

**ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**YENİ SÜLFONAMİTLERİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI,
BİYOLOJİK VE ANTİOKSİDANT AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ**

Bayram DEMİRCİ

KİMYA ANABİLİM DALI

**ÇANKIRI
2015**

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Bayram DEMİRCİ tarafından hazırlanan ‘Yeni Sülfonamidlerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Biyolojik ve Antioksidant Aktivitelerinin İncelenmesi’ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri üyeleri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı’nda **YÜKSEK LİSANS TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN

Jüri Üyeleri

Başkan: Prof. Dr. İbrahim DEMİRTAŞ

Üye: Prof. Dr. Adnan BULUT

Üye: Yrd. Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Sezgin ÖZDEN

Enstitü Müdürü

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

YENİ SÜLFONAMİTLERİN SENTEZİ, YAPILARININ AYDINLATILMASI, BİYOLOJİK VE ANTİOKSİDANT AKTİVİTELERİNİN İNCELENMESİ

Bayram DEMİRCİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Kimya Anabilim Dalı

Danışman: Yrd. Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN

Yaşamımızda büyük öneme sahip olan ve doğal ürünlerin pek çoğunun yapısında bulunan heterosiklik bileşikler yaygın olarak doğada bulunmakta ve çok çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Karbonhidratlar, nükleik asitler, peptidler, proteinler, alkaloidler, terpenler ve steroidler heterosiklik yapı içeren önemli organik bileşiklerdir. Yeni heterosiklik bileşiklerin sentezine yönelik çalışmaları ve sentezlenen bu bileşiklerin biyolojik etkinlikleri (antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, antikanserojen vb.), anti korozyon etkileri literatürde önemli yer tutmaktadır. Heterosiklik bileşik olan tetrazoller özellikle boya sanayiinde, fotoğrafçılıkta, tarım, tıp, eczacılık ve kimya sektöründe yaygın kullanılırlar. Sistematik incelenmesi 20. yüzyılın ortalarından sonra başlayan tetrazol türü bileşiklerin ilaç etken maddesi, korozyon inhibitörü, patlayıcı üretiminde ve fotoğrafçılıkta çok kullanılması bu bileşiklere olan ilgiyi her geçen gün artırmıştır. Biyolojik açıdan önemli bileşikler olan tetrazollerin piridinyum tuzlarının halka açılmasıyla oluşan ürünleri kanser tedavisinde kullanılmaktadır. Tasosartan isimli tetrazol türevi ilacın yüksek tansiyon tedavisinde kullanılabileceği belirlenmiştir. Hem oksadiazoller hem de tiyodiazoller heterosiklik bileşiklerdir. Oksadiazol türevi bileşikler antibakteriyel, antikanserojen, anti tüberküloz etki göstermektedir. Sülfonamidler, insan sağlığı ve veterinerlik uygulamalarında kullanılan antibakteriyel ilaçlardır. Ticari olarak da üretilen sülfonamid türü ilaçlar geniş bir spektrumda hem Gram (+) hem de Gram (-) bakterilere karşı yüksek etkinlik göstermektedir. 1970'li yıllarda trimetoprim, tetroksoprim ya da pirimetamin gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleriyle sülfometaksazolün kombinasyonu ile sülfonamidler spesifik enfeksiyonlarda (üriner kanal ve solunum yolu vb.) hayvan hastalıklarının tedavisinde ve bu hastalıklardan korunmada yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Yukarıda anlatılan özelliklerinden dolayı bu tezde sülfonamid türevi bileşiklerin sentezlenmesi hedeflenmektedir. Sentezleri gerçekleştirilen tüm bileşiklerin yapıları MS, element analizi, FT-IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR gibi yöntemlerle aydınlatıldı. Daha sonra ise sentezlenen bu bileşiklerin antibakteriyel, antifungal, antioksidant aktiviteleri araştırıldı.

2015, 93 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: Heterosiklik bileşik, tetrazol halkası, oksadiazol, sülfonamid, biyolojik ve antioksidant aktivite.

ABSTRACT

MSc. Thesis

SYNTHESIS OF NEW SULFONAMIDES, IDENTIFICATION OF STRUCTURES, THE INVESTIGATION OF BIOLOGICAL AND ANTIOXIDANT ACTIVITY

Bayram DEMİRÇİ

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Chemistry

Supervisors: Assist. Prof. Dr. Hamdi ÖZKAN

Which has great importance in our lives and in many of the structures of natural products widely available in nature and heterocyclic compounds are used in a variety of fields. Carbohydrates, nucleic acids, peptides, proteins, alkaloids, terpenes and steroids are important organic compounds containing heterocyclic structures. Studies on the synthesis and biological activity of new heterocyclic compounds of the synthesized compound (antibacterial, antimicrobial, antifungal, anticancer, etc.), anti-corrosive effects have great importance in the literature. The tetrazoles those are a heterocyclic compound are used widely particularly in paint industry, photography, agriculture, medicine, pharmacy and chemistry industry. After the middle of 20th century systematic examination the type of tetrazole compounds usage, mostly in ingredient of pharmaceutical, corrosion inhibitors, making explosives and use of photography, increased the interest to these compounds ever after day. Pyridinium salts of the tetrazole which biologically important compounds products exist by opening ring using in treatment of cancer. It is identified to use in named Tasosartan tetrazole derivative drug can be used in treatment of high blood pressure. Both thiodiazole and oxadiazole are heterocyclic compounds. Oxadiazol derived compounds shows effects antibacterial, anticancer, anti-tuberculosis. Sulphonamides are the antibacterial drugs used in human health and veterinary applications. Sulfonamide type produced commercially in a wide spectrum of agents both Gram (+) and Gram (-) shows high activity against bacteria. In the 1970s, trimethoprim, tetroksoprim or pyrimethamine etc dihydrofolate reductase inhibitors and with a combination of sulfamethoxazole and sulphonamides, such as specific infections (urinary tract and respiratory tract, etc.). Animal diseases, treatment and prevention of these diseases began to be used again. Features described above, the scope of this thesis, it was aimed to synthesise containing tetrazole ring new oxadiazole, thiodiazole and the sulfonamide derivative compound. Structures of all synthesized compounds was carried out with MS, elemental analysis, FT-IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR methods to identified. Later, the synthesized compounds antibacterial, antifungal, antioxidant activities was investigated.

2015, 93 pages

Key Words: Heterocyclic compound, tetrazole ring, oxadiazole, sulphonamide, biological and antioxidant activity.

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Bu yüksek lisans tez çalışması kapsamında tetrazol ve oksadiazol halkası içeren bazı yeni sülfonamid türevleri sentezlenmiş ve yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu yeni bileşiklerin antimikrobiyal ve antioksidant aktiviteleri incelenmiştir.

“Yeni Sülfonamidlerin Sentezi, Yapılarının Aydınlatılması, Biyolojik Ve Antioksidant Aktivitelerinin İncelenmesi” konulu bu tez çalışması Yrd. Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN (Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) danışmanlığında yürütülmüştür.

Çalışmam esnasında her zaman yanımda olan, desteğini esirgemeyen, çalışmalarımı olumlu yönde etkileyen, bilgilerini benimle paylaşan danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN’a sonsuz minnet ve şükranlarımı sunarım.

Laboratuvar çalışmalarında ve analiz sonuçlarının yorumlanmasında destek olan, bilgi birikimini esirgemeyen Doç. Dr. Serkan YAVUZ’a (Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümü) teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, TÜBİTAK’ın 112512T kodlu hızlı destek programı çerçevesinde desteklenmiştir. Desteklerinden dolayı TÜBİTAK’a teşekkürlerimi sunarım.

Bayram DEMİRCİ

Çankırı, Mart 2015

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR.....	iii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
ÇİZELGELER DİZİNİ.....	ix
1.GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER.....	1
1.1.Tetrazoller.....	1
1.2.Oksadiazoller.....	3
1.3.Sülfonamidler.....	5
2.MATERYAL VE YÖNTEM.....	17
2.1.Materyal.....	17
2.2.Yöntem.....	18
2.2.1. Broth mikrodilüsyon testi (MİK).....	21
2.2.2. Disk difüzyon testi.....	21
2.2.3. DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi testi.....	21
3.BULGULAR.....	23
3.1.Sentez Çalışmaları.....	23
3.1.1. 5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-karbohidrazit (3) bileşiğinin sentezi.....	23
3.1.2. 5-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (4) bileşiğinin sentezi.....	24
3.1.3. 3-Kloro- <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşiğinin sentezi.....	25
3.1.4. <i>N</i> -(1-((5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2,2-dimetil-3-amino- <i>N</i> -(4-fenisulfonamid)propanamide (8) bileşiğinin sentezi.....	26
3.1.5. <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-benzensülfonamid-2,2-dimetilpropanamit (9) bileşiğinin sentezi.....	27
3.1.6. <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (10) bileşiğinin sentezi.....	28
3.1.7. <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-kloro benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (11) bileşiğinin sentezi.....	29
3.1.8. <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-bromo benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (12) bileşiğinin sentezi.....	30
3.1.9. <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-iyodo benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit(13) bileşiğinin sentezi.....	31
3.1.10. <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-tolilsülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit(14) bileşiğinin sentezi.....	32
3.1.11. <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-metoksibenzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (15) bileşiğinin sentezi.....	33
3.1.12. 3-Kloro- <i>N</i> -(1-((5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) Bileşiğinin 4-(4-aminofenoksi) benzenamin bileşiği ile tepkimesi.....	34
3.2.Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri.....	36
3.2.1. 5-Amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-karbohidrazit (3) bileşiğinin analiz sonuçları.....	36
3.2.2. 5-(5-amino-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (4) bileşiğinin analiz sonuçları.....	37

3.2.3.3-Kloro- <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğinin analiz sonuçları.....	38
3.2.4. <i>N</i> -(1-((5-Merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2,2-dimetil-3-amino- <i>N</i> -(4-fenisulfonamit)propanamide (8) bileşğinin analiz sonuçları..	39
3.2.5. <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-benzensulfonamid-2,2-dimetilpropanamit (9) bileşğinin analiz sonuçları	40
3.2.6. <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (10) bileşğinin analiz sonuçları.	41
3.2.7. <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-kloro benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (11) bileşğinin analiz sonuçları.	42
3.2.8. <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-bromo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (12) bileşğinin analiz sonuçları.	43
3.2.9. <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-iyodo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (13) bileşğinin analiz sonuçları.	44
3.2.10. <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-tolilsulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (14) bileşğinin analiz sonuçları	45
3.2.11. <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-3-(4-metoksi benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (15) bileşğinin analiz sonuçları.	46
3.2.12.3-(4-(4-aminofenoksi)fenilamino)- <i>N</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (6) bileşğinin analiz sonuçları	47
3.2.13.3-(4-(1,4'-difeniloksi)-bis- <i>N,N'</i> -(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (7) bileşğinin analiz sonuçları	48
4.BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI	49
4.1.Antimikrobiyal Aktivite Testleri	49
4.2.Antioksidan Aktivite Testi.....	51
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	53
KAYNAKLAR	54
EKLER.....	57
EK 1. (3) bileşğinin FT-IR ve ¹ H- NMR spektrumu	57
EK 2. (3) bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu.....	58
EK 3. (4) Bileşğinin ¹ H-NMR ve ¹³ C-NMR spektrumu	59
EK 4. (5) Bileşğinin FT-IR ve ¹ H-NMR spektrumu.....	60
EK 5. (5) Bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu	61
EK 6. (8) Bileşğinin FT-IR ve ¹ H-NMR spektrumu.....	62
EK 7. (8) Bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu	63
EK 8. (9) Bileşğinin FT-IR ve ¹ H-NMR spektrumu.....	64
EK 9. (9) Bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu	65
EK 10. (10) Bileşğinin FT-IR ve ¹ H-NMR spektrumu.....	66
EK 11. (10) Bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu	67
EK 12. (11) Bileşğinin FT-IR ve ¹ H-NMR spektrumu.....	68
EK 13. (11) Bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu	69
EK 14. (12) Bileşğinin FT-IR ve ¹ H-NMR spektrumu.....	70
EK 15. (12) Bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu	71
EK 16. (13) Bileşğinin FT-IR ve ¹ H-NMR spektrumu.....	72
EK 17. (13) Bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu	73
EK 18. (14) Bileşğinin FT-IR ve ¹ H-NMR spektrumu.....	74
EK 19. (14) Bileşğinin ¹³ C-NMR spektrumu	75

EK 20. (15) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu.....	76
EK 21. (15) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu	77
EK 22. (6) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu.....	78
EK 23. (6) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu	79
EK 24. (7) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu.....	80
EK 25. (7) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu	81
ÖZGEÇMİŞ.....	82

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.1 Tetrazol.....	1
Şekil 1.2 Oksadiazol izomerleri	3
Şekil 1.3 Fenandiazol.....	4
Şekil 1.4 Furamizol.....	4
Şekil 1.5 Nesapidil.....	5
Şekil 1.6 Tiodazosin	5
Şekil 1.7 Sülfonamidlerin genel gösterimi.....	6
Şekil 1.8 Prontosil.....	6
Şekil 1.9 4-Aminobenzensülfonamid molekülünün yapısı	6
Şekil 1.10 Sülfapridin	8
Şekil 1.11 Sülfadiazin	8
Şekil 1.12 Sülfametoksazol	8
Şekil 1.13 Sülfisomidin.....	8
Şekil 1.14 Sülfametazin	9
Şekil 1.15 Sülfasetamit	9
Şekil 1.16 Mafenid (sülfamilon).....	9
Şekil 1.17 Süksinilsülfatiazol	9
Şekil 1.18 Asetazolamid	11
Şekil 1.19 Metolazon	11
Şekil 1.20 Hidroklorotiazid	11
Şekil 1.21 Darunavir	12
Şekil 1.22 Probenesid.....	12
Şekil 1.23 Sumatriptan.....	12
Şekil 1.24. Sülfatiazol molekülünün yapısı.....	15
Şekil 2.1 Etil 2-(5-amino-1H-tetrazol-1-il) asetohidrazit sentez tepkimesi.....	18
Şekil 2.2 İkinci ve üçüncü aşama sentez basamakları	19
Şekil 2.3 5 nolu bileşikten 6 ve 7 nolu bileşiklerin sentezi	20
Şekil 3.1 5-Amino-1H-tetrazol-1-karbohidrazit bileşiğinin sentezi	23
Şekil 3.2 (4) nolu bileşiğin sentezi	24
Şekil 3.3 (5) nolu bileşiğin sentezi	25
Şekil 3.4 3-Kloropivaloil klorür bileşiği eldesi	25
Şekil 3.5 (8) nolu bileşiğin sentezi	26
Şekil 3.6 (9) nolu bileşiğin sentezi	27
Şekil 3.7 (10) nolu bileşiğin sentezi	28
Şekil 3.8 (11) nolu bileşiğin sentezi	29
Şekil 3.9 (12) nolu bileşiğin sentezi	30
Şekil 3.10 (13) nolu bileşiğin sentezi.....	31
Şekil 3.11 (14) nolu bileşiğin sentezi.....	32
Şekil 3.12 (15) nolu bileşiğin sentezi.....	33

Şekil 3.13 (6) ve (7) nolu bileşiklerin sentezi	35
Şekil 3.14 (5) nolu bileşik	38
Şekil 3.15 (8) nolu bileşik	39
Şekil 3.16 (9) nolu bileşik	40
Şekil 3.17 (10) nolu bileşik	41
Şekil 3.18 (11) nolu bileşik	42
Şekil 3.19 (12) nolu bileşik	43
Şekil 3.20 (13) nolu bileşik	44
Şekil 3.21 (14) nolu bileşik	45
Şekil 3.22 (15) nolu bileşik	46
Şekil 3.23 (6) nolu bileşik	47
Şekil 3.24 (7) nolu bileşik	48

ÇİZELGELER DİZİNİ

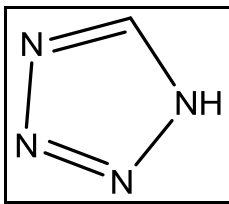
Çizelge 2.1 Kimyasal malzeme listesi	17
Çizelge 4.1 Antimikrobiyal aktivite sonuçları	50
Çizelge 4.3 Minimal İnhibitör Konsantrasyon	51
Çizelge 4.4 DPPH radikal söndürme aktivite sonuçları.....	52

1. GİRİŞ VE KURAMSAL TEMELLER

Bu çalışmada tetrazol ve oksadiazol halkası içeren yeni sülfonamid türevi bileşikler sentezlenmiştir. Tetrazol ve/veya oksadiazol halkası içeren bileşiklerin kanser tedavisinde kullanıldığı, antiviral, antifungal, antibakteriyel, antikorozif etki gösterdikleri tespit edilmiştir. Aynı zamanda bu bileşikler ilaç etken maddesi özelliği göstermektedir. Sülfonamidler, bakterilerde ve bazı protozoolarda bulunan ve yaşamsal önemi bulunan folik asit sentezi için gerekli p-amino benzoik asit (PABA) yerine geçerek dihidropteroat sentetaz enzimini inhibe ederek nükleik asit sentezini durdururlar ve bu şekilde bakteriyostatik etki gösterirler. Sülfonamidler, birçok Gram pozitif bakteri türü ile bazı Gram negatif bakteri türlerine karşı etkilidir. Özellikle antibakteriyel mücadelede bakterilerin direnç özelliğinden dolayı yeni ilaçlar geliştirilmesi gerekmektedir. Aynı zamanda organik sentezin günümüz dünyasında, kimya, boya, tıp ve ilaç sektöründe önemi giderek artmaktadır.

1.1. Tetrazoller

Tetrazoller (Şekil 1.1), bir karbon atomu ve dört azot atomundan oluşmuş 5 üyeli aromatik halkalardır.



Şekil 1.1 Tetrazol

Tetrazol suda ve alkolde kolayca çözünürken eter ve benzende az çözünür. Tetrazol, içerdiği üç tane tersiyer azot atomunun indüktif olarak elektron çekmesinden dolayı zayıf asidik özellik gösterir ($pK_a=4,76$) ve asitliği asetik asidinkine yakındır. 5-Süstitüe-1*H*-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 grupların değiştirilebileceğini ifade etmektedir. Ayrıca, bir biyoizoster aynı sterik ve elektronik karaktere sahip olabilir.

Tetrazol bileşikleri; karboksilik asit gruplarının biyolojik eşleniğidir ve karboksilik asitlerden daha kararlıdır. Tetrazol bileşikleri ile ilgili çalışmaların bu kadar fazla olması bu bileşiklerin tıbbi kimya alanında, malzeme biliminde ve patlayıcı endüstrisinde çok fazla miktarda kullanılmasındır. Örneğin ateşleme bileşeni olarak kullanılan tetrasen, yapısında tetrazol halkası içeren ve patlayıcı endüstrisinde kullanılan bir tetrazol türevidir. Tetrazoller birçok ilginç özellikleriyle heterosiklik bileşiklerin benzersiz bir sınıfıdır. Tetrazoller farmakoloji de, sentetik yapı blokları olarak koordinasyon kimyasında, yüksek azot içeriğiyle enerji malzemelerinde ve patlayıcı malzemelerin bileşiminde olmak üzere geniş bir kullanım alanına sahiptirler. 1-Süstitüe tetrazoller ilaç üretiminde çok geniş kullanım alanına sahip olmamakla birlikte en iyi bilinen örneği β -laktam antibiyotikleri ve TAK-456 antifungal ilaç türevleridir (Myznikov *et al.* 2007).

Tetrazol halkası içeren ilaç moleküllerinin çoğunluğunu aril tetrazoller oluşturmaktadır. Bu yapılarında büyük bir bölümü 5-süstitüebifeniltetrazol yapısındadır. Örneğin; 1994 yılında hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanılan Losartan adlı ilaç bifeniltetrazol yapısı içerir (Herr 2002). Tetrazollerin gümüş ve bakır tuzları ısıtıldıklarında şiddetli patlama özelliğine sahiptir. Ateşleme bileşeni olarak kullanılan tetrasen bileşiği de 5-süstitüe tetrazol yapısındadır (İkizler 1996).

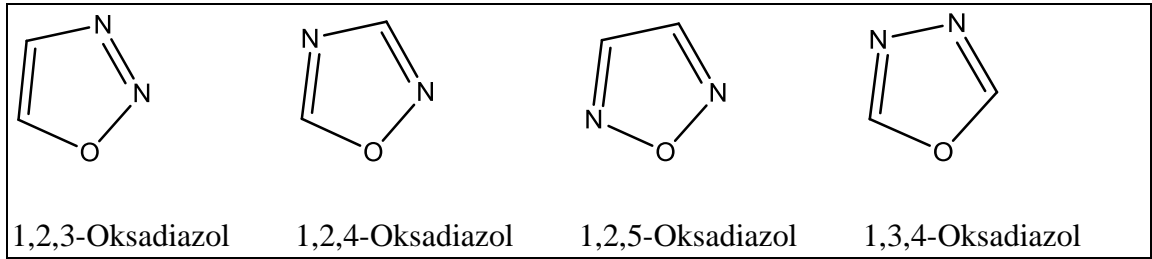
Ayrıca tiyotetrazoller fotosensitiv materyal olarak fotoğraf endüstrisinde ve hava yastıklarının gaz bileşiminde kullanılmaktadırlar (LeBlance and Jursic 1998). Biyolojik aktif maddelerde 1,5-disüstitüe tetrazol kısımları oldukça aktif şekilde kullanılmaktadır. İltihap kurutucu, antiülser, analjezik olarak kullanılan Phenothiazin'in yapısında 1,5-disüstitüe tetrazol halkası bulunmaktadır (Myznikov *et al.* 2007).

2009 yılında Yıldırım ve arkadaşları 1,5 disüstitüe tetrazol bileşiği olan fenilselenil-1-(toluen-4-sülfonil)-1H-tetrazol türevlerini sentezlemişler ve biyolojik aktivitelerini incelemişlerdir (Yıldırım vd. 2009).

1-sübstitüe-5-tiyotetrazol yapısı içeren ilaçlardan en iyi bilinen örnek Cephalosporin sınıfı β -laktam antibiyotikleridir. Bir β -laktam antibiyotiği olan Latamoxef 1-sübstitüe-5-tiyotetrazol yapısı içermektedir (Powers and Shoichet 2002, Lee *et al.* 2003).

1.2. Oksadiazoller

Oksadiazoller, bir oksijen ve iki azot atomu içeren beş üyeli heterosiklik halkalar olup 1,2,3-1,2,4-1,2,5 ve 1,3,4 oksadiazol yapısında izomere sahiptir (Şekil 1.2).

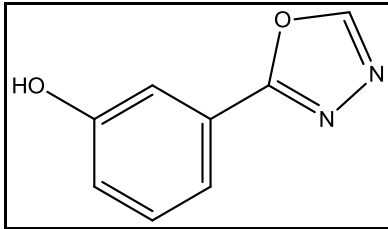


Şekil 1.2 Oksadiazol izomerleri

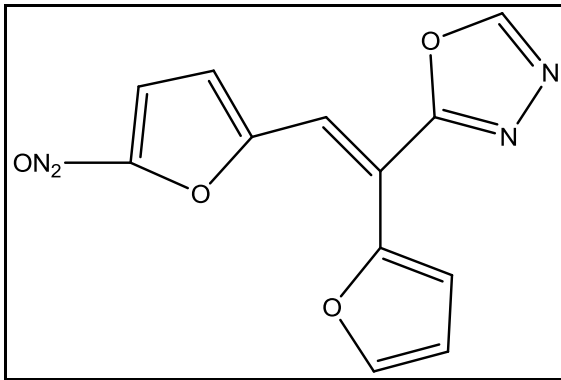
Aromatik karakterdeki bu halka sistemlerinin elektronik yapısı diğer beşli hetero aromatik sistemlere benzer şekilde açıklanabilir. Oksadiazol varlığı bağlı olduğu grubun elektrolüminesans ve fotolüminesans özelliklerini artırır. 1,2,4-oksadiazoller daha çok ilaç aktivitesi gösteren bileşiklerde kullanılır. Bu izomerler içerisinde özellikle 1,3,4-izomerleri diğerlerine göre sahip oldukları farmakolojik ve biyolojik etkinliklerinden dolayı kapsamlı bir şekilde araştırılmışlardır. Yapılan çalışmalarda 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşiklerin antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, analjezik, antioksidant, anti-inflamatuar, gibi önemli özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir. Ishankhodzhaeva ve arkadaşları tiyosemikarbazit ile benzonitrilden 2-amino-5-fenil-1,3,4-tiyadiazol ligandını sentezleyip kristal ve molekül yapısını incelemiştir. Molekül yapısında molekül içi H-bağı içeren bu bileşiklerin de biyolojik farmakolojik ve antileukemic aktiviteye sahip olduğu açıklanmıştır (Ishankhodzhaeva *et al.* 2001).

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 (Matysiak *et al.* 2006).

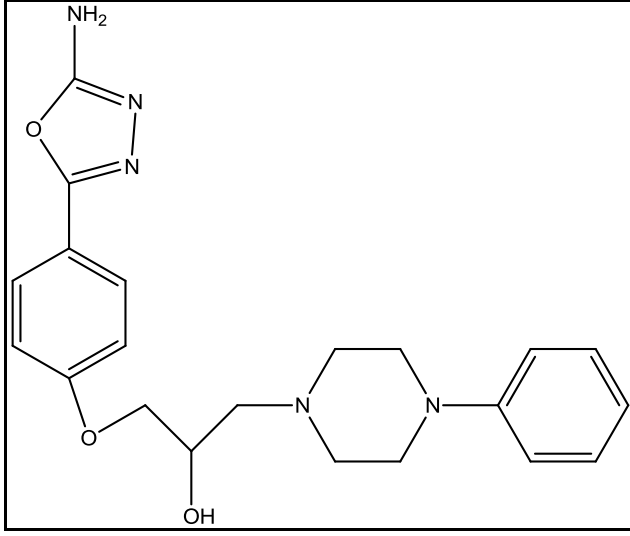
1,3,4-Oksadiazollerin hidrojen bağı yapabilme yetenekleri ve hem karboksilik asitlerin hem de esterlerin biyolojik eşdeğeri olmaları bu bileşiklerin özellikle tıbbi kimyada ilgi odağı olmasını sağlamıştır (Wang *et al.* 2006). Örneğin Fenandiazol (Şekil 1.3) uyku bozuklukları ve sinir gerginliği durumlarının tedavisinde kullanılırken, Furamizol (Şekil 1.4) bileşiği de antibiyotik olarak kullanılmaktadır. Nesapidil (Şekil 1.5) ve Tiodazosin (Şekil 1.6) ise hipertansiyon tedavisinde için kullanılan önemli 1,3,4-oksadiazol türevi ilaçlardır (Partyka and Crenshaw 1977, Theme *et al.* 1981, Vardan *et al.* 1983).



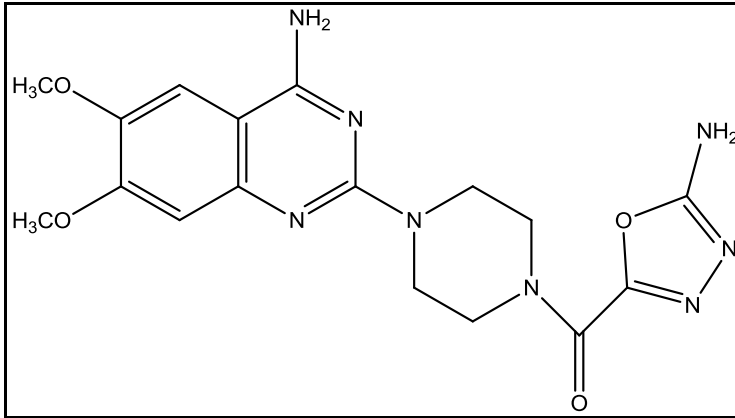
Şekil 1.3 Fenandiazol



Şekil 1.4 Furamizol



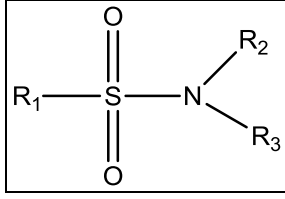
Şekil 1.5 Nesapidil



Şekil 1.6 Tiodazosin

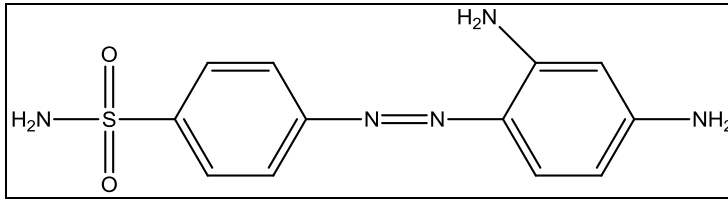
1.3. Sulfonamidler

İnsanlarda bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde sistematik olarak kullanılan ilk ilaç grubu sulfonamidlerdir (Şekil 1.7).



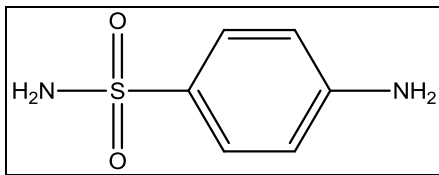
Şekil 1.7 Sülfonamidlerin genel gösterimi

Anilin boyalarından köken alan sülfonamidler, Paraaminobenzen sülfonilamid kimyasal yapısında olan ve bakteri enfeksiyonlarının tedavisinde ve önlenmesinde sistemik olarak kullanılmış ilk etkin maddelerdir. 1932 yılında Domagk, farelerdeki Streptokok enfeksiyonlarında boya endüstrisi atığı olan azot türevi kırmızı bir maddenin etkili olduğunu fark etmiştir. Daha sonra bu madde prontosil (parasülfonamidekrizoidin) (Şekil 1.8) olarak adlandırılmış ve *in vivo* aktivitesini vücutta sülfonilamid maddesine dönüşerek gösterdiği anlaşılmıştır. (Hansch *et al.* 1990)



Şekil 1.8 Prontosil

Sülfonamidlerin bulunmaları ve hemen geniş şekilde kullanılmaya başlanmalarını takiben etkili oldukları bakterilerin yol açtıkları hastalıklarda önemli azalma olmuştur(Dural 2002a). 1936'da 4-aminobenzen sülfonamid (Şekil 1.9) sentez edildi. Bu tarihten günümüze kadar sülfonamid grubunun ($-SO_2NH_2$) yüzlerce türevi sentezlenmiştir. Fakat bakterilerin zamanla bu yapılara direnç göstermesi nedeni ile antimikrobiyal aktivite gösteren farklı sülfonamid türevlerine ihtiyaç duyulmuştur. Aynı zamanda sülfonamidler ucuz tedaviye imkân sağladıkları için önemli ve güvenilir bir antibiyotik olarak görülmüştür.

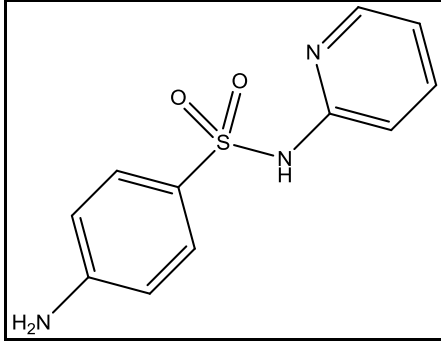


Şekil 1.9 4-Aminobenzen sülfonamid molekülünün yapısı

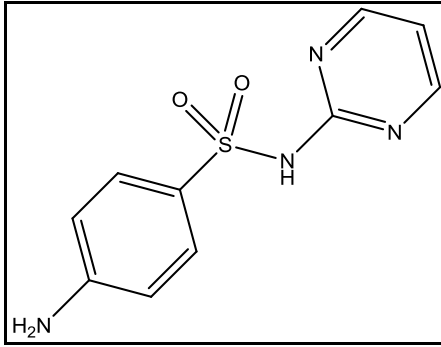
Günümüze kadar sayıları binleri (yaklaşık 5000) aşan sülfonamid türevi sentezlenmiş ama bunlardan sadece 25-30 kadarı uygulama alanı bulmuştur. Tüm sülfonamidler aynı yapıya sahiptir. Bakteriler üzerinde etkinlik için molekülde p-konumunda amino grubunun bulunması esastır. p-konumuna vücutta amino grubuna çevrilebilen yapılar da bağlanabilir (Solomons and Fryhle 2004a). Antibakteriyel aktiviteye sahip sülfonamidler geniş spektrumları nedeniyle tek başlarına çok sayıda endikasyonda uzun yıllar kullanılmışlardır. Daha sonra trimetoprim, tetoksoprim ya da primetamin (diaminoprimidinler) gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleriyle kombine edilerek günümüzde de çok sayıda enfeksiyona karşı kullanılmaktadır. Antibiyotik özelliği olan bazı sülfonamid yapıları aşağıda verilmiştir (Solomons and Fryhle 2004a).

Antibiyotik özelliği olan bazı sülfonamid bileşikleri:

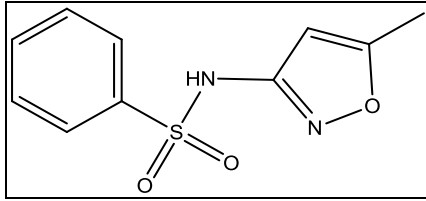
1. Sülfapridin (Şekil 1.10)
2. Sülfadiazin (Şekil 1.11)
3. Sülfametoksazol (Şekil 1.12)
4. Sülfisomidin (Şekil 1.13)
5. Sülfametazin (Şekil 1.14)
6. Sülfasetamit (Şekil 1.15)
7. Mafenid (sülfamilon) (Şekil 1.16)
8. Süksinilsülfatiazol (Şekil 1.17)



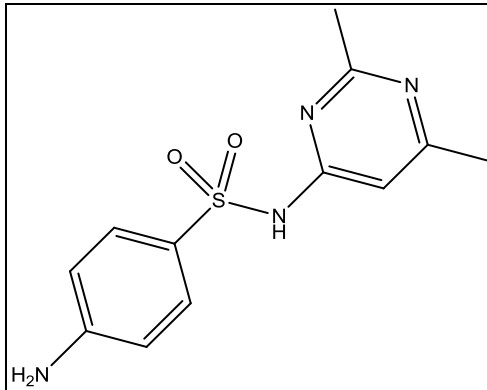
Şekil 1.10 Sülfapridin



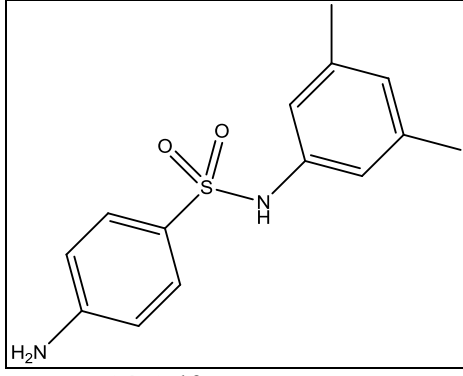
Şekil 1.11 Sülfadiazin



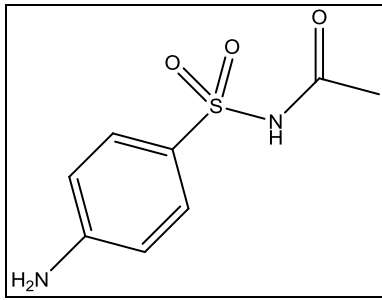
Şekil 1.12 Sülfametoksazol



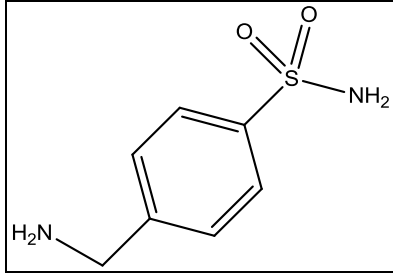
Şekil 1.13 Sülfisomidin



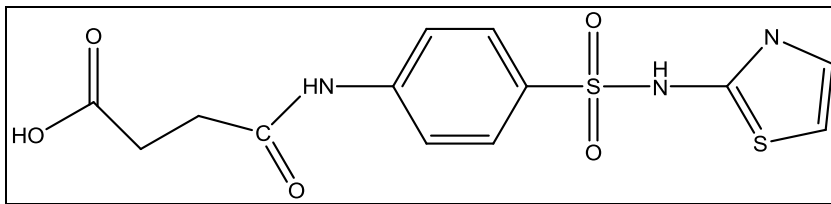
Şekil 1.14 Sülfametazin



Şekil 1.15 Sülfasetamit



Şekil 1.16 Mafenid (sülfamilon)



Şekil 1.17 Süksinilsülfatiazol

Bakteriler üzerinde etkinlik için sülfonamid grubunun (-SO₂NH₂) pek önemi yoktur ama taşıdığı gruplar yönünden bakıldığında molekülün en önemli kısmını oluşturur. Amit azotuna bağlanan gruplar bileşiğin etki gücünü değiştirir. Buraya heterosiklik aromatik bir grubun geçmesi en etkili sülfonamid türevlerini oluşturur; bu yönden en güçlü etkinlik

sülfadiazinle elde edilir. Benzen halkasına herhangi bir grubun bağlanması genellikle etki kaybıyla sonuçlanır (Reeves 1987, Solomons and Fryhle 2004a).

Antibiyotikler, bakteri ve mantar gibi canlı mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen veya sentezle hazırlanan, düşük yoğunlukta bile bakterilerin gelişmesini etkileyen ya da onları öldüren maddelerdir (Dural 2002b). Antibiyotikler ya bakterilerin öldürülmesi (bakterisit etki) ya da bakterilerin gelişimini ve üremesinin durdurulması (bakteriyostatik etki) şeklinde etki ederler.

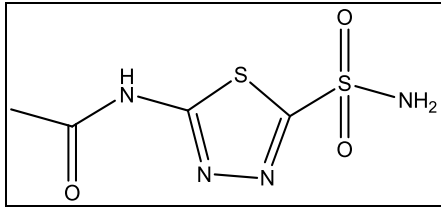
Örneğin penisilinler, aminoglikozidler, sefalosporinler, vankomisin, florokinonlar ve basitrasin bakterisit etkiye, tetrasiklinler, makrolidler ve sülfonamidler bakteriyostatik etkiye sahiptir. Antibiyotikler, etki spektrumlarına göre dar ve geniş spektrumlu antibiyotikler olarak da sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmaya göre doğal penisilinler, izoniazid, nistatin ve polimiksin dar spektruma, sentetik ve semi sentetik penisilinler, tetrasiklinler ve sülfonamidler ise geniş spektruma sahip antibiyotiklerdir (Dural 2002a, Solomons and Fryhle 2004b).

Ticari olarak da üretilen sülfonamid türü ilaçlar geniş bir spektrumda hem Gram (+) hem de Gram (-) bakterilere karşı yüksek etkinlik göstermektedir. Penisilin ve diğer antimikrobiyal ilaçların elde edilmesi ve bakterilerin direnç kazanmasıyla sülfonamidlerin enfeksiyon tedavisindeki kullanımları azalmıştır. 1970'li yıllarda trimetoprim, tetrosoprim ya da pirimetamin gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleriyle sülfometaksazolün kombinasyonu ile sülfonamidler spesifik enfeksiyonlarda yeniden kullanılmaya başlanmıştır. Bu bileşikler günümüzde özellikle üriner kanal ve solunum yolu enfeksiyonlarında, hayvan hastalıklarının tedavisinde ve bu hastalıklardan korunmada yaygın olarak kullanılmaktadırlar.

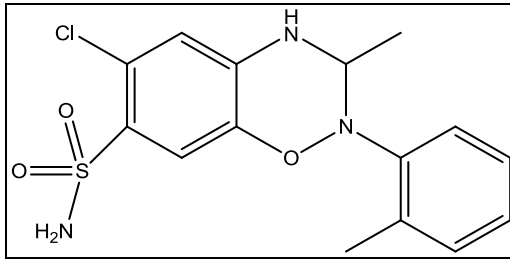
Sülfametoksazol (Şekil 1.12) bakterilerin sebep olduğu farklı türdeki enfeksiyonların tedavisinde kullanılır. Sülfametoksazol; kulak enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları, bronşit, pnemocytis carini kaynaklı zatürre tedavilerinde kullanılan bir ilaçtır. Sülfadiazin (Şekil 1.11); mide bulantısı, baş dönmesi, iştah kaybı ve çeşitli mide rahatsızlıklarında

kullanılan sülfonamid türevi bir antibiyotiktir. Sülfisomidin (Şekil 1.13) ise nükleik asit inhibitörü görevi yaparak antibakteriyel etki gösteren bir biyoaktif bileşiktir (Levin *et al.* 2004).

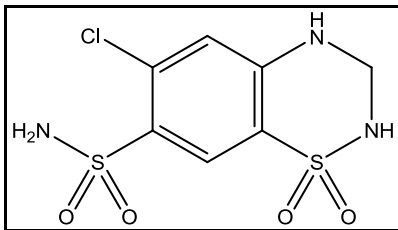
Ayrıca akne ve diğer cilt sorunlarında kullanılan bir başka sülfonamid türevi antibakteriyel sülfasetamiddir. Bunun yanı sıra sülfamilon olarak da bilinen mafenid ise ağır yanık tedavilerinde kullanılan bir bileşiktir. Bazı kaynaklar mafenidin daha çok yüz harici diğer cilt yanıklarında kullanılmasını öngörür. Sülfonamidlerin yaygın şekilde antibiyotik ve antibakteriyel olarak kullanılmalarının yanı sıra birçok farmasötik alanda da kullanıldıkları bilinmektedir. Bunlara örnek; karbonik anhidraz inhibitörü asetazolamid (Şekil 1.18), böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan metolazon (Şekil 1.19), diüretik olarak kullanılan hidroklorotiazid (Şekil 1.20), HIV virüsüne karşı etkili olan darunavir (Şekil 1.21), gut tedavisinde kullanılan probenesid (Şekil 1.22), migren tedavisinde kullanılan sumatriptan (Şekil 1.23) verilebilir (Porras *et al.* 1998).



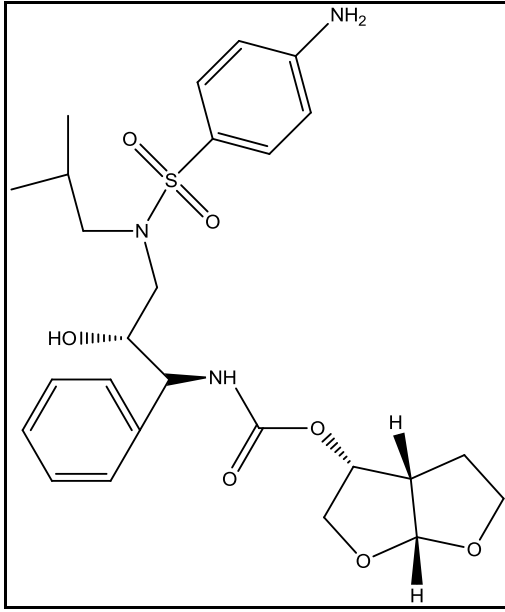
Şekil 1.18 Asetazolamid



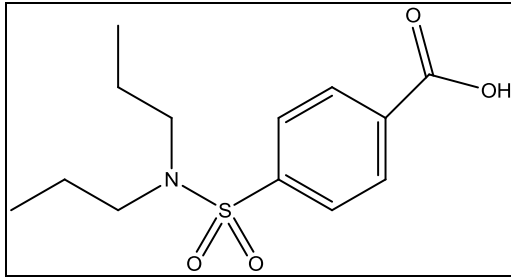
Şekil 1.19 Metolazon



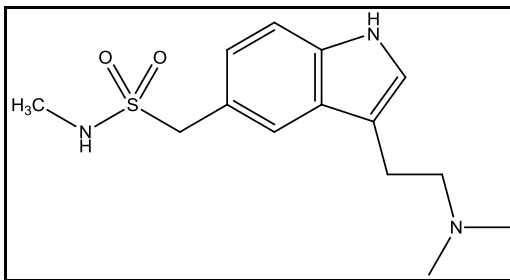
Şekil 1.20 Hidroklorotiazid



Şekil 1.21 Darunavir



Şekil 1.22 Probenesid



Şekil 1.23 Sumatriptan

Asetazolamid karbon dioksitin hidrasyonu ve karbonik asidin dehidrasyonunu içeren geri dönüşümlü reaksiyonu katalize eden enzim olan karbonik anhidraz üzerinde spesifik olarak etkili olan enzim inhibitörüdür. Ayrıca asetazolamid, merkezi sinir sistemindeki bazı fonksiyon bozukluklarının (epilepsi) tedavisinde yardımcı olarak işlev görür. Metolazon, ilerlemiş böbrek yetmezliği tedavisinde kullanılan bir sülfonamid türevidir.

Metolazon kan dolaşımında geri emilen su miktarının böbrekler tarafından dolaylı olarak azaltılmasını sağlar. Bu da kan basıncını düşürür ve kalp yetmezliğinde aşırı akışı önler. Bununla birlikte hidroklorotiazid bileşiği de diüretik sistemde tedavi amaçlı kullanılan bir başka biyoaktif maddedir. Bir başka farmasötik özelliğe sahip olan darunavir, proteaz inhibitörü olarak bilinir. Daha çok kendi kopyasını yapma ihtiyacı duyan HV proteini olan proteazı bloke etmeye çalışır ve AIDS tedavisinde kullanılan anti-HIV özelliğe sahip bir bileşiktir. Sülfonamid grubu taşıyan ve biyoaktif bir madde olan probenesidin asıl kullanım amacı, penisilin tübül sekresyonunu önlemektir. Fakat ürik asit sekresyonunu arttırdığı görülünce gut tedavisinde de kullanılmaya başlanmıştır. Sumatriptan ise migren tedavisinde kullanılan sülfonamid grubu içeren bir bileşiktir. Migren tedavisinde selektif 5 hidroksitriptamin reseptör agonisti olarak kullanılır (Meyers *et al.* 1972, Allway and Grigg 1991).

Sülfonamidler esas itibariyle para-aminobenzensülfonamid (diğer adıyla, sülfonilamid) maddesinin türevleridir. Sülfonamidlere duyarlı olan bakteri ve diğer mikroorganizmalar, membranları folik aside (dihidrofolik aside) geçirmen olmadığı için bu maddeyi dışarıdan sitoplazmaları içine alamazlar; onu sentez etmek zorundadırlar. Dışarıdan aldıkları öncü madde olan p-aminobenzoik asidi (PABA'yı) pteridin ile dihidropteroat sentetaz eşliğinde birleştirerek dihidropteroik aside dönüştürürler: sülfonamidler bu enzimi inhibe ederler. Sonuçta pürin bazları ve timidin yapımını sağlayan enzimlerin kofaktörü olan tetrahidrofolat türevleri yapılamaz ve bakterilerde DNA ve RNA sentezi bozulur. Sülfonamidlerin dihidrofolat redüktaz enzimi üzerine etkisi yoktur. Gram-pozitif bakterilerden grup A beta-hemolitik streptokoklar ve *Strep pneumoniae* ve *Bacillus anthracis*'in bazı suşları sülfonamidlere duyarlıdırlar.

Bazı idrar yolları ve sindirim kanalı enfeksiyonlarında sülfonamidler özellikle seçilen ilaçlardır. İdrar yolları enfeksiyonlarının tedavisinde etkili bir biçimde yararlanan sülfonamidler şunlardır: “Sülfizoksazol”, “Sülfametoksazol”, “Sülfaklorpiridazin”, “Sülfisomidin”. Sindirim kanalı enfeksiyonlarında “Sülfoguanidin”, “Sülsülfatiazol”, “Ftalilsülfatiazol” adlı sülfonamidlerden yararlanılır.

Bu sülfonamidler kalıp bakteriler üzerinde etkileri gösterirler. “Gümüş sülfadiazin” derideki yaralarda ve yanıklarda kullanılan sülfonamittir. $-SO_2NH_2$ fonksiyonel grubuna farklı grup ve sübstitüentler takılarak elde edilen yeni nesil sülfonamidler farklı enzim inhibitör özelliği göstermektedirler. Örnek olarak PDE5 (fosfodiesteraz tip 5) inhibitörü olan Sildenafil Sitrat (Viagra®) (Noss *et al.* 1999, Brock 2000), HIV-I aspartil proteaz inhibitörü olan ve AIDS hastalığının tedavisinde kullanılan Amprenavir (Agenerase®) (Adkins and Faulds 1998), COX-2 inhibitörü olan osteoartris, romatoid artrit tedavisinde Celecoxib (Celebrex®) verilebilir (Penning *et al.* 1997).

Bazı sülfonamid türevi bileşikler örneğin; Sülfizoksazol, Sülfametoksazol, Sülfadiazin, sülfomethizol ve Co-trimoksazol üriner sistem enfeksiyonlarının tedavisinde geniş ölçüde kullanılırlar. Bu bileşikler kısa sürede etki ederler ve yüksek çözünürlüğe sahiptirler (Petri *et al.* 2001).

Necordiosis, akıntılı deri yaralarına, göğüs boşluğunda sıvı toplanmasına sebep olabilen bir hastalıktır. Tedavisinde başta Co-trimoksazol olmak üzere çeşitli Sülfü ilaçları kullanılmaktadır (Işık ve Özdemir Koçak 2006).

2005 yılında D. Mandloi ve arkadaşları bazı sülfü ilaçlarının E. Coli, K. Pneumoniae ve B. Subtilis'e karşı antibakteriyel etkilerini bazı topolojik parametreler (Wiener indeks) W, (Sizeged indeks) Sz, (Konektivite indeksi) 1χ ve (Balaban indeks) J kullanarak açıklamaya çalışmışlar, sadece E. Coli ve B. Subtilis için uygun modeller elde edebilmişlerdir (Mandloi *et al.* 2005).

2006 yılında Thakur ve arkadaşları 39 tane sülfonamid türevinin E. Coli ye karşı gösterdiği inhibisyon etkilerini topolojik parametreler ve indikatör parametreleri kullanarak açıklamaya çalışmışlardır (Thakur *et al.* 2006).

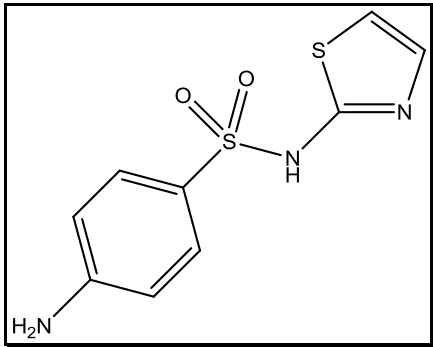
2007 yılında 28 tane N-arilbensülfonamid bileşiğinin Botrytis cinerea'ya karşı antifungal etkileri çeşitli topolojik parametreler kullanılarak incelenmiş, sülfonamid grubuna bağlı aromatik halkaların varlığı ile bu halkalar üzerindeki NO_2 grubunun bulunmasının aktiviteyi arttırdığı rapor edilmiştir (Sai'z-Urra *et al.* 2007).

Karbonik anhidrazın en güçlü organik inhibitörleri aromatik ve hetero aromatik sülfonamidlerdir. Sülfonamidler ile CA'nın inhibisyonu kliniksel olarak glaucoma hastalığı, küçük felçler, ödem ve dağ hastalıkları tedavisinde kullanılabilir (Maren 2000, Parkkila *et al.* 2004, Scozzafava *et al.* 2004).

Pirimer amino grubu içeren aromatik sülfonamidlerin, heterosiklik ve aromatik aldehitlerle olan reaksiyonundan elde edilen bir seri Schiff bazları ve metal kompleksleri, karbonik anhidrazın üç izoenzimi ile yapılan çalışmalarda (hCAI, hCAII bCAIV, h = insandan elde edilen, b = sığır izoenzim) inhibitör olarak gösterilmişlerdir (Popescu 1999).

Sülfonilamid, homosülfonilamid, 4-aminoetil-benzensülfonamid ve 5-amino-1,3,4-tiyadiazol-2-sülfonamid gibi aromatik/heterosiklik sülfonamid ve amino-sülfonamid türevlerinden oluşan Schiff bazlarının da CAI ve CAII inhibitörleri olabileceği belirtilmektedir. (Mahmood and Zahid 2004).

Sülfonamidler grup olarak suda hemen hemen hiç çözünmeyen ve ışıkta kararlı, beyaz renkte, kokusuz, kristalize toz halinde bulunurlar. Işığa duyarlı olmaları dışında genellikle dayanıklıdır. Toz ve çözelti halinde ısıtılarak mikropsuzlaştırılabilirler. Amfoterik özellik taşıyan sülfonamidler asidik ve bazik maddelerle tuzları verirler. Sodyumlu tuzları ana bileşiklere göre suda daha iyi çözünürler. Örneğin sülfatiazolün (Şekil 1.24) sudaki çözünürlüğü 3 mg/mL iken sülfatiazolün sodyum tuzunun 400 mg/mL'dir.



Şekil 1.24. Sülfatiazol molekülünün yapısı

Sülfonamidler oral ya da parenteral (deri altı) yoldan uygulanırlar. Sistematik etki oluşturmak için oral yoldan uygulanan sülfonamidlerin absorpsiyonları yani biyoyararlanımları oldukça iyidir. Bu nedenle tedavide oral yol tercih edilmelidir. Absorpsiyon genellikle ince bağırsakta olmaktadır. Sülfonamidlerin plazma proteinlerine bağlanmaları %50-93 arasında değişiklik göstermektedir. Sülfonamidlerin oluşturduğu çeşitli yan etkilerin sıklığı ve şiddeti büyük ölçüde verilen dozla ilgilidir. Bazı sülfonamidler bulantı, kusma gibi yan etkiler oluştururlar, bazıları da az çözünen (asetilli) metabolitler şeklinde elimine olduklarından bir kristalüriye bağlı böbrek bozukluklarına neden olmaktadır. Bu gibi sülfonamidler bol su ile alınmaları ve idrarın alkalileştirilmesi, üriner yollarda meydana gelebilecek rahatsızlıkları azaltabilmektedir.

Sadece 1935 ve 1948 yılları arasında 4500 sülfanilamid türevi sentezlenmiş ve antimikrobiyal aktiflikleri incelenmiştir, ancak bu bileşiklerden % 0,5 i ilaç olarak kullanılabilmiştir. Yaklaşık 4000 sülfonamid üzerinde yapılan yapı-aktivite çalışmalarından şu sonuçlar elde edilmiştir.

- 1) Benzen halkası üzerindeki amino ve sülfonil grupları birbirine göre para konumunda olmalıdır.
- 2) Benzen halkası üzerindeki amino grubu süstitüe olmamalı veya in vitro ortamda kolayca ayrılacak bir gruba süstitüe olmalıdır.
- 3) Benzen halkası yerine yapıya farklı bir halkanın girmesi veya benzen halkası üzerine başka grupların süstitüsyonu aktiviteyi azaltmakta veya yok etmektedir.
- 4) Sülfonil grubunun SO_2NH_2 , CONH_2 , CONHR veya $\text{COC}_6\text{H}_4\text{R}$ grupları ile yerdeğiştirmesi aktiviteyi azaltmaktadır.
- 5) SO_2NH_2 monosüstitüsyonu aktiviteyi arttırmakta ve farmakokinetik özellikleri iyileştirmektedir. Özellikle hetero halka sayısı arttıkça aktivite artmaktadır. (Us 2006, Aylar 2009, Pamir 2010, Tok 2011)

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

Bu tez çalışmasında kullanılan kimyasal malzemeler Merck ve Aldrich firmalarından temin edilmiştir. Kimyasal malzeme listesi Çizelge 2.1`de verilmiştir.

Çizelge 2.1 Kimyasal malzeme listesi

5-Aminotetrazol Monohidrat
Etanol, susuz
Etil Brom Asetat
Etil Asetat
n-Hekzan
Diklorometan
Dimetil formamit, susuz
Metanol
Karbon disülfür
Potasyum Hidroksit
Sodyum Hidroksit
Hidrazin hidrat
TLC Silica Gel 60 F254
Sodyum Sülfat, susuz
Silica Gel,
Kloroform, susuz
Tetrahidrofur, susuz
Benzen, susuz
Benzen sülfonil klorür
p-Toluen sülfonil klorür
DMSO
THF
3-kloro-2,2-dimetilpropanoilklorür
p-aminobenzensülfonamid
4,4-oksidianillin
Benzensülfonamid
p-toluensülfonamid

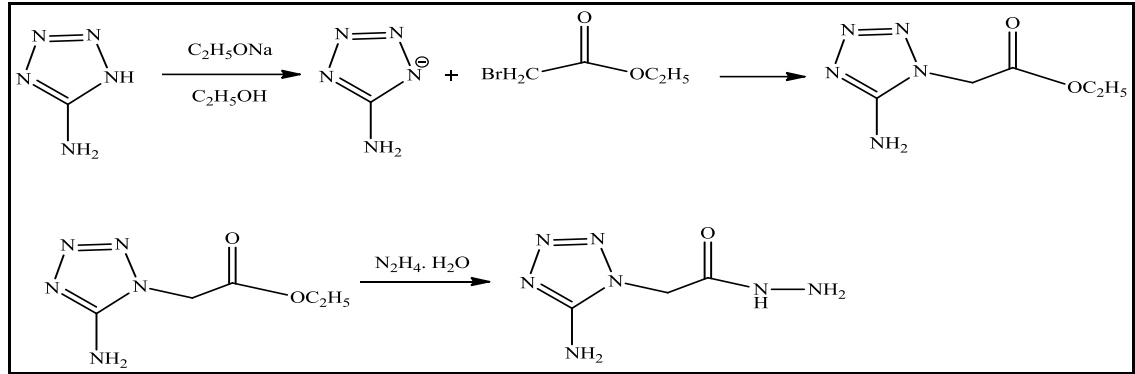
Bu tez çalışmasında sentezlenen bileşiklerin yapılarının aydınlatılmasında kullanılan cihazların listesi aşağıdaki gibidir.

- 1) ^1H -NMR spektrumları Bruker 300 MHz NMR cihazı ile alındı.
- 2) APT spektrumları Bruker 100 MHz NMR cihazı ile alındı.
- 3) FT-IR spektrumları Mattson-1000 FTIR cihazı ile alındı.
- 4) Kütle spektrumları Waters ACQUITY ultra performans Liquid kromatografi sistemi ile kombine Micromass LCT Premier TM XE TOF-MS ve elektrosprey iyonizasyon (ESI) cihazı ile alındı.
- 5) Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal 9100 cihazıyla belirlendi.

2.2. Yöntem

Bu tez çalışması aşağıda belirtilen aşamalardan oluşmaktadır.

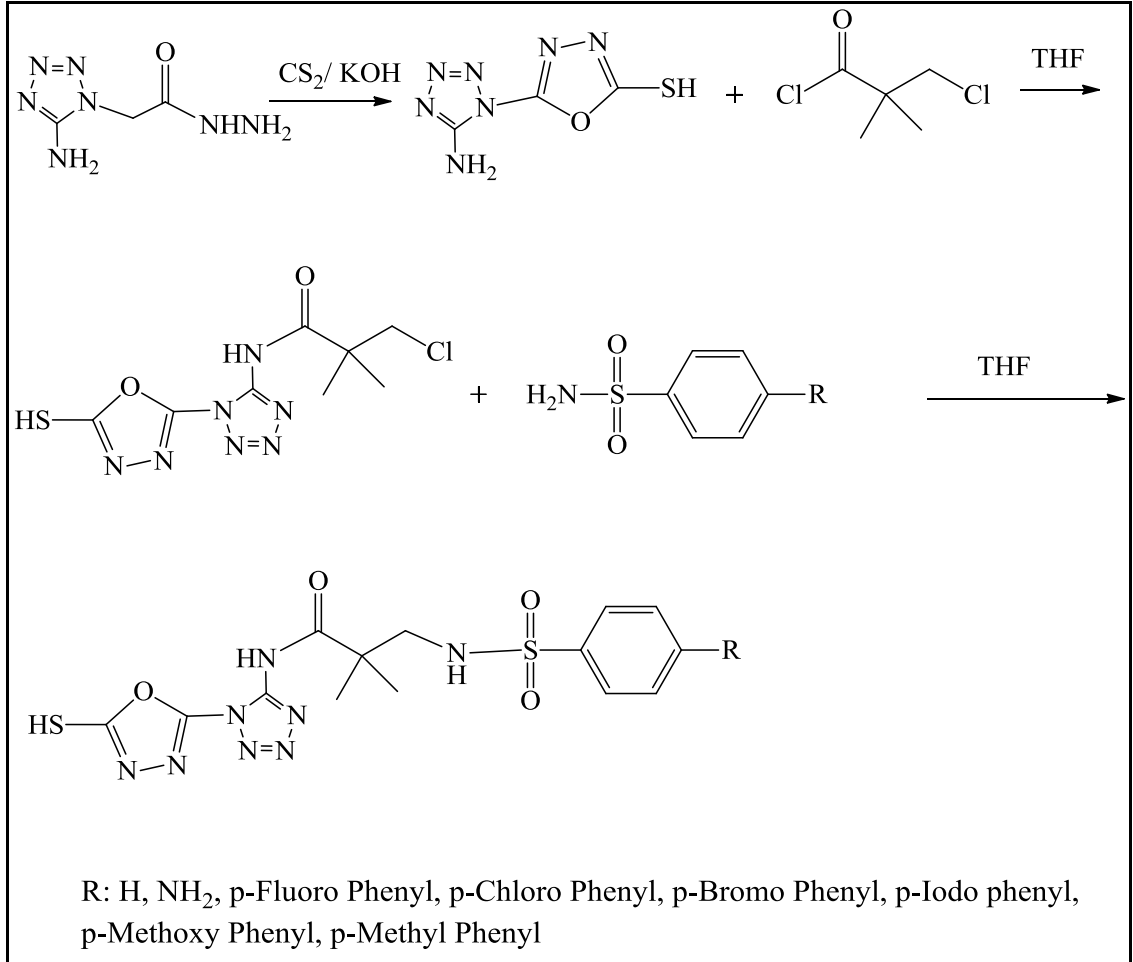
Birinci aşamada Şekil 2.1`de belirtilen sentez yöntemine göre önce çıkış bileşiği olan etil 2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il) asetohidrazit sentezlenecektir. Sentezlenen bu bileşik önce saflaştırılacak, sonra yapısı FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -NMR ve LC-MS gibi yöntemlerle aydınlatılacaktır.



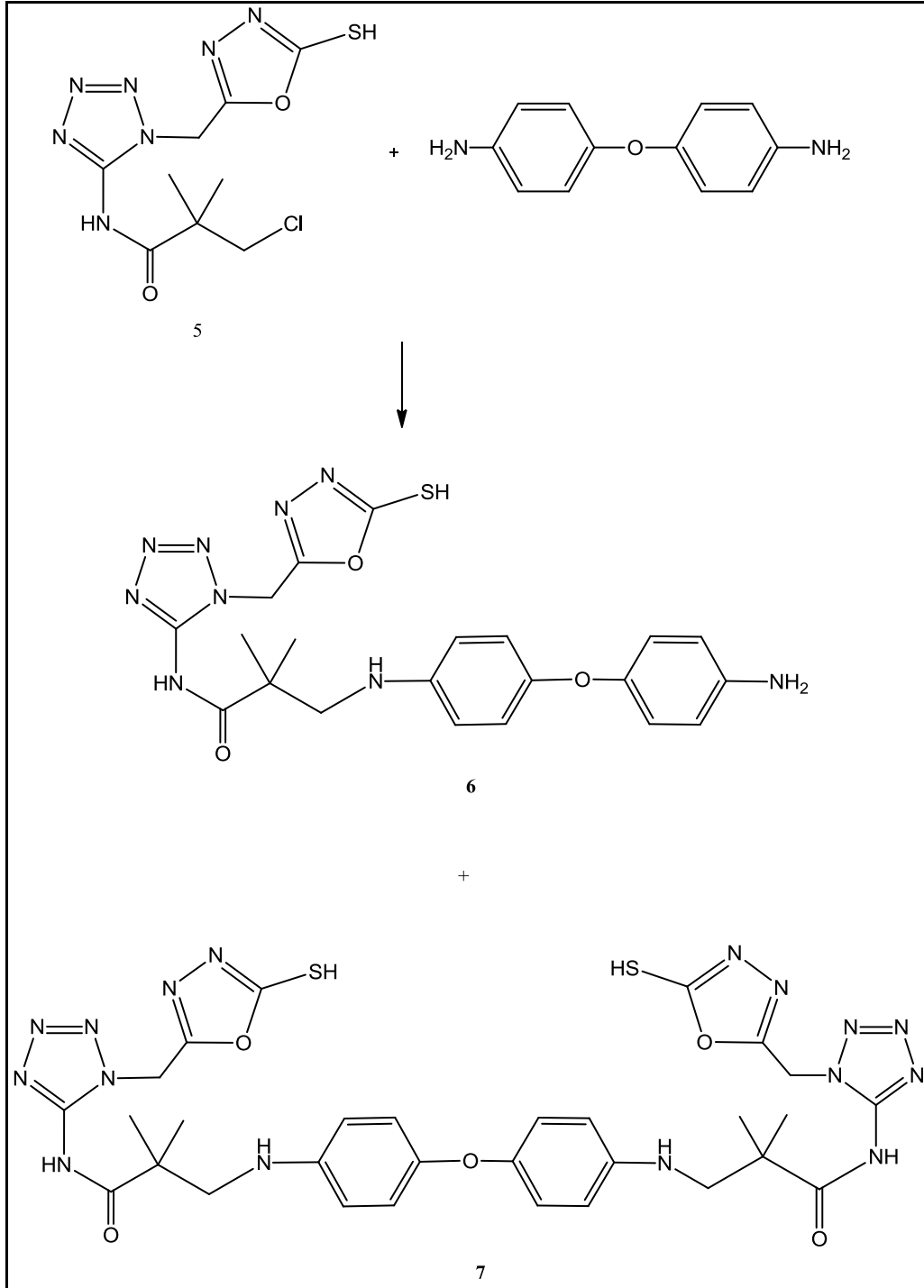
Şekil 25 Etil 2-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il) asetohidrazit sentez tepkimesi

İkinci aşamada ise 5-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyolün 3-kloropivaloil klorür ile tepkimesi gerçekleştirilecektir. Daha sonra oluşan ürün saflaştırılıp yapısı aydınlatılacak ve üçüncü aşamada ise bir önceki basamakta sentezlenen 3-kloro-*N*-[1-(5-merkapt-1,3,4-oksadiazol-2-il)-1*H*-tetrazol-5-il]-2,2-dimetilpropanamidin sübtitübenzen sülfonamid, sülfonilamid ve 4,4'-oksidianilin ile

tepkimleri gerçekleştirilecektir. İlaç etken maddesi potansiyeline sahip yeni sülfonamid türevlerinin yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR, ve LC-MS gibi yöntemlerle aydınlatılacaktır. Sentezlenmesi planlanan bileşikler ve tepkime denklemleri Şekil 2.2`de ve Şekil 2.3`te gösterilmiştir.



Şekil 262 İkinci ve üçüncü aşama sentez basamakları



Şekil 27 5 nolu bileşikten 6 ve 7 nolu bileşiklerin sentezi

Son aşamada ise sentezlenen bileşiklerin biyolojik ve antioksidant aktiviteleri araştırılacaktır. Bu amaçla patojen mikroorganizma kültürleri çoğaltılacaktır. Sonra sentezlenen bileşiklerin belirli derişimler de çözeltileri hazırlanacaktır. Bu çözeltilerin mevcut mikroorganizmaları inhibe etme yeteneği agar-difüzyon yöntemi ve MIC

yöntemine göre incelenecektir. Ayrıca antioksidant etki gösterip göstermedikleri de araştırılacaktır.

2.2.1. Broth mikrodilüsyon testi (MİK)

Bileşikler saf DMSO çözücüsünde çözülüp filtre edilecektir. Bileşiklerin NB besi yeri kullanılarak iki kat seyreltme yöntemi ile bir seri çözeltileri hazırlanacaktır. (Örneğin, 50µL çözelti+ 950µL besi yeri, 100µL çözelti+ 900µL besi yeri, 150µL çözelti+850µL besi yeri vb.). Steril kuyu setine hazırlanan çözeltilerden 100µL konular, üzerine 50µL test bakterisi eklenir. Steril kuyu seti 37 °C' ta 24 saat inkübe edilir, mikrobiyal üremenin olup olmadığı, mikropate kuyucukları tabanında bakteri üremesi sonucu oluşan çökelek varlığı ya da yokluğuna göre göz okumasıyla değerlendirilir. MİK değeri mikroorganizma büyümesinin olmadığı en düşük madde konsantrasyonu olarak alınır. Her bir örnek için, üç ayrı bağımsız set düzenlenir ve değerlerin ortalaması alınır.

2.2.2. Disk difüzyon testi

20 mL Mueller-Hinton agar konularak hazırlanan plaklar üzerine, 0,5 McFarland standardına göre ayarlanmış kültür süspansiyonlarından 100 µL ilave edilir ve Drigalski özesi ile tüm yüzeye homojen şekilde yayılır. GF/C kağıdından 6 mm çapındaki diskler hazırlanır. Hazırlanan derişik çözeltilerden her bir diske 60 µg madde emdirilir ve petri kabındaki plakların üzerine yerleştirilir. Her bir örnek için üç ayrı bağımsız set düzenlenir ve değerlerin ortalaması alınır. Negatif kontrol olarak sadece örneklerin emdirildiği çözücü, pozitif kontrol olarak ciprofloxacın (5 µg/disk) referans antibiyotiği kullanılır. Disklerin etrafında oluşan zon çapları kumpas ile ölçülür.

2.2.3. DPPH serbest radikal temizleme aktivitesi testi

Sentezlenen bileşiklerin DPPH serbest radikal temizleme aktivite testleri Bloiss metoduna göre yapılacaktır. Bu bağlamda uygun çözücülerde 1 mg/mL derişiminde hazırlanan stok çözeltilerden 2, 40, 80, 160 ve 320 mL alınacak ve son hacimleri çözücü

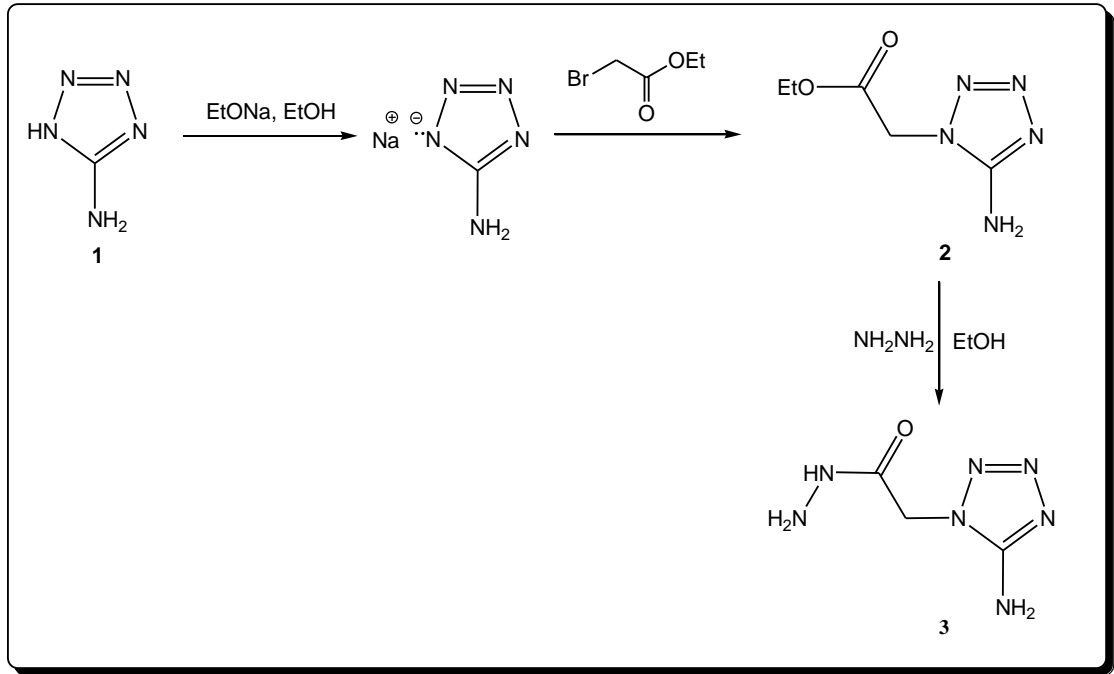
ile 3 mL`ye tamamlanacaktır. Daha sonra üzerlerine 1 mL 0.26 mM DPPH çözeltisi eklenecek ve vortekslenecektir. 30 dakika karanlıkta inkübe edilecek örneklerin 517 nm deki absorbansları ölçülecek ve sonuçlar % inhibisyon (aktivite) olarak değerlendirilecektir.

3. BULGULAR

3.1. Sentez Çalışmaları

3.1.1. 5-Amino-1*H*-tetrazol-1-karbohidrazit (3) bileşiğinin sentezi

5-Amino-1*H*-tetrazol-1-karbohidrazit bileşiğinin sentezi Şekil 3.1'deki tepkime denklemlerine göre gerçekleştirilmiştir.



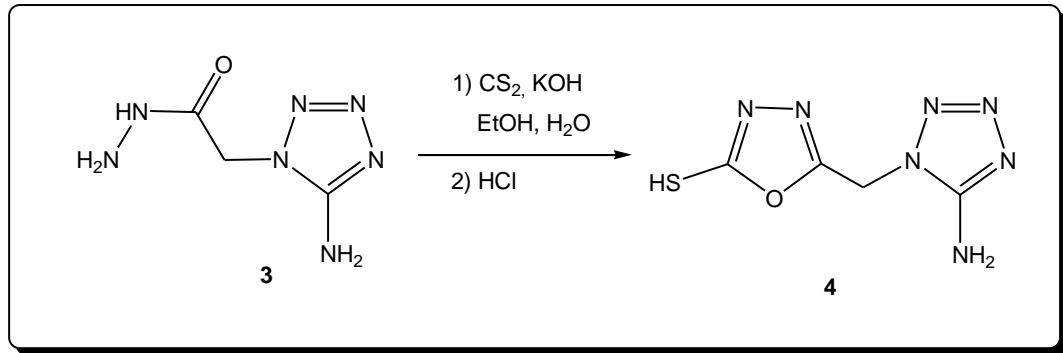
Şekil 28 5-Amino-1*H*-tetrazol-1-karbohidrazit bileşiğinin sentezi

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. Çeker ocakta 100 mL'lik iki boyunlu tepkime balonuna 4,25 g (50 mmol) 5-amino tetrazol alındı üzerine 50 mL susuz etanol eklendi ve tetrazol tamamen çözününceye geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Daha sonra oluşan berrak çözelti üzerine sodyum etoksitin etanoldeki çözeltisi damlatma hunisi yardımıyla karıştırılarak damla damla eklendi ve 2 saat karıştırıldı. Bu işlemde sonra oluşan karışımın üzerine 5,50 mL (50 mmol) bromo

etil asetat 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 saf sudan kristallendirilerek saflaştırıldı. En: 187-188 °C, Literatürdeki erime noktası 188-190 °C; Verim %86.

3.1.2. 5-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (4) bileşiğinin sentezi

5-(5-amino-1*H*-tetrazol-1-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (4) bileşiğinin sentezi Şekil 3.2'deki tepkime denklemlerine göre gerçekleştirilmiştir.

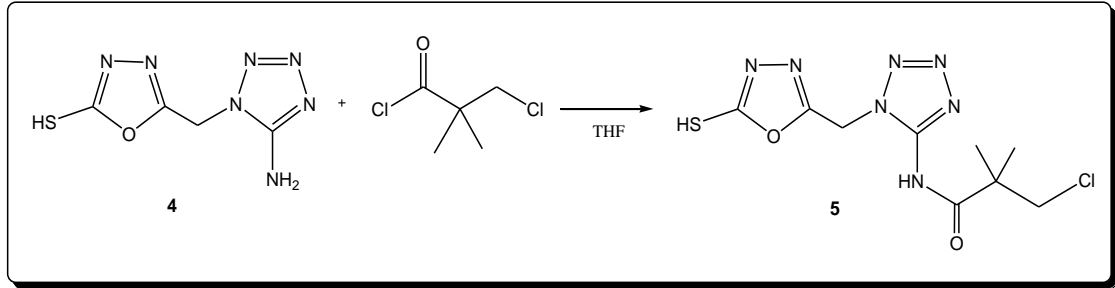


Şekil 29 (4) nolu bileşiğin sentezi

1,57 g (10 mmol) 5-Amino-1*H*-tetrazol-1-karbohidrazit (3) bileşiği 250 mL'lik iki boyunlu bir balona alınarak üzerine 50 mL etil alkol ve 40 mL su eklendi. Oda sıcaklığında karıştırılarak çözüldükten sonra üzerine 0,56 g (10 mmol) KOH 'in 10 mL sudaki çözeltisi ve 2 mL CS₂ ilave edilerek geri soğutucu altında 8 saat ısıtılarak karıştırıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra etil alkol, döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan sulu çözeltinin hacmi 100 mL'ye tamamlanarak seyreltik HCl çözeltisi ile pH' 7,5'e ayarlandı. Çöken ham ürün süzülerek alındı ve etil alkol-su karışımından kristallendirildi. En: 156-157 °C, verim %72.

3.1.3. 3-Kloro-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğinin sentezi

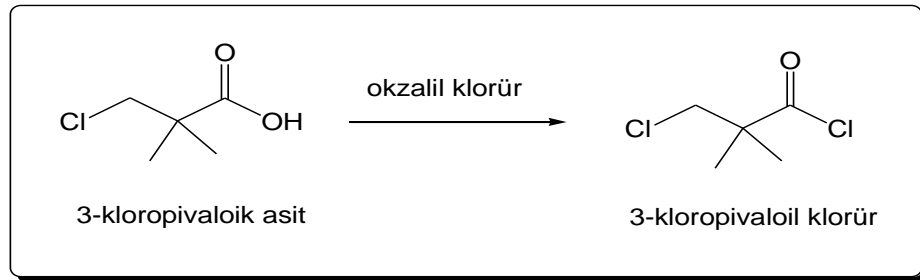
3-Kloro-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğinin sentezi Şekil 3.3`deki tepkime denklemlerine göre gerçekleştirilmiştir.



Şekil 30 (5) nolu bileşğinin sentezi

1,99 g (10 mmol) 5-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tyol (4) bileşğii 250 mL`lik bir balona alınarak üzerine 1,54 g (10 mmol) 3-kloropivaloil klorür ve 30 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün etil alkol-su karışımından kristallendirildi. En:112-113°C, verim %81.

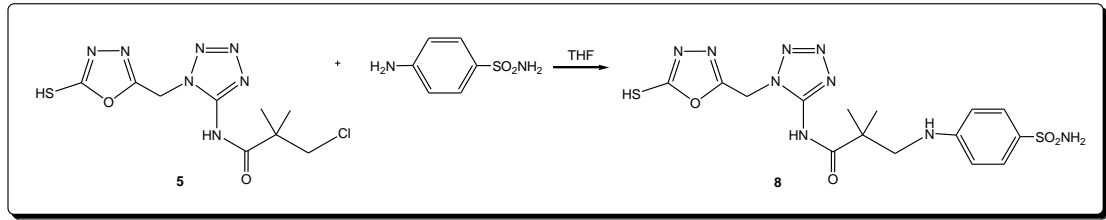
3-Kloropivaloil klorür bileşğii, 3-kloropivalik asit ile okzalil klorürün tepkimesi ile elde edilmiş ve saflaştırılarak Şekil 3.4`deki tepkime kullanılmıştır.



Şekil 31 3-Kloropivaloil klorür bileşğii eldesi

3.1.4. N-(1-((5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetil-3-amino-N-(4-fenisulfonamit)propanamide (8) bileşğinin sentezi

N-(1-((5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetil-3-amino-N-(4-fenisulfonamit)propanamid (8) bileşğinin sentezi Şekil 3.5`teki tepkime denklemlerine göre gerçekleştirilmiştir.

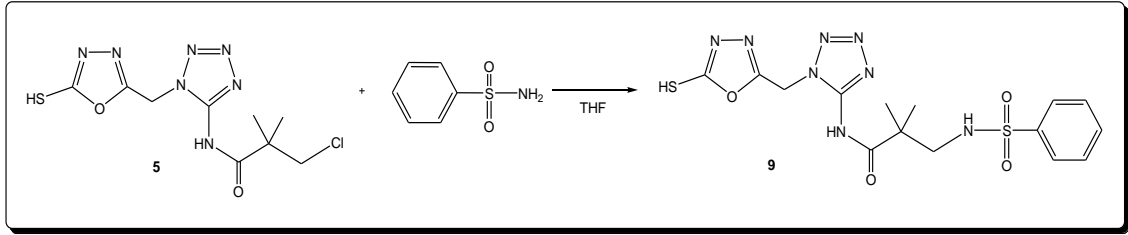


Şekil 32 (8) nolu bileşğinin sentezi

0,634 g (2 mmol) 3-Kloro-N-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamid (5) bileşği 100 mL`lik bir balona alınarak üzerine 0,860 g (2 mmol) 4-amino benzenülfonamid ve 20 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 3 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün etil asetat-kloroform karışımından kristallendirildi. En: 148-149°C, verim %64.

3.1.5. *N*-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-benzensülfonamid-2,2-dimetilpropanamit (9) bileşiğinin sentezi

N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-benzensülfonamid-2,2-dimetilpropanamit (9) bileşiğinin sentezi Şekil 3.6'daki tepkime denklemine göre gerçekleştirilmiştir.

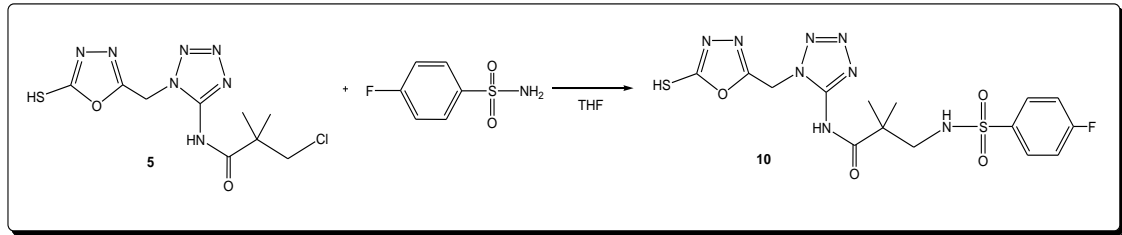


Şekil 33 (9) nolu bileşiğın sentezi

0,634 g (2 mmol) 3-Kloro-*N*-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşiği 100 mL'lik bir balona alınarak üzerine 0,314 g (2 mmol) benzensülfonamid ve 20 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün etil asetat-heksan karışımından kristallendirildi. En:132-133°C, verim %57.

3.1.6. *N*-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (10) bileşiğinin sentezi

N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (10) bileşiğinin sentezi Şekil 3.7' deki tepkime denklemine göre gerçekleştirilmiştir.

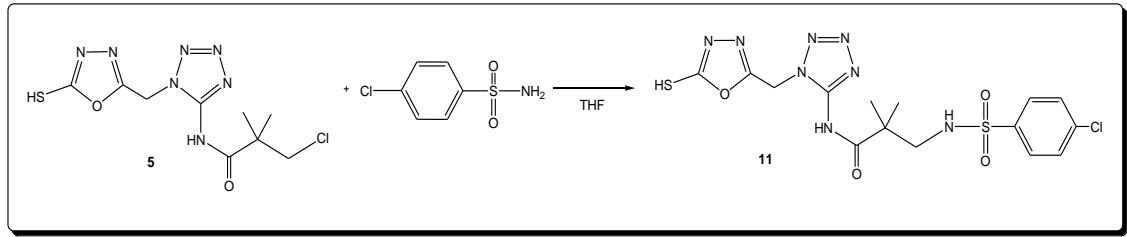


Şekil 34 (10) nolu bileşiğin sentezi

0,634 g (2 mmol) 3-Kloro-*N*-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşiği 100 mL'lik bir balona alınarak üzerine 0,350 g (2 mmol) 4-floro benzensülfonamid ve 20 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün etil asetat-heksan karışımından kristallendirildi. En:169-170°C, verim %45.

3.1.7. *N*-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-kloro benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (11) bileşğinin sentezi

N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-kloro benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (11) bileşğinin sentezi Şekil 3.8`deki tepkime denklemine göre gerçekleştirilmiştir.

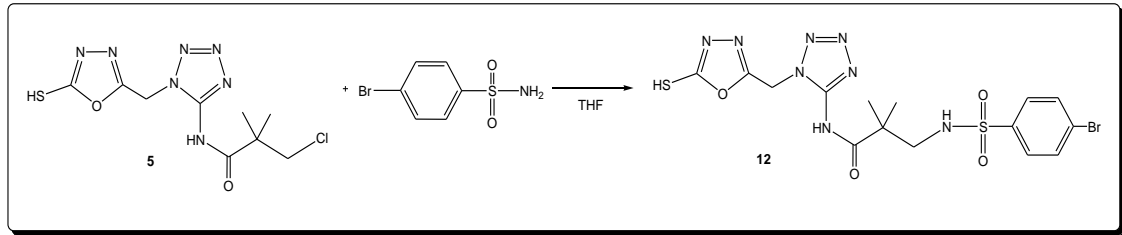


Şekil 35 (11) nolu bileşğinin sentezi

0,634 g (2 mmol) 3-Kloro-*N*-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğii 100 mL`lik bir balona alınarak üzerine 0,382 g (2 mmol) 4-kloro benzensulfonamid ve 20 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün etil asetat-heksan karışımından kristallendirildi. En:171-172 °C, verim %45.

3.1.8. *N*-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-bromo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (12) bileşğinin sentezi

N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-3-(4-bromo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (12) bileşğinin sentezi Şekil 3.9'daki i tepkime denklemine göre gerçekleştirilmiştir.

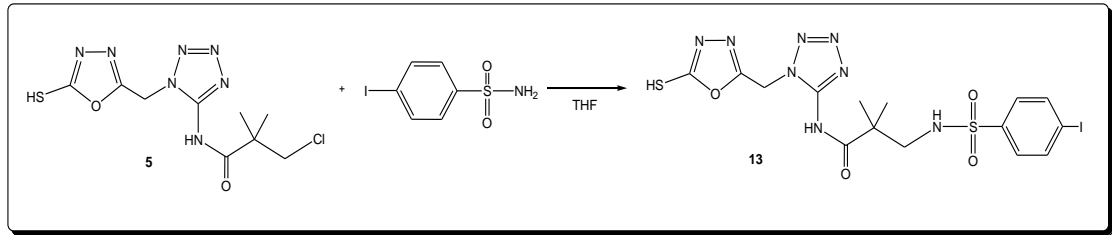


Şekil 36 (12) nolu bileşğinin sentezi

0,634 g (2 mmol) 3-Kloro-*N*-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğii 100 mL'lik bir balona alınarak üzerine 0,470 g (2 mmol) 4-bromo benzensulfonamid ve 20 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün etil asetat-heksan karışımından kristallendirildi. En:192-193 °C, verim %62.

3.1.9. N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-iyodo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit(13) bileşğinin sentezi

N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-iyodo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (13) bileşğinin sentezi Şekil 3.10`daki tepkime denklemine göre gerçekleştirilmiştir.

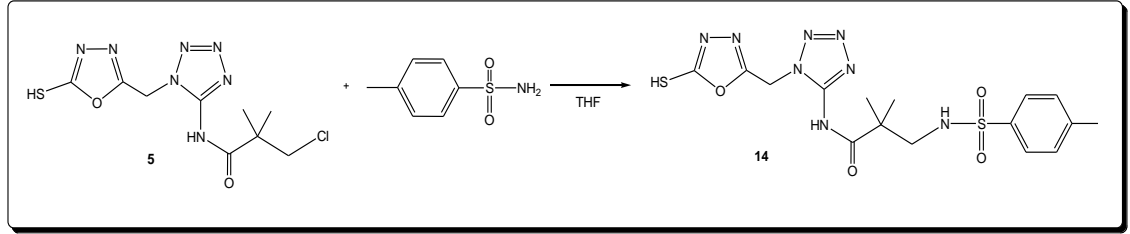


Şekil 37 (13) nolu bileşğın sentezi

0,634 g (2 mmol) 3-Kloro-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğı 100 mL`lik bir balona alınarak üzerine 0,566 g (2 mmol) 4-iyodo benzensulfonamid ve 20 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırmacıda uzaklaştırdı. Geriye kalan ham ürün etil asetat-heksan karışımından kristallendirildi. En:148-149 °C, verim %45.

3.1.10. N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-tolilsulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit(14) bileşiginin sentezi

N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-tolilsulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (14) bileşiginin sentezi Şekil 3.11`deki tepkime denklemine göre gerçekleştirilmiştir.

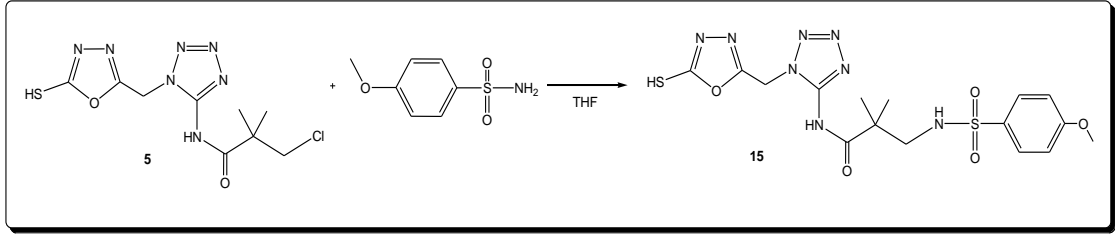


Şekil 38 (14) nolu bileşigin sentezi

0,634 g (2 mmol) 3-Kloro-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşigi 100 mL`lik bir balona alınarak üzerine 0,342 g (2 mmol) 4-tolilsulfonamid ve 20 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün etil asetat-heksan karışımından kristallendirildi. En:155-156°C, verim %66.

3.1.11. N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-metoksibenzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (15) bileşiğinin sentezi

N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-metoksibenzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit bileşiğinin (15) sentezi Şekil 3.12`deki tepkime denklemine göre gerçekleştirilmiştir

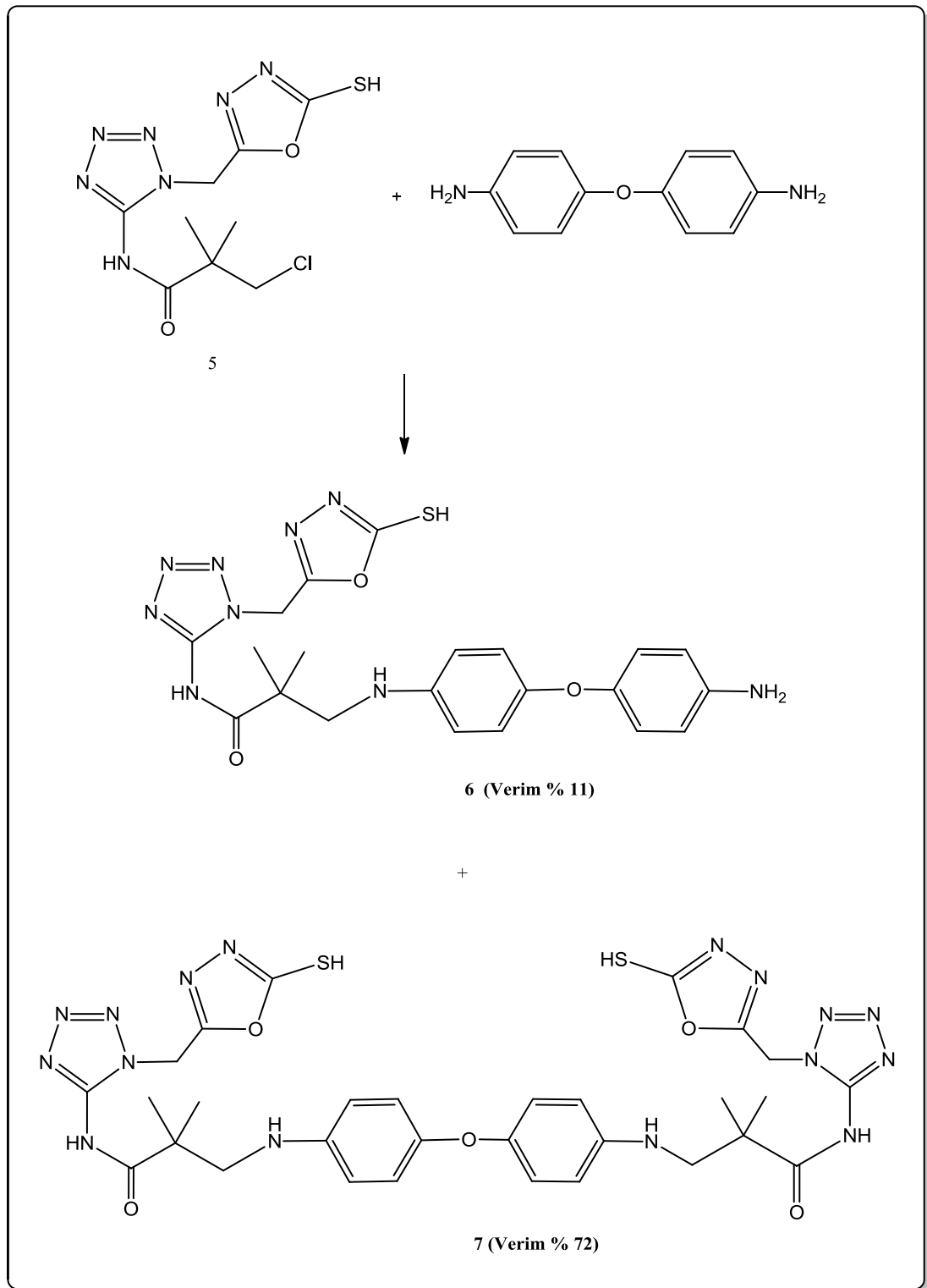


Şekil 39 (15) nolu bileşiğın sentezi

0,634 g (2 mmol) 3-Kloro-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşiği 100 mL`lik bir balona alınarak üzerine 0,374 g (2 mmol) 4-metoksi benzensülfonamid ve 20 mL THF eklendi. Geri soğutucu altında 8 saat kaynatıldı. Tepkimenin tamamlanıp tamamlanmadığı İTK ile kontrol edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra THF döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün etil asetat-heksan karışımından kristallendirildi. En:188-189°C, verim %54.

3.1.12. 3-Kloro-*N*-(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) Bileşiminin 4-(4-aminofenoksi) benzenamin bileşimi ile tepkimesi

3-(4-(4-aminofenoksi)fenilamino)-*N*-(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (6) bileşimini sentezlemek amacıyla, 3-kloro-*N*-(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşimi ile 4-(4-aminofenoksi) benzenamin bileşimi THF içerisinde tepkimeye sokuldu. Farklı sıcaklıklarda ve farklı mol oranlarında tepkime gerçekleştirildi. Ancak hedef bileşik (6) en fazla % 11 oranında yan ürün olarak oluştu. Bu tepkimelerde ana ürün olarak %72 verimle 3-(4-(1,4'-difeniloksi)-bis-*N,N'*-(1-((5-merkaptο-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1*H*-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (7) bileşimi oluştu. Oluşan ürünler silikajel dolgulu kolonda etil asetat-heksan (1:2) karışımı kullanılarak birbirinden ayrılmıştır. Ancak (6) bileşimi sonraki basamaklarda kullanılabilir miktarda elde edilememiştir. Tepkime denklemi Şekil 3.13'deki verilmiştir.



Şekil 40 (6) ve (7) nolu bileşiklerin sentezi

3.2. Sentezlenen Bileşiklerin Yapı Analizleri

3.2.1. 5-Amino-1*H*-tetrazol-1-karbohidrazit (3) bileşiğinin analiz sonuçları

Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3400, 3350 cm^{-1} deki bant NH_2 grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3290 cm^{-1} deki bant N-H gerilme titreşiminden, 2978 cm^{-1} -2843 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 1670 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 1)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 6,25 (birli, 2H, $-\text{NH}_2$); 5,72 (birli, 2H, $-\text{CH}_2$); 4,08 (birli, 2H, $-\text{NH}_2$). (EK 1)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 171,6; 110,8; 43,1. (EK 2)

Element analizi ($\text{C}_3\text{H}_7\text{N}_7\text{O}$): Hesaplanan. C: 22,93; H: 4,49; N: 62,40; Bulunan: C: 22,84; H: 4,40; N: 62,38.

3.2.2. 5-(5-amino-1H-tetrazol-1-il)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (4) bileşiminin analiz sonuçları

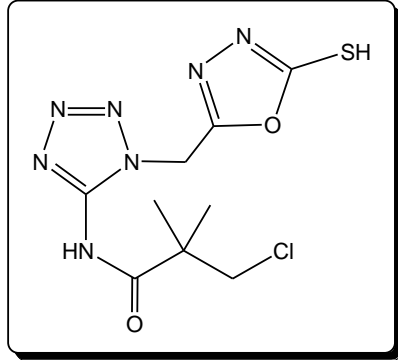
Bileşimin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3390, 3350 cm^{-1} deki bant NH_2 grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 2250 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 3)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, $\text{DMSO-}d_6$): 10,5 (yayvan, 1H, -SH); 6,42 (birli, 2H, - NH_2); 5,50 (birli, 2H, - CH_2). (EK 3)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$): 163,8; 161,6; 112,8; 42,7.

Element analizi ($\text{C}_4\text{H}_5\text{N}_7\text{OS}$): Hesaplanan. C: 24,12; H: 2,53; N: 49,22; Bulunan: C: 24,05, H: 2,44; N: 49,27.

3.2.3. 3-Kloro-N-(1-((5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğinin analiz sonuçları



Şekil 41 (5) nolu bileşik

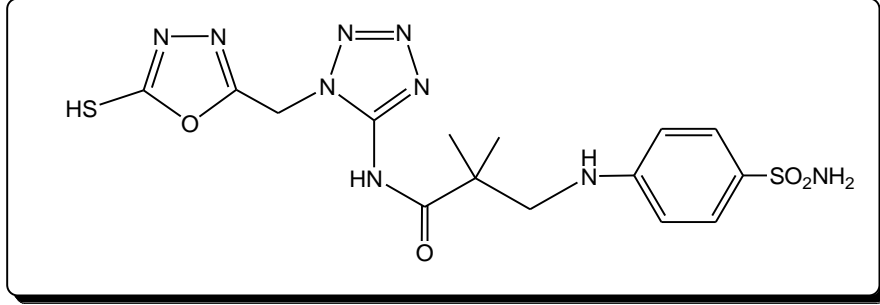
Bileşğın (Şekil 3.14) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3300 cm⁻¹ deki bant N-H gerilme titreşiminden, 2978 cm⁻¹ -2843 cm⁻¹ bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2240 cm⁻¹ deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1730 cm⁻¹ deki bant C=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 4)

¹H-NMR (300 MHz, ppm, CDCl₃): 10,31 (birli, 1H, -NH); 8,65 (yayvan, 1H, -SH); 5,38 (birli, 2H, CH₂); 3,64 (birli, 2H, -CH₂); 1,57 (birli, 6H, -CH₃). (EK 4)

¹³C-APT NMR (100 MHz, CDCl₃): 180,3; 170,1; 168,6; 111,8; 56,4; 43,2; 39,1; 20,8. (EK 5)

Element analizi (C₉H₁₂ClN₇O₂S): Hesaplanan. C: 34,02, H: 3,81, N: 30,86; Bulunan: C: 33,97, H: 3,72, N: 30,88.

3.2.4. N-(1-((5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetil-3-amino-N-(4-fenisulfonamit)propanamide (8) bileşğinin analiz sonuçları



Şekil 42 (8) nolu bileşik

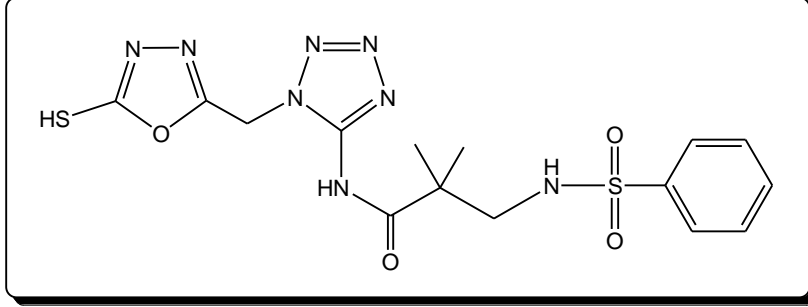
Bileşğın (Şekil3.15) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3400, 3350 cm^{-1} deki bant NH_2 grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3300 cm^{-1} deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3035 cm^{-1} deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2990 cm^{-1} -2850 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2240 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1740 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1370 cm^{-1} -1335 cm^{-1} bantları S=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 6)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, CDCl_3): 8,80 (yayvan, 1H, -SH); 8,32 (birli, 1H, -NH); 7,13 (ikili, $J=8,1$ Hz, 2H, Ar-H); 6,71 (ikili, $J=8,1$ Hz, 2H, Ar-H); 5,03 (birli, 2H, CH_2); 4,34 (birli, 1H, -NH); 3,38 (birli, 2H, - CH_2); 2,33 (birli, 2H, - NH_2); 1,71 (birli, 6H, - CH_3). (EK 6)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 178,9; 170,2; 169,1; 146,4; 132,3; 129,5; 120,2; 110,1; 59,6; 62,4; 43,2; 39,6; 19,9. (EK 7)

Element analizi ($\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{N}_9\text{O}_4\text{S}_2$): Hesaplanan. C: 39,73; H: 4,22; N: 27,80; Bulunan: C: 39,65; H: 4,20; N: 30,78.

3.2.5. N-(1-((5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-benzensulfonamid-2,2-dimetilpropanamit (9) bileşiminin analiz sonuçları



Şekil 43 (9) nolu bileşik

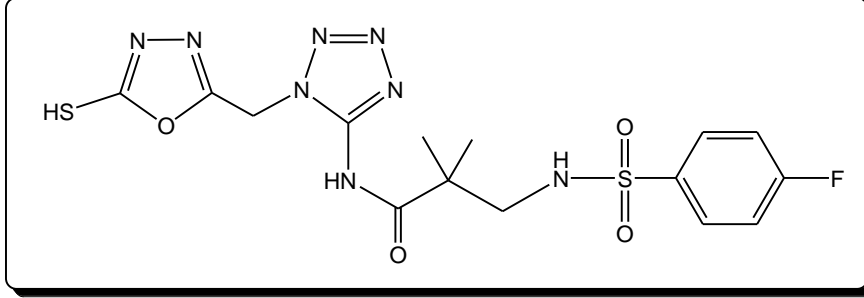
Bileşimin (Şekil 3.16) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3350 cm^{-1} deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3040 cm^{-1} deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2980 cm^{-1} -2875 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2240 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1730 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1380 cm^{-1} -1340 cm^{-1} bantları S=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 8)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, CDCl_3): 8,32 (yayvan, 1H, -SH); 8,19 (birli, 1H, -NH); 7,71 (birli, 1H, -NH); 6,95-7,40 (çoklu, 5H, Ar-H); 5,15 (birli, 2H, CH_2); 3,57 (birli, 2H, - CH_2); 1,70 (birli, 6H, - CH_3). (EK 8)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 180,1; 170,0; 169,7; 135,3; 129,1; 129,0; 127,6; 110,0; 52,5; 43,2; 39,8; 21,7. (EK 9)

Element analizi ($\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4\text{S}_2$): Hesaplanan. C: 41,09; H: 4,14; N: 25,55; Bulunan: C: 41,16; H: 4,06; N: 25,49.

3.2.6. N-(1-((5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (10) bileşiginin analiz sonuçları



Şekil 44 (10) nolu bileşik

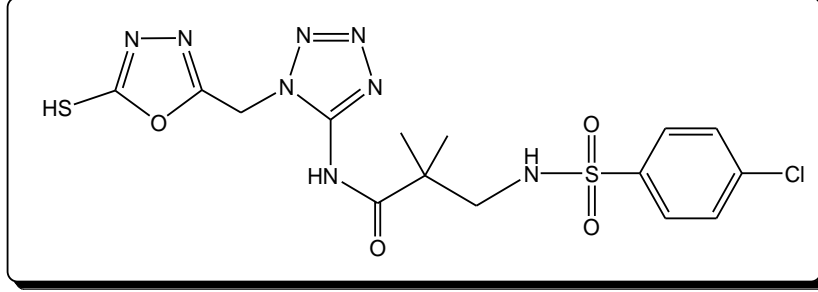
Bileşigin (Şekil 3.17) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3345 cm^{-1} deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3050 cm^{-1} deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2990 cm^{-1} -2880 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2250 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1740 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1390 cm^{-1} -1350 cm^{-1} bantları S=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 10)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, CDCl_3): 8,39 (yayvan, 1H, -SH); 8,21 (birli, 1H, -NH); 7,82 (birli, 1H, -NH); 7,10-7,41 (çoklu, 4H, Ar-H); 5,15 (birli, 2H, CH_2); 3,60 (birli, 2H, - CH_2); 1,76 (birli, 6H, - CH_3). (EK 10)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 180,2; 170,0; 169,8; 156,7; 152,2; 130,1; 130,0; 122,8; 115,6; 115,3; 110,0; 51,3; 40,5; 39,9; 21,4. (EK 11)

Element analizi ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{FN}_8\text{O}_4\text{S}_2$): Hesaplanan. C: 39,47; H: 3,75; N: 24,55; Bulunan: C: 39,41; H: 3,72; N: 24,58.

3.2.7. N-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-kloro benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (11) bileşiğinin analiz sonuçları



Şekil 45 (11) nolu bileşik

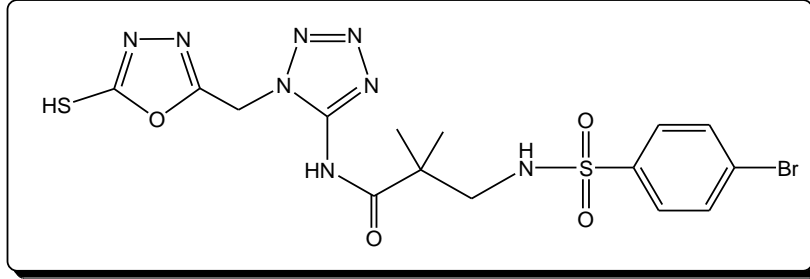
Bileşiğin (Şekil 3.18) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3360 cm^{-1} deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3035 cm^{-1} deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2980 cm^{-1} - 2875 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2230 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1750 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1390 cm^{-1} - 1350 cm^{-1} bantları S=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 12)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, CDCl_3): 8,71 (yayvan, 1H, -SH); 8,49 (birli, 1H, -NH); 7,93 (birli, 1H, -NH); 7,46 (ikili, $J=8,5\text{ Hz}$, 2H, Ar-H); 7,31 (ikili, $J=8,5\text{ Hz}$, 2H, Ar-H); 5,12 (birli, 2H, CH_2); 3,54 (birli, 2H, - CH_2); 1,69 (birli, 6H, - CH_3). (EK 12)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 180,0; 170,0; 167,7; 130,1; 128,5; 123,3; 115,2; 110,2; 51,9; 42,8; 39,3; 20,7. (EK 13)

Element analizi ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ClN}_8\text{O}_4\text{S}_2$): Hesaplanan. C: 38,09; H: 3,62; N: 23,69; Bulunan: C: 37,98; H: 3,57; N: 23,55.

3.2.8. N-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-bromo benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (12) bileşiğinin analiz sonuçları



Şekil 46 (12) nolu bileşik

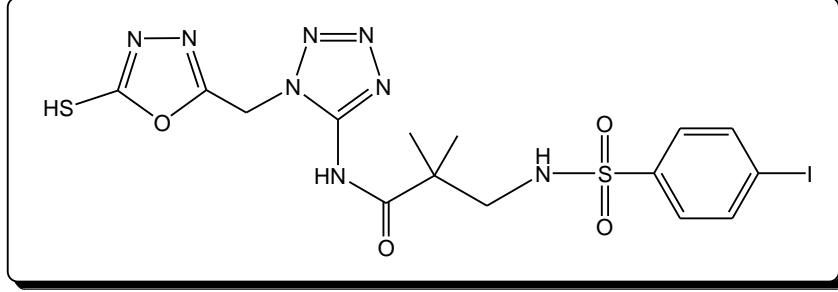
Bileşiğin (Şekil 3.19) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3350 cm^{-1} deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3040 cm^{-1} deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2980 cm^{-1} - 2875 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2230 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1740 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1390 cm^{-1} - 1350 cm^{-1} bantları S=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 14)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, CDCl_3): 8,85 (yayvan, 1H, -SH); 8,66 (birli, 1H, -NH); 7,83 (birli, 1H, -NH); 7,41 (ikili, $J=8,2\text{ Hz}$, 2H, Ar-H); 7,38 (ikili, $J=8,2\text{ Hz}$, 2H, Ar-H); 5,13 (birli, 2H, CH_2); 3,42 (birli, 2H, - CH_2); 1,76 (birli, 6H, - CH_3). (EK 14)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 181,3; 170,1; 169,2; 138,9; 133,2; 130,0; 128,1; 109,8; 56,3; 41,8; 39,7; 20,2. (EK 15)

Element analizi ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{BrN}_8\text{O}_4\text{S}_2$): Hesaplanan. C: 34,82; H: 3,31; N: 21,66; Bulunan: C: 34,76; H: 3,30; N: 21,59.

3.2.9. N-(1-((5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-iyodo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (13) bileşiminin analiz sonuçları



Şekil 47 (13) nolu bileşik

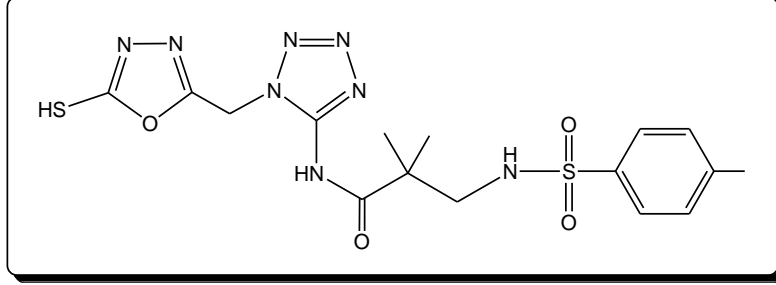
Bileşimin(Şekil 3.20) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3340 cm^{-1} deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3035 cm^{-1} deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2985 cm^{-1} -2880 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2240 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1750 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1390 cm^{-1} -1350 cm^{-1} bantları S=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 16)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, CDCl_3): 8,48 (yayvan, 1H, -SH); 8,29 (birli, 1H, -NH); 7,87 (birli, 1H, -NH); 7,59 (ikili, $J=8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 7,26 (ikili, $J=8,7$ Hz, 2H, Ar-H); 5,15 (birli, 2H, CH_2); 3,41 (birli, 2H, - CH_2); 1,78 (birli, 6H, - CH_3). (EK 16)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 180,0; 170,1; 168,7; 137,2; 135,0; 122,8; 111,4;103,9; 53,9; 41,8; 39,6; 22,2. (EK 17)

Element analizi ($\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{IN}_8\text{O}_4\text{S}_2$): Hesaplanan. C: 31,92; H: 3,04; N: 19,85; Bulunan: C: 31,80; H: 3,00; N: 19,81.

3.2.10. N-(1-((5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-tolilsulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (14) bileşğinin analiz sonuçları



Şekil 48 (14) nolu bileşik

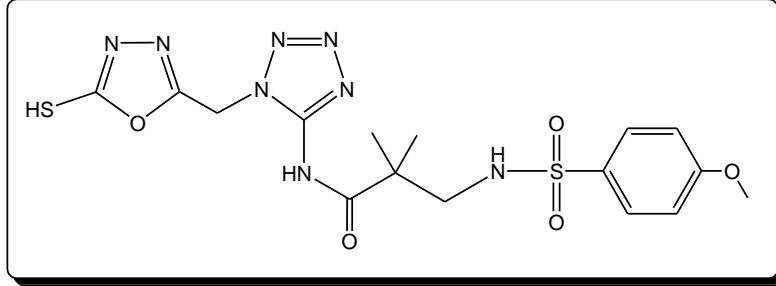
Bileşğın (Şekil 3.21) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3350 cm⁻¹ deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3040 cm⁻¹ deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2980 cm⁻¹ -2850 cm⁻¹ bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2240 cm⁻¹ deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1740 cm⁻¹ deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1390 cm⁻¹ -1350 cm⁻¹ bantları S=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 18)

¹H-NMR (300 MHz, ppm, CDCl₃): 8,82 (yayvan, 1H, -SH); 8,35 (birli, 1H, -NH); 8,02 (birli, 1H, -NH); 7,31 (ikili, J=8,8 Hz, 2H, Ar-H); 6,90 (ikili, J=8,8 Hz, 2H, Ar-H); 5,18 (birli, 2H, CH₂); 3,47 (birli, 2H, -CH₂); 2,56 (birli, 3H, -CH₃), 1,78 (birli, 6H, -CH₃). (EK 18)

¹³C-APT NMR (100 MHz, CDCl₃): 180,1; 170,0; 169,2; 138,2; 132,5; 130,0; 128,1; 109,7; 55,5; 41,4; 39,2; 28,8; 21,5. (EK 19)

Element analizi (C₁₆H₂₀N₈O₄S₂): Hesaplanan. C: 42,47; H: 4,45; N: 24,76; Bulunan. C: 42,42; H: 4,39; N: 24,80.

3.2.11. N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-metoksi benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (15) bileşğinin analiz sonuçları



Şekil 49 (15) nolu bileşik

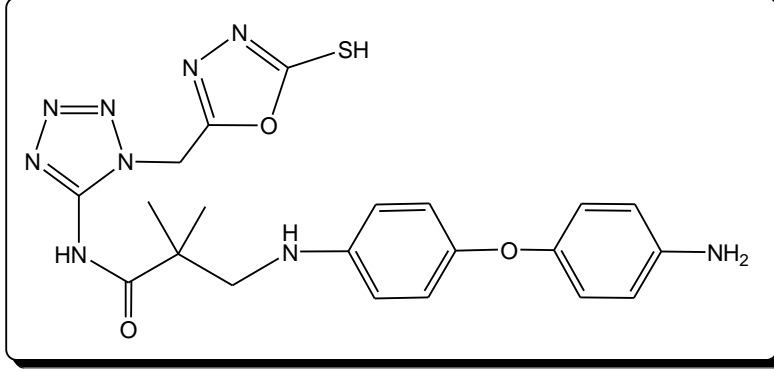
Bileşğın (Şekil 3.22) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3345 cm⁻¹ deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3040 cm⁻¹ deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2980 cm⁻¹ -2850 cm⁻¹ bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2240 cm⁻¹ deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1740 cm⁻¹ deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1390 cm⁻¹ -1350 cm⁻¹ bantları S=O gerilme titreşiminden, 1250 cm⁻¹ -1200 cm⁻¹ bantları C-O (eter) gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 20)

¹H-NMR (300 MHz, ppm, CDCl₃): 8,67 (yayvan, 1H, -SH); 8,21 (birli, 1H, -NH); 8,05 (birli, 1H, -NH); 7,69 (ikili, J=8,3 Hz, 2H, Ar-H); 7,33 (ikili, J=8,3 Hz, 2H, Ar-H); 5,17 (birli, 2H, CH₂); 3,62 (birli, 3H, -OCH₃); 3,49 (birli, 2H, -CH₂); 1,79 (birli, 6H, -CH₃). (EK 20)

¹³C-APT NMR (100 MHz, CDCl₃): 179,8; 170,0; 168,3; 150,3; 132,8; 131,9; 129,6; 112,1; 59,8; 54,7; 43,3; 39,8; 21,2. (EK 21)

Element analizi (C₁₆H₂₀N₈O₅S₂): Hesaplanan. C: 41,02; H: 4,30; N: 23,92; Bulunan. C: 40,97; H: 4,25; N: 23,89.

3.2.12. 3-(4-(4-aminofenoksi)fenilamino)-N-(1-((5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (6) bileşiginin analiz sonuçları



Şekil 50 (6) nolu bileşik

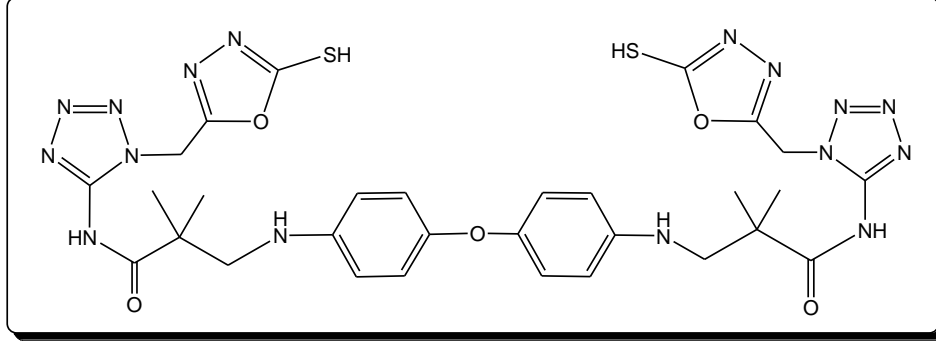
Bileşigin (Şekil 3.23) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3400, 3350 cm^{-1} deki bant NH_2 grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3340 cm^{-1} deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3050 cm^{-1} deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2980 cm^{-1} -2850 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2240 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1740 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1390 cm^{-1} -1350 cm^{-1} bantları S=O gerilme titreşiminden, 1275 cm^{-1} -1200 cm^{-1} bantları C-O (eter) gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 22)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, CDCl_3): 8,49 (yayvan, 1H, -SH); 8,22 (birli, 1H, -NH); 7,84 (ikili, $J=8,4$ Hz, 2H, Ar-H); 7,40 (ikili, $J=8,2$ Hz, 2H, Ar-H); 7,33 (ikili, $J=8,4$ Hz, 2H, Ar-H); 7,21 (ikili, $J=8,2$ Hz, 2H, Ar-H); 4,92 (birli, 2H, CH_2); 4,38 (birli, 2H, - NH_2); 3,91 (birli, 1H, -NH); 3,37 (birli, 2H, - CH_2); 1,58 (birli, 6H, - CH_3). (EK 22)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 179,5; 170,0; 169,4; 144,8; 143,1; 136,8; 131,7; 129,8; 129,6; 128,4; 127,2; 112,1; 47,2; 41,3; 40,0; 21,3. (EK 23)

Element analizi ($\text{C}_{21}\text{H}_{23}\text{N}_9\text{O}_3\text{S}$): Hesaplanan. C: 52,38; H: 4,81; N: 26,18; Bulunan. C: 52,32; H: 4,84; N: 26,12.

3.2.13. 3-(4-(1,4'-difeniloksi)-bis-N,N'-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (7) bileşğinin analiz sonuçları



Şekil 51 (7) nolu bileşik

Bileşğın (Şekil 3.24) KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3450, 3400 cm^{-1} deki bant NH_2 grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3350 cm^{-1} deki bant amit grubundaki N-H gerilme titreşiminden, 3040 cm^{-1} deki bant aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2980 cm^{-1} -2850 cm^{-1} bantları alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2240 cm^{-1} deki bant S-H gerilme titreşiminden, 1750 cm^{-1} deki bant C=O gerilme titreşiminden, 1390 cm^{-1} -1350 cm^{-1} bantları S=O gerilme titreşiminden, 1275 cm^{-1} -1250 cm^{-1} bantları C-O (eter) gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır. (EK 24)

$^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, ppm, CDCl_3): 8,81 (yayvan, 1H, -SH); 8,60 (birli, 1H, -NH); 7,49 (ikili, $J=8,5$ Hz, 2H, Ar-H); 7,31 (ikili, $J=8,5$ Hz, 2H, Ar-H); 5,40 (birli, 1H, -NH); 4,98 (birli, 2H, CH_2); 3,37 (birli, 2H, - CH_2); 1,75 (birli, 6H, - CH_3). (EK 24)

$^{13}\text{C-APT NMR}$ (100 MHz, CDCl_3): 180,2; 170,1; 169,3; 147,8; 136,2; 133,3; 130,0; 112,6; 51,2; 42,1; 38,9; 22,4. (EK 25)

Element analizi ($\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_{16}\text{O}_5\text{S}_2$): Hesaplanan. C: 52,38; H: 4,81; N: 26,18; Bulunan. C: 52,32; H: 4,84; N: 26,12.

4. BİYOLOJİK AKTİVİTE ÇALIŞMALARI

4.1. Antimikrobiyal Aktivite Testleri

Sentezlenen bileşiklerin antibakteriyel ve antifungal aktivitelerinin belirlenmesi için ilk olarak Agar-disk-difüzyon metodu kullanılmıştır [Lit. A. C. Scott, "Laboratory control of antimicrobial therapy," in *Mackie and Mac-Cartney Practical Medical Microbiology*, J. G. Collee, J. P. Duguid, A. G. Fraser, and B. P. Marmion, Eds., pp.161–181, Churchill Livingstone, 13th edition, 1989]. Bu amaçla test bileşiklerinin 100 µg/mL derişimindeki çözeltileri hazırlanmış ve bunların Gram-pozitif bakteriler (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 ve *Bacillus subtilis* ATCC 6633) ve Gram-negatif bakterilere (*Klebseilla pneumonia* ATCC13883 ve *Escherichia coli* ATCC 25922) karşı antibiyotik aktiviteleri belirlenmiştir. Ayrıca mantar suşlarına (*Saccharomyces cerevisiae* ve *Candida albicans* NRRL Y-477) karşıda antifungal aktiviteleri belirlenmiştir. Elde edilen sonuçların daha anlamlı hale gelebilmesi için, referans ilaçlar olarak Ciprofloxacın ve Ketoconazole kullanılmıştır. Minimal İnhibitör Konsantrasyon (MİK) değerlerinin belirlenmesi amacıyla antimikrobiyal duyarlılık testleri için referans bir yöntem olan dilüsyon yöntemi kullanılmıştır. Bu amaçla ilk olarak test bileşikleri ve referans maddelerin DMF içerisindeki 1000 mg/mL konsantrasyonuna sahip stok çözeltileri hazırlanmıştır. Nutrient broth kullanılarak ikişer katlık seyreltme işlemi yapılmış ve 132, 66, 33, 16,5, 8,25 ve 4,125 µg/mL derişimindeki sonuç çözeltileri elde edilmiştir. Test tüplerine, bakteriler inoküle edildikten sonra 37 °C' de 24 saat bekletildi. Mikroorganizmaların hiç büyüme göstermediği en düşük konsantrasyon MİK değeri olarak kabul edildi. Biyolojik aktivite sonuçları çizelge 4.1 ve 4.2'de özetlenmiştir.

Çizelge 4.1 Antimikrobiyal aktivite sonuçları

Bileşik	İnhibisyon zon çapı (mm)					
	Bakteri				Mantar	
	Gram-pozitif		Gram-negatif			
	S. aureus	B. subtilis	K. pneumoniae	E. coli	S. cerevisiae	C. albicans
5	26	25	19	15	16	20
6	19	15	15	19	15	21
7	25	25	20	14	15	-
8	21	26	36	35	19	18
9	32	21	35	37	20	31
10	41	37	35	40	37	25
11	38	38	36	32	34	29
12	25	19	26	41	15	14
13	32	35	35	25	26	20
14	25	26	19	14	15	-
15	25	32	37	38	32	31
Ciprofloxacin	40	42	37	39		
Ketoconazole					40	38

(-) inhibisyon zonu gözlenmedi

Çizelge 4.2 Minimal İnhibitör Konsantrasyon

Bileşik	MIC in µg/mL					
	Bakteri				Mantar	
	Gram-pozitif		Gram-negatif		S. cerevisiae	C. albicans
S. aureus	B. subtilis	K. pneumoniae	E. coli			
5	33	33	66	132	132	66
6	66	132	132	66	132	66
7	33	33	66	132	132	-
8	66	33	8,25	8,25	66	66
9	16,5	66	8,25	8,25	66	16,5
10	4,125	8,25	8,25	4,125	8,25	33
11	8,25	8,25	8,25	16,5	8,25	16,5
12	33	66	33	8,25	132	132
13	33	16.5	33	33	16.5	8.25
14	132	66	8,25	16,5	66	-
15	33	16,5	8,25	8,25	16,5	16,5
Ciprofloxacin	4,125	4,125	8.25	4,125		
Ketoconazole					4,125	8.25

(-) inhibisyon zonu gözlenmedi

4.2. Antioksidan Aktivite Testi

Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktivitelerinin belirlenmesi için DPPH radikal söndürme aktivite tayini yöntemi kullanılmıştır [Lit. D. V. Rajakumar, M. N. A. Rao, *Free. Radic. Res.*, 22:4, 309-317 (1995)]. Bu yöntemde, DPPH (2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl) radikali söndürme kapasiteleri test edilmiştir. Bu amaçla 10^{-3} M DPPH'ın etanoldeki çözeltisinden 1 mL alındı 3 mL test çözeltisi ilave edilip vorteks ile şiddetle çalkalandı. 30 dakika karanlıkta bekletilip 517 nm'de absorbans okundu. Standart olarak BHT kullanıldı. Bu yöntemde absorbanstaki düşüş, antioksidan aktivitenin ne kadar

yüksek olduğunu göstermektedir. DPPH radikalini söndürme aktivitesi reaksiyonu inhibe etme yüzdesi şeklinde ifade edilmek üzere aşağıdaki formül kullanılarak hesaplandı:

$$\% \text{ İnhibisyon} = [AK - AÖ / AK] \times 100$$

AK: Kontrol (antioksidan içermeyen) örneğin absorbansı

AÖ: Örneğin (antioksidan içeren) absorbansı

Antioksidan derişimlerine karşı hesaplanan % İnhibisyon değerleri yardımı ile %50 inhibisyona neden olan antioksidan derişimleri (IC₅₀) Çizelge 4.3`te belirlendi.

Çizelge 4.3 DPPH radikal söndürme aktivite sonuçları

Bileşik	IC ₅₀ (µM)	Bileşik	IC ₅₀ (µM)
5	182,46	11	102,48
6	143,46	12	164,23
7	210,25	13	62,45
8	112,37	14	232,57
9	128,69	15	211.11
10	94,91	BHT	24.61

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Yapılan aktivite test sonuçlarında da görüldüğü üzere sülfonamid türevleri diğer bileşiklere göre daha yüksek antimikrobiyal aktiviteye sahiptir. Ayrıca sülfonamid türevleri Gram-negatif bakterilere karşı Gram-pozitif bakterilere göre daha fazla etkinlik göstermiştir. 10 ve 11 bileşikleri hem Gram-pozitif hem de Gram-negatif bakterilere karşı oldukça yüksek aktivite göstermiştir. 10 bileşiğinin *S. aureus* ATCC 29213 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 bakterilerine karşı, 12 bileşiğinin ise *Escherichia coli* ATCC 25922 bakterisine karşı referans ilaçlardan daha yüksek aktiviteye sahip oldukları görülmektedir. 10 bileşiğinin *S. aureus* ATCC 29213; *B. subtilis* ATCC6633, *K. pneumonia* ATCC13883 ve *Escherichia coli* ATCC 25922 bakterilerine karşı ve *Saccharomyces cerevisiae* mantar suşuna karşı gösterdiği inhibisyon çapları sırasıyla 41, 37, 35, 40 ve 37 mm'dir. 11 bileşiği de aynı mikroorganizmalara karşı sırasıyla 38, 38, 36, 32 ve 34 mm inhibisyon çapı gözlenmiştir. Sülfonamid grubu içeren bileşikler mantar suşları olan *S.cerevisiae* ve *C. albicans* NRRL Y-477'ye karşı diğer bileşiklerden çok daha fazla potansiyele sahiptir. Sonuç olarak oksadiazol halkasının tetrazol halkasına bağlanması ile biyolojik aktivitenin arttığı gözlenirken, sülfonamid grubunun da yapıya katılması sonucunda bu aktiviteler daha da artmıştır. Sentezlenen bileşiklerin antioksidan aktiviteleri incelendiğinde ise 10 ve 13 bileşiklerinin diğer bileşiklere göre daha yüksek radikal tutucu özelliğe sahip oldukları gözlenmiştir.

Sonuç olarak, tez kapsamında hedeflenen yeni sülfonamid türevlerinin sentezleri başarıyla tamamlanmış, yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır. Ayrıca, sentezlenen yeni sülfonamid türevlerinin, ilaç tasarımı ve keşfinde ilk adım olan ön biyolojik aktivite çalışmaları gerçekleştirilmiş ve özellikle 10 ve 11 bileşikleri ile ilgili oldukça ümit vadeden sonuçlar alınmıştır. Elde edilen sonuçların daha sonraki aşamalara ışık tutması ve yol göstermesi beklenmektedir.

KAYNAKLAR

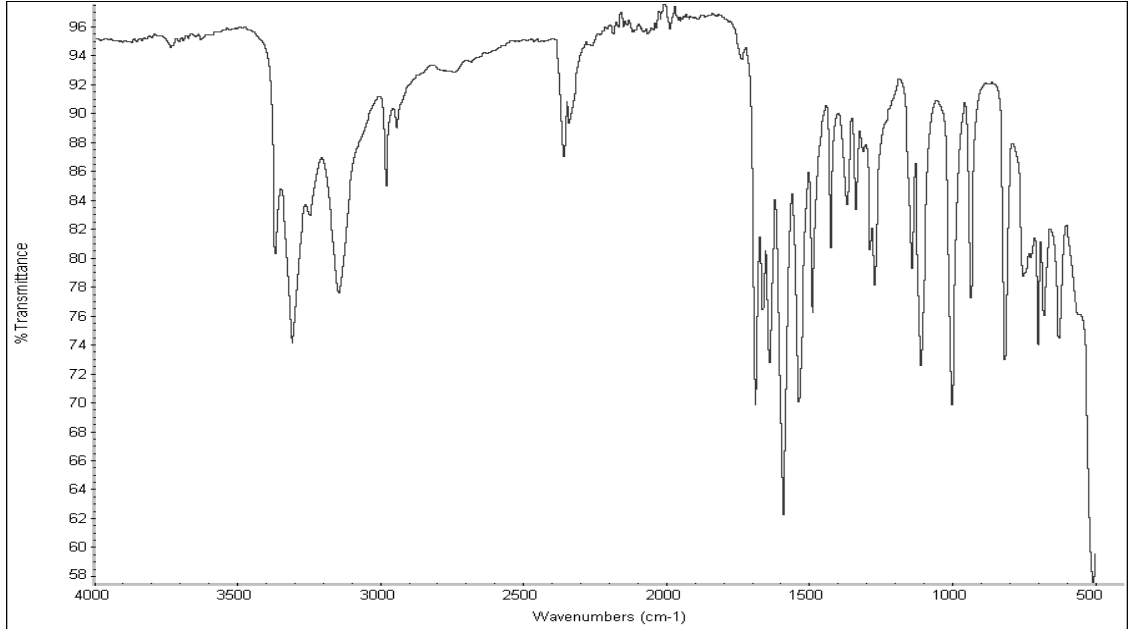
- Adkins J. and Faulds D. 1998. Amprenavir. *Drugs*, 55(6); 837-842.
- Allway P. and Grigg R. 1991. Chiral Co(II) and Mn(II) catalysts for the 1,3-dipolar cycloaddition reactions of azomethine ylides derived from arylidene imines of glycine, *Tetrahedron Lett.*, 32; 5817-5820.
- Alyar, S. 2009. Bazı disülfonamid türevleri ve Cu(II) komplekslerinin sentezi, antimikrobiyal aktivitelerinin incelenmesi, kantitatif-yapı-aktivite ilişkilerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi (basılmış). Gazi Üniversitesi, 162 s., Ankara.
- Brock, G. 2000. Sildenafil citrate. *Drugs Today*, 36; 125-134.
- DeBenedetti P., G., Rastelli A., Frassinetti C. and Cennamo C. 1981. Structure-activity-relationships in dihydropteroate synthase inhibition by sulfanilamide comparison with the anti-bacterial activity, *J. Med. Chem.*, 24; 454.
- Dural, E. 2002a. Farmakoloji, Nobel Tıp Kitap, 798 s., İstanbul.
- Dural, E. 2002b. Farmakoloji, Nobel Tıp Kitap, 454-457 s., İstanbul.
- Hansch, C., Sammes, P.G. and Taylor, J.B. 1990. 'In comprehensive medicinal chemistry, Pergamon Pres., 2(71); 255.
- Herr, R. J. 2002. 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres, medicinal chemistry and synthetic methods. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10; 3379-3393.
- Ishankhodzhaeva, M. M., Kadyıova, S. A., Surazhskaya, M.D., Parpiev, N. A. and Kozmin, P.A., 2001. Crystalline and molecular structure of 2-amino-5-phenyl-1,3,4-thiadiazole. *Russ. J. of Org. Chem*, 32(5); 721-723.
- Işık, K. and Ozdemir Kocak, F. 2006. Antimicrobial activity screening of some sulfonamide derivatives on some *Nocardia* species and isolates. *Microbiological Research*, 10; 1016.
- İkizler, A. 1996. Heterohalkalı bileşikler. Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Edebiyat Fak. Yayınları II. Baskı, 247s., Trabzon.
- LeBlance, W. and Jursic, B. 1998. Preparation of 5-alkylthio and 5-arylthiotetrazoles from thiocyanates using phase transfer catalysis. *Synthetic Communications*, 28(19); 3591-3599.
- Lee, P.-Y., Chang, W.-N., Lu, C.-H., Lin, M.-W., Cheng, B.-C., Chien, C.-C., Chang, C.-J. and Chang, H.-W. 2003. *Antimicrob. Agents Chemother*, 51; 957.
- Levin, I., Giladi, M., Altman-Price N., Ortenberg R. and Mevarec M. 2004. An alternative pathway for reduced folate biosynthesis in bacteria and halophilic archaea, *Molecular Microbiology*, 54(5); 1307-1318.
- Mahmood, U.H. and Zahid, H.C. 2004. Schiff's bases of aromatic and heterocyclic sulphonamides and their metal complexes, *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 19; 263 - 267.
- Mandloi, D., Joshi, S., Khadikar, P. V. and Khosla, N. 2005. QSAR study on the antibacterial activity of some sulfa drugs: building blockers of mannich bases. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 15; 405-411.
- Maren, T.H. 2000. Carbonic anhydrase inhibition in ophthalmology: aqueous humor secretion and the development of sulfonamide inhibitors, *The Carbonic Anhydrases*, W.R. Chegwidden, N.D. Carter, Y.H. Edwards (Eds.), Birkhauser Verlag, New Horizons, pp. 425-436, Basel.

- Matysiak, J., Niewiadomy, A., Yakuphanoglu, F., Atalay, Y. and 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.
- Meyers, F., Jawetz, H.E. and Goldfien, A. 1972. Review of medical pharmacology, 3rd ed., Lange Medical Publications, 523–527. Los Altos, Calif.
- Myznikov, L.V., Hrabalek, A. and Koldobskii, G. I. 2007. Drugs in the tetrazole series. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 43(1); 1-9.
- Noss, M.B., Christ, G.J. and Melman, A. 1999. Sildenafil: a new oral therapy for erectile dysfunction. *Drugs Today*, 35; 211-217.
- Pamir, Ö. 2010. Azot atomunda tetrazol halkası içeren bazı tebain türevi yarı sentetik opioitlerin sentezi ve yapılarının spektroskopik yöntemlerle aydınlatılması. Yüksek lisans tezi (basılmış). Gazi Üniversitesi, 124 s., Ankara.
- Parkkila, S., Parkkila, A.K. and Kivela, J. 2004. Role of carbonic anhydrase and its inhibitors in biological science related to gastroenterology, neurology and nephrology, *Carbonic Anhydrase: Its inhibitors and Activators*, Supuran, C.T., Scozzafava, A., Conway, J., CRC press, pp. 283–301. Boca Raton.
- Partyka, R.A. and Crenshaw, R.R., 1977. 1,3,4-Oxadiazole amides. U.S. Patent 4001238.
- Penning T.D., Taley J.J. and Bertenshaw S.R. 1997. Synthesis of 4-[5-substituted phenyl]-3-substituted-1H-pyrazol-1-yl]benzenesulphonamides. *J. Med. Chem*, 4; 1347-1365.
- Petri, W.A, Hardman, J.G., Limbird, L.E. and A. Goodman Gilman, eds. 2001. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 10th ed. McGraw-Hill, p. 2084, New York.
- Popescu, A., Simion, A., Scozzafava, A., Briganti, F. and Supuran, C.T. 1999. Carbonic anhydrase inhibitors; Schiff's bases of some aromatic sulphonamides and their metal complexes: Towards more selective inhibitors of carbonic anhydrase isozyme IV. *Journal of Enzyme Inhibition and Medical Chemistry*, 14(6); 407-423.
- Porras M.C., Lecumberri J.N. and Castrillon J.L. 1998. Trimethoprim/sulfamethoxazole and metabolic acidosis in HIV-infected patient, *Annals of Pharmacotherapy*, 32; 185.
- Powers R.A. and Shoichet, B.K. 2002. Structure-based approach for binding site identification on AmpC β -lactamase. *J. Med. Chem*, 45(15); 3222-3234.
- Reeves, D. 1987. Sulphonamides and trimethoprim, *Lancet*, pp. 370-373.
- Saiz-Urra, L., González, M. P., Collado, I. G. and Hernández-Gala'n, R. 2007. Quantitative structure–activity relationship studies for the prediction of antifungal activity of N-arylbenzenesulphonamides against *Botrytis cinerea*. *J. Molecul. Graph. Modell*, 25; 680–690.
- Scozzafava, A., Mastrolorenzo, A. and Spuran, C.T. 2004. Modulation of carbonic anhydrase activity and its applications in therapy. *Expert Opinion on Therapeutic Patent*, 14; 667–702.
- Solomons, J.W. and Fryhle, C.B. 2004a. Organic chemistry, John Wiley & Sons, pp. 972-977.
- Solomons, J.W. and Fryhle, C.B. 2004b. Organic chemistry, John Wiley & Sons, pp. 454-457.
- Thakur, A., Thakur, M. and Khadikar, P.V. 2006. QSAR study on inhibition of *E. Coli* by sulphonamides. *Arkivoc*. 14; 87-102.

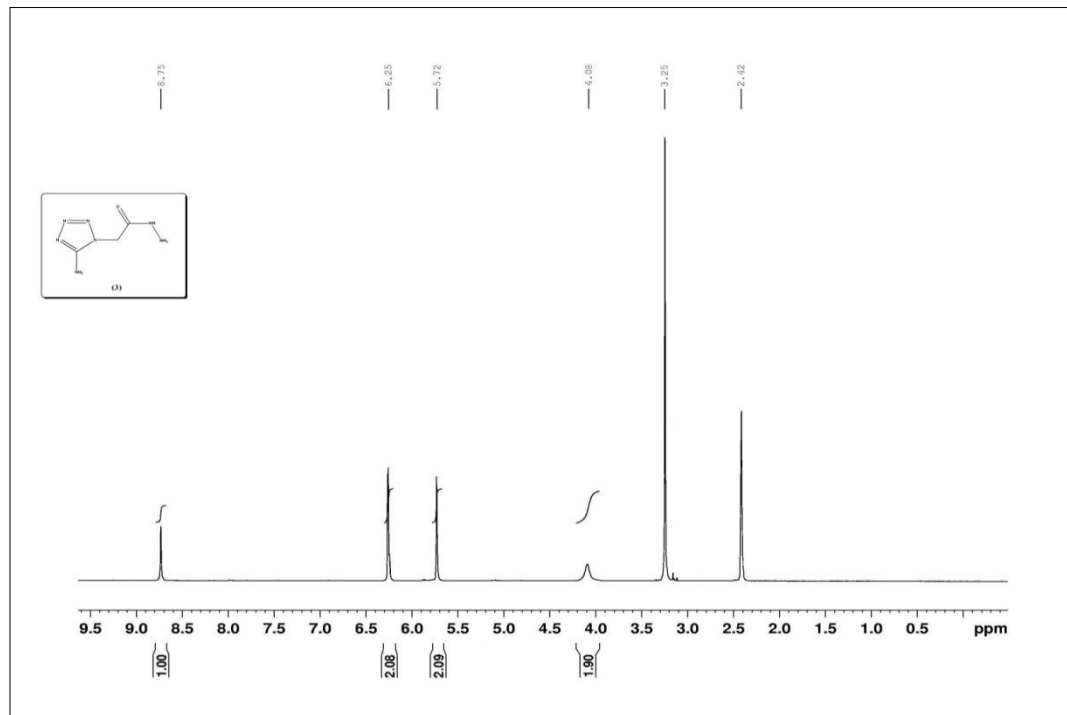
- Theme, P.C., Franke, A., Denke, D., Lehmann, H.D. and Gries, J. 1981. Ger. offen., 29; 65703.
- Tok, G. 2011. Bazı yeni pirolidin türevi sülfonamidlerin sentezi ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi. Yüksek lisans tezi (basılmış). Gazi Üniversitesi, 137 s., Ankara.
- Us, M.F. 2006. Tetrazol halkası içeren bazı sülfonamidlerin sentezi. Yüksek lisans tezi (basılmış). Gazi Üniversitesi, 55 s., Ankara.
- Vardan, S., Mookherjee, S. and Eich, R., 1983. Effects of tiodazosin, a new antihypertensive, hemodynamics and clinical variables. Clin Pharmacol Ther., 34(3); 290-296.
- Wang, Y., Sauera D.R. and 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.
- Yıldırım, Y., Us, M.F., Colak, N., Ozkan, H., Yavuz, S., Disli A., Ozturk, S. and Turker, L. 2009. The synthesis and investigation of the antimicrobial activity of some new phenylselanyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-tetrazole derivatives. Med Chem Res, 18; 91-97.

EKLER

EK 1. (3) bileşiğinin FT-IR ve ¹H- NMR spektrumu

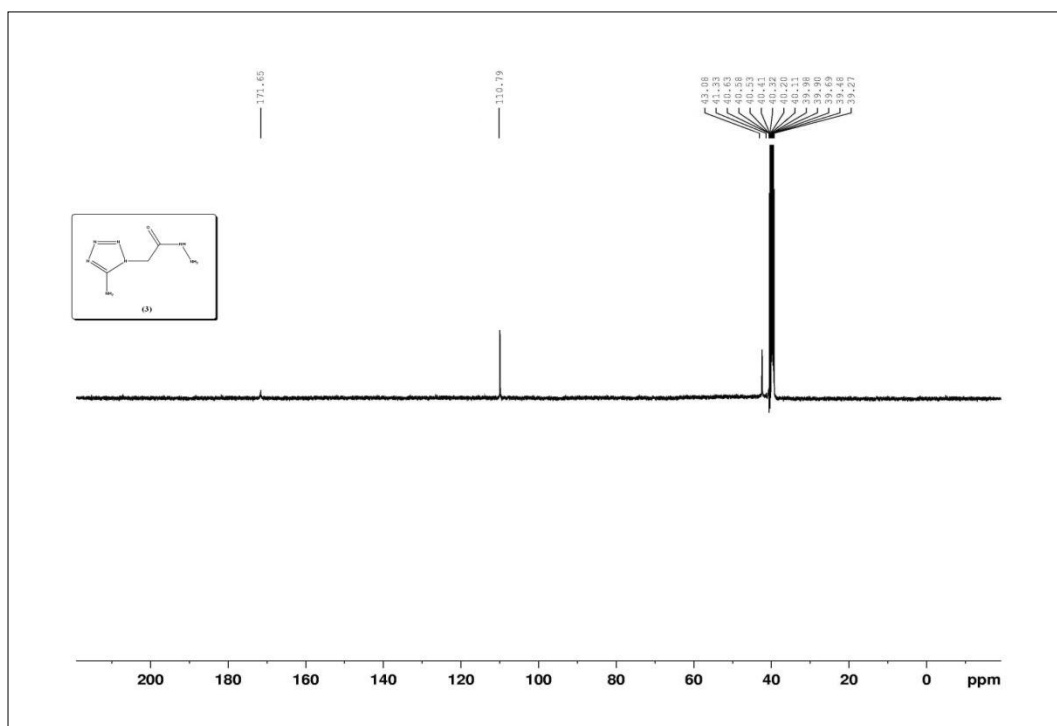


5-Amino-1H-tetrazol-1-karbohidrazit (3) bileşiğinin FT-IR spektrumu



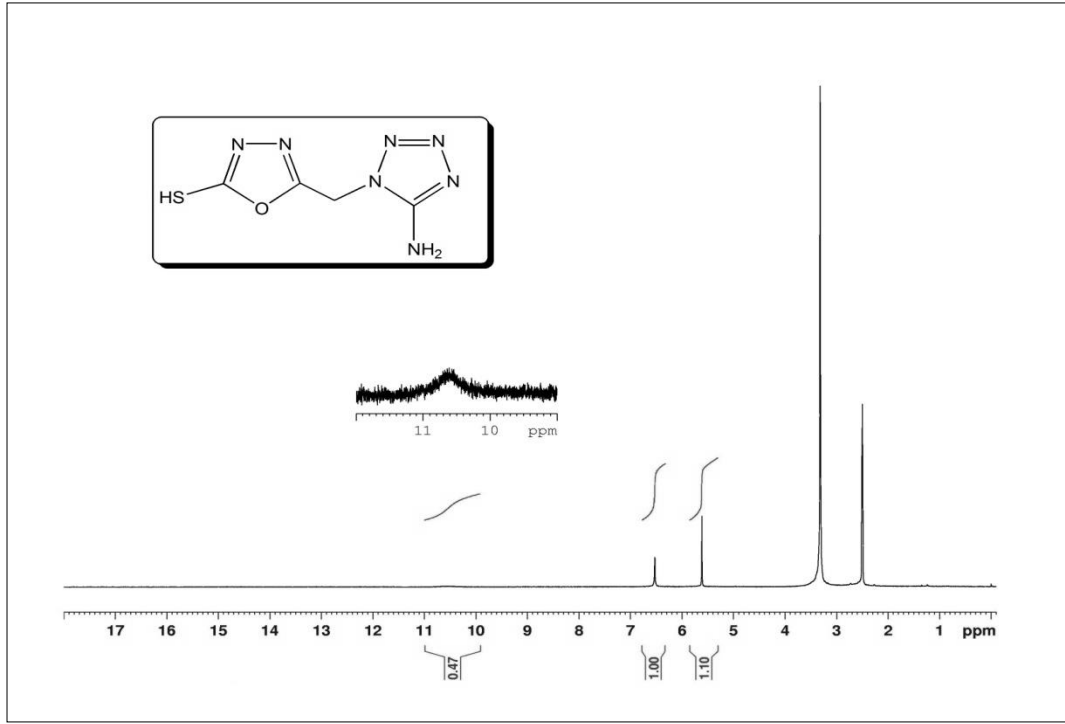
5-Amino-1H-tetrazol-1-karbohidrazit (3) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 2. (3) bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu

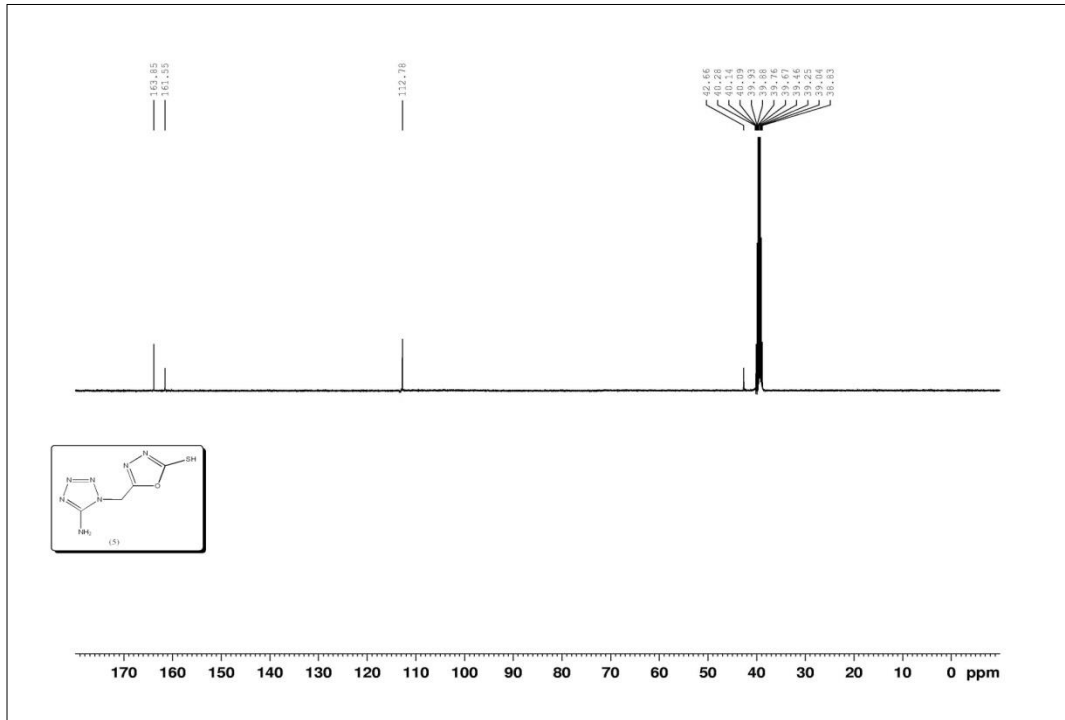


5-Amino-1H-tetrazol-1-karbohidrazit (3) bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK 3. (4) Bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ ve $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

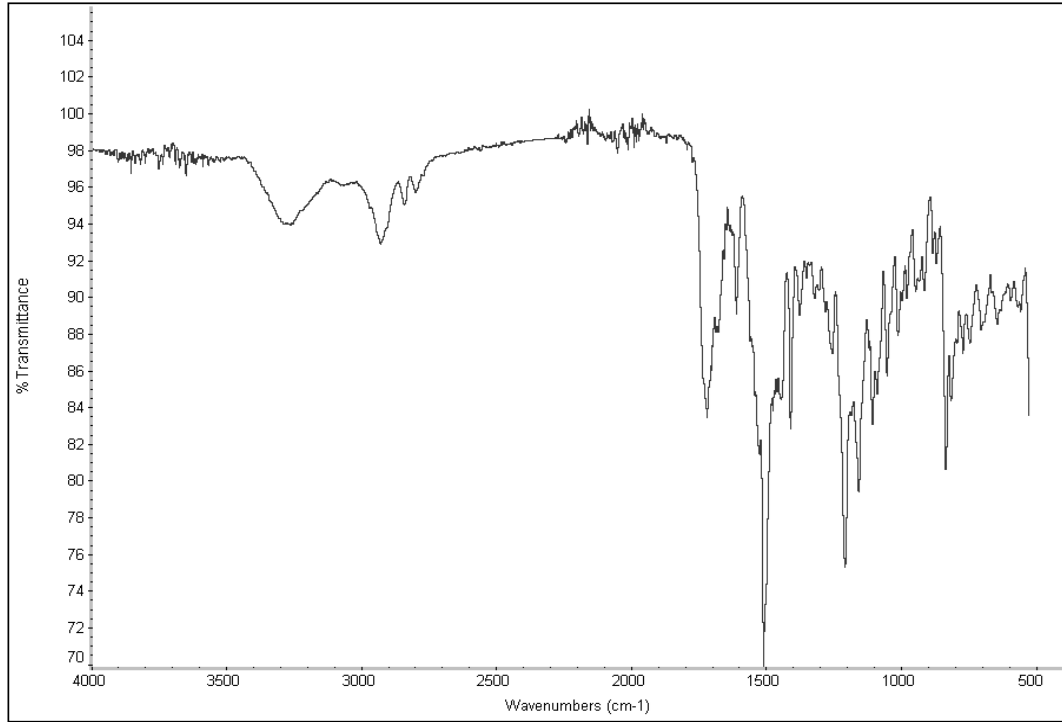


5-(5-amino-1H-tetrazol-1-yl)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (4) Bileşiğine ait $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

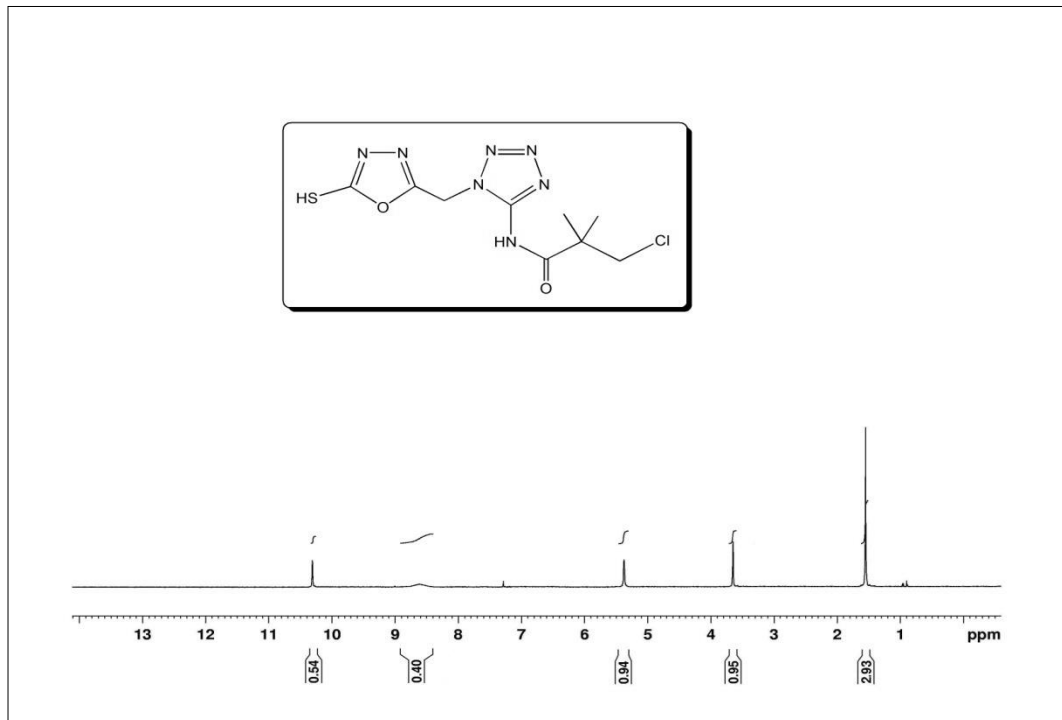


5-(5-amino-1H-tetrazol-1-yl)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (4) Bileşiğine ait $^{13}\text{C-NMR}$ spektrumu

EK 4. (5) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

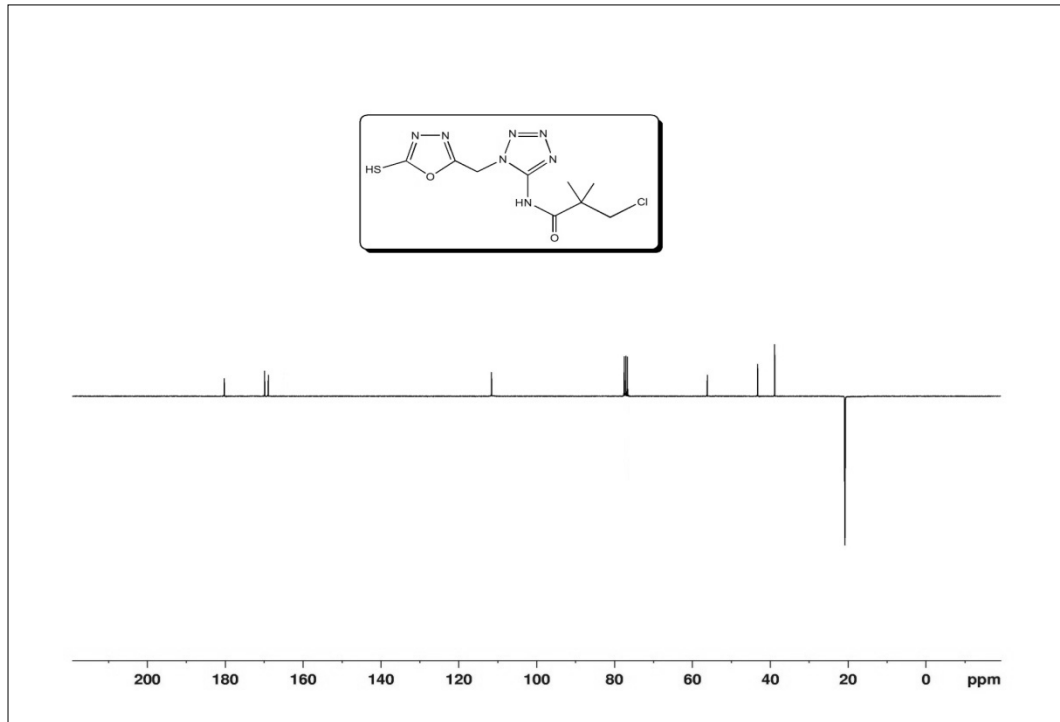


3-Kloro-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğinin FT-IR spektrumu



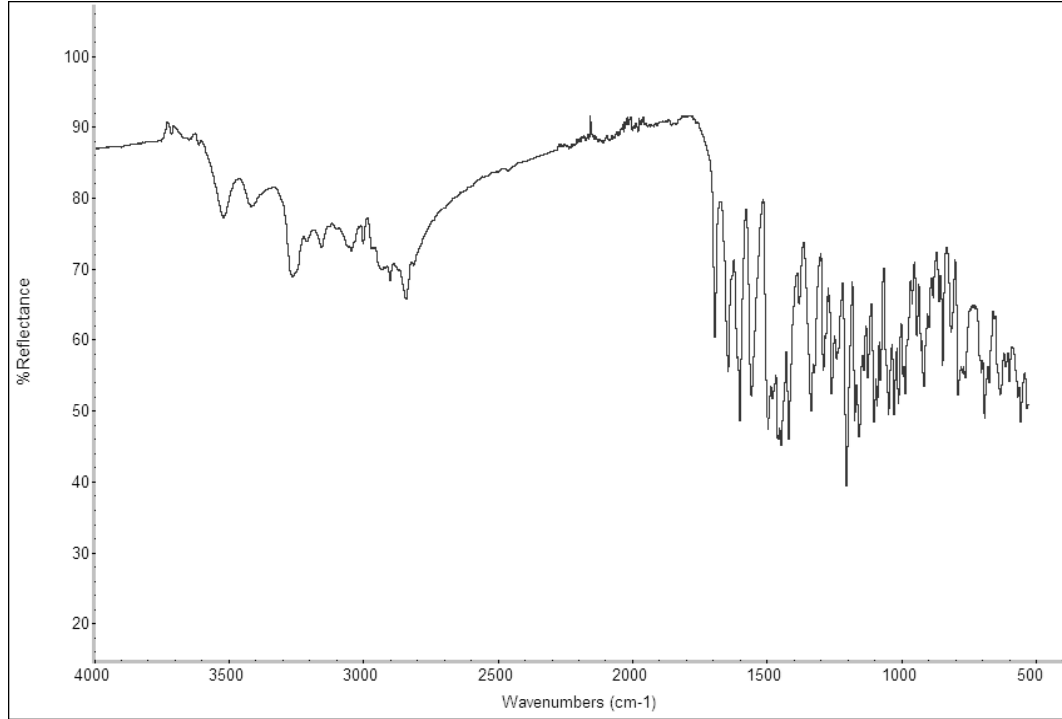
3-Kloro-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 5. (5) Bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu

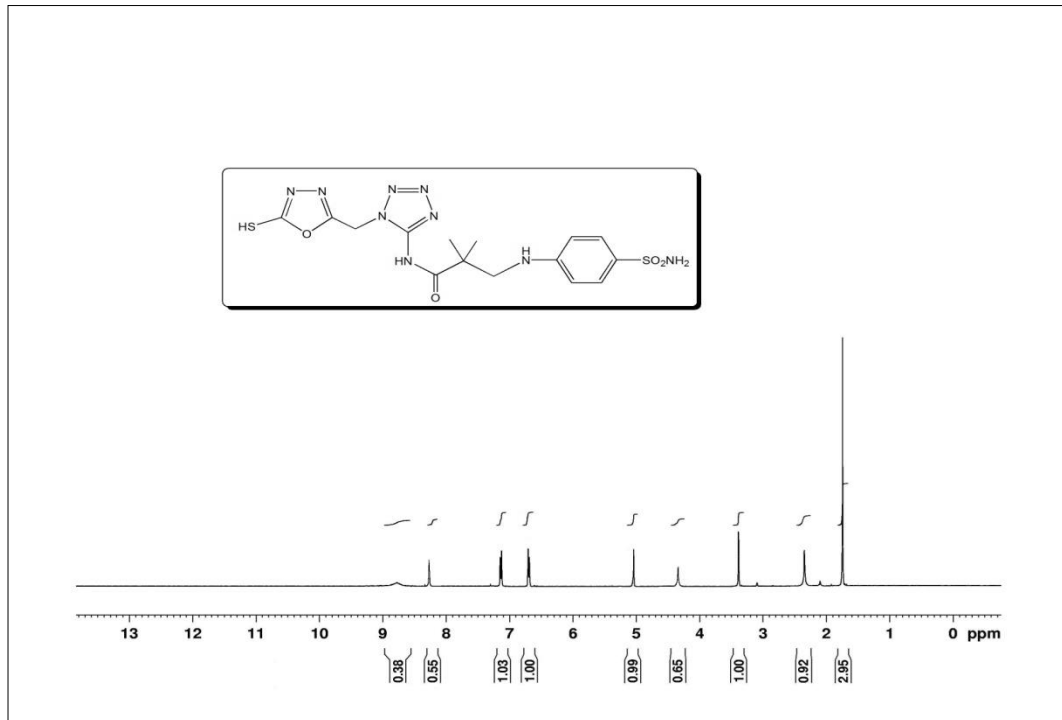


3-Kloro-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (5) bileşğinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK 6. (8) Bileşiğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

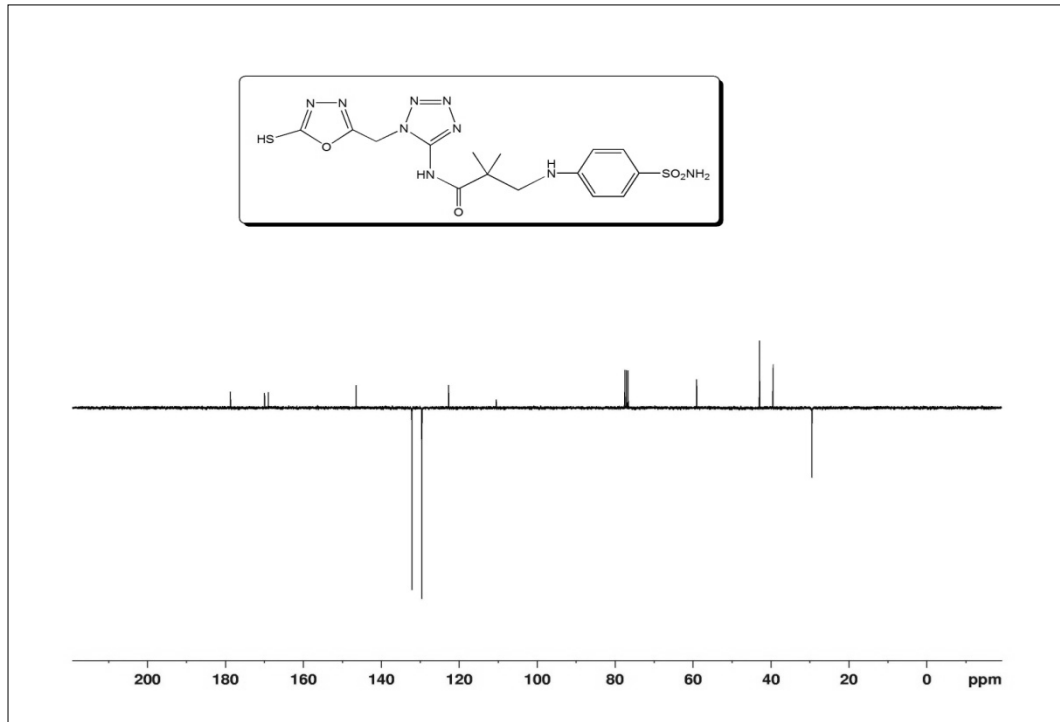


N-(1-((5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetil-3-amino-N-(4-fenisulfonamit) propanamide (8) Bileşiğinin FT-IR spektrumu



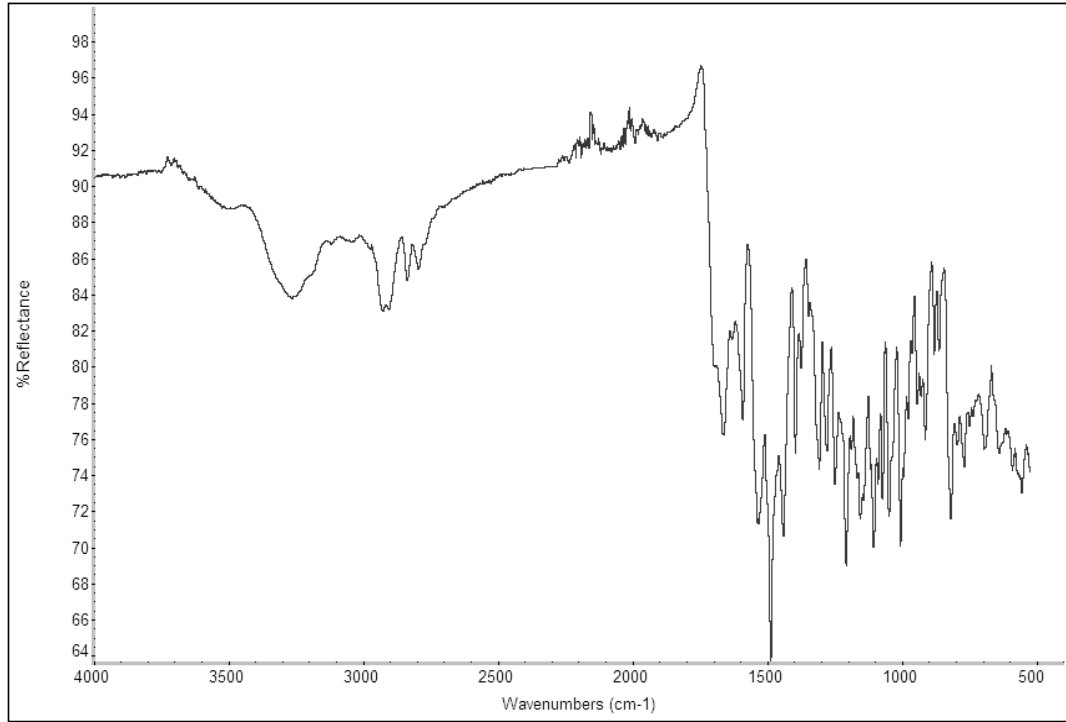
N-(1-((5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetil-3-amino-N-(4-fenisulfonamit)propanamide (8) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 7. (8) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

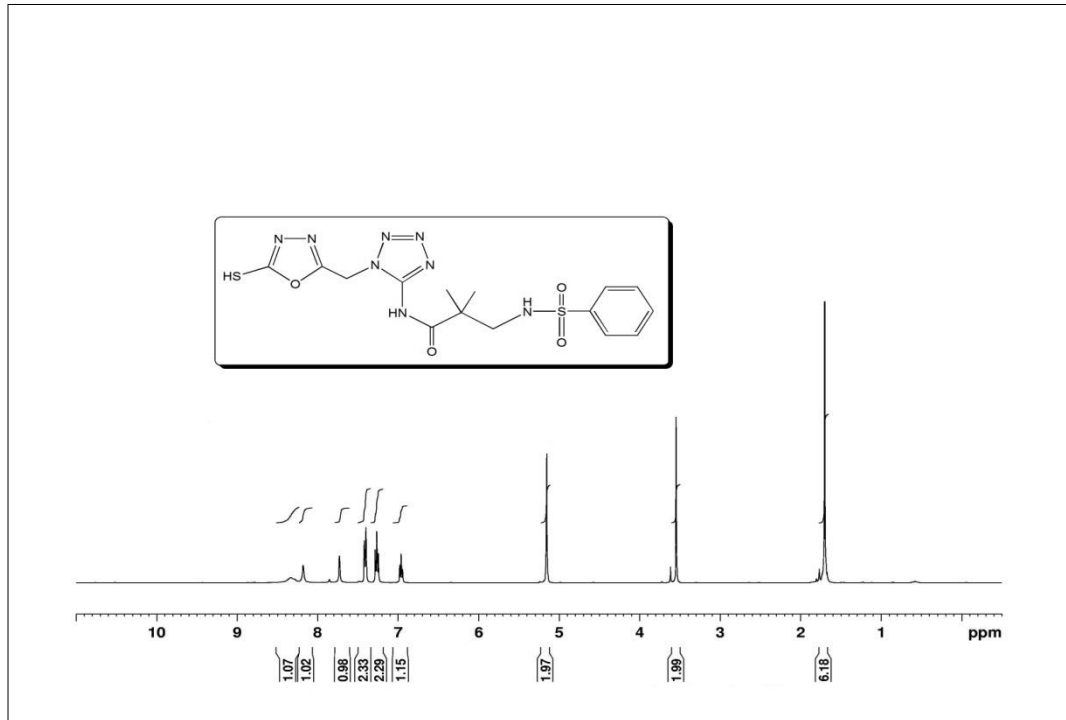


N-(1-((5-Merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetil-3-amino-N-(4-fenisulfonamit)propanamide (8) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

EK 8. (9) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

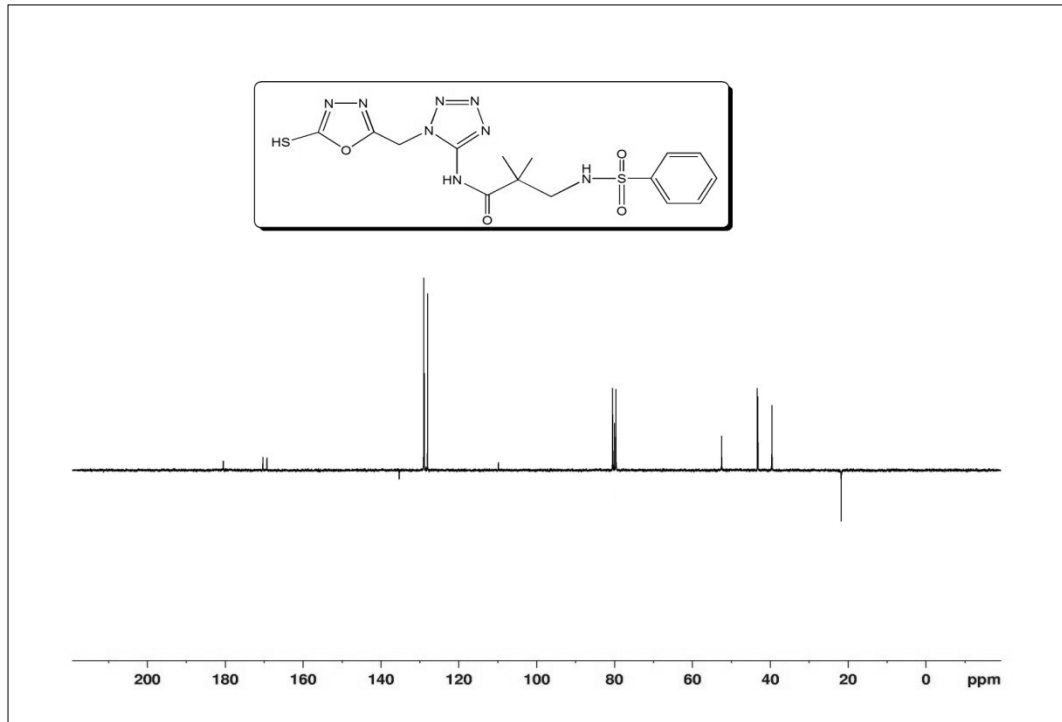


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-benzensülfonamid-2,2-dimetilpropanamit (9) bileşğinin FT-IR Spektrumu



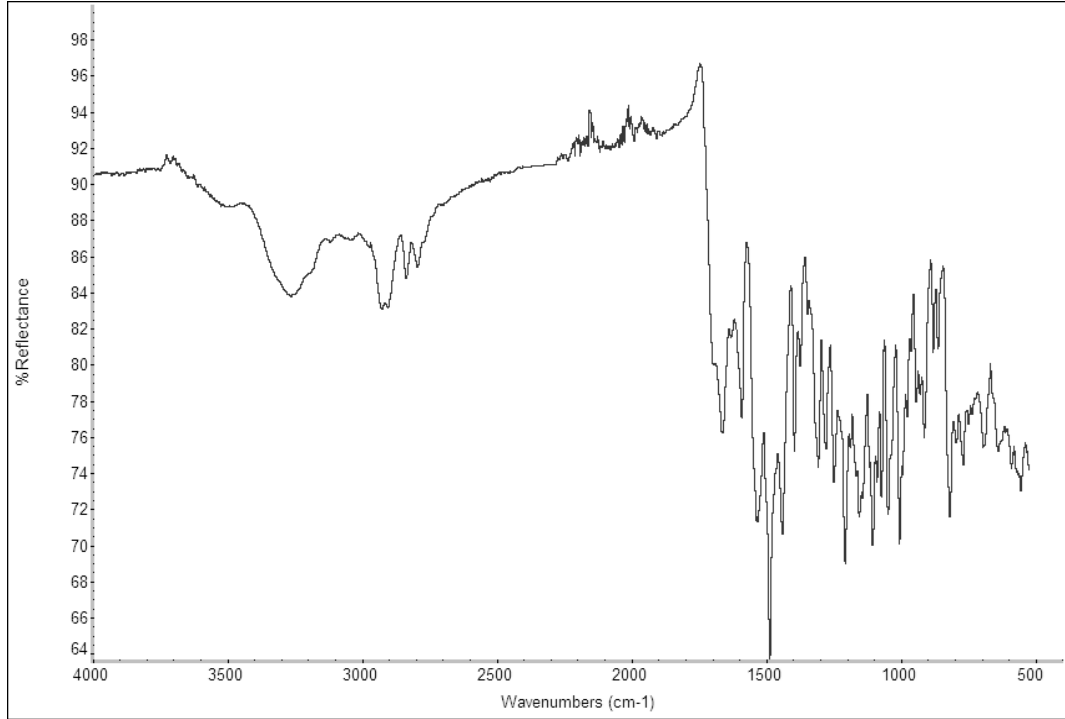
N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-benzensülfonamid-2,2-dimetilpropanamit (9) bileşğinin ¹H-NMR Spektrumu

EK 9. (9) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

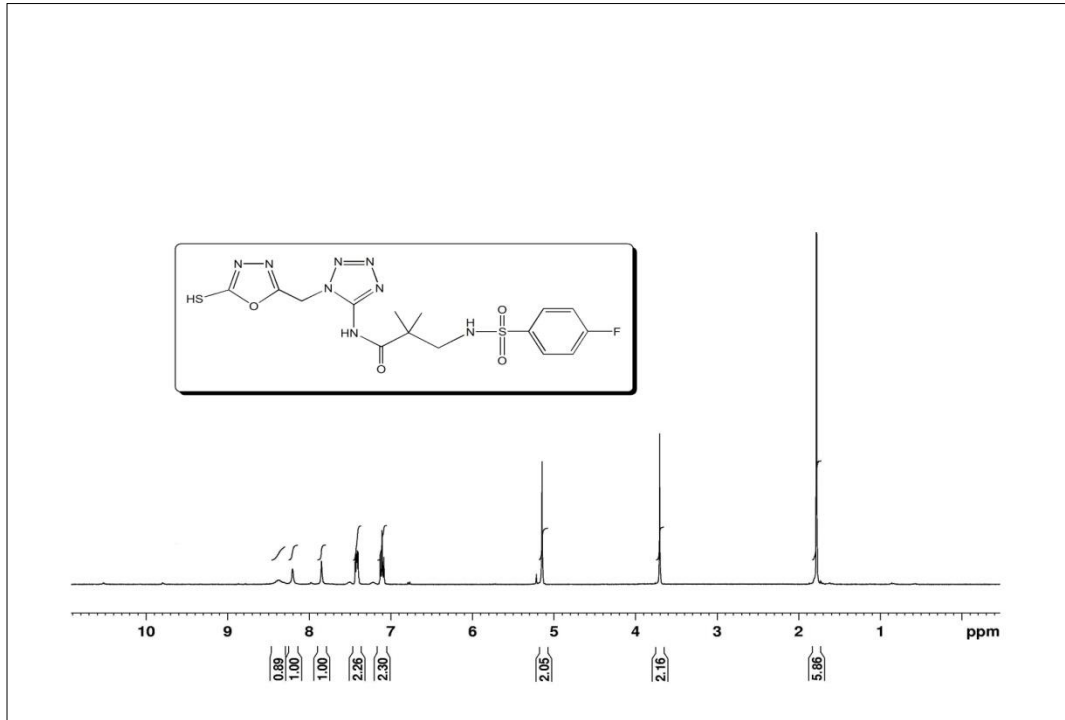


N-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-benzensulfonamid-2,2-dimetilpropanamit (9) bileşğinin ¹³C-NMR Spektrumu

EK 10. (10) Bileşinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

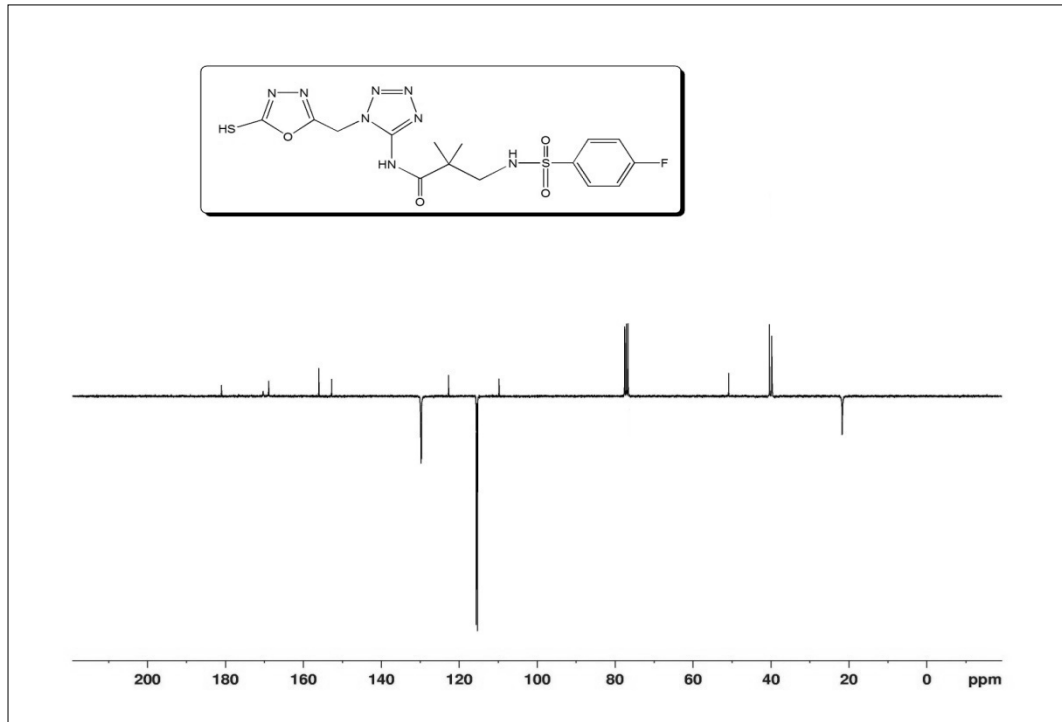


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (10) bileşinin FT-IR spektrumu



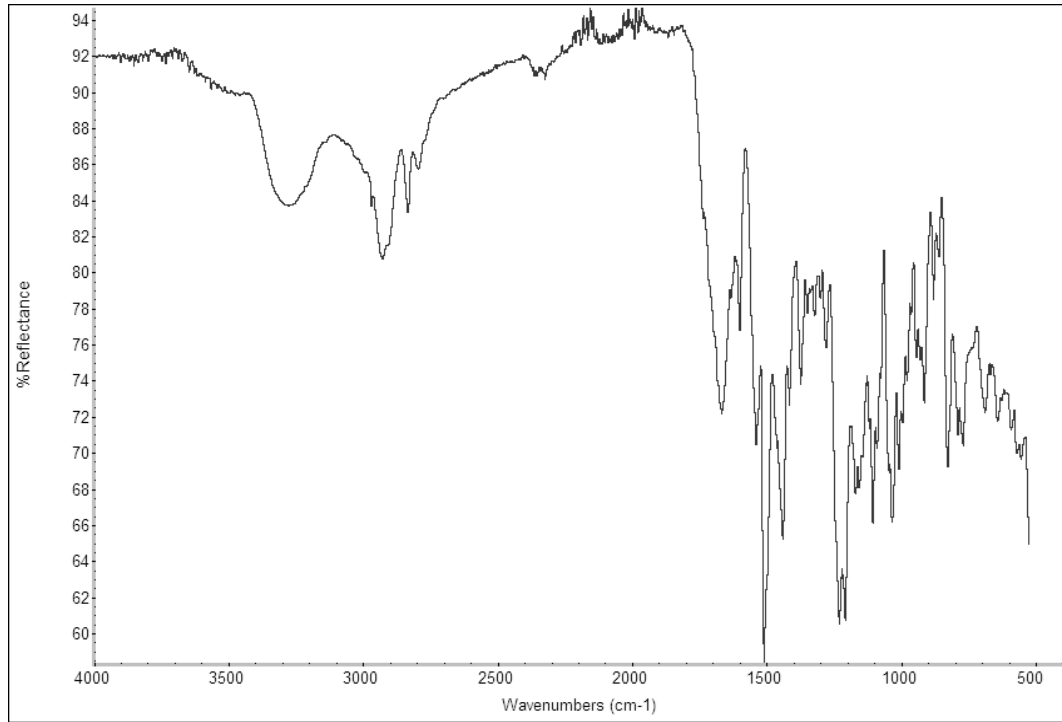
N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (10) bileşinin ¹H-NMR spektrumu

EK 11. (10) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

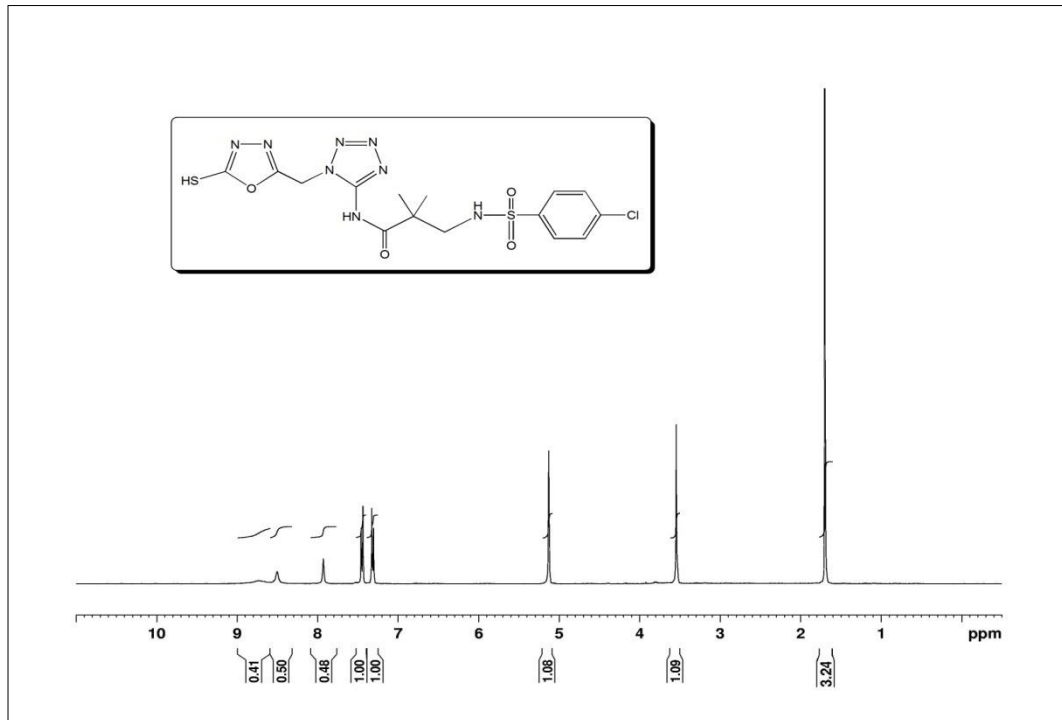


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-floro benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamid (10) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK 12. (11) Bileşiğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

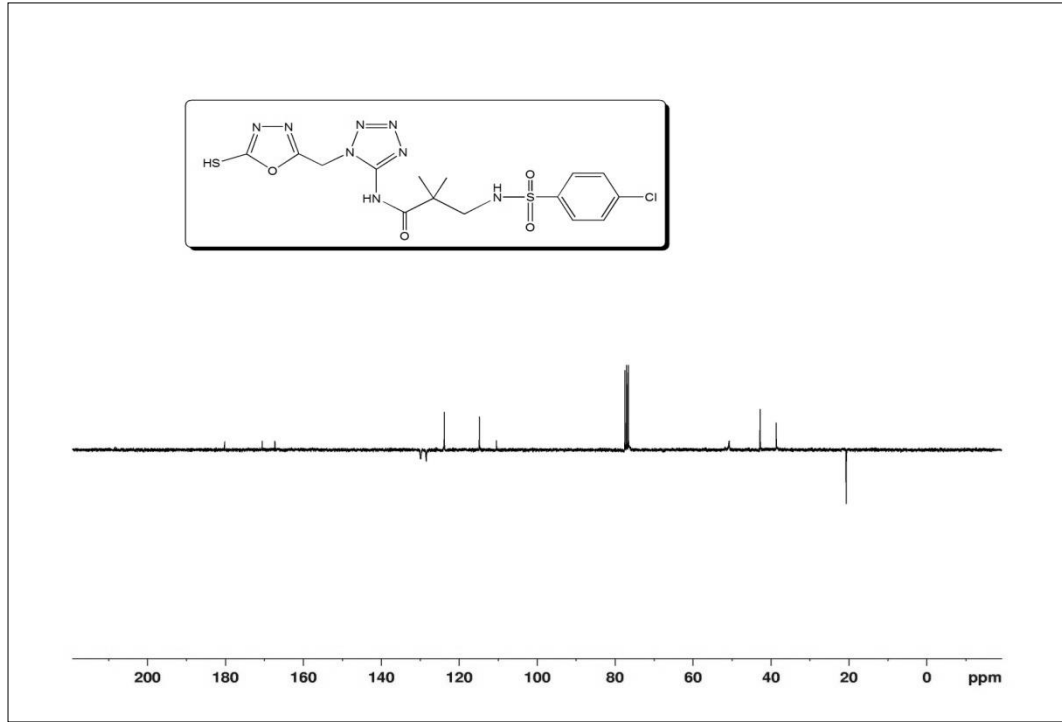


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-klorobenzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (11) bileşiğinin FT-IR spektrumu



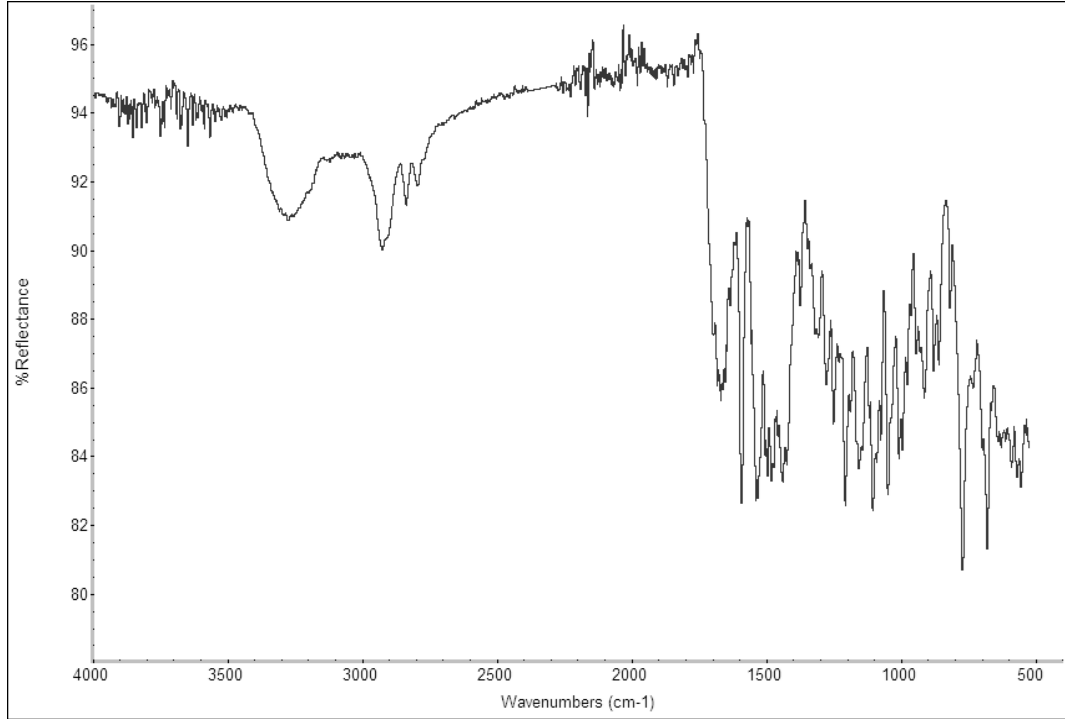
N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-klorobenzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (11) bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 13. (11) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

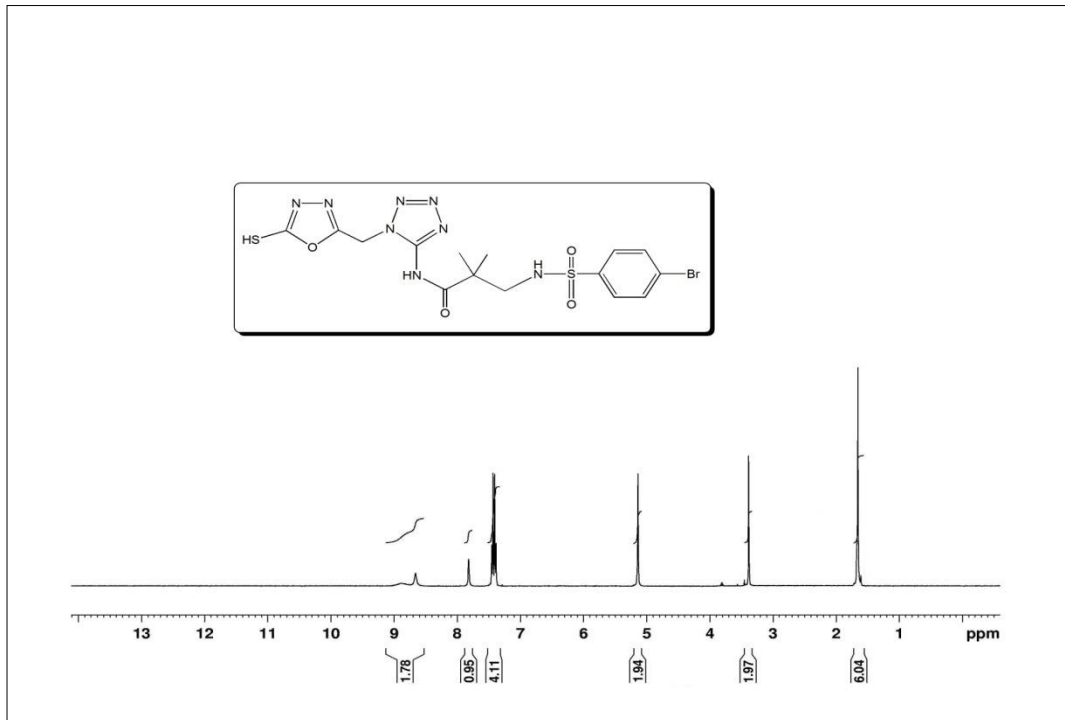


N-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-klorobenzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (11) bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

EK 14. (12) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

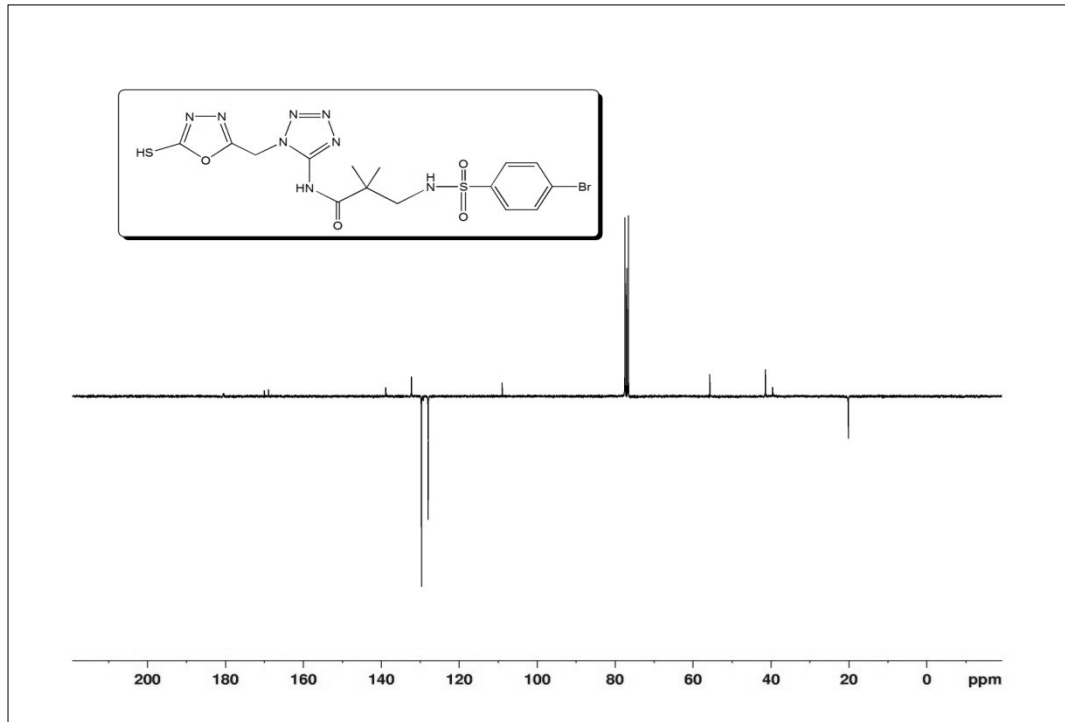


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-bromo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (12) bileşğinin FT-IR spektrumu



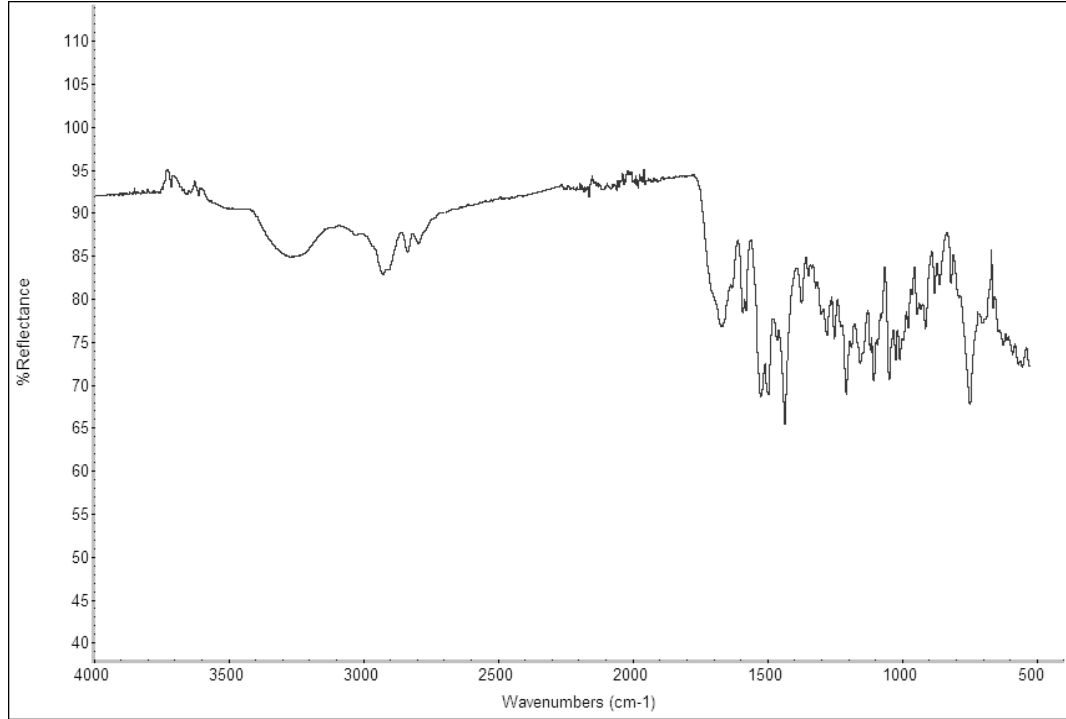
N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-bromo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (12) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 15. (12) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

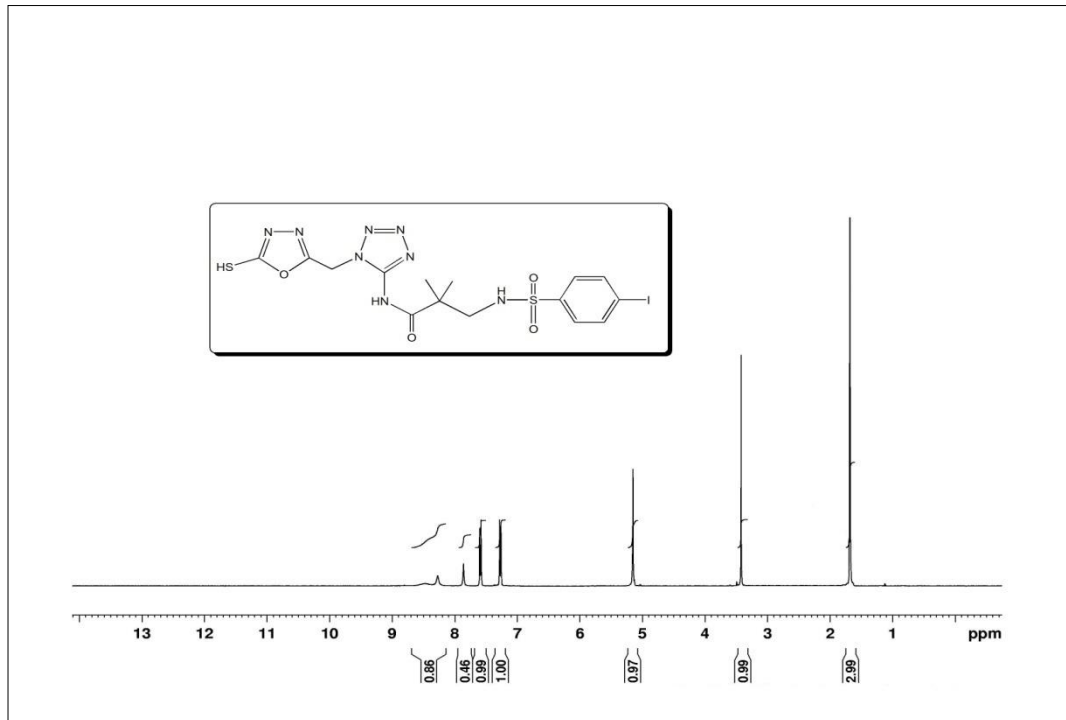


N-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-bromo benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (12) bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK 16. (13) Bileşiğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

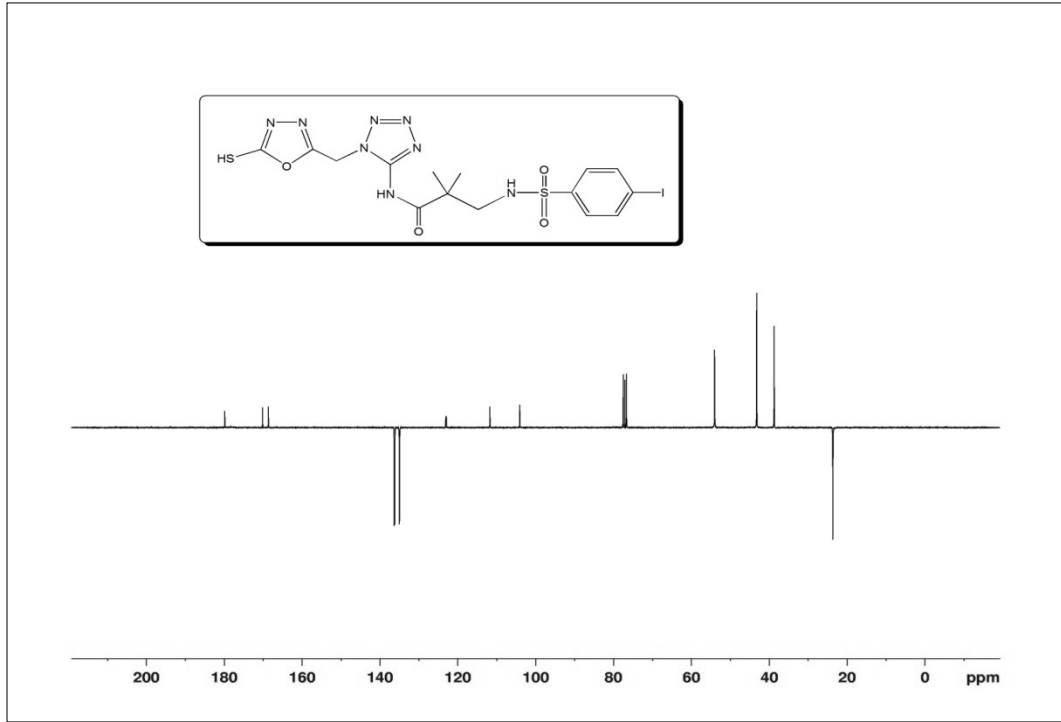


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-iyodobenzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (13) Bileşiğinin FT-IR spektrumu



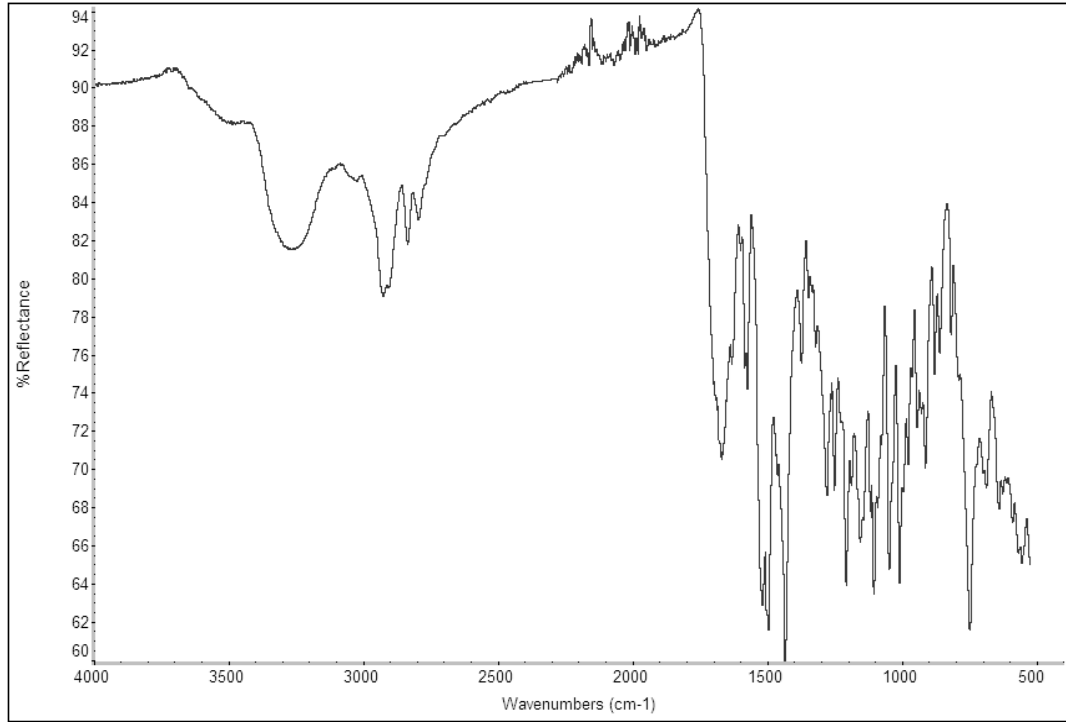
N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-iyodobenzensülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (13) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 17. (13) Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

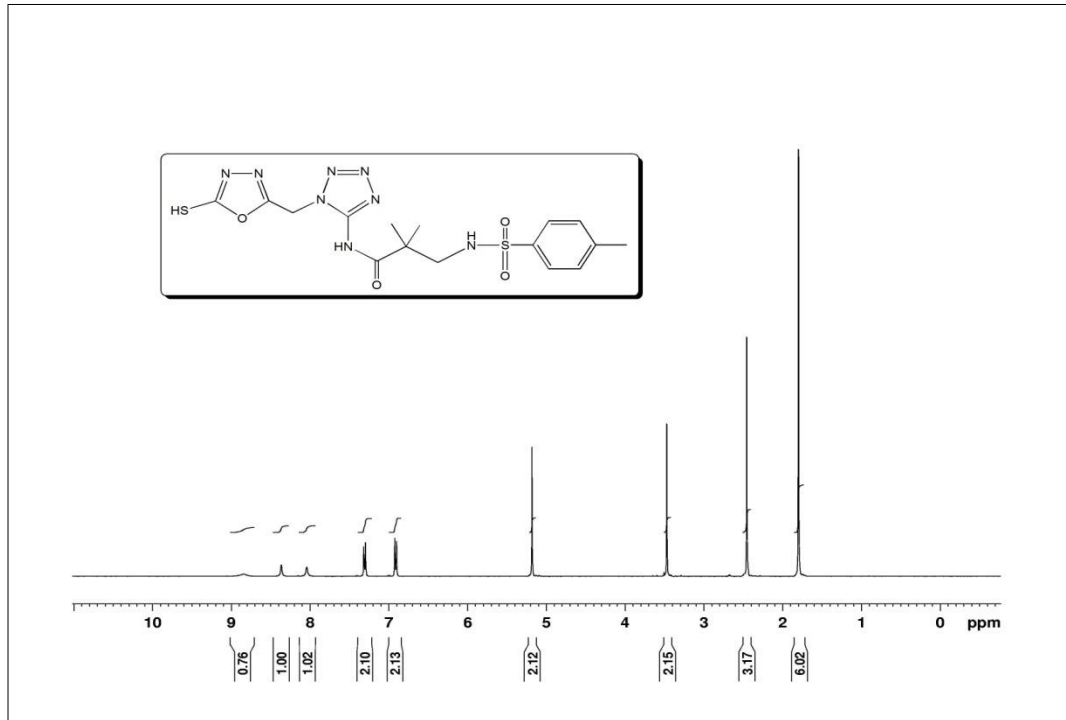


N-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-iyodobenzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (13) Bileşiğinin ¹³C-NMR spektrumu

EK 18. (14) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

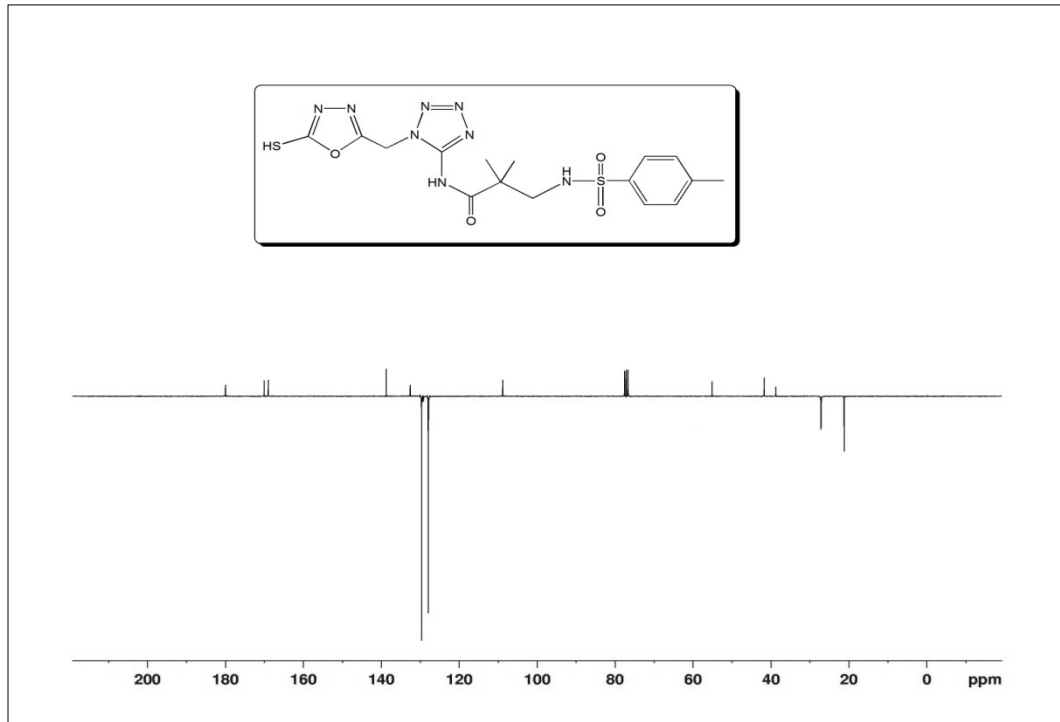


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-tolilsulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (14) Bileşğinin FT-IR spektrumu



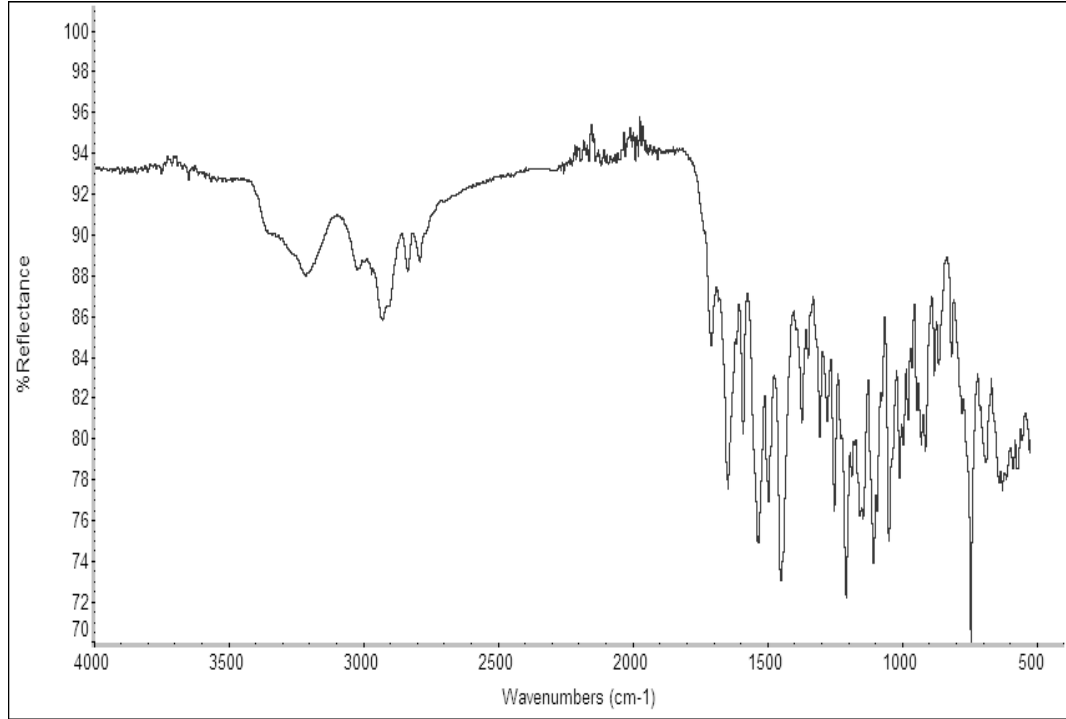
N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-tolilsulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (14) Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 19. (14) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

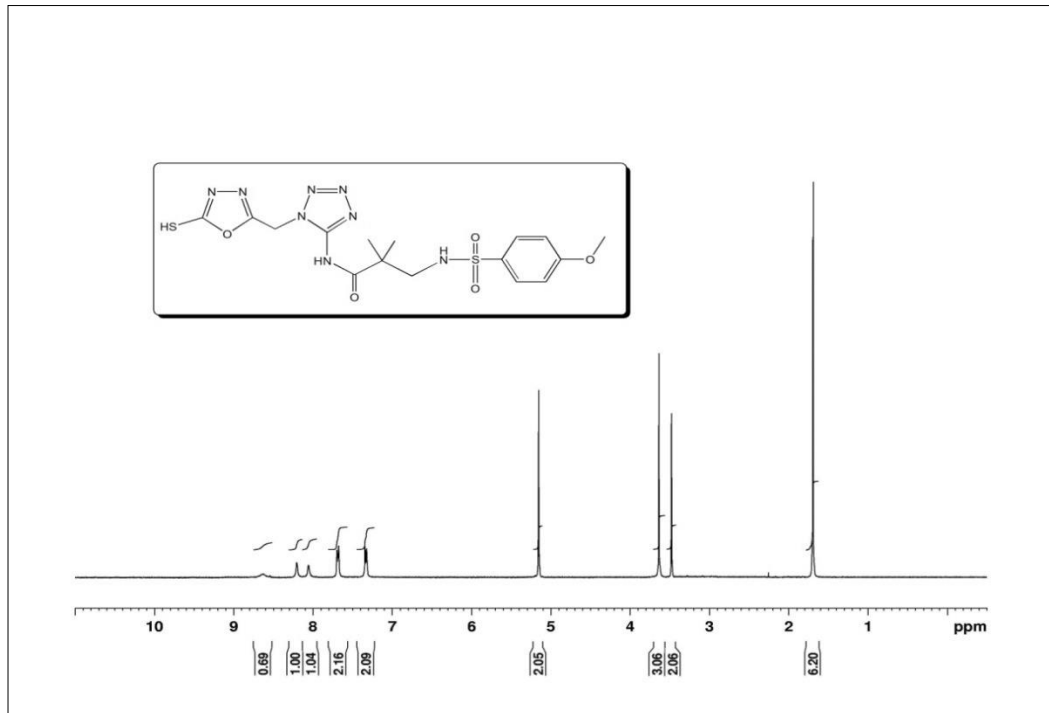


N-(1-((5-merkapto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-tolilsülfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (14) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK 20. (15) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

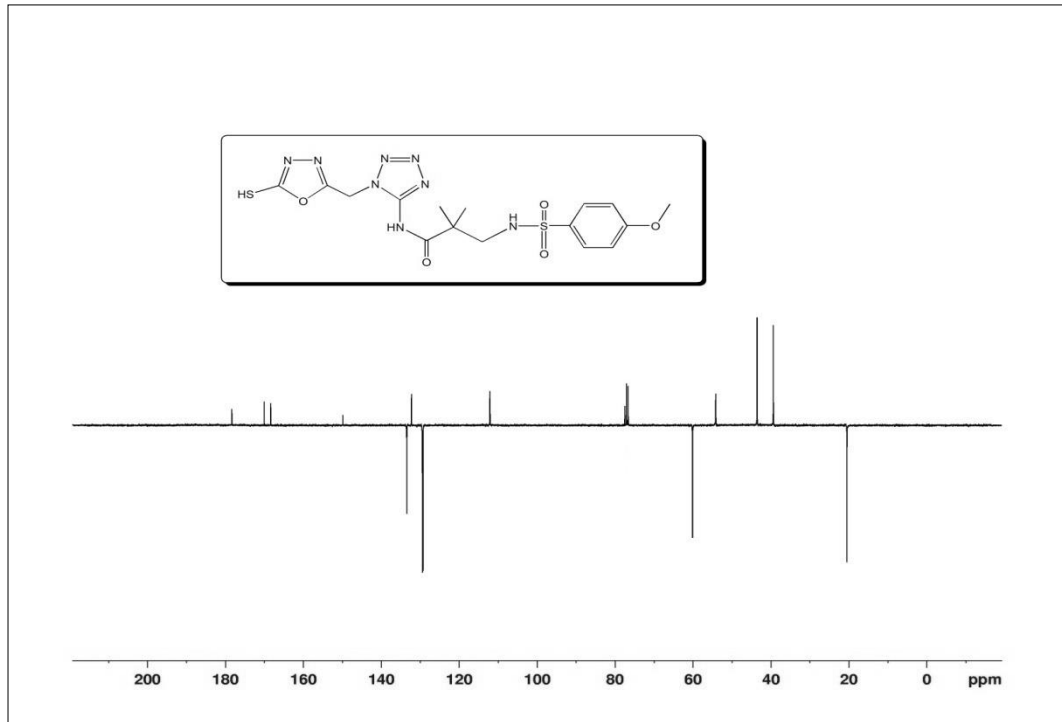


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-metoksi benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (15) Bileşğinin FT-IR spektrumu



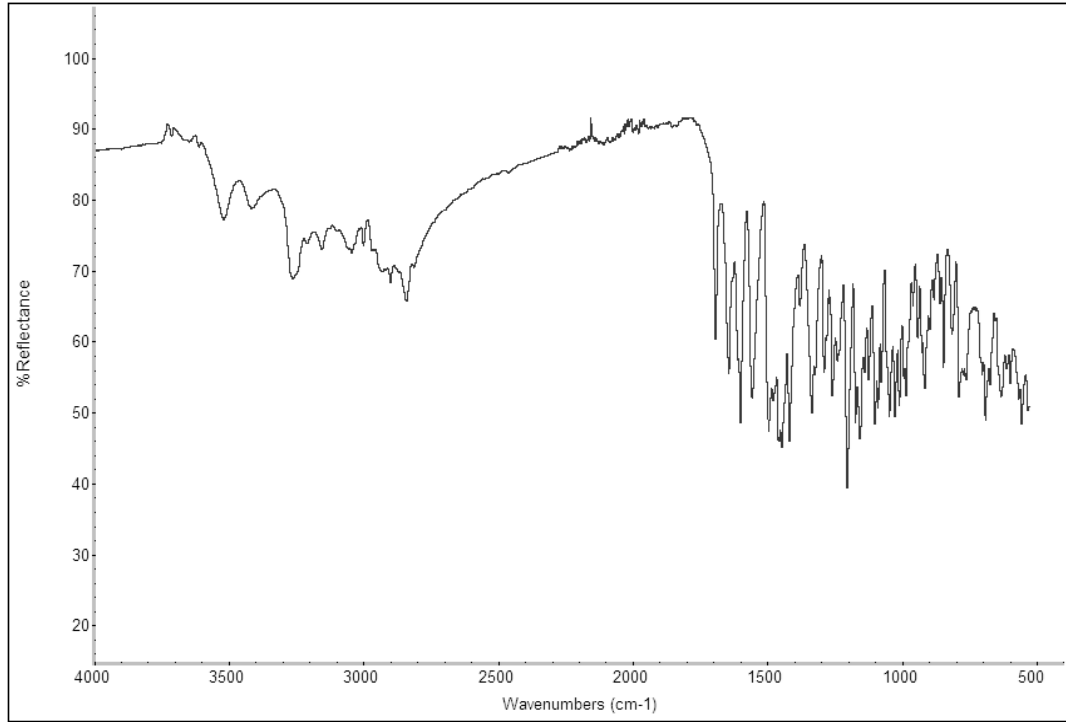
N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-metoksibenzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (15) Bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 21. (15) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

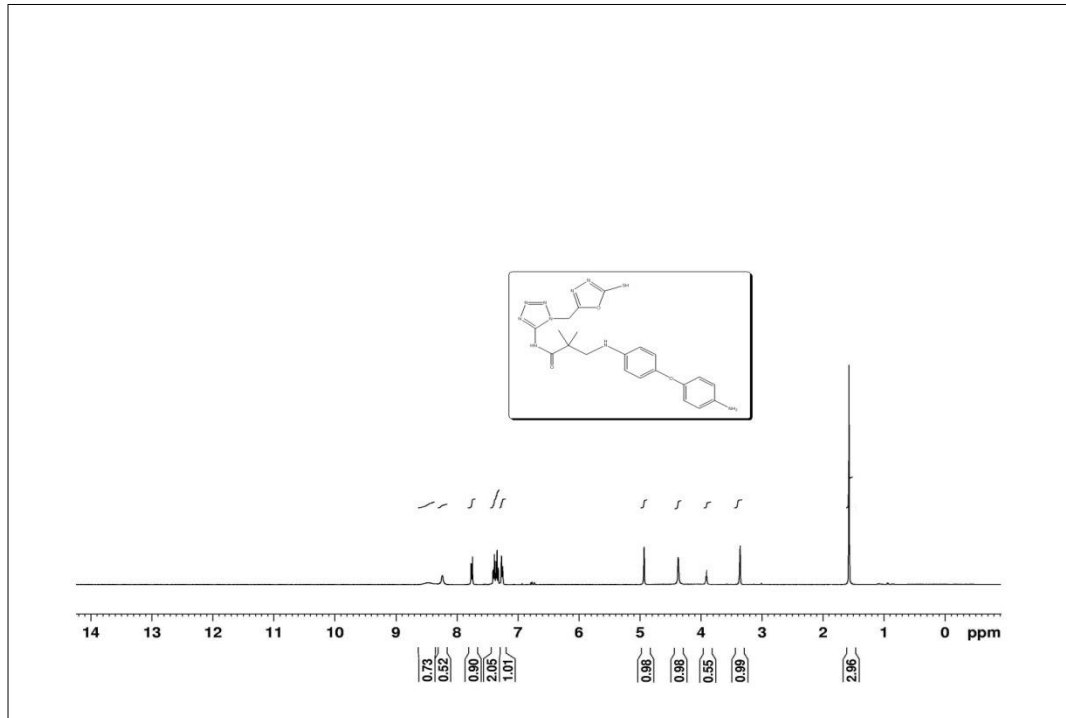


N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-3-(4-metoksi benzensulfonamid)-2,2-dimetilpropanamit (15) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

EK 22. (6) Bileşğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

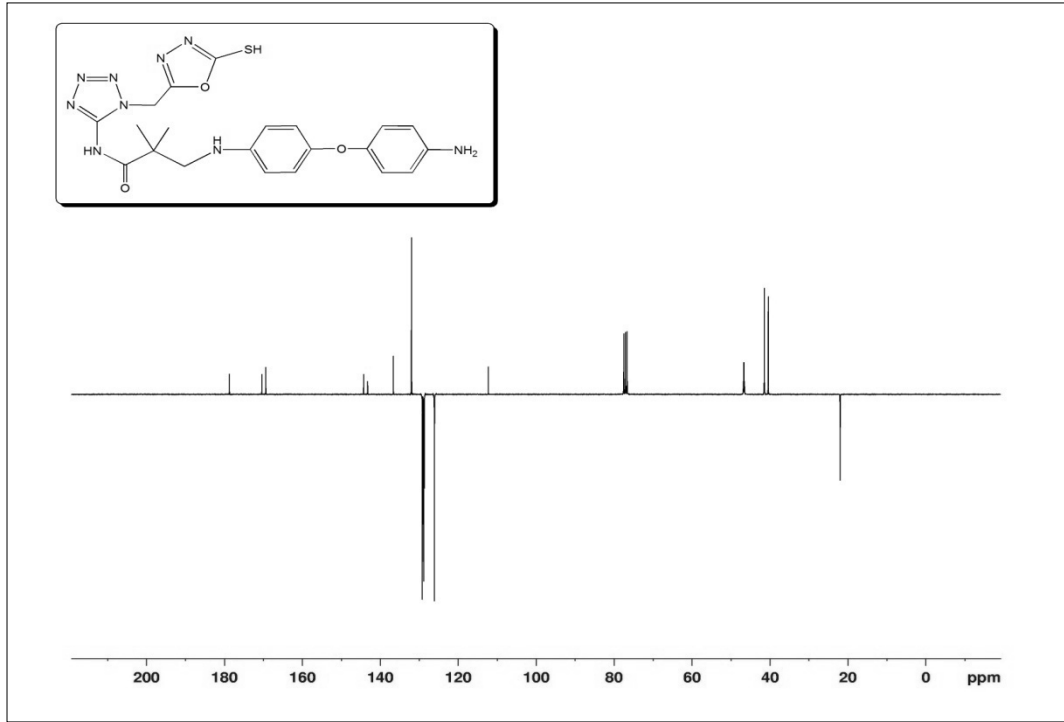


3-(4-(4-aminofenoksi)fenilamino)-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (6) bileşğinin FT-IR spektrumu



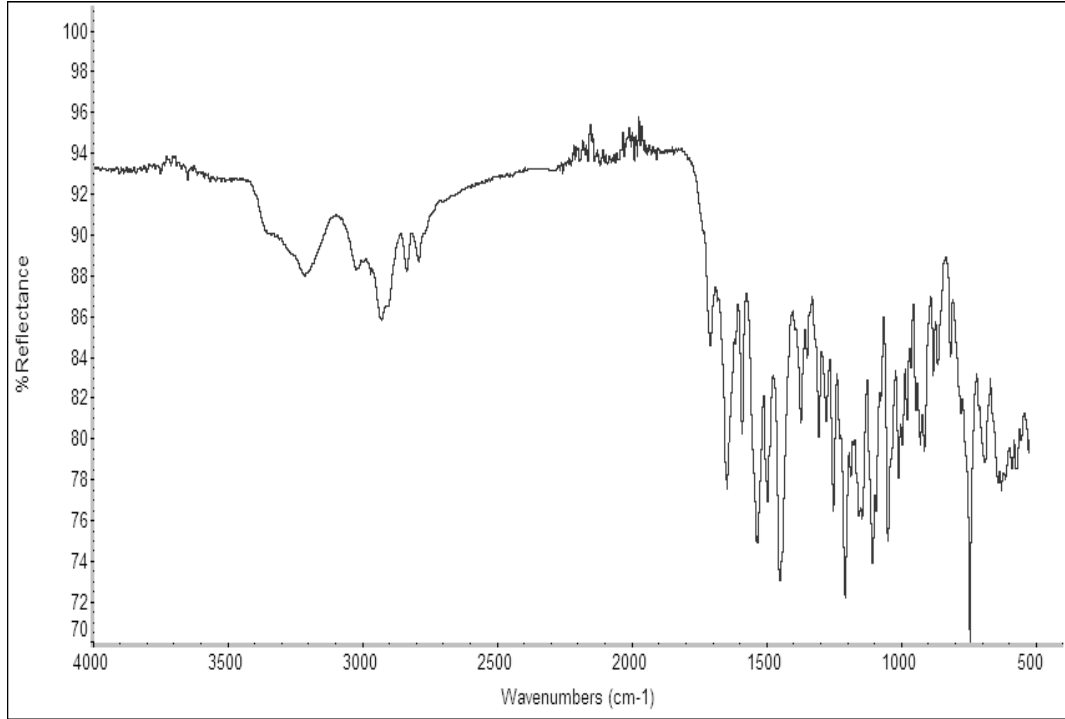
3-(4-(4-aminofenoksi)fenilamino)-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (6) bileşğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 23. (6) Bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

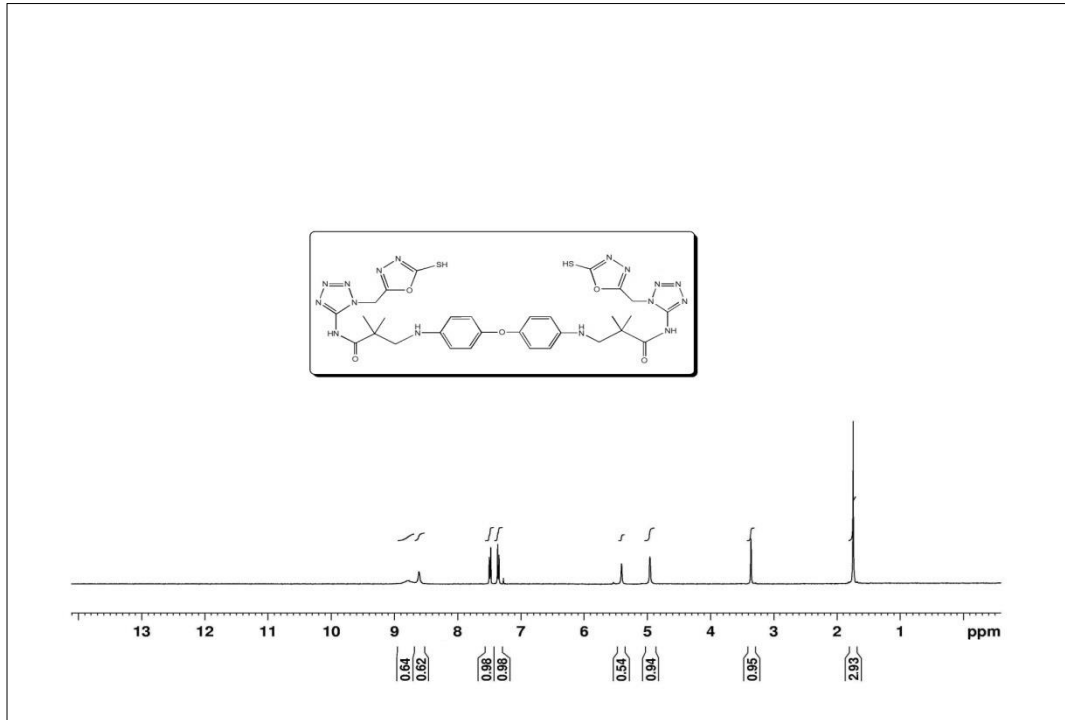


3-(4-(4-aminofenoksi)fenilamino)-N-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (6) bileşğinin ¹³C-NMR spektrumu

EK 24. (7) Bileşiğinin FT-IR ve ¹H-NMR spektrumu

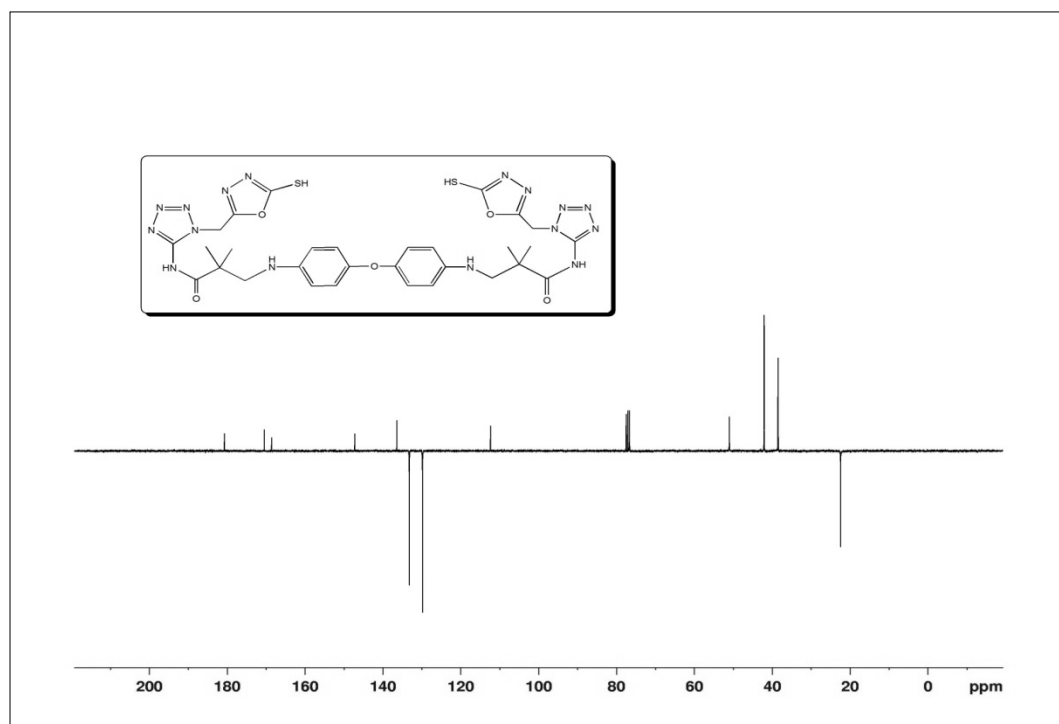


3-(4-(1,4'-difeniloksi)-bis-N,N'-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (7) Bileşiğinin FT-IR spektrumu



3-(4-(1,4'-difeniloksi)-bis-N,N'-(1-((5-merkpto-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (7) Bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK 25. (7) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu



3-(4-(1,4'-difeniloksi)-bis-N,N'-(1-((5-merkпто-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-1H-tetrazol-5-il)-2,2-dimetilpropanamit (7) Bileşiğinin ^{13}C -NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Bayram DEMİRCİ
Doğum Yeri : Orta / ÇANKIRI
Doğum Tarihi : 01/10/1976
Medeni Hali : Evli
Yabancı Dili : İngilizce
Adres : Çankırı Gazi Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi Müdürlüğü
Merkez / ÇANKIRI
Tel : 0 376 212 70 02
e-posta : bayramdemirci@yahoo.com
Eğitim Durumu (Kurum ve Yıl)
Lise : Ankara Aydınlikevler Lisesi - 1994
Lisans : Ankara Gazi Üniversitesi Kimya Öğretmenliği Bölümü -1998
Çalıştığı Kurum/Kurumlar ve Yıl
Çankırı Yapraklı Müsellim İ.Ö.O. : 2003 - 2003
Çankırı Mehmetçik İ.Ö.O. : 2003 - 2004
Çankırı MEM Eğitim Araçları ve AB Birimi : 2004 - 2006
Çankırı Süleyman Demirel Fen Lisesi : 2006 - 2013
Çankırı Ahmet Mecbur Efendi Bilim ve Sanat Merkezi : 2013 - 2013
Çankırı Gazi Mesleki ve Teknik Anadolu Lisesi : 2013 - ?