde etmişlerdir [5].



Şekil 2.4.2-alkoksibenzoksazol eldesi

2.2. 2-Merkaptobenzoksazol Özellikleri ve Elde Yöntemleri

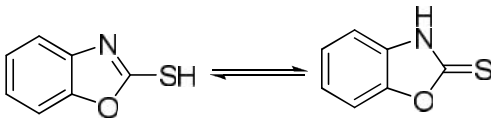
Kapalı formülü C_7H_5NOS olan 2-merkaptobenzoksazoldür. Yapısında benzen ve 5li halkanın içinde oksijen ve azot atomlarını bulundurur.



Şekil 2.5. 2-merkaptobenzoksazol

Bileşiğin isminin "2" ile başlaması merkapto bağının konumundan ileri gelen bir özelliktir. C-SH bağı 2 konumunda yer aldığı için bileşiğe "2-Merkapto" denilmiştir. UIPAC ismi benzoksazol-2-tiyoldür. Moleküler ağırlığı 151.18 g/mol dür. Erime noktası 189-192^oC dir.

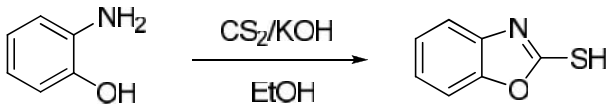
2-Pozisyonunda bir heteroatom taşıyan benzoksazoller tautomerleşebilirler.



Şekil 2.6.2-Merkaptobenzoksazolün tautomerisi

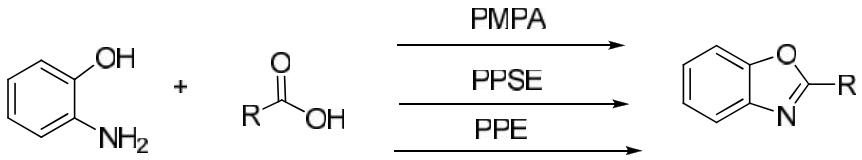
2.2.1. 2-Merkaptobenzoksazol Elde Yöntemleri

Araştırmacılar 2-merkaptobenzoksazol sentezi için karbonsülfit ve potasyum hidroksit kullanarak sonuç ürünlerini elde etmişlerdir [6].



Şekil 2.7.2-merkaptobenzoksazol eldesi

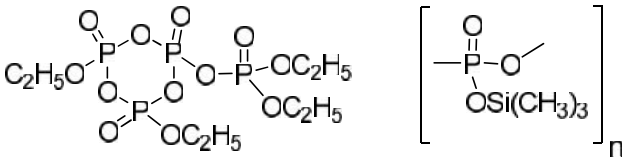
Marcos-Fernandez benzoksazol çekirdeğini elde etmek için fosfor pentoksit ile metan sülfonik asit (PMPA) karışımını kullanmış, 24 saat kuru azot gazı altında 120 ºC'de reaksiyonu sürdürmüşler ve 2-(*p*-metilfenil) benzoksazol yapısına ulaşmışlardır. Benzoksazol eldesi için PPSE kullanmayı tercih etmişleridir [7].



Şekil 2.8.PMPA ve PPSE katalizörlüğü yardımıyla 2-merkaptobenzoksazol eldesi

Pollmann ve Schramm tarafından 1964 yılında, Polifosfat Esteri (PPE), hazırlanmıştır. Benzoksazol halkası o-aminofenol ve uygun asitlerle PPE katalizörlüğünde ısıtılarak hazırlanabilmektedir. PPE de iyi bir çözücü olup oksitleyici özellikte değildir. Aizpurua ve Palomo, 1984 yılında benzoksazolleri, *o*-aminofenol ile uygun asidi trimetilsililpolifosfat esteri (PPSE) katalizörlüğünde ısıtarak elde etmişlerdir. PPSE, azot atmosferi altında 1,2-diklorobenzen içinde

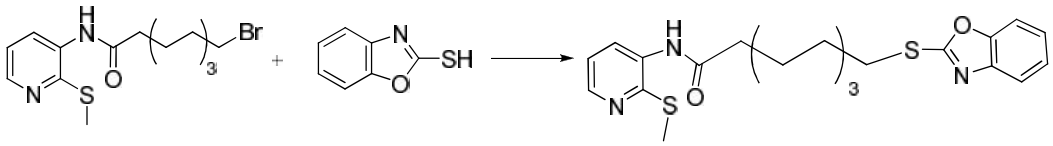
fosforpentoksit ve hekzametilendisiloksanın ısıtılmasıyla elde edilmiş bir siklizasyon ajanıdır[8].



Şekil 2.9.PPSE ve PPE yapıları

2.2.2. 2-Merkaptobenzoksazol Bileşiğinin Verdiği Reaksiyonlar

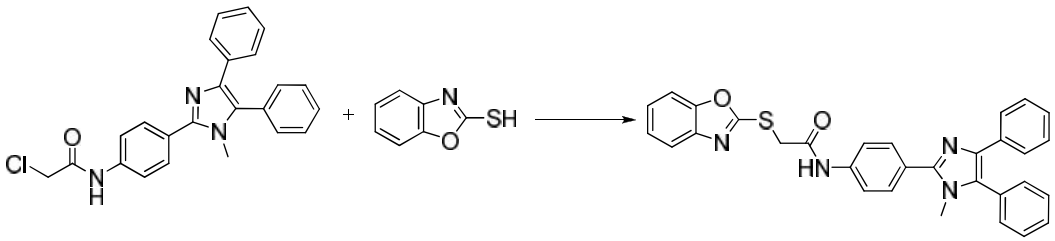
Kowa şirketi (Kowa Company, Ltd.) biramid türevi olanN,N-dimetil-formamid çözücüsü içersinde K_2CO_3 bazı kullanılarak,benzokzazol-2-tiyol ile reaksiyona sokmuş ve 3 saat boyunca 80°C de reaksiyona sokmuştur. Daha sonra etilasetat-hekzan karışımında kristallendirilmiştir. Renksiz toz kristal halinde % 77 verimle ürünü elde etmişleridir. Sentezlenen ürünün, ACAT (Açil-koenzim A: Kolestrol açil transferaz) inhibitör aktivitesine sahip olduğu belirtilmiştir. ACAT inhibitörleri kanda kolesterol oranını düşürür ve aynı zamanda damarlarda lipid birikimini önler [9].



Şekil 2.10. Kowa şirketinin sentezlediği bileşik

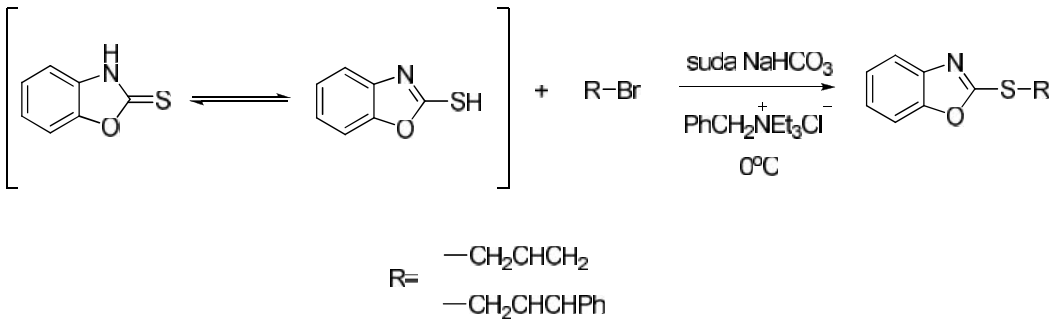
Özkay ve arkadaşlarıyeni imidazol benzazol ve imidazol piperazin türevi bileşikleri sentezleyip bunların antikanser aktiviterini araştırmışlardır. Reaksiyonlarında başlangıç maddesi benzoksazole-2-tiol ile potasyum karbonatkarıştırılmış ve üzerine 2-kloro-N-(4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-

fenil)asetamidasetonu çözücü ilave edilmiştir. Reaksiyon 12 saat geri yıkama işlemi sonunda sonlandırılmıştır ve % 78 verimle ürün sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin hücresel düzeyde bazı kolon ve meme kanserlerinde antikanser aktivitelerinin yüksek olduğu belirtilmiştir [10].



Şekil 2.11. Özkay ve arkadaşları tarafından sentezlenen bileşik

Sibdas Ray ve arkadaşları, 2006 yılında 2-merkaptobenzoksazol ile alkil bromür türevleriyle reaksiyona sokmuşlardır[11].



Şekil 2.12.2-merkaptobenzoksazolün alkillenmesi

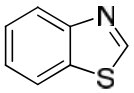
Shah ve arkadaşları 2005 yılında, 2-merkaptobenzoksazolü türevlendirmişlerdir[12].



Şekil 2.13.2-merkaptobenzoksazolün türevlendirilmesi

2.3. Benzotiyazol ve Türevleri

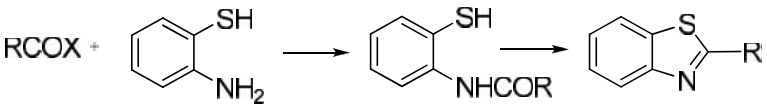
Benzotiyazol, benzen halkasıyla birleşmiş beş üyeli iki hetero atom içeren bileşiktir. Kapalı formülü C_7H_5NS dir. Moleküler kütlesi 135,19 g/mol olan bir sıvıdır. Kaynama noktası 227^oC dir.



Şekil 2.14. Benzotiyazol

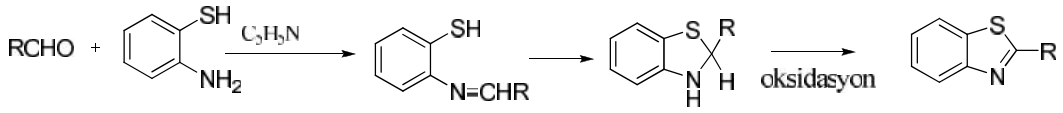
Benzotiyazol halka sistemi oluşma eğilimi yüksektir ve halka kapanması çok çeşitli bileşiklerle kolaylıkla olurken, iyi verimlerle ürün elde edilmektedir. Böylece aromatik aminlerle veya aromatik amin türevleri ile kükürdün yüksek sıcaklıkta reaksiyonunda genellikle yeterli verimlerle benzotiyazoller elde edilir.

Benzotiyazollerin en erken ve en değerli sentez metodlarından biri bir o-aminofenol ile bir karboksilik asit ya da onun türevleri veya bir aldehit ile olan reaksiyondur.



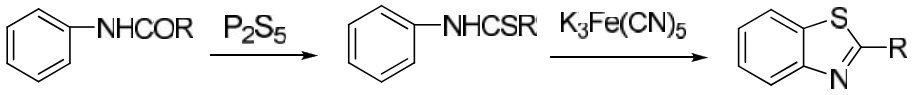
Şekil 2.15. Benzotiyazollerin aminofenol ile reaksiyonları

Aldehitler ile o-aminotiyofenollerin reaksiyonu aldehit ve tiyofenol kullanılmasına bağlı olarak 2,3-dihidrobenzotiyazolleri ya da benzotiyazolleri vermektedir.



Şekil 2.16. Benzotiyazol eldesi

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

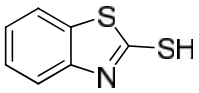


Şekil 2.17. Halkalanma reaksiyonuyla benzotiyazol eldesi

Bu şartlar altında R grubu bir amino grubu olursa ariltiyoüreler 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 [40].

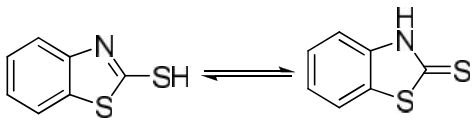
2.4. 2-Merkaptobenzotiyazol Özellikleri ve Elde Yöntemleri

Kapalı formülü $C_7H_5NS_2$ olan benzotiyazol halkasının 2 konumundan –SH ın bağlı olduğu yapıdır. Moleküler ağırlığı 167.25 g/mol dür. Oda sıcaklığında katıdır erime noktası 180-183^oC arasıdır.



Şekil 2.18.2-merkaptobenzotiyazol

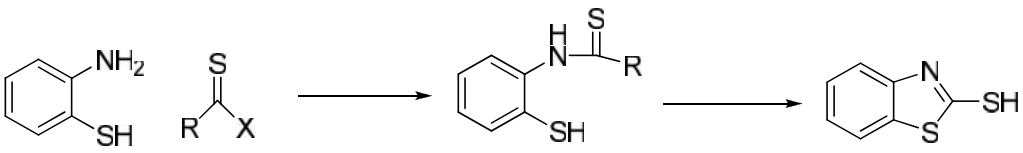
Tautomeri şu şekildedir;



Şekil 2.19. Benzotiyazolün tautomeri

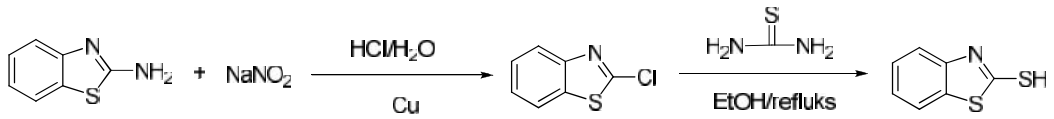
2.4.1. 2-Merkaptobenzotiyazol Elde Yöntemleri

2-aminotiyofenol ile genellikle karboksilik asit türevleri, asit klorürler, asit anhidritler, esterler ve iminoesterleri kullanılmaktadır.



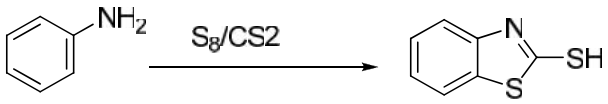
Şekil 2.20. İminoesterlerden 2-merkaptobenzotiyazol sentezi

Damien Cressier ve arkadaşları benzotiyazol-2-amin ile yola çıkarak benzotiyazol-2tiyol elde etmişlerdir[13].



Şekil 2.21. 2-merkaptobenzotiyazol sentezi

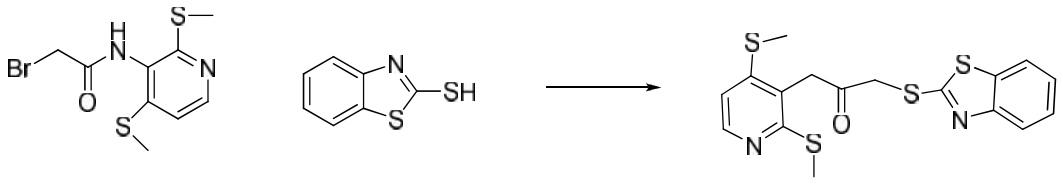
1997 yılında Thomas Junk ve arkadaşları anilini sülfürlü ortamda karbondisülfürü reaksiyona sokarak 2-merkaptobenzotiyazolü sentezlemişlerdir[14].



Şekil 2.22. Anilinden 2-merkaptobenzotiyazol sentezi

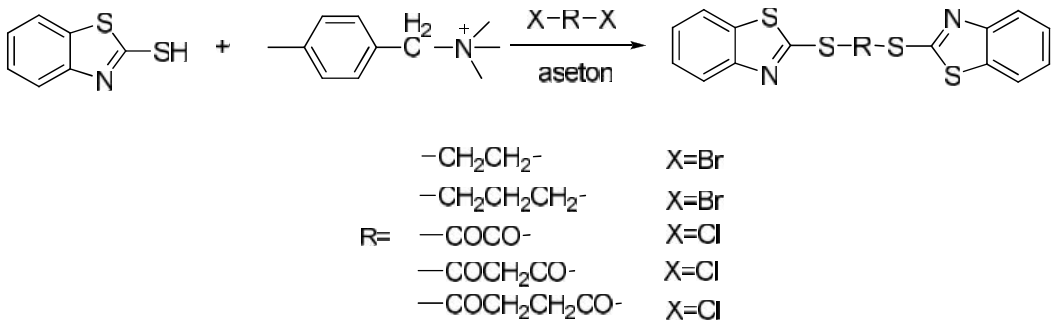
2.4.2. 2-Merkaptobenzotiyazol Bileşiğinin Verdiği Reaksiyonlar

Kowa şirketi (Kowa Company, Ltd.) 2-bromo-N-[2,4-bis(methiltiyo)-3-pridil]asetamid, asetonitril içersinde $NaHCO_3$ ve 2-merkapto benzotiyazol ile iki gün boyunca oda sıcaklığında karıştırılmıştır. Ürün (kloroform/metanol) ile iğne kristaller halinde %33 verimle elde edilmiştir. Sentezlenen ürünün, ACAT (Açil-KoenzimA: Kolestrol açil transferaz) inhibitör aktivitesine sahip olduğu belirtilmiştir. ACAT inhibitörleri kanda kolestrol oranını düşürür ve aynı zamanda arter duvarında lipid birikimini önler[9].



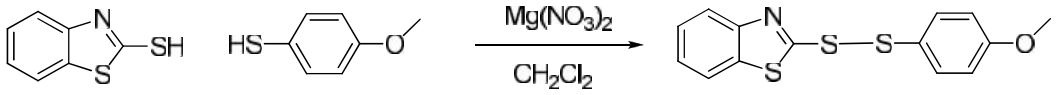
Şekil 2.23. Kowa şirketirin 2-merkaptobenzotiyazolü kullanımı

Dalal ve arkadaşları, 2004 yılında 2-merkaptobenzotiyazol ile alkil halojenürlerin aseton varlığında verdiği reaksiyonları incelemişlerdir [15].



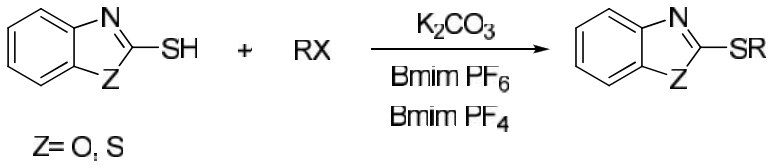
Şekil2.24.2-Merkaptobenzotiyazolün türevlendirilmesi

Vandavasi ve arkadaşları, 2011 yılında, oksidasyon reaktifleriyle 2-merkaptobenzotiyazolün reaksiyonlarını incelemişlerdir [16].



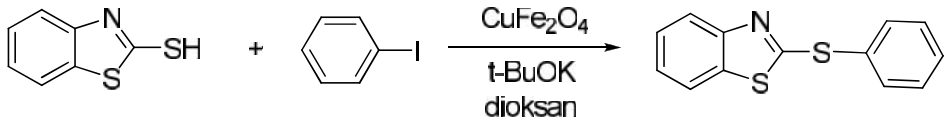
Şekil 2.25.2-Merkaptobenzotiyazolün kenetleme reaksiyonu

Seddon ve arkadaşları, heteroatoma bağlı ambidentat nükleofil seçimi alkilasyonu için klasik çözücüler (CH_3OH, EtOH, CH_2Cl_2, aseton) yerine iyonik sıvılar kullanmışlardır. 2-merkaptotiyazol için kullanılaniyonik sıvılar;1-bütil-3-metilimidazolyumhekzaflorofosfa ($BmimPF_6$) ve 1-bütil-3-metilimidazolyumtetraborat ($BmimPF_4$)tır[17].



Şekil 2.26.2-Merkaptobenzotiyazolün özel reaktiflerle sentezlenmesi

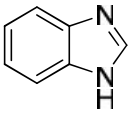
Panda ve arkadaşlarının, 2012 yılında 2-merkaptobenzotiyazolün, alkil iyodürlerle denemişlerdir[18].



Şekil 2.27.2-merkaptobenzotiyazolün alkillenmesi

2.5. Benzoimidazol ve Türevleri

Benzimidazol, benzen ve imidazolün kaynaşmasıyla oluşan bileşiktir. Kapalı formülü $C_7H_5N_2$ dur. Moleküler kütlesi 118.14g/mol dür. 170-172 ^oC de erir.



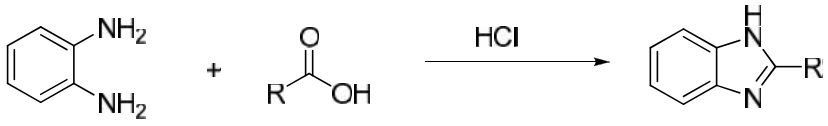
Şekil 2.28. Benzimidazol

Benzimidazoller genel olarak kristal yapıda ve oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katılardır. Benzimidazoller polar çözücüler içerisinde çözünürler. Serbest bir imino hidrojenine sahiptirler ve imino hidrojeninden

dolayı oldukça fazla asosiye olurlar. İmino hidrojenindeki substitusyon erime ve kaynama noktasının düşmesine neden olur ve N-sübstitüye benzimidazollerde asosiyasyon çok düşüktür. Benzimidazoller, imidazollere pek çok açıdan benzerler. Her iki yapıda asidik ve bazik karakterlere sahiptirler. Benzimidazoldeki NH-grubu çok zayıf bazik ve göreceli olarak güçlü asidik özellik gösterir. Benzimidazoller genellikle sulu baz ve sulu asit çözeltilerinde çözünürler; fakat bazı örneklerde görülmüştür ki sıcak sudan kristallendirilebilirler[19].

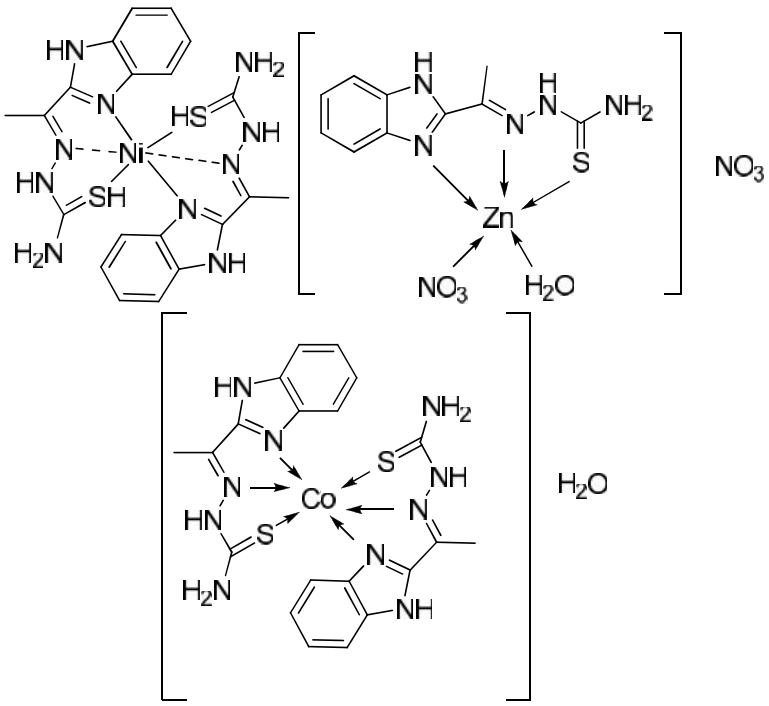
1950'li yılların başlarında B12 vitaminin ayrılmaz bir parçası olan 5,6-dimetil-l-(α-D-ribofuranosil) benzimidazolun keşfinden bu yana sentezleri en fazla yapılan ve reaktivite özellikleri en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer alırlar.

En çok uygulanan yöntemlerden biri, Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezidir. Eşit miktarlarda o-fenilendiamin ile bir karboksilliasitin ya da asit anhidritin seyreltik hidroklorik asit içerisinde geri soğutucudaki reaksiyonu sonucu oluşur [20].



Şekil 2.29. Phillips yöntemi

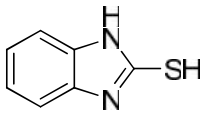
Benzimidazol kompleks oluştururken de oldukça etkindir. 1-1[H-Benzoimidazol-2il]-etanon Tiyosemikarbazon ligantının Co(III), Zn(II), Fe(II) ve Mn(II) metal iyonları ile verdiği kompleks bileşikler için en uygun reaksiyon şartları belirlenerek hazırlanmıştır. Ni metali; Sarı ve arkadaşları tarafından sentezlenmişken diğer metal kompleksleri Güney tarafından sentezlenmiştir [19].



Şekil 2.30.1-1[H-Benzoimidazol-2il]-etanon Tiyosemikarbazon ligantının,Ni(II) Co(III), Zn(II) metal iyonları ile verdiği kompleksler.

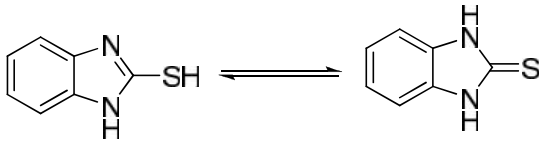
2.6. 2-Merkaptobenzimidazol Özellikleri ve Elde Yöntemleri

Kapalı formülü $C_7H_5N_2S$ olan benzoimidazol halkasının 2 konumundan –SH ın bağlı olduğu yapıdır. Moleküler ağırlığı 150.19 g/mol dür. Oda sıcaklığında katıdır erime noktası 285-290^oC arasıdır. UIPAC ismi benzimidazol-2-tiyoldür.



Şekil 2.31.2-merkaptobenzoimidazol

2-merkaptobenzimidazol de diğer yapılar gibi tautomerleşir.

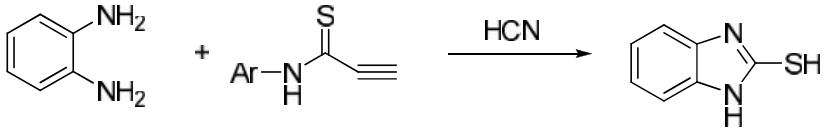


Şekil 2.32.2-merkaptobenzimidazolün tautomerleşmesi

2.6.1. 2-Merkaptobenzimidazol Elde Yöntemleri

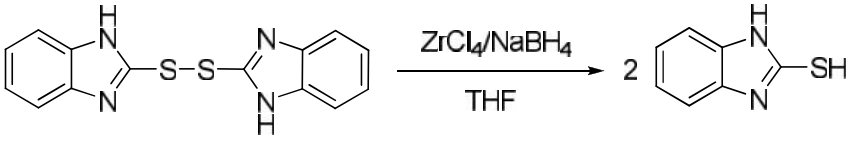
2-merkaptobenzimidazol sentezinde başlangıç maddesi olarak genellikle orto-aminoanilinler kullanılmaktadırlar.

El-Sharief ve arkadaşları, 2002 yılında 2- merkaptobenzimidazol sentezinde orto-aminoanilin kullanmışlardır[20].



Şekil 2.33.2-merkaptobenzimidazol eldesinde orto-anilinlerin kullanılması

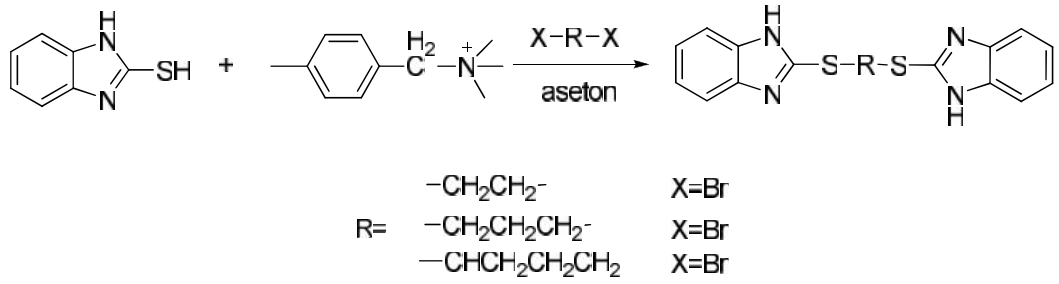
Chary ve arkadaşları, 2007 yılında zirkonyumtetraklorür(ZrCl4) kullanılarak THF ortamında gerçekleştirilen reaksiyon sonucunda 2-merkaptobenzimidazol elde edilmiştir. Reaksiyon $0^{\circ}C$ den başlayarak, oda sıcaklığına getirilerek sonlandırılmıştır[21].



Şekil 2.34.2-merkaptobenzimidazolün eldesi

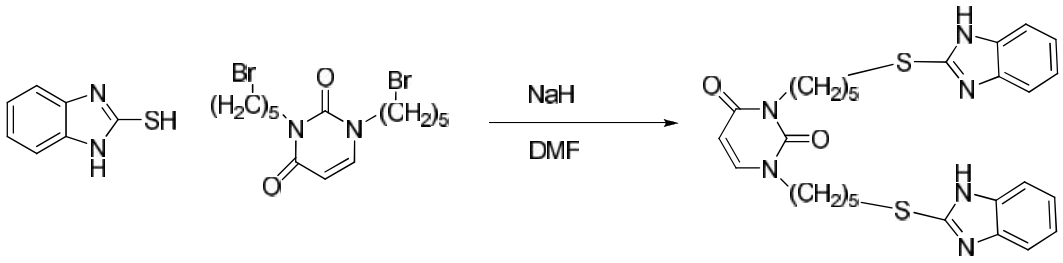
2.6.2. 2-Merkaptobenzimidazol Bileşiğinin Verdiği Reaksiyonlar

Dalal ve arkadaşları, 2004 yılında 2-merkaptoimidazolü alkil halojenür ve türevleriyle reaksiyona sokmuşlardır[22].



Şekil 2.35.2-merkaptobenzimidazolün çeşitli alkilhalojenürlerle türevlendirilmesi

Semenov ve arkadaşları, 2011 yılında urasili kullanarak 2-merkaptobenzimidazolü türevlendirmişlerdir[23].



Şekil 2.36.2-merkaptobenzimidazolün urasil ile reaksiyonu

BÖLÜM 3

BENZOKSAZOL, BENZOTİYAZOL ve BENZOİMİDAZOLÜN KEMOTERAPOTİK ETKİLERİ

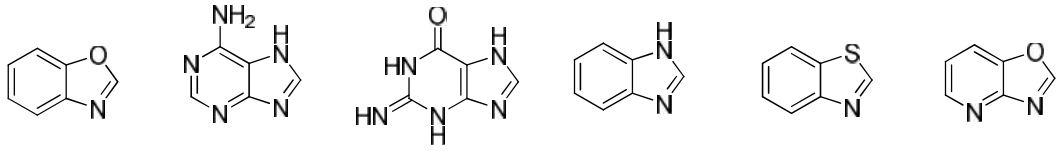
Kemoterapotik etki, hastalık durumunda, tedavide kullanılan mikroorganizmalara zarar veren, oganizmaya zarar vermeyen kimyasal yapısı belli yapay bileşiklerdir. Doğal olanı antibiyotiktirler olarak bilinir.

Kemoterapötiklerin bilinen etki mekanizmaları şu şekilde sıralanabilir.

1. Bakteri hücre duvarını inhibe ederek,
2. Sitoplazma membran permeabilitesini bozarak, sitoplazma geçirgenliğini değiştirerek hücre için yaşamsal önemi olan bileşiklerin dışarı sızmasına neden olurlar.
3. Bakteri ribozomlarında protein sentezini inhibe ederek,
4. DNA ve RNA sentezini bozarak,
5. İntermedier metabolizmayı bozarak; Bunlar bakteri metabolizması için gerekli olan bazı maddelerin [folik asit gibi] sentezini önlerler.

Benzoksazol halkası, nükleik asitlerin yapısında yer alan purin bazlarındanadenin ve guaninin izosteri olduğu için, kemoterapötik etki açısından önem taşımaktadır. Seçilen mikroorganizmaların, bu bileşiklere karşı rezistans göstermemesi ve bazı bileşiklerin kullanılan standart ilaçlarla karşılaştırıldığında aynı veya bazen daha yüksek etkiyi göstermesi, bu sentetik türevlerin önemini arttırmaktadır.

Benzoksazol (a) halka sistemi, nükleik asidlerin yapısında yer alan pürin bazlarından adenin (b) ve guanin'in (c) halka eşdeğerleridir.



(a) (b) (c) (d) (e) (f)

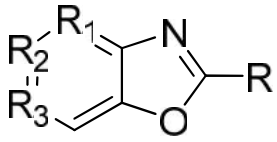
Şekil 3.1. Benzoksazol (a) adenin (b) guanin (c) benzimidazol (d) benzotiyazol (e) oksazolopiridin (f).

Etki gösteren bileşikler DNA ile kompleks oluşturarak deoksiguanozin kalıntılarına bağlanırlar. DNA-ilaç kompleksleri DNA'ya bağımlı RNA polimerazı inhibe ederek, mRNA oluşumunu bloke ederler. Benzoksazol halka sistemi ve onun analogları olan benzimidazol (d), benzotiyazol (e) ve oksazolopiridin (f) halka sistemleri nükleik asidlerin yapısında yer alan heterosiklik bazların yapısal benzerleri oldukları için, kemoterapötik aktivitelerini bu yolla gösterebilecekleri düşünülmektedir[24].

3.1 Antibakteriyel Etki

Benzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemleri üzerinde ilk antibakteriyal etki çalışmaları 1950'li yıllarda 2. konumda merkapto yapısı taşıyan bileşikler ile başlamıştır. 2-merkaptobenzoksazol bileşiğinin antibakteriyel etkisini incelemiş, Ballio'da aynı halka sistemi üzerine yaptığı araştırmada oksazol halkasının indirgenmesi sonucu etkinin kaybolacağını belirtmişlerdir[25].

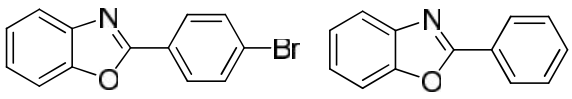
Tablo 3.1. Bazı antibakteriyel etkili benzoksazol türevleri.



NO	R	R_1	R_2	R_3
1	SH	H	H	H
2	H	OH	H	H
3	CH_3	OH	H	H
4	C_2H_5	OH	H	H
5	$-CH_2NH_2$		H	H

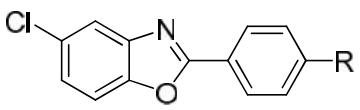
Benzoksazol halkasının 2. konumundan kükürt köprüsü ile halkaya bağlanmış bazı sübstitüentleri taşıyan türevlerin de antibakteriyel etkileri incelenmiş ve bu türevlerin bazı Gram negatif ve Gram pozitif bakteriler üzerinde etkili olduğu belirlenmiştir.

2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevleri içerisinde, 2. Konumda nonsübstitüe fenil halkasının yer aldığı türevin, para konumunda klor ve brom taşıyan türevlere göre gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı daha etkili olduğu da bulunmuştur (Şekil 3.2.).



Şekil 3.2. 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevleri.

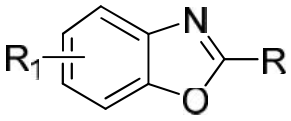
5. konumda klor taşıyan 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevlerinin gram-pozitif ve gram-negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkileride incelenmiştir. Para konumunda klor veya t-butil grubu taşıyan 5-kloıo-2-fenil-benzoksazol türevlerinin substütientsiz konumdan 2-4kat daha etkilidir (Şekil3.2.). Beşinci konumda nitro grubunun yer aldığı 2-(p-sübstitüefenil)benzoksazol türevlerinin Gram-pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel etkilerini incelemişler ve 5. konumda nitro grubunun bulunmasının aktiviteyi belirgin bir şekilde arttırdığını saptamışlardır[26,27].



Şekil 3.3. 2-(p-sübstitüefenil) benzoksazol türevi.

2-(p-aminometilfenil) benzoksazolün HCl tuzunun Staphylococcus pyogenes'e karşı antibakteriyel etkisi araştırılmış, bileşik bu bakteriye karşı etkili bulunmuştur. Sentetik ve yarı sentetik olarak hazırlanan ve yapısında benzoksazol halka sistemi taşıyan bileşiklerin antibakteriyel etkiye sahip oldukları bulunmuştur [28].

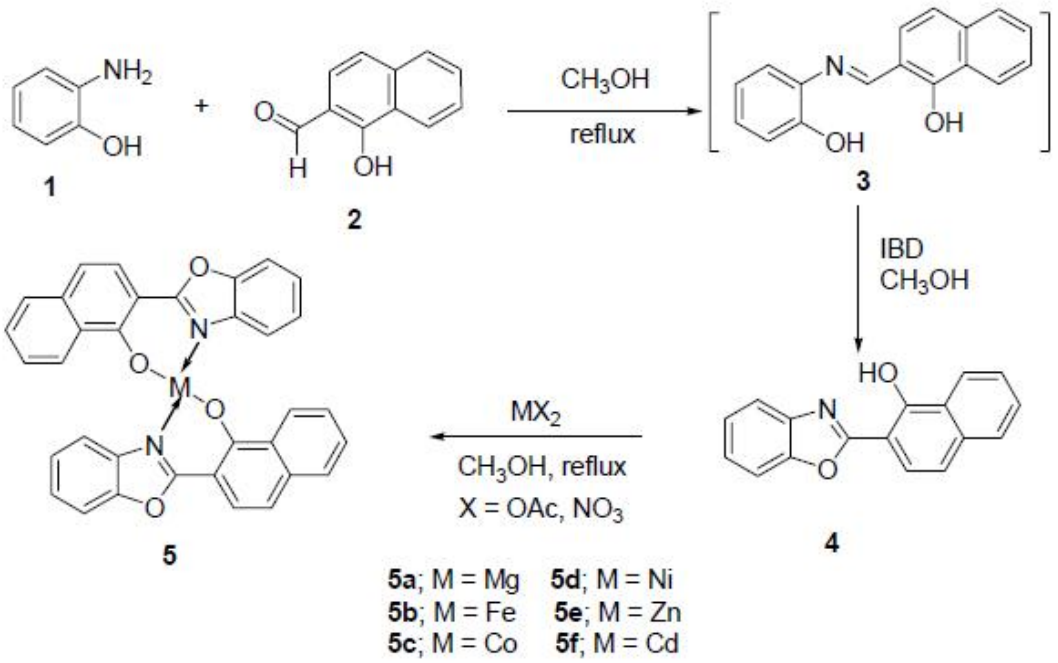
Tablo 3.2. 6-amino-2-alkilbenzoksazol türevleri.



NO	R	R_1
1	CH_3	6-NH_2
2	C_2H_5	6-NH_2
3	C_3H_7	6-NH_2
4	C_4H_9	6-NH_2

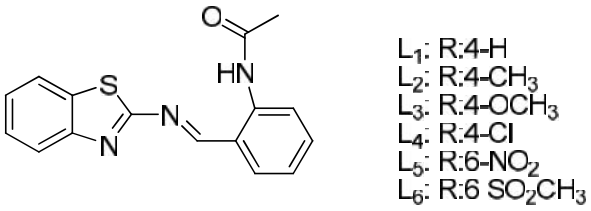
Sycheva ve arkadaşları da yaptıkları araştırmalar sonucu 2-aminobenzoksazolün düşük antitüberküler etkili olduğunu bulmuşlar; yapının 6. konumunda etilamino veya nitro grupları bulunduğunda etkinin tamamen ortadan kalktığını belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar, üzerinde çalıştıkları benzoksazolil-2-karboksilik asit tiyoamid yapısının ise 6. konumunda asetamido grubu taşıması halinde etkinin ortadan kalktığını bildirmişlerdir [29].

Mg(II), Fe(II), Co(II), Ni(II), Zn(II) and Cd(II) nin metal tuzları 1:2 oranında reaksiyona sokularak elde edilen komplekslerin antimikrobiyal aktivitesi araştırılmıştır. Özellikle gram-pozitif bakterilere karşı antibakteriyel aktivite saptanmıştır. 5c çok yüksek antibakteriyel özellik gösterirken, metal komplekslerinden 5a ve 5f antifungal aktivite göstermiştir [30].



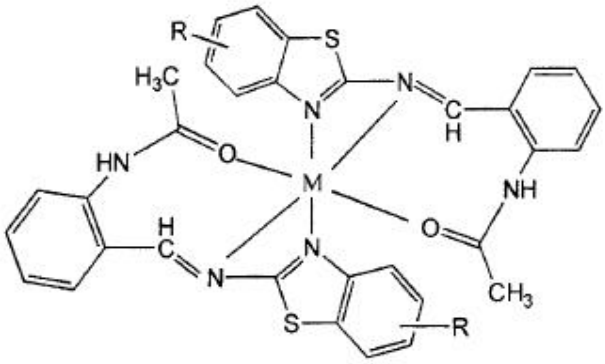
Şekil 3.5. Benzoksazol türevi bileşiğin verdiği metal kompleks reaksiyonu.

Başka bir araştırma da ise Şekil 3.6. da görülen ligantlar elde edilmiş. Bu ligantın türevleri oluşturulmuştur.



Şekil 3.6. N-(2-((benzo[d]tiazol-2-il imino)metill)fenil)asetamid türevleri.

Oluşturulan ligantlar Zn(II), Ni(II), Co(II) gibi iki değerlikli metallerle kompleksleştirilmiştir. Zn(II), Ni(II), Co(II) yle DMF içinde komplekslerinin antibakteriyel aktivite gösterdiği saptanmıştır [30].



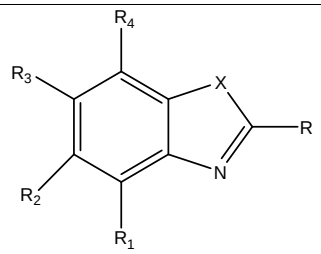
(1) R = 4-H; M = Co(II)
(2) R = 4-CH_3; M = Co(II)
(3) R = 4-OCH_3; M = Co(II)
(4) R = 4-Cl; M = Co(II)
(5) R = 6-NO_2; M = Co(II)
(6) R = 6-SO_2CH_3; M = Co(II)
(7) R = 4-H; M = Ni(II)
(8) R = 4-CH_3; M = Ni(II)
(9) R = 4-OCH_3; M = Ni(II)
(10) R = 4-Cl; M = Ni(II)
(11) R = 6-NO_2; M = Ni(II)
(12) R = 6-SO_2CH_3; M = Ni(II)

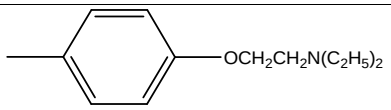
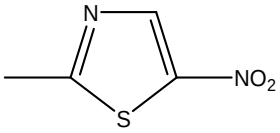
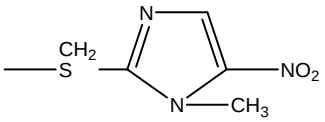
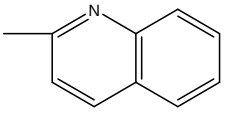
Şekil 3.7. Oluşan ligantın metal ile etkileşimi.

3.2 Antifungal Etki

1968 yılında Pianka, 2-(2,4-dinitrofenil)tiyobenzotiyazol , benzoksazol ve benzimidazol bileşiklerini Venturia'ya karşı test ettiğinde, benzoksazol ve benzotiyazol türevlerinin antifungal aktivite sahip oldukları görülmüştür. 1982 yılında 2. konumda 2-piridil, 4-piridil, 3-piridil, 2-kinolil, 2-benzotiyazolil, 2-benzimidazolil, 2-benzotiyazolil grupları taşıyan benzoksazol, benzimidazol ve benzotiyazol halka sistemleri içeren bileşiklerin antifungal, herbisit ve insektisit etkileri üzerinde çalışılmıştır [31].

Tablo 3.3. Benzoksazol ve analogu yapısındaki antifungal etkili bileşikler.

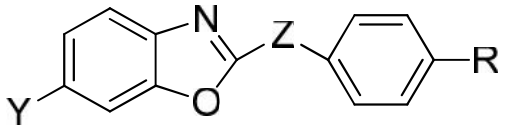


NO	X	R	R_1	R_2	R_3	R_4
1	O,S,NH	-SH	H	H	H	H
2	O,S		H	H	H	H
3	O,S,NH		H	H	H	H
4	O,S,NH		H	H	H	H
5	O,S,NH		H	H	H	H

Eckstein ve arkadaşları, 2-merkaptobenzoksazol türevlerinin Fusarium culmorum, Alternaria tenuis, Rhizotonia solani mantarlarına karşı etkilerini incelemiş ve bileşiklerin etkili olduğunu görmüşlerdir[32].

1982 yılında yapılan bir başka çalışmada ise 2. konumunda 2-piridil, 4-piridil, 2-kinolil, 2- benzotiyazolil, 2-benzimidazolil grupları taşıyan benzoksazol, benzimidazol, benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenmiş ve bunların güçlü antifungal etkiye sahip oldukları saptanmıştır.

C. albicans'akarşı yapılan çalışmalarda antifungal aktivite gösteren 46 adet benzoksazol ve oksazolo piridin türevi bileşikten hareketle, yapı-etki ilişkileri analizini gerçekleştirmişlerdir.



Y=H, Cl, NO_2, NH_2, CH_3

Z=(-), CH_2

R=Cl, NO_2, NH_2, CH_3,Br

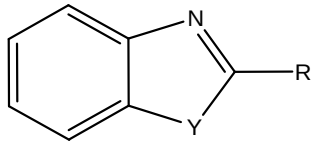
Şekil 3.8. Antifungal aktivite gösteren benzoksazol türevleri.

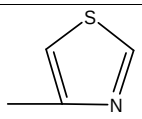
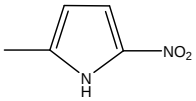
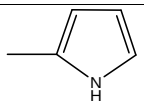
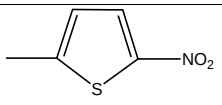
Molekül üzerinde yer alan R, Y ve Z konumlarının antifungal aktivite için önemli olduğu görülmüştür. Bu araştırmada elde edilen göre, bileşiklerin C. albicans'a. karşı gösterdikleri kantitatif yapı-etki ilişkileri analizi sonucunda molekül üzerinde yer alan R, Y ve Z konumlarının antifungal aktivite için önemli olduğu; halkanın 6. konumunda yer alan grubun heterosiklik halka üzerinde elektron çekici özellikte olması bileşiğin C. albicans'a karşı aktivitesini arttırdığı; 2. konumda bulunan fenil grubunun heterosiklik halkaya doğrudan bağlanması yerine metilen aracılığıyla bağlanması etkiyi arttırdığı; oluşturulan heterosiklik halka sisteminin oksazolopiridin yapısında bulunması aktiviteye olumlu katkıda bulunduğu; R konumun sübstitüsyonunun, antifungal aktiviteyi arttırdığı görülmüştür [33].

1.3. Antihelmentik Etki

Antihelmentikler, asalağın konağında zararlı etki yapmamalı ve etki süresi içinde asalağı yok etmelidir.

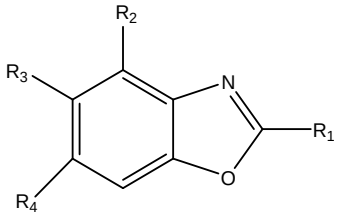
Tablo 3.4. Antihelmentik etkili bileşikler.

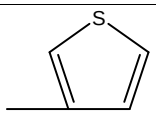
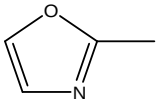
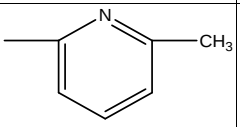
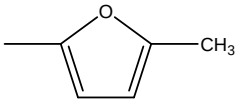
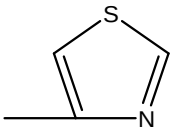
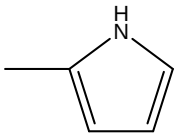
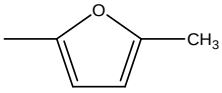
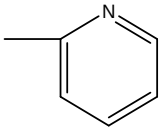


NO	Y	R
1	NH	
2	H	
3	H	
4	O	

2-(4-tiyazolil)benzimidazol bileşiğinin sestod ve nematodlara karşı güçlü antihelmentik etki göstermesinin ardından araştırmacılar molekül üzerinde modifikasyonlar yapmışlardır. Türevlerin antihelmentik etkilerini incelemişlerdir. 2. konumda bulunan pirol ya da tiyofen grubuna nitro sübstitüentinin bağlanmasıyla etkisinin arttığını raporlamışlardır[34].

Tablo 3.5. Antihelmentik etkisi incelenen benzoksazol türevleri.



NO	R_1	R_2	R_3	R_4	NO	R_1	R_2	R_3	R_4
1		H	SCN	H	8		H	SCN	H
2		H	SCN	H	8		H	SCN	Cl
3		H	Cl	SCN	9		H	SCN	H
4		CH_3	H	SCN	10	C_2H_5	H	CH_3	SCN
7		H	H	SCN					

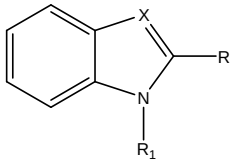
İzotiyosiyanat türevleri üzerine yapılan bir çalışmada ise Narayan ve Haugwitz benzoksazol halkasının 2. konumuna heterosiklik yapılar bağlamışlar ve gerçekleştirdikleri yapı-etki ilişkileri analizi sonucu 2. konuma piridil/alkilsübstitüepiridil, 5. ve 6. konumlara ise izotiyosiyanat grubunun getirilmesinin etki için önemli olduğunu bildirmişlerdir. 3-piridil grubuna sahip benzoksazol ve benzotiyazol bileşiklerinde antihelmentik etkinin en fazla olduğu,

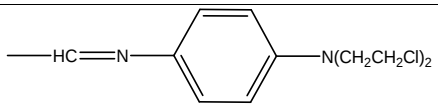
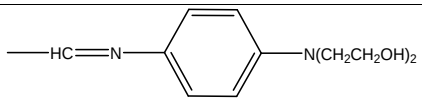
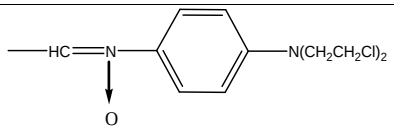
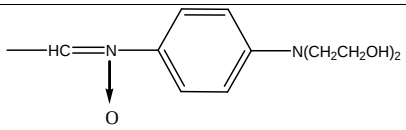
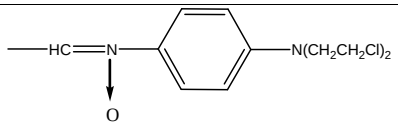
benzoksazol halkasındaki benzen yapısına klor bağlanmasıyla etkinin azaldığını saptamışlardır. Benzimidazol türevlerinin aksine benzoksazol ve benzotiyazol yapılarındaki benzen yapısının metil ile süstitüsyonun etkiyi azaltmadığı görülmüştür [35].

3.4. Antitümör Etki

1958 yılında, benzoksazol halkası ile sıçanlar üzerinde yapılan araştırmalarda benzoksazol yapısının düşük antitümoral etkiye sahip olduğu saptanmıştır. 2. konumda N-((pbis(2-hidroksietil)amino)fenil)formimidoil yapısı içeren benzoksazol ve benzotiyazol yapılarının antitümör etki gösterdiğini ve fenil halkasının para konumuna bis(2-hidroksietil)amino grubu yerine bis(2-kloroetil)amino grubu getirilmesiyle antitümör etkinin kaybolduğunu bulunmuştur. Ayrıca bileşiklerin sahip olduğu formimidoil grubunun oksitlenmesi ile antitümöral etkinin düştüğü de kaydedilmiştir [36].

Tablo 3.6. Antitümör etkisi incelenen N-((*p*-bis(2-hidroksi(veya kloro)etil)amino)fenil) formimidoil benzoksazol ve benzotiyazol yapıları.



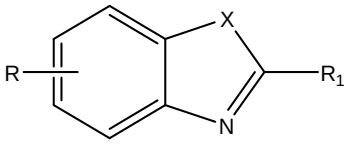
NO	X	R	R_1
1	S		CH_3
2	S		CH_3
3	S		-
4	S		-
5	O		-

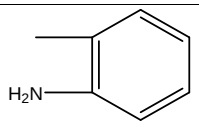
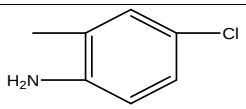
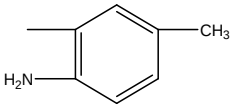
3.5. Antiviral Etki

1948 yılında Cutting ve arkadaşları tarafından nonsübstitüe benzoksazol yapısının düşük fakat uzun süreli antiviral aktivite gösterdiği saptandıktan sonra benzimidazol, 6-nitrobenzimidazol, 2- aminobenzimidazol, benzotiyazol, 2-fenilbenzotiyazol, 2-metilbenzotiyazol türevlerinde de antiviral aktivite incelenmiştir[37].

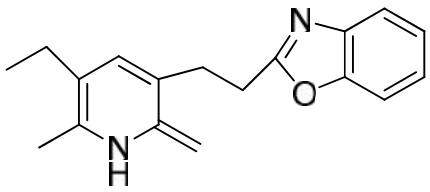
Haskell ve arkadaşları 2-(sübstitüefenil)benzoksazol türevlerinin ve analog yapıdaki benzimidazol/benzotiyazol çekirdeği taşıyan bileşiklerin antiviral etkilerini incelemiş ve benzimidazol çekirdeği içeren türevlerde fenil halkasındaki elektron yoğunluğunun artması etkinin azalmasına sebep olmuştur[38].

Tablo 3.7. Benzoksazol türevlerinin yapısındaki antiviral etkili bileşikler.



NO	X	R	R_1
1	O	H	$SCH_2COCOOH$
2	NH	H	
3	NH	H	
4	NH	H	

1992 yılında birçok araştırmacı piridinon türevlerinin HIV-1 RT üzerindeki etkisini incelemişlerdir.

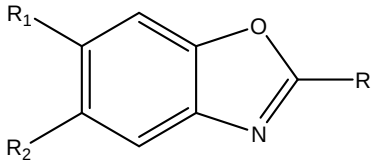


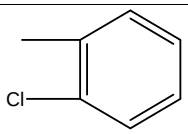
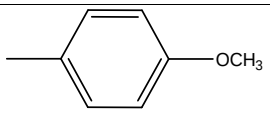
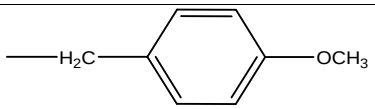
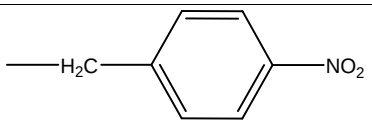
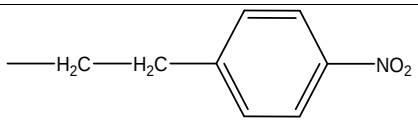
Şekil 3.9. 3-[2-(benzoksazol-2-il)etil]-5-etil-6- metilpiridin-2(1H)-on

L-696-229.

3-[2-(benzoksazol-2-il)etil]-5-etil-6- metilpiridin-2(lH)-on (L-696-229) ve analogları üzerindeki incelemeyi yoğunlaştırmışlardır. L-696-229 kodlu bileşiğin, RT (Reverse Transkriptas) enziminin yüksek selektif antagonisti olduğu ve MT4 human T-lymphoid hücre kültüründe HIV-1 IIIb yarattığı enfeksiyonun yayılmasını 50-100 nM konsantrasyonda % 95 den daha fazla oranda inhibe ettiği saptanmıştır. Bu yapılarda benzoksazol halkasının 4. ve 7. konumlarından sübstitüe olması halinde etkinin 10 kat arttığı gözlemişlerdir. 5. ve 6. pozisyonlardan sübstitüsyonu sonucu ise inhibitör aktivitenin azaldığı bildirilmiştir [39].

Tablo 3.8. Benzoksazol ve analoglarının HIV-1 RT enzimine karşı in vitroantiviral etkileri.



NO	R	R_1	R_2
1		CH_3	H
2		H	H
3		H	H
4		H	NO_2
5		H	Cl

Benzoksazol ve türevleri olan 2,5,6-trisübstitüebenzoksazoller, 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, IC_{50}=1,77 μM ve 5-kloro-2-(2-feniletil)benzoksazol, IC_{50}=1,60 μM değerleriyle en iyi inhibisyon aktivitesi gösteren bileşikler olarak raporlanmıştır[40].

BÖLÜM 4

MATERYALLER

4.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

1	2-merkaptobenzoksazol	Aldrich
2	2-merkaptobenzotiyazol	Aldrich
3	2-merkaptobenzimidazol	Aldrich
4	Trietilamin	Merck
5	Etil Asetat	Teknik
6	Hekzan	Teknik
7	Etanol	Merck
8	Potasyum Hidroksit	Aldrich
9	Palladyum Klorür	Aldrich
10	Silikajel	Merck
11	Kloroform	Merck
12	DMSO	Merck
13	1,2-dibromo bütan	Aldrich
14	2,3-dibromobütan	Aldrich
15	1,4-dibromo bütan	Aldrich

4.2. Kullanılan Cihazlar

1. ETÜV: Mıdo / 2 / Al marka 0 - 240 O C termostatlı.

2. ISITICILI MANYETİK KARIŞTIRICI: Chıttern Scıentıffıc firması yapımı 4 kademeli sıcaklık, 10 kademeli hız ayarlı.

3. ROTAVAPOR: Buchı Laboratoriums technik AGCH 9200.

4. ATOMİK ABSORBSİYON SPEKTROFOTOMETRESİ: Perkin Emler Marka Aanalyst 800 model Alevli Atomik Absorsiyon spektrofotometre

5. VAKUM POMPASI: Edwards E2M2 iki kademeli yüksek vakum pompası BS 2212.

6.VAKUM DESİKATÖRÜ: Sanplatec Corp marka vakum desikatörü.

7.TERAZİ: Gec Avery virgülden sonra 4 haneli maksimum 330 gramlık hassas terazi.

8.FIRIN: SFL Advenced High Temparature maksimum 1200°C'lik termostatlı fırın.

9.VAKUM ETÜVÜ: Nüve EV 018 (-760 mmHg) Vakummetre (250°C)

10. ERİME NOKTASI TAYİN CİHAZI: Gallenkamp marka erime noktası tayin cihazı

11. ULTRASONİK BANYO: Elma E 30 H Elmasonic marka ultrasonik banyo

12. UV LAMBASI: Vılber Lourmat marka uv lambası

13. ATR Cihazı: BRUNKER-ALPHA-P

BÖLÜM 5

DENEYSEL KISIM

5.1 L_1-L_9 Arası Ligantların Sentezi

10mmol 2-merkapto bileşiklerinden 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol seri şeklinde 250 ml'lik iki boyunlu balona konuldu. 15 ml etanol içinde çözünmesi sağlandı. 13mmol(920mg) KOH 10 etanolde çözündürülerek eklendi. 30 dk refluks yapıldı. Reaksiyon oda sıcaklığına getirildi. 15 ml etanole 7mmol dibromobütan bileşiklerinden 1,2-dibromo bütan, 2,3-dibromobütan ve 1,4-dibromo bütan serisinden eklenerek 30 dk süresince reaksiyon ortamına verildi. 12 saat boyunca refluks yapıldı. İnce tabaka kromotografisi, TLC, ile kontrol edildi. Refluks işlemi kapatıldı.

5.1.1. 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_1)

İnce tabaka kromotografisi,(Etilasetat/Hegzan; 1:10)ile kontrol edildi. Açık sarı kristaller çöktü. Mavi bantlı süzgeç kâğıdından süzülen kristaller etanol ile yıkanarak kurumaya bırakıldı. Katı açık sarı ürün (3,02mg;%85). Erime noktası 122 °C.

Kapalı formülü $C_{18}H_{16}N_2O_2S_2$, M_a: 356,46 g/mol

IR(ATR)(4000-450 cm^{-1}); 3065 cm-^{1}δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1516 cm-1 δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$); δ 7.61 – 7.27 (m, 4H), 3.36 (t, 2H), 2.06 (t, 2H).

^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$); 164.89(C), 151.43(C), 142.12(C), 124.52(CH), 124.09(CH), 118.61(CH), 110.10(CH), 31.77(CH_2), 28.51(CH_2)

5.1.2. 1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_2)

Yoğun turuncu sıvı elde edildi. Elde edilen sıvı ürün kolon kromotografisi (Etilasetat/Hegzan; 1:10) çözücü sisteminde saflaştırıldı. Sıvı haldeki ürün elde edildi(1,24 mg;%35).

Kapalı formülü $C_{18}H_{16}N_2O_2S_2$, M_a: 356,46 g/mol

IR(ATR)(4000-450 cm^{-1});3065 cm^{-1}δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1500 cm-1 δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$); δ 7.60 – 7.3 (m, 8H), 4.26 – 4.11 (m, 1H), 3.93 (dd, J = 6.9, 1.7 Hz, 2H), 2.22 – 1.83 (m, 2H), 1.32 – 1.05 (m, 3H).

^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$); 164.39(C), 163.59(C), 152.15(C), 151.92(C), 142.07(C), 124.56(CH), 124.30(CH), 124.20(CH), 118.74(CH), 110.15(CH), 49.85(CH), 37.33(CH_2), 26.35(CH_2), 11.79(CH_3)

5.1.3. 2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3)

Geri yıkama sonrası rotevoparatörde çözücüsü çok az kalıncaya kadar uçuruldu. Kalan yağımsı sıvı 100 ml suyun içerine yavaş yavaş dökülerek kristallendirildi. Ürün kolon kromotografisi (Etilasetat/Hegzan; 1:10) çözücü sisteminde saflaştırıldı.Katı açık sarı renkteki ürün (1,18 mg;%33) elde edildi. Erime noktası 93 °C.

Kapalı formülü $C_{18}H_{16}N_2O_2S_2$, M_a: 356,46 g/mol

IR(ATR)(4000-450 cm^{-1});3065 cm^{-1}δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1516 cm^{-1}δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$); δ 7.92 – 6.99 (m, 10H), 4.59 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14 – 1.55 (m, 8H)

^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$); 164.12(C), 151.92(C), 142.03(C), 124.50(CH), 124.19(CH), 118.72(CH), 110.12(CH), 48.32(CH), 18.74(CH_3)

5.1.4. 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4)

İnce tabaka kromotografisi,(Etilasetat/Hegzan; 1:6) ile kontrol edildi. Refluks işlemi kapatıldı. Sarı kristaller çöktü. Mavi bantlı süzgeç kâğıdından süzülen kristaller etanol ile yıkanarak kurumaya bırakıldı.Katı açık sarı renkteki ürün (3,3 mg;%85) elde edildi. Erime noktası 124 °C.

Kapalı formülü $C_{18}H_{16}N_2S_4$, M_a: 388,58g/mol

IR(ATR)(4000-450 cm-1);3065 cm-1 δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1516 cm^{-1}δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.
^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$); DCl_3); δ 7.94–7.70 (m, 2H),7.45– 7.3 (m, 2H), 3.51– 3.30 (m, 2H), 2.05 (p, J = 3.8 Hz, 2H).
^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$); 166.95(C), 153.48(C), 135.43(C), 126.27(CH), 124.44(CH), 121.73(CH), 121.20(CH), 33.02(CH_2), 28.53(CH_2)

5.1.5. 1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5)

Deney sonunda rotevaporatörde çözücüsü uçuruldu. Kolon kromotografisiyle (Etilasetat/Hegzan; 1:6)saflaştırıldı. Sıvı ürün elde edildi. Rotevaporatörde çözücüsü uçuruldu. Sıvı ürün (1,4mg;%36) elde edildi.

Kapalı formülü $C_{18}H_{16}N_2S_4$, M_a: 388,58g/mol

IR(ATR)(4000-450 cm-1);3065 cm^{-1}δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1516 cm^{-1}δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.
^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$); δ 8.61 – 6.75 (m, 8H), 4.74 – 3.47 (m, 3H), 2.00 (dqd, J = 66.6, 15.3, 7.7 Hz, 2H), 1.31 – 0.92 (m, 3H).
^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$); 166.35(C), 165.35(C), 153.46(C), 153.28(C), 135.74(C), 126.25(CH),124.56(CH), 121.20(CH), 50.93(CH), 38.50(CH_2), 26.42(CH_2), 11.77(CH_3)

5.1.6. 2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan (L_6)

Deney kapatılarak rotevoparatörde bir miktar çözeltisi uçurulurdu. Ürünkolon kromotografisiyle (Etilasetat/Hegzan; 1:6) çözücü karışımında saflaştırıldı. Açık sarı renkli katı ürün elde edildi.Ürün(1,5 mg;%40) elde edildi. Erime noktası 70 °C.

Kapalı formülü $C_{18}H_{16}N_2S_4$, M_a: 388,58g/mol

IR(ATR)(4000-450 cm-1);3065 cm-1 δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1516 cm^{-1}δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$); δ 7.80 – 7.67 (m, 4H), 7.47 – 7.22 (m, 6H), 4.71 – 4.53 (m, 2H), 1.69 – 1.53 (m, 9H).
^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$); 165,28(C), 153.41(C), 135.93(C), 126.28(CH), 124.75(CH), 122.12(CH), 121.22(CH), 48.78(CH), 16.66(CH_3)

5.1.7. 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)

Oluşan beyaz köpük 24 saat boyunca buzdolabında +4 derecede bekletildi. Beyaz çökelti oluştu. Mavi bantlı süzgeç kağıdıyla süzüldü. Etanol ile yıkandı. İnce tabaka kromotografisi,(Etilasetat/Hegzan; 1:6)ile kontrol edildi.Beyaz katının 230°C de dekompoze oldu. Elde edilen beyaz katı (2,5 mg;%71) elde edildi.

Kapalı formülü $C_{18}H_{18}N_4S_2$, M_a: 354,49/mol

IR(ATR)(4000-450 cm-1);3065 cm^{-1}δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1516 cm^{-1}δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.
^{1}H NMR(300MHz, d-DMSO);δ 12.54 (s, 1H), 7.96 – 6.71 (m, 6H), 3.32 (s, 5H), 1.84 (dt, J = 6.6, 3.7 Hz, 3H).
^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$); 147.65(C), 139.20(C), 124.52(CH), 124.09(CH), 118.61(CH), 110.10(CH), 31.77(CH_2), 28.51(CH_2)

5.1.8. 1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_8)

Oluşan beyaz köpük 24 saat boyunca buzdolabında +4 derecede bekletildi. Beyaz katı çöktü. Mavi bantlı süzgeç kağıdıyla süzüldü. Etanol ve suyla yıkanarak katı beyaz madde elde edildi.İnce tabaka kromotografisi (Etilasetat/Hegzan; 1:6)ile kontrol edilen ürünün tek spot olduğu gözlendi. Beyaz katı haldeki ürün (2,6 mg;%75 ve 260°Cde dekompoze oldu.

Kapalı formülü $C_{18}H_{18}N_4S_2$, M_a: 354,49/mol

IR(ATR)(4000-450 cm-1);3065 cm^{-1}δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1516 cm^{-1}δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$);) δ 12.82 (s, 1H), 7.41 (dq, J = 9.4, 4.6 Hz, 4H), 7.10 (dq, J = 6.7, 3.8 Hz, 4H), 4.07 (dh, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 3.88 (dt, J = 13.8, 4.6 Hz, 1H), 3.69 (ddd, 1H), 1.97 (dtt, J = 14.9, 11.1, 5.4 Hz, 1H), 1.75 (ddd, J = 13.8, 10.7, 7.0 Hz, 1H), 1.01 (td, J = 7.2, 3.4 Hz, 3H).

^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$);151.34(C), 141.60(C), 123.63(C), 121.36(C), 120.06(C), 51.37(CH), 42.33(CH_2), 29.83(CH_2), 10.1(CH_3)

5.1.9. 2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_9)

Oluşan beyaz köpük 24 saat boyunca buzdolabında +4 derecede bekletildi. Beyaz katı çöktü. Mavi bantlı süzgeç kağıdıyla süzüldü. Başlangıç maddesinin tükenmediği saptandığı için kloroformla ile yıkandı. İnce tabaka kromotografisi(2:1Etilasetat/Hegzan) ile kontrol edilmiştir. Beyaz katı haldeki ürün (2,3 mg;%65) ve 190°Cde dekompoze oldu.

IR(ATR)(4000-450 cm-1);3065 cm^{-1}δ(N–H),3000 cm^{-1}(C-H)ar, 1015 cm^{-1}δ(C–N), 1516 cm^{-1}δ(C=C)ar, 743 cm^{-1} δ(C–H)ar.

^{1}H NMR(300MHz, $CDCl_3$);δ 12.50 (s, 1H), 7.42 (dq, J = 7.1, 3.9 Hz, 4H), 7.20 – 7.04 (m, 6H), 4.51 – 4.37 (m, 2H), 1.50 (dd, J = 27.4, 6.7 Hz, 7H).

^{13}C NMR(75.5 MHz, $CDCl_3$); 150.41(C), 132.93(C), 121.28(CH), 121.06 (CH), 110.12(CH), 48.78(CH), 18.66(CH_3).

5.2. Metal-Ligant Komplekslerinin Sentezi

1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1), 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4), 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_7) ligantlar 5 mmol ve 10 mmol $Pd(Cl)_2$etanol içine koyularak argon gazı altında 12 saat geri yıkama yapıldı. Mavi Bantlı süzgeç kağıdıyla süzüldü ve kurutuldu.

5.3. Ligantların Metal Ekstraksiyonu

Deneyde kullanılan tüm kimyasal maddeler analitik saflıkta olup kurşun, kadmiyum, demir, çinko ve krom elementlerinin 1000 mg/L 'likInorganicVentures marka Atomik Absorpsiyon standart çözeltileri kullanıldı. Deneylerde kullanılan su ultra saf sudur. İletkenliği 18,2 MΩ'dur.

Element konsantrasyonları Perkin Emler Marka Aanalyst 800 model Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre ile hava asetilen alevinde tayin edildi. Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresindek ölçümlerinde çalışılan dalga boyları ve slit genişliklerini gösteren aletsel parametreler Tablo5.1'de verilmiştir.

Tablo 5.1.AAS ölçümlerinde çalışılan dalga boyları ve slit genişlikleri

Metaller	**Çalışılan dalga boyu (nm)**	**Slit genişliği (nm)**
Bakır	324,8	0,7
Kadmiyum	228,8	0,7
Çinko	213,9	0,7
Kurşun	283,3	0,7

Çalışmada elde edilen iki molekülün element absorpsiyonunu incelemek amacıyla 1 ppm'lik 5'er ml bakır, kadmiyum, çinko ve kurşun çözeltileri ayrı ayrı 0,3 gram madde ile reaksiyona sokuldu. Çözeltilerin pH'ları3, 5, 7 ve 9 civarında ölçüldü. Bu pH'taabsorpsiyon çalışmalarına devam edildi. Absorpsiyonu gerçekleştirmek amacıyla "Batch (çalkalama)" metodu uygulandı ve her bir element için yaklaşık 15 dakika çalkalama süresi sağlandı. Daha sonra çözeltiler süzülerek, süzüntüde absorplanmayan element konsantrasyonları tayin edildi. pH'ı düşürmek için 0,1M HNO_3 ve bazikleştirmek için 0,1M KOH kullanıldı. İstenilen pH'lara turnusol kağıdıyla kontrol edilerek getirildi.

BÖLÜM 6

SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR

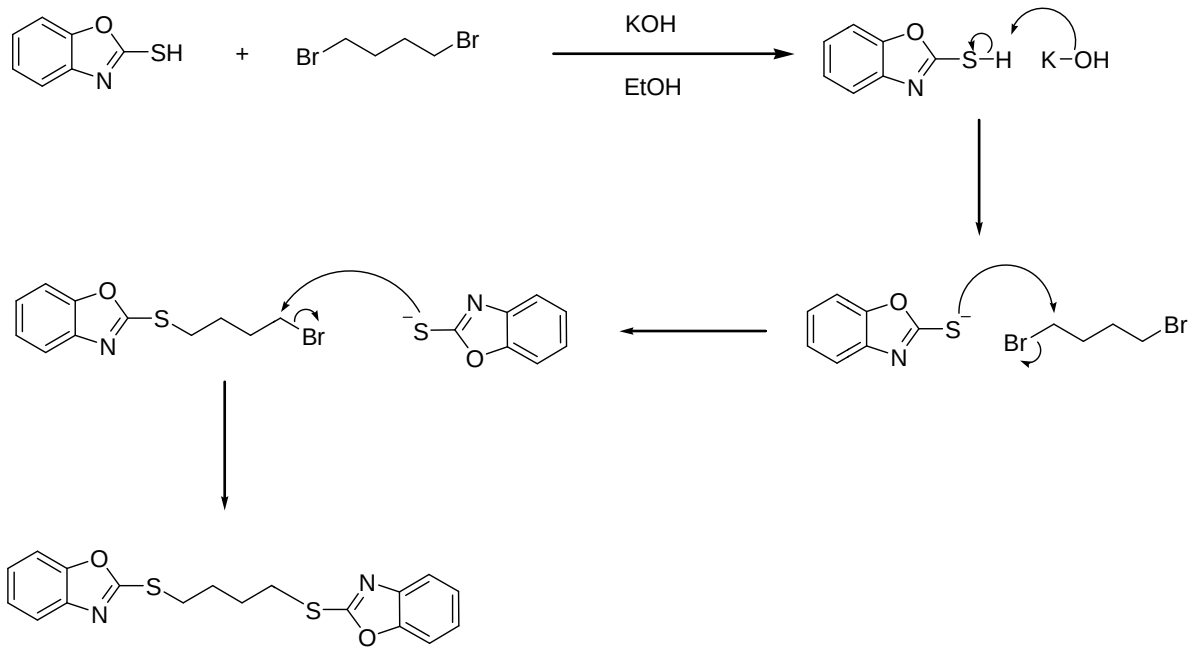
6.1. Ligantların İncelenmesi

Ligant sentezi aşamasında proton koparmak için kullanılacakbaz olarak önce trietilamin, DMAP, metalik sodyum ile denemeler yapıldı; ancak en uygun bazın potasyumhidroksit (KOH) olduğu gözlenmiştir. Saflaştırma aşamalarında da çeşitli çözücülerden kolon sistemleri kuruldu ve en uygun kolon çözelti sistemleri deneysel kısımda verildiği gibidir.

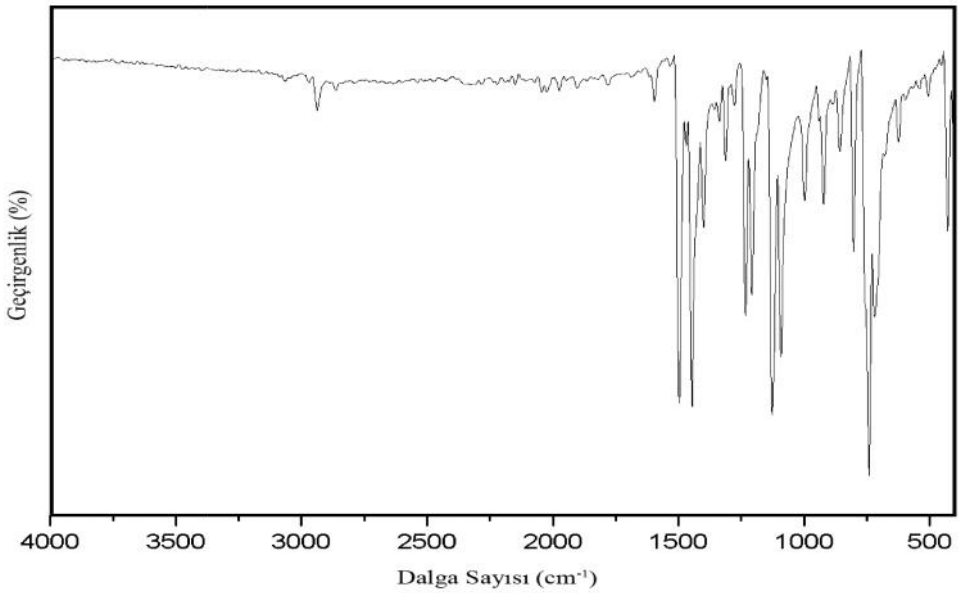
6.1.1. 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1) Eldesi Sonuçları

L_1 ligantının sentezi için 2-merkaptobenzoksazol ve 1,4 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenzoksazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 1,4 dibromo bütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir. Reaksiyon sonucunda L_1 oluşmuştur.

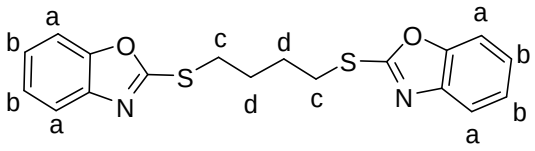


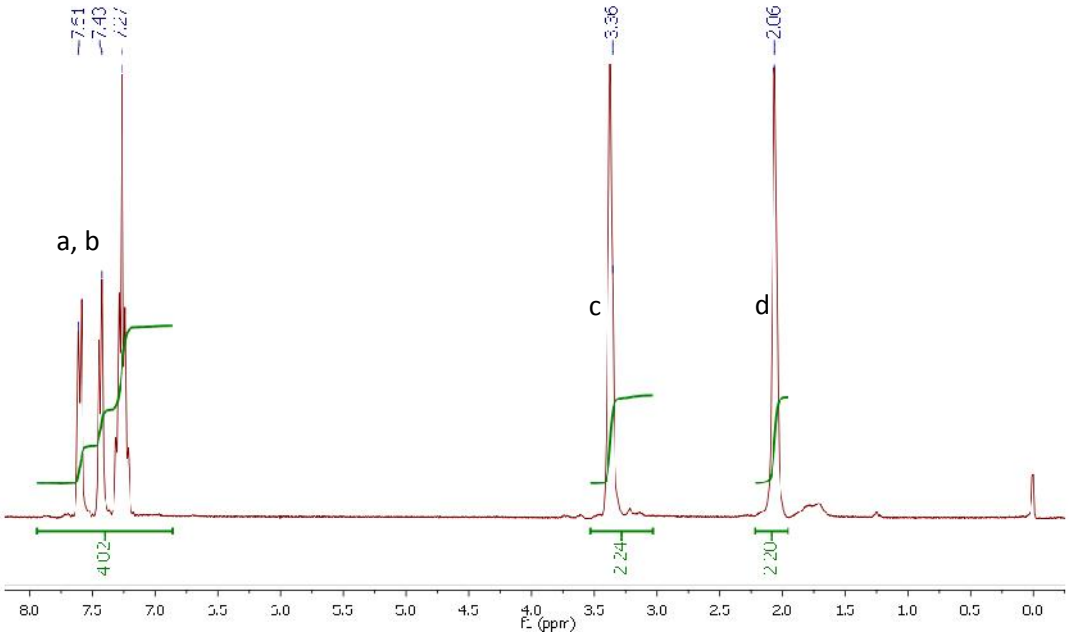
Şekil 6.1.1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1)'in elde mekanizması



Şekil 6.2.1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1)ait ATR spektrumu

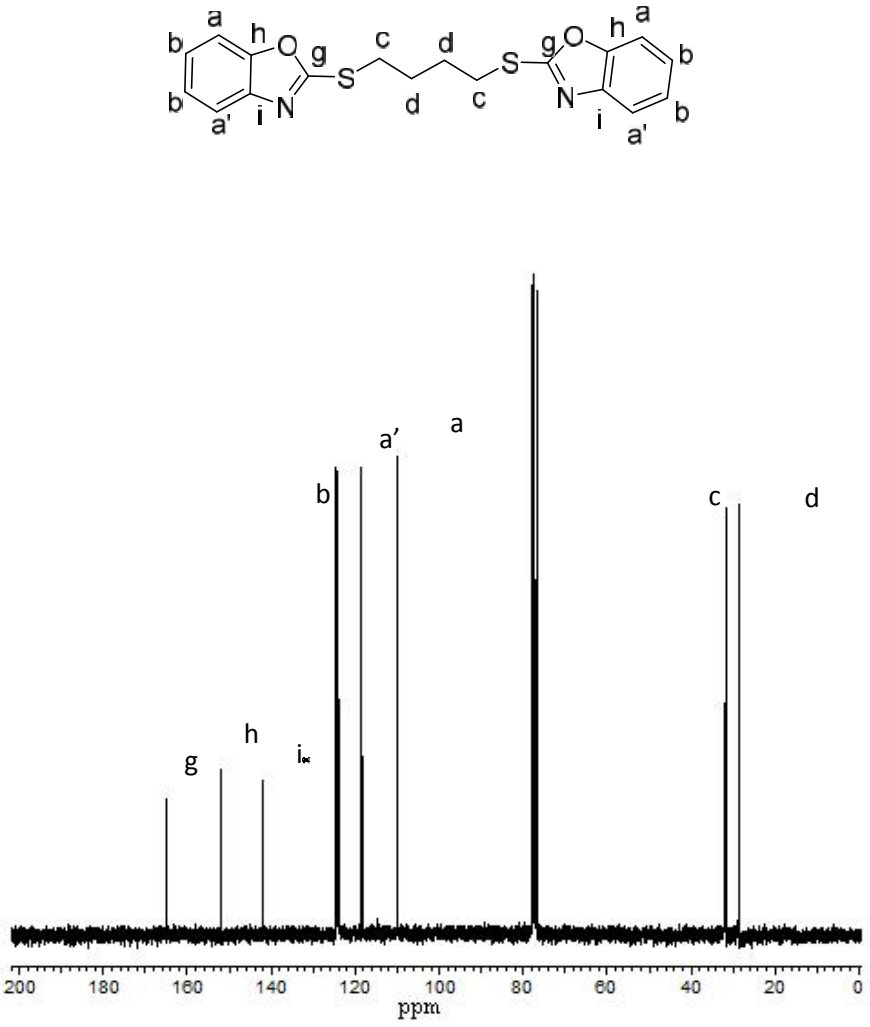
1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil6.2'de verilmiştir. 2-merkaptobenzoksazolde gördüğümüz SH dan kaynaklanan 3400 civarındaki geniş pik yok olmuştur. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500 de C=C piki görülmektedir.





Şekil 6.3.1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1)ait ^1H NMRspektrumu

Şekil 6.3. de görülen L1 e ait ^1H NMR'ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integralleri 4 tür. SH'a yakın olan CH_2 nin hidrojeni c olarak gösterilmiştir. 3.3 te triplet (İntegral 2.2) veren simetrik CH_2 grubu elektronegatif gruba yakın olduğu için d hidrojenlerine göre daha düşük alana kaymıştır. d grubu hidrojenleri de triplet ve 2 integtraline sahiptir.



Şekil 6.4.1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1)ait ^{13}C NMRspektrumu

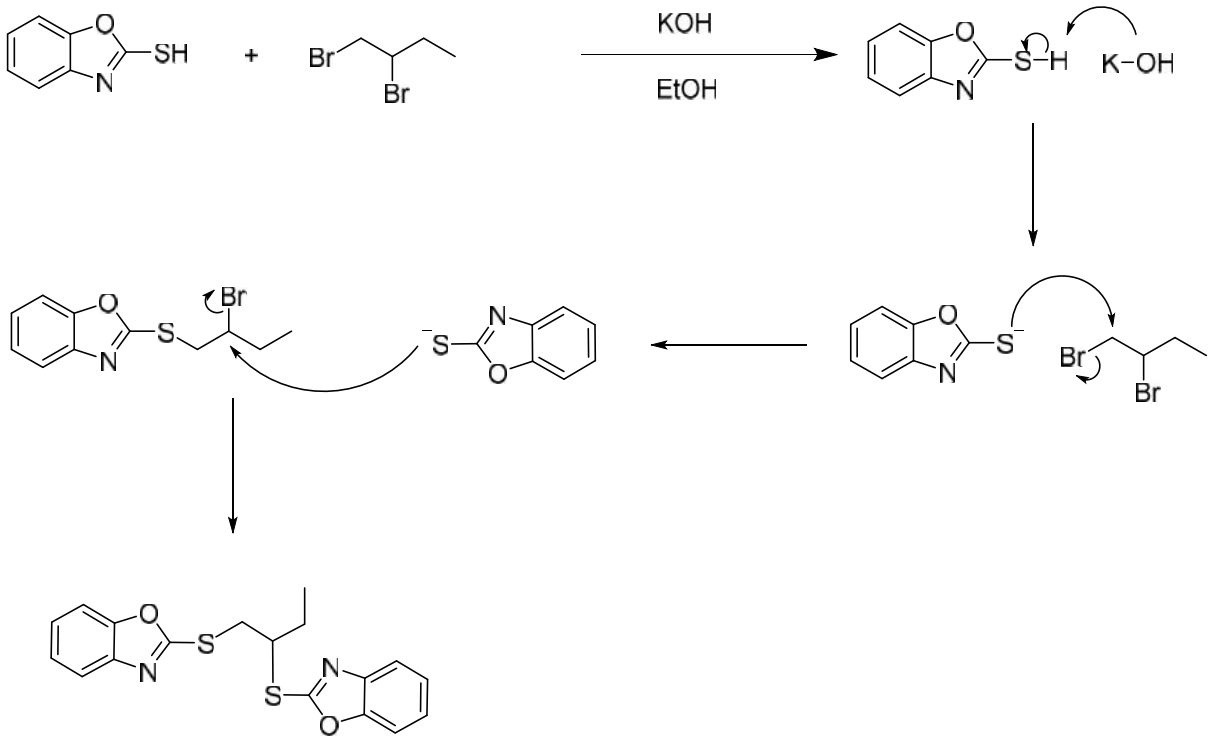
Şekil 6.4. de görülen L_1 e ait ^{13}C NMR'ındaüç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu 164.89 ppm de pik vermiştir. Kükürte yakın olan c karbonu 31.77 ppm'de çıkmıştır. Diğer CH_2'ye ait olan karbon 28.51 ppm'ded olarak gösterilmiştir.

Sonuç olarak sülfhidril grubuna ait olan 14 ppm'deki hidrojen, L_1 ligantına ait ^1H NMR'ında görülmemektedir. Elektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C de ise üç elektronegatif grubun ortasında yer alan karbon 2-merkaptobenzoksazolde 180 ppm'de iken elde ettiğimiz ligantta 164.89 ppm'e kaydırmıştır. L_1 e ait ATR spektrumunda ise sülfhidril grubunun olmadığı gözlenmiştir.

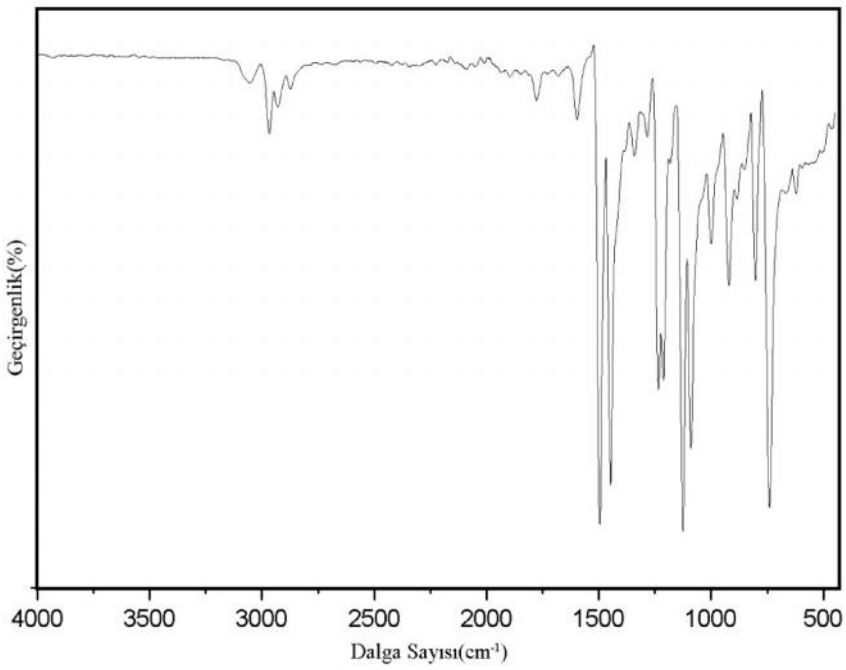
6.1.2. 1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2) Eldesi Sonuçları

L_2 ligantının sentezi için 2-merkaptobenzoksazol ve 1,2 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenzoksazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 1,2 dibromo bütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir. Reaksiyon sonucunda L_2 oluşmuşması beklenmiştir. Saflaştırmak için kolon kromotografi (1:10 Etilasetat/Hegzan) uygulanmıştır.

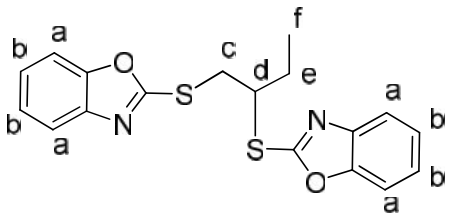


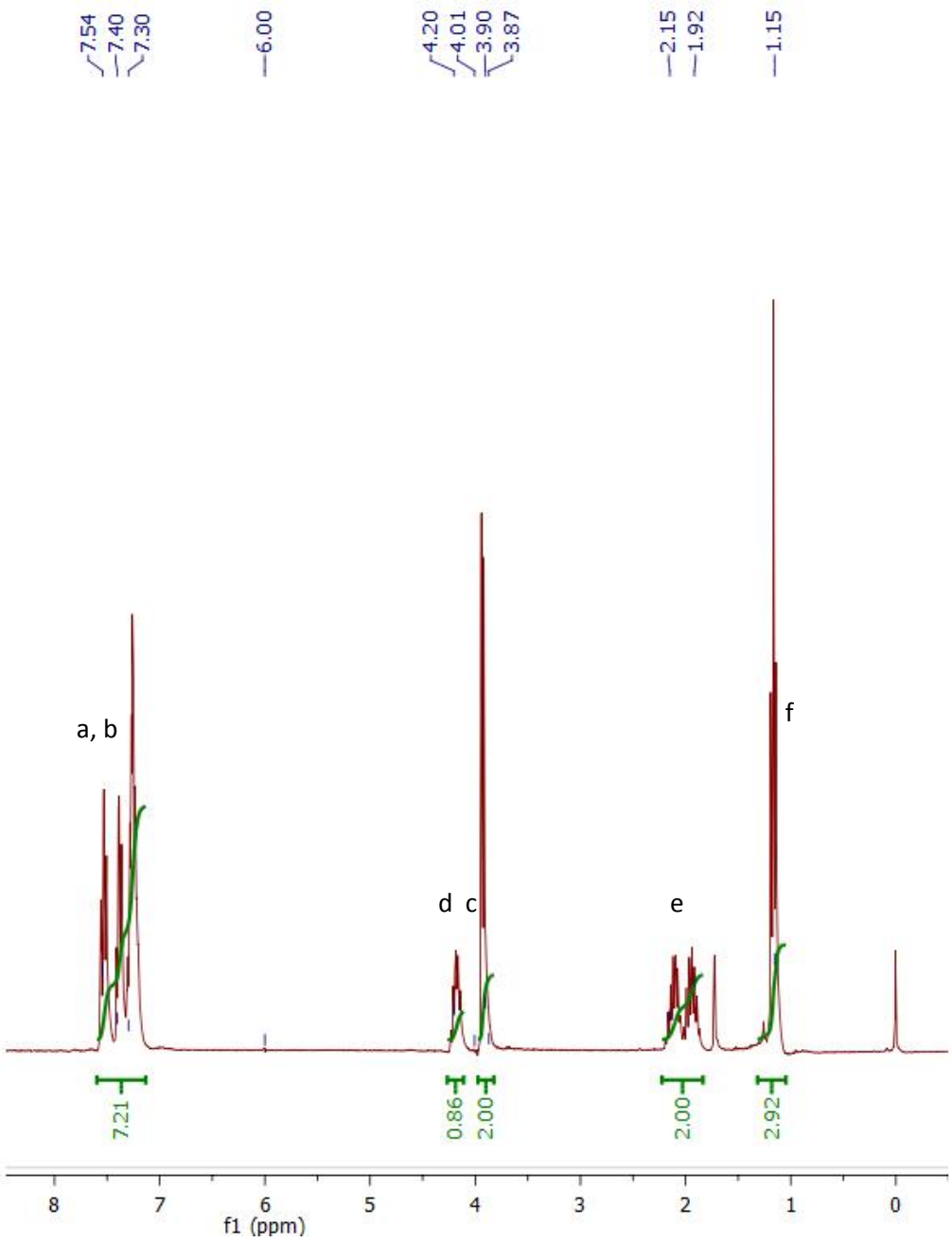
Şekil 6.5.1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2)'nin elde mekanizması



Şekil 6.6.1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2) ait ATR spektrumu

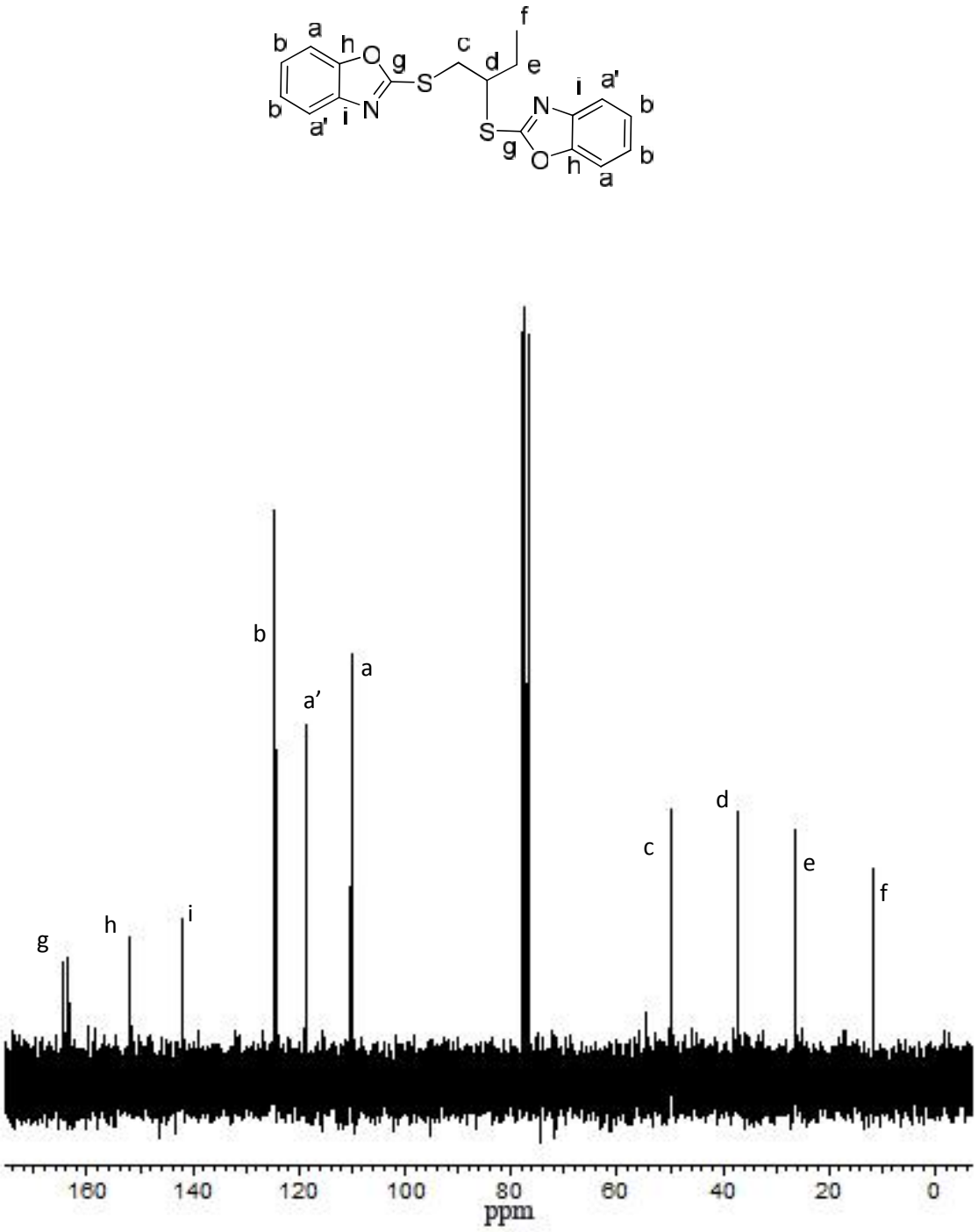
1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil 6.6. da verilmiştir. 2-merkaptobenzoksazolde görüneb SH dan kaynaklanan 3400 civarındaki geniş pik yok olmuştur. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500 de C=C piki görülmektedir.





Şekil 6.7.1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2) ait ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 6.7.de görülen L_2 e ait ^{1}H NMR ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integralleri 8 dir.Üzerinde bir hidrojen olan d atomu 4.2 civarında görülen multipletin integrali 1 dir. Dubletin dubletini veren c atomu ise 3.9 ppm civarında 2 integraline sahiptir. İki hidrojene sahip olan e olarak gösterilen hidrojen 2.1-1.9 ppm'de komşularından etkilenerek multiplet vermiştir. En uçtaki CH_3'e ait hidrojenler ise 1.35 ppm'de 2.9 integraliyle multiplet vermiştir.



Şekil 6.8.1,2-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan (L_2) ait ^{13}C NMR spektrumu

Şekil 6.8 de görülen L_2 e ait ^{13}C NMR'ında üç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu164.39, 163.59 ppm'de pik vermiştir. Oksijen atomuna yakın olan h karbonu 152.15 ppm de vermiştir. Azota yakın olan ise 142.07 ppmde vermiştir ve i olarak

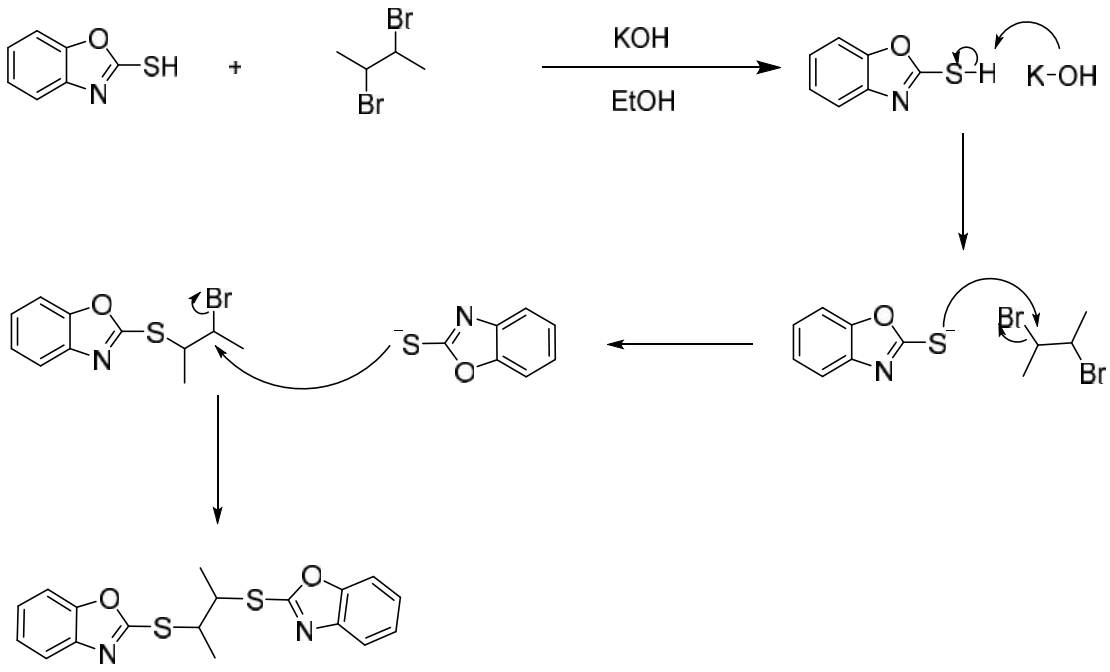
gösterilmiştir. 124.56ppm ve 124.30 ppm'deki karbonlar b olarak verilmiştir. 118.74 ppm a′ olarak 110.15 a olarak harflendirilmiştir. Kükürten bağlanan karbon atomlarından c 49.85 ppmde, d 37.33ppmde, e ise 26.35 ppmde çıkmıştır. Elektronegatif gruplardan en uzakta bulunan f ise 11.79 ppm'de pik vermiştir.

2-merkaptobenzoksazolün sülfhidril grubuna ait olan hidrojen 14 ppmdeyken, L_2' ye ait ^{1}H NMR'ında 14ppm'de pik görülmemektedir. Elektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C de ise 2-merkaptobenzoksazolde g atomuyla gösterdiğimiz karbon 180 ppmde iken elde ettiğimiz ligantta 164.39 ppme düşmüştür.

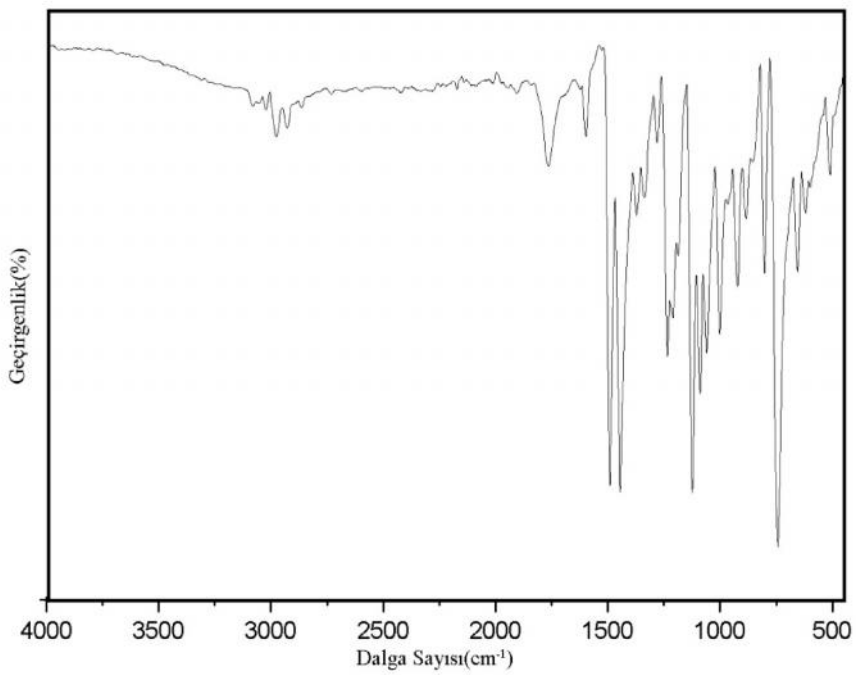
6.1.3. 2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3) Elde Sonuçları

L_3 ligantının sentezi için 2-merkaptobenzoksazol ve 2,3 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenzoksazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 2,3 dibromo bütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir. Reaksiyon sonucunda L_3 oluşmuşması beklenmiştir. Saflaştırmak için kolon kromotografi (Etilasetat/Hegzan1:10) uygulanmıştır.

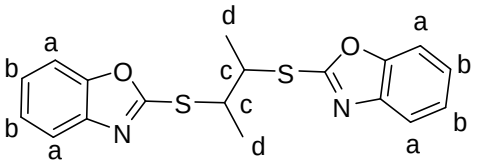


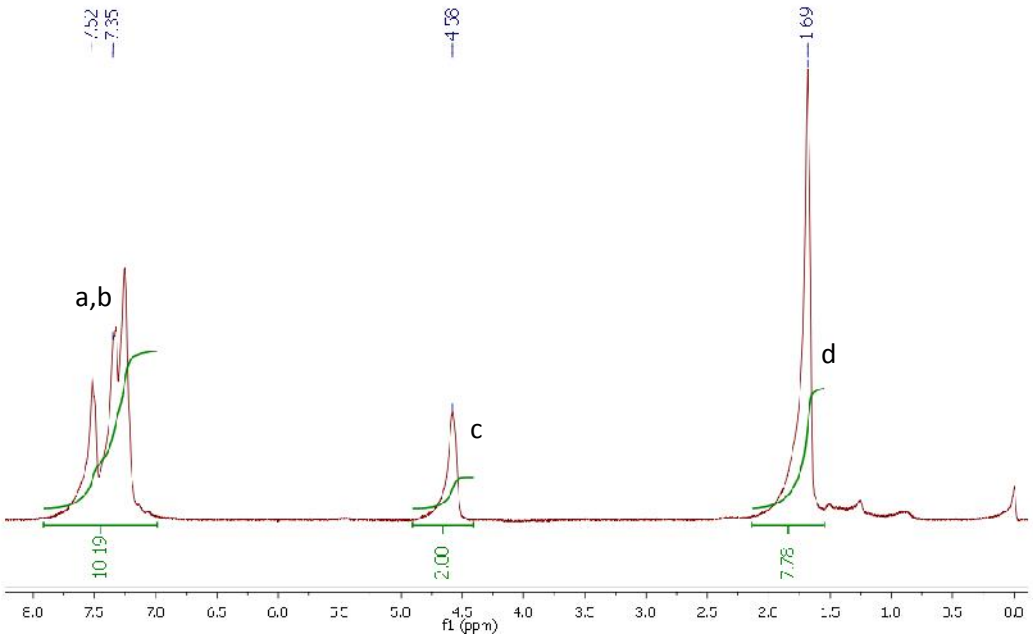
Şekil 6.9.2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3)'ün elde mekanizması



Şekil 6.10.2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3)ait ATR spektrumu

1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil 6.10. da verilmiştir. 2-merkaptobenzoksazolde gördüğümüz SH dan kaynaklanan 3400 civarındaki geniş pik yok olmuştur. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500 de C=C piki görülmektedir.

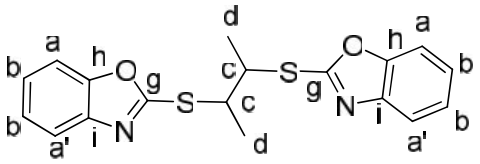


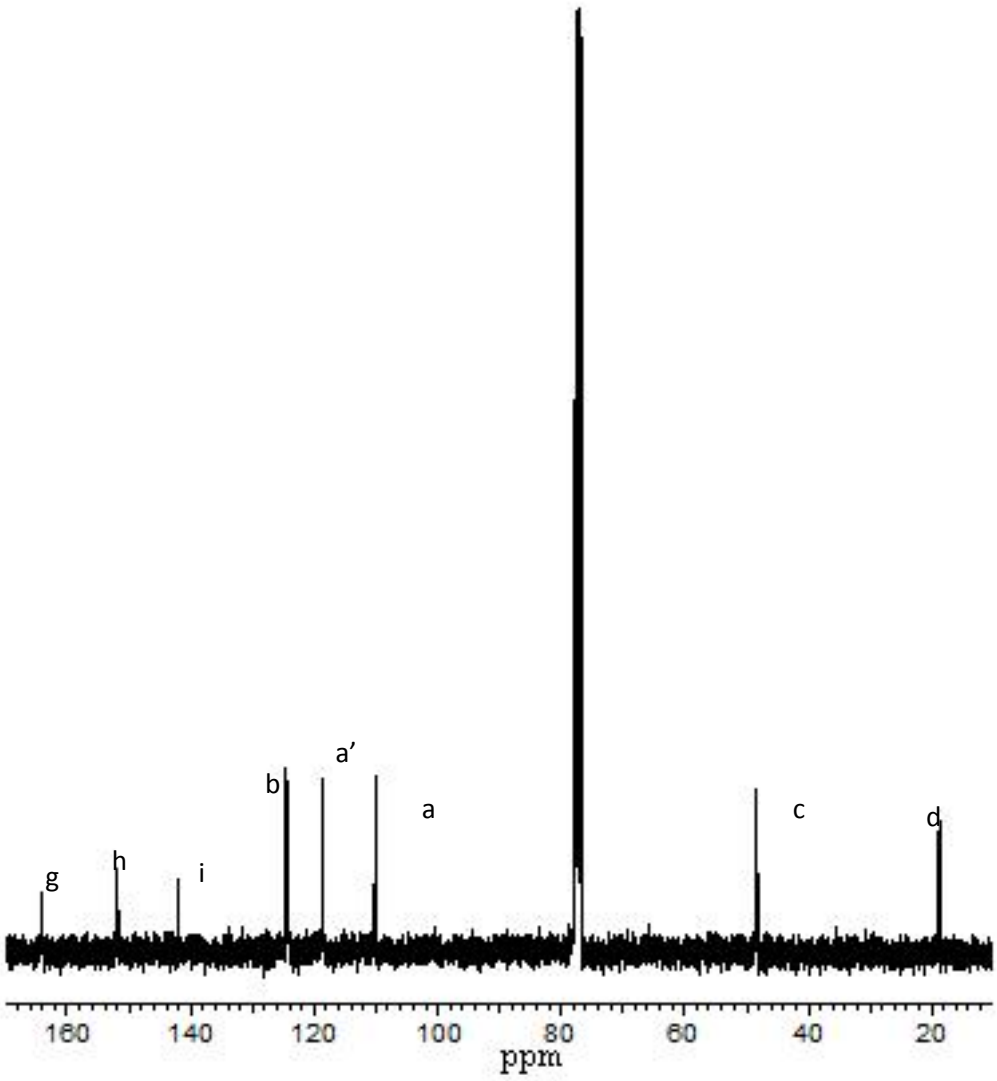


Şekil 6.11.2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3)ait ^{1}H NMRspektrumu

Şekil 6.11 de görülen L_3 e ait ^{1}H NMR ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integralleri 10 çıkmıştır. 10 olan integralin içinde 7.26 ppmde oldukça yüksek alana sahip CDC_{l3} bulunmaktadır. Sülfhidril grubuna yakın olan CH'ın hidrojeni c olarak gösterilmiştir. 4.5 da multiplet vermiştir. İntegrali 2 dir. d grubu hidrojenleri de

1.6 da triplet çıkmıştır. Bu pikin alanında 1.93-1.85-1.51-1.46 ppmlerde H_2O'ya ait piklerde dolayı integral 7.7 olarak hesaplanmıştır.





Şekil 6.12.2,3-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_3)ait ^{13}C NMRspektrumu

Şekil6.12. de görülen L_3 e ait ^{13}C NMR'ındaüç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu 164.12 ppm de pik vermiştir. Oksijene yakın olan h 151.92 ppmde, azota yakın olan i 142.03 ppmde pik göstermiştir. 124.50, 124.19 b ile gösterilen grup

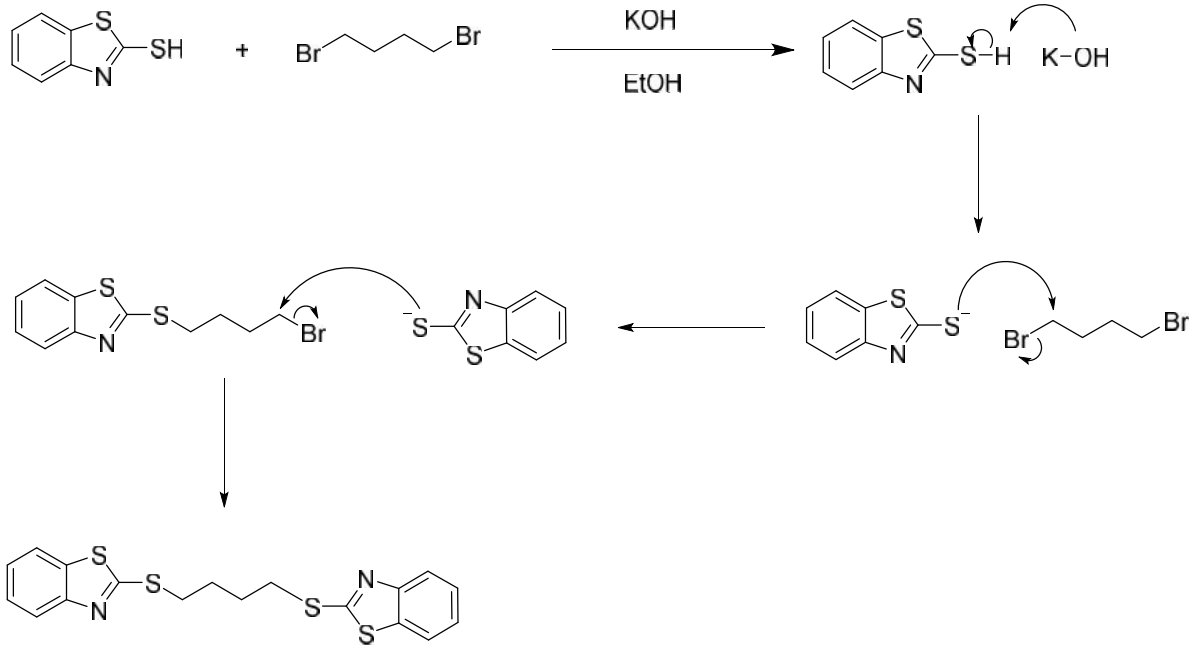
bulunur. Azot yakın olan a′151.92 ppm'de, oksijene yakın olan a ise 142.03 ppm'de çıkmıştır. İç karbonlar beklendiği gibi yüksek alanda 48.32 ppm'de, kükürtten uzak olan d ise18.74 ppmdedir.

2-merkaptobenzoksazolün sülfhidril grubuna ait olan hidrojen 14 ppm'deyken, L3 e ait ^{1}H NMR'ında 14 ppmde pik görülmemektedir. Elektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C de ise 2-merkaptobenzoksazolde g atomuyla gösterdiğimiz karbon 180 ppm'de iken elde ettiğimiz ligantta 164.39 ppm'e düşmüştür.

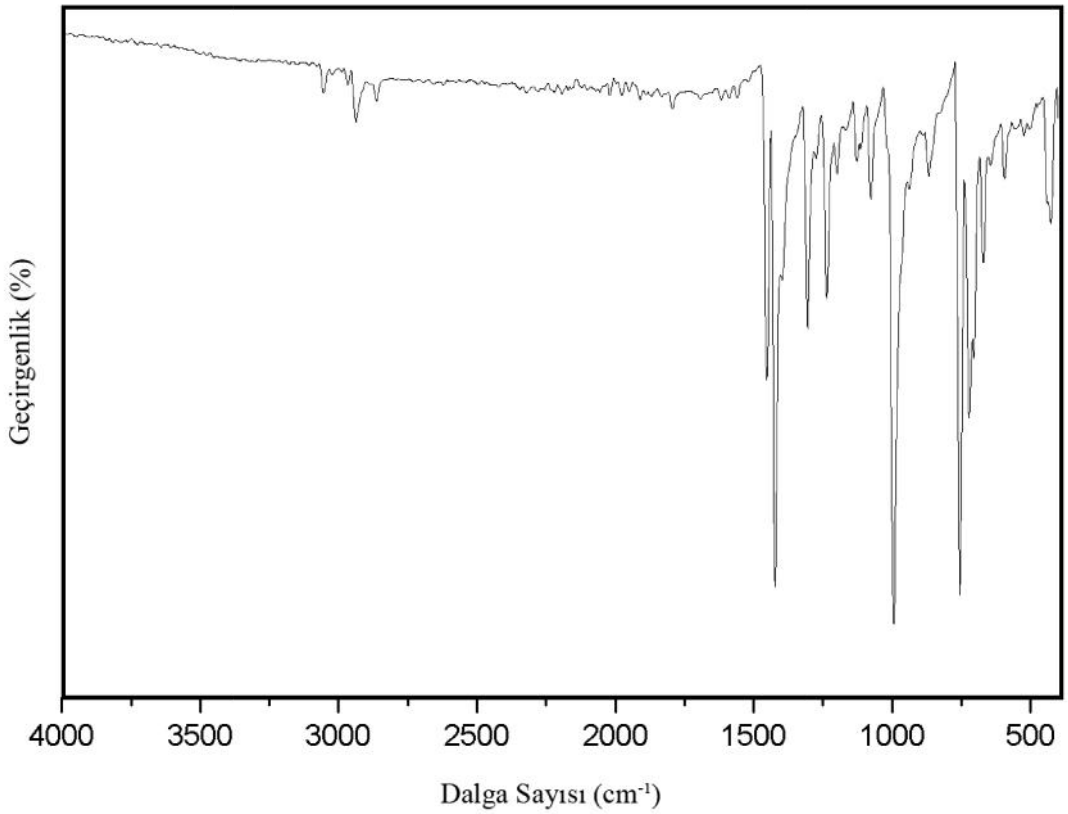
6.1.4. 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4) Eldesi Sonuçları

L_4 ligantının sentezi için 2-merkaptobenzotiyazol ve 1,4 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenztiyazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 1,4 dibromo bütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir. Reaksiyon sonucunda L_4 oluşmuştur.

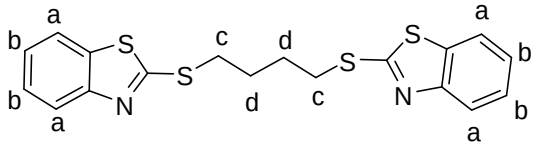


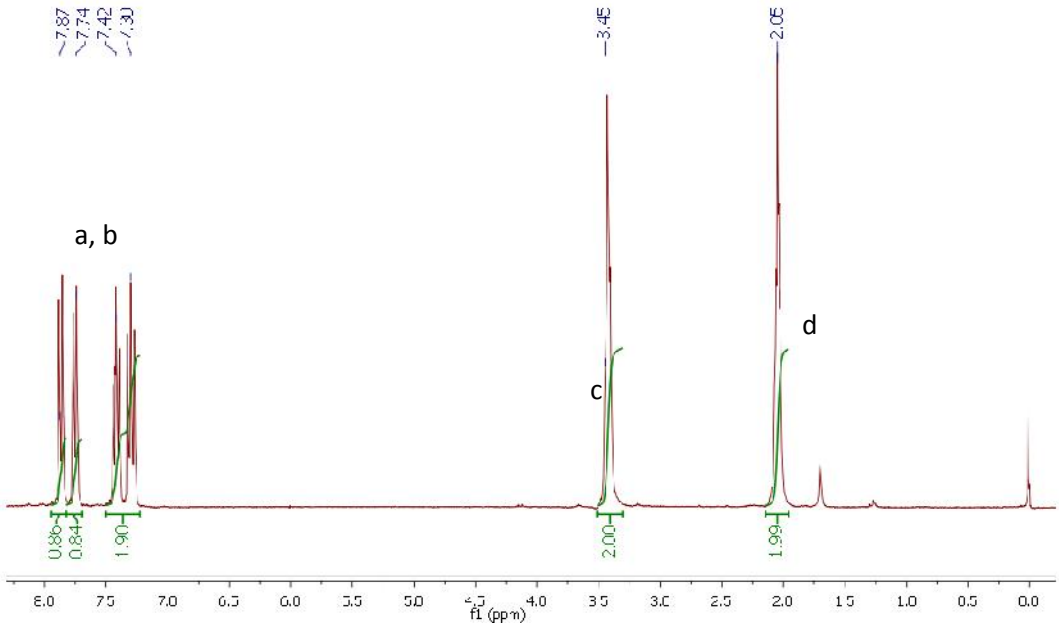
Şekil 6.13.1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4)'ın elde mekanizması



Şekil 6.14.1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4)ait ATR spektrumu

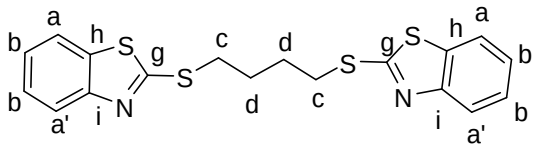
1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil6.14. de verilmiştir. 2-merkaptotiyazole ait olan 3000 civarındaki piklerin 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütanda kaybolduğu gözlenmiştir. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500cm^{-1} de C=C piki görülmektedir.

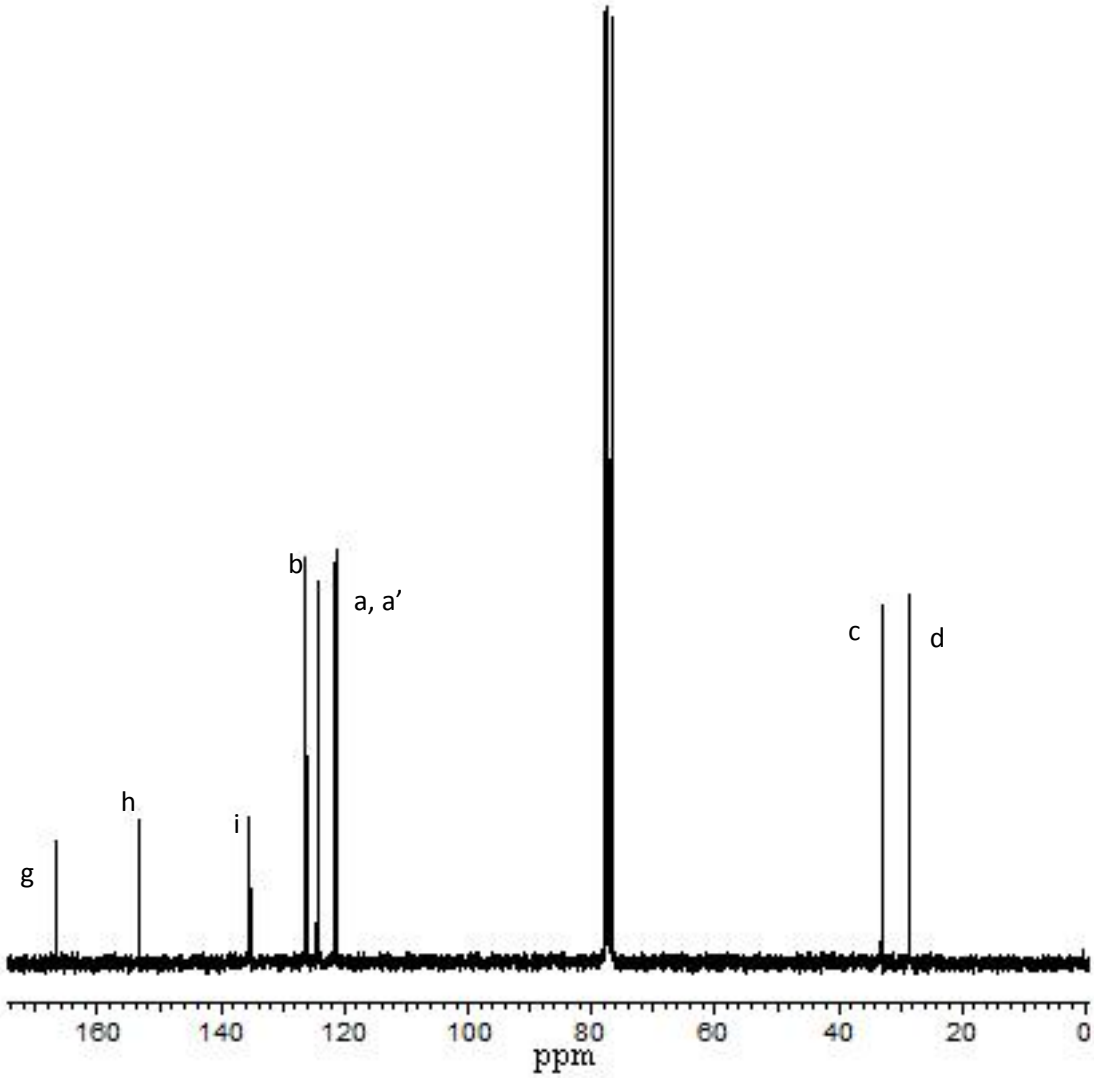




Şekil 6.15.1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4)ait ^{1}H NMR spektrumu

Şekil6.15. de görülen L_4 e ait ^{1}H NMR ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integralleri 2.0(a) ve 2.0 (b)dir. Sülfhidril grubuna yakın olan CH_2 nin hidrojeni c olarak gösterilmiştir. 3.4 te triplet (İntegral 2) veren simetrik CH_2 grubu elektronegatif gruba yakın olduğu için d hidrojenlerine göre daha düşük alana kaymıştır. 2.0 daki d grubu hidrojenleri de multiplet(J = 3.8 Hz) ve 2 integraline sahiptir.





Şekil 6.16.1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4)ait ^{13}C NMR spektrumu

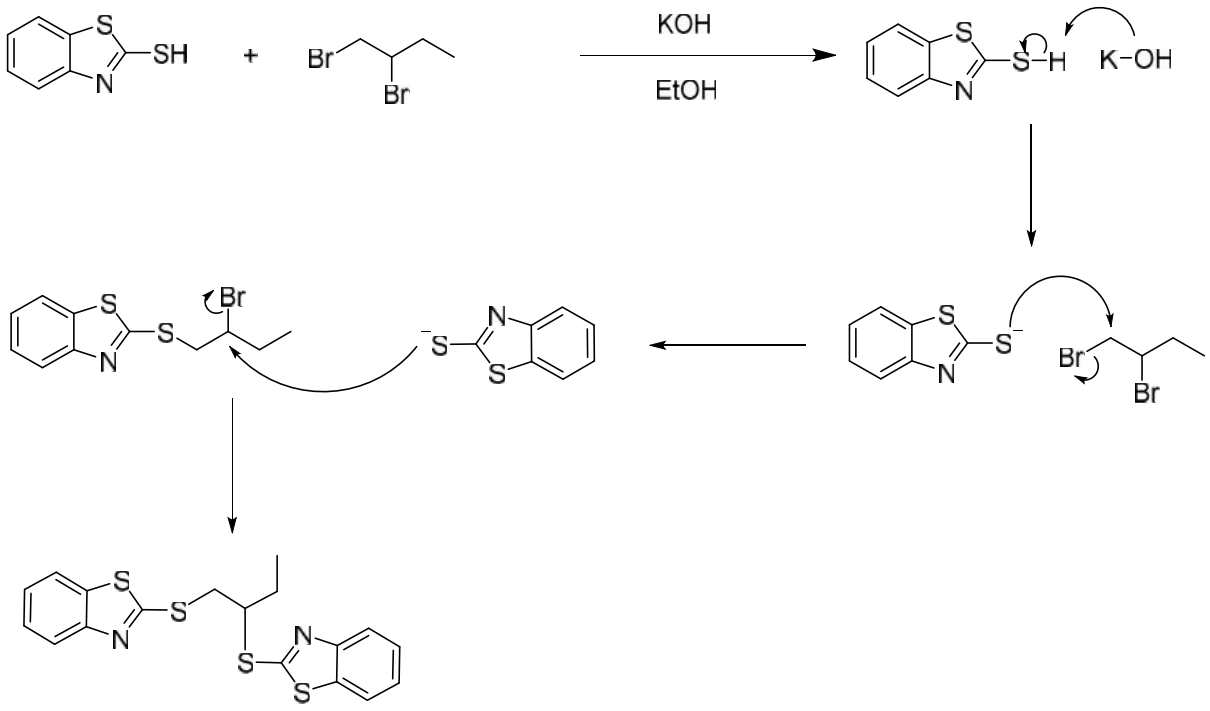
Şekilde 6.16 da görülen L_4 e ait ^{13}C NMR'ında üç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu 166.95ppm de pik vermiştir. Kükürte yakın olan c karbonu 33.02 ppmde çıkmıştır. Diğer CH_2'ye ait olan karbon 28.53ppm'de d olarak gösterilmiştir.

2-merkaptobenzoksazolün sülfhidril grubuna ait olan hidrojen 8 ppmden sonra pik verirken; L_4'e ait ^1H NMR'ında 8 ppmden sonra pik görülmemektedir. Elektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C'de ise 2-merkaptobenzoksazolde g atomuyla gösterdiğimiz karbon 190 ppmde iken elde ettiğimiz ligantta 164.39 ppme düşmüştür.

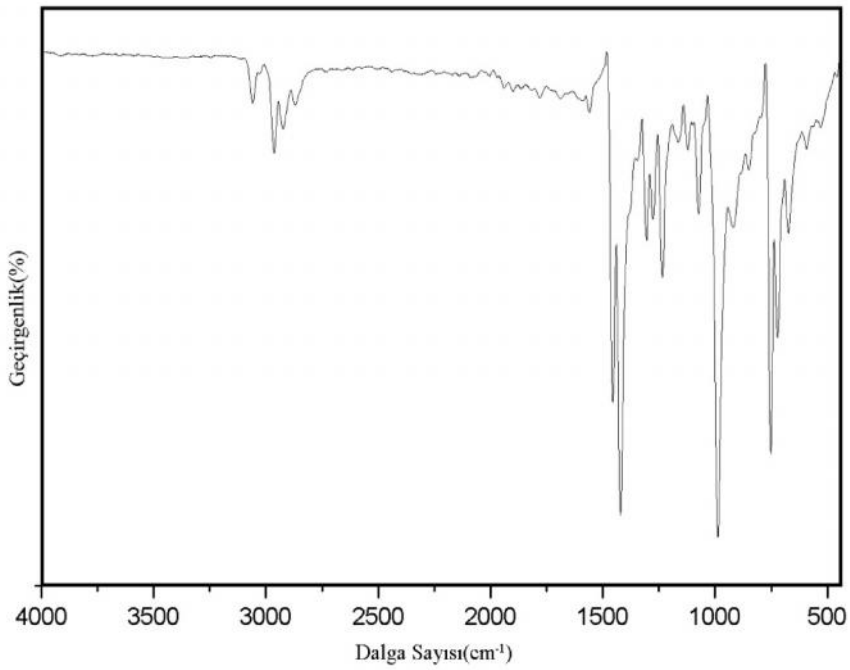
6.1.5. 1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5) Elde Sonuçları

L_5 ligantının sentezi için 2-merkaptobenztiyazol ve 1,2 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenztiyazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 1,2 dibromo bütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir. Reaksiyon sonucunda L_5 oluşmuşması beklenmiştir. Saflaştırmak için kolon kromotografisi (Hegzan:Etilasetat; 9:1) uygulanmıştır.

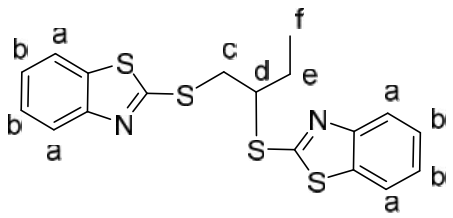


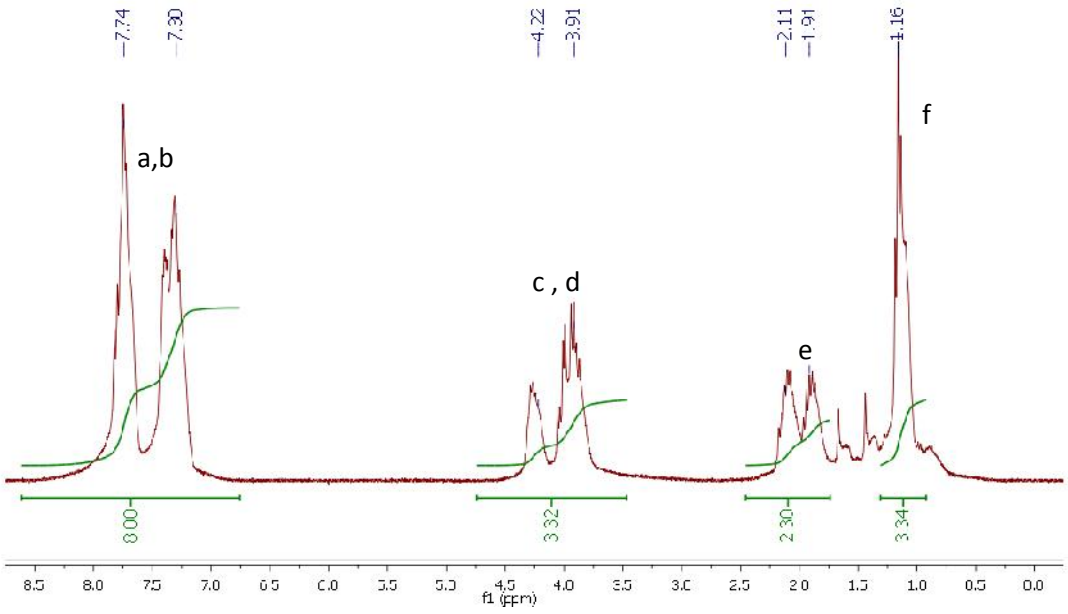
Şekil 6.17.1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5)'in elde mekanizması



Şekil 6.18.1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5)ait ATR spektrumu

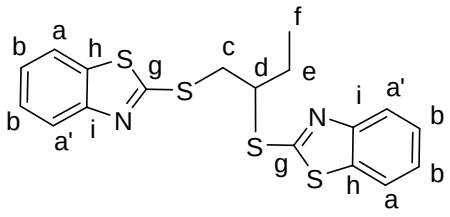
1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil 6.18. de verilmiştir. 2-merkaptotiyazole ait olan 3000 civarındaki piklerin 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütanda kaybolduğu gözlenmiştir. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500'de C=C piki görülmektedir.

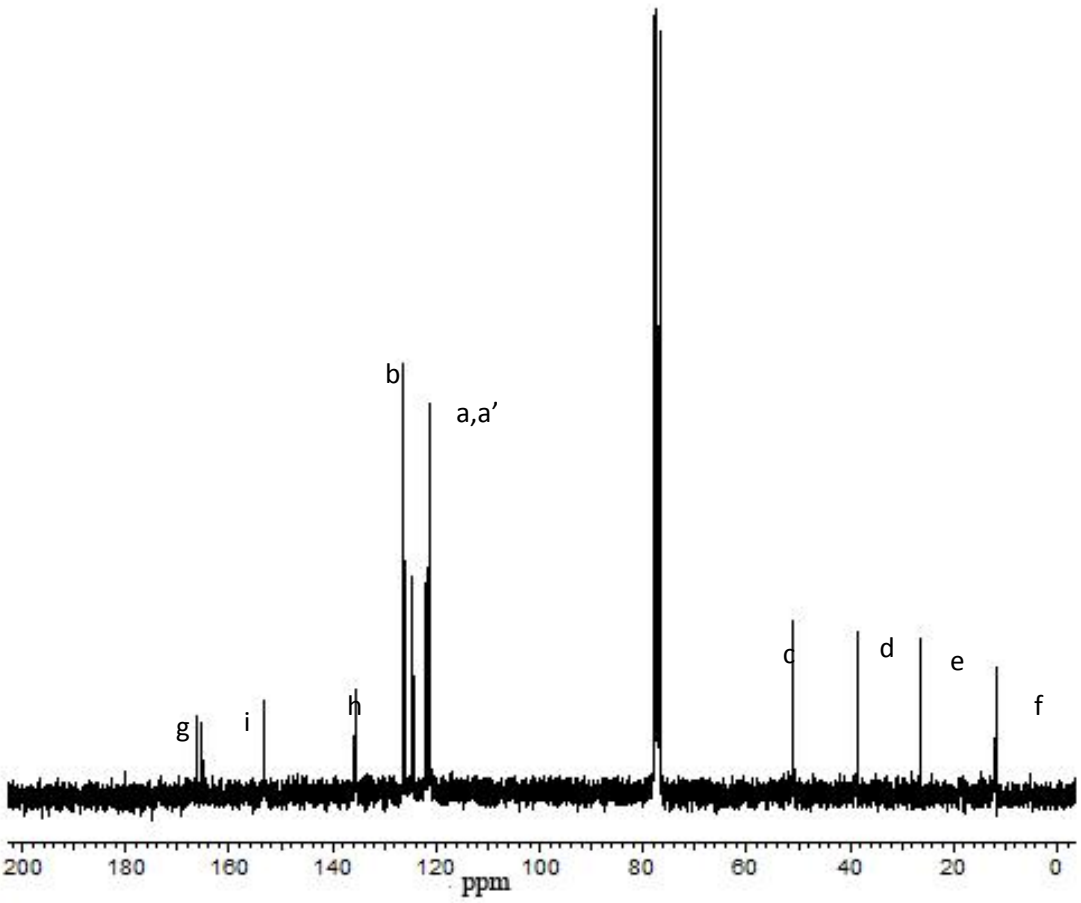




Şekil 6.19.1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5)ait ^{1}H NMRspektrumu

Şekil 6.19 da görülen L_5 e ait ^{1}H NMR ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integralleri 8 dir. Sülfhidril yapısına bağlı olan CH_2 ve CH hidrojenlerine ait hidrojenler komşu hidrojenlerden etkilenerek multiplet vermiştir ve c,d olarak gösterilen pikin integrali 3 dür. 2 civarında görülen e ise dubletin kuartetinin dubleti olarak çıkmıştır. Yani iki komşusundan ve kendi hidrojeninden etkilenmiştir. Toplam integrali 2 (J = 66.6, 15.3, 7.7 Hz). En uçtaki CH_3 ise f ile gösterilmiş bir triplettir. İntegrali 3 olarak çıkmıştır.





Şekil 6.20.1,2-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_5)ait ^{13}C NMRspektrumu

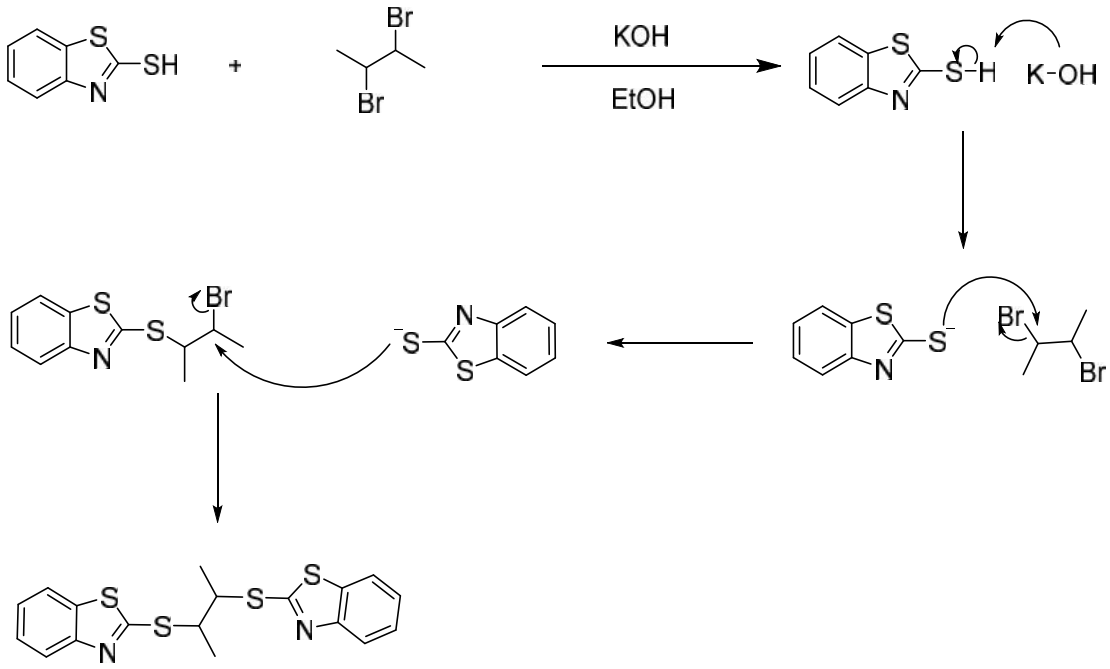
Şekil6.20 de görülen L_5 e ait ^{13}C NMR'ında üç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu 166.35, 165.35ppm de pik vermiştir. Azot atomuna yakın olan i karbonu 153.46, 153.28 ppm'de vermişti. Kükürt yakın olan ise 135.74 ppm'de vermiştir ve h olarak gösterilmiştir. 126.25 ppm'deki, 124.56ppm'deki karbonlar b olarak gösterilmiştir. 121.20 ppmdekia ve a′ olarak harflendirilmiştir. Kükürten bağlanan karbon atomlarından c 50.93ppmde, d 38.50 ppmde, e ise 26.42 ppm'de çıkmıştır. Elektronegatif gruplardan en uzakta bulunan f ise 11.77 ppmde pik vermiştir.

Sonuç olarak sülfhidril grubuna ait olan 8 ppm'deki hidrojen, L_5 ligantına ait ^{1}H NMR'ında görülmemektedir. Elektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C de ise üç elektronegatif grubun ortasında yer alan karbon 2-merkaptobenzoksazolde 190 ppmde iken elde ettiğimiz ligantta 164.89 ppme düşmüştür. L_5'e ait ATR spektrumunda ise sülfhidril grubunun olmadığı gözlenmiştir.

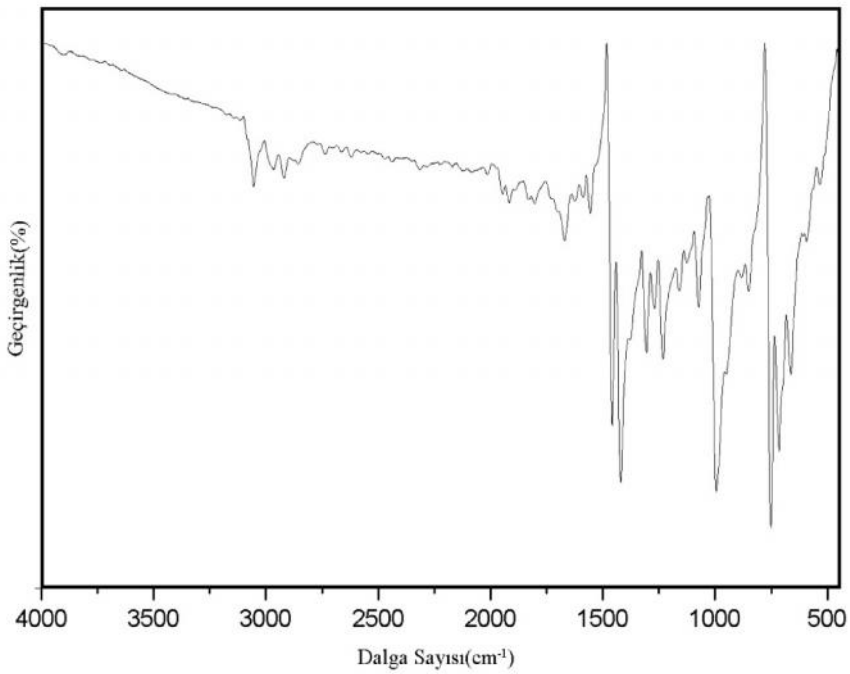
6.1.6. 2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6) Eldesi Sonuçları

L_6 ligantının sentezi için 2-merkaptobenzotiyazol ve 2,3 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenztiyazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 2,3 dibromo bütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir. Reaksiyon sonucunda L_6 oluşmuşması beklenmiştir. Saflaştırmak için kolon kromotografi (Hegzan,Etilasetat; 9:1) uygulanmıştır.

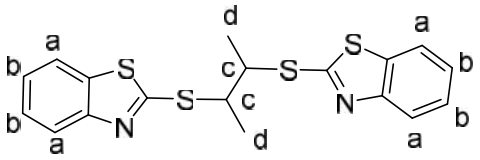


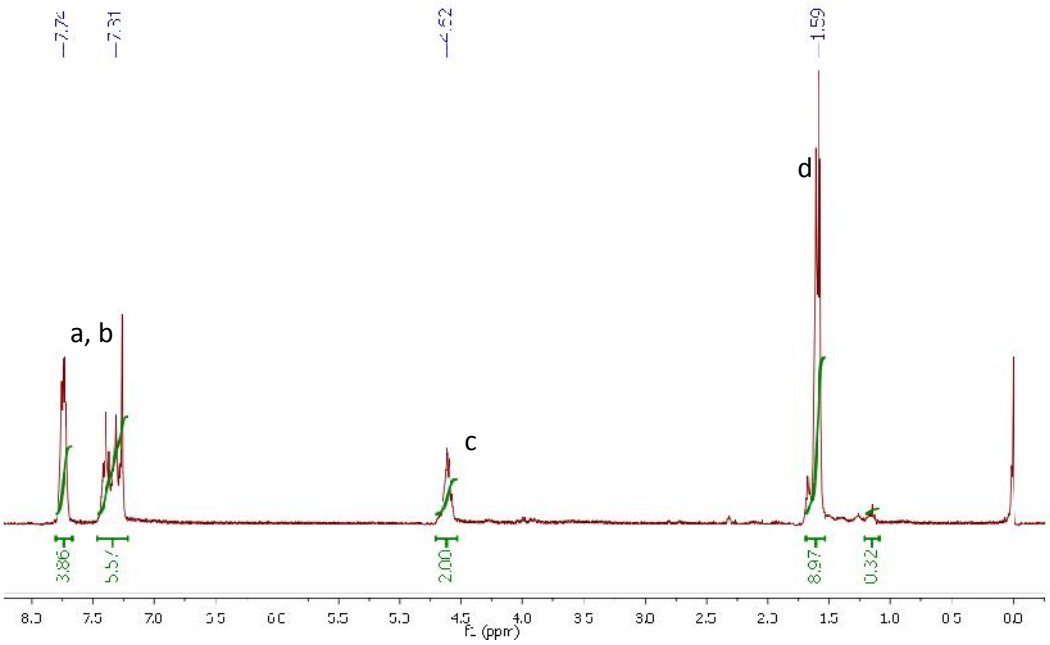
Şekil 6.21.2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6)'nın elde mekanizması



Şekil 6.22.2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6)ait ATR spektrumu

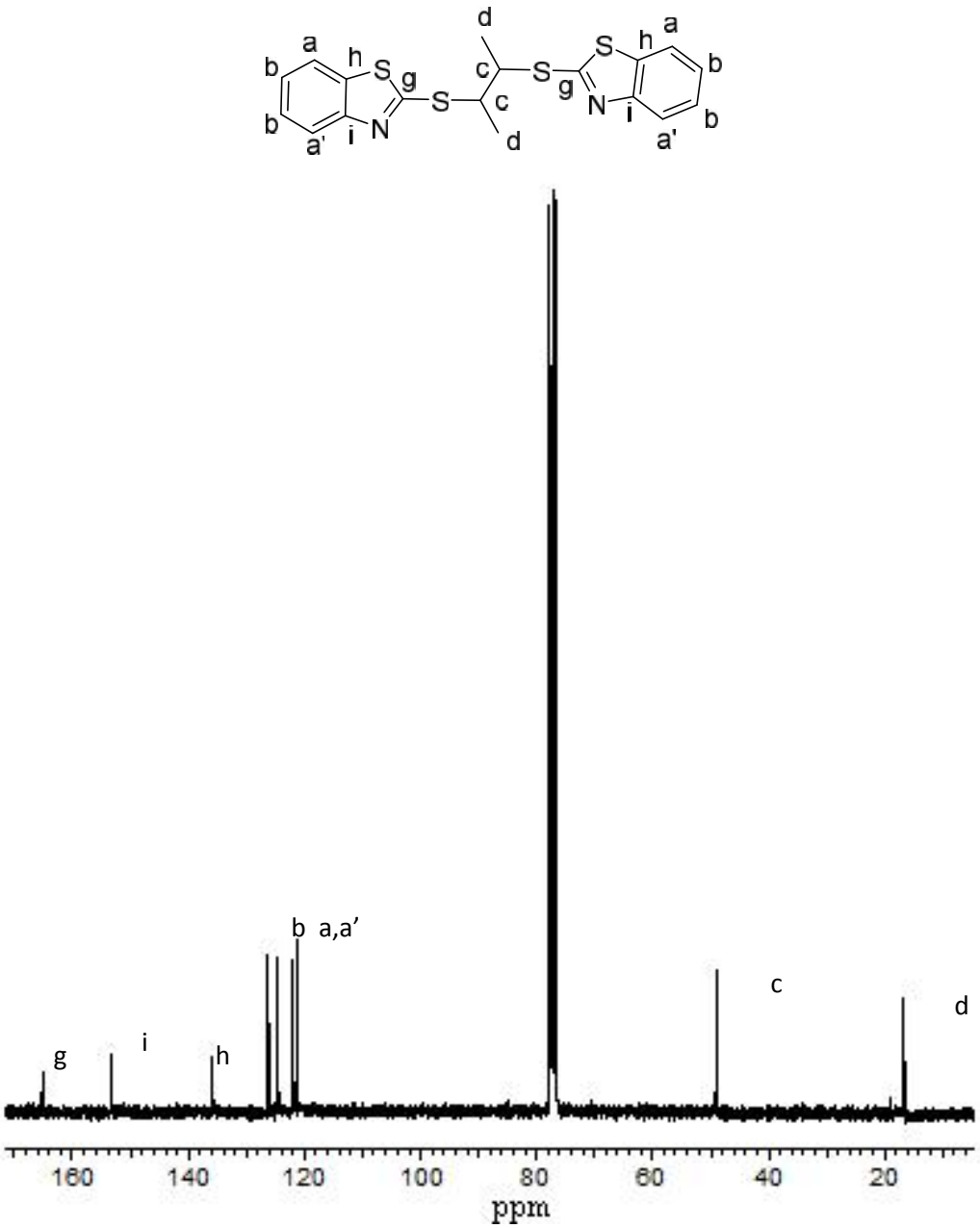
2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil 6.22. de verilmiştir. 2-merkaptotiyazole ait olan 3000cm^{-1} civarındaki piklerin 2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütanda kaybolduğu gözlenmiştir. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500 $cm^{-1'}$de C=C piki görülmektedir.





Şekil 6.23.2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6)ait ^{1}H NMRspektrumu

Şekil6.23. de görülen L_6 e ait ^{1}H NMR ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integralleri 10 çıkmıştır; ancak 7.27 de integrali etkilen $CDCl_3$ piki görülmektedir. SH'lara yakın olan CH'ın hidrojeni c olarak gösterilmiştir. 4.6 da multiplet vermiştir. İntegrali 2 dir. d grubu hidrojenleri de 1.6 de triplet ve integralinin 9 olduğu görülmüştür. 1.68 ve 1.67 de H_2O pikleri integrale karışmaktadır.



Şekil 6.24.2,3-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_6)ait ^{13}C NMRspektrumu

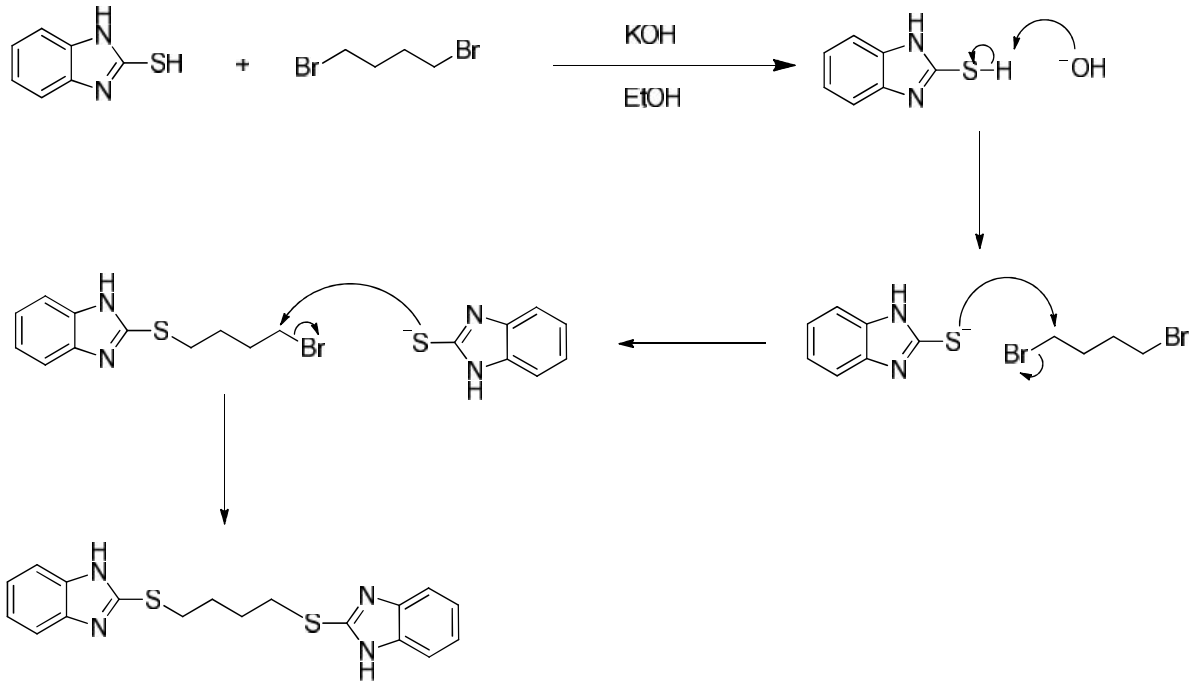
Şekil 6.24.de görülen L_6 e ait ^{13}C NMR'ındaüç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu 165,28 ppm de pik vermiştir. Azota yakın olan i 153.41ppm'de, oksijene yakın olan h 135.93 ppm'de pik göstermiştir. 124.50, 124.19 b ile gösterilen grup bulunur. Azot yakın olan a′122.12 ppm'de çıkmıştır. İç karbonlar beklendiği gibi düşük alanda 48.78 ppm'de, kükürtten uzak olan d ise 16.66 ppm'dedir.

Sonuç olarak sülfhidril grubuna ait olan 8 ppm'deki hidrojen, L_6 ligantına ait ^1H NMR'ında görülmemektedir. Elektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C de ise üç elektronegatif grubun ortasında yer alan karbon 2-merkaptobenzoksazolde 190 ppmde iken elde ettiğimiz ligantta 165.28 ppm'e düşmüştür. L_6 e ait ATR spektrumunda ise sülfhidril grubunun olmadığı gözlenmiştir.

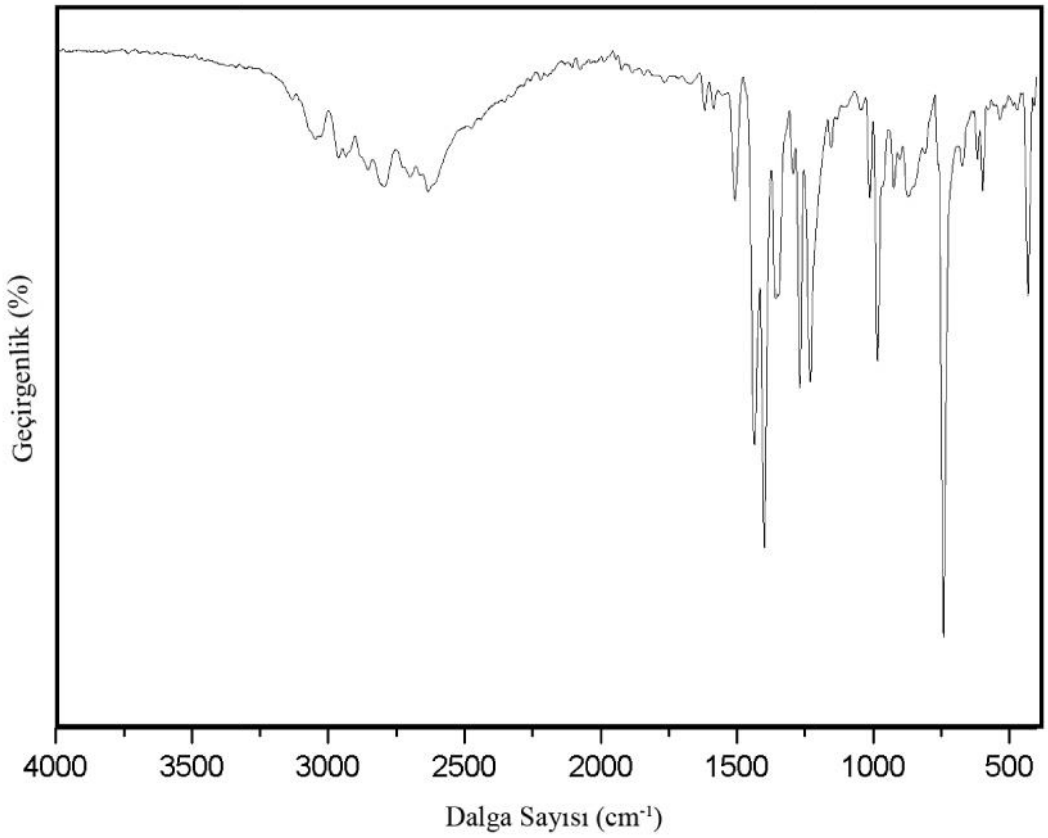
6.1.7. 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7) Eldesi Sonuçları

L_7 ligantının sentezi için 2-merkaptobenzimidazol ve 1,4 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenzimidazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 1,4 dibromobütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir. İnce tabaka kromotografisi(Etilasetat,Hegzan; 2:1) ile kontrol edilmiştir. Reaksiyon sonucunda L_7 oluşmuştur. Beyaz kristaller oluşmuştur.

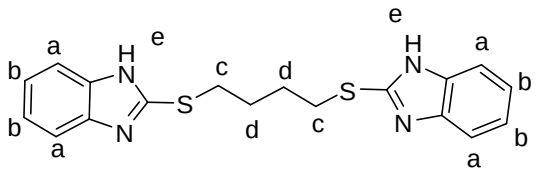


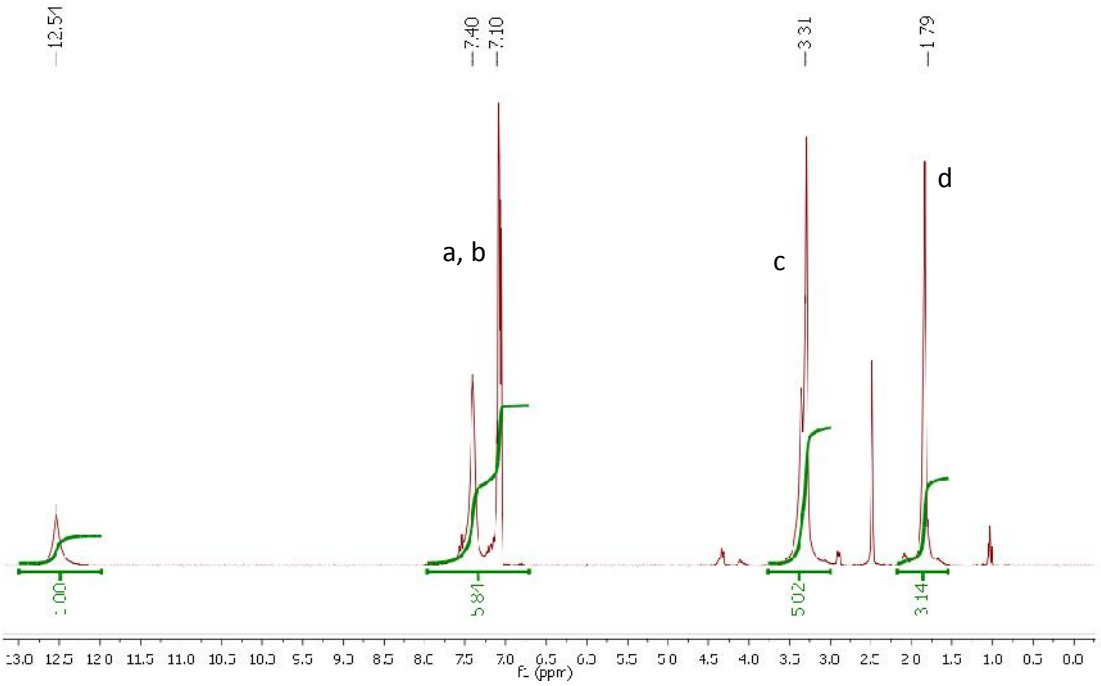
Şekil 6.25.1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)'nin elde mekanizması



Şekil 6.26.1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)'ye ait ATR spektrumu

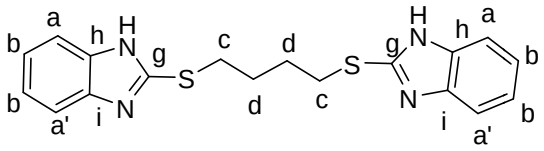
1,4-bis(benzimidazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil 6.26. da verilmiştir. 2-merkaptoimidazolün ATR sonucuna bakıldığında 3300 cm^{-1}den 3000 cm^{-1} e kadar olan ve NH ile SH bağlarından kaynaklanan gerilmeler ve bükülmelerin 1,4-bis(benzimidazol-2-iltiyo)bütanda kaybolduğu gözlenmiştir. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500 de C=C piki görülmektedir.

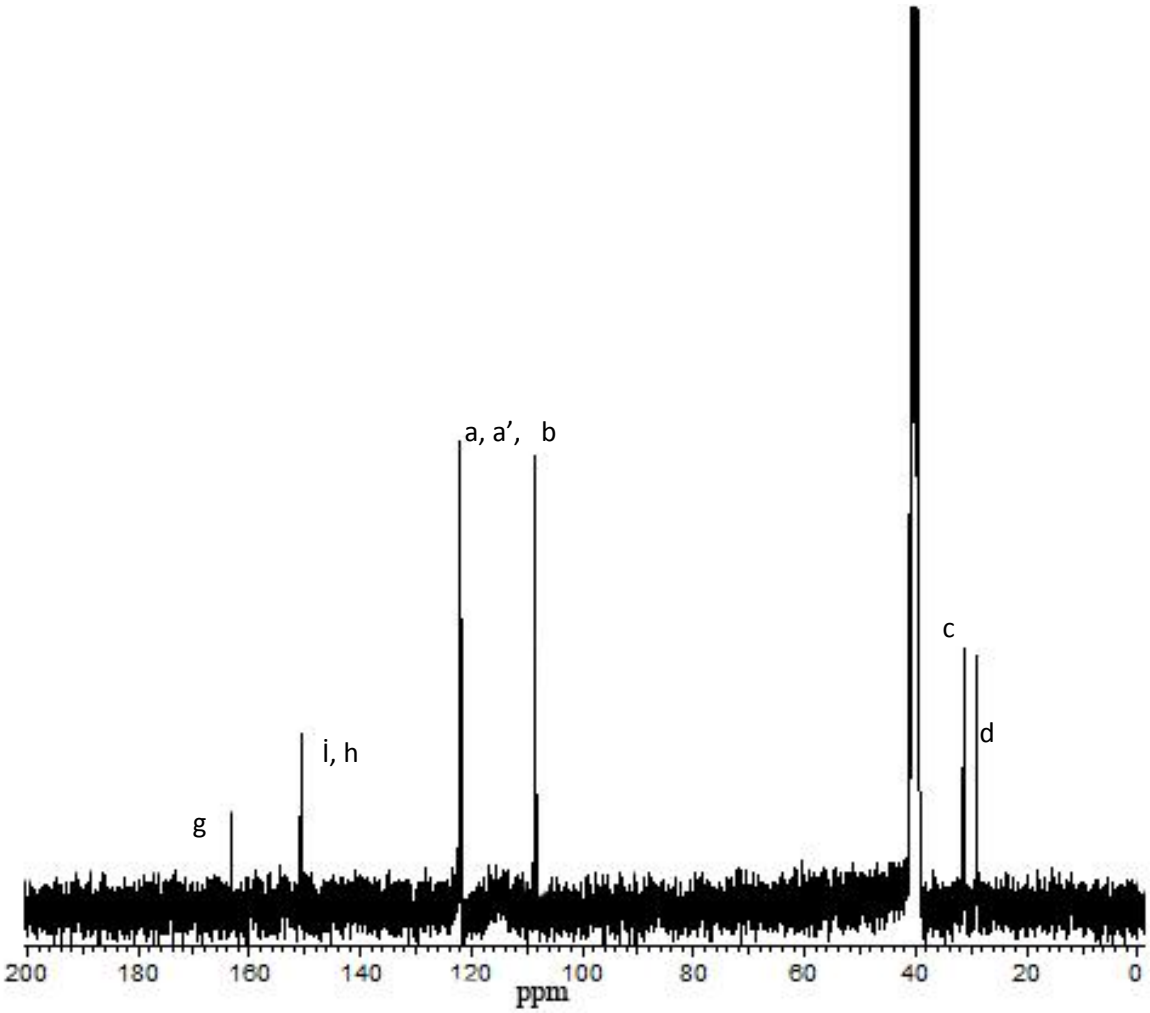




Şekil 6.27.1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)'ye ait ^{1}H NMRspektrumu

Şekil6.27. de görülen L_7 e ait ^{1}H NMR ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integralleri 6 dır. SH'a yakın olan CH_2 nin hidrojeni c olarak gösterilmiştir. 3.3 te triplet ve integrali 5 dir; ancak 3.40-3.36-3.30-3.27 kuartet şeklinde H_2O görülmüştür. d grubu hidrojenleri de dubletin tripleti 1.7 ppmde çıkmıştır ve integrali 3.3 (J = 6.6, 3.7 Hz) dir. NH ait olan hidrojen ise e olarak işaretlenmiştir ve 12.5ppm de singlet ve integrali 1 dir.





Şekil 6.28.1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan (L_7)'ye ait ^{1}H NMRspektrumu

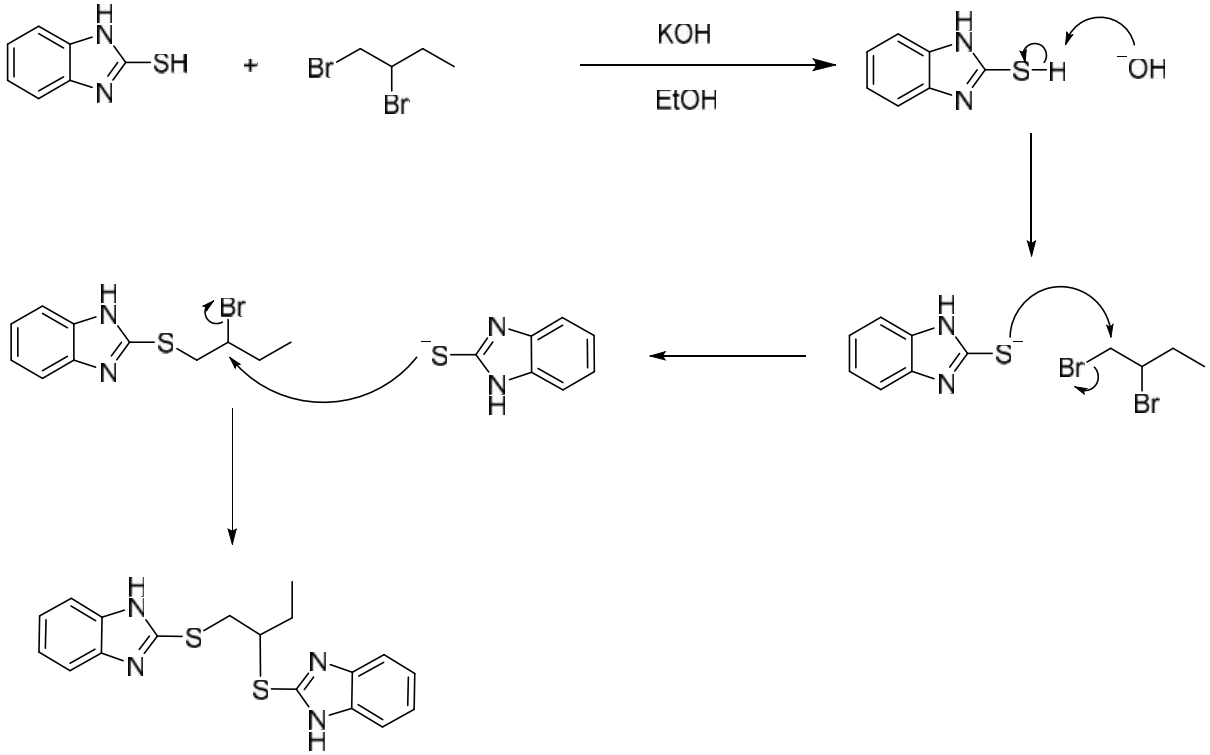
Şekil 6.28. de ^{13}C NMR'ında üç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu 161 ppm de pik vermiştir. Kükürte yakın olan c karbonu 31.77ppm'de çıkmıştır. Diğer CH_2'ye ait olan karbon 28.51ppm'de d olarak gösterilmiştir.

2-merkaptobenzimidazol sülfhidril grubuna ait olan hidrojen 8 ppmden sonra pik verirken; L_7 e ait ^{1}H NMR'ında 8 ppmden sonra pik görülmemektedir. Elektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C de ise 2-merkaptobenzimidazolg atomuyla gösterdiğimiz karbon 190 ppmde iken elde ettiğimiz ligantta 164.39 ppm'e düşmüştür.

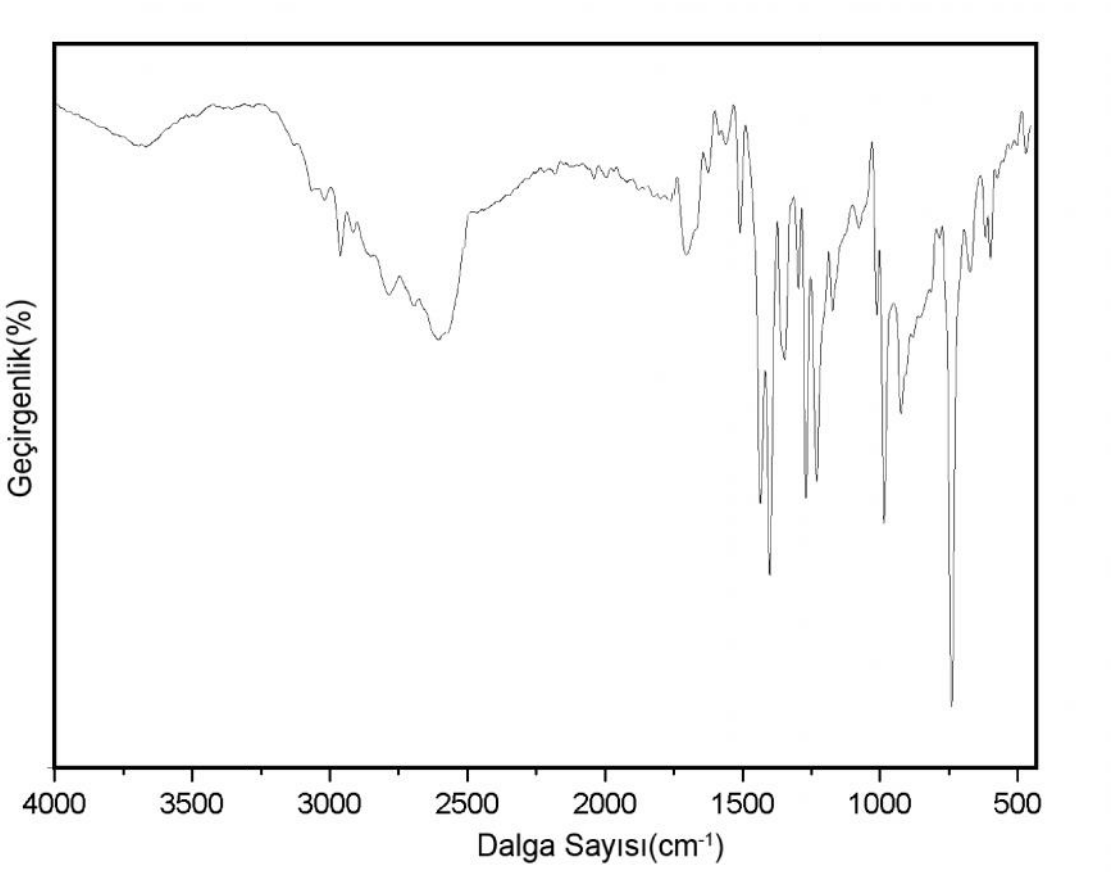
6.1.8. 1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8) Elde Sonuçları

L_8 ligantının sentezi için 2-merkaptobenzimidazol ve 1,2 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenzimidazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 1,2 dibromo bütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir.İnce tabaka kromotografisi(Etilasetat,Hegzan;2:1) ile kontrol edilmiştir. Su beyaz kristaller oluşmuştur.

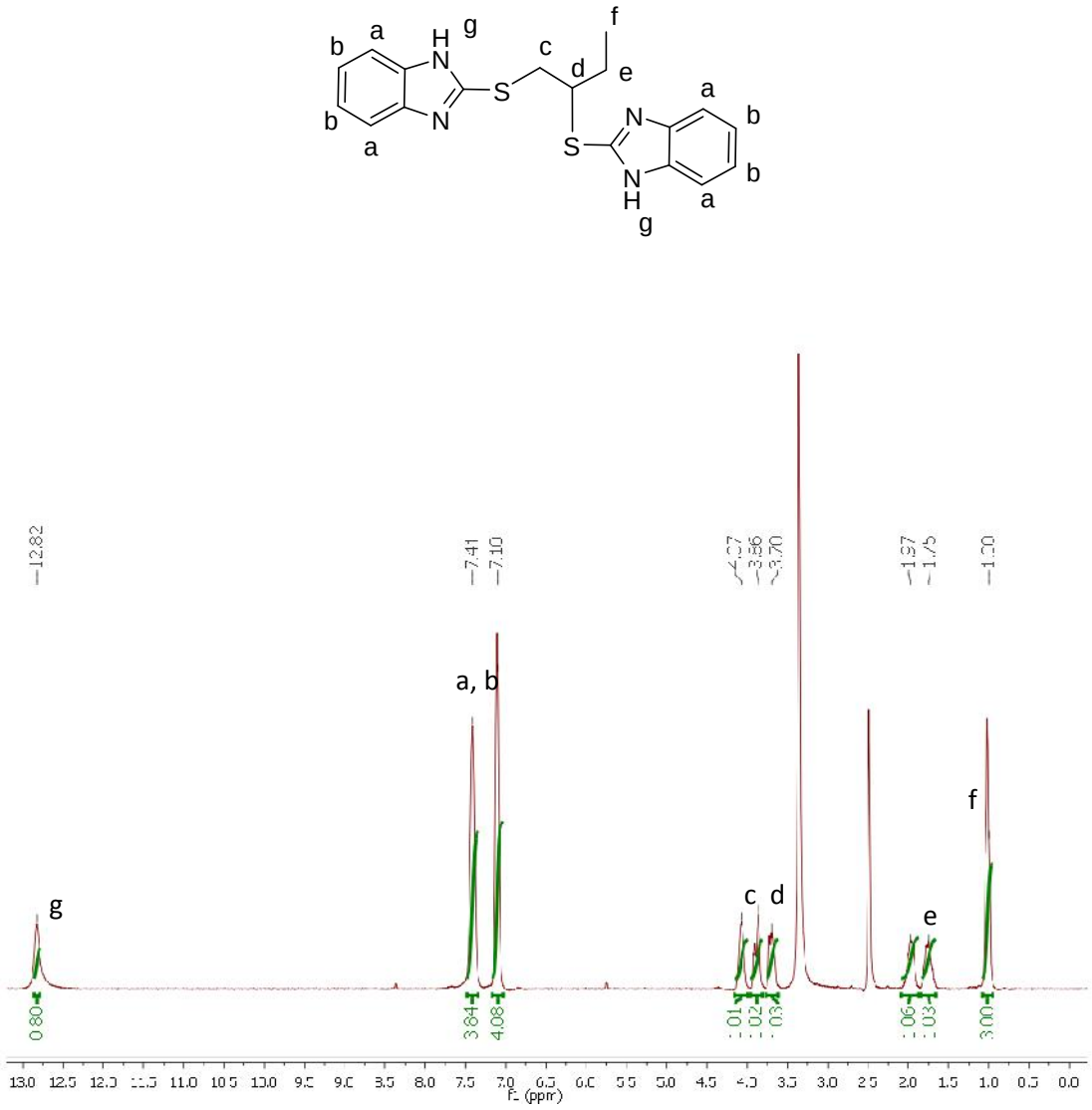


Şekil 6.29.1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8)'in elde mekanizması



Şekil 6.30.1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8)'e ait ATR spektrumu

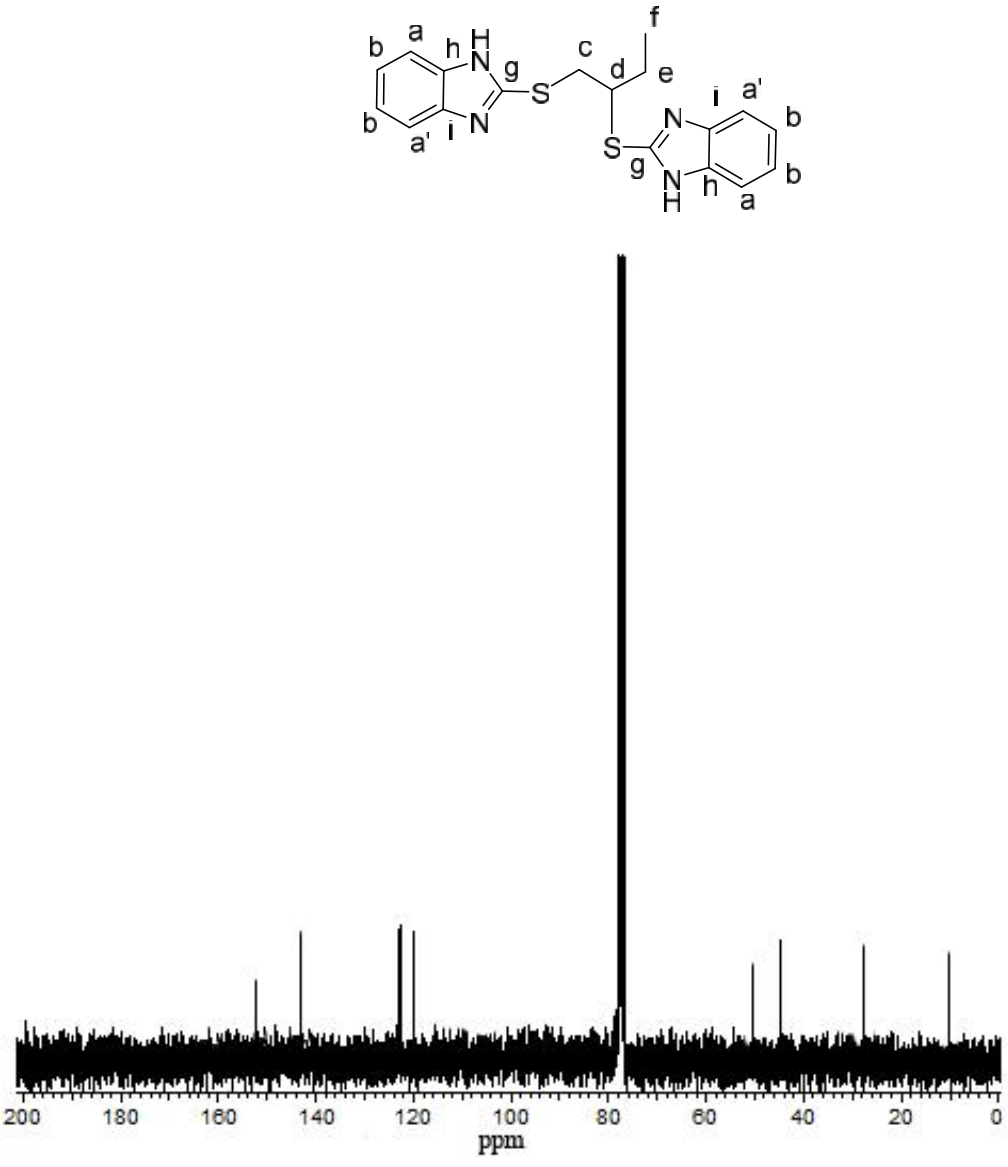
1,4-bis(benzimidazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil6.30. da verilmiştir. 2-merkaptoimidazolün ATR sonucuna bakıldığında 3300 cm^{-1}den 3000 cm^{-1} e kadar olan ve NH ile SH bağlarından kaynaklanan gerilmeler ve bükülmelerin 1,4-bis(benzimidazol-2-iltiyo)bütanda kaybolduğu gözlenmiştir. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500 de C=C piki görülmektedir.



Şekil 6.31.1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8)'e ait ^{1}H NMR spektrumu

Şekil 6.31. da görülen L_8 e ait ^{1}H NMR ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integralleri toplam 8 dir. c olarak adlandırılan hidrojen iki hidrojene sahiptir ve bu NMR da görülüyorki iki hidrojende ayrı ayrı yarılma göstermiştir. İlk hidrojen dubletin heptetine(J = 8.8, 4.5 Hz, 1H); d deki hidrojenden dolayı ikiye e,f ve kendi hidrojenlerinden dolayı da yediye yarılma göstermiştir. Diğer hidrojen ise dubletin tripletine *(J* = 13.8, 4.6 Hz)yani; d deki hidrojenden dolayı ikiye yarılırken sadece e den etkilenerek üçe yarılma göstermiştir. Dubletin dubletin dubleti(J = 13.6, 7.6, 3.5 Hz) şeklinde yarılma vermiştir. e ile gösterilen CH_2 ninde iki hidrojeni yarılma

yapmıştır. İlki 1.97ppm'de dubletin tripletinin tripletine, diğeri 1.75 ppmde dubletin dubletin dubletine yarılma göstermiştir. En uçtaki CH_3 ise f ile gösterilmiş olup; bir hidrojeni kendi üzerindeki diğer hidrojenlere göre triplete, komşu karbon atomu üzerindeki (e) diğer iki hidrojene göre de triplete yarılarak tripletin dubletini vermiştir. İntegrali 3 olarak çıkmıştır. NH a ait olan hidrojen ise 12.8 ppm'de ve integrali 0.8'dir



Şekil 6.32.1,2-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_8)'e ait ^{13}C NMR spektrumu

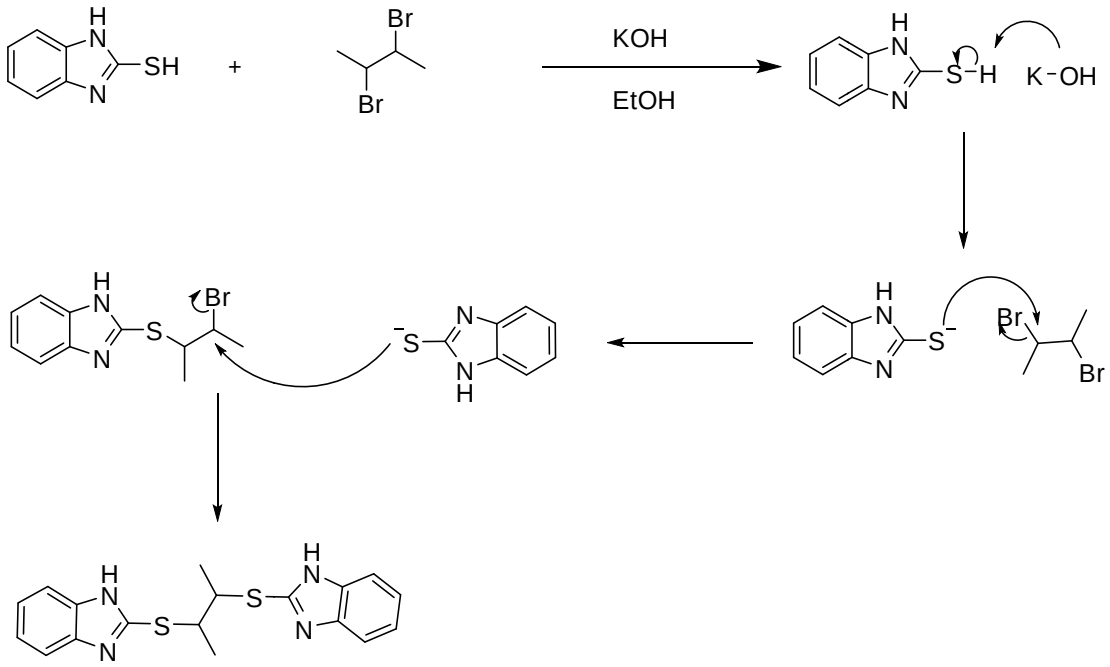
Şekil6.32.degörülen L_8 e ait ^{13}C NMR'ında üç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu 158.34'de pik vermiştir. Kükürten bağlanan karbon atomlarından c 51.37 ppm'de, d 42.33 ppmde, e ise 29.83 ppm'de çıkmıştır. Elektronegatif gruplardan en uzakta bulunan f ise 10.1 ppm'de pik vermiştir.

Sonuç olarak Elektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C de ise üç elektronegatif grubun ortasında yer alan karbon 2-merkaptobenzoksazolde 190 ppm'de iken elde ettiğimiz ligantta 158.34 ppm'e düşmüştür. L_8 e ait ATR spektrumunda ise sülfhidril grubunun olmadığı gözlenmiştir.

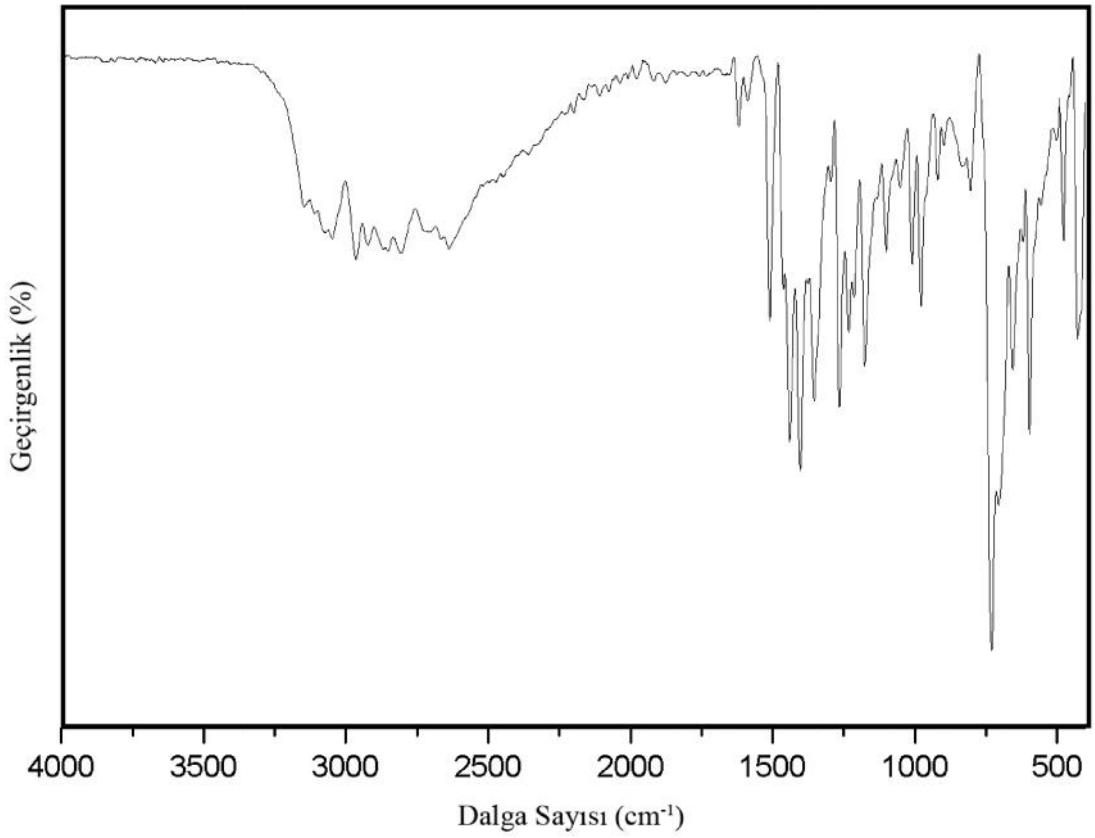
6.1.9. 2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9) Elde Sonuçları

L_9 ligantının sentezi için 2-merkaptobenzimidazol ve 2,3 dibromo bütan KOH bazı yardımıyla reaksiyona sokulmuştur.

2-merkaptobenzimidazolün kükürt atomu üzerindeki hidrojeni potasyum hidroksit ile koparılıp nükleofil haline getirilmiştir. Daha sonra ortama yavaş yavaş eklenen 2,3 dibromo bütana ait bromun bağlı olduğu karbona nükleofilik katılma gerçekleşmiştir. İnce tabaka kromotografisi(Etilasetat,Hegzan; 2:1) ile kontrol edilmiştir. 2-merkaptobenzimidazoller ile yapılan ligantlar kloroformda çözünmediği için kloroformla yıkanarak başlangıç maddesi uzaklaştırılmış. Reaksiyon sonucunda L_9 oluşmuştur.

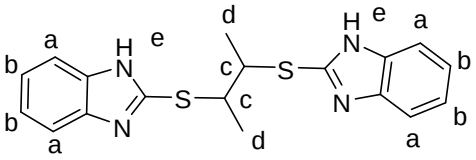


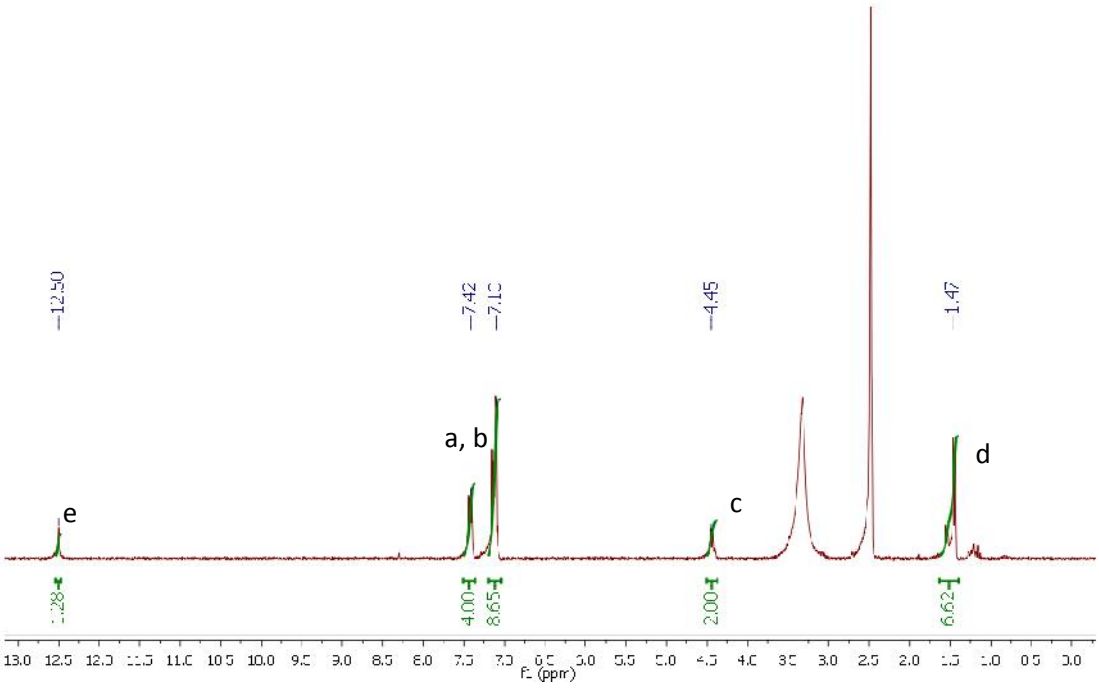
Şekil 6.33.2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9)'ın elde mekanizması



Şekil 6.34.2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9)'e ait ATR spektrumu

2,3-bis(benzimidazol-2-iltiyo)bütanın ATR sonucu Şekil 6.34 de verilmiştir. 2-merkaptoimidazolün ATR sonucuna bakıldığında 3300 cm^{-1}den 3000 cm^{-1} e kadar olan ve NH ile SH bağlarından kaynaklanan gerilmeler ve bükülmelerin 1,4-bis(benzimidazol-2-iltiyo)bütanda kaybolduğu gözlenmiştir. 3065 cm^{-1} de görülen pik N-H gerilmesine bağlıdır. 3000 cm^{-1} de aromatik C-H, 1015 te C=N ve 1500 de C=C piki görülmektedir.

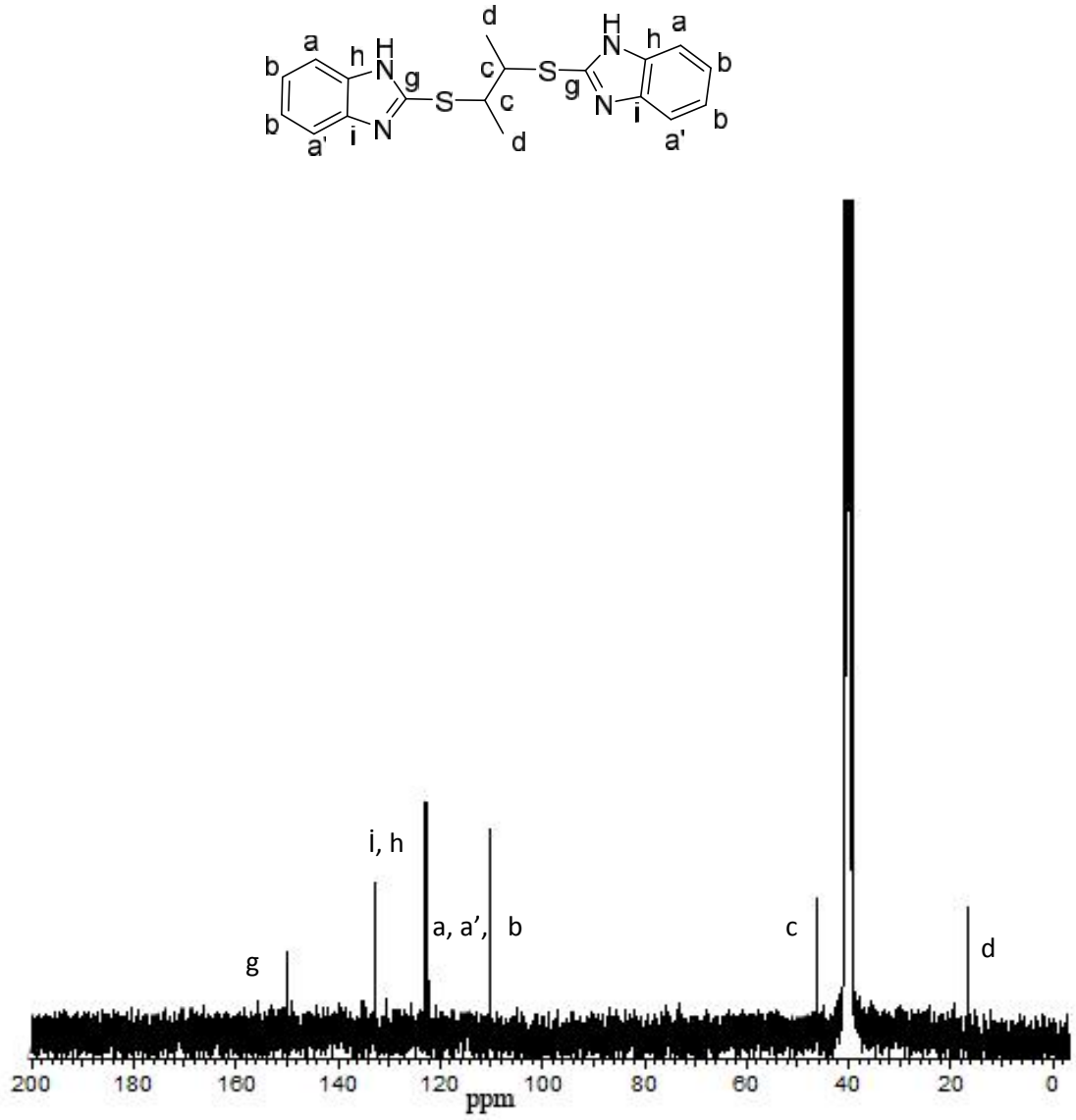




Şekil 6.35.2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9)'e ait ^{1}H NMRspektrumu

Şekil6.35.de görülen L_9 e ait ^{1}H NMR ında görüldüğü gibi a ve b multipletleri benzene ait olup integrali 10'dur .SH'a yakın olan CH'ın hidrojeni c olarak gösterilmiştir. 4.2 demultiplet vermiştir. İntegrali 2 dir. d grubu hidrojenleri de 1.4 de

dubletin dubletini vermiş ve integrali 7'dir. NH a ait olan hidrojen ise 1.28 integrale sahip olup 12.4 ppm'dedir.



Şekil 6.36.2,3-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_9)'e ait ^{13}C NMRspektrumu

Şekil6.36. da görülen L_9 e ait ^{13}C NMR'ındaüç elektronegatif gruba komşu olan g karbonu 150.41 ppm'de pik vermiştir. Azota yakın olan i132.93 ppm'de pik vermiştir. İç karbonlar beklendiği gibi yüksek alanda 48.78 ppm'de, kükürtten uzak olan d ise18.66 ppm'dedir.

Sonuç olarakelektronegatifliğe bağlı olan kaymalar ve integraller yapıyı doğrulamaktadır. ^{13}C de ise üç elektronegatif grubun ortasında yer alan karbon 2-merkaptobenzoksazolde 190 ppm'de iken elde ettiğimiz ligantta 165.28 ppm'e düşmüştür. L_6 e ait ATR spektrumunda ise sülfhidril grubunun olmadığı gözlenmiştir.

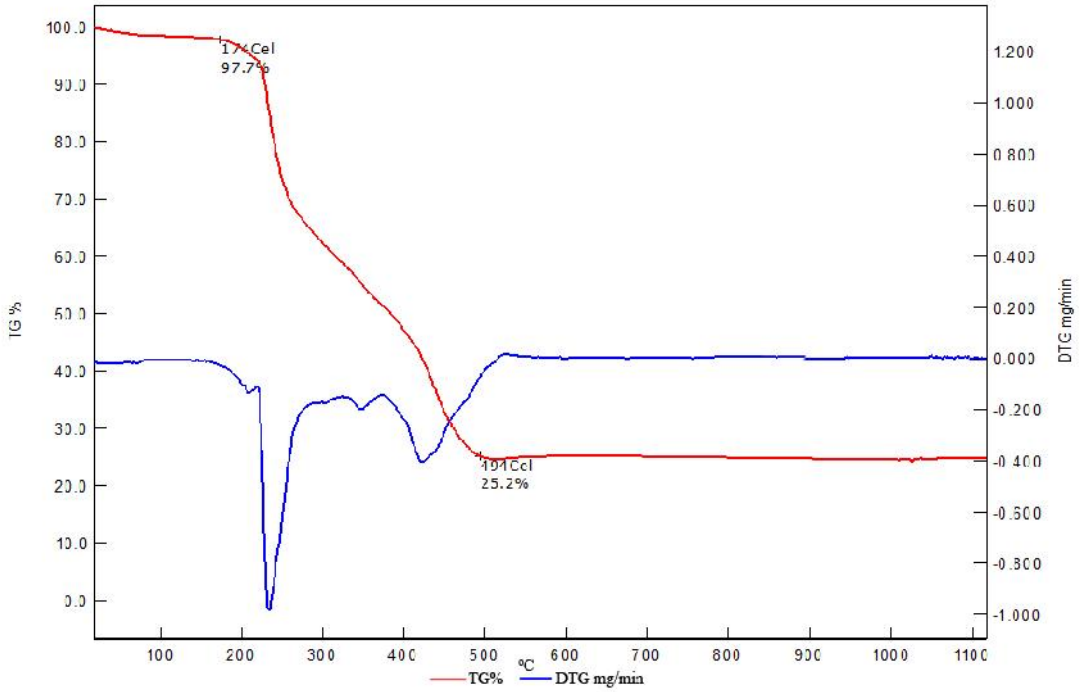
6.2. Komplekslerin İncelenmesi

1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1), 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4), 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_7) Ligantlarının palladyum klorür ile reaksiyonu sonucunda oluşan kompleklerin yorumlanması için Tg cihazı ve Elektrik iletkenlikleri ölçülmüştür.

6.2.1. 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan Kompleksinin İncelenmesi

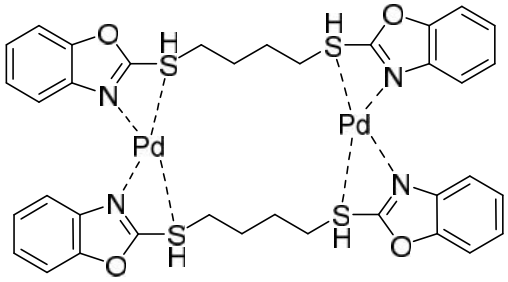
1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan ligantı, 1:1(L:M) oranda $PdCl_2$ ile reaksiyona sokulmuştur. %80 verimle elde edilen kompleksin rengi kahverengidir.

1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan yeterli miktarda krozeye konularak Tg cihazıyla kuru hava altında yanmasını sağlanmıştır. Sıcaklık artışına karşı madde miktarındaki azalma miktarları Şekil 6.37. de verilmiştir.



Şekil 6.37.1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan kompleksineait TG spektrumu

Grafikte görüldüğü gibi TG spektrumunda %2.3 lük bir nem kaybı görülmüştür. Daha sonra iki aşamada ise organik kısım parçalanmaktadır. Geriye %24 lük bir PdO kalmıştır. Bu sonuçlar kompleksteiki 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan ve iki palladyumun olduğunu düşündürmektedir. Tg analiz sonucuna göre tahmini yapı Şekil 6.38. de verildiği gibidir.



Şekil 6.38.1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan Kompleksinin Yapısı

Kompleksin DMSO da $1x10^{-3}$molarlık bir çözelti oluşturuldu. Öncelikle boş DMSO nun iletkenliği ölçüldü ve 22°C'ta $2.4x10^{-6}$ simensdir. 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan 10^{-3} lük çözeltisi 24°C'ta $2,6x10^{-6}$ simens olarak ölçüldü. Ölçülen değerler simenstir ve bunu molar iletkenlik olarak hesaplamak için aşağıdaki formülden yararlanıldı.

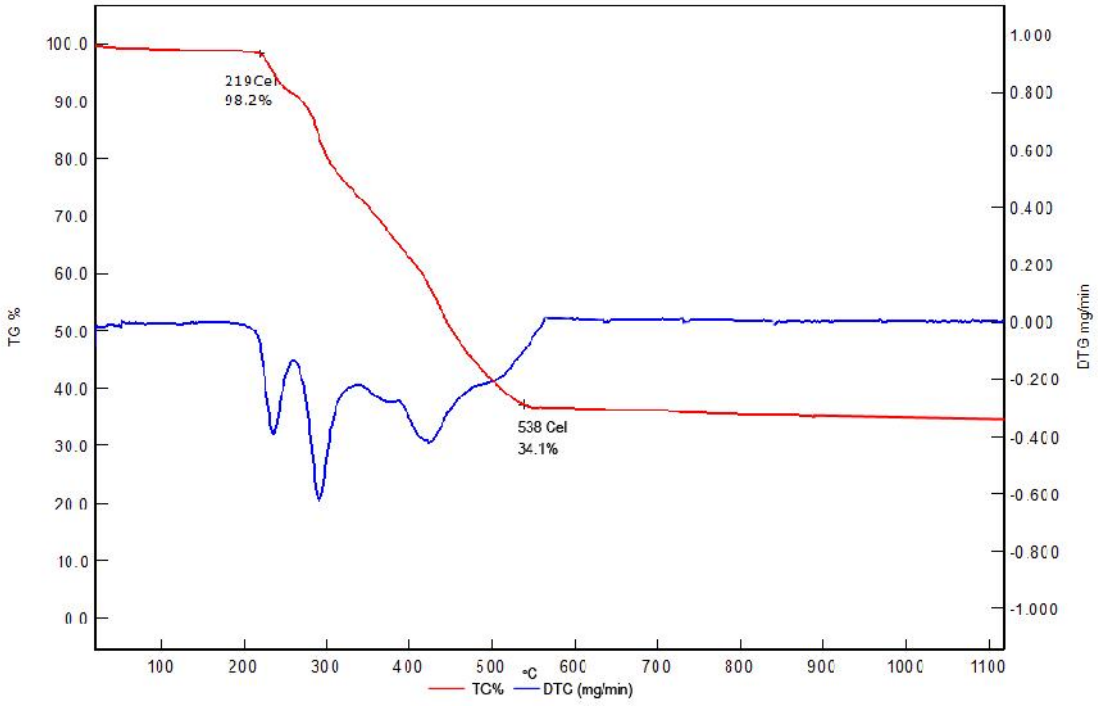
$$\lambda_m = k/C$$

λ_m: Molar İletkenlik, k: ölçtüğümüz sonuç, C ise molaritedir. Birimi ohm^{-1} cm^2 mol^{-1} dir. Buna göre hesap yapıldığında molar iletkenlik 2,6 ohm^{-1} cm^2 mol^{-1}dür. Bu değerlere bakıldığında elektrolit özellik gösteren kompleksler için beklenen değerlerden çok düşük olduğu görülmüştür. Bu bileşiklerin elektrolit özellikte olmadığını gösterir. Yani kompleksin dış küresinde herhangi iyon bulunmamaktadır. Bu sonuç da önerdiğimiz yapıyı desteklemektedir[41].

6.2.2. 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan Kompleksinin İncelenmesi

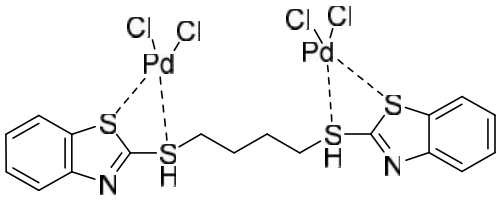
1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo) ligantı 1:2(L:M) oranda $PdCl_2$ ile reaksiyona sokulmuştur. %85 verimle elde edilen kompleksin rengi kahverengidir.

1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan yeterli miktarda krozeye konularak Tg cihazıyla azot gazı altında yanmasını sağlanmıştır. Sıcaklık artışına karşı madde miktarındaki azalma miktarları Şekil 6.39.verilmiştir



Şekil 6.39.1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütankompleksine ait Tg spektrumu

Grafikte görüldüğü gibi; ilk olarak %2,0 'lık bir nem kaybı görülmüştür. Daha sonra organik kısımın parçalandığı görülmüştür. Geriye %3 lük bir PdO kalmıştır. Yapı Şekil 6.40. da görüldüğü gibi tahmin edilmektedir. Ancak bu koşullarda PdO miktarı %32 olarak hesaplanmıştır.



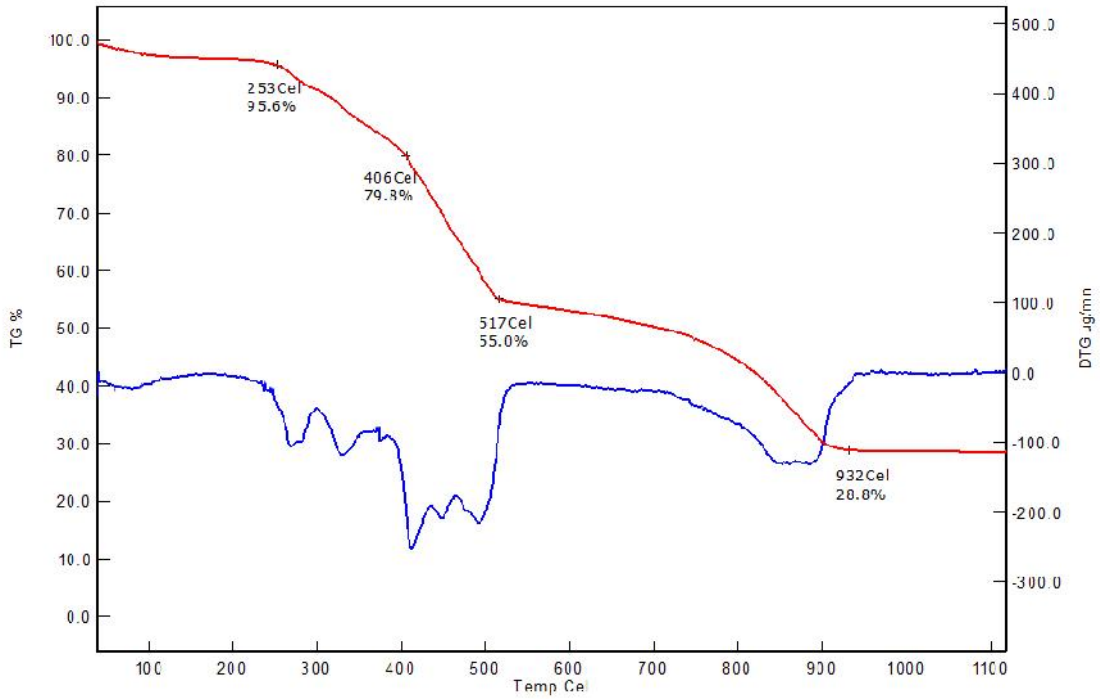
Şekil 6.40.1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan Kompleksinin Yapısı

Kompleksin DMSO da $1x10^{-3}$molarlık bir çözelti oluşturuldu. Öncelikle boş DMSO nun iletkenliği ölçüldü ve 22°C'ta $2.4x10^{-6}$ simensdir. 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan 10^{-3} lük çözeltisi 24°C'ta $2,8x10^{-6}$ simens olarak ölçüldü. Kompleksin dış küresinde herhangi iyon bulunmamaktadır. Bu sonuç da önerdiğimiz yapıyı desteklemektedir.

6.2.3.1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan Kompleksinin İncelenmesi

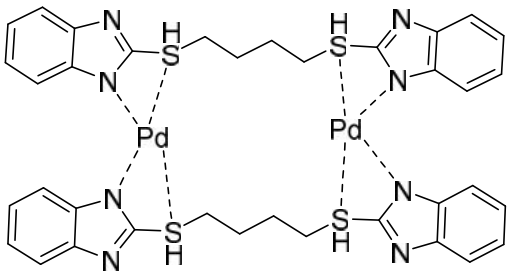
1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo) ligantı 1:1(L:M) oranda $PdCl_2$ ile reaksiyona sokulmuştur. %60 verimle elde edilen kompleksin rengi kahverengidir.

1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan yeterli miktarda krozeye konularak Tg cihazıyla azot gazı altında yanmasını sağlanmıştır. Sıcaklık artışına karşı madde miktarındaki azalma miktarları Şekil 6.41.de verilmiştir



Şekil 6.41.1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütankompleksine ait TG spektrumu

Grafikte görüldüğü gibi; ilk olarak %5 lik bir nem kaybı görülmüştür. Daha sonra organik kısımın parçalandığı görülmüştür. Geriye %28 lik bir PdO kalmıştır. Yani oluşan komplekste iki tane 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan iki tane de pallanyumun olduğu anlaşılmıştır. Tg analiz sonucuna göre tahmin edilen yapı Şekil 6.42.de verildiği gibidir.



Şekil 6.42.1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütankompleksinin yapısı

Kompleksin DMSO da $1x10^{-3}$ molarlık bir çözelti oluşturuldu. Öncelikle boş DMSO nun iletkenliği ölçüldü ve 22°C'ta $2.4x10^{-6}$ simensdir. 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan 10^{-3} lük çözeltisi 24°C'ta $2,5x10^{-6}$ simens olarak ölçüldü. Molar iletkenlik 2,5 ohm^{-1} cm^2 mol^{-1}dir. Bu yapıdaelektrolit özellik gösteren

kompleksler için beklenen değerlerden çok düşüktür. Kompleksin dış küresinde herhangi iyon bulunmamaktadır. Bu sonuç da önerdiğimiz yapıyı desteklemektedir[41].

6.3.Ligantların Metal Ekstraksiyonu Sonuçları

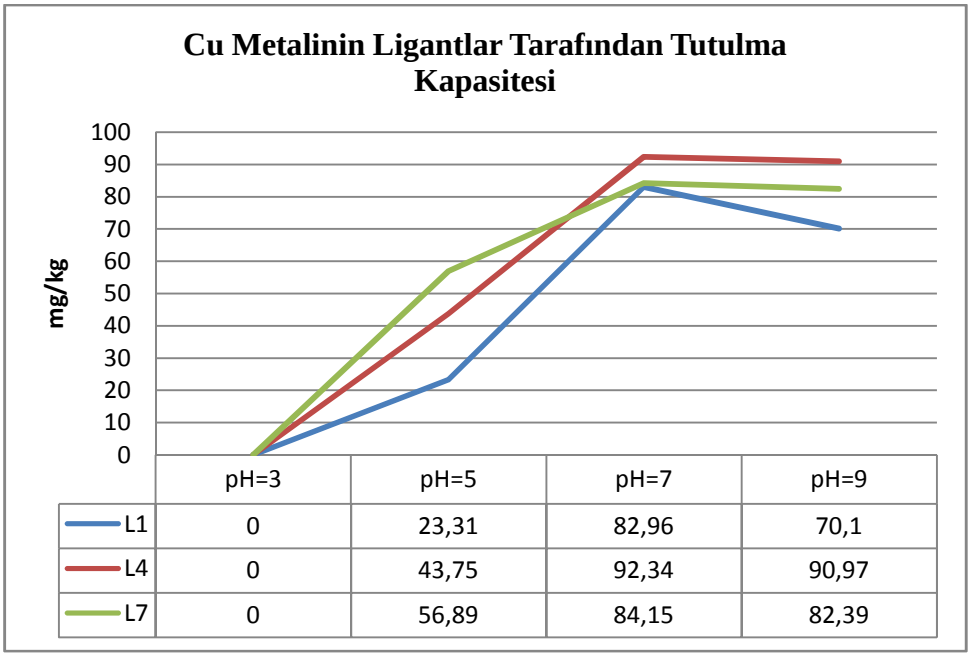
1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan(L_1), 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan(L_4), 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan(L_7) ligantların; bakır, kadminyum, çinko ve kurşunu tutmaları çalkalama yöntemiyle sağlandıktan sonra süzülerek kalan bakiye içindeki metalin ölçümleri Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresiyle ölçülmüştür. Tutulan metal miktarları hesaplanıştır.

Tablo6.1. Ligantların pH 3, 5, 7 ve 9 civarındaki metal tutma değerleri(mg/kg)

Cu		**pH=3**	**pH=5**	**pH=7**	**pH=9**
	L_1	0	23,31	82,96	70,1
	L_4	0	43,75	92,34	90,97
	L_7	0	56,89	84,15	82,39
Cd		**pH=3**	**pH=5**	**pH=7**	**pH=9**
	L_1	0	20,53	74,82	71,05
	L_4	0	19,51	93,01	68,02
	L_7	0	24,29	74,71	71,26
Zn		**pH=3**	**pH=5**	**pH=7**	**pH=9**
	L_1	0	0,32	5,15	2,3
	L_4	0	6,13	13,51	9,8
	L_7	0	2,43	18,21	12,76
Pb		**pH=3**	**pH=5**	**pH=7**	**pH=9**
	L_1	0	137,73	304,52	265,3
	L_4	0	288,61	490,1	465,95
	L_7	0	197,94	350,48	285,77

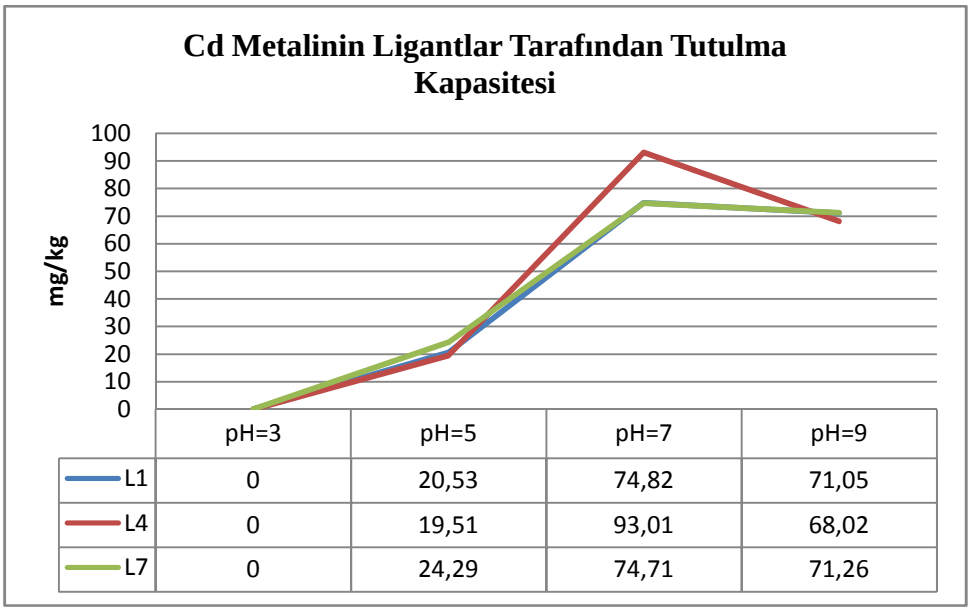
Tablo6.1.de verilen verilerini metallere özgü bir şekilde yorumlamak için aşağıdaki tablolar oluşturulmuştur.

Tablo 6.2. Cu metalinin ligantlar tarafından tutulma kapasitesi



	pH=3	pH=5	pH=7	pH=9
L1	0	23,31	82,96	70,1
L4	0	43,75	92,34	90,97
L7	0	56,89	84,15	82,39

Tablo 6.3. Cd metalinin ligantlar tarafından tutulma kapasitesi



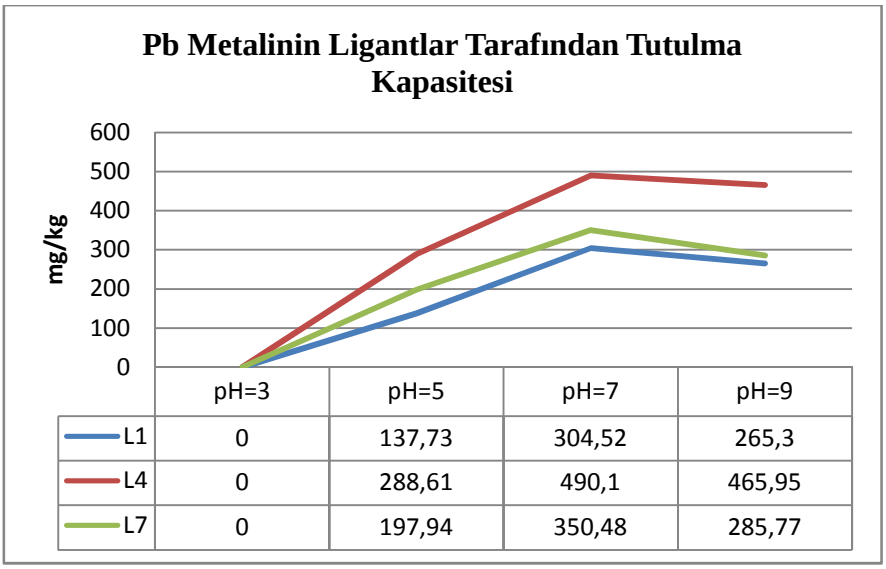
	pH=3	pH=5	pH=7	pH=9
L1	0	20,53	74,82	71,05
L4	0	19,51	93,01	68,02
L7	0	24,29	74,71	71,26

Bakır metaline pH 7 de baktığımızda en çok L_4 yani 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan tarafından tutulduğu anlaşılıyor. Ancak asitik ortamda L_7, 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan, daha iyi tuttuğu görülmektedir.

Kadmiyuma baktığımızda ise asitik ortamda yine L_7, 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan, çok fark olmamasına rağmen diğer ligantlardan daha fazla tutma özelliği

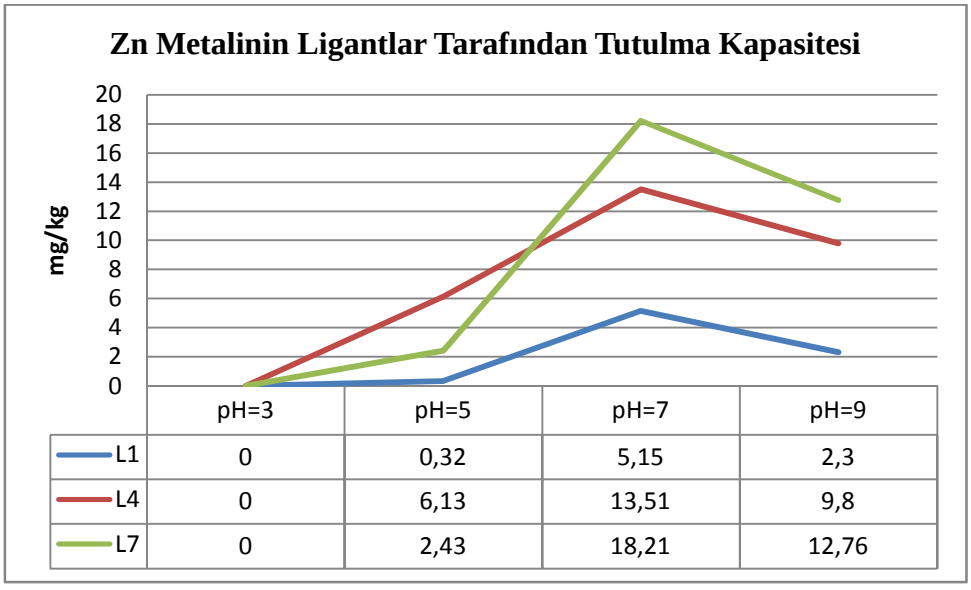
gösterirken; nötr ortamda L_4 yani 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütanın diğer ligantlara göre çok daha iyi olduğunu görmekteyiz.

Tablo 6.4. Pb metalinin ligantlar tarafından tutulma kapasitesi



	pH=3	pH=5	pH=7	pH=9
L1	0	137,73	304,52	265,3
L4	0	288,61	490,1	465,95
L7	0	197,94	350,48	285,77

Tablo 6.5. Zn metalinin ligantlar tarafından tutulma kapasitesi



	pH=3	pH=5	pH=7	pH=9
L1	0	0,32	5,15	2,3
L4	0	6,13	13,51	9,8
L7	0	2,43	18,21	12,76

Çinko metalinin tututma oranı diğer metallere göre oldukça düşüktür. En çok tutma pH 7 de L_7 yani 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan tarafından olduğu görülmüştür.

Kurşun metaline baktığımızda ise diğer seçilen metallere göre oldukça yüksek tutma becerisi vardır. pH 5, 7, 9 da baktığımızda en çok L_4 yani 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan tarafından tutulduğu anlaşılmıştır.

Tüm metallerin pH 3 te tutulma kapasitesi yoktur; ancak pH yükseltikçe tutulma miktarı artmaktadır. En yüksek kapasitedeki tutulma oranı pH 7 dedir. Nötr ortamdan sonra çok fazla değişiklik olmamaktadır.

6.4. Ligantların Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi

L_1-L_9 arasındaki ligantların başlangıç maddeleri olan 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazolün biyolojik aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir. Bu nedenle sentezlediğimiz ligantların da biyolojik aktiviteye sahip olabilcekleri düşünülmüş ve incelenmiştir. Aşağıdaki tabloda L_1-L_9 arasındaki ligantların çeşitli mikroorganizmalara karşı gösterdikleri aktiviteler görülmektedir.

Fatih Üniversitesi'nde yapılan aktivite çalışmalarının sonucu Tablo 6.6 da verildiği gibidir. *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus,Listeria monocytogenes* Gram pozitif bakterilerdir. *Escherichia coli,Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniae,* Gram negatif bakterilerdir. *Candida albicans, Rhodotorula rubra, Debaryomyces hansenii* ise mantar türleridir. Yapılan çalışmada görülmüştür ki; sentezlenen ligantlar genel olarak antibiyotikli bileşiklerden daha yüksek aktivite göstermiştir. Mantarlarda etkili olan Nystatin ve Ketaconazole aktivileri, sentezlenen ligantlardan daha etkilidir.

Tablo 6.6. L_1-L_9 Arası LigantlarınınIn vitro Antimikrobiyal Aktivitesi (mm bölge).

Mikroorganizmalar	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**	**PE**	**VA**	**TE**	**NY**	**KE**
Staphylococcus aureus^{+}	20	22	28	16	16	20	12	10	14	**13**	**13**	**26**	–	–
Bacillus cereus^{+}	18	26	24	18	16	22	14	12	15	**14**	**18**	**25**	–	–
Listeria monocytogenes^{+}	14	12	20	16	12	16	12	12	13	**10**	**26**	**28**	–	–
Escherichia coli	18	18	25	16	13	20	16	16	18	**18**	**22**	**28**	–	–
Proteus vulgaris^{-}	15	13	18	17	20	18	15	18	22	**11**	**19**	**25**	–	–
Klebsiella pneumoniae^{-}	20	18	28	17	15	22	14	12	15	**18**	**22**	**30**	–	–
Candida albicans	18	17	23	15	15	18	13	17	16	–	–	–	**20**	**21**
Rhodotorula rubra	15	14	19	12	12	14	15	13	14	–	–	–	**18**	**22**
Debaryomyces hansenii	18	15	21	16	13	18	12	10	17	–	–	–	**15**	**14**

Gram^{+}, Gram^{-}, **PE**, Penicillin G (10 Ünite); **VA**, Vancomycin 30 µg; **TE**, Tetracycline 30µg; **NY**, Nystatin 100 µg;

KE, Ketaconazole 20 µg

6.5. Sonuçlar ve Tartışmalar

Benzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol türevi dokuz farklı ligant sentezlenmiştir. 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol bileşiklerinden başlayarak, bunlara sırasıyla 1,2-dibromo bütan, 2,3-dibromobütan ve 1,4-dibromo bütan bileşikleri ile reaksiyona sokulmuş ve 1,4-dibromo bütan bileşiği ile elde edilen üç ligantın paladyum kompleksleri sentezlenmiş ve yapıları açıklanmıştır. İlk olarak 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol bileşiklerinden hidrojen koparılmıştır. Literatürlerde hidrojen koparmak için çok farklı bazların kullanıldığını anlaşılmıştır[42]. Ancak baz kadar çözücü seçimininde önemli olduğunu görülmüştür[17]. Ligantların sentezinde hidrojen kopartmak için metalik Na, $N(Et)_3$,DMAP, KOH gibibazlar denenmiş ve en iyi verim KOH ile sağlanmıştır.

Sentezlenen dokuz ligantın yapısını aydınlatmak için FTIR, ^{13}C ve ^{1}H NMR yöntemleri kullanılmıştır. Ürünler ile başlangıç maddeleri arasında fonksiyonel grup olarak bakıldığında fazla bir fark olmadığı için FTIR spektrumları yardımcı doğrulayıcı olarak kullanılmıştır. NMR spektroskopileri ise başlangıç maddelerinde bulunun sülfhidril grubuna ait olan hidrojenin yerine karbon atomu bağlanması ^{1}H NMR spekroskopisinde net olarak belirlenmiştir. ^{13}C NMR spekroskopisinde ise 1,2-dibromo bütan, 2,3-dibromobütan ve 1,4-dibromo bütan bileşiklerindekibrom atomlarının ligant oluşurken ayrılmasısonucundabroma bağlı karbonlarda kaymalara neden olmuş ve muhtemel yapıların oluştuğunu göstermiştir.

FTIR ve NMR spektrumlarıyla yapıları doğrulanan dokuz liganttan verimi yüksek olan 1,4-bis(benzoksazol-2-iltiyo)bütan, 1,4-bis(benzotiyazol-2-iltiyo)bütan ve 1,4-bis((1H-benzimidazol-2-il)tiyo)bütan ligantlarının paladyumkompleks sentezlenmiştir.Bu üç ligantınbakır, kadminyum, çinko ve kurşunu tutmaları farklı pH aralıklarında Bach yöntemiyle yapılmış ve kalan bakiye içindeki metalin ölçümleri Alevli Atomik Absorpsiyon Spektrofotometresiyle ölçülmüştür.Doğaya zararlı olan ve eser miktarda bulunan metallerin, adsorbsiyonunu sağlamak amacıyla kullanılmış ve bakır, kadminyum, çinko ve kurşunu metalleri için cesaret verici sonuçlar elde edilmiştir. Farklı metaller ve daha farklı tutma yöntemleri denenerek daha iyi sonuçlar alınacağı ön görülmektedir.

Benzoksazol, benzotiyazol ve benzimidazol türevleriyle ilgili yapılan çalışmalara bakıldığında hemen hemen hepsinin biyolojik aktivitesinin yüksek olduğu görülmüştür. Bundan dolayı bu bileşiklerin yeni türevlerinin de antimikrobiyal aktivitelerinin yüksek olduğu düşünülerekGram pozitif bakterilerden *Staphylococcus aureus, Bacillus cereus, Listeria monocytogenes*, Gram negatif bakterilerden*Escherichia coli,Proteus vulgaris, Klebsiella pneumoniaeve*, mantar türleri olan *Candida albicans, Rhodotorula rubra, Debaryomyces hansenii* ile yapılan çalışmada sentezlenen ligantların genel olarak antibiyotikli bileşiklerden daha yüksek aktivite gösterdiği belirlenmiştir. Özellikle mikroorganizmalar antibiyotiklere karşı direnç kazanmakta ve antibiyotik olarak sürekli yeni doğal ve sentetik maddeler denenmektedir.

Birçok literatürde de 2-merkaptobenzoksazol'ün gram pozitif ve gram negatif bakterilerde oldukça etkili olduğu belirtilmiştir[25]. Bu çalışmada da elde edilen dokuz yeni ligantın yüksek antimikrobiyal aktivite göstermesi gelecek açısından umut vermektedir. Bundan sonra yapılması gereken bu ligantların invivo canlı ortamda toksisite ve yan etkilerinin araştırılması ve dokularda ulaşabileceği konsantrasyonların tespit edilmesidir.

Kaynakça

[1] C. KAPLAN, ***"2- (Arilmetoksimetilen) Sübstitüe Benzimidazol, Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi "*** İnönü Üni., (2009)

[2] A. LADENBURG, ***"Derivate des Orthotoluidins."***,(1876).

[3] F. HENRICH, ***"Über einen Zusammenhang zwischen Fluorescenz und Chemischer Konstitution bei Benzoxazol-Derivaten."***,(1921).

[4] S. V. NIEMENTOWSKI, ***"Neue Methoden der Darstellung der Anhydro-Verbindungen",***(1897).

[5] M., TAKEUCHI, Y., HASHIGAKI, K., HIROTA, T. YAMATO, ***"Reaction of Benzoxazoline-2-thiones with Alkyl Halides"***,(1983).

[6] L., COHEN, M. KATZ, ***"Benzoxazole Derivatives. r. 2-Mercaptobenzoxazoles"***(1953).

[7] A., ÖREN, İ., TEMİZ, Ö., AKI-ŞENER, E., YALÇIN, İ. AKBAY, ***"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*, pp. 266-271., (2003).

[8] S. A. HAYTA, ***"Bazı Yeni Benzoksazol Bileşiklerinin Sentezi, Yapı aydınlatılması"***, (2009).

[9] LTD., KOWA COMPANY, US6849647 B1, 2005.

[10] Özkay,***"Bazı 2-Sübstitüe-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid türevlerinin sentezleri ve antikanser aktivitelerinin araştırılması üzerine çalışmalar"***, Anadolu Üni., (2009).

[11] SUKLA G. SIBDAS R., ***"Novel Sulfur-to-Nitrogen Migration of Ethenylmethyl Moiety in Benz[d]oxazole System via Internal Radical Capture,"***(2006).

[12] Shah T. A., ***"CsF-Celite, an Efficient Solid State Reagent for the Syntheses of Thioesters and Thioethers,"***(2005).

[13] D. Cressier, ***"Synthesis, antioxidant properties and radioprotective effects of new benzothiazoles and thiadiazoles,"***(2009).

[14] Junk T., ***"Synthesis of poldeuterated benzothiazoles via supercritical deuteration of,"*** (1996).

[15] D. S. Dalal, "N. S. Pawar and P. P. Mahulikar "***Synthesis of 2-Mercaptobenzothiazole and of 2-Mercaptobenzimidazole Derivatives Using Polymer-Supported Anions,"***(2005).

[16] K. J. VANDAVASİ, ***"Efficient synthesis of unsymmetrical disulfides ,"***(2011).

[17] K.R. Earle, M.J. Seddon and P.B. McCormac, ***"Regioselective alkylation in ionic liquids.,"****Chem. Commun*, pp. 2245–2246, (1998).

[18] N. PANDA, ***"Heterogeneous magnetic catalyst for S-arylation reactions,"****Applied Catalysis A: General*, (2012).

[19] A. Guney, ***"(1-(1H-Benzoimidazol-2-il)-EthanoneTiyosemikarbazon) Ligantinin ve Co, Zn Komplekslerinin Sentezi, Yapisal Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin İncelenmesi,"***(2008).

[20] M. A. El-Sharief, ***"A Comparative Study of the Behavior of Cyanothioformamide and Oxazolidine (Thiones or Iminothiones) Towards Some Binucleophiles,"***(2001).

[21] K. P. CHARY, ***"An International Journal for Rapid Communication of Synthetic Organic Chemistry,"****Synthetic Communications*, (2007).

[22] N. S. Pawar and P. P. Mahulikar D. S. Dalal, ***"Synthesis of 2-Mercaptobenzothiazole and of 2-Mercaptobenzimidazole Derivatives using Polymer-supported Anions,"*** (2004).

[23] E. V. SEMENOV, ***"Synthesis and reactivity of acyclic and macrocyclic uracils bridged with five-membered heterocycles,"****Tetrahedron*, (2011).

[24] Meyers, ***"Chemotherapeutic Agents., Review of Medical Pharmacology,"*** pp. 470-522, (1976).

[25] Ballio, ***"Bacteriostatic activity of thiol compounds,"****Ricerca Sci.*, pp. 1268-1974, (1951).

[26] Heindl, ***"Chemotherapeutic nitro-heterocycles. XX. Substituted 2-nitro-l,3,4-thiadiazole,"****Chem.-Chim. Ther*, (1975).

[27] Mahmoud, ***"Synthesis of Some New Aryl- and Aralkylmercaptobenzoxazoles, benzimidazoles and benzothiazoles of Biological Interest,"****Acta Pharm. Jugosl*, (1982).

[28] Palmer, ***"Antimicrobials. 2 Substituted benzothiazolyl benzylamines and Related Compounds,"****J. Med. Chem.*, pp. 1226- 1227., (1971).

[29] Sycheva, ***"Compounds with Potential Antitubercular Activity XIV. Benzoxazol-2-yl Hydrazines,"****Khim. Geterotsikl. Soedin*, pp. 43-47, (1967).

[30] Kumar, ***"Synthesis and antimicrobial activity of metal complexes from 2-(1'/2'-hydroxynaphthyl)benzoxazoles,"*** *Arkıvoc*, pp. 117-125, (2007).

[31] Pıanka, ***"Studies in Fungi Toxicity. VII. Fungicidal Activity of certain Ethylenes and Heterocyclic Compounds Substituted with the 2,4-Dinitrophenylthio Group,"****J. Sci.Food Agr.*, pp. 507-512, (1968).

[32] Ecksteın, ***"Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and - Halo- 2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2- mercaptobenzimidazoles and -2-merkaptobenzoxazoles,"****Przemyst.Chem.*, pp. 44-46, (1958).

[33] Şener, ***"2-(p- Sübstitüefenil)-benzoksazol türevlerinin sentez, yapı aydınlatması ve mikrobiyolojik etkileri-I,"****FABAD, Farm. Bil. Der*, pp. 190-202, (1986).

[34] Dunn, ***"Antiparasitic Agents. I. 2-(Nitroheterocyclic) benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles,"*** *J. Med. Chem.*, pp. 751-753, (1966).

[35] Narayanan ve Haugwıtz, ***"Pyridine Containing Isothiocyanobenzoxazoles,"***(1976).

[36] Schulze, ***"Zusammenhänge zwischen Chemischer Struktur und Biologischer Wirksamkeit bei Azomethinen mit Sticksofflost-Gruppen am Ehrlich-Ascitestumor der weissen Maus,"****Arzneim. Forsch*, pp. 1235-1238, (1965).

[37] Cutting, ***"Antiviral chemotherapy, Further Trials,"****Stanford Bed. Bull*, pp. 481-487, (1948).

[38] Haskell, ***"Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy,"****J. Med. Chem*, pp. 97-704, (1970).

[39] Sarii, ***"Synthesis and evaluation of 2-pyridinone derivatives as HIV-1 specific reverse transcriptase inhibitors. 2. Analogues of 3- aminopyridin-2(lH)- one,"****J. Med. Chem.*, pp. 3792 - 3802, (1992).

[40] Pelindağ,***"Bazı 2-Sübstitüe-N-[4-(1-metil-4,5-difenil-1H-imidazol-2-il)fenil]asetamid türevlerinin sentezleri ve antikanser aktivitelerinin araştırılması üzerine çalışmalar"***, Trakya Üni., (2009).

[41] W.J. GEARY, ***"The use of Conductivity Measurements ın Organic Solvents for the Characterisation of Coordination Compounds,"***Cbordinntion Chemistry Reviews, (1970).

[42] G Todor. Deligeorgiev***, "An environmentally benign procedure for the synthesis of substituted 2-thiobenzothiazoles, 2-thiobenzoxazoles, 2-thiobenzimidazoles, and 1,3-oxazolopyridine-2-thiols,"***Monatsh Chem (2011)

ÖZGEÇMİŞ

1988 de İstanbul'da doğdu. İlköğretimi tamamladıktan sonra Yeşilköy 50.yıl Lisesini bitirdi. 2006 yılında Trakya Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünü kazandı. 2010 yılında yılın da öğrenimini tamamlayıp Fen Bilimleri Enstitüsünde Anorganik Kimya üzerine Yüksek Lisansa başladı.