

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**2- (ARİLOKSİMETİL) SÜBSTİTÜE
BENZİMİDAZOL, BENZOKSAZOL VE BENZOTİYAZOL
TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

CELAL KAPLAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**MALATYA
2009**

Tezin Başlığı : 2-(Ariksimetil) Sübstütü Benzimidazol, Benzoksazol ve Benzotiyazol

Türevlerinin Sentezi

Tezi Hazırlayan : Celal KAPLAN

Sınav Tarihi : 09.07.2009

Yukarıda adı geçen tez jürimizce değerlendirilerek Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Sınav Jürisi Üyeleri

.....

Prof. Dr. Ahmet METE(Danışman)

.....

Prof. Dr. Şadiye N. ŞENER

.....

Prof. Dr. Ergun EKİNCİ

.....

.....

.....

İnönü Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Onayı

Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR
Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

2- (ARİLOKSİMETİL) SÜBSTİTÜE BENZİMİDAZOL, BENZOKSAZOL VE BENZOTİYAZOL TÜREVLERİNİN SENTEZİ

Celal KAPLAN

İnönü Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

viii + 47 sayfa

2009

Danışman: Prof. Dr. Ahmet METE

Bu tezde amacımız çeşitli 2-ariloksimetil benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazollerin sentezlenmesidir ve sadece bu tür bileşiklerin sentezlenmesi ile ilgili deneyler ve sonuçlar sunulmuştur.

Yapılan çalışmada, önce klorasetik asit çeşitli fenolik bileşiklerle, sonra ariloksiasetik asitler o-fenilendiamin, 2-aminofenol ve 2-aminotiyofenolle etkileştirilmiştir. Bu tepkimeler hemen hemen pürüzsüz olarak gerçekleşmiş olup, ürünler tatminkar verimlerle elde edilmiştir.

Anahtar Kelimeler : Fenoller, Ariloksiasetik asitler, Azotlu heterosiklik bileşikler, Benzimidazoller, Benzoksazoller, Benzotiyazoller.

ABSTRACT

M. Sc. Thesis

Synthesis of 2-(Aryloxymethyl) Substituted Benzimidazole, Benzoxazole and
Benzothiazole Derivatives

Celal KAPLAN

İnönü University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

viii + 47 pages

2009

Supervisor: Prof. Dr. Ahmet METE

In this thesis Our aim is to synthesize various 2-aryloxymethyl benzimidazoles, benzoxazoles and benzothiazoles, and just experiments and results about synthesize of that kind of compounds are presented.

In these experiments , firstly chloroacetic acid with various phenolic compounds and then aryloxyacetic acids with o-phenylenediamine, 2-aminophenol and 2-aminothiophenol are reacted. These reactions are taked form aproximately smooth and wanted products are prepared with good outputs. The products are obtained with satisfactor yields.

Keywords : Phenols, Aryloxyacetic acids, Nitrogenous heterocycles, Benzimidazoles, Benzoxazoles, Benzothiazoles.

ONUR SÖZÜ

Yüksek Lisans Tezi olarak sunduğum “2-(Ariksimetil) Süstitüe Benzimidazol, Benzoksazol ve Benzotiyazol Türevlerinin Sentezi” başlıklı bu çalışmanın bilimsel ahlak ve geleneklere aykırı düşecek bir yardıma başvurmaksızın tarafımdan yazıldığını ve yararlandığım bütün kaynakların, hem metin içinde hem de kaynakçada yöntemine uygun biçimde gösterilenlerden oluştuğunu belirtir, bunu onurumla doğrularım.

Celal KAPLAN

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın her aşamasında yardımlarını esirgemeyen, değerli bilgi ve önerileri ile beni yönlendiren, moral ve desteğini sürekli olarak sunan çok değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ahmet METE' ye;

Yüksek lisans çalışmalarım sürecinde manevi desteklerini esirgemeyen arkadaşlarım Gülseren GÜLTEKİN ve Yusuf GEZER'e;

Ayrıca hayatımın her aşamasında olduğu gibi Yüksek lisans çalışmalarımda da her türlü maddi ve manevi desteklerini gördüğüm çok değerli AİLEM' e

Teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ.....	1
---------------	---

2.	KAYNAK ÖZETLERİ.....	2
2.1.	Fenoller.....	2
2.1.1.	Fenollerin Özellikleri.....	3
2.1.2.	Fenollerin Elde Edilişleri.....	3
2.1.3.	Fenollerin Reaksiyonları.....	4
2.1.4.	Fenollerin Organik Maddeler Karışımından Ayrılması.....	5
2.1.5.	Fenollerin Asit Gücü ve Halkadaki Sübstitüentlerin Asitlik Gücüne Etkisi.....	5
2.1.6.	Fenollerin Allil Halojenürlerle Etkileşmesi, O- Allil ve C-Allil Türevleri ve Claisen Çevrilmesi.....	6
2.1.7.	Fenollerin O-Açillenmesi ve Fries Çevrilmesi.....	7
2.1.8.	Fenollerin Aromatik Halka Üzerindeki Sübstitüsyon Reaksiyonları.....	7
2.2.	Benzimidazoller.....	9
2.2.1.	Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabitleri.....	10
2.2.2.	Benzimidazollerin Tautomerik Doğası.....	10
2.2.3.	Pseudoasidik Karakter.....	11
2.2.4.	Bazik Güç ve Elektronik Yapı.....	12
2.2.5.	Benzimidazollerin Asosiyasyonu.....	13
2.2.6.	Benzimidazollerin Fizyolojik Özellikleri.....	13
2.2.7.	Benzimidazollerin Sentezlenmesi.....	14
2.3.	Benzoksazoller.....	15
2.3.1.	Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabiti.....	16
2.3.2.	Baziklik ve Tuz Oluşumu.....	16
2.3.4.	Tautomerik Doğa.....	17
2.3.5.	Hidroliz.....	17
2.4.	Benzotiyazoller.....	18
2.4.1.	Sentez Yöntemleri.....	18
3.	MATERYAL VE YÖNTEM.....	21
3.1.	Materyal.....	21
3.1.1.	Hazır Olarak Kullanılan Organik Maddeler.....	21
3.1.2.	Sentezlenen Organik Maddeler.....	22
3.2.	Yöntem.....	23
3.2.1.	Williamson Eter Sentezi.....	23
3.2.2.	Ariloksiasetik Asitlerin Sentezi.....	24
3.2.3.	4-(Metoksikarbonilamino)fenolün Hazırlanması.....	25

4.	ARAŞTIRMA BULGULARI.....	26
4.1.	Fenoksiasetik Asit Sentezi.....	26
4.2.	2-(Fenoksimetil)benzimidazol Sentezi.....	27
4.3.	2-(Fenoksimetil)benzoksazol Sentezi.....	27
4.4.	2-(Fenoksimetil)benzotiyazol Sentezi.....	28
4.5.	(2-İzopropil-5-metilfenoksi)asetik Asit Sentezi.....	28
4.6.	2-[(2-izopropil-5-metilfenoksi)metil]benzimidazol Sentezi.....	29
4.7.	2-[(2-izopropil-5-metilfenoksi)metil]benzoksazol Sentezi.....	30
4.8.	2-[(2-İzopropil-5-metilfenoksi)metil]benzotiyazol Sentezi.....	31
4.9.	(1-Naftoksi)asetik Asit Sentezi.....	31
4.10.	2- [(1-Naftoksi)metil]benzimidazol Sentezi.....	32
4.11.	2- [(1-Naftoksi)metil]benzoksazol Sentezi.....	33
4.12.	2- [(1-Naftoksi)metil]benzotiyazol Sentezi.....	33
4.13.	(2-Naftoksi)asetik Asit Sentezi.....	34
4.14.	2- [(2-Naftoksi)metil]benzimidazol Sentezi.....	35
4.15.	2- [(2-Naftoksi)metil]benzoksazol Sentezi.....	35
4.16.	2- [(2-Naftoksi)metil]benzotiyazol Sentezi.....	36
4.17.	4-(Metoksikarbonilamino)fenol Sentezi.....	36
4.18.	[4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]asetik Asit Sentezi.....	37
4.19.	2- {[4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]metil } benzimidazol Sentezi.....	38
4.20.	2- {[4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]metil } benzoksazol Sentezi.....	38
4.21.	2- {[4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]metil } benzotiyazol Sentezi.....	39
5.	ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA.....	40
5.1.	Fenol Türevleri.....	40
5.2.	Timol Türevleri.....	41
5.3.	1- Naftol Türevleri.....	42
5.4.	2- Naftol Türevleri.....	42
5.5.	4-Aminofenol Türevleri.....	43
6.	KAYNAKLAR.....	44
	ÇİZELGELER DİZİNİ	
	Çizelge 5.1. Fenol Türevleri.....	40
	Çizelge 5.2. Timol Türevleri.....	41

Çizelge 5.3. 1- Naftol Türevleri.....	42
Çizelge 5.4. 2- Naftol Türevleri.....	42
Çizelge 5.5. 4- Aminofenol Türevleri.....	43

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 Fenolün asit gücüne fenol ve fenolat rezonansının etkileri.....	6
Şekil 2.2. Sübstitüe fenollerin asit güçlerinde rezonans ve indüktif etkileri	6
Şekil 2.3. Benzimidazollerin imidazol halkası içerisindeki tautomerisi	10

Şekil 2.4. Benzimidazolün bazik yapısı.....	12
Şekil 2.5. Benzimidazoldeki imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjügasyon.....	13
Şekil 2.6. Benzoksazol ve türevlerinin o-aminofenolden sentezlenmesi.....	15
Şekil 2.7. 2- Pozisyonunda bir heteroatom taşıyan benzoksazollerin tautomer yapısı..	17

1. GİRİŞ

Benzimidazoller, benzoksazoller ve benzotiyazoller geçen yüzyıldan bu yana üzerinde oldukça çalışılan ve halen yoğun araştırmalara konu olmaya devam eden bileşiklerdir. Bu çalışmalar sonunda çok sayıda türev elde edilmiştir. Özellikle 2-süstitüe türevlerin değişik fizyolojik etkilere sahip bileşikler olduğu bilinmektedir.

Benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazol ile bunların türevleri antimikrobiyal, antifungal, antibakteriyel, antiviral, antihistaminik, antinematodal ve daha birçok fizyolojik etkiye sahiptir. Diğer yandan ariloksiasetik asitler, bitki büyüme hormonları olarak da bilinen bileşiklerden, bitki büyüme ve gelişmesini hızlandıran ve oksin diye bilinen bileşikler grubundadır. Bunlar da fizyolojik etkiye sahip bileşiklerdir. İşte yukarıda sözü edilen bu bileşiklerin fizyolojik etki gösteren gruplarını aynı molekülde bir araya getirmek ilginç olacaktır. Sonuçta elde edilen bileşikler öngörülenlerden çok daha farklı türde ve şiddette fizyolojik etki gösterebilecektir ya da bu etkileri azalabilecek veya tamamen ortadan kalkabilecektir. Bu nedenle tez konusunda belirtilen türevlerin elde edilmesi önem taşımaktadır.

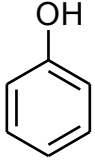
Bu çalışmada önce çeşitli ariloksiasetik asitlerin sentezlenmesi, sonra bunlardan çıkılarak, hedeflenen bileşiklerin elde edilmesi amaçlanmıştır.

2. KAYNAK ÖZETLERİ

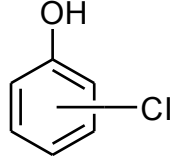
2.1. Fenoller

Fenoller, hidroksiaren veya arenoldürler, ama aril alkol değildirler. Örneğin, en basit fenol hidroksibenzen veya benzenoldür ama fenil alkol değildir. Çünkü fenollerin özellikleri, elde edilme yöntemleri ve reaksiyonları alkollere hiç benzemez.” Fenol” adı yaygın olarak kullanılır.

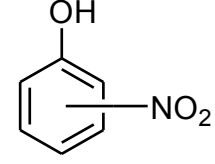
Aşağıda bazı fenollerin formülleri ve özellikleri verilmiştir:



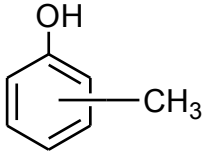
Fenol (1,0)
e.48°C; k.181° C



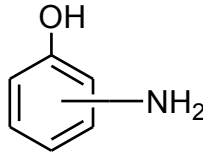
Klorfenoller
o-(9,11); e.8°C; k.176°
m-(); e.29°C; k.214°C
p-(9,39); e.37°C; k.217°C



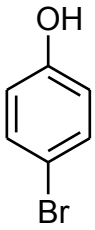
Nitrofenoller
o-(7,21); e.45°C; k.214°C
m-(8,0); e.96° C
p-(7,16); e.114°C



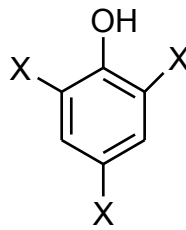
Krezoller
o-(10,20); e.30°C; k.191° C
m-(10,01); e.11°C; k.201° C
p-(10,17); e.35°C; k.201° C



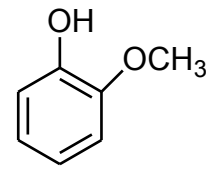
Aminofenoller
o-(9,71); e.174° C
m-(); e.123° C
p-(8,16); e.186° C



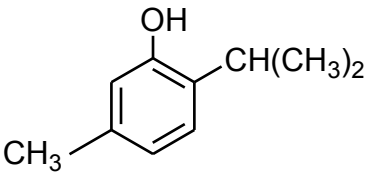
p-Bromfenol
e.64°C ; k. 236 ° C
B; e.95° C



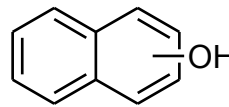
2,4,6-Trihalofenoller
o-(7,59); e.69°C; k.244° C



Gayakol (7,0)
e.51°C; k.205° C



Timol
e.51°C; k.213° C



Naftoller
1-(8,01); e.94°C; k.288° C
2-(); e.123°C; k.285° C

2.1.1. Fenollerin Özellikleri

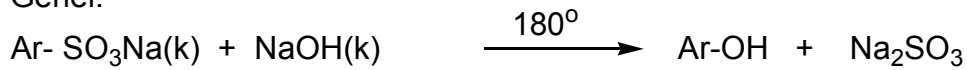
Küçük moleküllü fenollerin erime noktaları düşüktür; krezoller, klorfenoller gibi bir kısmının erime noktası oda sıcaklığına yakın olduğundan, çok saf olmadıklarından sıvıdırlar. Suda biraz çözünürler, örneğin fenol suda %8 krezoller yüzde bir kaç çözünürler. Krezollerin sulu çözeltisi "lizol" adı ile hastanelerde dezenfektan olarak kullanılır. Büyük moleküllü olanların erime noktaları yüksektir ve suda çözünmezler; ama hepsi organik çözücülerde çözünürler. pK_a 'ları 10 dolayında olan zayıf asitlerdir. Asitlik dereceleri alkoller ($pK_a \sim 16$) ile karboksilik asitler ($pK_a \sim 5$) arasındadır. Fenoller suda çözünmese bile NaOH ile tuz oluşturabilirler. Bu tuzlar suda çözünür ve hidroliz olarak bazik reaksiyon gösterirler.

2.1.2. Fenollerin Elde Edilişleri

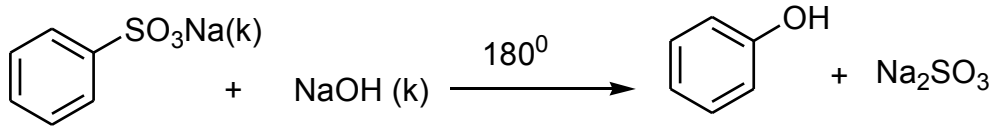
-OH grubu elektrofil olmadığından, halkaya doğrudan sokulamaz; yükseltgenme yöntemleriyle de arenlerden fenol yapılamaz, etkin koşullarda aren parçalanır. Bu nedenle fenoller, aromatik halkada bulunan uygun bir grup üzerinde değişiklikler yapılarak elde edilebilirler. Bu, hem laboratuarlarda hem de endüstride böyledir. Fenole dönüştürülebilecek gruplar şunlardır: SO_3Na , NO_2 $-NH_2$ (diazonyum tuzu üzerinden), halojenler ve dolaylı olarak sekonder alkil grupları.

Arensülfonik asitlerden fenol: Arensülfonik asit tuzları katı ve kuru olarak katı NaOH ile karıştırılıp ısıtıldıklarında, OH^- nükleofili sülfonik asit grubunu halkadan çıkararak yerine geçer ve fenol meydana gelir:

Genel:



Örnek:



Na Benzenesülfonat

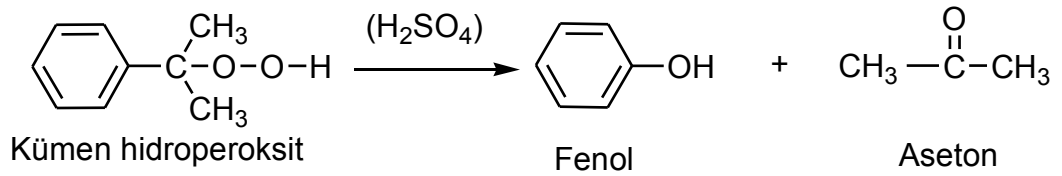
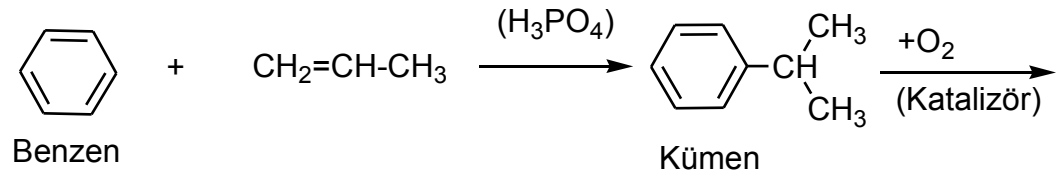
Fenol

Bu, fenol elde etmek için eski bir yöntem olup burada fenol elde etmek için verim düşüktür; naftoller için daha iyidir.

Klorbenzenden fenol: Klorbenzeni sulu NaOH ile uzun bir boru düzeneği içinde ısı ve basınç altında etkileştirerek, sürekli çalışan bir işlemle fenol elde etme

yöntemidir. Aromatik halkada nitro grupları var ise, fenol elde etme koşulları daha ılıman olur.

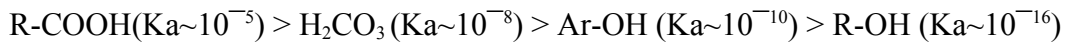
Benzenden dolayı bir işlem sonucu fenol sentezi: Bu, yeni bir fenol elde etme yöntemidir. Benzen H_3PO_4 propen ile etkileşerek kümen (izopropil-benzen) elde edilir. Bu, bir katalizör hava oksijeni ile kümen hidroperoksit'e dönüştürülür ve asitli ortamda ısıtılarak fenol ve asetona ayrışır:



2.1.3. Fenollerin Reaksiyonları

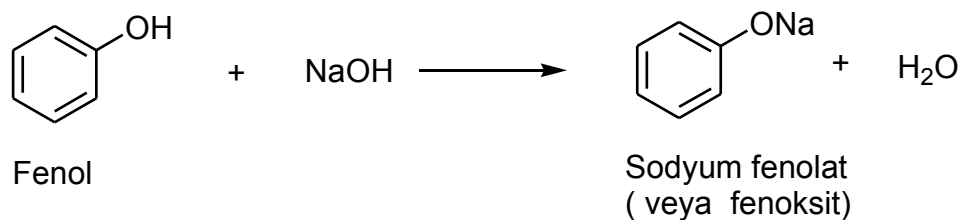
Fenollerin reaksiyonları, 1. OH grubu üzerinde, 2. Aromatik halka üzerinde olmak üzere iki gruba ayrılabilir.

Fenollerin Asitliği ve Tuzları: Fenoller alkollerden daha güçlü, karbonik asitten ve karboksilik asitlerden daha zayıf asittirler:

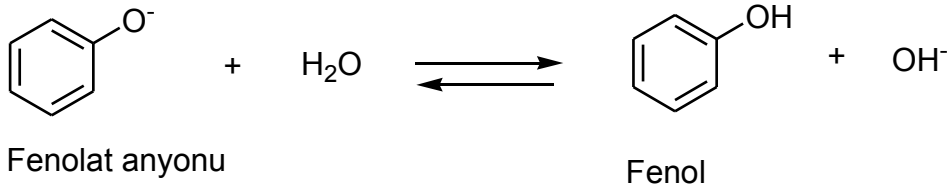


Fenoller NaOH ile tuz verirler, ama NaHCO_3 ile vermezler; fenol tuzlarına fenolat veya fenoksit denir. Örneğin Ar-ONa sodyum fenolat veya sodyum fenoksittir. Bu tuzlar suda çözünürler ve hidroliz sonucu bazik reaksiyon verirler. Fenolat tuzları mineral asit veya karboksilik asit veya karbonik asit (yani $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$) ile serbest fenollere dönüşürler:

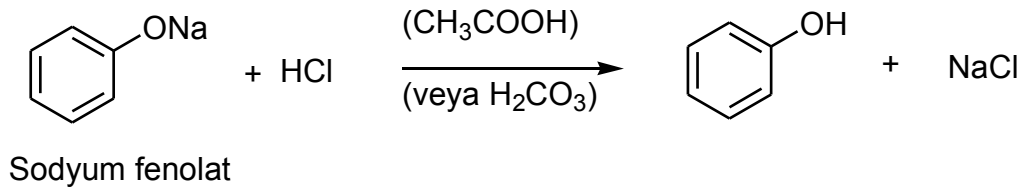
Fenollerin tuz oluşturması:



Fenolat anyonunun hidrolizi:



Fenolat tuzlarının asitlerle etkileşmesi:

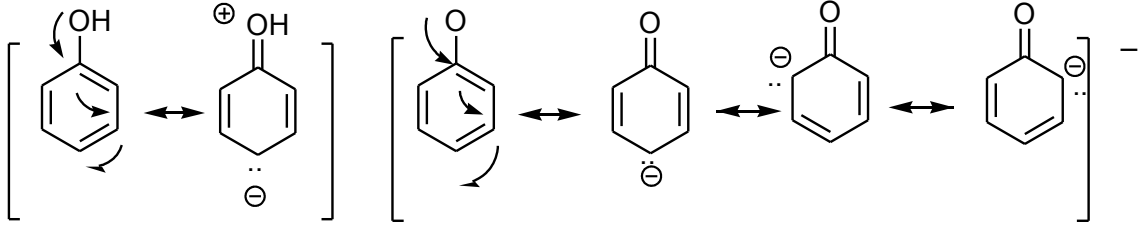


2.1.4. Fenollerin Organik Maddeler Karışımından Ayrılması

Fenollerin yukarıdaki reaksiyonlarından yararlanılarak, fenollerin ayrılmasında yararlanılabilir. Şöyle ki: Fenol içeren organik tuz karışım sulu NaOH ile özütlenir, NaOH'lı faza fenolat ve karboksilat tuzları geçer; faz ayrılır ve içinden CO₂ geçirilir; fenolattan sadece fenol serbest hale geçer, karboksilat tuzları çözeltide kalır. Karışım bir organik çözücü ile özütlenerek fenoller yalıtılır.

2.1.5. Fenollerin Asit Gücü ve Halkadaki Sübstitüentlerin Asitlik Gücüne Etkisi

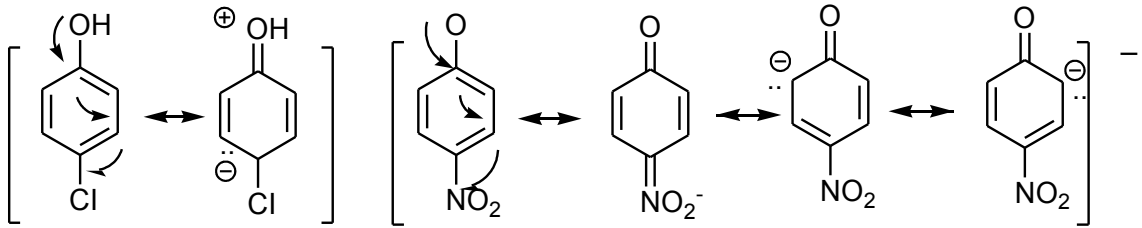
Fenollerin asit güçlerinin alkollerinkinden yaklaşık olarak bir milyon kat daha fazla olmasının nedeni, 1. Rezonansla –OH 'ın hidrojen gevşekliğinin artması ve 2. Fenolat anyonunun rezonansla kararlılık kazanmasıyla açıklanabilir. Aromatik halka üzerinde bulunan halojen, amin, nitro-, hidroksi, sülfonik asit gibi gruplar bu iki etmenden bir veya ikisini olumlu yönde etkiler ve fenolün asit gücünün biraz artmasına neden olurlar. Olayın açıklanması için, fenol, fenolat ve bazı sübstitüe fenollerin rezonans formülleri aşağıda verilmiştir:



1.Fenolün rezonansında üzerinde oluşan (+) yük protonu iteceğinden asit gücü artar.

2.Fenolün rezonansında (-) yük halka üzerinde dağılacığı için (delokalizasyon) kararlık kazanır, bu ise asit gücünü artırır.

Şekil.2.1. Fenolün asit gücüne fenol ve fenolat rezonansının etkileri



p-klorfenolün asitlik gücü, klorun indüktif etki ile elektron çekerek aromatik halkanın elektronca fakirleşmesi ve bu etkinin -OH oksijenine iletilecek oksijenin pozitifliğinin artması ile artar.

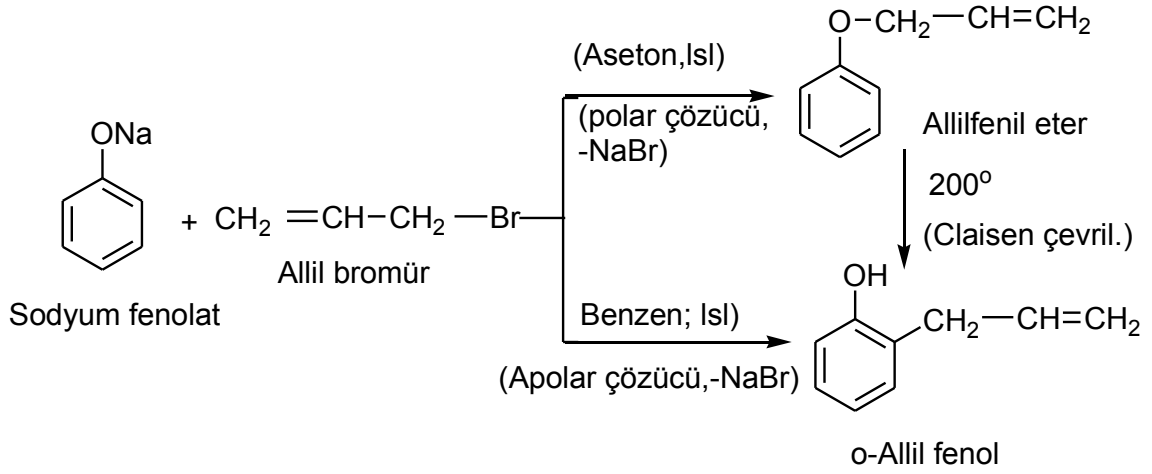
p-nitrofenol anyonu, negatif yükün NO₂ üzerine dağılması ve rezonans katkı formülünün kinoit yapıya dönüşmesiyle fenolat anyonuna göre daha kararlı olur; ayrıca nitro grubunun elektron çekici indüktif etkisiyle -OH oksijeni daha çok pozitif olur. p-nitrofenolün asitlik gücü her iki etkiyle artar.

Şekil.2.2. Sübstitüe fenollerin asit güçlerinde rezonans ve indüktif etkileri

2.1.6. Fenollerin Allil Halojenürlerle Etkileşmesi, O-Allil ve C-Allil

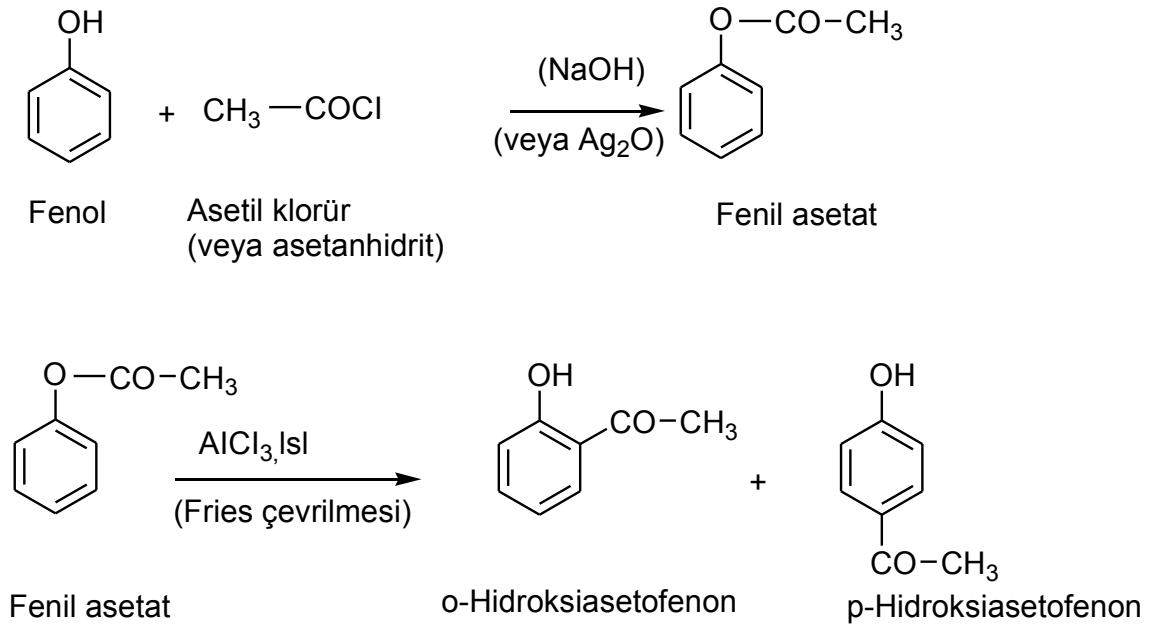
Türevleri ve Claisen Çevrilmesi

Fenolat tuzları, allil halojenürlerle polar çözücülerde O-üzerinden; polar olmayan çözücülerde halkanın orto- yerinde allillenirler. O-Allil -fenil eterler ısıtıldıklarında kendilerinden daha kararlı olan o-allil fenollere dönüşürler. Bu, perisiklik reaksiyonlar sınıfına giren Claisen çevrilmesidir:



2.1.7. Fenollerin O-Açillenmesi ve Fries Çevrilmesi

Fenoller, asit klorürleri veya asit anhidritleriyle oksijen üzerinde açillenebilirler ve fenil esterler meydana gelir. Örneğin; fenol, asetil klorür veya asetanhidritle, baz katalizli bir reaksiyonda fenil asetat esterini verir. Bu, susuz AlCl_3 etkisiyle asetil grubunun oksijen üzerinden o- ve p- yerlerine geçmesiyle o-hidroksiasetofenon + p-hidroksiasetofenon meydana gelir. Buna Fries çevrilmesi denir.

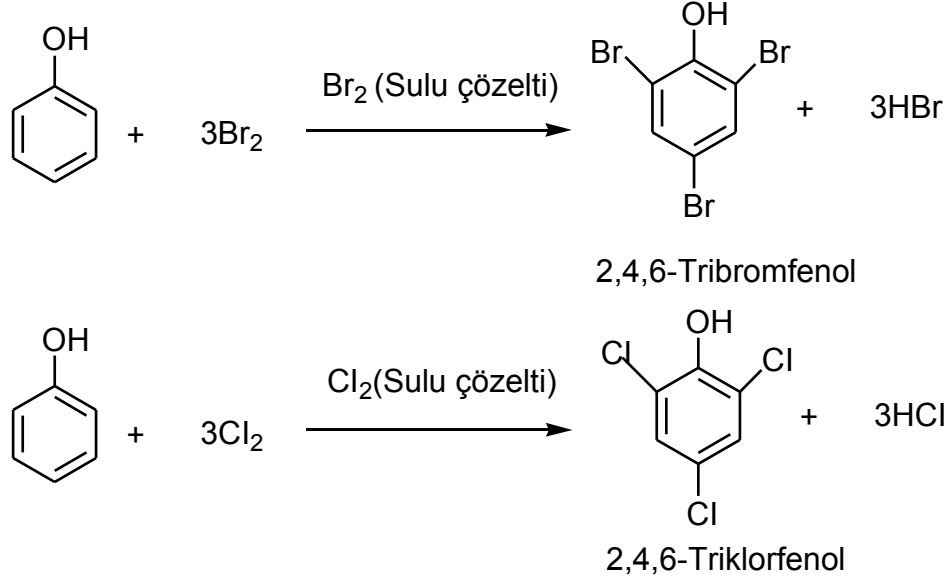


2.1.8. Fenollerin Aromatik Halka Üzerindeki Sübstitüsyon Reaksiyonları

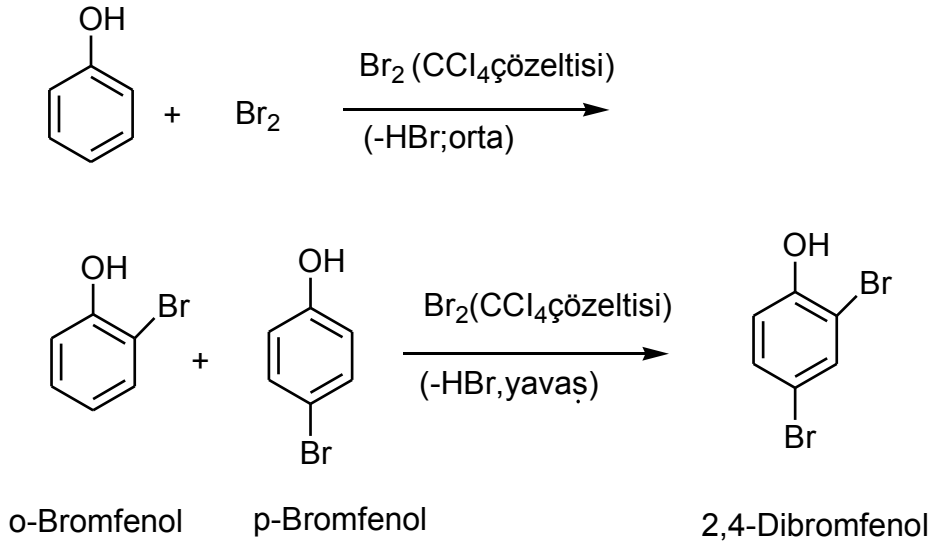
Aromatik halkada $-\text{OH}$ grubu 1. Rezonans yoluyla güçlü bir o- ve p- yönelticidir,

2. İndüktif olarak halkaya elektron saldığı için rezonans etkisiyle birlikte çok güçlü bir aktive edicidir.

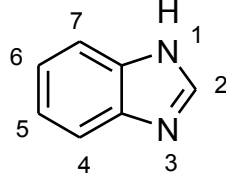
Halojen Sübstitüsyonu: Fenol, suda çözünmüş seyreltik brom veya klor çözeltilisiyle çok hızlı reaksiyon verir ve moleküle 3 halojen girerek 2,4,6-tribromfenol veya 2,4,6-triklorfenol meydana gelir:



Reaksiyon o kadar hızlı yürür ki, ayarlı bir sulu brom çözeltilisiyle suda çözünmüş fenolün titrasyonu yapılabilir. Bu reaksiyonda, suyun polarlama gücünün halka aktivasyonuna katkısı büyüktür. Eğer brom su yerine karbon tetraklorürde çözülsün, aşamalı bir bromlama yapılabilir; ilk aşamada orta derecede bir reaksiyonla o-bromfenol + p-bromfenol karışımı olur, daha sonra yavaş bir reaksiyonla 2,4-dibromfenol meydana gelir.[1]

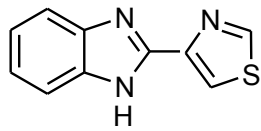


2.2. Benzimidazoller

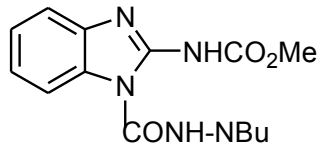


Benzen halkasına ait halka sistemi imidazolün 4,5 pozisyonundan kaynaşması ile oluşan yapı benzimidazol olarak adlandırılır. Benzimidazol ve türevleri antimikrobiyal, antifungal, antibakteriyel, antiviral, antihistaminik, antinematodal gibi çok çeşitli ve farklı özelliklere sahip bileşiklerdir. Benzimidazol ve türevlerinin bu kadar farklı ve çeşitli özelliklerinden dolayı, özellikle 1950' li yılların başlarında B₁₂ vitaminin ayrılmaz bir parçası olan 5,6-dimetil-1-(α -D-ribofuranosil) benzimidazolün keşfinden bu yana sentezleri en fazla yapılan ve reaktivite özellikleri en fazla incelenen heterosiklik bileşikler arasında yer alırlar. [2]

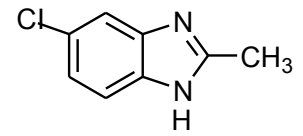
Benzimidazollere tarım sektörü açısından baktığımızda, günümüzde bir sıra kullanılan benzimidazol türevlerinin bulunduğunu görürüz. Bunların başlıcaları arasında bir antihelmintik olarak kullanılan Tiyabendazol, 2-(4-tiyazolil)benzimidazol; sistemik fungusit olarak kullanılan Mebendazol (metil 5-benzoilbenzimidazol-2-il-karbamat) ve Benomil; antifotosentetik herbisit olarak kullanılan Chlorflurazol ve sentetik bitki büyüme regülatörü olarak kullanılan Roseamine gibi çok iyi bilinen ticari ürünler sayılabilir.



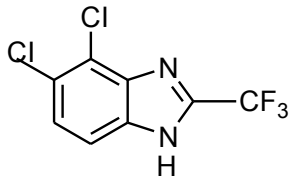
Tiyabendazol



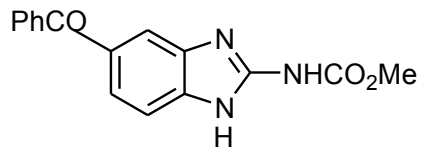
Benomil



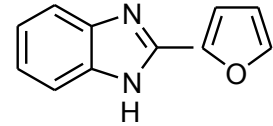
Roseamine



Chlorflurazol



Mebendazol



Fuberidazol

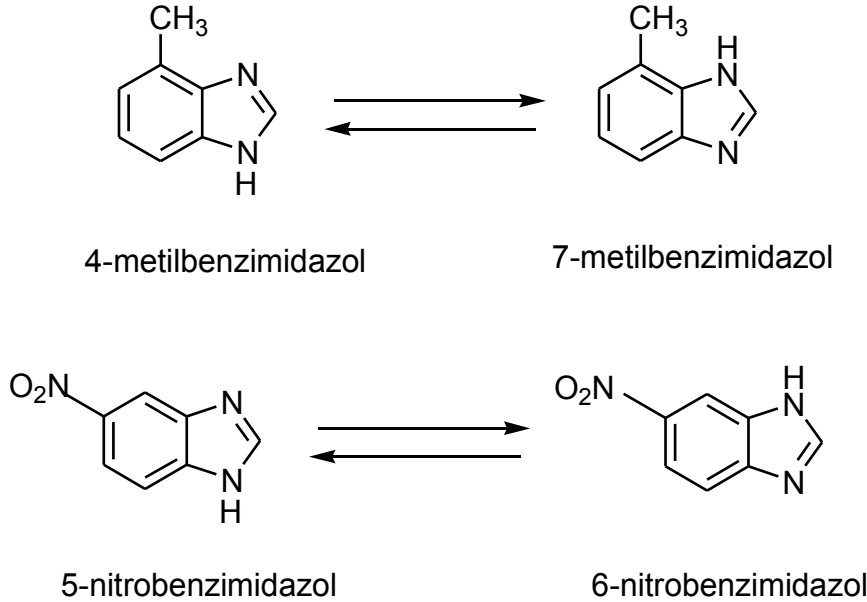
Genel Özellikleri [3-7]

2.2.1. Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabitleri

Benzimidazoller genel olarak kristal yapıda ve oldukça yüksek erime ve kaynama noktasına sahip katılardır. Benzimidazoller polar çözücüler içerisinde çözünürler. Serbest bir imino hidrojenine sahiptirler ve imino hidrojeninden dolayı oldukça fazla asosiyasyon olurlar. İmino hidrojenindeki süstitüsyon erime ve kaynama noktasının düşmesine neden olur ve N-süstitüye benzimidazollerde asosiyasyon çok düşüktür. Benzimidazoller, imidazollere pek çok açıdan benzerler. Her iki yapıda asidik ve bazik karakterlere sahiptirler. Benzimidazoldeki NH-grubu çok zayıf bazik ve görece olarak güçlü asidik özellik gösterir. Çoğu benzimidazoller sulu baz ve sulu asit çözeltilerinde çözünürler. Benzimidazoller, imidazollere göre suda çok az çözünürler. Fakat bazı örneklerde görüleceği gibi sıcak sudan kristallendirilebilirler.

2.2.2. Benzimidazollerin Tautomerik Doğası

Benzimidazollerin imidazol halkası içerisinde tautomeri vardır. Örnek olarak 4 (veya 7)-metilbenzimidazol ve 5 (veya 6)-nitrobenzimidazol verilebilir.



Şekil 2.3. Benzimidazollerin imidazol halkası içerisindeki tautomerisi

5 (veya 6)-nitrobenzimidazolde görüldüğü gibi her iki yapı tautomerik formda bulunurlar ve izole edilemezler. Bu iki pozisyon yani 5 veya 6. pozisyon tamamıyla ekivalent olup imidazol halkasının tautomerik doğasını göstermektedir.

N-süstitüye benzimidazollerde tautomerizm çok fazla mümkün olmamakta ve 5(6)-süstitüye benzimidazol alkillendiği zaman iki izomer oluşumu bunu açıklamaktadır.

2.2.3. Pseudoasidik Karakter

Benzimidazoller ve onun pek çok türevleri pseudoasidik özellik göstermektedir. Bu durum metallere tuz oluşturmalarında ortaya çıkmaktadır. Benzimidazollerin metal tuzları içerisinde en önemlileri çözümlü gümüş tuzları oluşturmalarıdır.

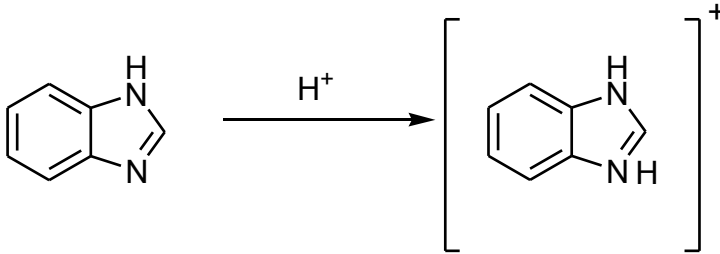
Benzimidazollerin kaynar su içerisinde hazırlanan çözeltilerine gümüş nitrat çözeltisi ilave edilerek, gümüş tuzları elde edilir. Bu tuzlar kristalli katılar olarak, seyreltik mineral asitler veya asetik asit içerisinde kolayca çözümlenirler. Ayrıca benzer tuzlar bakır, kobalt, kadmiyum ve çinko iyonlarının amonyaklı çözeltileri ile elde edilir. Grignard reaktifleri ile reaksiyona girerek N-magnezyum halojenürleri verebilmeleri de ayrıca benzimidazollerin asidik doğalarını yansıtmaktadır. İmino hidrojeninin eliminasyonu ile meydana gelen süstitüsyon pseudoasidik özelliğın kalkmasına neden olur.

Benzimidazollerin pseudoasidik özelliğine etki eden önemli bir etken benzen halkası üzerindeki süstitüye gruplarıdır. Elektronegatif gruplar benzimidazollerin asidik doğasını artırmaktadır. Mesela nitrobenzimidazoller yeterince güçlü asitler olup sulu amonyak veya sodyum karbonat içerisinde çözümlenirler. 2-Metil-4,6(veya 5,7)-dinitrobenzimidazol kararlı amonyum tuzları oluşturmaktadır. 5-Nitrobenzimidazolün $pK_a = 10,86$ olması asitliğinin yeterince güçlü olduğunu göstermektedir. Aşağıdaki tablo'da pK_a ve pK_b değerleri karşılaştırma açısından verilmiştir.

Benzimidazollerin Pseudoasidik Karakteri ile İlgili Bazı Asitlik Sabitleri

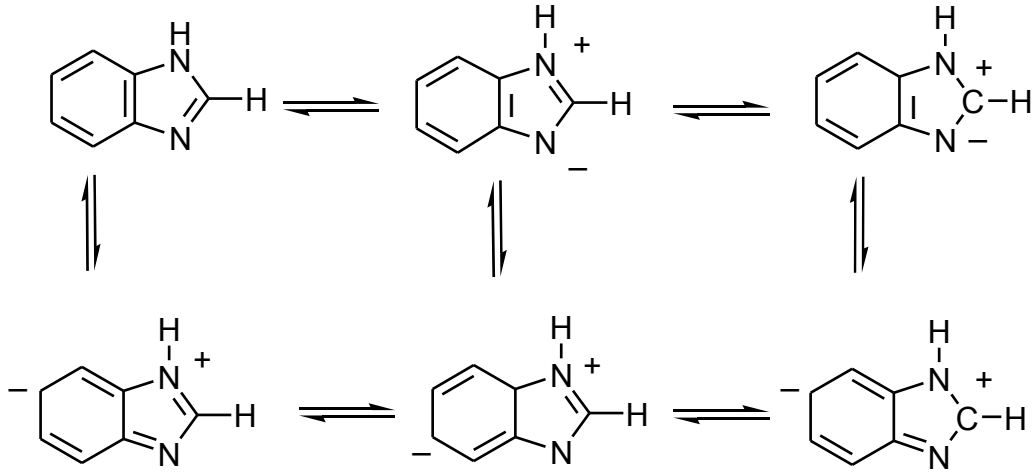
Bileşik	Baz olarak PK _b		Asit olarak PK _a
	Su içinde	Alkol içinde	Çözücüler içinde
Kendisi	5.48	4.98	13.25, CH ₃ CN
2-Metil	6.19	5.48	14.20, CH ₃ CN
2-NH ₂	-	7.39	15.95, CH ₃ CN
4-Metil	5.67	-	-
5-Metil	5.81	-	3.0, H ₂ O
5-NO ₂	-	2.68	10.86, H ₂ O
5-NH ₂	6.11	-	13.13, H ₂ O

2.2.4. Bazık Güç ve Elektronik Yapı



Şekil 2.4. Benzimidazolün bazık yapısı

Benzimidazoller asitlerle tuz oluşturabilecek kadar bazık bileşiklerdir. Bazık özellik tersiyer azotun bir proton kabul etmesi neticesinde olur. Benzimidazol ($pK_a = 5.5$), imidazole ($pK_a = 7.0$) göre daha zayıf bir bazdır. Bazık güçteki bu farklılık imidazol ve benzen halkası arasındaki konjügasyonu yansıtmaktadır.



Şekil 2.5. Benzimidazoldeki imidazol ve benzen halkaları arasındaki konjügasyon

Benzimidazol halkası içerisindeki konjügasyonun olması molekülün kararlılığını artıran bir etken olmaktadır. Bu artan kararlılık aynı zamanda bazikliğin imidazollere göre daha düşük olmasına da neden olmaktadır. Benzen halkası üzerindeki süstitüe gruplar da bazik gücü etkilemektedir. Elektron çekici gruplar bazik gücü azaltırken, elektron salıcı gruplar bazik gücü artırmaktadır.

2.2.5. Benzimidazollerin Asosiyasyonu

Benzimidazollerle ilgili yapılan kriyoskopik çalışmalar göstermiştir ki, 1-pozisyonunda süstitüe grup bulundurmayan benzimidazoller yüksek derecede asosiyasyon halde bulunmakta fakat asosiyasyon imino hidrojeni yer değıştirdiğı zaman engellenmektedir. Bu durumda oluşan sonuç, asosiyasyonun bir molekülün imino hidrojeni ile bir diğere molekülün tersiyer azotu arasında oluşan hidrojen bağlarını içermektedir. Dolayısıyla 1-süstitüe benzimidazoller imino hidrojeni bulundurmadıkları için daha düşük erime noktasına sahiptirler. [8]

2.2.6. Benzimidazollerin Fizyolojik Özellikleri

Benzimidazol ve türevleri antimikrobiyal, antifungal, antibakteriyel, antiviral, antihistaminik, antinematodal ve antifungal gibi çeşitli ve farklı özelliklere sahip bileşiklerdir. [9] Bu özellikler dışında literatürde yer alan diğere fizyolojik

özellikler şunlardır: İmidazol halka sistemi oldukça anlamlı olup histidin ve histamin içerisinde mevcuttur. Benzimidazol ve 9,10-fenantrobenzimidazol türevleri ilginç fizyolojik aktivitelere sahip bileşiklerdir. Benzimidazol bazı bakteri ve mayaların büyümesini engeller. Çeşitli benzimidazol türevleri anestetik, antipiretik veya hipnotik etkilere sahiptirler. Bazı benzimidazolün doku kültürleri içerisinde virüs oluşumunu engellediği de bilinmektedir.

Benzimidazol ve türevleri bakteri ve maya gelişimini inhibe etmektedir. [10] Ayrıca benzimidazolün genellikle değişik fizyolojik özellikler gösteren ilginç heterosiklik bileşiklerdir.

Alkil süstitüe benzimidazolün influenza B virüsünün çoğalmasını önlediği bilinmektedir. 2-Alkilaminometil- ve 2-dialkilaminometilbenzimidazolün lokal anestetik aktiviteye sahiptirler. Böyle bileşiklerin benzer aktiviteleri mevcut alkil gruplarının büyüklüğüne ve doğasına bağlıdır. N-metil-9,10-fenantrobenzimidazolün morfin benzeri özellikler gösterdiği bilinmektedir. Ayrıca bazı benzimidazol türevlerinin antimalarial olarak kullanıldığı da bilinir. B₁₂ vitamini 5,6-dimetilbenzimidazolün bir türevi gibi kabul edilebilir. 5,6- Dimetilbenzimidazol- α -D-ribofuranoside-3-fosfat, B₁₂ vitamininin hidroliz ürünleri arasındadır. [11]

İmidazol çekirdeğinin metalik iyonlarının bir kısmı ile kolayca koordine olduğu bilinmektedir ve bu özellik B₁₂ vitamini ve hemoglobinde önemli rol oynar. [12]

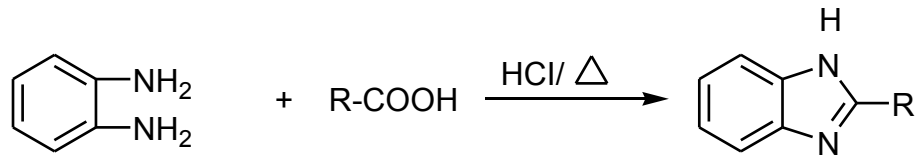
2-Alkilaminometil ve 2-dialkilaminometilbenzimidazolün lokal anestetik ve aynı zamanda analjezik etkiye sahip bileşiklerdir. [13]

Alkil süstitüe benzimidazolün grip hastalığının lea bakterisinin çoğalmasına inhibitör etkisi gösterir. [14] Bu amaçla 2-izopropil-5-metil, 2-n-bütül-5-metil-, 2-etil-5-metil- ve 2, 4, 5, 6, 7- pentametilbenzimidazolün oldukça etkin bileşiklerdir.

2.2.7. Benzimidazollerin Sentezi

Benzimidazollerin sentezinde kullanılan pek çok yöntem vardır.[15,16,17]

Bunların içerisinde en değerli ve en çok uygulanan yöntemlerden biri, Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezidir. Bu yöntemde göre benzimidazollerin sentezlenmesi, eşit miktarlarda o-fenilendiamin ile bir karboksilli asitin ya da asit anhidridin seyreltik hidroklorik asit içerisinde (genellikle 4 N HCl) geri soğutucu altında kaynatılması ile yapılır. Bu metot, pek çok 2-alkil türevlerinin hazırlanması için tatmin edicidir.



Fakat Phillips metodu, 2-aril analoglarına uygulandığı zaman genellikle başarısızlıkla sonuçlanmakta ya da çok düşük verimlerle ürün elde edilmektedir. Örnek olarak Philips sentezine göre 2-fenilbenzimidazol sentezinde eser miktarda istenen ürün ele geçer. Basınç uygulanan kapalı bir kap içerisinde 180-190°C’de bu dönüşüm yapılmalıdır. Fakat diaminaril halkası içerisinde elektron çekici gruplar bulunduğu zaman yine düşük verimlerle ürün ele geçmektedir.

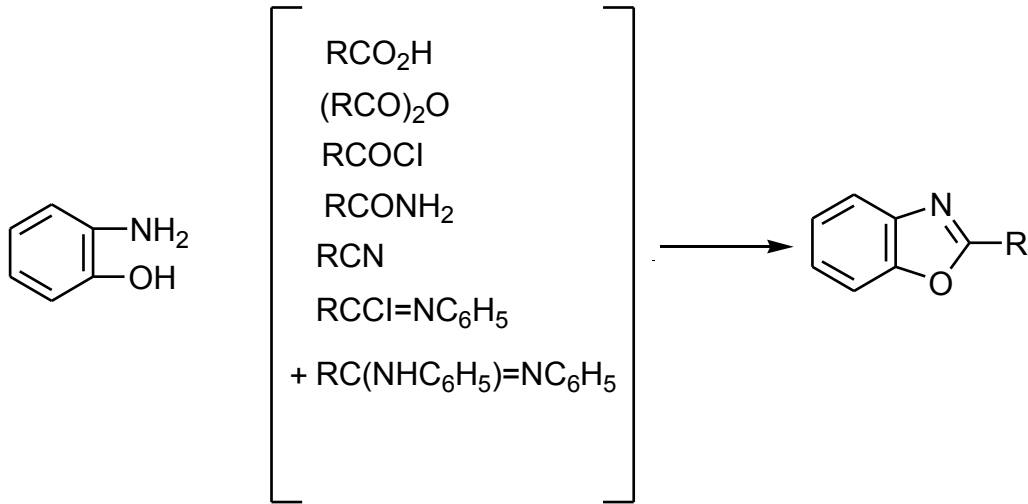
Fenilasetik asit ve difenilasetik asit gibi α-hidroksi asitlerde o-fenilendiamin ile ısıldığı zaman karşılık gelen benzimidazollere dönüşür. [18] Bu yöntemde Philips modifikasyonu denir.

Benzimidazoller, ortoformik asit esterleri ve N,N –dimetilformamit dimetilasetalin, o-fenilendiamin ile etkileştirilmesi ile de sentezlenebilir. [19]

Etkin, elverişli ve genel bir katalizör olarak polifosforik asitin keşfedilmesi bu tarz reaksiyonları etkileyen önemli unsurlardan biri olmuştur. Katalizör olarak polifosforik asitin kullanılması ile 2-arilbenzimidazoller genellikle %50-85 gibi iyi verimlerle ve yüksek basınç kullanılmaksızın, ılımlı şartlarda elde edilmişlerdir. 2-Arilbenzimidazollerin sentezi için bir diğer yöntem ise dehidrat reaktifi olarak fosfor pentoksit ile kerosen ya da ksilen gibi çözücüler kullanılarak azeotropik dehidratasyon uygulanmasıdır. [20]

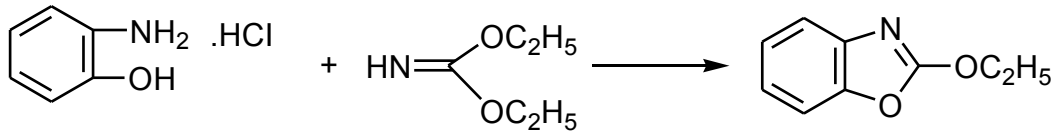
2.3. Benzoksazoller

Benzoksazol ve türevleri o-aminofenollerin reaksiyonlarından sentezlenmektedir. Bu reaksiyonlar, o-fenilendiaminlerden benzimidazollerin sentezlerine benzemektedir. Genel prosedür, o-aminofenoller ile karboksilik asitler, asit klorürleri, asit anhidritleri veya amitler gibi diğer türevlerinin (nitriller, amidinler ve imino eter hidroklorürleri gibi) ısıtılmasını içermektedir. [21,22]

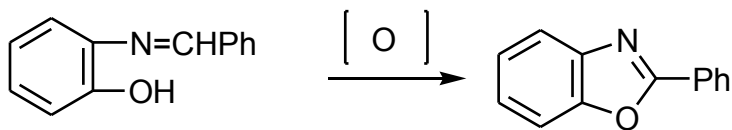


Şekil 2.6. Benzoksazol ve türevlerinin o-aminofenolden sentezlenmesi

o-Hidroksifenilketonların antioksimlerinin Beckmann çevrilmesi ürünleri olarak yine benzoksazoller oluşur.



2-Arilbenzoksazoller, o-aminofenoller ve arilaldehitlerden türetilen Schiff bazlarının kurşun tetraasetat oksidasyonundan elde edilmektedir.



Genel Özellikleri

2.3.1. Erime Noktası, Kaynama Noktası ve Ayrışma Sabiti

Basit benzoksazoller oda sıcaklığında sıvıdırlar fakat bu sınıfın pek çok üyesi iyi kristallenmiş katılardır. Benzoksazollerin termal kararlılığı fazladır. 2-Fenilbenzoksazol 314-317°C' de kaynar ve hatta 2-fenilfenantr (9,10)oksazol atmosfer basıncında küçük miktarlarda damıtılabilir. Pek çok sayıda benzoksazollerin UV spektrumu kaydedilmiştir. Bunlardan 2-etoksibenoksazolün ultraviyole adsorpsiyonu anisolünkine çok benzemektedir. Benzoksazolün Raman spektrumu da alınmıştır. Bazı benzoksazoller çözelti içerisinde fluoresans özellik gösterirler.

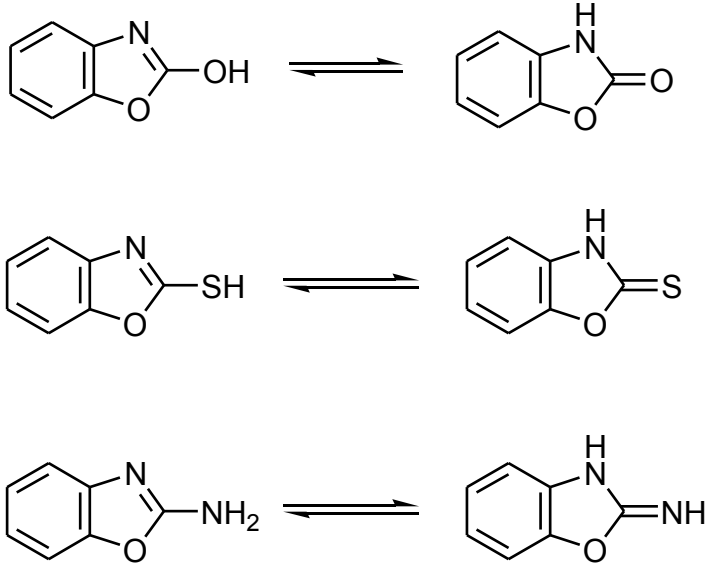
Benzoksazoller derişik asitlerle tuz oluştururlar ve bu tuzlar suda hidroliz olma eğilimindedir. Benzoksazol ve 2-metilbenzoksazol seyreltik asit içerisinde de çözünür. Benzoksazoller seyreltik asitlerle ısıtıldıklarında kolaylıkla hidroliz olurlar. Ayrıca bazik ortamda da hidroliz oldukları bilinmektedir.

2.3.2. Baziklik ve Tuz Oluşumu

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

2.3.3. Tautomerik Doğa

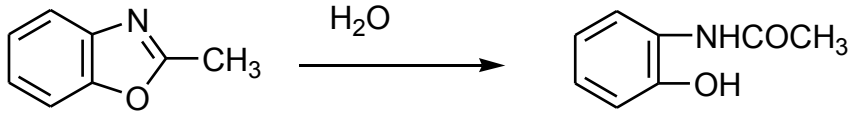
2-Pozisyonunda bir heteroatom taşıyan benzoksazoller; 2-hidroksibenoksazoller, 2-merkaptobenoksazoller, 2-aminobenoksazoller tautomer yapıda bulunurlar ve tautomerik formları aşağıda verilmiştir. Tautomer formlarının isimleri benzoksazolon, benzoksazoltiyon ve 2-iminobenoksazoldür.



Şekil 2.7. 2- Pozisyonunda bir heteroatom taşıyan benzoksazollerin tautomer yapısı

2.3.4. Hidroliz

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



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

2.4. Benzotiyazoller

Benzotiyazol türevleri antiviral, antibakteriyel, antimikrobiyal ve fungusidal aktiviteye sahip oldukları için büyük ilgi alanına sahip bileşiklerdir. Ayrıca onlar antialerjik, ateş düşürücü ve sakinleştirici, boyalar içerisinde ara reaktif olarak, bitki koruyucusu, histamin H₂ antagonisti ve fotoğrafik hassaslaştırıcı olarak kullanılırlar. [23]

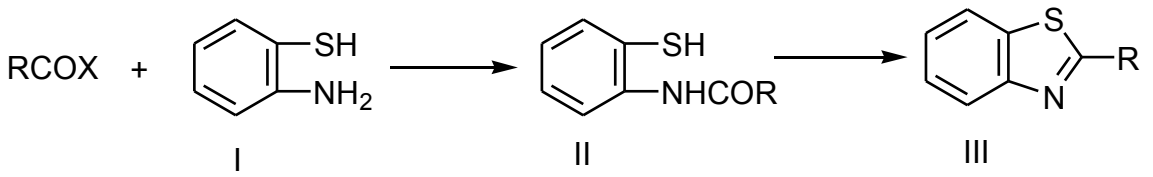
Benzotiyazol halka sistemi oluşma eğilimi yüksektir ve halka kapanması çok çeşitli bileşiklerle kolaylıkla olurken, iyi verimlerle ürün elde edilmektedir. Böylece aromatik aminlerle veya aromatik amin türevleri ile kükürdün yüksek sıcaklıkta reaksiyonunda genellikle yeterli verimlerle benzotiyazoller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

Bu şekilde % 65-70 verimle 2- merkaptobenzotiyazol, N,N'- difeniltiyoüre, fenilditiyokarbamik asit tuzları, fenilizotiyosiyanat veya anilin ile karbon disülfür ve kükürdün reaksiyonundan elde edilir. Dimetilanilin benzer koşullar altında benzotiyazolü verirken 2-merkaptobenzotiyazol ve 2-fenilbenzotiyazol benzalanilin, benzilanilin veya benzalinit % 75' in üstünde bir verimle elde edilmektedir.

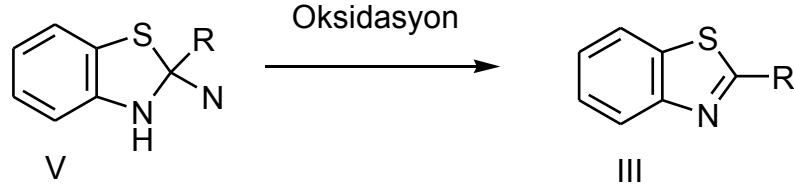
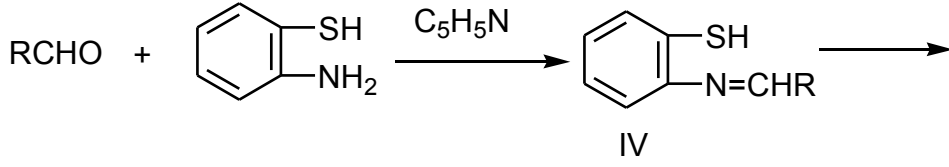
2.4.1. Sentez Yöntemleri

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

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

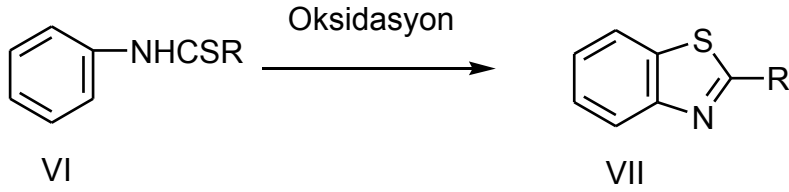


2. Aldehitler ile o-aminotiyofenollerin reaksiyonu aldehit ve tiyofenol kullanılmasına bağlı olarak 2,3- dihidrobenzotiyazollerini (V) ya da benzotiyazollerini (III) vermektedir.



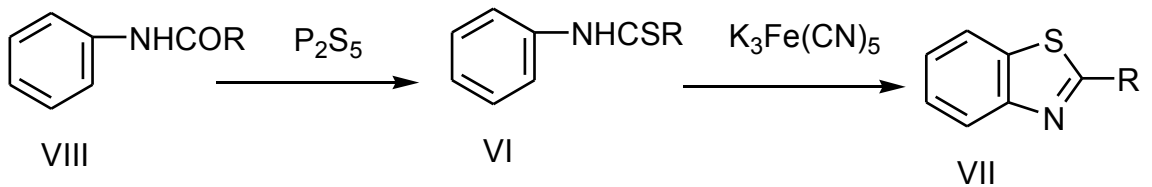
Alifatik aldehytler % 70-90 verimlerle sadece dihidro türevlerini verirler. Benzaldehit ve o-klorbenzaldehyt gibi bazı aromatik aldehytler iyi verimlerle dihidrobenzotiyazollerini verirler. Halbuki diğerk aromatik aldehytler, örnekk olarak m-nitro ve o-hidroksibenzaldehyt sadece benzotiyazollerini ürün olarak vermektedir. [24]

B Tipi Sentezler:



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

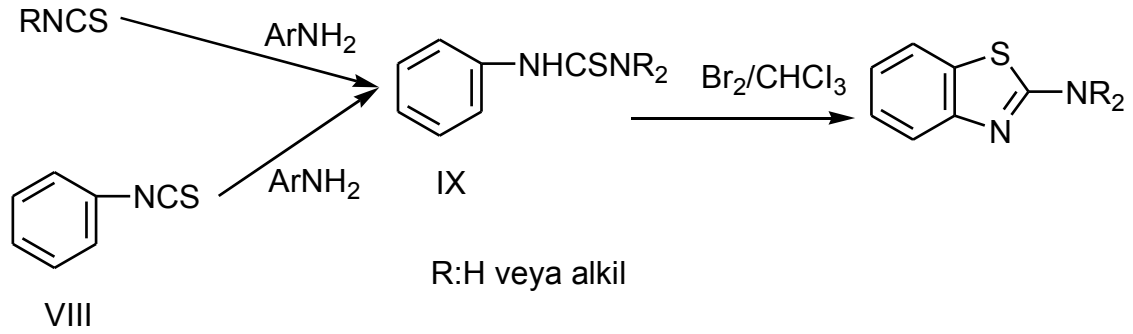
1. Jacobson Sentezi: Halkalaşma sulu bazik çözelti içerisinde ve potasyum ferrisiyanür varlığında başarılmaktadır. R grubu bir hidrokarbon grubu, alkoksi grubu, karboksil grubu veya bir karboksil türevi olarak karbetoksi ya da karbamil grubu olabilir.



Bu şartlar altında R grubu bir amino grubu olursa ariltiyöürelere ile olan reaksiyonda halka kapanması olmamakta fakat Hegerschoff metoduna göre kolaylıkla halkalaşma olmaktadır. Jacobson reaksiyonu (R=H) olmak üzere bazı tiyoformilamino

türevlerinde de başarısız olmaktadır. Tiyoanilitler (VI), anilitin (VIII) fosfor pentasülfür ile reaksiyonundan kolaylıkla hazırlanmakta ve onun tiyazollere dönüşümü %90' nın üzerinde bir verimle gerçekleşmektedir.

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



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

C Tipi Sentezler: o- Tiyosiyanat arilaminler kendiliğinden halkalaşmaya uğrayarak iyi verimlerle 2-aminobenzotiyazoller vermektedir.



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

3. MATERYAL VE YÖNTEM

3.1. Materyal

Yapılan bu çalışmada önce fenol, timol, 1-naftol, 2-naftol ve 4-aminofenolden çıkılarak klorasetik asitle etkileştirmek suretiyle ariloksiasetik asitler sentezlendi, sonra bu bileşikler ile o-fenilendiamin, 2-aminofenol ve 2-aminotiyofenol kullanılarak hedeflenen 2-(ariloksimetil) süstitüe benzimidazol, benzoksazol ve benzotiyazoller elde edildi.

Hazır olarak kullanılan organik çıkış maddelerinin saflık bilgileri ile yetinilmeyip proton NMR spektrumları alınarak sentez için saf olup olmadıklarına bakıldı. Saf olduğu belirlenenlerin ayrıca saflaştırılmalarına gerek görülmedi. Hazır olarak kullanılan organik çıkış maddeleri Merck, Acros ve Aldrich firmalarına aittir.

Sentezlenen çıkış maddelerinin de saflığı proton NMR spektrumu alınmak suretiyle belirlendi. Sentezlenen organik çıkış maddelerinin proton NMR spektrumunun alınması yeterli görülüp ayrıca IR spektrumu alınmadı.

Sentezlenen bileşiklerin karakterizasyonu için 60 MHz Varian EM 360 L NMR spektrometresi kullanılmış olup, çözücü olarak triflorasetik asit (TFA), sıfır referansı olarak da tetrametilsilan (TMS) kullanıldı.

3.1.1. Hazır Olarak Kullanılan Organik Maddeler

Fenol, 4-Aminofenol, 1-Naftol, 2-Naftol, 2-İzopropil-5-metilfenol (Timol), Klorasetik asit, o-Fenilendiamin, 2-Aminofenol, 2-Aminotiyofenol.

Fenol

Fenoller aromatik hidrokarbonların hidroksilli türevleridir. Bu fenolik -OH gruplarının oluşturduğu heterozitlere fenol heterozitleri adı verilmektedir.

Fenolik bileşiklerden bazıları bitkilerde serbest halde bulunur. Bunlar genellikle uçucu yağlarda bulunan etken maddelerdir. Kekik yağında bulunan timol örnek olarak gösterilebilir.

Fenol heterozitleri taşıyan bazıları antiseptik, bazıları antipiretik ve analjezik etki gösterir. Bazı fenol heterozitlerinin aglikonları ise kokulu bileşikler olduğundan eczacılık ve besin sanayisinde koku verici veya koku düzeltici olarak kullanılır. [25]

Fenolün diğer adları: Karbolik asit; fenik asit; fenilik asit; fenil hidroksit; hidroksibenzen; oksibenzen'dir.

Kömür katranından veya sodyum benzen sülfonatin NaOH ile eritilmesiyle veya klorbenzenin sulu NaOH ile yüksek basınç altında ısıtılmasıyla elde edilir.

Renksiz veya beyaz, karakteristik kokulu kristaller halindedir. Zehirli ve yakıcı (aşındırıcı) dır. Hava ve ışık etkisiyle giderek kırmızılaşır, en:43°C. Yaklaşık %8 oranında suyla karışınca sıvılaşır. Su ve benzende çözünür. Alkol, kloroform, eter, gliserol, karbon disülfür, petrol, uçucu ve sabit yağlar, sulu alkali hidroksitlerde çok çözünür. Petrol eterinde çözünmez. Genel dezenfektan olarak kullanılır.

Timol

5-Metil-2-(1-metiletil)fenol; 5-metil-2-izopropil-1-fenol; 1-metil-3-hidroksi-4-izopropilbenzen; 3-p-simenol; 3-hidroksi-p-simen; tim kamfor; m-timol

Timus vulgaris L. ve Monarda punctata L.' nin uçucu yağından elde edilir. Başka uçucu yağlarda da bulunur. Sentetik olarak p-simen, piperiton veya m-krezolden elde edilir.

En:51,5°C olan kristallerdir. Keskin karakteristik kokulu ve tadı az çok yakıcıdır. Suda az çözünür. Alkol, kloroform, eter, zeytinyağı, donar asetik asit, yağlar ve alkali hidroksitlerde çözünür. Antihelmitik ve antiseptik olarak kullanılır. [26]

Oleum Thymi, bir Avrupa bitkisi olan Thymus vulgaris'in topraküstü kısımlarından elde edilen bir uçucu yağdır. Bu uçucu yağ başlıca timol içerir. Timol p-simen türevi ve üçüncü karbondaki bir hidroksil grubu taşıyan fenolik bir maddedir.

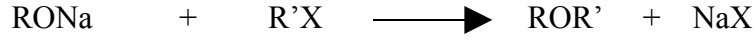
Oleum Thymi, kokulu banyoların hazırlanmasında, enfüzyon şeklinde diüretik olarak, ayrıca losyon halinde ve kompres şeklinde, ekimoz tedavisinde kullanılmaktadır. İçeriden antispazmodik etkisi de vardır. [27,28]

3.1.2. Sentezlenen Organik Çıkış Maddeleri

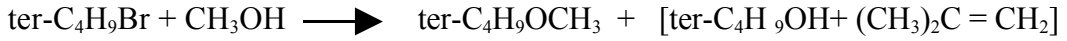
Fenoksiasetik asit, (2-İzopropil-5-metilfenoksi) asetik asit, (1-Naftoksi) asetik asit, (2-Naftoksi) asetik asit, 4-(Metoksikarbonilamino) fenol, [4-(Metoksikarbonilamino) fenoksi] asetik asit.

3.2. Yöntem

3.2.1. Williamson Eter Sentezi



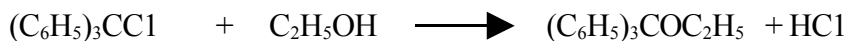
Bu yöntem karışık eterlerin hazırlanmasında kullanılır. Alkolatı çözümlenmesi için çoğunlukla aşırı alkol kullanılır, dolayısıyla eterin fazla alkolden ayrılması bir zorluk doğurur. İyi verimler, 1 mol Na, 8-10 mol alkol ve 1 mol alkil bromür kullanarak ve eteri ayırmsal damıtma ile ayırarak elde edilir. Eterde kalan az miktarda alkol de Na ile geri soğutucu altında kaynatılarak uzaklaştırılır. Primer halojenürler için S_N2 mekanizması, tersiyer halojenürler için S_N1 ve E1 mekanizmaları geçerlidir, yani tersiyer halojenürler eterden çok olefin oluştururlar. S_N1 mekanizmasına göre iyonlaşan benzil ve alkil halojenürler de yan reaksiyon olarak olefin oluşmasından dolayı iyi verimle eterlere dönüştürülemezler. Eterin açığa çıkan asitle etkileşmesini önlemek için ortama piridin de katılabilir. Olefin oluşması olanağı varsa, örneğin ter-bütül bromürün sulu metanolde ısıtılmasıyla başlıca ter-bütül metil eter ve yan ürünler olarak izobüten ve ter-bütül alkol oluşur:



n-Bütül bromürden sulu metanolde 1-büten hiç oluşmaz, fakat eşdeğer miktarda n-bütül alkol ve n-bütül metil eter oluşur (Alkol burada S_N2 ye göre oluşur).



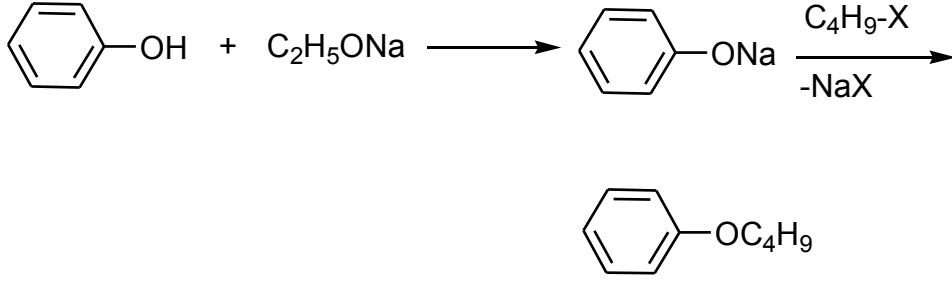
Bununla beraber triarilmetil klorürler, alkolle doğrudan etkileşerek (solvoliz) çok iyi verimle eterleri verirler.



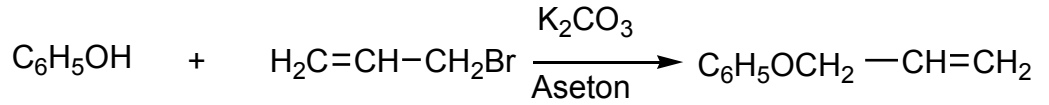
Williamson sentezi ile alkil fenil eterlerin verimi % 40-80 dir.



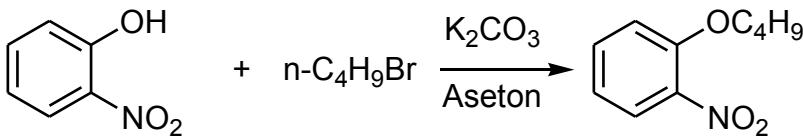
Bunun için alkali (Na) fenolatların sulu veya alkollü çözeltileri alkil halojenürle etkileştirilir. Na fenolat, fenole NaOH katmak yerine, yüksek molekül ağırlıklı eterlerin elde edilmesinde olduğu gibi fenole Na etilat çözeltisinin katılması ile de hazırlanır.



Bir fenolün allil bromürle susuz K_2CO_3 beraberinde asetonda birkaç saat geri soğutucu altında kaynatılmasıyla iyi verimle allil fenil eter oluşur.



Bu yolla süstitüe fenollerin de eterleri hazırlanabilir:

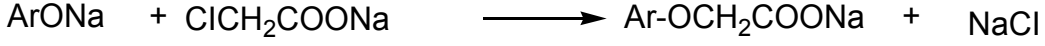


Fakat Na fenolat ve allil bromürün metanolde Williamson reaksiyonu daha iyi sonuç verir.

Williamson sentezinde ortama toz KI ilavesi, muhtemelen alkil bromürün daha etkin olan alkil iyodüre dönüşmesini sağladığı için verimi artırır. Çözücü olarak alkolatın alkolü, aseton, dimetilformamit veya dimetilsülfoksit kullanılır. [29]

3.2.2. Ariloksiasetik Asitlerin Sentezi [30,31]

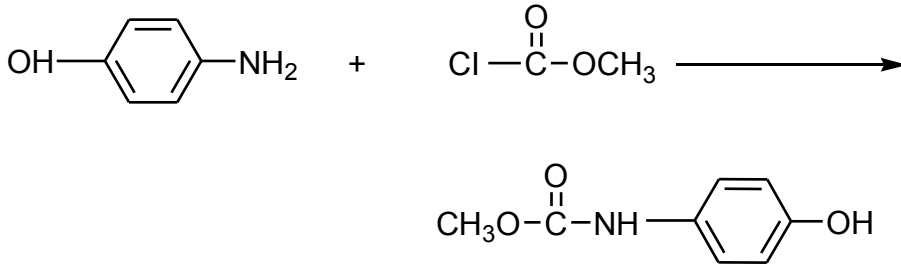
Fenoller NaOH'lı ortamda klorasetik asitle aşağıdaki denklem gereğince ariloksiasetik asitleri verirler:



Bir cam balona fenol ve 6N NaOH çözeltisi konur. Buna % 50'lik sulu klorasetik asit ilave edilir. Eğer fenol tuzu tamamen çözünmezse biraz daha su ilave edilir. Cam balona bir geri soğutucu takılır ve 1 saat ısıtılır. Soğutulur, hacminin iki katı kadar su katılır ve seyreltik HCl ile Kongo kırmızısına karşı asitlendirilir. Ürün iki defa eterle çekilir. Eterli çözelti önce su ile yıkanır sonra da % 5'lik Na₂CO₃ ile ekstrakte edilir. Ekstrakt seyreltik HCl ile ariloksiasetik asit ayrılınca (çökünceye) kadar asitlendirilir. Süzülür ve sudan tekrar kristallendirilir.

3.2.3. 4-(Metoksikarbonilamino)fenolün Hazırlanması

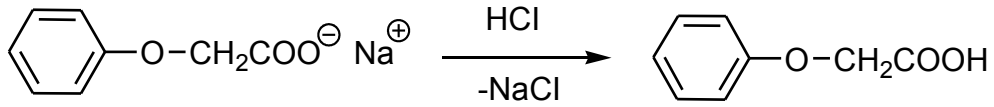
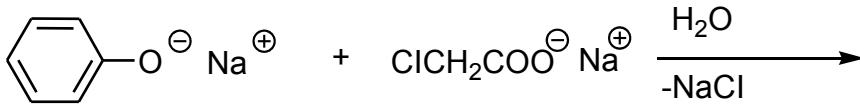
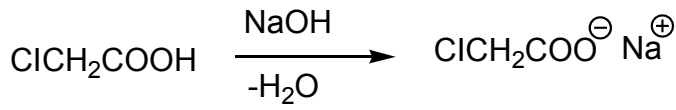
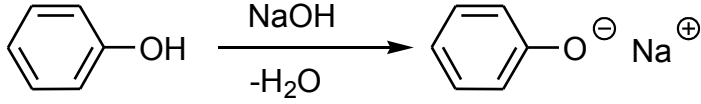
4-(Metoksikarbonilamino) fenolün elde edilebilmesi için uygun bir çözücünde 4-aminofenol ve metil klorformat etkileştirilir. Çözücü olarak aseton kullanılabilir.



Bir cam balona aseton konulup üzerine 4-aminofenol ilave edilerek 4-aminofenolün çözünmesi sağlanır. Buna damla damla metil klorformat ilave edilerek bir saat ısıtılır. Soğutulduktan sonra süzülür. Süzüntüden aseton ya vakumda çekilerek ya da doğrudan ısıtarak uçurulur. Kalıntı %10'luk HCl ile ezilir, oluşan katı, suyla yıkanır ve kurutulur. Ürün %50'lik etanolden kristallendirilir.

4. ARAŞTIRMA BULGULARI

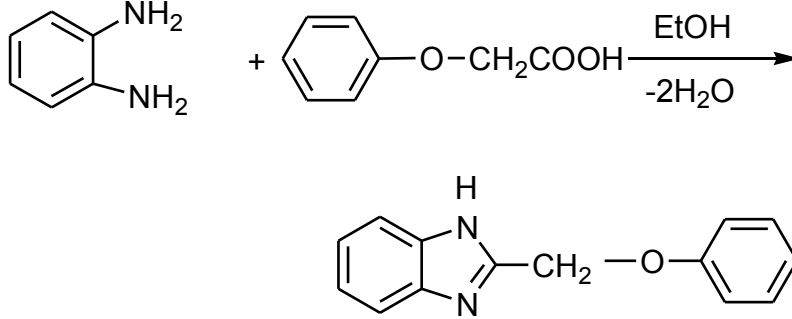
4.1. Fenoksiasetik Asit Sentezi



Bu işlemde öncelikle fenolün ve klorasetik asidin ayrı ayrı Na tuzları hazırlandı. Bunun için iki ayrı 100 ml'lik behere 10'er ml H₂O ve 0,4'er g NaOH konularak beherlerden birine 0,94 g (0,01 mol) fenol ilave edilip fenolün Na tuzunun oluşması sağlandı. Diğer behere de 0,95 g (0,01 mol) klorasetik asit ilave edilerek onun da tuz haline gelmesi sağlandı. Klorasetik asidin Na tuzunun çözünmesini sağlamak için ortama bir miktar daha su ilave edildi.

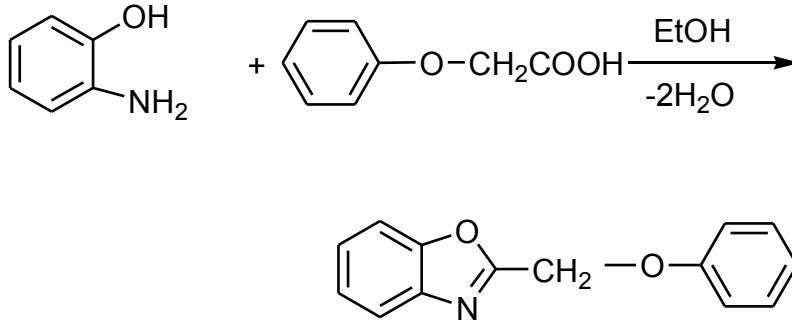
Ayrı ayrı hazırlanan bu iki çözelti 100 ml'lik bir cam balonda karıştırılarak geri soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra hacminin iki katı kadar su katılarak Kongo kırmızısına karşı derişik HCl ile mavi renk oluşana kadar nötrleştirildi. Oluşan çökelek su trompundan süzöldükten sonra havada kurutuldu. Verim: 0,98g (%64).

4.2. 2-(Fenoksimetil)benzimidazol Sentezi



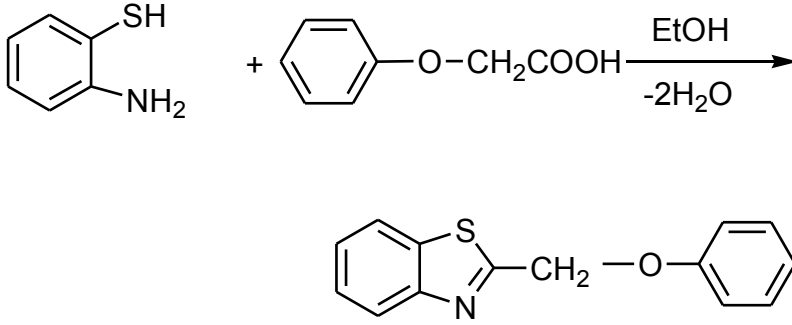
1,52 g (0,01 mol) fenoksiasetik asit alındı. 1,08 g (0,01 mol) o-fenilendiamin ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 1,90 g (%85).

4.3. 2-(Fenoksimetil)benzoksazol Sentezi



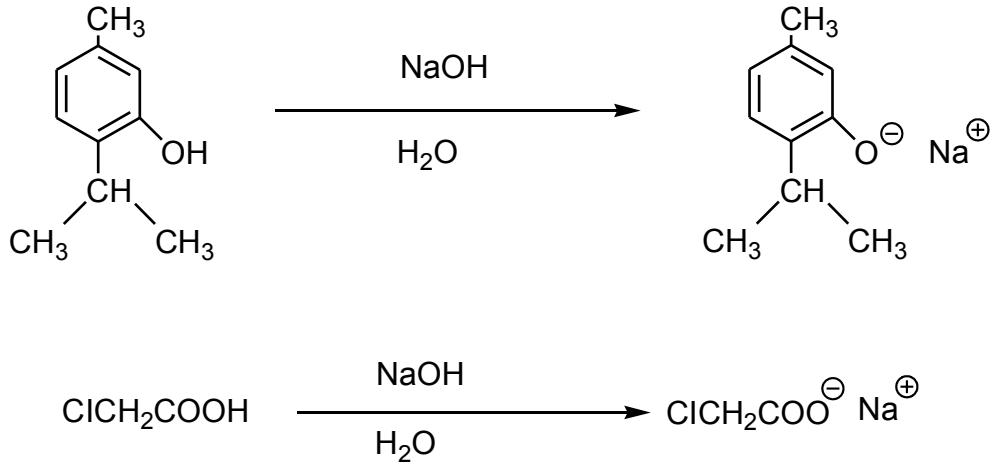
1,52 g (0,01 mol) fenoksiasetik asit alındı. 1,09 g (0,01 mol) 2-aminofenol ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 1,78g (%79).

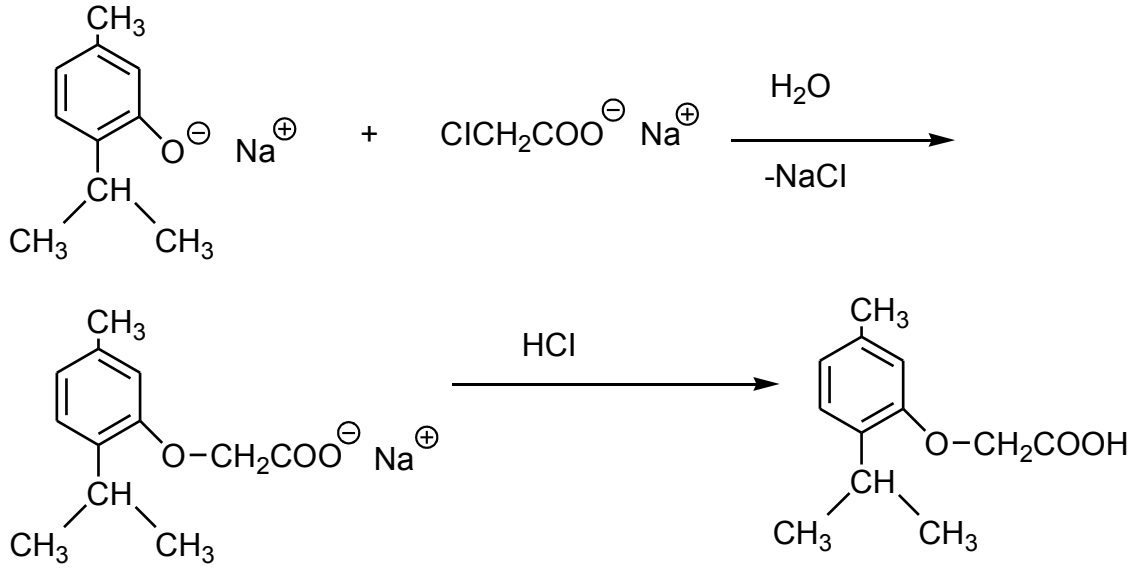
4.4. 2-(Fenoksimetil)benzotiyazol Sentezi



1,52 g (0,01 mol) fenoksiasetik asit alındı. 1,25 g (0,01 mol) 2-aminotiyofenol 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu Verim: 1,87g (%78)

4.5. (2-İzopropil-5-metilfenoksi)asetik Asit Sentezi

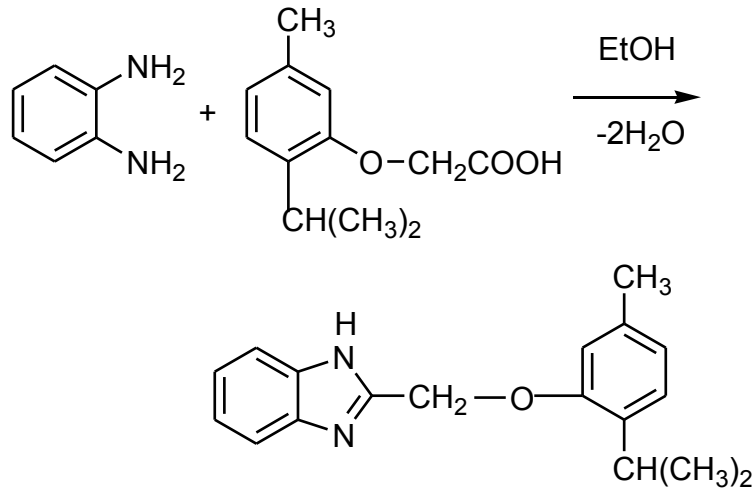




Bu işlemde öncelikle timolün ve klorasetik asidin ayrı ayrı Na tuzları hazırlandı. Bunun için iki ayrı 100 ml'lik behere 10'er ml H₂O ve 0,4'er g NaOH konularak beherlerden birine 1,50 g (0,01 mol) timol ilave edilip tuzunun oluşması sağlandı. Diğer behere de 0,95 g (0,01 mol) klorasetik asit ilave edilerek onun da tuz haline gelmesi sağlandı. Klorasetik asidin sodyum tuzunun çözünmesini sağlamak için ortama bir miktar daha su ilave edildi.

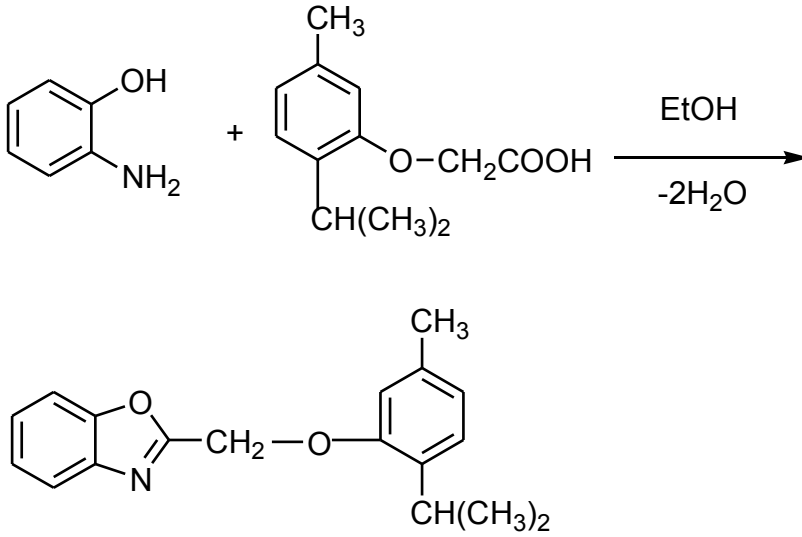
Ayrı ayrı hazırlanan bu iki çözelti 100 ml'lik bir cam balonda karıştırılarak geri soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra hacminin iki katı kadar su katılarak Kongo kırmızısına karşı derişik HCl ile mavi renk oluşana kadar nötrleştirildi. Oluşan çökelek su trompundan süzöldükten sonra havada kurutuldu. Verim: 1,23g (%59).

2-[(2-izopropil-5-metilfenoksi)metil]benzimidazol Sentezi



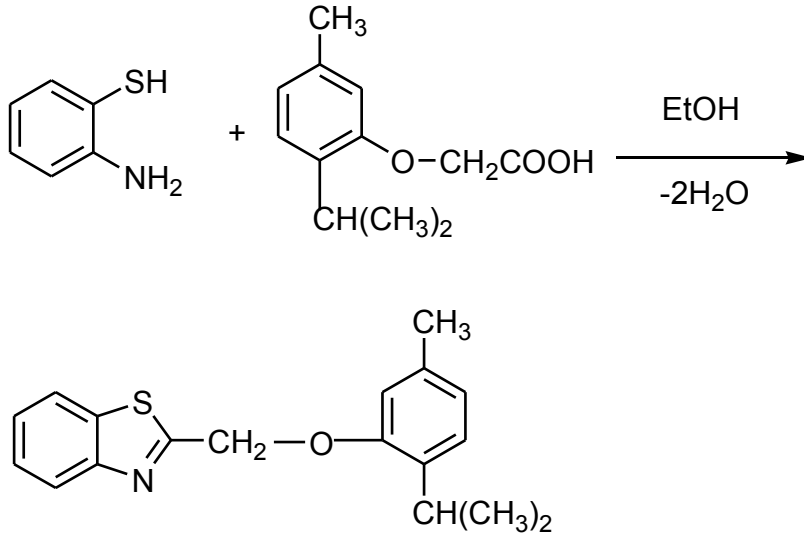
2,08 g (0,01 mol) (2-İzopropil-5-metilfenoksi)asetik asit alındı. 1,08 g (0,01 mol) o-fenilendiamin ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 2,18g (%78).

4.7. 2-[(2-İzopropil-5-metilfenoksi)metil]benzoksazol Sentezi



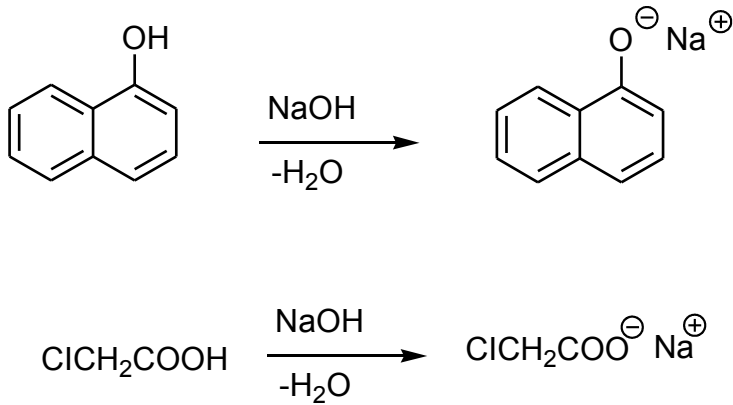
2,08 g (0,01 mol) (2-İzopropil-5-metilfenoksi)asetik asit alındı. 1,09 g (0,01 mol) 2-aminofenol ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 1,91g (%68).

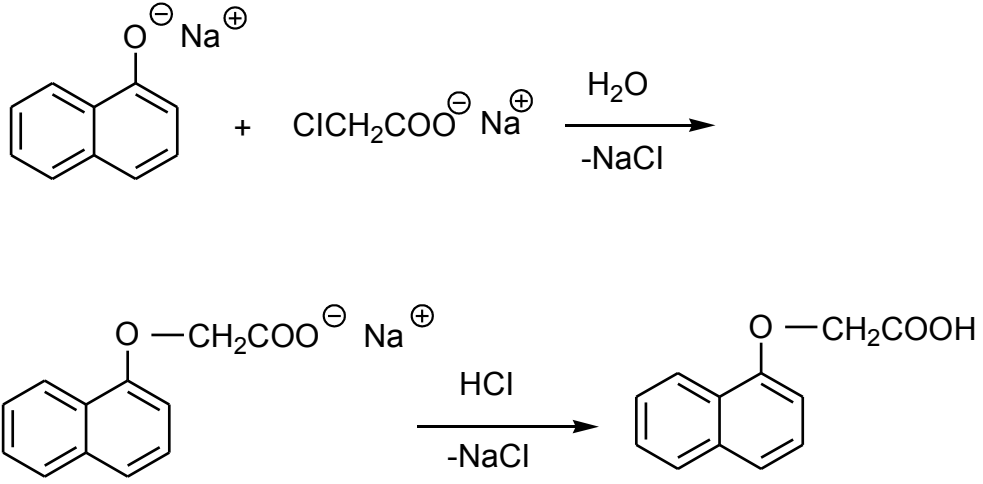
4.8. 2-[(2-İzopropil-5-metilfenoksi)metil]benzotiyazol Sentezi



2,08 g (0,01 mol) (2-İzopropil-5-metilfenoksi)asetik asit alındı. 1,25 g (0,01 mol) 2-aminotiyofenol 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu Verim: 2,25g (%76).

4.9. (1-Naftoksi)asetik Asit Sentezi

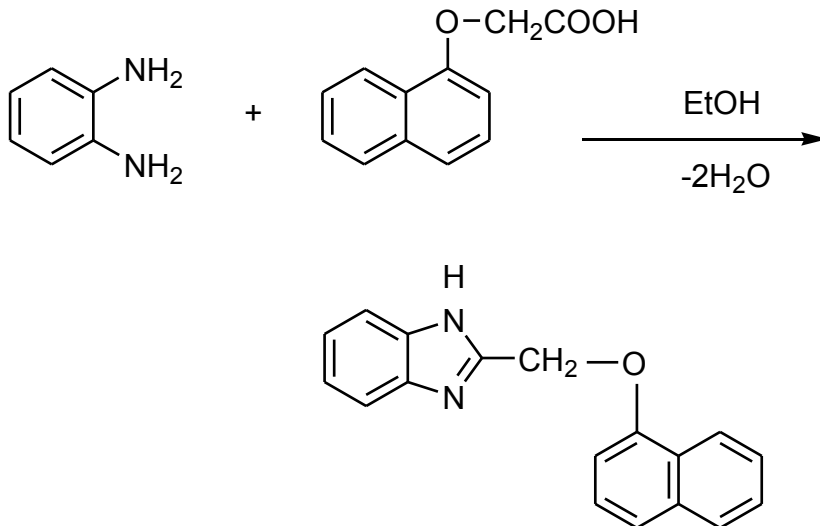




Bu işlemde öncelikle 1-naftolün ve klorasetik asidin ayrı ayrı Na tuzları hazırlandı. Bunun için iki ayrı 100 ml'lik behere 10'er ml H₂O ve 0,4'er g NaOH konularak beherlerden birine 1,44 g (0,01 mol) 1-naftol ilave edilip tuzunun oluşması sağlandı. Diğer behere de 0,95 g (0,01 mol) klorasetik asit ilave edilerek onun da tuz haline gelmesi sağlandı. Klorasetik asidin sodyum tuzunun çözünmesini sağlamak için ortama bir miktar daha su ilave edildi.

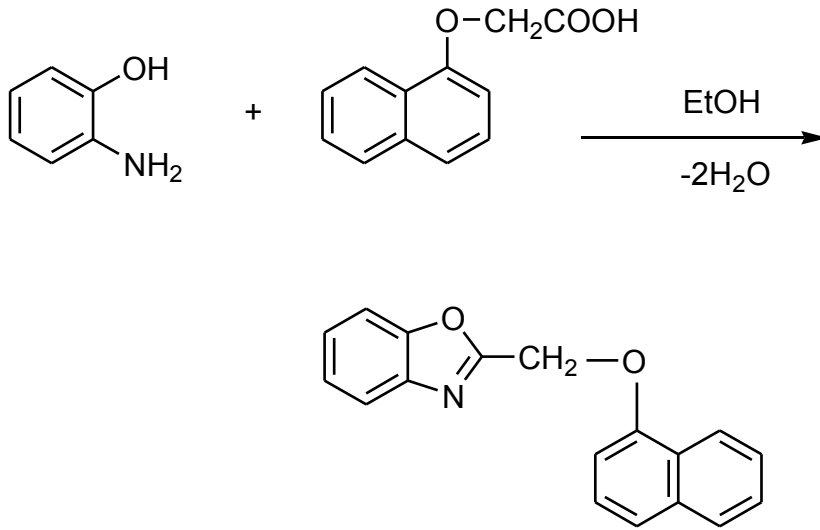
Ayrı ayrı hazırlanan bu iki çözelti 100 ml'lik bir cam balonda karıştırılarak geri soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra hacminin iki katı kadar su katılarak Kongo kırmızısına karşı derişik HCl ile mavi renk oluşana kadar nötrleştirildi. Oluşan çökelek su trompundan süzöldükten sonra havada kurutuldu. Verim: 1,47g (%73).

4.10. 2- [(1-Naftoksi)metil]benzimidazol Sentezi



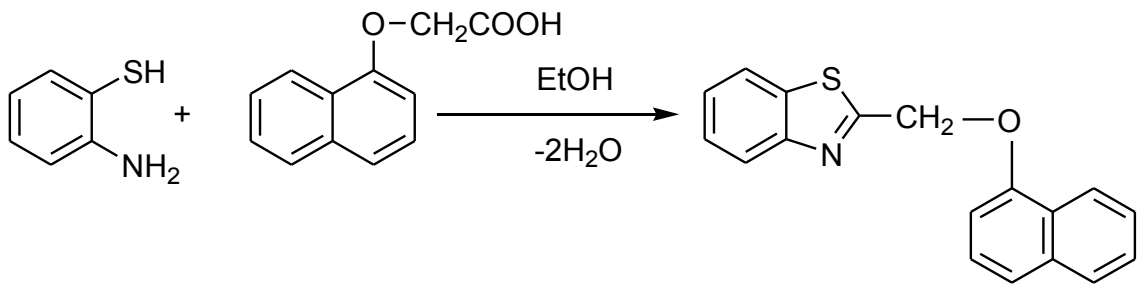
2,02 g (0,01 mol) (1-Naftoksi)asetik asit alındı. 1,08 g (0,01 mol) o-fenilendiamin ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 2,05g (%75).

4.11. 2- [(1-Naftoksi)metil]benzoksazol Sentezi



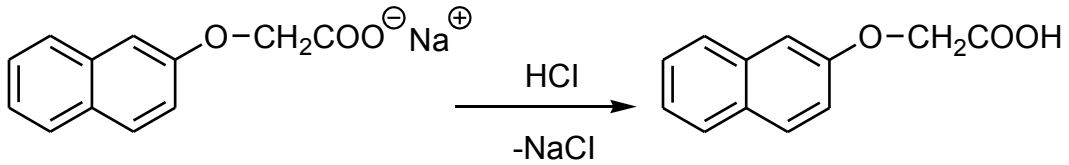
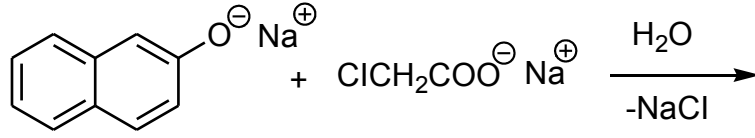
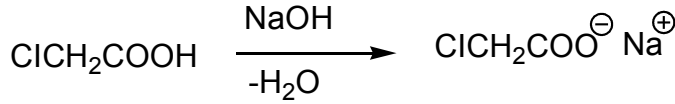
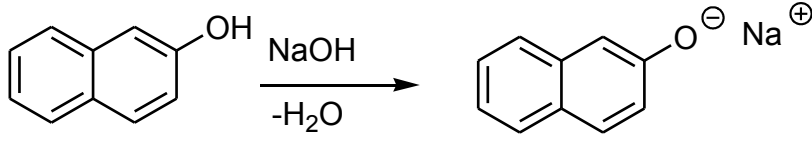
2,02 g (0,01 mol) (1-Naftoksi)asetik asit alındı. 1,09 g (0,01 mol) 2-aminofenol ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 1,92g (%70).

4.12. 2- [(1-Naftoksi)metil]benzotiyazol Sentezi



2,02 g (0,01 mol) (1-Naftoksi)asetik asit alındı. 1,25 g (0,01 mol) 2-aminotiyofenol 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trombundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 1,94g (%67).

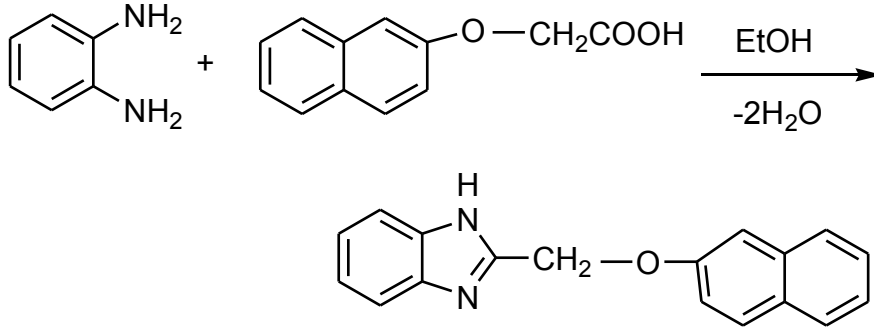
4.13. (2-Naftoksi)asetik Asit Sentezi



Bu işlemde öncelikle 2-naftolün ve klorasetik asidin ayrı ayrı Na tuzları hazırlandı. Bunun için iki ayrı 100 ml'lik behere 10'ar ml H₂O ve 0,4'er g NaOH konularak beherlerden birine 2,02 g (0,01 mol) 2-naftol ilave edilip Na tuzunun oluşması sağlandı. Diğer behere de 0,95 g (0,01 mol) klorasetik asit ilave edilerek onun da tuz haline gelmesi sağlandı. Klorasetik asidin Na tuzunun çözünmesini sağlamak için ortama bir miktar daha su ilave edildi.

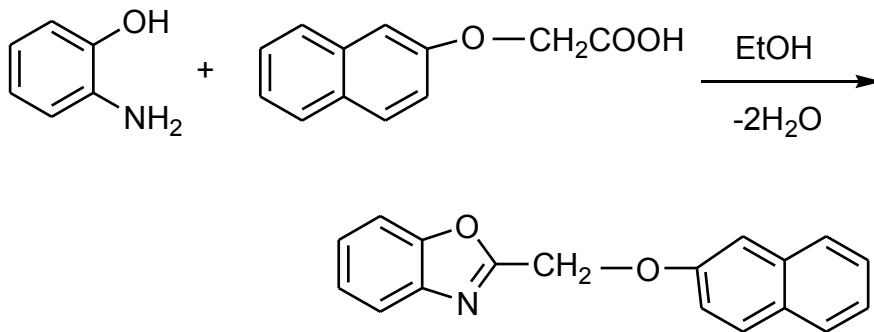
Ayrı ayrı hazırlanan bu iki çözelti 100 ml'lik bir cam balonda karıştırılarak geri soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra hacminin iki katı kadar su katılarak Kongo kırmızısına karşı derişik HCl ile mavi renk oluşana kadar nötrleştirildi. Oluşan çökelek su trompundan süzöldükten sonra havada kurutuldu. Verim: 1,37g (%68).

4.14. 2- [(2-Naftoksi)metil]benzimidazol Sentezi



2,02 g (0,01 mol) (2-Naftoksi)asetik asit alındı. 1,08 g (0,01mol) o-fenilendiamin ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzölerek havada kurutuldu. Verim: 2,38g (%87).

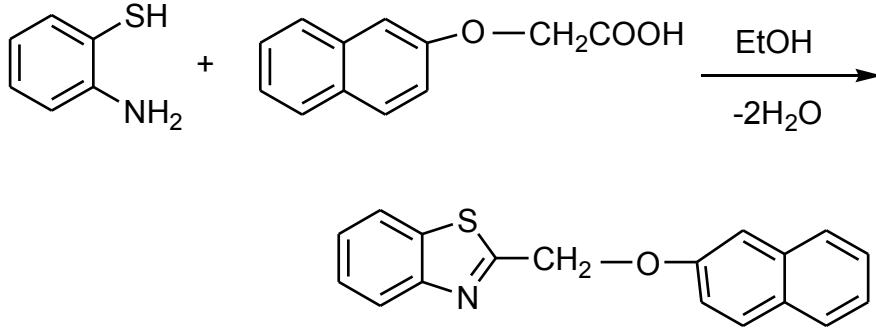
4.15. 2- [(2-Naftoksi)metil]benzoksazol Sentezi



2,02 g (0,01 mol) (2-Naftoksi)asetik asit alındı. 1,09 g (0,01 mol) 2-aminofenol ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı

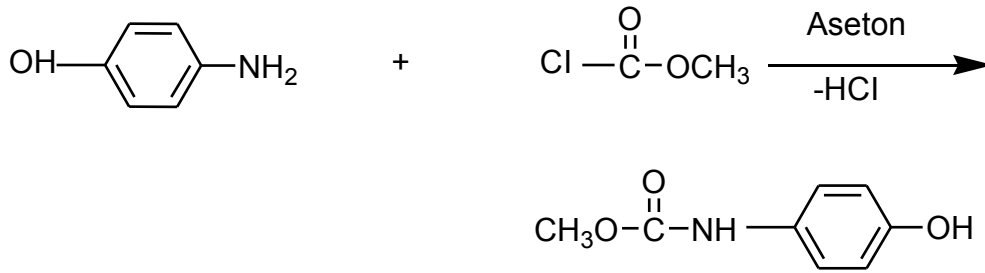
sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 1,70g (%62).

4.16. 2-[(2-Naftoksi)metil]benzotiyazol Sentezi



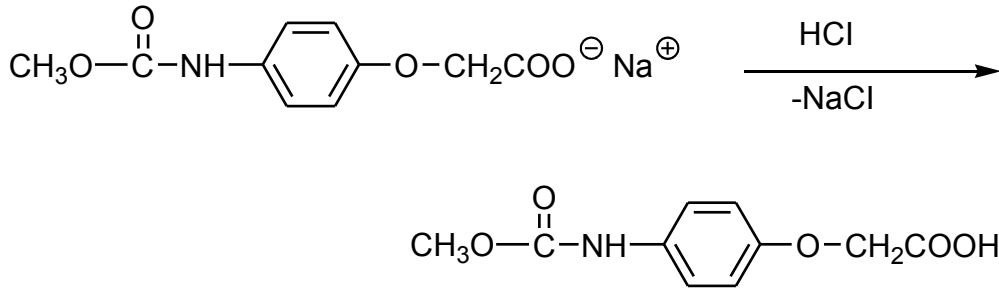
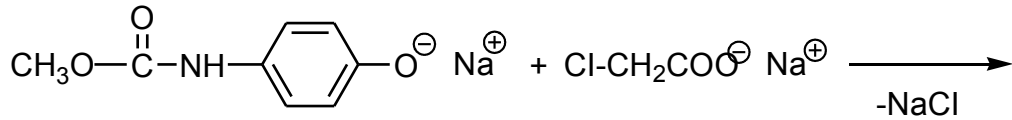
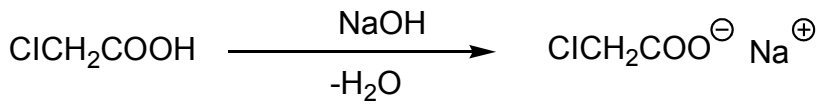
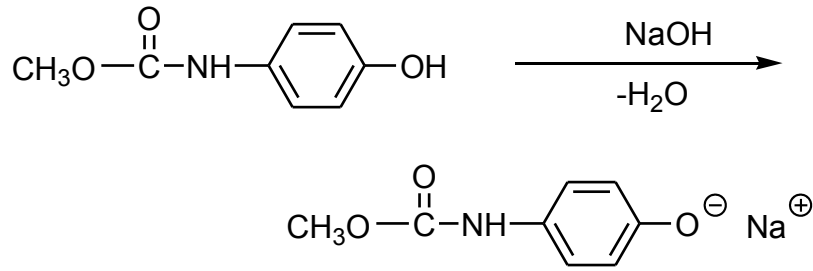
2,02 g (0,01 mol) (2-Naftoksi)asetik asit alındı. 1,25 g (0,01 mol) 2-aminotiyofenol 100 ml'lik balon içerisinde % 96'luk etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 2,12g (%73).

4.17. 4-(Metoksikarbonilamino)fenol Sentezi



100 ml'lik balon içerisine 2,18 g (0,02 mol) 2-aminofenol alındı ve 50 ml asetonla çözüldükten sonra 0,95 g (0,01 mol) metil klorformat eklendi ve geri soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra aseton uzaklaştırıldı. Kalıntı 25 ml %10'luk HCl ile ezildi, oluşan katı su trompunda süzülerek suyla yıkandı ve havada kurutuldu. Verim: 0,96 g (%58).

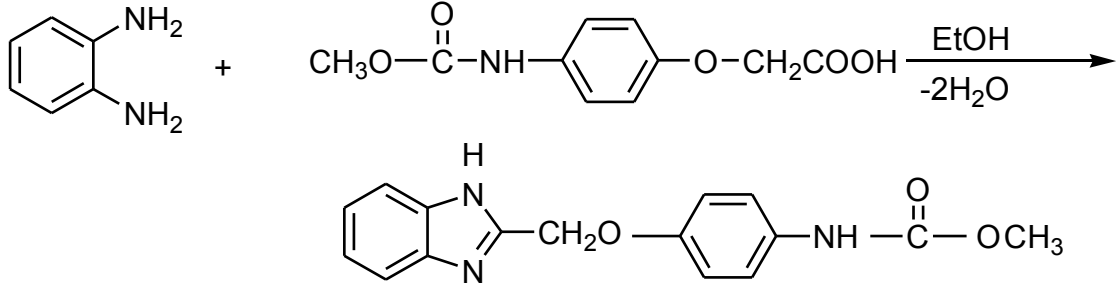
4.18. [4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]asetik Asit Sentezi



Bu işlemden önce öncelikle 4-(Metoksikarbonilamino)fenolün ve klorasetik asidin ayrı ayrı Na tuzları hazırlandı. Bunun için iki ayrı 100 ml'lik behere 10'er ml H₂O ve 0,4'er g NaOH konularak beherlerden birine 1,67 g(0,01 mol) 4-(Metoksikarbonilamino)fenol ilave edilip fenolün Na tuzunun oluşması sağlandı. Diğer behere de 0,95 g (0,01 mol) klorasetik asit ilave edilerek onun da tuz haline gelmesi sağlandı. Klorasetik asidin Na tuzunun çözünmesini sağlamak için ortama bir miktar daha su ilave edildi.

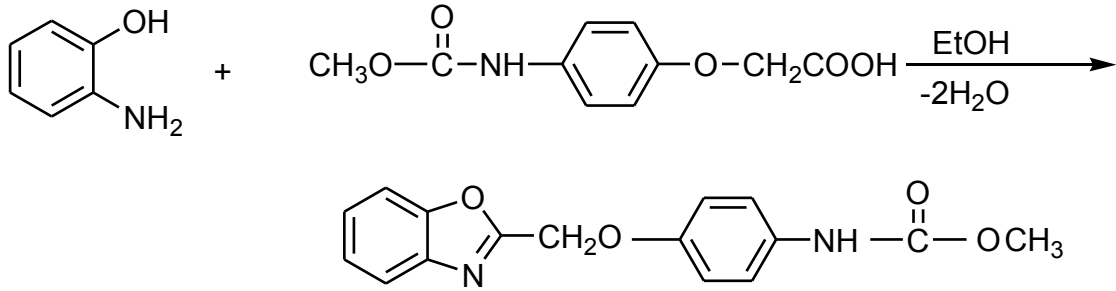
Ayrı ayrı hazırlanan bu iki çözelti 100 ml'lik bir cam balonda karıştırılarak geri soğutucu altında bir saat ısıtıldı. Soğutulduktan sonra hacminin iki katı kadar su katılarak Kongo kırmızısına karşı derişik HCl ile mavi renk oluşana kadar nötrleştirildi. Oluşan çökelek su trompundan süzöldükten sonra havada kurutuldu. Verim: 1,39g (%62).

4.19. 2- {[4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]metil}benzimidazol Sentezi



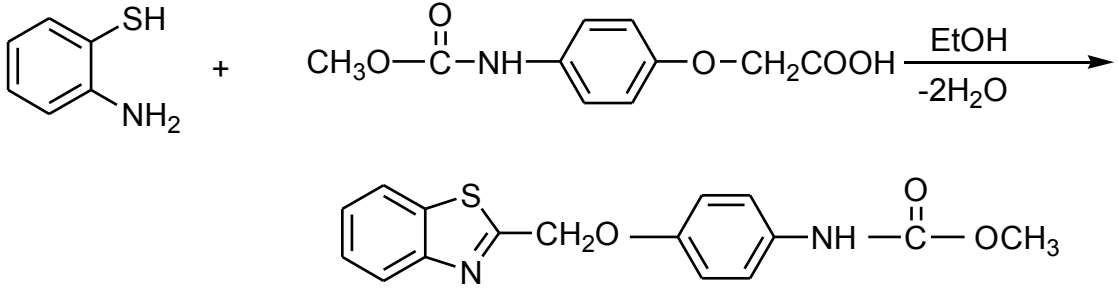
2,25 g (0,01 mol) [4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]asetik asit alındı. 1,08 g (0,01 mol) o-fenilendiamin ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzölerek havada kurutuldu. Verim: 2,46 g (%83).

4.20. 2- {[4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]metil}benzoksazol Sentezi



2,25 g (0,01 mol) [4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]asetik asit alındı. 1,09 g (0,01 mol) 2-aminofenol ile 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzölerek havada kurutuldu. Verim: 2,11g (%71).

4.21. 2- {[4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]metil}benzotiyazol Sentezi



2,25 g (0,01 mol) [4-(Metoksikarbonilamino)fenoksi]asetik asit alındı. 1,25 g (0,01 mol) 2-aminotiyofenol 100 ml'lik balon içerisinde % 96'lık etil alkolde çözüldü, sonra geri soğutucu altında 1 saat ısıtıldı. Isıtma işleminden sonra soğutuldu ve alkol uçuruldu. Kalıntı sudan kristallendirildi, kristaller su trompundan süzülerek havada kurutuldu. Verim: 2,18g (%69).

5. ARAŞTIRMA BULGULARI VE TARTIŞMA

Çizelge 5.1. Fenol Türevleri

No.	Adı	¹ H NMR(TFA, TMS) δ (ppm)	% Verim
4.1	Fenoksiasetik Asit	4,80(2H,s)CH ₂ ; 7,20(5H,m)(halka).	64
4.2	2-(Fenoksimetil)benzimidazol	4,80(2H,s)CH ₂ ;7,20(5H,m)(halka); 7,70(4H,s) (halka, Bi).	85
4.3	2-(Fenoksimetil)benzoksazol	4,80(2H,s)CH ₂ ; 7,20(5H,m) (halka); 7,40(4H,m) (halka, BO).	79
4.4	2-(Fenoksimetil)benzotiyazol	4,50(2H,s)CH ₂ ; 6,90(5H,m) (halka); 7,35(4H,m) (halka, BT).	78

Çizelge 5.2. Timol Türevleri

No.	Adı	¹ H NMR(TFA, TMS) δ (ppm)	% Verim
4.5	(2-İzopropil-5-metilfenoksi)asetik Asit	1,30(6H,d)(CH ₃) ₂ CH;2,35(3H,s) CH ₃ ;3,30(1H,m)(CH ₃) ₂ CH; 4,80(2H,s)CH ₂ ; 7,01(3H,m) (halka).	59
4.6	2-[(2-izopropil-5-metilfenoksi)metil]benzimidazol	1,20(6H,d)(CH ₃) ₂ CH; 2,30(3H,s)CH ₃ ;3,30(1H,m)(CH ₃) ₂ H; 4,75(2H,s)CH ₂ ; 6,90(3H,m) (halka); 7,70(4H,s) (halka, Bi).	78
4.7	2-[(2-izopropil-5-metilfenoksi)metil]benzoksazol	1,20(6H,d)(CH ₃) ₂ CH; 2,25(3H,s)CH ₃ ;3,20(1H,m) (CH ₃) ₂ H;4,70(2H,s)CH ₂ ;6,85(3H,m) (halka); 7,20(4H,m) (halka, BO).	68
4.8	2-[(2-izopropil-5-metilfenoksi)metil]benzotiyazol	1,20(6H,d)(CH ₃) ₂ CH; 2,30(3H,s)CH ₃ ; 3,25(1H,m) (CH ₃) ₂ CH; 4,75(2H,s)CH ₂ ; 6,90(3H,m) (halka); 7,35(4H,m) (halka, BT).	76

Çizelge 5.3. 1- Naftol Türevleri

No.	Adı	¹ H NMR(TFA,TMS) δ (ppm)	% Verim
4.9	(1-Naftoksi)asetik Asit	5,10(2H,s)CH ₂ ; 7,60(7H,m) (halka).	73
4.10	2- [(1-Naftoksi)metil]benzimidazol	4,95(2H,s)CH ₂ ; 7,50(7H,m) (halka); 7,75(4H,s) (halka,Bİ).	75
4.11	2- [(1-Naftoksi)metil]benzoksazol	4,90(2H,s)CH ₂ ; 6,90(7H,m) (halka); 7,40(4H,m) (halka,BO).	70
4.12	2- [(1-Naftoksi)metil]benzotiyazol	5,00(2H,s)CH ₂ ; 7,25(7H,m) (halka); 7,60(4H,m) (halka,BT).	67

Çizelge 5.4. 2- Naftol Türevleri

No.	Adı	¹ H NMR(TFA,TMS) δ (ppm)	% Verim
4.13	(2-Naftoksi)asetik Asit	4,75(2H,s)CH ₂ ; 7,50(7H,m) (halka).	68
4.14	2- [(2-Naftoksi)metil]benzimidazol	4,90(2H,s)CH ₂ ; 7,25(7H,m) (halka); 7,70(4H,s) (halka,Bİ).	87
4.15	2- [(2-Naftoksi)metil]benzoksazol	4,75(2H,s)CH ₂ ; 7,20(7H,m) (halka); 7,60(4H,m) (halka,BO).	62
4.16	2- [(2-Naftoksi)metil]benzotiyazol	4,80(2H,s)CH ₂ ; 7,20(7H,m) (halka); 7,65(4H,m) (halka,BT).	73

Çizelge 5.5. 4-Aminofenol Türevleri

No.	Adı	¹ H NMR(TFA,TMS) δ (ppm)	% Verim
4.17	4-(Metoksikarbonilamino)fenol	3,85(3H,s)CH ₃ ;7,10(4H,k) (halka).	58
4.18	[4-(Metoksikarbonilamino) fenoksi]asetik Asit	3,90(3H,s)CH ₃ ; 4,80(2H,s)CH ₂ ; 7,15(4H,k) (halka).	62
4.19	2- { [4-(Metoksikarbonilamino) fenoksi]metil } benzimidazol	3,90(3H,s)CH ₃ ; 4,90(2H,s)CH ₂ ; 7,20(4H,m) (halka); 7,80(4H,s) (halka,Bİ).	83
4.20	2- { [4-(Metoksikarbonilamino) fenoksi]metil } benzoksazol	3,85(3H,s)CH ₃ ; 4,75(2H,s)CH ₂ ; 6,95(4H,m) (halka); 7,40(4H,m) (halka,BO).	71
4.21	2- { [4-(Metoksikarbonilamino) fenoksi]metil } benzotiyazol	3,90 (3H,s) CH ₃ ; 4,75 (2H,s) CH ₂ ; 7,10 (4H,m) (halka); 7,60 (4H,m) (halka,BT).	69

Bu tezde giriş bölümünde belirtildiği gibi, ariloksiasetik asitlerin sentezlenmesi, sonra bunlardan çıkılarak, hedeflenen bileşiklerin elde edilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışmalar sonunda çok sayıda benzimidazoller, benzoksazoller ve benzotiyazollerin türevleri elde edilmiştir. Bu amaçla klorasetik asit, fenolik bileşiklerle etkileştirilerek, ariloksiasetik asitler sentezlendi, sonra bunlarda o-fenilendiamin, 2- aminofenol ve 2- aminotiyofenol ile etkileştirilerek amaçlanan ürünler elde edildi.

Çalışmada hazır olarak kullanılan organik maddeleri, Fenol, 4-Aminofenol, 1-Naftol, 2-Naftol, 2-İzopropil-5-metilfenol (Timol), Klorasetik asit, o-Fenilendiamin, 2-Aminofenol, 2-Aminotiyofenol iken sentezlenen organik çıkış maddeleri, Fenoksiasetik

asetik asit, (2-İzopropil-5-metilfenoksi) asetik asit, (1-Naftoksi) asetik asit, (2-Naftoksi) asetik asit, 4-(Metoksikarbonilamino) fenol, [4-(Metoksikarbonilamino) fenoksi] asetik asit'tir. Fenolik bileşiklerden sadece, 4-(Metoksikarbonilamino) fenol literatürde bulunan yöntem kullanılarak iyi verimle elde edildi.

Ariloksiasetik asitlerin sentezlerinde literatürde bulunan yöntemde değişiklikler yapılarak kullanıldı. Böyle bir değişikliğin yapılmasının nedeni, bu sentezde ürünün eterle çekilip, eterli çözelti su ile yıkanıp sonra da % 5'lik Na_2CO_3 ile ekstrakte edilmesi, daha sonra ekstraktın seyreltik HCl ile ariloksiasetik asit ayrılınca (çökünceye) kadar asitlendirilmesi işlemine, çok küçük miktarlarda ürün kayıpları önemsenmediği için gerek duyulmadı.

Asıl hedef bileşiklerin sentezlerinde literatürde bulunan en değerli ve en çok uygulanan yöntemlerden biri, Phillips yöntemi ile benzimidazol sentezidir. Bu yöntemde göre benzimidazollerin sentezlenmesi, eşit miktarlarda o-fenilendiamin ile bir karboksilli asitin ya da asit anhidridin seyreltik hidroklorik asit içerisinde (genellikle 4 N HCl) geri soğutucu altında kaynatılması ile yapılır. Bu metot, pek çok 2-alkil türevlerinin hazırlanması için tatmin edicidir.

Fakat Phillips metodu, 2-aril analoglarına uygulandığı zaman genellikle başarısızlıkla sonuçlanmakta ya da çok düşük verimlerle ürün elde edilmektedir.

Bu yöntem yerine, ariloksiasetik asitler, o-Fenilendiamin, 2-Aminofenol, 2-Aminotiyofenol ile EtOH içinde etkileştirildi. Bu çalışmalarda benzimidazoller, benzoksazoller ve benzotiyazollerin türevleri sentezlenerek özellikleri tespit edildi.

6. KAYNAKLAR

- [1] C. Tüzün, Organik Kimya, **Palme Yayıncılık**, No:116, Ankara, (2005), s. 440-445.
- [2] P.N. Preston, ‘ *Benzimidazoles and Congeneric Tricyclic Compounds*’, Part I, **An Interscience Publication**, Canada, (1981), p. 5-10, 60-82, 83-87, 353-363.
- [3] K. Hoffman, ‘ *Imidazole and Its Derivatives*’, **Part Interscience Publishers Inc.** , New York, (1953), p. 247-261.
- [4] C. Elderfield, ‘ *Heterocyclic Compounds*’ , Volume 5, **John Willey&Sons Publications**, USA, (1957), p. 267-94, 506-13, 532-537, 550-553, 560-571, 581-587.
- [5] A.R. Katritzky, ‘ *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*’, Volume II, Academic Pres, New York , (1963), p. 59, 210.
- [6] A.R. Katritzky, ‘ *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*’, Volume III, Academic Pres, New York , (1971), p. 100, 178, 196.
- [7] A.R. Katritzky, ‘ *Physical Methods in Heterocyclic Chemistry*’ , Volume IV, **Academic Pres**, New York , (1971), p. 106, 126.
- [8] K.J. Divakar, M.K. Rao, R. Shrivastava and A.B. Reddy, **Indian Journal of Chemistry**, Vol. 26 B , (1987), p. 546- 549. (Chemical Abstracts 169, 93150 f, 1958).
- [9] J.C. Hazleton, B. Iddon, H. Suschitzky and L.H. Woolley, **Tetrahedron** , (1995), p. 51(39), 10771-10779.
- [10] Wooley, **J. Biol. Chem.** , (1944), p. 152, 225.
- [11] Folkers K. , **J. Am. Chem. Soc.** , (1950), p. 72, 1866, 2820 ; (1951), p. 73, 332 ; (1952), p. 74, 2856.
- [12] Ghosh, **J. Indian Chem. Soc.** , (1951), p. 28, 710.
- [13] Carl H. Roder and Allon R. Day, **J. Am. Chem. Soc.** , (1941), p. 6-25.
- [14] A.I. Razumov, P.A. Gurevich, Tr. Kazan. **Khim-Tekhnol. Inst.** No: 36 , (1967), p. 480-486. (Chemical Abstracts Vol. 70, 20160 a, 1969).
- [15] H.F. Pozharskii, A.T. Soldatenkov, A.R. Katritzky, ‘ *Heterocycles in Life and Society*’, **John Willey & Sons Ltd.** , USA , (1997), p. 84-86, 165-180, 187-197, 212.

- [16] K. Schofield, M. R. Grimmett and B.R.T. Kcene, ‘*The Azoles*’, **Cambridge University Press**, Cambridge ,(1976), p. 178-179.
- [17] C.H. Roeder and A.R. Day, **J. Am. Chem. Soc.** , (1941), p. 61, 25-35.
- [18] M.A. Philips, *The formation of substituted benzimidazoles*, **J. Chem. Soc.** , (1928), p. 2393.
- [19] G.L. Jenkins, A.M. Knevel and C.S. Davis, *A new synthesis of the benzothiazole and benzoxazole rings*, **J. Org. Chem.** , (1961) , p. 26, 274.
- [20] Tamm et al. , **J. Exptl. Med.** , (1953) , p. 98, 219, 229, 245.
- [21] A.O. Fitton and R.K. Smalley, ‘*Practical Heterocyclic Chemistry*’, **Academic Press, London**, (1968), p. 55-57.
- [22] D.V. Ramana and E. Kantharaj, **J. Chem. Soc. Perkin Trans.** , (1995), p. 2, 1497-1501.
- [23] M.A. Selim, M.A. Raslan, M. A. Khalil, S.M. Sayed, **J. Chi. Chem. Soc.** , (2000), p. 47, 527-533.
- [24] G.L. Matevosyan, R.M. Matyusbicheva, P.M. Zavlin, **Zh. Obshch. Khim.** , (1978), p. 48(11), 2433- 2437.
- [25] M. Tanker, N. Tanker, Farmakognozi, Cilt 1, **Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları**, No. 58, Ankara, (1985), s. 252.
- [26] M. Windholz (Ed.), *The Merck Index*, Tenth Edition, **Merck & Co. Inc.** , New York, (1983), p. 1043, 1347.
- [27] M. Tanker, N. Tanker, Farmakognozi, Cilt 2, **Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi Yayınları**, No. 65, Ankara, (1990), s. 358.
- [28] T. Baytop, Türkiye’de Bitkiler İle Tedavi, **İstanbul Üniversitesi Yayınları** No. 3255, Eczacılık Fakültesi No. 40, İstanbul, (1984), s. 282.
- [29] E. Erdik, M. Obalı, N. Yüksekışık, A. Öktemer, T. Pekel, E. İhsanoğlu, *Denel Kimya*, **Ankara Üniversitesi Fen Fakültesi yayınları** No. 145, Ankara, (1987), s. 277, 711.
- [30] A. Vogel, *Vogel’s Textbook of Pratical Organic Chemistry*, 4th Ed. , **Longman Group Limited**, New York, (1978), p. 1104.
- [31] E. Oskay, *Denel Organik Kimya*, **Hacettepe Üniversitesi Yayınları**, Ankara, (1979), s. 407.

ÖZGEÇMİŞ

Celal KAPLAN, 24 Nisan 1974 yılında Tunceli ili, Hozat ilçesinde doğdu. İlk öğrenimini Hozat'a bağlı İn köyünde, orta öğrenimini Hozat orta okulu ve lise öğrenimini Hozat lisesinde tamamladı. 1996 yılında İnönü Üniversitesi Eğitim Fakültesi Kimya Öğretmenliği bölümünü kazandı. 2007 yılında Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalında yüksek lisans programına kayıt yaptırdı. Halen Battalgazi ilçesinde sınıf öğretmenliği yapmaktadır.