

T.C.

**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**2-MERKAPTOBENZOKSAZOL,
2-MERKAPTOBENZOTİYAZOL VE
2-MERKAPTOBENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN
SENTEZİ VE BU BİLEŞİKLERİN ASETİLKOLİNESTERAZ VE
BÜTİRİLKOLİNESTERAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Onur GÖKSU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

YRD. DOÇ. DR. H.R. Ferhat KARABULUT

EDİRNE 2013

2-MERKAPTOBENZOKSAZOL, 2-MERKAPTOBENZOTİYAZOL VE 2-MERKAPTOBENZİMİDAZOL TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE BU BİLEŞİKLERİN ASETİLKOLİNESTERAZ VE BÜTİRİLKOLİNESTERAZ AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

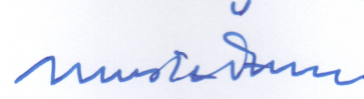
ONUR GÖKSU

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

2013

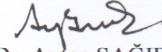
**TRAKYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü onayı



Prof. Dr. Mustafa ÖZCAN
Fen Bilimleri Enstitüsü
Müdürü

Bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak gerekli şartları sağladığını onaylıyorum.



Prof. Dr. Ayten SAĞIROĞLU
Anabilim Dalı Başkanı

Bu tez tarafımda okunmuş, kapsamı ve niteliği açısından bir Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.



Yrd. Doç. Dr. H.R. Ferhat KARABULUT
Tez Danışmanı

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

Jüri Üyeleri

İmza

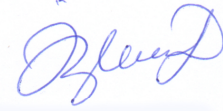
Yrd. Doç. Dr. H.R. Ferhat KARABULUT



Yrd. Doç. Dr. Hakan KOLANCILAR



Yrd. Doç. Dr. Özlem DEMİRKIRAN



Tarih: 08/07/2013

T.Ü.FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORGANİK KİMYA YÜKSEK LİSANS PROGRAMI
DOĞRULUK BEYANI

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

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



08/07/2013

Onur GÖKSU

Yüksek Lisans Tezi

2-Merkaptobenzoksazol, 2-Merkaptobenzotiyazol ve 2-Merkaptobenzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Bu Bileşiklerin Asetilkolinesteraz ve Bütirikolinesteraz Aktivitelerinin İncelenmesi

T.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü

Kimya Anabilim Dalı

ÖZET

Çalışmada; 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol bileşiklerinin; tiyoester ve tiyoeter türevleri sentezlenmeye çalışıldı. Tiyo ester türevlerini elde etmek için akriloilklorür, 4-pentenoilklorür ve 10-undekenoilklorür bileşikleri açılklorür olarak, tiyoesterleri elde etmek amacıyla da allilbromür, propanol ve benzilklorür kullanıldı. Sentezlemeyi hedeflediğimiz 18 bileşikten tiyoeter türevi olan dokuzu başarıyla sentezlenip elde edilen ürünlerin yapıları ^1H ve ^{13}C NMR'ları alınıp literatür değerleriyle kıyaslanıp doğrulandı. Bununla birlikte Alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan galantaminin asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzim inhibisyon aktivitesi ile kıyaslamak üzere sentezlenen bu dokuz bileşiğin ve üç adet başlangıç maddesinin enzim inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Aktivitesi incelenen bileşiklerden 2-(alliltiyo)benzimidazol, 2-(propiltiyo)benzimidazol ve 2-(benziltiyo)benzimidazol bileşiklerinin enzim inhibisyon aktivitelerinin galantamine yakın olmasından dolayı Alzheimer tedavisinde kullanılabilecek potansiyel bileşikler olduğunu düşündürmektedir.

Yıl : 2013

Sayfa Sayısı : 70

Anahtar Kelimeler : 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol, 2-merkaptobenzimidazol, Grubbs katalizörü, metatez reaksiyonları

Master's Degree Thesis

Synthesis of 2-Mercaptobenzoxazole, 2-Mercaptobenzothiazole and 2-Mercaptobenzimidazole Derivates and Researching These Molecules Acetylcholinesterase and Buthyrylcholinesterase Activities

Trakya University Institute of Natural Sciences

The Main Branch of Chemistry

ABSTRACT

In this study, we tried to synthesise thioester and thioether derivatives of 2-mercaptobenzoxazole, 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzimidazole. For producing thioester derivatives, we used acryloylchloride, 4-pentenoylchloride and 10-undecenoylchloride; for producing thioethers we used allylbromide, propanol and benzylchloride. We aimed for 18 compounds; but we could synthesise 9 of them successfully. The products' structures verified with ^1H ve ^{13}C NMR which are given in previous studies. Also we investigated these 9 compounds' acetylcholinesterase and buthyrylcholinesterase inhibition activities and starting materials' activities for comparing with galantamine which is used for cure of Alzheimer disease. 2-(allylthio)-benzimidazole, 2-(propylthio)benzimidazole and 2-(benzylthio)benzimidazole's inhibition activities are very close to galantamine and for this reason we think these compounds can be used for cure of Alzheimer disease potentially.

Year : 2013

Number of Pages : 70

Keywords : 2-mercaptobenzoxazole, 2-mercaptobenzothiazole, 2-mercaptobenzimidazole, Grubbs' catalyst, metathesis reactions

TEŞEKKÜR

Tez çalışmalarım süresince desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, engin bilgi, tecrübe ve yardımlarıyla yol gösteren çok değerli hocam Yrd. Doç. Dr. Ferhat KARABULUT'a derin saygı ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında bilgi ve emeğini esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Murat TÜRKYILMAZ'a ve aktivite çalışmalarında bana yol gösteren Yrd. Doç. Dr. Özlem DEMİRKIRAN'a, sentezlediğim maddelerin NMR tayinlerini gerçekleştiren Sn.TahirBAKKAL'a, bilgi birikimini hiç bir zaman esirgemeyen değerli hocam Murat BATIGÖÇ'e, çalışma arkadaşlarım Berfe YILDIZ, Nur SEYHAN ve Talip YILDIZ ile eğitimim ve çalışmalarım boyunca maddi manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür eder, saygılarımı sunarım.

Ayrıca “2-Merkaptobenzoksazol, 2-Merkaptobenzotiyazol ve 2-Merkaptobenzimidazol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Bu Bileşiklerin Grubbs Reaksiyonlarının İncelenmesi“ başlıklı proje ile tezime finansal olarak destek veren Trakya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığına teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER	Sayfa
ÖZET	i
ABSTRACT	ii
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	xi
BÖLÜM 1	1
1.GİRİŞ	1
BÖLÜM 2	2
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 2-Merkaptobenzoksazol	2
2.1.1. 2-Merkaptobenzoksazol Sentez Yöntemleri	3
2.1.2 2-Merkaptobenzoksazol ile Yapılan Sentez Çalışmaları	4
2.2 2-Merkaptobenzotiyazol	5
2.2.1 2-Merkaptobenzotiyazol Sentez Yöntemleri	5
2.2.2 2-Merkaptobenzotiyazol ile Yapılan Sentez Çalışmaları	6
2.3 2-Merkaptobenzimidazol	7
2.3.1 2-Merkaptobenzimidazol Sentez Yöntemleri	8
2.3.2 2-Merkaptobenzimidazol ile Yapılan Sentez Çalışmaları	9
2.4 Merkaptanların Kullanım Alanları	10
2.5 Asetil Kolin Esteraz ve Bütiril Kolin Esteraz Enzimleri	12
BÖLÜM 3	16
3.MATERYAL ve METOD	16
3.1 Kullanılan Kimyasal Maddeler	16
3.2 Kullanılan Gereçler	17
KİMYASAL METOD	18
3.3 Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler	18

BÖLÜM 4	22
DENEYSEL BÖLÜM	22
BÖLÜM 5	55
SONUÇLAR VE TARTIŞMALAR	55
KAYNAKLAR	64
ÖZGEÇMİŞ	70

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

IUPAC	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği
g	Gram
°C	Santigrad Derece
O.S.	Oda Sıcaklığı
dk	Dakika
sa	Saat
mmol	Mili mol
eq	Ekivalent
d	Yoğunluk
TLC	İnce Tabaka Kromatografisi
mL	Mili litre
ppm	Milyondaki Parçacık Miktarı
IR	Infrared (Kızılötesi)
NMR	Nükleer Manyetik Rezonans
AChE	Asetilkolinesteraz
BChE	Bütirikolinesteraz
DTNB	5,5'-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik) asit
μ	Mikro
U	Ünite

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. 2-Merkaptobenzoksazol	2
Şekil 2.2. 2-Merkaptobenzoksazolün tautomerisi	2
Şekil 2.3. Bazik koşullar altında 2-aminotiyofenol ile karbondisülfürün reaksiyonu	3
Şekil 2.4. 2-Aminotiyofenol ile potasyum ksentojenatın reaksiyonu	3
Şekil 2.5. 2-Merkaptobenzoksazol ile 2-klorobenzoksazolün reaksiyonu	4
Şekil 2.6. 2-Merkaptobenzoksazol ile allil iyodürün reaksiyonu	4
Şekil 2.7. 2-Merkaptobenzoksazol ile benzoil klorürün reaksiyonu	4
Şekil 2.8. 2-Merkaptobenzotiyazol	5
Şekil 2.9. 2-Merkaptobenzotiyazolün tautomerisi	5
Şekil 2.10. 2-Merkaptobenzotiyazolün tiyoüredeneldesi	6
Şekil 2.11. 2-Merkapto yapılarının sentez reaksiyonu	6
Şekil 2.12. 2-Merkaptobenzotiyazol ile açıl klorürlerin reaksiyonları	6
Şekil 2.13. Propiyonil klorür ile 2-merkaptobenzotiyazolün reaksiyonu	7
Şekil 2.14. 2-Merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenotiyazolün propilbenzimidat ile türevlendirilmesi reaksiyonu	7
Şekil 2.15. 2-Merkaptobenzimidazol	8
Şekil 2.16. 2-Merkaptobenzimidazolün tautomerisi	8
Şekil 2.17. 2-Merkaptobenzimidazolün sentez reaksiyonu	8
Şekil 2.18. 2-Merkaptobenzimidazolün sentez reaksiyonu	9
Şekil 2.19. 2-Kloro asetilklorür ile benzotiyazol-2-aminin reaksiyonu	9
Şekil 2.20. 2-Merkaptobenzimidazolden türetilen protein indirgeyici bileşiğin	9

sentezi	
Şekil 2.21. 2-Merkaptobenzimidazolün allil bromür ile türevlendirilmesi	10
Şekil 2.22. Kokarca salgısının kötü kokusunu oluşturan (a) 3-metil-1-bütantiyol ve (b) 2-büten-1-tiyol	10
Şekil 2.23. dl-Metiyonin (c) genel sentez reaksiyonu	11
Şekil 2.24. Doğal gazın kokusunu veren metilmerkaptanın (d) genel sentez	11
Şekil 2.25. Asetilkolinesteraz enziminin öngörülen 3 boyutlu yapısı	12
Şekil 2.26. Sinyal alıcı ve sinyal verici nöronlar arasında bulunan asetilkolinin AChE tarafından inhibe edildiğini gösteren diyagram	13
Şekil 2.27. Asetilkolinesterazın asetilkolini parçalayarak asetat ve kolini oluşturma reaksiyonu	13
Şekil 2.28 Asetilkolini taklit edebilen ve asetilkolinesteraz tarafından yıkılarak zehirlenmeye yol açan bazı insektisitler	14
Şekil 2.29. Bütirikolinesteraz enziminin öngörülen 3 boyutlu yapısı	15
Şekil 2.30. Bütirikolinesterazın bütirikolini katalizleyerek bütirikasit ve koline dönüştürme reaksiyonu	15
Şekil 3.1. 2-Merkapto bileşiklerinin akriloyl klorür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler	18
Şekil 3.2. 2-Merkapto bileşiklerinin 4-pentenoil klorür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler	19
Şekil 3.3. 2-Merkapto bileşiklerinin 10-undekenoil klorür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler	19
Şekil 3.4. 2-Merkapto bileşiklerinin allil bromür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler	20
Şekil 3.5. 2-Merkapto bileşiklerinin (metilsülfonil) propan ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler	20

Şekil 3.6. 2-Merkapto bileşiklerinin benzil klorür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler	21
Şekil 4.1. 2-(Alliltiyo) benzoksazole (10) ait ^1H NMR spektrumu	28
Şekil 4.2. 2-(Alliltiyo) benzoksazole (10) ait ^{13}C NMR spektrumu	29
Şekil 4.3. 2-(Alliltiyo) benzotiyazole (11) ait ^1H NMR spektrumu	31
Şekil 4.4. 2-(Alliltiyo) benzotiyazole (11) ait ^{13}C NMR spektrumu	32
Şekil 4.5. 2-(Alliltiyo) benzimidazole (12) ait ^1H NMR spektrumu	34
Şekil 4.6. 2-(Alliltiyo) benzimidazole (12) ait ^{13}C NMR spektrumu	35
Şekil 4.7. 2-(Propiltiyo) benzoksazole (13) ait ^1H NMR spektrumu	37
Şekil 4.8. 2-(Propiltiyo) benzoksazole (13) ait ^{13}C NMR spektrumu	38
Şekil 4.9. 2-(Propiltiyo) benzotiyazole (14) ait ^1H NMR spektrumu	40
Şekil 4.10. 2-(Propiltiyo) benzotiyazole (14) ait ^{13}C NMR spektrumu	41
Şekil 4.11. 2-(Propiltiyo) benzimidazole (15) ait ^1H NMR spektrumu	43
Şekil 4.12. 2-(Propiltiyo) benzimidazole (15) ait ^{13}C NMR spektrumu	44
Şekil 4.13. 2-(Benziltiyo) benzoksazole (16) ait ^1H spektrumu	46
Şekil 4.14. 2-(Benziltiyo) benzoksazole (16) ait ^{13}C spektrumu	47
Şekil 4.15. 2-(Benziltiyo) benzotiyazole (17) ait ^1H spektrumu	49
Şekil 4.16. 2-(Benziltiyo) benzotiyazole (17) ait ^{13}C spektrumu	50
Şekil 4.17. 2-(Benziltiyo) benzimidazole (18) ait ^1H NMR spektrumu	52
Şekil 4.18. 2-(Benziltiyo) benzimidazole (18) ait ^{13}C NMR spektrumu	53
Şekil 5.1. 2-Merkapto bileşiklerinin ve tautomerlerinin baz ile reaksiyonu	55
Şekil 5.2. 2-Merkapto bileşiklerinin akriloil klorür ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünler	56

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Sentezlediğimiz 2-(alliltiy)benzoksazol ile literatürde geçen 2-(alliltiy)benzoksazol ve 3-(alliltiy)benzoksazol-2-tion bileşiklerine ait NMR verileri	57
Tablo 2. Sentezlediğimiz 2-(alliltiy)benzotiyazol ile literatürde geçen 2-(alliltiy)benzotiyazol ve 3-(alliltiy)benzotiyazol-2-tion bileşiklerine ait NMR verileri	58
Tablo 3. Sentezlediğimiz 2-(alliltiy)benzimidazol ile literatürde geçen 2-(alliltiy)benzimidazol ve 3-(alliltiy)benzimidazol-2-tion bileşiklerine ait NMR verileri	58
Tablo 4. Sentezlediğimiz 2-(propiltiy)benzoksazol ile literatürde geçen 2-(propiltiy)benzoksazol bileşiklerine ait NMR verileri	59
Tablo 5. Sentezlediğimiz 2-(propiltiy)benzotiyazol ile literatürde geçen 2-(propiltiy)benzotiyazol bileşiklerine ait NMR verileri	60
Tablo 6. Sentezlediğimiz 2-(propiltiy)benzimidazol ile literatürde geçen 2-(propiltiy)benzimidazol bileşiklerine ait NMR verileri	60
Tablo 7. Sentezlediğimiz 2-(benziltiy)benzoksazol ile literatürde geçen 2-(benziltiy)benzoksazol bileşiklerine ait NMR verileri	61
Tablo 8. Sentezlediğimiz 2-(benziltiy)benzotiyazol ile literatürde geçen 2-(benziltiy)benzotiyazol bileşiklerine ait NMR verileri	61
Tablo 9 . Sentezlenen bileşiklerden bazılarının asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivite değerleri	63

BÖLÜM 1

GİRİŞ

Merkaptanlar olarak adlandırılan aile, bir karbon atomuna bağlı sülfhidril (-SH) grubu içeren organik yapılu sülfür bileşiklerinden meydana gelmektedir. Bu gruba ait olan bileşikler günlük hayatımızda sıkça karşımıza çıkmakta, işlerimizi kolaylaştırmakta ve hatta sağlıklı yaşamamızı sağlamaktadırlar [1]. Çalışma konumuzu oluşturan 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol, merkaptanlar olarak adlandırılan ve geniş bir bileşik ailesini kapsayan bileşiklerdendir. Merkaptan sözcüğü; cıva tutan bileşikler anlamına gelen ve Latince “Mercurium Captans” olarak sözü edilen kelimedenden gelmektedir [2]. 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol; ilaç ve sanayi sektörünün gelişmesinin ardından, farmakolojide antibakteriyel [3-5], antifungal, herbisit ve insektisit [6-8], antihelmentik [9-10], antiviral [11-12] ve antitümör [13] etki gösteren bileşiklerin sentezinde yapı blokları halinde kullanılmışlardır. 2-merkaptobenzimidazolün yapısı ile adenin ve guanin bazlarının yapısının benzer olması, diğer yandan da biyolojik aktiviteye sahip özellikte olmaları, bizi bu maddelerle çalışmaya yönelten başlıca nedenler olmuştur.

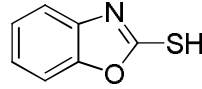
Alzheimer hastalığı; asetilkolin eksikliğinden meydana geldiği düşünülen ve asetilkolinesteraz enziminin inhibe edilmesi ile tedavisi gerçekleştirilen bir hastalıktır. Alzheimer tedavisinde genel olarak galantamin bileşiği kullanılmakta ve bu bileşik asetilkolinesteraz enzimini inhibe etmektedir. Çalışmamızda sentezlediğimiz maddelerin de asetilkolinesteraz enzimini inhibe edici özellikleri araştırılmış ve elde edilen sonuçlar rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda sentezlenen maddelerin galantaminin enzim inhibisyon aktivitesine çok yakın aktiviteye sahip olduğu gözlenmiştir.

BÖLÜM 2

GENEL BİLGİLER

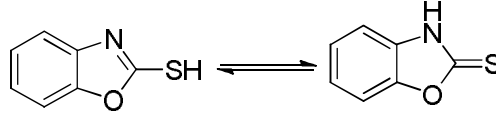
2.1 2-Merkaptobenzoksazol

2-Merkaptobenzoksazol bileşiği açık kahverengi ya da gri renkli, hafif kokulu bir merkaptandır. Yapısında benzen halkasına kaynaşmış, beş üyeli ve iki heteroatoma sahip bir halka bulundurur [14].



Şekil 2.1. 2-Merkaptobenzoksazol

Bileşiğin isminin 2 ile başlaması merkaptto bağının konumundan ileri gelen bir özelliktir. C-SH bağı 2 konumunda yer aldığı için bileşiğe 2-merkaptto- denilmiştir. Bileşiğin IUPAC ismi benzoksazol-2-tiyol'dür. 2-merkaptobenzoksazol, merkaptto bağı ile azot atomu arasında çift bağın hareketi sonucu tautomeri göstererek diğer formuna dönüşebilmektedir. Basit benzoksazoller genel olarak oda sıcaklığında sıvı halde olmalarına rağmen 2-merkaptobenzoksazol oda sıcaklığında katı halde bulunmaktadır.



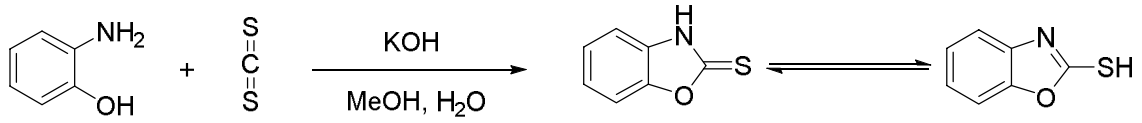
Şekil 2.2. 2-Merkaptobenzoksazolün tautomerisi

2.1.1 2-Merkaptobenzoksazol Sentez Yöntemleri

Benzoksazol ve türevleri o-aminofenollerin reaksiyonlarından sentezlenmektedir. Genel prosedür, o-aminofenoller ile karboksilik asitler, asit

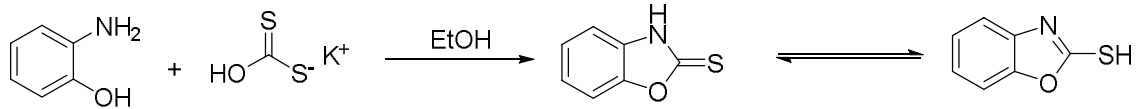
klorürleri, asit anhidritleri veya amitler gibi diğer türevlerinin ısıtılmasını içermektedir [15].

Bu sentezlerin yanı sıra 1993 yılında Edward S. Lazer ve arkadaşları 2-aminotiyofenölü karbondisülfür (CS_2) ile bazik koşullarda reaksiyona sokmuşlar ve 2-merkaptobenzoksazol elde etmişlerdir [16]. Aynı yöntem 2000 yılında Wen-Bin Chen ve Gui-Yu Jin tarafından da yapılmıştır [17].



Şekil 2.3. Bazik koşullar altında 2-aminotiyofenol ile karbondisülfürün reaksiyonu

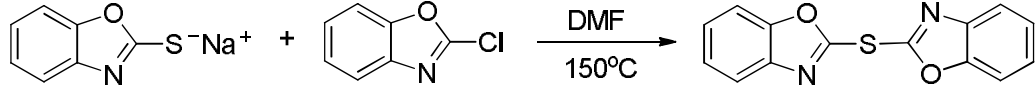
2009 yılında Yukiyoshi Yamazaki ve arkadaşları 2-aminotiyofenölü etil alkol içerisinde potasyum ksantojenat ile reaksiyona sokarak 2-merkaptobenzoksazolü elde etmiştir [18].



Şekil 2.4. 2-Aminotiyofenol ile potasyum ksantojenatın reaksiyonu

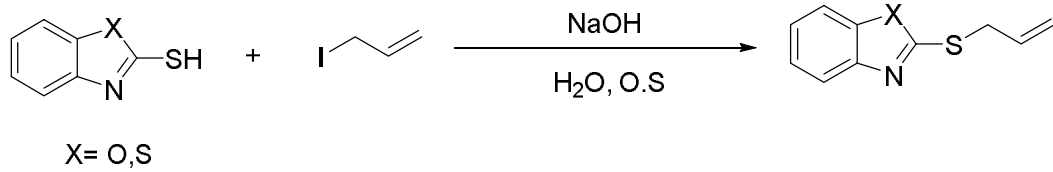
2.1.2 2-Merkaptobenzoksazol ile Yapılan Sentez Çalışmaları

1965 yılında John J. D'Amic Monsanto şirketi adına 2-merkaptobenzoksazol ile çalışmış ve yer değiştirme reaksiyonunu gerçekleştirmiştir. 150 °C'de 5 saat süresince gerçekleşen reaksiyon sonrası yeni C-S bağı olduğu görülmüştür [19].



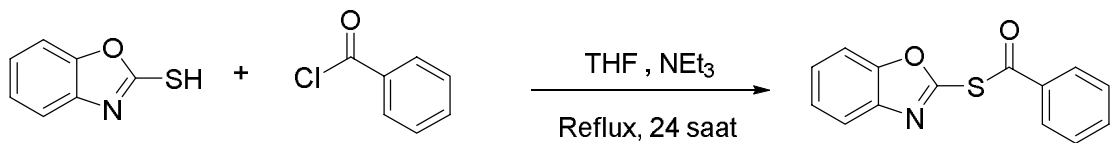
Şekil 2.5. 2-Merkaptobenzoksazol ile 2-klorobenzoksazolün reaksiyonu

Ahmed I. Khodair ve çalışma grubu tarafından 2006 yılında yapılan bir çalışmada 2-merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenzotiyazol allil iyodür ile türevlendirilmiştir. Elde edilen yapılar daha sonra furanoz ve piranoz yapılı şekerler ile türevlendirilerek ve anti tümör aktiviteye sahip bileşikler elde edilmiştir [20].



Şekil 2.6. 2-Merkaptobenzoksazol ile allil iyodürün reaksiyonu

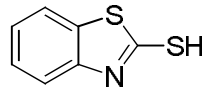
2009 yılında Anai Duarte ve çalışma arkadaşları geleneksel sentez metodu ile ses dalgaları cihazı kullanılarak gerçekleştirilen metodu karşılaştırmışlardır. Bunun için 2-merkaptobenzoksazol ile benzoil klorürü 24 saat boyunca reflüks işlemi uygulayarak %72 verimle Şekil 2.7'de gösterilen ürünü elde etmişlerdir. Aynı reaksiyon ultra ses dalgası cihazı ile gerçekleştirildiğinde ise verimin %98'e kadar çıktığı görülmüştür [21].



Şekil 2.7. 2-Merkaptobenzoksazol ile benzoil klorürün reaksiyonu

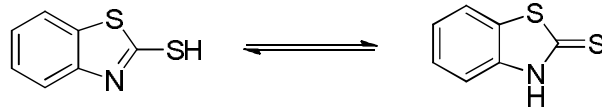
2.2 2-Merkaptobenzotiyazol

2-Merkaptobenzotiyazol bileşigi açık sarı renkli ve hafif kokulu bir bileşiktir. 2-merkaptobenzotiyazol de benzen halkasına kaynaşmış, 5 üyeli 2 hetero atom içeren halkadan oluşmaktadır ve 2-merkaptobenzoksazoldeki oksijen atomu yerine kükürt atomu bulunduran bir yapıya sahiptir [22].



Şekil 2.8. 2-Merkaptobenzotiyazol

C-SH bağı 2 konumunda yer aldığı için bileşiğe 2-merkaptobenzotiyazol-2-tiyol denilmiştir. 2-merkaptobenzotiyazolün IUPAC ismi benzotiyazol-2-tiyol'dür. 2-merkaptobenzoksazole benzer olarak 2-merkaptobenzotiyazol de, merkaptobagi ile azot atomu arasında çift bağın hareketi sonucu tautomeri göstererek diğer formuna dönüşebilmektedir.

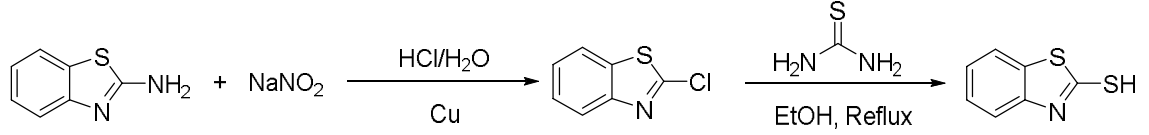


Şekil 2.9. 2-Merkaptobenzotiyazolün tautomerisi

2.2.1 2-Merkaptobenzotiyazol Sentez Yöntemleri

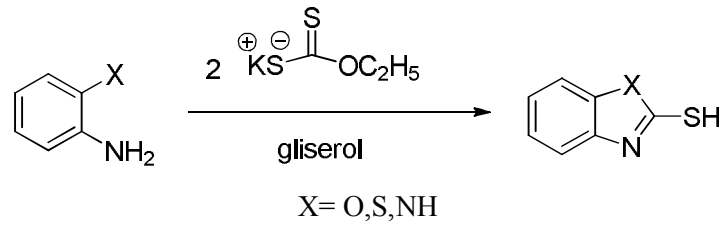
2-merkaptobenzotiyazol sentezinde başlangıç maddesi olarak genellikle 2-amino tiyofenol kullanılmaktadır. 2-aminotiyofenol ile genellikle karboksilik asit türevleri, asit klorürler, asit anhidritler, esterler ve imino esterleri kullanılmaktadır.

2009 yılında, Damien Cressier ve arkadaşları benzotiyazol-2-amin ile yola çıkarak benzotiyazol-2-tiyol elde etmişlerdir [23].



Şekil 2.10. 2-Merkaptobenzotiyazolün tiyoüreden eldesi

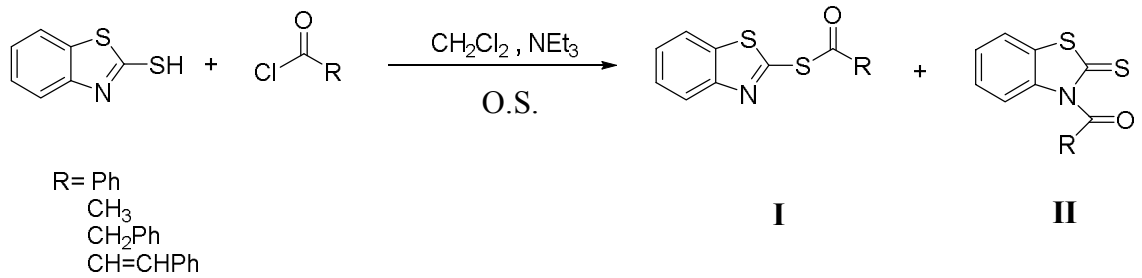
Todor G. Deligeorgiev ve arkadaşları 2011 yılında orto süstitüe anilinın potasyum-o-etil ditiyokarbonat varlığında reaksiyon vermesi sonucu 2-mercaptobenzokazolü, 2-mercaptobenzotiyazolü ve 2-mercaptobenzimidazolü elde etmişlerdir [24].



Şekil 2.11. 2-Merkapto yapılarının sentez reaksiyonu

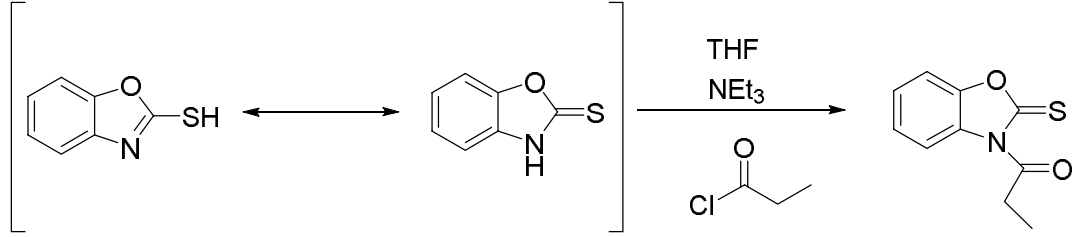
2.2.2 2-Merkaptobenzotiyazol ile Yapılan Sentez Çalışmaları

Kore’de 2007 yılında yapılan bir çalışmada oda sıcaklığında her iki ürünün de oluştuğu gözlenmiştir. **I** numaralı ürün daima ana ürün olarak, **II** numaralı ürün ise daima yan ürün olarak meydana gelmiştir [25].



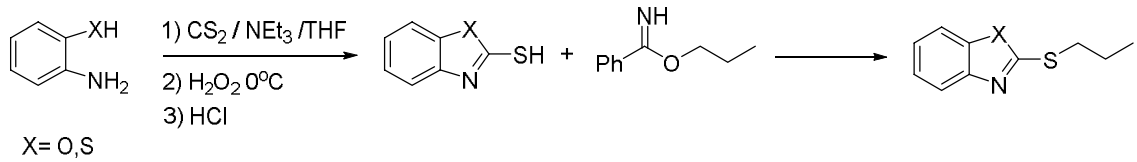
Şekil 2.12. 2-Merkaptobenzotiyazol ile açıl klorürlerin reaksiyonları

2011 yılında Stephan Braun ve çalışma arkadaşlarının yaptıkları çalışmada ise propiyonil grubunun azottan bağlanmayı tercih ettiği görülmüştür. Şekil 2.13'te görülen bu bileşiğin metabolizmada hücre dışı matrikste görev alan hyaluronanı parçalayan ve bakteriler tarafından sentezlenen hyaluronan liyazı inhibe edici özellikte olduğu görülmüştür [26].



Şekil 2.13. Propiyonil klorür ile 2-merkaptobenzotiyazolün reaksiyonu

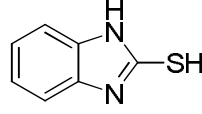
2000 yılında Abdallah Harizi ve çalışma grubu alışlagelmiş yöntemden farklı olarak 2-merkaptobenzoksazolü ve 2-merkaptobenzotiyazolü türevlendirmişlerdir. Ekip; genel olarak alkil halojenürlerle yapılan türevlendirme yolunu takip etmeyip reaksiyonlarda propil benzimidat kullanmışlardır [27].



Şekil 2.14. 2-Merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenotiyazolün propil benzimidat ile türevlendirilmesi reaksiyonu

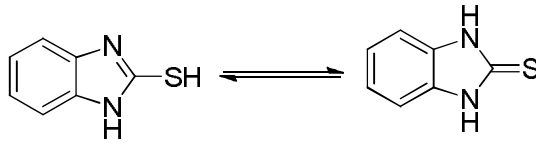
2.3. 2-Merkaptobenzimidazol

2-merkaptobenzimidazol beyaz renkli kokusuz bir merkaptandır. Önceki konularda sözü edilen 2-merkaptobenzoksazol ve 2-merkaptobenzotiyazol gibi benzen halkasına kaynaşmış 5 üyeli iki heteroatom içeren bir halka içeren yapıya sahiptir [28].



Şekil 2.15. 2-Merkaptobenzimidazol

2-merkaptobenzimidazolün IUPAC ismi benzimidazol-2-tiyol'dür. 2-merkaptobenzimidazol, merkapto bağı ile azot atomu arasında çift bağın hareketi sonucu tautomeri göstererek diğ er formuna dönüşebilmektedir.

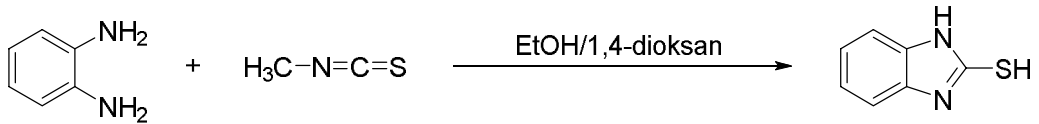


Şekil 2.16. 2-Merkaptobenzimidazolün tautomerisi

2.3.1 2-Merkaptobenzimidazol Sentez Yöntemleri

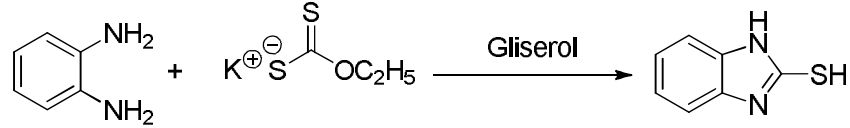
2-merkaptobenzimidazol sentezinde başlangıç maddesi olarak genellikle orto-aminoanilinler kullanılmaktadırlar. Orto-aminoanilinlerin beş üyeli halka verecek şekilde reaksiyona girmeleri sonucu benzimidazol türevleri sentezlenmektedir.

1999 yılında Narahari Babu Ambati ve arkadaşları orto-aminoanilinden yola çıkarak etil alkol çözücü sisteminde, ısı vererek izotiyosiyonatometanı reaksiyona sokarak 2-merkaptobenzimidazolü elde etmeyi başarmışlardır [29].



Şekil 2.17. 2-Merkaptobenzimidazolün sentez reaksiyonu

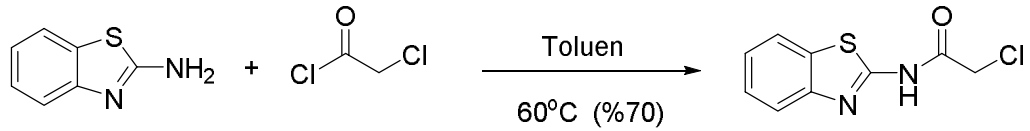
Daha önceki konuda da gösterilen, genel bir sentez mekanizması öneren Todor G. Deligeorgiev ve arkadaşlarının 2011 yılında önerdikleri mekanizma üzerinden 2-mercaptobenzimidazol de sentezlemek mümkündür [30].



Şekil 2.18. 2-Merkaptobenzimidazolün sentez reaksiyonu

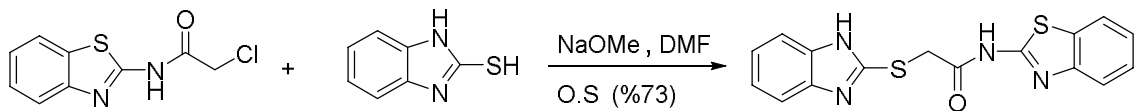
2.3.2 2-Merkaptobenzimidazol ile Yapılan Sentez Çalışmaları

2007 yılında Japonya’da Tomohiro Ozawa ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada benzotiyazol-2-amin öncelikle 2-kloroasetilklorür ile reaksiyona sokularak bir ürün elde edilmiştir.



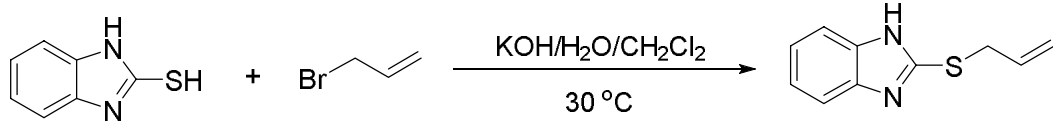
Şekil 2.19. 2-Kloro asetilklorür ile benzotiyazol-2-aminin reaksiyonu

Yukarıda elde edilen ürün 2-mercaptobenzimidazol ile reaksiyona sokulmuş ve bakteriyel proteinlerden bazılarını indirgeyici özelliğe sahip dolayısıyla da antibakteriyel olarak kabul edilen ürünü elde etmişlerdir [31].



Şekil 2.20. 2-Merkaptobenzimidazolden türetilen protein indirgeyici bileşiğin sentezi

1999 yılında yeni aktif faz transfer katalizörleri ve 2-merkaptobenzimidazol türevleri kullanarak J.Paul Jayachandran ve Maw-Ling Wang tarafından yapılan sentezde 2-merkaptobenzimidazol diklorometan içerisinde çözülmüş, baz olarak potasyum hidroksitinin sulu çözeltisi kullanılmış ve reaksiyon 30 °C’ de allil bromür ile gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sonunda %96 verimle ürün elde edilmiştir [32].



Şekil 2.21. 2-Merkaptobenzimidazolün allil bromür ile türevlendirilmesi

2.4 Merkaptanların Kullanım Alanları

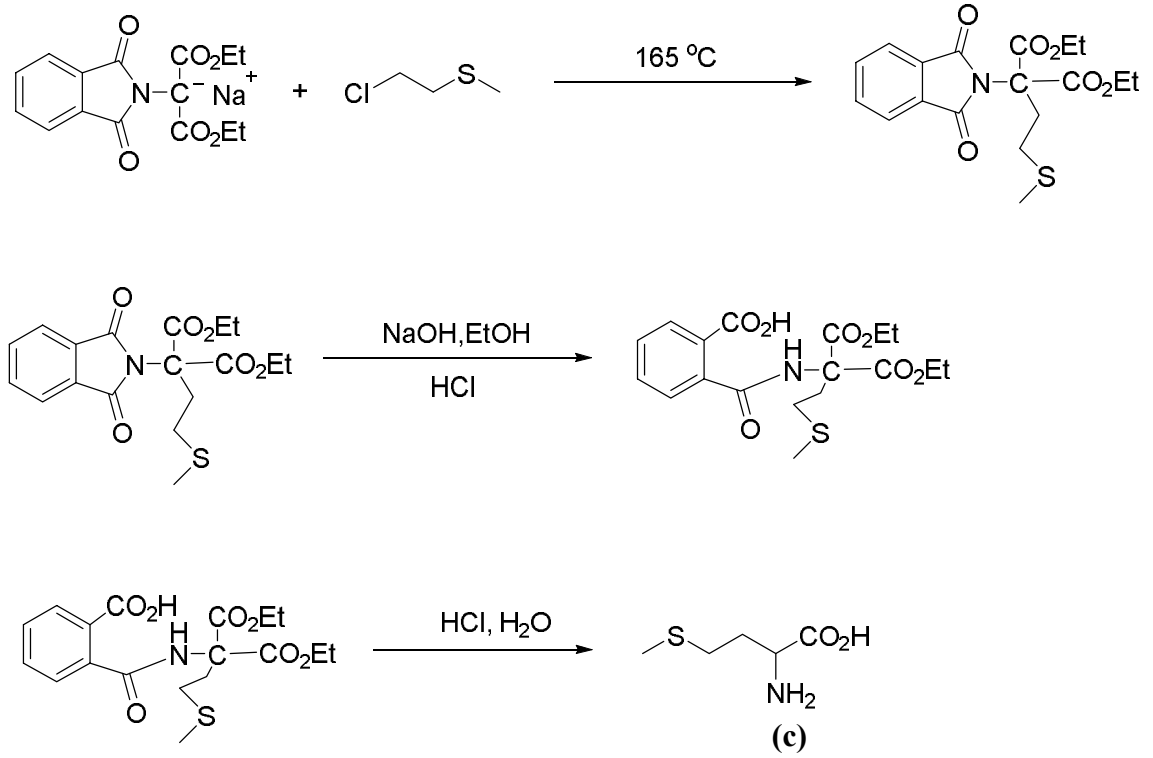
Merkaptanlar genellikle bitki ve hayvanların çürümeleri sonucu ortaya çıkarlar. Peynir çeşitlerinin bazılarında ve eser miktarda da olsa fındıkta bulunmaktadır. Kokarcanın kendini savunma amaçlı salgıladığı kötü kokulu bileşiğin içinde de merkaptanların çoğuna rastlanmıştır [33].



Şekil 2.22. Kokarca salgısının kötü kokusunu oluşturan (a) 3-metil-1-bütantiyol ve (b) 2-büten-1-tiyol

Merkaptanlar sanayi kimyasallarında da önemli bir yere sahip bileşiklerdir. Merkaptanların en genel kullanım alanları başında polimerizasyon tamamlayıcı ya da zincir sonlandırıcı olarak kullanılarak polimerlerin molekül ağırlığını belirleme özellikleri gelir. Özellikle molekül ağırlığı düşük merkaptanlar insektisit, akarisit, herbisit ve yaprak dökücü tarım kimyasallarının üretiminde kullanılmaktadırlar [34].

Metil merkaptan akreloin ile kombine edilerek metiyonin amino asidinin ticari üretiminde kullanılmaktadır [35].



Şekil 2.23. dl-Metiyonin (c) genel sentez reaksiyonu

Merkaptanların diğer bir kullanım alanı doğal gaz içersine karıştırılarak, kokusuz olan doğal gaza koku vererek sızıntı anında farkedilmesini sağlamaktır. Ayrıca kauçuğun vulkanizasyon işlemini hızlandırıcı olarak da bazı merkaptanlar kullanılmaktadır.



Şekil 2.24. Doğal gazın kokusunu veren metilmerkaptanın (d) genel sentez reaksiyonu

2-merkaptobenzoksazol bakır ve yumuşak çelik yüzeyindeki korozyon yavaşlatıcı özellikte olduğu için bakırdan veya alaşımsız çelikten mal edilmiş ürünlerin yüzeyine uygulanarak daha uzun süre kullanılmalarına olanak sağlamaktadır [36-37]. 2-merkaptobenzotiyazol de benzer şekilde polibütadien ve poliüretan kullanılarak üretilen korozyon yavaşlatıcı kaplama bileşiklerinin içeriğine katılarak benzer etkiyi

göstermiştir [38]. 2-merkaptobenzimidazol ise cıva seçici membran elektrotların üretiminde kullanılmış ve makro moleküllerle yapılan membran çalışmalarında kullanılmıştır [39].

2.5 Asetil Kolin Esteraz ve Bütil Kolin Esteraz Enzimleri

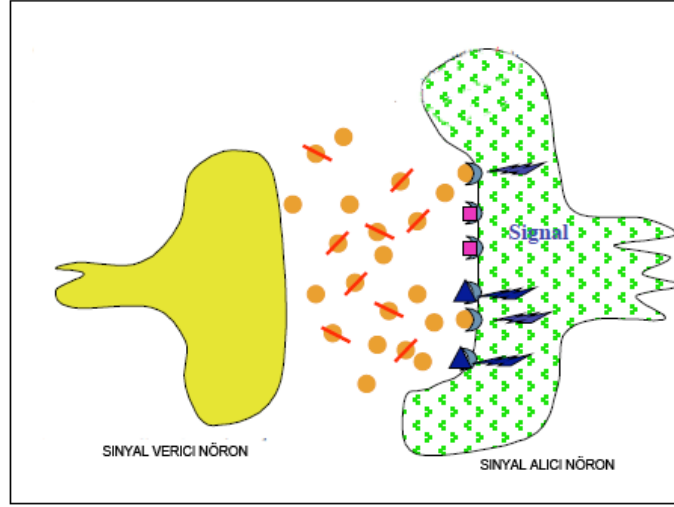
İnsan metabolizması başlıca iki tip kolinesteraz içerir; bunlar 7. kromozom tarafından kodlanan asetilkolinesteraz (AChE) ve 3. kromozom tarafından kodlanan butirilkolinesterazdır (BuChE) [40-41].

Asetilkolinesteraz diğer bir deyişle asetilhidrolaz (AChE), sinir sisteminde sinapslar arasındaki iletişimde rol oynayan asetil kolin bileşimini hidroliz eden bir enzimdir. Genellikle kas ve beyin sinirlerine ait sinapslarda bulunmakla beraber karboksilesteraz enzimleri ailesinin bir üyesidir. Yapısı ilk olarak 1991 yılında J.L. Sussman tarafından X-Ray ile tespit edilmiştir [42].



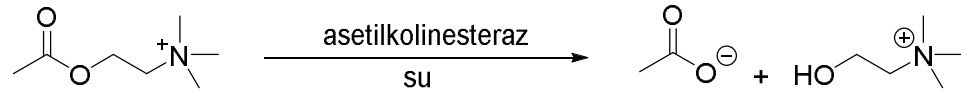
Şekil 2.25. Asetilkolinesteraz enziminin öngörülen 3 boyutlu yapısı

Asetilkolinesteraz enzimi çok yüksek bir katalitik aktiviteye sahiptir. Asetilkolinesteraz enziminin 1 molü, bir dakikada 25000 mol asetilkolini katalizleyebilmektedir [43-44].



Şekil 2.26. Sinyal alıcı ve sinyal verici nöronlar arasında bulunan asetilkolinin AChE tarafından inhibe edildiğini gösteren diyagram

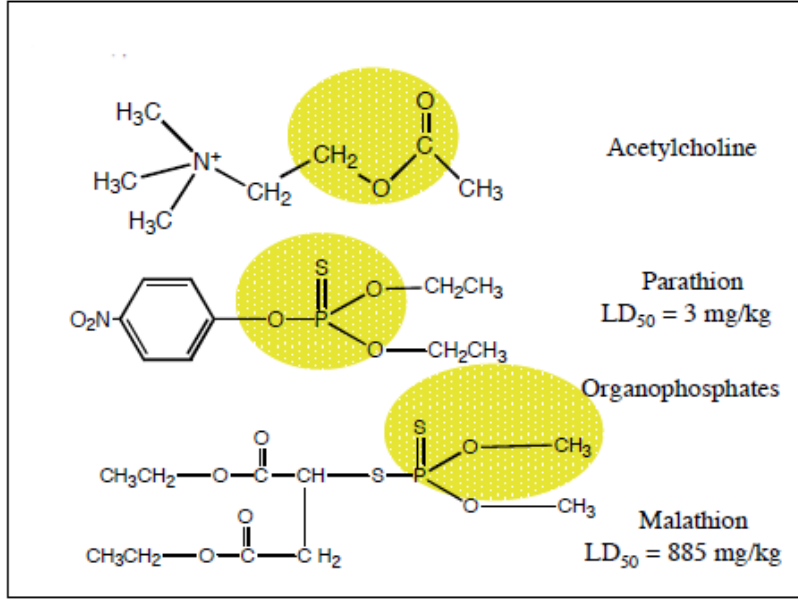
Asetilkolinesterazın iki aktif ucu bulunmaktadır; bunlardan ilki anyonik kısmı, diğeri ise ester kısmıdır. Anyonik uç pozitif yüklü asetilkoenzimin kuarterner aminini, kationik substratları ve inhibitörleri barındırmaktadır. Esterik kısım ise asetilkolinin asetat ve kolini ayırdığı kısımdır ve üç amino asitten meydana gelir. Bu amino asitler serin 200, histidin 440 ve glutamat 327'dir. Karboksi esterin hidrolizi açıl enzimi ve serbest kolini oluşturmaktadır. Sonrasında açıl enzimi su molekülü tarafından nükleofilik saldırıya uğrar ve asetik asit ile serbest bir enzimi oluşturacak şekilde reaksiyon verir. [45-46].



Şekil 2.27. Asetilkolinesterazın asetilkolini parçalayarak asetat ve kolini oluşturma reaksiyonu

Asetilkolinesteraz enziminin görevi sinir iletiminde rol oynayan asetilkolinin fazlasını ortamdan kaldırmaktır. Yapılan çalışmalarda bazı böcek ilaçlarının asetilkolinesteraza bağlandığı ve onu inhibe ettikleri görülmüştür. Tarım işçilerinde

görülen bu durumun sonucunda yıkılamayan asetilkolin sürekli sinir hücrelerini uyarılmış ve zehirlenme belirtileri görülmüştür [47].



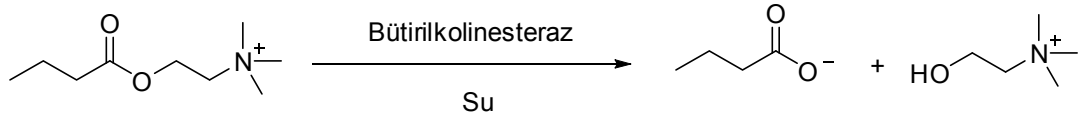
Şekil 2.28 Asetilkolini taklit edebilen ve asetilkolinesteraz tarafından yıkılarak zehirlenmeye yol açan bazı insektisitler

Bütirikolinesteraz enzimi (BuChE) insan metabolizmasında karaciğerden salgılanan bir enzimdir. Görevi çeşitli kolin türevi bileşikleri hidroliz etmektedir. Asetilkolin-asetilkolinesteraz ilişkisi gibi bütirikolin-bütirikolinesteraz ilişkisi bulunmamaktadır. Bunun başlıca nedeni ise asetilkolin vücutta çeşitli reaksiyonlar sonucu oluşturulurken, bütirikolinin sentetik olması ve vücutta doğal yollardan sentezlenmemesidir [48].



Şekil 2.29. Bütirikolinesteraz enziminin öngörülen 3 boyutlu yapısı

Asetilkolinesteraz ve bütirikolinesteraz enzimleri alzheimer hastalığının ortaya çıkmasında önemli rol oynayan enzimlerdir. Hastalığın kesin nedeni henüz tam olarak bilinmemekle beraber, kolin bileşiklerinin eksikliği arttıkça bu hastalığın ortaya çıkma olasılığının arttığı bilinmesinden dolayı, bu enzimler ile ilişkilendirilmiştir. Asetil kolinin sinaptik aralıkta daha uzun kalmasını sağlamak alzheimer tedavisinde kullanılan yöntemlerin başında yer almaktadır. Bu amaca yönelik olarak da kolin bileşiklerini inhibe edici özellikte olan kolinesteraz enzim inhibitörleri kullanılmaktadır [49].



Şekil 2.30. Bütirikolinesterazın bütirikolini katalizleyerek bütirikasit ve koline dönüştürme reaksiyonu

BÖLÜM 3

MATERYAL ve METOD

3.1 Kullanılan Kimyasal Materyaller

1. 2-Merkaptobenzoksazol	Merck
2. 2-Merkaptobenzotiyazol	Merck
3. 2-Merkaptobenzimidazol	Merck
4. Allil Bromür	Sigma-Aldrich
5. Trietilamin	Merck
6. Etil Alkol	Merck
7. Propanol	Merck
8. Benzil Klorür	Sigma-Aldrich
9. Hekzan	Teknik
10. Etilasetat	Teknik
11. Diklorometan	Teknik
12. Silikajel	Merck
13. DTNB	Sigma-Aldrich
14. AChE	Sigma-Aldrich
15. BChE	Sigma-Aldrich

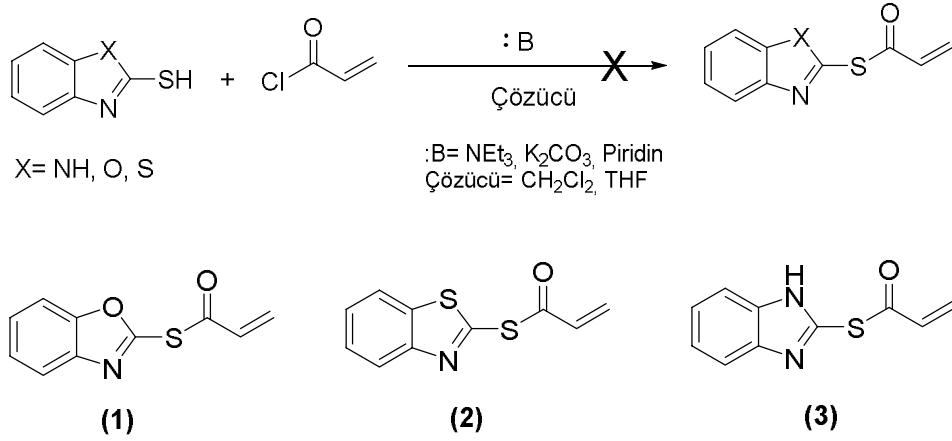
3.2. Kullanılan Gereçler

1. Brook Crompton 2 aşamalı vakum pompası
2. Buchi Labrotechnik AG, R-114a29 B-480 Rotevaporatör
3. Chittern Scientific magnetik karıştırıcılı ısıtıcı; 4 kademe sıcaklık, 10 kademeye kadar hız ayarlı karıştırıcı
4. Desaga Sarstedt-Gruppe Min UVIS 254/366 nm UV lambası
5. Elektro-mag, 300°C termostatlı ısıtıcı
6. Elektrothermal marka ceketli ısıtıcı, 450°C termostatlı ısıtıcı
7. Gec Avery dört haneli terazi
8. Nüve EV= (Vakum etüvü, 250°C, -760mmHg vakumetre)
9. Varian 300 MHz Nükleer Magnetik Rezonans Spektrofotometresi
10. Thermo Scientific Multiskan Go Aktivite Spektrofotometresi

KİMYASAL METOD

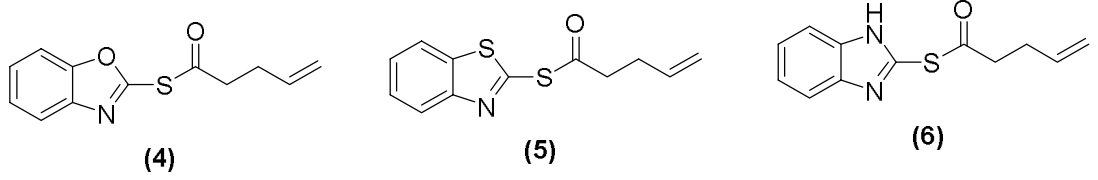
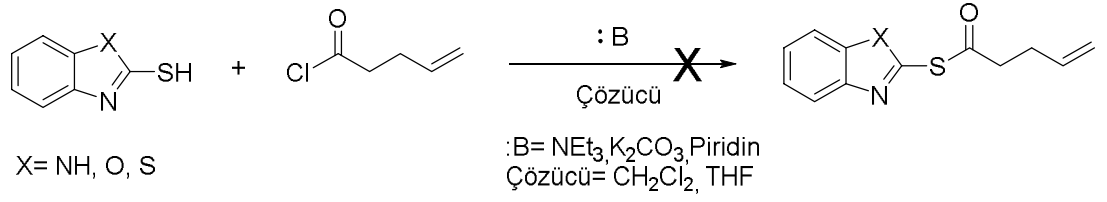
3.3. Çalışmalarda Kullanılan Yöntemler

Yapılan çalışmalar literatürdeki deneyler baz alınarak, kendi bileşiklerimize uyarlanması şeklinde denendi. 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol, akriloil klorür ve trietilamin ile diklorometan çözücüsü kullanılarak 0 °C'de 24 saat süreyle reaksiyona sokuldu. İstenilen ürünler elde edilemedi.



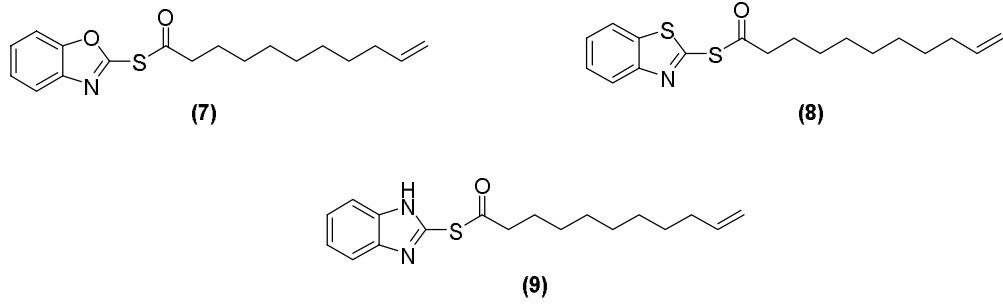
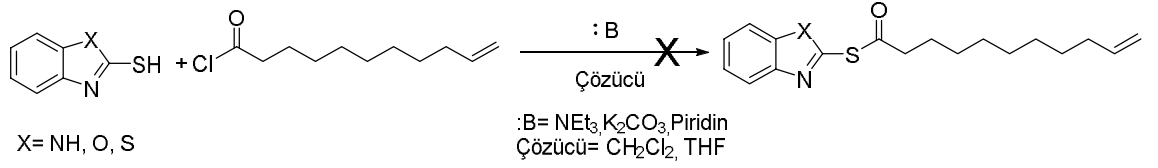
Şekil 3.1. 2-Merkapto bileşiklerinin akriloil klorür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler

2-Merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol, 4-pentenoil klorür ve trietilamin ile diklorometan çözücüsü kullanılarak 0 °C'de 12 saat süreyle reaksiyona sokuldu. İstenilen ürünler elde edilemedi.



Şekil 3.2. 2-Merkapto bileşiklerinin 4-pentenoil klorür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler

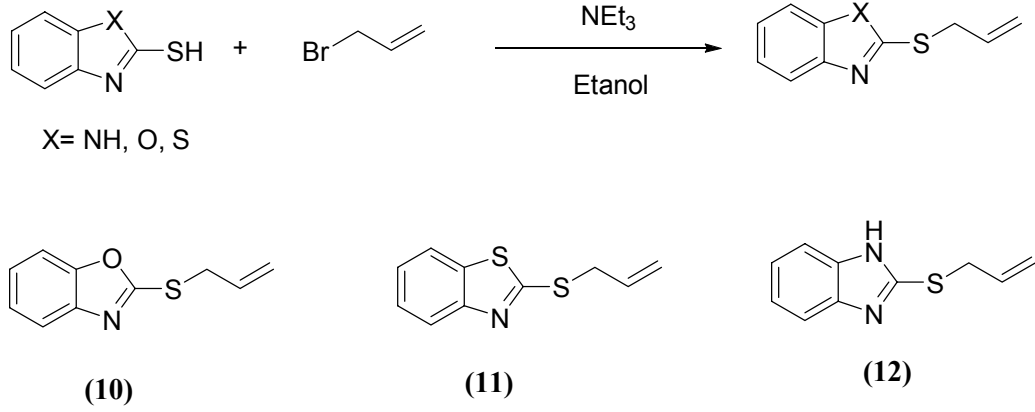
2-Merkaptobenzoksazol, 2-mercaptobenzotiyazol ve 2-mercaptobenzimidazol, 4-pentenoil klorür ve trietilamin ile diklorometan çözücüsü kullanılarak 0 °C'de 8 saat süreyle reaksiyona sokuldu. İstenilen ürünler elde edilemedi.



Şekil 3.3. 2-Merkapto bileşiklerinin 10-undekenoil klorür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler

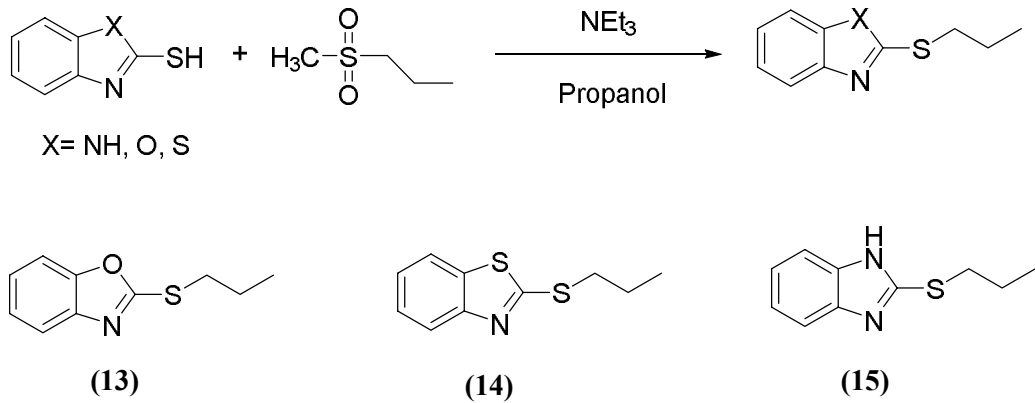
2-Merkaptobenzoksazol, 2-mercaptobenzotiyazol ve 2-mercaptobenzimidazol, allil bromür ve trietilamin ile etanol çözücüsü kullanılarak 2 saat süreyle reflüks

sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda **(10)**, **(11)** ve **(12)** numaralı bileşikler sırasıyla %95, %97 ve %90 verimle sentezlendi.



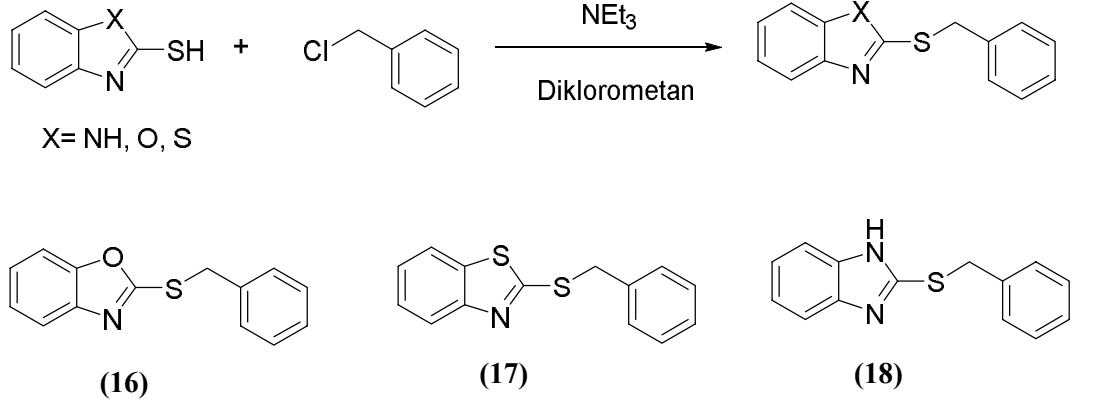
Şekil 3.4. 2-Merkapto bileşiklerinin allil bromür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler

2-Merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol, (metilsülfolil) propan ve trietilamin ile propanol çözücüsü kullanılarak 2 saat süreyle reflüks sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda **(13)** numaralı bileşik %70 , **(14)** numaralı bileşik %73 ve **(15)** numaralı bileşik %43 verimle elde edildi.



Şekil 3.5. 2-Merkapto bileşiklerinin (metilsülfolil) propan ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler

2-Merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol, benzil klorür ve trietilamin ile diklorometan çözücüsü kullanılarak 2 saat süreyle reflüks sıcaklığında reaksiyona sokuldu. Reaksiyon sonunda **(16)** numaralı bileşik %82, **(17)** numaralı bileşik %84 ve **(18)** numaralı bileşik %48 verimle sentezlendi.

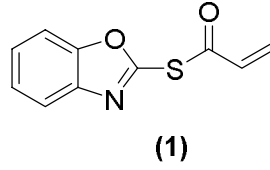


Şekil 3.6. 2-Merkapto bileşiklerinin benzil klorür ile türevlendirilmesinin genel reaksiyonu ve oluşturulan ürünler

BÖLÜM 4

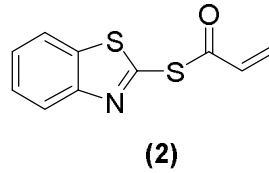
DENEYSEL BÖLÜM

2-Merkaptobenzoksazolün Akriloil Klorür ile Türevlendirilmesi



1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzoksazol, azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü. 0.53 mL (7.2 mmol, 0.59 g) akriloil klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 24 saat boyunca karıştırıldı ve (3:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlar ile de gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda (1) numaralı bileşik karışım olarak elde edildi. TLC spotlarının R_f değerleri birbirine çok yakın olması nedeniyle yapılan kolon kromatografisi işlemleri sonucunda ürün karışımı saflaştırılmadı.

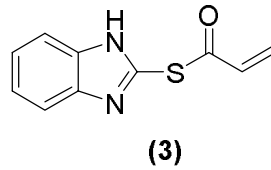
2-Merkaptobenzotiyazolün Akriloil Klorür ile Türevlendirilmesi



1.1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzotiyazol azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü. 0.53 mL (7.2

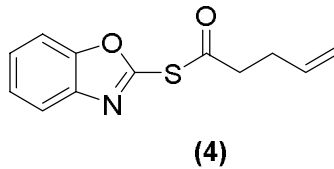
mmol, 0.59 g) akriloyl klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 24 saat boyunca karıştırıldı ve (3:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlar ile de gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda **(2)** numaralı bileşik karışım olarak elde edildi. TLC spotlarının R_f değerleri birbirine çok yakın olmasından dolayı kolon kromatografisi işlemleri sonucunda ürün karışımı saflaştırılmadı.

2-Merkaptobenzimidazolün Akriloyl Klorür ile Türevlendirilmesi



0.99 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzimidazol azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü. 0.53 mL (7.2 mmol, 0.59 g) akriloyl klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 24 saat boyunca karıştırıldı ve (3:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlar ile de gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda **(3)** numaralı bileşik karışım olarak elde edildi ve ürün karışımı saflaştırılmadı.

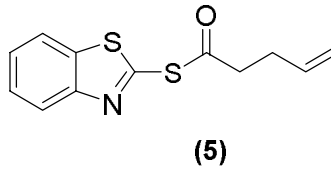
2-Merkaptobenzoksazolün 4-Pentenoil Klorür ile Türevlendirilmesi



1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzoksazol, azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü. 0.79 mL (7.2

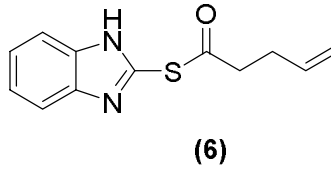
mmol, 0.84 g) 4-pentenoil klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C’de 16 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon (1:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlarla da gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda (4) numaralı bileşik karışım olarak elde edildi. TLC spotlarının R_f değerleri birbirine çok yakın olması nedeniyle, yapılan kolon kromatografisi işlemleri sonucunda ürün karışımı saflaştırılmadı.

2-Merkaptobenzotiyazolün 4-Pentenoil Klorür ile Türevlendirilmesi



1.1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzotiyazol azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C’ye düşürüldü. 0.79 mL (7.2 mmol, 0.84 g) 4-pentenoil klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C’de 16 saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon (1:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlar ile de gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda (5) numaralı bileşik karışım olarak elde edildi. TLC spotlarının R_f değerleri birbirine çok yakın olması nedeniyle, yapılan kolon kromatografisi işlemleri sonucunda ürün karışımı saflaştırılmadı.

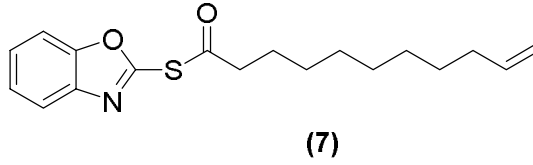
2-Merkaptobenzimidazolün 4-Pentenoil Klorür ile Türevlendirilmesi



0.99 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzimidazol azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C’ye düşürüldü. 0.79 mL (7.2 mmol, 0.84 g) 4-pentenoil klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C’de 16

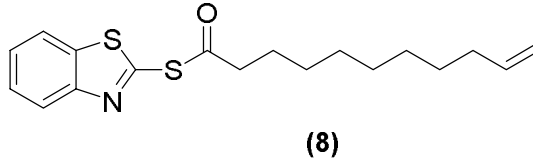
saat boyunca karıştırıldı. Reaksiyon (1:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlar ile de gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda (6) numaralı bileşik karışım olarak elde edildi. TLC spotlarının R_f değerleri birbirine çok yakın olması nedeniyle, yapılan kolon kromatografisi işlemleri sonucunda ürün karışımı saflaştırılmadı.

2-Merkaptobenzoksazolün 10-Undekenoil Klorür ile Türevlendirilmesi



1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzoksazol, azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü. 1.50 mL (7.2 mmol, 1.4 g) 10-undekenoil klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 8 saat boyunca karıştırıldı ve (3:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlar ile de gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda (7) numaralı bileşik karışım olarak elde edildi. TLC spotlarının R_f değerleri birbirine çok yakın olması nedeniyle, yapılan kolon kromatografisi işlemleri sonucunda ürün karışımı saflaştırılmadı.

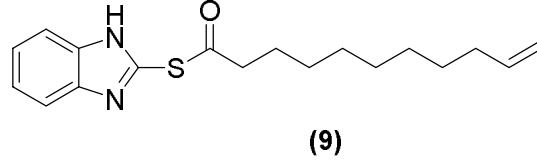
2-Merkaptobenzotiyazolün 10-Undekenoil Klorür ile Türevlendirilmesi



1.1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzotiyazol azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü. 1.50 mL (7.2 mmol, 1.4 g) 10-undekenoil klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 8 saat boyunca karıştırıldı ve (3:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlar ile de

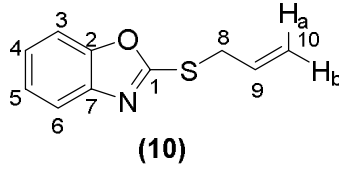
gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda **(8)** numaralı bileşik karışım olarak elde edildi. TLC spotlarının R_f değerleri birbirine çok yakın olması nedeniyle, yapılan kolon kromatografisi işlemleri sonucunda ürün karışımı saflaştırılmadı.

2-Merkaptobenzimidazolün 10-Undekenoil Klorür ile Türevlendirilmesi



0.99 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzimidazol azot gazı altında, 15 mL çözücü içerisinde çözüldü. Çözünme işlemi tamamlandıktan sonra balona 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietilamin ilave edildi ve sistemin sıcaklığı 0 °C'ye düşürüldü. 1.50 mL (7.2 mmol, 1.4 g) 10-undekenoil klorür reaksiyon ortamına ilave edildi. Reaksiyon 0 °C'de 8 saat boyunca karıştırıldı ve (1:1 Hekzan/Etilasetat) ince tabaka kromatografisi ile gözlenerek sonlandırıldı. Aynı reaksiyon, farklı çözücü ve farklı bazlar ile de gerçekleştirildi. Yapılan çalışmalar sonucunda **(9)** numaralı bileşik karışım olarak elde edildi. TLC spotlarının R_f değerleri birbirine çok yakın olması nedeniyle, yapılan kolon kromatografisi işlemleri sonucunda ürün karışımı saflaştırılmadı.

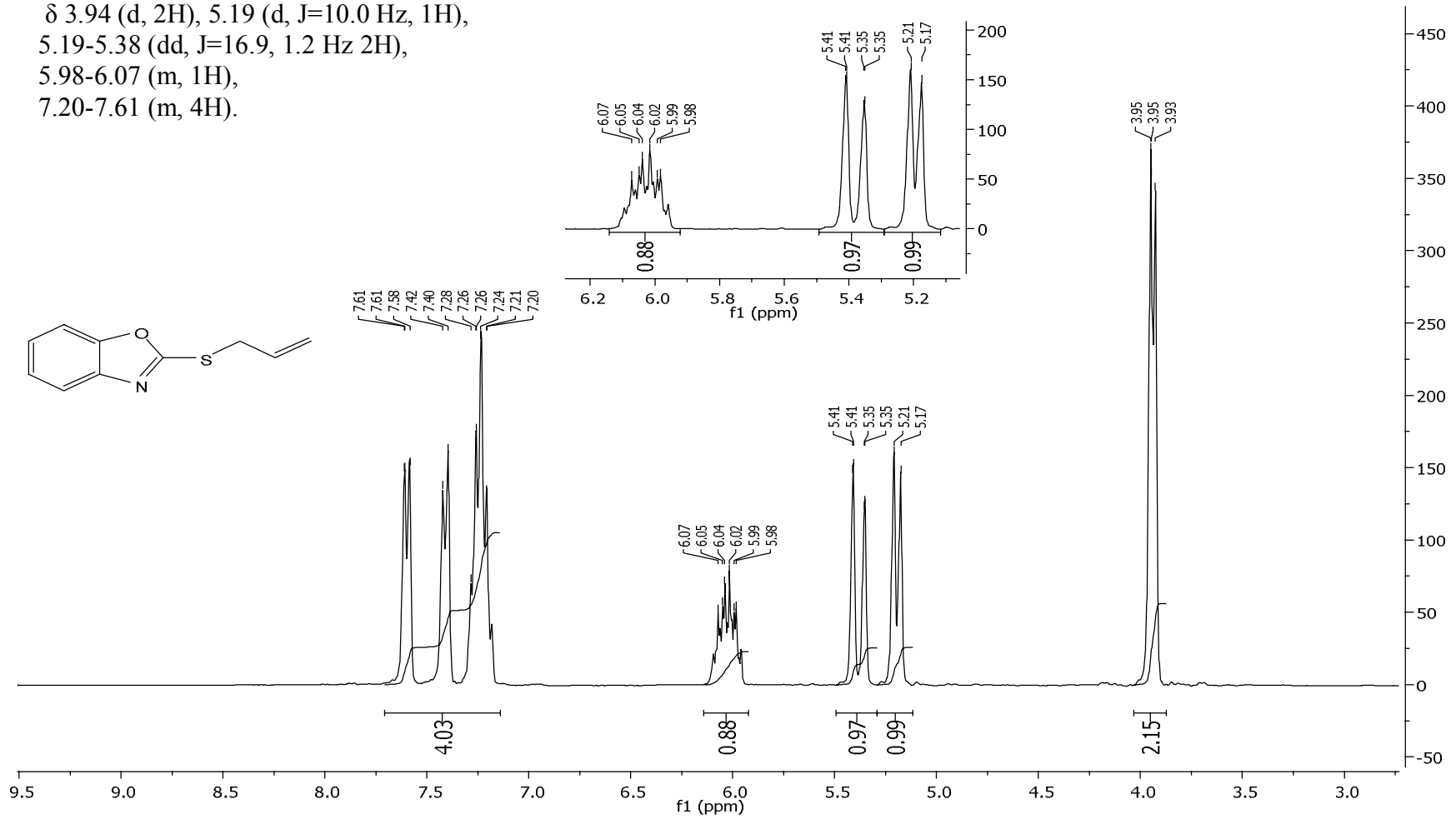
2-(Alliltiyo) Benzoksazol (10) Sentezi



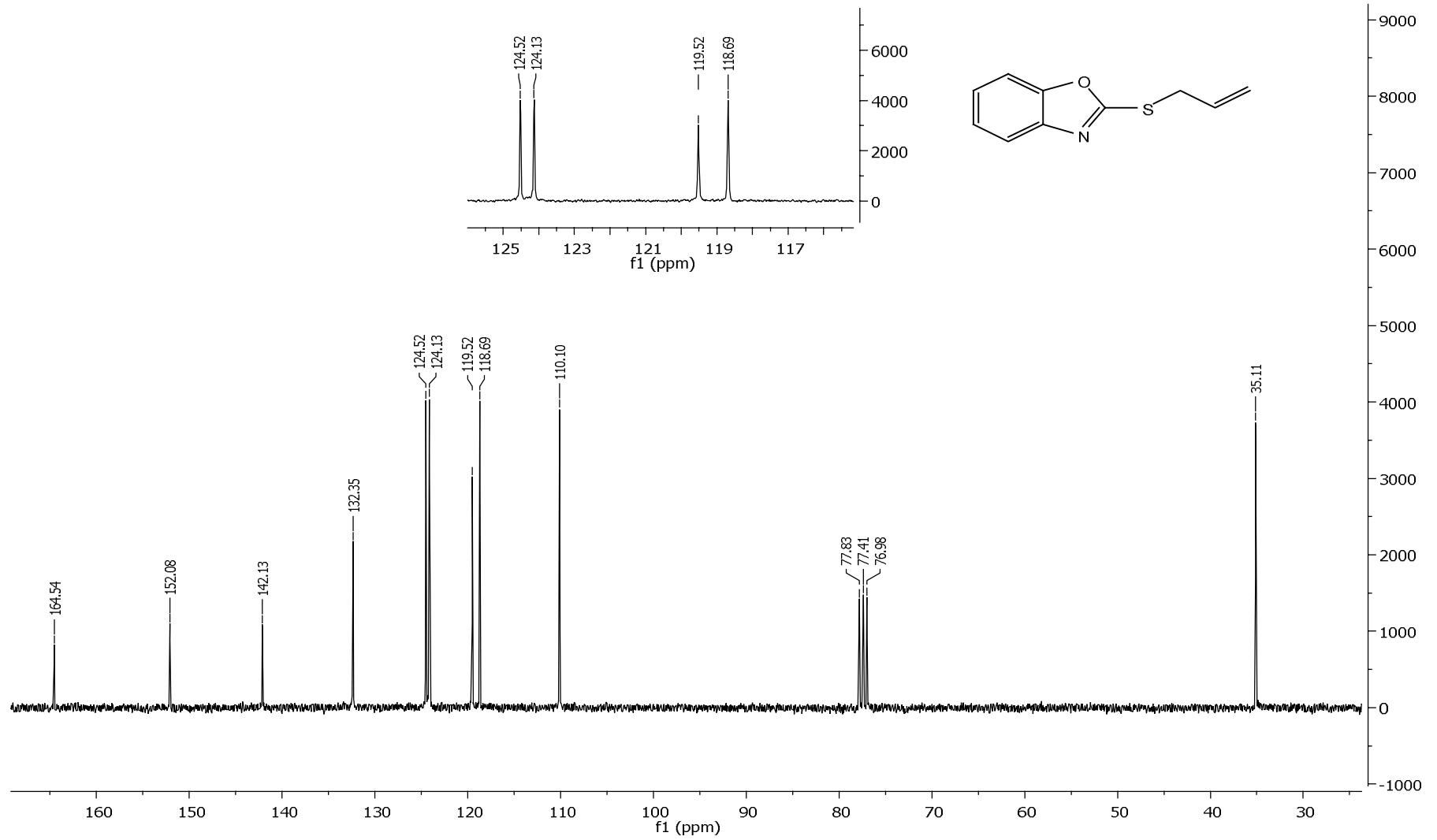
1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzoksazol, 30 mL etanol içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.6 mL (7.2 mmol, 0.83 g) allil bromür ve 20 mL etil alkol bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca reflux işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 3:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün **(10)** verimi %95'tir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (**H₈**) 3.94 (d, $J=16.7$, 2H), (**H_{10b}**) 5.19 (dd, $J=6.7$, 1.9 Hz 1H), (**H_{10a}**) 5.38 (dd, $J=16.9$, 1.2 Hz 1H), (**H₉**) 5.98-6.07 (m, 1H), (**H_{3-H₆}**) 7.20-7.61 (m, 4H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (**C₁**)164.54, (**C₂**)152.08, (**C₇**)142.13, (**C₉**)132.35, (**C₅**)124.52, (**C₄**)124.13, (**C₆**)119.52, (**C₁₀**)118.69, (**C₃**)110.10, (**C₈**)35.11.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)
 δ 3.94 (d, 2H), 5.19 (d, $J=10.0$ Hz, 1H),
5.19-5.38 (dd, $J=16.9, 1.2$ Hz 2H),
5.98-6.07 (m, 1H),
7.20-7.61 (m, 4H).

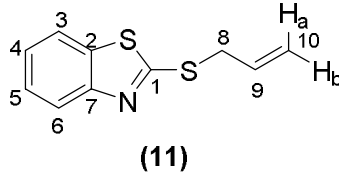


Şekil 4.1. 2-(Allyltiy) benzoksazole (10) ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.2. 2-(Alliltiyo) benzoksazole (10) ait ^{13}C NMR spektrumu

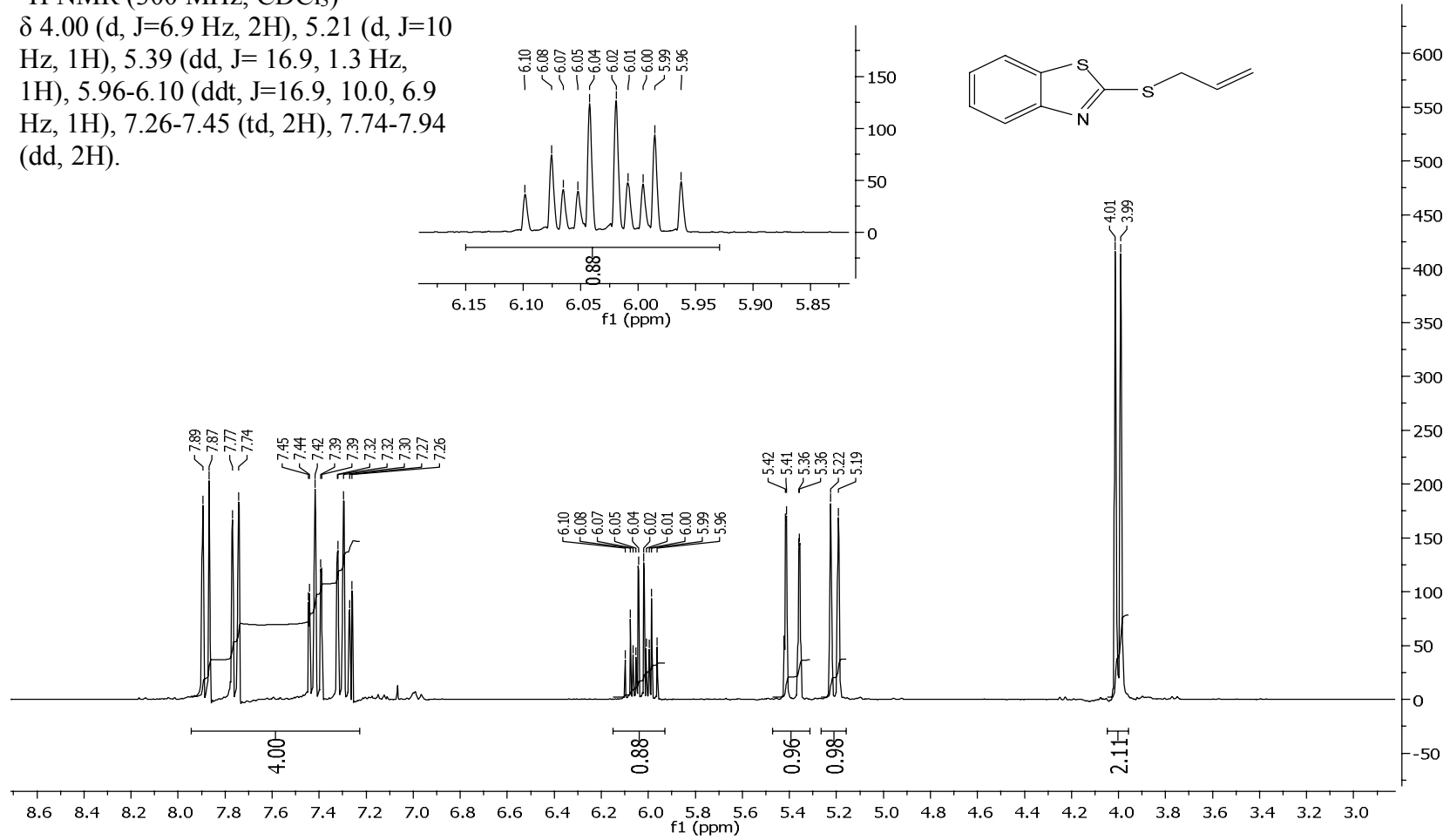
2-(Alliltiyo) Benzotiyazol Sentezi



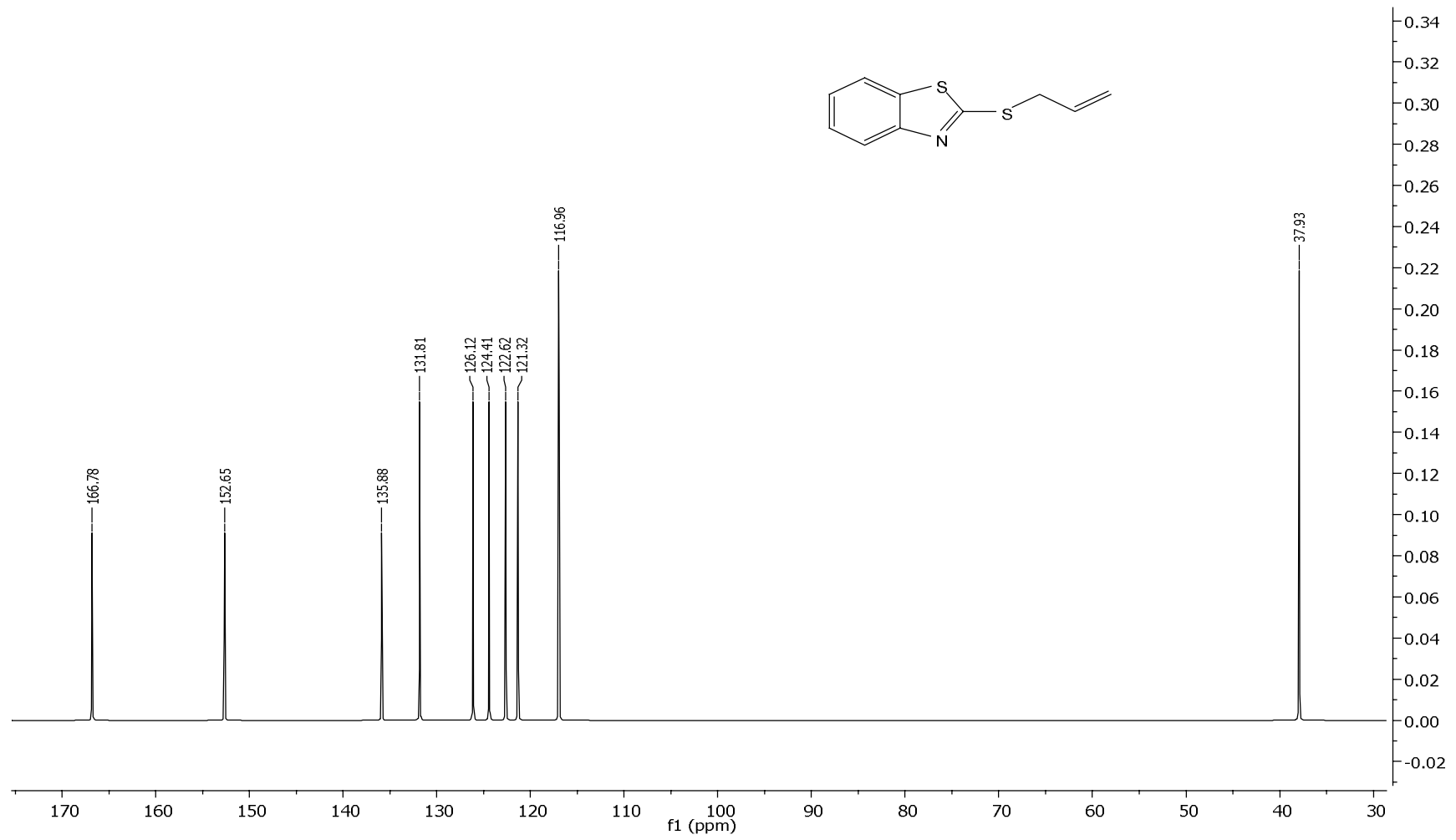
1.1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzotiyazol, 30 mL etanol içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.6 mL (7.2 mmol, 0.83 g) allil bromür ve 20 mL etil alkol bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca reflüks işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 3:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün **(11)** verimi %97'dir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (**H₈**) 4.00 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), (**H_{10a}**) 5.21 (dd, $J=10, 6.3$ Hz, 1H), (**H_{10b}**) 5.39 (dd, $J= 16.9, 1.3$ Hz, 1H), (**H₉**) 5.96-6.10 (ddt, $J=16.9, 10.0, 6.9$ Hz, 1H), (**H₄,H₅**) 7.26-7.45 (td, 2H), (**H₃,H₆**) 7.74-7.94 (dd, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (**C₁**)166.78, (**C₇**)152.65, (**C₂**)135.88, (**C₉**)131.81, (**C₅**)126.12, (**C₄**)124.41, (**C₆**)122.62, (**C₃**)121.32, (**C₁₀**)116.96, (**C₈**)37.93.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3)
 δ 4.00 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 5.21 (d, $J=10$
 Hz, 1H), 5.39 (dd, $J=16.9, 1.3$ Hz,
 1H), 5.96-6.10 (ddt, $J=16.9, 10.0, 6.9$
 Hz, 1H), 7.26-7.45 (td, 2H), 7.74-7.94
 (dd, 2H).

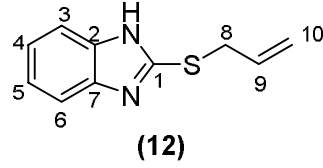


Şekil 4.3. 2-(Aliltiyo) benzotiyazole (11) ait ^1H NMR spektrumu



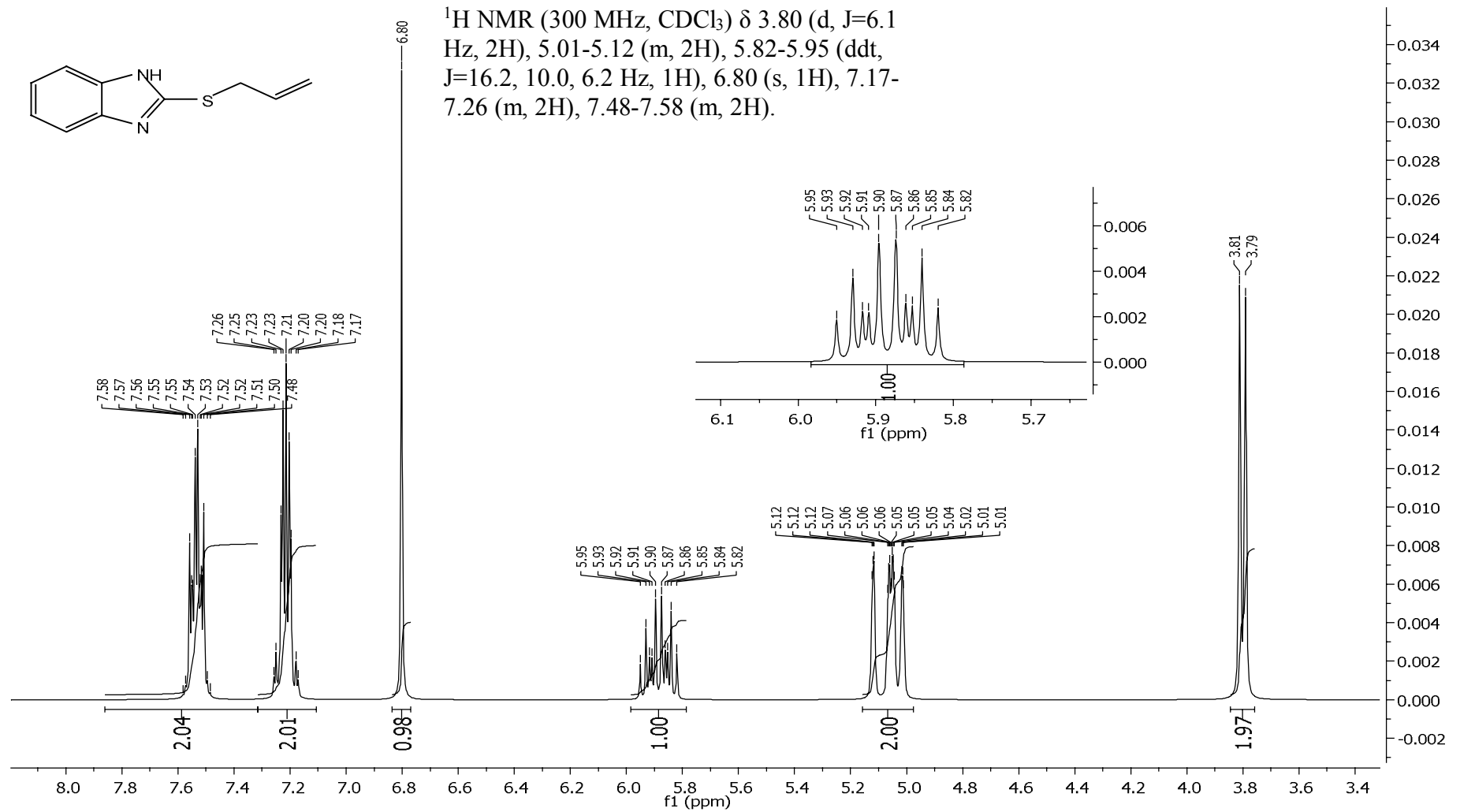
Şekil 4.4. 2-(Alliltiyo) benzotriazole (11) ait ¹³C NMR spektrumu

2-(Alliltiyo) Benzimidazol (12) Sentezi

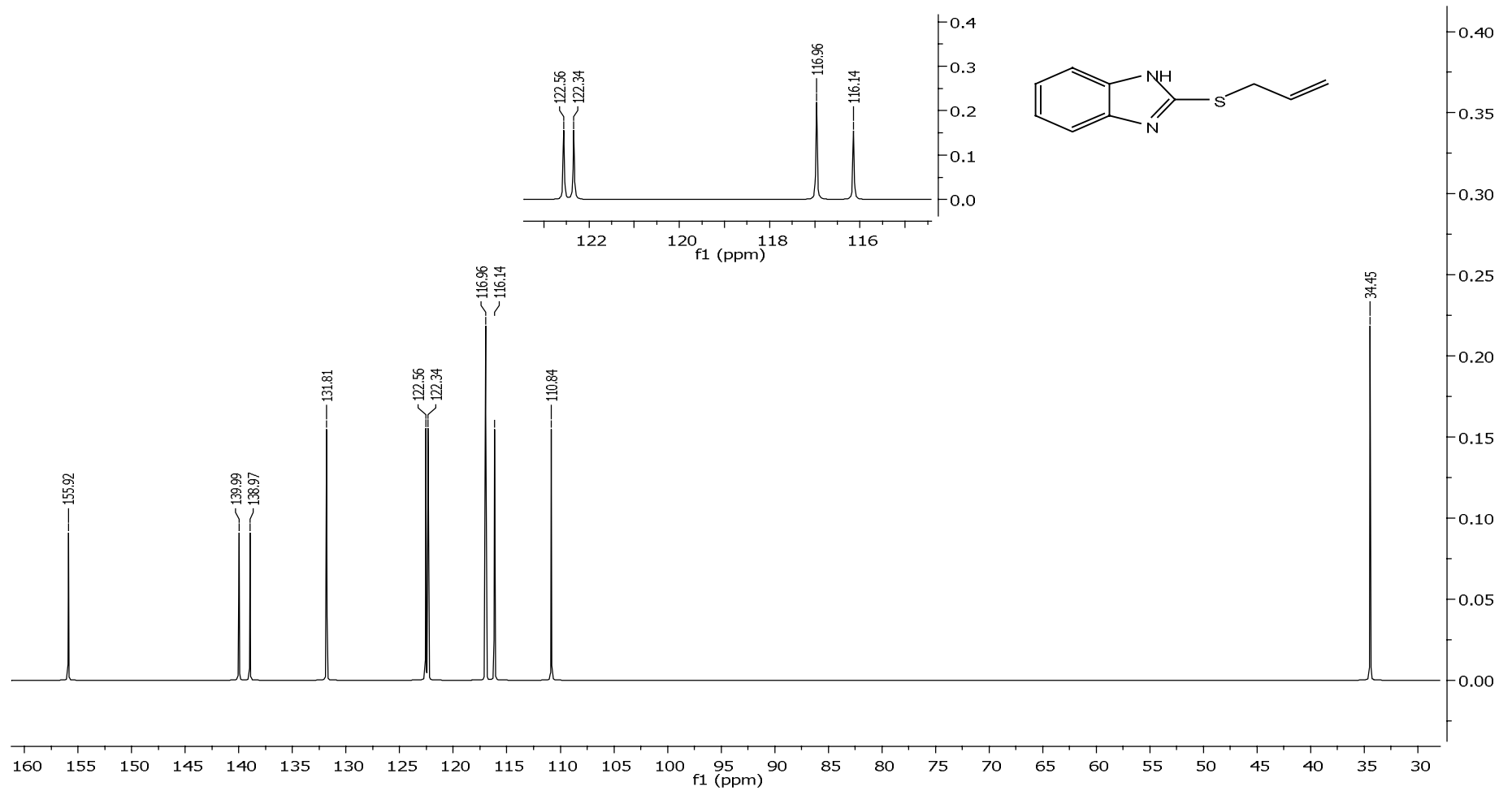


0.99 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzimidazol, 30 mL etanol içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.6 mL (7.2 mmol, 0.83 g) allil bromür ve 20 mL etil alkol bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca reflux işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 1:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün (12) verimi %90'dir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (**H₈**) 3.80 (d, $J=6.1$ Hz, 2H), (**H₁₀**) 5.01-5.12 (m, 2H), (**H₉**) 5.82-5.95 (ddt, $J=16.2, 10.0, 6.2$ Hz, 1H), (**NH**) 6.80 (s, 1H), (**H₄,H₅**) 7.17-7.26 (m, 2H), (**H₃,H₆**) 7.48-7.58 (m, 2H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (**C₁**)155.92, (**C₇**)139.99, (**C₂**)138.97, (**C₉**)131.81, (**C₅**)122.56, (**C₄**)122.34, (**C₁₀**)116.96, (**C₆**)116.14, (**C₃**)110.84, (**C₈**)34.45.

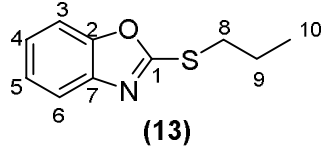


Şekil 4.5. 2-(Allylthio) benzimidazole (12) ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu



Şekil 4.6. 2-(Allylthio) benzimidazole (12) ait ^{13}C NMR spektrumu

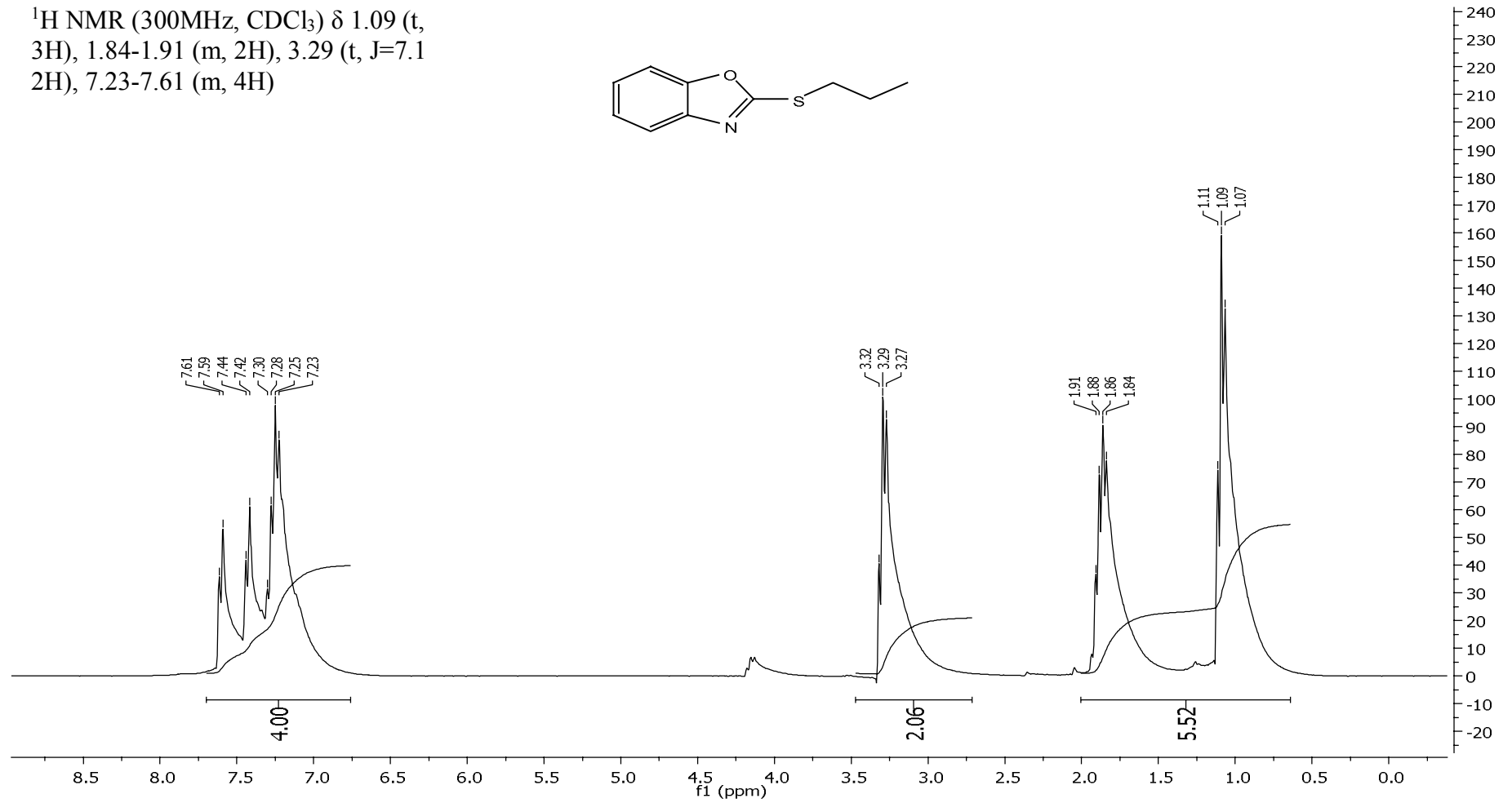
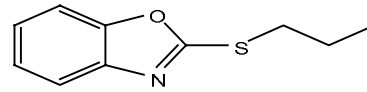
2-(Propiltiyo) Benzoksazol Sentezi



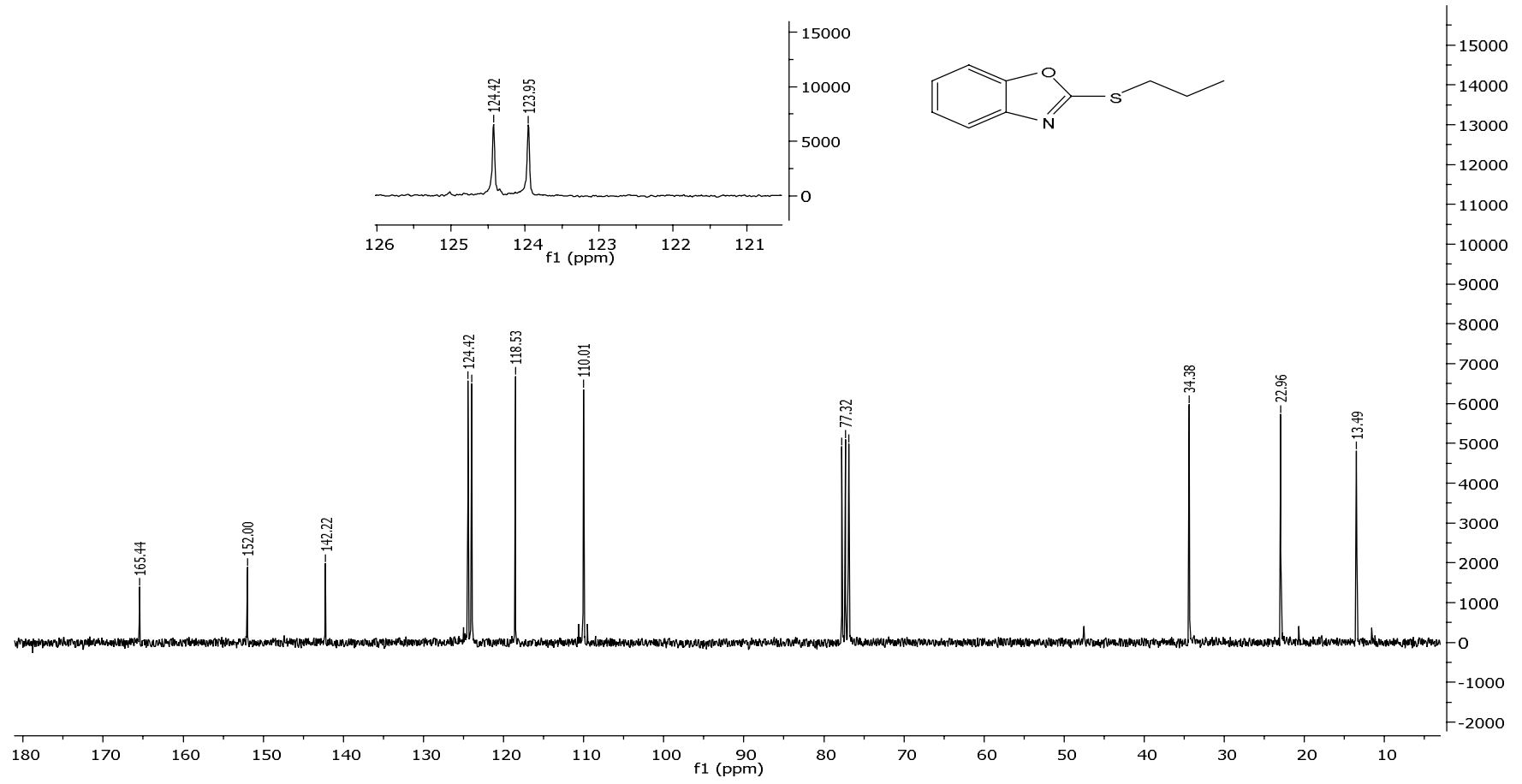
1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzoksazol, 30 mL propanol içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 1.2 eq) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.87 g (7.2 mmol) propil metansülfonat ve 20 mL propanol bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca reflüks işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 3:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün **(13)** verimi %70'tir.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ (**H₁₀**) 1.09 (t, 3H), (**H₉**) 1.84-1.91 (m, 2H), (**H₈**) 3.29 (t, $J=7.1$ 2H), (**H_{3-H6}**) 7.23-7.61 (m, 4H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (**C₁**)164.44, (**C₂**)152.00, (**C₇**)142.22, (**C₅**)124.42, (**C₄**)123.95, (**C₆**)118.53, (**C₃**)110.01, (**C₈**)34.38, (**C₉**)22.96, (**C₁₀**)13.49.

^1H NMR (300MHz, CDCl_3) δ 1.09 (t, 3H), 1.84-1.91 (m, 2H), 3.29 (t, $J=7.1$ 2H), 7.23-7.61 (m, 4H)

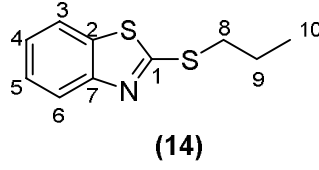


Şekil 4.7. 2-(Propiltiyo) benzoksazole (13) ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.8. 2-(Propiltiyo) benzoksazole (13) ait ^{13}C NMR spektrumu

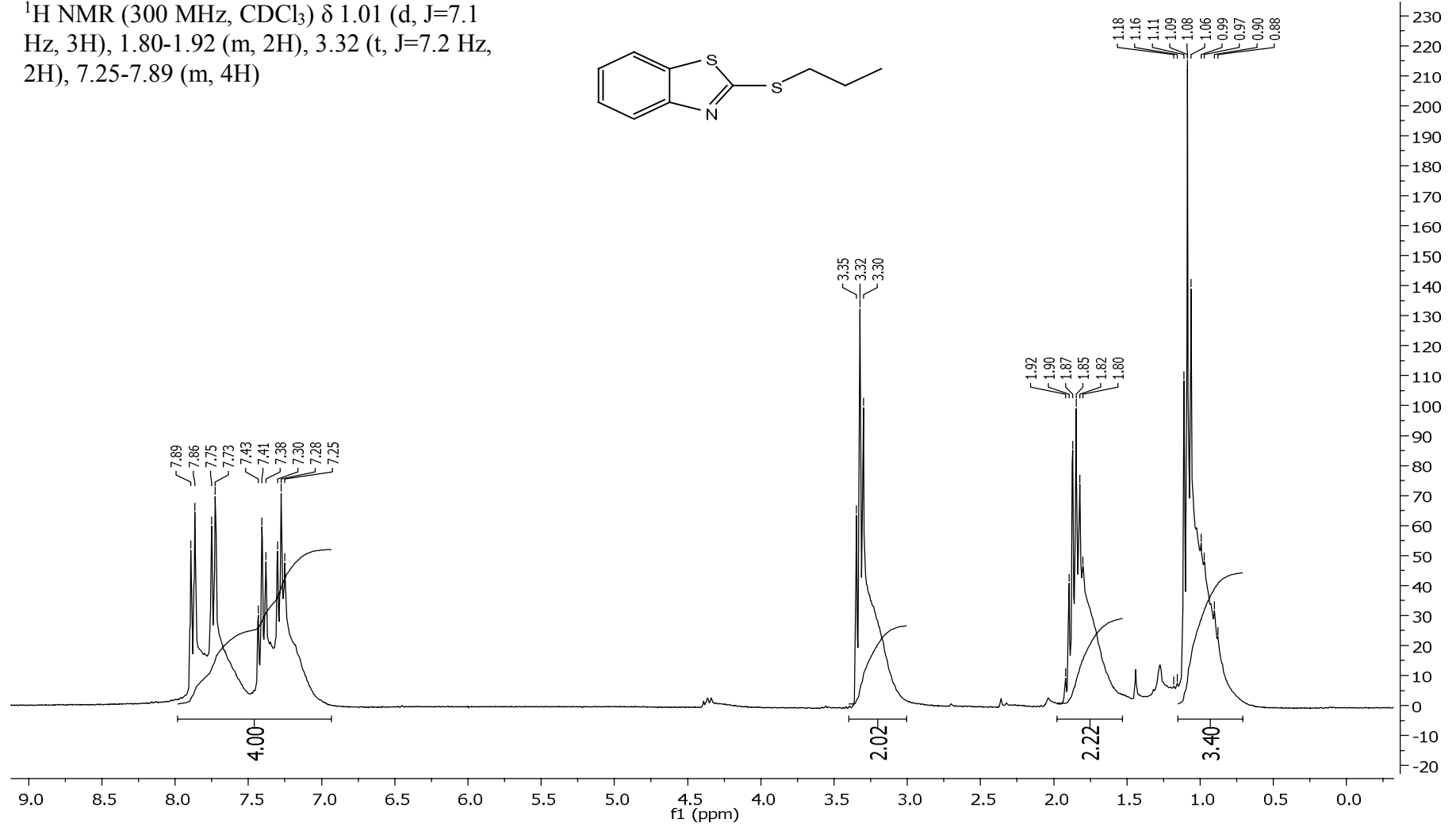
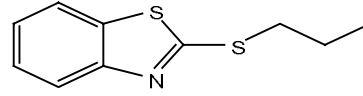
2-(Propiltiy) Benzotiyazol Sentezi



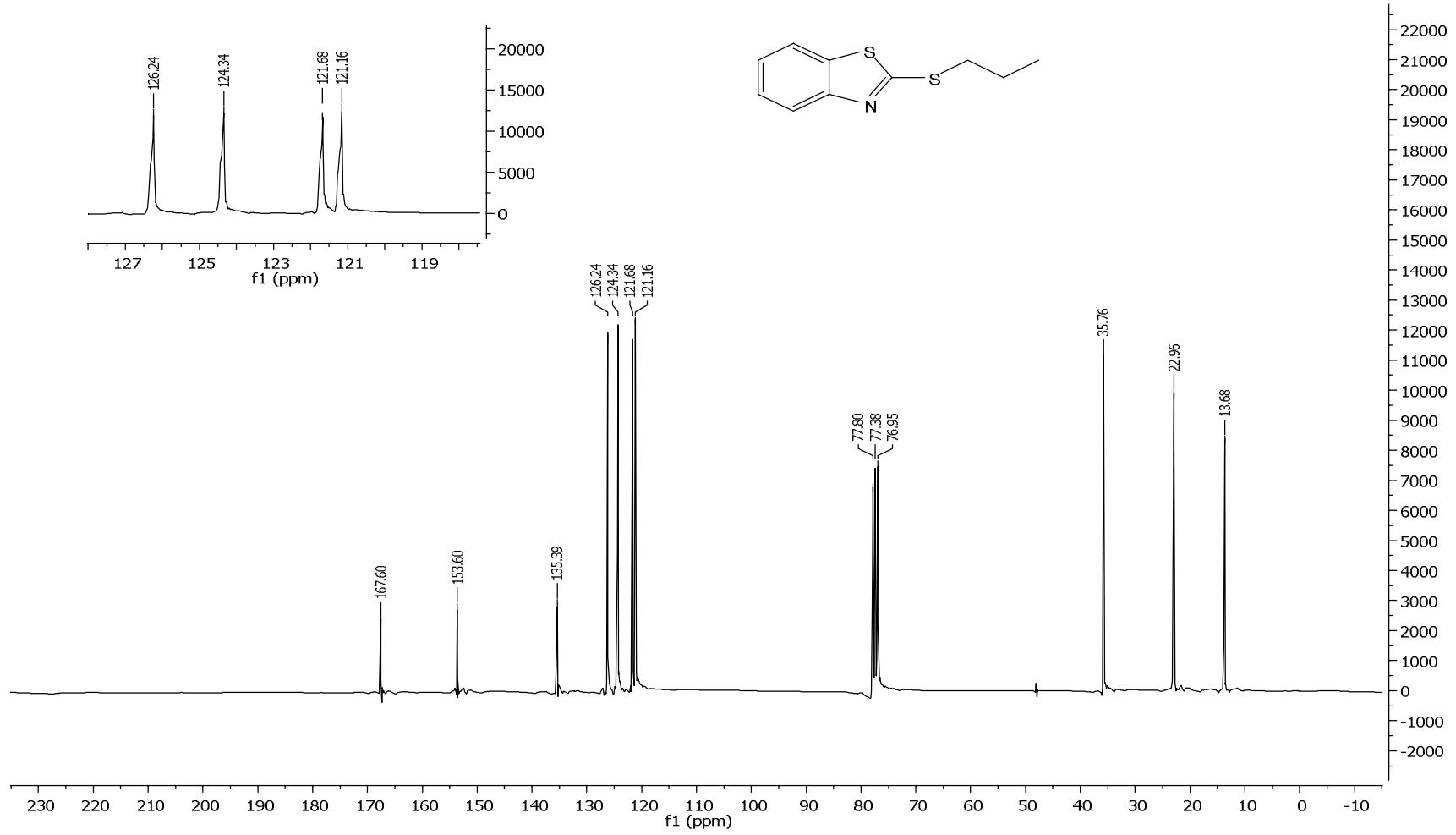
1.1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzotiyazol, 30 mL propanol içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.87 g (7.2 mmol) propil metansülfonat ve 20 mL propanol bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca reflux işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 3:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün **(14)** verimi %73'tür.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (**H₁₀**) 1.01 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), (**H₉**) 1.80-1.92 (m, 2H), (**H₈**) 3.32 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), (**H₃-H₆**) 7.25-7.89 (m, 4H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (**C₁**)167.60, (**C₇**)153.60, (**C₂**)135.39, (**C₄**)126.24, (**C₅**)124.34, (**C₆**)121.68, (**C₃**)121.16, (**C₈**)35.76, (**C₉**)22.96, (**C₁₀**)13.68.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.01 (d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.80-1.92 (m, 2H), 3.32 (t, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.25-7.89 (m, 4H)

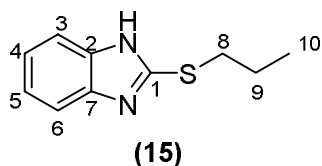


Şekil 4.9. 2-(Propiltiy) benzotiyazole (14) ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.10. 2-(Propiltiyo) benzotiyazole (14) ait ^{13}C NMR spektrumu

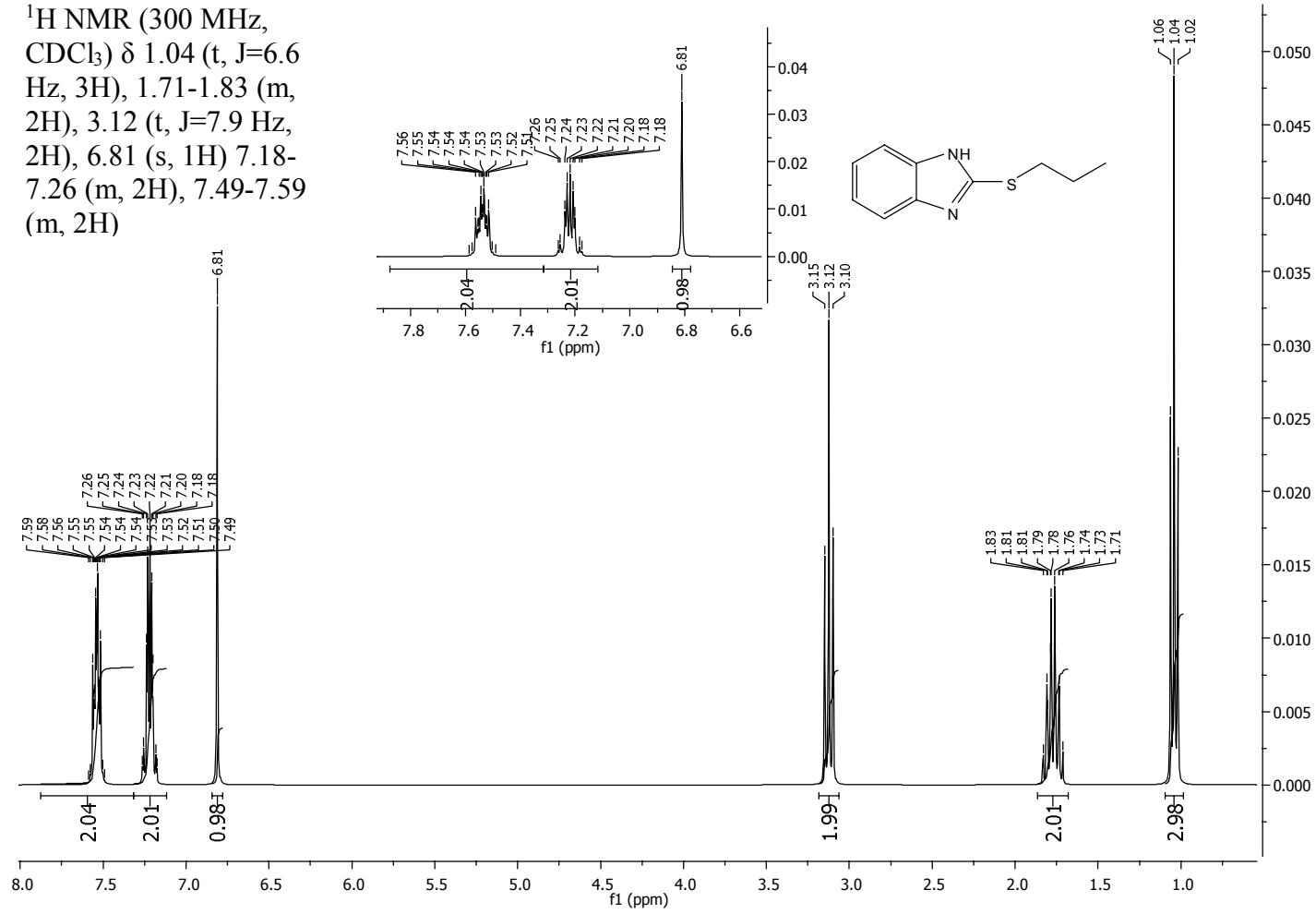
2-(Propiltiyo) Benzimidazol Sentezi



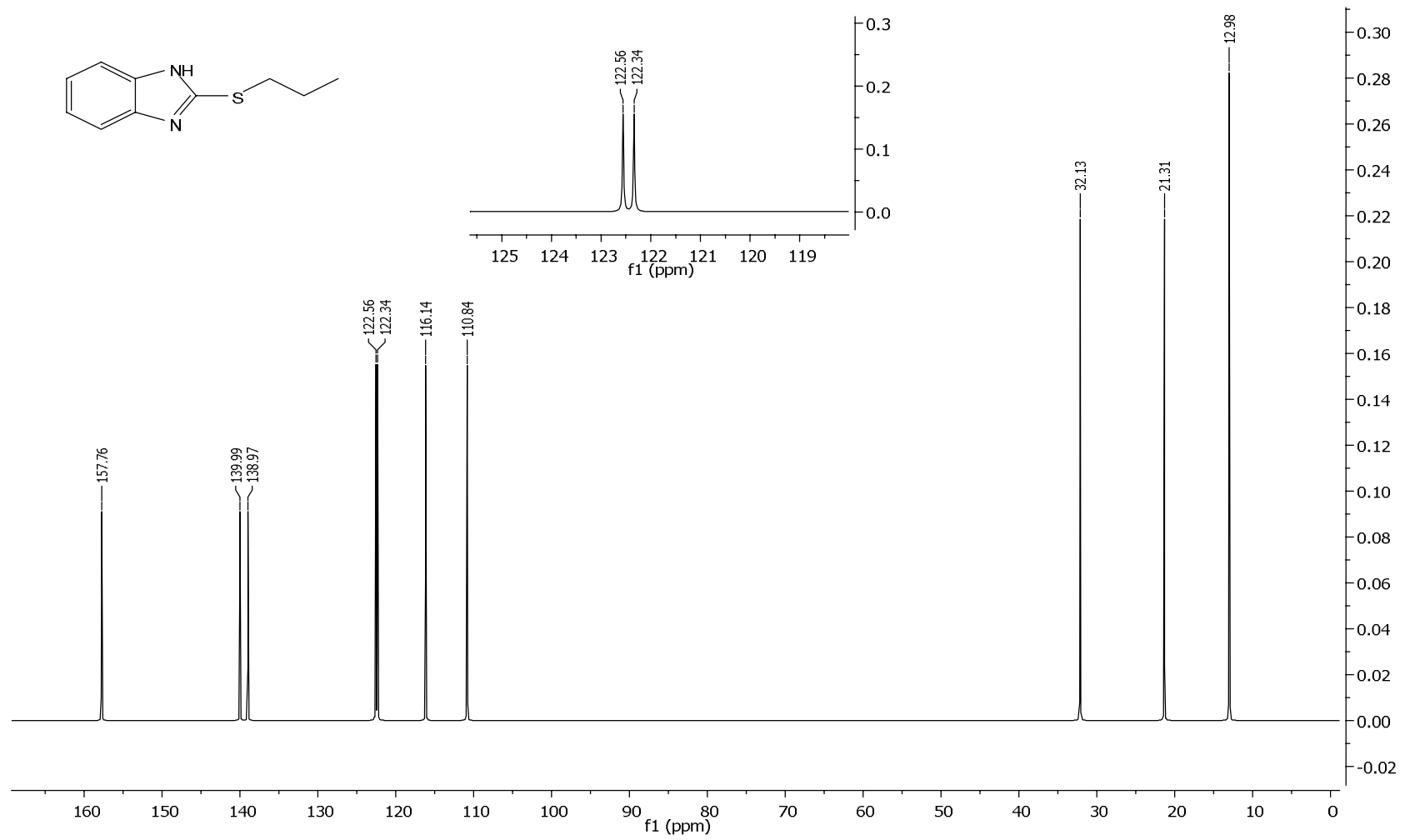
0.99 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzimidazol, 30 mL propanol içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.87 gr (7.2 mmol) propil metansülfonat ve 20 mL propanol bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca reflüks işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 1:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün **(15)** verimi %43'tür.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ (**H**₁₀) 1.04 (t, J=6.6 Hz, 3H), (**H**₉) 1.71-1.83 (m, 2H), (**H**₈) 3.12 (t, J=7.9 Hz, 2H), (**NH**) 6.81 (s, 1H) (**H**₄,**H**₅)7.18-7.26 (m, 2H), (**H**₆,**H**₃) 7.49-7.59 (m, 2H) ¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ (**C**₁)157.76, (**C**₇)139.99, (**C**₂)138.97, (**C**₄)122.56, (**C**₅)122.34, (**C**₆)116.14, (**C**₃)110.84, (**C**₈)32.13, (**C**₉)21.31, (**C**₁₀)12.98.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 1.04 (t, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.71-1.83 (m, 2H), 3.12 (t, $J=7.9$ Hz, 2H), 6.81 (s, 1H) 7.18-7.26 (m, 2H), 7.49-7.59 (m, 2H)

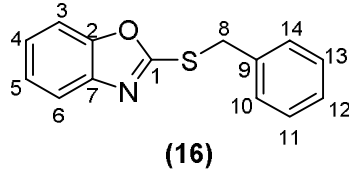


Şekil 4.11. 2-(Propiltiyo) benzimidazole (15) ait ^1H NMR spektrumu



Şekil 4.12. 2-(Propiltiyo) benzimidazole (15) ait ^{13}C NMR spektrumu

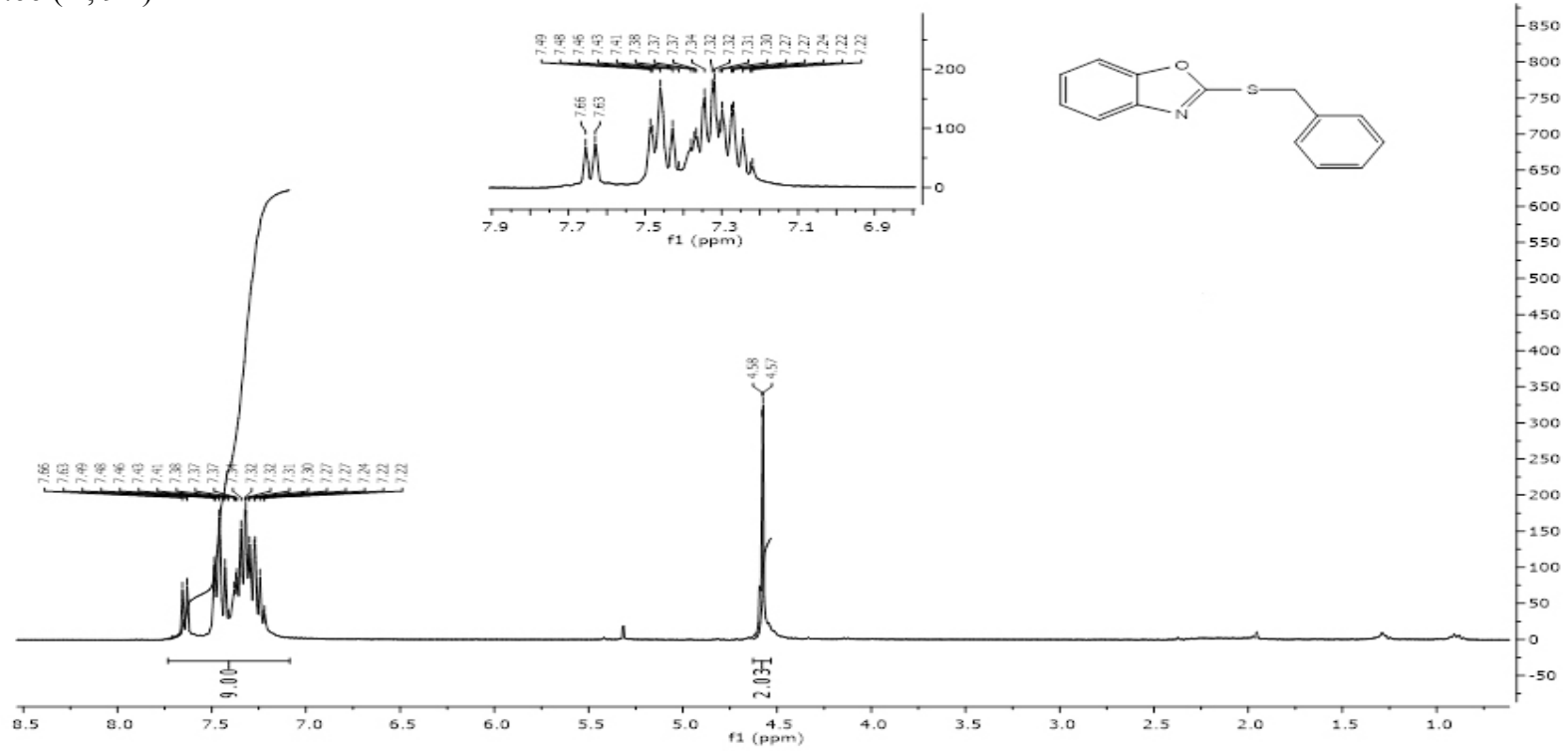
2-(Benziltiyo) Benzoksazol Sentezi



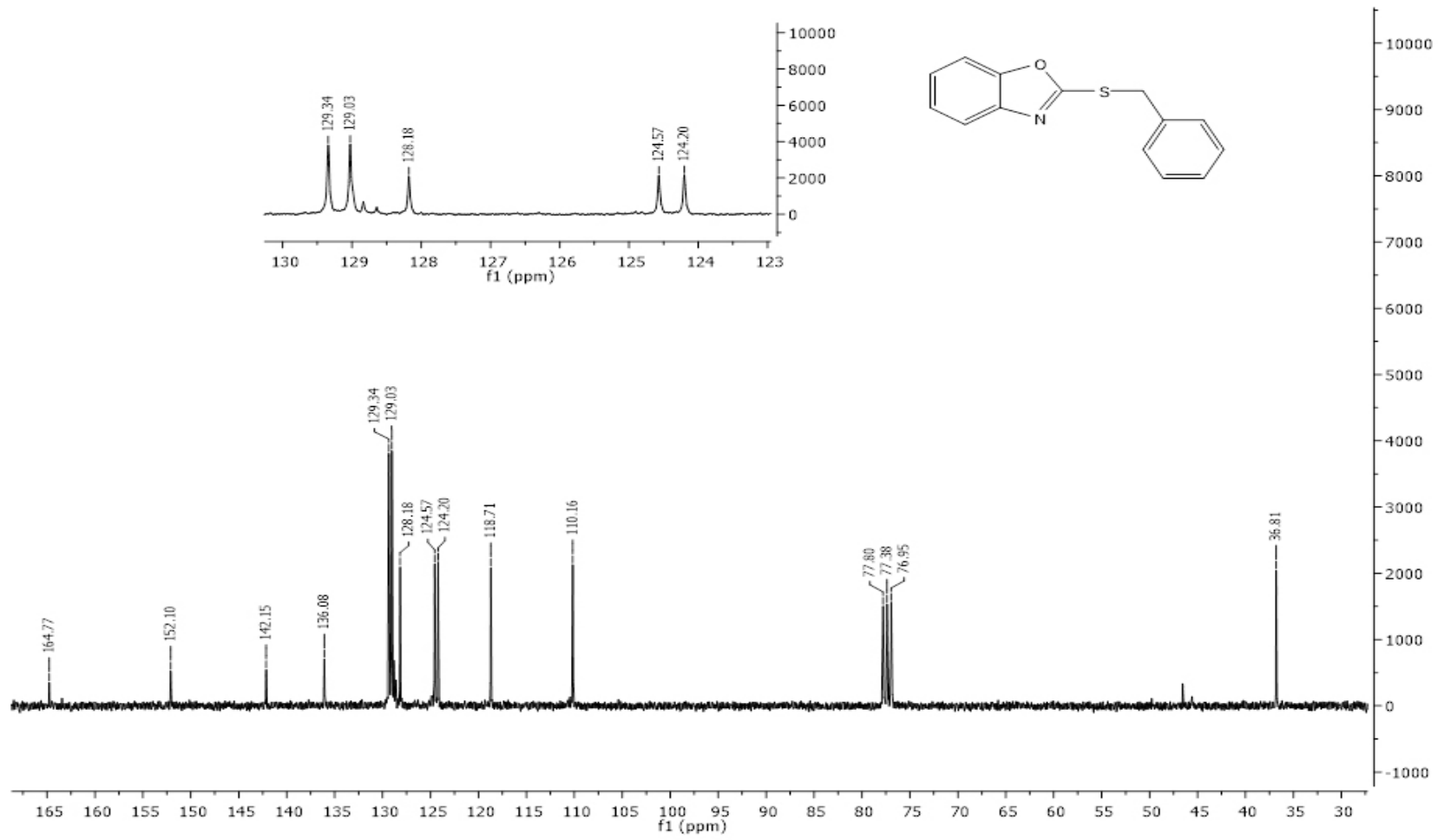
1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzoksazol, 30 mL diklorometan içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.82 mL (7.2 mmol, 0.9 g) benzil klorür ve 20 mL diklorometan bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca refluks işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 3:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün **(16)** verimi %82'dir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ (**H₈**) 4.58 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), (**H₃-H₆, H₁₀-H₁₄) 7.22-7.66 (m, 9H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ (**C₁**)164.77, (**C₂**)152.10, (**C₇**)142.15, (**C₉**)136.08, (**C₁₃,C₁₁**)129.34, (**C₁₄,C₁₀**)129.03, (**C₁₂**)128.18, (**C₅**)124.57, (**C₄**)124.20, (**C₆**)118.71, (**C₃**)110.16, (**C₈**)36.81.**

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ
4.58 (d, $J=1.2$ Hz, 2H), 7.22-
7.66 (m, 9H)

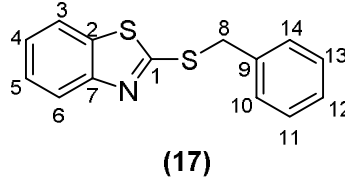


Şekil 4.13. 2-(Benziltiyo) benzoksazole (16) ait ^1H spektrumu



Şekil 4.14. 2-(Benziltiyo) benzoksazole (16) ait ^{13}C spektrumu

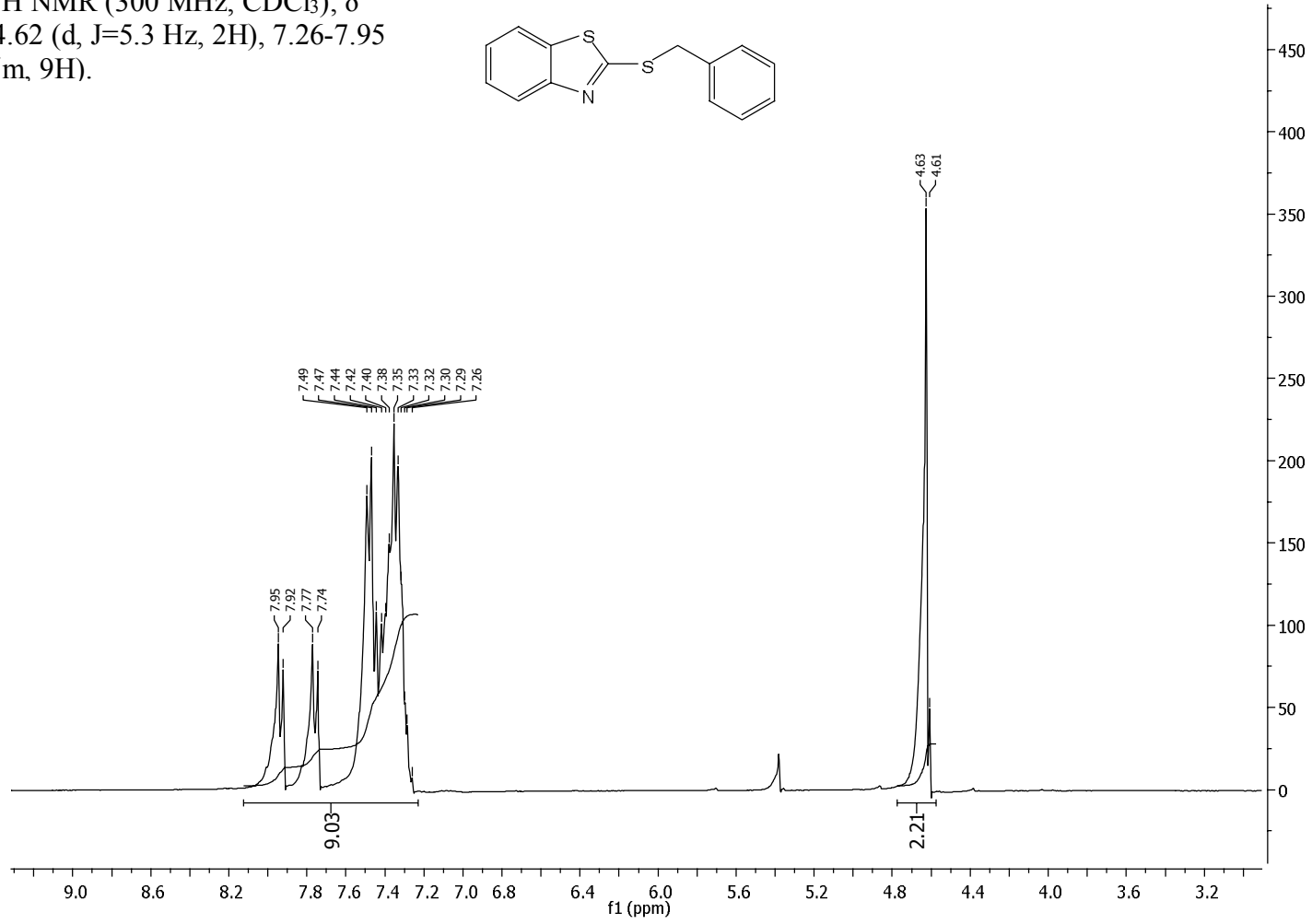
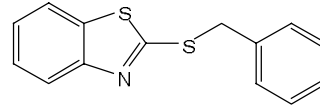
2-(Benziltiyo) Benzotiyazol Sentezi



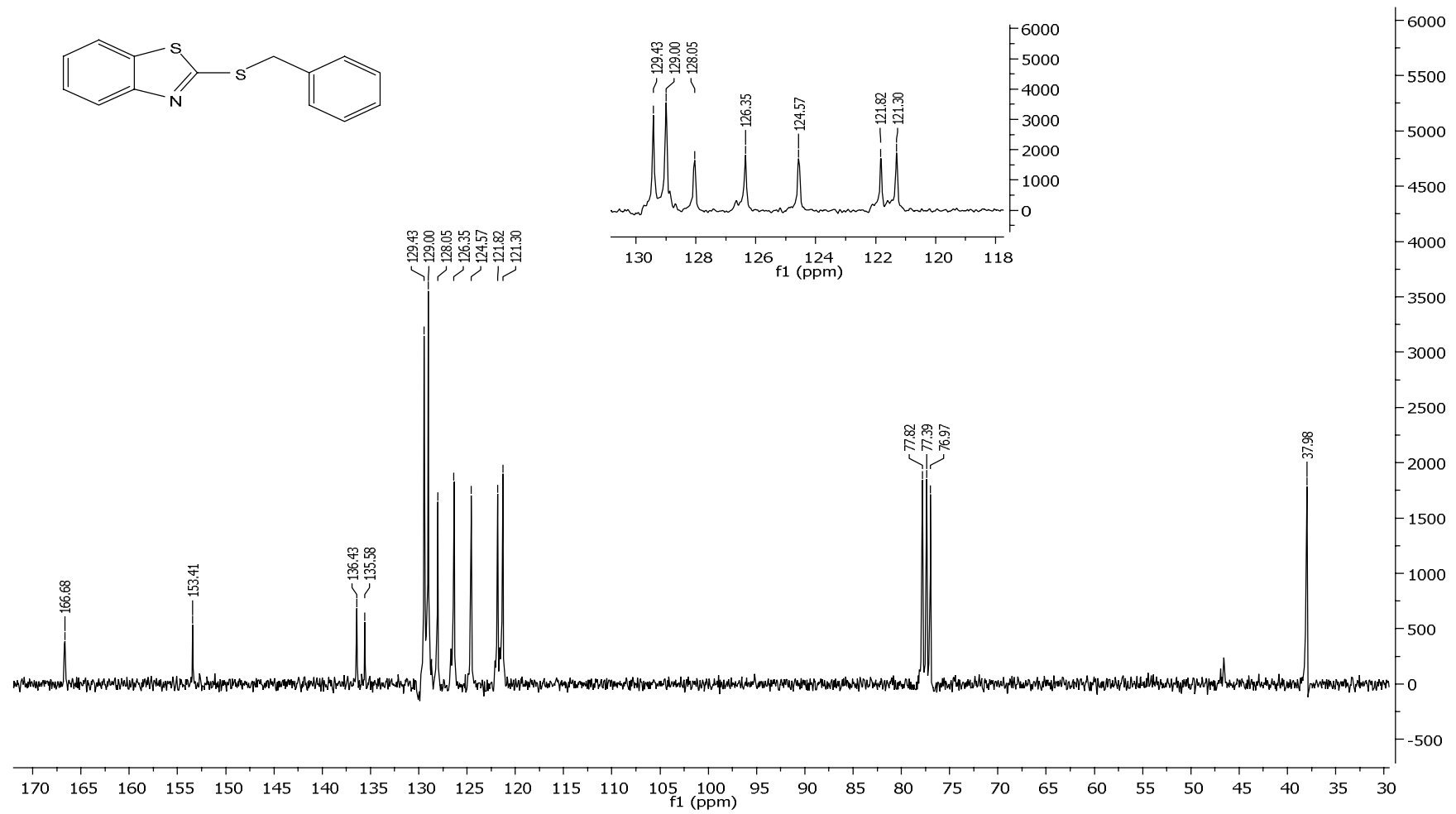
1.1 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzotiyazol, 30 mL diklorometan içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.82 mL (7.2 mmol, 0.9 g) benzil klorür ve 20 mL diklorometan bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca reflüks işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 3:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün (17) verimi %84'tür.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ (**H₈**) 4.62 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), (**H₃-H₆, H₁₀-H₁₄**) 7.26-7.95 (m, 9H). ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3); δ (**C₁**)166.68, (**C₇**)153.41, (**C₉**)136.43, (**C₂**)135.58, (**C₁₁,C₁₃**)129.43, (**C₁₀,C₁₄**)129.00, (**C₁₂**)128.08, (**C₅**)126.35, (**C₄**)124.57, (**C₃**)121.82, (**C₆**)121.30, (**C₈**)37.98.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ
4.62 (d, $J=5.3$ Hz, 2H), 7.26-7.95
(m, 9H).

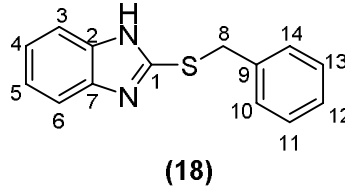


Şekil 4.15. 2-(Benziltiyo) benzotriazole (17) ait ^1H spektrumu



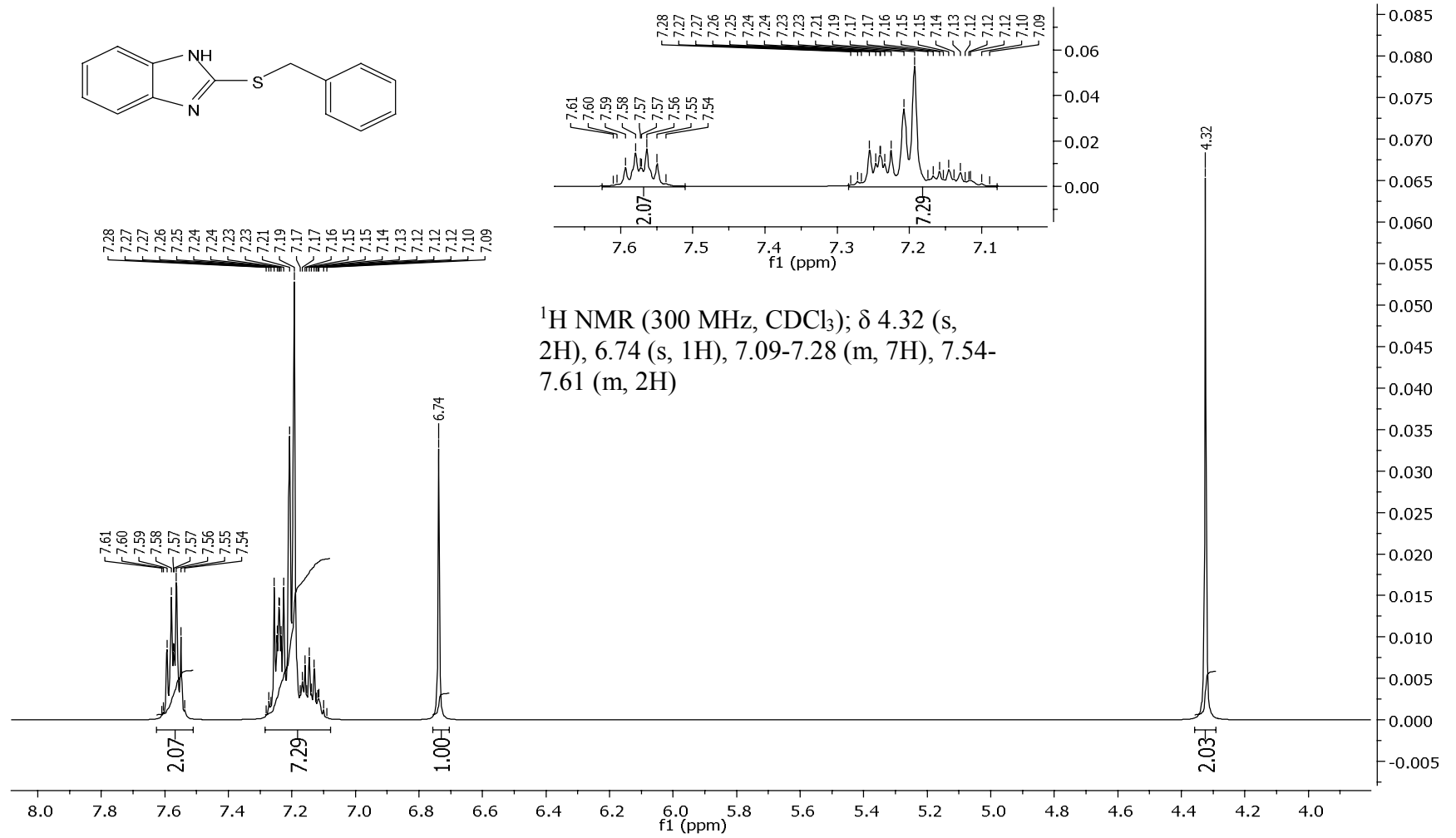
Şekil 4.16. 2-(Benziltiy) benzotiyazole (17) ait ¹³C spektrumu

2-(Benziltiyo) Benzimidazol Sentezi

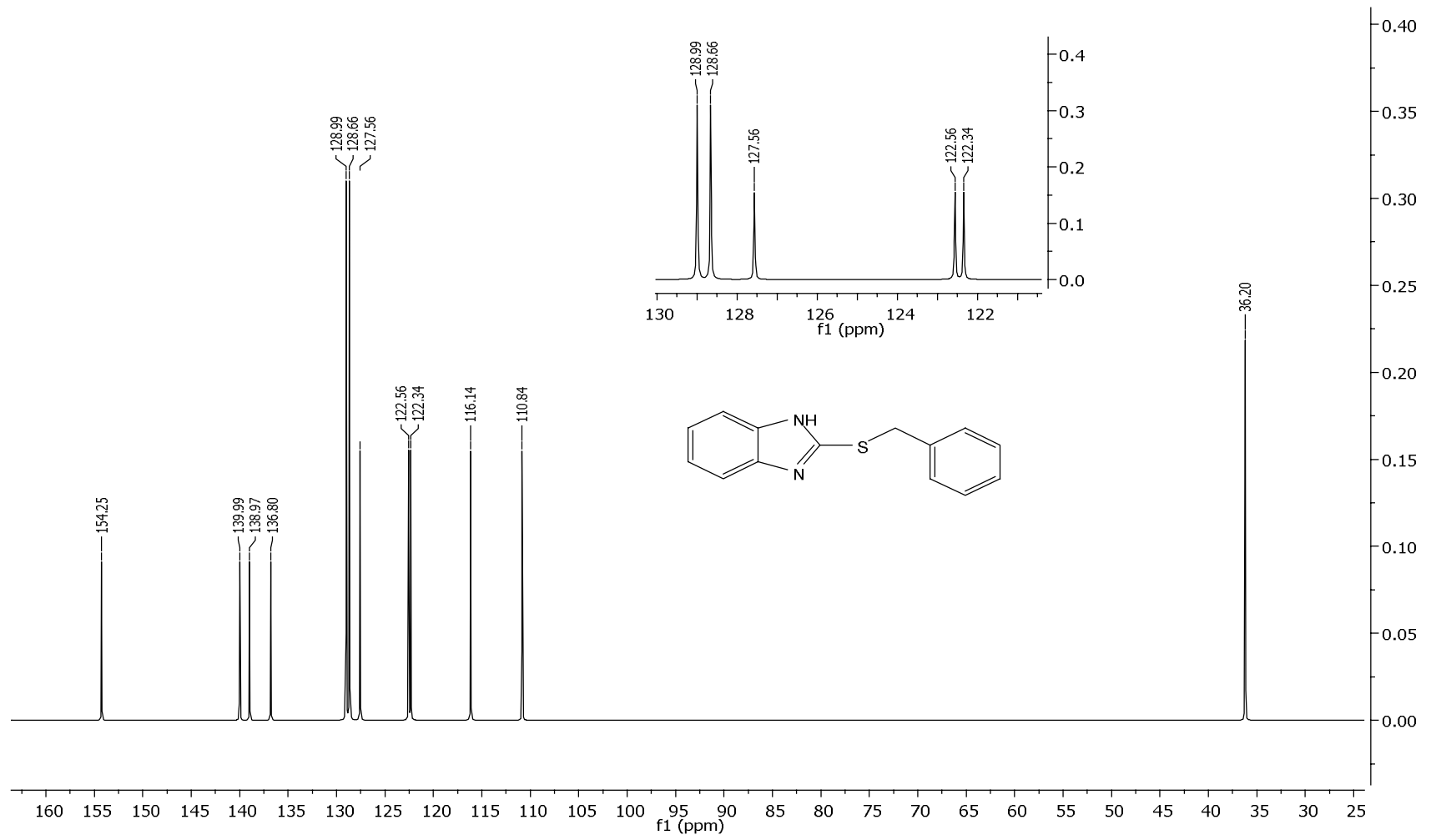


0.99 g (6.6 mmol) 2-merkaptobenzimidazol, 30 mL diklorometan içerisinde çözüldü ve üzerine 1.1 mL (8.0 mmol, 0.79 g) trietil amin eklendi. Karışım, içerisinde 0.82 mL (7.2 mmol, 0.9 g) benzil klorür ve 20 mL diklorometan bulunan balona yavaşça ilave edildi ve 2 saat boyunca refluks işlemi gerçekleştirildi. Reaksiyon 1:1 (Hekzan/Etilasetat) ile TLC alınarak, sonlandırıldı. Elde edilen ürünün **(18)** verimi %48'dir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3); δ (**H₈**) 4.32 (s, 2H), (**NH**) 6.74 (s, 1H), (**H₄-H₅, H₁₀-H₁₄) 7.09-7.28 (m, 7H), (**H₃,H₆**)7.54-7.61 (m, 2H) ^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3); δ (**C₁**)154.25, (**C₇**)139.99, (**C₂**)138.97, (**C₉**)136.80, (**C₁₁,C₁₃**)128.99, (**C₁₀,C₁₄**)128.66, (**C₁₂**)127.56, (**C₅**)122.56, (**C₄**)122.34, (**C₆**)116.14, (**C₃**)110.84, (**C₈**)36.20.**



Şekil 4.17. 2-(Benziltiyo) benzimidazole (18) ait $^1\text{H NMR}$ spektrumu



Şekil 4.18. 2-(Benziltiyo) benzimidazole (**18**) ait ^{13}C NMR spektrumu

Enzim İnhibisyon Aktivitesi Çalışmaları

Ellman Metodu

Sentezlenen maddelerin (10-18) asetil ve bütirilkolinesteraz inhibitör aktiviteleri Ellman tarafından geliştirilmiş olan spektrofotometrik metodun uygulanmasıyla ölçülmüştür [50]. Elektrik balığından elde edilen AChE ve at serumundan elde edilen BChE enzim kaynağı olarak, asetiltiyokolin iyodür ve bütiriltiyokolin klorür ise reaksiyonun substratları olarak kullanılmıştır. DTNB (5,5'-ditiyo-bis(2-nitrobenzoik asit) kolinesteraz aktivitesinin ölçülmesi için kullanılmıştır. Kontrol ve test bileşiklerini çözmek amacı ile etanol çözücü olarak kullanılmıştır. 125 µL 100 mM sodyum fosfat tamponu (pH:8) farklı konsantrasyonlarda 10 µL etanolde çözünmüş örnek çözeltisi ve 20 µL AChE (5.32×10^{-3} U) veya BChE ($6,85 \times 10^{-3}$ U) çözeltileri karıştırılmış ve 25 °C de 15 dakika inkübe edilmiştir. Reaksiyon 10 µL asetiltiyokolin iyodür (0.7 mM) veya bütiriltiyokolin klorür (0.2 mM) eklenmesiyle reaksiyon başlatılmıştır. Bu substratların hidrolizi ile oluşan tiyokolin ve DTNB'nin reaksiyonu sonucu sarı renkli 5-tiyo -2-nitrobenzoat anyonunun oluşumu 412 nm dalga boyunda absorbanın ölçülmesi ile spektrofotometrik olarak gözlenmiştir.

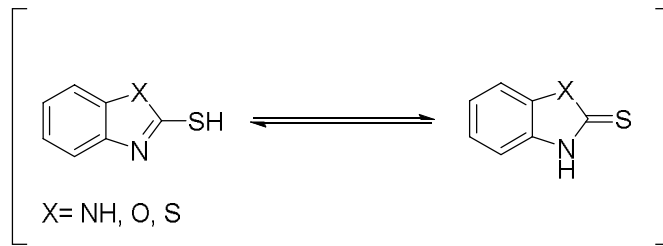
96 kuyucuklu mikrolaka okuyucuda (Thermo Scientific Multiskan Go) spektrofotometrik ölçümler gerçekleştirilmiştir. AChE ve BChE inhibisyon yüzdeleri $(E-S)/E \times 100$ formülü kullanılarak hesaplanmıştır. Bu formülde E: test bileşiği olmaksızın enzimin aktivitesi ve S: test bileşiği ile enzimin aktivitesini ifade etmektedir. Deneyle üç kez tekrarlanmış olup galantamin referans bileşiği olarak kullanılmıştır.

BÖLÜM 5

SONUÇLAR ve TARTIŞMALAR

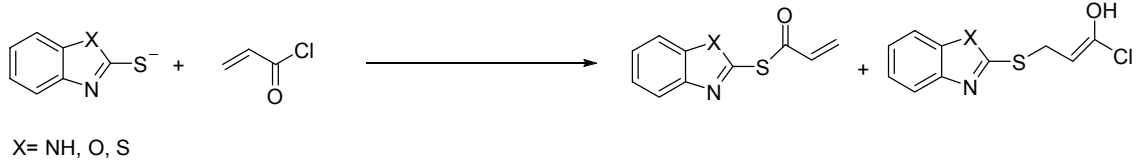
2-merkпто bileşikleri açıl klorürler (akriloil, 4-pentenoil ve 10-undekenoil) ile reaksiyona sokulduktan sonra alınan ince tabaka kromotografilerinden elde edilen ürünlerin (1-9) saf olmadığı anlaşıldı. İnce tabaka kromotografisinde görülen spotların R_f değerleri birbirine oldukça yakın olduğundan, kolon kromatografisi ile yapılan saflaştırma işleminden sonuç alınamamış ve istenilen ürünler (1-9) saf olarak elde edilememiştir. Ürünlerin saf olarak elde edilebilmesi için, reaksiyonlarda kullanılan bazlar, çözücüler, reaksiyon sıcaklığı ve reaksiyon süreleri üzerinde değişiklikler yapılmasına rağmen; reaksiyonlar ürün karışımı şeklinde sonlanmış ve bu karışımlar kolon kromatografisinde farklı mobil fazlar kullanılmasına rağmen saf olarak elde edilememiştir. Reaksiyon sonunda ürün karışımı olarak elde ettiğimizi düşündüğümüz bileşiklerin; azottan ve kükürtten bağlanması, hem azottan hem kükürtten bağlanması ve akriloil türevinin Michael tipi katılmaya müsait olması gibi reaksiyonlardan ileri geldiğini tahmin etmekteyiz. Ürünler saf olarak elde edilemediği için hangi tip ürünlerin oluştuğu bilinmemektedir.

Beklenenden fazla spot oluşum nedenlerinden birinin tautomeriden kaynaklandığı düşünülmektedir. Tautomeri sonucunda hem azottan hem de kükürtten bağlanmanın mümkün olacağı görülmektedir.



Şekil 5.1. 2-merkпто bileşiklerinin ve tautomerlerinin baz ile reaksiyonu

Michael tipi katılmalarında reaksiyonda yan ürün oluşturduğu düşünülmektedir. Bu tip reaksiyonlar sonucunda dimerik ürünler, azot veya kükürtten bağlı hidroliz sonucunda oluşabilecek karboksilli asit türevi yan ürünlere rastlanabilir. Ayrıca akriloil klorür ile yapılan reaksiyonlarda halka kapanma reaksiyonu da görülebilir. Şekil 5.2’de olası Michael tipi katılma ürünleri verilmiştir.

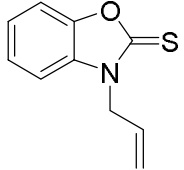
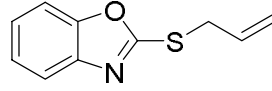
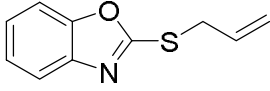


Şekil 5.2. 2-merkaptobenzoksazolün akriloil klorür ile reaksiyonu sonucu oluşan ürünler

2-merkaptobenzoksazol ile allil bromür reaksiyona sokularak **(10)** numaralı bileşik olan 2-(alliltiyo) benzoksazol sentezi gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinde 13.3 ppm’de bulunan -SH pikinin ortadan kaybolup 3.94 ppm’de S’e bağlı -CH₂ pikinin, 5.19-5.38 ppm’de CH=CH₂, 5.98-6.07 ppm’de CH=CH₂’ye ait piklerin varlığı ve ¹³C NMR’ında -S’e bağlı CH₂ karbonunun 35.11 ppm’de görülmesi, 132.35 ppm’de CH=CH₂, 118.69 ppm’de CH=CH₂ piklerinin varlığı ve toplamda 10 adet karbon pikinin görülmesi **(10)** numaralı bileşiğin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

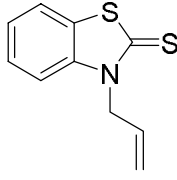
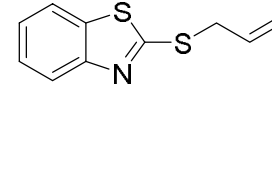
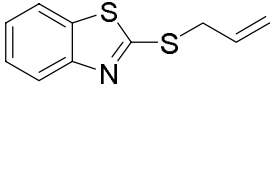
Tartışmanın başında belirttiğimiz gibi kükürt yerine tautomeri göstererek sentezlediğimiz tüm yapıların azottan fonksiyonlanması ihtimali bu ve bundan sonra sentezlediğimiz bileşiklerde de bulunmaktaydı. Bu yüzden kükürtten bağlı olduğunu ispatlamak için yaptığımız literatür taramasında en belirgin ispatın 2 numaralı karbonun ¹H ve ¹³C NMR’larında olduğu tespit edildi. Tablo 1-8 arasında bu karbona ait literatürde bulunan ve deneysel olarak elde ettiğimiz sonuçlar verilerek yapının kükürtten bağlı olduğu ispatlanmıştır.

Tablo 1. Sentezlediğimiz 2-(alliltiyo)benzoksazol ile literatürde geçen 2-(alliltiyo)-benzoksazol ve 3-(alliltiyo)benzoksazol-2-tion bileşiklerine ait NMR verileri [51].

			
	Literatür	Literatür	Sentezlediğimiz
¹H NMR	4.85 ppm (N-CH₂)	3.93 ppm (S-CH₂)	3.94 ppm (S-CH₂)
¹³C NMR	180.6 ppm (C=S) 48.2 ppm (N-CH₂)	164.1 ppm (C-S) 34.8 ppm (S-CH₂)	164.5 ppm (C-S) 35.11 ppm (S-CH₂)

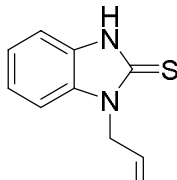
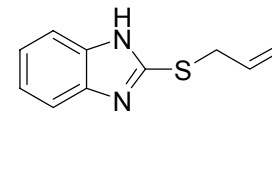
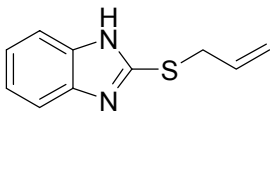
Allil bromür kullanarak yaptığımız diğer bir reaksiyon 2-merkaptobenzotiyazol ile gerçekleştirildi ve **(11)** numaralı bileşik olan 2-(alliltiyo)benzotiyazol bileşiği sentezlendi. Ürünün ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinin -SH pikine ait 13.3 ppm'deki pikin kaybolması yapının kükürttten bağlandığını gösterdi. Ayrıca 4.00 ppm'de S-CH₂ pikinin, 5.21-5.39 ppm'de CH=CH₂, 5.96-6.10 CH=CH₂ ppm'de allilik hidrojenlerin varlığı ve ¹³C NMR'ında -S-CH₂ karbonunun 37.93 ppm'de görülmesi, 131.81 ppm'de CH=CH₂ ve 116.96 ppm'de CH=CH₂ piklerinin görülmesi, toplamda 10 adet karbon pikinin görülmesi **(11)** numaralı bileşiğin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Tablo 2. Sentezlediğimiz 2-(alliltiyo)benzotiyazol ile literatürde geçen 2-(alliltiyo)-benzotiyazol ve 3-(alliltiyo)benzotiyazol-2-tion bileşiklerine ait NMR verileri [24].

			
	Literatür	Literatür	Sentezlediğimiz
¹ H NMR	4.82 ppm (N-CH ₂)	3.92 ppm (S-CH ₂)	4.00 ppm (S-CH ₂)
¹³ C NMR	192 ppm (C=S)	164.1 ppm (C-S)	164.5 ppm (C-S)

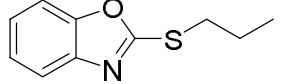
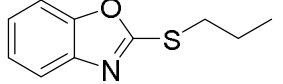
Allil bromür ile yaptığımız son deney 2-merkaptobenzimidazol ile gerçekleştirildi. Reaksiyon sonunda elde edilen 2-(alliltiyo) benzimidazol (**12**) numaralı bileşimin ¹H NMR'ında başlangıç maddesinin 12.15 ppm'deki -SH pikinin olmadığı tespit edildi. Yapıda 3.80 ppm'de S'e bağlı -CH₂ piki ve 5.01-5.12 ppm'de CH=CH₂-5.82-5.95 ppm'de CH=CH₂ hidrojenleri görüldü. ¹³C NMR spektrumuna bakıldığında zaman toplam 10 adet karbon görüldü. Bunlardan 34.45 ppm'deki -S-CH₂, 131.81 ppm'deki CH=CH₂ ve 116.96 ppm'deki CH=CH₂ olması yapının sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Tablo 3. Sentezlediğimiz 2-(alliltiyo)benzimidazol ile literatürde geçen 2-(alliltiyo)-benzimidazol ve 3-(alliltiyo)benzimidazol-2-tion bileşiklerine ait NMR verileri [24,51]

			
	Literatür	Literatür	Sentezlediğimiz
¹ H NMR	4.85 ppm (N-CH ₂)	3.94 ppm (S-CH ₂)	3.80 ppm (S-CH ₂)

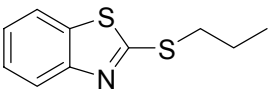
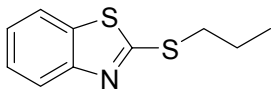
2-(Propiltiyo) benzoksazol (**13**) sentezi için 2-merkaptobenzoksazol ile 1-(metilsülfonil) propan reaksiyona sokuldu. Alınan ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinde 13.3 ppm'de bulunan -SH pikinin ortadan kaybolup 3.29 ppm'de S'e bağlı -CH₂ pikinin, 1.09 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃, 1.84-1.91 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃ hidrojenlerinin varlığı ve ¹³C NMR'ında -S-CH₂ karbonunun 34.38 ppm'de, 22.96 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃ ve 13.49 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃ ait piklerin görülmesi ile toplamda 10 adet karbon pikinin görülmesi (**13**) numaralı bileşiğin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Tablo 4. Sentezlediğimiz 2-(propiltiyo)benzoksazol ile literatürde geçen 2-(propiltiyo)-benzoksazol bileşiklerine ait NMR verileri [27]

		
	Literatür	Sentezlediğimiz
¹ H NMR	3.29 ppm (S-CH ₂)	3.29 ppm (S-CH ₂)
¹³ C NMR	174.8 ppm (C-S) 35.4 ppm (S-CH ₂)	164.4 ppm (C-S) 35.11 ppm (S-CH ₂)

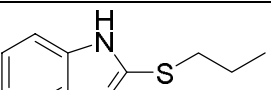
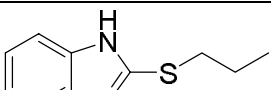
2-merkaptobenzotiyazol ile 1-(metilsülfonil)propan reaksiyona sokularak 2-(Propiltiyo) benzotiyazol (**14**) bileşiği sentezi gerçekleştirildi. Alınan ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinde 13.3 ppm'de bulunan -SH pikinin ortadan kaybolup 3.32 ppm'de S'e bağlı -CH₂ pikinin, 1.01 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃ ve 1.80-1.92 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃ hidrojenlerinin varlığı ve ¹³C NMR'ında -S-CH₂ karbonunun 35.76 ppm'de görülmesi, 22.96 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃ ve 13.68 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃ karbonlarına ait piklerin görülmesi ile toplamda 10 adet karbon pikinin görülmesi (**14**) numaralı bileşiğin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Tablo 5. Sentezlediğimiz 2-(propiltiy)benzotiyazol ile literatürde geçen 2-(propiltiy)-benzotiyazol bileşiklerine ait NMR verileri [27, 52]

		
	Literatür	Sentezlediğimiz
¹H NMR	3.30 ppm (S-CH ₂)	3.32 ppm (S-CH ₂)
¹³C NMR	167.45 ppm (C-S) 35.64 ppm (S-CH ₂)	167.6 ppm (C-S) 35.76 ppm (S-CH ₂)

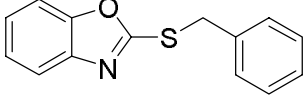
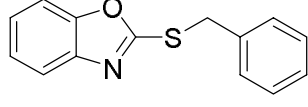
2-(Propiltiy) benzimidazol (**15**) sentezi için 2-merkaptobenzimidazol ile 1-(metilsülfonil)propan reaksiyona sokuldu. Alınan ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinde 12.15 ppm'de bulunan -SH pikinin ortadan kaybolup 3.12 ppm'de S'e bağlı -CH₂ pikinin, 1.04 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃, 1.71-1.83 ppm'de CH₂-CH₂-CH₃ hidrojenlerinin varlığı ve ¹³C NMR'ında -S-CH₂ karbonunun 32.13 ppm'de görülmesi, CH₂-CH₂-CH₃ karbonunun 12.98 ppm'de ve CH₂-CH₂-CH₃ karbonunun ise 21.31 ppm'de görülmesi ile toplamda 10 adet karbon pikinin görülmesi (**15**) numaralı bileşiğin sentezlendiğini doğrulamaktadır.

Tablo 6. Sentezlediğimiz 2-(propiltiy)benzimidazol ile literatürde geçen 2-(propiltiy)benzimidazol bileşiklerine ait NMR verileri [53]

		
	Literatür	Sentezlediğimiz
¹H NMR	3.23 ppm (S-CH ₂)	3.12 ppm (S-CH ₂)

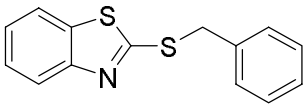
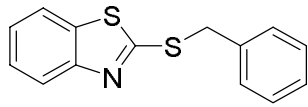
2-merkaptobenzoksazol ile benzil klorür reaksiyona sokularak 2-(Benziltiy)benzoksazol (**16**) sentezi gerçekleştirildi. Alınan ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinde 13.3 ppm'de bulunan -SH pikinin ortadan kaybolup, 4.58 ppm'de S-CH₂'ye ait pik görülmesi ve ¹³C NMR spektrumunda 14 olarak beklenen karbon piklerinin; 13 ve 11 ile 14 ve 10 karbonlarının simetrik karbonlar gibi davranıp, birer pik vermesi nedeniyle 12 adet karbon görülmesi sentezlenen bileşiği doğrular niteliktedir.

Tablo 7. Sentezlediğimiz 2-(benziltiyo)benzoksazol ile literatürde geçen 2-(benziltiyo)-benzoksazol bileşiklerine ait NMR verileri [52]

		
	Literatür	Sentezlediğimiz
¹ H NMR	4.57 ppm (S-CH ₂)	4.58 ppm (S-CH ₂)
¹³ C NMR	164.67 ppm (C-S) 36.73 ppm (S-CH ₂)	164.77 ppm (C-S) 36.81 ppm (S-CH ₂)

2-merkaptobenzotiyazol ile benzil klorür reaksiyona sokularak 2-(Benziltiyo) benzotiyazol (**17**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Alınan ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinde 13.3 ppm’de bulunan -SH pikinin ortadan kaybolup, 4.62 ppm’de S-CH₂’ye ait pik görülmesi ve ¹³C NMR spektrumunda 14 olarak beklenen karbon piklerinin; 13 ve 11 ile 14 ve 10 karbonlarının simetrik karbonlar gibi davranıp, birer pik vermesi nedeniyle 12 adet karbon görülmesi sentezlenen bileşiği doğrular niteliktedir.

Tablo 8. Sentezlediğimiz 2-(benziltiyo)benzotiyazol ile literatürde geçen 2-(benziltiyo)-benzotiyazol bileşiklerine ait NMR verileri [52]

		
	Literatür	Sentezlediğimiz
¹ H NMR	4.59 ppm (S-CH ₂)	4.62 ppm (S-CH ₂)
¹³ C NMR	166.52 ppm (C-S) 37.84 ppm (S-CH ₂)	166.68 ppm (C-S) 37.98 ppm (S-CH ₂)

2-(Benziltiyo) benzimidazol (**18**) sentezi için 2-merkaptobenzimidazol ile benzil klorür reaksiyona sokuldu. Alınan ¹H NMR spektrumunda başlangıç maddesinde 12.15 ppm’de bulunan -SH pikinin ortadan kaybolup, 4.32 ppm’de S-CH₂’ye ait pik görülmesi

ve ¹³C NMR spektrumunda 14 olarak beklenen karbon piklerinin; 13 ve 11 ile 14 ve 10 karbonlarının simetrik karbonlar gibi davranıp, birer pik vermesi nedeniyle 12 adet karbon görülmesi sentezlenen bileşiği doğrular niteliktedir.

Sentezlenen Bileşiklerin Asetilkolinesteraz ve Bütirilkolinesteraz İnhibisyon Aktiviteleri

Yaptığımız çalışmada sentezlediğimiz dokuz bileşiğin alzheimer hastalığının tedavisinde kullanılan galantaminin asetilkolinesteraz ve bütirilkolinesteraz enzim aktivitesiyle kıyaslamak amacıyla bu enzimleri inhibe edebilme özellikleri incelendi. Bu amaçla aktivitesi bakılacak bileşiklerin 10 mM - 0.00034 mM arasında çözeltileri hazırlanarak Ellman Metodu'yla tayin edildiğinde galantaminin aktivitesine (0.004) en yakın olan 2-(Alliltiyo)benzimidazol (**12**), 2-(Propiltiyo)benzimidazol (**15**) ve 2-(Benziltiyo)benzimidazol (**18**) bileşiklerin (sırasıyla 0.014, 0.009 ve 0.005) en yüksek AChE inhibisyon aktivitesi gösterdiği saptanmıştır. Bununla birlikte 12, 15 ve 18 numaralı bileşikler dışında sentezlediğimiz diğer ürünlerin inhibisyon aktivitesinin görülebilmesi için yüksek miktarda kullanılması gerektiğinden aktiviteleri olmadığı şeklinde rapor edilmiştir. Aynı bileşiklerle bütirilkolinesteraz inhibisyon aktivitesine bakıldığında 10, 13-18 numaralı bileşiklerin IC₅₀ değerlerinin hesaplanamadığı ve sadece 2-(alliltiyo)benzotiyazol (**11**) ve 2-(alliltiyo)benzimidazol (**12**) bileşiklerin sırasıyla 14.4 ve 100.32 olarak IC₅₀ değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler galantamin ile kıyaslandığında BChE aktivitelerinin düşük olduğu görülmüştür. Buradan yola çıkarak bileşiklerimizin AChE inhibisyon aktivitelerinin daha iyi olduğunu söyleyebiliriz. Ürünlerin aktivitelerinin başlangıç maddelerinden mi, yoksa kendilerinden mi kaynaklandığını anlamak için başlangıç maddelerinin (2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol) AChE ve BChE aktivitelerine bakılmıştır. Elde edilen sonuçlara göre başlangıç maddelerinin AChE ve BChE enzimlerinin IC₅₀ değerleri hazırlanan aynı çözelti karışımlarında (10 mM - 0.00034 mM) hesaplanamamıştır. Bu değerlerin hesaplanamaması enzim inhibisyon aktivitelerinin çok yüksek olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tablo 9. Sentezlenen bileşiklerden bazılarının asetilkolinesteraz ve bütirilkinesteraz inhibisyon aktivite değerleri

Örnekler	AChE IC ₅₀ (mM)	BChE IC ₅₀ (mM)
2-Merkaptobenzoksazol	-	-
2-Merkaptobenzotiyazol	-	-
2-Merkaptobenzimidazol	-	-
2-(Alliltiyo)benzoksazol (10)	0.39	-
2-(Alliltiyo)benzotiyazol (11)	0.25	14.4
2-(Alliltiyo)benzimidazol (12)	0.014	100.32
2-(Propiltiyo)benzoksazol (13)	1.87	-
2-(Propiltiyo)benzotiyazol (14)	0.05	-
2-(Propiltiyo)benzimidazol (15)	0.009	-
2-(Benziltiyo)benzoksazol (16)	0.31	-
2-(Benziltiyo)benzotiyazol (17)	0.22	-
2-(Benziltiyo)benzimidazol (18)	0.005	-
Galantamin ^a	0.004	2.17

^a Standart bileşik

Sonuç olarak; tezimizde sentezlemeyi hedeflediğimiz 2-merkaptobenzoksazol, 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-merkaptobenzimidazol türevi olan 18 adet bileşikten 9 tanesi sentezlenmiş olup bu 9 bileşikle beraber 3 adet başlangıç maddesinin AChE ve BChE enzim inhibisyon aktivitelerine bakılmıştır. Ürünler içerisinde benzimidazol türevi bileşiklerin daha aktif olduğu tespit edilmiştir.

Kaynaklar

- [1] TubeRose[Online]. http://www.tuberose.com/Sulphur_and_Mercury.html
- [2] *Thiol*. 4 22, 2013 tarihinde Wikipedia: <http://en.wikipedia.org/wiki/Thiol>
- [3] A. Ballio, ***Bacteriostatic Activity of Thiol Compounds***. *Ricerca Sci.*, 20:1268-1974., (1951).
- [4] J. Heindl, ***Chemotherapeutic Nitro-heterocycles. XX.Substituted 2-nitro-1,3,4-thiadiazole*** *Chem.-Chim. Ther.* 10(2):121-4, (1975).
- [5] M. Mahmoud, ***Synthesis of Some New Aryl- and Aralkylmercaptobenzoxazoles, Benzimidazoles and Benzothiazoles of Biological Interest***. *Acta Pharm. Jugosl.* 32:45-51, (1982).
- [6] N. Pianka, ***Studies in Fungi Toxicity. VII. Fungicidal Activity of certain Ethylenes and Heterocyclic Compounds Substituted with the 2,4-Dinitrophenylthio Group***. *J. Sci.Food Agr.*,19:507-512, (1968).
- [7] Z. Eckstein, ***Chemical Compounds as Fungicides. II. 3-Alkyl Mercuri- and 3-Phenylmercuri-2-benzoxazolinones and - Halo- 2-benzoxazolinones. III. 5-Alkylmercuri- and 5-Phenylmercuri-2- mercaptobenzimidazoles and -2-merkaptobenzoxazoles***. *Przemyst.Chem.* 37:44-46, 160-161, (1958).
- [8] E. Şener, ***2-(p- Süstitüefenil)-benzoksazol Türevlerinin Sentez, Yapı Aydınlatması ve Mikrobiyolojik Etkileri-I***. *FABAD, Farm. Bil. Der.* 110:190-202, (1986).
- [9] G. Dunn, ***Antiparasitic Agents. I. 2-(Nitroheterocyclic) benzimidazoles, Benzoxazoles and Benzothiazoles***. *J. Med. Chem.* 9:751-753, (1966).

- [10] N. V. Haugwitz, *Pyridine Containing Isothiocyanobenzoxazoles*. J. Med. Chem. 22:1113-1118, (1976).
- [11] W. Cutting, *Antiviral Chemotherapy, Further Trials*. Stanford Bed. Bull, 6:481-487, (1948).
- [12] T. Haskell, *Neuraminidase Inhibition and Viral Chemotherapy*. J. Med. Chem, 13:97-704, (1970).
- [13] W. Schulze, *Zusammenhänge Zwischen Chemischer Struktur und Biologischer Wirksamkeit bei Azomethinen mit Stickstoff-Gruppen am Ehrlich-Ascitestumor der weissen Maus*. Arzneim. Forsch, 15(10):1235-1238, (1965).
- [14] *2-Mercaptobenzoxazole*. Nisan 22, 2013 tarihinde SigmaAldrich: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/m3507?lang=en®ion=TR> adresinden alındı
- [15] A. Ladenburg, *Derivate des Orthotoluidins*. Ber., 9:1525-1530, (1876).
- [16] E. Lazer, *Benzoxazolamines and Benzothiazolamines: Potent, Enantioselective Inhibitors of Leukotriene Biosynthesis with a Novel Mechanism of Action*. J. Med. Chem., 37:913-923, (1994).
- [17] W. Chen, *Synthesis of N-(Thio)phosphoryl-N'-2-Benzoxazolyl Semicarbazides*. Heteroatom Chemistry, 12(3):151-155, (2001).
- [18] Y. Yamazaki, *Synthesis of Highly Deuterium-labeled (R)-K-13675, PPAR α Agonist, for Use as an Internal Standard for Low-level Quantification of Drugs in Plasma*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17(5): 1911–1917, (2009).

- [19] J. D'AMICO, *2- Substituted Thiobenzothiazole and Related Compounds. I. Novel Methods for the Preparation of 2,2'-Thiobis(benzothiazoles), 2-(N,N-Disubstituted amino)benzothiazoles and Related Compounds*. Monsanto Company, Organic Chemicals, 30(11):3618-3625, (1965).
- [20] A. Khodair, *A New Approach to the Synthesis of Benzothiazole, Benzoxazole and Pyridine Nucleosides as Potential Antitumor Agents*. Nucleosides, Nucleotides and Nucleic Acids, 22(11):2061-2076, (2003).
- [21] A. Duarte, *Ultrasound Promoted Synthesis of Thioesters from 2-mercaptobenzoxa(thia)zoles*. Ultrasonics Sonochemistry, 17(2):281–283, (2010).
- [22] *2-Mercaptobenzothiazole*. Nisan 22, 2013 tarihinde SigmaAldrich: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/m3302?lang=en®ion=TR> adresinden alındı
- [23] D. Cressier, *Synthesis, Antioxidant Properties and Radioprotective Effects of New Benzothiazoles and Thiadiazoles*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 17(14):5275–5284, (2009).
- [24] T. Deligeorgiev, *An Environmentally Benign Procedure for the Synthesis of Substituted 2-thiobenzothiazoles, 2-thiobenzoxazoles, 2-thiobenzimidazoles, and 1,3-oxazolopyridine-2-thiols*. Monatsh Chem, 142:895–899, (2011).
- [25] J. Lee, *S-Acyl and N-Acyl Derivatives of Benzothiazole-2-thiol: An Example of Acyl Group Rearrangement*. Bull. Korean Chem. Soc, 28(7):1211-1214, (2007).

- [26] S. Braun, *Design of Benzimidazole- and Benzoxazole-2-thione Derivatives as Inhibitors of Bacterial Hyaluronan Lyase*. European Journal of Medicinal Chemistry, 46(9):4419–4429, (2011).
- [27] A. Harizi, *Synthesis and Reactivity of Benzoxa(thia)zol-2-thiones: New Route to 2-alkylthiobenoxa(thia)zoles*. Tetrahedron, 5833-5835, (2000).
- [28] *2-Mercaptobenzimidazole*. Nisan 22, 2013 tarihinde SigmaAldrich: <http://www.sigmaaldrich.com/catalog/product/aldrich/m3205?lang=en®ion=TR> adresinden alındı
- [29] N. Ambati, *A New Route for the Synthesis of 2-Mercapto Benzimidazoles*. Synthetic Communications, 29(2):289-294, (1999).
- [30] T. Deligeorgiev, *An Environmentally Benign Procedure for the Synthesis of Substituted 2-thiobenzothiazoles, 2-thiobenzoxazoles, 2-thiobenzimidazoles, and 1,3-oxazolopyridine-2-thiols*. Monatsh Chem, 142:895–899, (2011).
- [31] T. Ozawa, *Phenylimidazole Derivatives as Specific Inhibitors of Bacterial Enoyl-acyl Carrier Protein Reductase FabK*. Bioorganic & Medicinal Chemistry, 15(23):7325–7336, (2007).
- [32] P. Jayachandran, *Synthesis and Spectral Characterization of 2-Mercaptobenzimidazole Derivates Using New Active Phase Transfer Reagent Under PTC Conditions*. Synthetic Communications, 29(23):4087-4099, (1999).
- [33] W. F. Wood, *The History of Skunk Defensive Secretion Research*. <http://chemeducator.org/:/sbibs/s0004002/spapers/420044ww.htm>, (2000).
- [34] K. V.D., *Synthesis of Methylmercaptan in the Presence of Base Catalysts*. Reaction Kinetics and Catalysis Letter, 199-203, (1995).

- [35] B. A. Weichselbaum, *dl-Methionine*. Organic Syntheses, Coll., 14(2):384, (1943).
- [36] H. Tavakoli, *Synergistic Effect on Corrosion Inhibition of Copper by Sodium Dodecylbenzenesulphonate (SDBS) and 2-mercaptobenzoxazole*. Materials Chemistry and Physics, 281–286, (2008).
- [37] M. Makhlouf, *The Synergistic Effect of Halide Ions and Some Selected Thiols as a Combined Corrosion Inhibitor for Pickling of Mild Steel in Sulphuric Acid Solution*. Materials Chemistry and Physics 43(1):76-82, (1996).
- [38] G. Markevicius, *Polyoligomeric Silsesquioxane (POSS)–hydrogenated Polybutadiene Polyurethane Coatings for Corrosion Inhibition of AA2024*. Progress in Organic Coatings, 75(4):319– 327, (2012).
- [39] M. Mazloum, *Mercury Selective Membrane Electrodes Using 2-mercaptobenzimidazole, 2-mercaptobenzothiazole, and hexathiacyclooctadecane Carriers*. Sensors and Actuators, 63(1):80–85, (2000).
- [40] S. Darvesh, *Distribution of Butyrylcholinesterase in the Human Amygdala*. J Comp Neurol, 393:374-390, (1998).
- [41] M. Mesulam, *Widely Spread Butyrylcholinesterase Can Hydrolyze Acetylcholine in the Normal and Alzheimer Brain*. Neurobiol Dis, 9:88-93, (2002).
- [42] J. Sussman, *Atomic Structure of Acetylcholinesterase from Torpedo Californica: A Prototypic Acetylcholine-binding Protein*. Science 253:5022, (1991).

- [43] D. M. Quinn, *Acetylcholinesterase: Enzyme Structure, Reaction Dynamics, and Virtual Transition States*. Chem. Rev., 87(5):955–979, (1987).
- [44] P. Taylor, *The Cholinesterases: From Genes to Proteins*. Annual Review of Pharmacology and Toxicology, 34:281-320, (1994).
- [45] A. Fersht, *Enzyme Structure and Mechanism*. San Francisco: W.H. Freeman, 14, (1985).
- [46] M. Pohanka, *Cholinesterases, a Target of Pharmacology and Toxicology*. Biomedical Papers Olomouc , 155(3):219–229, (2011).
- [47] *Kolinesteraz*. Mayıs 21, 2013 tarihinde BiyoTıp: <http://www.biyotip.com/images/File/KOLNESTERAZ.pdf> adresinden alındı.
- [48] A. N. Çokuğraş, *The Effects of Indole -3-acetic acid on Human and Horse Serum Butyrylcholinesterase*. Chemicobiological Interactions. 157-158 (16): 375–378, (2005).
- [49] T. G. Beach, *The Cholinergicdeficit Coincides with Ab Deposition at the Earliest Histopathologicstages of Alzheimer Disease*. J Neuropathol Exp Neurol, 54(9):308-313, (2000).
- [50] G. Ellman, *A New and Rapid Colorimetric Determination of Acetylcholinesterase Activity*. Biochemical Pharmacology, 7:88-95, (1961).
- [51] S. Ray, *Novel Sulfur-to-Nitrogen Migration of Ethenylmethyl Moiety in Benz[d]oxazole System via Internal Radical Capture*. Synthetic Communications, 36(10):1447-1457, (2006).
- [52] Y. Yu, *A Novel Synthesis of 2-Alkylthiobenzothiazoles and 2-alkylthiobenzoxazoles*. Phosphorus, Sulfur and Silicon. 187(5):632-640, (2012).
- [53] V. Klimesova, *Synthesis and Preliminary Evaluation of Benzimidazole Derivates as Antimicrobial Agents*. Eur. J. Med. Chem. 37(5):409-418, (2002).

ÖZGEÇMİŞ

Onur GÖKSU 1987 Lüleburgaz doğumludur. İlk ve orta öğretimini Lüleburgaz'da tamamladıktan sonra 2006 yılında Trakya Üniversitesi Kimya Bölümü'nü kazanmıştır. 4 yıllık lisans eğitimi ardından 2010 yılında Trakya Üniversitesi Organik Kimya Bölümü'nde yüksek lisansa başlamıştır.