



**1-((5-(SÜBSTİTÜE)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İL)METİL)TETRAZOL
BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**

Büşra ÖZKAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ŞUBAT 2019

Büşra ÖZKAN tarafından hazırlanan “1-((5-(SÜBSTİTÜE)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İL)METİL)TETRAZOL BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Kimya Ana Bilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Doç. Dr. Serkan YAVUZ
Kimya Ana Bilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Başkan: Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR
Kimya Ana Bilim Dalı,

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Üye: Prof. Dr. Naki ÇOLAK
Kimya Ana Bilim Dalı, Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Yüksek Lisans Tezi olduğunu onaylıyorum

.....

Tez Savunma Tarihi: 01/02/2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Yüksek Lisans Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

.....
Prof. Dr. Sena YAŞYERLİ
Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir,

aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Büşra ÖZKAN

01/02/2019

1-((5-(SÜBSTİTÜE)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İL)METİL)TETRAZOL BİLEŞİKLERİNİN
SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Büşra ÖZKAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Şubat 2019

ÖZET

Bu çalışmada, oksadiazol halkası içeren bazı yeni tetrazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında, çıkış bileşiği olan 5-aminotetrazol bileşiği bazik ortamda etil bromoasetat ve ardından hidrazin hidrat ile etkileştirilerek 2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il) asetohidrazit bileşiğine dönüştürülmüştür. Oluşan ürün sübstitüe fenil izosiyanat ve benzoil klorür bileşikleriyle tepkimeye sokularak semikarbazit ve diaçil hidrazin türevleri sentezlenmiştir. Elde edilen semikarbazit ve diaçil hidrazin türevleri POCl₃ içerisinde halkalaştırılarak hedef bileşikler olan sübstitüe *N*-fenil-5-amin-1,3,4-oksadiazol ve sübstitüe 5-fenil-1,3,4-oksadiazol gruplarını içeren tetrazol türevleri elde edilmiştir. Elde edilen ürünler saflaştırılarak, yapıları spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS) aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antikanser özelliklerinin belirlenmesi amacıyla hücre sitotoksikite testleri yapılmıştır.

Bilim Kodu : 20114
Anahtar Kelimeler : Tetrazol, oksadiazol, heterosiklik bileşik
Sayfa Adedi : 111
Danışman : Doç. Dr. Serkan YAVUZ

SYNTHESIS AND STRUCTURE OF 1 - ((5- (SUBSTITUTE) -1,3,4-OXADIAZOL-2-
YLMETHYL)TETRAZOLE COMPOUNDS

(M. Sc. Thesis)

Büşra ÖZKAN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

February 2019

ABSTRACT

In this study, some new tetrazole derivative compounds containing oxadiazole ring have been synthesized. In the first step of the study, the 5-aminotetrazole compound, which is the starting compound, was converted into the 2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-yl)acetohydrazide compound by interaction with ethyl bromoacetate in the basic medium and then with hydrazine hydrate. The resulting product was reacted with substituted phenyl isocyanate and benzoyl chloride compounds to give semicarbazide and diacyl hydrazine derivatives. The tetrazole derivatives containing the substituted *N*-phenyl-5-amine-1,3,4-oxadiazole and the substituted 5-phenyl-1,3,4-oxadiazole groups were synthesized in the POCl₃ with semicarbazide and diacyl hydrazine derivatives. The products were purified by spectroscopic methods (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS). Cell cytotoxicity tests were performed to determine the anticancer properties of the synthesized compounds.

Science Code : 20114
Key Words : Tetrazole, oxadiazole, heterocyclic compounds
Page Number : 111
Supervisor : Assoc. Prof. Dr. Serkan YAVUZ

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca benden destek ve ilgisini esirgemeyen, bana her zaman vakit ayıran ve beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım çok değerli hocam Sayın Doç. Dr. Serkan YAVUZ'a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım. Öğrencilik hayatımda engin bilgileriyle her zaman yardımcı olan ve deneysel çalışmalarım konusunda tecrübeleriyle beni yönlendiren kıymetli hocam Sayın Öğr. Gör. Dr. Hamdi ÖZKAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, bana olan inancını kaybetmeyen, benim bu günlere gelmemde büyük emekleri olan canım annem Emine ÇOBAN, babam Ufuk ÇOBAN, eşim Kadir ÖZKAN, kardeşlerim Gül KOÇ ve Şeyda ÇOBAN'a en içten sevgilerimi sunarım. İyi ki varsınız. Bu tez çalışmasındaki anti kanser aktivite çalışmaları Bartın Üniversitesi Fen Fakültesi Sayın Dr. Yavuz ERDEN tarafından yapılmıştır. Katkılarından dolayı kendilerine teşekkürlerimi sunarım. Çalışmam sürecince benden her türlü yardım ve desteğini esirgemeyen Doğukan DOYDUK'a ve birlikte aynı laboratuvarı paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım. Hayatım boyunca manevi desteklerini her zaman hissettiğim çok değerli arkadaşlarım Ceren KAYA ve Selvi ACER'e teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

| | Sayfa |
|---|--------------|
| ÖZET | iv |
| ABSTRACT..... | v |
| TEŞEKKÜR..... | vi |
| İÇİNDEKİLER | vii |
| ŞEKİLLERİN LİSTESİ..... | xii |
| RESİMLERİN LİSTESİ..... | xxi |
| SİMGELER VE KISALTMALAR..... | xxii |
| 1. GİRİŞ..... | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER | 3 |
| 2.1. Tetrazoller | 3 |
| 2.1.1. Tetrazollerin özellikleri..... | 3 |
| 2.2. Oksadiazollerin Genel Yapısı..... | 6 |
| 2.2.1. Oksadiazollerin önemi | 6 |
| 2.2.2. Oksadiazollerin özellikleri..... | 7 |
| 3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM | 17 |
| 3.1. Araç ve Gereçler..... | 17 |
| 3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler | 17 |
| 3.1.2. Kullanılan cihazlar | 17 |
| 3.2. Yöntem | 19 |
| 3.2.1. Hücrelerin çoğaltılması..... | 22 |
| 3.2.2. Test bileşiklerinin hazırlanması ve hücrelerle muamelesi | 22 |
| 3.2.3. MTT yöntemi (Hücre sitotoksitesinin belirlenmesi)..... | 22 |
| 3.2.4. İstatistiksel Analiz..... | 23 |
| 4. DENEYSEL KISIM | 25 |

| | |
|--|----|
| 4.1. 2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) Bileşğinin Sentezi..... | 25 |
| 4.2. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-halobenzohidrazit Türevi Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi | 26 |
| 4.2.1. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşğinin sentezi | 27 |
| 4.2.2. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşğinin sentezi | 27 |
| 4.2.3. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşğinin sentezi | 28 |
| 4.2.4. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşğinin sentezi | 28 |
| 4.2.5. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) bileşğinin sentezi | 28 |
| 4.2.6. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) bileşğinin sentezi | 28 |
| 4.2.7. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) bileşğinin sentezi | 29 |
| 4.3. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazin-1-karboksamit Türevi Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi..... | 29 |
| 4.3.1. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşğinin sentezi | 29 |
| 4.3.2. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4- florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşğinin sentezi | 30 |
| 4.3.3. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4- klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşğinin sentezi | 30 |
| 4.3.4. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4- bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşğinin sentezi | 30 |
| 4.3.5. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4- iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşğinin sentezi..... | 30 |
| 4.4. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin Türevi Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi | 31 |
| 4.4.1. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (17) bileşğinin sentezi | 31 |

| | |
|---|----|
| 4.4.2. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (18) bileşğinin sentezi | 31 |
| 4.4.3. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (19) bileşğinin sentezi | 32 |
| 4.4.4. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin(20) bileşğinin sentezi | 32 |
| 4.4.5. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (21) bileşğinin sentezi | 32 |
| 4.4.6. 1-((5-(<i>p</i> -Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (22) bileşğinin sentezi | 32 |
| 4.4.7. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (23) bileşğinin sentezi | 33 |
| 4.5. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin Türevi Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi | 33 |
| 4.5.1. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşğinin sentezi | 33 |
| 4.5.2. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşğinin sentezi | 34 |
| 4.5.3. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin(26) bileşğinin sentezi..... | 34 |
| 4.5.4. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin(27) bileşğinin sentezi..... | 34 |
| 4.5.5. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin(28) bileşğinin sentezi..... | 34 |
| 5. SONUÇLAR..... | 35 |
| 5.1. 2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 35 |
| 5.2. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 37 |
| 5.3. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 40 |
| 5.4. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 42 |

Sayfa

| | |
|---|----|
| 5.6. <i>N</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 47 |
| 5.7. <i>N</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 50 |
| 5.8. <i>N</i> -(2-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 52 |
| 5.9. 2-(2-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamit (12) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 55 |
| 5.10. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 58 |
| 5.11. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 60 |
| 5.12. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması... | 63 |
| 5.13. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması.. | 66 |
| 5.14. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (17) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 69 |
| 5.15. 1-((5-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (18) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 71 |
| 5.16. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (19) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 74 |
| 5.17. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (20) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 76 |
| 5.18. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (21) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 79 |
| 5.19. 1-((5-(<i>p</i> -Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (22) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 81 |
| 5.20. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (23) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 84 |
| 5.21. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 87 |
| 5.22. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması | 90 |

| | |
|--|------------|
| 5.23. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması..... | 93 |
| 5.24. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması..... | 95 |
| 5.25. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması..... | 98 |
| 6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ | 101 |
| KAYNAKLAR | 105 |
| EKLER..... | 109 |
| Ek-1. I. Ulusal Organik Kimya Kongresi Poster Katılım Belgesi | 110 |
| ÖZGEÇMİŞ | 111 |

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 2.1. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler..... | 2 |
| Şekil 2.2. 1 <i>H</i> ve 2 <i>H</i> İzomerler | 3 |
| Şekil 2.3. Tetrasen bileşiğinin yapısı | 3 |
| Şekil 2.4. TAK-456 bileşiğinin yapısı | 4 |
| Şekil 2.5. Losartan bileşiğinin yapısı | 4 |
| Şekil 2.6. Fenotiyazin bileşiğinin yapısı | 5 |
| Şekil 2.7. Latamoxef bileşiğinin yapısı..... | 5 |
| Şekil 2.8. Pentametilentetrazol bileşiğinin yapısı | 5 |
| Şekil 2.9. (Z)-2-((1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)-3-(p-tolil)akrilonitril bileşiği..... | 6 |
| Şekil 2.10. (E)-Etil 2-((1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)-3-(4-bromofenil)akrilat bileşiği..... | 6 |
| Şekil 2.11. Oksadiazol izomerleri..... | 6 |
| Şekil 2.12. (E)-3-(5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2-sitirilkinazolin-4(3 <i>H</i>)-on bileşiğinin yapısı | 8 |
| Şekil 2.13. Yavuz ve çalışma arkadaşlarının sentezlediği N-(tetrazol-1 <i>H</i> -5-il)-6,14 endoethenotetrahidrotebain 7α-substitüe-1,3,4-oksadiazol türevi bileşik ... | 8 |
| Şekil 2.14. N-(Benzo[<i>d</i>][1,3]dioksol-5-il)-5-(2-((pridin-4-ilmetil)amino)pridin-3-il)- 1,3,4- oksadiazol-2-amin bileşiğinin yapısı | 9 |
| Şekil 2.15. Zhang ve çalışma arkadaşlarının sentezlediği oksadiazol türevi bileşik | 9 |
| Şekil 2.16. Fenandiazol bileşiğinin yapısı | 9 |
| Şekil 2.17. Furamizol bileşiğinin yapısı | 10 |
| Şekil 2.18. Raltegravir bileşiğinin yapısı | 10 |
| Şekil 2.19. Tiadozosinbileşiğinin yapısı | 10 |
| Şekil 2.20. Nesapidilbileşiğinin yapısı..... | 10 |
| Şekil 2.21. Zibotentan bileşiğinin yapısı..... | 11 |
| Şekil 2.22. VNI (N-[(1 <i>R</i>)-1-(2,4-Diklorofenil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-(5-fenil-1,3,4- oksadiazol-2-il)benzamid) bileşiğinin yapısı..... | 11 |
| Şekil | Sayfa |

| | |
|--|----|
| Şekil 2.23. Lorazepam (Butil pirolobenzodiazepin) bileşiğinin yapısı | 11 |
| Şekil 2.24. Fenil-3-[3-akilamino(metil)-2-tiyokso-1,3,4-oksadiazol-5-il] β -karbolin bileşiğinin yapısı | 12 |
| Şekil 2.25. 1-(5-((5-((2-Fenil-1 <i>H</i> -indol-1-il)metil)-2 <i>H</i> -tetrazol-2-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-3(2 <i>H</i>)-il)etanon bileşiği | 12 |
| Şekil 2.26. Oksadiazol türevlerinin sentez şeması | 13 |
| Şekil 2.27. Açılsemikarbazit ve açiltiyosemikarbazit bileşiklerinden oksadiazol türevlerinin sentezi | 13 |
| Şekil 2.28. Swain'in oksadiazol bileşiği sentez yöntemi | 13 |
| Şekil 2.29. Semikarbazon bileşiklerinden, oksadiazol türevi bileşiklerin sentez şeması | 14 |
| Şekil 2.30. Stole ve Fehrenbach'ın açiltiyosemikarbazitlerden oksadiazol türevlerinin sentez yöntemi | 14 |
| Şekil 4.1. Sentezlenen bileşiklerin genel sentez yöntemi | 25 |
| Şekil 4.2. 2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin sentez şeması ... | 26 |
| Şekil 4.3. N'-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-halobenzohidrazit türevlerinin (5-11) sentez şeması | 27 |
| Şekil 4.4 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karboksamit türevlerinin sentez şeması | 29 |
| Şekil 4.5 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin türevlerinin (17-22) sentez şeması | 31 |
| Şekil 4.6 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)-N-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin türevlerinin sentez şeması | 33 |
| Şekil 5.1. 2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) bileşiğinin yapısı | 35 |
| Şekil 5.2. 2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 36 |
| Şekil 5.3. 2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu | 36 |
| Şekil 5.4. 2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 37 |
| Şekil 5.5. 2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 37 |

| | | |
|-------------|--|----|
| Şekil 5.6. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiği..... | 37 |
| Şekil 5.7. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu..... | 38 |
| Şekil 5.8. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu | 39 |
| Şekil 5.9. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin FT-IR spektrumu..... | 39 |
| Şekil 5.10. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 40 |
| Şekil 5.11. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) Bileşiği .. | 40 |
| Şekil 5.12. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 41 |
| Şekil 5.13. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu..... | 41 |
| Şekil 5.14. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 42 |
| Şekil 5.15. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 42 |
| Şekil 5.16. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiği | 42 |
| Şekil 5.17. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 43 |
| Şekil 5.18. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu..... | 44 |
| Şekil 5.19. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 44 |
| Şekil 5.20. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 45 |
| Şekil 5.21. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşiğinin yapısı | 45 |
| Şekil 5.22. | <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 46 |

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 5.23. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu | (8) 46 |
| Şekil 5.24. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu | (8) 47 |
| Şekil 5.25. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit bileşiğinin MS spektrumu | (8) 47 |
| Şekil 5.26. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) bileşiğinin yapısı..... | (9) 47 |
| Şekil 5.27. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | (9) 48 |
| Şekil 5.28. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu..... | (9) 49 |
| Şekil 5.29. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu | (9) 49 |
| Şekil 5.30. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit bileşiğinin HR-MS spektrumu | (9) 50 |
| Şekil 5.31. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit bileşiğinin yapısı | (10) 50 |
| Şekil 5.32. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | (10) 51 |
| Şekil 5.33. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu..... | (10) 51 |
| Şekil 5.34. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu | (10) 52 |
| Şekil 5.35. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit bileşiğinin HR-MS spektrumu | (10) 52 |
| Şekil 5.36. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit bileşiğinin yapısı | (11) 52 |
| Şekil 5.37. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | (11) 53 |
| Şekil 5.38. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu | (11) 54 |
| Şekil 5.39. <i>N'</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit bileşiğinin FT-IR spektrumu | (11) 54 |

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 5.40. <i>N</i> -(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 55 |
| Şekil 5.41. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşiğinin yapısı | 55 |
| Şekil 5.42. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 56 |
| Şekil 5.43. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu..... | 56 |
| Şekil 5.44. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşiğinin FT-IR Spektrumu | 57 |
| Şekil 5.45. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşiğinin HR-MS Spektrumu..... | 57 |
| Şekil 5.46. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğinin yapısı | 58 |
| Şekil 5.47. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğin ¹ H- NMR spektrumu | 59 |
| Şekil 5.48. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğin ¹³ C- NMR spektrumu | 59 |
| Şekil 5.49. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğin FT-IR spektrumu | 60 |
| Şekil 5.50. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğin HR-MS spektrumu | 60 |
| Şekil 5.51. 2-(2-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğinin yapısı..... | 60 |
| Şekil 5.52. 2-(2-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğin ¹ H- NMR spektrumu..... | 61 |
| Şekil 5.53. 2-(2-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğin ¹³ C-APT NMR spektrumu .. | 62 |
| Şekil 5.54. 2-(2-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğin FT-IR spektrumu | 62 |
| Şekil 5.55. 2-(2-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğinin HR-MS spektrumu..... | 63 |
| Şekil 5.56. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> --tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiğinin yapısı..... | 63 |

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 5.57. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> --tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu..... | 64 |
| Şekil 5.58. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> --tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 65 |
| Şekil 5.59. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> --tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiğinin HR-MS spektrumu..... | 66 |
| Şekil 5.60. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin yapısı..... | 66 |
| Şekil 5.61. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu..... | 67 |
| Şekil 5.62. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu..... | 67 |
| Şekil 5.63. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> --tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin FT-IR spektrumu..... | 68 |
| Şekil 5.64. 2-(2-(5-Amino-1 <i>H</i> --tetrazol-1-il)asetil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin HR-MS spektrumu..... | 68 |
| Şekil 5.65. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin yapısı | 69 |
| Şekil 5.66. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 70 |
| Şekil 5.67. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu..... | 70 |
| Şekil 5.68. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 71 |
| Şekil 5.69. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 71 |
| Şekil 5.70. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (18) bileşiğinin yapısı | 71 |
| Şekil 5.71. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (18) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu | 72 |
| Şekil 5.72. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (18) bileşiğinin ¹³ C-NMR spektrumu | 73 |
| Şekil 5.73. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (18) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 73 |

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 5.74. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (18) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 74 |
| Şekil 5.75. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (19) bileşiğinin yapısı | 74 |
| Şekil 5.76. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (19) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu | 75 |
| Şekil 5.77. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (19) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu | 75 |
| Şekil 5.78. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (19) bileşiğinin FT-IR spektrumu..... | 76 |
| Şekil 5.79. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (19) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 76 |
| Şekil 5.80. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (20) bileşiğinin yapısı | 76 |
| Şekil 5.81. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (20) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu | 77 |
| Şekil 5.82. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (20) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu | 78 |
| Şekil 5.83. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (20) bileşiğinin FT-IR spektrumu..... | 78 |
| Şekil 5.84. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (20) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 79 |
| Şekil 5.85. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin yapısı | 79 |
| Şekil 5.86. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu | 80 |
| Şekil 5.87. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu | 80 |
| Şekil 5.88. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin FT-IR spektrumu..... | 81 |
| Şekil 5.89. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 81 |
| Şekil 5.90. 1-((5-(<i>p</i> -Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (22) bileşiğinin yapısı..... | 81 |

| Şekil | Sayfa |
|---|--------------|
| Şekil 5.91. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (22) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu..... | 82 |
| Şekil 5.92. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (22) bileşiğinin ¹³ C NMR spektrumu | 83 |
| Şekil 5.93. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (22) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 83 |
| Şekil 5.94. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (22) bileşiğinin HR-MS spektrumu..... | 84 |
| Şekil 5.95. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (23) bileşiğinin yapısı | 84 |
| Şekil 5.96. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (23) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 85 |
| Şekil 5.97. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (23) bileşiğinin FT-IR spektrumu..... | 86 |
| Şekil 5.98. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-amin (23) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 86 |
| Şekil 5.99. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiğinin yapısı | 87 |
| Şekil 5.100. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 88 |
| Şekil 5.101. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiğinin ¹³ C- NMR spektrumu | 88 |
| Şekil 5.102. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiğinin FT-IR spektrumu..... | 89 |
| Şekil 5.103. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 89 |
| Şekil 5.104. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin yapısı..... | 90 |
| Şekil 5.105. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu..... | 91 |
| Şekil 5.106. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu | 91 |
| Şekil 5.107. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 92 |

| Şekil | Sayfa |
|--|--------------|
| Şekil 5.108. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin HR-MS spektrumu..... | 92 |
| Şekil 5.109. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin yapısı..... | 93 |
| Şekil 5.110. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu..... | 94 |
| Şekil 5.111. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu | 94 |
| Şekil 5.112. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 95 |
| Şekil 5.113. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin HR-MS spektrumu..... | 95 |
| Şekil 5.114. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin yapısı | 95 |
| Şekil 5.115. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu | 96 |
| Şekil 5.116. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu..... | 97 |
| Şekil 5.117. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 97 |
| Şekil 5.118. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin HR-MS spektrumu | 98 |
| Şekil 5.119. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin yapısı..... | 98 |
| Şekil 5.120. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin ¹ H- NMR spektrumu..... | 99 |
| Şekil 5.121. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu | 99 |
| Şekil 5.122. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin FT-IR spektrumu | 100 |
| Şekil 5.123. 5-((5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)metil)- <i>N</i> -(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin HR-MS spektrumu..... | 100 |

RESİMLERİN LİSTESİ

| Resim | Sayfa |
|---|--------------|
| Resim 3.2. ATR-FTIR spektrometresi..... | 18 |
| Resim 3.3. FT-IR spektrometresi..... | 18 |
| Resim 3.4. Kütle spektrometresi..... | 18 |
| Resim 3.5. Erime noktası cihazı | 19 |



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler

Açıklamalar

δ

Kimyasal kayma

Kısaltmalar

Açıklamalar

ATR-FTIR

Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spektroskopisi

^{13}C -APT NMR

^{13}C -“Attached Proton Test” Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

DMSO- d_6

Döterodimetil sülfoksit

^1H -NMR

^1H Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

HR-MS

Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi

1. GİRİŞ

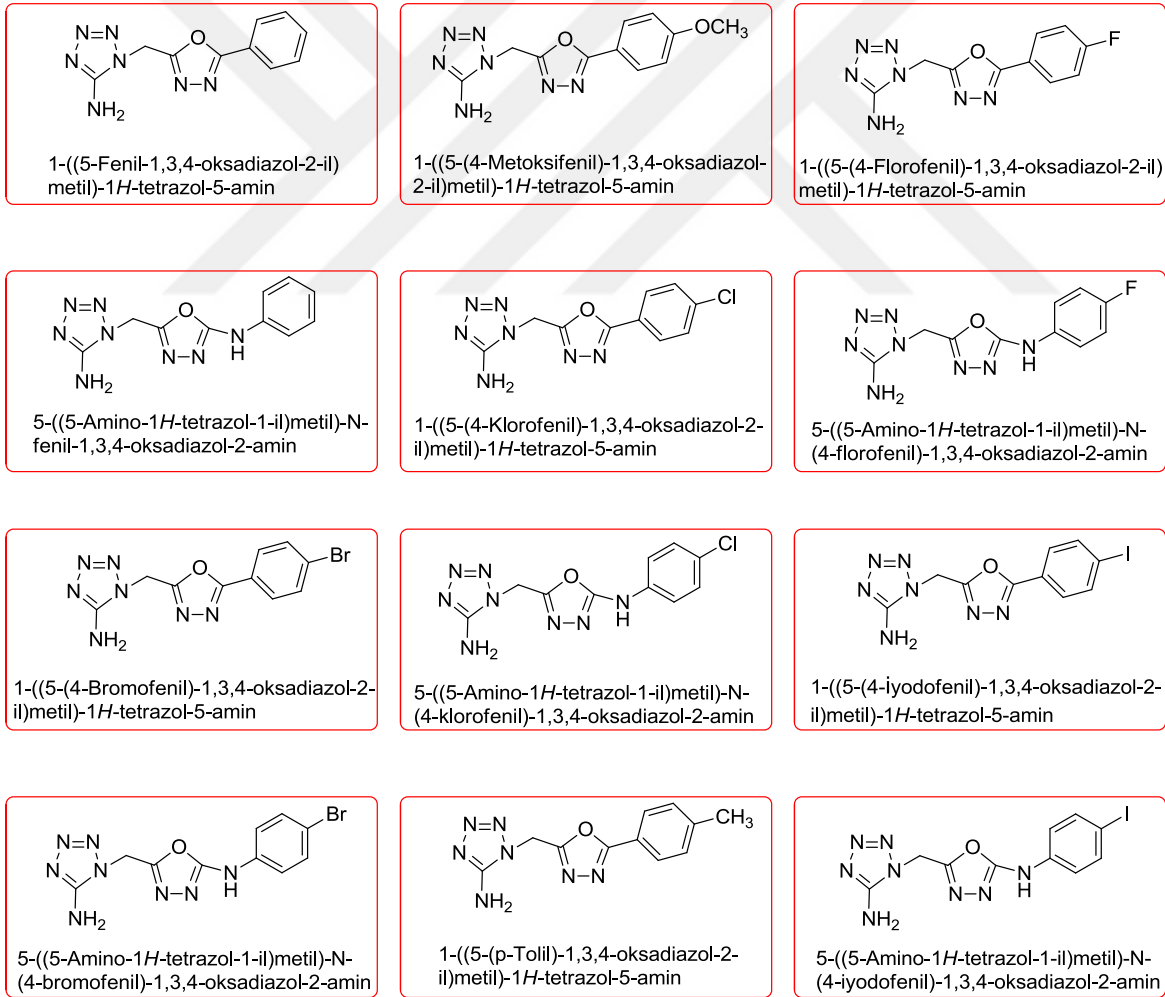
Heterosiklik bileşikler, halkayı oluşturan karbon atomlarından en az birinin, oksijen (O), kükürt (S) veya azot (N) atomlarından herhangi biriyle yer değiştirmesiyle oluşur. Bu tez kapsamında ele alınan tetrazol ve oksadiazol halkaları heterosiklik bileşikler sınıfında bulunur. Tetrazol halkası içeren bileşikler özellikle tarım, tıp, eczacılık ve kimya sektöründe yaygın olarak kullanılırlar. Tetrazol türevlerinin çok sayıda farklı biyolojik etkinlik gösterdiği de bilinmektedir ve losartan, valsartan, irbesartan gibi ilaç etken maddeleri olarak piyasada kullanılmaktadırlar. Tetrazol bileşiklerinin biyolojik etkinlik göstermelerinin nedeni, tetrazol halkasının biyoaktif karboksilik asitler gibi davranmasıdır. Öte yandan tetrazol halkası karboksilik asitlere göre vücutta daha karardır. Bunlara ek olarak patlayıcı üretiminde ve fotoğrafçılıkta da yaygın olarak kullanılmaları bu bileşiklere olan ilgiyi her geçen gün artırmıştır [1].

Oksadiazoller, biyolojik etkinlik gösteren heterosiklik bileşikler arasında önemli bir yere sahiptir. Günümüzde ilaç etken maddesi olarak kullanılan birçok bileşiğin yapısında özellikle oksadiazol gibi beş üyeli heterosiklik halkalar bulunmaktadır. Oksadiazol halkası, heteroatomların konumuna göre farklı izomerlere sahiptir. Ancak bu izomerler içerisinde biyolojik olarak en etkin olanlar 1,3,4-oksadiazol türevleridir. Bu tür beş üyeli halka içeren bileşikler, başta antikanser aktivite olmak üzere antibakteriyal, antifungal anti-HIV, antitümör, antiviral, antidepresan, iltihap önleyici (antiinflamatuvar), tüberküloza karşı etkili (antitüberküloz), idrar söktürücü (diüretik), ağrı kesici (analjezik) gibi çok geniş bir yelpazede biyolojik aktiviteye sahiptirler [2].

Kanser dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Günümüzde geleneksel kanser kemoterapisinin kullanımı yetersiz kalmaktadır. Son bir asırdır modern tedavi alanında gelinen büyük gelişmelere rağmen, kanser tedavisinde istenilen noktaya ulaşmak mümkün olmamıştır. Çünkü sağlıklı hücre üzerine toksisite göstermeyen, kanser hücrelerini seçici olarak yok eden ya da kanser hücrelerinin gelişimini durduran ilaçları geliştirmek oldukça zordur [3]. Bu nedenle yeni, daha aktif, daha seçici ve daha az toksik antikanser ilaçların geliştirilmesi için çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir ve umut veren antikanser yaklaşımlar keşfedilmektedir.

Kimyasal ve biyolojik maddeler ya da fiziksel etkenler, hücreleri değişik derecelerde etkileyerek sitotoksositeye yol açabilirler. Bir maddenin biyolojik davranışının anlaşılabilmesi için hücreler üzerindeki toksik etkisinin belirlenmesi gereklidir. İn vitro sitotoksosite testleri, ilaç niteliği taşıyan veya toksik özellikleri araştırılan maddelerin değerlendirilmesi amacıyla hücre kültüründe gerçekleştirilen ölçüm yöntemleridir. Bu testlerle çok sayıda maddenin kısa sürede analiz edilmesi mümkün olmakta ve yapılacak hayvan denemeleri için temel veriler elde edilebilmektedir [4].

Bu tez konusu kapsamında, oksadiazol halkası içeren yeni tetrazol türevi bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmış ve sitotoksosite testi yöntemi kullanılarak antikanser aktiviteleri incelenmiştir.

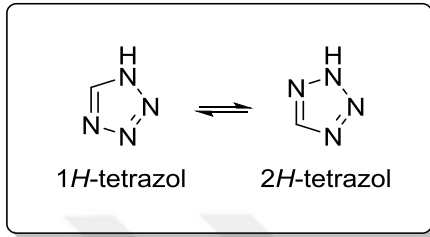


Şekil 2.1. Tez kapsamında sentezlenen bileşikler

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tetrazoller

Tetrazoller, bir karbon atomu ve dört azot atomundan oluşmuş 5 üyeli, oldukça kararlı aromatik bileşiklerdir ve iki farklı tautomerik yapısı vardır [5].

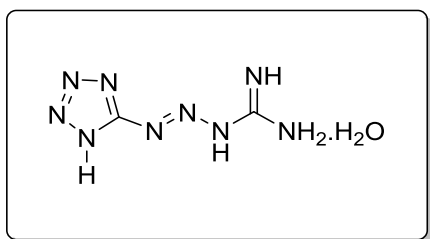


Şekil 2.2. 1H ve 2H İzomerler

2.1.1. Tetrazollerin özellikleri

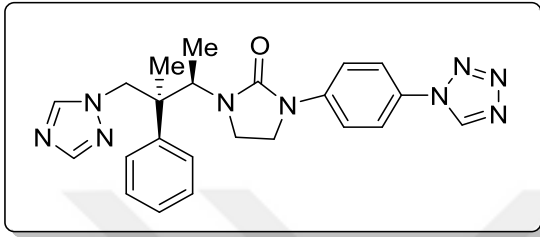
Tetrazol suda ve alkolde iyi çözünürken eter ve benzende az çözünür. Tetrazol, içerdiği üç tane üçüncül azot atomunun indüktif olarak elektron çekmesinden dolayı zayıf asidik özellik gösterir ($pK_a=4,76$) ve asitliği asetik asidinkine yakındır. 5-Süstitüe-1H-tetrazoller (RCN_4H) uzun süredir biyolojik aktif moleküllerdeki karboksilik asitlerin (RCO_2H) biyoizosteri olarak görev yapmaktadır. Biyoizoster kavramı, benzer biyolojik ve fizikokimyasal özelliğe sahip fonksiyonel grupları ifade etmektedir. Ayrıca, bir biyoizoster aynı sterik ve elektronik karaktere sahip olabilir [6].

Tetrazol bileşikleri ile ilgili çalışmaların bu kadar fazla olmasının nedeni, bu bileşiklerin tıbbi kimya alanında, malzeme biliminde ve patlayıcı endüstrisinde çok fazla miktarda kullanılmasıdır. Örneğin ateşleme bileşeni olarak kullanılan tetrasen, yapısında tetrazol halkası içeren ve patlayıcı endüstrisinde kullanılan bir tetrazol türevi bileşiktir [6].



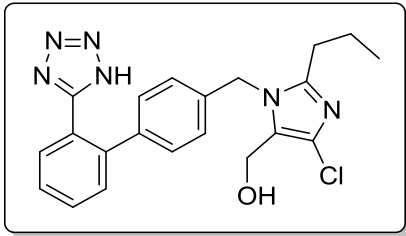
Şekil 2.3. Tetrasen bileşiğinin yapısı

Tetrazoller birçok farklı özellikleriyle heterosiklik bileşiklerin ilgi çeken bir sınıfıdır. Tetrazoller farmakolojide, sentetik yapı blokları olarak koordinasyon kimyasında, yüksek azot içeriğiyle enerji malzemelerinde ve patlayıcı malzemelerin bileşiminde olmak üzere geniş bir kullanım alanına sahiptirler. 1-Substitüe tetrazoller ilaç üretiminde çok geniş kullanım alanına sahip olmamakla birlikte en iyi bilinen örneği β -laktam antibiyotikleri ve TAK-456 antifungal ilaç türevleridir [9].



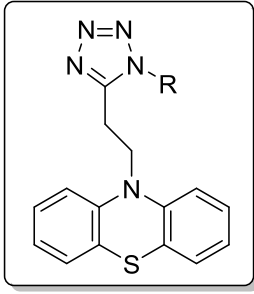
Şekil 2.4. TAK-456 bileşiğinin yapısı

Tetrazol halkası içeren ilaç moleküllerinin çoğunluğunu aril tetrazoller oluşturmaktadır. Bu yapılarında büyük bir bölümü 5-sübstitüebifeniltetrazol yapısındadır. Örneğin; 1994 yılında hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanılan Losartan adlı ilaç bifeniltetrazol yapısı içerir [7].



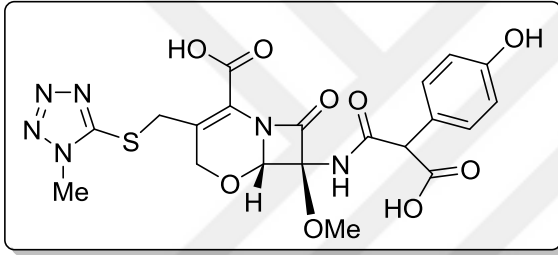
Şekil 2.5. Losartan bileşiğinin yapısı

Ayrıca tiyotetrazoller fotosensitiv malzeme olarak fotoğraf endüstrisinde ve hava yastıklarının gaz bileşiminde kullanılmaktadırlar [8]. Biyolojik aktif maddelerde 1,5-disübstitüe tetrazol kısımları oldukça aktif şekilde kullanılmaktadır. İltihap kurutucu, antiülser, analjezik olarak kullanılan fenotiyazinin yapısında 1,5-disübstitüe tetrazol halkası bulunmaktadır [9].



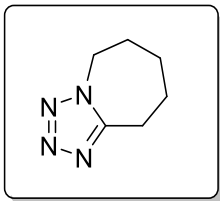
Şekil 2.6. Fenotiazin bileşiğinin yapısı

1-Süstitüe-5-tiyotetrazol yapısı içeren ilaçlar içerisinde en iyi bilinen örnek Cephalosporin sınıfı β -laktam antibiyotikleridir. Bir β -laktam antibiyotiği olan Latamoxef 1-süstitüe-5-tiyotetrazol yapısı içermektedir [10].



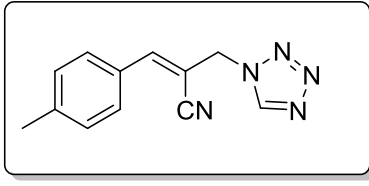
Şekil 2.7. Latamoxef bileşiğinin yapısı

Pentametilentetrazol'ün (Kardiazol) (Şekil 2.7.)merkezi sinir sisteminde uyarıcı özelliği vardır ve klinik olarak barbitüratların yüksek dozunun sebep olduğu zehirlenmenin etkisiz hale getirilmesinde kullanılır [11,12]

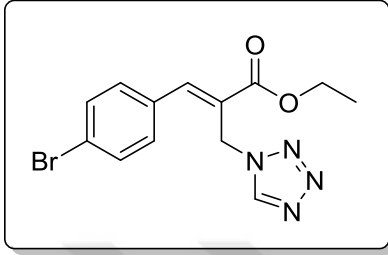


Şekil 2.8. Pentametilentetrazol bileşiğinin yapısı

Tetrazol halkası içeren bileşiklerin aynı zamanda antikanser aktivite gösterdikleri de belirlenmiştir. Kumar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, (*Z*)-2-((1*H*-tetrazol-1-il)metil)-3-(*p*-tolil)akrilonitril ve (*E*)-etil 2-((1*H*-tetrazol-1-il)metil)-3-(4-bromofenil)akrilat türevlerinin antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur [13].



Şekil 2.9. (Z)-2-((1H-tetrazol-1-il)metil)-3-(p-tolil)akrilonitril bileşiği



Şekil 2.10. (E)-Etil 2-((1H-tetrazol-1-il)metil)-3-(4-bromofenil)akrilat bileşiği

2.2. Oksadiazollerin Genel Yapısı

Oksadiazoller, bir oksijen ve iki azot atomu içeren beş üyeli heterohalkalı aromatik bileşikler olarak tanımlanırlar. Ayrıca azot atomlarının farklı dizilişlerinden dolayı dört farklı izomer şekli mevcuttur (Şekil 2.10.).



Şekil 2.11. Oksadiazol izomerleri

2.2.1. Oksadiazollerin önemi

Oksadiazol halkası içeren bileşikler sahip oldukları farmakolojik ve biyolojik etkinliklerinden dolayı araştırmacıların ilgi odağı olmuş ve çok sayıda etkinlik gösteren türevi sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır.

Bu izomerler içerisinde özellikle 1,3,4-oksadiazol türevleri göstermiş oldukları etkinliklerinden dolayı daha kapsamlı bir şekilde araştırılmışlardır. Yapılan çalışmalarda 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşiklerin antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal,

analjezik, antioksidan, anti-inflamatuar gibi önemli özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir [14,15].

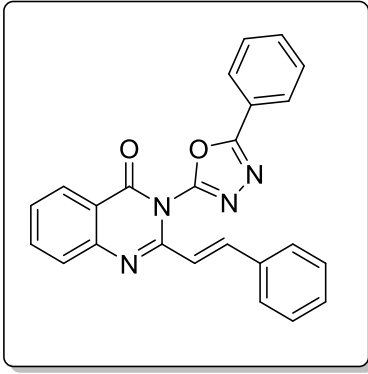
2.2.2. Oksadiazollerin özellikleri

Aromatik özellik gösteren bu halka sistemlerinin elektronik yapısı diğer beşli hetero aromatik sistemlere benzer şekilde açıklanabilir. Oksadiazol varlığı bağlı olduğu grubun elektrolüminesans ve fotolüminesans özelliklerini artırır. 1,3,4-Oksadiazol bileşiklerinin geniş çapta farmakolojik ve biyolojik aktiviteye sahip olmaları bu bileşiklerin tıbbi kimyada ilgi odağı olmasını sağlamıştır [16]. Yapılan çalışmalarda 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşiklerin antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, analjezik, antioksidant, anti-inflamatuar gibi önemli özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir [16].

Ishankhodzhaeva ve arkadaşları tiyosemikarbazit ile benzonitrilden 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol etken maddesini sentezleyip kristal ve molekül yapısını incelemişlerdir. Molekül yapısında molekül içi hidrojen bağı içeren bu bileşiklerin de biyolojik farmakolojik ve antilökomik aktiviteye sahip olduğu açıklanmıştır [17].

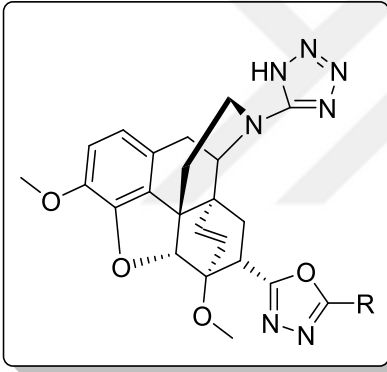
Matysiak ve arkadaşları sülfenil bis(2,4-dihidroksitiyobenzoil) (STB)'nin 4-süstitüe 3-tiyosemikarbazitlerle tek basamakta gerçekleşen reaksiyonu yoluyla N-süstitüe 2-amino-5-(2,4-dihidroksifenil)-1,3,4-tiyadiazollerini sentezleyip tanımlamışlardır. 2,5-Disüstitüe 1,3,5-tiyodiazoller türevi yapılar katıldıkları moleküllere antitümör, antibakteriyel, anestezik ve antikonsulant gibi çok değerli biyolojik özellikler kazandırmaktadır. Araştırmacılar sentezlenen bileşiklerdeki 2,4-dihidroksifenil kısmının türevlerine elverişli etkilere sahip olan çeşitli biyolojik aktiviteler kazandırmasının bu alandaki çalışmaların sayısının giderek artmasına yol açtığını ifade etmişlerdir [18].

Gupta ve çalışma arkadaşları yaptıkları bir çalışmada antibakteriyel ve antifungal etkinlik gösteren 2-stirilkinazolin-4(3H)-on türevi (Şekil 2.11) oksadiazollerini sentezlemişlerdir [19].



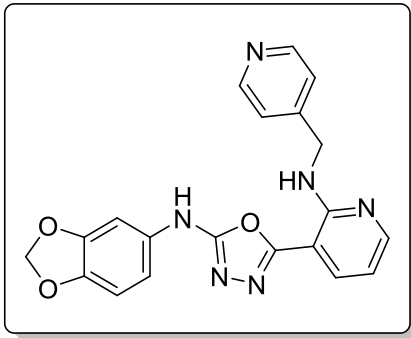
Şekil 2.12. (E)-3-(5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2-sitirilkinazolin-4(3H)-on bileşiğinin yapısı

Yavuz ve çalışma arkadaşlarının sentezlediği *N*-(tetrazol-1*H*-5-il)-6,14-endoethenotetrahidrotebain 7*α*-substitüe-1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin analjezik etkinlik gösterdiğini kanıtlamışlardır [19].



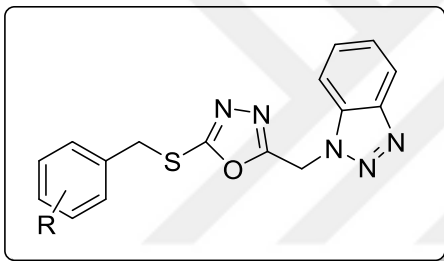
Şekil 2.13. Yavuz ve çalışma arkadaşlarının sentezlediği *N*-(tetrazol-1*H*-5-il)-6,14-endoethenotetrahidrotebain 7*α*-substitüe-1,3,4-oksadiazol türevi bileşik

Ouyang ve çalışma arkadaşları, 2006 yılında antimitotik etkili olacağını düşündükleri oksadiazol türevi bileşikler sentezlemişler (Şekil 2.13.) ve aşağıda yapısı verilen bileşiğin tümör hücrelerinde tübülün polimerleşmesini durdurup mitozu durdurarak en yüksek etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir [20].



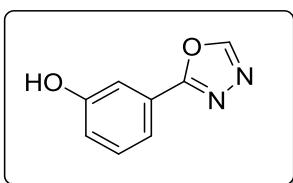
Şekil 2.14. *N*-(Benzo[*d*][1,3]dioksol-5-yl)-5-(2-((pridin-4-ilmetil)amino)pridin-3-yl)-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinin yapısı

Zhang ve çalışma arkadaşları, 2013 yılında benzotriazol grubu içeren ve potansiyel Focal Adhesion Kinase inhibitoru olduğu düşnlen yeni 1,3,4-oksadiazol turevi bileşikler (Şekil 2.14.) sentezlemiş ve invitro çalışmalar yapmışlardır [21].

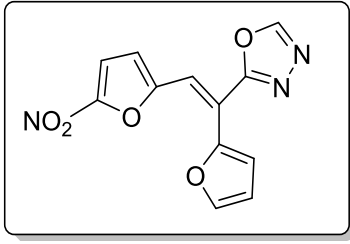


Şekil 2.15. Zhang ve çalışma arkadaşlarının sentezlediği oksadiazol turevi bileşik

1,3,4-Oksadiazollerin hidrojen bağı yapabilme yetenekleri ve hem karboksilik asitlerin hem de esterlerin biyolojik eşdeğeri olmaları bu bileşiklerin özellikle tıbbi kimyada ilgi odağı olmasını sağlamıştır [22]. Örneğin Fenandiazol (şekil 2.13) uyku bozuklukları ve sinir gerginliği durumlarının tedavisinde kullanılırken, antibakteriyel etki gösteren furamizol (şekil 2.15) bileşiği de antibiyotik olarak kullanılmaktadır[23,24].

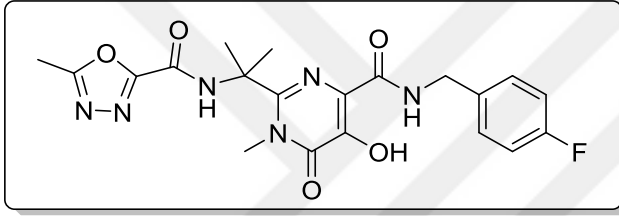


Şekil 2.16. Fenandiazol bileşiğinin yapısı

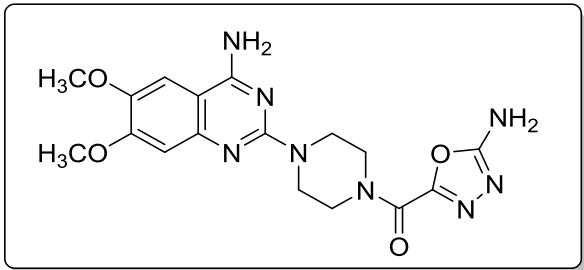


Şekil 2.17. Furamizol bileşiğinin yapısı

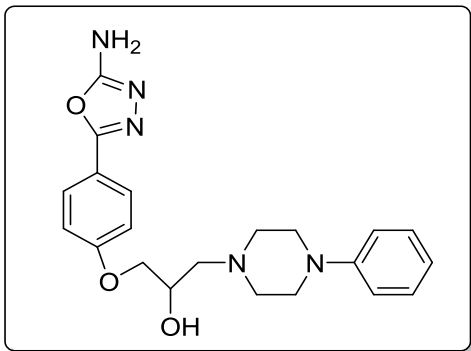
Etkin maddesi Raltegravir (Şekil 2.17) olan İsentress ilacı da HIV 1 enfeksiyonunun tedavi edilmesi amacıyla diğer antiretroviral ürünlerle birlikte kombine olarak kullanılmaktadır. Tiodazosin (Şekil 2.18)ve Nesapidil (Şekil 2.19) ise hipertansiyon tedavisinde ve damar genişletici kullanılan önemli 1,3,4-oksadiazol türevi ilaçlardır [23,24].



Şekil 2.18. Raltegravir bileşiğinin yapısı

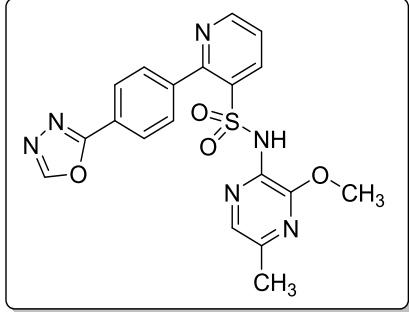


Şekil 2.19. Tiodazosin bileşiğinin yapısı



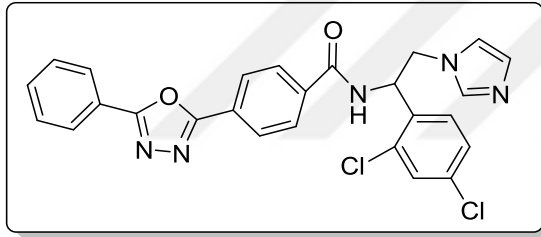
Şekil 2.20. Nesapidil bileşiğinin yapısı

Kanser ilacı olarak bilinen Zibotentan önemli 1,3,4-oksadiazol türevi olan bir ilaçtır. Tümör hücre çoğalmasını endotelin aracılıklı mekanizmalar ile engellemektedir.



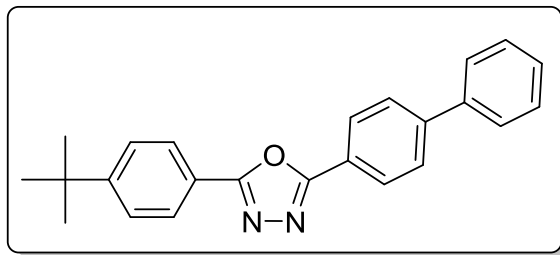
Şekil 2.21. Zibotentan bileşiğinin yapısı

Trypanosoma cruzi adlı protozoanın neden olduğu tropikal bir hastalık olan Chagas hastalığının tedavisinde etken maddesi oksadiazol halkası içeren VNI (Şekil 2.21) ilacı kullanılmaktadır.



Şekil 2.22. VNI (N-[(1R)-1-(2,4-Diklorofenil)-2-imidazol-1-il-etil]-4-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il) benzamit) bileşiğinin yapısı

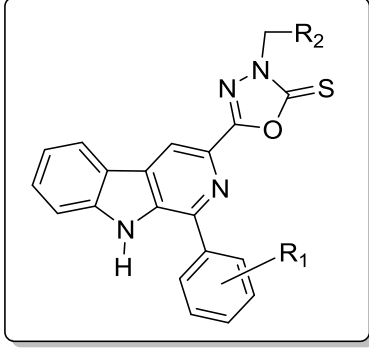
Lorazepam (şekil 2.22) bileşiği, yapısında oksadiazol halkası içermektedir. Uyku verici olarak kullanılmaktadır. Yapısındaki pek çok bileşik kas gevşetici, antikonvülsan ve sedatif-hipnotik etkiler gösterir. [21,22]



Şekil 2.23. Lorazepam (Butil pirolbenzodiazepin) bileşiğinin yapısı

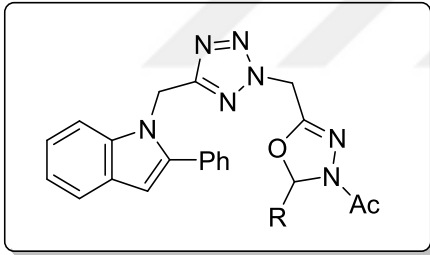
Antitümör ilaçları üzerine yapılan araştırmalar antitümör aktiviteye sahip çeşitli 1,3,4-oksadiazol türevinin keşfine yol açmıştır. Bu türevler içinde fenil-3-[3-akilamino(metil)-2-

tiokso-1,3,4-oksadiazol-5-il] β -karbolin türevi güçlü antitümör ajanı olarak en umut verici oksadiazol türevidir [25].



Şekil 2.24. Fenil-3-[3-akilamino(metil)-2-tiyokso-1,3,4-oksadiazol-5-il] β -karbolin bileşiğinin yapısı

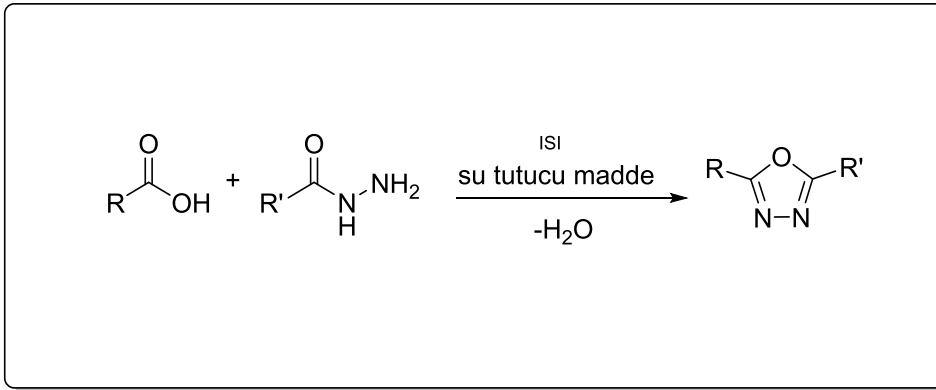
Yapısında tetrazol ve oksadiazol halkası içeren 1-(5-((5-((2-Fenil-1*H*-indol-1-il)metil)-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*)-il)etanon bileşiğinin olumlu yönde antikanser aktivite gösterdiği bulunmuştur [26].



Şekil 2.25. 1-(5-((5-((2-Fenil-1*H*-indol-1-il)metil)-2*H*-tetrazol-2-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-3(2*H*)-il)etanon bileşiği

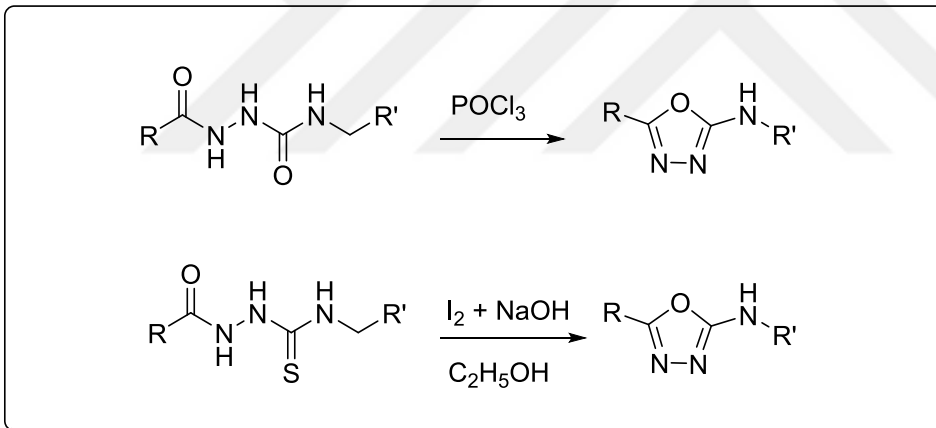
2.2.3. Oksadiazollerin genel sentez yöntemleri

2,5-Disübstitüe-1,3,4-oksadiazol bileşikleri, genellikle *N,N'*-diaçilhidrazinlerin su tutucu bileşiklerle ısıtılması sonucunda yapıdan 1 mol su çıkmasıyla halkalaşma tepkimesi vermesi ile elde edilmişlerdir. Bu tepkimelerde genellikle SOCl₂, H₃PO₄, H₂SO₄, POCl₃ veya P₂O₅ gibi bileşikler su tutucu olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda *N,N'*-diaçilhidrazinlerin, erime noktalarının üzerinde ısıtılması ile bu ürünler elde edilebilmektedirler [27,28].



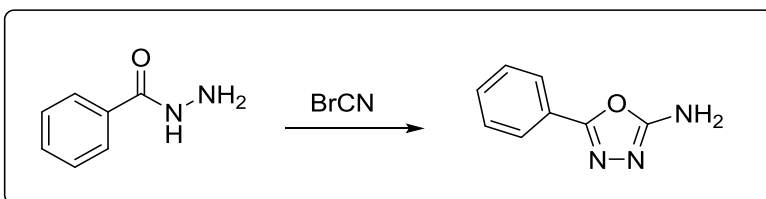
Şekil 2.26. Oksadiazol türevlerinin sentez şeması

Açılsemikarbazitlerin, fosforoksi klorür ile ısıtılmaları sonucu 2-aril/alkilamino-5-aril/alkil-1,3,4-oksadiazol yapısındaki bileşikler oluşmaktadır. Bunun yanı sıra açiltiyosemikarbazitler de sodyum hidroksit ve iyot ile etanol içerisinde ısıtıldıklarında aynı ürünleri vermektedir [29].



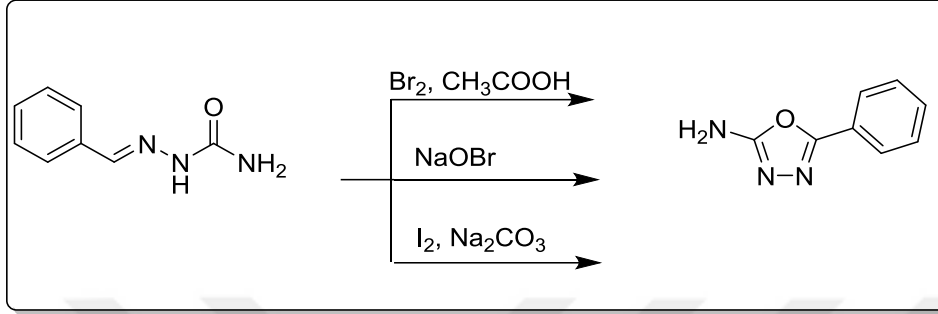
Şekil 2.27. Açılsemikarbazit ve açiltiyosemikarbazit bileşiklerinden oksadiazol türevlerinin sentezi

Bilinen bir başka yöntem ise Swain'in patentini aldığı, 1-benzoilhidrazin ve siyanojen bromürün halkalaşma tepkimesi ile 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğini sentezlediği yöntemdir [30].



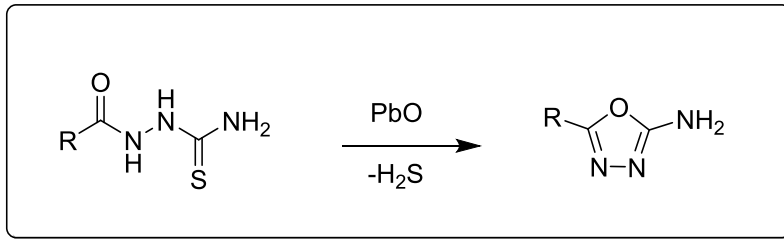
Şekil 2.28. Swain'in oksadiazol bileşiği sentez yöntemi

Semikarbazonlar, 2-amino-1,3,4-oksadiazol sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanılabilir. Semikarbazonların, sodyum karbonatlı ortamda iyot, bromun buzlu asetik asitteki çözeltisi veya sodyum hipobromit ile tepkimelerinden 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazoller sentezlenmiştir [31].



Şekil 2.29. Semikarbazon bileşiklerinden, oksadiazol türevi bileşiklerin sentez şeması

1929 yılında Stole ve çalışma arkadaşı Fehrenbach tarafından geliştirilen 1-açiltiyosemikarbazitlerin kurşun oksit ile etkileşip 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol yapısındaki bileşikler verdiği sentez yöntemi (Şekil 2.29), oksadiazol halkası içeren bileşiklerin sentezi için başka bir yöntemdir [32].



Şekil 2.30. Stole ve Fehrenbach'ın açiltiyosemikarbazitlerden oksadiazol türevlerinin sentez yöntemi

Antikanser aktivitelerinin belirlenmesi

Kanser, insanlığın karşı karşıya kaldığı en önemli hastalıklardan birisi olup hala kesin bir tedavisi bulunamamıştır. Kanser tedavisi için milyarlarca dolar harcanarak yeni kanser ilaçları geliştirilmekte, fakat bunların bir kısmı ciddi yan etkileri nedeniyle kullanım dışı kalmaktadır. Bu nedenle, tedavi etme gücü yüksek ve yan etkisi düşük yeni ilaç bileşeni molekül sentezleme çalışmaları halen devam etmekte olup bilim insanlarının ilgi odağı haline gelmiştir [33].

Bu çalışma kapsamında sentezlenen farklı sübstitüentlerle işlevsel hale getirilen oksadiazol türevlerinin antikanser aktiviteleri gösterip göstermedikleri sitotoksisite testleri ile belirlenmiştir.

In vitro sitotoksisite testli

In vitro testler, organizmanın dışında yapılan testlerdir. Yeni bir materyalin biyoyumluluğunu değerlendirmek için ilk geliştirilen test yöntemidir. Test malzemesinin, hücre kültürlerindeki hücre büyüme oranı ve hücrelerin morfolojik özellikleri üzerine etkisinin kontrol grupları kullanılarak değerlendirildiği yöntemdir. Bu tür testler, test tüpleri, hücre kültür kapları, flask veya diğer taşıyıcı kaplarda yapılabilmektedir. Memeli hücreleri, organeller, dokular, bakteri veya bazı enzim türleri, biyolojik sistem olarak kullanılabilir. Test edilecek materyal biyolojik sistemle temas edecek şekilde test kabına yerleştirilir. Biyolojik sistemle materyal arasındaki temas, direkt veya indirekt olabilmektedir. Direkt temasta biyolojik sistem, materyal ile doğrudan temas halinde iken indirekt temasta biyolojik sistemle materyal arasındaki etkileşim agar, filtre membranlar veya dentin gibi bariyer sistemleri sayesinde olmaktadır [34].

In vitro biyoyumluluk testleriyle, vücuda yerleştirildiklerinde malzemelere karşı oluşacak biyolojik reaksiyonların test ortamında oluşturulması hedeflenmektedir. Öncül laboratuvar testleri yapılmadan hayvan deneylerinin gerçekleştirilmesi çok zaman alıcı ve masraflı olmaktadır. In vitro deneylerle, daha karmaşık hayvan deneylerine geçilmeden önce materyalin toksik profili hakkında ön bilgi sağlanmaktadır [35].

Sitotoksisite testlerinin avantajları şunlardır; [36,37]

1. Diğer metabolik olaylardan farklı olarak hücre metabolizmasında spesifik bir fonksiyonun değerlendirilmesi,
2. Çok sayıda örneğin kısa zamanda ve ekonomik olarak değerlendirilebilmesi,
3. Nicel ve karşılaştırılabilir sonuçlara ulaşılabilmesi,
4. Test yöntemlerinin standardize edilebilmesi,
5. Kullanım testlerine oranla toksik maddenin daha hassas değerlendirilebilmesi,
6. Hassasiyetlerinden dolayı, toksik materyalin hayvan deneylerine geçmeden elimine edilmesine imkân tanınması,
7. Hayvan ve kullanım testlerine göre daha geniş kullanım alanına sahip olmalarıdır.

Sitotoksisite testlerin dezavantajları şunlardır; [38,39]

1. Her test için bir tür hücre kullanılması,
2. Kültür hücrelerinin konak hücrelerinden farklı olması,
3. In vitro ortamın organizmada bulunan immün sistem, inflamatuvar sistem ve dolaşım sistemi gibi karmaşık koordinasyon mekanizmalarına sahip olamaması.



3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Bu tez çalışmasında kullanılan 5-aminotetrazol, etil bromoasetat, hidrazin hidrat, metalik sodyum, susuz etil alkol, toluen, asetonitril, potasyum karbonat, fosfor oksiklorür, etil asetat, heksan, potasyum hidroksit, sodyum sülfat, etil alkol, benzoil klorür, p-florobenzoil klorür, p-klorobenzoil klorür, p-bromobenzoil klorür, p-iyodobenzoil klorür, p-tolil klorür, p-metoksibenzoil klorür, fenilizosiyanat, p-florofenilizosiyanat, p-klorofenilizosiyanat, p-bromofenilizosiyanat, p-iyodofenilizosiyanat gibi kimyasal maddeler Merck, Acros ve Aldrich firmalarından temin edilmiştir.

Kullanılan kimyasal maddeler sentezler için yeterli saflıkta olduklarından daha ileri bir saflaştırma işlemi uygulanmamıştır.

3.1.2. Kullanılan cihazlar

Bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan cihazların listesi aşağıdaki gibidir.

a)¹H-NMR spektrumları Bruker 300 MHz NMR spektrometresi (Resim 3.1.) ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarında alınmıştır.



Resim 3.1. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi

b) ^{13}C -APT spektrumları Bruker 75 MHz NMR spektrometresi ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarında alınmıştır (Resim 3.1.).

c) FT-IR spektrumları Thermo Nicolet 6700 ATR (Resim 3.2.) ve Mattson-1000 FT-IR (First v1.60, 1992 Mattson Instruments, Inc.) cihazı ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesinde alınmıştır (Resim 3.2.).



Resim 3.2. ATR-FTIR spektrometresi



Resim 3.3. FT-IR spektrometresi

d) HR-MS analizleri Waters ACQUITY ultra performans Liquid kromatografi sistemi ile kombine Micromass LCT PremierTM XE TOF-MS ve elektrosprey iyonizasyon cihazı ile Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Laboratuvarında alınmıştır (Resim 3.4.).



Resim 3.4. Kütle spektrometresi

e) Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Stuart SMP-30 erime noktası cihazı ile belirlenmiştir (Resim 3.5.).

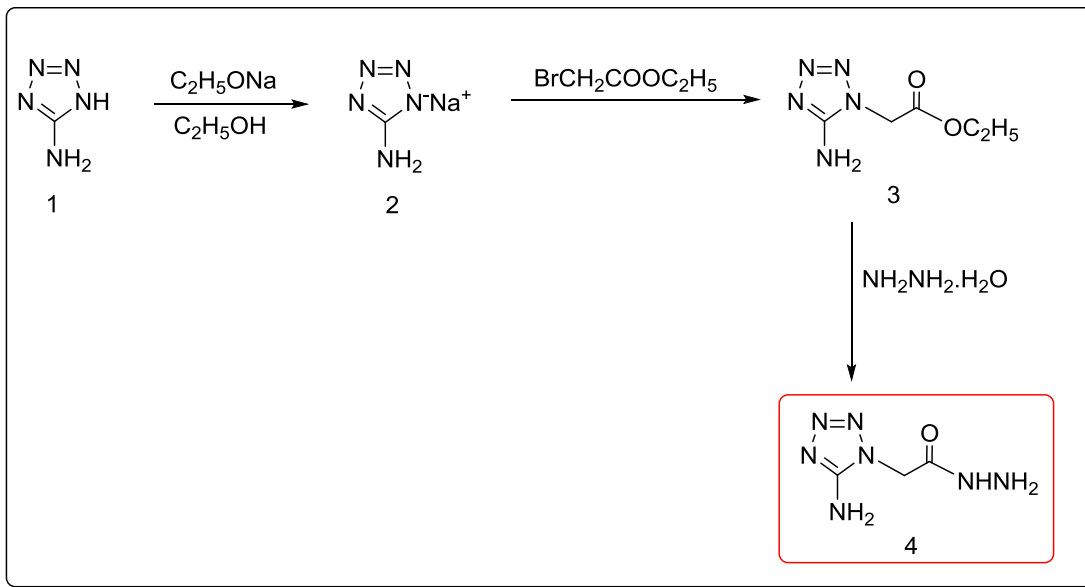


Resim 3.5. Erime noktası cihazı

3.2. Yöntem

Sentez çalışmaları kapsamında yapılan çalışmaların birinci aşamasında, çıkış bileşiği olan 5-aminotetrazol (1) bileşiği etil alkol içerisinde sodyum etoksit ile etkileştirilerek sodyum tuzuna çevrilmiştir. Oluşan tuz üzerine etil bromoasetat eklenerek etil 2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetat (3) bileşiğine dönüştürülmüştür. Ardından tepkime ortamına hidrazin hidrat eklenerek 2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) bileşiği sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşik önce saflaştırılmış, sonra yapısı FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HR-MS gibi yöntemlerle aydınlatılmıştır.

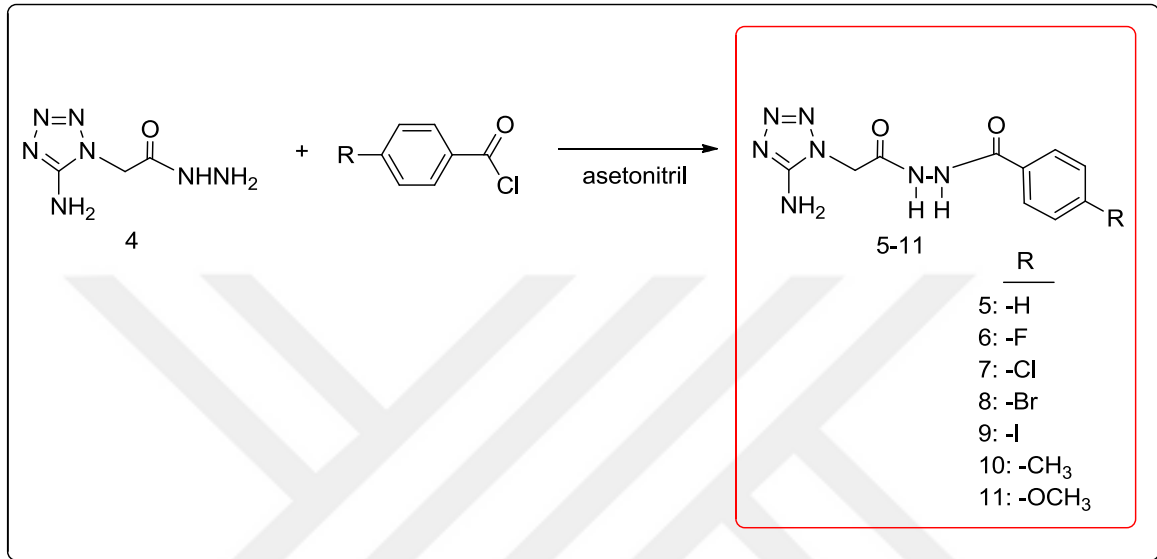
Sentez tepkimesi aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 3.1. 2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) bileşiğinin sentezi

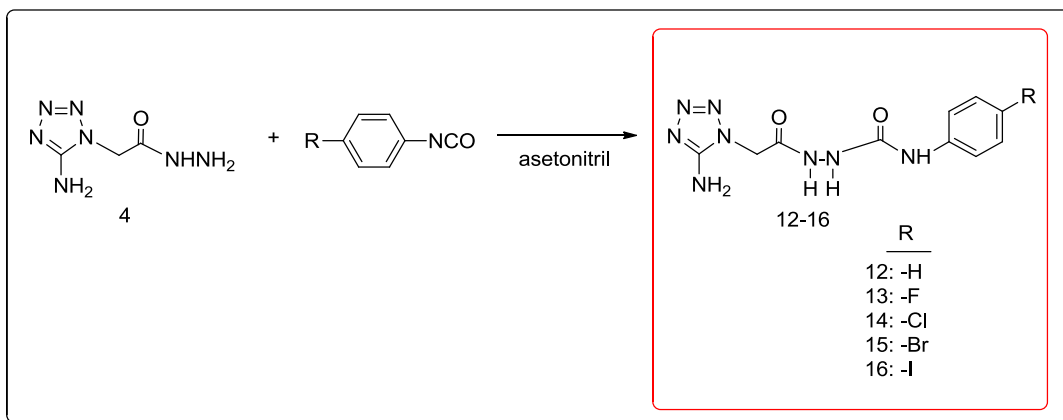
İkinci aşamada ise sentezlenen 2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il) asetohidrazitin (**4**) sübtitüe benzoil klorür türevleri ile tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürünler saflaştırılıp yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HR-MS gibi yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Sentez tepkimesi aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 3.2. N'-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-sübtitüebenzohidrazit bileşiklerinin sentezi

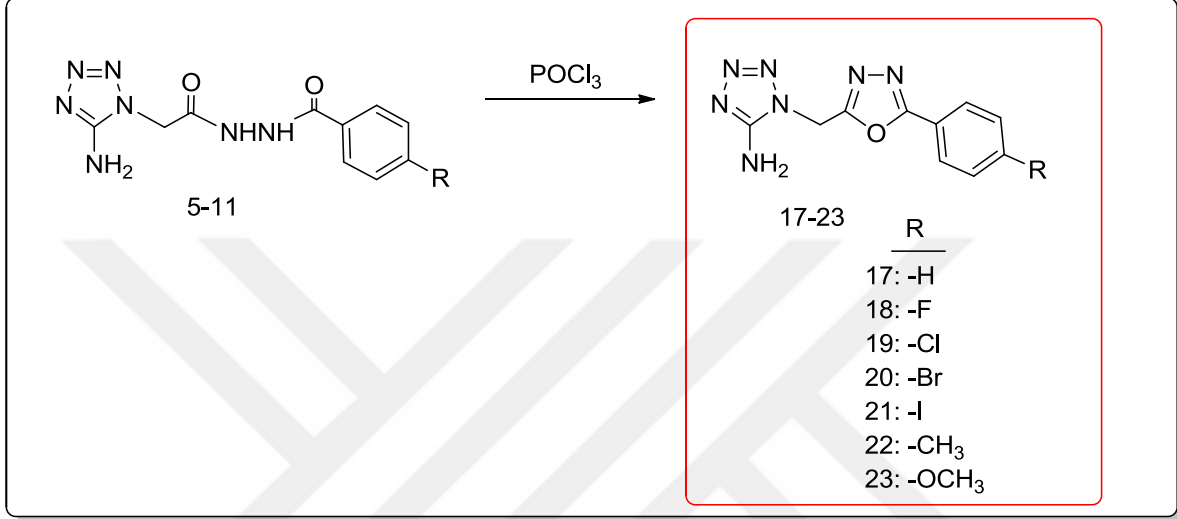
Üçüncü aşamada ise sentezlenen 2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazitin (**4**) sübtitüe fenilizosiyanat türevleri ile tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürünler saflaştırılmış, yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HR-MS gibi yöntemlerle aydınlatılmıştır. Sentez tepkimesi aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 3.3. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-sübtitüefenilhidrazin-1-karboksamit bileşiklerinin sentezi

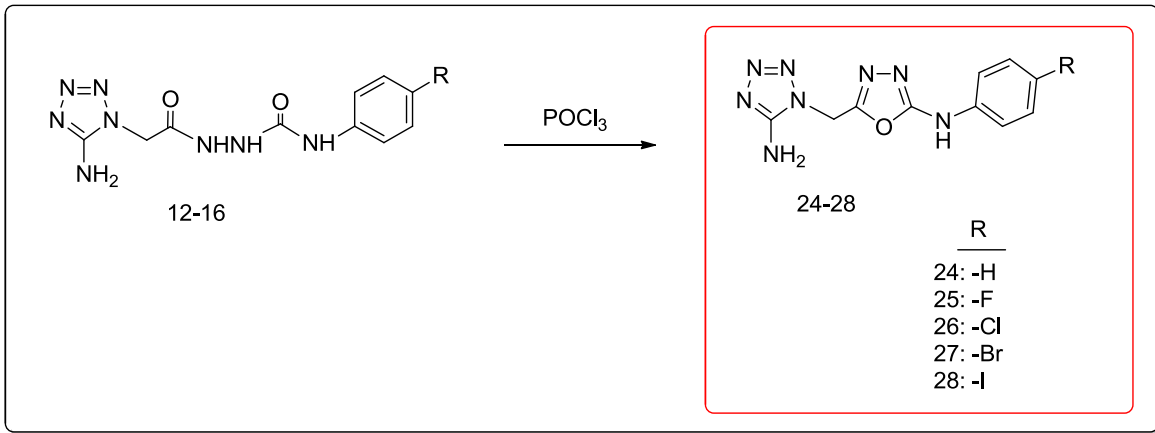
Dördüncü aşamada ise sentezlenen *N'*-(2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit türevi bileşiklerinin uygun miktarda POCl₃ ile tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürünler saflaştırılmış yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HR-MS gibi yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Sentez tepkimesi aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 3.4. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin bileşiklerinin sentezi

Beşinci aşamada ise sentezlenen 2-(2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-fenilhidrazin karboksamit türevi bileşiklerinin uygun miktarda POCl₃ ile tepkimeleri gerçekleştirilmiştir. Oluşan ürünler saflaştırılmış, yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve LC-MS gibi yöntemlerle aydınlatılmıştır.



Şekil 3.5. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiklerinin sentezi

3.2.1. Hücrelerin çoğaltılması

Bileşiklerin antikanser özelliğinin belirlenmesi amacıyla “insan over kanseri hattı (A2780)” kullanılır. Hücreler öncelikli olarak sıvı azot içerisinde çıkartıldıktan sonra 75 cm²'lik kültür flasklarına ekilir. Ekimi gerçekleştirilen hücreler RPMI-1640 medyumla (içerisine %10 FBS, 100 U/mL penisilin ve 0,1 mg/mL streptomisin ilave edilerek hazırlanan) beslenir. Hücrelerin medyumları haftada iki defa değiştirilir ve bütün basamaklarda hücreler %5 CO₂'li ortamda 37°C sıcaklıkta (Thermo Forma II CO₂ İnkübatör, ABD) inkübe edilir. Flask tabanında konfülent olan hücreler, tripsin-EDTA solüsyonu kullanılarak flasklardan kaldırılır ve %0,4 tripan mavisi ile boyandıktan sonra inverted mikroskop altında sayımı gerçekleştirilir. Hücre canlılık oranı %90 ve üstü olduğu durumda deneysel çalışmalara başlanır. 96 kuyucuklu plakalarda yer alan her bir kuyucuğa 15x10³ hücre gelecek şekilde ekim işlemi yapılır [40].

3.2.2. Test bileşiklerinin hazırlanması ve hücrelerle muamelesi

Test edilecek bileşiklerin öncelikli olarak DMSO içerisinde stok çözeltileri hazırlanır. Hazırlanan her bir stok çözeltiden daha sonra deneysel çalışmalarda kullanılacak olan 1, 5, 25, 50 ve 100 µM'lık derişimler hücre ortamı içerisinde hazırlanır. Bütün çözeltiler deneysel süreç boyunca +4 °C sıcaklıkta muhafaza edilir.

Bileşiklerin hazırlanan derişimleri ve aynı miktarda çözücü (DMSO) hücre ekimi yapılan kuyucuklara eklenir ve sonrasında plakalar 24 saat süreyle %5 CO₂'li inkübatörde 37 °C sıcaklıkta inkübe edilir. İnkübasyon sonunda uygulanan bileşiklerin ve çözücünün hücre canlılığına olan muhtemel etkileri 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-difeniltetrazoliumbromid (MTT) yöntemi ile belirlenir.

3.2.3. MTT yöntemi (Hücre sitotoksitesinin belirlenmesi)

Test bileşiklerinin sitotoksik etkisi, sitotoksitesinin değerlendirilmesinde oldukça yaygın kullanılan ve bir enzimatik yöntem olan MTT yöntemi kullanılarak ortaya konulur. Bu yöntem MTT bileşiğinin tetrazolium halkasını parçalayabilmesi özelliğine dayanır. MTT canlı hücrelere absorbe olur ve reaksiyon mitokondriyal süksinat dehidrogenaz tarafından katalize edilerek mavi-mor renkli, suda çözünmeyen formazana indirgenir [41,42]. Bu

reaksiyon yalnızca aktif mitokondrinin bulunduğu hücrelerde gerçekleşir. Bu da hücre canlılığının bir belirteci olarak kabul edilir ve oluşan renk spektrofotometrik olarak ölçülerek yaşayan hücre sayısı ile ilişkilendirilir.

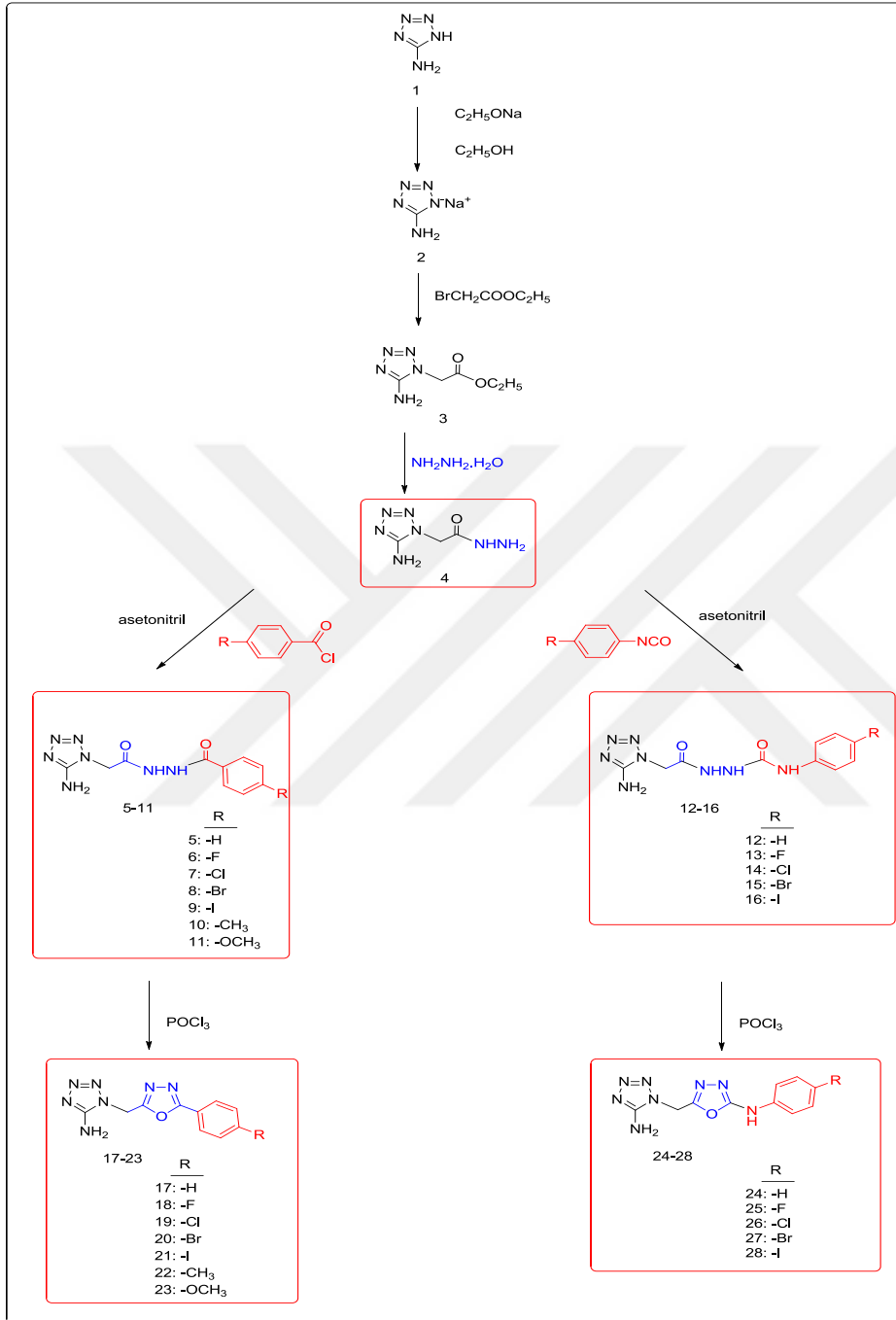
Bileşiklerin uygulaması sonrası hücrelerdeki canlılık düzeylerinin analizi için 0,5 mg/mL derişimde MTT çözeltisi steril fosfat tamponu içerisinde hazırlanır. Madde uygulaması ardından gerçekleştirilen 24 saatlik inkübasyondan sonra plakalarda yer alan her bir kuyucukda ki ortam uzaklaştırılır ve her bir kuyucuğa hazırlanan MTT çözeltisinden 100 µL ilave edilerek 3 saat süresince CO₂'li inkübatörde inkübasyona bırakılır. Bu süre sonunda kuyucuklardaki MTT çözeltisi kuyucuklardan uzaklaştırılarak her bir kuyucuğa 50 µL DMSO ilave edilir ve kuyucuktaki hücrelerin optik densisiteyi ELISA plaka okuyucuda (Thermo Multiskan Go, ABD) 570 nm dalga boyunda okunur [43]. Kontrol kuyucukları (sadece medyum bulunan kuyucuklar) okutulur, elde edilen absorbans değerlerinin ortalaması alınır ve bu değer %100 canlı hücre olarak kabul edilir. Çözücü (DMSO) ve bileşiklerin uygulandığı kuyucuklardan elde edilen absorbans değerleri, kontrol absorbans değerine oranlanır ve yüzde canlılık değerleri hesaplanır [44,45]. Bu deneyler farklı günlerde, birbirinden bağımsız olarak 10 kez tekrarlanır.

3.2.4. İstatistiksel Analiz

MTT analizlerinde elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 20 (for Windows) paket programı kullanılarak gerçekleştirilir. Tüm veriler ortalama ± standart hata (Ort±SH) olarak ifade edilir. Grupların normal dağılıma uygunluğu ShapiroWilk testi ile değerlendirilir. Varyansların homojenliği Levene'nin yöntemi kullanılarak ölçülür. Gruplar tek yönlü varyans analizi ile karşılaştırılır. Homojen olmayan varyanslar nedeniyle, çoklu karşılaştırmalar için Tamhane T2 testi kullanılır. P <0.05 anlamlı kabul edilir.



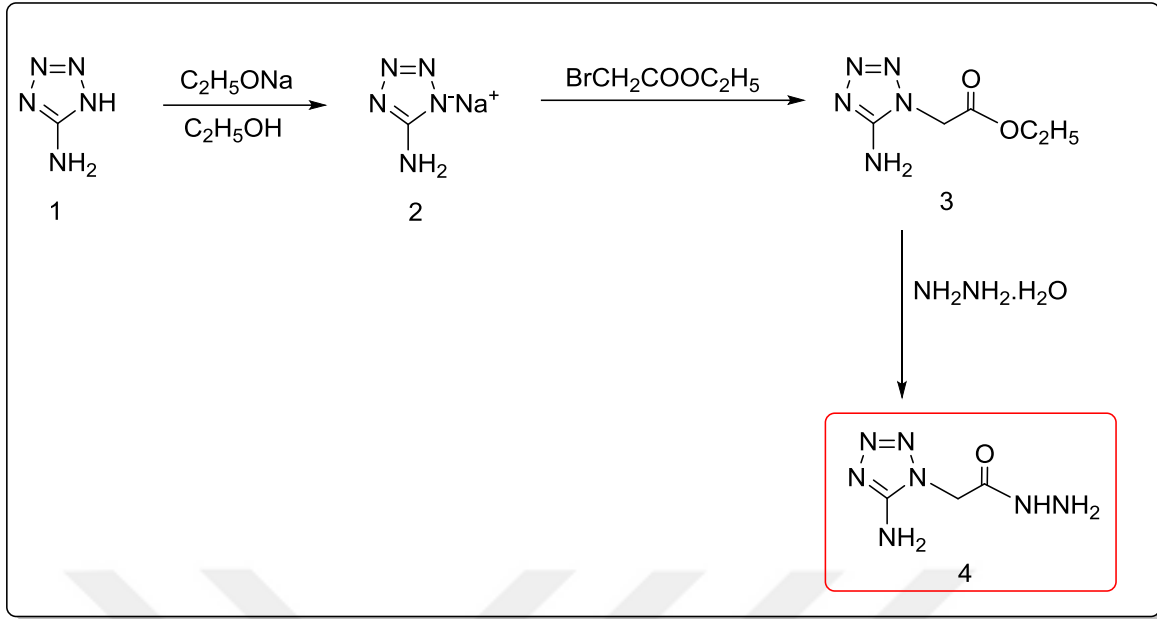
4. DENEYSEL KISIM



Şekil 4.1. Sentezlenen bileşiklerin genel sentez yöntemi

4.1. 2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) Bileşiğinin Sentezi

2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) bileşiğinin sentezi aşağıdaki tepkime denklemlerine göre gerçekleştirilmiştir.



Şekil 4.2. 2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin sentez şeması

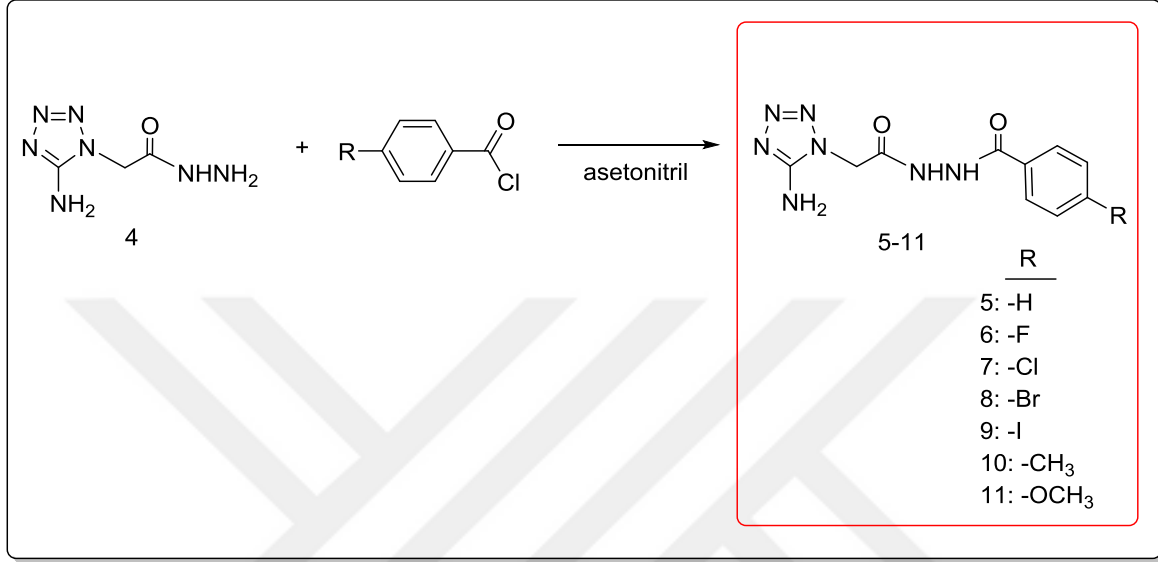
1,15 g (50 mmol) Metalik sodyum (Na) kuru ve temiz bir behere alındı. Üzerine 25 mL susuz etanol eklendi ve oda sıcaklığında sodyumun tamamı çözününceye kadar manyetik karıştırıcı üzerinde karıştırıldı. 30 dakika sonra berrak bir çözelti elde edildi. Çekercocakta 100 mL'lik iki boyunlu tepkime balonuna 4,25 g (50 mmol) 5-aminotetrazol alındı. Üzerine 50 mL susuz etanol eklendi ve 5-aminotetrazol tamamen çözününceye kadar geri soğutucu altında kaynatılarak karıştırıldı. Daha sonra oluşan berrak çözelti üzerine sodyum etoksitin etanoldeki çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla damla damla eklendi ve 2 saat karıştırıldı. Bu işlemten sonra oluşan karışımın üzerine 5,50 mL (50 mmol) etil bromoasetat damla damla eklendi ve tepkime karışımı oda sıcaklığında 4 saat karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime karışımı üzerine 3,00 g (50 mmol) hidrazin hidrat damla damla eklendi ve tepkime karışımı oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra etil alkol döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan katı madde sudan kristallendirilerek saflaştırıldı. Verim %86, En: 187-188 °C, Literatürdeki erime noktası 188-190 °C [46].

4.2. N'-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-4-halobenzohidrazit Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

Türevi

100 mL'lik dibi yuvarlak tepkime balonunda, 1,0 g (6,36 mmol) 2-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)asetohidrazit bileşiği 30 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Karışımın üzerine (7,0 mmol)

para süstitüe benzoil klorür türevleri ve 1,05 g (7,63 mmol) K_2CO_3 eklendi. Tepkime karışımı 17 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Karışım süzöldükten sonra önce su sonra dietil eter ile yıkandı. Elde edilen ham ürünler etanolden kristallendirildi. Sentez tepkimesi aşğıda belirtilmiştir.



Şekil 4.3. N' -(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-halobenzohidrazit türevlerinin (5-11) sentez şeması

4.2.1. N' -(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin sentezi

2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve benzoilchlorür (1,0 g, 7 mmol) bileşiği kullanılarak Madde 4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 81; e.n.: (227-232)°C

4.2.2. N' -(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin sentezi

2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-florobenzoilchlorür (1,1 g, 7 mmol) bileşikleri kullanılarak Madde 4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %85 ; e.n.: (238-242)°C

4.2.3. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşığının sentezi

2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-klorobenzoilklorür (1,22 g, 7 mmol) bileşığı kullanılarak Madde 4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %84 ; e.n.: (256-260)°C

4.2.4. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşığının sentezi

2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-bromobenzoilklorür (1,5 g, 7 mmol) bileşığı kullanılarak Madde 4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %79 ; e.n.: (263-264)°C

4.2.5. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) bileşığının sentezi

2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-iyodobenzoilklorür (1,86 g, 7 mmol) bileşığı kullanılarak Madde 4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %63 ; e.n.: (260-265)°C

4.2.6. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) bileşığının sentezi

2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-metilbenzoilklorür (1,07 g, 7 mmol) bileşığı kullanılarak Madde 4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 90 ; e.n.: (199-201)°C

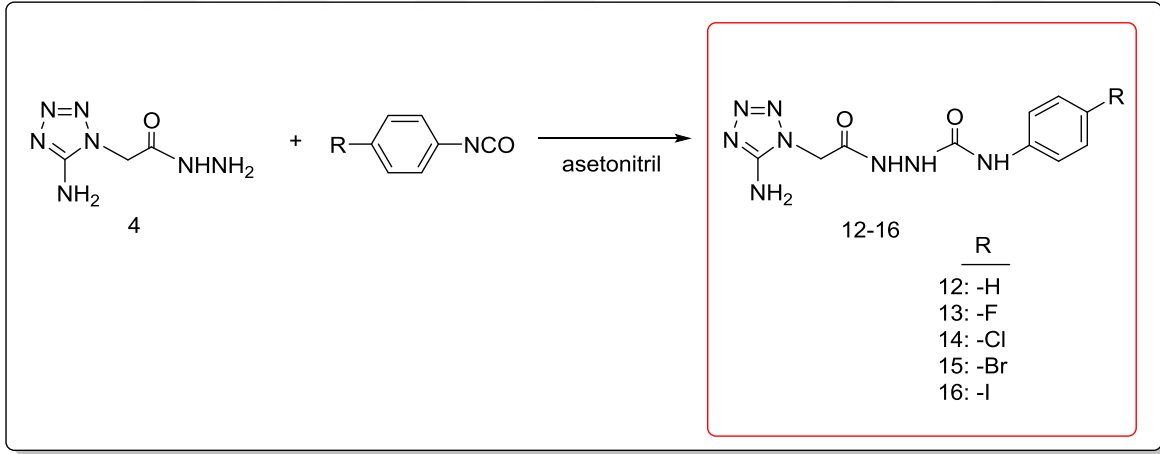
4.2.7. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) bileşiğinin sentezi

2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-metoksibenzoilklorür (1,19 g, 7 mmol) bileşiği kullanılarak Madde 4.2'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 93 ; e.n.: (244-245)°C

4.3. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-fenilhidrazin-1-karboksamit Türevi Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

100 mL'lik dibi yuvarlak tepkime balonunda, (1,0 g, 6,36 mmol) 2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit bileşiği 30 mL asetonitril içerisinde çözüldü. Karışımın üzerine (7,0 mmol) para süstitüe fenilizosiyanat eklendi. Tepkime karışımı 17 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Karışım süzöldükten sonra önce su sonra dietil eter ile yıkandı. Elde edilen ham ürünler DMF-su çözücü çiftinden kristallendirildi. Sentez tepkimesi aşağıda belirtilmiştir.



Şekil 4.4 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-fenilhidrazin-1-karboksamit türevlerinin sentez şeması

4.3.1. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-fenilhidrazin-1-karboksamit (12) bileşiğinin sentezi

2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve fenilizosiyanat (0,8 g, 7 mmol) bileşiği kullanılarak Madde 4.3'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 89 ; e.n.: (237-238)°C

**4.3.2. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-florofenil)hidrazinkarboksamit
(13) bileşğinin sentezi**

2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-florofenilizosiyanat (0,96 g, 7 mmol) bileşğii kullanılarak Madde 4.3'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 81 ; e.n.: (235-236)°C

**4.3.3. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit
(14) bileşğinin sentezi**

2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-klorofenilfenilizosiyanat (1,07 g, 7 mmol) bileşğii kullanılarak Madde 4.3'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 88 ; e.n.: (247-248)°C

**4.3.4. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit
(15) bileşğinin sentezi**

2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-bromofenilizosiyanat (1,37 g, 7 mmol) bileşğii kullanılarak madde 4.3'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 75 ; e.n.: (249-250)°C

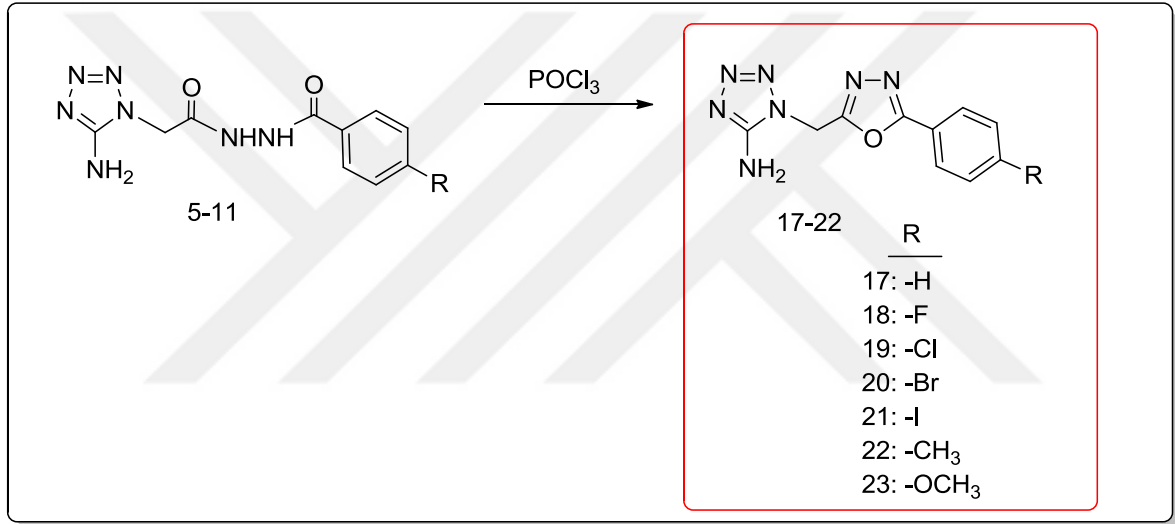
**4.3.5. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit
(16) bileşğinin sentezi**

2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetohidrazit (1,0 g, 6,36 mmol) ve 4-iyodofenilizosiyanat (1,70 g, 7 mmol) bileşğii kullanılarak madde 4.3'de verilen genel sentez yöntemine göre sentezlen.

Verim % 71 ; e.n.: (234-235)°C

4.4. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin Türevi Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

N'-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit bileşiği (1 eşdeğer mol) uygun miktarda POCl₃ (12 mL) ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutuldu. Karışım 30 g buz üzerine yavaş yavaş döküldü ve yarım saat karıştırıldı. KOH çözeltisi ile pH'ı 9 a ayarlandı. Karışımın soğuması beklendi. Elde edilen süspansiyon etil asetat (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen açık turuncu katı, heksan-etil asetat çözücü çiftinden kristallendirildi.



Şekil 4.5 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin türevlerinin (17-22) sentez şeması

4.4.1. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin sentezi

N'-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (0,24 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 36 ; e.n.: (175-177)°C

4.4.2. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (18) bileşiğinin sentezi

N'-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (0,26 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 41; e.n.: (209-210)°C

4.4.3. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (19) bileşğinin sentezi

N'-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (0,28 g, 1mmol) ve POCl₃ 12 mL kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 32 ; e.n.: (232-234)°C

4.4.4. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin(20) bileşğinin sentezi

N'-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (0,32 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 35 ; e.n.: (241-243)°C

4.4.5. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (21) bileşğinin sentezi

N'-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodoobenzohidrazit (0,36 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 38; e.n.: (210-211)°C

4.4.6. 1-((5-(*p*-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (22) bileşğinin sentezi

N'-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (0,25 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 84 ; e.n.: (207-209)°C

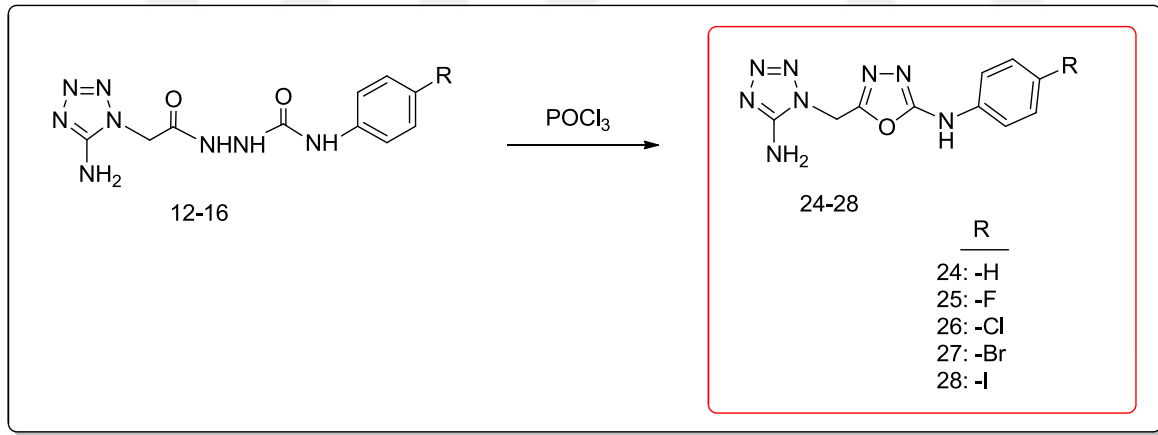
4.4.7. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (23) bileşiminin sentezi

N'-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (0,27 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %91 ; e.n.: (189-190)°C

4.5. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin Türevi Bileşiklerinin Genel Sentez Yöntemi

2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazin karboksamit bileşiği (1 eşdeğer mol) uygun miktarda 12 mL POCl₃ ile 3 saat geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutuldu. Karışım 30 g buz üzerine yavaş yavaş döküldü ve yarım saat karıştırıldı. KOH çözeltisi ile pH'ı 9 a ayarlandı. Karışımın soğuması beklendi. Elde edilen süspansiyon etil asetat (3x30 mL) ile ekstrakte edildi. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, süzüldü ve çözücüsü döner buharlaştırıcı ile uzaklaştırıldı. Elde edilen açık turuncu katı heksan-etil asetat çözücü çiftinden kristallendirildi.



Şekil 4.6 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin türevlerinin sentez şeması

4.5.1. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiminin sentezi

2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazinkarboksamit (0,26 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ alındı. Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 37 ; e.n.: (151-153)°C

4.5.2. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşğinin sentezi

2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (0,27g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ alındı. Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 44 ; e.n.: (223-226)°C

4.5.3. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin(26) bileşğinin sentezi

2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (0,29 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 36 ; e.n.: (231-233)°C

4.5.4. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin(27) bileşğinin sentezi

2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (0,34 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 29 ; e.n.: (246-247)°C

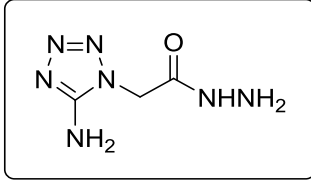
4.5.5. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin(28) bileşğinin sentezi

2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (0,38 g, 1 mmol) ve 12 mL POCl₃ kullanılarak Madde 4.4'te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 33 ; e.n.: (209-210)°C

5. SONUÇLAR

5.1. 2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



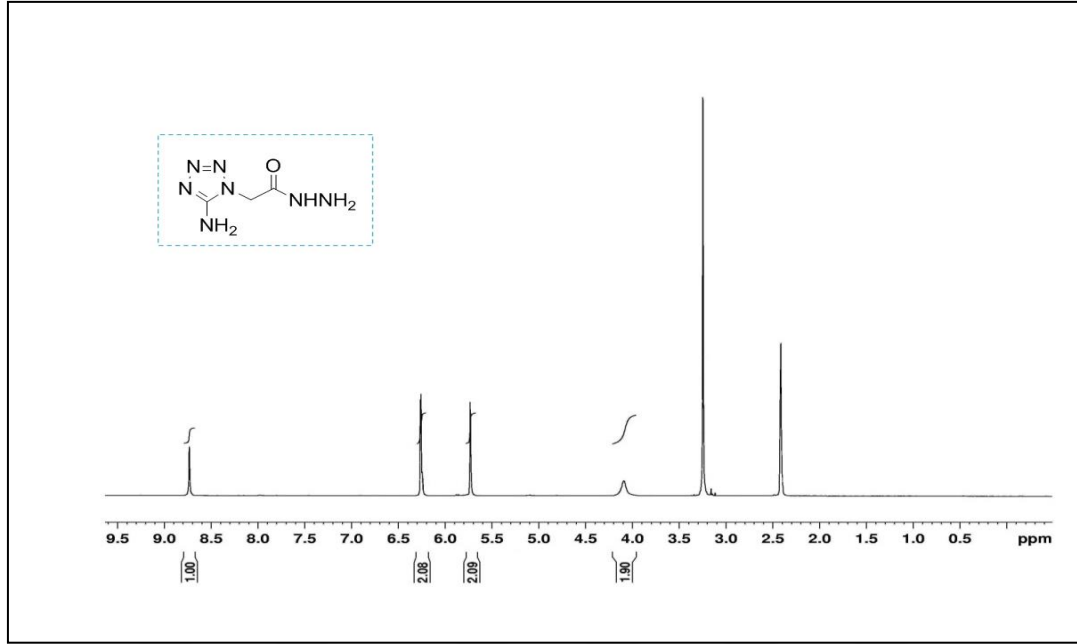
Şekil 5.1. 2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetohidrazit (4) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde; (δ) 8,72 ppm’de birli, 1H (-NH); 6,25 ppm’ de birli, 2H (tetrazol-NH₂); 5,72 ppm’ de birli, 2H (-CH₂); 4,08 ppm’de birli, 2H (-NH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.2.).

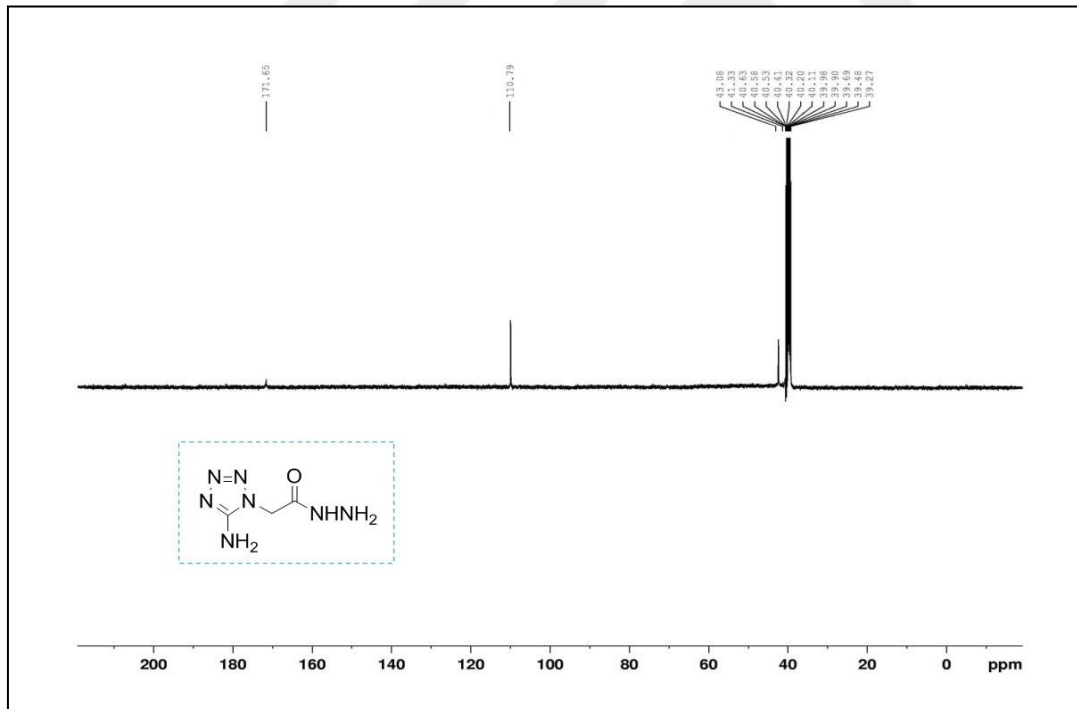
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde; (δ, ppm) 171,6’da karbonil karbonuna ait pik, 110,8’de tetrazol halkasında bulunan karbona ait pik; 43,1’de -CH₂ karbonuna ait pik görülmektedir(Şekil 5.3.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3369 ve 3309 cm⁻¹’de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3146 cm⁻¹’de N-H gerilme bandı; 2982 ve 2883 cm⁻¹’de alifatik C-H gerilme bandı, 1685 cm⁻¹’de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.4.).

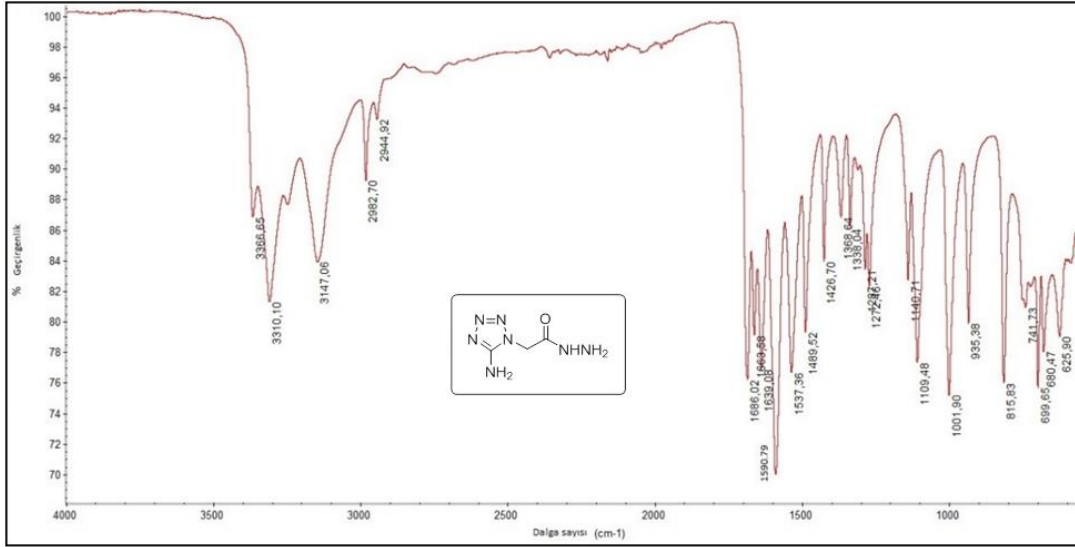
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 158,0791 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 158,0790) (Şekil 5.5.).



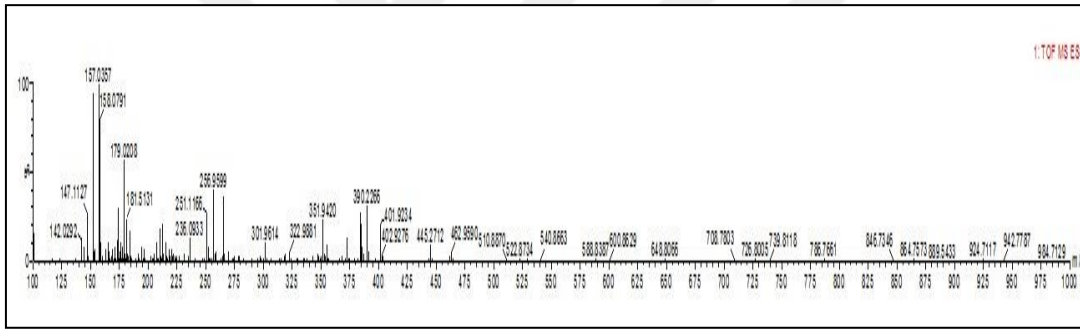
Şekil 5.2. 2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.3. 2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin $^{13}\text{C-APT NMR}$ spektrumu

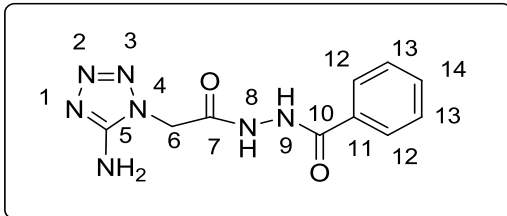


Şekil 5.4. 2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.5. 2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il) asetohidrazit (4) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.2. N'-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



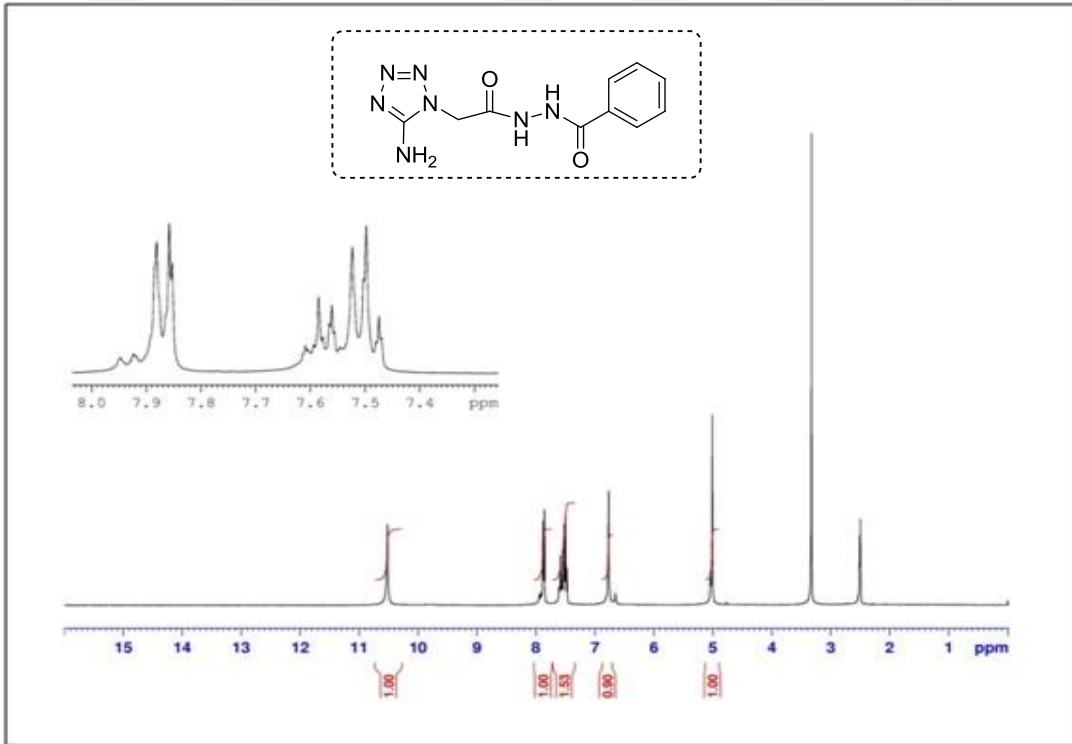
Şekil 5.6. N'-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiği

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,50 ppm'de N(8), N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-NH); 7,40-8,0 ppm' de C(12), C(13), C(14) konumuna bağlı hidrojenler çoklu, 5H (Ar-H) ; 6,80 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.7.).

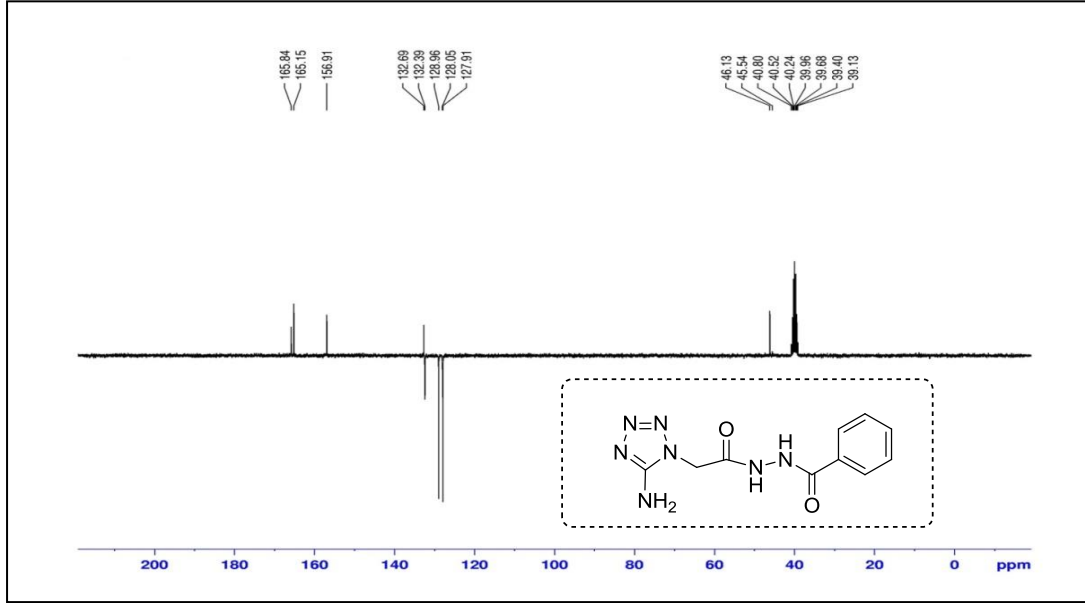
^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 165,8; 165,1; 156,9; 132,6; -CH₂ karbonu 46,1; negatif genlikte (δ , ppm) -CH karbonları 132,3; 128,9; 127,9 görülmektedir (Şekil 5.8.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3547-3417 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3321-3262 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3060 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 1683-1653 cm⁻¹'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.9.).

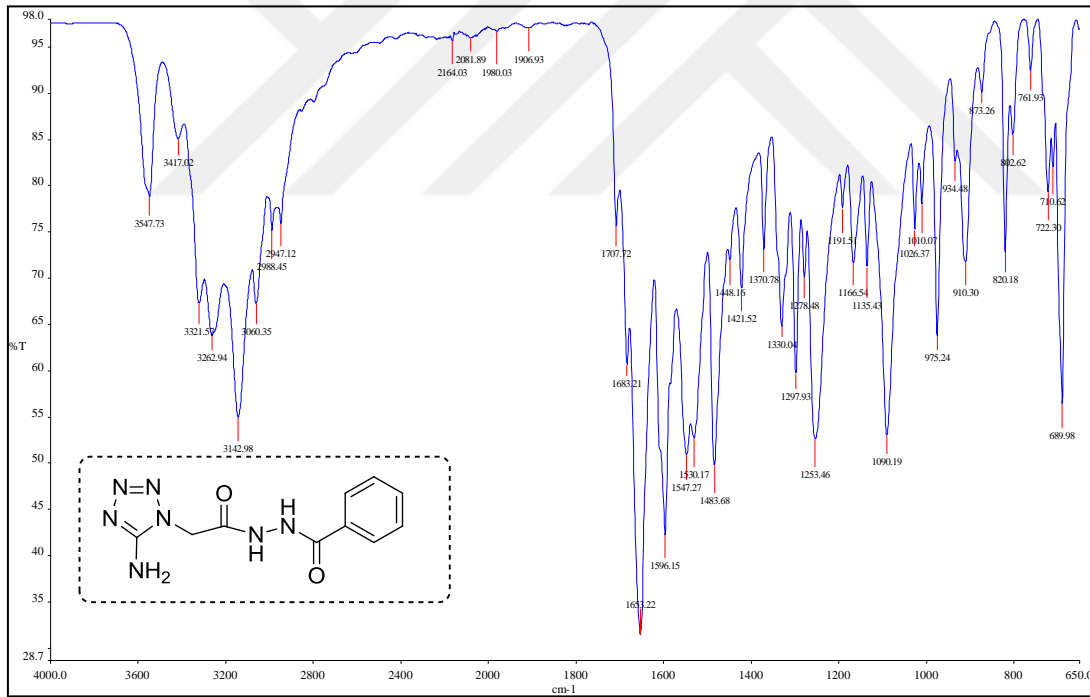
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 262,1053 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 262,1052) (Şekil 5.10.).



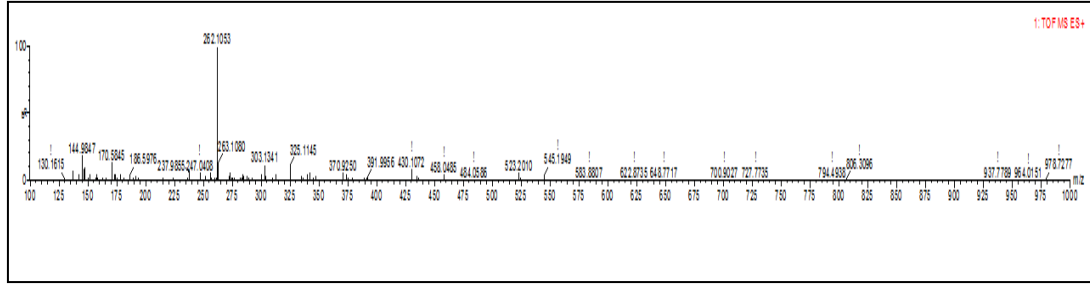
Şekil 5.7. *N*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu



Şekil 5.8. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

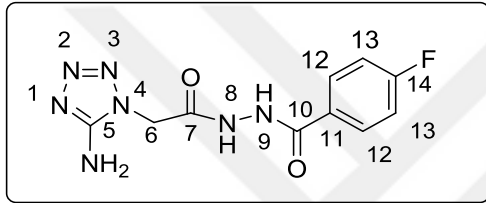


Şekil 5.9. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.10. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)benzohidrazit (5) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.3. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



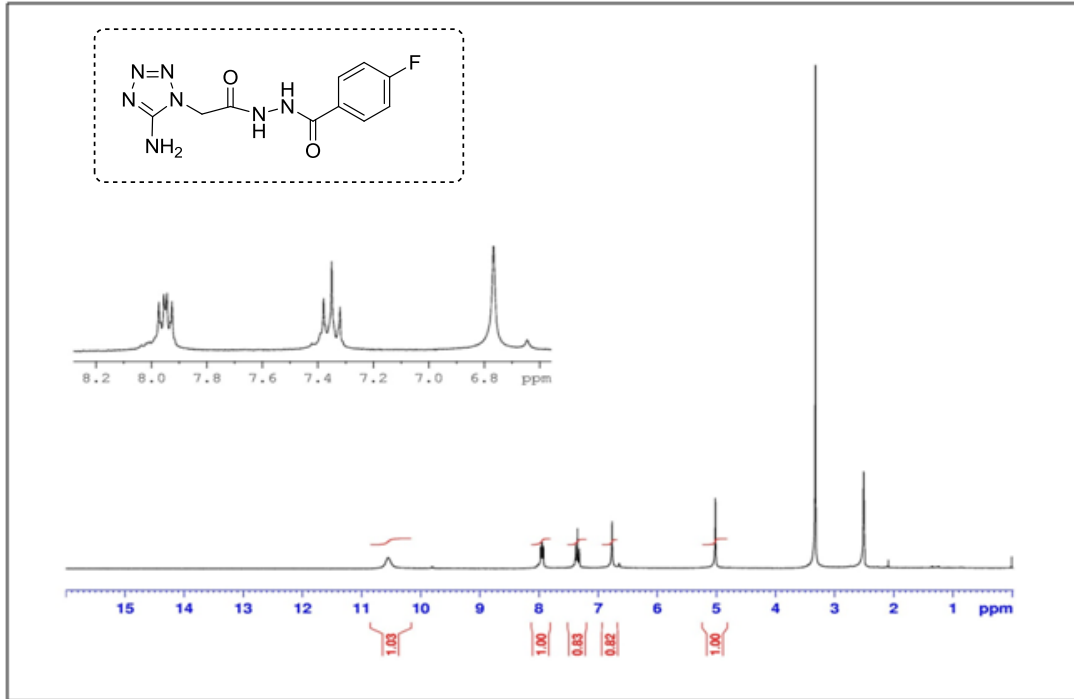
Şekil 5.11. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) Bileşiği

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,50 ppm'de N(8), N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-NH); 7,30-8,10 ppm'de C(12), C(13) konumuna bağlı hidrojenler çoklu, 4H (Ar-H); 6,80 ppm'de N-H hidrojenleri birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.12).

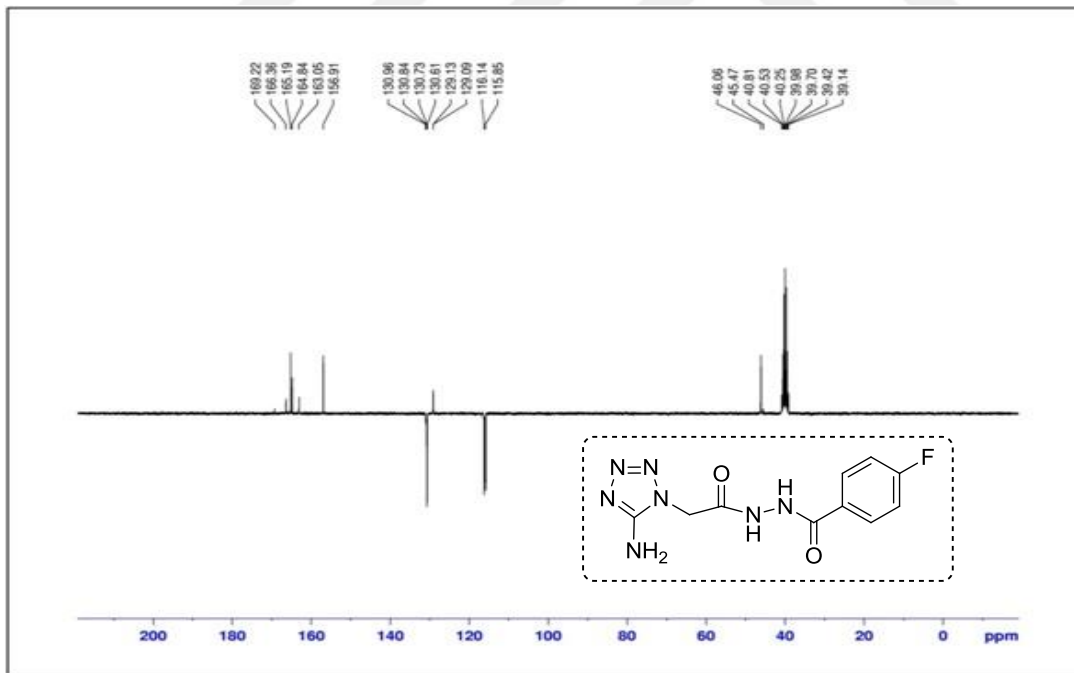
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 166,3-163,0 ($J_{C14-F} = 248$ Hz), 165,1; 164,8; 156,9; 129,1-129,1 ($J_{C12-F} = 3$ Hz); 116,1-115,8 ($J_{C13-F} = 22$ Hz); -CH₂ karbonu 46,06; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 130,7; 130,6; 116,1; 115,8 görülmektedir (Şekil 5.13).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3314 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3142 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3038 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 1603 cm⁻¹'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.14.).

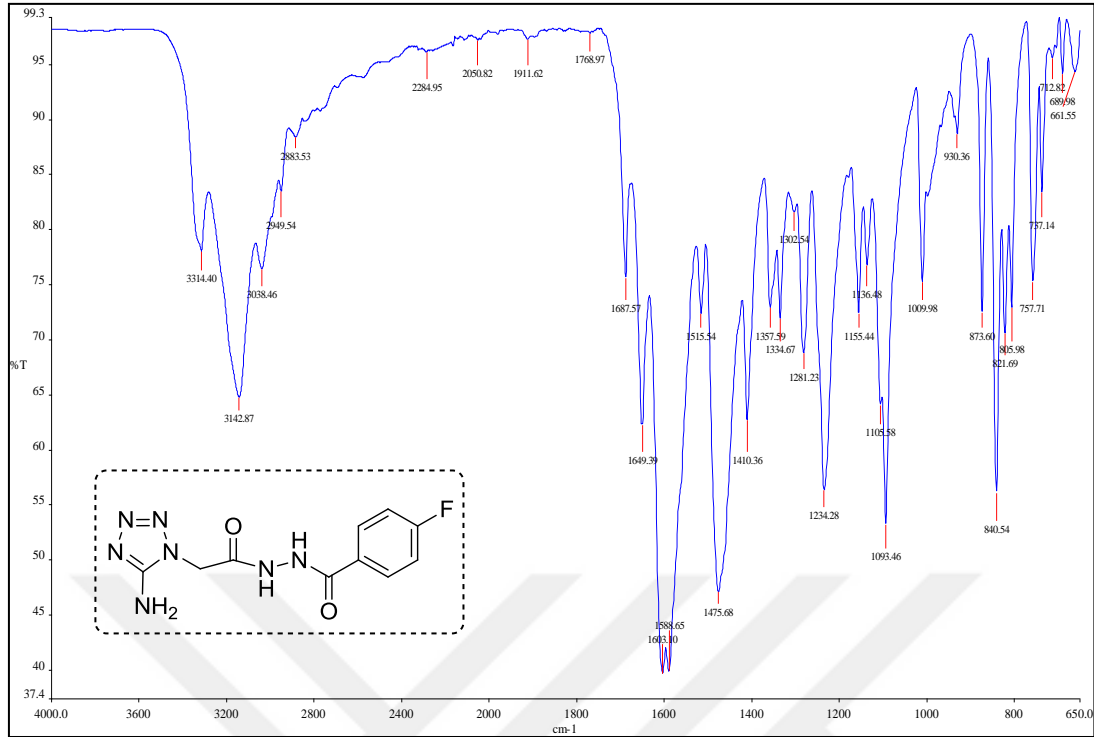
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 278,0816 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 279,0880) (Şekil 5.15).



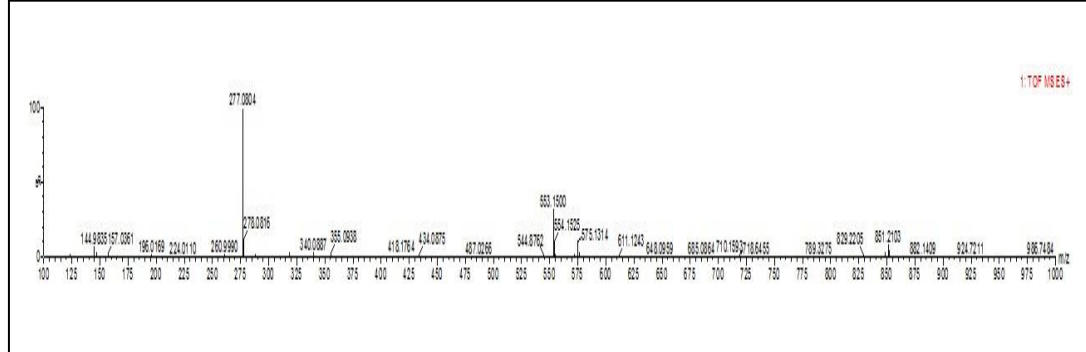
Şekil 5.12. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.13. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

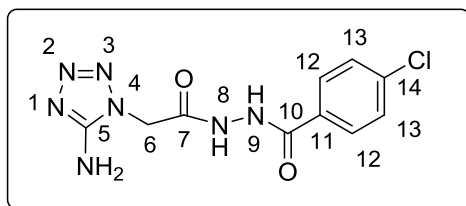


Şekil 5.14. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.15. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-florobenzohidrazit (6) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.4. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



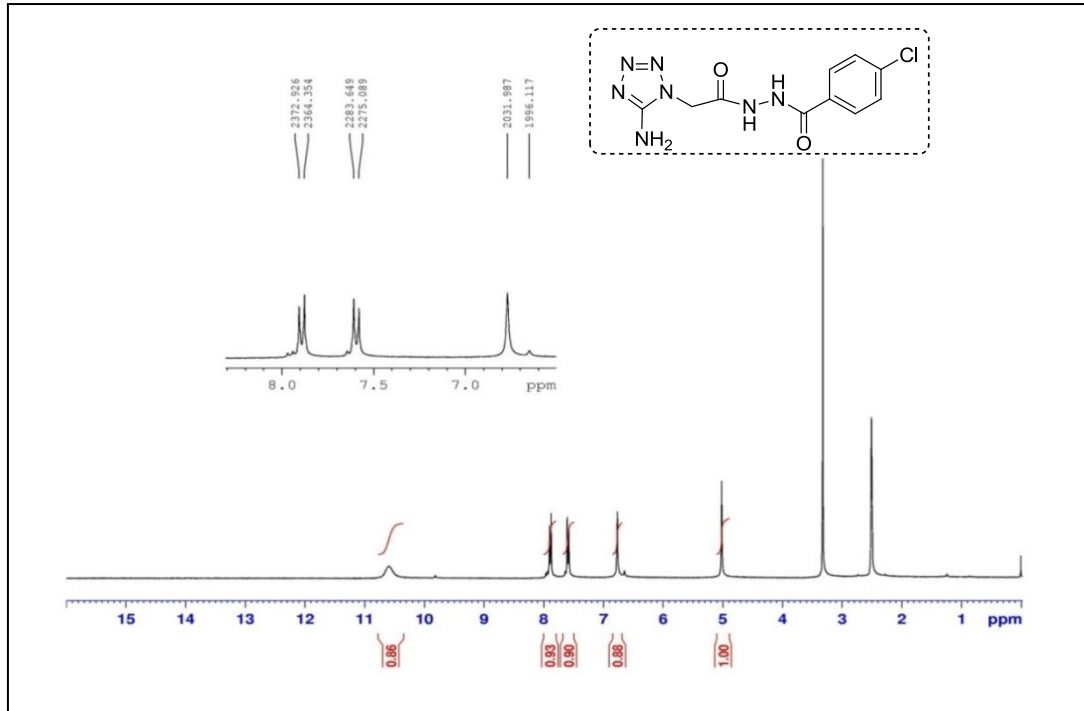
Şekil 5.16. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiği

Bileşiğin DMSO-*d*6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,50 ppm'de N(8), N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-NH); 7,90 ppm'de C(12) konumuna hidrojenler bağlı ikili ($J=8,5$ Hz), 2H (Ar-H) ; 7,50 ppm'de C(13) konumuna bağlı hidrojenler ikili ($J=8,5$ Hz), 2H (Ar-H) ; 6,80 ppm' de N-H hidrojenleri birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.17.).

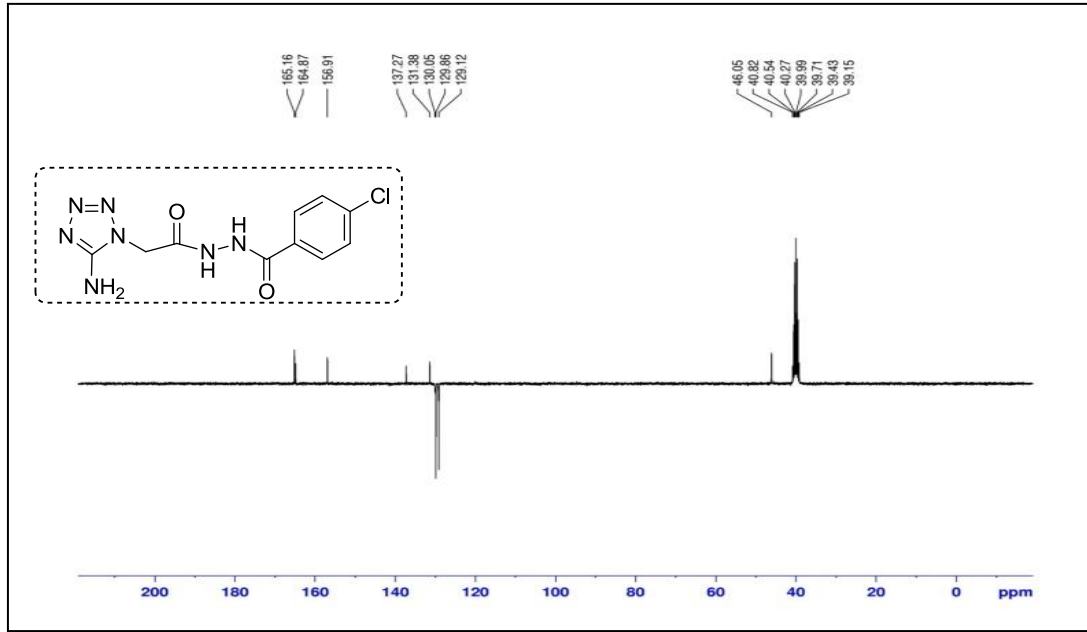
^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 165,1; 164,8; 156,9; 137,2; 131,3; -CH₂ karbonu 46,0; negatif genlikte (δ , ppm) -CH karbonları 130,05; 129,8; 129,1 görülmektedir (Şekil 5.18.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3507 cm^{-1} 'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3095 cm^{-1} 'de N-H gerilme bandı; 3050 cm^{-1} 'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2940-2885 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı; 1675 cm^{-1} ' de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.19.).

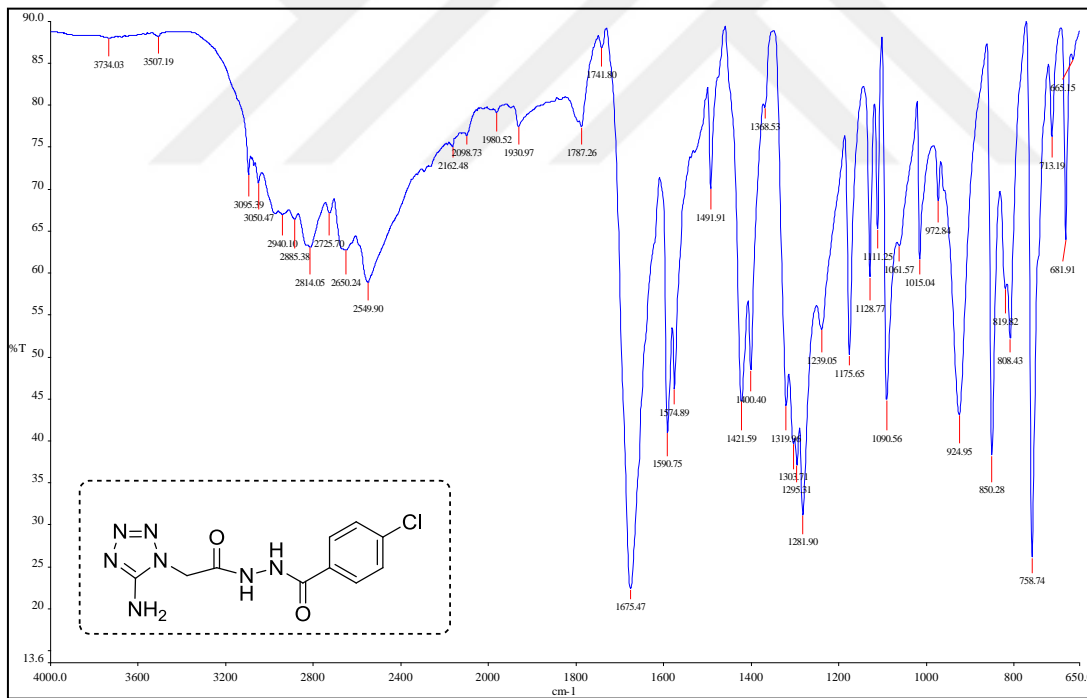
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 296,0650 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 296,0663) (Şekil 5.20.).



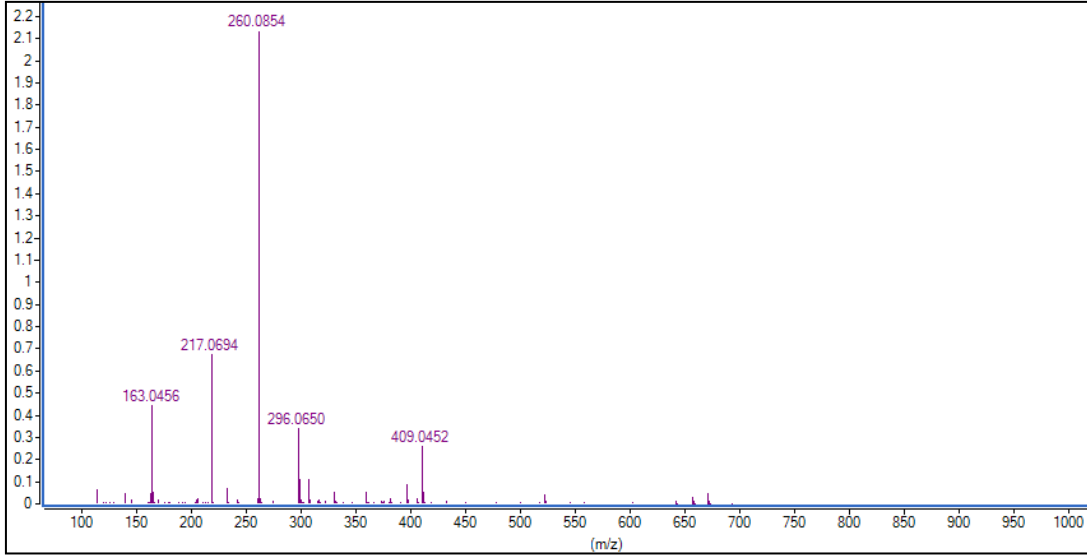
Şekil 5.17. *N'*-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiğinin ^1H - NMR spektrumu



Şekil 5.18. *N'*-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-yl)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

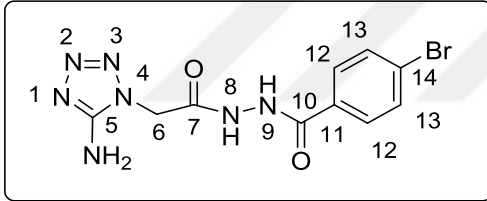


Şekil 5.19. *N'*-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-yl)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.20. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-klorobenzohidrazit (7) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.5. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Şekil 5.21. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşiğinin yapısı

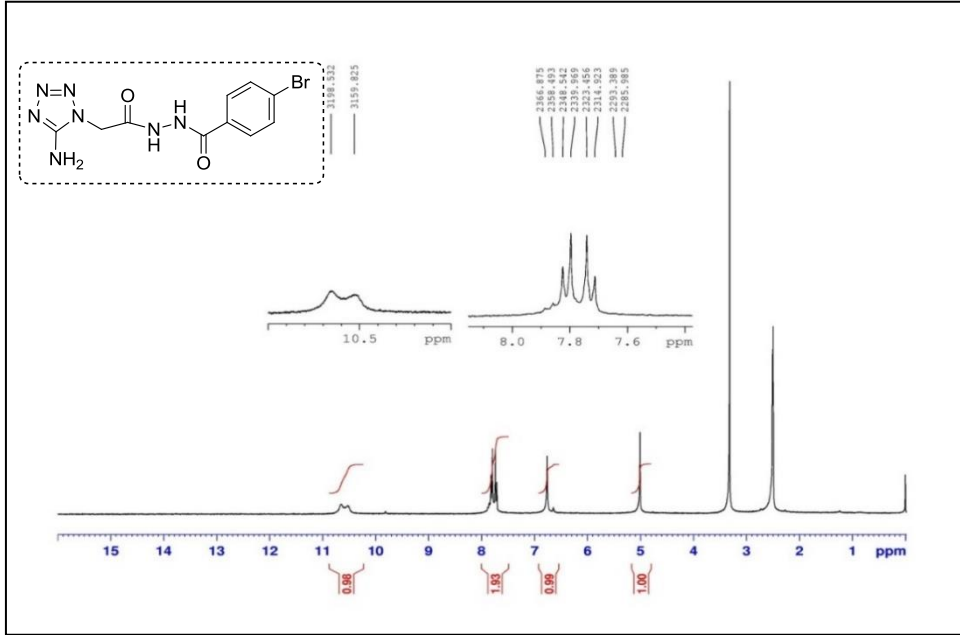
Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,50 ppm'de N(8), N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 7,90 ppm'de C(12) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=8,5 Hz), 2H (Ar-H); 7,70 ppm'de C(13) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=8,6 Hz), 2H (Ar-H); 6,80 ppm'de N-H hidrojenleri birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.22.).

¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri 165,1; 165,0; 156,9; 132,0; 131,7; 130,2; 126,2 ve 46,0 ppm'de görülmektedir (Şekil 5.23.).

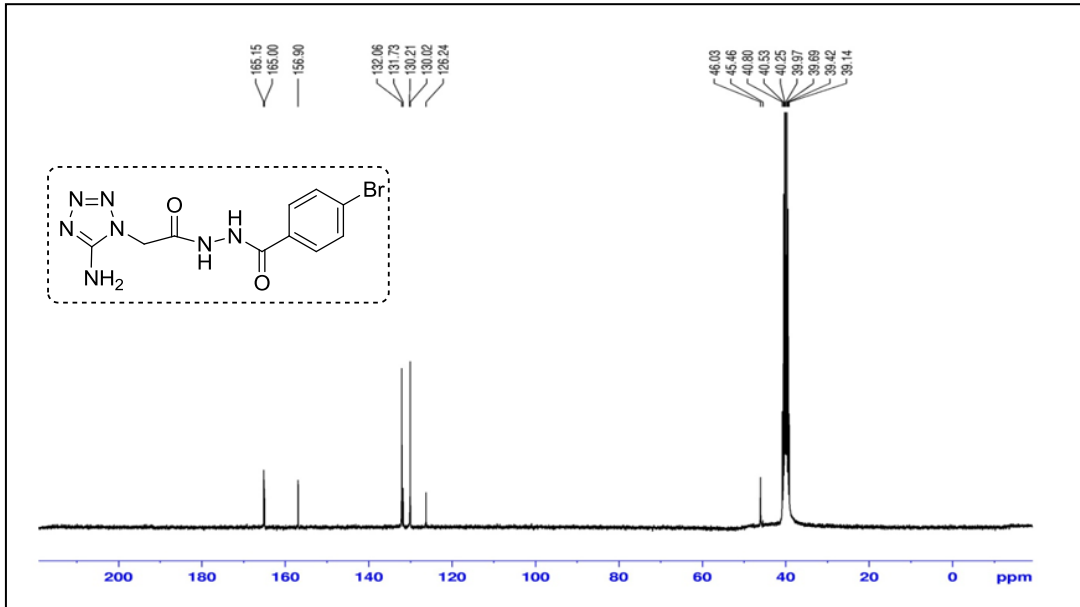
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3336 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3151 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3040 cm⁻¹'de

aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2950 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı; 1600 cm^{-1} 'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.24.).

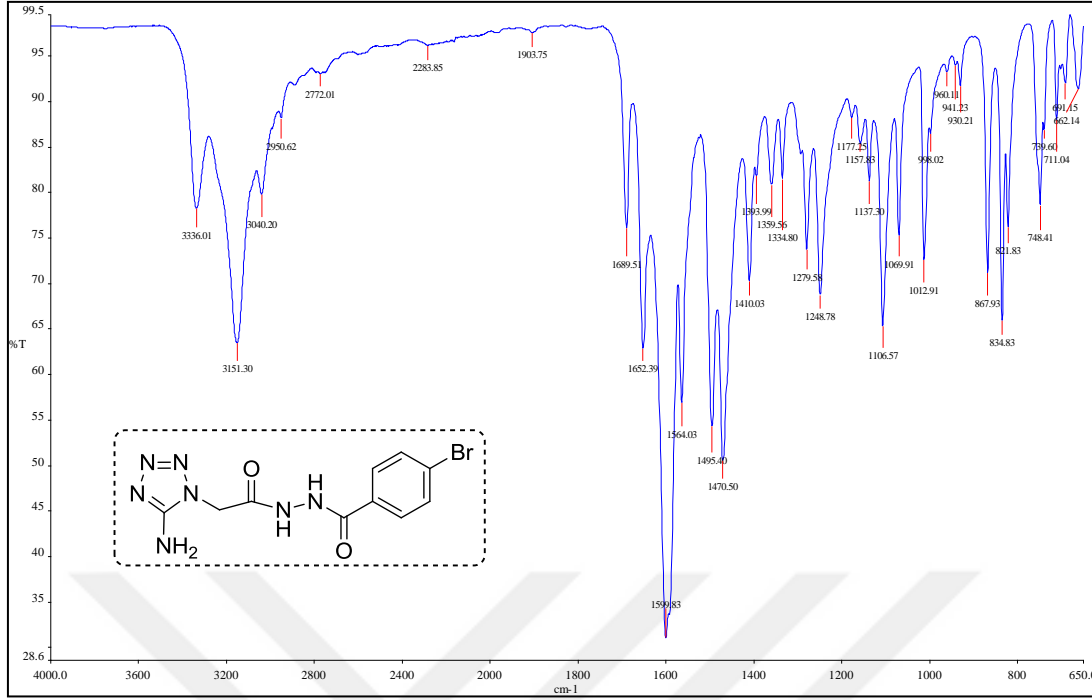
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[M+H]^+$) 340,0159 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 340,0158) (Şekil 5.25.).



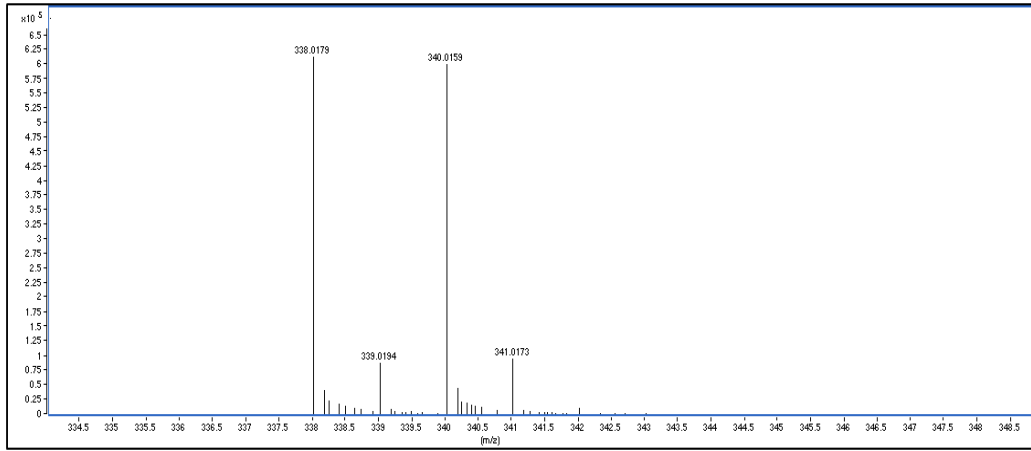
Şekil 5.22. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşiğinin ^1H - NMR spektrumu



Şekil 5.23. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu

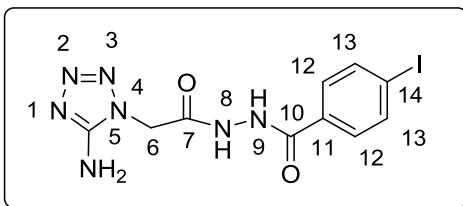


Şekil 5.24. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.25. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)-4-bromobenzohidrazit (8) bileşiğinin MS spektrumu

5.6. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



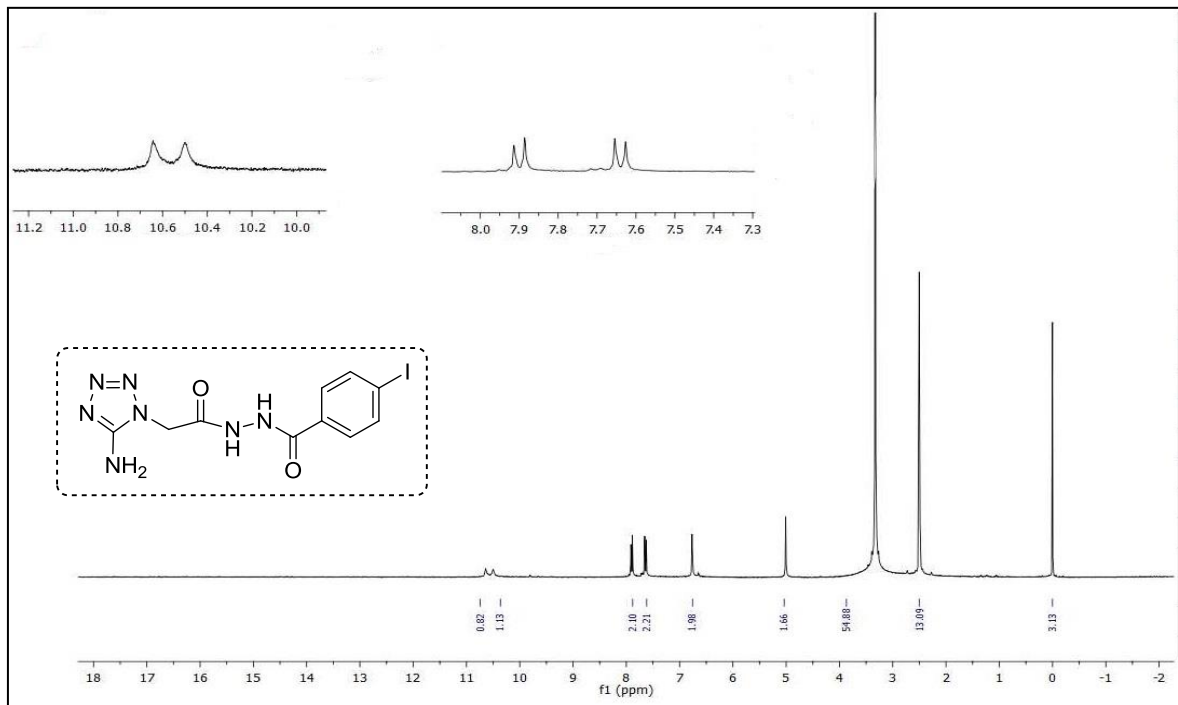
Şekil 5.26. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*6 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,50 ppm'de N(8), N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-NH); 7,60 ppm'de C(12) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=7,90 Hz), 2H (Ar-H) ; 7,90 ppm'de C(13) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=7,64 Hz), 2H (Ar-H); 6,70 ppm' de birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.27.).

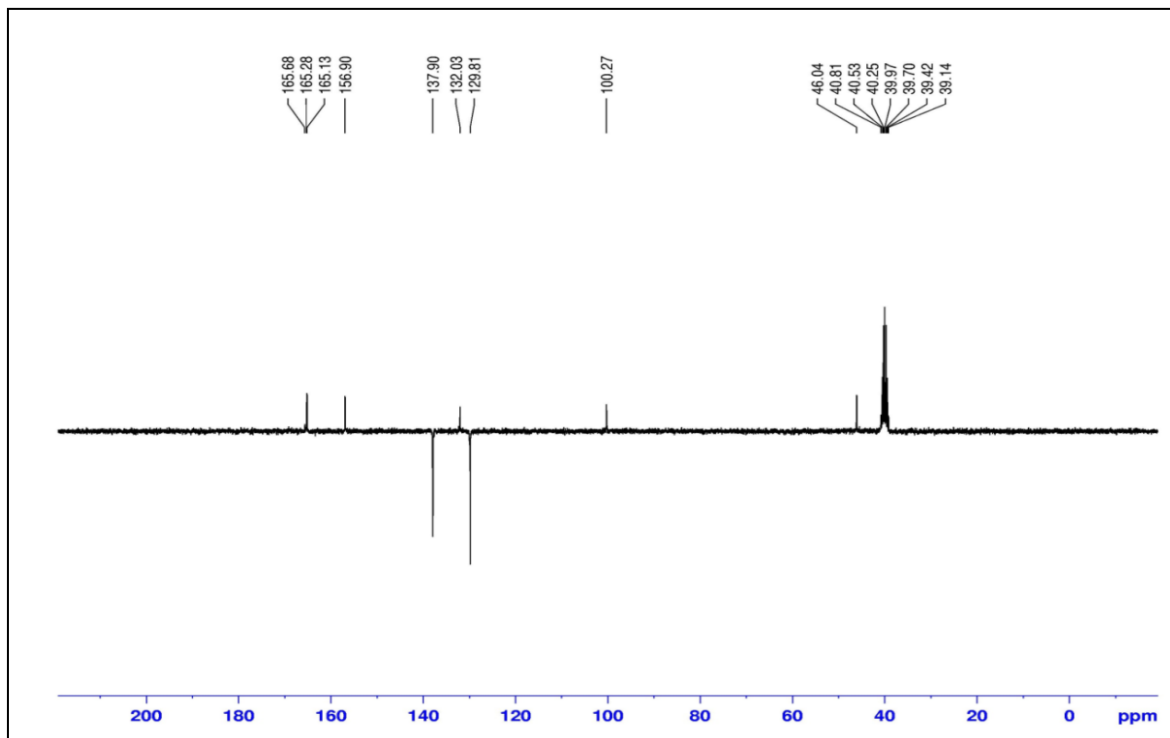
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 165,6; 165,2; 165,1; 156,9; 132,0; -CH₂ karbonu 46,0; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 137,9; 129,8 görülmektedir (Şekil 5.28.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3329 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3141 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3042 cm⁻¹' de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2953 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1651 cm⁻¹'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.29.).

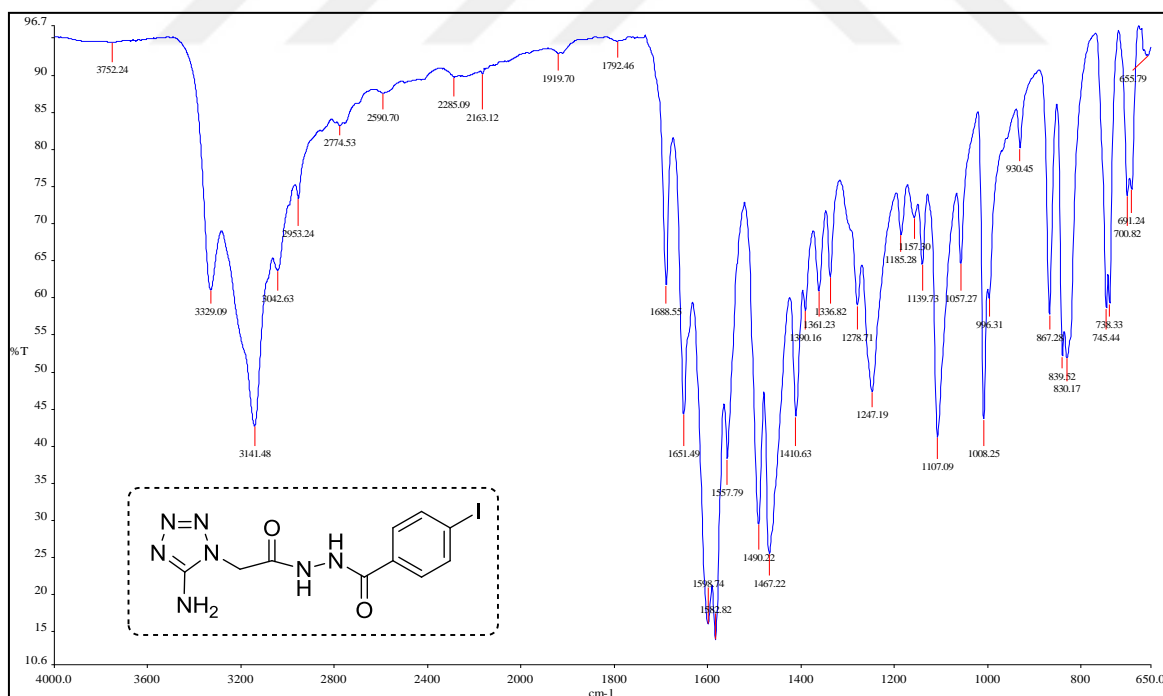
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 388,0009 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 388,0019) (Şekil 5.30.).



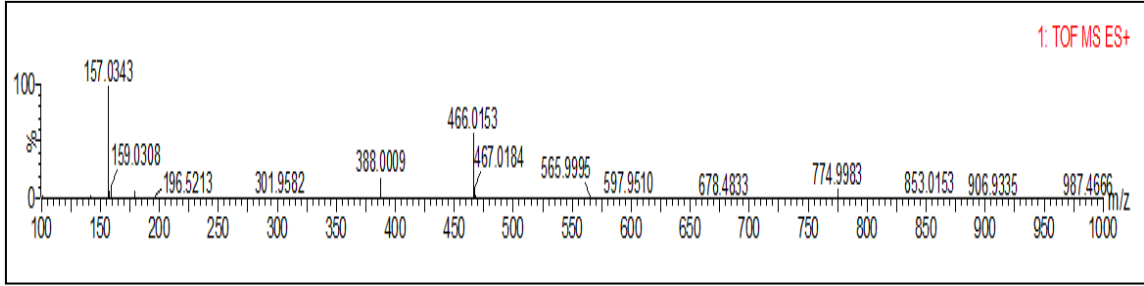
Şekil 5.27. N'-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu



Şekil 5.28. *N*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

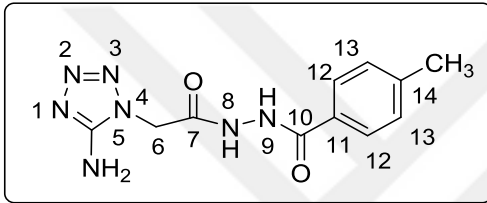


Şekil 5.29. *N*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.30. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-iyodobenzohidrazit (9) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.7. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



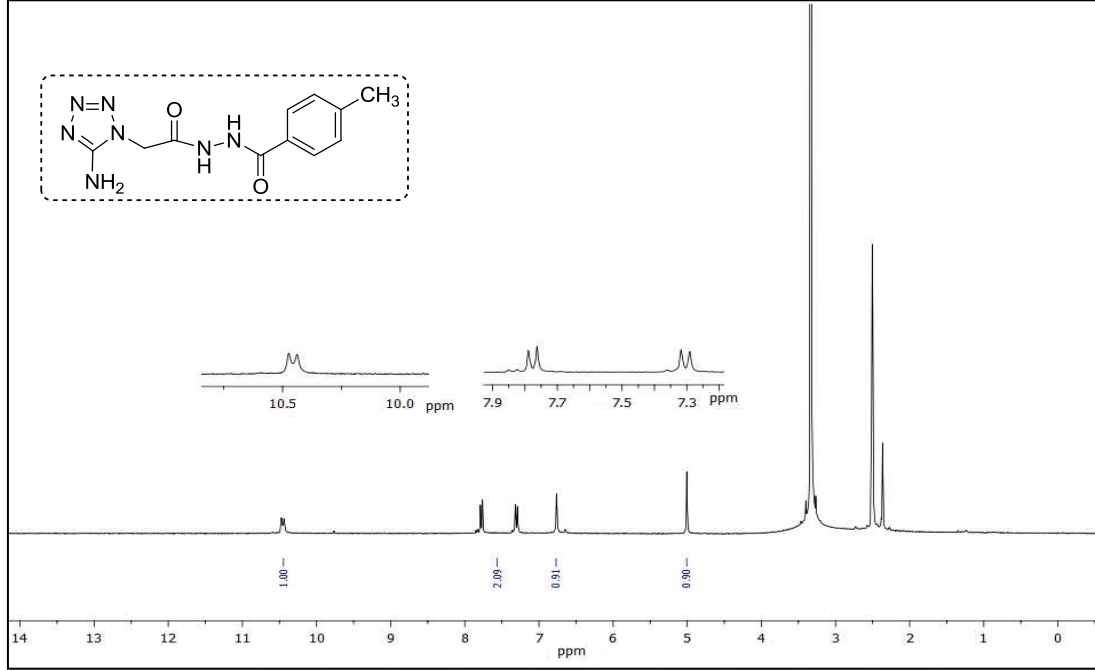
Şekil 5.31. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*6 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,5 ppm'de N(8), N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-NH); 7,3 ppm'de C(12) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=7,77 Hz), 2H (Ar-H); 7,8 ppm'de C(13) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=7,30 Hz); 6,5 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.32.).

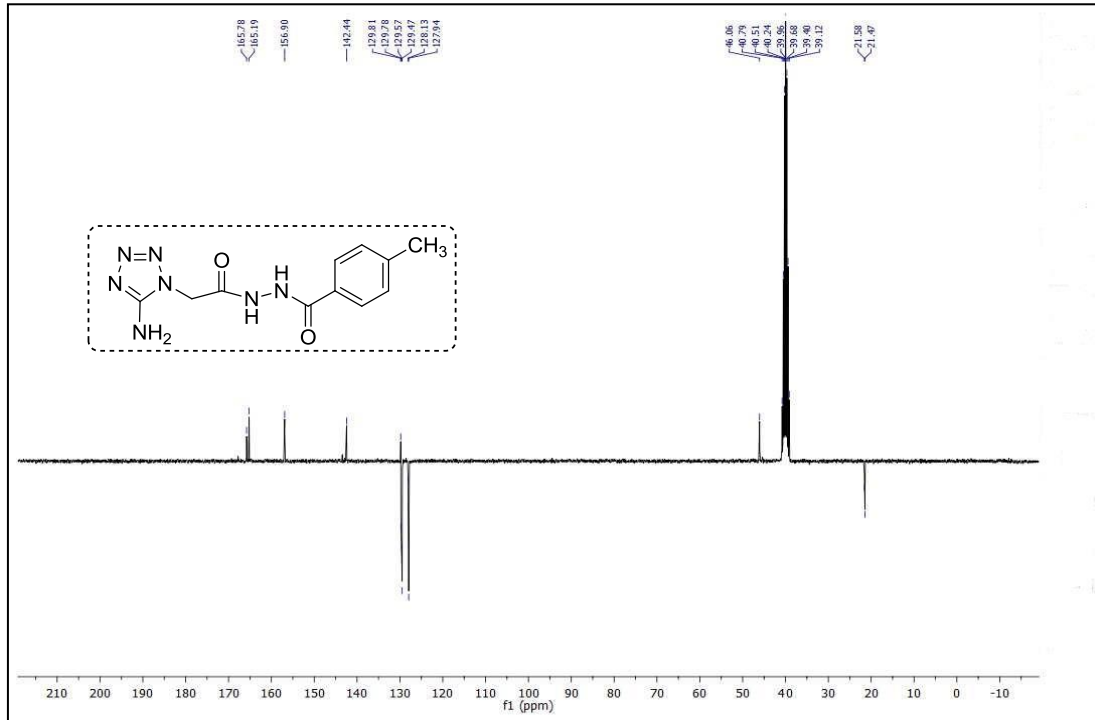
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 165,78; 165,19; 156,90; 142,44; 129,81; -CH₂ karbonu 46,06; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 129,47; 128,13; 127,94; -CH₃ karbonu 21,47 görülmektedir (Şekil 5.33.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3334 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3149 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3040 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2953 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1651 cm⁻¹'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.34.).

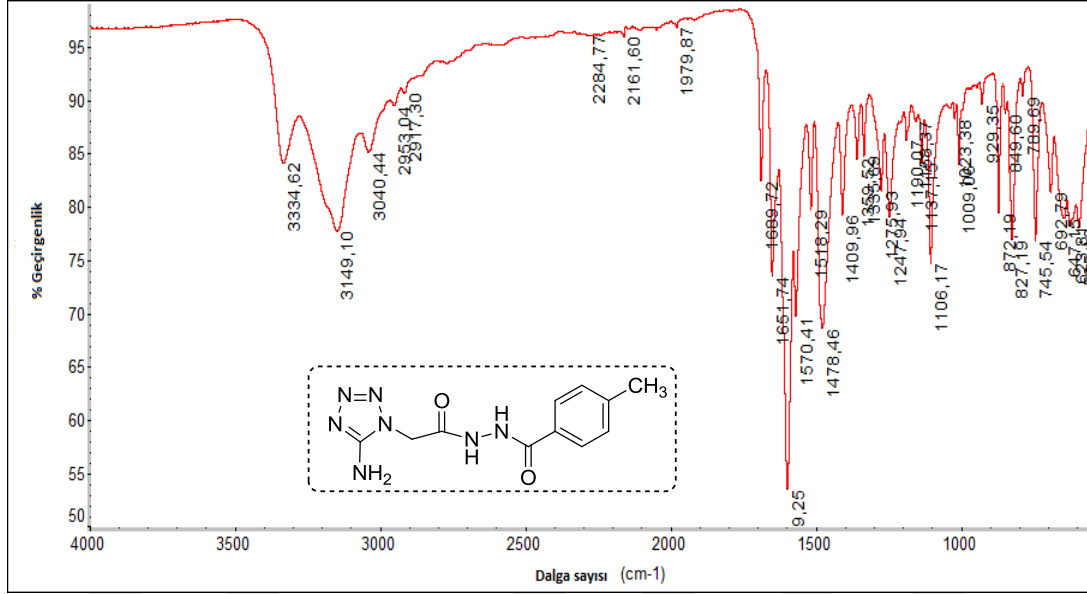
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[M+H]^+$) 276,1217 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 276,1209) (Şekil 5.35.).



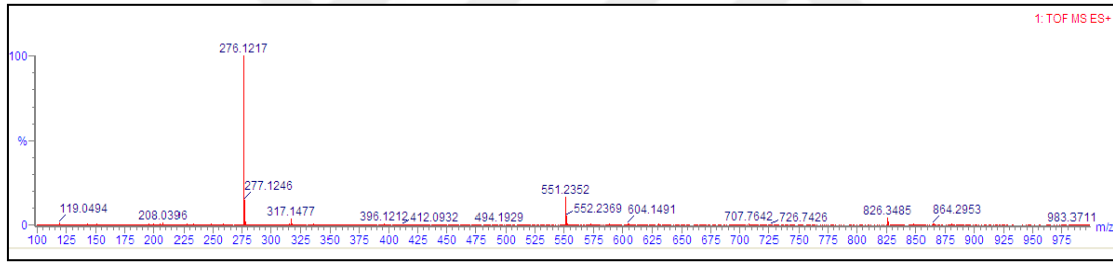
Şekil 5.32. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.33. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) bileşiğinin $^{13}\text{C-APT}$ NMR spektrumu

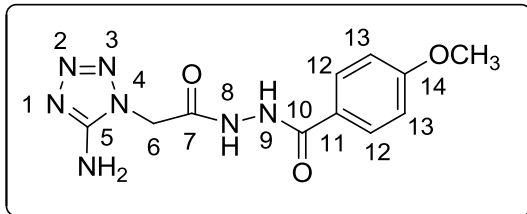


Şekil 5.34. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.35. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metilbenzohidrazit (10) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.8. *N'*-(2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Şekil 5.36. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) bileşiğinin yapısı

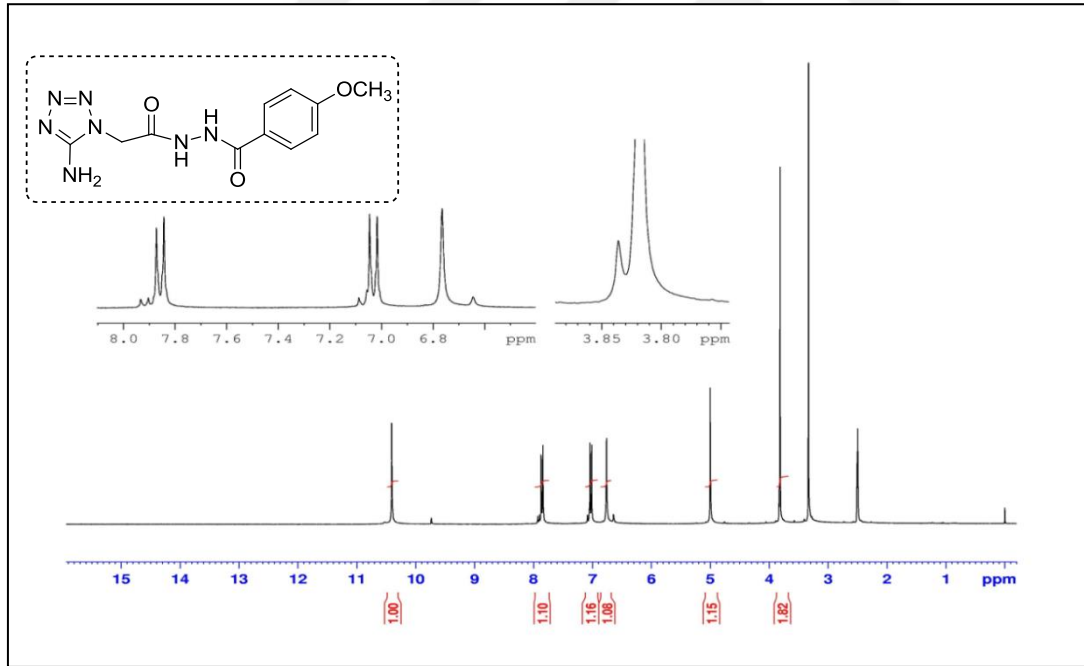
Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,40 ppm'de N(8), N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-NH); 7,00 ppm'de C(12) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=8,8 Hz), 2H (Ar-H) ; 7,90 ppm'de C(13) konumuna

bağlı hidrojenler ikili ($J=8.8$ Hz); 6,80 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) ; gözlenmiştir (Şekil 5.37.).

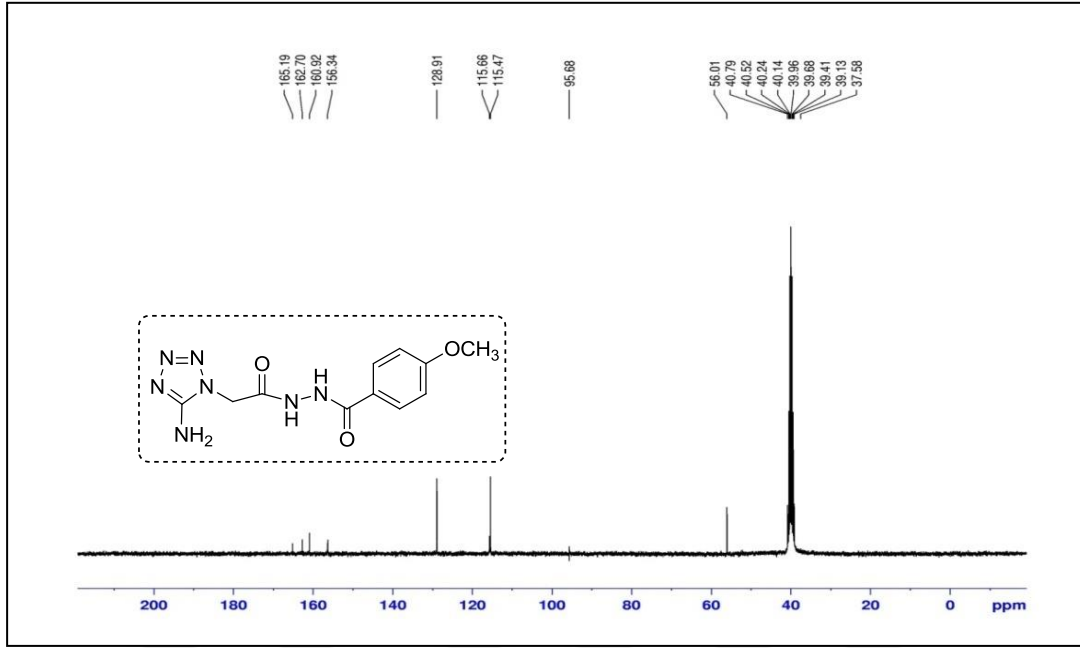
¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) 165,2; 162,7; 160,9; 156,3; 128,9; 115,6; 115,4; 95,6; 56,0 ve 40,7 ppm'de görülmektedir (Şekil 5.38.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3337 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3177 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3042 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2843 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1653 cm⁻¹'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.39.).

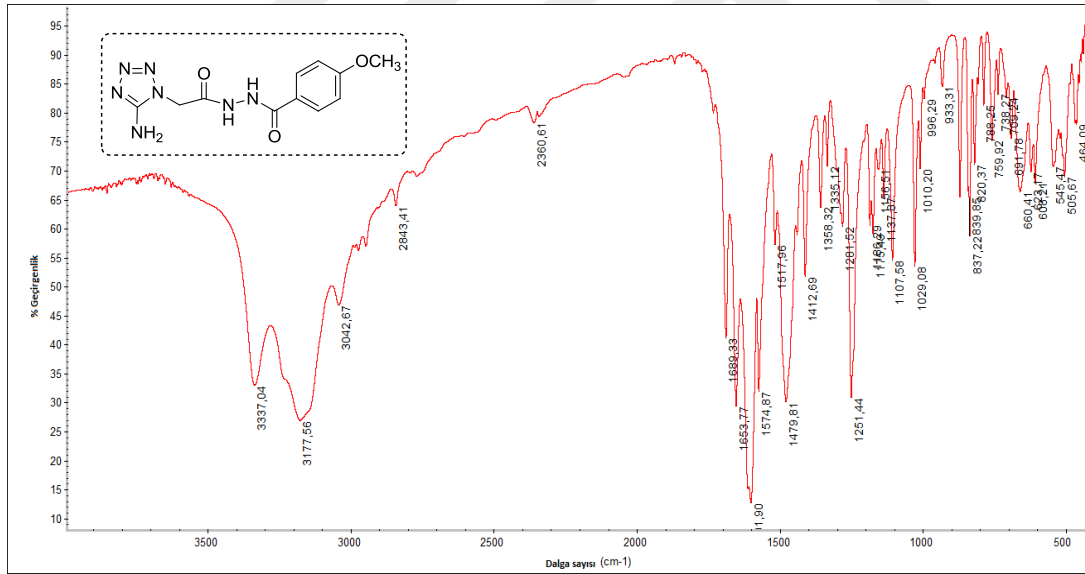
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[M+H]^+$) 292,1145 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 292,1158) (Şekil 5.40.).



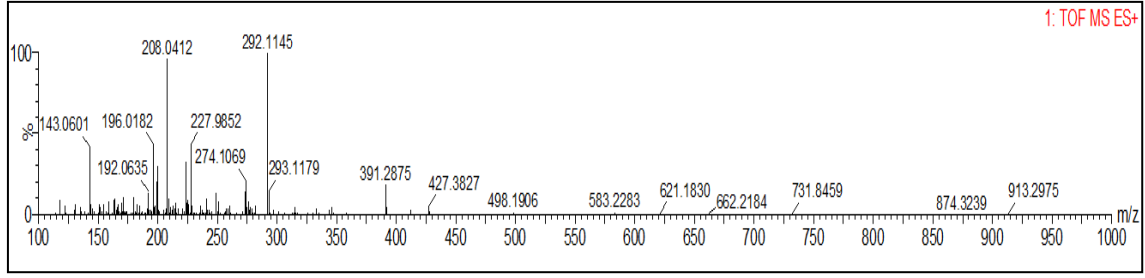
Şekil 5.37. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu (11)



Şekil 5.38. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (11)

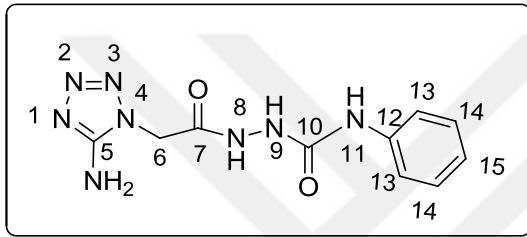


Şekil 5.39. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.40. *N'*-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-4-metoksibenzohidrazit (11) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.9. 2-(2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-fenilhidrazinkarboksamit (12) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



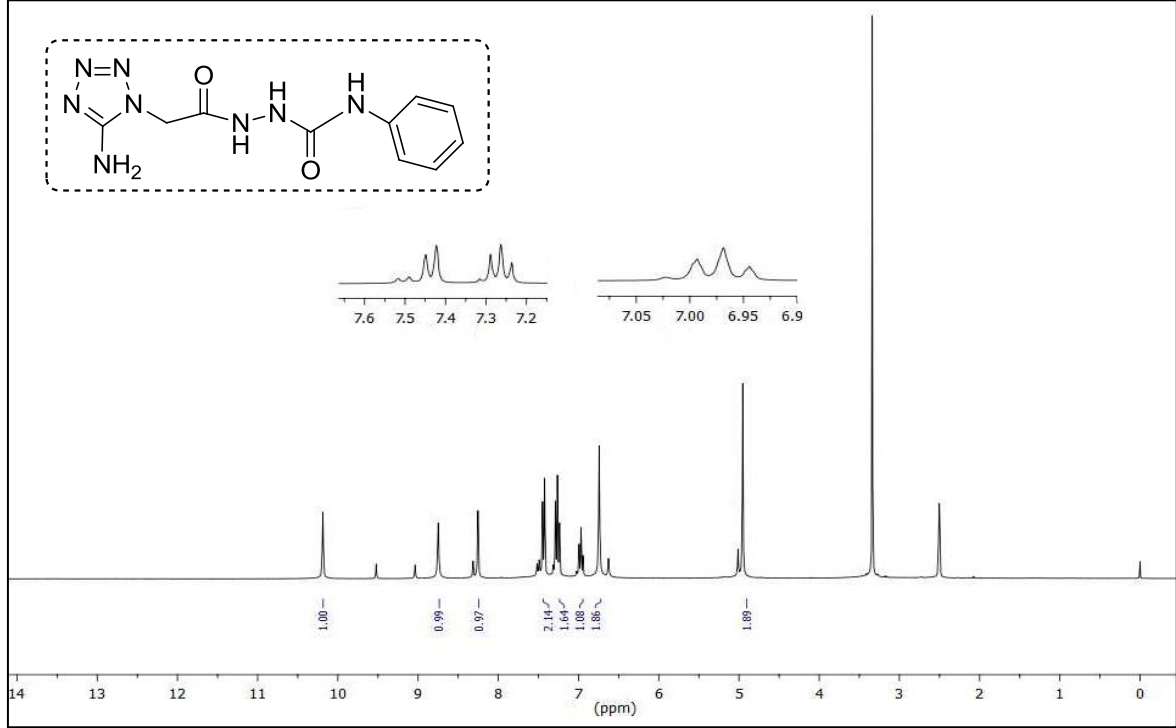
Şekil 5.41. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,2 ppm'de N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,8 ppm'de N(8) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,3 ppm'de N(11) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 6,9-7,5 ppm'de C(13), C(14), C(15) konumuna bağlı hidrojenler çoklu, 5H (Ar-H); 6,8 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 4,9 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.42.).

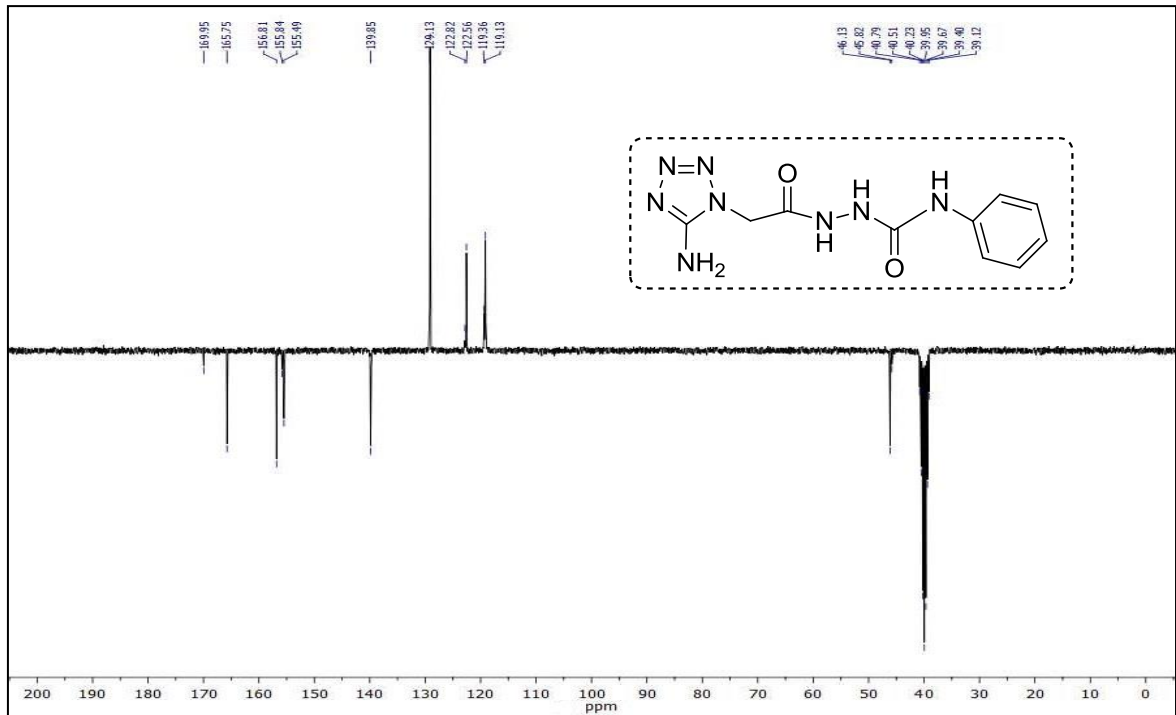
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, negatif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 165,7; 156,8; 155,4; 139,8 -CH₂ karbonu 46,1; pozitif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 129,1; 122,5; 119,1 görülmektedir (Şekil 5.43.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3359-3322 cm⁻¹'de - NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3253 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3135 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2997-2920 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1693-1683 cm⁻¹'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.44.).

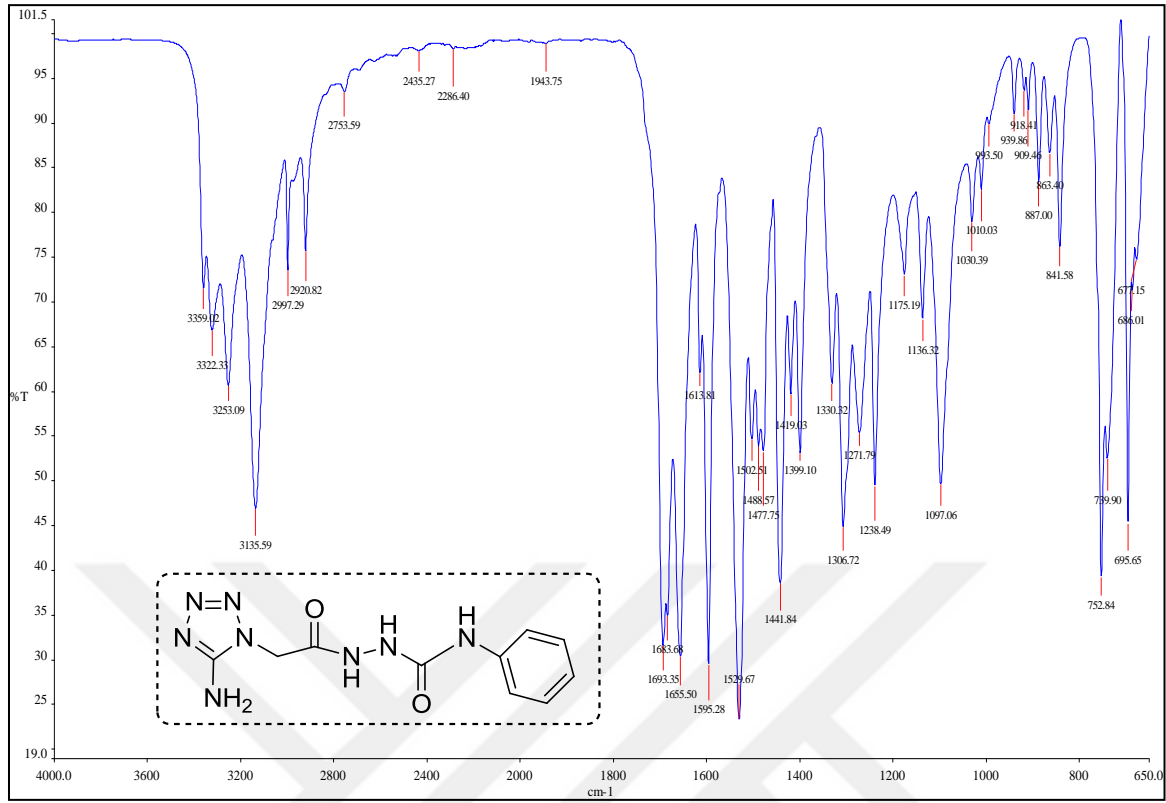
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[M+H]^+$) 277,1162 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 277,1161) (Şekil 5.45.).



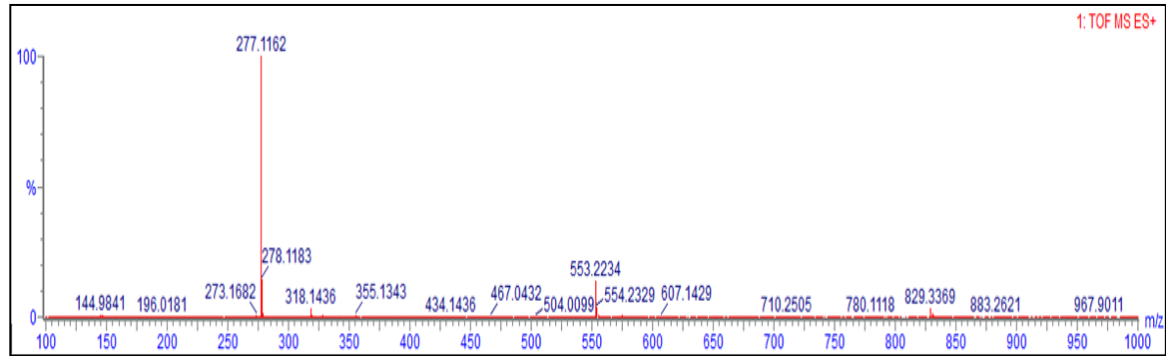
Şekil 5.42. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.43. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazinkarboksamit (12) bileşiğinin $^{13}\text{C-APT NMR}$ spektrumu

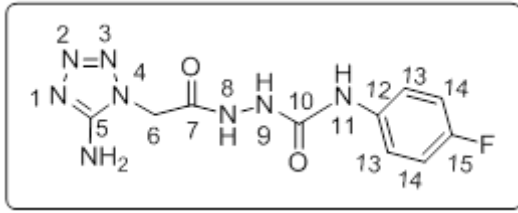


Şekil 5.44. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazinkarboksamit bileşiğinin FT-IR Spektrumu (12)



Şekil 5.45. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-fenilhidrazinkarboksamit bileşiğinin HR-MS Spektrumu (12)

5.10. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması



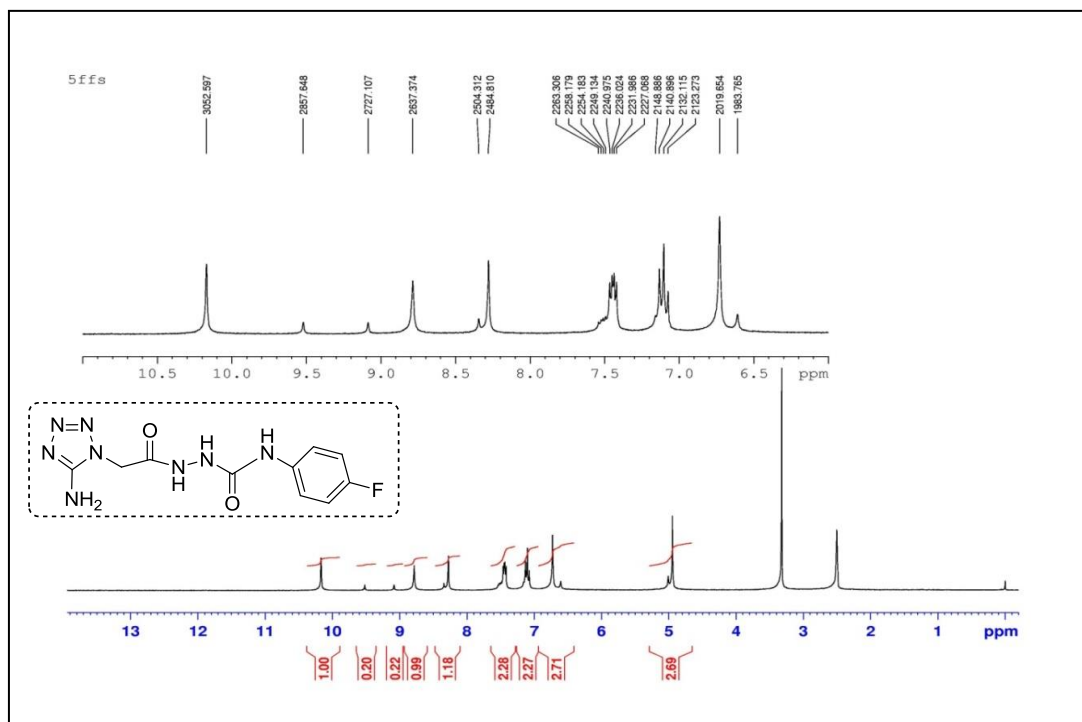
Şekil 5.46. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiminin yapısı

Bileşimin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,20 ppm'de N(9), konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,80 ppm'de N(8) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,30 ppm'de N(11) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 7,00-7,50 ppm' de C(13), C(14) konumuna bağlı hidrojenler çoklu, 4H (Ar-H); 6,70 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 4,90 ppm' de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) ; gözlenmiştir (Şekil 5.47.).

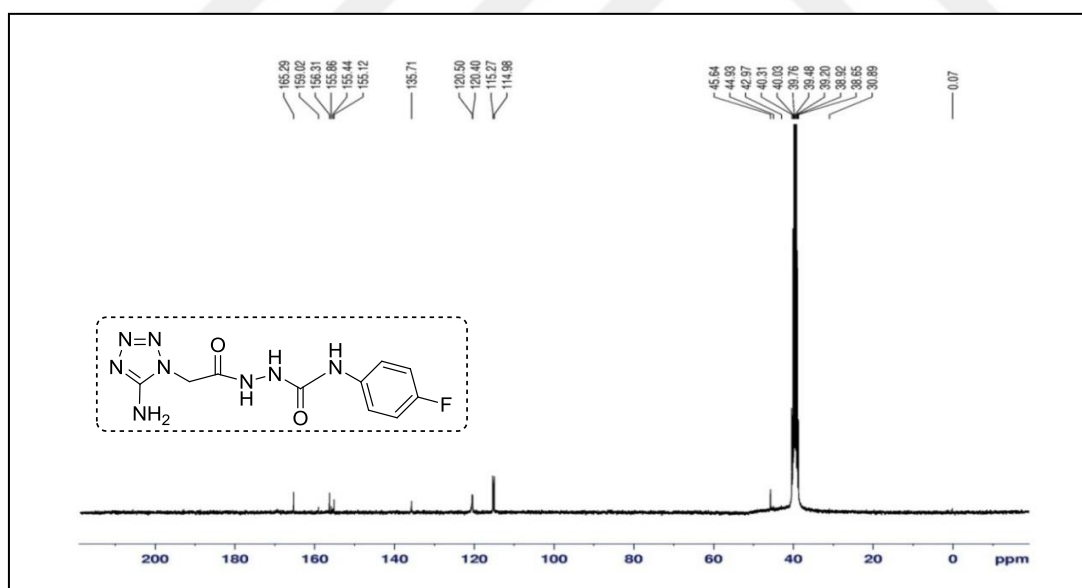
¹³C- NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) 165,29; 159,02-155,12 (J_{C15-F} = 290 Hz); 156,31; 155,86; 135,71; 120,50-120,40 (J_{C13-F} = 7,5 Hz); 115,27-114,98 (J_{C14-F} = 22 Hz) ve 45,64 görülmektedir (Şekil 5.48.).

Bileşimin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3569 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3302 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3156 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2988-2952 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1683 cm⁻¹' de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.49.).

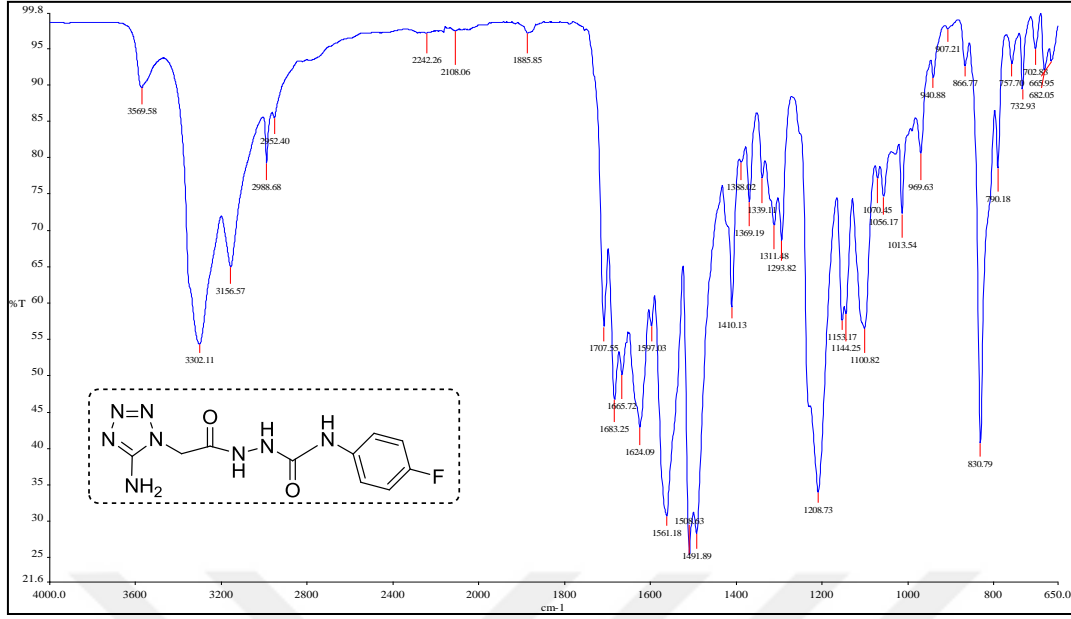
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 295,1068 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 295,1067) (Şekil 5.50.).



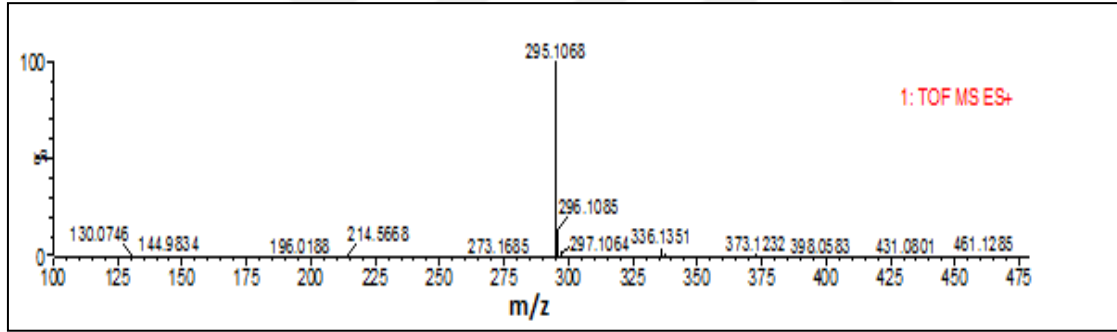
Şekil 5.47. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğin ¹H- NMR spektrumu



Şekil 5.48. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğin ¹³C- NMR spektrumu

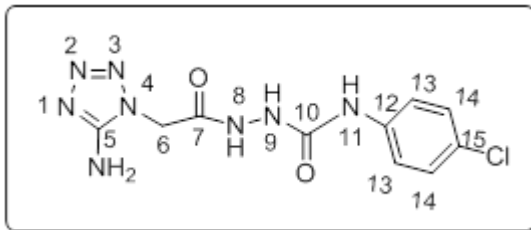


Şekil 5.49. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğın FT-IR spektrumu



Şekil 5.50. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-florofenil)hidrazinkarboksamit (13) bileşiğın HR-MS spektrumu

5.11. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) Bileşiğın Yapısının Aydınlatılması



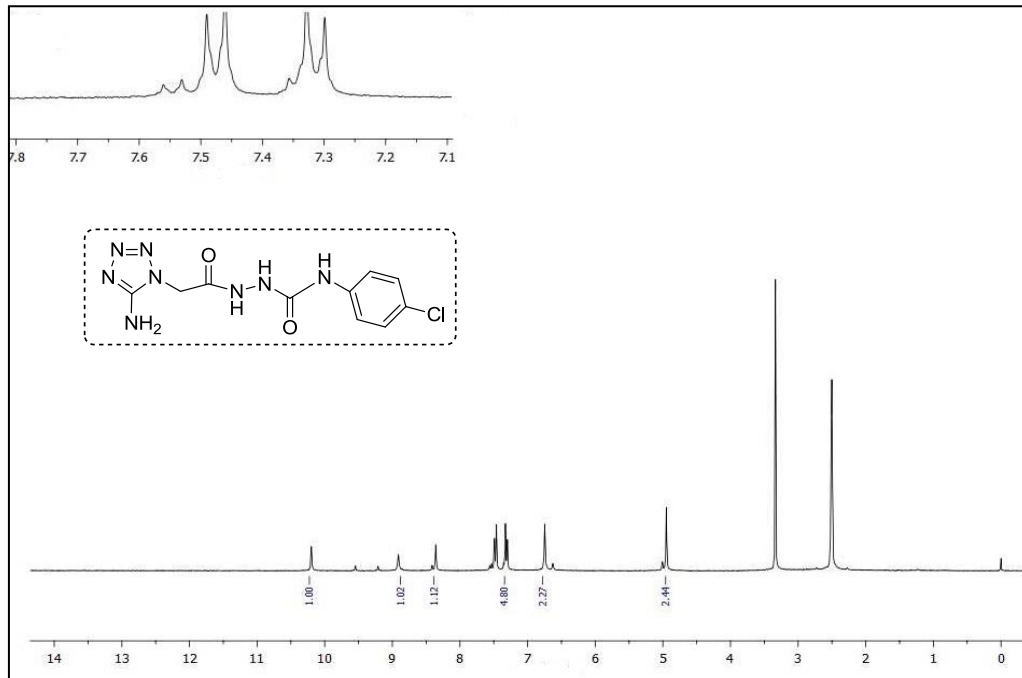
Şekil 5.51. 2-(2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğının yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) 10,20 ppm'de N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,80 ppm'de N(8) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,30 ppm'de N(11) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 7,50 ppm'de C(12) konumuna bağlı hidrojenler ikili ($J=7,47$ Hz), 2H (Ar-H) ; 7,30 ppm'de C(13) konumuna bağlı hidrojenler ikili ($J=7,31$ Hz), 2H (Ar-H); 6,80 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.52).

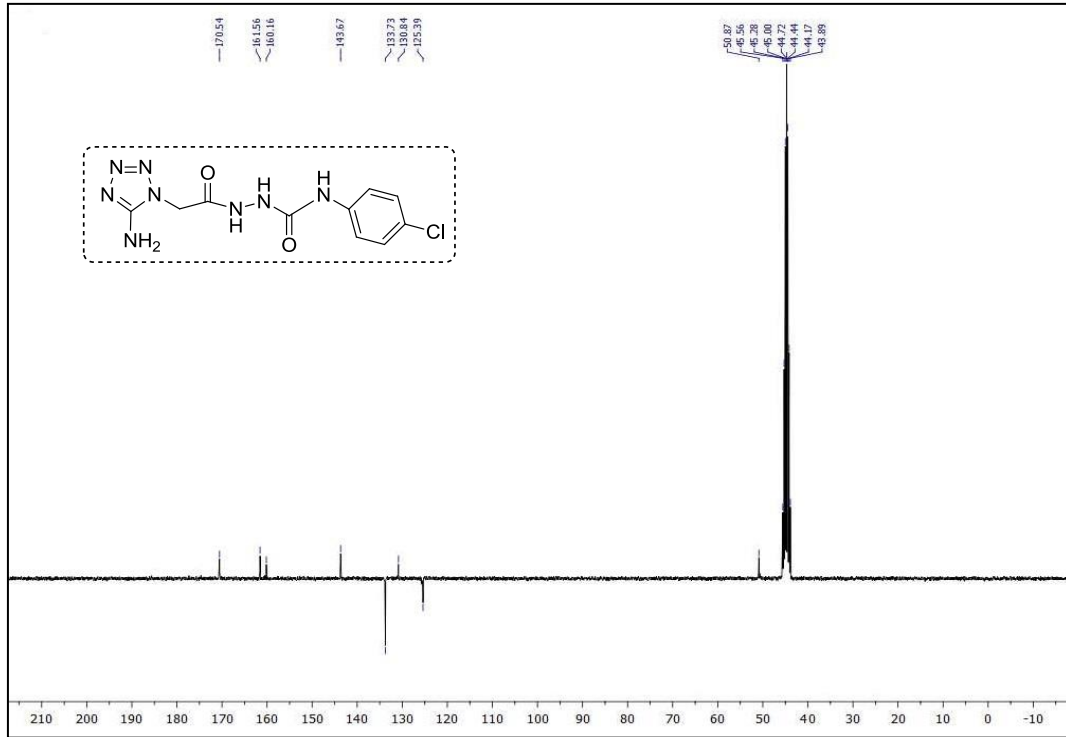
$^{13}\text{C-APT}$ NMR spektrumu incelendiğinde, (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 170,5; 161,5; 160,1; 143,6; 130,8; -CH₂ karbonu 50,8; -CH karbonları 125,3; 133,7 görülmektedir (Şekil 5.53).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3366-3305 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3242 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3076 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2977-2943 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1661-1634 cm⁻¹'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.54.).

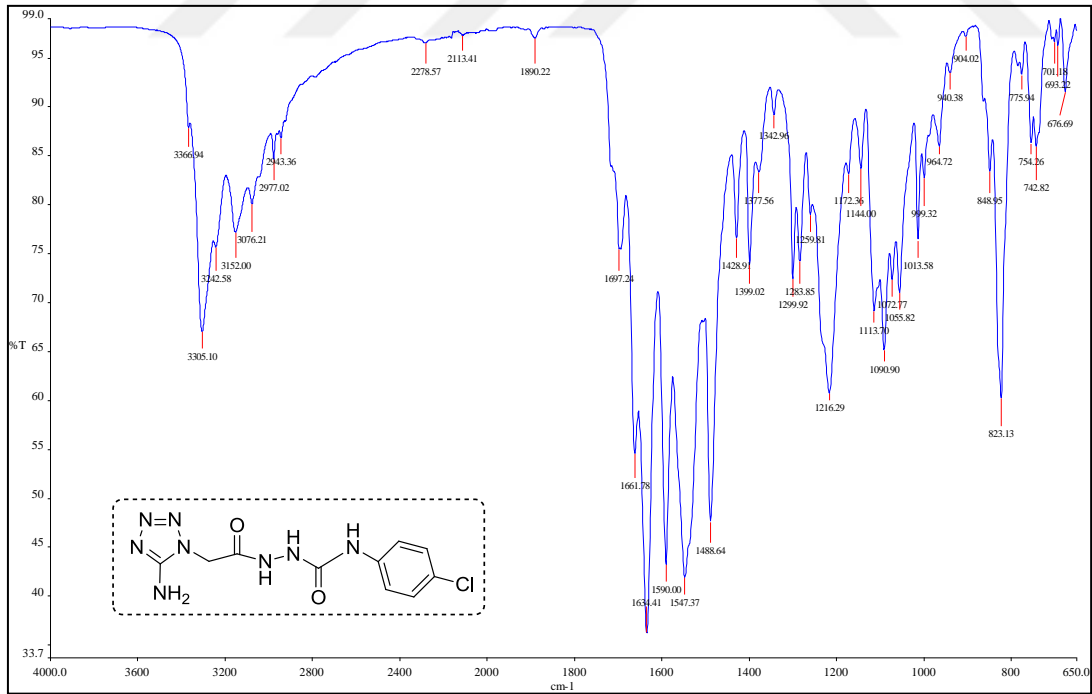
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 311,0768 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 311,0772) (Şekil 5.55.).



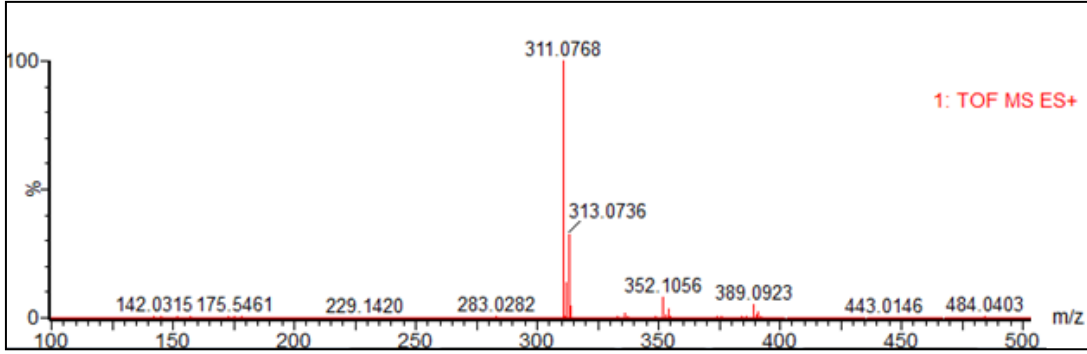
Şekil 5.52. 2-(2-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.53. 2-(2-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğin ¹³C-APT NMR spektrumu

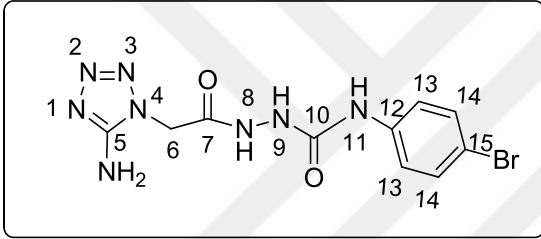


Şekil 5.54. 2-(2-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğin FT-IR spektrumu



Şekil 5.55. 2-(2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-klorofenil)hidrazinkarboksamit (14) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.12. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Şekil 5.56. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiğinin yapısı

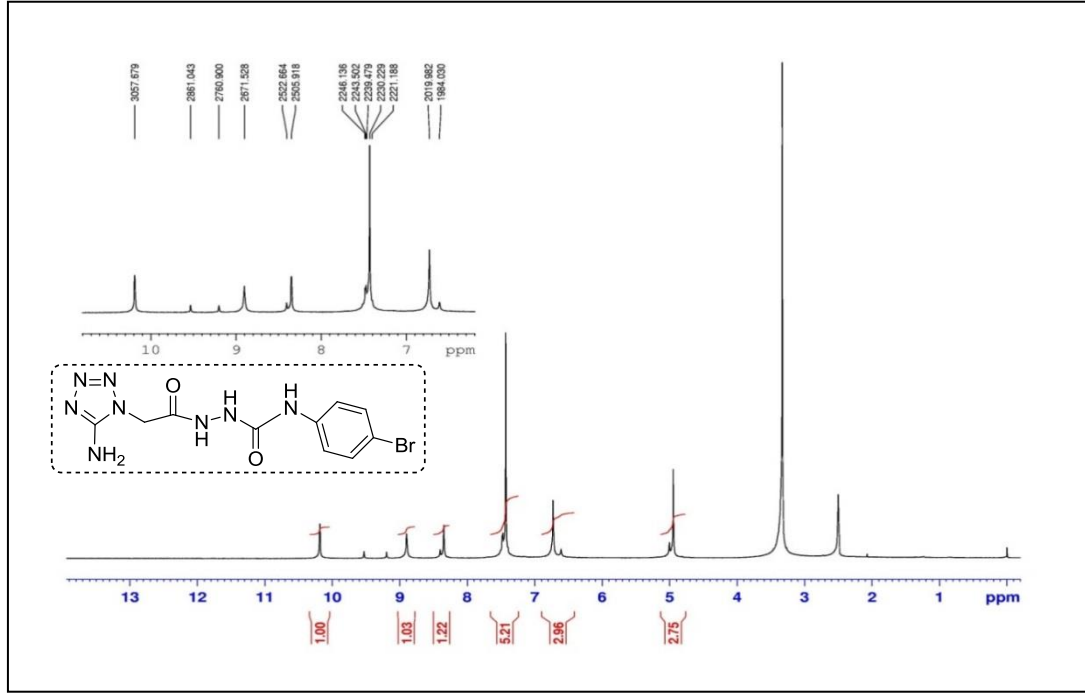
Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,20 ppm'de N(11) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,90 ppm'de N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,30 ppm'de N(8) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 7,60 ppm'de C(12) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=7,48 Hz), 2H (Ar-H) ; 7,30 ppm'de C(13) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=7,43 Hz), 2H (Ar-H); 6,70 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) ; gözlenmiştir (Şekil 5.57.).

¹³C- NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) 169,9; 165,8; 156,8; 139,3; 131,8; 121,0; 114,3 ve 46,1 ppm'de görülmektedir (Şekil 5.58.).

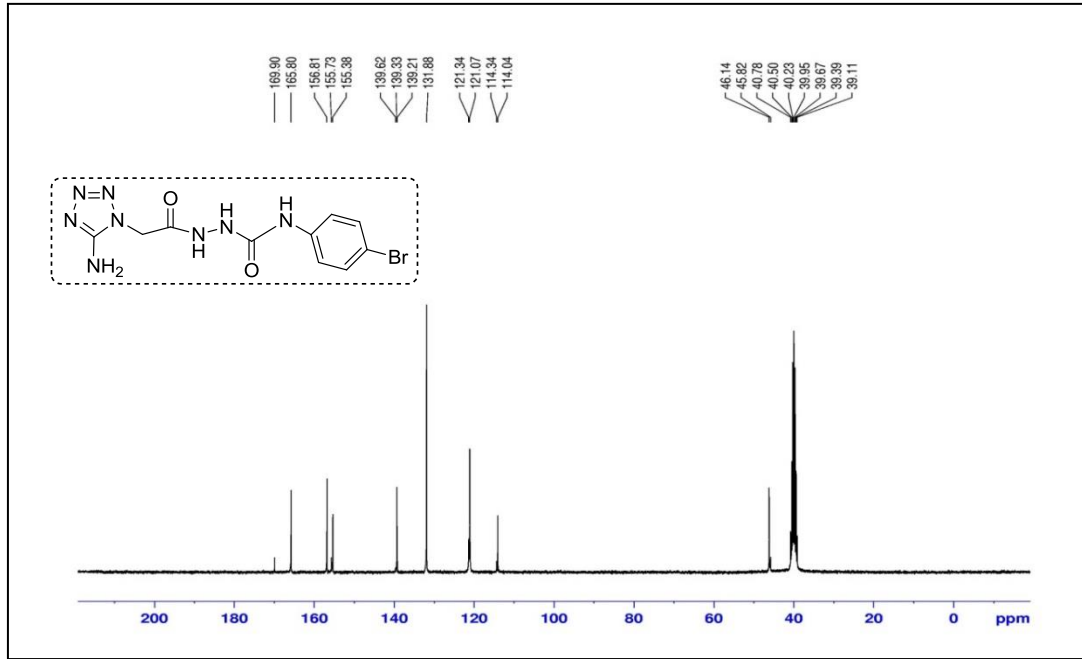
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3288 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3149 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3070 cm⁻¹'de

aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2976-2942 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı; 1634 cm^{-1} 'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.59.).

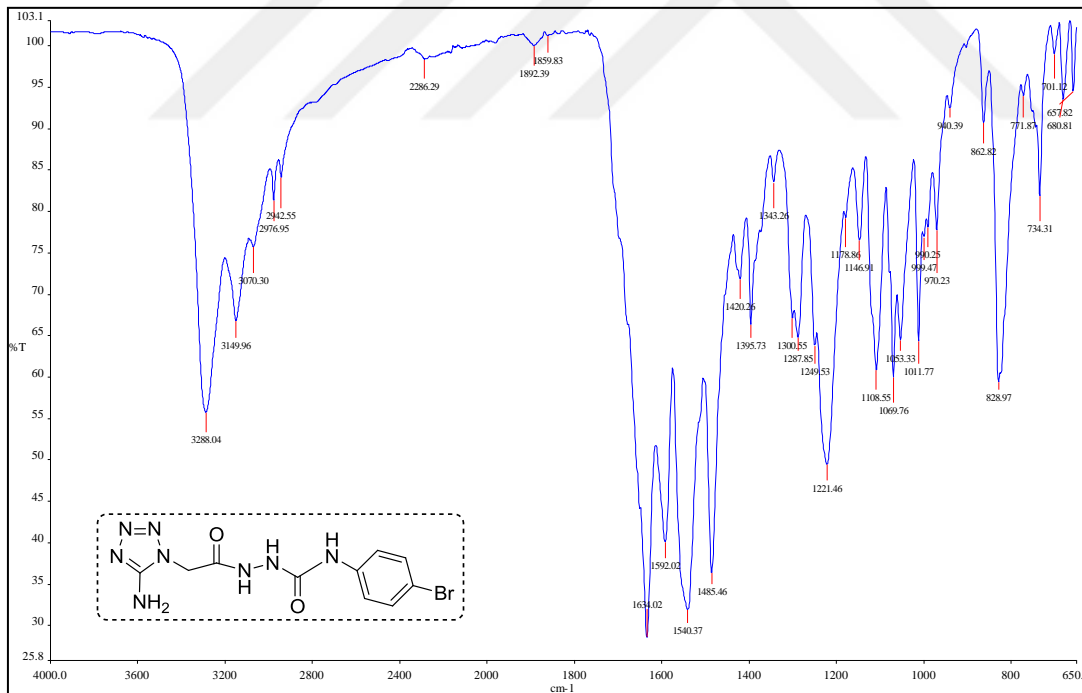
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 355,0278 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 355,0267) (Şekil 5.60.).



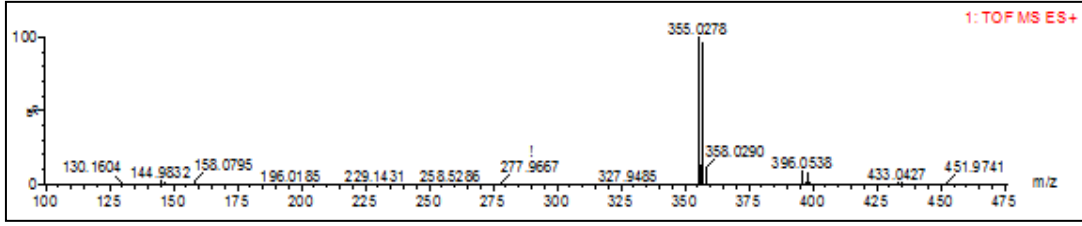
Şekil 5.57. 2-(2-(5-Amino-1H-tetrazol-1-yl)asetil)-N-(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.58. 2-(2-(5-Amino-1*H*--tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiminin ^{13}C NMR spektrumu

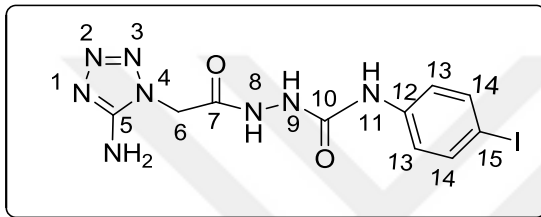


Şekil 5.58. 2-(2-(5-Amino-1*H*--tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiminin FT-IR spektrumu



Şekil 5.59. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-bromofenil)hidrazinkarboksamit (15) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.13. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



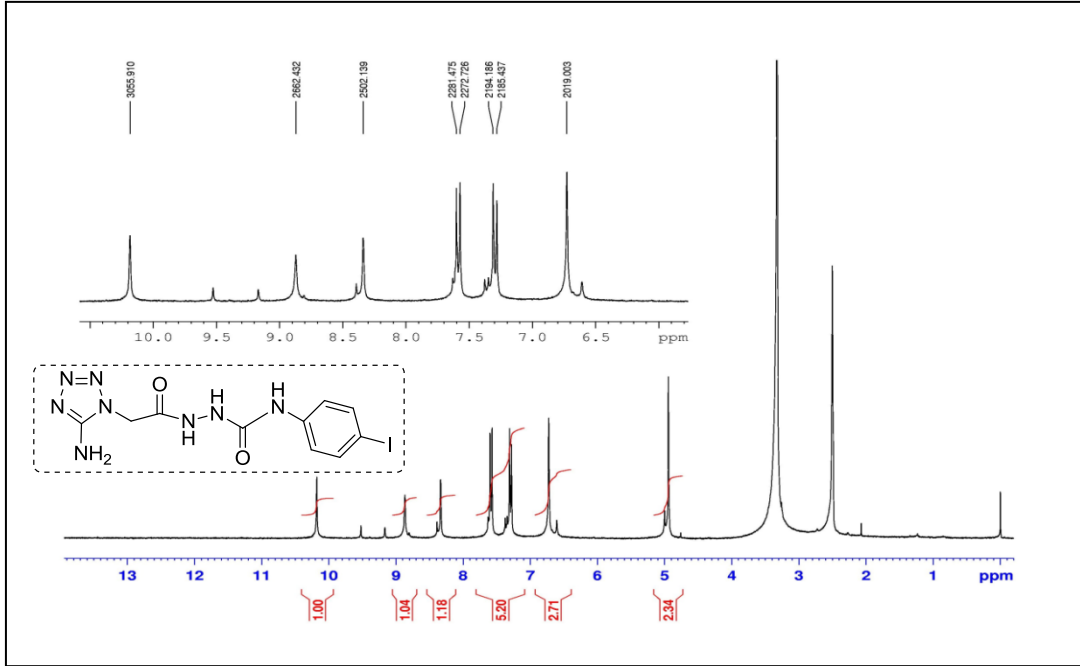
Şekil 5.60. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 10,20 ppm'de N(11) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,80 ppm'de N(9) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 8,30 ppm'de N(8) konumuna bağlı hidrojenler birli, 1H (-NH); 7,60 ppm'de C(12) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=8,7 Hz), 2H (Ar-H) ; 7,30 ppm'de C(13) konumuna bağlı hidrojenler ikili (J=8,7 Hz), 2H (Ar-H); 6,70 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,0 ppm'de C(6) konumuna bağlı hidrojenler birli, 2H (-CH₂) ; gözlenmiştir (Şekil 5.62.).

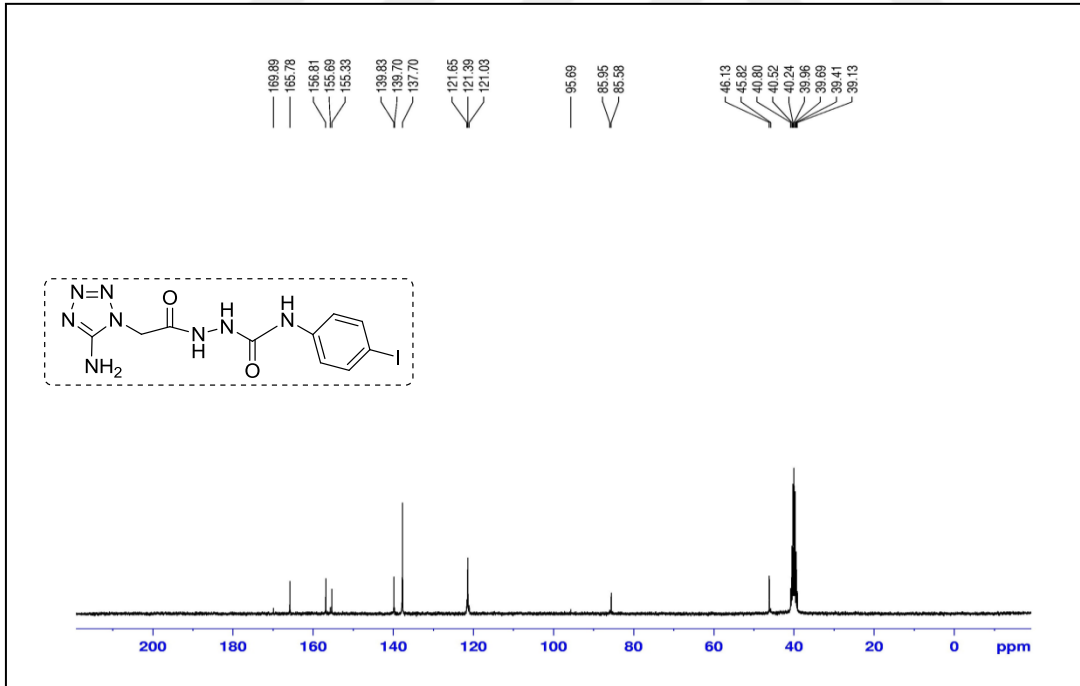
¹³C- NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) 165,7; 156,8; 155,3; 139,7; 85,9; 137,7; 121,3 ve 46,1 ppm'de görülmektedir (Şekil 5.63.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3306 cm⁻¹'de - NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3150 cm⁻¹'de N-H gerilme bandı; 3070 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2977-2943 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1636 cm⁻¹'de C=O gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.64.).

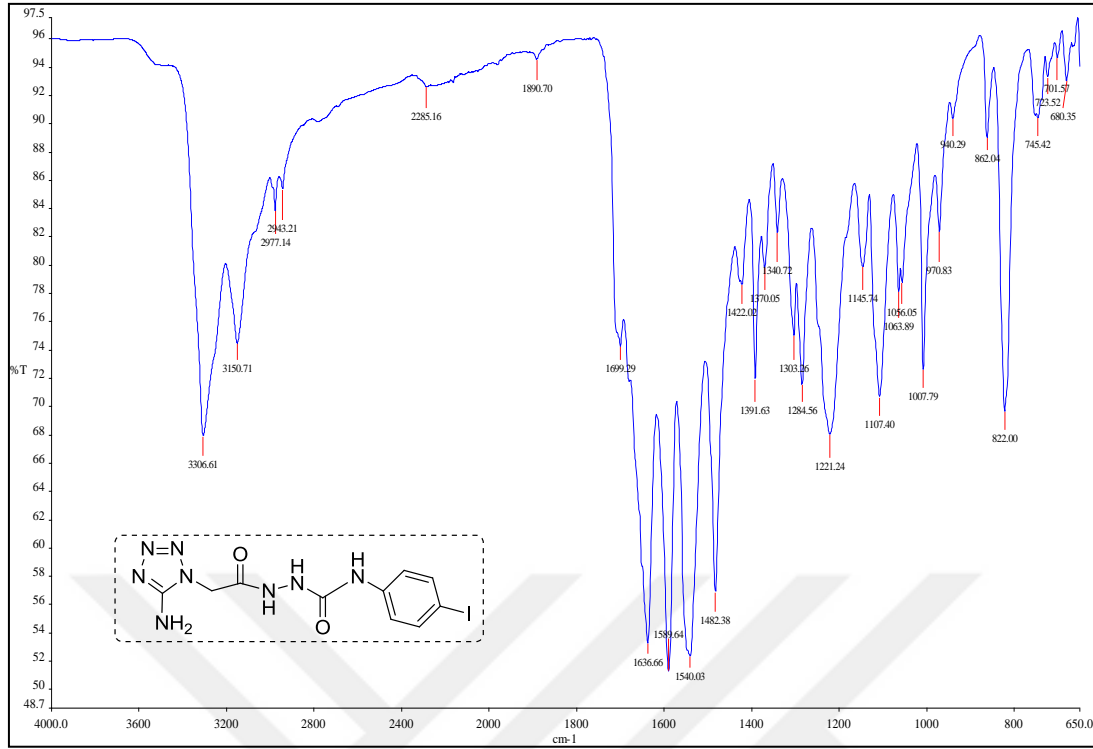
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 403,0120 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 403,0128) (Şekil 5.65.).



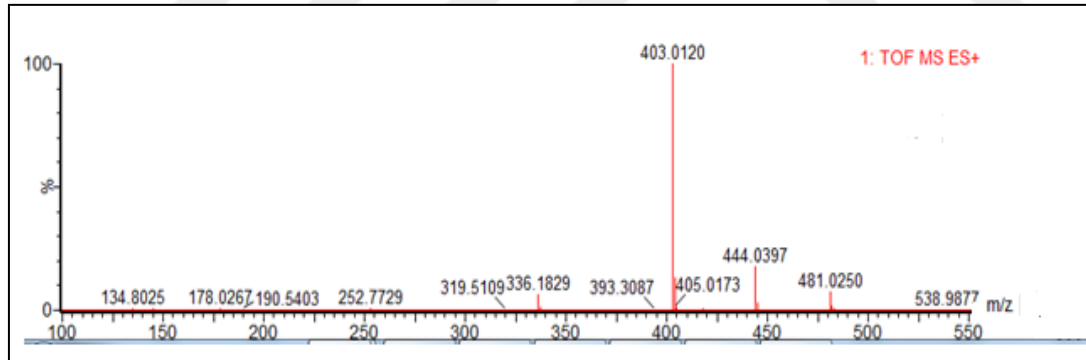
Şekil 5.61. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.62. 2-(2-(5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)asetil)-*N*-(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

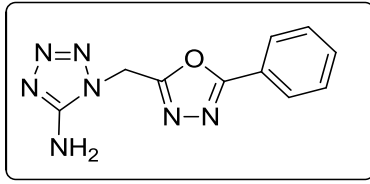


Şekil 5.63. 2-(2-(5-Amino-1H--tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.64. 2-(2-(5-Amino-1H--tetrazol-1-il)asetil)-N-(4-iyodofenil)hidrazinkarboksamit (16) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.14. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (17) Bileşığının Yapısının Aydınlatılması



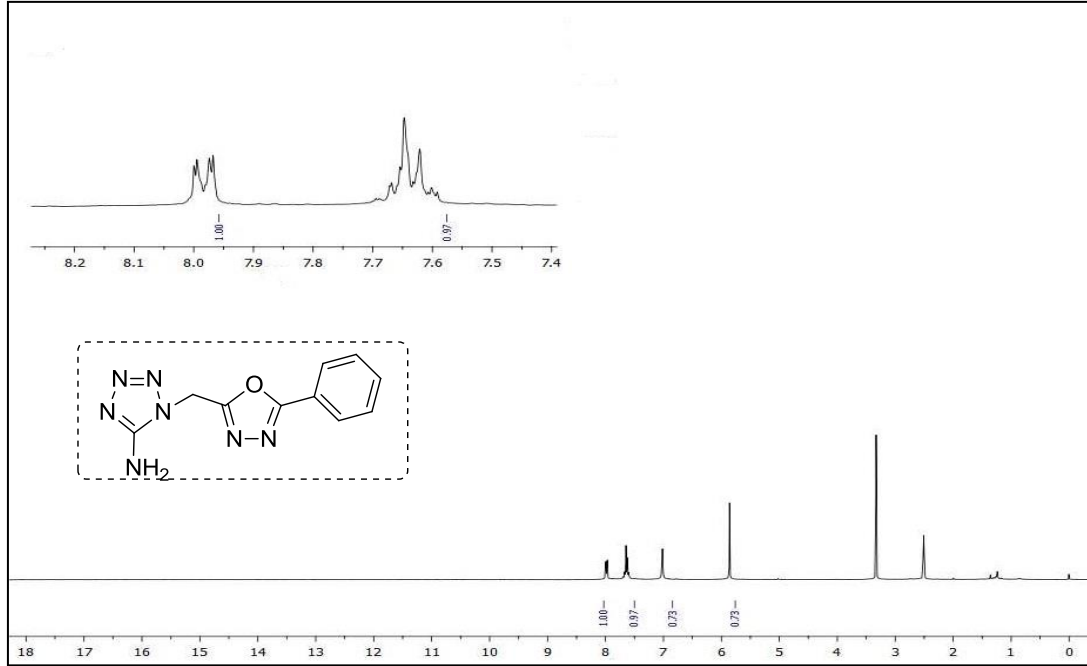
Şekil 5.65. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (17) bileşığının yapısı

Bileşğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 7,60-8,00 ppm'de çoklu, 5H (-Ar-H); 7,00 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,80 ppm'de birli, 2H (-CH₂); gözlenmiştir (Şekil 5.67.).

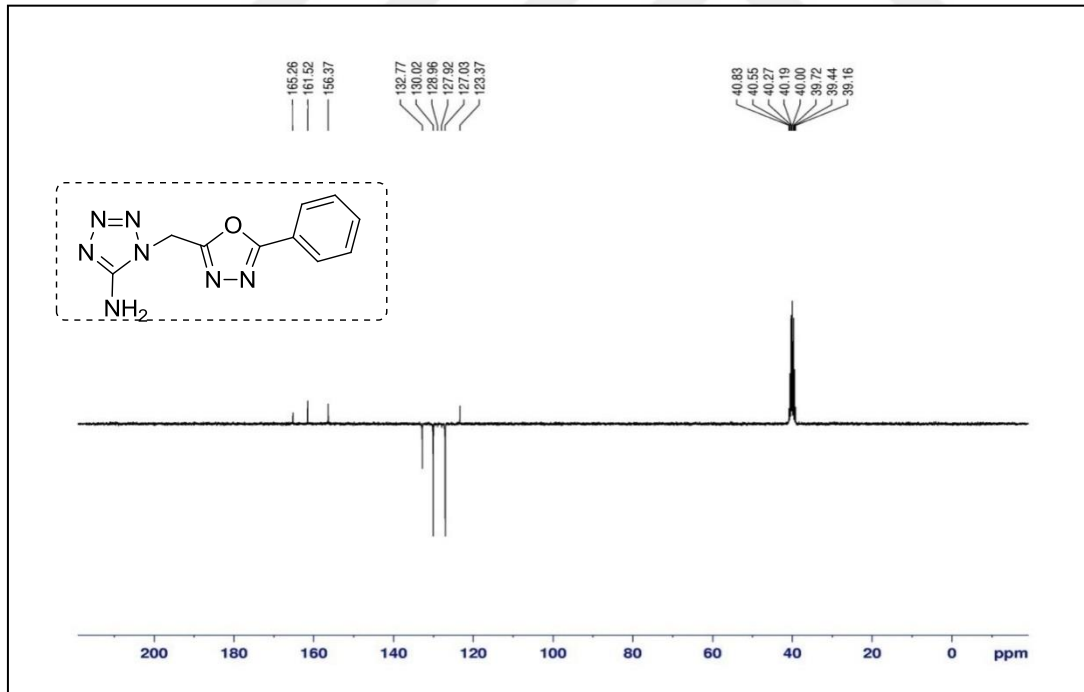
¹³C- NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarternler) karbonlar 165,2; 161,5; 156,3; 127,9; 123,3; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 127,0; 130,0; 132,7 görülmektedir (Şekil 5.68.).

Bileşğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3316 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3129 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2986 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1552-1590 cm⁻¹'de aromatik C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.69.).

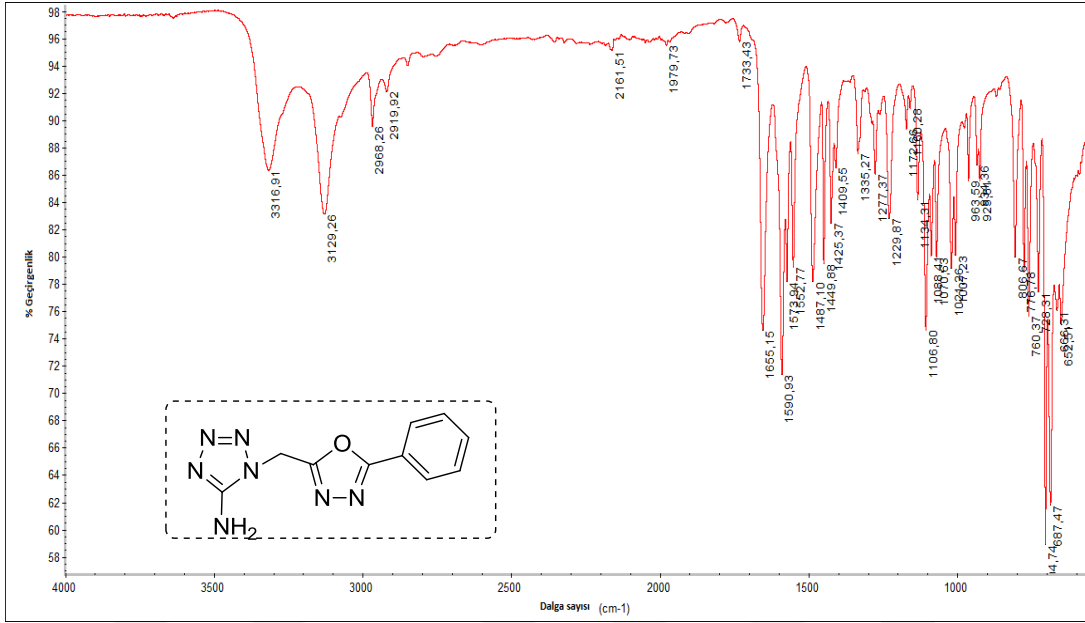
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 244,0110 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 244,0947) (Şekil 5.70.).



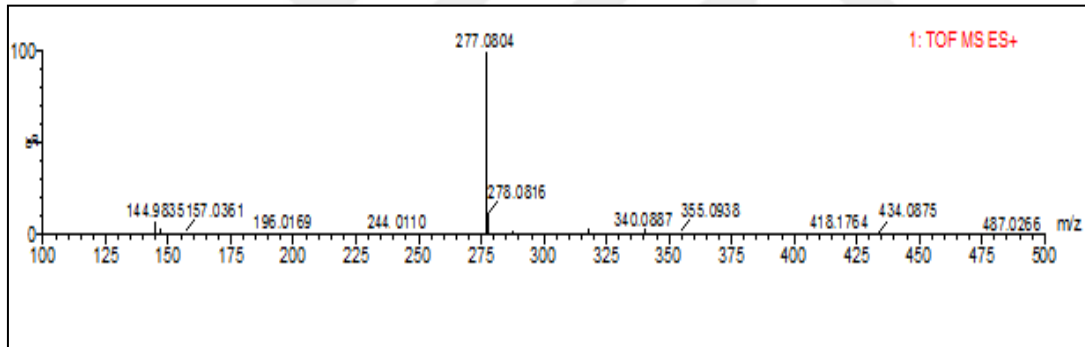
Şekil 5.66. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.67. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin $^{13}\text{C-APT NMR}$ spektrumu

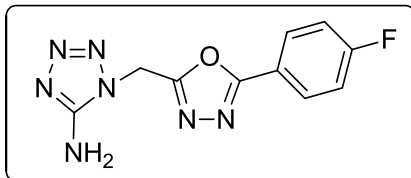


Şekil 5.68. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.69. 1-((5-Fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (17) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.15. 1-((5-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (18) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



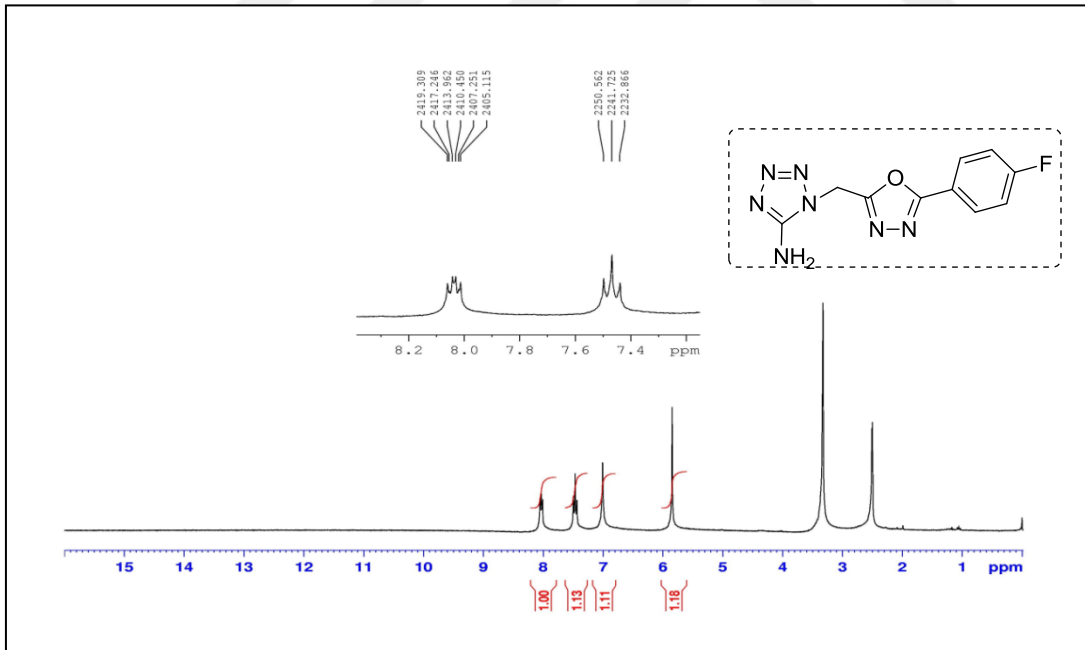
Şekil 5.70. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (18) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) 7,40-8,10 ppm'de çoklu, 4H (-Ar-H); 6,90 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,80 ppm'de birli, 2H (-CH₂); gözlenmiştir (Şekil 5.72.).

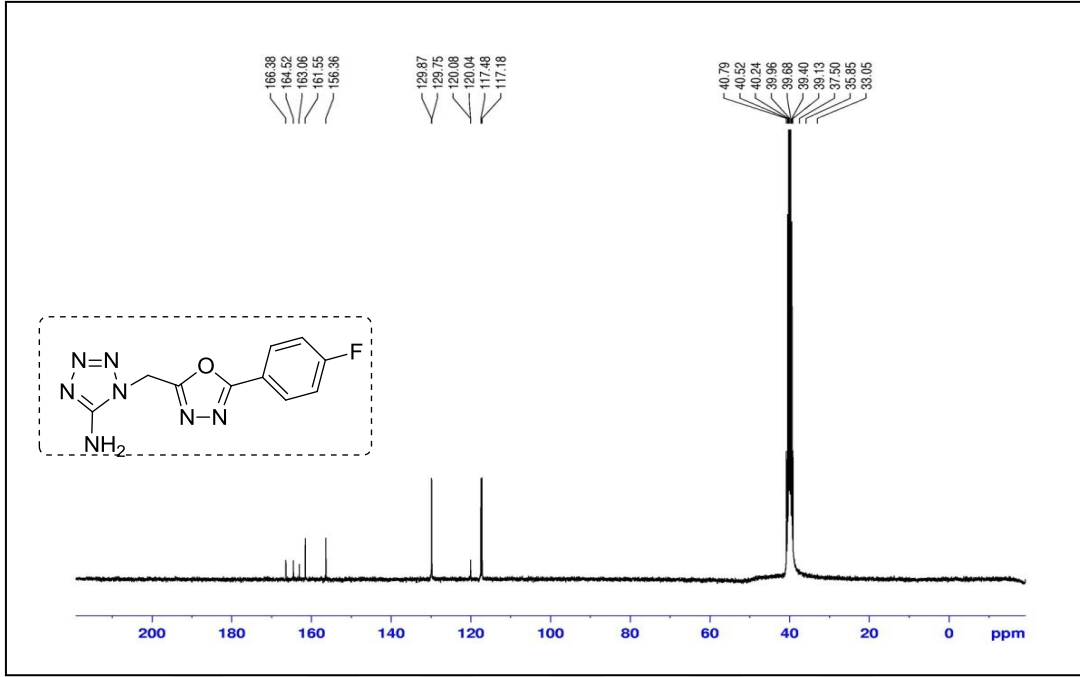
$^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) 166,3-163,0 ($J_{\text{C15-F}}=249$ Hz); 164,5; 161,5; 156,3; 129,8; 120,0-120,0 ($J_{\text{C13-F}}=3$ Hz); 117,4-117,1 ($J_{\text{C14-F}}=22$ Hz) ppm'de görülmektedir (Şekil 5.73.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3318 cm^{-1} 'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3133 cm^{-1} 'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2966 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı; 1578-1610 cm^{-1} 'de aromatik C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.74.).

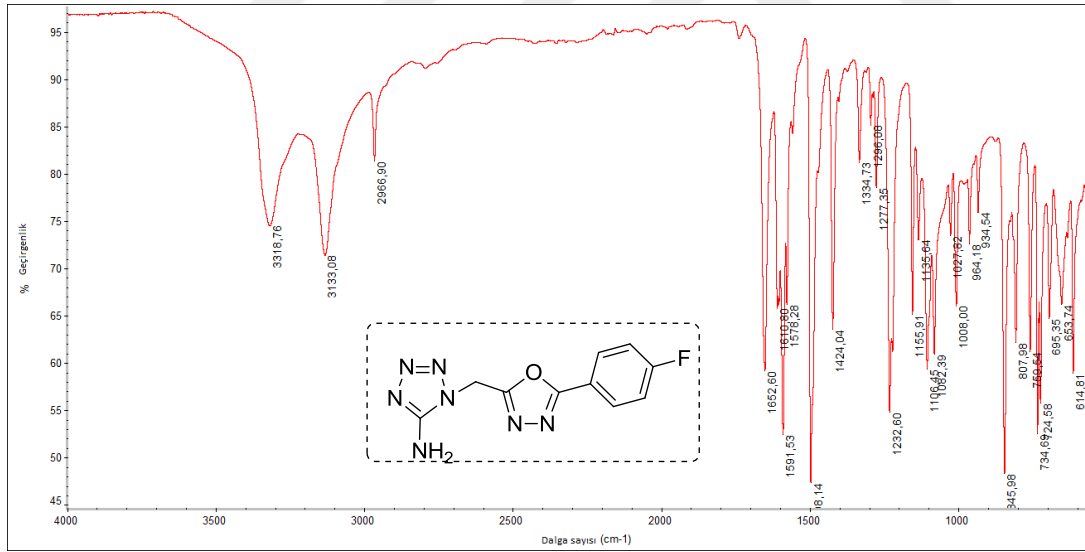
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 262,0854 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 262,0853) (Şekil 5.75.).



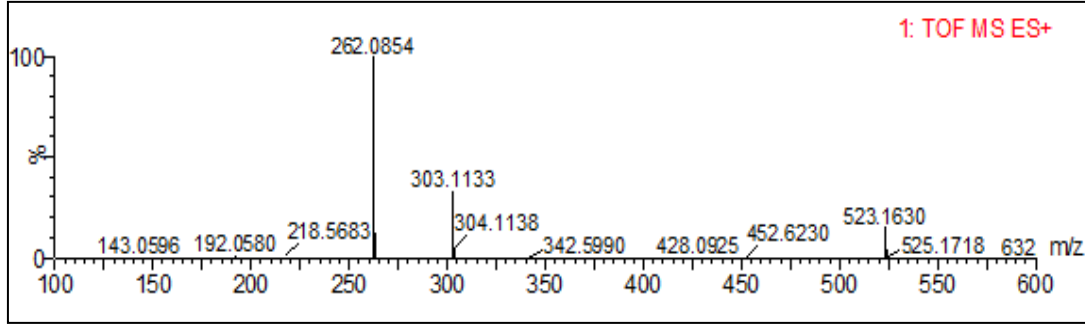
Şekil 5.71. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu (18)



Şekil 5.72. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu (18)

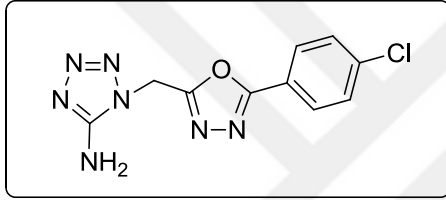


Şekil 5.73. 1-((5-(4-Florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin bileşiğinin FT-IR spektrumu (18)



Şekil 5.74. 1-((5-(4-Fluorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu (18)

5.16. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (19)



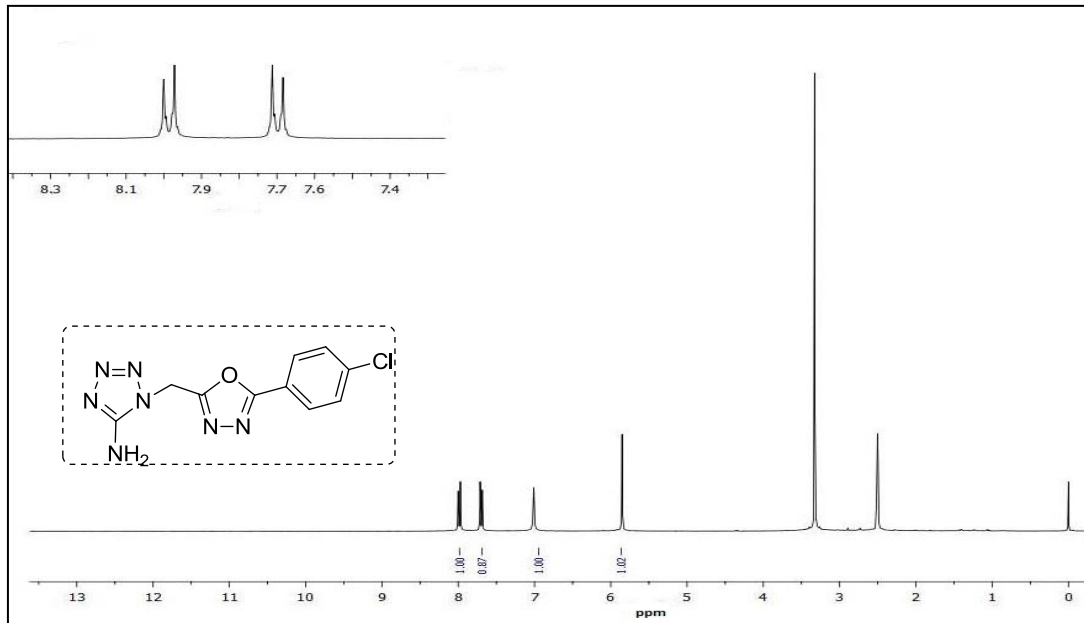
Şekil 5.75. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin bileşiğinin yapısı (19)

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 7,90 ppm'de ikili (J=7,5 Hz), 2H (Ar-H); 7,60 ppm'de ikili (J=7,4 Hz), 2H (Ar-H); 7,00 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,90 ppm'de birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.77.).

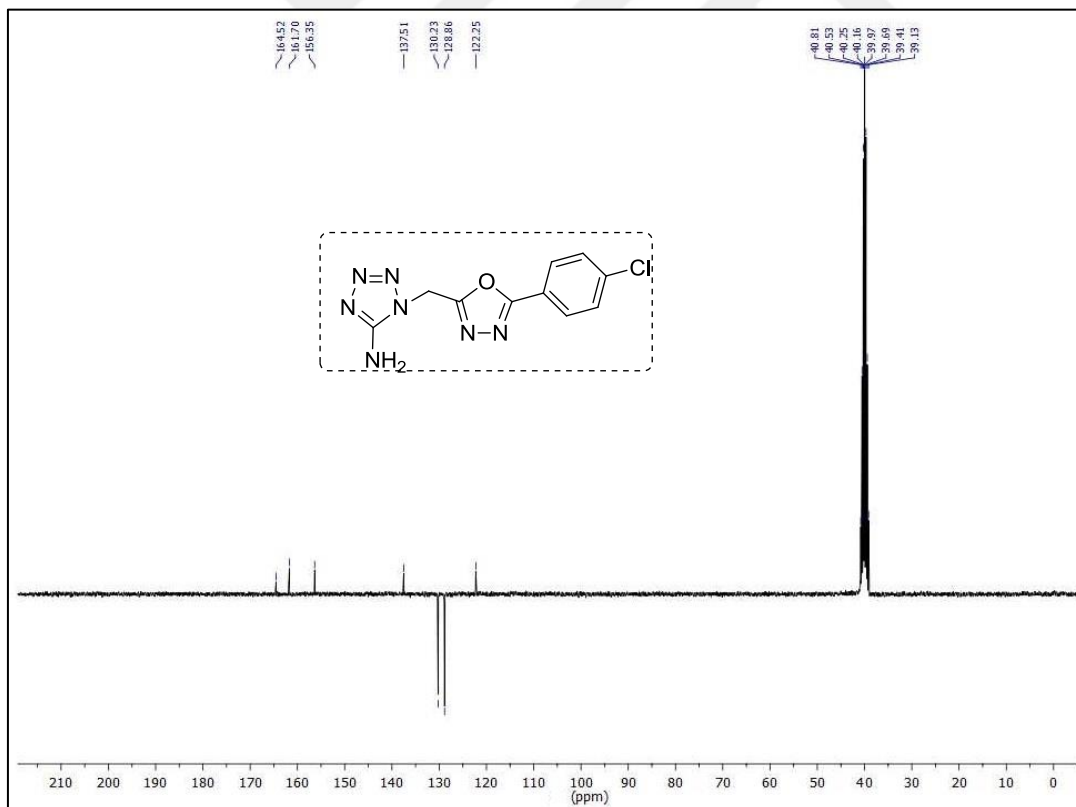
¹³C-NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,52; 161,70; 156,35; 137,51; 122,25; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 130,23; 128,86 görülmektedir (Şekil 5.78.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3318 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3124 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2966 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1543-1651 cm⁻¹'de aromatik C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.79.).

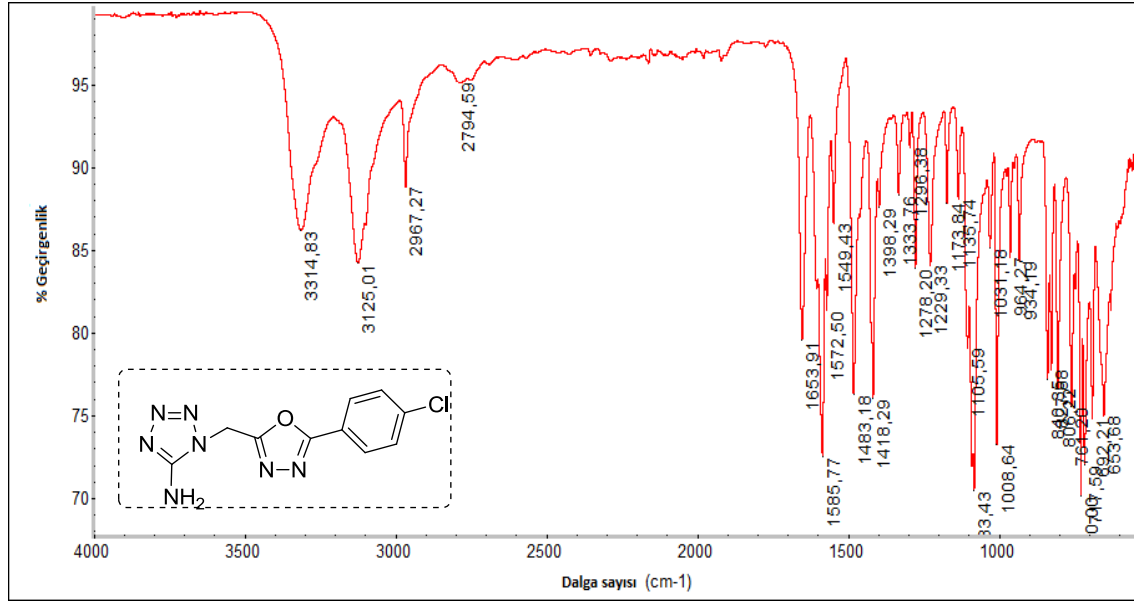
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 278,0544 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 278,0557) (Şekil 5.80.).



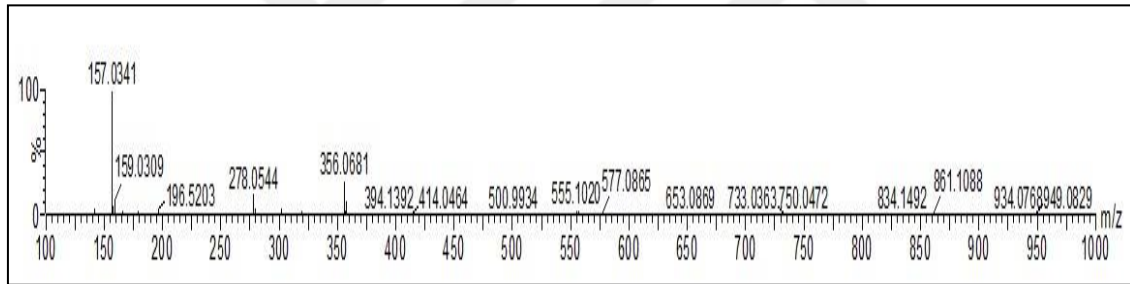
Şekil 5.76. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu (19)



Şekil 5.77. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu (19)

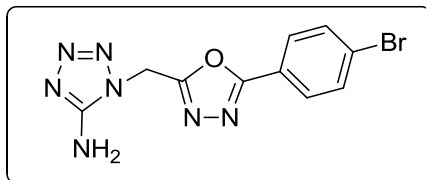


Şekil 5.78. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (19) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.79. 1-((5-(4-Klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (19) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.17. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (20) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



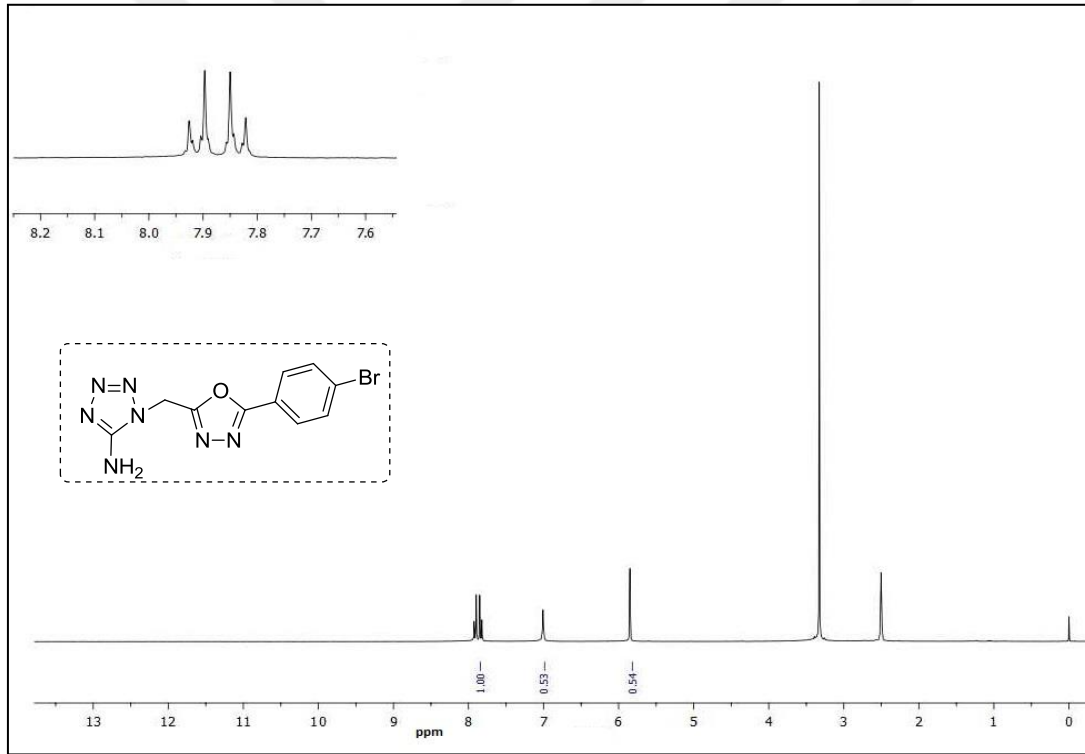
Şekil 5.80. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (20) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, 7,90 ppm'de ikili (J=7,9 Hz), 2H (Ar-H); 7,80 ppm'de ikili (J=7,8 Hz), 2H (Ar-H); 7,00 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,70 ppm'de birli, 2H (-CH₂); gözlenmiştir (Şekil 5.82.).

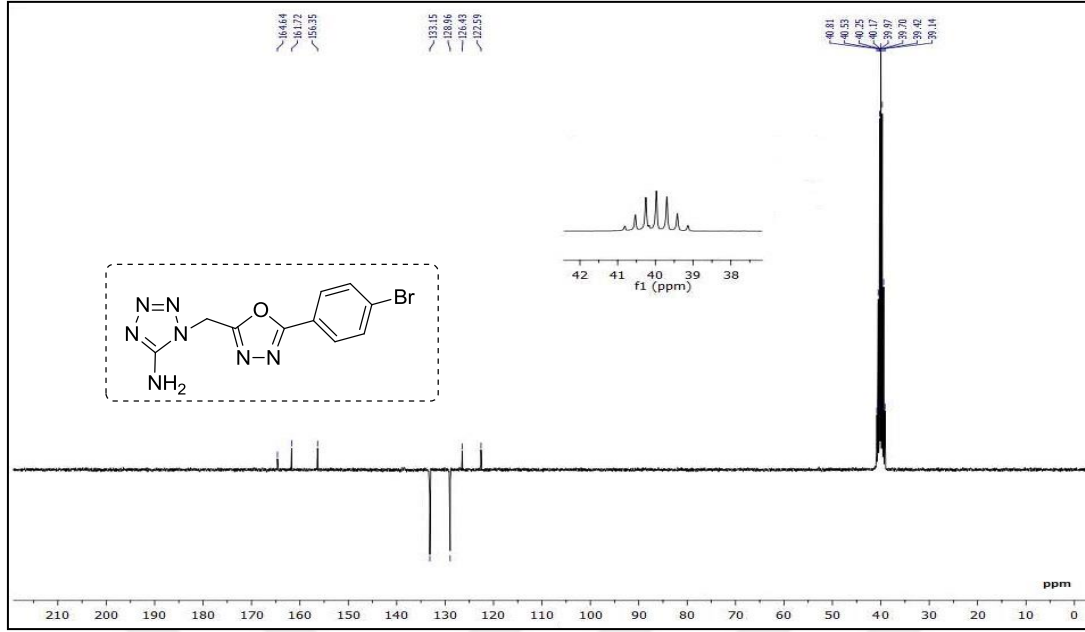
^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarternler) karbonlar 164,6; 161,7; 156,3; 126,4; 122,5; -CH₂ karbonu 40,8; negatif genlikte (δ , ppm) -CH karbonları 133,1; 128,9 görülmektedir (Şekil 5.83.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3314 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3129 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2966 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1548-1651 cm⁻¹'de aromatik C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.84.).

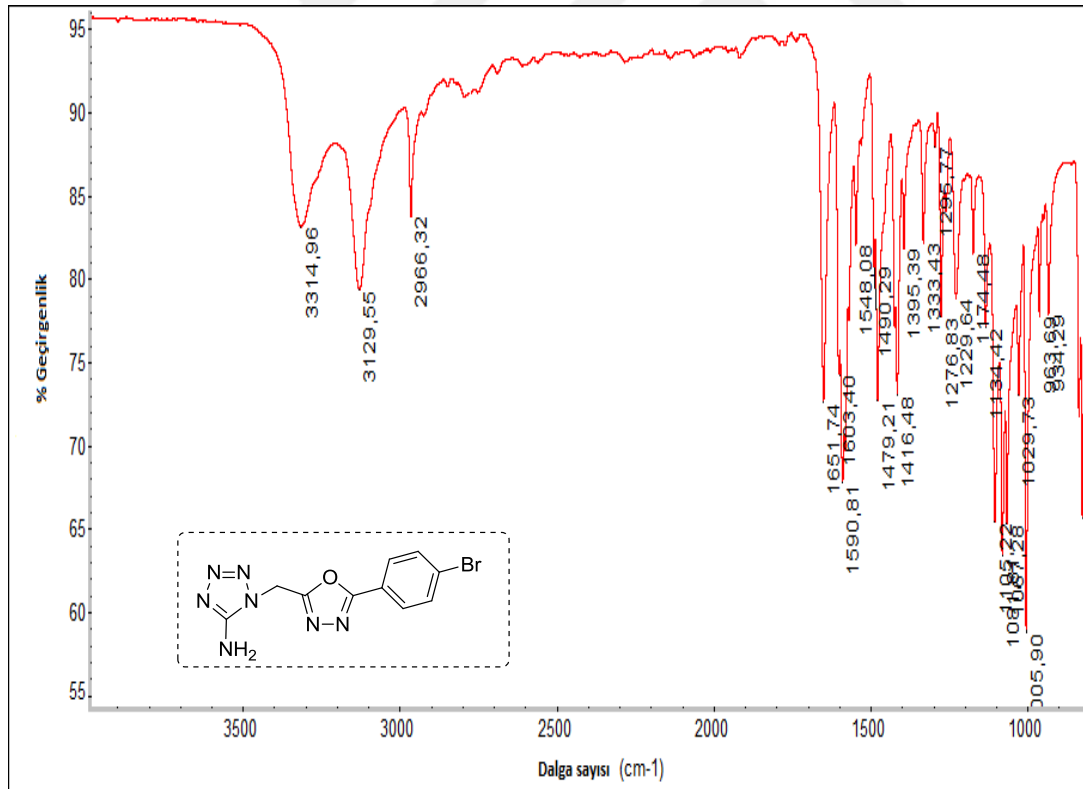
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 322,0063 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 322,0052) (Şekil 5.85.).



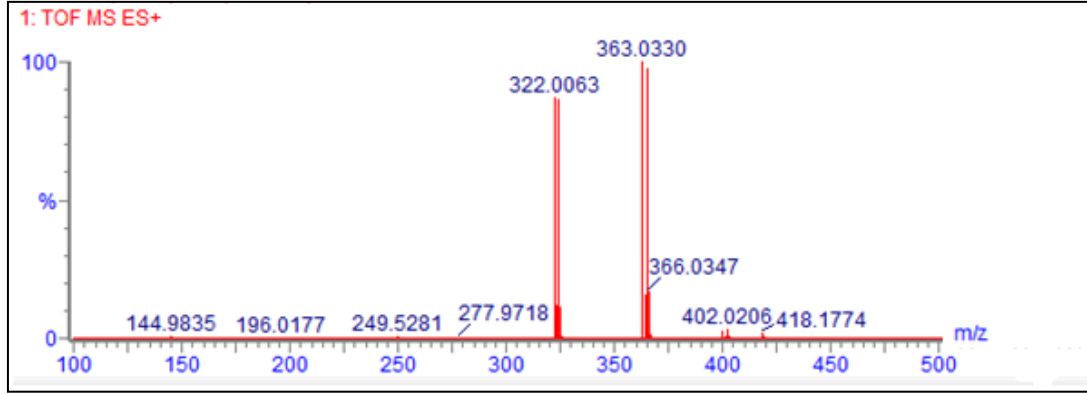
Şekil 5.81. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (20) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.82. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (20) bileşğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

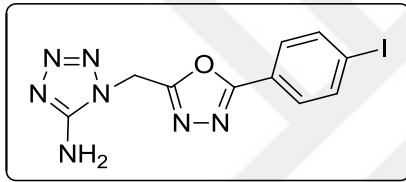


Şekil 5.83. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (20) bileşğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.84. 1-((5-(4-Bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu (20)

5.18. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (21)



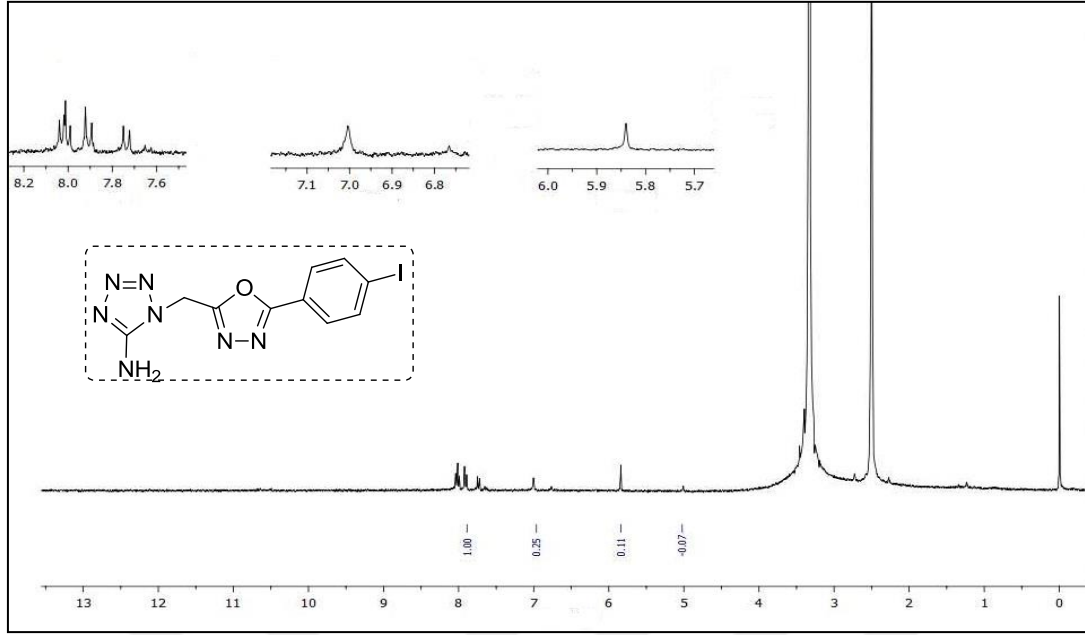
Şekil 5.85. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin bileşiğinin yapısı (21)

Bileşiğin DMSO-*d*6 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, 7,90 ppm'de ikili (J=7,8 Hz), 2H (Ar-H); 7,90 ppm'de ikili (J=7,7 Hz), 2H (Ar-H); 7,00 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,80 ppm'de birli, 2H (-CH₂) ; gözlenmiştir (Şekil 5.87.).

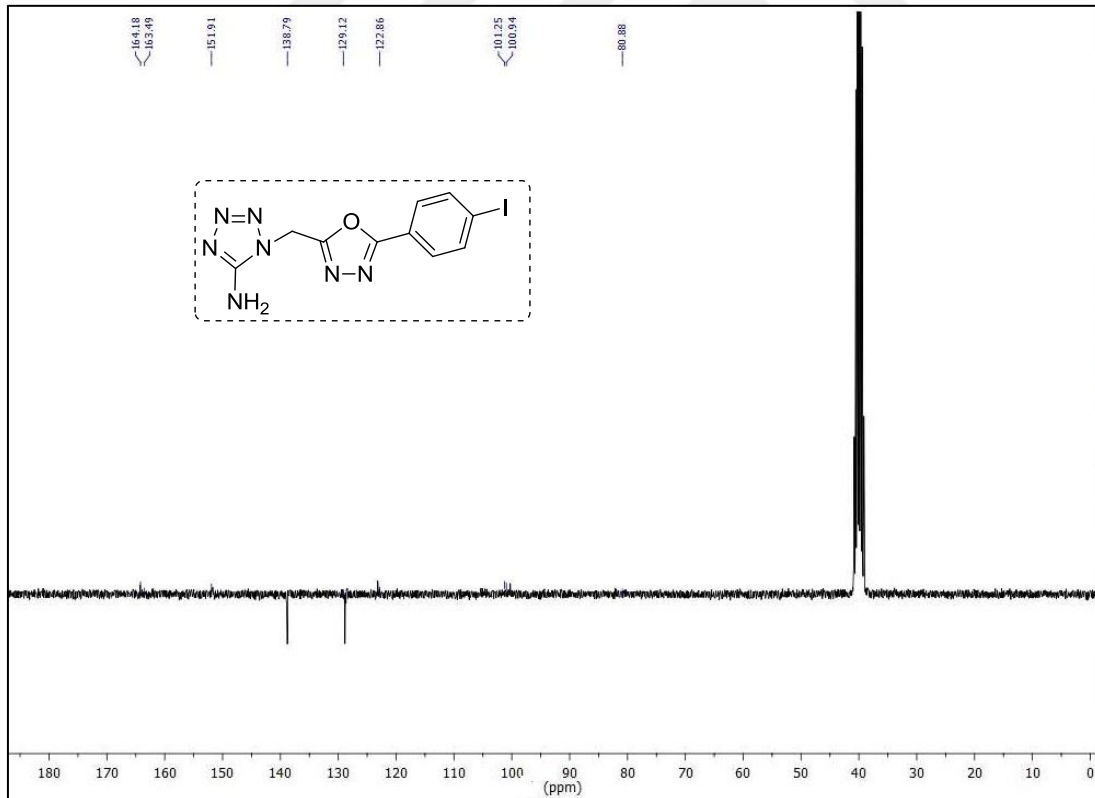
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,1; 163,4; 151,9; 122,8; 101,2; 100,9; 80,8; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 138,7; 129,1 görülmektedir (Şekil 5.88.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3315 cm⁻¹'de - NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3128 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2965 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1542-1651 cm⁻¹'de aromatik C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.89.).

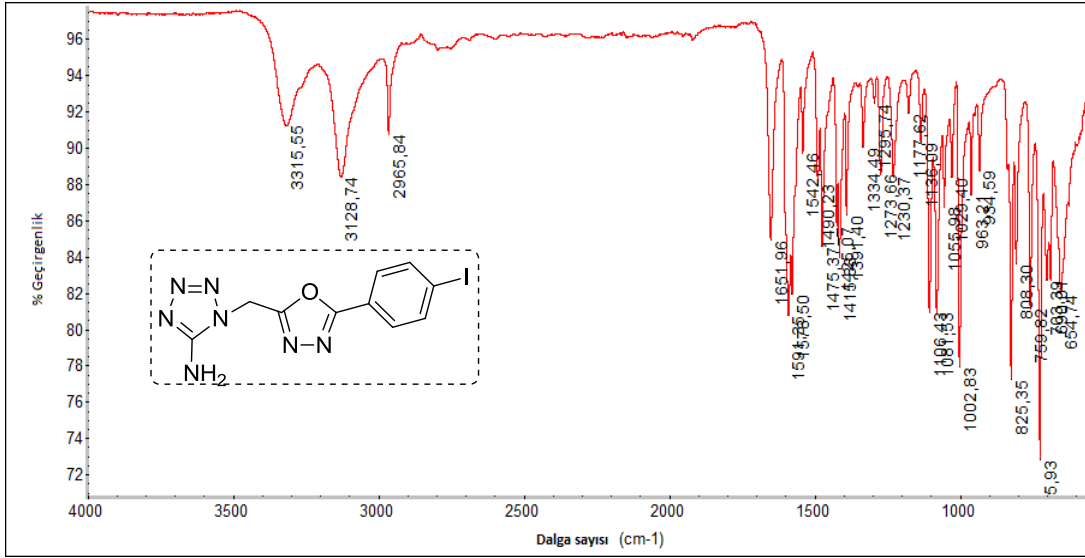
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 369,9926 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 369,9913) (Şekil 5.90.).



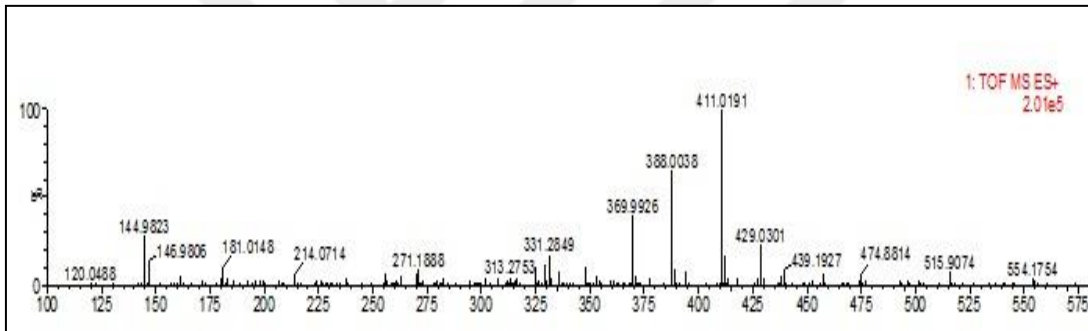
Şekil 5.86. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.87. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

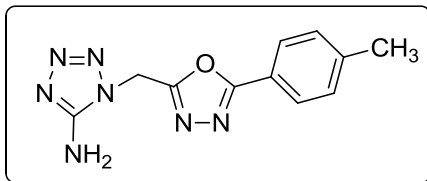


Şekil 5.88. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.89. 1-((5-(4-İyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (21) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.19. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (22) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



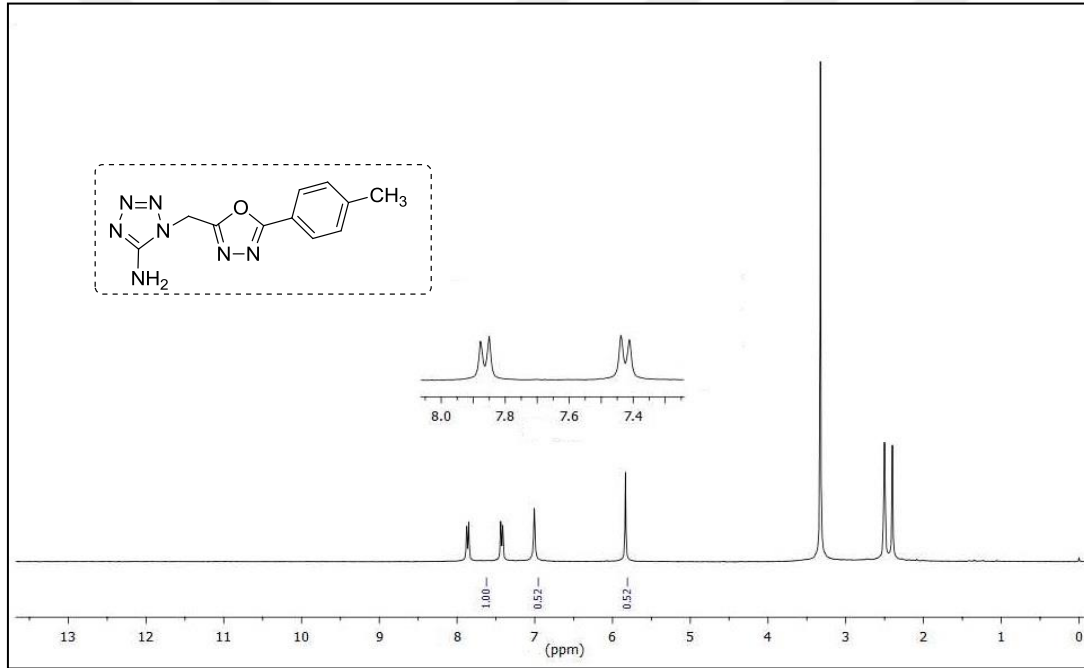
Şekil 5.90. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (22) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, 7,90 ppm'de ikili (J=7,8 Hz), 2H (Ar-H); 7,40 ppm'de ikili (J=7,4 Hz), 2H (Ar-H); 7,00 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,80 ppm'de birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.92).

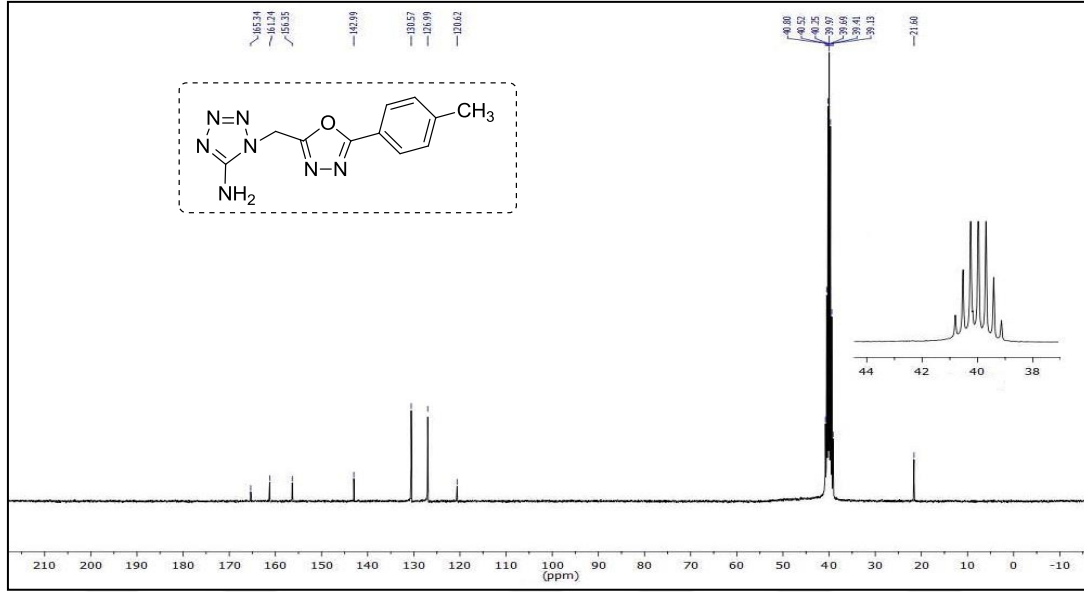
^{13}C - NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) 165,3; 161,2; 156,3; 130,5; 120,6; 126,9 ve 21,6 ppm'de görülmektedir (Şekil 5.93).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3195 cm^{-1} 'de - NH_2 grubuna ait N-H gerilme bandları; 2956 cm^{-1} 'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2919 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı; $1499\text{-}1610\text{ cm}^{-1}$ 'de aromatik C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.94.).

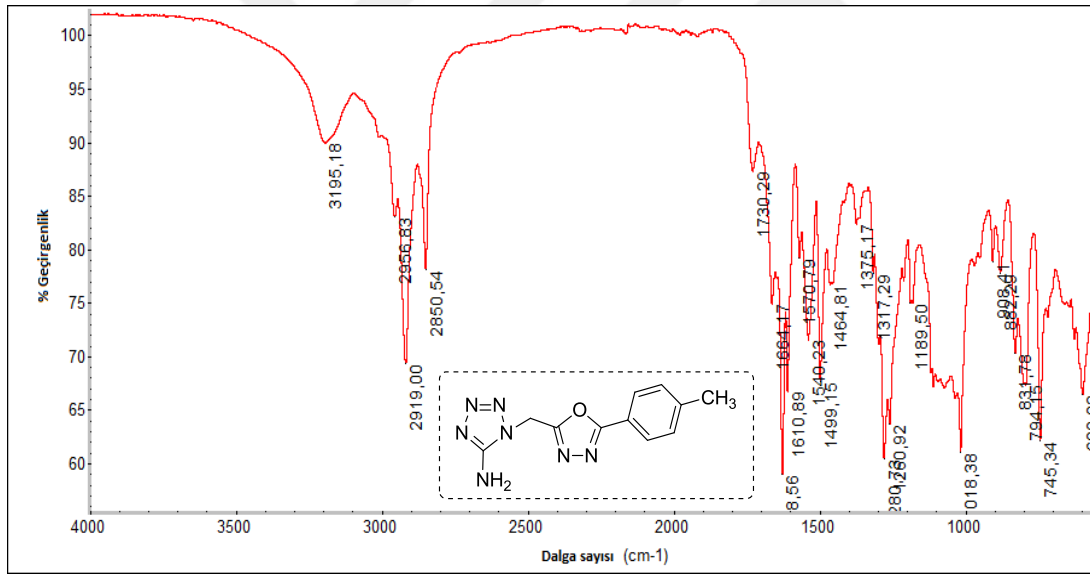
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) $258,1103\text{ m/z}$ değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: $258,1103$) (Şekil 5.95.)



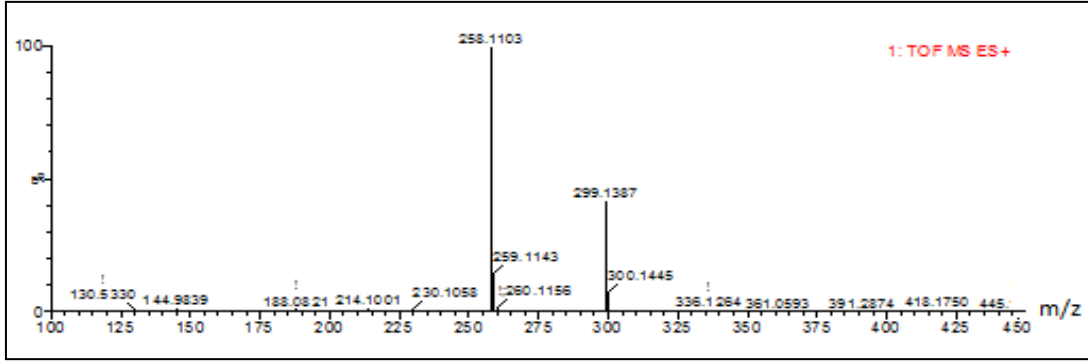
Şekil 5.91. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin bileşiğinin ^1H - NMR spektrumu (22)



Şekil 5.92. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (22)

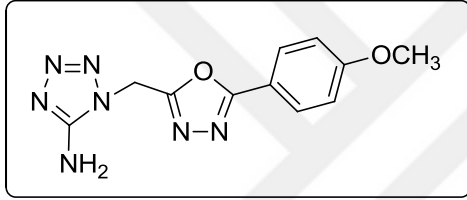


Şekil 5.93. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin bileşiğinin FT-IR spektrumu (22)



Şekil 5.94. 1-((5-(p-Tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu (22)

5.20. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması (23)



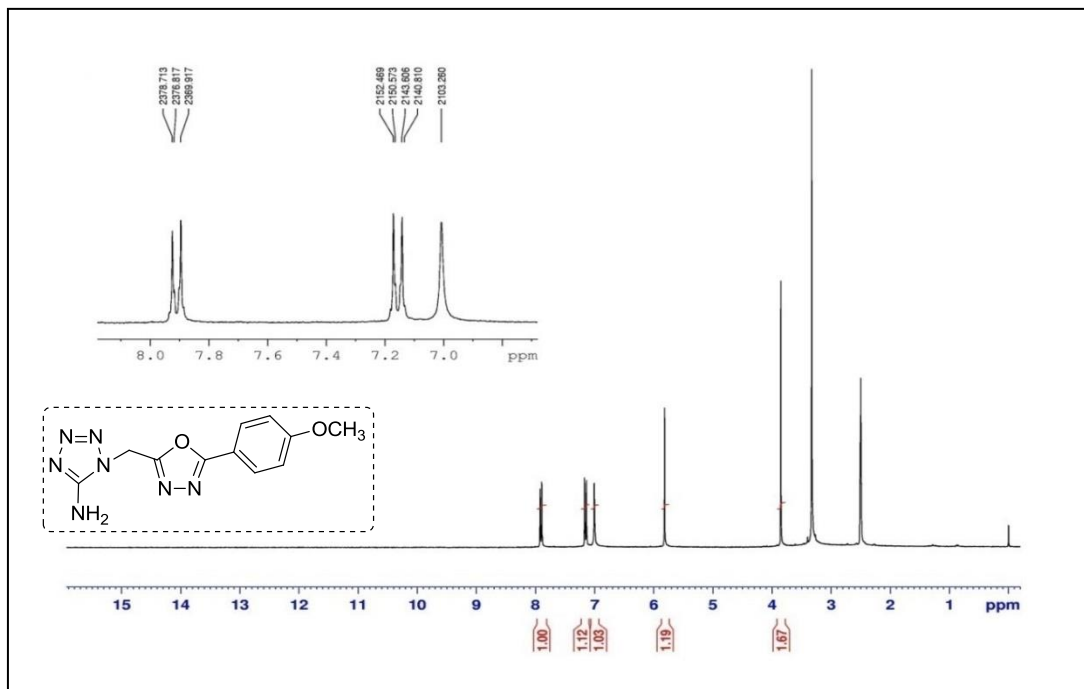
Şekil 5.95. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin bileşiğinin yapısı (23)

Bileşiğin DMSO-*d*6 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 7,80 ppm'de ikili (J=7,8 Hz), 2H (Ar-H); 7,10 ppm'de ikili (J=7,7 Hz), 2H (Ar-H); 7,00 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,80 ppm'de birli, 2H (-CH₂) ; gözlenmiştir (Şekil 5.97.).

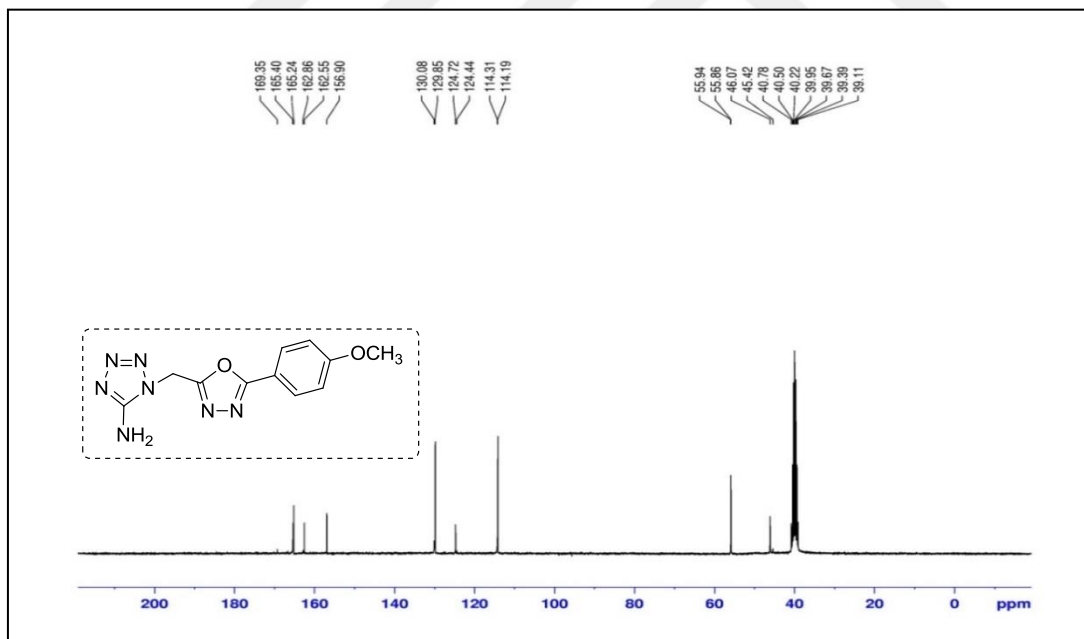
¹³C- NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) 169,3; 165,2; 156,9; 162,8; 124,4; 114,3; 114,1; 55,9 ve 46,0 görülmektedir (Şekil 5.98.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3322 cm⁻¹'de - NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3142 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2950-2848 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1446-1602 cm⁻¹'de aromatik C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.99.).

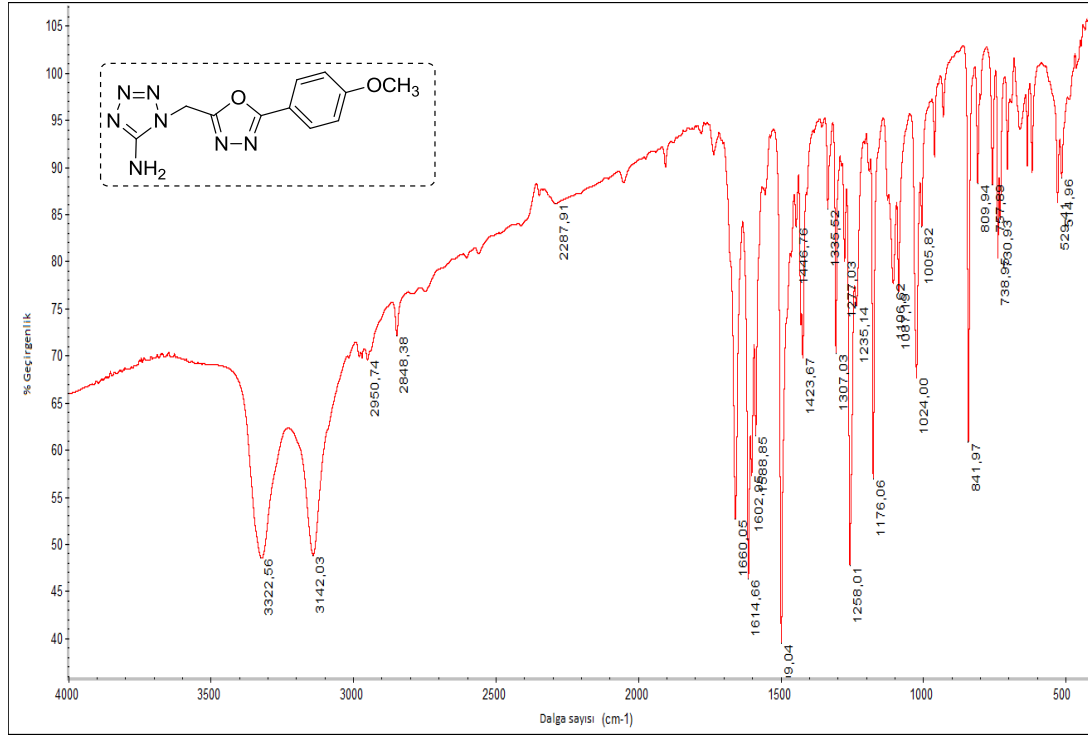
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 274,1055 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 274,1052) (Şekil 5.100.)



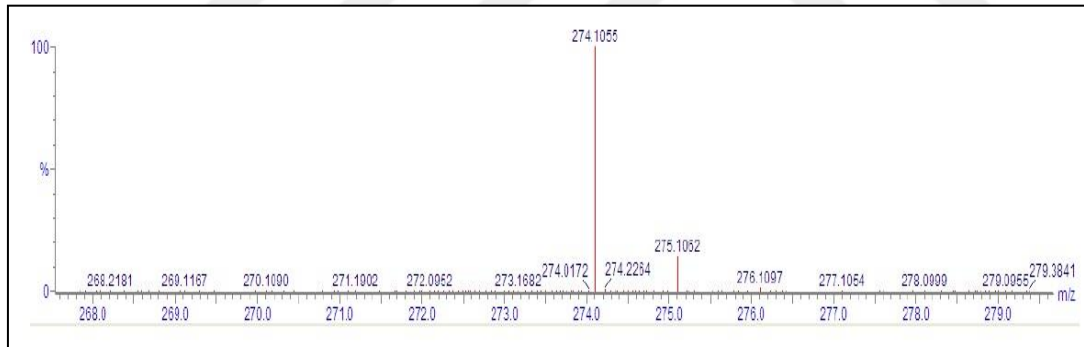
Şekil 5.96. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (23) bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu



Şekil 5.98. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (23) bileşiğinin ¹³C- NMR spektrumu

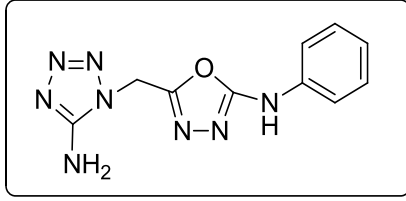


Şekil 5.97. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (23) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.98. 1-((5-(4-Metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-amin (23) bileşiğinin HR-MS spektrumu

**5.21. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24)
Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması**



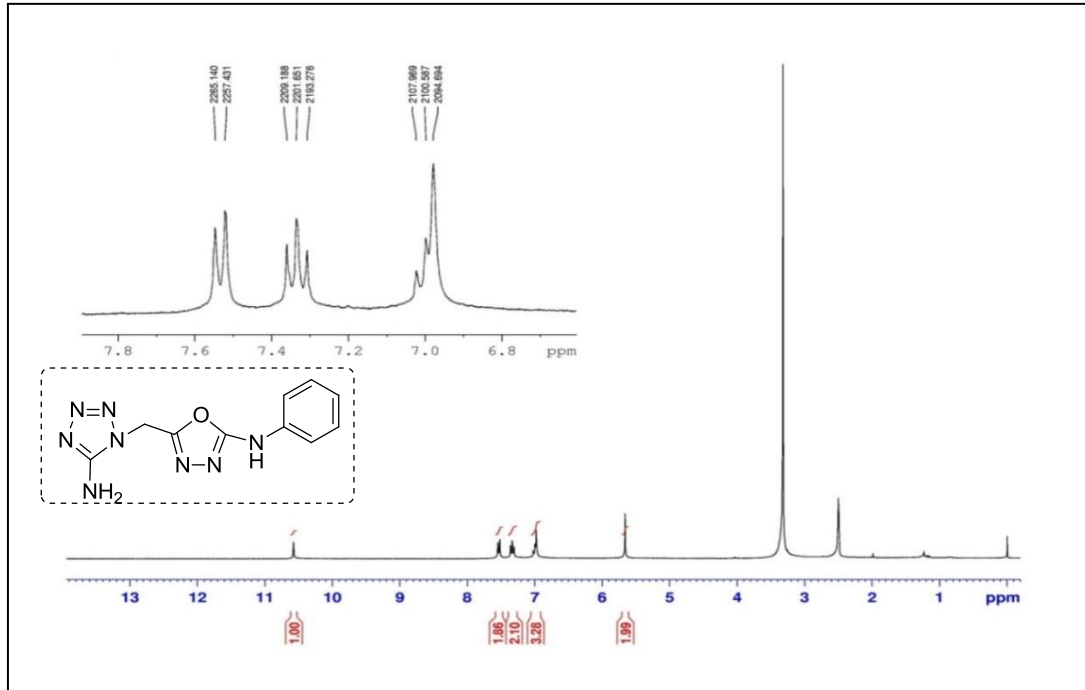
Şekil 5.99. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24)
bileşğinin yapısı

Bileşğın DMSO-*d*6 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 10,60 ppm 'de birli, 1H (-NH); 7,30-7,70 ppm'de çoklu, 5H (-Ar-H); 6,90 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,70 ppm'de birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.102).

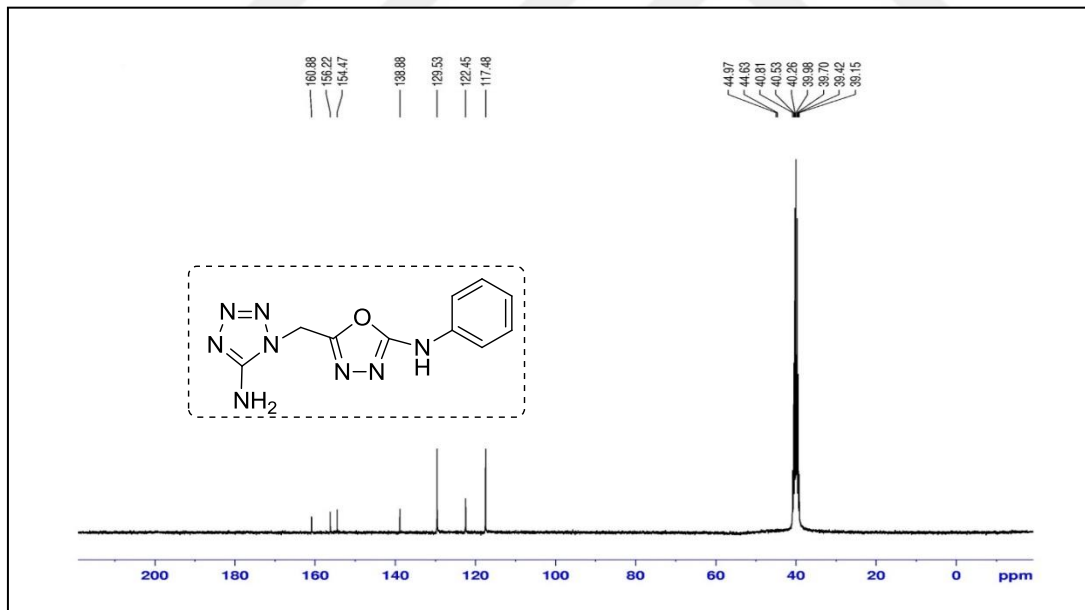
¹³C- NMR spektrumu incelendiğinde, karbonlara ait piklerin kimyasal kayma değerleri (δ) 160,8; 156,2; 154,4; 138,8; 129,5; 122,4; 117,4 ve 44,9 ppm'de görülmektedir (Şekil 5.103).

Bileşğın ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3353 cm⁻¹'de - NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandı; 3136 cm⁻¹'de -NH grubuna ait N-H gerilme bandı; 3062 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2962 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1480-1594 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.104).

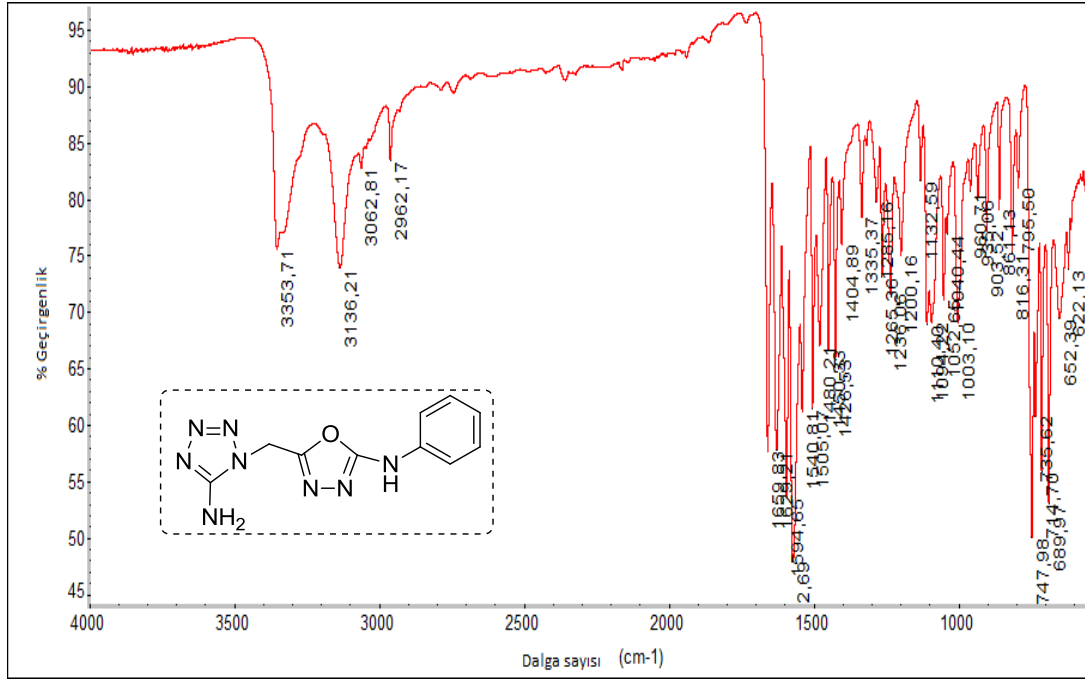
Bileşğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 259,1044 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 259,1056) (Şekil 5.105)



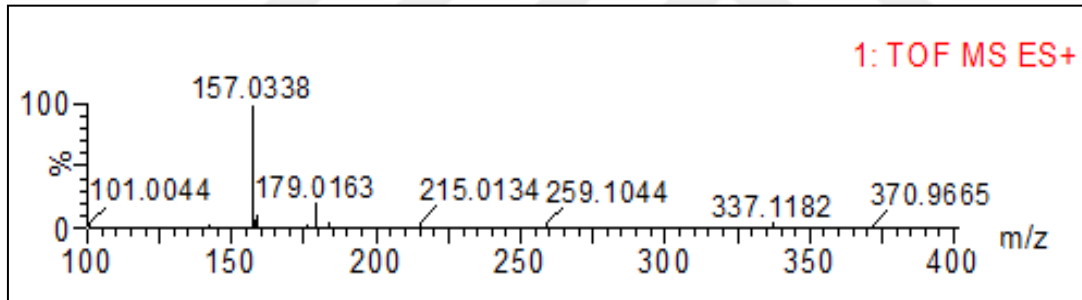
Şekil 5.100. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.101. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiğinin $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

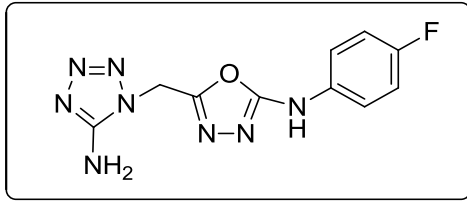


Şekil 5.102. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiminin FT-IR spektrumu



Şekil 5.103. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-amin (24) bileşiminin HR-MS spektrumu

5.22. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması



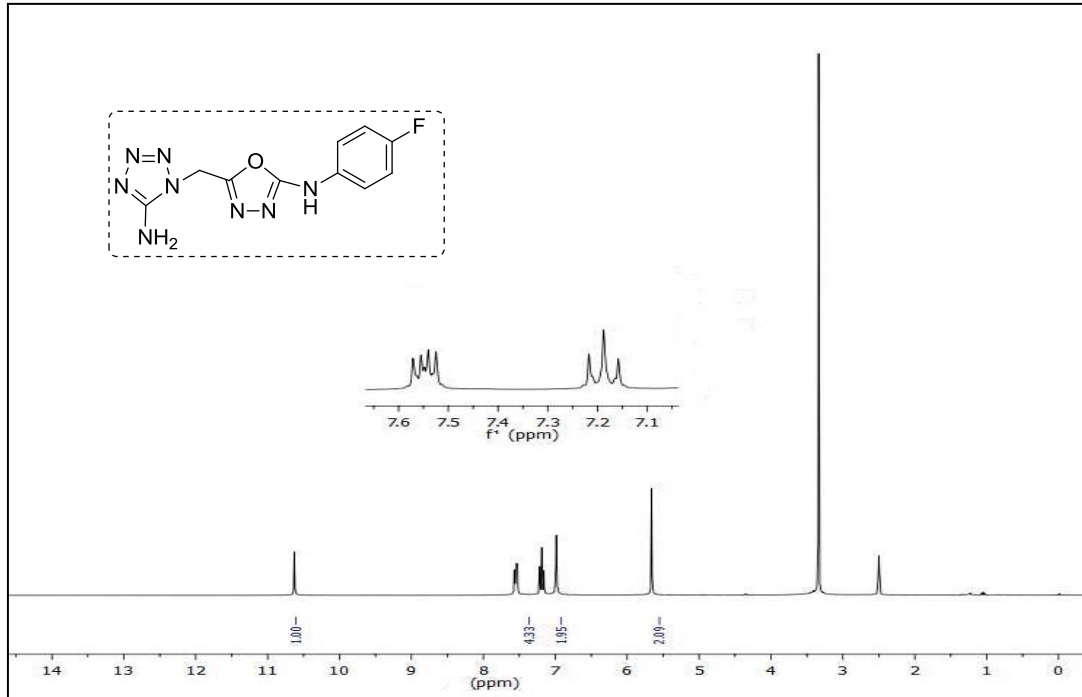
Şekil 5.104. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşğinin yapısı

Bileşğın DMSO-*d*6 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 10,60 ppm'de birli, 1H (-NH); 7,00-7,70 ppm'de çoklu, 4H (-Ar-H); 6,90 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,60 ppm'de birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.107).

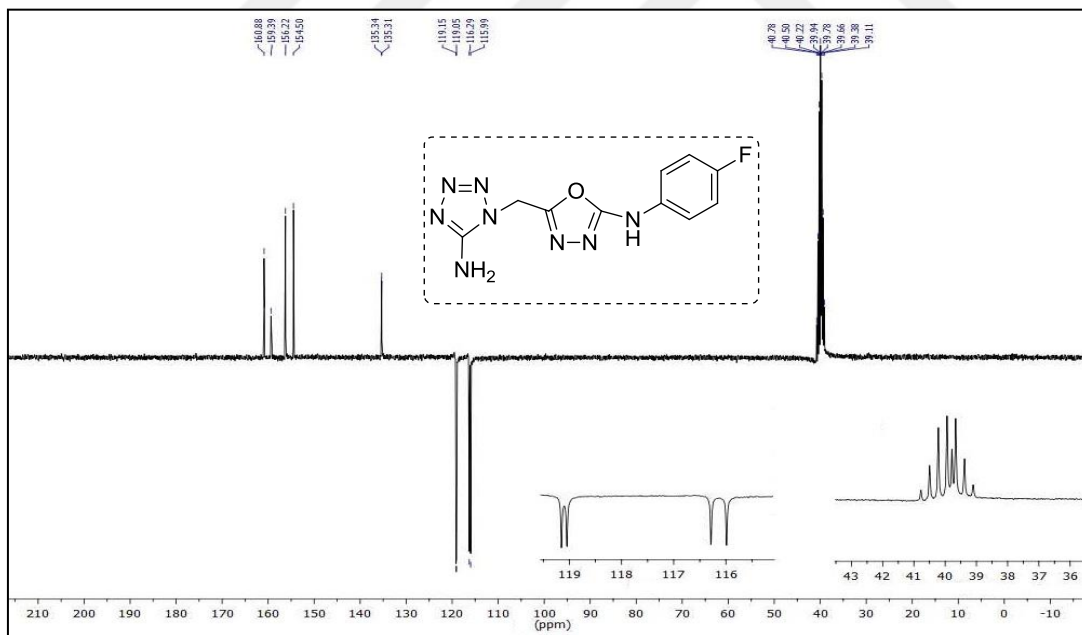
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 160,8; 159,3; 156,2; 154,5; 135,3; -CH₂ karbonu 40,7; negatif genlikte -CH karbonları 119,1-119,0 (J_{C13-F}=7,5 Hz); 116,2-115,9 (J_{C14-F}=22,5 Hz) görülmektedir (Şekil 5.108).

Bileşğın ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3294 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandı; 3136 cm⁻¹'de -NH grubuna ait N-H gerilme bandı; 3034 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2951-2888 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1484-1596 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.109).

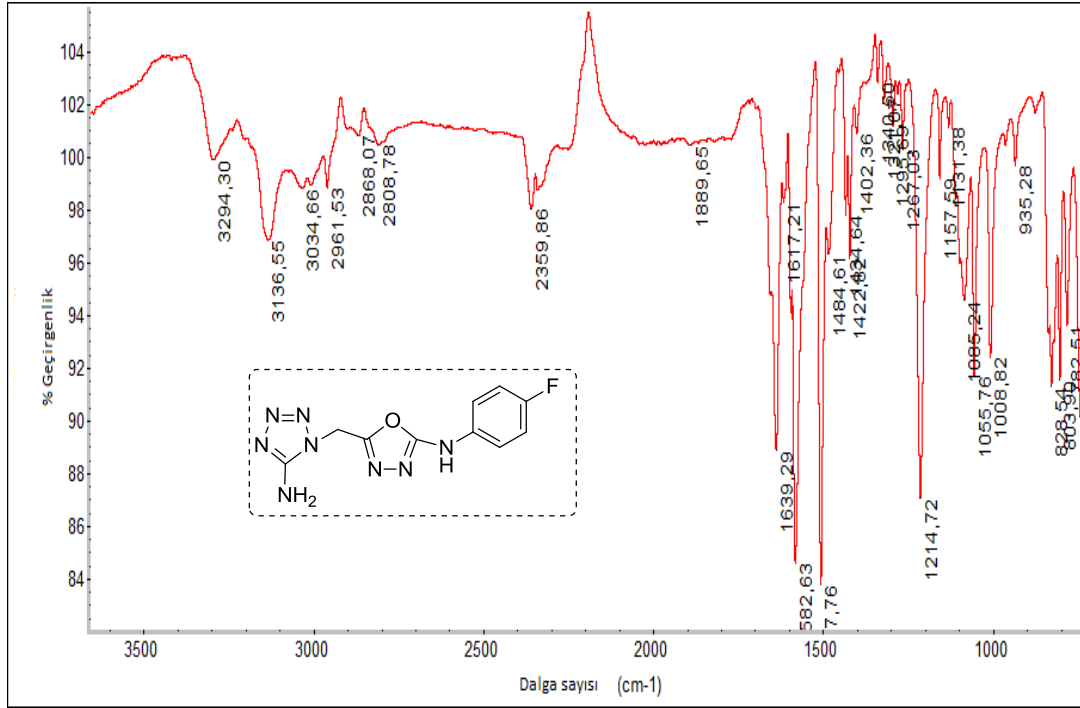
Bileşğeye ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 277,0967 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 277,0962) (Şekil 5.110)



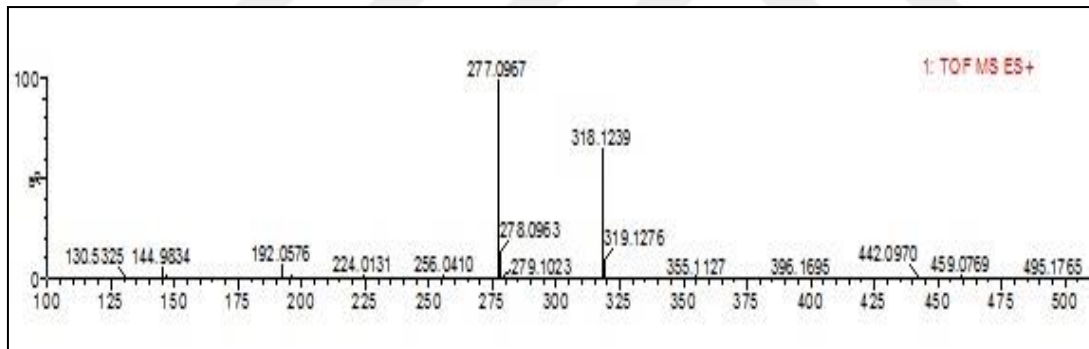
Şekil 5.105. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu



Şekil 5.106. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

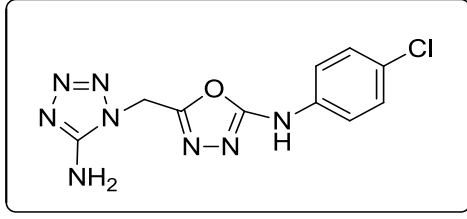


Şekil 5.107. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.108. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.23. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) Bileşğinin Yapısının Aydınlatılması



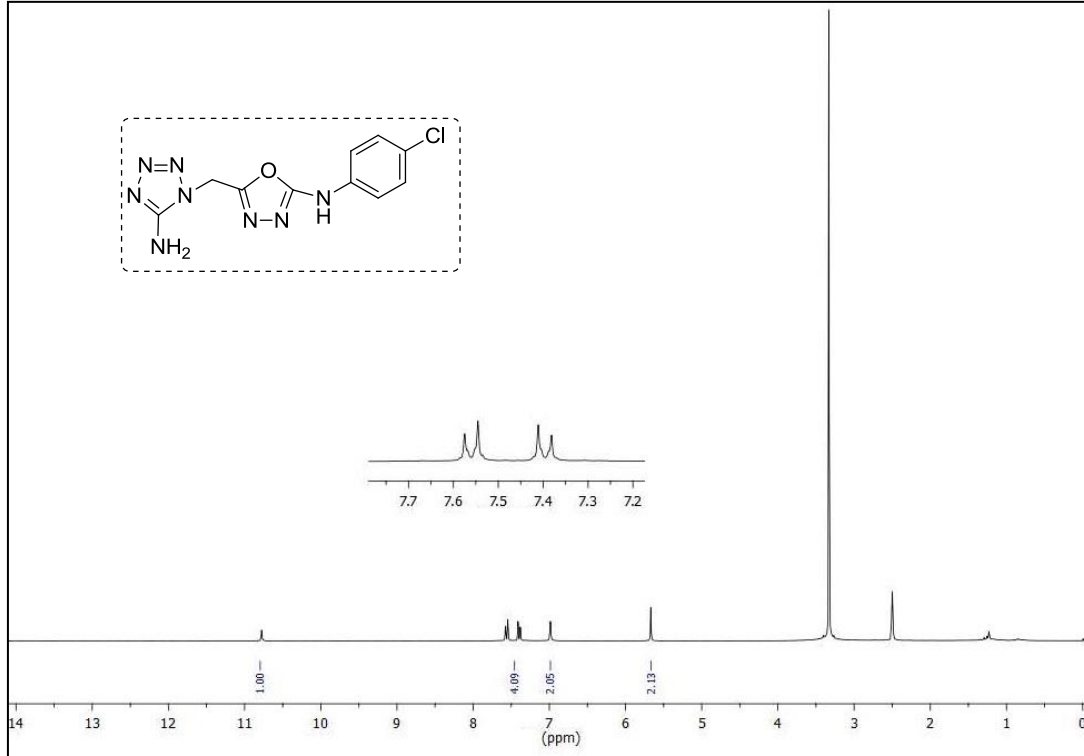
Şekil 5.109. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşğinin yapısı

Bileşğın DMSO-*d*6 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, 7,60 ppm'de ikili (J=7,5 Hz), 2H (Ar-H); 7,40 ppm'de ikili (J=7,4 Hz), 2H (Ar-H); 7,00 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,70 ppm'de birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.112.).

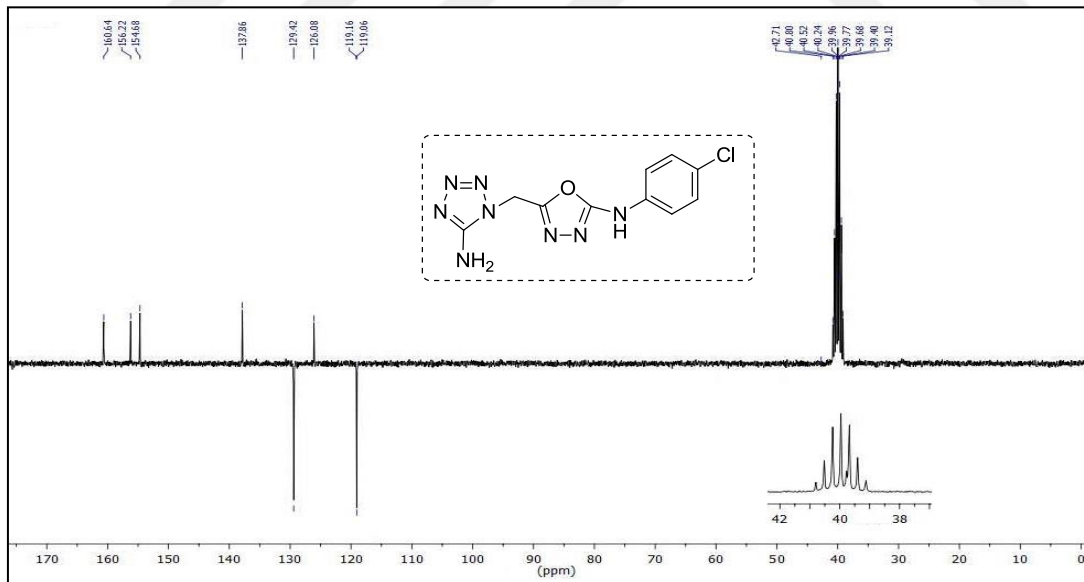
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 160,6; 156,2; 154,6; 126,0; 137,8; -CH₂ karbonu 42,7; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 129,4; 119,1 görölmektedir (Şekil 5.113.).

Bileşğın ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3294 cm⁻¹'de - NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandı; 3227 cm⁻¹'de -NH grubuna ait N-H gerilme bandı; 3129 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2961-2921 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1491-1596 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.114.).

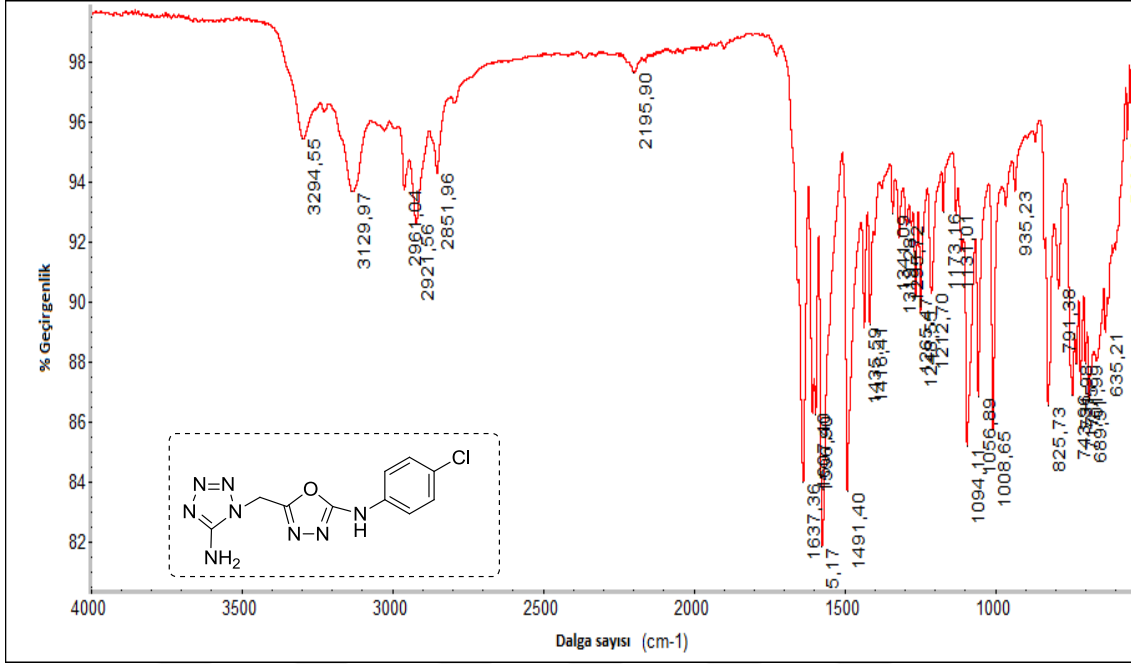
Bileşğeye ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 293,0668 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 293,0666) (Şekil 5.115)



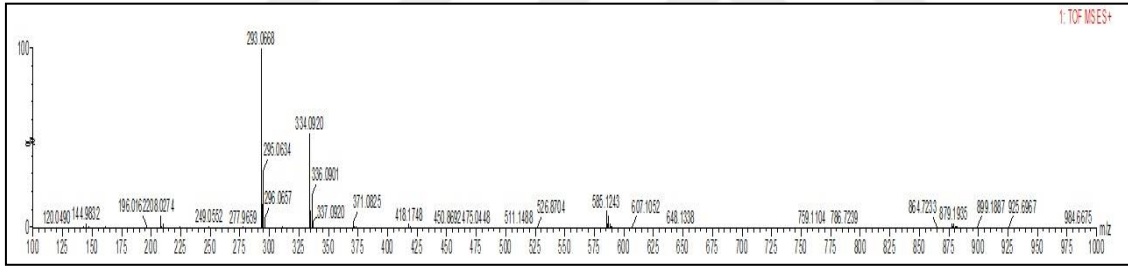
Şekil 5.110. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu



Şekil 5.111. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu

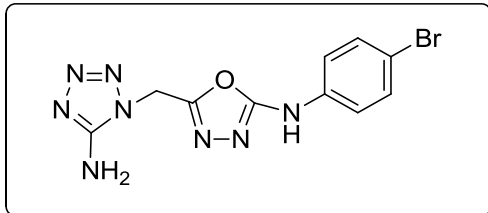


Şekil 5.112. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.113. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-yl)metil)-*N*-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.24. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



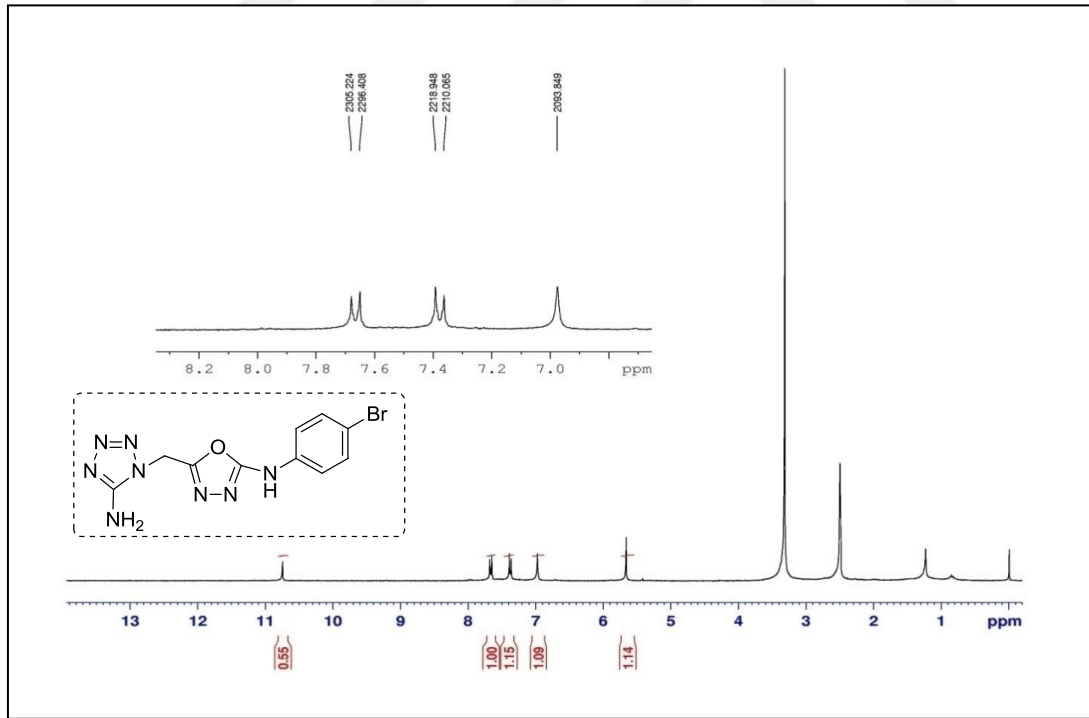
Şekil 5.114. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde, 7,80 ppm'de ikili (J=8,8 Hz), 2H (Ar-H); 7,30 ppm'de ikili (J=8,8 Hz), 2H (Ar-H); 7,00 ppm 'de birli, 2H (-NH₂); 5,60 ppm'de birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.117.).

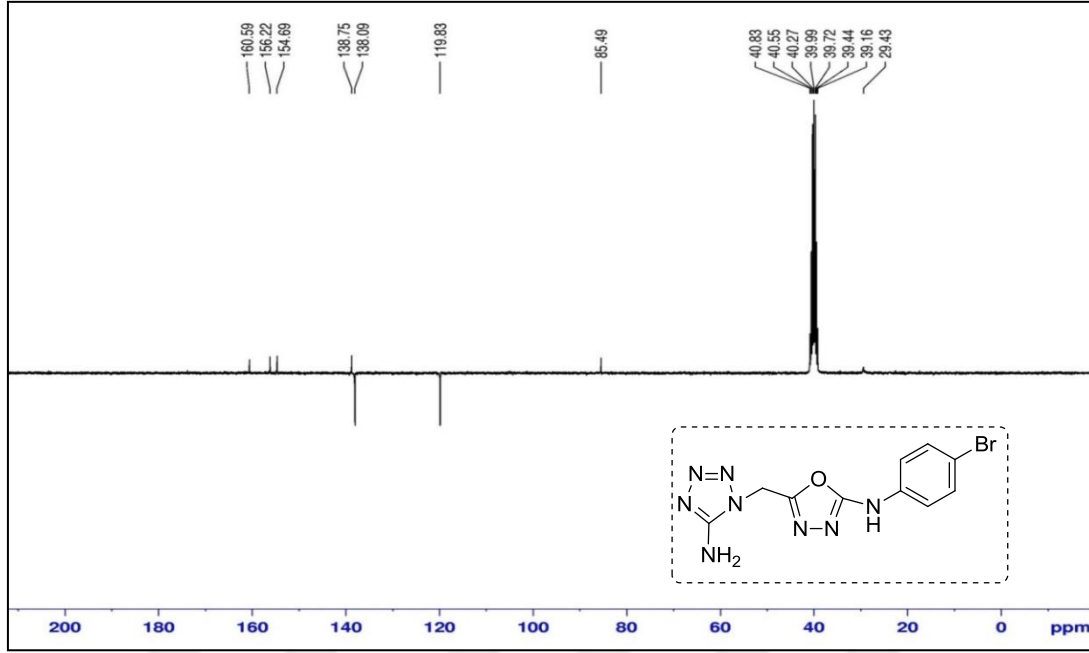
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 160,5; 156,2; 154,6; 138,7; 85,4; -CH₂ karbonu 29,4; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 138,0; 119,8 görülmektedir (Şekil 5.118.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3326 cm⁻¹'de - NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandı; 3135 cm⁻¹'de -NH grubuna ait N-H gerilme bandı; 2962 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2919-2850 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1486-1661 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.119.).

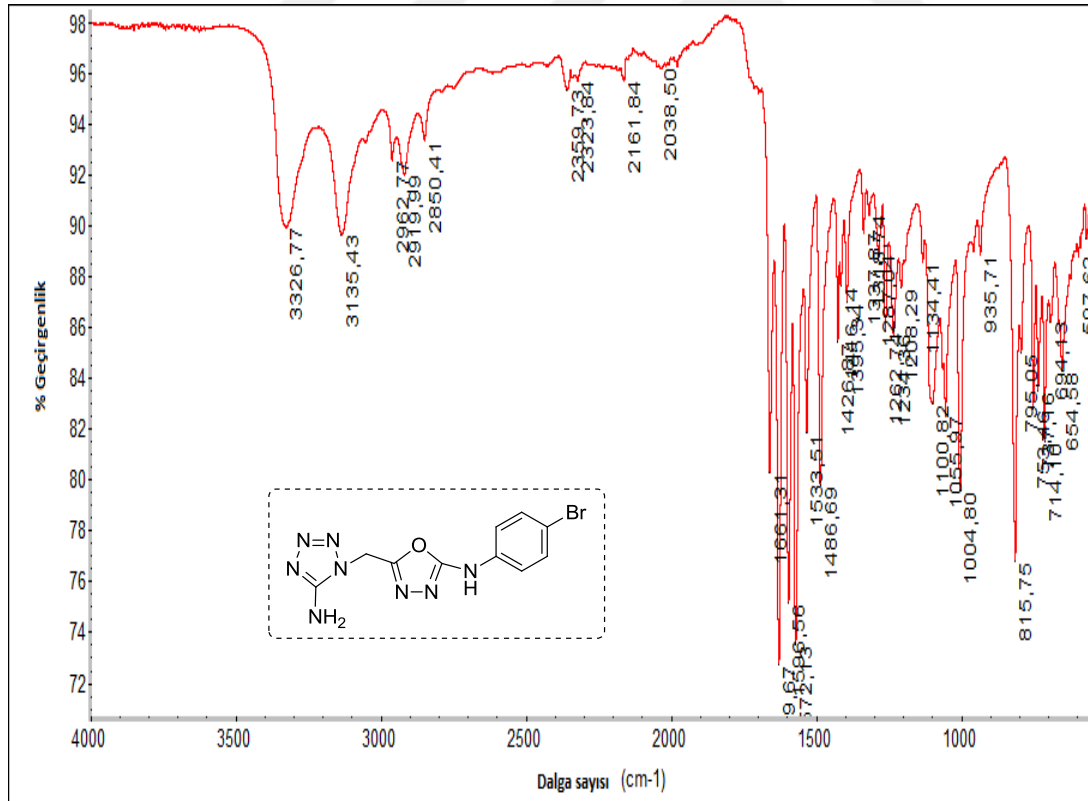
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 337,0163 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 337,0161) (Şekil 5.120.)



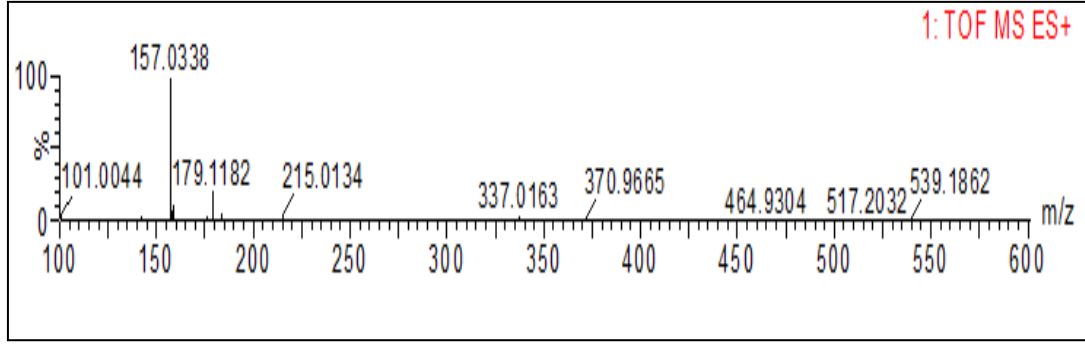
Şekil 5.115. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu



Şekil 5.116. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

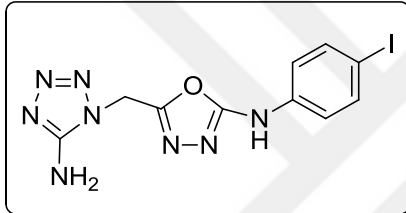


Şekil 5.117. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.118. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27) bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.25. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



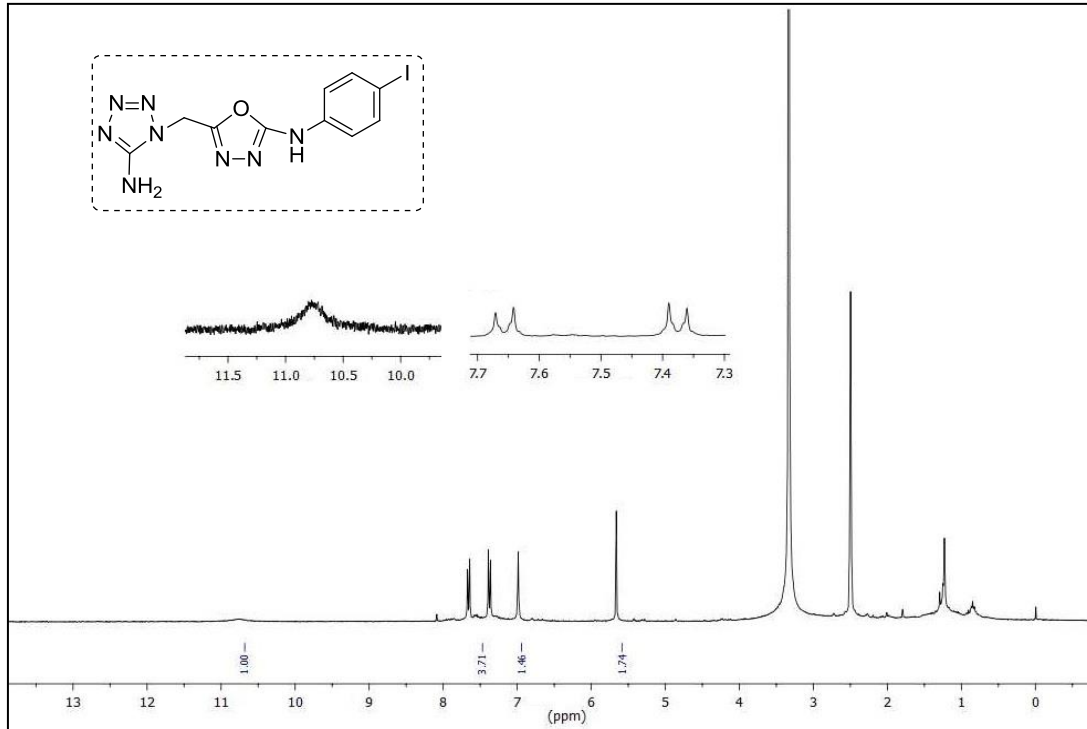
Şekil 5.119. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin yapısı

Bileşiğin DMSO-*d*6 içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde 7,70 ppm'de ikili (J=7,6 Hz), 2H (Ar-H); 7,30 ppm'de ikili (J=7,6 Hz), 2H (Ar-H); 7,00 ppm'de birli, 2H (-NH₂); 5,60 ppm'de birli, 2H (-CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.122).

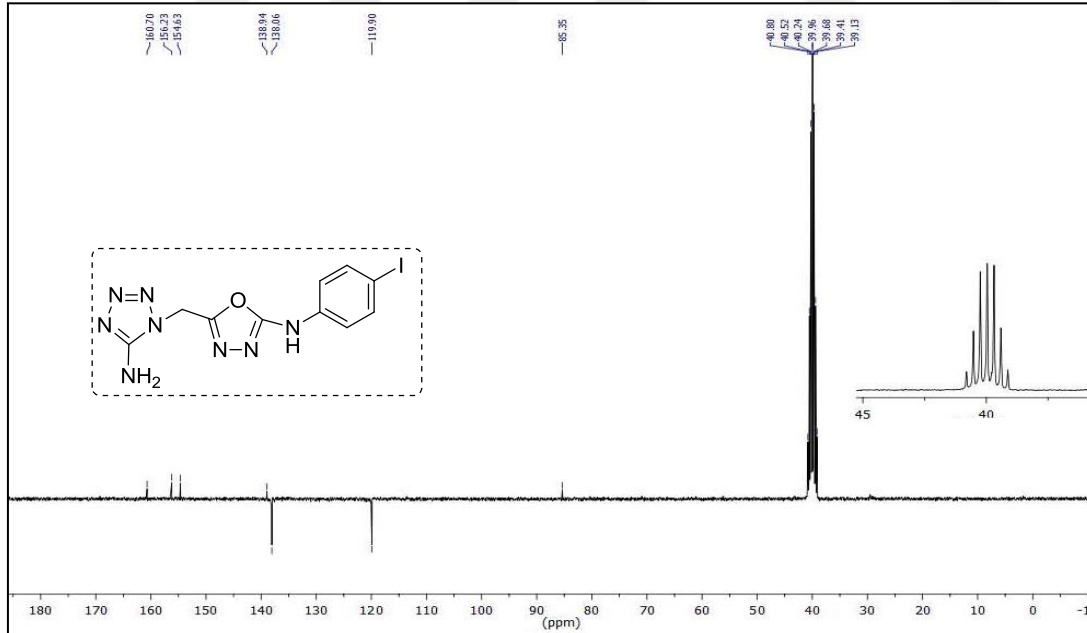
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 160,7; 156,2; 154,6; 138,9; 85,3; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 138,0; 119,9 görülmektedir (Şekil 5.123.).

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3302 cm⁻¹'de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandı; 3140 cm⁻¹'de -NH grubuna ait N-H gerilme bandı; 3028 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C-H gerilme bandı, 2961 cm⁻¹'de alifatik C-H gerilme bandı; 1483-1605 cm⁻¹'de aromatik halkadaki C=C gerilmesi gözlenmiştir (Şekil 5.124.).

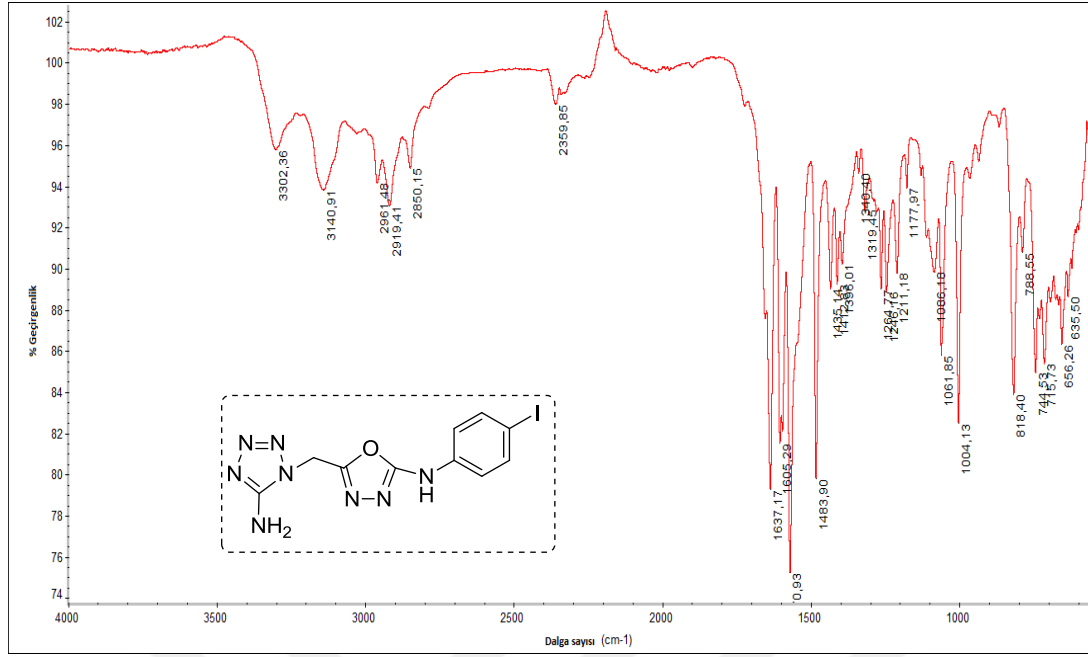
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 385,0029 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 385,0022) (Şekil 5.125.).



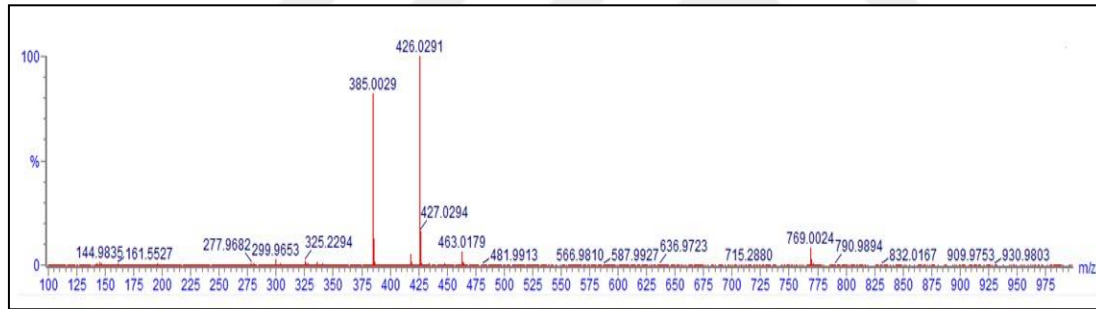
Şekil 5.120. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin ¹H- NMR spektrumu



Şekil 5.121. 5-((5-Amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



Şekil 5.122. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.123. 5-((5-Amino-1H-tetrazol-1-il)metil)-N-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28) bileşiğinin HR-MS spektrumu

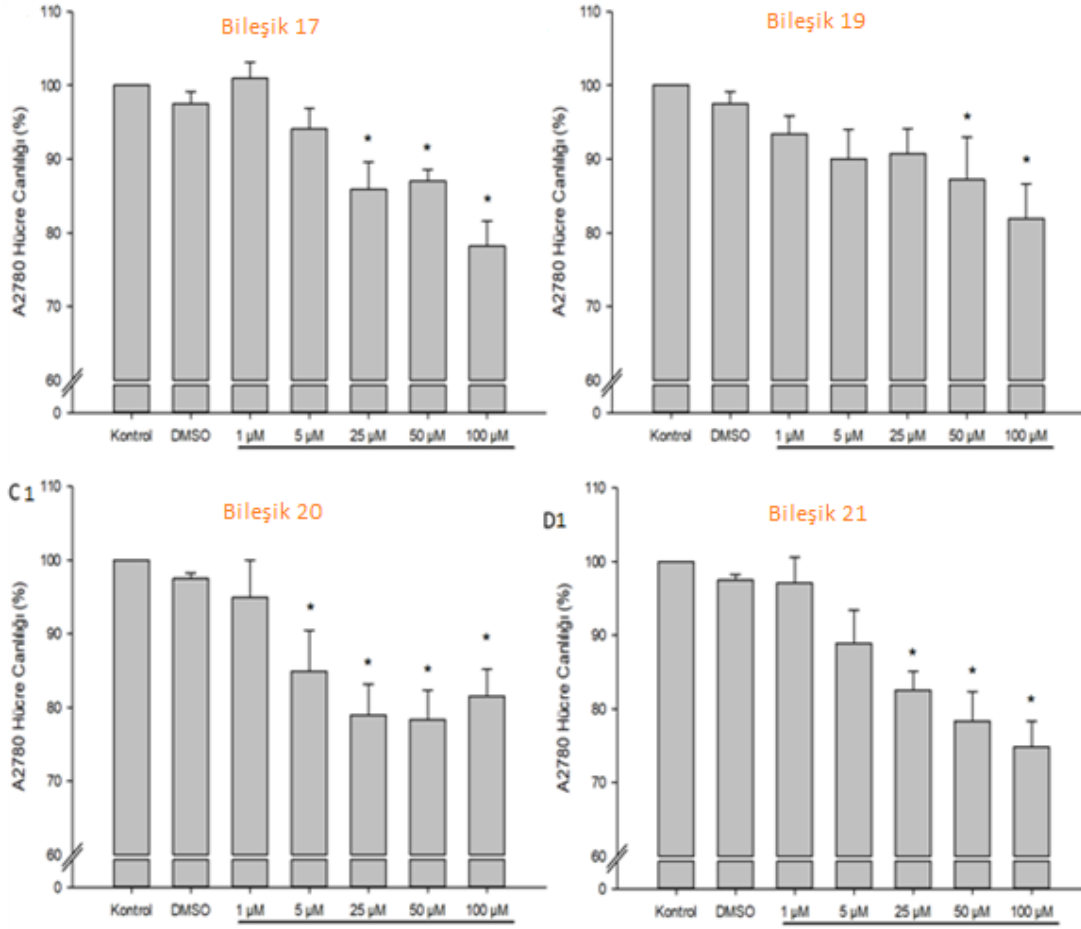
6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Günümüzde kanser tedavisi için heterosiklik halkalar içeren birçok ilaç etken madde kullanılmaktadır. Ancak bu ilaçların yan etkileri ve toksik etkilerinin çok fazla olması nedeniyle, daha etkin ve kullanılabilir yeni ilaç etken maddelerin bulunması ve araştırılması gerekmektedir. Bu çalışmada benzohidrazit türevi olan 7, *N*-fenilhidrazinkarboksamit türevi olan 5 ve oksadiazol türevi olan 12, toplam 24 tane yeni madde sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR ve HR-MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Sentezlenen bileşikler, biyolojik öneme sahip olan tetrazol ve oksadiazol halkalarını içermektedir. Bu nedenle potansiyel ilaç etken madde niteliği taşımaktadırlar.

Bu tez çalışması kapsamında sentezlenen hedef bileşiklerin anti kanser aktivite çalışmaları Bartın Üniversitesi Fen Fakültesi Sayın Dr. Yavuz Erden tarafından yapılmıştır.

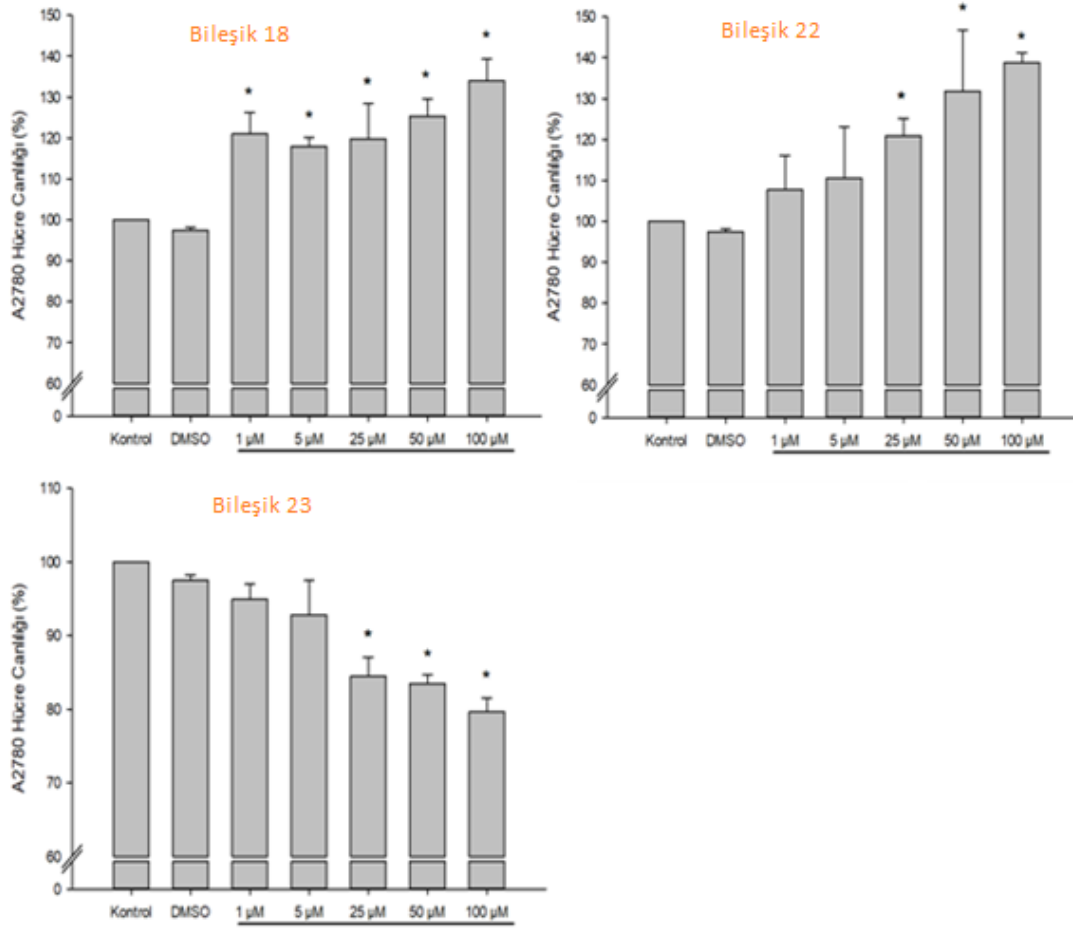
Bileşiklerin antikanser özelliğinin belirlenmesi amacıyla yapılan sitotoksikite testlerinde insan over kanseri hattı (A2780) kullanılmıştır. Test bileşiklerinin sitotoksik etkisi, sitotoksikitenin değerlendirilmesinde oldukça yaygın kullanılan ve bir enzimatik yöntem olan MTT(3-(4,5-dimetiltiyazol2-yl)-2,5-difeniltetrazolyum bromür) yöntemi kullanılarak ortaya konulmuştur.

1-((5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (17); 1-((5-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (19); 1-((5-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (20); 1-((5-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (21) bileşiklerinin A2780 hücre canlılığı üzerine etkileri Şekil 5.126' da gösterilmiştir. Uygulanan bütün bileşiklerin 50 ve 100 µM'lık konsantrasyonları A2780 hücre canlılığını anlamlı düzeyde azaltmıştır (p<0.05).



Şekil 6.1. (17), (19), (20) ve (21) bileşiklerinin A2780 hücre canlılığı üzerine etkileri (%). Değerler Ort±SH olarak ifade edilmiştir. *p<0.05; kontrol grubuna kıyasla diğer gruplar

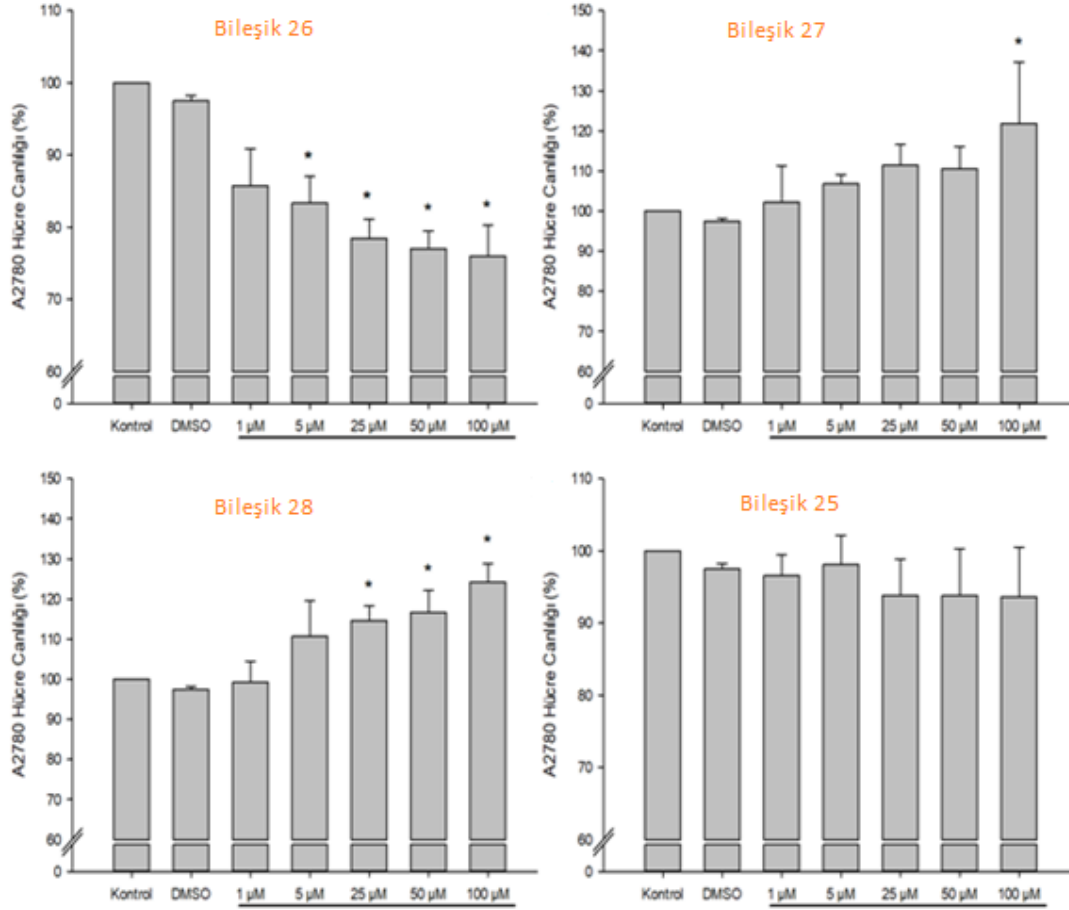
1-((5-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (18); 1-((5-(*p*-tolil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (22); 1-((5-(4-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-amin (23) bileşiklerinin A2780 hücre canlılığı üzerine etkileri Şekil 5.127’de gösterilmiştir. (18) ve (22) bileşiklerinin uygulanan konsantrasyonları A2780 hücre canlılığını arttırdı ve bu artış her iki bileşiğin ortak olarak 25, 50 ve 100µM’lık konsantrasyonlarında anlamlı düzeyde gerçekleşmiştir (Şekil 5.127. 18-22; p<0.05). Bunun aksine (23) bileşiğinin uygulanan konsantrasyonları A2780 hücre canlılığını azalttığı ve bu azalmanın 25, 50 ve 100µM’lık konsantrasyonlarda anlamlı düzeyde olduğu görülmüştür (Şekil 5.127. 23; p<0.05).



Şekil 6.2. (18), (22) ve (23) bileşiklerinin A2780 hücre canlılığı üzerine etkileri (%). Değerler Ort \pm SH olarak ifade edildi. * $p < 0.05$; kontrol grubuna kıyasla diğer gruplar.

5-((5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (26); (B3) 5-((5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (27); (C3) 5-((5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-iyodofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (28); (D3) 5-((5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)metil)-*N*-(4-florofenil)-1,3,4-oksadiazol-2-amin (25) bileşiklerinin 24 saat uygulamasının A2780 hücre canlılığına etkileri Şekil 5.128'de verilmiştir. Buna göre (26) bileşiğinin uygulanan bütün konsantrasyonları kontrole kıyasla hücre canlılığını azaltıcı etki sergilemiş ve bu azaltıcı etki 5 μ M konsantrasyon ve üstü dozlarda anlamlı görülmüştür (Şekil 5.128. 26; $p < 0.05$). Buna karşın (27) ve (28) bileşiklerinin uygulanan konsantrasyonlar hücre canlılığını kontrol grubuna kıyasla arttırmıştır. Bu artış (27) grubunda 100 μ M, (28) grubunda ise 25, 50 ve 100 μ M'lık konsantrasyonlarda anlamlıdır. (Şekil 5.128. 27-28; $p < 0.05$). (25) bileşiğinin uygulanan

bütün konsantrasyonları kontrol grubuna kıyasla hücre canlılığı üzerine anlamlı bir etki sergilememiştir. ($p>0.05$).



Şekil 6.3. (26), (27), (28) ve (25) bileşiklerinin A2780 hücre canlılığı üzerine etkileri (%). Değerler Ort±SH olarak ifade edilmiştir. * $p<0.05$; kontrol grubuna kıyasla diğer gruplar

KAYNAKLAR

1. Ho, Y., ve Park, Y.S. (2000). Signal-responsive gating of porous membranes by polymer brushes. *Polymer Advanced Technology*, 11,136-144.
2. Srivastava, B. K., Soni, R., Patel, J. Z., Solanki, M., Valani, D., Gupta, S., ... & Patel, P. R. (2007). Synthesis and in vitro antibacterial activity of novel methylamino piperidinyl oxazolidinones. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17(18), 5227-5232.
3. Poon, C.Y., ve Chiu, P. (2004). A synthesis of the tetracyclic carboskeleton of isaindigotidione. *Tetrahedron Lett*, 45, 2985-8.
4. ISO 10993. Biological evaluation of medical devices. International Standards Organization. Geneva, Switzerland, 1997.
5. Pyun, J., Shijun, J., Tomasz, K., Gary, D. P., Krzysztof, M. (2003). Synthesis and Characterization of Organic/Inorganic Hybrid Nanoparticles: Kinetics of Surface-Initiated Atom Transfer Radical Polymerization and Morphology of Hybrid Nanoparticle Ultrathin Films, *Macromolecules*, 36(14), 5094-5104.
6. Myznikov, L. V., Hrabalek, A., ve Koldobskii, G. I. (2007). Drugs in the tetrazole series. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43(1), 1-9.
7. Herr, R. J. (2002). 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres, Medicinal chemistry and synthetic methods. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10, 3379-3393.
8. Powers, R. A., ve Shoichet, B. K. (2002). Structure-based approach for binding site identification on AmpC β -lactamase. *Journal of Medicinal Chemistry*, 45(15), 3222-3234.
9. Lee, P. Y., Chang, W. N., Lu, C. H., Lin, M. W., Cheng, B. C., Chien, C. C., ve Chang, H. W. (2003). Clinical features and in vitro antimicrobial susceptibilities of community-acquired *Klebsiella pneumoniae* meningitis in Taiwan. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 51(4), 957-962.
10. Elderfield, R. C. (1981). *Tetrazoles, tetrazines and Purines and Related Ring Systems*” *Heterocyclic Compounds*. New York: John Wiley & Sons Inc., 2-105
11. Gilchrist, T. L. (1976). *Pyrazoles, Triazoles, and Tetrazoles*”, *Heterocyclic Chemistry*. Cambridge: Cambridge University Press, 195-204.
12. Tully, W. R., Gardner, C. R., Gillespie, R. J., & Westwood, R. (1991). 2-(Oxadiazolyl)-and 2-(thiazolyl) imidazo [1, 2-a] pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors. *Journal of Medicinal Chemistry*, 34(7), 2060-2067.
13. Kumar, C., ve Santhoshi, A. (2011). Tetrazol içeren bileşiklerin olası antikanser ajanları olarak sentezi ve biyolojik olarak değerlendirilmesi. *Medicinal Chemistry Communication*, 2, 486-492.

14. Shaker, R. M., Mahmoud, F. F., Abdel-Latif, F. F. (2005). "Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 180, 397-406.
15. Wang, Y., Sauera D.R., ve Djuric, S.W. (2006). A simple and efficient one step synthesis of 1,3,4-oxadiazoles utilizing polymer-supported reagents and microwave heating. *Tetrahedron Letters*, 47(1), 105-108.
16. Ishankhodzhaeva, M. M., Kadyıova, S. A., Surazhskaya, M. D., Parpiev, N. A., Kozmin, P.A., 2001. Crystalline and Molecular Structure of 2-Amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole. *Russian Journal of Organic Chemistry*, 32(5), 721-723.
17. Matysiak, J., Niewiadomy, A., Yakuphanoglu, F., Atalay, Y., Şekerci, M. 2006. Application of sulfinyl bis(2,4-dihydroxythiobenzoyl) in the synthesis of N-substituted-2-amino-5-(2,4-dihydroxyphenyl)-1,3,4-thiadiazoles. *Synthetic Communications*, 36; 1621–1630.
18. Gupta, V., Kashaw, S. K., Jatav, V., ve Mishra, P. (2008). Synthesis and antimicrobial activity of some new 3-[5-(4-substituted) phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones. *Medicinal Chemistry Research*, 17, 205–211.
19. Yavuz, S., Ünal, Y., Pamir, Ö., Yılmaz, D., Kurtipek, Ö., Kavutçu, M., ve Yıldırım, Y. (2013). Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some Novel Thebaine Derivatives: N-(Tetrazol-1H-5-yl)-6, 14-endoethenotetrahydrothebaine Incorporating the 1, 3, 4-Oxadiazole or the 1, 3, 4-Thiadiazole Moiety. *Archiv der Pharmazie*, 346(6), 455-462.
20. Ouyang, X., Piatnitski, E. L., Pattaropong, V., Chen, X., He, H. Y., Kiselyov, A. S., ve Lohman, J. (2006). Oxadiazole derivatives as a novel class of antimetabolic agents: Synthesis, inhibition of tubulin polymerization, and activity in tumor cell lines. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 16(5), 1191-1196.
21. Zarghi, A., Tabatabai, S.A., Faizi, M., Ahadian, A., Navabi, P., Zanganeh, V. (2005). "Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzoyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles", *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 1863-1865.
22. Wang, Y., Sauera D.R., Djuric, S.W., 2006. A simple and efficient one step synthesis of 1,3,4-oxadiazoles utilizing polymer-supported reagents and microwave heating. *Tetrahedron Letters*, 47(1), 105-108.
23. Partyka, R.A., Crenshaw, R.R., 1977. 1,3,4-Oxadiazole amides. U.S. Patent 4001238.
24. Theme, P.C., Franke, A., Denke, D., Lehmann, H.D., Gries, J. 1981. Ger. Offen., 29; 65703.
25. Şen, N. 2012. Heteroaril substitüe olmuş yeni karbazol türevlerinin sentezi, 72(22).
26. El-Sayed, W., Anticancer activity of new (tetrazol-5-yl)methylindole derivatives and their acyclic c-nucleoside analogs. *Acta Poloniae Pharmaceutica Drug Research*, 677(673), 2012.

27. Carvalho, S. A., Lopes, F. A., Salomão, K., Romeiro, N. C., Wardell, S. M., de Castro, S. L., ... & Fraga, C. A. (2008). Studies toward the structural optimization of new brazilzone-related trypanocidal 1, 3, 4-thiadiazole-2-arylhydrazone derivatives. *Bioorganic & medicinal chemistry*, 16(1), 413-421.
28. Kartritzk, A.R., ve Boulton, A.J. (1966). *Advances in heterocyclic chemistry*. New York: Academic Press, 7.
29. Glovlyova, S. M., Moskvichev, Y. A., Alov, E. M., Kobylinsky, D. B., Ermolaeva, V. V. (2001). "Synthesis of novel five-membered nitrogen-containing heterocyclic compounds from derivatives of arylsulfonyl -and arilthioacetic and-propionic acid", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37 (9), 1102-1106.
30. Swain, A.P. (1959). "2-Amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles", U.S. Patent 2, Ref:C.A. 16157, 53, 883, 391.
31. Banerjee, D. K. (1974, June). Studies in Dieckmann cyclization and utilization of the products in the synthesis of steroids. In *Proceedings of the Indian Academy of Sciences-Section A* (Vol. 79, No. 6, pp. 282-309). Springer India.
32. Stolle, R., Fehrenbach, K. (1929). "Amino derivatives of 1-thio and furo-3,4-diazoles", *J. Prakt. Chem.*, 122, 289.
33. Jacquemond-Collet, I., Benoit-Vical, F., Valentin, M., Stanislas, A., Mallié, E., & Fourasté, M. (2002). Antiplasmodial and cytotoxic activity of galipinine and other tetrahydroquinolines from *Galipea officinalis*. *Planta Medica*, 68(01), 68-69.
34. Wataha, J. C. (2001). Principles of biocompatibility for dental practitioners. *The Journal of prosthetic dentistry*, 86(2), 203-209.
35. Wataha, J. C. (2003). Biocompatibility of Dental Materials. In Anusavice KJ, ed. *Phillip's Science Of Dental Materials*. Missouri: Elsevier Science, 171-202.
36. Browne, R. M. (1988). The in vitro assessment of the cytotoxicity of dental materials—does it have a role?. *International Endodontic Journal*, 21(2), 50-58.
37. Cenni, E., Ciapetti, G., Granchi, D., Arciola, C. R., Savarino, L., Stea, S., ... & Pizzoferrato, A. (1999). Established cell lines and primary cultures in testing medical devices in vitro. *Toxicology in vitro*, 13(4-5), 801-810.
38. Saw, T. Y., Cao, T., Yap, A. U. J., ve Ng, M. M. L. (2005). Tooth slice organ culture and established cell line culture models for cytotoxicity assessment of dental materials. *Toxicology in Vitro*, 19(1), 145-154.
39. Schmalz, G. (1998). Concepts in biocompatibility testing of dental restorative materials. *Clinical Oral Investigations*, 1(4), 154-162.
40. Koyunoğlu, F., Tekin, S., Konar, V., ve Sandal, S. (2013). İnsan meme kanseri hücre serileri (mcf-7) üzerine apelin-13'ün etkilerinin araştırılması: in vitro bir çalışma. *İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*, 1, 23-28.

41. Denizot, F., ve Lang, R. (1986). Rapid colorimetric assay for cell growth and survival: modifications to the tetrazolium dye procedure giving improved sensitivity and reliability. *Journal of Immunological Methods*, 89(2), 271-277.
42. Horáková, K., Šovčíková, A., Seemannová, Z., Syrová, D., Bušányová, K., Drobná, Z., veFerenčík, M. (2001). Detection of drug-induced, superoxide-mediated cell damage and its prevention by antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 30(6), 650-664.
43. Mosmann, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of Immunological Methods*, 65(1-2), 55-63.
44. Tekin, S., Erden, Y., Sandal, S., ve Yilmaz, B. (2015). Is irisin an anticarcinogenic peptide?. *Medicine Science*, 4(2), 2172-2180.
45. Koran, K., Tekin, Ç., Çalışkan, E., Tekin, S., Sandal, S., ve Görgülü, A. O. (2017). Synthesis, structural and thermal characterizations and in vitro cytotoxic activities of new cyclotriphosphazene derivatives. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements*, 192(9), 1002-1011.
46. Eicher, T. ve Hauptmann, S. (1995). *The Chemistry of Heterocycles*, "Amberlyst-15 catalyzed synthesis of 5-substituted 1-H-tetrazole via [3+2] cycloaddition of nitriles and sodium azide". New York: Thieme, 212.



EKLER

Ek-1. I. Ulusal Organik Kimya Kongresi Poster Katılım Belgesi

27. ULUSAL KİMYA KONGRESİ

23-28 Ağustos 2015 / Çanakkale

Sözlü (S-) ve Asılı (A-) Bildiri Özetleri

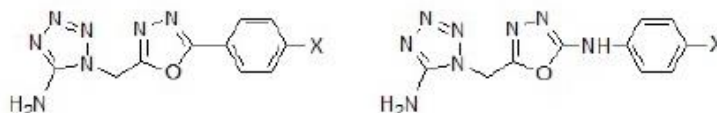
İlaç ve Kozmetik

(A-İL032)

1-((5-(SÜBSTİTÜE)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İL)METİL)-1H-TETRAZOL-5-AMİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPILARININ SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE AYDINLATILMASI**BÜŞRA ÇOBAN¹, SERKAN YAVUZ¹**¹ GAZİ ÜNİVERSİTESİ

busra.coban92@gmail.com

Tetrazoller, bir karbon ve dört azot atomundan oluşan aromatik bileşiklerdir. Başlıca farmakolojide, koordinasyon kimyasında ve patlayıcı malzemelerin bileşiminde olmak üzere geniş bir kullanım alanına sahiptir [1]. Tetrazoller karboksilik asit gruplarının biyolojik eşdeğeri olarak kabul edildiklerinden biyokimya ve farmakoloji alanlarında oldukça yaygın biçimde çalışılmaktadır [2]. Ayrıca karboksilli asitlere göre biyolojik olarak daha kararlı bileşikler olduklarından yeni geliştirilen ilaçlarda karboksilli asit grupları yerine tetrazol grupları tercih edilmektedir. Buna bağlı olarak son yıllarda tetrazol türevleri, antikanser, antimikrobiyal, antihipertansif ve antialerjik ajanların sentezinde kullanılmaktadır [3]. 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşikler, anti-HIV, antikonvülsan, antimikrobiyal, antifungal, antiinflamatuvar gibi özelliklerinden ötürü farmakolojik öneme sahiptir. Bu bileşiklerin bir kısmının prostaglandin sentezinde sildooksijenaz enzimlerini inhibe ettikleri gözlenmiştir [4]. Bu çalışmada oksadiazol halkası içeren, biyolojik aktivite göstermesi muhtemel olan yeni tetrazol türevleri sentezlendi (Şekil 1). Elde edilen ürünlerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı. Çalışmanın bundan sonraki kısmında ise sentezlenen bileşiklerin biyolojik aktiviteleri belirlenecektir.



Şekil 1.

Anahtar Kelimeler : tetrazol, oksadiazol, heterosiklik bileşikler

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : ÖZKAN, Büşra
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 02.06.1992, Ankara
 Medeni hali : Evli
 Telefon : (0554) 421 77 93
 e-mail : busra.coban@gazi.edu.tr



Eğitim

| Derece | Eğitim Birimi | Mezuniyet Tarihi |
|---------------|---------------------------------------|------------------|
| Yüksek lisans | Gazi Üniversitesi | Devam Ediyor |
| Lisans | Çankırı Karatekin Üniversitesi | 2014 |
| Lise | Mehmet Rüştü Uzel Kimya Meslek Lisesi | 2010 |

İş Deneyimi

| Yıl | Yer | Görev |
|-----------|-------------------|------------------|
| 2015-2016 | Gazi Üniversitesi | Öğrenci Asistanı |

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

Çoban, B. (2015). *1-((5-(süstitüe)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)tetrazol 5-amin bileşiklerinin sentezi ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması*. I. Ulusal Organik Kimya Kongresi Gazi Üniversitesi, Ankara.

Hobiler

Kitap okumak, Seyahat etmek



GAZİ GELECEKTİR..