

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZOKSAZOL VE BENZOTİYAZOL YAPISI İÇEREN
HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BAZI
BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ**

ÖZGE TUZCUOĞLU

TEZ DANIŞMANI

DOÇ. DR. MUSA ÖZİL

TEZ JÜRİLERİ

DOÇ. DR. EMRE MENTEŞE

DOÇ. DR. SERKAN DEMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI

RİZE – 2018

Her Hakkı Saklıdır

T.C.
RECEP TAYYIP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**BENZOKSAZOL VE BENZOTİYAZOL YAPISI İÇEREN HETEROHALKALI
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN
İNCELENMESİ**

Doç. Dr. Musa ÖZİL danışmanlığında, Özge TUZCUOĞLU tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla oluşturulan jüri tarafından 22/05/2018 tarihinde Kimya Anabilim Dalı'nda **YÜKSEK LİSANS** tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı Adı Soyadı
Başkan	: Doç. Dr. Serkan DEMİR
Üye	: Doç. Dr. Musa ÖZİL
Üye	: Doç. Dr. Emre MENTEŞE

İmzası




Doç. Dr. Ferhat KALAYCI
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRÜ



ÖNSÖZ

Benzotiyazol ve benzoksazol halkası içeren yapılar üzerine son yıllarda çalışmaların artması ve farmakolojik olarak öneme ve yüksek biyolojik aktiviteye sahip olmaları sebebiyle “Benzoksazol ve Benzotiyazol Yapısı İçeren Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” adlı bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında “Yüksek Lisans Tezi” olarak yazılmıştır.

Tez çalışmasının planlanmasında, araştırılmasında, yürütülmesinde ve oluşumunda ilgi ve desteğini esirgemeyen, engin bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım, yönlendirme ve bilgilendirmeleriyle çalışmamı bilimsel temeller ışığında şekillendiren sayın danışman hocam Doç. Dr. Musa ÖZİL’e saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince IR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Arş. Gör. Dr. Gülay CANDAN ve Arş. Gör. Dr. Günay KANTAR’a, kütle ve NMR spektrumlarının çekilmesindeki katkılarından dolayı Uzm. Adem DEMİR’e, biyolojik özelliklerinin incelenmesindeki katkılarından dolayı Doç. Dr. Nimet BALTAŞ’a, laboratuvar çalışmalarım sırasında yardım ve desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Mahmut KEŞİR ve Nedime ÇALIŞKAN’a, lisans ve lisansüstü eğitimim boyunca değerli bilgi ve tecrübeleri ile yetişmemde emeği geçen bütün değerli hocalarıma, ayrıca her zaman destek olan halam Necibe OFLU’ya ve Karaoğlu Ailesine teşekkürlerimi sunarım.

Beni bu günlere yetiştirerek getiren ve hayatımın her evresinde maddi, manevi desteğini esirgemeyen, hayattaki en büyük şansım değerli aileme tüm kalbimle teşekkür ederim.

Özge TUZCUOĞLU

TEZ ETİK BEYANNAMESİ

Tarafımdan hazırlanan “Benzoksazol ve Benzotiyazol Yapısı İçeren Heterohalkalı Bileşiklerin Sentezi ve Bazı Biyolojik Özelliklerinin İncelenmesi” başlıklı bu tezin, Yüksek Öğretim Kurulu Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesindeki hususlara uygun olarak hazırladığımı ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal işlemi kabul ettiğimi beyan ederim. 22/05/2018


Özge TUZCUOĞLU

Uyarı: Bu tezde kullanılan özgün ve/veya başka kaynaklardan sunulan içeriğin kaynak olarak kullanımı, 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunundaki hükümlere tabidir.

ÖZET

BENZOKSAZOL VE BENZOTİYAZOL YAPISI İÇEREN HETEROHALKALI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BAZI BİYOLOJİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Özge TUZCUOĞLU

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı
Yüksek Lisans Tezi
Danışmanı: Doç. Dr. Musa ÖZİL

Heterosiklik sistemler geniş ölçüde farmakolojik ve biyolojik aktiviteye sahip olmalarından dolayı son yıllarda yapılan çalışmaların sayısı giderek artmıştır. Bunun yanında heterosiklik yapıda çeşitli yeni benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşikler sentezlenerek azol, diazol veya oksadiazol halkalarıyla birlikte kaynaşmış halini içeren bileşiklerin sentezi de son zamanlarda artmıştır. Bu tez çalışmasının ilk kısmında 4 yeni benzotiyazol türevi bileşik sentezlenmiştir. Başlangıçta literatüre kayıtlı olan 1,3-benzotiyazol-2-tiyol bileşiğinden yola çıkarak öncelikle etilbromoasetat ile etkileştirilerek ester bileşiği elde edilmiş daha sonra bu yapı hidrazin hidrat ile muamele edilerek hidrazit türevine dönüştürülmüştür. Sonrasında hidrazit grubu CS₂ ile bazik ortamda halkalaşma reaksiyonu vererek benzotiyazol ve oksadiazol halkası içeren bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşik 4 farklı 2-bromoasetofenon türevi ile ayrı ayrı etkileştirilerek yeni benzotiyazol türevleri elde edilmiştir. Tez çalışmasının ikinci kısmında ise 1,3-benzoksazol-2-tiyol ve 1,3-benzotiyazol-2-tiyol yapılarından yola çıkarak ilk aşamada 2-bromoasetofenon türevleriyle ayrı ayrı etkileştirilerek 7 ve 8 tipi bileşikler elde edilmiş olup daha sonrasında hidroksilamonyum klorür ile muamele edildiğinde ise oksim grubu içeren benzoksazol ve benzotiyazol türevi 8 yeni bileşik elde edilmiştir. Bileşikler geleneksel ve mikrodalga yöntemleri kullanılarak elde edilmiş, verim ve süre karşılaştırmaları yapılmıştır. Bu çalışma sonucunda 11 tane yeni olmak üzere toplamda 25 bileşik sentezlenmiştir. Elde edilen bileşiklerin yapıları ¹H-NMR, ¹³C-NMR, IR spektroskopisi ve kütle analiz yöntemi kullanılarak yapıları aydınlatılmış olup üreaz ve antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Tüm bileşiklerin, özellikle 9a-d bileşik serisi, üreaz aktivitesi standarttan çok daha iyi sonuçlar verdiği görülmüştür.

2018, 130 sayfa

Anahtar Kelimeler: Benzoksazol, Benzotiyazol, Mikrodalga, Üreaz, Antioksidan

ABSTRACT

SYNTHESIS OF HETEROCYCLE COMPOUNDS CONTAINING BENZOXAZOLE AND BENZOTHIAZOLE STRUCTURE AND INVESTIGATION OF SOME BIOLOGICAL PROPERTIES

Özge TUZCUOĞLU

Recep Tayyip Erdoğan University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry
Master Thesis
Supervisor: Assoc. Prof. Musa ÖZİL

In recent years, the number of studies has been increasing steadily because of the wide range of pharmacological and biological activity of heterocyclic systems. In addition, synthesizing of benzoxazole and benzothiazole derivatives which have fused azole, diazole or oxadiazole ring system have been increased. In this study, at the first step we synthesized 4 novel benzothiazole derivatives. Initially 1,3-benzothiazole-2-thiol which registered in the literature was reacted with ethyl bromoacetate to yield ester derivative then, this structure was interacted with hydrazine hydrate to convert hydrazide derivative. Hydrazide group was subjected to give cyclization reaction with CS₂ under basic condition to obtain benzothiazole derivative containing oxadiazole cycle. This compound reacted with 4 different 2-bromoacetophenone derivatives to yield target benzothiazole derivatives, respectively. In the second part of this study, firstly 7 and 8 compounds were synthesized from the reaction of 2-bromoacetophenone derivatives with 1,3-benzoxazole-2-thiol and 1,3-benzothiazole-2-thiol, respectively. Then, these compounds reacted with hydroxylamine hydrochloride to yield type 8 compounds which containing oxime group with benzoxazole and benzothiazole ring systems. Most of reactions were utilized by both microwave-assisted and conventional methods for comparing yields and reaction time. With this study we obtained 25 compounds 11 of which not found in the literature. All structures of the obtained compounds were characterized by using spectroscopic techniques like IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, and mass spectroscopy. All obtained compounds in this study were also investigated for their urease and antioxidant activities. All compounds especially 9a-d series showed very high urease inhibition activity compared to standard.

2018, 130 pages

Keywords: Benzoxazole, Benzothiazole, Microwave, Urease, Antioxidant

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
TEZ ETİK BEYANNAMESİ.....	II
ÖZET	III
ABSTRACT.....	IV
İÇİNDEKİLER	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ.....	XIV
SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ	XV
1. GENEL BİLGİLER.....	1
1.1. Giriş	1
1.2. Benzoksazoller.....	2
1.2.1. Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabiti	3
1.2.2. Baziklik ve Tuz Oluşumu	3
1.2.3. Tautomerik Karakter.....	4
1.2.4. Hidroliz	4
1.3. Benzoksazollerin Sentez Yöntemleri.....	5
1.4. Mikrodalga Yardımıyla Benzoksazol Sentezi	13
1.5. Benzoksazol ve Türevlerinin Biyolojik Etkileri	14
1.6. Benzotiyazoller	15
1.7. Benzotiyazollerin Sentez Yöntemleri	16
1.8. Mikrodalga Yardımıyla Benzotiyazol Sentezi	20
1.9. Benzotiyazol ve Türevlerinin Biyolojik Etkileri	21
1.10. Üreaz Enzim İnhibitörleri	23
2. YAPILAN ÇALIŞMALAR.....	26
2.1. Materyal.....	26
2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler	26
2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	27

2.2.	Metod.....	28
2.2.1.	1,3-Benzoksazol-2-tiyol (1).....	28
2.2.2.	1,3-Benzotiyazol-2-tiyol (2)	28
2.2.3.	Etil(1,3-benzotiyazol-2-iltiyo)asetat (3)	29
2.2.4.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)asetohidrazit (4).....	30
2.2.5.	5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-tiol (5)	30
2.2.6.	2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-fenil- etanon (6a)	32
2.2.7.	2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4- bromofenil)etanon (6b).....	33
2.2.8.	2-({5-[(1,3-benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4- nitrofenil)etanon (6c)	34
2.2.9.	2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4- metoksifenil)etanon (6d).....	36
2.2.10.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanon (7a)	37
2.2.11.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanon (7b).....	38
2.2.12.	2- (1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanon (7c).....	39
2.2.13.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanon (7d)	40
2.2.14.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-feniletanon (8a).....	41
2.2.15.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanon (8b).....	42
2.2.16.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanon (8c)	43
2.2.17.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanon (8d).....	44
2.2.18.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanonoksim (9a)	46
2.2.19.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)-etanonoksim (9b)	47
2.2.20.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim (9c).....	48
2.2.21.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanonoksim (9d).....	49
2.2.22.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-feniletanonoksim (10a).....	50
2.2.23.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanonoksim (10b)	51
2.2.24.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim (10c)	53
2.2.25.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanonoksim (10d)	54

2.3.	Biyolojik Çalışmalar	55
2.3.1.	Antioksidan Aktivitelerin İncelenmesi	55
2.3.1.1.	Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC).....	55
2.3.1.2.	Demir (III) İyonu İndirgeme Antioksidan Güç Tayini (FRAP)	56
2.3.2.	Üreaz Aktivitesi Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi.....	56
3.	BULGULAR.....	58
3.1.	Biyolojik Bulgular	110
3.1.1.	Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçları.....	110
3.1.2.	Bileşiklerin Üreaz İnhibisyon Sonuçları.....	112
4.	TARTIŞMA ve SONUÇLAR.....	114
5.	ÖNERİLER.....	121
	KAYNAKLAR	122
	ÖZGEÇMİŞ	130

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.	Benzoksazolün yapısı.....	2
Şekil 2.	Benzoksazol ve türevlerinin o-aminofenolden sentezlenmesi.....	3
Şekil 3.	2- Pozisyonunda bir heteroatom taşıyan benzoksazollerin taotomer yapısı.....	4
Şekil 4.	2-Metilbenzoksazolün hidrolizi.....	5
Şekil 5.	o-Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanarak benzoksazol halkası sentezi.....	5
Şekil 6.	2-Süstitüe benzoksazol sentez reaksiyonu.....	6
Şekil 7.	o-aminofenolün benzaldehitte etkileşmesi sonucu benzoksazol sentez reaksiyonu.....	6
Şekil 8.	Benzoksazol halka sisteminin o-aminofenol ve nitril kullanılarak sentez reaksiyonu.....	7
Şekil 9.	2-Hidroksibenzoksazol sentezi.....	7
Şekil 10.	2-Fenilbenzoksazol sentezi.....	8
Şekil 11.	Witkop ve Patrick'in 2-fenilbenzoksazol sentezi.....	8
Şekil 12.	Hamer'ın 2-benzilbenzoksazol sentezi.....	9
Şekil 13.	2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol sentezi.....	9
Şekil 14.	o-Aminofenolün uygun asit esteriyile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası sentezi.....	10
Şekil 15.	Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esteri sentezi.....	10
Şekil 16.	o-Aminofenolün uygun asit klorürü ile benzoksazol halkası sentezi.....	11
Şekil 17.	Karlsson ve vd. uygun asit klorürüleri ile benzoksazol halkası sentezi.....	11
Şekil 18.	Benzoksazol ve analoglarının sentezi.....	11
Şekil 19.	Rabilloud ve Sillon'un benzoksazol ve analog yapılarının sentezi.....	11
Şekil 20.	2-Triklorometilbenzoksazol sentezi.....	12
Şekil 21.	PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde benzoksazol sentezi.....	12
Şekil 22.	2-Merkaptobenzoksazol sentezi.....	13
Şekil 23.	Mikrodalga yöntemiyle 2-fenil-1,3-benzoksazol sentezi.....	13
Şekil 24.	Mikroldaga yöntemiyle 3-(1,3-benzoksazol-2-il)-1,1,1-trifloroaseton sentezi.....	13

Şekil 25.	Antibakteriyal özellik gösteren benzoksazol yapısı.....	14
Şekil 26.	Antienflamatuar özellik gösteren benzoksazol yapısı.....	14
Şekil 27.	1-(1,3-Benzotiazol-2-iltiyo)-3-{4-[bis(4-florofenil)metil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol bileşiği.	15
Şekil 28.	Benzotiyazolün yapısı.....	15
Şekil 29.	Benzotiyazol ve tiyazol halkası.	16
Şekil 30.	Benzotiyazolün izomerleri.	16
Şekil 31.	2-Süstitüebenzotiyazol türevlerinin sentezi.	17
Şekil 32.	2-Alkil/aril benzotiyazol sentezi.	17
Şekil 33.	2-Benziltiyazol sentezi.....	17
Şekil 34.	PPE ile 2-alkil/aril benzotiyazol sentezi.	18
Şekil 35.	2-(p-Metilfenil)benzotiyazol sentezi.....	18
Şekil 36.	2-Süstitüebenzotiyazollerin sentezi.	18
Şekil 37.	Benzoik asit ile benzotiyazol yapılarını sentezi.	18
Şekil 38.	2-Arilbenzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi.	19
Şekil 39.	2-(p-Süstitüebenzoil)metilbenzotiyazol sentezi.....	19
Şekil 40.	2-(4-Süstitü fenoksi)metilbenzotiyazol sentezi.....	20
Şekil 41.	2-(p-Nitrofenil)benzotiyazol sentezi.	20
Şekil 42.	2-(3-Metoksi-4-hidroksifenil)benzotiyazol türevlerinin sentezi.....	20
Şekil 43.	Mikrodalga ışına altında PIFA destekli benzotiyazol sentezi.....	21
Şekil 44.	Mikrodalga ile 2-(4-klorofenil)-1,3-benzotiyazol sentezi.....	21
Şekil 45.	Zoprestat adlı bileşiğin yapısı.	22
Şekil 46.	1,3-Benzotiazol-2,6-diamin bileşiği.....	22
Şekil 47.	2-{ -2-[1-(2-Floro-4-metoksi-6-metil-3-nitrofenil)etiliden]hidrazinil }-6-metil-1,3-benzotiyazol yapısı.....	23
Şekil 48.	2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol yapısı.	23
Şekil 49.	1,3-Benzoksazol-2-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu.	28
Şekil 50.	1,3-Benzotiyazol-2-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	28
Şekil 51.	Etil(1,3-benzotiyazol-2-iltiyo)asetat bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	29
Şekil 52.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)asetohidrazit bileşiğinin sentez reaksiyonu. ..	30

Şekil 53.	5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-tiol bileşiğinin sentez reaksiyonu	30
Şekil 54.	2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-fenil -etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu	32
Şekil 55.	2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4 -bromofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	33
Şekil 56.	2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4 -nitrofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.....	34
Şekil 57.	2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4 -metoksifenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.	36
Şekil 58.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.	37
Şekil 59.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.	38
Şekil 60.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.	39
Şekil 61.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanon bileşiğinin sentez .	40
Şekil 62.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-feniletanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.	41
Şekil 63.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.	42
Şekil 64.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.	43
Şekil 65.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu	44
Şekil 66.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu	46
Şekil 67.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)-etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.	47
Şekil 68.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu	48
Şekil 69.	2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.	49
Şekil 70.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-feniletanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.	50

Şekil 71.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.	51
Şekil 72.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.	53
Şekil 73.	2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.	54
Şekil 74.	Bileşik 1'in IR spektrumu.	59
Şekil 75.	Bileşik 2'nin IR spektrumu.	60
Şekil 76.	Bileşik 3'ün IR spektrumu.	61
Şekil 77.	Bileşik 4'ün IR spektrumu.	62
Şekil 78.	Bileşik 5'in IR spektrumu.	63
Şekil 79.	Bileşik 5'in ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	64
Şekil 80.	Bileşik 5'in ¹³ C (APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	64
Şekil 81.	Bileşik 5'in kütle spektrumu.	65
Şekil 82.	Bileşik 6a'nın IR spektrumu.	66
Şekil 83.	Bileşik 6a'nın ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	67
Şekil 84.	Bileşik 6a'nın ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	67
Şekil 85.	Bileşik 6a'nın kütle spektrumu.	68
Şekil 86.	Bileşik 6b'nin IR spektrumu.	70
Şekil 87.	Bileşik 6b'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	70
Şekil 88.	Bileşik 6b'nin ¹³ C (APT)-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	71
Şekil 89.	Bileşik 6b'nin kütle spektrumu.	72
Şekil 90.	Bileşik 6c'nin IR spektrumu.	73
Şekil 91.	Bileşik 6c'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	74
Şekil 92.	Bileşik 6c'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	74
Şekil 93.	Bileşik 6c'nin kütle spektrumu.	75
Şekil 94.	Bileşik 6d'nin IR spektrumu.	76
Şekil 95.	Bileşik 6d'nin ¹ H-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	77
Şekil 96.	Bileşik 6d'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	77
Şekil 97.	Bileşik 6d'nin kütle spektrumu.	78

Şekil 98.	Bileşik 7c'nin IR spektrumu.	80
Şekil 99.	Bileşik 7c'nin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	80
Şekil 100.	Bileşik 7c'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	81
Şekil 101.	Bileşik 7c'nin kütle spektrumu.	82
Şekil 102.	Bileşik 8a'nın IR spektrumu.	83
Şekil 103.	Bileşik 8a'nın ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	84
Şekil 104.	Bileşik 8a'nın ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	84
Şekil 105.	Bileşik 8a'nın kütle spektrumu.	85
Şekil 106.	Bileşik 9a'nın IR spektrumu.	86
Şekil 107.	Bileşik 9a'nın ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	87
Şekil 108.	Bileşik 9a'nın ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	87
Şekil 109.	Bileşik 9a'nın kütle spektrumu.	88
Şekil 110.	Bileşik 9b'nin IR spektrumu.	89
Şekil 111.	Bileşik 9b'nin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	90
Şekil 112.	Bileşik 9b'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	90
Şekil 113.	Bileşik 9b'nin kütle spektrumu.	91
Şekil 114.	Bileşik 9c'nin IR spektrumu.	92
Şekil 115.	Bileşik 9c'nin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	93
Şekil 116.	Bileşik 9c'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	93
Şekil 117.	Bileşik 9c'nin kütle spektrumu.	94
Şekil 118.	Bileşik 9d'nin IR spektrumu.	95
Şekil 119.	Bileşik 9d'nin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	96
Şekil 120.	Bileşik 9d'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	96
Şekil 121.	Bileşik 9d'nin kütle spektrumu.	97
Şekil 122.	Bileşik 10a'nın IR spektrumu.	98
Şekil 123.	Bileşik 10a'nın ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	99
Şekil 124.	Bileşik 10a'nın ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).....	100
Şekil 125.	Bileşik 10a'nın kütle spektrumu.	100
Şekil 126.	Bileşik 10b'nin IR spektrumu.	102

Şekil 127. Bileşik 10b'nin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	102
Şekil 128. Bileşik 10b'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	103
Şekil 129. Bileşik 10b'nin kütle spektrumu.	103
Şekil 130. Bileşik 10c'nin IR spektrumu.	105
Şekil 131. Bileşik 10c'nin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	105
Şekil 132. Bileşik 10c'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	106
Şekil 133. Bileşik 10c'nin kütle spektrumu.	107
Şekil 134. Bileşik 10d'nin IR spektrumu.	108
Şekil 135. Bileşik 10d'nin ¹ H-NMR spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	109
Şekil 136. Bileşik 10d'nin ¹³ C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- <i>d</i> ₆).	109
Şekil 137. Bileşik 10d'nin kütle spektrumu.	110
Şekil 138. Troloks [®] standart grafiği.	111
Şekil 139. Fe ₂ SO ₄ .7H ₂ O standart grafiği.	111
Şekil 140. 6 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.	115
Şekil 141. 7 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.	116
Şekil 142. 8 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.	117
Şekil 143. 9 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.	118
Şekil 144. 10 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.	118

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1.	Kullanılan çözücü ve kimyasallar.....	27
Tablo 2.	Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC (mM Troloks / mg bileşik) ve FRAP (μM $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / mg bileşik) yöntemleri kullanılarak elde edilen antioksidan aktivite sonuçları.....	112
Tablo 3.	Sentezlenen bileşiklerin üreaz enzimi için hesaplanan % inhibisyon ve IC_{50} değerleri.....	113
Tablo 4.	Mikrodalga yardımlı sentez yönteminin klasik yöntemle süre olarak karşılaştırılması.....	119



SEMBOLLER ve KISALTMALAR DİZİNİ

%	Yüzde
W	Watt
G	Gram
dk	Dakika
°C	Santigrat Derece
IR	İnfrared Spektrometresi
MS	Kütle Spektrometresi
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
DMSO	Dimetil Sülfoksit
M.D.	Mikrodalga
İTK	İnce Tabaka Kromatografisi
D ₂ O	Döteryum Oksit
KOH	Potasyum Hidroksit
P ₂ O ₅	Difosfor Pentaoksit
CS ₂	Karbon Disülfür
CaCl ₂	Kalsiyum Klorür
HCl	Hidroklorik Asit
NH ₃	Amonyak

1. GENEL BİLGİLER

1.1. Giriş

Farmakolojik olarak aktif bileşiklerin büyük bir çoğunluğu yapısında heterosiklik halka içermektedir. Bu tür heterosiklik bileşikler indol, benzotiyazol, benzimidazol, tiyazol, oksadiazol ve benzoksazol gibi yapıları bünyesinde içermekte ve literatürde çok fazla sayıda türevleri bulunmaktadır.

Benzoksazol ve benzotiyazollerin biyolojik aktivite çalışmaları 1950'li yıllarda başlamıştır. Çalışmalar sırasında bu heterosiklik bileşiklerin antibakteriyal, antifungal, antitüberkülostatik, antiviral ve antineoplastik etkileri üzerinde durulmuştur. Ayrıca bu halka sistemleri, nükleik asitlerin yapısında yer alan heterosiklik adenin ve guanin bazlarının yapısal benzeri olduğu için, bu halka sistemini taşıyan türevlerinin oldukça güçlü mikrobiyolojik aktiviteye sahip olduğu düşünülmektedir. Benzotiyazol halka sistemi organizmadaki biyomoleküllerle kolayca etkileşmesi bakımından oldukça önemli bir halka sistemi olarak değerlendirilmektedir. Bunun yanında benzoksazol türevleri kimyasal sensörlleme işleminde ve optik ağartıcı olarak kullanılmaktadır.

Günümüzde doğal bileşiklerde olduğu gibi birçoğunun sentetik olarak elde edildiği benzotiyazol ve benzoksazol bileşikleri bulunmaktadır. Laboratuvarlarda sentezlenen benzoksazin, benzimidazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin geniş bir spektrumda farmakolojik etki gösterdiği bilinmektedir (Yalçın vd., 1992).

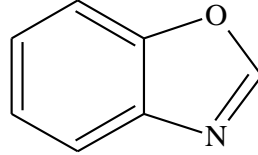
Mikrodalga kullanılarak kimyasal reaksiyonların gerçekleştirilmesi 10-15 yıl içerisinde gelişme göstermiş bir alandır. Mikrodalga ışımanın avantajları; reaksiyon hızı ve verimlerde geleneksel yöntemle göre daha yüksek olması, seçici ve daha yüksek hızlı bir ısıtma sağlaması ile reaksiyonların tekrarlanabilirliğinin artması, çözücü kullanımı geleneksel yöntemle göre çok daha azaltılması sebebiyle çevreye zararsız ve temiz bir sentetik yol olmasıdır (Taylor vd., 2005). Bu nedenle çalışmamız süresince mikrodalga ile bazı sentez reaksiyonlarımızı gerçekleştirdik. Ayrıca literatür kayıtlarına

baktığımızda da bir çok benzoksazol ve benzotiyazol türevi bileşiklerin mikrodalga ışımayla sentezlendiği kayıtlarda görülmektedir.

Bu çalışmada toplam 25 bileşik sentezlenmiştir. Bazı bileşikler literatüre kayıtlı olup mikrodalga ışımayla ilk defa sentezlenmiştir. Bileşiklerin içerisinde benzotiyazol halka sistemi taşıyan 16, benzoksazol halka sistemi içeren 9 tane yapı bulunmaktadır. $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$, IR spektroskopisi ve kütle analiz yöntemleri kullanılarak bileşiklerin yapıları aydınlatılmıştır.

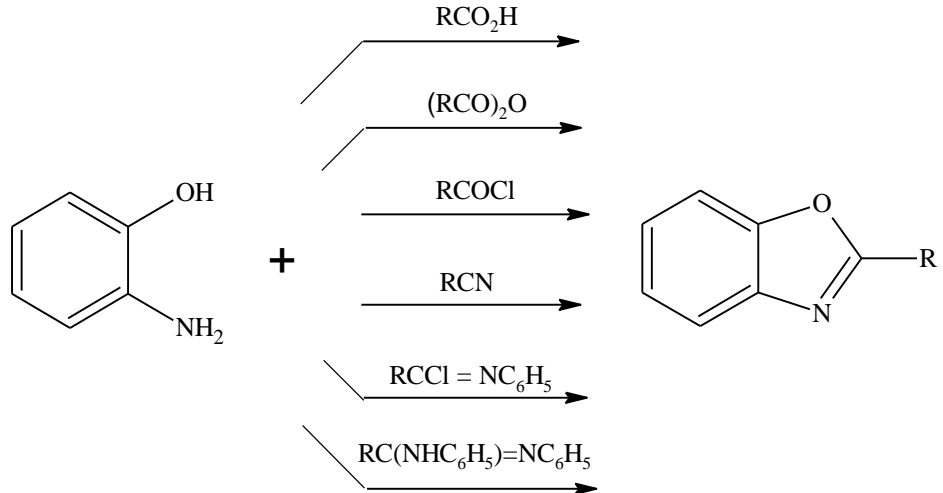
1.2. Benzoksazoller

Benzoksazol, Şekil 1'deki gibi benzen halkasına oksazol halkasının 4,5 pozisyonundan kaynaşması ile oluşmuş bir halka sistemidir. Oksijen atomuna numarası 1 olacak şekilde numaralandırma yapılarak 1,3-benzoksazol olarak adlandırılır. Kapalı formülü $\text{C}_7\text{H}_5\text{NO}$ ' dur. Molekül kütlesi 119,12 g/mol'dür. Oda sıcaklığında sıvı halde bulunurlar.



Şekil 1. Benzoksazolün yapısı.

Benzoksazoller heterohalkalı bileşiklerin önemli bir sınıfını oluşturur. Benzoksazol ve türevleri o-aminofenol reaksiyonlarından sentezlenmektedir. Bu reaksiyonlar, o-fenilendiaminlerden benzimidazollerin sentezine benzetilmektedir. Genel prosedür, o-aminofenoller ile karboksilik asitler, asit klorürleri, asit anhidritleri veya amitler gibi diğer türevlerinin ısıtılmasını içermektedir (Fitton ve Smalley, 1968; Ramana ve Kantharaj, 1995).



Şekil 2. Benzoksazol ve türevlerinin o-aminofenolden sentezlenmesi.

1.2.1. Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabiti

Basit yapıdaki benzoksazoller oda sıcaklığında sıvı haldedir. Ama bu sınıfın çoğu üyesi iyi kristallenmiş katılardır. Benzoksazollerin termal kararlılığı yüksektir. 2-fenilbenzoksazol 314 – 317 °C’ de kaynar ve 2-fenilfenantr [9, 10] oksazolün atmosfer basıncında küçük miktarlarda damıtılabildiği görülmüştür. Çok sayıda benzoksazol bileşiklerinin UV spektrumu kaydedilmiştir. Bunlardan 2-etoksibenzoksazolün UV absorpsiyonu anisolünkine benzemektedir.

Benzoksazolün Raman spektrumu da alınmıştır. Bazı benzoksazol bileşikleri çözelti içerisinde floresans özellik gösterir. Benzoksazoller derişik asitlerle tuz oluştururlar. Ayrıca bu tuzlar suda hidroliz olma eğilimine sahiptirler. Benzoksazol seyreltik asit içerisinde çözünür. Seyreltik asitlerle ısıtıldıklarında kolayca(basitçe) hidroliz olurlar. Bunun yanında bazik ortamda da hidroliz oldukları bilinmektedir.

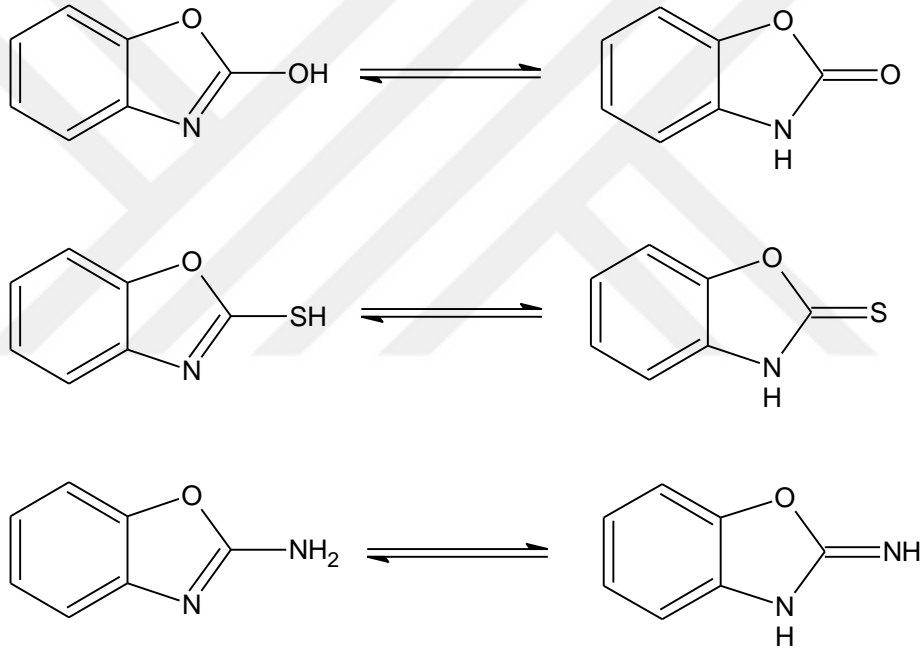
1.2.2. Baziklik ve Tuz Oluşumu

Benzoksazoller zayıf bazlardır. Kararsız olma eğiliminde oldukları için büyük bir çoğunluğu kristalli tuzlardır. Benzoksazol ve 2-metilbenzoksazol sulu asit çözeltisi içerisinde çözünür. Benzoksazol ve naft [1, 2]oksazol, civa (1) klorür ile (1:1) oranında katılarak bileşikler oluştururlar. Ayrıca 2-metilbenzoksazolün CaCl₂ ile kompleks

verdiği bilinmektedir. Çoğu benzoksazolün kuaterner tuzları hazırlanmıştır (Fitton ve Smalley, 1968).

1.2.3. Tautomerik Karakter

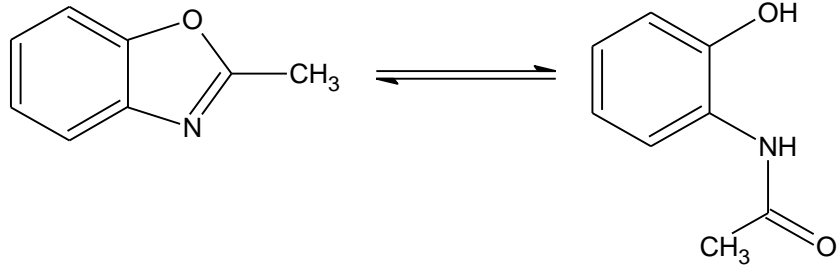
2-Hidroksibenzoksazoller, 2-merkaptobenzoksazoller ve 2-aminobenzoksazoller 2 pozisyonunda heteroatom taşıyan benzoksazoller tautomerleşebilir. Şekil 3'te tautomer yapılar verilmiştir. Taotomer yapıların isimleri sırasıyla benzoksazolun, benzoksazoltiyon, 2-iminobenzoksazoldür (Fitton ve Smalley, 1968).



Şekil 3. 2- Pozisyonunda bir heteroatom taşıyan benzoksazollerin taotomer yapısı.

1.2.4. Hidroliz

Benzoksazollerin hidrolizi göreceli olarak kolaydır. Reaksiyonda da görüldüğü üzere 2-metilbenzoksazolün su ile ısıtılmasıyla ya da sulu asit çözeltisinde o-asetamidofenolü verir.

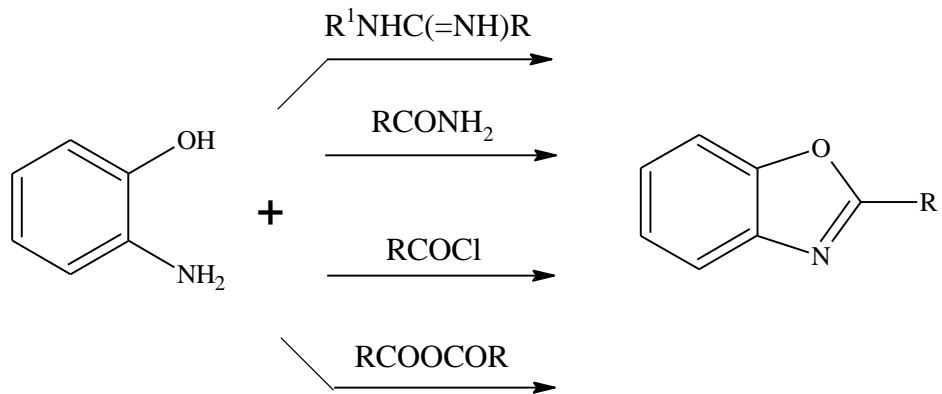


Şekil 4. 2-Metilbenzoksazolün hidrolizi.

Başka bir benzoksazol türevi olan 2-fenilbenzoksazolün hidrolizi için 130 °C’ de HCl ile etkileştirmek gibi birçok etkin şartlar gerektirmektedir. Hidrolizden benzoik asit ile o-aminofenol oluşmaktadır. Literatürde bazik hidrolizden de bahsedilmektedir. Sulu Na_2CO_3 varlığında 4-, 5-, 6-, 7- nitrometilbenzoksazoller ilgili o-asetamidofenollere dönüşmektedir. 2-Metilbenzoksazol bazik hidrolize çok dirençlidir ama 120°C’ de alkolik KOH varlığında o-aminofenole dönüşmektedir (Fitton ve Smalley, 1968).

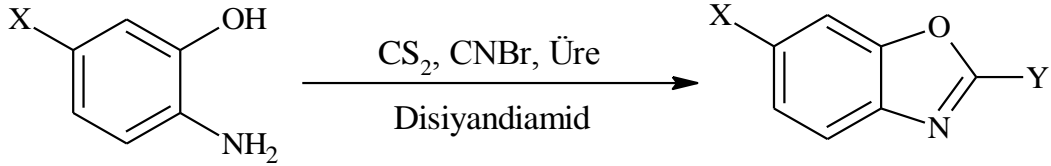
1.3. Benzoksazollerin Sentez Yöntemleri

1876 yılında Ladenburg benzoksazol halkasını sentezlemek amacıyla o-aminofenol ve asit anhidritleri kullanmıştır (Ladenburg, 1876). Bunun dışında amidinler (Wagner, 1940), amidler (Niementovski, 1897; Skraup ve Moser, 1922), açıl klorürler de (Henrich, 1921) kullanılarak benzoksazol halkaları elde edilmiştir.



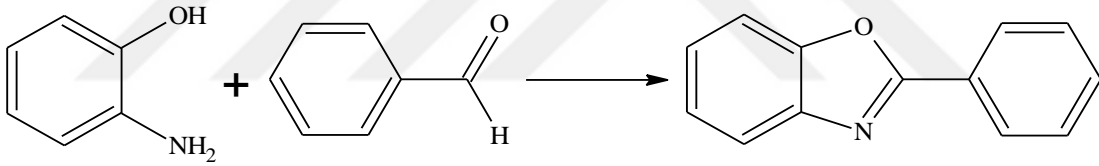
Şekil 5. o-Aminofenol ile asit anhidrit, amidin, amid ve açıl klorür kullanarak benzoksazol halkası sentezi.

Nagano çalışmalarında, o-aminofenol türevleriyle CS₂, üre, CNBr ve ya disiyandiamidin reaksiyonuyla meydana gelen kondensasyondan çeşitli 2,5-disüstitüe benzoksazollerin etanol ya da metanol çözücülerinde ortamında sentezlendiğini yayımlamıştır (Nagano vd., 1953).



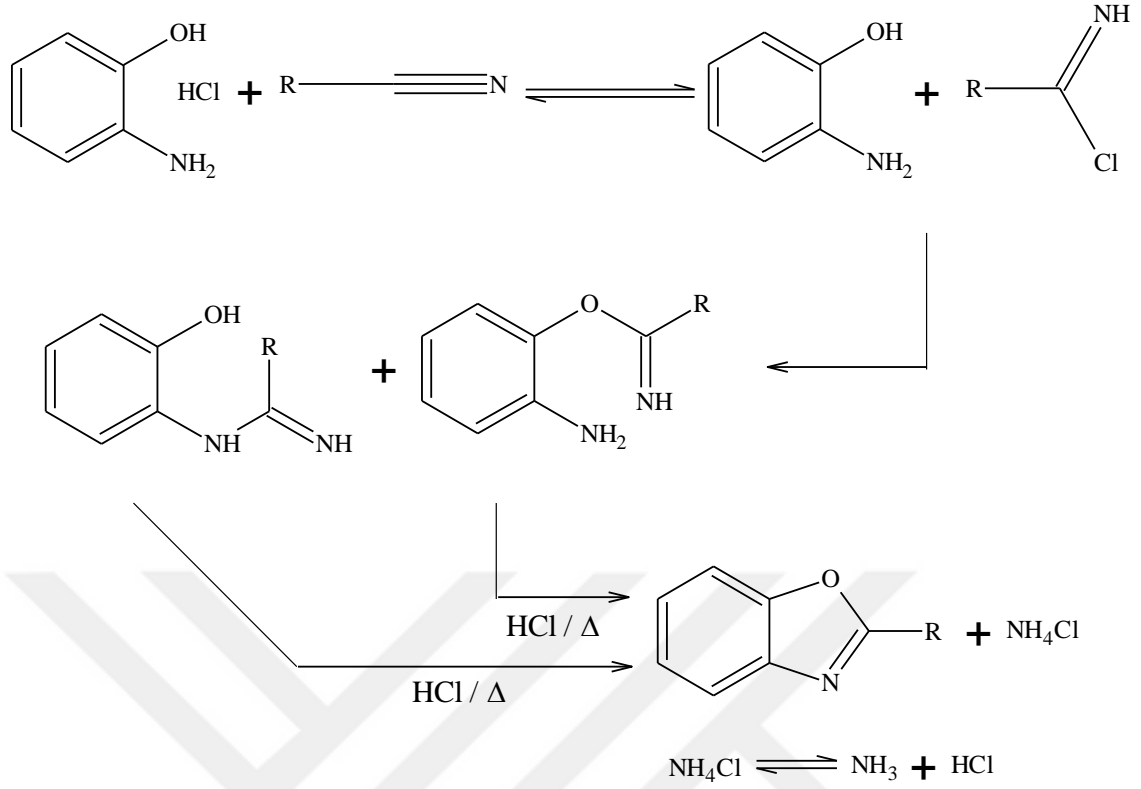
Şekil 6. 2-Süstitüe benzoksazol sentez reaksiyonu.

Benzoksazollerin sentezinde en çok kullanılan yöntem o-aminofenol türevlerinin aldehitlerle etkileştirilmesi sonucu gerçekleşen reaksiyonlardır. Kavashita vd., o-aminofenol ile benzaldehitin 120°C de aktif C varlığında, çözücü olarak ksilen kullanılarak reaksiyon 4 saat içerisinde meydana gelmiştir (Kawashita vd., 2003).



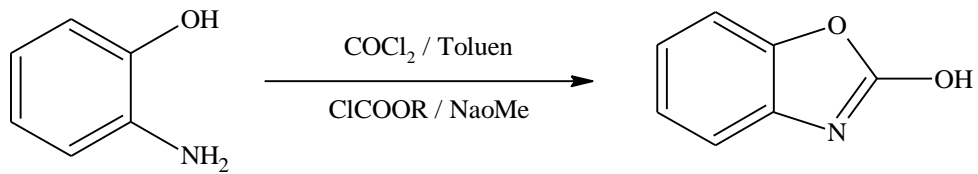
Şekil 7. o-aminofenolün benzaldehitte etkileşmesi sonucu benzoksazol sentez reaksiyonu.

Skraup ve Moser, benzonitril ve o-aminofenol'ün etkileşmesiyle 2-fenil benzoksazol meydana gelmiştir (Skraup ve Moser, 1922; Bywater vd., 1945). Burada HCl tuzunu kullanmak reaksiyonun verimini artıran bir etkendir (Bywater vd., 1945).



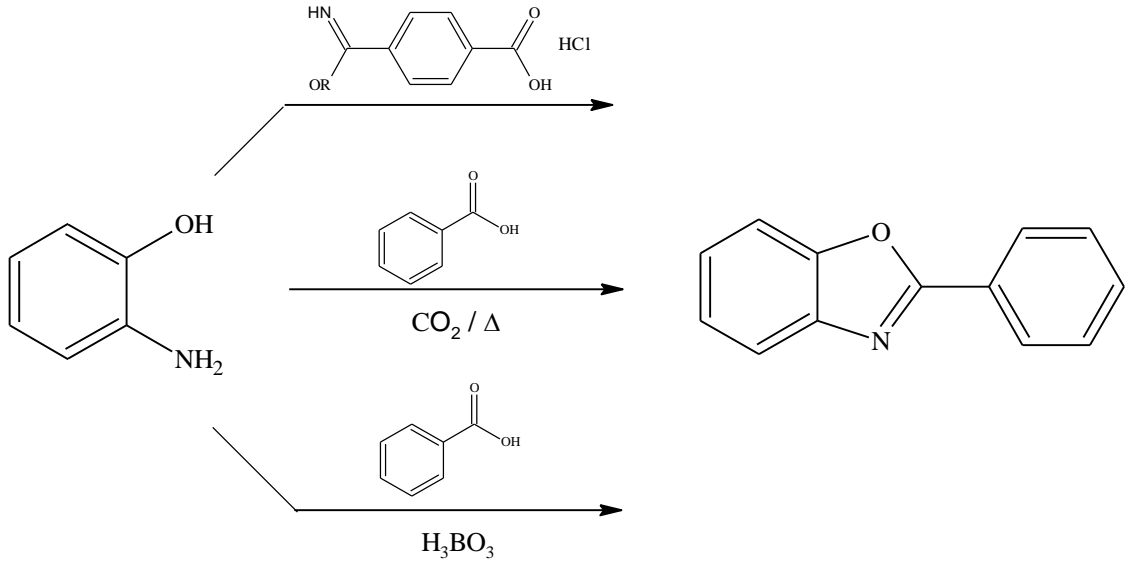
Şekil 8. Benzoksazol halka sisteminin o-aminofenol ve nitril kullanılarak sentez reaksiyonu.

Yapılan çalışmalarda, o-aminofenol yanında karbonil klorür ya da kloroformik ester varlığında 2-hidroksibenzoksazol elde edilmiştir (Desai vd., 1934).



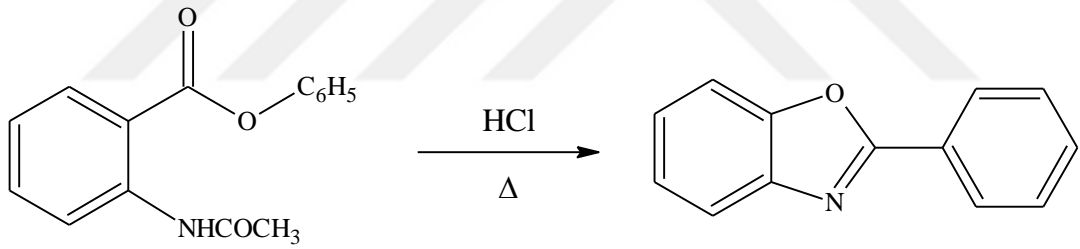
Şekil 9. 2-Hidroksibenzoksazol sentezi.

Yine yapılan çalışmalarda, 2-fenilbenzoksazol elde edilmiştir. Araştırmacılar o-aminofenol ile benzoik asit (Galatis, 1948), fenilimidoester hidroklorürü (Braz vd., 1965; Wamhoff ve Materne, 1973) ya da benzoik asidi borik asit katalizörlüğünde (Duennenberg vd., 1965) etkileştirerek elde etmişlerdir.



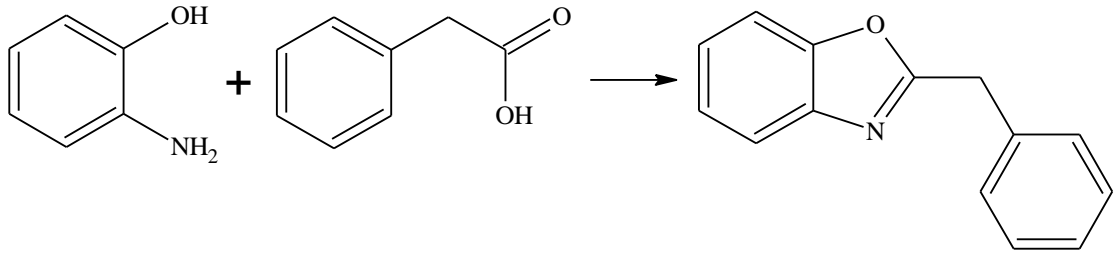
Şekil 10. 2-Fenilbenzoksazol sentezi.

Witkop ve Patrick (1952), çalışmalarını sonucunda HCl ve N-asetil-o-benzoil-o-aminofenölü ısıtarak 2- fenilbenzoksazolü sentezlemişlerdir.



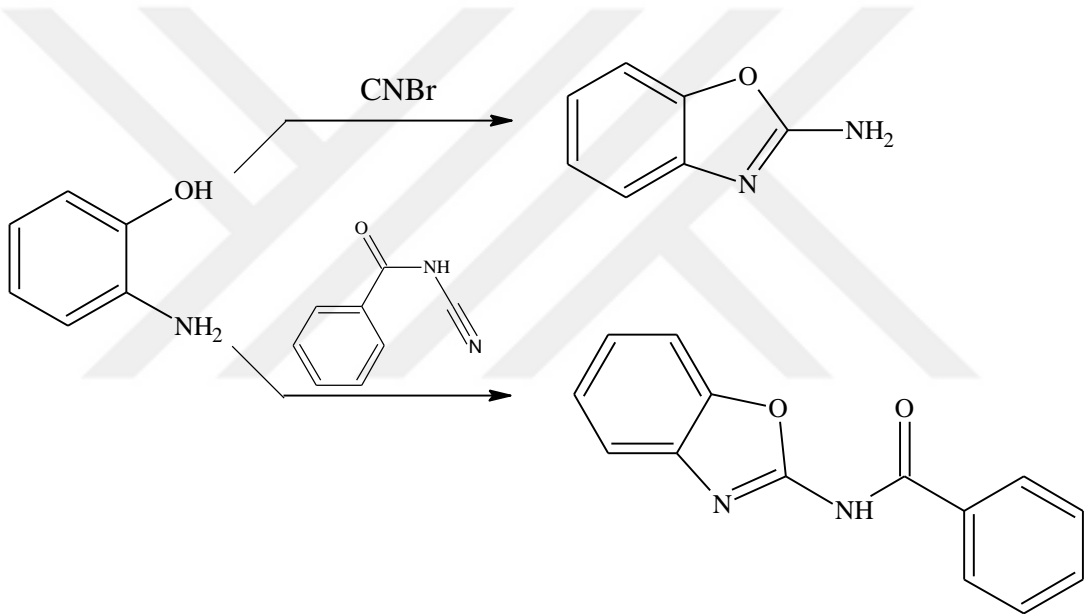
Şekil 11. Witkop ve Patrick'in 2-fenilbenzoksazol sentezi.

Bir başka çalışmada, o-aminofenol ile fenilasetik asidi ısıtarak 2-benzilbenzoksazolü sentezlemiştir (Hamer, 1959).



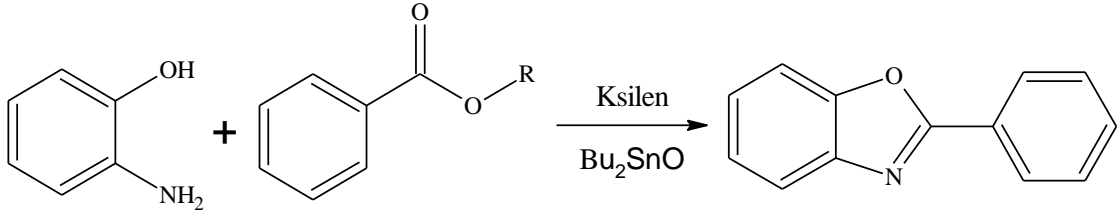
Şekil 12. Hamer'ın 2-benzilbenzoksazol sentezi.

Sam ve Plampin (1964), o-aminofenölü siyojenbromürle etkileştirerek 2-aminobenzoksazolü; Harsanyi ve Töffler (1964)' de benzoilsyanamidi etkileştirerek 2-benzoilaminobenzoksazolü elde etmişlerdir.



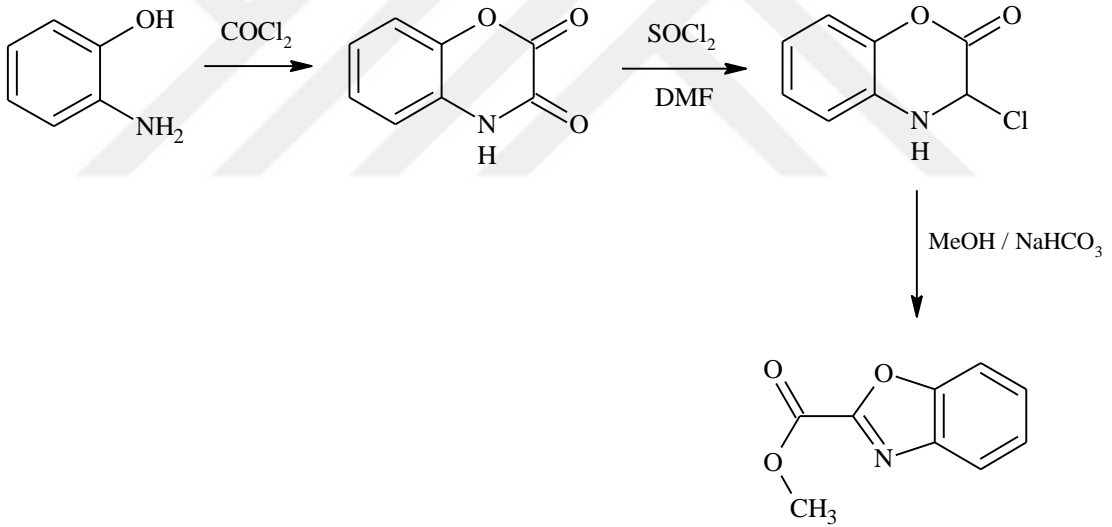
Şekil 13. 2-Aminobenzoksazol ve 2-benzoilaminobenzoksazol sentezi.

o-Aminofenöl, asit esteriyle ksilen içerisinde dibutylkalayoksit katalizörlüğünde muamelesiyle 2-fenil-1,3-benzoksazol elde edilebilmektedir (Wolf vd., 1969; Rash ve Swanson, 1970).



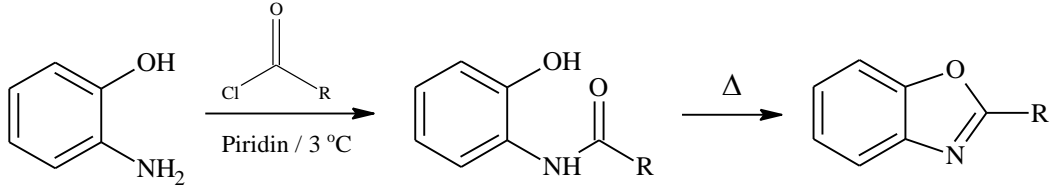
Şekil 14. o-Aminofenolün uygun asit esteriyile reaksiyonu sonucu benzoksazol halkası sentezi.

Dickore vd. (1970) yapmış oldukları çalışmada benzoksazol-2-karboksilik asit metil esterini elde etmişlerdir. o-aminofenol ile okzalil klorürü geri soğutucu altında ısıtarak, 2,3-diokso-4H-1,4-benzoksazin hazırlanıp dimetilformamid içinde tiyoniklorür ile etkileştirilerek 3-kloro-2-okso-4H-1,4-benzoksazin meydana gelmiştir. Oluşan madde sodyum bikarbonat ve metanol ile geri soğutucu altında muamele edilerek benzoksazol halkası elde edilmiştir.



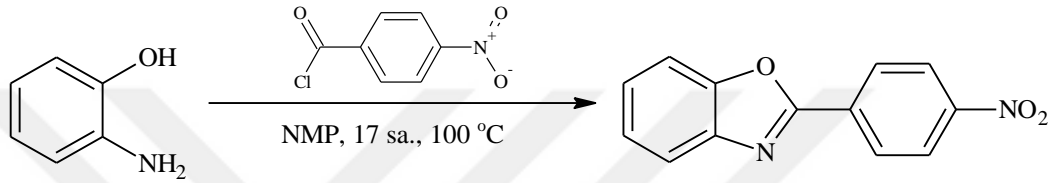
Şekil 15. Benzoksazol-2-karboksilikasit metil esterini sentezi.

Birçok araştırmacı o-aminofenolle uygun asit klorürü, kuru piridin içinde 0-3°C'lik ortamda önce amidifikasyon sonrasında yağ banyosunda ısıtıp siklizasyonu gerçekleştirerek benzoksazol halka sistemini elde etmişlerdir (Evans vd., 1972; Dunwell vd., 1975; Evans vd., 1977).



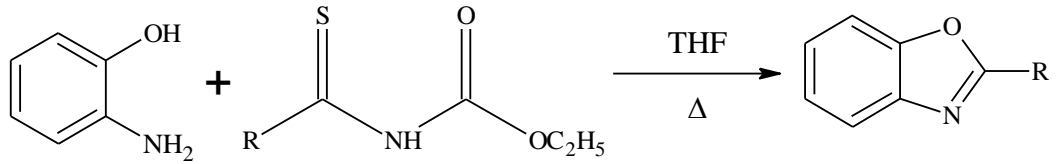
Şekil 16. o-Aminofenolün uygun asit klorürü ile benzoksazol halkası sentezi.

Yine Karlsson vd. (2004), asit klorürü o-aminofenol ile kuru N-metil-2-pirolidinon içerisinde ısıtarak 2-(4-nitro)benzoksazol bileşiğini elde etmişlerdir.



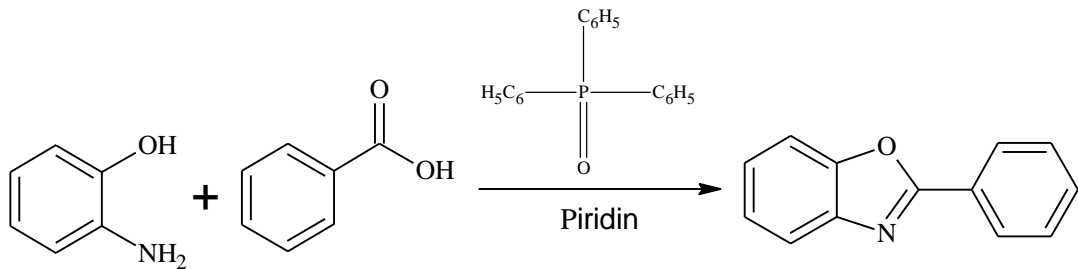
Şekil 17. Karlsson vd. uygun asit klorürüleri ile benzoksazol halkası sentezi.

George ve Papadopoulos (1977), o-aminofenol ile N-etoksikarboniltiyoamidi tetrahidrofuran içerisinde ısıtarak benzoksazol halka sistemini elde etmiştir.



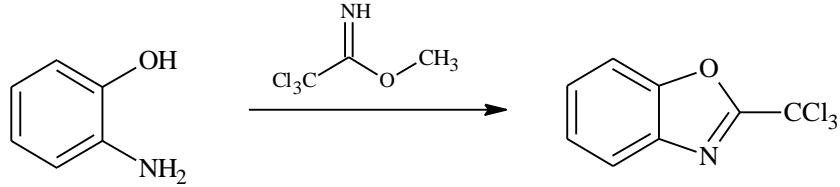
Şekil 18. Benzoksazol ve analoglarının sentezi.

Rabilloud ve Sillon (1979), o-aminofenolle benzoik asidi, trifenilfosfit ve piridin içerisinde muamele ederek elde etmişlerdir.



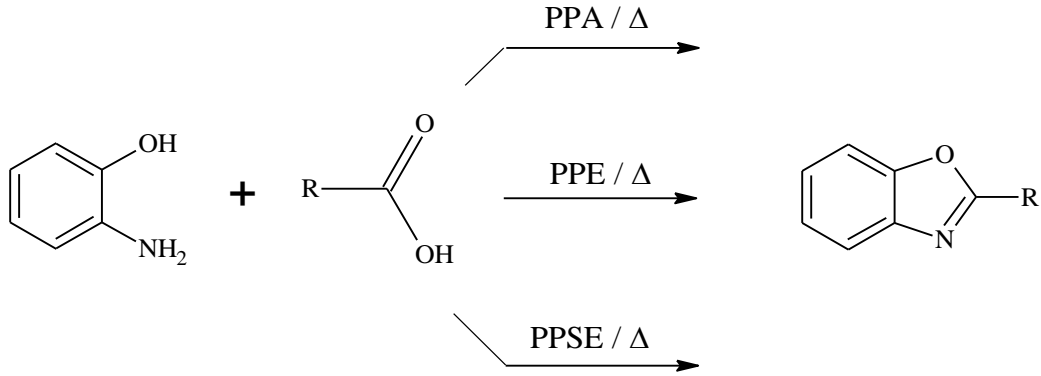
Şekil 19. Rabilloud ve Sillon'un benzoksazol ve analog yapılarının sentezi.

Clifford vd. (1981), geri soğutucu altında o-aminofenol ile metiltrikloroasetimidat etanol içerisinde ısıtmış, herbisit özellikteki 2-triklorometilbenzoksazolü elde etmişlerdir.



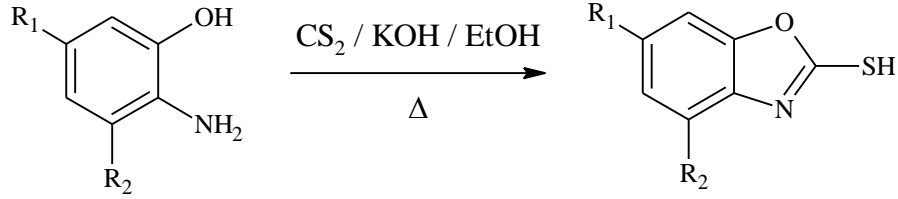
Şekil 20. 2-Triklorometilbenzoksazol sentezi.

Yine bir başka yöntem o-aminofenolle uygun asidi trimetilsililpolifosfat esteri (PPSE) katalizörlüğünde etkileştirerek benzoksazol halka sistemi elde edilmiştir (Aizpurua ve Palomo, 1984). Benzoksazol eldesinde kullanılan bir diğer katalizörler PPA ve PPE' dir. Fakat PPSE diğer katalizörlere göre daha fazla su tutucu olduğu ve reaksiyon verimini artırdığı göz önünde bulundurulduğunda araştırmacılar PPSE kullanmayı tercih etmişlerdir (Akbay vd., 2003; Yıldız Ören vd., 2004, Wang vd., 2004).



Şekil 21. PPA, PPE ve PPSE katalizörlüğünde benzoksazol sentezi.

Yine bir başka benzoksazol halka sistemini elde etme yöntemlerinden biri de karbondisülfıt ve potasyumhidroksiti muamele ederek 2-merkaptobenzoksazol sentezlenmiştir (Yoshida vd., 2007).

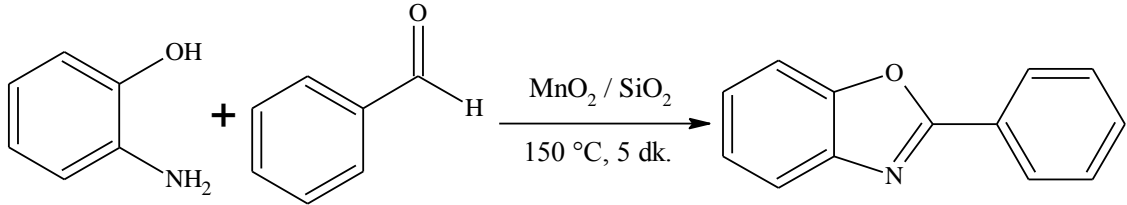


Şekil 22. 2-Merkaptobenzoksazol sentezi.

1.4. Mikrodalga Yardımıyla Benzoksazol Sentezi

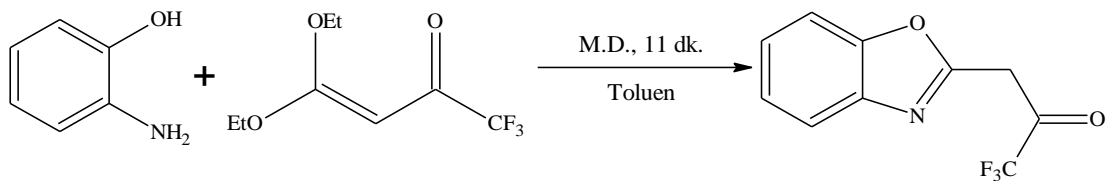
Benzoksazol bileşiklerinin eldesi en çok karboksilli asit türevleri veya aldehitlerin o-aminofenol türevleri ile klasik yöntemle etkileştirilmesiyle meydana gelmektedir. Bunun dışında o-aminofenol ve karboksilli asit türevleri veya aldehitlerin uygun çözücü ortamında mikrodalga ışına yöntemiyle de benzoksazol halka sisteminin elde edildiği görülmüştür. Bu sayede kısa sürede verimli bir teknoloji olarak mikrodalga ışınması ürünlerin saflığını arttırır.

Loupy vd. (1996) yaptıkları çalışmada o-aminofenollerle benzaldehit türevlerini mikrodalga ile etkileştirerek halka sistemini elde etmiştir.



Şekil 23. Mikrodalga yöntemiyle 2-fenil-1,3-benzoksazol sentezi.

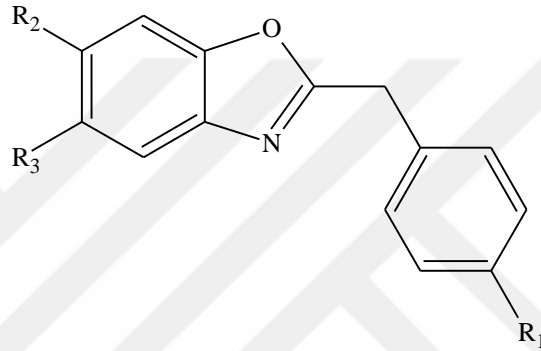
Katritzky ve Singh (2003), o-aminofenolden yola çıkarak yine benzoksazol sistemini elde etmiştir.



Şekil 24. Mikrodalga yöntemiyle 3-(1,3-benzoksazol-2-il)-1,1,1-trifloroaseton sentezi.

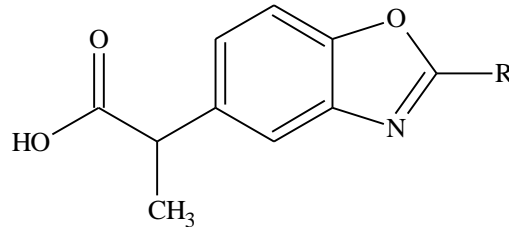
1.5. Benzoksazol ve Türevlerinin Biyolojik Etkileri

Günümüzde, mikrobiyal alanda çalışmalar artmış ve hızlanmıştır. Bunun doğrultusunda antimikrobiyal etki gösteren çeşitli kimyasal yapılar sentezlenmiştir. Benzoksazol ve türevlerinin de içeren yapıların antimikrobiyal etki gösterdikleri kanıtlanmıştır. Yapılan çalışmalarda, benzoksazol ve türevlerinin *Escherichia coli*, *Kandida mantarı* gibi bakterilere karşı etki içerdiği sonucuna ulaşılmıştır (Ertan vd., 2009). Şekil 26 'da benzoksazol yapıda antibakteriyal etki gösteren yapı görülmektedir.



Şekil 25. Antibakteriyal özellik gösteren benzoksazol yapısı.

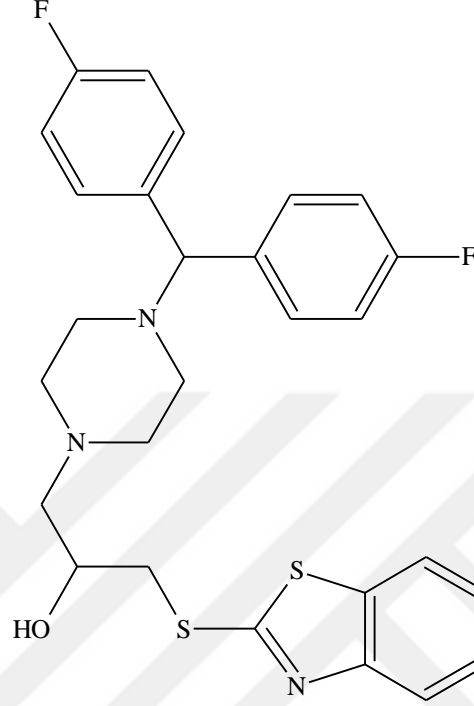
Başka çalışmalar da benzoksazol ve türevlerinin antiinflamatuvar özellik gösterdikleri sonucuna ulaşılmıştır. Fareler üzerinde yapılan çalışmada, sentezlenen 2 konumunda süstitüe olmuş benzoksazol yapıları antiinflamatuvar etkileri incelenmiştir (Davis vd., 1962).



Şekil 26. Antiinflamatuvar özellik gösteren benzoksazol yapısı.

Günümüz de ilaç şirketlerinin piyasa da benzoksazol türevlerini içeren ürünleri bulunmaktadır. Ortho İlaç şirketi, 1- (1,3-benzotiazol-2-iltiyo)-3-{4-[bis (4-florofenil)

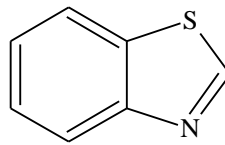
metil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol adlı bir ürün elde etmiş, patentini alıp bunu kardiyotonik ajan olarak kullanılmaktadır (Ortho Pharmaceutica, 1993).



Şekil 27. 1-(1,3-Benzotiazol-2-iltiyo)-3-{4-[bis(4-florofenil)metil]-piperazin-1-il}-propan-2-ol bileşiği.

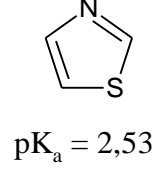
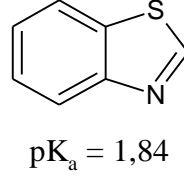
1.6. Benzotiyazoller

Benzotiyazol, benzen halkasına tiyazol halkasının 4 ve 5 pozisyonundan kaynaşması ile oluşmuş bir heterosiklik halka sistemidir. Kükürt atomuna numarası 1 olacak şekilde numaralandırma yapılarak 1,3-benzotiyazol olarak adlandırılır. Kapalı formülü C_7H_5NS dir. Molekül ağırlığı 135,18 g/mol' dür. Oda sıcaklığında sıvıdır ve kaynama noktası $227^{\circ}C$ dir.



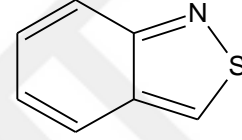
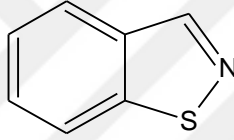
Şekil 28. Benzotiyazolün yapısı.

Tek halkalı heterosiklik bileşik olan benzotiyazol, tiyazol gibi bisiklik sistemlerden daha kuvvetli asitlerdir (Catallo ve Junk, 2005).



Şekil 29. Benzotiyazol ve tiyazol halkası.

Benzotiyazollerin iki farklı izomeri vardır. Bunlar 1,2-azol için 1,2-benzoizotiyazol ve 2,1-benzoizotiyazoldür (Joule ve Mills, 2000).



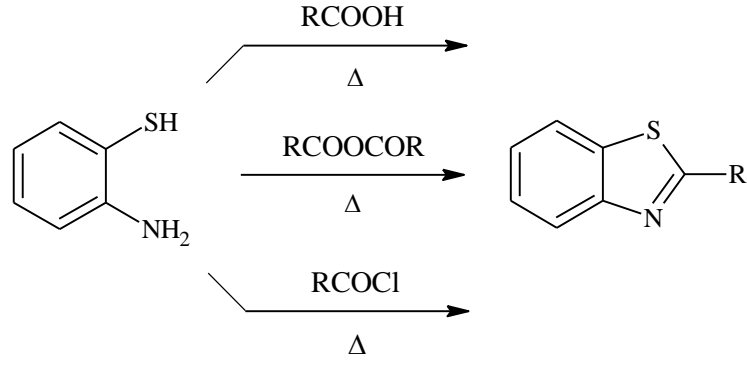
Şekil 30. Benzotiyazolün izomerleri.

Benzotiyazoller oluşma eğilimi yüksek halka sistemleridir. Halka kapanması çoğu farklı bileşiklerle mümkün olmakla birlikte yüksek verimde de ürün elde edilebilmektedir. Bu sayede aromatik aminlerle ya da aromatik amin türevleri ile kükürdün yüksek sıcaklıklardaki reaksiyonlarında yeterli düzeyde verimle benzotiyazoller elde edilebilir (Kaplan, 2009).

Birkaç yıldır, çok çeşitli biyolojik aktiviteye ve farmakolojik özelliğe sahip olan benzoksazol türevi bileşikler geliştirilmiştir (Gill vd., 2015; Kamal, 2015).

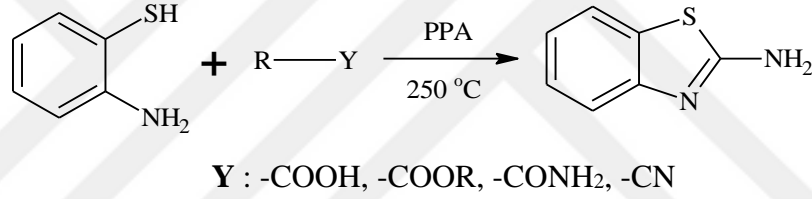
1.7. Benzotiyazollerin Sentez Yöntemleri

1879 yılında Hoffman adındaki araştırmacı, o-aminotiyofenoller ile asit klorürleri ve asit anhidritleri etkileştirerek 2-süstitüe benzotiyazolleri elde etmiştir (Hoffman, 1879).



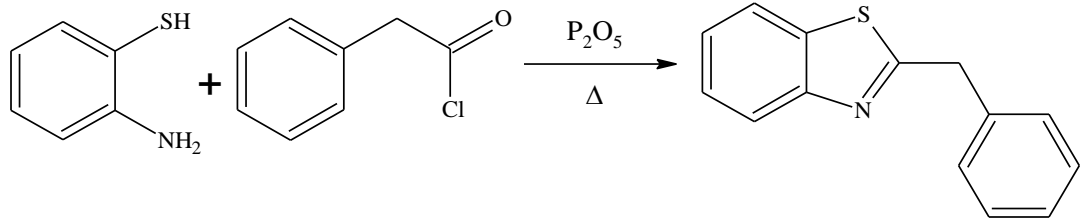
Şekil 31. 2-Süstitüebenzotiyazol türevlerinin sentezi.

Hein ve ark. çalışmalarında o-aminotiyofenolün karboksilikasit, ester amid ya da siyano gruplarıyla etkileşimesiyle 2-süstitüe benzotiyazol türevleri meydana gelmiştir (Hein vd., 1957).



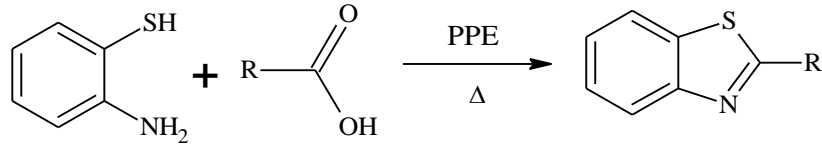
Şekil 32. 2-Alkil/aryl benzotiyazol sentezi.

Bir başka çalışmada 1959 yılında Hamer tarafından o-aminotiyofenol hidroklorik asit ile fenilasetil klorürü fosforpentaoksit katalizörlüğünde gerçekleştirilmiştir (Hamer, 1959).



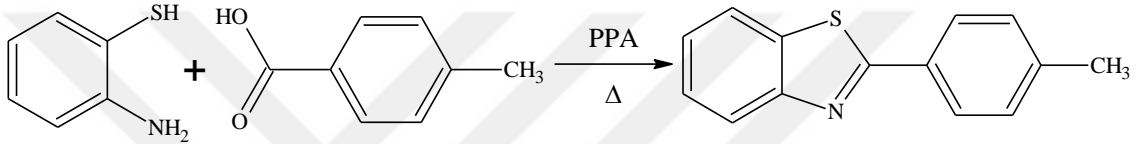
Şekil 33. 2-Benziltiyazol sentezi.

Birçok araştırmacı benzotiyazol halka sistemini elde etmek için o-aminotiyofenolle uygun asidi PPE katalizörlüğünde etkileştirerek elde etmiştir (Kanaoka vd., 1970; Wagner ve Eppner, 1980).



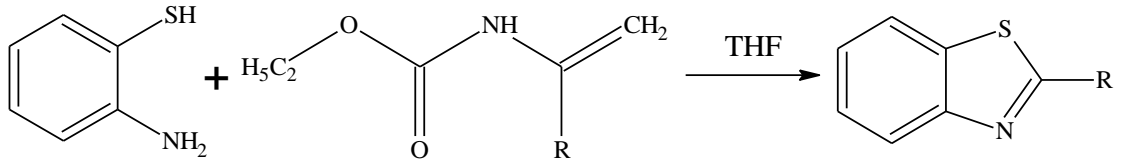
Şekil 34. PPE ile 2-alkil/aril benzotiyazol sentezi.

Bu çalışmada reaksiyon 100°C de p-toluik asit ile polifosforik asitin muamele edilmesiyle oluşan karışıma daha sonra yavaş yavaş o-aminotiyofenol ilave edilerek sıcaklık 185°C'ye yükseltilmiştir. Etkileşme sonucunda 2-(p-metilfenil)benzotiyazol meydana gelmiştir (Palmer vd., 1971).



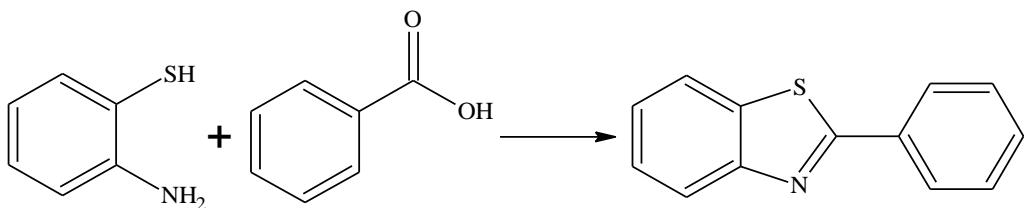
Şekil 35. 2-(p-Metilfenil)benzotiyazol sentezi.

Bir başka çalışma ise George ve Papadopoulos (1977) tarafında yapılmıştır. N-toksikarboniltiyoamid ile o-aminotiyofenolü THF içerisinde muamele ederek 2-sübstitüe benzotiyazol türevlerini elde etmeyi başarmışlardır.



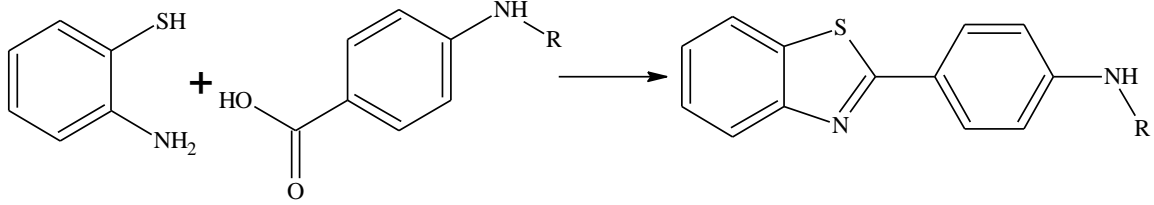
Şekil 36. 2-Sübstitüebenzotiyazollerin sentezi.

Benzotiyazol halka sistemini elde etme yöntemlerinden bir diğeri de o-aminotiyofenolün benzoik asit ile trifenilfosfat, piridin içerisinde muamele edilmesiyle gerçekleşir (Rabilloud ve Sillon, 1979).



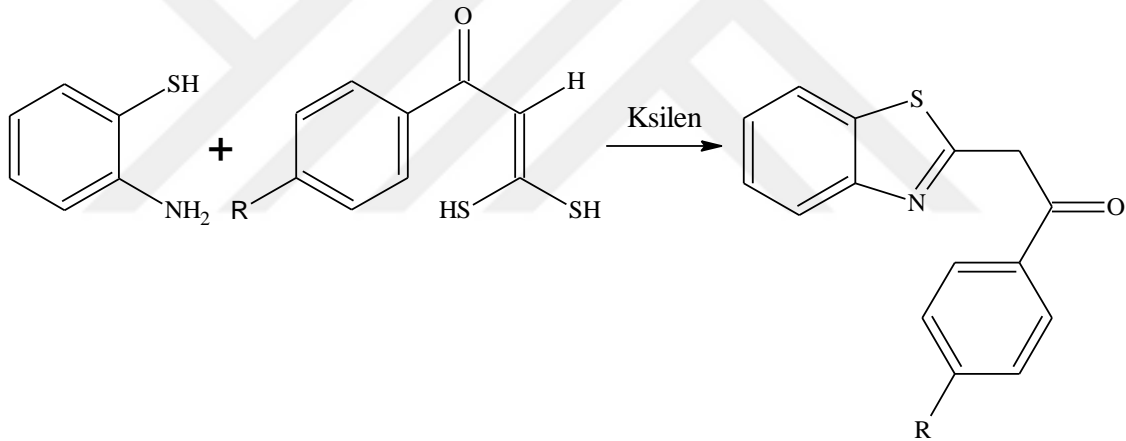
Şekil 37. Benzoik asit ile benzotiyazol yapılarını sentezi.

Shi vd. (1996), 2-arilbenzotiyazol türevi bileşikleri o-aminotiyofenol ve 4-sübstitübenzoikasiti, PPA varlığında gerçekleşen reaksiyon sonucu elde etmişlerdir.



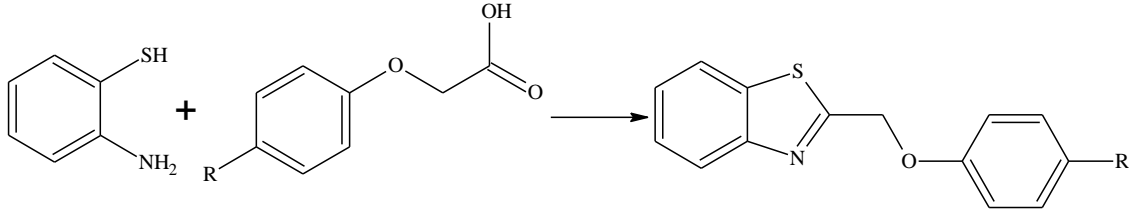
Şekil 38. 2-Arilbenzotiyazol türevi bileşiklerin sentezi.

Bir başka çalışmada 2-(p-sübstitübenzoil)metilbenzotiyazol sentezini, o-aminotiyofenol ile p-sübstitü-(3,3-ditiyohidroksi-2-propenoil)benzeni muamele ederek geri soğutucu altında gerçekleştirmişlerdir (Zerzouf vd., 1999).



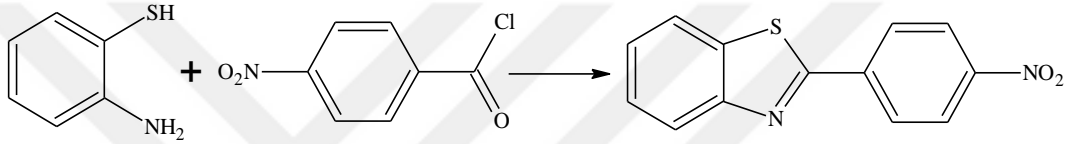
Şekil 39. 2-(p-Sübstitübenzoil)metilbenzotiyazol sentezi.

Çeşitli araştırmacılar PPSE(trimetilsilil polifosfat) katalizörlüğünde uygun karboksilik asitler ile o-aminotiyofenolün etkileştirilmesi sonucunda benzotiyazolleri elde ettikleri görülmüştür (Yıldız-Ören vd., 2004; Akbay vd., 2003). Çeşitli araştırmalar, kullanılan PPSE'nin, PPA(poliftalamid) ve PPE(polifenilen eter)'ye göre iyi bir nem tutucu, daha saf ve yüksek verimde ürün meydana geldiğini gösterir (Aizpurua ve Palomo, 1984).



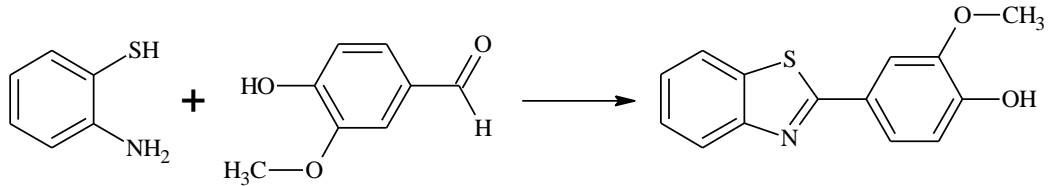
Şekil 40. 2-(4-Sübstitüe fenoksi)metilbenzotiyazol sentezi.

Karlsson vd. (2004), çalışmasında o-aminotiyofenolden başlayarak, kullanılabilen çeşitli aromatik asit klorürleri ile N-metilpirrolidin varlığında etkileştirilerek benzotiyazol türevi halka sistemlerini yüksek verimle elde etmişlerdir.



Şekil 41. 2-(p-Nitrofenil)benzotiyazol sentezi.

Yine Kamal vd. (2008) yapmış oldukları çalışmada 2-aminotiyofenol ile 3-metoksi-4-hidroksibenzaldehitin toluen varlığında 2-(3-metoksi-4-hidroksifenil)benzotiyazol türevlerini elde etmişlerdir.



Şekil 42. 2-(3-Metoksi-4-hidroksifenil)benzotiyazol türevlerinin sentezi.

1.8. Mikrodalga Yardımıyla Benzotiyazol Sentezi

Mikrodalga da yapılan halka kapama reaksiyonlarında, çok kısa sürede ve yüksek verimde ürün elde edilmiştir. Bunlardan biri de benzotiyazol halka sistemi eldesidir(Terashima ve Ishii, 1982).

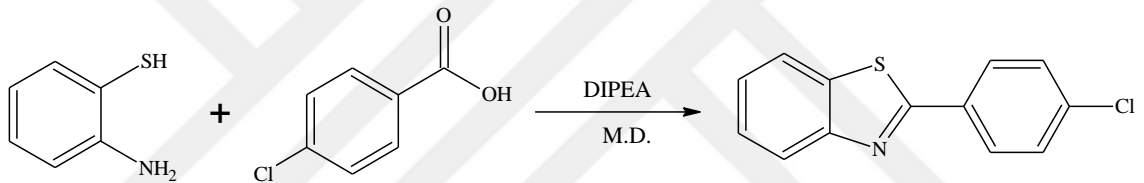
o-Aminotiyofenolden yola çıkarak etanol içerisinde aldehit ve PIFA(fenilyodo (III) bis trifloroasetat) ile muamele edilerek 15 dakika süreyle 80 °C'de mikrodalga

ışmasına maruz bırakılması sonucu heterosiklik halka sistemi elde edilmiştir (Praveen vd., 2012).



Şekil 43. Mikrodalga ışınım altında PIFA destekli benzotiyazol sentezi.

Bir başka sentez yöntemi de 10 dakika 100°C'de o-aminotiyofenolün T3P(propilfosfonik anhidrit, 1 mmol) ve DIPEA(N,N-diizopropiletilamin, 1,5 mmol) varlığında gerçekleşmiştir (Wen vd., 2012). Geleneksel yöntemde denenen senteze göre 2 katından fazla verimde maddenin elde edildiği kaydedilmiştir.



Şekil 44. Mikrodalga ile 2-(4-klorofenil)-1,3-benzotiyazol sentezi.

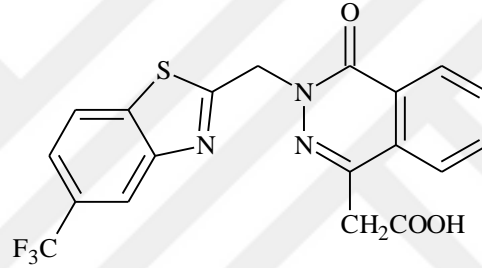
1.9. Benzotiyazol ve Türevlerinin Biyolojik Etkileri

Benzotiyazol ve türevleri literatürde, önemli biyolojik aktiviteye sahip heterosiklik bileşikler olarak yer almaktadır. Bu türevler, geniş biyolojik ve farmakolojik etkileri nedeniyle birçok araştırmanın konusu olmuştur. Benzotiyazoller özellikle antibakteriyal (Alang vd., 2010), antifungal (Alang vd., 2010), antimikrobiyal (Kumbhare ve Ingle, 2009), antikanser (Kini vd., 2007), antikonvülzan (antiepileptik) (Siddiqui vd., 2007), antiinflamatuvar (Venkatesh ve Pandeya, 2009) gibi biyolojik aktivite gösterirler.

Azot atomu içeren heteroaromatik bir bileşik olan benzotiyazol ve türevleri ilaç etkin maddesi eldesinde önemli yapılardır. Benzotiyazoller, özellikle fenil-substitüye benzotiyazoller (Stevens ve Laughton, 2003), pirimido benzotiyazol ve benzotiyazol

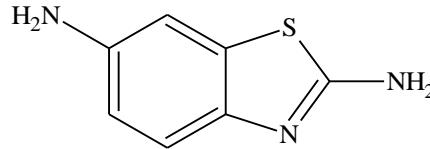
kinolin türevleri (El-Sherbeny, 2000), imidazobenzotiyazoller (Latrofa vd., 2001), polimerleşmiş benzotiyazoller (Watson vd., 2001) antitümör aktivite gösterirler.

Yapısında benzotiyazol halka sistemi taşıyan ve etkin aldoz-redüktaz enzim inhibitörü olan Zopolrestat adlı bileşiğin farklı türevlerinin de güçlü antimikrobiyal etkiye sahip olması (Mylari ve vd., 1991; 1992; El-Kabbani ve vd., 1998); bunun yanısıra yapılan bir diğer çalışmada, 2-[4-(4-süstitüe-benzamido / fenilasetamido)fenil] benzotiyazol türevi bileşiklerin dikkate değer antibakteriyel aktiviteye sahip olduklarının belirlenmesi (Bolelli, 2007), bu halka sisteminin önemini artırır ve benzotiyazol halka sistemi taşıyan bileşikler üzerinde çalışmalar yoğunlaştırır.



Şekil 45. Zoporestat adlı bileşiğin yapısı.

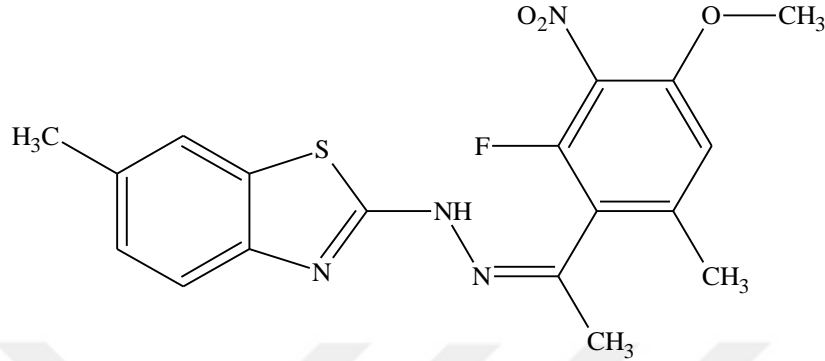
Yine başka bir çalışmada Freedlander ve French tarafından 1947 yılında gerçekleştirilmiştir. Sentezledikleri siklik tiyoüreido grubu içeren 2,6-diaminobenzotiyazol türevlerinin yüksek in vivo antitüberküloz etki gösterdiği gözlemlenmiştir.



Şekil 46. 1,3-Benzotiazol-2,6-diamin bileşiği.

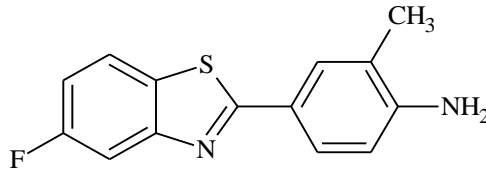
İlk olarak 1941 yılında Mayer 2-merkaptobenzotiyazoller üzerinde yaptığı incelemeleri sonucunda antifungal aktivitesinin minimum olduğunu gözlemlemiştir.

Çalışmalarda antifungal aktivite için kandida mantarı ve küf hastalığı 2-süstitüe benzotiyazol türevleri üzerinde incelenmiştir. Bileşiklerin çoğunun etki gösterdiği sonuçlar ortaya çıkmıştır (Alang vd., 2010).



Şekil 47. 2-{2-[1-(2-Floro-4-metoksi-6-metil-3-nitrofenil)etiliden]hidrazinil}-6-metil-1,3-benzotiyazol yapısı.

Benzotiyazol ve türevleri üzerinde yapılan bir diğer çalışma da antikanser etkiye sahip bileşiklerdir. Kanser türlerinden meme kanseri incelendiğinde 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol bileşiğinin yüksek derecede kanser hücrelerine etki ettiği sonucuna ulaşılmıştır (Brantley vd., 2006).



Şekil 48. 2-(4-Amino-3-metilfenil)-5-florobenzotiyazol yapısı.

1.10. Üreaz Enzim İnhibitörleri

Üreaz (üre amidohidrolaz E.C.3.5.1.5), ürenin amonyak ve karbondioksite hidrolizini katalizleyen bir metalloenzimdir (Dixon vd., 1975). Sumner tarafından ilk kez Jack Bean (*Canavalia ensiformis*)’den kristalize edilmiştir (Sumner, 1926). Ayrıca sülfidril grubu içerdiği bilinen ilk enzim olması açısından da tarihi bir öneme sahiptir (Sumner and Myrback, 1951). İşlevsel olarak üreazlar, amidohidrolazların ve fosfotriesterazların bulunduğu gruba dâhildirler (Holm and Sander, 1997). Enzimlerin en önemli özellikleri, reaksiyona su sağlamak ve substratı aktive etmek için aktif

bölgelerinde metal bulundurmalarıdır. Üreazlar grup içindeki diğer dinükleer metalloenzimler arasında aktif bölgelerinde nikel bulundurmaları açısından tektirler (Krajewska, 2009).

Üreazlar, doğada yaygın halde bulunan enzimlerdir. Bitkileri, algleri, bakterileri, mantarları ve omurgasızları içeren birçok canlı grubu tarafından sentezlenmekte olup toprakta da toprak enzimi olarak bulunmaktadır (Wang and Köhler, 2008). Çoğu bakteri, maya ve küf türünün üreaz sentezlediği belirtilmektedir. Örneğin, Uzakdoğu benekli ateşi hastalığının serolojik tanısında kullanılan *Proteus mirabilis*, insanda uygun koşulları bulduğunda enfeksiyonlara neden olur. Özellikle hastane enfeksiyonları olan idrar yolları ve yara enfeksiyonlarında rastlanır. Penis tümörü etyolojisinde rol oynayan *Mycobacterium smegmati*, laboratuvar ortamlarında, içinde kolayca ekilebilirler. Bunun yanı sıra, *M. smegmatis* MC2155’de mikobakteriyofaj yetiştirilmesi için de kullanılır. Toprakta doğal olarak yaşayan bakterilerden *Mycobacterium vaccae* için alerjik astım, kanser, depresyon, cüzzam, sedef, dermatit, egzama ve tüberküloz gibi alanlarda çalışmalar yapılmıştır (Rook vd., 1988). Aynı zamanda memelilerde öğrenme yetisinin gelişiminde rolü olduğunu kanıtlanmıştır (URL-1, 2010). *Mycobacterium* cinsinde aside dirençli bir bakteri olan *Mycobacterium phlci*, genel olarak enfekte hastalarda anti-mikobakteriyel tedaviye iyi yanıt verir. *Mycobacterium fortisitum* ise akciğer enfeksiyonları var olmasına karşı pek bilinmese de daha çok yerel deri hastalığı, osteomyelit (kemik iltihabı), eklem enfeksiyonları ve travma sonrası göz enfeksiyonları gibi hastalıklara neden olabilir. Fırsatçı patojen olarak bilinen, doğada, toprak ve suda yaygın olarak bulunan *Alkaligenes faecalis*, menenjit, sistit, sepsis, göz, orta kulak, lenf bezi ve safra kesesi iltihapları gibi enfeksiyonlara neden olmaktadır. *Yersinia pestis* ise septisemik ve pnömonik veba türlerine etki eder. *Y. pestis* insanlara [bit](#) aracılığıyla bulaşır. Bit ısırığıyla, hastalık yapmaya yetecek miktarda bakteri geçişi mümkündür. İnsanlarda ve özellikle fare, sincap olmak üzere kemirgenlerde hastalık yapar. *Yersinia pseudotuberculosis*, kemiricilerde psödotüberküloz adı verilen öldürücü hastalığa, insanda ise mezenter lenf düğümlerinin iltihaplanmasına sebep olan [Yersinia](#) türü bir bakteridir. *Aspergillus*, aspergilloz hastalığına neden olurlar. Belirtileri arasında ateş, öksürük, göğüs ağrısı veya nefessizlik olabilir, fakat bu tanılar başka hastalıklarda da görüldüğü için tanı koymak oldukça zordur. Bağışıklık sistemi zayıflamış veya başka akciğer sorunları olan hastalar buna uygundur. *Klebsiella* cinsi üyelerinden en çok

rastlanılan türü *K. pneumoniae* (Friedlander basili), insanda çeşitli akciğer iltihaplarına ve *K. rhinoscleromatis* (Frisch basili) rinoskleroma denen burun iltihabına yol açmaktadır (Sumner and Myrback, 1951). *Clostridium perfringens*, meydana getirdiği hastalık perfringens gıda zehirlenmesi olarak tanımlanır ve belirtileri yaygın şekliyle karın krampları ve ishal ile görülür. *Klebsiella pneumoniae* bakterileri, üst solunum ve dışkı florasında, bulunduğu yerlerde uygun koşulların oluşması veya yer değiştirip diğer sistemlere sıçraması halinde öncelikle pnömoniye neden olur. Bu bakteriler zatürre hastalığından başka, sinüzit, menenjit, anjin gibi birçok hastalığa sebep olabilirler. *Salmonella* sp., tifoya neden olurlar. *Staphylococcus saprophyticus* bakteri grubu, vücuttaki çeşitli dokuların enfeksiyonunun bir sonucu olarak, çok sayıda hastalığa neden olabilir. *Ureaplasma urealyticum* büyük bir çoğunlukla cinsel yolla bulaşan, hem kadın hem de erkeklerde genital enfeksiyonlara sebep olan mikroorganizmalardır. *Yersinia enterocolitica* ise ağız yoluyla alındığında insanlarda bağırsak enfeksiyonuna ve sepsise yol açan psikrotrof bir bakteridir. Belirtilen bu bakterilerin üreolitik aktiviteleri insan ve hayvan hastalıklarının patojenezinde önemli rol oynamaktadır (Moblely vd., 1995). *Helicobacter pylori*, peptik ülser ve mide kanseri ile ilişkili olmasından beri son yıllarda en çok çalışılan bakteriyel üreazdır. Üreaz, bakteriye mide içinde düşük pH'da yaşama olanağı sağlayarak kanserle sonuçlanabilecek gastrit ve peptik ülser patojenezinde rol oynamaktadır (Moblely vd., 1995).

Hepatik ensefalopatinin insan ve hayvan patojenitesi, piyelonefrit ve üriner kateter kalıntıları, hepatik koma böbrek taşları, mide ve peptik ülser, üreaz tarafından üretilen amonyaktan kaynaklanmaktadır (Moblely ve Hausinger, 1989; Mobley vd., 1995; Gripenberg Lerche, Zhang vd., 2000; Li ve Mobley, 2002). Helikobakter pilori üreaz aktivitesi, gastrik ve peptik ülser patojenezinde önemli bir rol oynar (Moblely vd., 1995). Bu sebeple, üreaz inhibitörleri, anti-ülser ilaç olarak kullanılabilir bir potansiyele sahiptirler. Bakteriyel üreazların neden olduğu enfeksiyonlara bakıldığında, daha etkisi olan ve potansiyel özellikteki bu bileşikler için, yeni güvenlik ve spesifik özellikte olması gerektiği söylenmektedir.

2. YAPILAN ÇALIŞMALAR

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan Araç ve Gereçler

- Mezürler, erlenmayerler, beherler, balonlar, nuçe erlenleri, huniler, bagetler, pipetler, pisetler, damlalıklar, süzgeç kâğıtları, por-4 gooch krozeler,
- Karıştırma ve ısıtma işlemi için Heidolph MR Hei-Standart ve Stuart CC162 model manyetik karıştırıcılar,
- Tartımlar için Radwag As 220/C/2 model terazi,
- Kurutma işlemi için JSR JSOF - 100 model etüv,
- Comecta N serisi model vakum pompası,
- Büchi R-200 model evaporatör,
- Stuart SMP30 model erime noktası tayin cihazı,
- Anton Paar Monowave 300 model mikrodalga cihazı,
- IR spektrumları için Perkin Elmer Spectrum 100 Spektroskopisi cihazı,
- Kütle kromotogramları için Thermo Scientific TSQ Quantum Access Max. (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları için Agilent Premium 400 MHz (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- Biyolojik incelemeler için Molecular Devices SpectraMax M5 model Spektroflorometre Cihazı (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- İnkübasyon işlemi için Thermo Shaker MS-100 Cihazı (Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Rize),
- Molekül çizimleri ve adlandırmalar için ACD/Labs Software 6.0 ChemSketch programı kullanıldı.

2.1.2. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Reaktifler: Bu çalışmanın sentez kısmında kullanılan maddeler ve kimyasalların temin edildikleri yerler Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Kullanılan çözücü ve kimyasallar.

Bileşik İsmi	Ticari Firma İsmi
Metanol	Merck
Etil asetat	Merck
Hegzan	Merck
Etanol	Merck
Petrol Eteri	Sigma
Etil bromo asetat	Merck
Aseton	Merck
Hidrazin hidrat	Merck
Potasyum hidroksit	Merck
Hidroklorik asit	Merck
Sodyum asetat	Merck
Karbon disülfür	Merck
Asetik asit	Merck
Sodyum Etoksit	Merck
Hidroksilamonyum klorür	Merck
Amonyak	Tekkim
o-Aminofenol	Merck
o-Aminotiyofenol	Merck

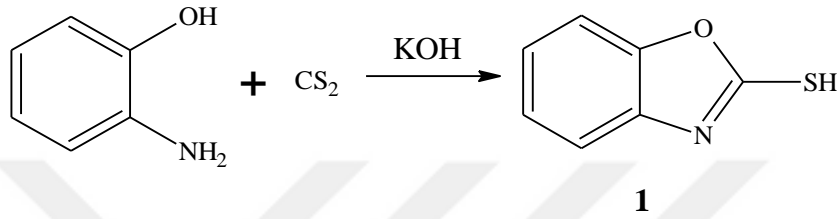
Çözücüler: Metanol, aseton, etanol, dietileter, etil asetat, petrol eteri, saf su, NMR spektrumlarının alımında DMSO-d₆, ve D₂O gibi döteryumlu çözücüler kullanıldı.

Kurutucular: P₂O₅, CaCl₂ ve silika jel.

2.2. Metod

2.2.1. 1,3-Benzoksazol-2-tiyol (1)

Çalışmanın ilk basamağında o-aminofenol bileşiğinden, literatüre kayıtlı olan 1,3-benzoksazol-2-tiyol sentezlenmiştir (Guan vd., 2013).



Şekil 49. 1,3-Benzoksazol-2-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Bir balon içerisine 25 ml etil alkol, 1,23 g (22 mmol) KOH(5 ml saf suda çözülmüş) ve 1,67 ml (22 mmol) CS₂ ilave edildi. Bu karışım geri soğutucu altında 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra 2,18 g (20 mmol) o-aminofenol karışıma ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altından kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etil asetat) ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı suya alınıp üzerine pH= 5 olana kadar glasiyel asetik asit ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda karıştırıldı. Çöken katı madde süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 2,68, % 89)

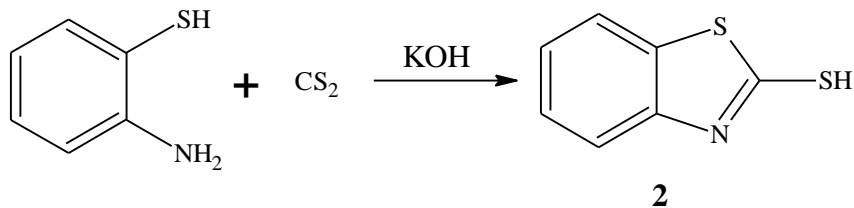
Kapalı Formülü: C₇H₅NOS

E.N.: 196-197 °C

Molekül Ağırlığı: 151,18 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 74

2.2.2. 1,3-Benzotiyazol-2-tiyol (2)



Şekil 50. 1,3-Benzotiyazol-2-tiyol bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Bir balon içerisine 25 ml etil alkol, 1,23 g (22 mmol) KOH (5 ml saf suda çözünmüş) ve 1,67 ml (22 mmol) CS₂ ilave edildi. Bu karışım geri soğutucu altında 15 dakika karıştırıldı. Daha sonra 2,13 ml (20 mmol) o-aminotiyofenol karışıma ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altından kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etil asetat) ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı suya alınıp üzerine pH= 5 olana kadar glasiyal asetik asit ilave edildi. Karışım 1 saat buz banyosunda karıştırıldı. Çöken katı madde süzülüp etanolde kristallendirildi (Samanta vd., 2013). (Verim: 2,55, % 90)

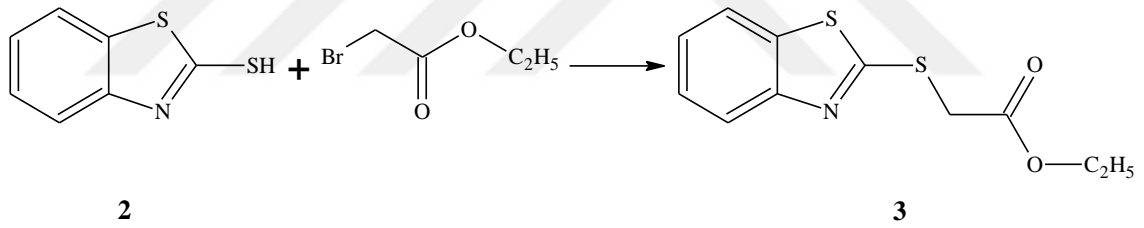
Kapalı Formülü: C₇H₅NS₂

E.N.: 180-181 °C

Molekül Ağırlığı: 167,25 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 75

2.2.3. Etil(1,3-benzotiyazol-2-iltiy)asetat (3)



Şekil 51. Etil(1,3-benzotiyazol-2-iltiy)asetat bileşiğinin sentez reaksiyonu.

2,50 g (15 mmol) 2 bileşiği 25 ml mutlak etanol içerisinde çözüldü. Karışımın üzerine 1,22 g (18 mmol) sodyum etoksit ilave edilerek 30 dakika boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonrasında 1,99 ml (18 mmol) etilbromoasetat ilave edilerek reaksiyon 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat) ile kontrol edildi. Reaksiyon karışımı buzlu suya ilave edilip çöktürüldü. Çöken madde süzülüp etanol ile kristallendirildi (Ammazzalorso vd., 2005). (Verim: 3,09, %82)

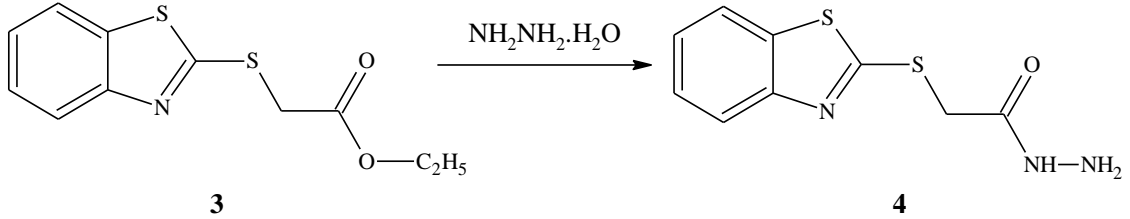
Kapalı Formülü: C₁₁H₁₁NO₂S₂

E.N.: 42-44 °C

Molekül Ağırlığı: 253,34 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 76

2.2.4. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)asetohidrazit (4)



Şekil 52. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)asetohidrazit bileşiğinin sentez reaksiyonu.

2,53 g (10 mmol) 3 bileşiği 50 ml etanolde çözüldü. Üzerine 4,85 ml (100 mmol) hidrazin hidrat ilave edilip bir gece oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK(Etil asetat) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu oluşan katı madde süzülüp etanol ile kristallendirildi (Yu vd., 2015). (Verim: 1,99 g, %83)

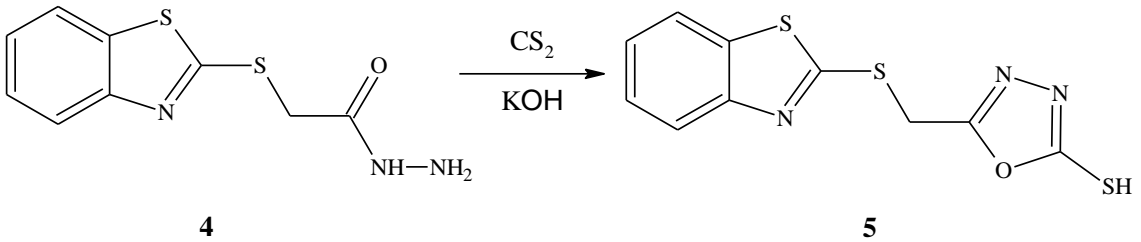
Kapalı Formülü: C₉H₉N₃OS₂

E.N.: 173-174 °C

Molekül Ağırlığı: 239,31 g/mol

IR Spektrumu: Şekil 77

2.2.5. 5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-tiol (5)



Şekil 53. 5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-tiol bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

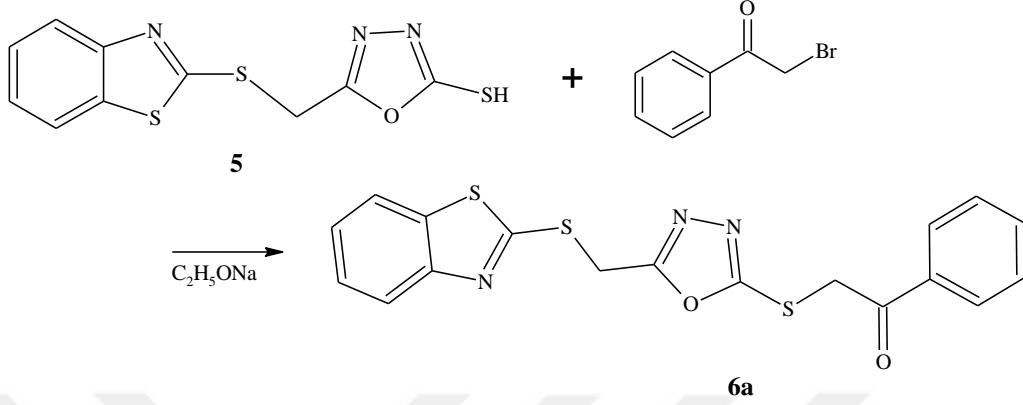
1,19 g (5 mmol) 4 bileşiği 40 ml etanolde çözüldü. Üzerine 0,38 ml (5 mmol) CS₂ bileşiği eklendi. Daha sonra 0,28 g (5 mmol) KOH, 5 ml saf suda çözülüp karışıma eklendi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etil asetat) ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı suya alınıp üzerine pH= 4 olana kadar seyreltik HCl ilave edildi. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. 5 bileşiği olarak tanımlandı (Mei vd., 2017). (Verim: 1,08 g, % 78)

Yöntem 2

0,23 g (1 mmol) 4 bileşiği, 0,076 g (1 mmol) CS₂ ve 0,056 g (1 mmol) KOH 5 ml saf su içerisinde çözülerek 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 10 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat) ile kontrol edildi. Reaksiyon ortamı suya alınıp üzerine pH= 4 olana kadar seyreltik HCl ilave edildi. Çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,24 g, % 89)

E.N.:	166-168°C	IR Spektrumu:	Şekil 78
Kapalı Formülü:	C ₁₀ H ₇ N ₃ OS ₃	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 79
Molekül Ağırlığı:	281,37 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 80
		MS:	Şekil 81

**2.2.6. 2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyometil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-fenil-
etanon (6a)**



Şekil 54. 2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyometil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-fenil-
etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,28 g (1 mmol) 5 bileşiği 25 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,081 g (1,2 mmol) sodyum etoksit ilave edilip 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 0,19 g (10 mmol) 2-bromoasetofenon ilave edilerek karışım 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hkezan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya alınıp çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. 6a bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,24 g, % 62)

Yöntem 2

0,28 g (1 mmol) 5 bileşiği, 0,081 g (1,2 mmol) sodyum etoksit ve 0,19 g (1 mmol) 2-bromoasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 10 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu çöken katı kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,30 g, % 79)

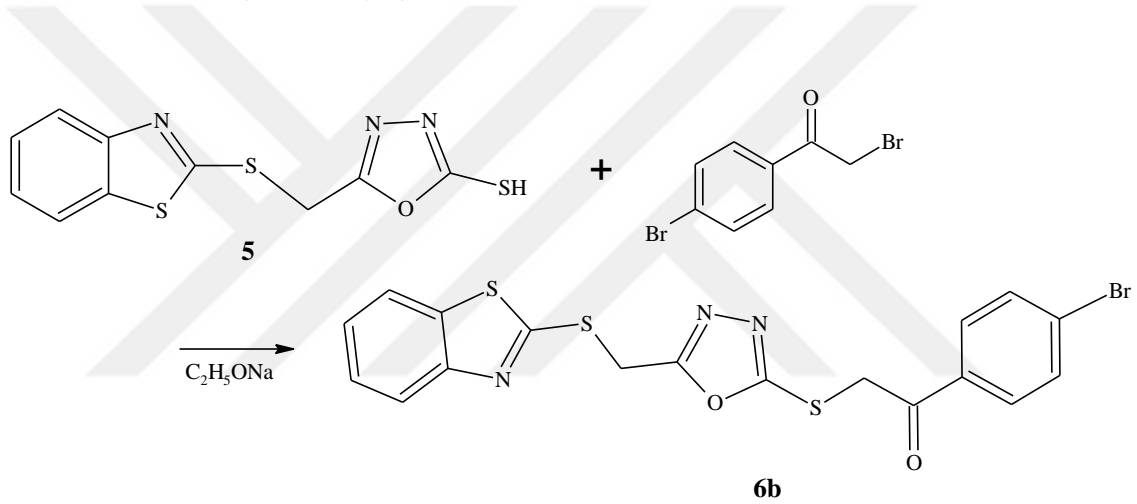
E.N.: 102-104 °C **IR Spektrumu:** Şekil 82

Kapalı Formülü: C₁₈H₁₃N₃O₂S₃ **¹H-NMR Spektrumu:** Şekil 83

Molekül Ağırlığı: 399,82 g/mol **¹³C-NMR Spektrumu:** Şekil 84

MS: Şekil 85

2.2.7. 2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4-bromofenil)etanon (6b)



Şekil 55. 2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4-bromofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,28 g (1 mmol) 5 bileşiği 25 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,081 g (1,2 mmol) sodyum etoksit ilave edilip 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 0,27 g (1 mmol) 2,4'-dibromoasetofenon ilave edilerek karışım 1 gece geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hkezan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya alınıp çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. 6b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,35 g, % 76)

Yöntem 2

0,28 g (1 mmol) 5 bileşiği, 0,081 g (1,2 mmol) sodyum etoksit ve 0,27 g (1 mmol) 2,4'-dibromoasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 10 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu çöken katı kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,40 g, % 86)

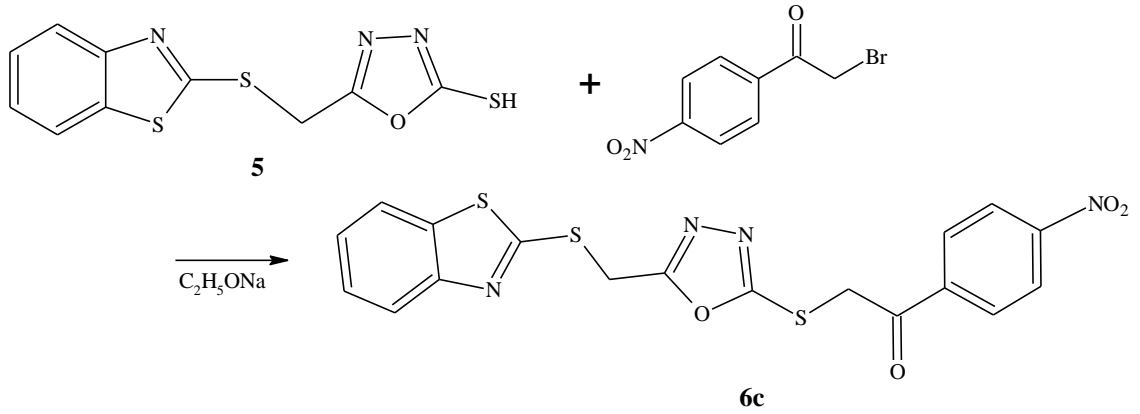
E.N.: 94-95 °C IR Spektrumu: Şekil 86

Kapalı Formülü: C₁₈H₁₂BrN₃O₂S₃ ¹H-NMR Spektrumu: Şekil 87

Molekül Ağırlığı: 476,93 g/mol ¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 88

MS: Şekil 89

2.2.8. 2-({5-[(1,3-benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4-nitrofenil)etanon (6c)



Şekil 56. 2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4-nitrofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

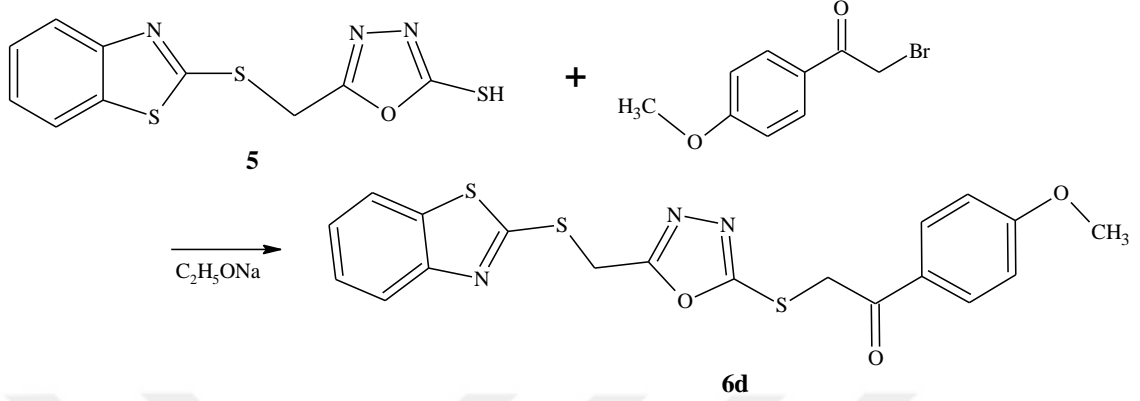
0,28 g (1 mmol) 5 bileşiği 25 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,081 g (1,2 mmol) sodyum etoksit ilave edilip 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 0,24 g (1 mmol) 2-bromo-4'-nitroasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hkezan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya alınıp çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. Süzülen madde etilasetat ile yıkandı. 6c bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,30 g, % 70)

Yöntem 2

0,28 g (1 mmol) 5 bileşiği, 0,081 g (1,2 mmol) sodyum etoksit ve 0,24 g (1 mmol) 2-bromo-4'-nitroasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 15 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu çöken katı kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,37 g, % 85)

E.N.:	200-201°C	IR Spektrumu:	Şekil 90
Kapalı Formülü:	C ₁₈ H ₁₂ N ₄ O ₄ S ₃	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 91
Molekül Ağırlığı:	444,51 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 92
		MS:	Şekil 93

2.2.9. 2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4-metoksifenil)etanon (6d)



Şekil 57. 2-({5-[(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-il}tiyo)-1-(4-metoksifenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

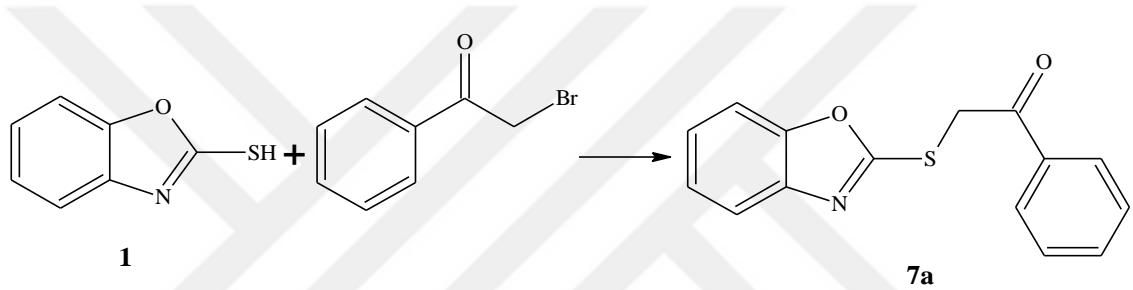
0,28 g (1 mmol) 5 bileşiği 25 ml etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,081 g (1,2 mmol) sodyum etoksit ilave edilip 2 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonra 0,22 g (1 mmol) 2-bromo-4'-metoksiasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya alınıp çöken kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. 6d bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,26 g, % 64)

Yöntem 2

0,28 g (1 mmol) 5 bileşiği, 0,081 g (1,2 mmol) sodyum etoksit ve 0,22 g (1 mmol) 2-bromo-4'-metoksiasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 15 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu çöken katı kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,32 g, % 78)

E.N.:	106-108 °C	IR Spektrumu:	Şekil 94
Kapalı Formülü:	C ₁₉ H ₁₅ N ₃ O ₃ S ₃	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 95
Molekül Ağırlığı:	429,53 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 96
		MS:	Şekil 97

2.2.10. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanon (7a)



Şekil 58. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,15 g (1 mmol) 1 bileşiği ve 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği 20 ml etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 0,19 g (1 mmol) 2-bromoasetofenon ilave edilerek karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzüldü. Etanol ile kristallendirildi. 7a bileşiği olarak tanımlandı(Lu ve Zhang, 2006). (Verim: 0,20 g, % 78)

Yöntem 2

0,15 g (1 mmol) 1 bileşiği, 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit ve 0,19 g (1 mmol) 2-bromoasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 10 dakika boyunca mikrodalga ışıma maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan,

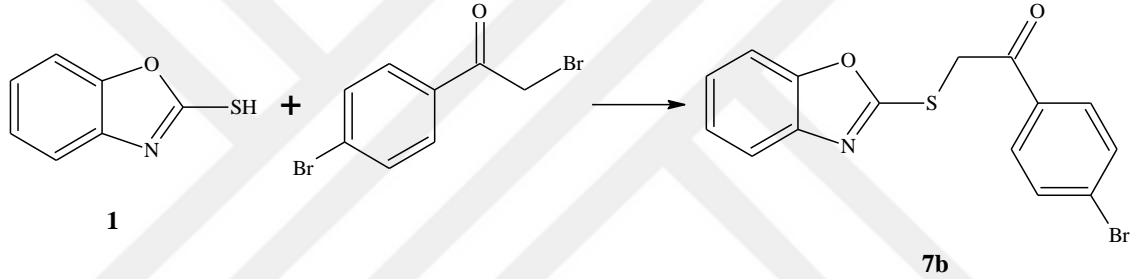
3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu çöken katı kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,23 g, % 91)

E.N.: 110-111 °C (Lit.: 124-125 °C)

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₁NO₂S

Molekül Ağırlığı: 269, 31 g/mol

2.2.11. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanon (7b)



Şekil 59. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,15 g (1 mmol) 1 bileşiği ve 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği 20 ml mutlak etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 0,27 g (1 mmol) 2,4'-dibromoasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzüldü. Etanol ile kristallendirildi. 7b bileşiği olarak tanımlandı (Loghmani ve Hajiheidari, 2010). (Verim: 0,22 g, % 65)

Yöntem 2

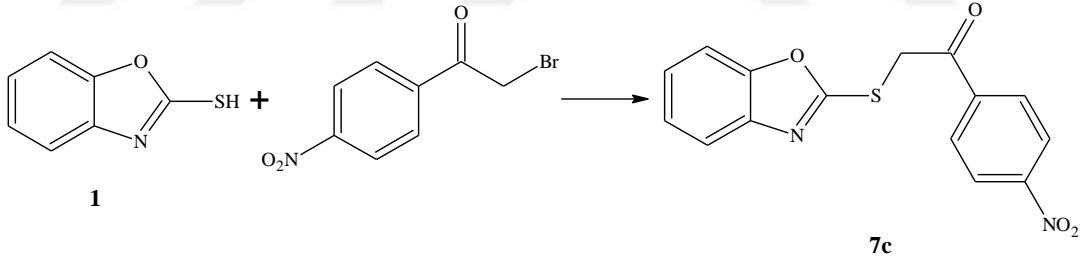
0,15 g (1 mmol) 1 bileşiği, 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit ve 0,27 g (1 mmol) 2,4'-dibromoasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 10 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu çöken katı kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,28 g, % 83)

E.N.: 131-133 °C (Lit.: 138-139 °C)

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₀BrNO₂S

Molekül Ağırlığı: 348,21 g/mol

2.2.12. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanon (7c)



Şekil 60. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

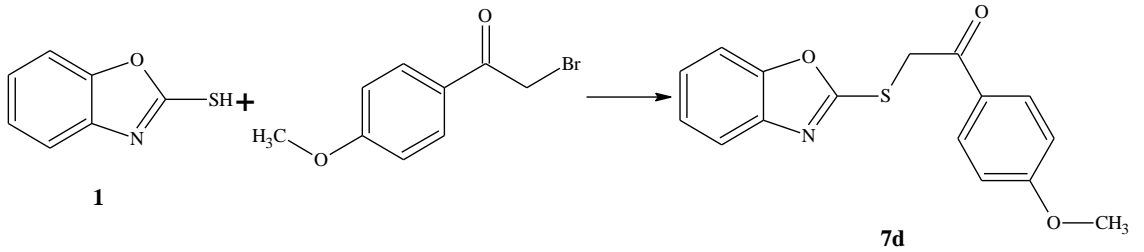
0,15 g (1 mmol) 1 bileşiği ve 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği 20 ml etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 0,24 g (1 mmol) 2-bromo-4'-nitroasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzüldü. Etanol ile kristallendirildi. 7c bileşiği olarak tanımlandı (CAS: 329904-56-5). (Verim: 0,23 g, % 75)

Yöntem 2

0,15 g (1 mmol) 1 bileşiği, 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit ve 0,24 g (1 mmol) 2-bromo-4'-nitroasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 12 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu çöken katı kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,26 g, % 85)

E.N.:	130-132 °C	IR Spektrumu:	Şekil 98
Kapalı Formülü:	C ₁₅ H ₁₀ N ₂ O ₄ S	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 99
Molekül Ağırlığı:	314,31 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 100
		MS:	Şekil 101

2.2.13. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanon (7d)



Şekil 61. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,15 g (1 mmol) 1 bileşiği ve 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği 20 ml etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 0,22 g (1 mmol) 2-bromo-4'-metoksiasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile

kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzüldü. Etanol ile kristallendirildi. 7d bileşiği olarak tanımlandı (Lu ve Zhang, 2006). (Verim: 0,20 g, % 69)

Yöntem 2

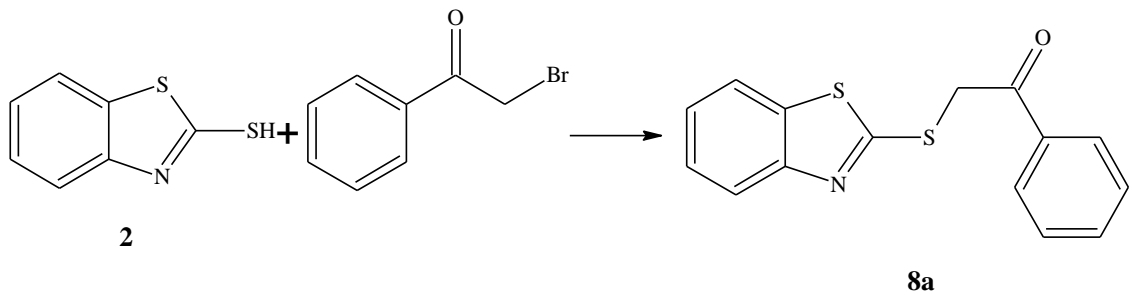
0,15 g (1 mmol) 1 bileşiği, 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit ve 0,22 g (1 mmol) 2-bromo-4'-metoksiasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120°C'de 10 dakika boyunca mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Reaksiyon sonucu çöken katı kısım süzülüp etanolde kristallendirildi. (Verim: 0,26 g, % 84)

E.N.: 144-146 °C

Kapalı Formülü: C₁₆H₁₃NO₃S

Molekül Ağırlığı: 299,34 g/mol

2.2.14. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyu)-1-feniletanon (8a)



Şekil 62. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyu)-1-feniletanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,16 g (1 mmol) 2 bileşiği ve 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği 20 ml etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 0,19 g (1

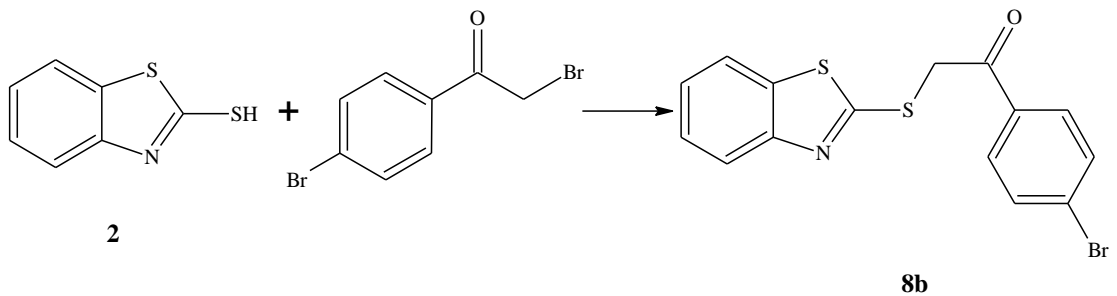
mmol) 2-bromoasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzöldü. Etanol ile kristallendirildi. 8a bileşiği olarak tanımlandı (Kumar vd., 2010). (Verim: 0,11 g, % 78)

Yöntem 2

0,16 g (1 mmol) 2 bileşiği, 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği ve 0,19g (1 mmol) 2-bromoasetofenon 5 ml etanol içerisinde 600 W 120°C de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzöldü. Etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,24 g, % 91)

E.N.:	106-108 °C (Lit.: 109-111 °C)	IR Spektrumu:	Şekil 102
		¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 103
Kapalı Formölü:	C ₁₅ H ₁₁ NOS ₂	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 104
Molekül Ağırlığı:	285,38 g/mol	MS:	Şekil 105

2.2.15. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanon (8b)



Şekil 63. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,16 g (1 mmol) 2 bileşiği ve 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği 20 ml etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 0,27 g (1 mmol) 2,4'-dibromoasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzülde. Etanol ile kristallendirildi. 8b bileşiği olarak tanımlandı (Loghmani ve Hajiheidari, 2010). (Verim: 0,25 g, % 76)

Yöntem 2

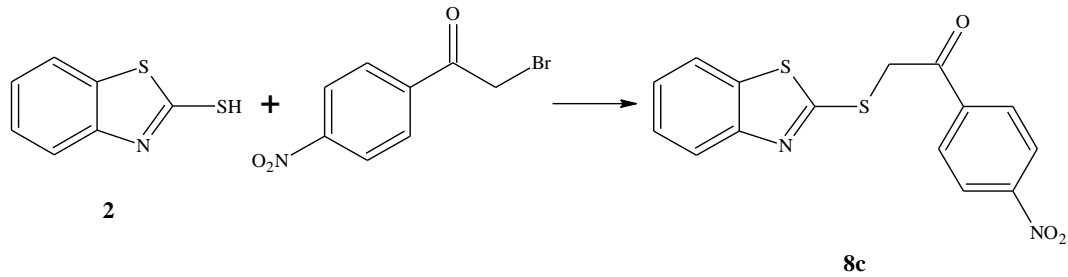
0,16 g (1 mmol) 2 bileşiği, 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği ve 0,27 g (1 mmol) 2,4'-dibromoasetofenon 5 ml etanol içerisinde 600 W 120 °C'de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,28 g, % 84)

E.N.: 135-137 °C (Lit.: 153-154 °C)

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₀BrNOS₂

Molekül Ağırlığı: 364,28 g/mol

2.2.16. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiy)-1-(4-nitrofenil)etanon (8c)



Şekil 64. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiy)-1-(4-nitrofenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,16 g (1 mmol) 2 bileşiği ve 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği 20 ml etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 0,24 g (1 mmol) 2-bromo-4'-nitroasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzüldü. Etanol ile kristallendirildi. 8c bileşiği olarak tanımlandı (Loghmani ve Hajiheidari, 2010). (Verim: 0,22 g, % 71)

Yöntem 2

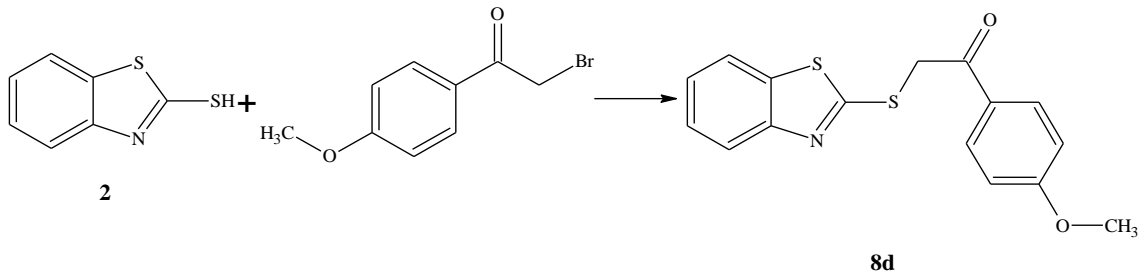
0,16 g (1 mmol) 2 bileşiği, 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği ve 0,24 g (1 mmol) 2-bromo-4'-nitroasetofenon 5 ml etanol içerisinde 600 W 120 °C'de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzüldü. Etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,27 g, % 89)

E.N.: 125-127 °C (Lit.: 141-143 °C)

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₀N₂O₃S₂

Molekül Ağırlığı: 330,38 g/mol

2.2.17. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiy)-1-(4-metoksifenil)etanon (8d)



Şekil 65. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiy)-1-(4-metoksifenil)etanon bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,16 g (1 mmol) 2 bileşiği ve 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği 20 ml mutlak etanol içerisinde 2 saat boyunca geri soğutucu altında karıştırıldı. Daha sonra 0,22 g (1 mmol) 2-bromo-4'-metoksiasetofenon ilave edilerek karışım 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzülde. Etanol ile kristallendirildi. 8d bileşiği olarak tanımlandı (Kumar vd., 2010). (Verim: 0,20 g, % 69)

Yöntem 2

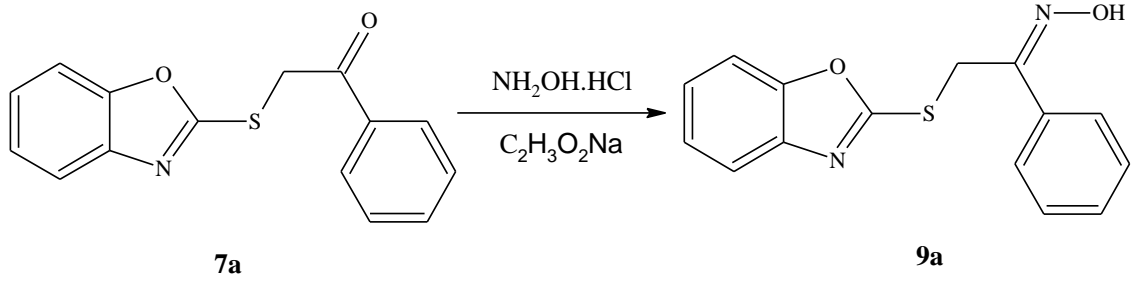
0,16 g (1 mmol) 2 bileşiği, 0,10 g (1,5 mmol) sodyum etoksit bileşiği ve 0,22 g (1 mmol) 2-bromo-4'-metoksiasetofenon 5 ml mutlak etanol içerisinde 600 W 120 °C'de 15 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzölüp etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,24 g, % 81)

E.N.: 118-120 °C (Lit.: 109-110 °C)

Kapalı Formülü: C₁₆H₁₃NO₂S₂

Molekül Ağırlığı: 315,41 g/mol

2.2.18. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanonoksim (9a)



Şekil 66. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,26 g (1 mmol) 7a bileşiği 20 ml mutlak metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK(Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım buzlu suya ilave edildi. Oluşan katı kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi. 9a bileşiği olarak tanımlandı (CAS: 166659-97-8). (Verim: 0,21 g, % 81)

Yöntem 2

0,26 g (1 mmol) 7a, 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat bileşikleri 5 ml mutlak metanol içerisine ilave edildi. Karışım 600 W 120°C de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,24 g, % 92)

E.N.: 155-156 °C

IR Spektrumu: Şekil 106

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₂N₂O₂S

¹H-NMR Spektrumu: Şekil 107

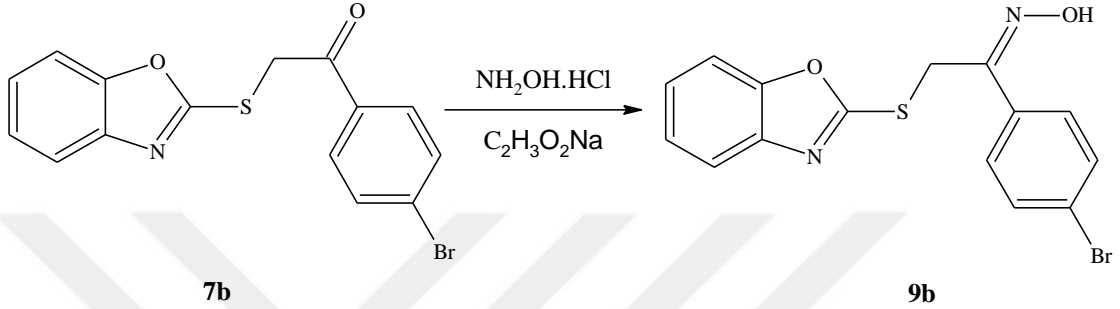
Molekül Ağırlığı: 284,33 g/mol

¹³C-NMR Spektrumu: Şekil 108

MS:

Şekil 109

2.2.19. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyi)-1-(4-bromofenil)-etanonoksim (9b)



Şekil 67. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyi)-1-(4-bromofenil)-etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,34 g (1 mmol) 7b bileşiği 20 ml mutlak metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat ilave edildi. Karışım 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK(Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım buzlu suya ilave edildi. Oluşan katı kısım etanol ile kristallendirildi. 9b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,25 g, % 73)

Yöntem 2

0,34 g (1 mmol) 7b, 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat bileşikleri 5 ml mutlak metanol içerisinde ilave edildi. Karışım 600 W 120 °C'de 12 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım buzlu suya ilave edildi. Çöken katı kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,29 g, % 85)

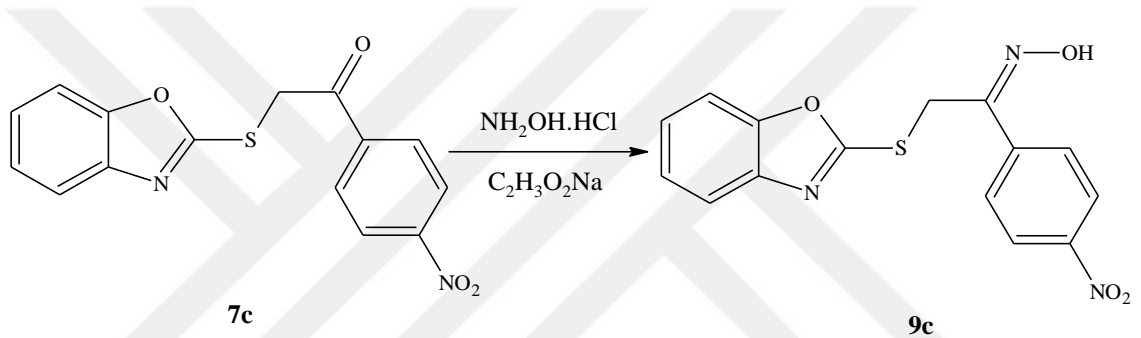
E.N.: 142-143 °C **IR Spektrumu:** Şekil 110

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₁BrN₂O₂S **¹H-NMR Spektrumu:** Şekil 111

Molekül Ağırlığı: 363,23 g/mol **¹³C-NMR Spektrumu:** Şekil 112

MS: Şekil 113

2.2.20. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim (9c)



Şekil 68. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,31 g (1 mmol) 7c bileşiği 20 ml mutlak metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK(Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım buzlu suya ilave edildi. Oluşan katı kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi. 9c bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,24 g, % 75)

Yöntem 2

0,31 g (1 mmol) 7c, 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat bileşikleri 5 ml mutlak metanol içerisine ilave edildi. Karışım 600

W 120 °C'de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım buzlu suya ilave edildi. Çöken katı kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,26 g, % 84)

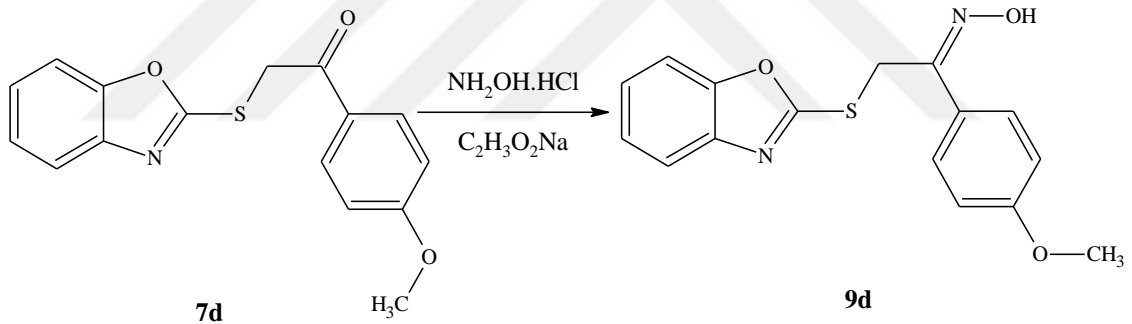
E.N.: 164-165 °C **IR Spektrumu:** Şekil 114

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₁N₃O₄S **¹H-NMR Spektrumu:** Şekil 115

Molekül Ağırlığı: 329,33 g/mol **¹³C-NMR Spektrumu:** Şekil 116

MS: Şekil 117

2.2.21. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanonoksim (9d)



Şekil 69. 2-(1,3-Benzoksazol-2-iltiyo)-1-(4-metoksifenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,29 g (1 mmol) 7d bileşiği 20 ml mutlak metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK(Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım buzlu suya ilave edildi. Oluşan katı kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi. 9d bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,21 g, % 71)

Yöntem 2

0,29 g (1 mmol) 7d, 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat bileşikleri 5 ml mutlak metanol içerisine ilave edildi. Karışım 600 W 120 °C'de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım buzlu suya ilave edildi. Çöken katı kısım süzülüp etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,24 g, % 81)

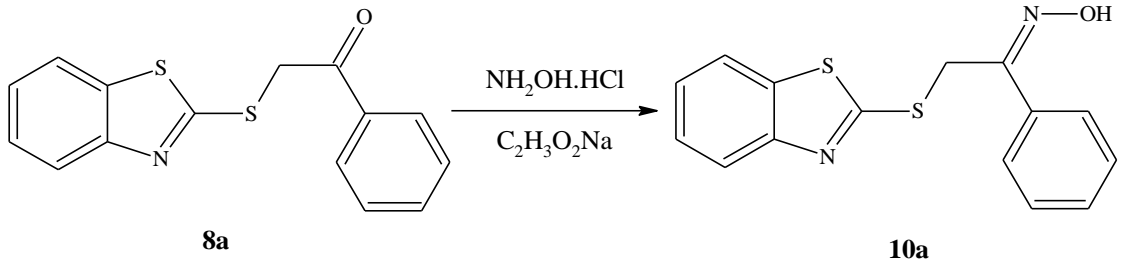
E.N.: 139-141°C **IR Spektrumu:** Şekil 118

Kapalı Formülü: C₁₆H₁₄N₂O₃S **¹H-NMR Spektrumu:** Şekil 119

Molekül Ağırlığı: 314,36 g/mol **¹³C-NMR Spektrumu:** Şekil 120

MS: Şekil 121

2.2.22. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-feniletanonoksim (10a)



Şekil 70. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-feniletanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,28 g (1 mmol) 8a bileşiği 20 ml mutlak metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,11g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım buzlu suya ilave edilip

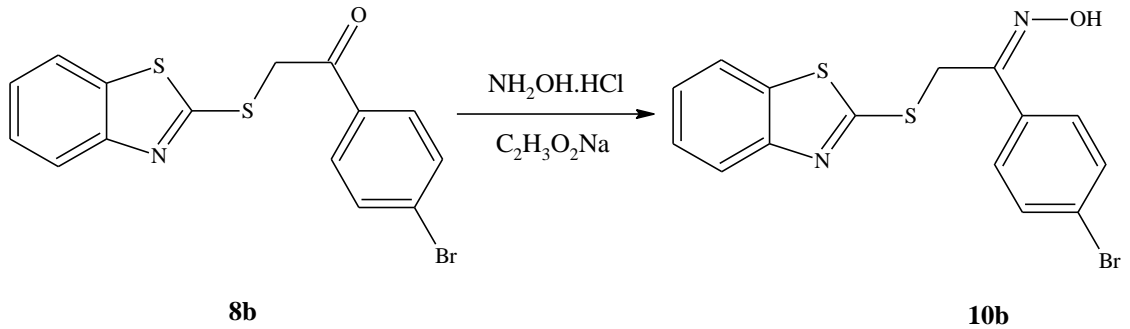
çöktürüldü. Çöken katı kısım süzülüp %10'luk NH₃ ve saf su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirildi. 10a bileşiği olarak tanımlandı (CAS: 124878-14-4). (Verim: 0,22, %78)

Yöntem 2

0,28 g (1 mmol) 8a, 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat bileşikleri 5 ml etanol içerisine ilave edildi. Karışım 600 W 120 °C'de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzülüp %10'luk NH₃ ve saf su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,26 g, % 90)

E.N.:	104-106 °C (Lit.: 112-114 °C)	IR Spektrumu:	Şekil 122
		¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 123
Kapalı Formülü:	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ OS ₂	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 124
Molekül Ağırlığı:	300,40 g/mol	MS:	Şekil 125

2.2.23. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanonoksim (10b)



Şekil 71. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-bromofenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,36 g (1 mmol) 8b bileşiği ve 0,34 g (5 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,082 g (1 mmol) sodyum asetat bileşiği 20 ml mutlak etanol içerisinde 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzülüp %10'luk NH₃ ve saf su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirildi. 10b bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,27 g, % 74)

Yöntem 2

0,36 g (1 mmol) 8b, 0,34g (5 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,082 g (1 mmol) sodyum asetat bileşikleri 5 ml mutlak etanol içerisine ilave edildi. Karışım 600 W 120 °C'de 12 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzülüp %10'luk NH₃ ve saf su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,32 g, % 89)

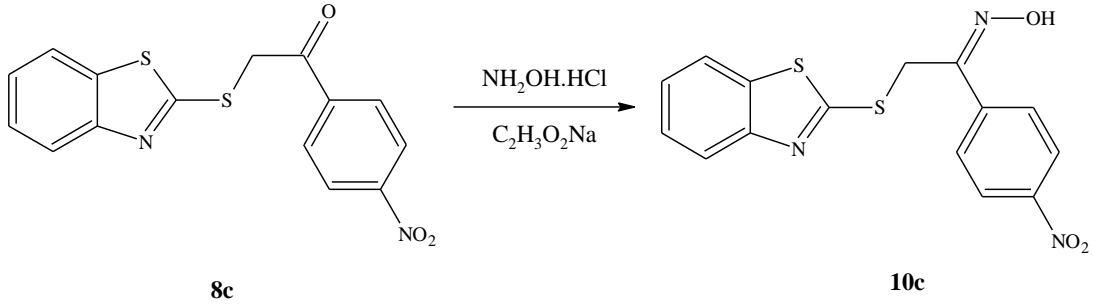
E.N.: 187-188 °C **IR Spektrumu:** Şekil 126

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₁BrN₂OS₂ **¹H-NMR Spektrumu:** Şekil 127

Molekül Ağırlığı: 379,29 g/mol **¹³C-NMR Spektrumu:** Şekil 128

MS: Şekil 129

2.2.24. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim (10c)



Şekil 72. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyo)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,33 g (1 mmol) 8c bileşiği 20 ml mutlak etanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,34 g (5 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,082 g (1 mmol) sodyum asetat ilave edildi. Karışım 24 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzülüp %10'luk NH₃ ve saf su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirildi. 10c bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,25 g, % 75)

Yöntem 2

0,33 g (1 mmol) 8c, 0,34 g (5 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,082 g (1 mmol) sodyum asetat bileşikleri 5 ml etanol içerisine ilave edildi. Karışım 600 W 120 °C'de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzülüp %10'luk NH₃ ve saf su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,29 g, % 86)

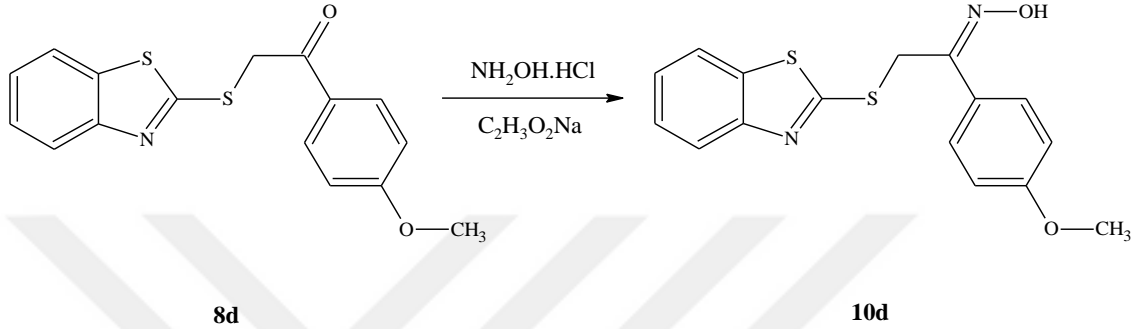
E.N.: 182-184 °C **IR Spektrumu:** Şekil 130

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₁N₃O₃S₂ **¹H-NMR Spektrumu:** Şekil 131

Molekül Ağırlığı: 345,39 g/mol **¹³C-NMR Spektrumu:** Şekil 132

MS: Şekil 133

2.2.25. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyu)-1-(4-metoksifenil)etanonoksim (10d)



Şekil 73. 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyu)-1-(4-nitrofenil)etanonoksim bileşiğinin sentez reaksiyonu.

Yöntem 1

0,31 g (1 mmol) 8d bileşiği mutlak metanol içerisinde çözüldü. Üzerine 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat bileşikleri ilave edildi. Karışım 24 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Karışım suya ilave edilip çöken katı kısım süzüldü. Katı kısım %10'luk NH₃ ve saf su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirildi. 10d bileşiği olarak tanımlandı. (Verim: 0,24 g, % 75)

Yöntem 2

0,31 g (1 mmol) 8d, 0,11 g (1,6 mmol) hidroksilamonyum klorür ve 0,12 g (1,5 mmol) sodyum asetat bileşikleri 5 ml etanol içerisine ilave edildi. Karışım 600 W 120 °C'de 10 dakika mikrodalga ışımaya maruz bırakıldı. Reaksiyonun ilerleyişi İTK (Etilasetat-Hekzan, 3:1) ile kontrol edildi. Ortamda çöken katı kısım süzülüp %10'luk NH₃ ve saf su ile yıkandı. Etanol ile kristallendirildi. (Verim: 0,26 g, % 84)

E.N.:	95-97 °C	IR Spektrumu:	Şekil 134
Kapalı Formülü:	C ₁₆ H ₁₄ N ₂ O ₂ S ₂	¹H-NMR Spektrumu:	Şekil 135
Molekül Ağırlığı:	330,42 g/mol	¹³C-NMR Spektrumu:	Şekil 136
		MS:	Şekil 137

2.3. Biyolojik Çalışmalar

Elde edilen bileşiklerin antioksidan ve üreaz aktiviteleri incelenmiştir.

2.3.1. Antioksidan Aktivitelerin İncelenmesi

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan kapasiteleri, bakır (II) iyonu indirgeyici antioksidan kapasite (CUPRAC) ve demir (II) iyonu indirgeyici antioksidan güç (FRAP) metodları kullanılarak belirlendi.

2.3.1.1. Bakır (II) İyonu İndirgeyici Antioksidan Kapasite Tayini (CUPRAC)

Metod, bakır(II)-neokuproin kompleksinin ortama antioksidan çözeltisi ilave edilmesi sonucunda bakır(I)-neokuproine indirgenmesi esasına dayanır (Apak ve vd., 2004; Menteşe vd.,2015). Deney tüpü içerisine, 10 mM Cu(II) klorür (Sigma Chemical Co, USA), 7.5 mM neokuproin (Sigma Chemical Co, USA), ve 1 M pH' sı 7.0 olan amonyum asetat tamponu çözeltilerinin herbirinden 1'er mL pipetlendi. Her bir maddenin çözeltisinden kendi deney tüpüne 20 µL ilave edildi ve vortekslendi. Son hacmi 4.1 mL' ye tamamlamak için 1.080 mL saf su ilave edildi ve tekrar vorteklendi. Aynı işlemler Troloks[®] standardı içinde gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında ve karanlıkta 50 dakika inkübasyona bırakılan deney tüplerinin absorbansı 450 nm' de ölçüldü ve standart Troloks eğrisinden her bir madde için mg madde başına düşen mM Trolox[®] eşdeğeri antioksidan kapasite (mM TEAC/mg madde) hesaplandı. Aynı işlemler

0.0156-2 mg/mL aralığında değişen konsantrasyonlarda hazırlanan Trolox® standartları için de uygulandı ve standart grafik çizildi.

2.3.1.2. Demir (III) İyonu İndirgeme Antioksidan Güç Tayini (FRAP)

Yöntemin esası spektrofotometrede 593 nm'de Fe²⁺ – TPTZ (kompleksinin oluşturduğu absorbansın ölçülmesi esasına dayanmaktadır (Benzie ve Strain, 1999). Demir (III) iyonu indirgeme antioksidan güç tayini yöntemi total antioksidan kapasitenin belirlenmesinde sıkça kullanılan bir metottur. Öncelikle, 300 mM ve pH'sı 3.6 olan asetat tamponu, 40 mM HCl içerisinde çözülmüş 10 mM TPTZ (2,4,6-tris(2-pyridyl)-s-triazine ve 20 mM FeCl₃.6H₂O çözeltileri hazırlandı. Taze olarak hazırlanan bu çözeltiler 10:1:1 oranında karıştırılarak FRAP reaktifi elde edildi. Deney tüplerine antioksidan aktivitesi belirlenecek örneklerden 100' er µL aktararak her bir örnek tüpüne 3000 µL FRAP reaktifi ilave edildi ve vortekslendi. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübe edilen reaksiyon karışımlarının 593 nm'de absorbansları okundu. Aynı işlemler 15.63 – 31.25 – 62.5 – 125 – 250 – 500 – 1000 µM konsantrasyonlarda hazırlanan FeSO₄.7H₂O standardı (r²=0.999) içinde gerçekleştirildi. Oda sıcaklığında 5 dakika inkübasyona bırakılan deney tüplerinin absorbansı 593 nm' de (1601UV-Shimadzu, Australia) ölçülerek, standart FeSO₄.7H₂O eğrisinden her bir madde için mg madde başına düşen µM FeSO₄.7H₂O eşdeğeri antioksidan kapasite (µM FeSO₄.7H₂O / mg madde) hesaplandı.

2.3.2. Üreaz Aktivitesi Üzerine İnhibisyon Etkilerinin İncelenmesi

Üreaz enzimi inhibisyon çalışmaları, literatürde varolan Weatherburn (1967) tarafından geliştirilen fenol-hipoklorit metoduna göre yapıldı (Weatherburn, 1967; Baltaş vd., 2016). Enzimin substratı olan üreyi içeren, pH' sı 8.2 olan tampon ortamında enzim-substrat etkileşimi sonucu oluşan amonyum iyonu, fenol reaktifi (%1 fenol+% 0.005 sodyum nitropürisit) ve alkali reaktif (%0.5 NaOH+%0.1 sodyum hipoklorit) ilavesiyle birlikte mavi-lacivert renk oluşmaktadır. Model enzim olarak bezelye üreazı kullanıldı. 5 U/mL üreaz enziminden 200 µL ve 400 µL tampon (100 mM üre, 0.01 M K₂HPO₄, 1 mM EDTA and 0.01 M LiCl, pH 8.2) içeren deney tüpüne 100 µL test

bileşigi (etil alkol içerisinde) ilave edildi ve oda sıcaklığında 15 dakika inkübasyona bırakıldı. Daha sonra herbir deney tüpüne 650 µL fenol reaktifi (1% w/v phenol ve 0.005% w/v sodium nitroprusside) ve 650 µL alkali reaktif (0.5% w/v sodyum hidroksit ve 0.1% v/v NaOCl) ilave edildi, 50 dakika karanlıkta bekletildi. Oluşan mavi-lacivert renkli karışımın spektrofotometrede (1601UV-Shimadzu, Australia) 625 nm dalga boyunda absorbans değerleri kaydedildi. Pozitif kontrol olarak üreazın bilinen inhibitörü asetohidroksamik asit kullanıldı. % inhibisyon değerleri aşağıdaki formülden hesaplandı. % Inhibisyon = $[(OD_{kontrol}-OD_{test})/(OD_{kontrol}) \times 100]$.

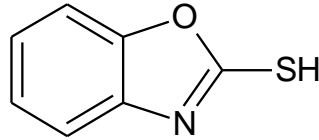


3. BULGULAR

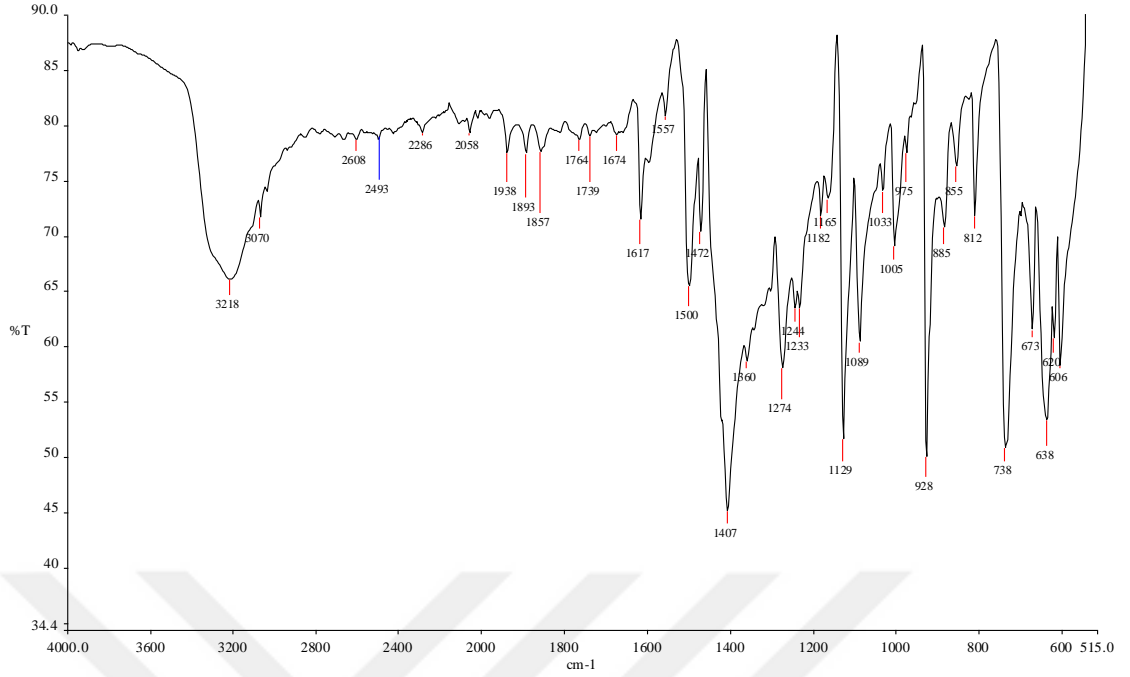
Sentezlenen orijinal bileşik yapılarının aydınlatılması için IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve kütle spektrumları kaydedilmiştir. Kaydedilen spektrumlara ilişkin elde edilen spektral veriler bileşiklerin altında verilmiştir. Tümü katı formda olan orijinal bileşiklerin IR spektrumları ATR yöntemi ile NMR spektrumları ise DMSO-d₆ çözücüsü içerisinde alınmıştır. ¹H-NMR spektrumlarında DMSO-d₆'dan ileri gelen metil pikleri 2,48-2,67 ppm aralığında, su pikleri ise 3,20-3,50 ppm aralığında gözlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kimyasal kayma değeri olarak dötero çözücülerde kullanılan TMS esas alınmıştır.

Deneysel çalışmaların tümü Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen-Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü, Organik Kimya Araştırma Laboratuvarı'nda gerçekleştirilmiştir.

Bileşik 1



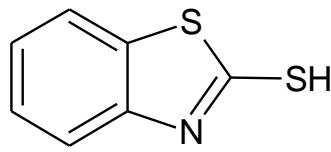
FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3070 (Ar-CH), 2945 (Alif-CH), 2608 (-SH), 1500 (C=N).



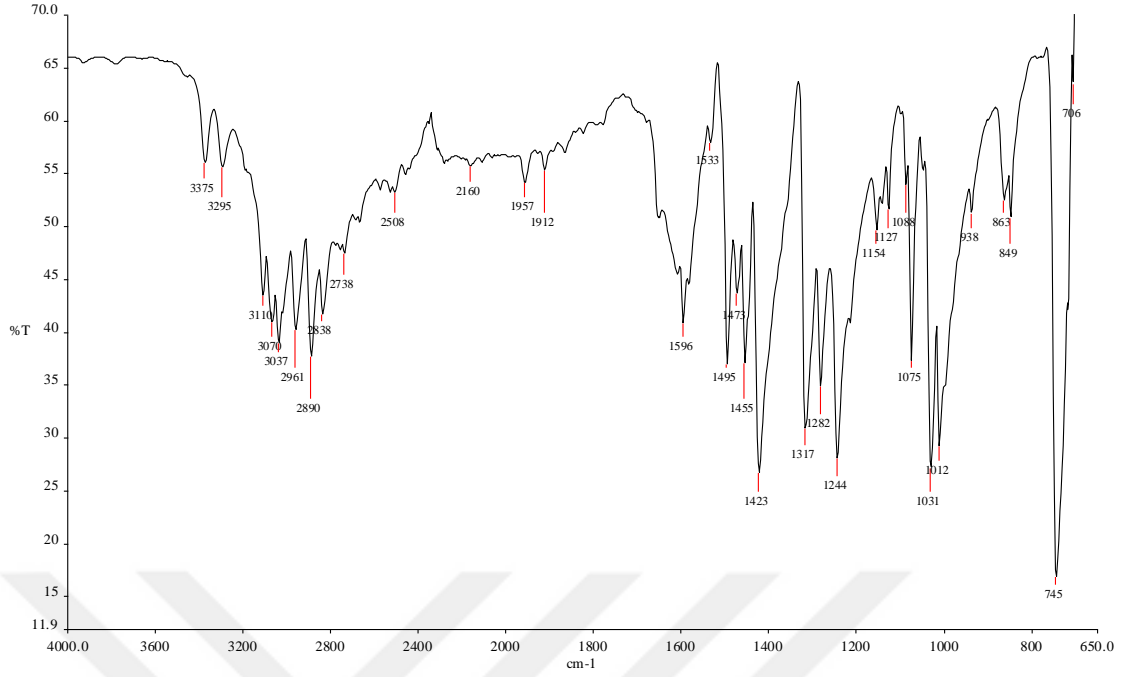
Şekil 74. Bileşik 1'in IR spektrumu.

Bileşik 1'in IR spektrumu incelendiğinde, 2608 cm^{-1} 'de gelen sinyalin yapıdaki $-\text{SH}$ grubuna ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 1500 cm^{-1} 'de bulunan sinyal benzotiyazol halkasında bulunan $\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir.

Bileşik 2



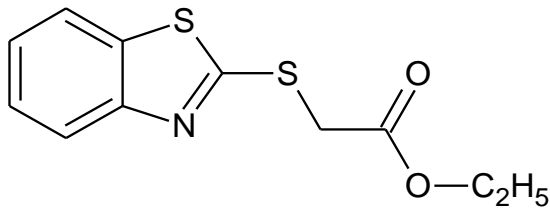
FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3037 (Ar-CH), 2961 (Alif-CH), 2508 (-SH), 1596 (C=N).



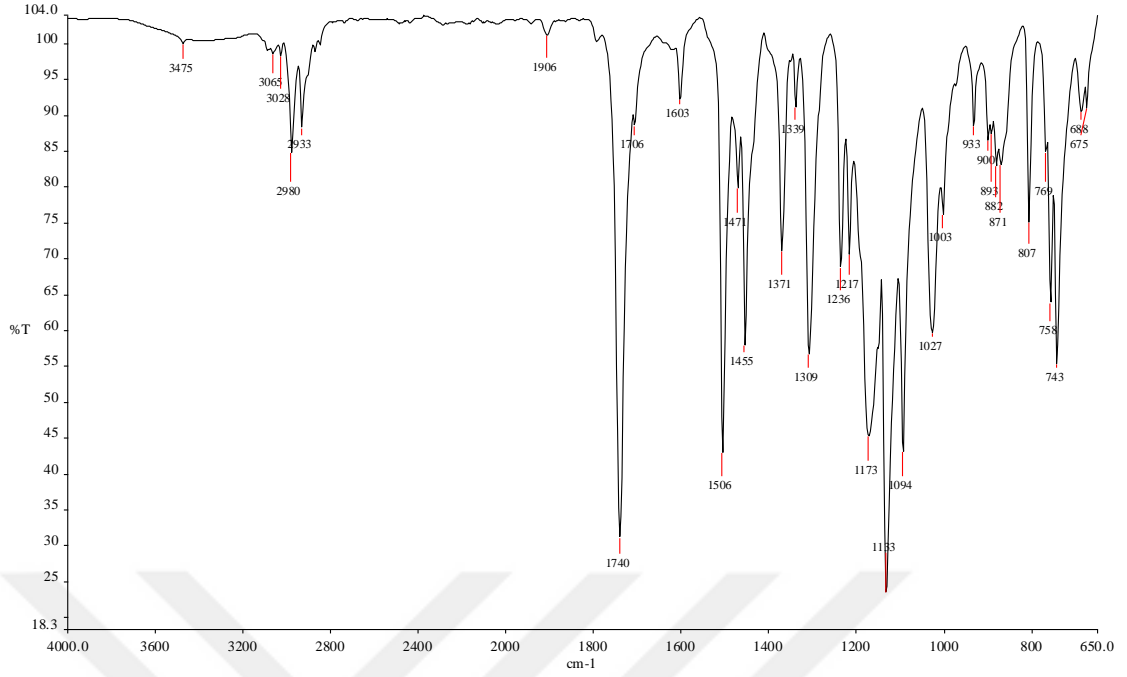
Şekil 75. Bileşik 2'nin IR spektrumu.

2 nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, 2508 cm^{-1} 'de gelen sinyalin yapıdaki $-\text{SH}$ grubuna ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 1596 cm^{-1} 'de bulunan sinyal benzotiyazol halkasında bulunan $\text{C}=\text{N}$ grubuna aittir.

Bileşik 3



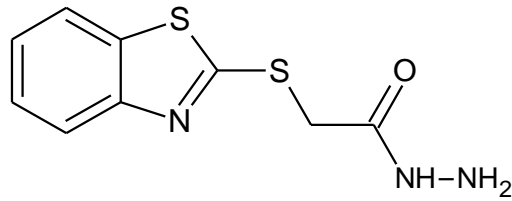
FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3065 (Ar-CH), 2980 (Alif-CH), 1740 (C=O), 1506 (C=N), 1133 (C-O).



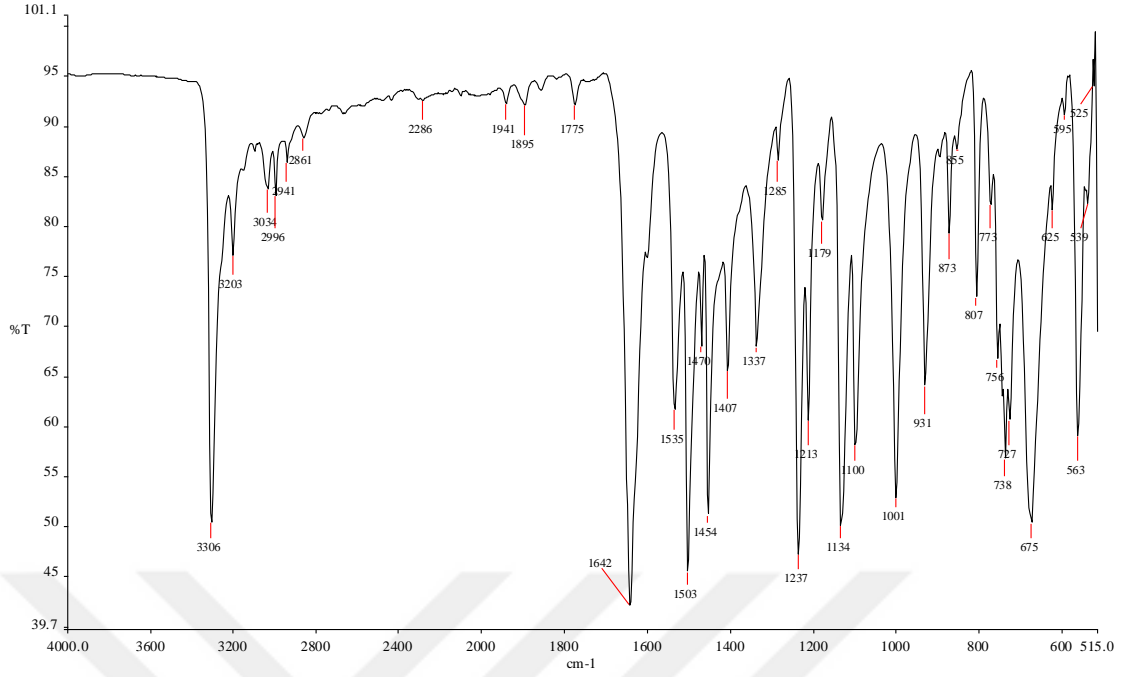
Şekil 76. Bileşik 3'ün IR spektrumu.

3 nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, esterleşme sonucunda 2 nolu bileşikteki $-SH$ sinyalinin kaybolduğu görülmektedir. Bununla birlikte bileşiğin yapısında bulunan karbonil gurubu 1740 cm^{-1} 'de sinyal vermektedir.

Bileşik 4



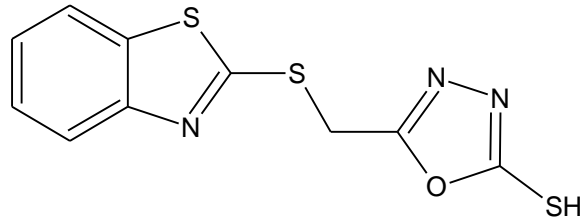
FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3306, 3203(NH_2 , NH), 3034 (Ar-CH), 2996 (Alifatik $-\text{CH}$), 1642 (C=O), 1535 (C=N).



Şekil 77. Bileşik 4'ün IR spektrumu.

Bileşik 4'e ait IR spektrumu incelendiğinde, hidrazitleme sonucunda yapıya katılan $-NH_2$ ve $-NH-$ gruplarına ait sinyallerin 3306 cm^{-1} ve 3203 cm^{-1} 'de geldiği görülmektedir. Ayrıca bileşik 3'e göre karbonil sinyalinin 1642 cm^{-1} 'ye kaydığı görülmektedir.

Bileşik 5

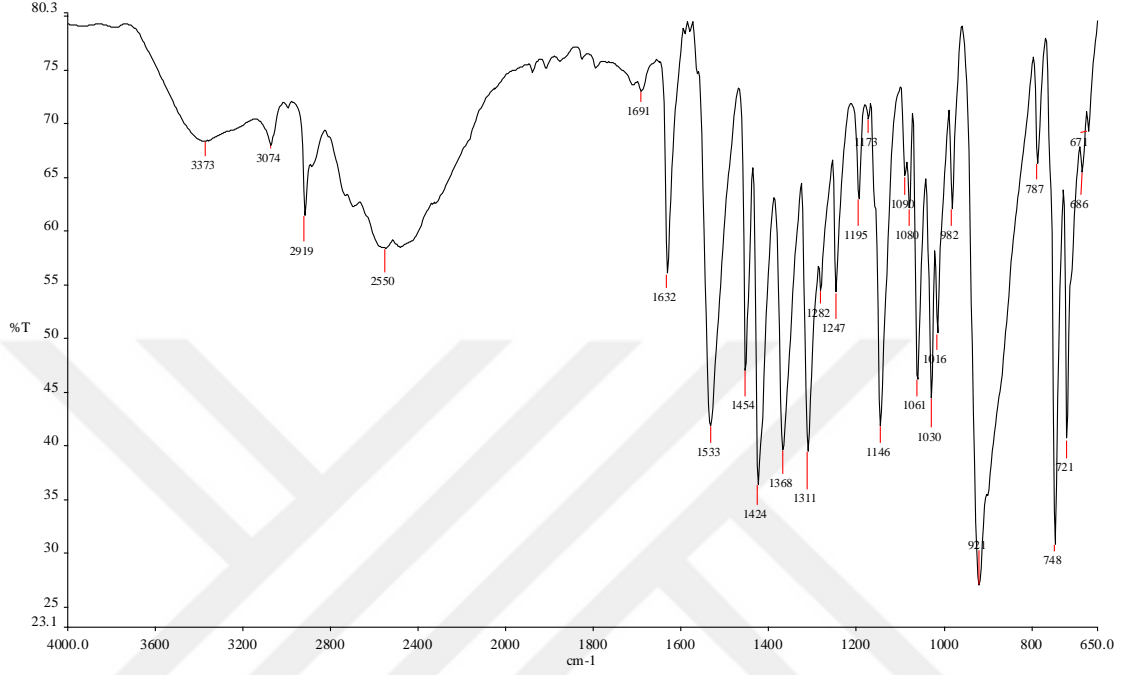


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3074 (Ar-CH), 2919 (Alif-CH), 2550(-SH), 1533 (C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 4,78 (s, 2H, CH_2), 7,38 (1H, d, $J=8$, Aromatik-H), 7,47 (1H, t, $J=8$, Aromatik-H), 7,85 (1H, d, $J=8$, Aromatik-H), 8,03 (1H, d, $J=8$, Aromatik-H), 13,74 (s, SH).

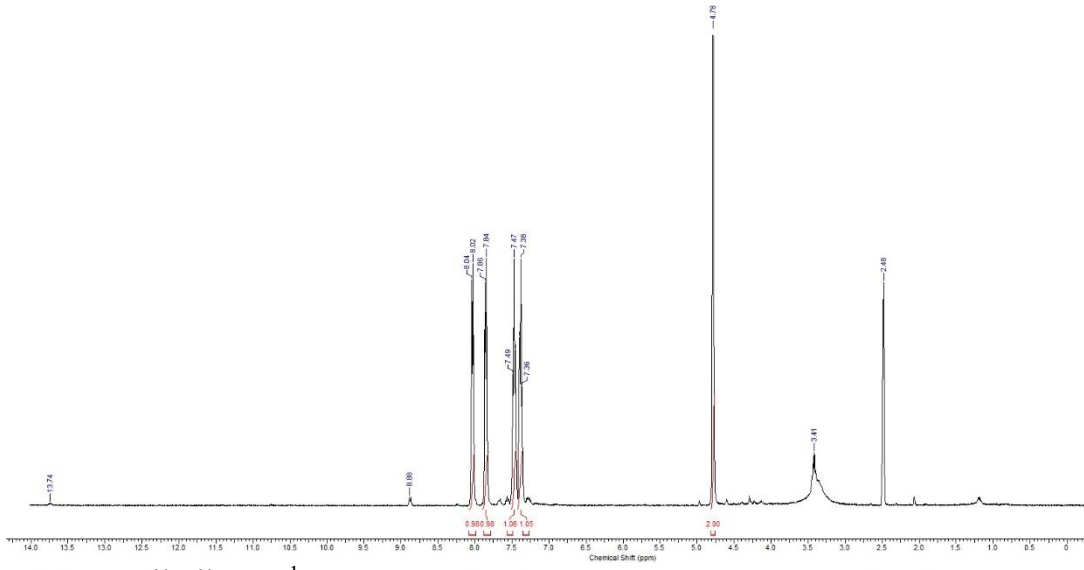
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 26,79 (CH₂), 121,88, 122,50, 125,37, 127,01, 135,46, 152, 69 (Ar-C), 152,69, 164,30, 178,33 (C=N).

MS: 281,69 [M+H]⁺.



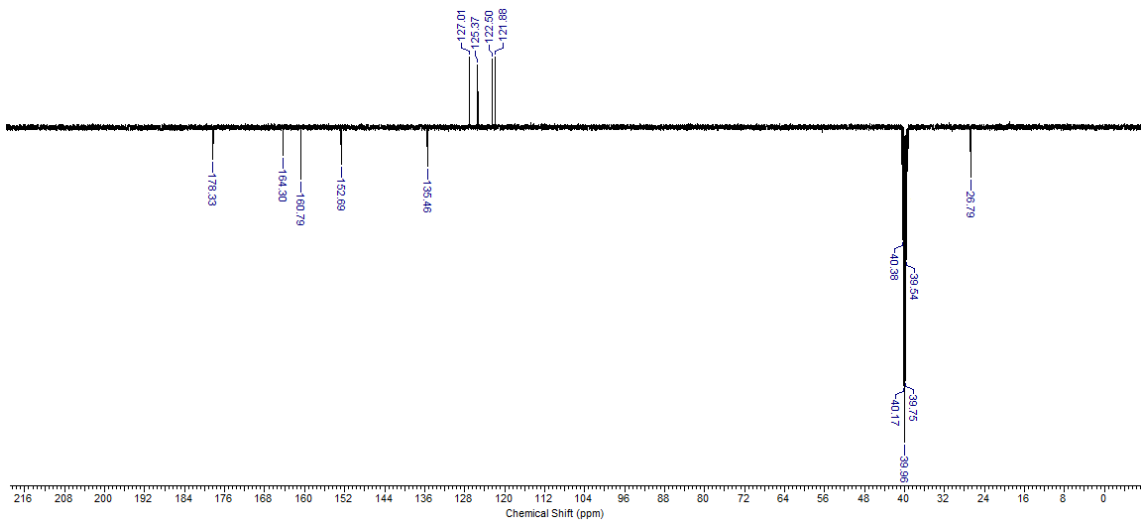
Şekil 78. Bileşik 5'in IR spektrumu.

Bileşik 5'e ait IR spektrumu incelendiğinde, 4 nolu bileşikteki karbonil, -NH₂ ve -NH- sinyallerinin kaybolduğu görülmektedir. Spektrumda yapıdaki -SH sinyalinin 2550 cm⁻¹' de geldiği görülmektedir.



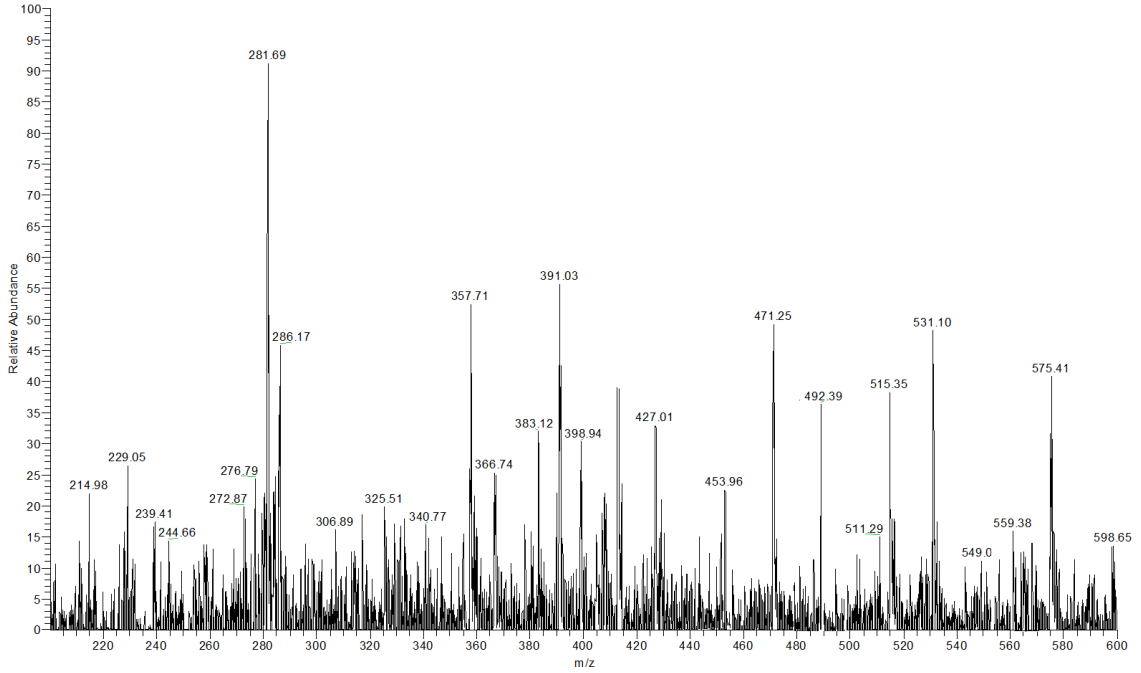
Şekil 79. Bileşik 5'in ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

5 nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 4,78 ppm'de singlet olarak gelen sinyal metilen protonuna aittir. 7,36-8,04 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Ayrıca 13,74 ppm'de singlet olarak gelen sinyal $-\text{SH}$ grubu protonudur.



Şekil 80. Bileşik 5'in ^{13}C (APT)-NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

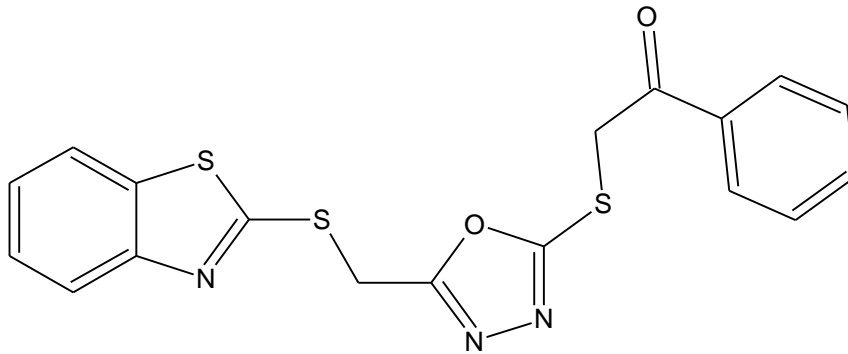
Bileşik 5'in ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 26,79 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,88-127,01 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 152,69 ppm, 164,30 ppm ve 178,33 ppm'de görülen sinyaller yapıda bulunan $\text{C}=\text{N}$ karbonlarına ait olduğu görülmektedir.



Şekil 81. Bileşik 5'in kütle spektrumu.

Bileşik 5'in kütle spektrumunda 281,69'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 5'in beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 6a



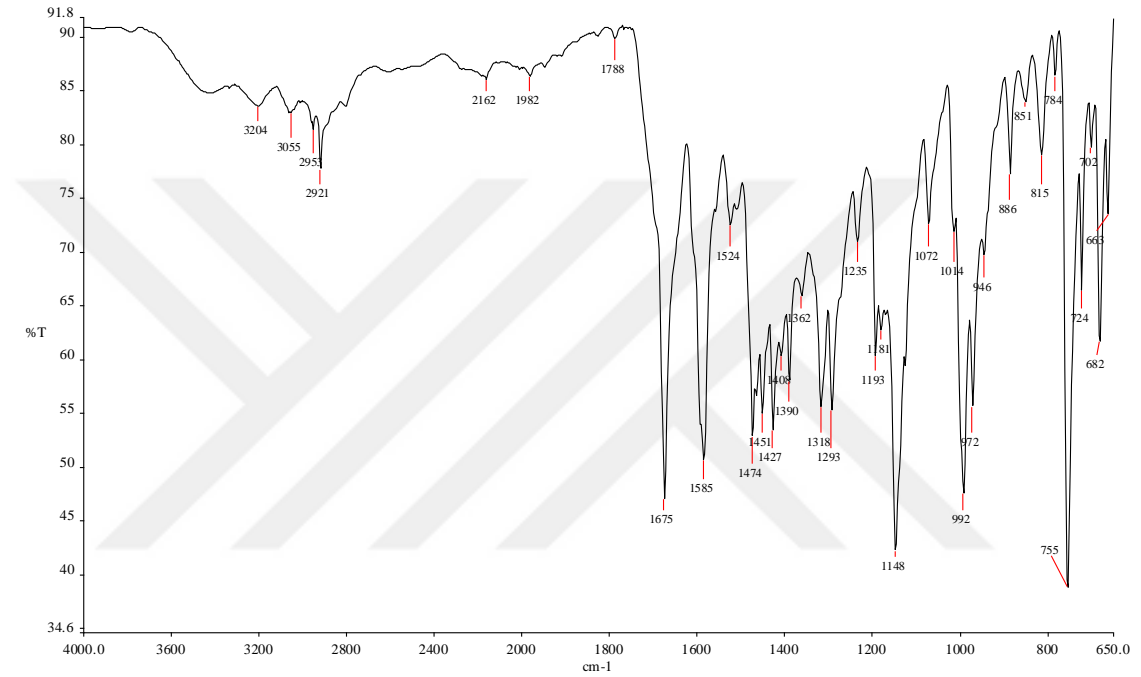
FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3064(Ar-CH), 2953(Alif-CH), 1675(C=O), 1585(C=N).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,91(s, 2H, CH₂), 5,06(s, 2H, CH₂), 7,37 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,46 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,53 (2H, t, J=8, Aromatik-

H), 7,67 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,84 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,96-8,02 (3H, m, Aromatik-H).

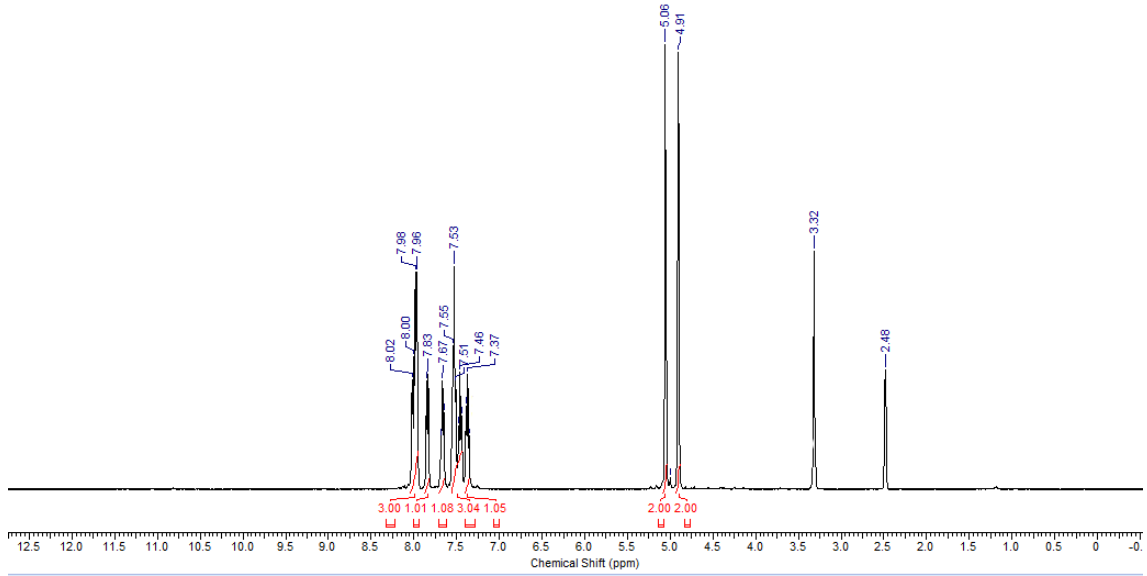
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 26,47 (CH₂), 40,97 (CH₂), 121,86, 122,44, 125,30, 126,96, 128,83, 129,30, 134,39, 135,38, 152,73 (Ar-C), 164,27, 164,45 (C=N), 164,79 (C=N_{oksadiyazol}), 192,67 (C=O).

MS: 399,82 [M+H]⁺, 421,87 [M+Na]⁺.



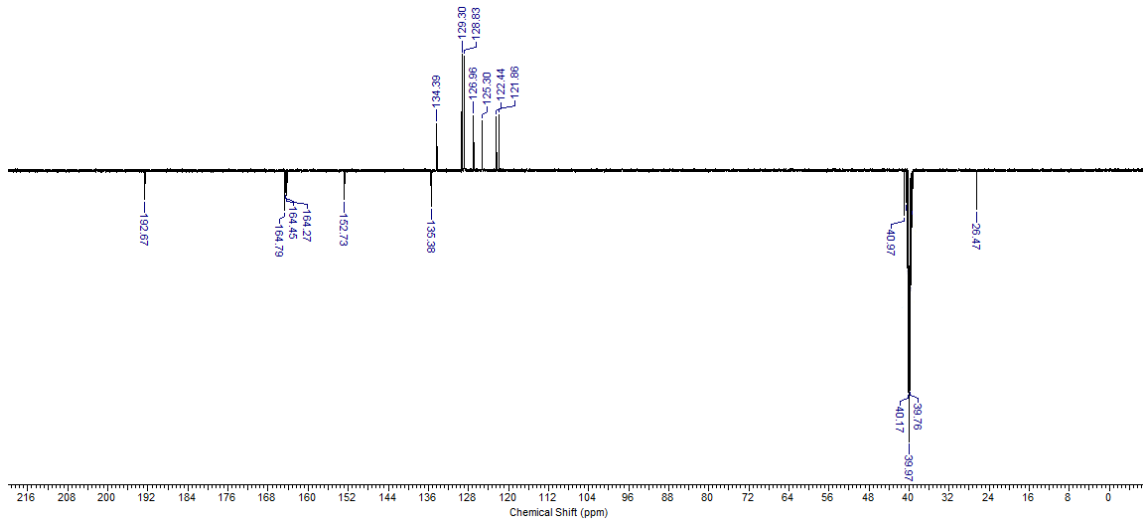
Şekil 82. Bileşik 6a'nın IR spektrumu.

Bileşik 6a'nın IR spektrumu incelendiğinde, 1585 cm⁻¹ deki pik benzoksazol halkasındaki C=N grubuna aittir. Spektrumda 5 nolu bileşikte bulunan -SH pikinin kaybolduğu ve yeni bileşikte karbonil grubunun meydana geldiği görülmektedir. Bununla birlikte 1675 cm⁻¹'deki sinyal yapıdaki karbonil grubuna ait piktir.



Şekil 83. Bileşik 6a'nın ^1H -NMR Spektrumu (DMSO- d_6).

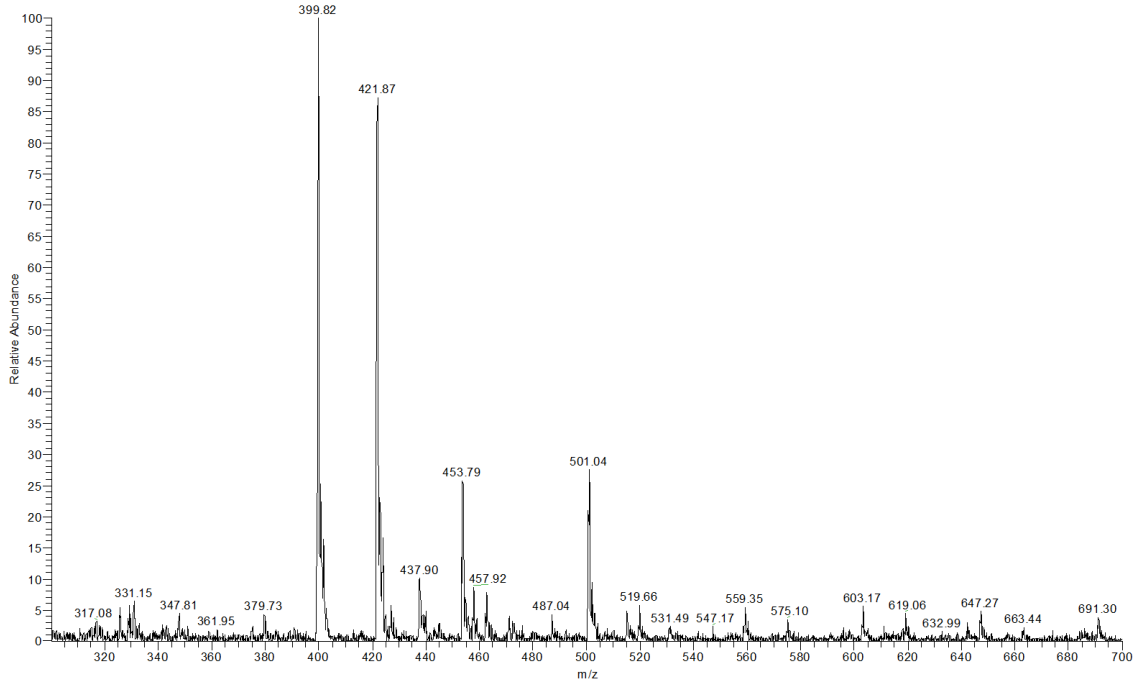
6a nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde 4,91 ppm'de singlet olarak gelen sinyal benzotiyazol halkası ve oksadiyazol halkası 5,06 arasındaki, ppm'de singlet olarak gelen sinyal oksadiyazol halkası ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 7,37-8,02 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir.



Şekil 84. Bileşik 6a'nın ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- d_6).

Bileşik 6a'nın ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 26,47 ppm'de gelen sinyalin oksadiyazol halkasına bağlı olan metilen karbonuna, 40,97 ppm'de gelen

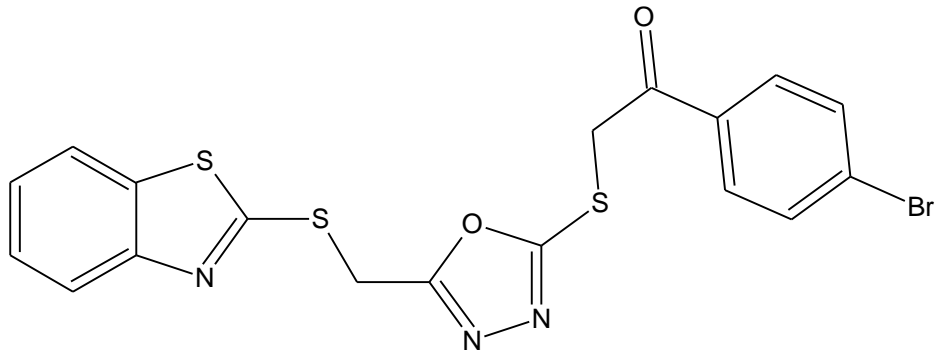
sinyalin ise karbonil grubuna bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,86-134,39 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 164,27 ppm, 164,45 ppm ve 164,79 ppm'de görülen sinyaller yapıda bulunan C=N karbonlarına ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 192,67 ppm'de karbonil karbonuna aittir.



Şekil 85. Bileşik 6a'nın kütle spektrumu.

Bileşik 6a'nın kütle spektrumunda 399,82'de $[M+H]^+$ ve 421,87'de $[M+Na]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 6a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 6b

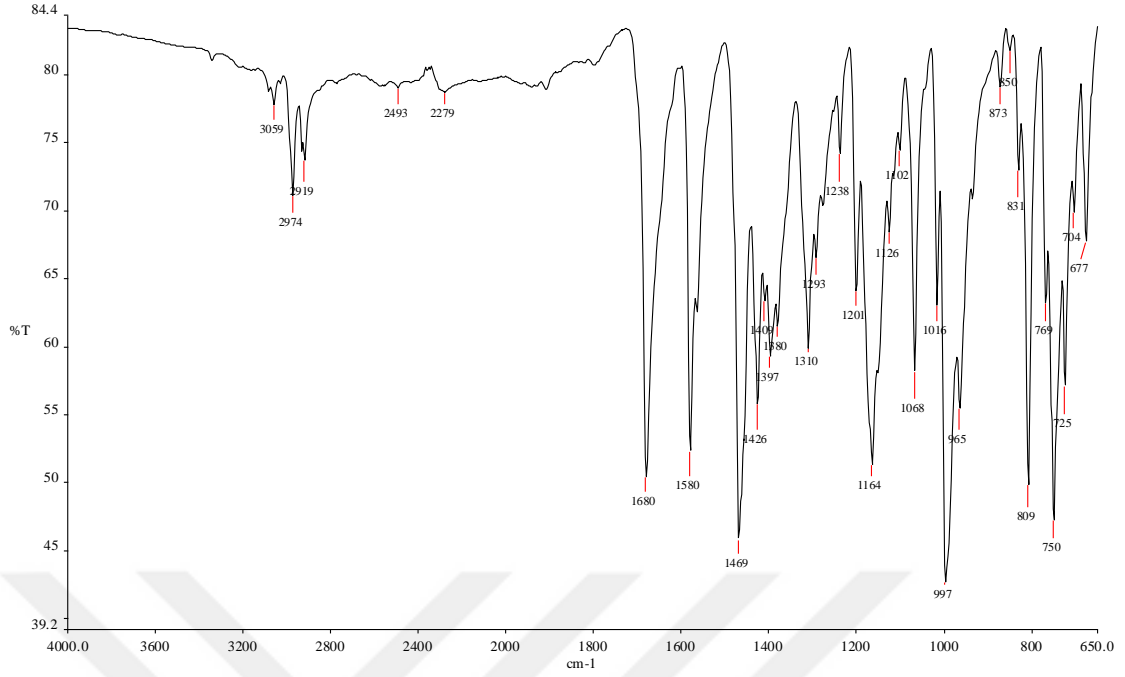


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3059(Ar-CH), 2974(Alif-CH), 1680(C=O), 1580(C=N), 750 (C-Br).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,85 (s, 2H, CH₂), 4,97 (s, 2H, CH₂), 7,28 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 7,40-7,35 (3H, m, Aromatik-H), 7,46 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,73 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,98 (1H, d, J=8, Aromatik-H).

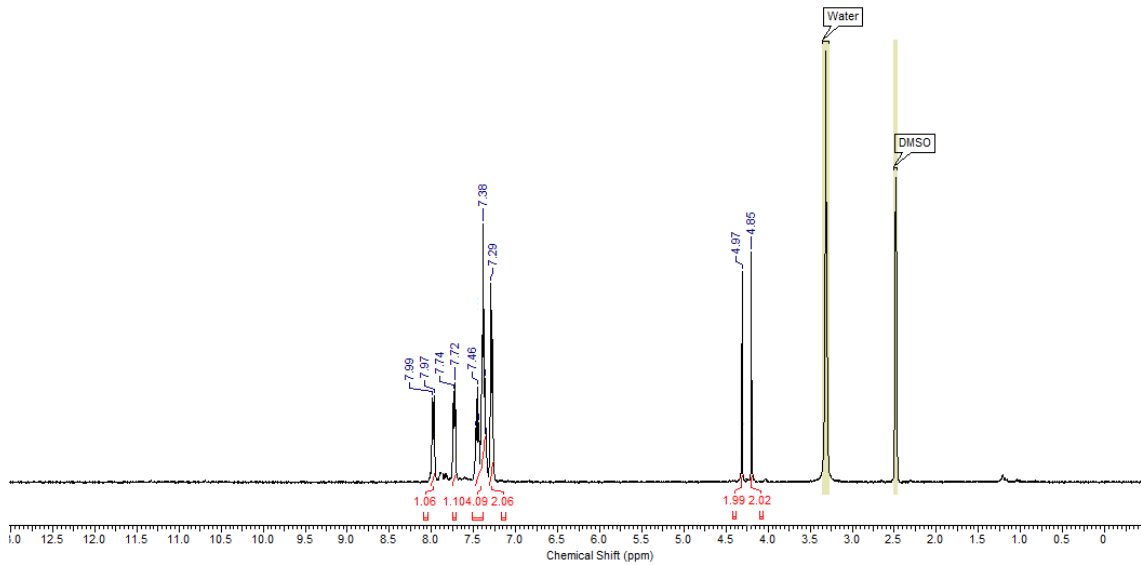
$^{13}\text{C(APT)-NMR}$ Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 26,40 (CH₂), 40,56 (CH₂), 121,82, 122,37, 125,36, 127,01, 128,61, 130,74, 132,37, 134,28 (Ar-C), 135,35 152,65 (C=N), 164,85 (C=N_{oksadiyazol}), 192,01 (C=O).

MS: 477,88 [M(Br⁷⁹)+H]⁺, 479,84 [M(Br⁸¹)+H+2]⁺, 499,72 [M(Br⁷⁹)+Na]⁺, 501,82 [M(Br⁸¹)+Na+2]⁺.



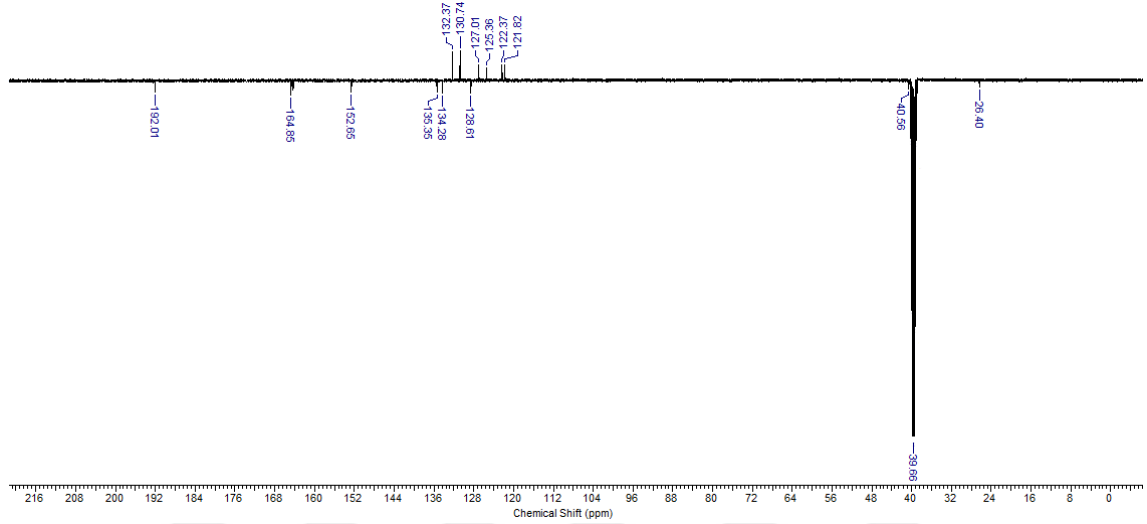
Şekil 86. Bileşik 6b'nin IR spektrumu.

6b nolu bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 5 nolu bileşikte -SH pikinin kaybolduğu ve yeni bileşikte 1680 cm^{-1} 'de karbonil grubuna ait sinyalin meydana geldiği görülmektedir. Bununla birlikte 1580 cm^{-1} 'de gelen sinyal bileşiğin yapısındaki C=N ait sinyallerdir. Ayrıca 750 cm^{-1} görülen sinyal ise C-Br bağına aittir.



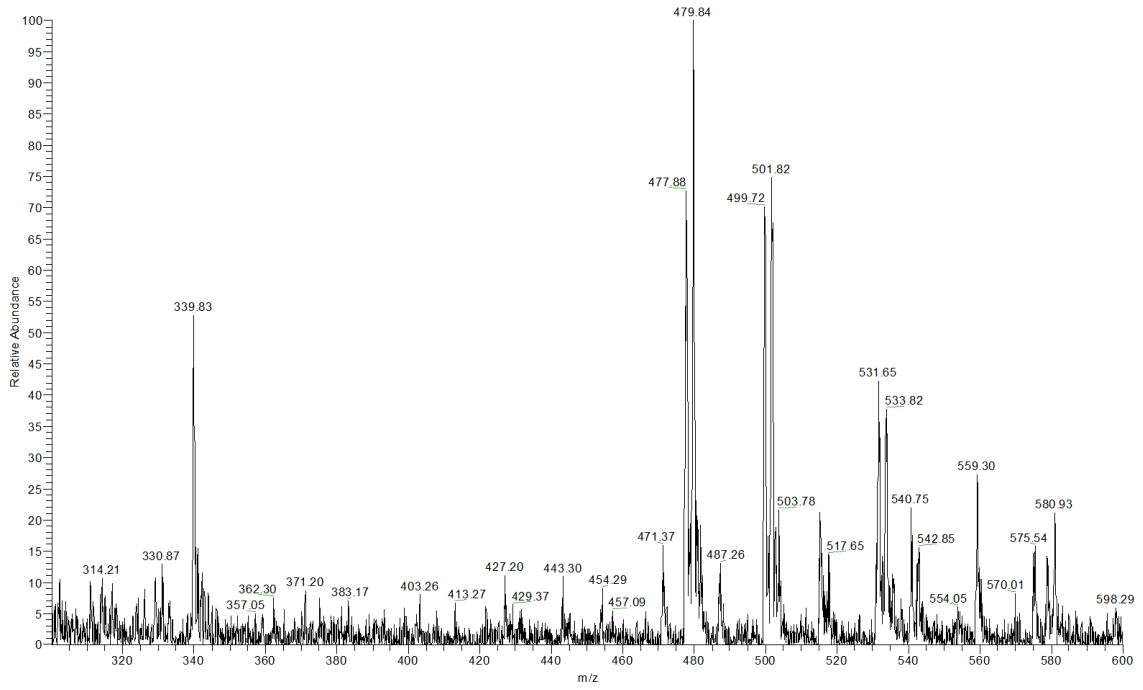
Şekil 87. Bileşik 6b'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

Bileşik 6b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 4,85 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin benzotiyazol halkası ve oksadiyazol halkası arasında bulunan metilen protonlarına, 4,97 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise oksadiyazol ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra 7,29-7,99 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir.



Şekil 88. Bileşik 6b'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu (DMSO- d_6).

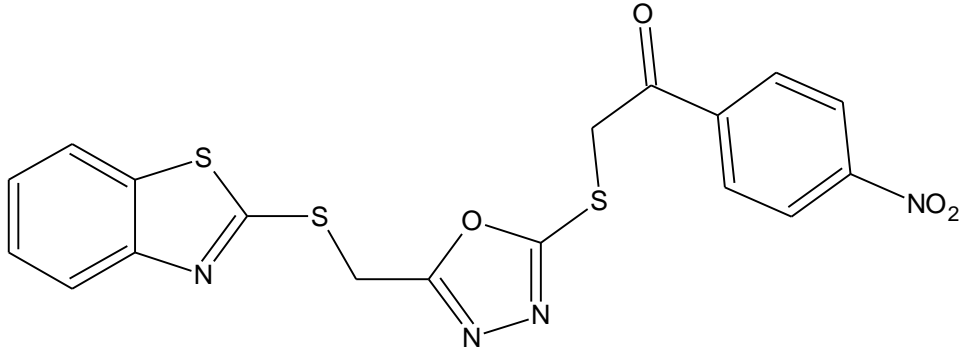
Bileşik 6b'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 26,40 ppm'de gelen sinyalin oksadiyazol halkasına bağlı olan metilen karbonuna, 40,56 ppm'de gelen sinyalin ise karbonil grubuna bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,82-134,37 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 152,65 ppm, 135,35 ppm ve 164,85 ppm'de görülen sinyaller yapıda bulunan C=N karbonlarına ait olup 192,01 ppm'de karbonil karbonuna aittir.



Şekil 89. Bileşik 6b'nin kütle spektrumu.

Bileşik 6b'nin kütle spektrumunda 477,88'de $[M(\text{Br}^{79})+\text{H}]^+$ ve 479,84'de $[M(\text{Br}^{81})+\text{H}+2]^+$ sinyalleri ^{79}Br ile ^{81}Br izotoplarının bolluk oranlarının yaklaşık %50 olmasından dolayı iki birim aralıklarla görülmektedir. Ayrıca 499,72 $[M+\text{Na}]^+$ ve 501,82'de $[M+\text{Na}+2]^+$ sinyalleri görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 6b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 6c

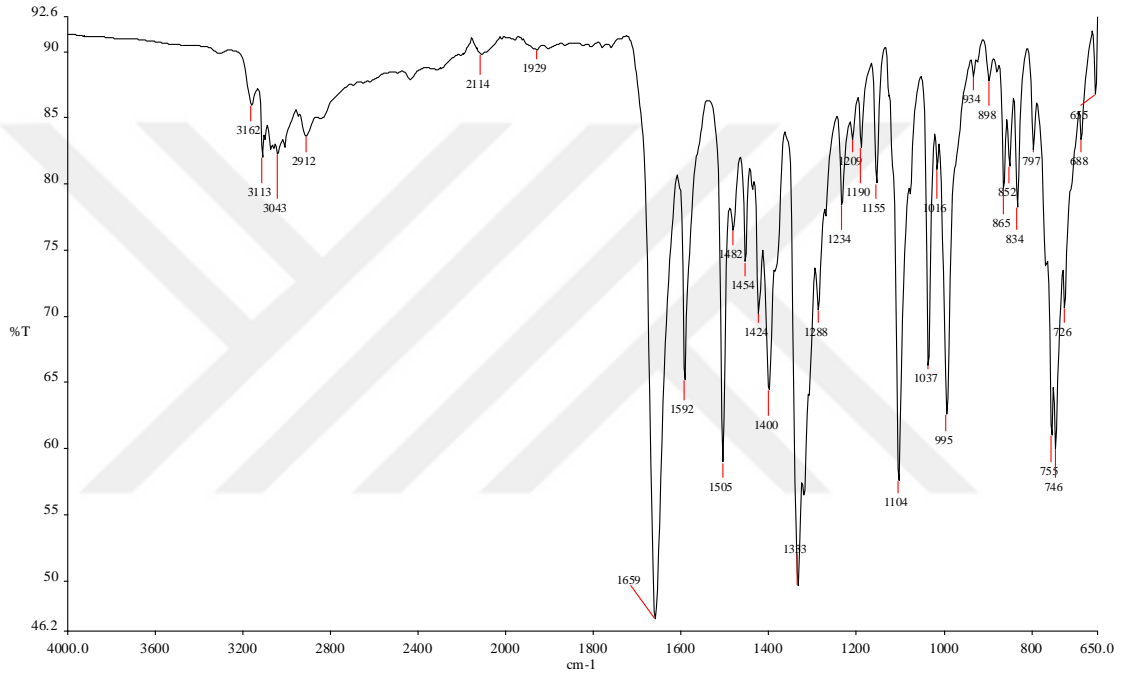


FTIR $\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$: 3162 (Ar-CH), 2912 (Alif-CH), 1659(C=O), 1592(C=N), 1505,1333 (-NO₂).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 4,90(s, 2H, CH_2), 5,10(s, 2H, CH_2), 7,67 (1H, d, $J=8$, Aromatik-H), 7,82 (1H, d, $J=8$, Aromatik-H), 7,99 (2H, d, $J=8$, Aromatik-H), 8,17-8,32 (4H, m, Aromatik-H).

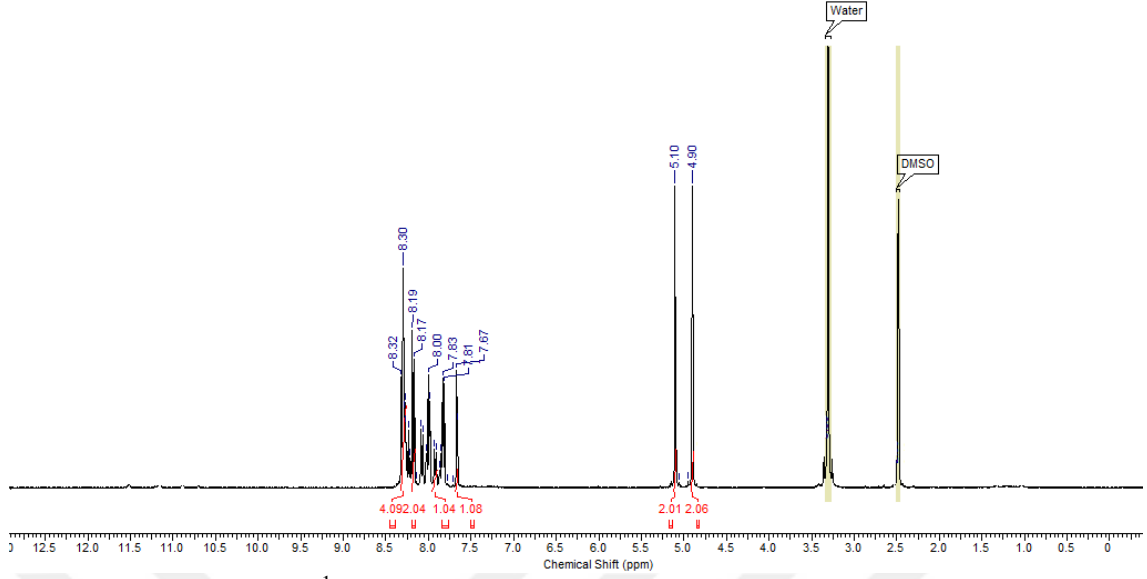
$^{13}\text{C(APT)-NMR}$ Spektrumu (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$) δ ppm: 26,44 (CH_2), 41,04 (CH_2), 121,83, 122,43, 124,33, 126,94, 130,22, 135,41, 139,99, 150,65, 152,70 (Ar-C), 163,99, 164,45 (C=N), 164,92 (C=N_{oksadiyazol}), 192,15 (C=O).

MS: 444,99 $[\text{M}+\text{H}]^+$, 466,96 $[\text{M}+\text{Na}]^+$.



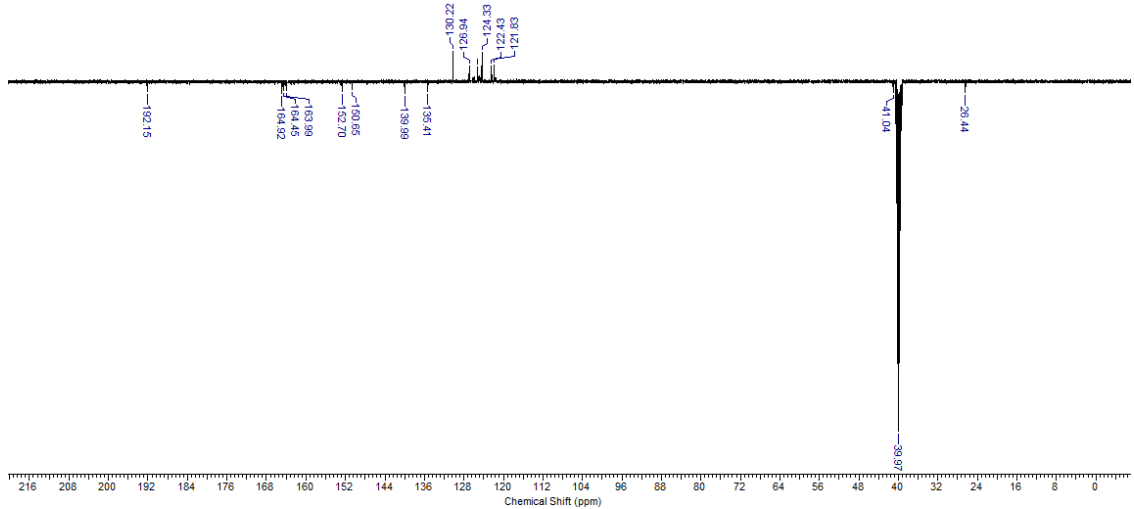
Şekil 90. Bileşik 6c'nin IR spektrumu.

Bileşik 6c'nin IR spektrumu incelendiğinde, karbonil grubuna ait sinyal 1659 cm^{-1} ' de ve C=N grubuna ait sinyalin 1592 cm^{-1} ' de geldiği görülmektedir. Spektrumda 1505 cm^{-1} ve 1333 cm^{-1} ' deki pikler $-\text{NO}_2$ grubuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 91. Bileşik 6c'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

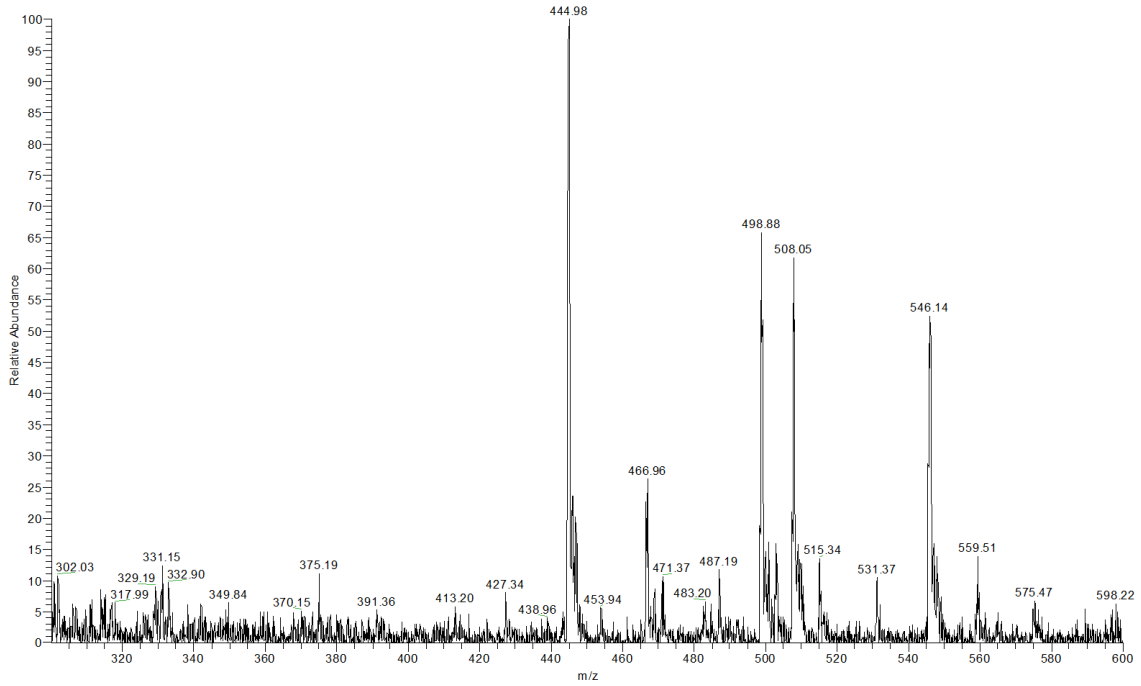
Bileşik 6c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 4,90 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin benzotiyazol halkası ve oksadiyazol halkası arasında bulunan metilen protonlarına, 5,10 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise oksadiyazol ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra 7,67-8,32 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Nitro grubu aromatik halka sinyallerini yaklaşık 0.3 ppm daha aşağı alana kaydırmıştır.



Şekil 92. Bileşik 6c'nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

Bileşik 6c'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 26,44 ppm'de gelen sinyalin oksadiyazol halkasına bağlı olan metilen karbonuna, 41,04 ppm'de gelen

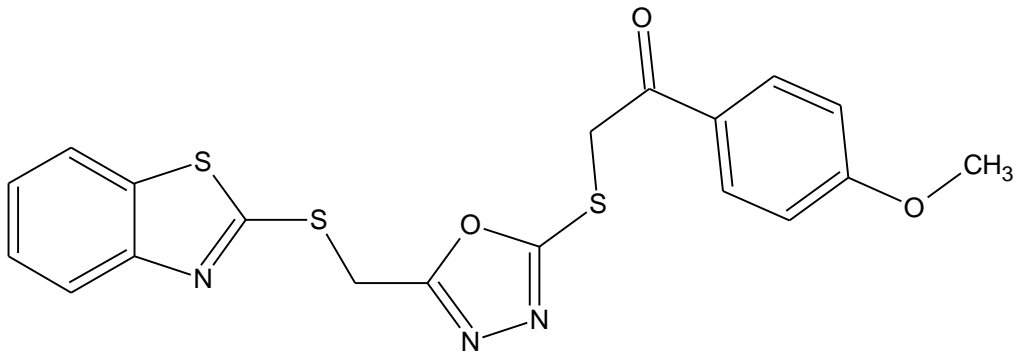
sinyalin ise karbonil grubuna bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,83-130,22 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 163,99 ppm, 164,45 ppm ve 164,92 ppm’ de görülen sinyaller yapıda bulunan C=N karbonlarına ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 192,15 ppm’deki sinyal karbonil karbonuna aittir.



Şekil 93. Bileşik 6c’nin kütle spektrumu

Bileşik 6c’nin kütle spektrumunda 444,99’da [M+H]⁺ sinyali ve 466,96 [M+Na]⁺ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 6c’nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 6d

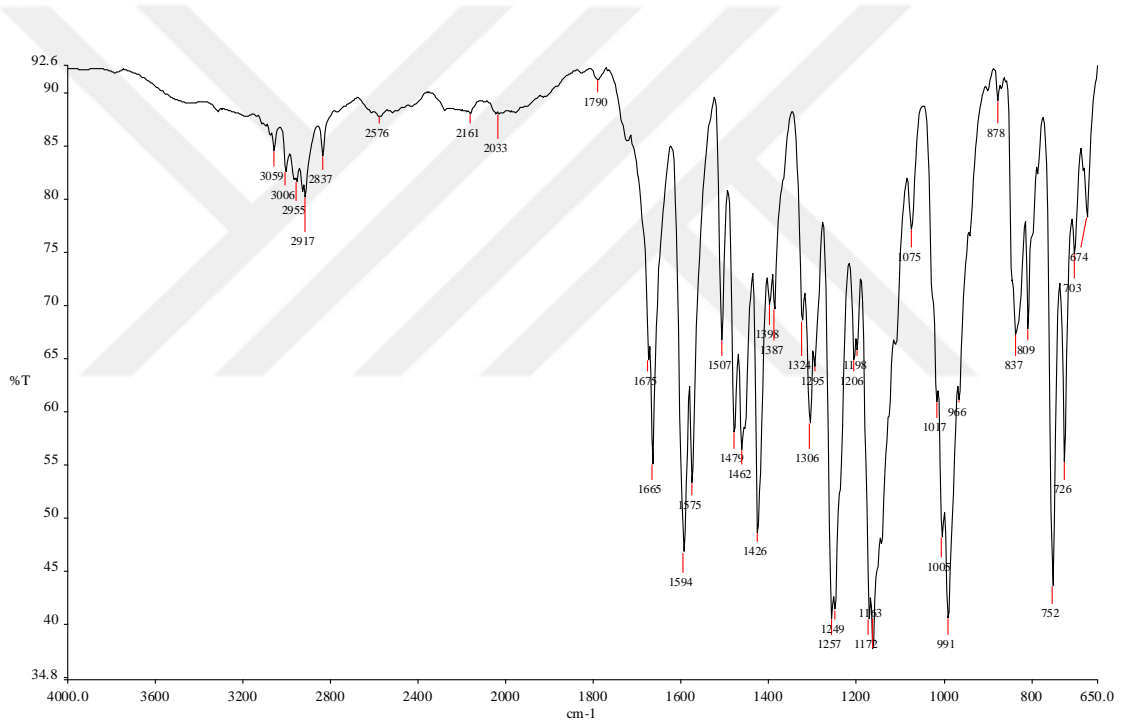


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3059(Ar-CH), 2917 (Alif-CH), 1665 (C=O), 1594(C=N).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,30(s, 3H, CH₃), 4,90(s, 2H, CH₂), 4,99(s, 2H, CH₂), 7,03 (2H, d, J=12, Aromatik-H), 7,38 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,46 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,84 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,94 (2H, d, J=12, Aromatik-H), 8,01 (1H, d, J=4, Aromatik-H).

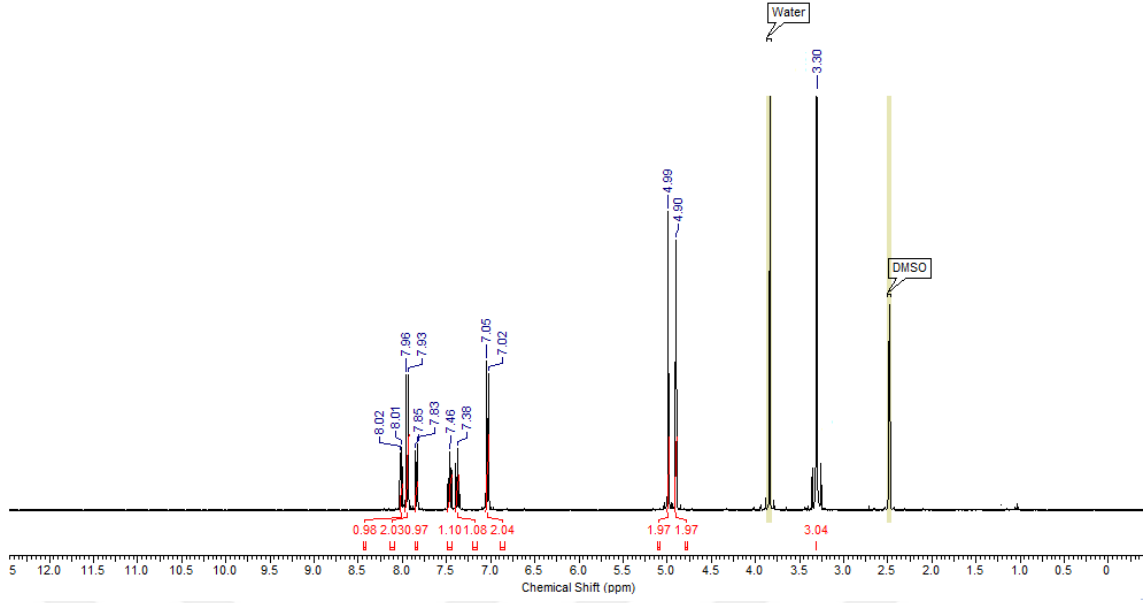
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 26,47 (CH₂), 40,76 (CH₂), 56,10 (O-CH₃), 114,52, 121,86, 122,44, 125,30, 126,96, 128,23, 131,26, 135,44, 152,73, 164,15 (Ar-C), 164,38, 164,45 (C=N), 164,73 (C=N_{oksadiyazol}), 190,94 (C=O).

MS: 430 [M+H]⁺, 451,91 [M+Na]⁺.



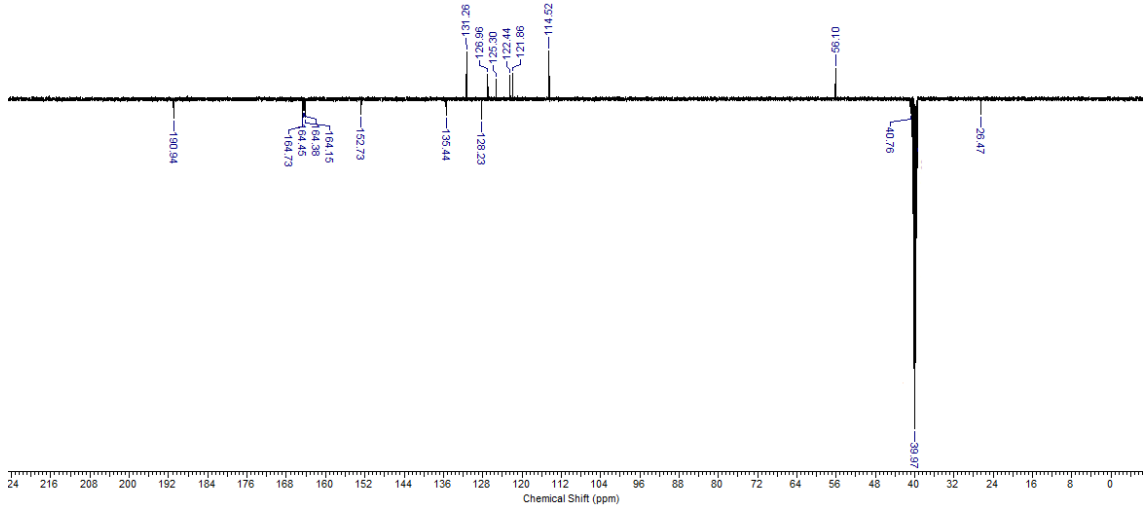
Şekil 94. Bileşik 6d'nin IR spektrumu.

6d nolu bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 1675 cm^{-1} 'de karbonil gurubuna ait sinyal görülmektedir. Ayrıca 1594 cm^{-1} ve 1575 cm^{-1} 'de gelen pikler yapıda bulunan C=N gruplarına ait sinyallerdir.



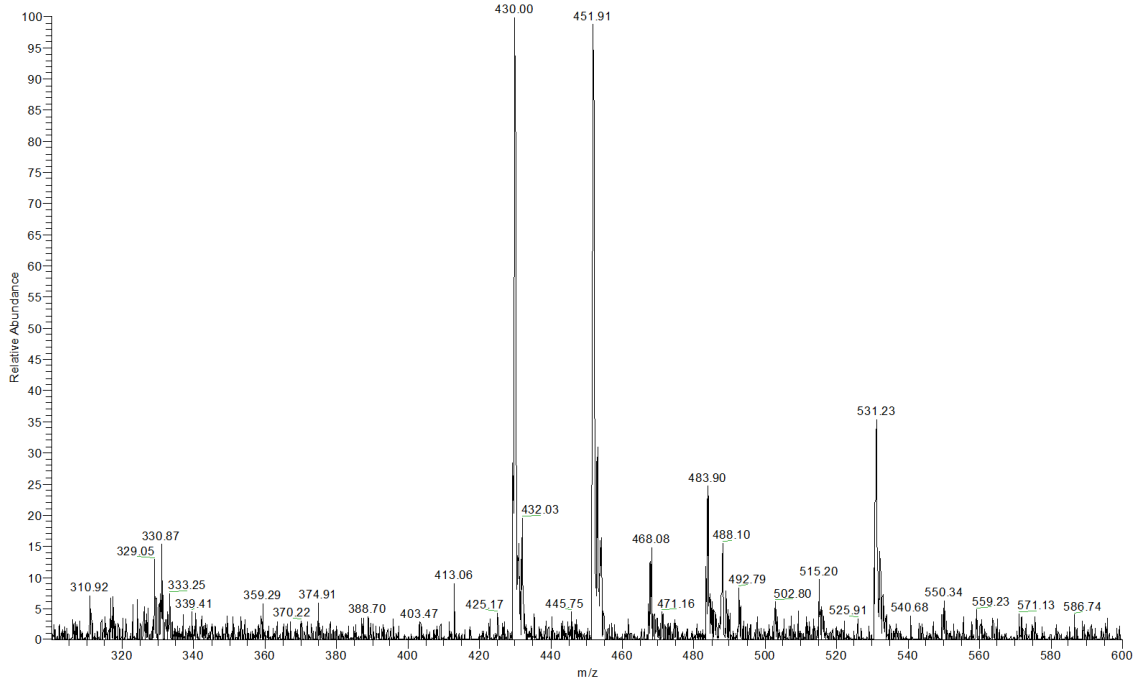
Şekil 95. Bileşik 6d'nin $^1\text{H-NMR}$ Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

6d nolu bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 3,30 ppm' de singlet görülen sinyal $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olduğu görülmektedir. 4,90 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin benzotiyazol halkası ve oksadiyazol halkası arasında bulunan metilen protonlarına, 4,99 ppm'de singlet olarak gelen sinyal ise oksadiyazol ve aromatik halka arasında bulunan metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra 7,02-8,02 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir.



Şekil 96. Bileşik 6d'nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

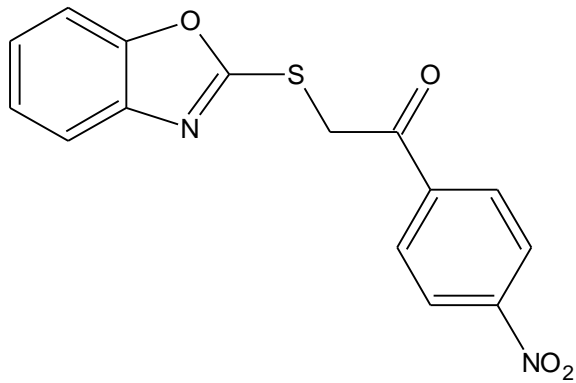
Bileşik 6d'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 26,47 ppm'de gelen sinyalin oksadiyazol halkasına bağlı olan metilen karbonuna, 40,76 ppm'de gelen sinyalin ise karbonil grubuna bağlı olan metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. Ayrıca 56,10 ppm'deki aromatik gruba bağlı olan metoksi grubuna ait karbon sinyalidir. 114,52-131,26 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 164,38 ppm, 164,45 ppm ve 164,73 ppm'de görülen sinyaller yapıda bulunan $\text{C}=\text{N}$ karbonlarına ait olup 190,94 ppm'de karbonil karbonuna aittir.



Şekil 97. Bileşik 6d'nin kütle spektrumu.

Bileşik 6d'nin kütle spektrumunda 430'da $[\text{M}+\text{H}]^+$ ve 451,91'de $[\text{M}+\text{Na}]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 6d'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 7c

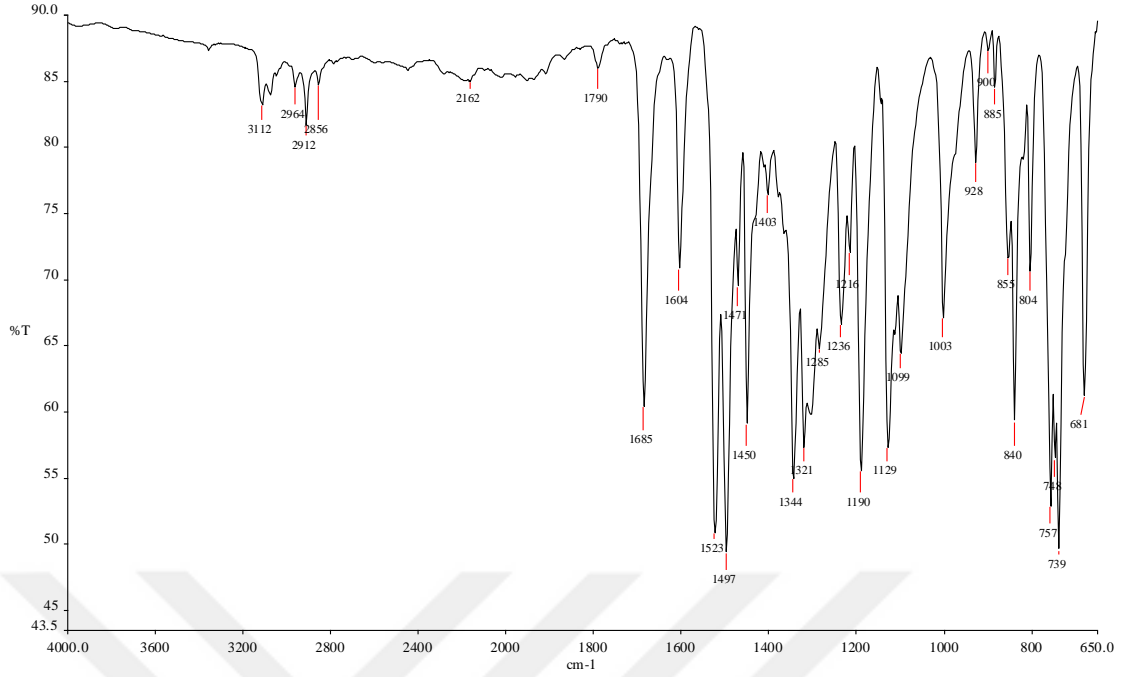


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3112 (Ar-CH), 2964 (Alif-CH), 1685 (C=O), 1604 (C=N), 1523, 1497(NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 5,23 (s, 2H, CH₂), 7,31-7,29 (2H, m, Aromatik-H), 7,57 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,63 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 8,30 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 8,39 (2H, d, J=8, Aromatik-H).

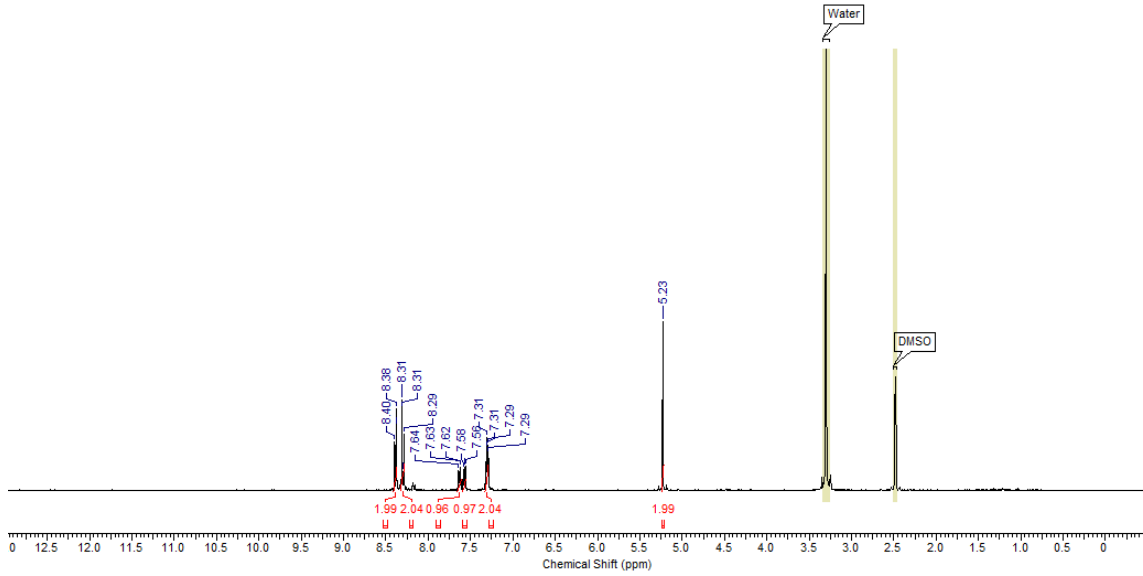
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 41,11 (CH₂), 110,69, 118,72, 124,43, 124,83, 125,14, 130,35, 140,30, 141,57, 151,78 (Ar-C), 163,92 (C=N), 192,53 (C=O).

MS: 314,98 [M+H]⁺.



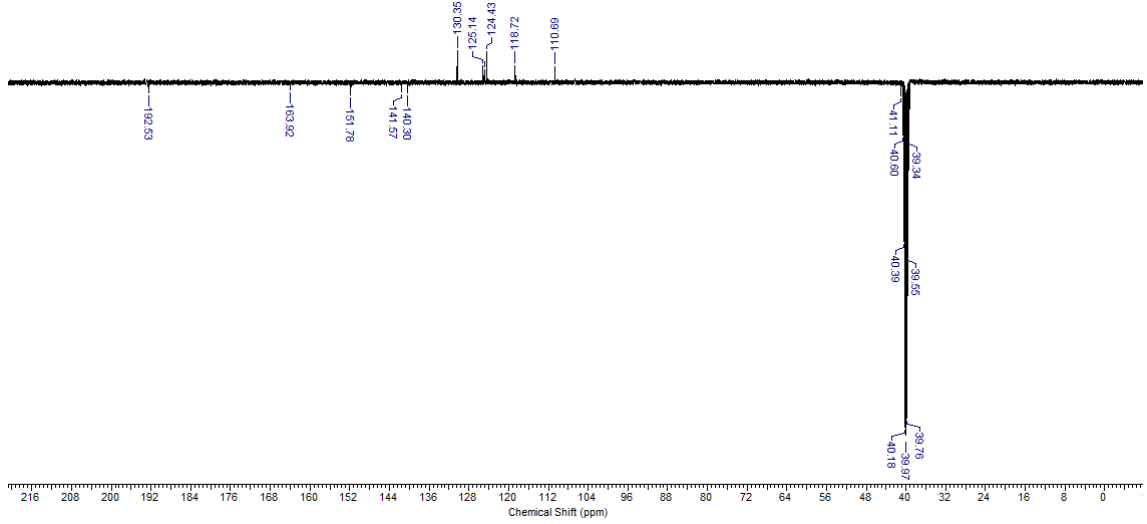
Şekil 98. Bileşik 7c'nin IR spektrumu.

Bileşik 7c'nin IR spekturumu incelendiğinde, 1685 cm^{-1} 'de görülen sinyal karbonil pikine ait olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra 1604 cm^{-1} 'de benzotiyazol halkasına ait C=N grubuna ait sinyal görülmektedir. Spektrumda 1523 cm^{-1} ve 1497 cm^{-1} 'deki pikler $-\text{NO}_2$ grubuna ait olduğu görülmektedir.



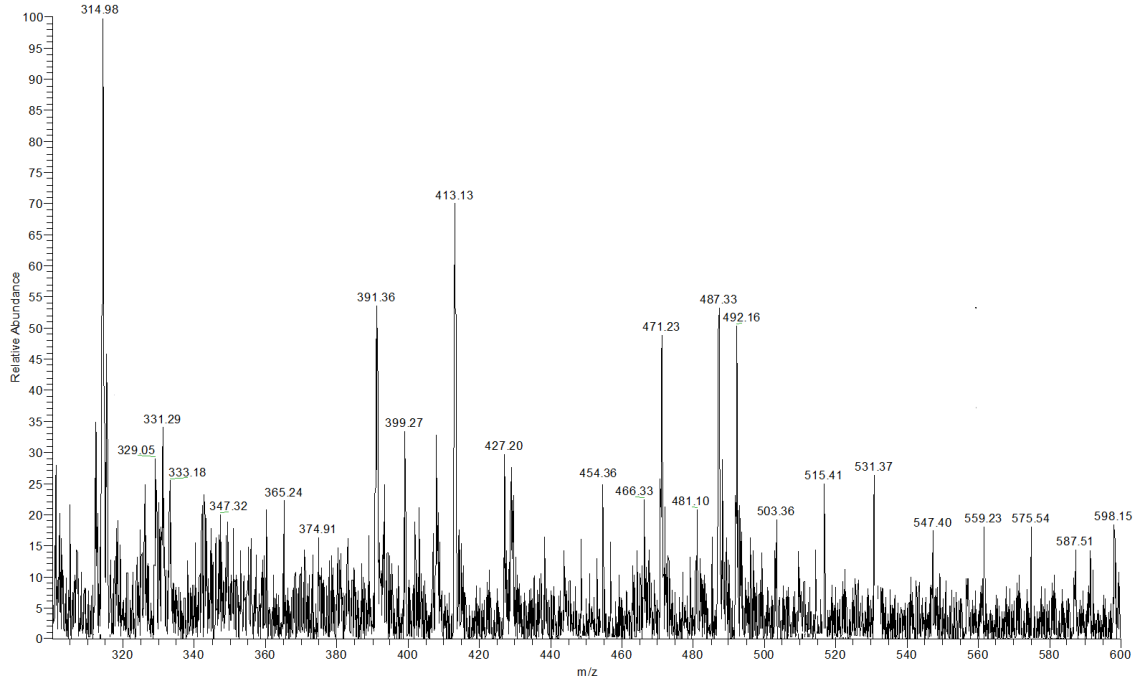
Şekil 99. Bileşik 7c'nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

7c nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 5,23 ppm'de singlet olarak gelen sinyal metilen protonuna ait olduğu görülmektedir. 7,29-8,40 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir.



Şekil 100. Bileşik 7c'nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

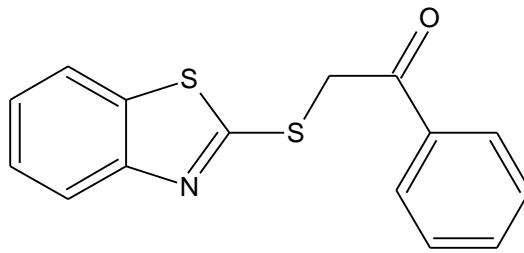
Bileşik 7c'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 41,11 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 110,69-130,35 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 163,92 ppm'de benzoksazol halkasındaki $\text{C}=\text{N}$ grubuna, 192,53 ppm'de ise karbonil karbonlarına ait sinyallerdir.



Şekil 101. Bileşik 7c'nin kütle spektrumu.

Bileşik 7c'nin kütle spektrumunda 314,98'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 7c'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 8a

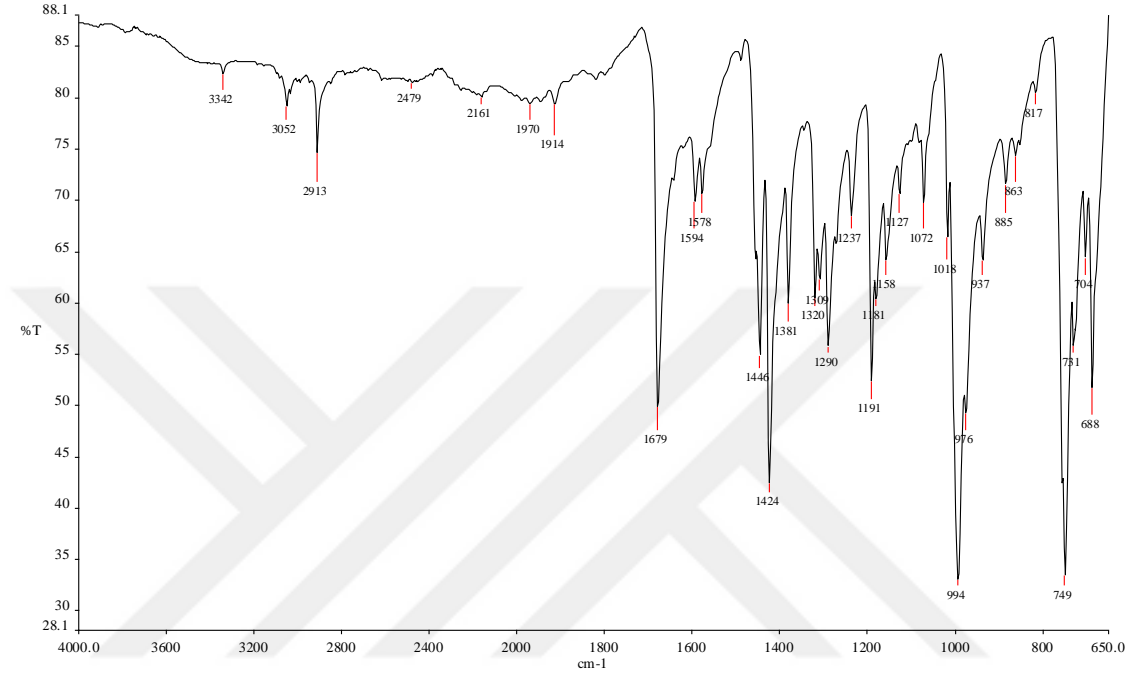


FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3052 (Ar-CH), 2913 (Alif-CH), 1679 (C=O), 1594 (C=N).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 5,15 (s, 2H, CH₂), 7,33 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,41 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,57 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 7,67-7,75 (2H, m, Aromatik-H), 7,98 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 8,07 (2H, d, J=8, Aromatik-H).

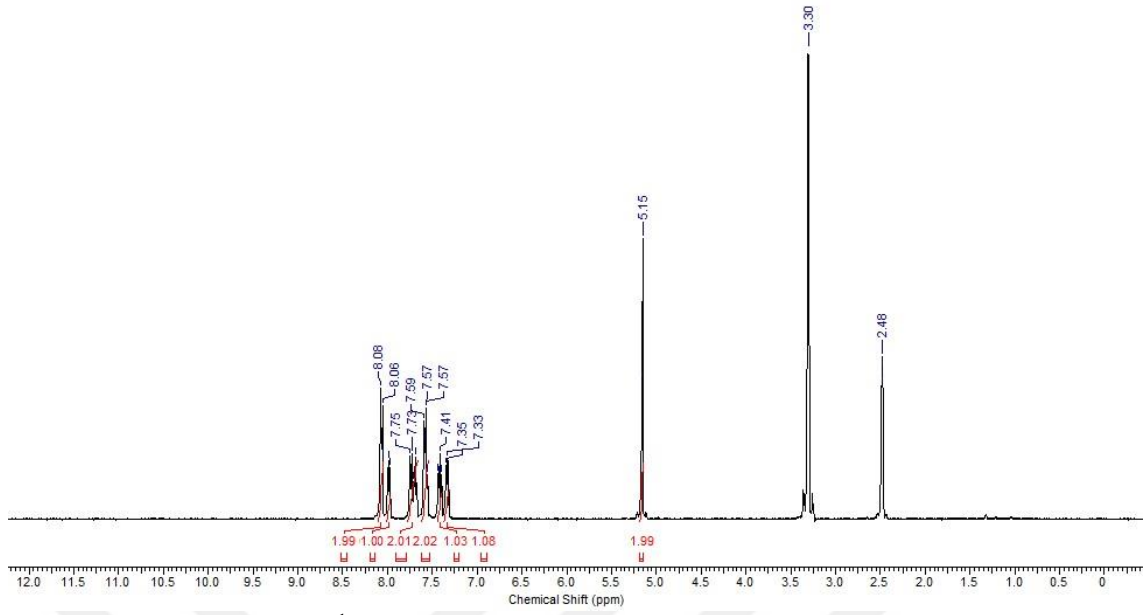
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 41,39 (CH₂), 121,49, 122,28, 124,94, 126,80, 128,90, 129,33, 134,27, 135,20, 135,85, 152,91 (Ar-C), 166,29(C=N), 193,35 (C=O).

MS: 286,04 [M+H]⁺.



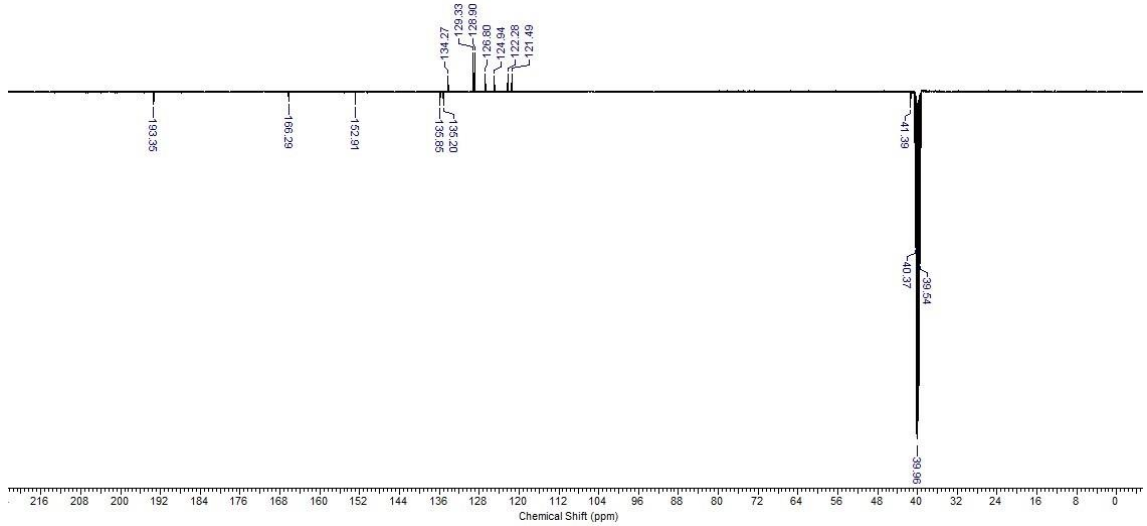
Şekil 102. Bileşik 8a'nın IR spektrumu.

Bileşik 8a'nın IR spekturumu incelendiğinde, 1679 cm⁻¹'de görülen sinyal karbonil pikine ait olduğu görülmektedir. Bunun yanı sıra 1594 cm⁻¹'de benzotiyazol halkasına ait C=N grubuna ait sinyal görülmektedir.



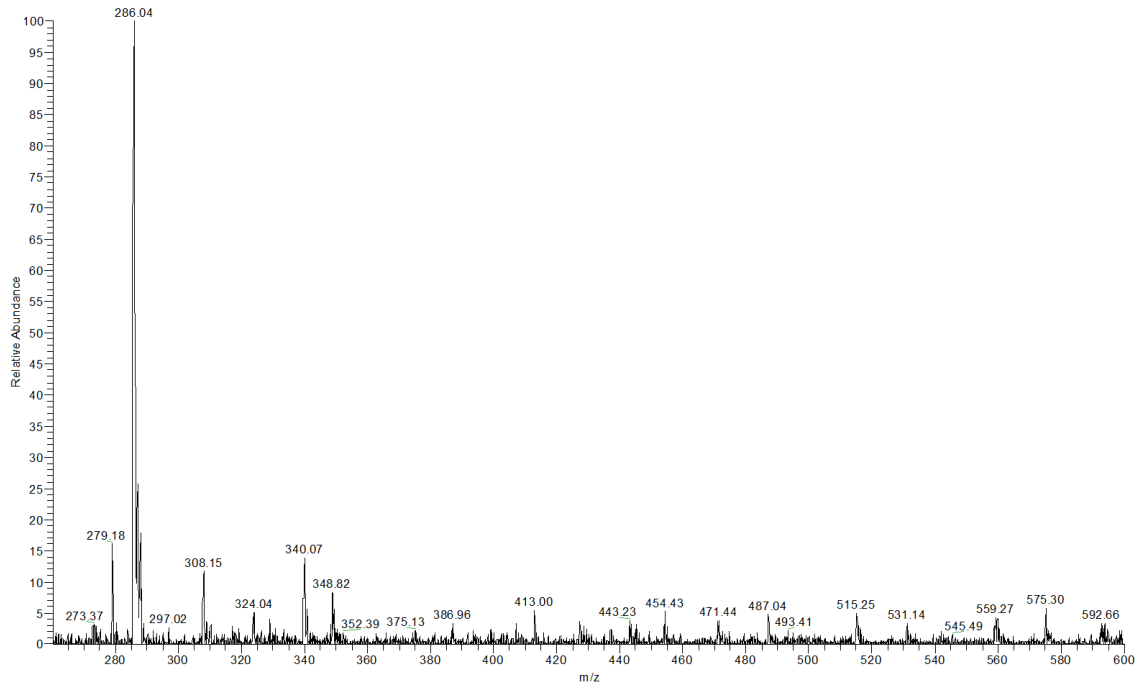
Şekil 103. Bileşik 8a'nın ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).

8a nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 5,15 ppm'de singlet olarak gelen sinyal metilen protonuna ait olduğu görülmektedir. 7,33-8,08 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir.



Şekil 104. Bileşik 8a'nın ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- d_6).

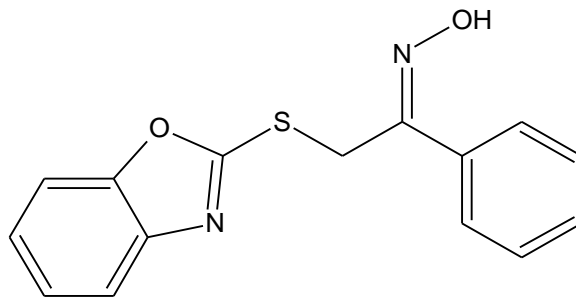
Bileşik 8a'nın ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 41,39 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,49-134,27 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 166,29 ppm'de benzoksazol halkasındaki C=N grubuna, 193,35 ppm'de ise karbonil karbonlarına ait sinyallerdir.



Şekil 105. Bileşik 8a'nın kütle spektrumu.

Bileşik 8a'nın kütle spektrumunda 286,04'de $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 8a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 9a

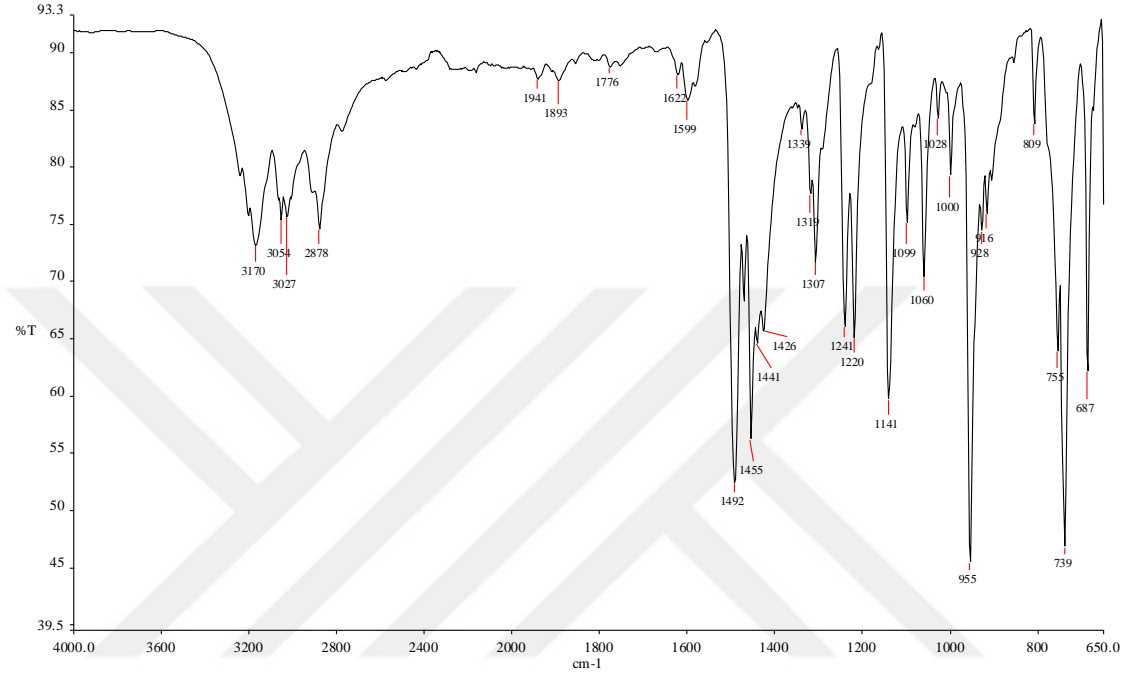


FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3170 (-OH), 3054 (Ar-CH), 2878 (Alif-CH), 1455, 1492 (C=N).

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,66 (s, 2H, CH₂), 7,32 (2H, t, J=8, Aromatik-H), 7,39-7,42 (3H, m, Aromatik-H), 7,61 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,66 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,74 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 12,03 (s, H, OH).

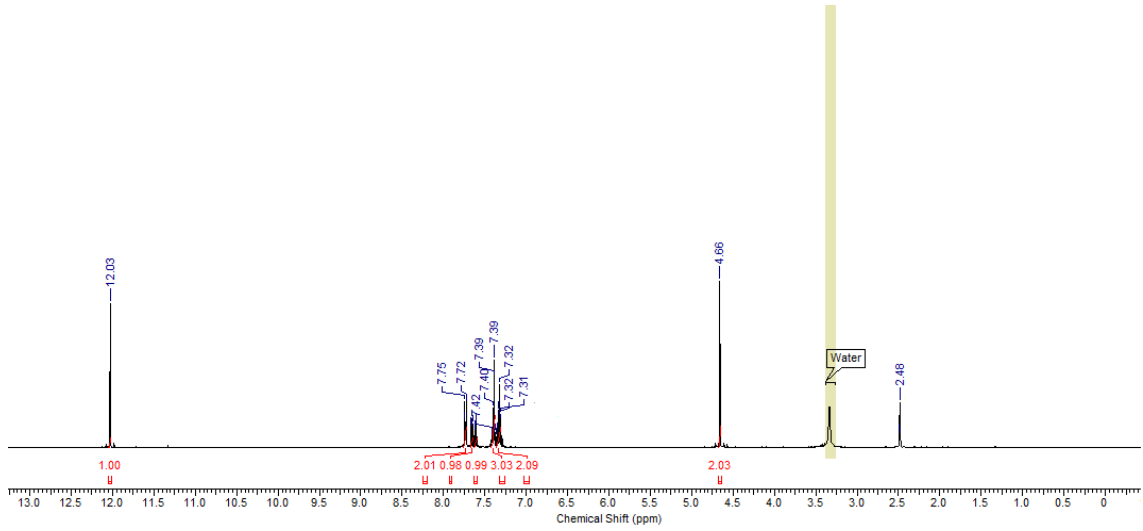
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 25,44 (CH₂), 110,70, 118,81, 124,89, 125,14, 126,37, 129,06, 129,73, 134,61, 141,56, 151,20 (Ar-C), 152,20 (C=N_{oksim}), 164,25 (C=N).

MS: 285,06 [M+H]⁺.



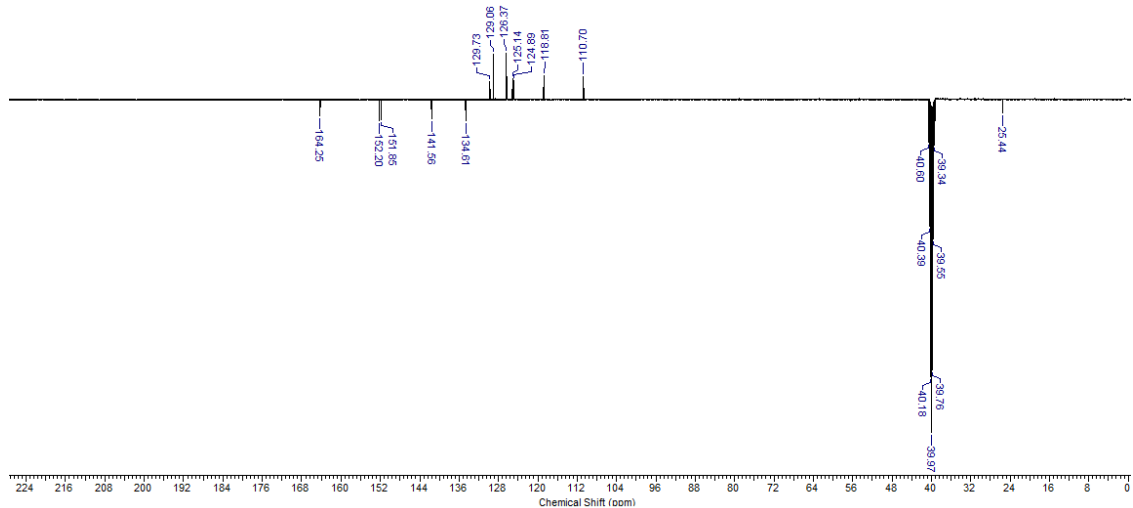
Şekil 106. Bileşik 9a'nın IR spektrumu.

Bileşik 9a'nın IR spektrumu incelendiğinde, 3170 cm⁻¹'de görülen sinyalin –OH grubuna ait olduğu görülmektedir. Bunun dışında karbonil grubu sinyalinin kaybolduğu, 1492 cm⁻¹ ve 1455 cm⁻¹'deki sinyallerin C=N grubuna ait pikler olduğu görülmektedir.



Şekil 107. Bileşik 9a'nın ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

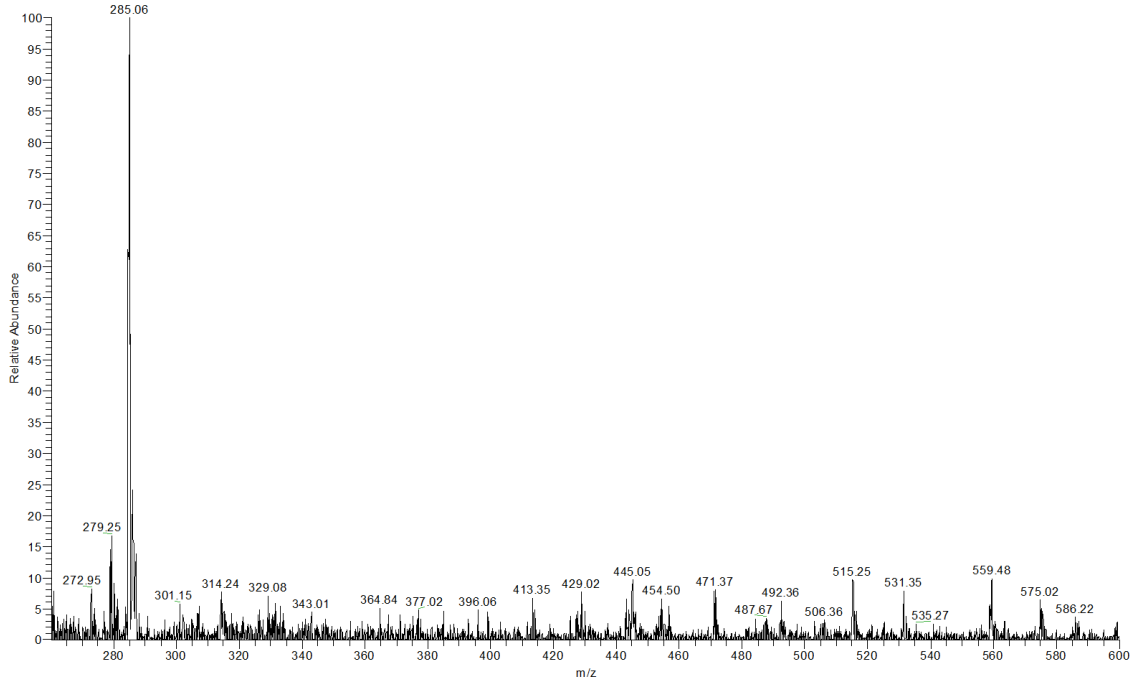
9a nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil grubu $\text{C}=\text{N}$ grubuna dönüşünce metilen protonuna ait sinyal daha yukarı alana kaymıştır. 4,66 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 7,31-7,75 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Ayrıca 12,03 ppm'de gelen sinyal oksim grubunda bulunan $-\text{OH}$ protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 108. Bileşik 9a'nın ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

Bileşik 9a'nın ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonil grubu $\text{C}=\text{N}$ grubuna dönüşünce metilen karbonuna ait sinyal yukarı alana kaymıştır. 25,44 ppm'de

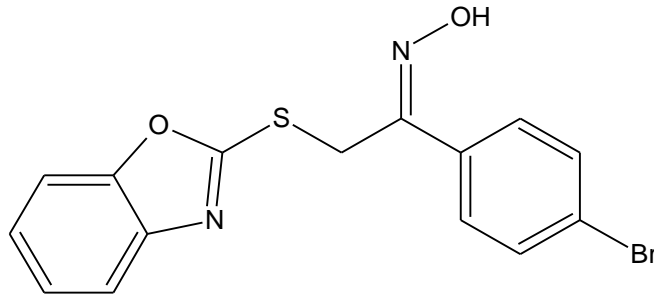
gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 110,70-129,73 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 152,20 ppm ve 164,25 ppm'de C=N karbon sinyallerine aittir.



Şekil 109. Bileşik 9a'nın kütle spektrumu.

Bileşik 9a'nın kütle spektrumunda 285,06'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 9a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 9b

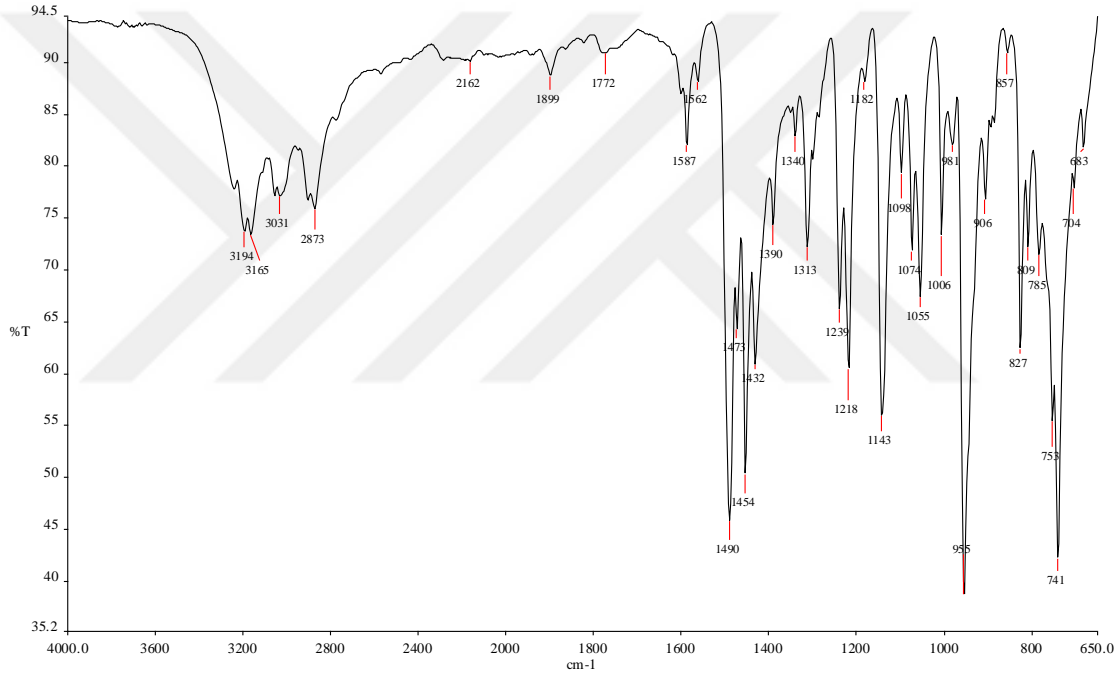


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3194 (-OH), 3165 (Ar-CH), 2873 (Alif-CH), 1490, 1454 (C=N), 741 (C-Br).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 4,63 (s, 2H, CH₂), 7,32 (2H, t, J=8, Aromatik-H), 7,59-7,62 (3H, m, Aromatik-H), 7,65 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,69 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 12,16 (s, H, OH).

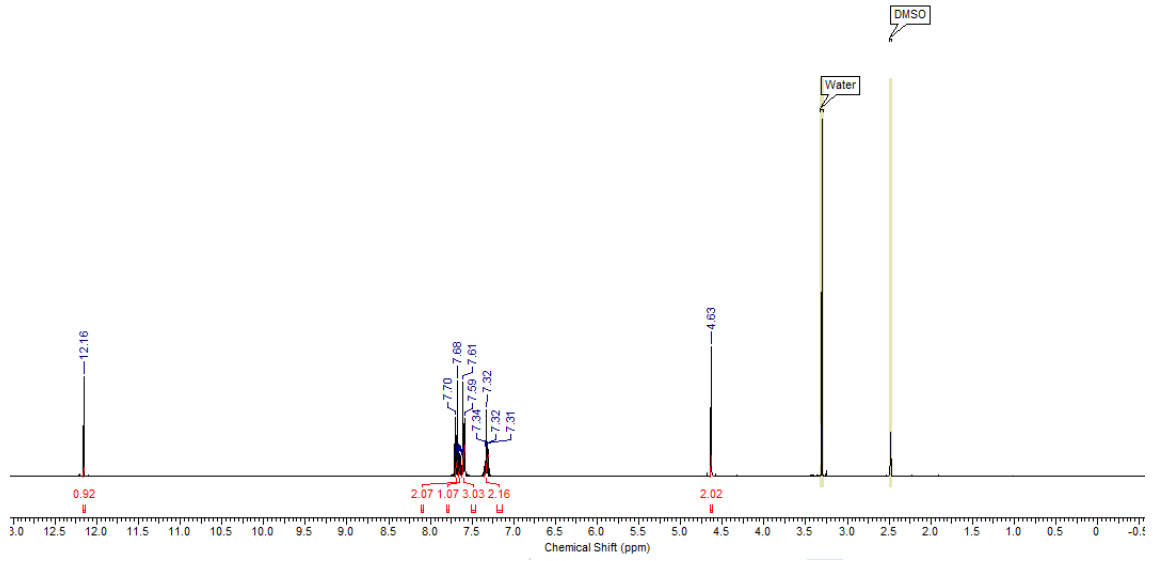
$^{13}\text{C(APT)-NMR}$ Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 25,25 (CH₂), 110,71, 118,85, 123,14, 124,93, 125,15, 128,45, 132,00, 133,85, 141,53, 151,54 (Ar-C), 151,85 (C=N_{oksim}), 164,03 (C=N).

MS: 362,72 [M+H]⁺.



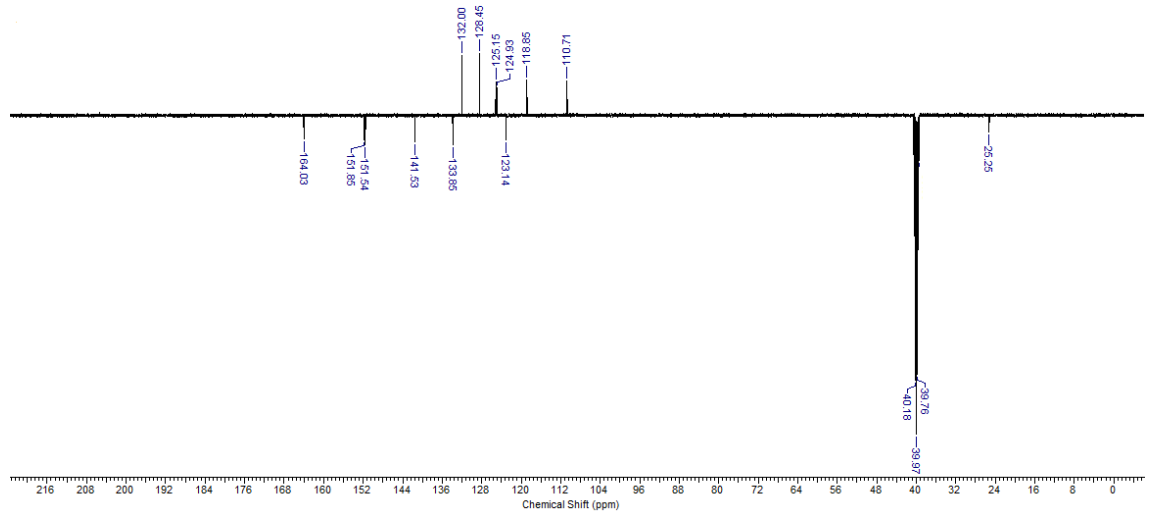
Şekil 110. Bileşik 9b'nin IR spektrumu.

9b nolu bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 3194 cm^{-1} 'de görülen sinyalin -OH grubuna ait olduğu görülmektedir. Spektrumda 1490 cm^{-1} ve 1454 cm^{-1} 'deki sinyaller C=N ait pikler olduğu görülmektedir. Ayrıca C-Br bağına ait sinyal 741 cm^{-1} 'de görülmektedir.



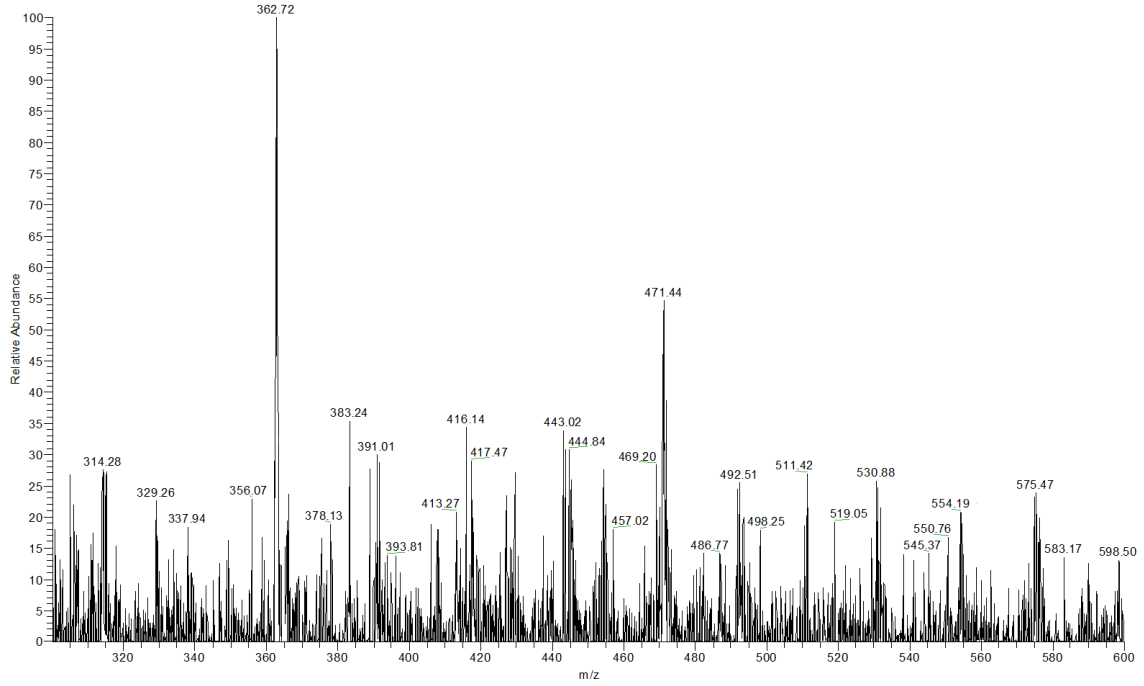
Şekil 111. Bileşik 9b'nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

9b nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 4,63 ppm'de singlet olarak gelen sinyal metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 7,31-7,70 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyallere ait olup 12,03 ppm'de gelen sinyal oksim grubunda bulunan $-\text{OH}$ protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 112. Bileşik 9b'nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

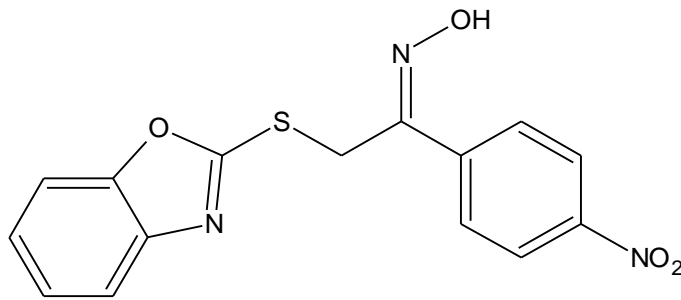
9b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 25,25 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 110,71-132,00 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 151,85 ppm ve 164,03 ppm'de $\text{C}=\text{N}$ karbon sinyallerine aittir.



Şekil 113. Bileşik 9b'nin kütle spektrumu.

Bileşik 9b'nin kütle spektrumunda 362,72'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 9b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 9c

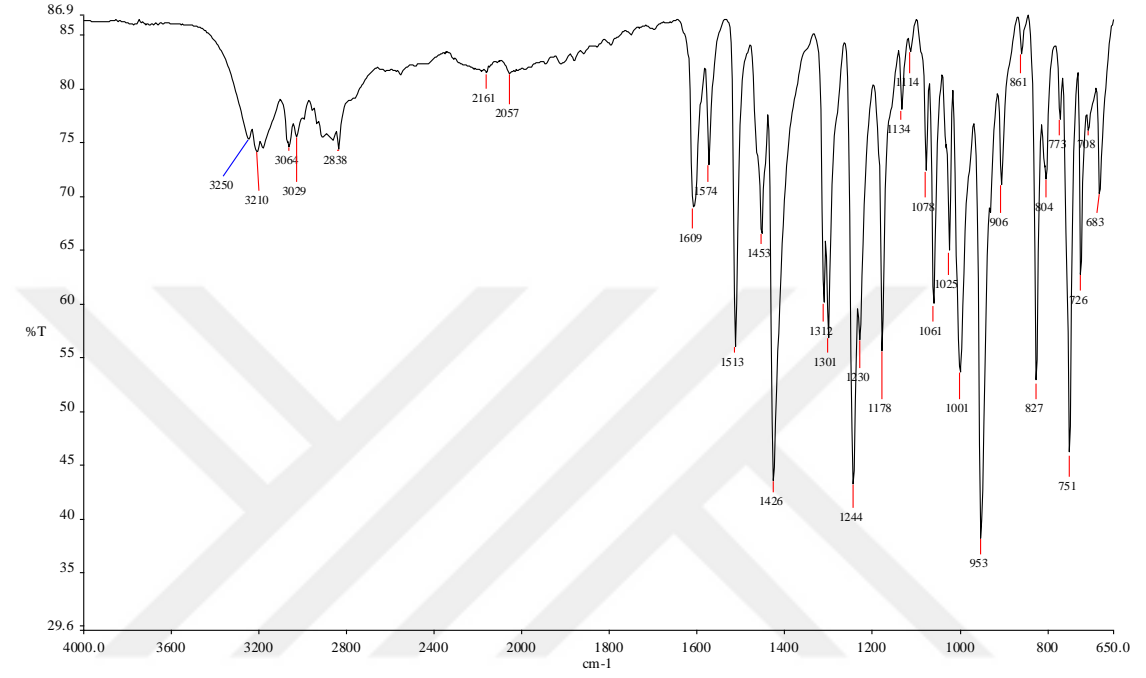


FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3250 (-OH), 3064 (Ar-CH), 2838 (Alif-CH), 1609, 1574 (C=N), 1513, 1426 (NO₂).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,70 (s, 2H, CH₂), 7,36 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,47 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,77 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,98-8,03 (3H, m, Aromatik-H), 8,24 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 12,57 (s, H, OH).

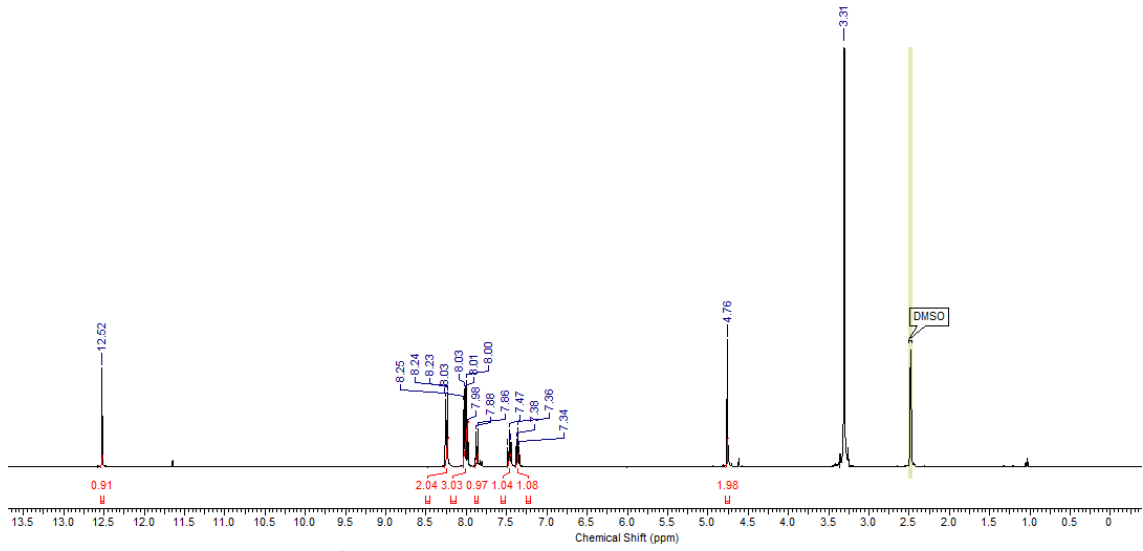
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 25,99 (CH₂), 121,71, 122,34, 124,15, 125,15, 126,91, 127,69, 135,39, 141,08, 148,01, 151,43 (Ar-C), 152,77 (C=N_{oksim}), 165,85 (C=N).

MS: 330,99 [M+H]⁺.



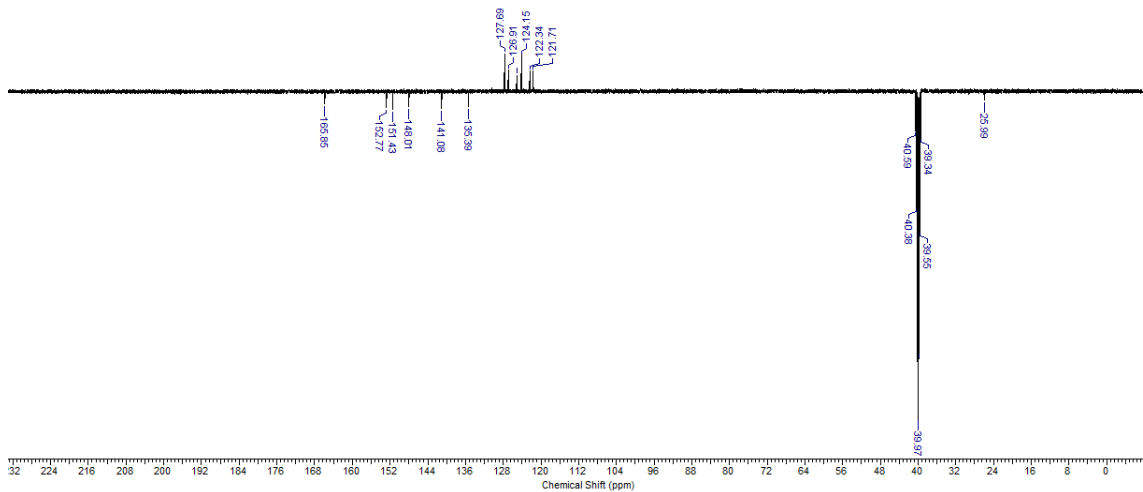
Şekil 114. Bileşik 9c'nin IR spektrumu.

Bileşik 9c'nin IR spektrumu incelendiğinde, 7c nolu bileşikteki karbonil pikinin 9c nolu bileşikte kaybolduğu görülmektedir. 3250 cm^{-1} 'de görülen sinyalin -OH grubuna ait olduğu görülmektedir. Spektrumda C=N grubuna ait 1513 cm^{-1} ve 1574 cm^{-1} 'de sinyaller geldiği görülmektedir. Ayrıca 1426 cm^{-1} 'deki pik -NO₂ grubuna ait olduğu bilinmektedir.



Şekil 115. Bileşik 9c'nin ^1H -NMR spektrumu (DMSO- d_6).

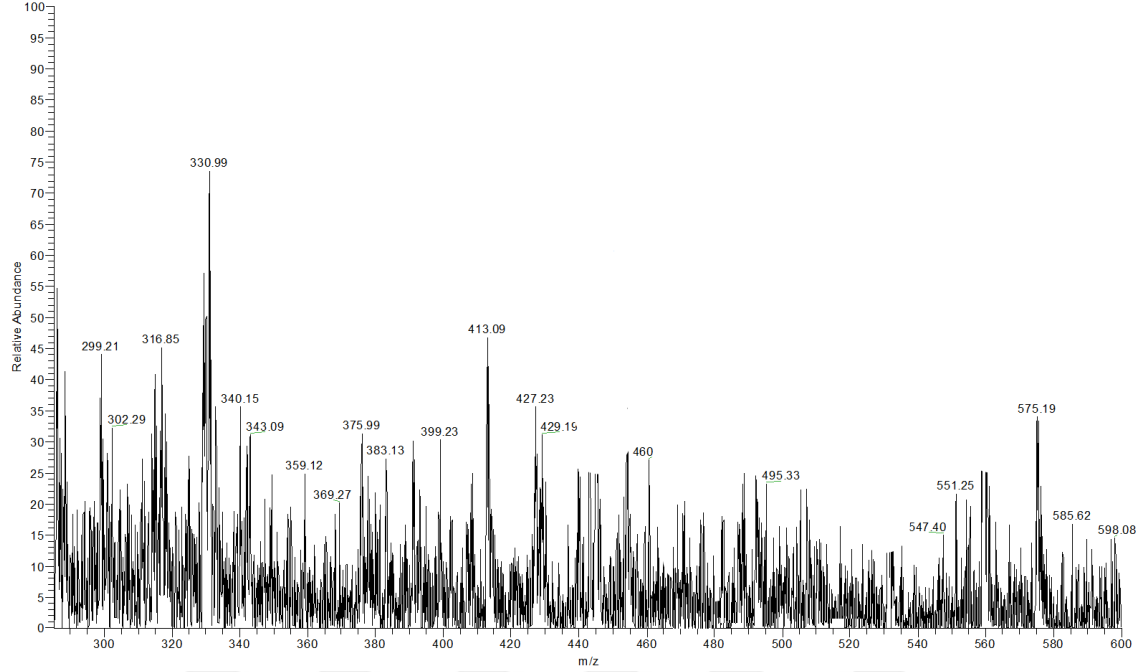
9c nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 4,76 ppm'de singlet olarak gelen sinyalin metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 9c nolu bileşikteki metilen protonunun, 7c nolu bileşikteki metilen proton sinyaline göre daha yukarı alana kaydığı görülmektedir. 7,34-8,25 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Ayrıca 12,52 ppm'de gelen sinyal oksim grubunda bulunan -OH protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 116. Bileşik 9c'nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- d_6).

9c nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 25,99 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,71-127,69 ppm arasında olan

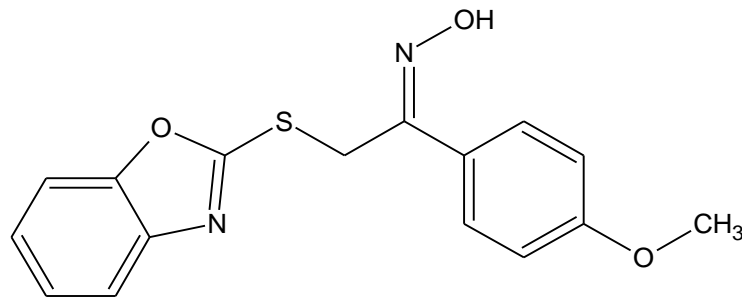
sinyaller aromatik karbonlara ait olup 152,77 ppm ve 165,85 ppm'de C=N karbon sinyallerine aittir. Ayrıca 7c'de bulunan karbonil karbonu sinyali de kaybolmuştur.



Şekil 117. Bileşik 9c'nin kütle spektrumu.

Bileşik 9c'nin kütle spektrumunda 330,99'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 9c'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 9d

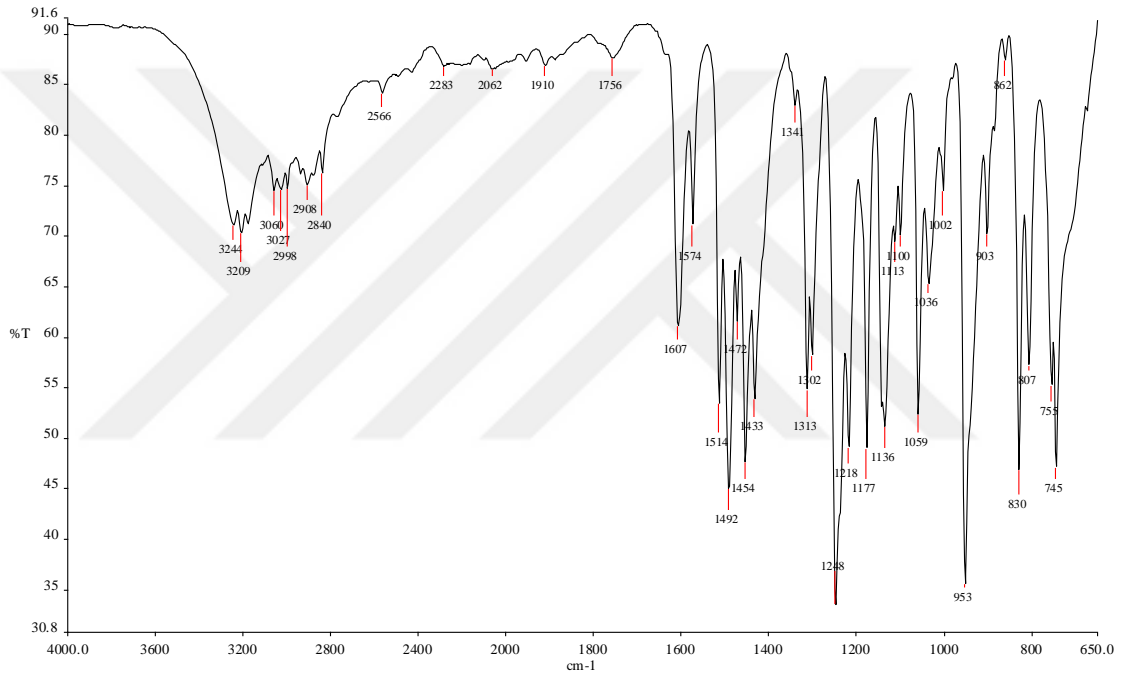


FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3244 (-OH), 3027 (Ar-CH), 2998 (Alif-CH), 1514, 1492 (C=N).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 3,30 (s, 3H, CH₃), 4,90 (s, 2H, CH₂), 4,99 (s, 2H, CH₂), 6,94 (1H, t, J=4, Aromatik-H), 6,97 (1H, t, J=4, Aromatik-H), 7,33 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 7,62 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,65-7,69 (3H, m, Aromatik-H), 11,80 (s, H, OH).

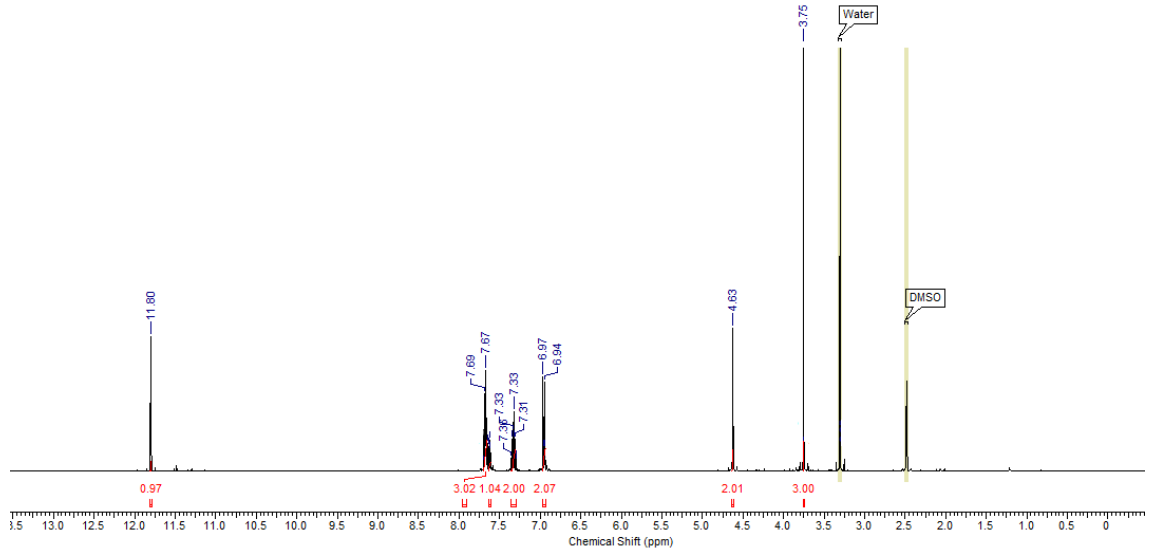
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 25,37 (CH₂), 55,66 (O-CH₃), 110,71, 114,49, 118,81, 124,87, 125,13, 126,91, 127,78, 141,57, 151,74, 151,86 (Ar-C), 160,59 (C=N_{oksim}), 164,38 (C=N).

MS: 314,82 [M+H]⁺.



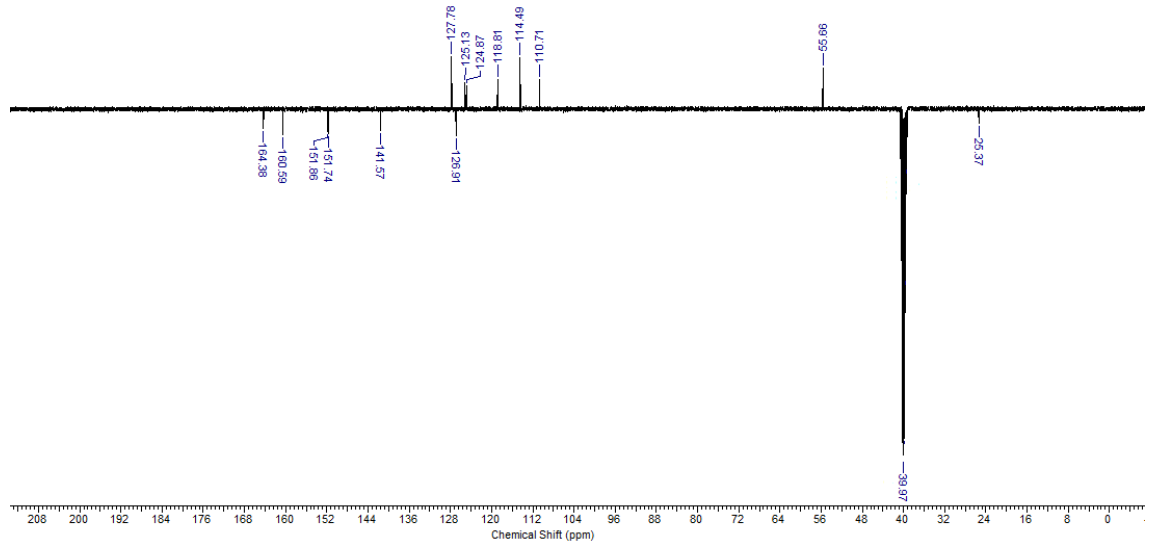
Şekil 118. Bileşik 9d'nin IR spektrumu.

9d nolu bileşiğin IR spektrumu incelendiğinde, 3244 cm⁻¹'de gelen sinyalin –OH grubuna ait olduğu görülmektedir. Spektrumda 1514 cm⁻¹ ve 1492 cm⁻¹'deki sinyaller C=N grubuna ait pikler olduğu görülmektedir.



Şekil 119. Bileşik 9d'nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

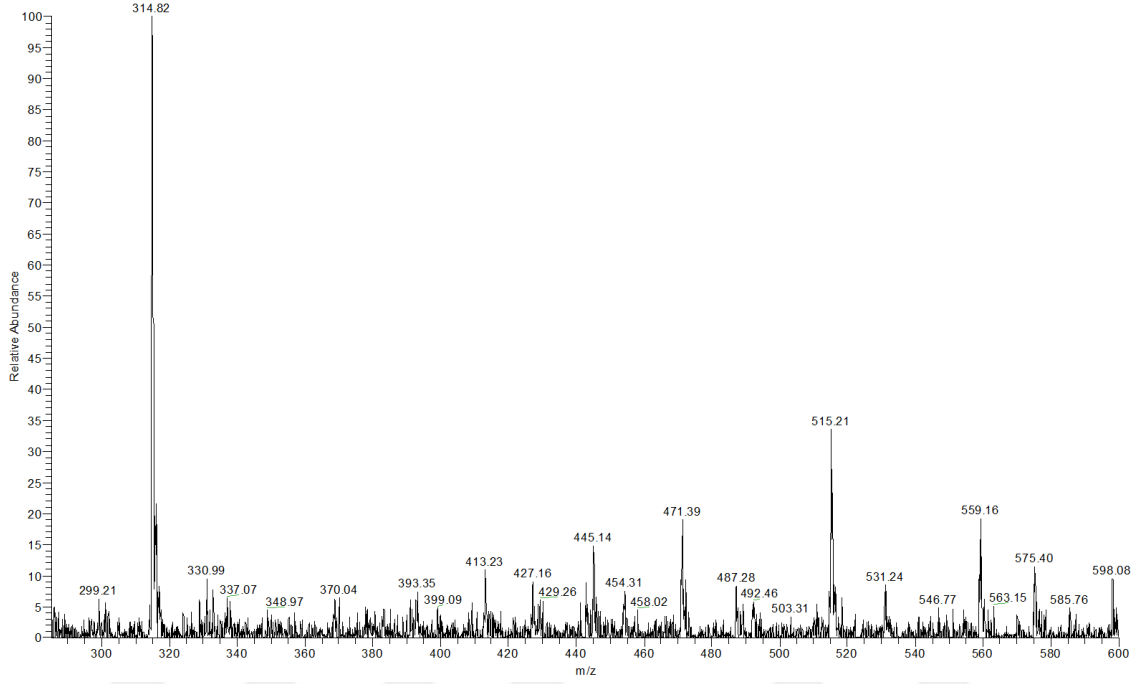
9d nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 3,75 ppm' de singlet olarak gelen sinyal $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup 4,63 ppm'de singlet olarak gelen sinyal metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 6,94-7,69 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Bunun yanı sıra 11,80 ppm'de gelen sinyal oksim grubunda bulunan $-\text{OH}$ protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 120. Bileşik 9d'nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

Bileşik 9d'nin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 25,37 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olup 55,66 ppm' de gelen sinyalin aromatik halkadaki

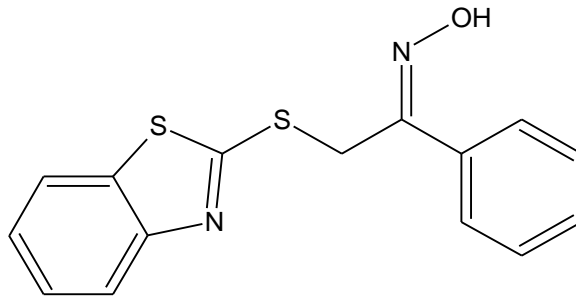
metoksi grubuna ait karbona ait olduğu görülmektedir. 110,71-127,78 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 160,59 ppm ve 164,38 ppm’de C=N karbon sinyallerine aittir.



Şekil 121. Bileşik 9d'nin kütle spektrumu.

Bileşik 9d'nin kütle spektrumunda 314,82'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 9d'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 10a

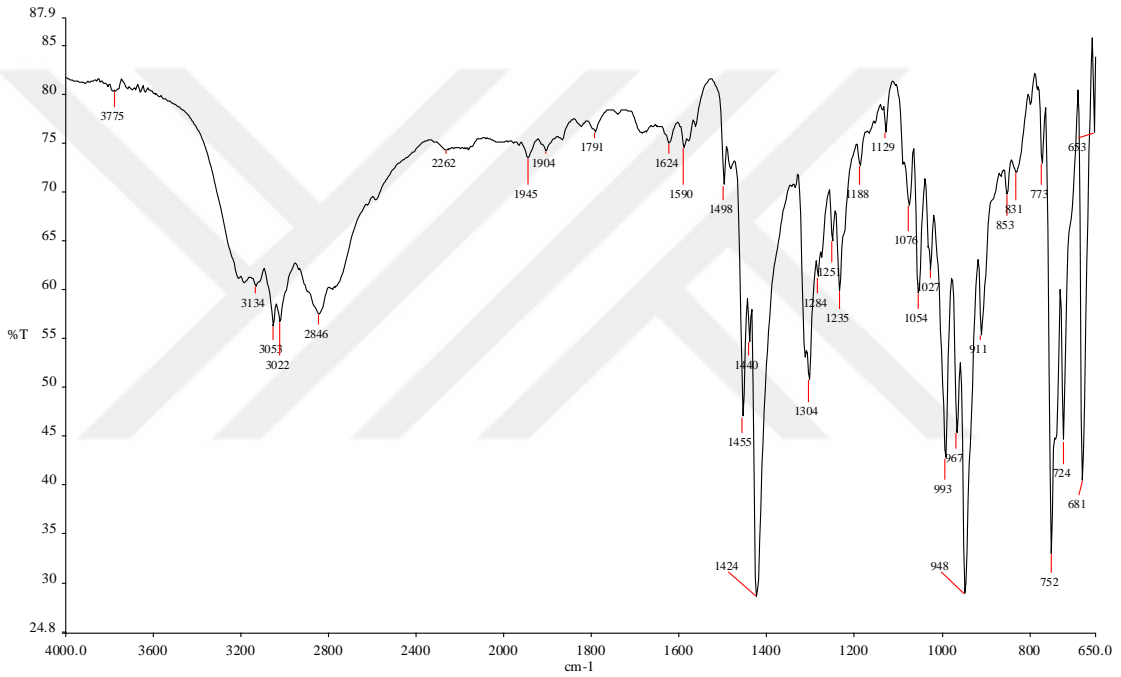


FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3134 (-OH), 3053 (Ar-CH), 2846 (Alif-CH), 1455, 1440 (C=N).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,72 (s, 2H, CH₂), 7,34-7,41 (4H, m, Aromatik-H), 7,47 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,73 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 7,87 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,99 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 11,98 (s, H, OH).

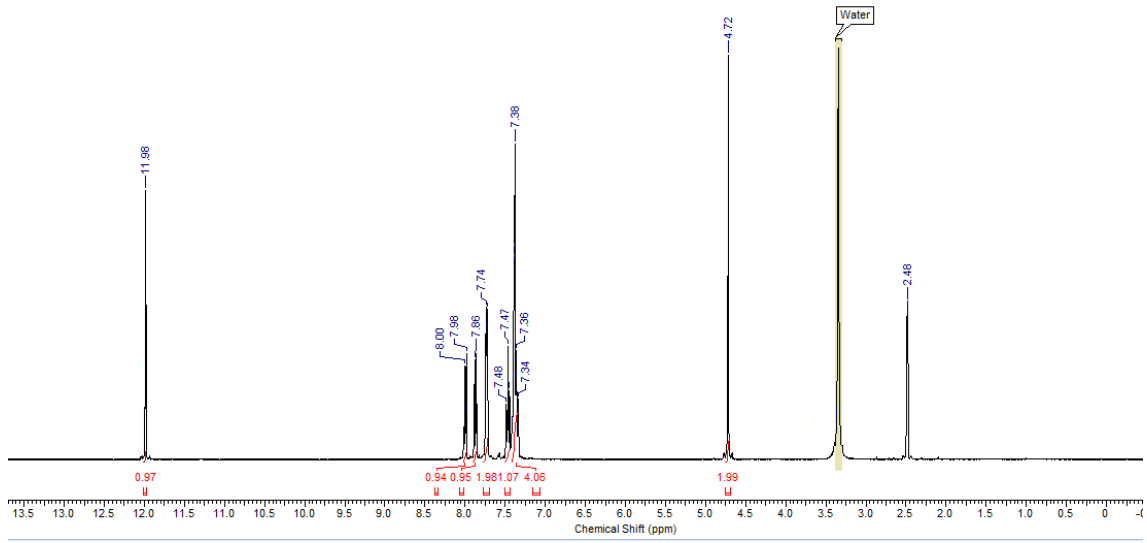
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 26,13 (CH₂), 121,63, 122,32, 125,06, 126,41, 129,01, 129,66, 134,78, 135,31, 152,18 (Ar-C), 152,85 (C=N_{oksim}), 166,40 (C=N).

MS: 300,89 [M+H]⁺.



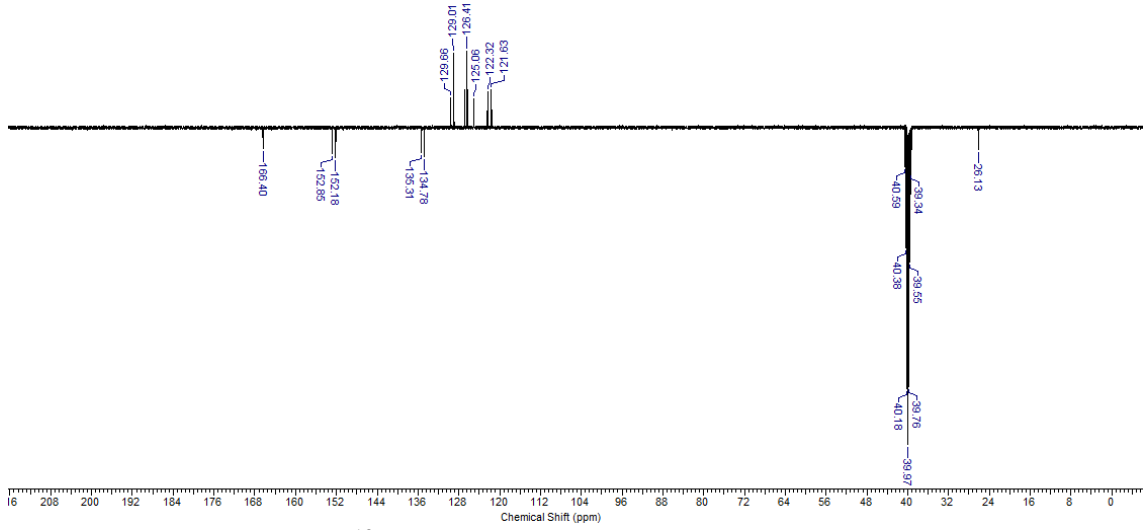
Şekil 122. Bileşik 10a'nın IR spektrumu.

Bileşik 10a'nın IR spektrumu incelendiğinde, 8a nolu bileşikteki karbonil pikinin 10a nolu bileşikte kaybolduğu görülmektedir. Spektrumda 3134 cm⁻¹' de görülen sinyalin –OH grubuna ait olduğu görülmektedir. 1455 cm⁻¹ ve 1440 cm⁻¹' deki sinyallerin C=N grubuna ait pikler olduğu görülmektedir.



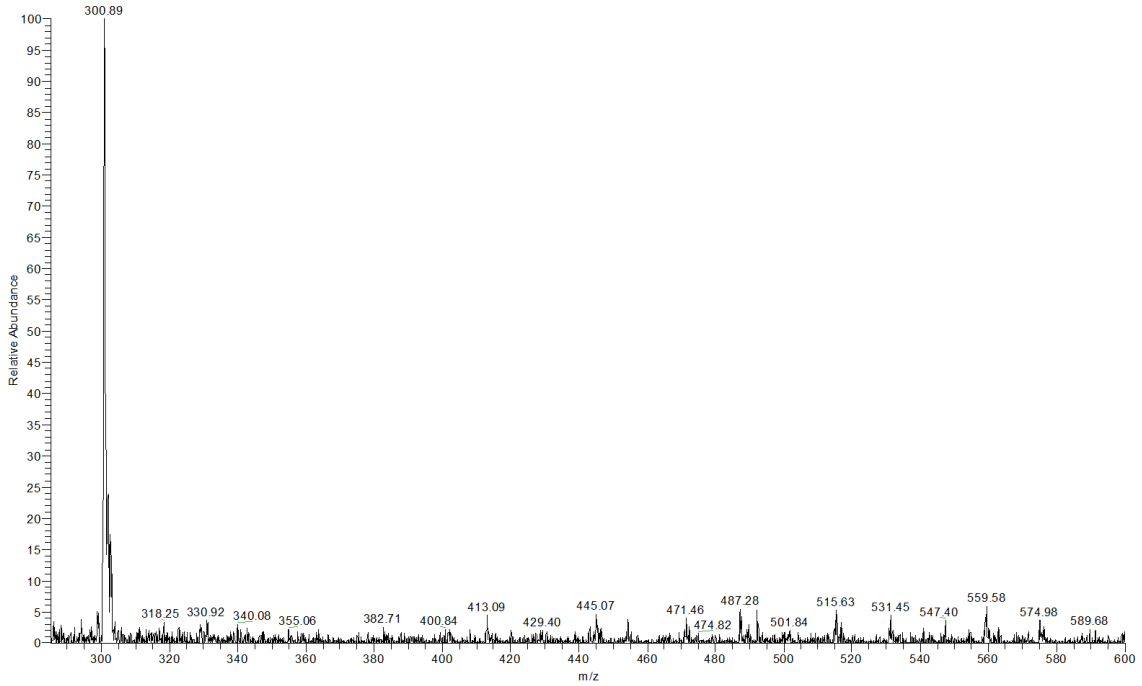
Şekil 123. Bileşik 10a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

Bileşik 10a'nın $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, 4,72 ppm'de singlet olarak gelen sinyal metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 8a nolu bileşikteki metilen protonunun, 10a nolu bileşikteki metilen proton sinyaline göre daha yukarı alana kaydığı görülmektedir. Metilen sinyalleri 8a nolu bileşiğe göre daha yukarı alanda geldiği görülmektedir. 7,34-8,00 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Ayrıca 11,98 ppm'de gelen sinyal oksim grubunda bulunan $-\text{OH}$ protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 124. Bileşik 10a'nın ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO-d₆).

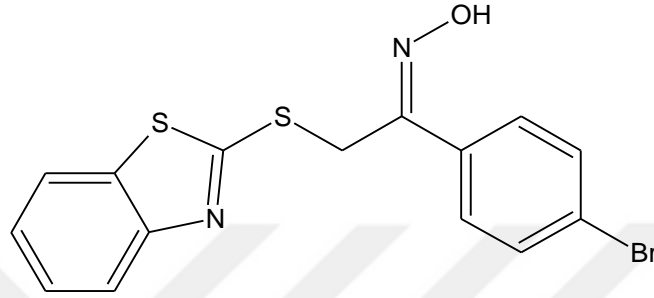
Bileşik 10a'nın ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 26,13 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,63-129,66 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 152,85 ppm ve 166,40 ppm'de C=N karbon sinyallerine aittir. Ayrıca 8a nolu bileşikte bulunan karbonil karbonu sinyali de kaybolmuştur.



Şekil 125. Bileşik 10a'nın kütle spektrumu.

Bileşik 10'nin kütle spektrumunda 300,89'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 10a'nın beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 10b

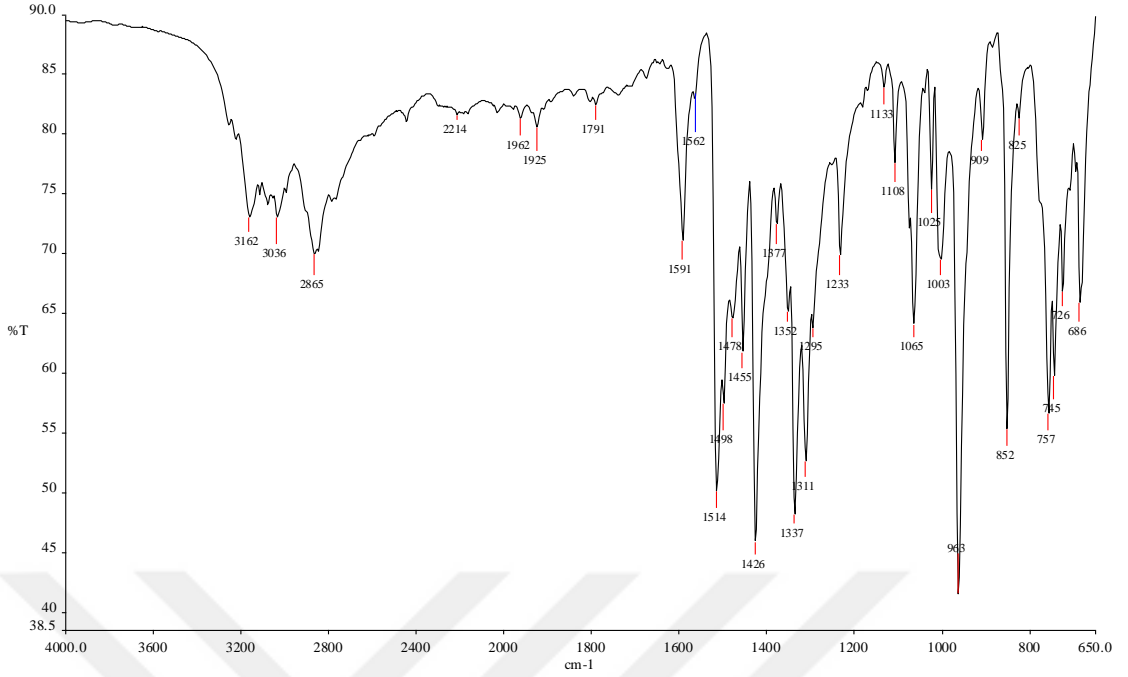


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3162 (-OH), 3036 (Ar-CH), 2865 (Alif-CH), 1591, 1514 (C=N).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,76 (s, 2H, CH₂), 7,36 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,46 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,87 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 8,03-7,98 (3H, m, Aromatik-H), 8,24 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 12,52 (s, H, OH).

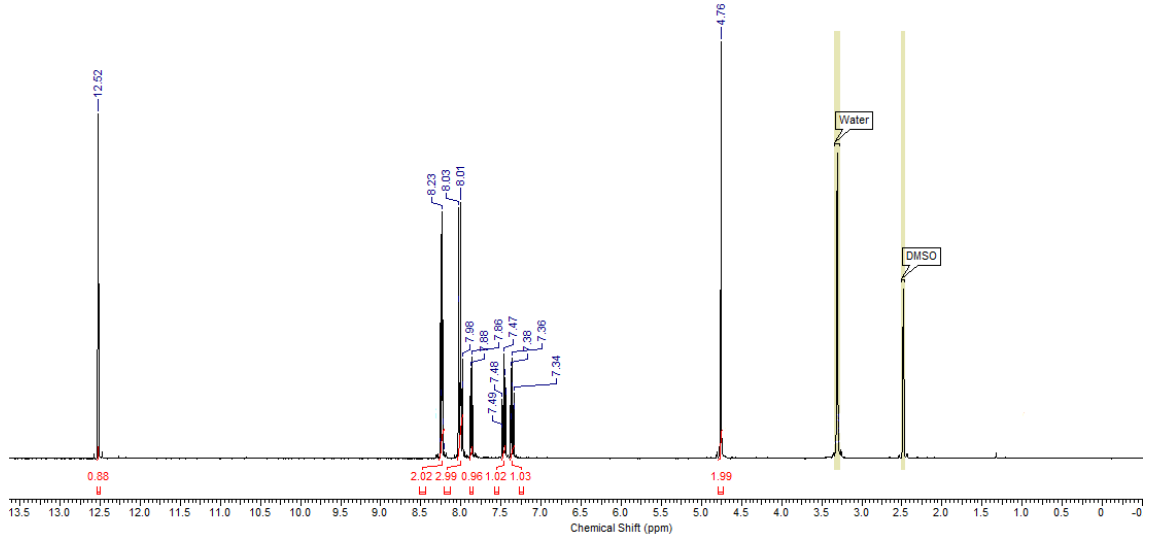
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 25,99 (CH₂), 121,71, 122,34, 124,15, 125,15, 126,90, 127,69, 135,39, 141,08, 148,01, 151,43 (Ar-C), 152,77 (C=N_{oksim}), 165,85 (C=N).

MS: 379,29 $[M+H]^+$.



Şekil 126. Bileşik 10b'nin IR spektrumu.

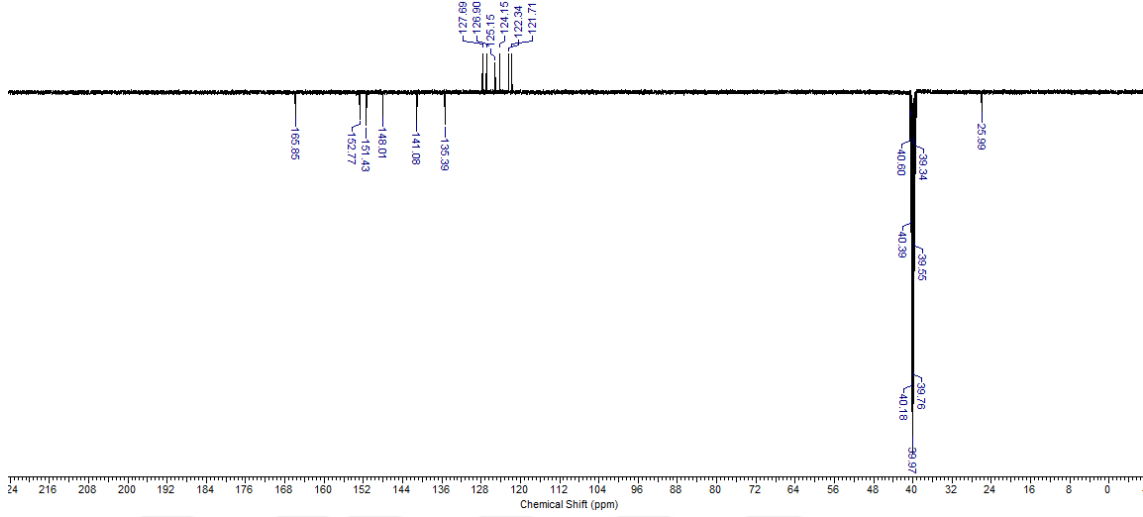
10b nolu bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 3162 cm^{-1} 'de görülen sinyalin -OH grubuna ait olup 1591 cm^{-1} ve 1562 cm^{-1} 'deki sinyaller $\text{C}=\text{N}$ ait pikler olduğu görülmektedir. Ayrıca spektrumda C-Br bağına ait sinyal 757 cm^{-1} 'de görülmektedir.



Şekil 127. Bileşik 10b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

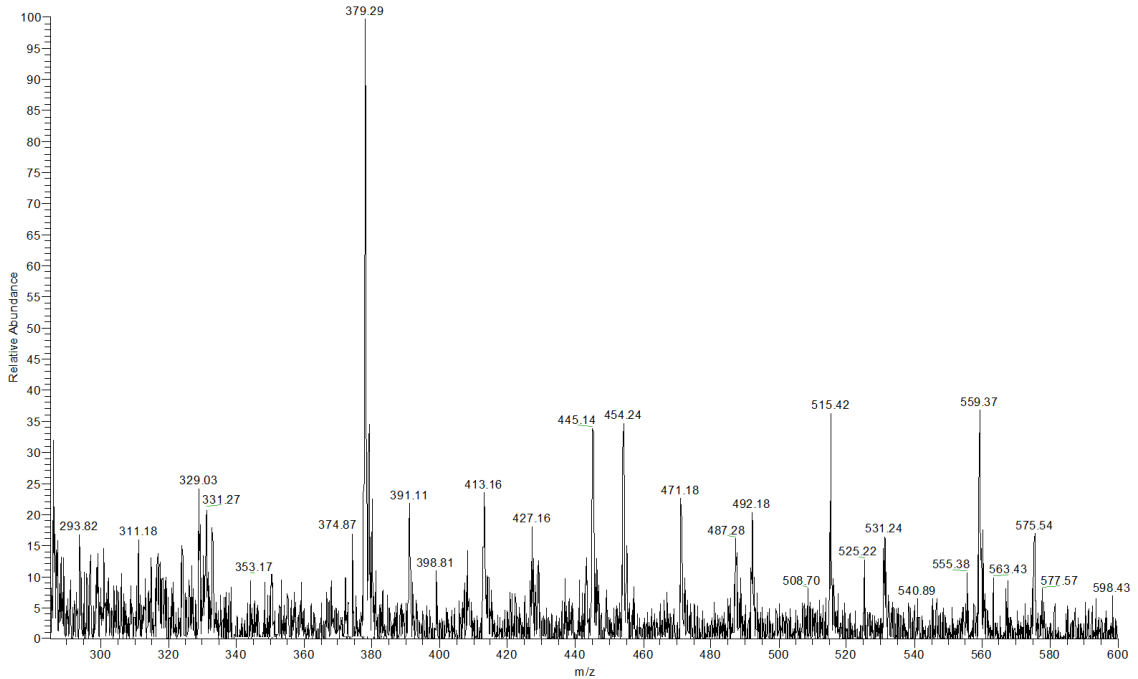
Bileşik 10b'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, $4,76\text{ ppm}$ 'de singlet olarak gelen sinyal metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. $7,34\text{-}8,23\text{ ppm}$ aralığında

beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Bunun yanı sıra 12,52 ppm’de gelen sinyal oksim grubunda bulunan –OH protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 128. Bileşik 10b’nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (DMSO- d_6).

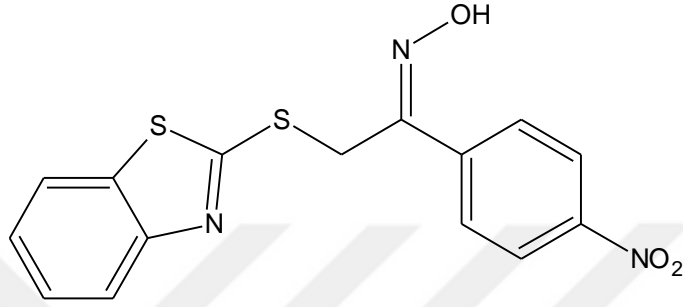
10b nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 25,99 ppm’de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,71-127,69 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 152,77 ppm ve 165,85 ppm’de C=N karbon sinyallerine aittir.



Şekil 129. Bileşik 10b’nin kütle spektrumu.

Bileşik 10b'nin kütle spektrumunda 379,29'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 10b'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 10c

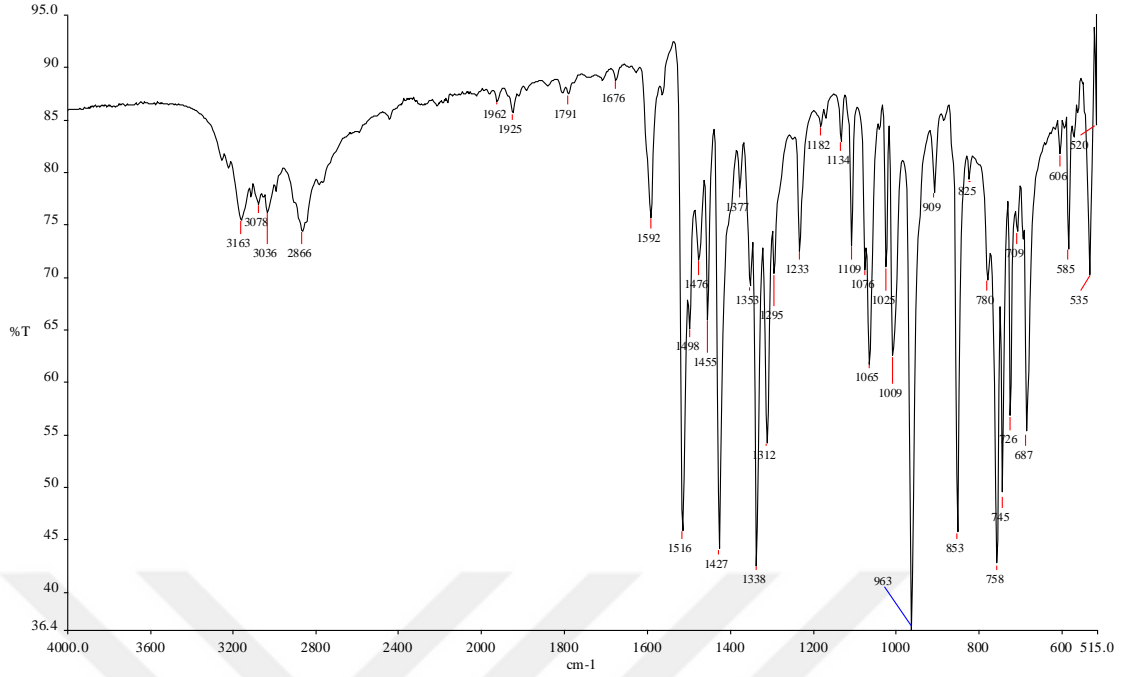


FTIR $\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$: 3163 (-OH), 3078 (Ar-CH), 2866 (Alif-CH), 1592, 1516 (C=N), 1427, 1337 (NO₂).

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 4,76 (s, 2H, CH₂), 7,36 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,46 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,87 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 7,97-8,03 (3H, m, Aromatik-H), 8,24 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 12,54 (s, H, OH).

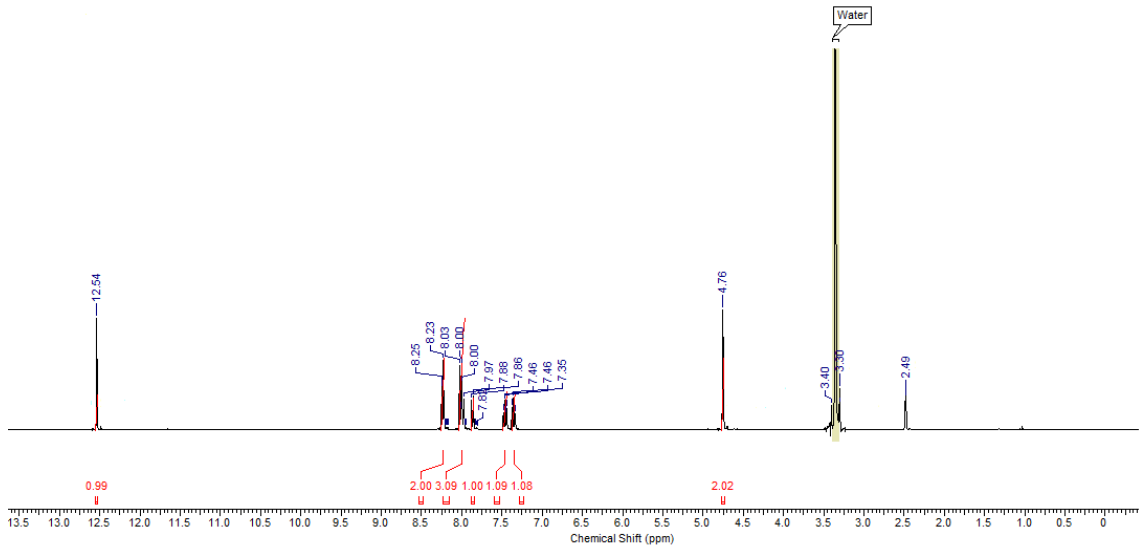
¹³C(APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO-*d*₆) δ ppm: 25,99 (CH₂), 121,71, 122,32, 124,14, 125,15, 126,90, 127,68, 135,38, 141,08, 148,00, 151,43 (Ar-C), 151,85 (C=N_{oksim}), 165,85 (C=N).

MS: 345,93 $[M+H]^+$.



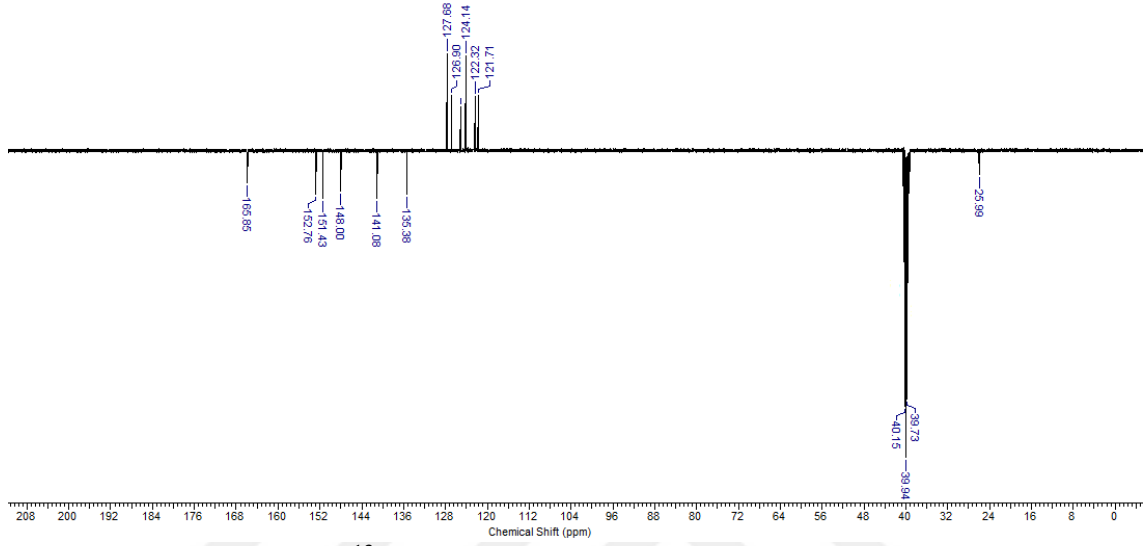
Şekil 130. Bileşik 10c'nin IR spektrumu.

Bileşik 10c'nin IR spektrumu incelendiğinde, 3162 cm^{-1} 'de görülen sinyalin -OH grubuna ait olup 1592 cm^{-1} ve 1516 cm^{-1} 'deki sinyaller C=N ait pikler olduğu görülmektedir. Spektrumda 1427 cm^{-1} ve 1337 cm^{-1} ' deki pikler -NO_2 grubuna ait olduğu görülmektedir.



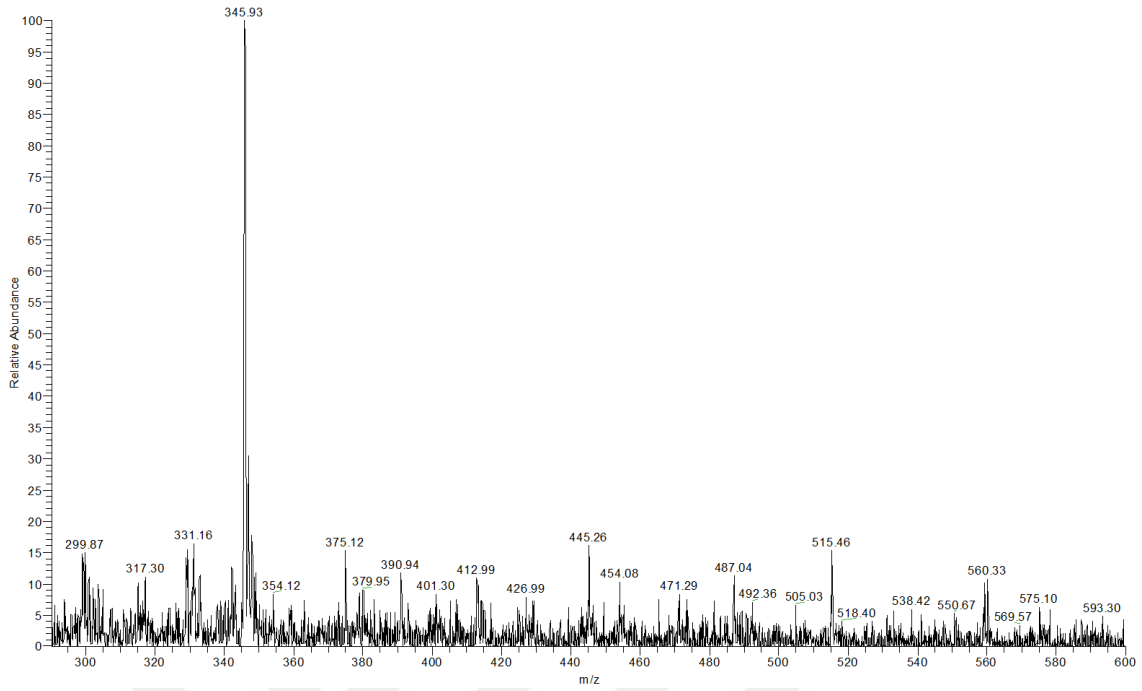
Şekil 131. Bileşik 10c'nin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

10c nolu bileşimin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 4,76 ppm'de singlet olarak gelen metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 7,35-8,25 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Ayrıca 12,54 ppm'de gelen sinyal oksim grubunda bulunan $-\text{OH}$ protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 132. Bileşik 10c'nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO}-d_6$).

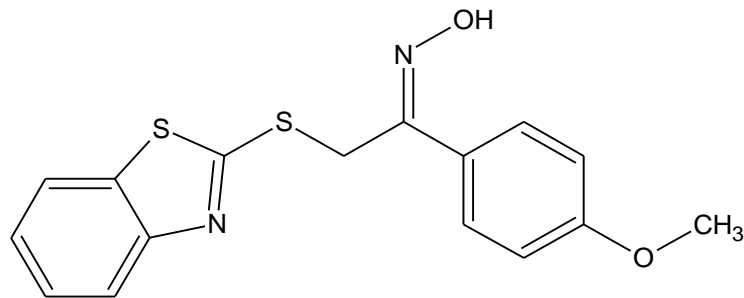
10c nolu bileşimin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 25,99 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olduğu görülmektedir. 121,71-127,68 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 152,76 ppm ve 165,85 ppm'de C=N karbon sinyallerine aittir.



Şekil 133. Bileşik 10c'nin kütle spektrumu.

Bileşik 10c'nin kütle spektrumunda 345,93'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 10c'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

Bileşik 10d

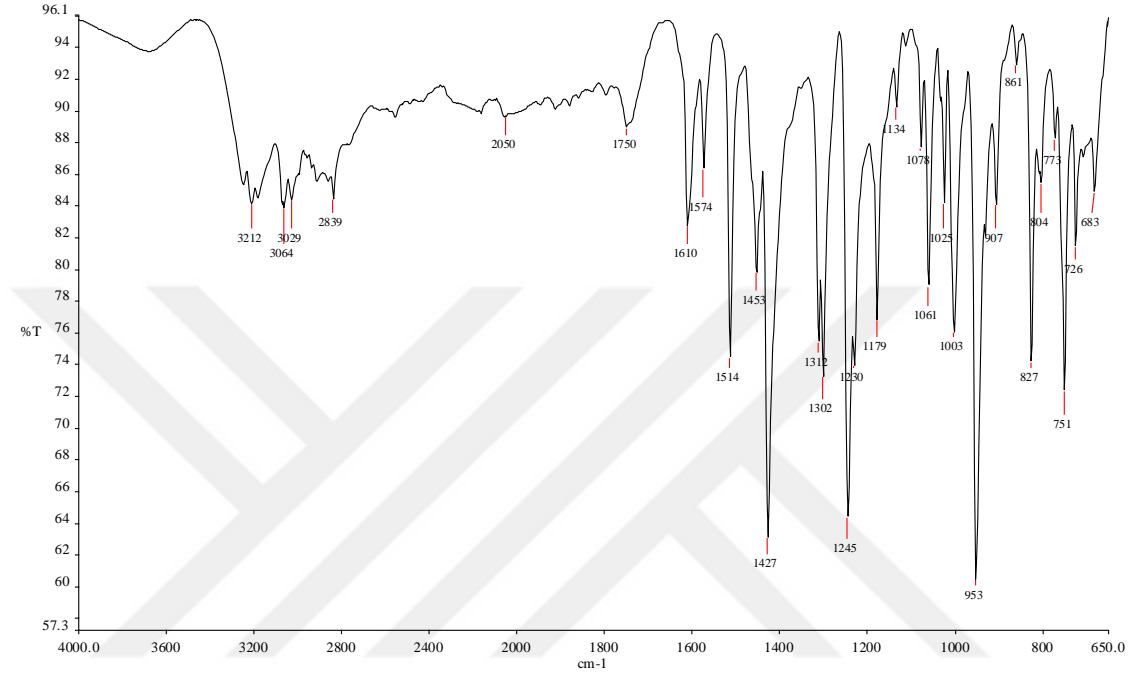


FTIR ν_{max}/cm^{-1} : 3212 (-OH), 3064 (Ar-CH), 2839 (Alif-CH), 1610, 1574 (C=N).

1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 3,75 (s, 3H, CH₃), 4,69 (s, 2H, CH₂), 6,94 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 7,36 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,47 (1H, t, J=8, Aromatik-H), 7,67 (2H, d, J=8, Aromatik-H), 7,88 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 8,00 (1H, d, J=8, Aromatik-H), 11,75 (s, H, OH).

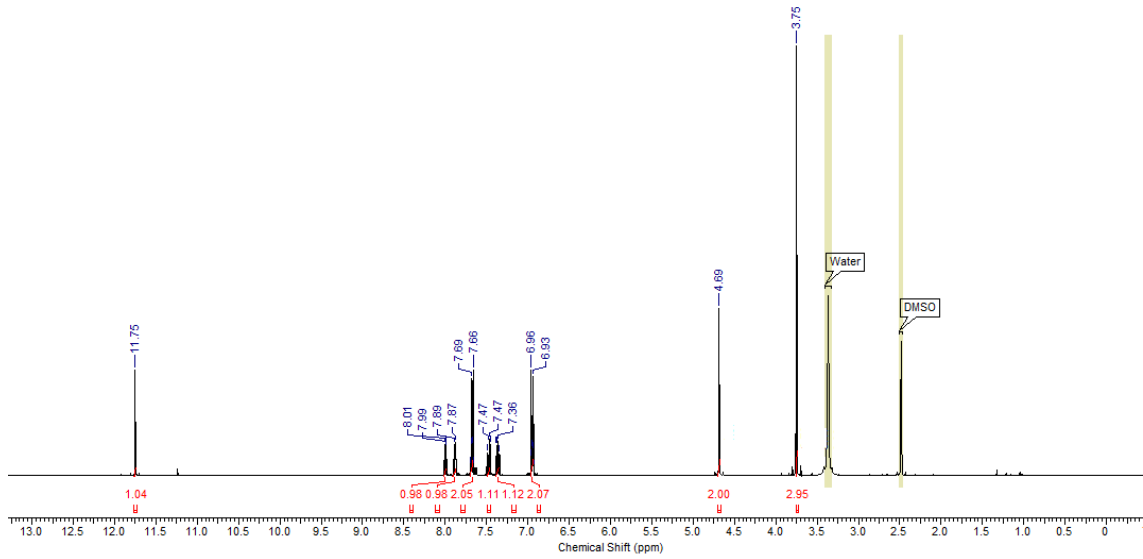
^{13}C (APT)-NMR Spektrumu (100 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 26,05 (CH₂), 55,65 (CH₃), 114,44, 121,63, 122,32, 125,05, 126,88, 127,10, 127,81, 135,29, 151,69, 152,86 (Ar-C), 160,53 (C=N_{oksim}), 166,54 (C=N).

MS: 330,94 [M+H]⁺.



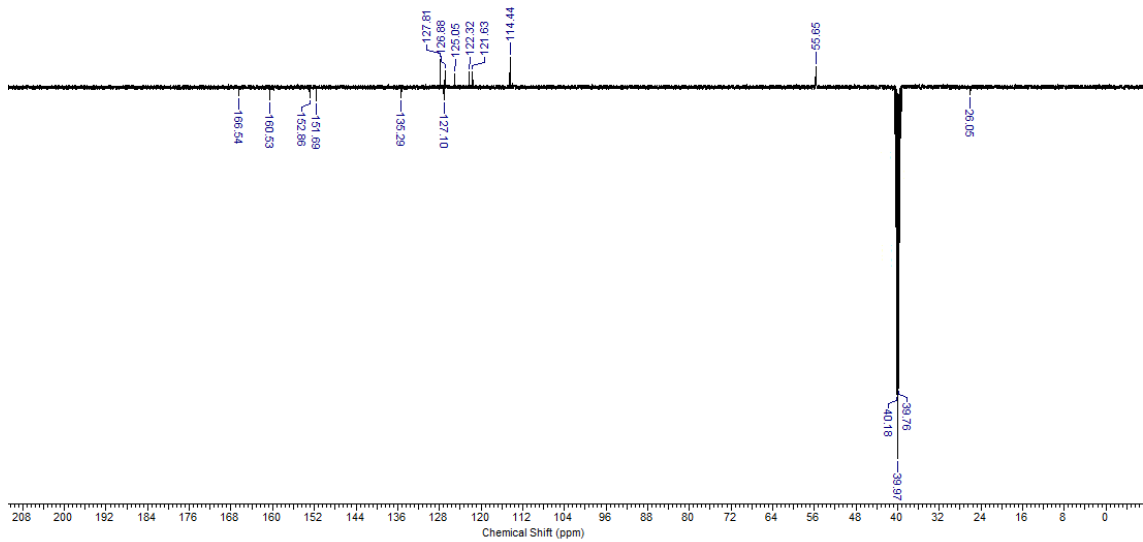
Şekil 134. Bileşik 10d'nin IR spektrumu.

10d nolu bileşiğin spektrumu incelendiğinde, 3212 cm⁻¹'de gelen sinyalin –OH grubuna ait olduğu görülmektedir. Spektrumda 1610 cm⁻¹ ve 1574 cm⁻¹'deki sinyaller C=N grubuna ait pikler olduğu görülmektedir.



Şekil 135. Bileşik 10d'nin ^1H -NMR spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

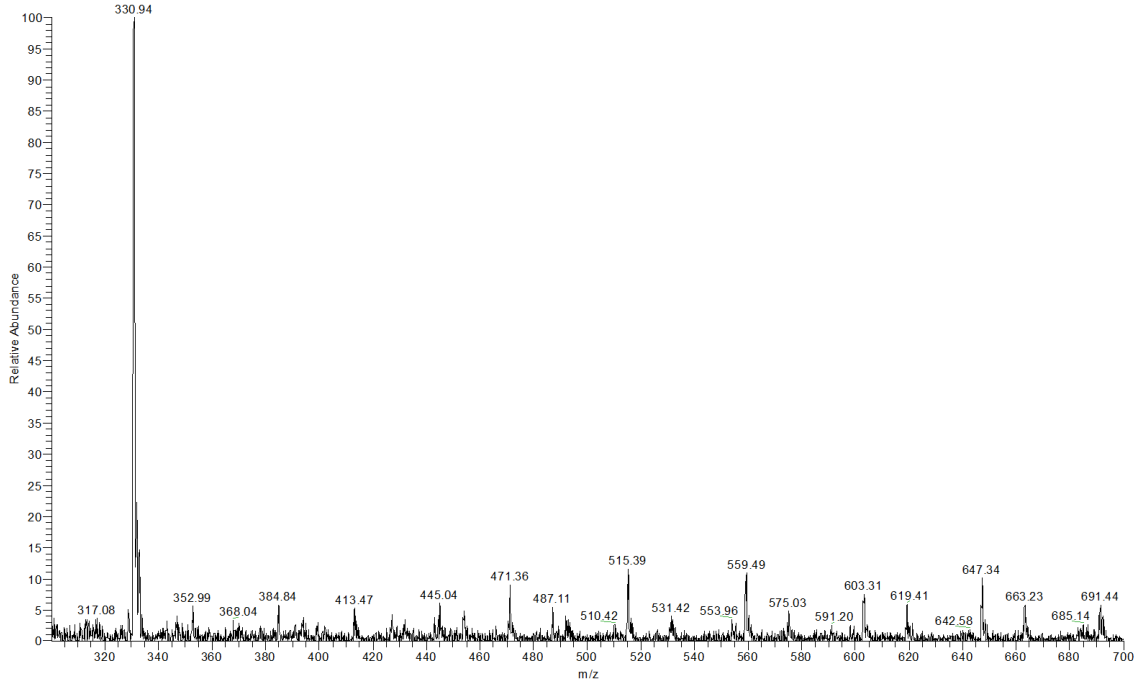
10d nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde, 3,75 ppm' de singlet olarak gelen sinyal $-\text{CH}_3$ protonlarına ait olup 4,69 ppm'de singlet olarak gelen sinyal metilen protonlarına ait olduğu görülmektedir. 6,93-8,01 ppm aralığında beklenen sayıda aromatik sinyaller görülmektedir. Bunun yanı sıra 11,75 ppm'de gelen sinyal oksim grubunda bulunan $-\text{OH}$ protonuna ait olduğu görülmektedir.



Şekil 136. Bileşik 10d'nin ^{13}C (APT)-NMR Spektrumu ($\text{DMSO-}d_6$).

10d nolu bileşiğin ^{13}C (APT)-NMR spektrumu incelendiğinde, 26,05 ppm'de gelen sinyalin metilen karbonuna ait olup 55,65 ppm' de gelen sinyalin aromatik

halkadaki metoksi grubuna ait karbona olduğu görülmektedir. 114,44-127,81 ppm arasında olan sinyaller aromatik karbonlara ait olup 160,53 ppm ve 166,54 ppm’de C=N karbon sinyallerine aittir.



Şekil 137. Bileşik 10d'nin kütle spektrumu.

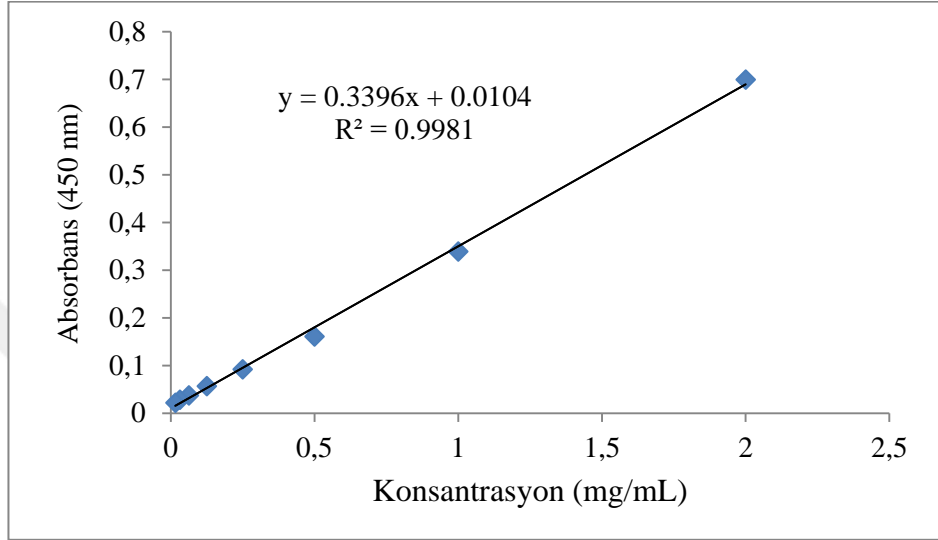
Bileşik 10d'nin kütle spektrumunda 330,94'da $[M+H]^+$ sinyali görülmektedir. Elde edilen bütün spektroskopik veriler, bileşik 10d'nin beklenen yapıda olduğunu destekler niteliktedir.

3.1. Biyolojik Bulgular

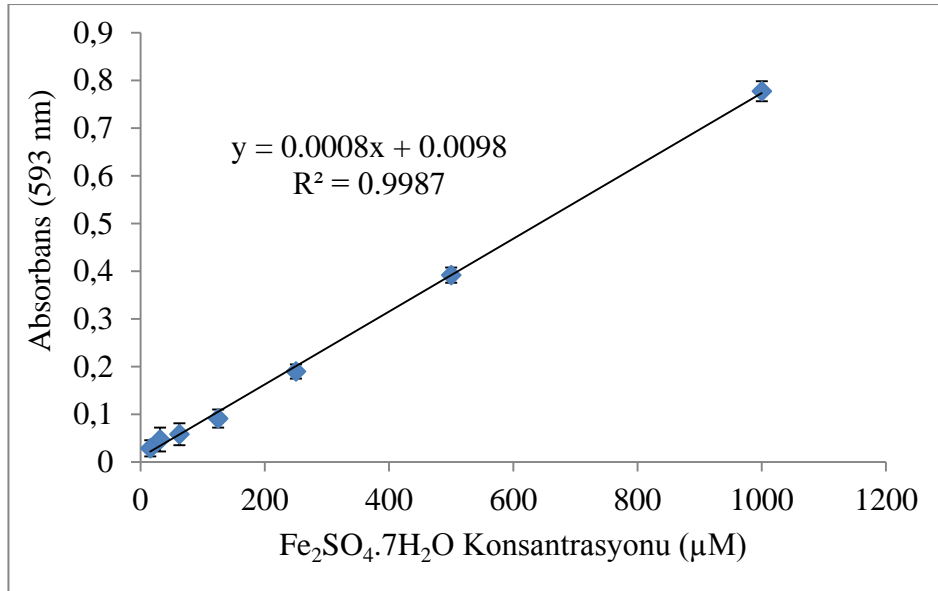
3.1.1. Bileşiklerin Antioksidan Aktivite Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC ve FRAP yöntemi kullanılarak elde edilen aktivite sonuçları Tablo 2'de verildi. CUPRAC yöntemine göre bileşiklerin TEAC değerleri Troloks standart grafiği (Şekil 135) üzerinden hesaplandı ve 12.73 ± 0.07 mM Troloks / mg madde değeri ile en iyi antioksidan aktiviteyi 6d bileşiğinin gösterdiği bulundu (Tablo 2). 7c ve 7a bileşikleri için ise TEAC değerleri sırasıyla 10.44 ± 0.04 ve 9.51 ± 0.01 mM Troloks / mg madde olarak hesaplandı.

FRAP yönteminde sentezlenen bileşiklerin demir (III) ü demir (II) ye indirgeme aktiviteleri, reaksiyon ortamında oluşan TPTZ–Fe+2 kompleksinin 593 nm’de oluşturduğu absorbans kullanılarak FeSO₄.7H₂O standart grafiği (Şekil 136) üzerinden µM FeSO₄.7H₂O eşdeğeri olarak hesaplandı ve Tablo 2’de özetlendi. FRAP metoduna göre en aktif molekül 6d bileşiği olarak bulundu.



Şekil 138. Troloks® standart grafiği.



Şekil 139. Fe₂SO₄.7H₂O standart grafiği.

Tablo 2. Sentezlenen bileşiklerin CUPRAC (mM Troloks / mg bileşik) ve FRAP (μM $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / mg bileşik) yöntemleri kullanılarak elde edilen antioksidan aktivite sonuçları.

Bileşikler	TEAC Değerleri (mM Trolox / mg bileşik)	FRAP Değerleri (μM $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ / mg bileşik)
5	8,78 \pm 0,05	1768,58 \pm 3,11
6a	6,46 \pm 0,01	1717,75 \pm 2,23
6b	4,83 \pm 0,03	692,75 \pm 3,06
6c	3,47 \pm 0,02	392,75 \pm 2,02
6d	12,73 \pm 0,07	2793,17 \pm 4,43
7a	9,51 \pm 0,01	2090,67 \pm 7,90
7b	7,31 \pm 0,03	800,25 \pm 1,54
7c	10,44 \pm 0,04	2246,92 \pm 6,35
7d	7,79 \pm 0,04	2053,17 \pm 2,45
8a	6,37 \pm 0,04	1836,08 \pm 7,12
8b	4,90 \pm 0,03	1494,42 \pm 5,32
8c	4,64 \pm 0,02	1450,25 \pm 4,38
8d	4,75 \pm 0,03	1514,00 \pm 2,16
9a	4,90 \pm 0,04	1395,67 \pm 1,18
9b	3,83 \pm 0,02	474,42 \pm 1,24
9c	5,56 \pm 0,02	1391,92 \pm 1,12
9d	6,45 \pm 0,03	1665,67 \pm 2,61
10a	1,42 \pm 0,01	732,33 \pm 2,88
10b	1,51 \pm 0,01	364,83 \pm 1,06
10c	1,40 \pm 0,02	374,83 \pm 1,04
10d	1,72 \pm 0,02	851,50 \pm 2,15

3.1.2. Bileşiklerin Üreaz İnhibisyon Sonuçları

Sentezlenen bileşiklerin *in vitro* anti-üreaz aktivitesi model enzim olarak bezelye (*Jack Bean*) üreazı kullanılarak çalışıldı. Standart üreaz enzim inhibitörü olan asetohidroksamik asit IC_{50} değeri $320.70 \pm 4.24 \mu\text{M}$ olarak bulundu. Sentezlenen bileşik grupları için hesaplanan IC_{50} değerleri sıralaması en aktif bileşik grubundan daha az aktif bileşik grubuna doğru, 9 a-d > 10 a-d > 7 a-d > 8 a-d > 6 a-d > 5 şeklinde sıralanabilir (Tablo 3).

Günümüzde idrar yolu enfeksiyonlarında ve özellikle *Helicobacter pylori* kaynaklı gastrik ve mide enfeksiyonlarda klinik olarak asetohidroksamik asit kullanılmaktadır. Sonuçlara bakıldığında, sentezlenen bileşikler arasında özellikle 9 a-d bileşikleri asetohidroksamik asite göre, çok kuvvetli alternatif inhibitör olabilir.

Tablo 3. Sentezlenen bileşiklerin üreaz enzimi için hesaplanan % inhibisyon ve IC₅₀ değerleri.

Bileşikler	% İnhibisyon (500 µM)	IC₅₀ Değerleri (µM)
5	99,97	105,32±2,10
6a	99,94	89,19±1,45
6b	99,95	81,88±1,21
6c	99,99	79,90±1,24
6d	99,99	74,21±0,98
7a	99,98	46,10±0,45
7b	99,97	41,08±0,48
7c	99,98	37,45±1,06
7d	99,99	31,28±1,20
8a	99,98	63,14±0,88
8b	99,95	59,55±1,65
8c	99,96	58,46±0,89
8d	99,39	52,75±1,78
9a	100,00	5,62±0,46
9b	100,00	3,36±0,27
9c	100,00	2,24±0,05
9d	100,00	0,46±0,01
10a	99,49	26,46±0,19
10b	99,45	22,62±0,68
10c	99,99	19,95±0,66
10d	99,78	16,16±0,54
Asetohidroksamikasit	75,23	320,70±4,24

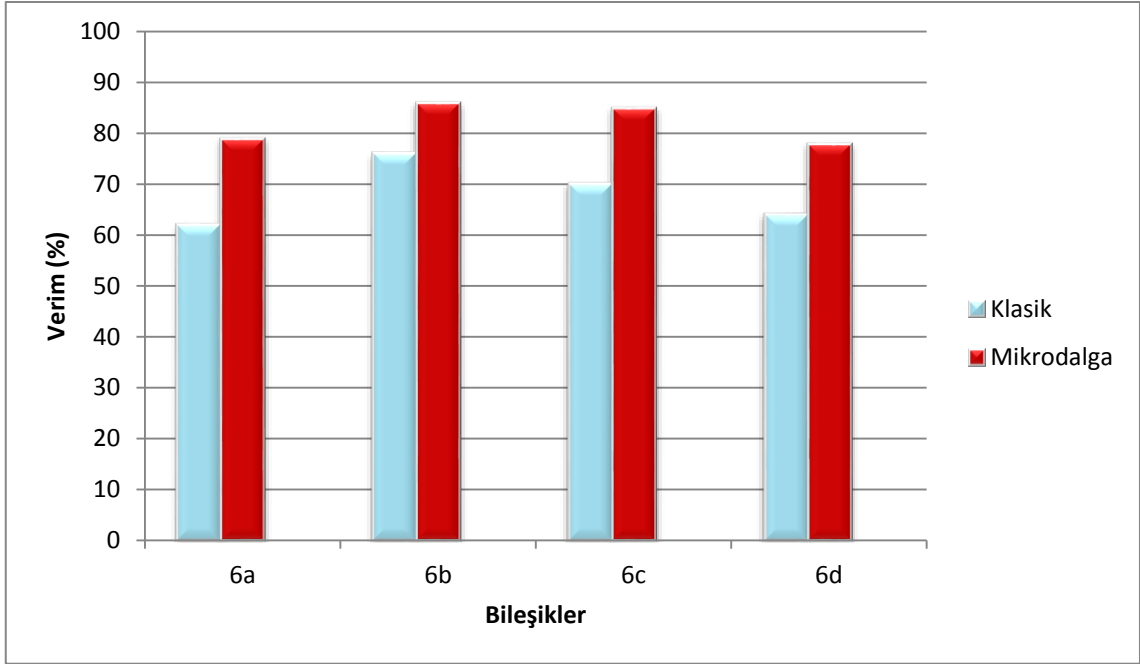
4. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Günümüz de heterohalkalı bileşikler üzerinde çalışmaların arttığını görmekteyiz. Ayrıca hem farmakolojik hemde biyolojik olarak aktivite değerlerine bakıldığında yüksek aktivite sonucuna sahip oldukları da literatür kayıtlarında görülmektedir. Çalışmalarım sırasında benzotiyazol ve benzoksazol türevi yeni bileşiklerin yapı aydınlatılmasında IR, MS, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemler kullanılmıştır. Elde edilen spektroskopik veriler önerilen yapılarla uyum içerisindedir. Tez çalışması sırasında klasik yöntemin yanı sıra mikrodalga yöntemi de kullanılarak benzotiyazol ve benzoksazol türevi yeni bileşikler meydana gelmiştir. Bu sayede klasik yöntem ve mikrodalga yönteminde reaksiyonun meydana gelme süresi ve verimi arasında karşılaştırma imkânı sağlanmış oldu. Ayrıca elde edilen ürünlerin üreaz ve antioksidan aktivitelerinin çok yüksek verimde sonuç verdiği de görülmüştür.

Çalışmanın ilk basamağında, başlangıçta o-aminofenol ve o-aminotiyofenol bileşikleri kullanılarak literatürde var olan yöntemle karbon disülfür bileşiği KOH varlığında etanol içerisinde 1 gece geri soğutucu altında kaynatılmasıyla 1,3-benzoksazol-2-tiyol (**1**) ve 1,3-benzotiyazol-2-tiyol (**2**) bileşikleri elde edilmiştir. Daha sonra 2 nolu bileşikten yola çıkarak yine literatürde kayıtlı olan yöntemle sodyum etoksit varlığında etanol içerisinde etil bromoasetat ile etkileştirilerek yer değiştirme reaksiyonu sonucunda etil(1,3-benzotiyazol-2-iltiyo)asetat (**3**) sentezlenmiş olup bu bileşiğin hidrazin hidrat ile muamele edilmesiyle 2-(1,3-benzotiyazol-2-iltiyo)asetohidrazit (**4**) bileşiği sentezlenmiştir. Elde edilen bileşik 4'ün karbon disülfür ve KOH varlığında halkalaşma reaksiyonu gerçekleşerek 5-[(1,3-benzotiyazol-2-iltiyo)metil]-1,3,4-oksadiyazol-2-tiol adlı bileşik **5** elde edilmiştir.

Çalışmanın bundan sonraki aşamasında **5** nolu bileşikten yola çıkarak çeşitli 2-bromoasetofenon türevleri kullanarak 4 orijinal nitelikte benzotiyazol halkası içeren bileşikler elde edilmiştir. Bu amaçla bileşik **5** ile 2-bromoasetofenon muamele edilerek etanol içerisinde 24 saat geri soğutucu altında kaynatılmasıyla % 62 verimle bileşik **6a** elde edilmiştir. Aynı zamanda **6a** bileşiği mikrodalga ışıma ile 120 °C'de 10 dakika içerisinde %79 verim ile farklı bir yöntem kullanılarak sentezlenmiştir. Ayrıca bileşik **5**

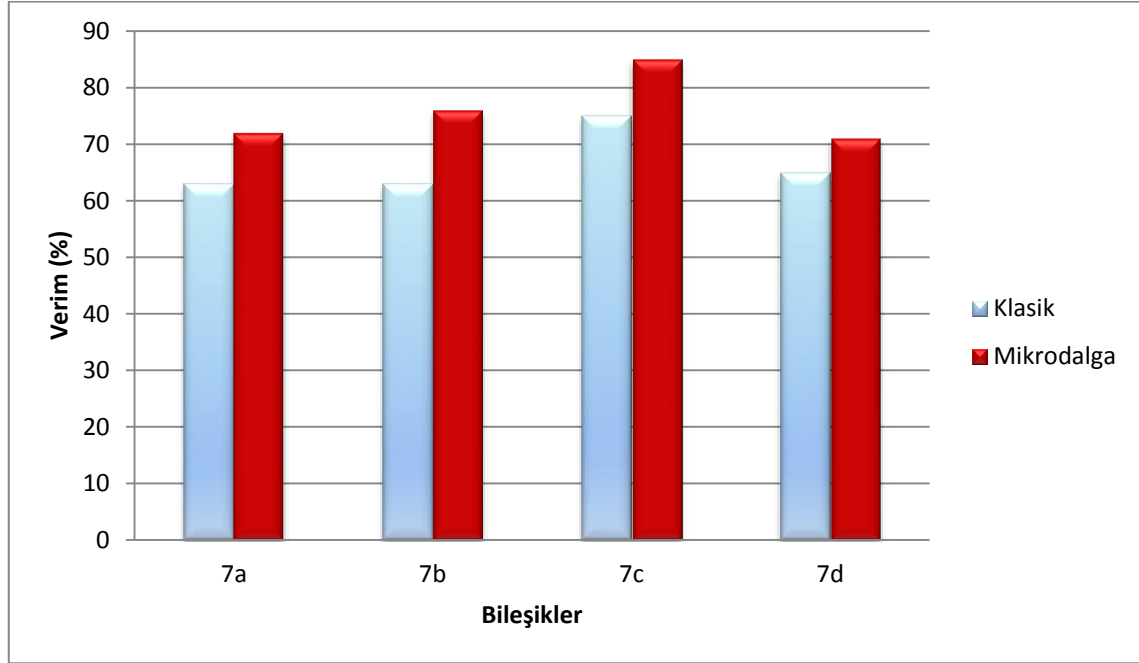
aynı koşullarda 2,4'-dibromoasetofenon, 2-bromo-4'-nitroasetofenon ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon ile ayrı ayrı muamele edildiğinde sırasıyla 24 saatte %76 verimle bileşik **6b**, 48 saatte %70 verimle **6c** ve 48 saatte %64 verimle **6d** bileşikleri elde edilmiştir. Bileşikler mikrodalga ışına ile 120 °C'de 10 dakika içerisinde etkileştirildiklerinde **6b** %86, **6c** % 85 ve **6d**' de % 78 verim alındığı görülmüştür.



Şekil 140. 6 serisi bileşiklerin mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.

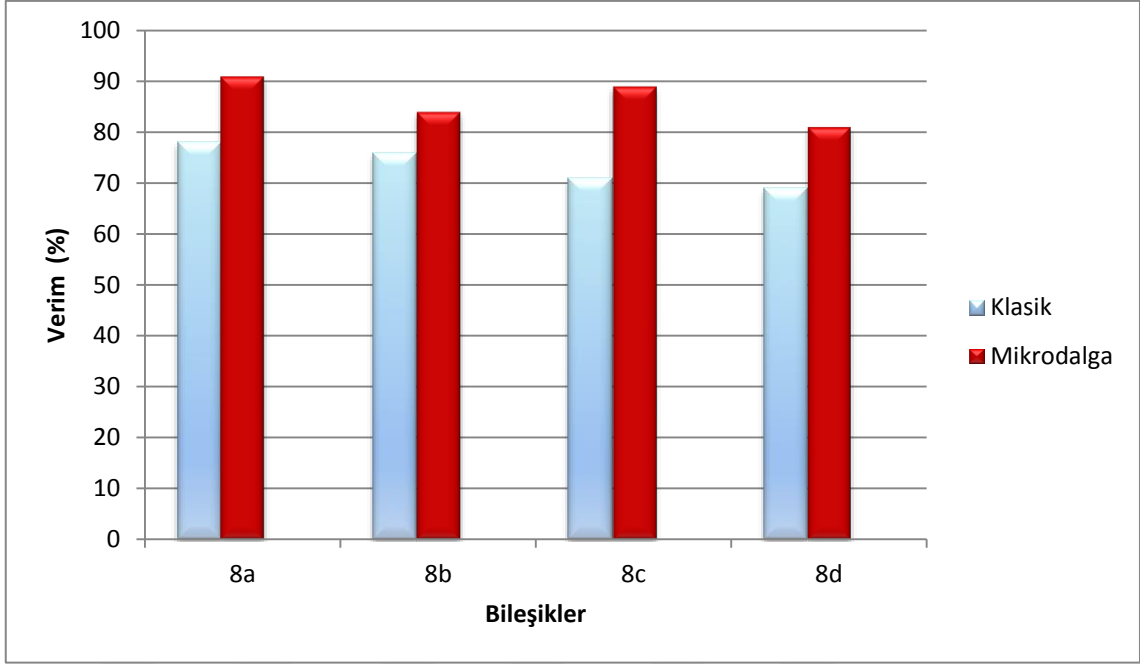
Çalışmanın ikinci kısmında 7 ve 8 nolu serilerin hem klasik yöntemle hem de mikrodalga yöntemiyle sentezi gerçekleştirilmiştir. Literatürde kayıtlı olan bu bileşiklerin sentezi mikrodalga yöntemiyle ilk defa gerçekleştirilmiştir. Bileşik 7 ve 8 serisi eldesi için 1 ve 2 nolu yapıların 2-bromoasetofenon türevleriyle ayrı ayrı etkileştirilmesiyle elde edilmiştir. Bu amaçla ilk olarak 1 nolu bileşik, sodyum etoksit ile etanol varlığında 2-bromoasetofenonla etkileştirildiğinde 1 gece boyunca geri soğutucu altında kaynatılarak 2-(1,3-benzoksazol-2-iltiyo)-1-feniletanon (7a) meydana gelmiştir. Klasik yöntemde 24 saatte verim % 78 iken mikrodalga ile gerçekleştirilen reaksiyonda 120 °C'de 10 dakika içerisinde % 91 verimde ürün elde edilmiştir. Ayrıca bileşik 1 aynı koşullarda 2,4'-dibromoasetofenon, 2-bromo-4'-nitroasetofenon ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon ile muamele edildiğinde etanol varlığında 48 saat geri soğutucu altında kaynatılarak meydana gelen ürünler bileşik 7b, bileşik 7c, bileşik 7d

olarak adlandırılmıştır. Aynı sırayla ürünlerin klasik yöntemdeki verimleri 7b % 65, 7c %75 ve 7d'de %69 iken mikrodalga sentez yönteminde 7b % 83, 7c %85 ve 7d'de %84 verim olduğu kaydedilmiştir.



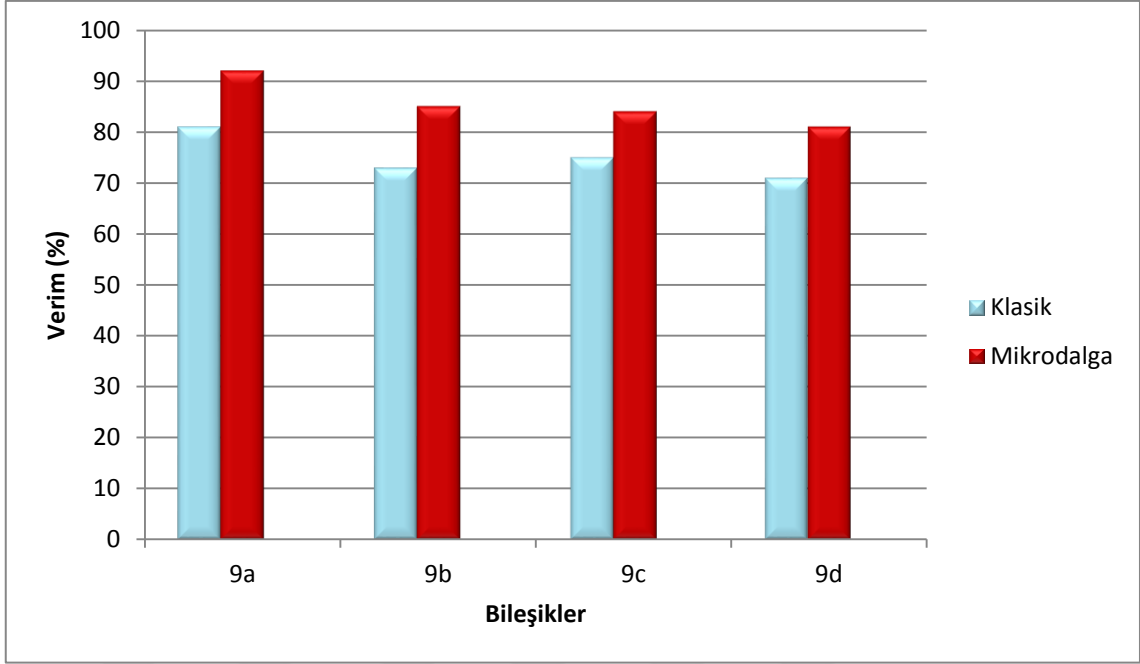
Şekil 141. 7 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.

Bileşik 7 serisindeki reaksiyon koşulları bileşik 8 serisi içinde geçerlidir. Literatürde kayıtlı olduğu bilinen bu bileşiklerin sentezi mikrodalga yöntemiyle ilk defa gerçekleştirilmiştir. Bileşik 8 serisi eldesi için 2 nolu yapının 2-bromo asetofenon türevleriyle ayrı ayrı etkileştirilmesiyle elde edilmiştir. Bu amaçla ilk olarak 2 nolu bileşik, sodyum etoksit ile etanol varlığında 2-bromoasetofenon ile etkileştirildiğinde 48 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatılarak 2-(1,3-Benzotiyazol-2-iltiyu)-1-feniletanon (**8a**) meydana gelmiştir. Klasik yöntemde 48 saatte verim % 78 iken mikrodalga ile gerçekleştirilen reaksiyonda 120 °C'de 10 dakika içerisinde % 91 verimde ürün elde edilmiştir. Ayrıca bileşik 2 aynı koşullarda 2,4'-dibromoasetofenon, 2-bromo-4'-nitroasetofenon ve 2-bromo-4'-metoksiasetofenon ile muamele edildiğinde etanol varlığında 48 saat geri soğutucu altında kaynatılarak meydana gelen ürünler bileşik **8b**, bileşik **8c**, bileşik **8d** olarak adlandırılmıştır. Aynı sırayla ürünlerin klasik yöntemdeki verimleri **8b** % 76, **8c** % 71 ve **8d**'de %69 iken mikrodalga sentez yönteminde **8b** % 84, **8c** %89 ve **8d**'de %81 verim olduğu kaydedilmiştir.

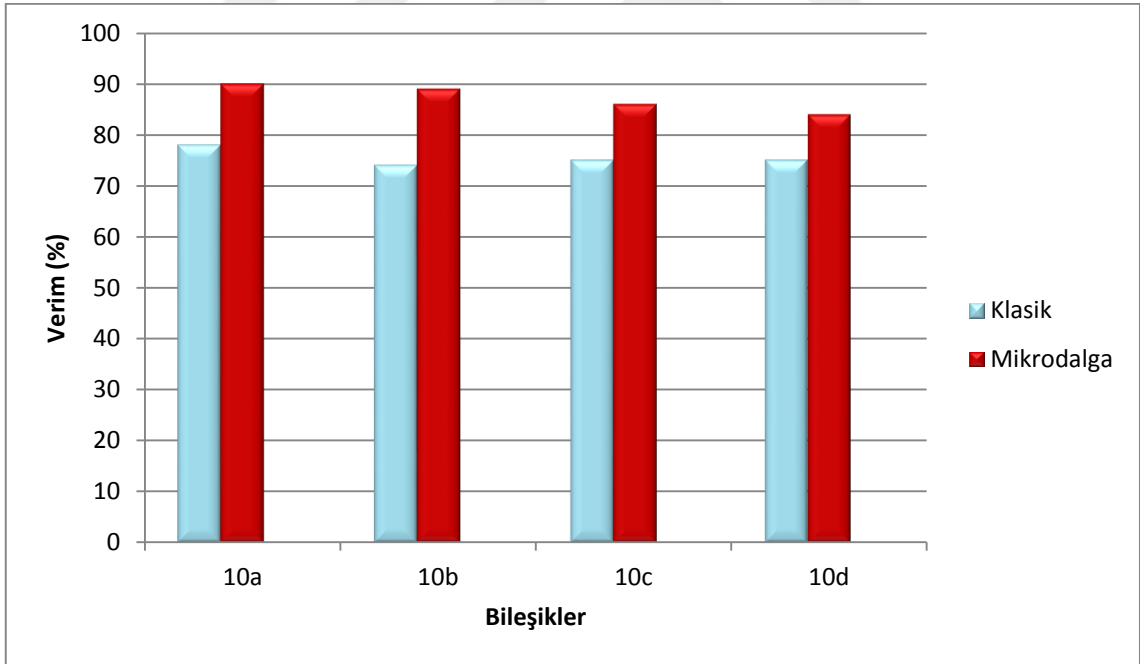


Şekil 142. 8 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.

Çalışmanın son kısmında ise **7** ve **8** nolu bileşik serilerinin hidroksilamonyum klorür ve sodyum asetat ile etanol varlığında muamele edilmesiyle klasik ve mikrodalga yöntemiyle oksim grubu içeren yeni benzotiyazol ve benzoksazol türevleri elde edilmiştir. Bu bileşiklerden 9a ve 10a dışındaki 9b, 9c, 9d, 10b, 10c ve 10d orijinaldir. 9 nolu bileşik grubunun klasik yöntem senteziyle **9a** nolu bileşikte % 81, **9b** % 73, **9c** % 75 ve **9d** % 71 verimle ürün elde edilmiş olup mikrodalga sentez yöntemiyle **9a** %92, **9b** % 85, **9c** % 84 ve **9d** % 81 verimle elde edilmiştir. Bileşik 10 serisinde klasik yöntemle **10a** nolu bileşikte % 78, **10b**'de % 74, **10c** % 75 ve **10d**'de ise % 75 verimle ürün elde edilmiş olup mikrodalga sentez yöntemiyle bileşik **10a** sentezinin verimi % 90, **10b** %89, **10c** % 86, **10d** ise % 84 olarak kaydedilmiştir.



Şekil 143. 9 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.



Şekil 144. 10 serisi bileşiklerim mikrodalga ve klasik sentez yöntem verimlerinin karşılaştırılması.

Bu tez çalışmasında toplam 25 farklı bileşik sentezlenmiştir. Yapılan sentez çalışmalarının çoğu, klasik yöntem olarak bilinen ısıtıcı kullanarak ve mikrodalga ışıma yöntemi kullanarak iki farklı sentez yöntemi ile gerçekleştirilmiştir. Bunlardan 6a, 6b,

6c, 6d, 7c, 9b, 9c, 9d, 10b, 10c ve 10d orijinal nitelikte olup 7a, 7b, 7d, 8a, 8b, 8d ve 10a literatüre kayıtlı olmakla beraber mikrodalga yöntemiyle ilk kez sentezlenmiştir. Mikrodalga ışıma yönteminde oluşan ürün veriminin yüksek olması, reaksiyon süresinin kısa olması, ara ürün oluşumunun en aza indirgenmiş olması ve daha az çözücüyle gerçekleştirilebilmiş olması bu tekniğin üstünlüğünü ortaya koymuştur.

Tablo 4. Mikrodalga yardımcı sentez yönteminin klasik yöntemle süre olarak karşılaştırılması.

Bileşik	Klasik Yöntem	Mikrodalga Yöntemi
6a	24 saat	10 dakika
6b	24 saat	10 dakika
6c	48 saat	15 dakika
6d	48 saat	15 dakika
7a	24 saat	10 dakika
7b	48 saat	10 dakika
7c	48 saat	12 dakika
7d	48 saat	10 dakika
8a	48 saat	10 dakika
8b	48 saat	10 dakika
8c	48 saat	10 dakika
8d	48 saat	15 dakika
9a	24 saat	10 dakika
9b	48 saat	10 dakika
9c	24 saat	10 dakika
9d	24 saat	10 dakika
10a	24 saat	10 dakika
10b	48 saat	12 dakika
10c	24 saat	10 dakika
10d	24 saat	10 dakika

Çalışma sonunda elde edilen bileşiklerin çeşitli biyolojik aktiviteleri incelenmiştir. Bunlar üreaz ve antioksidandır.

Elde edilen bileşiklerin üreaz aktiviteleri incelendiğinde tüm bileşiklerin standart üreaz enzim inhibitörü olan asetohidroksamik asit ($IC_{50} 320.70 \pm 4.24 \mu M$)'den çok daha aktif olduğu görülmüştür. Bileşiklerin aktivite sıralaması 9 a-d > 10 a-d > 7 a-d > 8 a-d > 6 a-d > 5 > Standart şeklindedir. Bu sonuçlara göre oksim grubuna sahip 9 a-d ve 10 a-d bileşikleri standarttan oldukça aktif oldukları görülmektedir. Öyle ki 9d bileşiği standart olarak kullanılan asetohidroksamik asitten 700 kat daha etkindir. Bunun yanında standart asetohidroksamik asit % 75,23 oranında inhibisyon göstermesine rağmen elde ettiğimiz tüm bileşikler neredeyse % 100'e yakın oranda inhibisyon göstermektedir.

Bileşiklerin CUPRAC ve FRAP yöntemi kullanılarak antioksidan aktiviteleri incelenmiştir. Hemen hemen hepsinin aktivite değerlerinin eşdeğer miktara göre yüksek olup CUPRAC ve FRAP sonuçlarına bakıldığında en yüksek aktivitenin 6d bileşiğinde olduğu görülmüştür.

5. ÖNERİLER

Benzotiyazol ve benzoksazol yapısını içeren heterosiklik bileşiklerin farmakolojik olarak yüksek aktiviteye sahip oldukları bilinmektedir.

Çalışma sırasında klasik yöntemin yanında mikrodalga destekli sentezler de yapılmıştır. Mikrodalga ışıma senteziyle yapılan çalışmalarda çözücü israfının önlenildiği, ara ürün oluşumunun klasik yöntemle göre daha az, ürün veriminin daha yüksek olduğunu ve zamandan tasarruf ederek sentezlerin daha kısa sürede gerçekleştiğini çalışmalarımızın sonuçlarıyla da doğrulanmış oldu.

Yaptığım çalışmalar, devamı getirilerek türevleri elde edilebilir niteliktedir. Bileşik 5'ten yola çıkılarak hidrazin hidrat ile muamele edilmesiyle triazol halkası elde edilebilir ve bu bileşikte çeşitli yapılarla etkileştirilerek kaynaşmış heterosiklik sistemler elde edilebilir.

Çalışmamın biyolojik aktivite sonuçlarına bakıldığında, 7a-d ve 8a-d bileşiklerinin aktivite sonuçlarının 9a-d ve 10a-d' ye göre daha düşük olduğunu ve sebebinin oksim grubunun yüksek aktivasyona sahip olmasından kaynaklandığını görmekteyiz. Aynı şekilde 6a-d grubu bileşiklerine de oksim grubu bağlanarak biyolojik olarak yüksek aktivasyona sahip ürünler oluşabileceği düşünülebilir.

KAYNAKLAR

- Aizpurua, J.M. and Palomo, C., 1984.** Reagents and Synthetic Methods. 27: Improved Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles Induced by Trimethylsilylpolyphosphate (PPSE). Soc. Chimique de France Bull., 142-144.
- Akbay, A., Ören, İ., Temiz, Ö., Akı Şener, E. and Yalçın, İ., 2003.** Synthesis and HIV-1 Reverse Transcriptase Inhibitor Activity of Some 2,5,6-Substituted-benzoxazole, Benzimidazole, Benzothiazole and Oxazolo(4,5-b)pyridine Derivatives. *Arzneim.-Forsch./Drug Research*, 53(4), 266-271.
- Alang, G., Kaur, R., Singh, A., Budhlakoti, P., Singh, A. and Sanwal, R., 2010.** Synthesis, Characterization and antifungal activity of certain (E)-1-(1-(substitutedphenyl) ethylidene)-2-(6-methylbenzo[d]thiazol-2-yl) hydrazine analogues. *International Journal of Pharmaceutical & Biological Archives*, 1(1), 56-61.
- Ammazzalorso, A., Amoroso, R., Baraldi, M., Bettoni, G., Braghiroli, D., Filippis, B., Giampietro, L., Tricca, M.L. and Vezzalini, F., 2005.** Synthesis and antiplatelet activity of thioaryloxyacids analogues of clofibric acid. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 40, 918-921.
- Apak, R., Güçlü, K., Özyürek, M. and Karademir, S.E., 2004.** Novel Total Antioxidant Capacity Index for Dietary Polyphenols and Vitamins C and E, Using Their Cupric Ion Reducing Capability in the Presence of Neocuproine: CUPRAC Method. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(26), 7970–7981.
- Baltaş, N., Yılmaz, F. and Mentеше, E., 2016.** Bazı Klor İçeren Benzimidazollerin Sentezi ve Antioksidan, Ksantin Oksidaz ve Üreaz İnhibitör Aktivitelerinin İncelenmesi. *Hacettepe Journal of Biology and Chemistry*, 44(3), 293-305.
- Beckett, A.H. and Kerridge, K.A., 1956.** 4-Hydroxybenzazoles: Preparation and Antibacterial Activities. *J. Pharm. Pharmacol*, 8, 661-665.
- Bolelli, K., 2007.** Bazı Yeni 2-[4-(4-Süstitüebenzamido / Fenilasetamido)Fenil] Benzo[tiyazol Türevlerinin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması ve Mikrobiyolojik Aktivite Çalışmaları. Yüksek Lisans Tezi. Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara, Türkiye, 125 s., 13.
- Brantley, E., Antony, S., Kohlhagen, G., Meng, L.H., Agama, K., Stinson, S.F., Sausville, E.A. and Pommier, Y., 2006.** Anti-tumor drug candidate 2-(4-amino-3-methylphenyl)-5-fluorobenzothiazole induces single-strand breaks and DNA protein cross-links in sensitive MCF-7 breast cancer cells, *Cancer. Chemoth. Pharm.*, 58, 62-72.
- Braz, G. I., Myasnikova, G.V. and Yakubovich, A.Y., 1965.** Synthesis of 2-Alkyl(aryl)-substituted-benzoxazoles from Imido Esters. *Khim. Geterotsikl. Soedin, Akad. Nauk Latv. SSR*, 1: 147., Ref: CA: 63: 5622f, 1965.

- Bywater, W.G., Coleman, W.R., Kamm, O. and Merritt, H.H., 1945.** Synthetic anticonvulsants, The preparation and properties of some benzoxazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, 67, 905-907.
- Can, Z. and Baltas, N., 2016.** Bioactivity and Enzyme Inhibition Properties of *Stevia rebaudiana*. *Current Enzyme Inhibition*, 12, 188-194.
- Catallo, W.J. and Junk, T. 2005.** Transformation of Benzothiazole in Estamarine Sediments. *Journal of Environmental Quality*, 34, 1746-1754.
- Clifford, D.P., Edwards, R.V. and Hewson, R.T., 1981.** Synthesis and Plant Growth Regulatory Properties of Substituted-2-(2,2,2-trichloroethylideneamino)phenols, 2-(trichloromethyl)benzoxazoles and benzothiazoles. *J. Agric. Food Chem.*, 29, 640-643.
- Cossey, H.D., Sharpe, C.J. and Stephens, F.F., 1963.** Some Antimicrobial Compounds in the Heterocyclic Series. Part III. Basic Ethers of the Benzothiazole and Benzoxazole Series. *J. Chem. Soc.*, 4322-4330.
- Davis, C.S., Jenkins, G.L., Knevel, A.M. and Paget, C., 1962.** Synthesis of some Nand S- substituted derivatives of 2-aminobenzenethiol. *J. Pharm. Sci.*, 51, 840-842.
- Desai, R.D., Hunter, R.F. and Khalidi, R.K., 1934.** The Unsaturation and Tautomeric Mobility of Heterocyclic Compounds. Part V. Benzoxazoles. *J. Chem. Soc.*, 0, 1186-1190.
- Dickore, K., Sasse, K. and Bode, K.D., 1970.** Benzoxazole-2-carbonsaure Derivative aus 2,3-Dioxo-1,4-benzoxazin. *Liebigs. Ann. Chem.*, 733, 70-87.
- Dixon, N.E., Gazzola, C., Blakeley, R.L. and Zerner, B., 1975.** Jack Bean urease (EC 3.5.1.5). A metalloenzyme. A simple biological role for nickel? *Journal of the American Chemical Society*, 97(14), 4131-4133.
- Dolbier, W.R., Burkholder, C.R. and Medebielle, M., 1999.** Syntheses of 2-(bromodifluoromethyl)benzoxazole and 5-(bromodifluoromethyl)-1,2,4-oxadiazoles. *Journal of Fluorine Chemistry*, 95, (1-2) 127-130.
- Duennenberger, M., Maeder, E., Siegrist, A.E. and Liechti, P., 1965.** New 2-Phenylbenzoxazoles as skin-protective agents toward ultraviolet radiation, *Ger. 1*, 201, 953, Ref:CA:64:5099e.
- Dunwell, D.W., Evans, D. and Hicks, T.A., 1975.** Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Heteroaryl- α -methyl-5-benzoxazoleacetic Acids. *J. Med. Chem.*, 18, 1158- 1159.

- El-Kabbani, O., Wilson, D.K., Petrash, J.M. and Quioco, F.A., 1998.** Structural Features of the Aldose Reductase and Aldehyde Reductase Inhibitor-Binding Sites. *Molecular Vision*, 4(19), 1-7.
- El-Sherbeny, M.A., 2000.** Synthesis of certain pyrimido [2,1-b] benzotriazole and benzothiazolo [2,3-b] quinazoline derivatives for *in vitro* antitumor and antiviral activities. *Arzneimittel Forschung-Drug Research*, 50, 848.
- Ertan, T., Yıldız, İ., Tekiner Gülbaş, B., Bolelli, K., Temiz Arpacı, Ö., Özkan, S., Kaynak, F., Yalçın, İ. and Akı, E., 2009.** Synthesis, biological evaluation and 2D QSAR analysis of benzoxazoles as antimicrobial agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44, 501-510.
- Evans, D., Dunwell, D.W. and Hicks, T.A., 1972.** *o*-Aminophenol Derivatives. U. S. 1, 435, 722.
- Evans, D., Smith, C.E., Williamson, W.R.N., 1977.** Synthesis and Antiinflammatory Activity of Some 2-Substituted 4- and 7-Benzoxazoleacetic and α -Methylacetic Acids. *J. Med. Chem.*, 20(1), 169-171.
- Fitton, A.O. and Smalley, R.K., 1968.** *Practical Heterocyclic Chemistry*. Academic Press, 1. Baskı, ISBN: 9781483232478, 166 s., 55-57.
- Freedlander, B.L. and French, F.A., 1947.** *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 66, 362.
- Galatis, L.C., 1948.** Preparation of 2-Phenylbenzoxazole. *J. Ame. Soc.*, 70, 1967.
- Georgeo, B. and Papadopoulos, E.P., 1977.** Heterocycles from N-Ethoxycarbonyl Thioamides and Dinucleophilic Reagents, 2. Five-Membered Rings containing Two Heteroatoms at 1,3 Positions. *J. Org. Chem.*, 42(3), 441-443.
- Gill, R.K., Rawal, R.K. and Bariwal, J., 2015.** Recent Advances in the Chemistry and Biology of. *Arch Pharm (Weinheim)*, 348(3), 155-178.
- Gripenberg Lerche, C., Zhang, L., Ahtonen P., Toivanen, P. and Skurnik, M., 2000.** Construction of urease-negative mutants of *Yersinia enterocolitica* serotypes O:3 and O:8: role of urease in virulence and arthritogenicity. *Infection and Immunity*, 68(2), 942-947.
- Guan, A., Quin, Y., Wang, J. and Li, B., 2013.** Synthesis and insecticidal activity of novel dihalopropene derivatives containing benzoxazole moiety: A structure-activity relationship study. *Journal of Fluorine Chemistry*, 156, 120-123.
- Hamer, F.M., 1959.** Some Chain-Substituted Methincyanines and Styryl Dyes. *J. Chem. Soc.*, 1480-1498.
- Harsanyi, K. and Töffler, F., 1964.** Reazione Delle Acilcianammidi. Nuova Sintesi dei 2- Acilammino-benzossazol-derivati. *Ann. Chim. Rome*, 54(11), 1060-1065.

- Hein, D.W., Alheim, R.J. and Leavitt, J.J., 1957.** The Use of Polyphosphoric Acid in the Synthesis of 2-Aryl- and 2-Alkyl-substituted Benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles. *J. Ame. Chem. Soc.*, 79(2), 427-429.
- Henrich, F., 1921.** Über einen zusammenhang zwischen fluorescenz und chemischer konstituon bei benzoxazol-derivaten. *Ber.*, 54B, 2492-2511.
- Hoffman, A.W., 1879.** Über die Einwirkung des Schwefels auf Phenylbenzamid. *Ber.*, 12, 2359-2366.
- Holm, L. and Sander, C., 1997.** Dali/FSSP classification of three-dimensional protein folds. *Nucleic Acids Research*, 25(1), 231–234.
- Joule, J.A. and Mills, K., 2000.** *Heterocyclic Chemistry*. Blackwell Science Ltd. UK., 107- 118.
- Kamal, A., Khan, M.N.A., Reddy, K.S., Srikanth, Y.V. and Sridhar, B., 2008.** Synthesis, Structural Characterization And Biological Evaluation Of Novel [1,2,4]Triazolo[1,5-B][1,2,4]Benzothiadiazine-Benzothiazole Conjugates As Potential Anticancer Agents. *Chem. Biol. Drug Des.*, 71, 78–86.
- Kamal, A., Syed, M.A. and Mohammed, S.M., 2015.** Therapeutic potential of benzothiazoles: a patent review. *Expert Opin Ther Pat*, 25(3), 335-349.
- Kanaoka, Y., Hamada, T. and Yonemitsu, O., 1970.** Polyphosphate Esther as A Synthetic Agent. XIII. Synthesis of 2-Substituted-benzoxazoles and Benzothiazoles with PPE. *Chem. Pharm. Bull.*, 18(3), 587-590.
- Kaplan, C., 2009.** 2-(Ariiloksimetil) Sübstitüe Benzimidazol, Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi. Yüksek Lisans Tezi. İnönü Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Malatya, Türkiye, 47 s., 18.
- Karlsson, H.J., Bergqvist, M.H., Lincoln, P. and Westman, G., 2004.** Syntheses and DNA-binding Studies of a Series of Unsymmetrical Cyanine Dyes: Structural Influence on the Degree of Minor Groove Binding to Natural DNA. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 2369–2384.
- Katritzky, A.R. and Singh, S.K., 2003.** Microwave-Assisted Heterocyclic Synthesis. *Arkivoc*, 68-86.
- Kawashita M., Kokubo T. and Kim, H.M., 2003.** Novel bioactive materials with different mechanical properties. *Biomaterials*, 24(13), 2161-2175.
- Kini, S., Swain, S. and Gandhi, A., 2007.** Synthesis and Evaluation of novel Benzothiazole Derivates against Human Cervical Cancer cell lines. *Ind. J. Pharm Sci.*, 46-50.
- Krajewska, B., 2009.** Ureases I. functional, catalytic and kinetic properties: A review. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic*, 59, 9-21.

- Kumar, A., Sharma, S., Tripathi, V.D. and Srivastava, S., 2010.** Synthesis of chalcones and flavanones using Julia-Kocienski olefination. *Tetrahedron*, 66, 9445-9449.
- Kumbhare, R.M. and Ingle, V.N., 2009.** Synthesis of novel benzothiazole and benzisoxazole functionalized unsymmetrical alkanes and study of their antimicrobial activity. *Ind. J. Chem.*, 48B, 996-1000.
- Ladenburg, A., 1876.** Derivate des Orthotoluidins. *Ber.*, 9, 1525-1530.
- Latrofa, A., Reho, A., Liso, G., Trapani, G. and Franco, M., 2001.** Synthesis, in vitro and in vivo cytotoxicity, and prediction of the intestinal absorption of substituted 2-ethoxycarbonyl- imidazo[2,1-b] benzothiazoles. *European Journal Pharmaceutical Science*, 14, 209-216.
- Loghmani Khouzani, H. and Hajiheidari, D., 2010.** Synthesis of difluorinated β -ketosulfones and novel gem-difluoromethylsulfonecontaining heterocycles as fluorinated building blocks. *Journal of Fluorine Chemistry*, 131, 561-569.
- Loupy, A., Monteux, D., Petit, A., Aizpurua, J.M., Palomo, C., and Dominguez, E., 1996.** Towards the Rehabilitation of the Leuckart Reductive Amination Reaction Using Microwave Technology, *Tetrahedron Lett.*, 37, 8177-8180.
- Lu, Y. and Zhang, W., 2006.** Fluorous 2,4-Dichloro-1,3,5-triazines (F-DCTs) as Nucleophile Scavengers. *QSAR Comb. Sci.*, 25 (8), 728-731. DOI: 10.1002/qsar.200640042.
- Mayer, R.L., 1941.** Investigations on the Chemotherapy of Mycoses and of Tuberculosis. *Rev. Me'dicale France*, 3-19, Ref: CA: 36: 51993.
- Mei, W., Ji, S., Xiao, W., Wang, X., Jiang, C., Ma, W., Zhang, H., Gong, J. and Guo, Y., 2017.** Synthesis and biological evaluation of benzothiazol-based 1,3,4-oxadiazole derivatives as amyloid β -targeted compounds against Alzheimer's disease. *Monatsh Chem*, 148, 1807- 1815.
- Menteş, E., Yılmaz, F., Baltaş, N., Bekircan, O. and Kahveci, B., 2015.** Synthesis and antioxidant activities of some new triheterocyclic compounds containing benzimidazole, thiophene, and 1,2,4-triazole rings. *Enzym. Inh. Med. Chem.*, 30(3), 435-441.
- Mobley, H.L., Island, M.D. and Hausinger, R.P., 1995.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.*, 59, 3451-480.
- Mylari, B.L., Larson, E.R., Beyer, T.A., Zembrowski, W.J., Aldinger, C.E., Dee, M.F., Siegel, T.W. and Singleton, D.H., 1991.** Novel, Potent Aldose Reductase Inhibitors: 3,4-Dihydro-4-oxo-3-[[5-(trifluoromethyl)-2-benzothiazolyl] methyl]-1-phthalazine Acetic Acid (Zopolrestat) and Congeners. *J. Med. Chem.*, 34(1), 108-122.

- Mylari, B.L., Beyer, T.A., Scott, P.J., Aldinger, C.E., Dee, M.F., Siegel, T.W. and Zembrowski, W.J., 1992.** Potent, Orally Active Aldose Reductase Inhibitors Related to Zopolrestat: Surrogates for Benzothiazole Side Chain. *J. Med. Chem.*, 35(3), 457-465.
- Nagano, T., Itoh, M. and Matsumura, K., 1953.** Preparation of Certain Derivatives of Benzoxazole. *J. Am. Chem. Soc.*, 75(11), 2770-2771.
- Niementowski, S.V., 1897.** Neue methoden der darstellung der anhydro-verbindungen. *Ber.*, 30, 3062-3071.
- Ortho Pharmaceutical Corporation, 1993.** Patent: US5215987 A1.
- Palmer, P.J., Hall, G., Trigg, R.B. and Warrington, J.V., 1971.** Antimicrobials. 1. Benzothiazolylbenzylamines. *J. Med. Chem.*, 14(12), 1223-1225.
- Praveen, C., Nandakumar, A., Dheenkumar, P., Muralidharan, D. and Perumal, P.T., 2012.** Microwave-assisted one-pot synthesis of benzothiazole and benzoxazole libraries as analgesic agents. *J. Chem. Sci.*, 104, 609-624.
- Rabilloud, G. and Sillon, B., 1979.** Reactions of Benzoic Acid and with *ortho*-substitutedanilinesin A Triphenyl Phosphite-Pyridine Mixture, *C. R. Hebd. Seances. Acad. Sci. Ser. C.*, 288(23), 559-560, Ref: CA: 91: 192954n, 1979.
- Ramana, D.V. and Kantharaj, E., 1995.** Synthesis of 2-substituted benzoxazoles and benzimidazoles based on mass spectral *ortho* interactions. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.*, 2, 1497-1501.
- Rash, F.H. and Swanson, C.E., 1970.** 2-Substituted-benzoxazoles. *Ger. Offen* 1, 939, 072, Ref: CA: 72: 121510m.
- Rook, G.A.W. and Stanford, J.L., 1988.** Immuno-therapeutic composition of killed cells from mycobacterium vaccae. Patent number: 4, 724,144.
- Sam, J. and Plampin, J., 1964.** Benzoxazoles: Potent Skeletal Muscle Relaxants. *J. Pharm. Sci.*, 53(5), 538-544.
- Samanta, S., Lim, T.L. and Lam, Y., 2013.** Synthesis and in vitro Evaluation of West Nile Virus Protease Inhibitors Based on the 2-{6-[2-(5-Phenyl-4H-{1,2,4}triazol-3-ylsulfanyl)acetylamino]benzothiazol-2-ylsulfanyl}acetamide Scaffold. *Chem. Med. Chem.*, 8, 994-1001. DOI: 10.1002/cmdc.201300114.
- Shi, D.F., Bradshaw, T.D., Wrigley, S., McCall, C.J., Lelieveld, P., Fichtner, I. and Stevens, M.F.G., 1996.** Antitumor Benzothiazoles. 3. Synthesis of 2-(4-Aminophenyl)benzothiazoles and Evaluation of Their Activities against Breast Cancer Cell Lines *in vitro* and *in vivo*. *J. Med. Chem.*, 39(17), 3375-3384.
- Siddiqui, N., Pandeya, S.N., Khan, S., Stables, J., Rana, A., Alam, M., Arshad, M. and Bhat, M., 2007.** Synthesis and anticonvulsant activity of sulfonamide

- derivatives-hydrophobic domain. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 255-259.
- Skraup, S. and Moser, M., 1922.** Über benzoxazole derivate. *Ber.*, 55, 1088-1101.
- Stevens, M.F.G. and Laughton, C.A., 2003.** Frontier molecular orbital analysis predicts bioactivation of 2-(4-aminophenyl)benzothiazoles to reactive intermediates by cytochrome P4501A1. *Organic & Biomolecular Chemistry*, 1(3), 493-497.
- Sumner, J.B. and Myrback, K., 1951.** *The Enzymes*. Academic Press, Inc., New York., 71(3), 246, ISBN:00010694-195103000-00017.
- Taylor, M., Atri, B. and Minhas, S., 2005.** *Developments in microwave chemistry*. Evaluesserve, 1-50.
- Terashima, M. and Ishii, M., 1982.** A Facile Synthesis of 2-Substituted Benzoxazoles Synthesis, *Synthesis*, 484-485.
- URL-1, 2010.** <http://www.sciencedaily.com/releases/2010/05/100524143416.htm> (5 May 2018).
- Venkatesh, P. and Pandeya, S.N., 2009.** Synthesis, characterization and anti-inflammatory activity of some 2-amino benzothiazole derivatives. *International Journal of Chem Tech research*, 1(4), 1354-1358.
- Wagner, G. and Eppner, B., 1980.** Synthesis of 2-(4-Amidinophenyl)benzofuran, -Benzoxazole and -Benzothiazole as well as of 2-(4-Amidinophenyl)benzoxazole. *Pharmazie*, 35, 285-288.
- Wagner, E.C., 1940.** Some reactions of amidines as ammon-carboxylic. *J. Org. Chem.*, 5, 133-141.
- Wamhoff, H. and Materne, C., 1973.** Zur Synthese von ..2-Thiazolinylnyl-, ..2-Oxazolinylnyl-,Benzoxazolyl- und Perimidinylnyl-2-essigsäure-äthylestern. *Liebigs Ann. Chem.*, 573-577.
- Wang, B., Vernier, J.M., Rao, S., Chung, J., Anderson, J.J., Brodtkin, J.D., Jiang, X., Gardner, M.F., Yanga, X. and Munoz, B., 2004.** Discovery of Novel Modulators of Metabotropic Glutamate Receptor Subtype-5. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 17-21.
- Wang, W., Köhler, B., Cao, F. and Liu, L., 2008.** Molecular and physiological aspects of urea transport in higher plants. *Plant Science*, 175, 467-477.
- Watson, K.J., Anderson, D.R. and Nguyen, S.T., 2001.** Toward polymeric anticancer drug cocktails from ring opening metathesis polymerization. *Macromolecules*, 34, 3507-3509.

- Weatherburn, M.W., 1967.** Phenol-hypochlorite reaction for determination of ammonia. *Anal. Chem.*,39(8), 971-974.
- Wen, X., Bakali, J.E., Deprez Poulain, R. and Deprez, B., 2012.** Efficient propylphosphonic anhydride (T3P) mediated synthesis of benzothiazoles, benzoxazoles and benzimidazoles. *Tetrahedron Letters*, 53, 2440-2443.
- Witkop, B. and Patrick, J.B., 1952.** Acid- and Base- Catalyzed Rearrangements of A Ring-Chain Tautomeric Ozonide, *J. Ame. Chem. Soc.*, 74, 3861-3866.
- Wolf, W., Bartels, H., Brandes, J. and Held, M., 1969.** Verfahren zur Herstellung Substituierter Benzoxazole. *Ger. Offen.* 1, 939, 072.
- Yalçın, Ş., Ören, Ş., Şener, E., Akın, A. and Uçartürk, N., 1992.** The Synthesis and the Structure-Activity Relationships of Some Substituted-benzoxazoles, Oxazolo (4,5-b) pyridines, Benzothiazoles and Benzimidazoles as Antimicrobial Agents. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 27, 401-406.
- Yıldız Ören, İ., Akı Şener, E., Ertaş, C., Temiz Arpacı, Ö., Yalçın, İ. and Altanlar, N., 2004.** Synthesis and Microbiological Activity of Some Substituted-N-(2-hydroxy- 4-nitrophenyl)benzamides and Phenylacetamides as the Possible Metabolites of Antimicrobial Active Benzoxazoles. *Turk J. Chem.*, 28, 441-449.
- Yoshida, S., Watanabe, T. and Sato, Y., 2007.** Regulatory molecules for the 5-HT3 receptorion channel gating system. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 15, 3515–3523.
- Yu, X., Shi, L. and Ke, S., 2015.** Acylhydrazone derivatives as potential anticancer agents: Synthesis, bio-evaluation and mechanism of action. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 25, 5772-5776.
- Zerzouf, A., Keita, A., Salem, M., Essassi, E.M., Roumestant, M.L. and Viallefont, P., 1999.** Synthèse de Nouveaux Systèmes Hétérocycliques Renfermant le Benzothiazole, le 1,3,4-Thiadiazole et le Furane. *Organic and Organometallic Synthesis, C. R. Acad. Sci. – Series Iic, Paris*, 2(7-8), 435-439.

ÖZGEÇMİŞ

Özge TUZCUOĞLU, 05/01/1992 tarihinde İstanbul'da doğdu. İlköğretimini 2006 yılında İstanbul ili Eczacıbaşı İlköğretim Okulu'nda ve liseyi 2010 yılında Şehit Öğretmen Hüseyin Ağırman Meslek Lisesi'nde tamamladı. 2011 yılında kazandığı Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümü'nden 2015 yılında mezun oldu. Aynı yıl Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı ve halen devam ettirmektedir.

