



**ANTİTÜBERKÜLOZ AKTİVİTE POTANSİYELİ OLAN FENOTİYAZİN
TÜREVİ BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE
BİYOLOJİK AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI**

Nurdañ AKDOĞAN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANA BİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ARALIK 2022

ETİK BEYAN

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

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

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

Nurdan AKDOĞAN

02/12/2022

ANTİTÜBERKÜLOZ AKTİVİTE POTANSİYELİ OLAN FENOTİYAZİN TÜREVİ
BİLEŞİKLERİN SENTEZİ, KARAKTERİZASYONU VE BİYOLOJİK
AKTİVİTELERİNİN ARAŞTIRILMASI

(Yüksek Lisans Tezi)

Nurdan AKDOĞAN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Aralık 2022

ÖZET

Tüberküloz (TB), *M. tuberculosis* basilinin nefes yoluyla vücuda alınıp akciğerde deformasyonlara neden olan daha sonra diğer organlara da yayılarak tedavi olanaklarının yetersiz oluşu nedeniyle ölümle sonuçlanabilen bir hastalık türüdür. TB hastalığının yayılmasının en önemli nedeni bakterinin ilaçlara karşı yüksek oranda dirençli olması ve ilaç tedavilerindeki yetersizliklerdir. Antibakteriyel, antimikobakteriyel ve antikanser aktivitelere sahip olduğu bilinen fenotiyazin ve tetrazol halkaları, heterosiklik bileşikler sınıfının önemli üyelerinden olup farmakolojik özellikleriyle dikkat çeken yapılardır. Bu halkalar tıbbi ve farmasötik uygulamalarda çok önemli bir rol oynamaktadır. Literatür çalışmaları sonucunda bu yapıların özellikle antimikobakteriyel etkinliğinden dolayı tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaç etken maddelerin yapısında bulunması bu çalışma açısından ayrıca dikkate değerdir. Bu tez çalışması kapsamında, antitüberküloz aktivite potansiyeline sahip olabileceği tahmin edilen tetrazol halkası içeren bazı yeni fenotiyazin türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında benzaldehit türevi bileşikler, 4-süstitüe fenil-1*H*-tetrazol türevlerine dönüştürülmüştür. Daha sonra fenotiyazin bileşiği, NaH ile etkinleştirilerek farklı zincir uzunluklarında dihaloalkanlar ile *N*-alkil fenotiyazin bileşiği elde edilmiştir. Son aşamada ise sentezlenen 4-süstitüefenil-1*H*-tetrazol bileşiklerine K₂CO₃ varlığında *N*-alkil fenotiyazin bileşiği takılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, ¹H NMR, ¹³C APT NMR ve HR-MS) aydınlatılmıştır. Çalışmanın devamında ise sentezlenen yeni bileşiklerin *Mycobacterium tuberculosis* basili H37Rv standart suşuna karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktiviteleri ve minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) resazurin mikrotitre (REMA) plak yöntemi kullanılarak incelenmiştir.

Bilim Kodu : 20114
Anahtar Kelimeler : Tüberküloz, Antimikobakteriyel, Fenotiyazin, Tetrazol, Biyolojik aktivite
Sayfa Adedi : 173
Danışman : Prof. Dr. Ali DİŞLİ

SYNTHESIS, CHARACTERIZATION AND BIOLOGICAL ACTIVITIES OF
PHENOTHIAZINE DERIVATIVE COMPOUNDS WITH ANTITUBERCULOSIS
ACTIVITY POTENTIAL

(M. Sc. Thesis)

Nurdan AKDOĞAN

GAZI UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

December 2022

ABSTRACT

Tuberculosis (TB) is a type of disease in which bacillus enters the body through the breath, creates deformations in the lungs, and subsequently spreads to other organs, resulting in mortality due to a lack of treatment options. The most significant reason for TB expansion is bacteria's strong resistance to medications and drug therapy deficiencies. Phenothiazine and tetrazole rings, which are known to have antibacterial, antimycobacterial, and anticancer activities, are important members of the class of the heterocyclic compounds. They are structures that attract attention with their pharmacological properties. The rings play an extremely significant role in medical and pharmaceutical applications. As a result of the literature studies, the presence of these structures in the structure of drug active substances used in the treatment of tuberculosis is also notable for this study. The aim of this thesis study is to synthesize some new phenothiazine derivative compounds containing tetrazole rings that to have antituberculosis activity potential. In the first stage of the study, benzaldehyde derivative compounds had converted into 4-substitutedphenyl-1*H*-tetrazole derivatives. Then phenothiazine compound reaction with NaH was obtained *N*-alkyl phenothiazine compound with 1,4-dibromobutane. In the end stage, in the presence of K₂CO₃, the synthesized 4-substitutedphenyl-1*H*-tetrazole compounds were attached to the *N*-alkyl phenothiazine compounds. The structures of the synthesized compounds were determined by spectroscopic methods (ATR-FTIR, ¹H NMR, ¹³C ATR NMR, and LC-MS). Subsequently of the study *in vitro* antituberculosis activities and minimum inhibitory concentrations (MIC) of the newly synthesized compounds against *Mycobacterium tuberculosis* bacillus H37Rv standard strain were investigated using the Resazurin microtiter (REMA) plate method.

Science Code : 20114

Key Words : Tuberculosis, Antimycobacterial, Phenothiazine, Tetrazole, Biological activity

Page Number : 173

Supervisor : Prof. Dr. Ali DİŞLİ

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans tez çalışmalarım boyunca değerli bilgilerini benimle paylaşan, kendisine ne zaman bir şey danışsam kıymetli zamanını bana ayırıp, sabırla elinden gelen yardımı yapan, çalışmalarımda konu kaynak ve yöntem açısından her türlü desteği veren, tecrübelerinden yararlanırken, göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı canım hocam Sayın Prof. Dr. Ali DİŞLİ'ye sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasında engin bilgileriyle her zaman yardımcı olan ve çalışmalarım konusunda tecrübeleriyle beni yönlendiren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR'a, Sayın Prof. Dr. Aliye ALAYLI ALTUNDAŞ'a, Sayın Prof. Dr. Serkan YAVUZ'a ve Sayın Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN'a çok teşekkür ederim.

Ayrıca tez sürecim boyunca gerek laboratuvar çalışmalarımda gerek kaynak ve yöntem açısından bana sürekli yardımda bulunan ve gelecekteki hayatlarında çok başarılı insan olacaklarına inandığım kıymetli hocalarım Öğr. Gör. Doğukan DOYDUK'a, Öğr. Gör. Kübra ÖZKAN HÜKÜM'e ve Arş. Gör. Güler YAĞIZ ERDEMİR'e çok teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince laboratuvar içerisinde birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarım; Selinay ÖZEL, Jalal ALHEETY, Esra AYAZ ÇİFTÇİ, Deniz SAYIN, Bensu TAN ve birlikte aynı laboratuvarı paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Bana her zaman umut aşılayan, çıktığım her yolda sonsuz desteklerini ve güçlerini her zaman hissettiğim, en zor anlarımda toparlanarak tekrar ayağa kalkmamı sağlayan, anlayışları ve derin sevgileri için canım annem ve babam -siz olmasaydınız ben bu tezi bitiremezdim- Aynur AKDOĞAN'a, Ayhan AKDOĞAN'a, yengem ve abim Aslı AKDOĞAN'a, Yücel AKDOĞAN'a ve canım yeğenlerim Aynur AKDOĞAN'a ve Ayhan AKDOĞAN'a sonsuz teşekkürler. Bu tez hepimizin eseridir.

05/2020-26 no'lu 'Antimikrobiyal Aktivite Potansiyeli Olan Fenotiyazin Türevi Bileşiklerin Sentezi, Karakterizasyonu ve Biyolojik Aktivitelerinin Araştırılması' adlı projeme verdikleri maddi destekten dolayı Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne de teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xiii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xvii
RESİMLERİN LİSTESİ	xxiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Tüberküloz	5
2.1.1. Tüberkülozun tarihçesi	5
2.1.2. Mikobakterilerin genel özellikleri	10
2.1.3. Mikobakterilerde hücre duvar yapısı	11
2.1.4. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar.....	12
2.2. Fenotiyazin	14
2.2.1. Fenotiyazinlerin sentez yöntemleri.....	24
2.3. Tetrazoller	26
2.3.1. Tetrazollerin sentez yöntemleri	34
3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	37
3.2. Kullanılan Cihazlar	37
3.3. Yöntem.....	37
4. DENEYSEL KISIM	39
4.1. Benzaldehit Türevlerinden Benzonitril Türevlerinin Genel Sentezi.....	39

	Sayfa
4.1.1. Benzonitril bileşiğinin sentezi (2a)	39
4.1.2. 4-Metilbenzonitril bileşiğinin sentezi (2b)	40
4.1.3. 4-Metoksibenzonitril bileşiğinin sentezi (2c)	40
4.1.4. 4-Etoksibenzonitril bileşiğinin sentezi (2d)	40
4.1.5. 4-Benziloksibenzonitril bileşiğinin sentezi (2e)	41
4.1.6. 4-Nitrobenzonitril bileşiğinin sentezi (2f)	41
4.1.7. 4-Florobenzonitril bileşiğinin sentezi (2g)	41
4.2. Benzonitril Türevlerinden 5-(4-Sübstütiefenil)-1 <i>H</i> -tetrazollerin Genel Sentezi	43
4.2.1. 5-Fenil-1 <i>H</i> -Tetrazol bileşiğinin sentezi (3a)	44
4.2.2. 5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol bileşiğinin sentezi (3b)	44
4.2.3. 5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol bileşiğinin sentezi (3c)	44
4.2.5. 5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol bileşiğinin sentezi (3e)	45
4.2.6. 5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol bileşiğinin sentezi (3f)	46
4.2.7. 5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol bileşiğinin sentezi (3g)	46
4.2.8. 5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol bileşiğinin sentezi (3h)	46
4.2.9. 5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol bileşiğinin sentezi (3i)	47
4.3. <i>N</i> -alkil fenotiyazinlerin Genel Sentezi	47
4.3.1. 10-(3-Kloropropil)-10 <i>H</i> -Fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3)	48
4.3.2. 10-(4-Bromobütil)-10 <i>H</i> -Fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4)	48
4.3.3. 10-(5-Kloropentil)-10 <i>H</i> -Fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5)	49
4.4. 10-(2-(5-(4-Sübstütiefenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)alkil)-10 <i>H</i> -fenotiyazinlerin Genel Sentezi	49
4.4.1. 10-(3-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3a)	50
4.4.2. 10-(3-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3b)	50
4.4.3. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3c)	51

Sayfa

4.4.4. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F3d)	52
4.4.5. 10-(3-(5-(4-(Benziloksi)fenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F3e)	52
4.4.6. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F3f).....	53
4.4.7. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F3g)	53
4.4.8. 10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F3h)	54
4.4.9. 10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F3ı).....	55
4.4.10. 10-(4-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4a)	55
4.4.11. 10-(4-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4b)	56
4.4.12. 10-(4-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4c)	56
4.4.13. 10-(4-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4d)	57
4.4.14. 10-(4-(5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4e)	57
4.4.15. 10-(4-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4f).....	58
4.4.16. 10-(4-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4g)	59
4.4.17. 10-(4-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4h)	59
4.4.18. 10-(4-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F4ı)	60
4.4.19. 10-(5-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5a)	60
4.4.20. 10-(5-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5b)	61

	Sayfa
4.4.21. 10-(5-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5c)	62
4.4.22. 10-(5-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5d)	62
4.4.23. 10-(5-(5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5e)	63
4.4.24. 10-(5-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5f).....	64
4.4.25. 10-(5-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5g)	64
4.4.26. 10-(5-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5h)	65
4.4.27. 10-(5-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşığının sentezi (F5i).....	66
4.5. Biyolojik Aktivitelerin Değerlendirilmesi	66
5. SONUÇLAR VE ÖNERİ.....	69
5.1. 10-(2-(5-(4-süstitütefenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)alkil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin Bileşiklerinin Spektroskopik Sonuçları.....	69
5.1.1. 10-(3-(5-fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin'in (F3a) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları.....	69
5.1.2. 10-(3-(5-(p-Metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin'in (F3b) ATR-FTIR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları.....	72
5.1.3. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3c) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	75
5.1.4. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3d) FTIR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	78
5.1.5. 10-(3-(5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3e) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	81
5.1.6. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3f) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları.....	84
5.1.7. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3g) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları.....	87

Sayfa

5.1.8. 10-(3-(5-(4-klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3h) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	90
5.1.9. 10-(3-(5-(4-bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3i) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	93
5.1.10. 10-(3-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4a) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	96
5.1.11. 10-(3-(5-(4-Metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4b) FT- IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	99
5.1.12. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4c) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	102
5.1.13. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4d) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	105
5.1.14. 10-(3-(5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4e) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	108
5.1.15. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4f) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	111
5.1.16. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4g) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	114
5.1.17. 10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4h) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	117
5.1.18. 10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4i) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	120
5.1.19. 10-(5-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5a) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	123
5.1.20. 10-(3-(5-(4-Metil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5b) FT- IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	126
5.1.21. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5c) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	129
5.1.22. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5d) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	132
5.1.23. 10-(3-(5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5e) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	135
5.1.24. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5f) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	138

Sayfa

5.1.25. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5g) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	141
5.1.26. 10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5h) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	144
5.1.27. 10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5i) FT-IR, ¹ H NMR, ¹³ C APT NMR ve HR-MS spektrumları	147
5.2. Biyolojik Aktivite Sonuçları	150
6. YORUM VE ÖNERİLER	151
KAYNAKLAR	155
EKLER	163
ÖZGEÇMİŞ	173

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.1. Sentezlenen 4-süstitübenzonitril bileşikleri	42
Çizelge 4.2. 5-Fenil-1 <i>H</i> -Tetrazol (3a) bileşiğine ait veriler	44
Çizelge 4.3. 5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol (3b) bileşiğine ait veriler	44
Çizelge 4.4. 5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol (3c) bileşiğine ait veriler	45
Çizelge 4.5. 5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol (3d) bileşiğine ait veriler	45
Çizelge 4.6. 5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol (3e) bileşiğine ait veriler.....	45
Çizelge 4.7. 5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol (3f) bileşiğine ait veriler	46
Çizelge 4.8. 5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol (3g) bileşiğine ait veriler	46
Çizelge 4.9. 5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol (3h) bileşiğine ait veriler.....	47
Çizelge 4.10. 5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -Tetrazol (3i) bileşiğine ait veriler.....	47
Çizelge 4.11. 10-(3-Kloropropil)-10 <i>H</i> -Fenotiyazin (F3) bileşiğine ait veriler.....	48
Çizelge 4.12. 10-(4-Bromobütil)-10 <i>H</i> -Fenotiyazin (F4) bileşiğine ait veriler	49
Çizelge 4.13. 10-(5-Kloropentil)-10 <i>H</i> -Fenotiyazin (F5) bileşiğine ait veriler	49
Çizelge 4.14. 10-(3-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3a) bileşiğine ait veriler	50
Çizelge 4.15. 10-(3-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3b) bileşiğine ait veriler	51
Çizelge 4.16. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3c) bileşiğine ait veriler	51
Çizelge 4.17. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3d) bileşiğine ait veriler	52
Çizelge 4.18. 10-(3-(5-(4-(Benziloksi)fenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3e) bileşiğine ait veriler	53
Çizelge 4.19. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3f) bileşiğine ait veriler	53
Çizelge 4.20. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3g) bileşiğine ait veriler	54

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.21. 10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3h) bileşiğine ait veriler	54
Çizelge 4.22. 10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F3i) bileşiğine ait veriler	55
Çizelge 4.23. 10-(4-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4a) bileşiğine ait veriler	56
Çizelge 4.24. 10-(4-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4b) bileşiğine ait veriler	56
Çizelge 4.25. 10-(4-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4c) bileşiğine ait veriler	57
Çizelge 4.26. 10-(4-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4d) bileşiğine ait veriler	57
Çizelge 4.27. 10-(4-(5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4e) bileşiğine ait veriler	58
Çizelge 4.28. 10-(4-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4f) bileşiğine ait veriler	58
Çizelge 4.29. 4.4.16. 10-(4-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il) bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4g) bileşiğine ait veriler	59
Çizelge 4.30. 10-(4-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4h) bileşiğine ait veriler	60
Çizelge 4.31. 10-(4-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F4i) bileşiğine ait veriler	60
Çizelge 4.32. 10-(5-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5a) bileşiğine ait veriler	61
Çizelge 4.33. 10-(5-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5b) bileşiğine ait veriler	61
Çizelge 4.34. 10-(5-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5c) bileşiğine ait veriler	62
Çizelge 4.35. 10-(5-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5d) bileşiğine ait veriler	63
Çizelge 4.36. 10-(5-(5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5e) bileşiğine ait veriler	63
Çizelge 4.37. 10-(5-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5f) bileşiğine ait veriler	64

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.38. 10-(5-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5g) bileşiğine ait veriler	65
Çizelge 4.39. 10-(5-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5h) bileşiğine ait veriler	65
Çizelge 4.40. 10-(5-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin (F5i) bileşiğine ait veriler	66
Çizelge 5.1. Bileşik F3a'nın bazı FT-IR spektrum verileri	69
Çizelge 5.2. Bileşik F3b'nin bazı FT-IR spektrum verileri	72
Çizelge 5.3. Bileşik F3c'nin bazı FT-IR spektrum verileri	75
Çizelge 5.4. Bileşik F3d'nin bazı FT-IR spektrum verileri	78
Çizelge 5.5. Bileşik F3e'nin bazı ATR-FTIR spektrum verileri	81
Çizelge 5.6. Bileşik F3f'nin bazı FT-IR spektrum verileri	84
Çizelge 5.7. Bileşik F3g'nin bazı FT-IR spektrum verileri	87
Çizelge 5.8. Bileşik F3h'nin bazı FT-IR spektrum verileri	90
Çizelge 5.9. Bileşik F3i'nin bazı FT-IR spektrum verileri	93
Çizelge 5.10. Bileşik F4a'nın bazı FT-IR spektrum verileri	96
Çizelge 5.11. Bileşik F4b'nin bazı FT-IR spektrum verileri	99
Çizelge 5.12. Bileşik F4c'nin bazı FT-IR spektrum verileri	102
Çizelge 5.13. Bileşik F4d'nin bazı FT-IR spektrum verileri	105
Çizelge 5.14. Bileşik F4e'nin bazı FT-IR spektrum verileri	108
Çizelge 5.15. Bileşik F4f'nin bazı FT-IR spektrum verileri	111
Çizelge 5.16. Bileşik F4g'nin bazı FT-IR spektrum verileri	114
Çizelge 5.17. Bileşik F4h'nin bazı FT-IR spektrum verileri	117
Çizelge 5.18. Bileşik F4i'nin bazı FT-IR spektrum verileri	120
Çizelge 5.19. Bileşik F5a'nın bazı FT-IR spektrum verileri	123
Çizelge 5.20. Bileşik F5b'nin bazı FT-IR spektrum verileri	126
Çizelge 5.21. Bileşik F5c'nin bazı FT-IR spektrum verileri	129
Çizelge 5.22. Bileşik F5d'nin bazı FT-IR spektrum verileri	132

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.23. Bileşik F5e'nin bazı FT-IR spektrum verileri	135
Çizelge 5.24. Bileşik F5f'nin bazı FT-IR spektrum verileri.....	138
Çizelge 5.25. Bileşik F5g'nin bazı FT-IR spektrum verileri	141
Çizelge 5.26. Bileşik F5h'nin bazı FT-IR spektrum verileri	144
Çizelge 5.27. Bileşik F5i'nin bazı FT-IR spektrum verileri	147
Çizelge 5.28. Biyolojik aktivite sonuçları.....	150

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Fenotiyazin bileşiğinin molekül yapısı.....	2
Şekil 1.2. 1 <i>H</i> -Tetrazol bileşiğinin molekül yapısı	2
Şekil 1.3. Sentezlenen bileşiklerinin molekül yapıları.....	3
Şekil 2.1. Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan ilk ilaçlar.....	7
Şekil 2.2. Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan bazı birincil kuşak ilaçlar	8
Şekil 2.3. Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan bazı birincil kuşak ilaçlar	12
Şekil 2.4. Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan bazı ikincil kuşak ilaçlar.....	13
Şekil 2.5. Fenotiyazinin ve fenotiyazin türevlerinin kimyasal yapısı.....	14
Şekil 2.6. Bazı fenotiyazin türevlerinin kimyasal yapıları.....	14
Şekil 2.7. Bazı fenotiyazin ilaçları ve türevlerinin yapıları	15
Şekil 2.8. Bazı fenotiyazin halkası içeren biyolojik aktif moleküller ve yapıları.....	17
Şekil 2.9. Rajkumar Reddyrajula ve arkadaşlarının sentezledikleri fenotiyazin halkası içeren bileşikler ve bu bileşiklerin sentez yöntemi	19
Şekil 2.10. Rajkumar Reddyrajula ve arkadaşlarının sentezledikleri fenotiyazin halkası içeren bileşikler ve bu bileşiklerin sentez yöntemi	20
Şekil 2.11. Maria Nizi ve arkadaşlarının sentezledikleri fenotiyazin halkası içeren bileşikler ve bu bileşiklerin sentez yöntemi	22
Şekil 2.12. Salie ve arkadaşlarının sentezledikleri fenotiyazin halkası içeren bileşikler ve bu bileşiklerin sub-akut (akut ve kronik arasında) toksisite çalışmasında farelerin histopatolojik incelemeleri	23
Şekil 2.13. Difenilamin bileşiğinden fenotiyazin eldesi	24
Şekil 2.14. Fenotiyazin bileşiğinden alkil halojenürler ile 10 numaralı pozisyonundan zincir reaksiyonu	24
Şekil 2.15. Difenilamin bileşiğinden <i>N</i> -alkil fenotiyazinlerin sentezi.....	25
Şekil 2.16. Difenilamin bileşiğinden Lewis asidi katalizörlüğünde fenotiyazin sentezi	25
Şekil 2.17. Schiff bazlarından 2-halofenotiyazin bileşiklerinin sentezi	25
Şekil 2.18. Ullmann yöntem ile fenotiyazin sentezi	26

Şekil	Sayfa
Şekil 2.19. 2,2'-Dibromofenil sülfür ve anilin bileşikleri kullanılarak 10- <i>H</i> -fenotiyazin sentezi	26
Şekil 2.20. Tetrazol bileşiğinin kimyasal yapısı	27
Şekil 2.21. Bazı tetrazol ilaçları ve türevlerinin yapıları	29
Şekil 2.22. Aril-5-benziltiyotetrazollerin kimyasal yapısı	30
Şekil 2.23. Jan Adamec ve arkadaşları tarafından sentezlenen aril-5-benziltiyotetrazollerin bileşiklerinin sentezi ve yapıları.....	31
Şekil 2.24. Antitüberküloz aktiviteye sahip mevcut tetrazol türevleri ve yapıları.....	32
Şekil 2.25. <i>M. tuberculosis</i> H37Rv'ye karşı çok iyi aktivite sergileyen 6h ve 6l bileşiklerinin sentezi ve yapıları.....	33
Şekil 2.26. Galina Karabanovich ve arkadaşları tarafından sentezlenen tetrazol 1,5-ve 2,5-bölge izomerlerinin yapıları	34
Şekil 2.26. Tetrazol bileşiklerinin sentez yöntemi.....	34
Şekil 2.27. Aminoguanidin bileşiğinden tetrazol bileşiğinin sentezi.....	34
Şekil 2.28. 1-Süstitüe tetrazol bileşiğinin sentez yöntemi	35
Şekil 2.29. 5- Süstitüe-1 <i>H</i> -tetrazol bileşiklerinin sentez yöntemi	35
Şekil 2.30. Sharples ve Demko'nun 1 <i>H</i> -tetrazol bileşiklerinin sentez yöntemi	35
Şekil 2.31. Koguro ve arkadaşları tarafından sentezlenen 5-süstitüe tetrazol bileşiklerinin sentez yöntemi.....	36
Şekil 3.1. 10-(2-(5-(4-Süstitütefenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)alkil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin bileşiğinin genel sentez yöntemi	38
Şekil 4.1. 4-Süstitüebenzonitrillerin genel sentezi.....	39
Şekil 4.2. 5-(4-süstitütefenil)-1 <i>H</i> -tetrazol sentezi.....	43
Şekil 4.3. <i>N</i> -alkil fenotiyazin sentezi	47
Şekil 4.4. 10-(2-(5-(4-süstitütefenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)alkil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin sentezi .	49
Şekil 5.1. Bileşik F3a'nın FT-IR spektrumu.....	69
Şekil 5.2. Bileşik F3a'nın ¹ H NMR spektrumu	70
Şekil 5.3. Bileşik F3a'nın ¹³ C APT spektrumu.....	71
Şekil 5.4. Bileşik F3a'nın HR-MS spektrumu	71

Şekil	Sayfa
Şekil 5.5. Bileşik F3b'nin FT-IR spektrumu	72
Şekil 5.6. Bileşik F3b'nin ^1H NMR spektrumu	73
Şekil 5.7. Bileşik F3b'nin ^{13}C APT spektrumu.....	74
Şekil 5.8. Bileşik F3b'nin HR-MS spektrumu.....	74
Şekil 5.9. Bileşik F3c'nin FT-IR spektrumu.....	75
Şekil 5.10. Bileşik F3c'nin ^1H NMR spektrumu	76
Şekil 5.11. Bileşik F3c'nin ^{13}C APT spektrumu.....	77
Şekil 5.12. Bileşik F3c'nin HR-MS spektrumu	77
Şekil 5.13. Bileşik F3d'nin FT-IR spektrumu	78
Şekil 5.14. Bileşik F3d'nin ^1H NMR spektrumu	79
Şekil 5.15. Bileşik F3d'nin ^{13}C APTspektrumu.....	80
Şekil 5.16. Bileşik F3d'nin HR-MS spektrumu.....	80
Şekil 5.17. Bileşik F3e'nin FT-IR spektrumu.....	81
Şekil 5.18. Bileşik F3e'nin ^1H NMR spektrumu	82
Şekil 5.19. Bileşik F3e'nin ^{13}C APT spektrumu.....	83
Şekil 5.20. Bileşik F3e'nin HR-MS spektrumu	83
Şekil 5.21. Bileşik F3f'nin FT-IR spektrumu	84
Şekil 5.22. Bileşik F3f'nin ^1H NMR spektrumu.....	85
Şekil 5.23. Bileşik F3f'nin ^{13}C APT spektrumu	86
Şekil 5.24. Bileşik F3f'nin HR-MS spektrumu	86
Şekil 5.25. Bileşik F3g'nin FT-IR spektrumu	87
Şekil 5.26. Bileşik F3g'nin ^1H NMR spektrumu	88
Şekil 5.27. Bileşik F3g'nin ^{13}C APT spektrumu.....	89
Şekil 5.28. Bileşik F3g'nin HR-MS spektrumu.....	89
Şekil 5.29. Bileşik F3h'nin FT-IR spektrumu	90
Şekil 5.30. Bileşik F3h'nin ^1H NMR spektrumu	91

Şekil	Sayfa
Şekil 5.31. Bileşik F3h'nin ^{13}C APT spektrumu.....	92
Şekil 5.32. Bileşik F3h'nin HR-MS spektrumu.....	92
Şekil 5.33. Bileşik F3i'nin FT-IR spektrumu	93
Şekil 5.34. Bileşik F3i'nin ^1H NMR spektrumu	94
Şekil 5.35. Bileşik F3i'nin ^{13}C APT spektrumu	95
Şekil 5.36. Bileşik F3i'nin HR-MS spektrumu.....	95
Şekil 5.37. Bileşik F4a'nın FT-IR spektrumu.....	96
Şekil 5.38. Bileşik F4a'nın ^1H NMR spektrumu	97
Şekil 5.39. Bileşik F4a'nın ^{13}C APT spektrumu.....	98
Şekil 5.40. Bileşik F4a'nın HR-MS spektrumu	98
Şekil 5.41. Bileşik F4b'nin FT-IR spektrumu	99
Şekil 5.42. Bileşik F4b'nin ^1H NMR spektrumu	100
Şekil 5.43. Bileşik F4b'nin ^{13}C APT spektrumu.....	101
Şekil 5.44. Bileşik F4b'nin HR-MS spektrumu.....	101
Şekil 5.45. Bileşik F4c'nin FT-IR spektrumu.....	102
Şekil 5.46. Bileşik F4c'nin ^1H NMR spektrumu	103
Şekil 5.47. Bileşik F4c'nin ^{13}C APT spektrumu.....	104
Şekil 5.48. Bileşik F4c'nin HR-MS spektrumu	104
Şekil 5.49. Bileşik F4d'nin FT-IR spektrumu	105
Şekil 5.50. Bileşik F4d'nin ^1H NMR spektrumu	106
Şekil 5.51. Bileşik F4d'nin ^{13}C APT spektrumu.....	107
Şekil 5.52. Bileşik F4d'nin HR-MS spektrumu.....	107
Şekil 5.53. Bileşik F4e'nin FT-IR spektrumu.....	108
Şekil 5.54. Bileşik F4e'nin ^1H NMR spektrumu	109
Şekil 5.55. Bileşik F4e'nin ^{13}C APT spektrumu.....	110
Şekil 5.56. Bileşik F4e'nin HR-MS spektrumu	110

Şekil	Sayfa
Şekil 5.57. Bileşik F4f'nin FT-IR spektrumu	111
Şekil 5.58. Bileşik F4f'nin ^1H NMR spektrumu.....	112
Şekil 5.59. Bileşik F4f'nin ^{13}C APT spektrumu	113
Şekil 5.60. Bileşik F4f'nin HR-MS spektrumu	113
Şekil 5.61. Bileşik F4g'nin FT-IR spektrumu	114
Şekil 5.62. Bileşik F4g'nin ^1H NMR spektrumu	115
Şekil 5.63. Bileşik F4e'nin ^{13}C APT spektrumu.....	116
Şekil 5.64. Bileşik F4g'nin HR-MS spektrumu.....	116
Şekil 5.65. Bileşik F4h'nin FT-IR spektrumu	117
Şekil 5.66. Bileşik F4h'nin ^1H NMR spektrumu	118
Şekil 5.67. Bileşik F4h'nin ^{13}C APT spektrumu.....	119
Şekil 5.68. Bileşik F4h'nin HR-MS spektrumu.....	119
Şekil 5. 69. Bileşik F4i'nin FT-IR spektrumu	120
Şekil 5.70. Bileşik F4i'nin ^1H NMR spektrumu	121
Şekil 5.71. Bileşik F4i'nin ^{13}C APT spektrumu	122
Şekil 5.72. Bileşik F4i'nin HR-MS spektrumu.....	122
Şekil 5.73. Bileşik F5a'nın FT-IR spektrumu.....	123
Şekil 5.74. Bileşik F5a'nın ^1H NMR spektrumu	124
Şekil 5.75. Bileşik F5a'nın ^{13}C APT spektrumu.....	125
Şekil 5.76. Bileşik F5a'nın HR-MS spektrumu	125
Şekil 5.77. Bileşik F5b'nin FT-IR spektrumu	126
Şekil 5.78. Bileşik F5b'nin ^1H NMR spektrumu	127
Şekil 5.79. Bileşik F5b'nin ^{13}C APT spektrumu.....	128
Şekil 5.80. Bileşik F5b'nin HR-MS spektrumu.....	128
Şekil 5.81. Bileşik F5c'nin FT-IR spektrumu.....	129
Şekil 5.82. Bileşik F5c'nin ^1H NMR spektrumu	130

Şekil	Sayfa
Şekil 5.83. Bileşik F5c'nin ^{13}C APT spektrumu.....	131
Şekil 5.84. Bileşik F5c'nin HR-MS spektrumu	131
Şekil 5.85. Bileşik F5d'nin FT-IR spektrumu	132
Şekil 5.86. Bileşik F5d'nin ^1H NMR spektrumu	133
Şekil 5.87. Bileşik F5d'nin ^{13}C APT spektrumu.....	134
Şekil 5.88. Bileşik F5d'nin HR-MS spektrumu.....	134
Şekil 5.89. Bileşik F5e'nin FT-IR spektrumu.....	135
Şekil 5.90. Bileşik F5e'nin ^1H NMR spektrumu	136
Şekil 5.91. Bileşik F5e'nin ^{13}C APT spektrumu.....	137
Şekil 5.90. Bileşik F5e'nin HR-MS spektrumu	137
Şekil 5.93. Bileşik F5f'nin FT-IR spektrumu	138
Şekil 5.94. Bileşik F5f'nin ^1H NMR spektrumu.....	139
Şekil 5.95. Bileşik F5f'nin ^{13}C APT spektrumu	140
Şekil 5.96. Bileşik F5f'nin HR-MS spektrumu	140
Şekil 5.97. Bileşik F5g'nin FT-IR spektrumu	141
Şekil 5.98. Bileşik F5g'nin ^1H NMR spektrumu	142
Şekil 5.99. Bileşik F5g'nin ^{13}C APT spektrumu.....	143
Şekil 5.100. Bileşik F5g'nin HR-MS spektrumu.....	143
Şekil 5.101. Bileşik F5h'nin FT-IR spektrumu	144
Şekil 5.102. Bileşik F5h'nin ^1H NMR spektrumu	145
Şekil 5.103. Bileşik F5h'nin ^{13}C APT spektrumu.....	146
Şekil 5.104. Bileşik F5h'nin HR-MS spektrumu.....	146
Şekil 5.105. Bileşik F5i'nin FT-IR spektrumu	147
Şekil 5.106. Bileşik F5i'nin ^1H NMR spektrumu.....	148
Şekil 5.107. Bileşik F5i'nin ^{13}C APT spektrumu	149
Şekil 5.108. Bileşik F5i'nin HR-MS spektrumu.....	149

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. <i>Mycobacterium Tuberculosis</i> basili.....	10
Resim 2.2. Mikobakterilerde hücre duvar yapısı	11

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

Açıklamalar

cm³	Santimetre küp
g	Gram
mL	Mililitre
µg	Mikrogram
δ	Kimyasal kayma

Kısaltmalar

Açıklamalar

¹H NMR	Proton nuclear magnetic resonance spektroskopisi
¹³C APT	¹³ C Attached-Proton-Test spektroskopisi
BCG	M.bovis basille Calmette-Gulerin (tüberküloz aşısı)
CDCl₃	Döterokloroform
DMF	N,N-Dimetilformamit
DMSO	Dimetil sülfoksit
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
ÇİD (MDR)	Çok ilaca dirençli
YİD (XDR)	Yaygın ilaca dirençli
MİK	Minumum inhibitör konsantrasyonu
TB	Tüberküloz
TSH	Tüberküloz cilt testi
MTBK	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> kompleksi

1. GİRİŞ

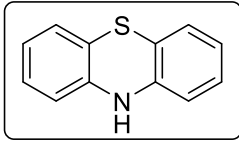
Enfeksiyona neden olan mikroorganizmalar günümüzde halen sorun olmaya devam etmekte ve bunlarla mücadelede uygulanan tedavilerde ise her zaman başarı elde edilememektedir. Tez çalışmasının ana odak noktası olan Tüberküloz (TB), bir grup mikobakteri tarafından oluşturulan, hücre içi bir patojen olan *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*)’un neden olduğu çok yaygın bulaşıcı bir hastalıktır [1]. Bu hastalık insan sağlığını tehdit eden en önemli bulaşıcı hastalıklardan biridir ve tedavi edilmediği takdirde ölüm riski yüksektir [2]. TB hastalığının tedavisi, Walksman’ın streptomisin’i keşfetmesiyle başlamış ve zamanla dirençli suşların ortaya çıkmasıyla kombine ilaç tedavisine gerek duyulmuştur ve değişik yıllarda çeşitli ilaçlar üretilmiştir [3]. Son yıllarda antitüberküloz ilaçlara direncin artmasıyla çoklu ilaca dirençli (ÇİD-TB, Multi Drug Resistance Tuberculosis (MDR-TB)) suşların yanında yaygın ilaca karşı dirençli (YİD-TB, Extensively Drug Resistance Tuberculosis (XDR-TB)) suşları ortaya çıkmıştır [4].

TB hastalığı; hastalığa sebep olan mikobakterinin mevcut ilaçlara karşı direnç göstermesi, bağışıklık sistemini çökerten “Kazanılmış Bağışıklı Yetersizliği Sendromu (Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS))” ve “İnsan Bağışıklık Yetersizliği Virüsü (Human Immunodeficiency Virus (HIV))” gibi hastalıkların da etkisiyle tedavi olanaklarının zorlaşması, hastalığın yayılımının hızlanması ve ölüm oranlarının artmasından dolayı tekrardan dünya gündemine oturmuştur [5]. Antimikobakteriyel ajanlara karşı hızlı direnç gelişimi, araştırmacıları enfeksiyon etkeni mikroorganizmalarla savaşmak için yeni ve etkili ilaç geliştirme çalışmalarına yöneltmiştir. Yapılan çalışmalarda, araştırmacılar direnç gelişimi, mevcut ilaçlardan farklı yapıdaki yeni moleküllerin geliştirilmesiyle mümkün olabileceği kanatındadırlar [6]. Araştırmalar sonucu, fenotiyazin ve tetrazol türevleri, geniş spektrumlu farmakolojik ve tedavi edici uygulamaların yanı sıra *M.tuberculosis* ve diğer bazı bakterilere karşı yapılan çalışmalarda özellikle azot hetero atomu içeren fenotiyazin ve tetrazol halkası içeren bileşiklerin etkin olduğu kanıtlanmıştır. Bu nedenle çalışmamızda fenotiyazin ve tetrazol halkası içeren yeni bileşiklerin sentezlenmesi ve antitüberküloz aktivitelerinin araştırılarak yapı-aktivite ilişkilerinin ortaya konulması amaçlanmıştır.

Bu tez kapsamında ele alınan tetrazol ve fenotiyazin halkaları heterosiklik bileşikler sınıfında yer almaktadır. Heterosiklik bileşikler, halkayı oluşturan karbon atomlarından en

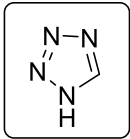
az birinin, oksijen (O), kükürt (S) veya azot (N) atomlarından herhangi biri ile yer değiştirmesi sonucu oluşur.

Fenotiyazin, $S(C_6H_4)_2NH$ formülüne sahip olan ve tiyazin sınıfı heterosiklik bileşiklerle ilişkili organik bir bileşiktir. Elektronca zengin üç halkalı, açık sarı renkli, toz halindeki bu bileşik ve türevleri ışık ve oksijene karşı duyarlıdırlar ve çoğu organik çözücüde kolaylıkla çözünürler [7]. Fenotiyazin türevleri, yaklaşık 60 yıldır klinik çalışmalarda psikoz tedavisinde etkili bir antipsikotik olarak kullanılmaktadır. Ayrıca, fenotiyazin türevlerinin antikanser, antitümör, antibakteriyel ve antitüberküloz *in vitro* aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda, ilaca duyarlı ve ilaca dirençli TB bakterilerine karşı prometazin, klorpromazin (CPZ), trifluoperazin ve tiyoridazin (TZ) gibi bilinen bazı fenotiyazin türevlerinin *in vitro* ve *in vivo* aktivite gösterdikleri bildirilmiştir [8].



şekil 1.1. Fenotiyazin bileşiğinin molekül yapısı

Tetrazol halkası dört azot ve bir karbon atomu içeren heterosiklik bir bileşiktir. Tetrazollerin yapısında azot atomu sayısının fazla olması ve azot atomunun da etkinliğinin yüksek olması, bu bileşikleri ve türevlerini ilaç geliştirme çalışmalarında cazip hale getirmektedir. Tetrazol türevleri antiviral, antibakteriyel, antifungal, antialerjik, antiülser, antikonvülsan, antienflamatuar, antitüberküler gibi farmakolojik etkinliğe sahip olması nedeniyle ilaç sentezinde de sıkça kullanılmaktadır [9].

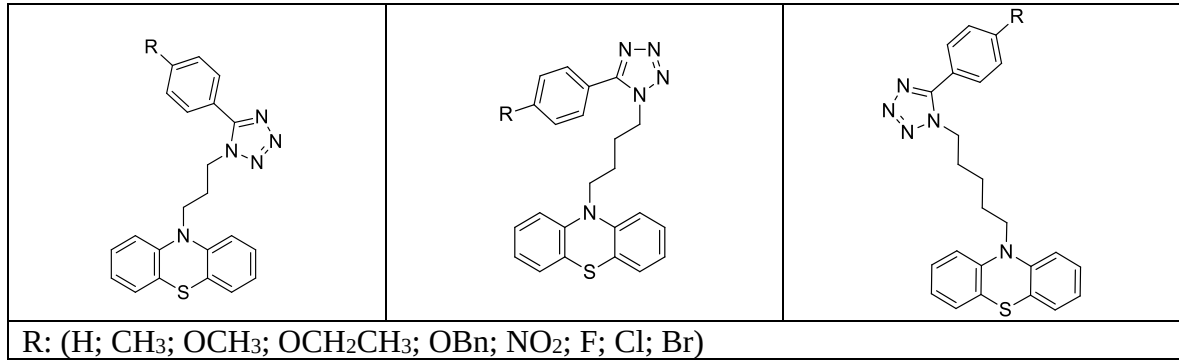


şekil 1.2. 1H-Tetrazol bileşiğinin molekül yapısı

Bu tez kapsamında, enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde kullanılması düşünölen bazı yeni fenotiyazin ve tetrazol halkası içeren bileşiklerin sentezi gerçekteştirildi. Sentezlenen bu bileşiklerin spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APTNMR ve HR-MS)

yapıları aydınlatıldı. Çalışmanın devamında ise, Kocaeli Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Pelin Yüksel MAYDA tarafından, sentezlenen bileşiklerin *in vitro* antimikobakteriyel aktivite tayinleri resazurin mikrotitre (REMA) plak yöntemi kullanılarak incelendi.

Tez kapsamında sentezlenen bileşiklerin genel yapı molekülleri aşağıda Şekil 1.3'te verilmiştir.



Şekil 1.3. Sentezlenen bileşiklerinin molekül yapıları

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Tüberküloz

Tüberküloz (TB), *M. tuberculosis* basilinin nefes yoluyla vücuda alınıp akciğerde deformasyonlara neden olan daha sonra diğer organlara da yayılarak tedavi olanaklarının yetersiz oluşu nedeniyle ölümlü sonuçlanabilen bir hastalık türüdür.

2.1.1. Tüberkülozun tarihçesi

Mycobacterium tuberculosis kompleksi (MTBK), genom benzerlikleri ve diğer bakteriyolojik özelliklerine göre birbiri ile yakın ilişkili *Mycobacterium* türlerini içeren bir gruptur. Bu grupta *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. microti*, *M. pinnipedii*, *M. canetti* ve *M. caprae* olup, insanda ve bazı memelilerde kronik ölümcül bir enfeksiyon hastalığına ve muhtemelen insanlık tarihinden daha uzun bir geçmişe sahip olup, günümüzde hala önemli bir sorun olan Tüberküloza (TB) neden olmaktadır [10].

Dünyadaki en ölümcül ama aynı zamanda tedavi edilebilir ve hatta önlenabilir hastalıklardan biri olan TB; toplumun her kesiminde görülen eski çağ antik enfeksiyon hastalıklarından biridir [11] ve geçmişte olduğu gibi günümüzde de her yıl dünya çapında milyonlarca insanın ölümüne sebep olmaktadır [1].

Geçmişten günümüze TB hastalığına, hastalarda gözlemlenen belirtilerden yola çıkarak birçok isim verilmiştir. Bunlar, çok fazla insanın yaşamını sonlandırdığı için “ölümün kaplanı”, insanları eriterek öldürdüğü için “tüketim hastalığı”, soldurarak yok ettiği için “beyaz ölüm” veya “beyaz veba” gibi farklı isimlerdir. Romalılar bu hastalığa, hırıltılı nefes alıp verme anlamına gelen “phytisis” ismini vermişlerdir. Ülkemizde ise bu hastalık daha çok “ince hastalık” veya “verem” olarak bilinmektedir. TB hakkında ilk klinik bilgilerin MÖ 3000 yılında Nil nehri kenarındaki Dra Abu-El Naga isimli kasabada yaşamış olan hemoptizili (alt solunum yollarından kaynaklanan, genellikle öksürük ve balgam ile birlikte olan kanama) bir kız çocuğundan öğrenildiği bilinmektedir. Yüzyıllar boyunca yapılan tarihi araştırmaların sonucunda *Mycobacterium* cinslerinin 150 milyon yıldan daha uzun süre önce ortaya çıktığı hipotezi ortaya atılmıştır [11].

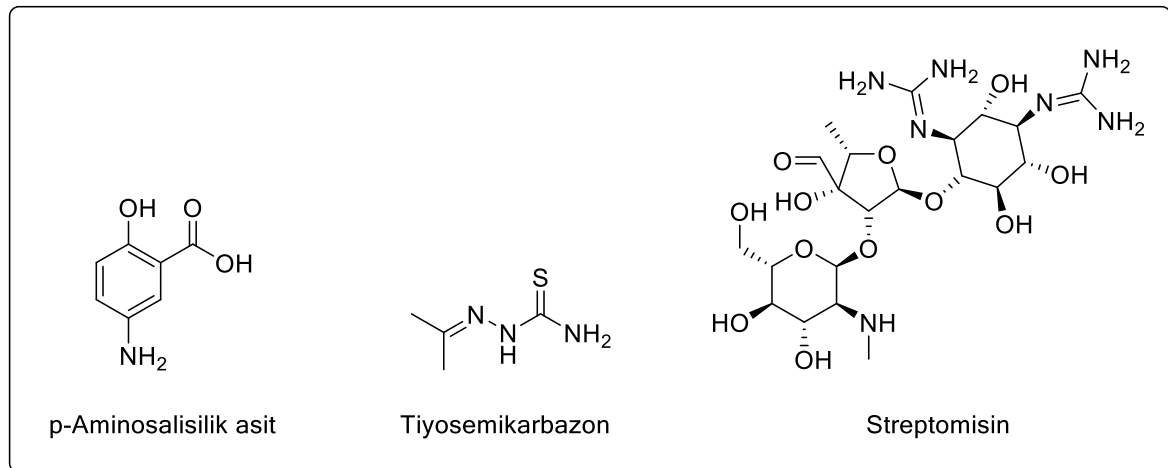
19. yüzyılda TB'un enfeksiyon etkenli doğasının aydınlatılmasında önemli ilerlemeler kaydedilmiştir. 1834'te tüberküloz terimi, Alman bir Doktor Johann Lukas Schönlein tarafından ilk defa hastalığı tarif ederken kullanmıştır. 1865'te Fransız Askeri Tıp Okulunda cerrah olan Jean Antoine Villemin ise TB hastalığının kışlalarda uzun süre kalan askerler arasında, sahadakilere göre daha sık görüldüğünü, ayrıca kırsal kesimden gelen sağlıklı askerlerin, hizmete başladıktan kısa bir süre sonra hastalığın belirtilerini gösteren askerlerle aynı belirtileri gösterdiklerini gözlemleyerek yaptığı çalışmalarla TB'un bulaşıcı bir hastalık olduğunu rapor etmiştir [12].

İnsanlığı bu hastalıktan kurtarmak ve korumak için bilim insanları TB ile ilgili araştırma yapmışlar ve tedavisi için etkili veya etkisiz birçok yöntem uygulamışlardır. Bu bilim insanlarından biri de Dr. Robert Koch'dur. Paul Ehrlich tarafından önerilen metilen mavisi boyasını modifiye ederek kullanan Koch, TB'dan ölen genç bir hastanın akciğerinden aldığı balgam örneğini mikroskopta inceleyerek *M. tuberculosis* olarak adlandırılan çubuk şekilli basilleri tanımlamıştır. Ortaçağ Avrupa'sında kalıtsal bir hastalık olarak bilinen TB'un etyolojik ajanını (infeksiyöz ajan) ilk defa izole etmeyi başarmıştır. Koch, daha sonra bunu kültürde üretmiş ve tekrar deney hayvanlarına vererek TB oluşturmayı başarmıştır ve bulduğu bu etyolojik ajana *M. tuberculosis* ismini vermiştir. Dr. Robert Koch, 24 Mart 1882'de Berlin Fizyoloji Derneği toplantısında bu olağanüstü bulgularını sunmuş ve bu hastalıkla mücadele yolları hakkında beyanlarda bulunmuştur [6,13]. Bu önemli tarih Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından "Dünya Tüberküloz Günü" olarak ilan edilmiştir. Koch'un bu keşfinden sonra TB hastalığının teşhisi ve tedavisi daha hızlı bir şekilde yapılmaya başlanmıştır. Aynı zamanda Robert Koch TB hastalığının tanınmasını sağlayan tüberkülin ve saflaştırılmış protein türevini (PPD) üretmiştir. Koch TB tedavisi için yetersiz olsa da hasta bireylere yatak istirahati ve temiz hava önermiştir. Bu çalışmalarıyla Koch, geçte olsa 1905 yılında Nobel Tıp Ödülünü almış [11], ayrıca "TB, bulaşıcı, korunabilir ve iyileştirilebilir bir hastalıktır" tezini yayımlamıştır [6].

Bu keşfi takip eden sonraki yıllarda, Pirquet ve Mantoux tüberkülin cilt testini, 1908 yılında ise Fransız bilim adamları bakteriyolog Leon Albert Calmette ve veteriner Jean Marie Camille Guérin yaptıkları çalışmalar sonucu tüberküloz aşısı geliştirmek amacıyla birçok *M. bovis* izolatlarının aktivitesini düşürerek tüberküloz aşısını geliştirmişlerdir. Hastalık yapma yeteneğini yitirmiş, ancak canlı olan bu aşı kökenine Bacillus Calmette-Guérin (BCG) adını vermişlerdir. 1921 yılında BCG ilk kez insanlarda test edilmiştir ve

tüberkulin cilt testi (TST) negatif insanlarda, kitlesel olarak ilk kez 1948 yılında Polonya’da bağışıklık kazandırmak için uygulanmıştır. BCG aşısı 1974 yılından sonra bağışıklık kazandırmak için tüberküloz hastalığı yüksek olan ülkelerde doğumdan hemen sonra, hastalık oranı düşük olan ülkelere ise yüksek riskli gruplara ve çocuklara uygulanmıştır [14-17].

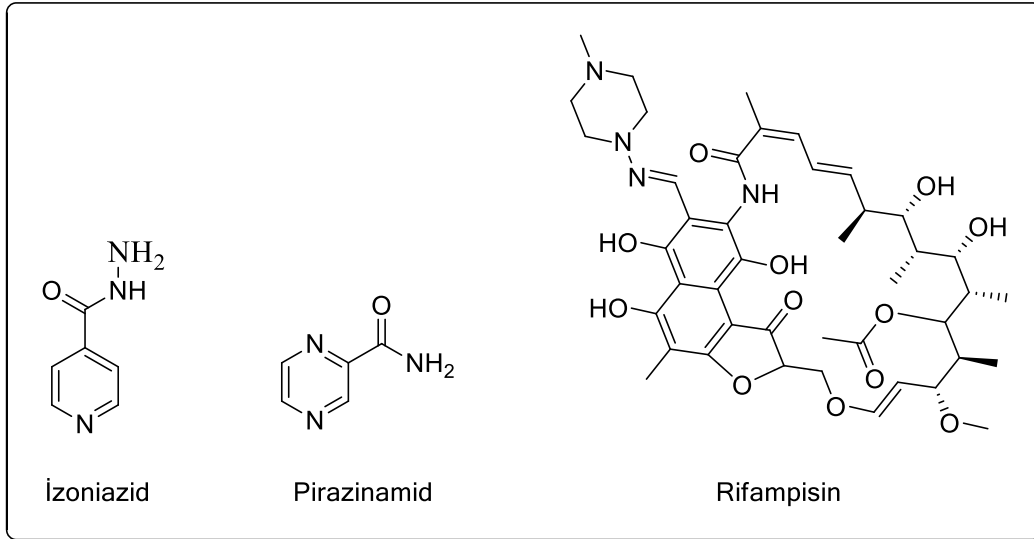
1943-1945 yılları arasında TB için ilk terapötik (tedavi edici) bileşikler olan *p*-aminosalisilik asit (PAS) ve tiyosemikarbazon bulunması ile TB tarihinde yeni bir dönem başlamıştır [18]. İsveç’te Jorgen Lehmann tarafından bulunan PAS, TB tedavisinde kullanılan ilk kemoterapötik bileşik olup tedavide tek başına kullanılmasıyla TB etkenlerinin kısa sürede direnç geliştirmesine neden olmuştur ve istenilen başarıyı sağlayamamıştır. TB tedavisinde etkili ilk antibiyotik olan streptomisin’in (SM), 1944 yılında Amerika Bileşik Devletlerinde (ABD) toprak biyoloğu olan Selman Waksman tarafından bir *Antinomycetes* türü bir mantardan izole edilmiştir. Bu çalışmasından dolayı 1952 yılında Selman Waksman Nobel Tıp Ödülünü almıştır [19-20]. TB’un bu ilaçlarla tedavisinde ilk zamanlar başarılı olunmuştur, fakat zamanla dirençli bakteriyel suşların tanınmasıyla (daha çok spontan mutasyonlar nedeniyle gelişen), kombine ilaç tedavisine gerek duyulmuş ve bununla birlikte bilim insanları yeni ilaç geliştirme çalışmalarına başlamıştır [20].



Şekil 2.1. Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan ilk ilaçlar

1952 yılında ilk oral TB ilacı olan izoniazid’in (INH) keşfedilmesi ile PAS, INH ve SM’den oluşan kombine ilaç tedavisi dönemi başlamıştır. Bu üç ilacın 18-24 ay süreyle

devamlı olarak kullanılması dünyada enfeksiyonu taşıyan her hasta için aranan yöntem haline getirmiştir [20-21]. Bu yöntem ile birlikte hastalık büyük ölçüde tedavi edilebilir hale gelmiş ve ölüm oranları hızla azalmaya başlamıştır [21]. Kombine ilaç tedavisi, vücutta birçok bölgeye yerleşen bakterilerin farklı metabolik aktivitelerine daha iyi etki göstermiş [4,21] ve tedavi yöntemi latent enfeksiyonu taşıyan hastaları da kapsayacak şekilde genişletilmiştir [22]. İlerleyen yıllarda pirazinamid (PZD-1952), sikloserin (1952), etionamid (1956), rifampisin (RIF-1957), kapreomisin (1960) ve ethambutol (ETB-1962) ilaçlarının üretilmesi ile TB tedavisinde yeni tedavi yöntemleri ortaya çıkmış ve halk sağlığının korunmasında daha etkili önlemler alınmaya başlanmıştır [4,20,21,22]. Özellikle RIF ve PZD'in üretilmesi ve TB tedavisinde kullanılmaya başlanması ile tedavi süresi 18-24 aydan 6 aya kadar düşmüştür [21].



Şekil 2.2. Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan bazı birincil kuşak ilaçlar

Yaşanan bu olumlu gelişmelerden sonra yetmişli yıllara gelindiğinde, TB ile ilgili çalışmalar hız kazanmış ve endüstrileşmiş ülkelerde başlatılan TB'la mücadele programları sayesinde hastalığın yayılması ve hastalığa bağlı ölümlerin büyük bir çoğunluğunda azalma görülmüştür. Aynı yıllarda ülkemizde de TB hastalığı ile etkin mücadele programı başlatılmış ve 1960 yılında çıkarılan bir yasa ile Verem Savaş Dispanserleri kurulmuştur. İlerleyen yıllarda TB'un yok olması beklenirken seksenli yıllara gelindiğinde antitüberküloz ilaçlarının yanlış uygulanması, tedaviye cevap vermeyen suşların ortaya çıkmasına sebep olmuştur. TB basilinin mevcut ilaçlara karşı direnç göstermesi ve ADIS pandemisinin başlaması ile birlikte TB vakalarının ve ölüm oranlarının yeniden artışı

gözlenmiştir [23]. Kullanılan tedavi yöntemlerini etkileyen ilave faktörler; köylerden kentlere yoğun göçler, ekonomik krizler, HIV salgını ile vücut dirençlerinin düşmesi, tedavilere özen gösterilmemesi, ÇİD-TB ile YİD-TB suşlarının yaygınlaşması, tedavi seçeneklerini sınırlandırarak tehlikenin küresel bir boyut kazanmasında önemli bir rol oynamıştır [24-25].

DSÖ, 1993 yılında TB'un çok fazla yayılması, dünyanın birçok yerinde kontrol edilemez hale gelmesi ve ölüm oranlarının belirgin bir şekilde artmasından dolayı acil durum ilan etmiş ve *M. Tuberculosis* ile mücadelede dünya çapında hastalığı önlemek ve koruma altına almak için küresel yöntem olan ‘‘Doğrudan Gözetimli Tedavi (Directly Observed Treatment Short Course (DOTS))’’ yöntemini uygulanmaya başlamıştır. Sonuç olarak, TB tüm dünyada küresel bir tehdit olmaya devam ettiği için günümüzde de aşı, ilaç ve yeni tedavi yöntem çalışmaları tüm hızıyla devam etmektedir [1,26,27].

Günümüzde de giderek artan antitüberküloz ilaçlara karşı dirençli suşların ortaya çıkması, muhtemelen küresel sağlığın karşı karşıya olduğu en ciddi zorluklardan birini oluşturmaktadır. İlaçların artık etkili olmaması TB'un kontrolünü ciddi şekilde tehdit etmektedir. Özellikle, ÇİD geliştirme riski yüksek olan Çin kökenli Beijing suşlarının küresel çapta yayılması, DSÖ'nün Tüberkülozu Sonlandırma Stratejisi (The End Tuberculosis Strategy) kapsamında 2015'e kıyasla 2020 yılı için belirlemiş olduğu TB insidansındaki %20'lik ve 2035 yılı içinde belirlemiş olduğu %90'lık azaltma hedefleri için uygulanan kontrol çalışmalarının başarısını ciddi oranda tehdit etmektedir. Bu durumun aşılabilmesi ve uygulanan kontrol çalışmaları için belirlenen hedeflere ulaşabilmesi için uygulanan TB kontrol çalışmalarının tekrar gözden geçirilmesi ve TB'un tanısı, tedavisi ve önlenmesine olanak sağlayacak daha hızlı, duyarlı, özgül ve etkin modern ilaç ve yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu hale getirmiştir [2,28-30].

Halk sağlığı açısından ciddi bir tehdit olmaya devam eden TB, 2020 yılında dünya üzerindeki en yaygın ölüm nedenleri arasında 13. sırada yer alırken, tek bir enfeksiyon ajanından kaynaklanan ölüm nedenleri arasında 2.ci sırada yer almaktadır. DSÖ tarafından 2021 yılında yayınlanan küresel TB raporuna göre; 2020 yılında dünya çapında tahminen 9,9 milyon yeni TB vakasının görüldüğü bildirilmiştir. TB enfeksiyonun, 1,3 milyonu HIV negatif kişiler arasında, 214.000'i HIV pozitif kişiler arasında olmak üzere toplamda 1,5

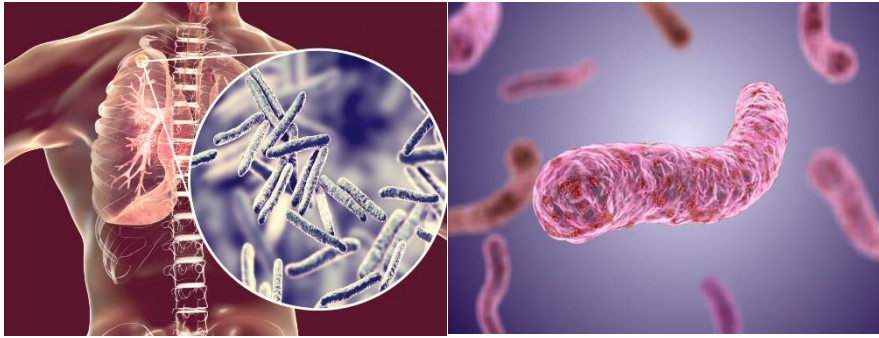
milyondan fazla kişinin ölümüne neden olduğu tahmin edilmektedir ve halen daha TB'a bağlı ölümler devam etmektedir [2].

2.1.2. Mikobakterilerin genel özellikleri

Mycobacterium tuberculosis kompleksi (MTBK), ilk kez Alman Dr. Robert Koch tarafından 1882 yılında tanımlanmıştır [6]. MTBK, TB'a neden olan bir grup mikobakteriye verilen bir isimdir. Bu grup içerisinde insanda tipik patojen olan *M. tuberculosis* ve *M. Africanum* cinsleridir. İnsanda en yaygın ve tehlikeli olan cins ise *M. Tuberculosis*'dur [3].

Mycobacterium cinsi, *Eubacteria* üst aleminin, *Firmicutes* bölümünün, *Actinomyces* sınıfının, *Mycobacteria* takımından, *Mycobacteriaceae* ailesine dahil olup bu ailedeki tek cinstir [30].

Farklı biyolojik özellikleri bulunan *M. Tuberculosis* basili 1 – 10 µm uzunluğunda, 0,2 - 0,6 eninde, hareketsiz, spor oluşturmayan, hafif kıvrak veya düz basillerdir (Resim 2.1). Aerob özellik gösteren *M. Tuberculosis* oksijenin fazla olduğu yerlerde tutunur ve genellikle memeli solunum sistemi olan akciğere enfekte olur [31].



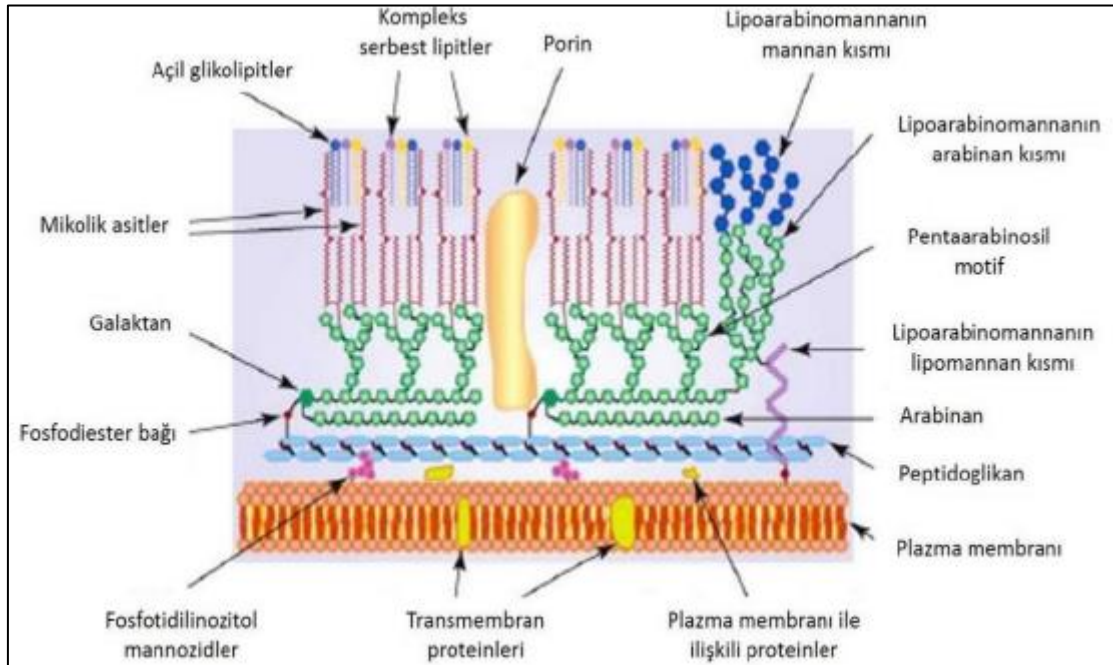
Resim 2.1. *Mycobacterium Tuberculosis* basili

M. Tuberculosis basillerinin üreme hızları ortama göre farklılık göstermektedir. Hızlı üreyebildikleri ortamlarda süre 7 gün iken yavaş üreyebildikleri ortamlarda süre 3 ile 8 hafta arasında değişmektedir [23, 24]. Basilleri en uygun üreme koşulları, pH = 6,5 - 6,8, % 5 - 10 CO₂ oranında ve 37 °C'dur. Aynı zamanda bu basiller, +4 °C'da haftalarca -70 °C'da aylarca hayatta kalabilmektedirler [24].

2.1.3. Mikobakterilerde hücre duvar yapısı

Mikobakterilerde hücre duvar yapısı diğer bakterilere göre daha karmaşıktır. Duvar yapısı temel olarak üç ana bölümden oluşmaktadır. Bunlar; hücre zarının üzerinde sırasıyla peptidoglikan, arabinogalakton, mannoz kaplı lipoarabinomannan tabakalarıdır. Hücre duvarlarının lipid oranı yüksek mumsu bir kaplamasının olması hücreyi asit, alkali, alkol ve kuru ortamlara karşı daha dayanıklı hale getirmektedir [32].

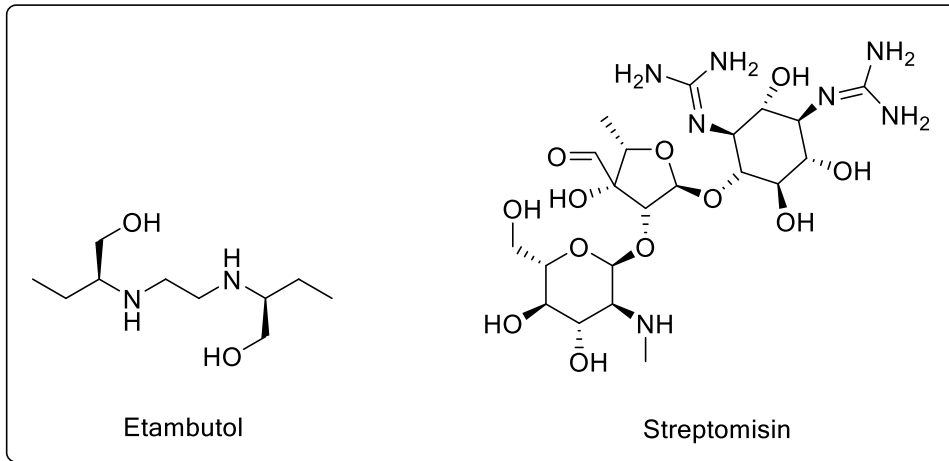
Hücre duvarlarının kompleks yapılarına bakıldığında en iç kısımda diğer bakterilerde de bulunan plazma membranları yer almaktadır. Orta tabakada fosfotidilinozitolün glikozil türevi, mikonik asitler, peptidoglikan, açıl trehalozlar, arabinogalakton ve oligosakkarit içeren lipidler bulunurken hücre duvarının en dış kısmında bakteriye şeklini veren, sertlik ve bütünlük kazandıran peptidoglikolipitler bulunmaktadır [32-33]. Bununla birlikte hücre duvarının yüksek oranda lipid içermesinden dolayı klasik bakteriyolojik boyalardan ve gram boyama özellikleri yoktur. Bu hücre duvarları genellikle Ziehl–Neelsen veya Kinyoun boyama yöntemleri ile boyanmaktadır [33, 34].



Resim 2.2. Mikobakterilerde hücre duvar yapısı

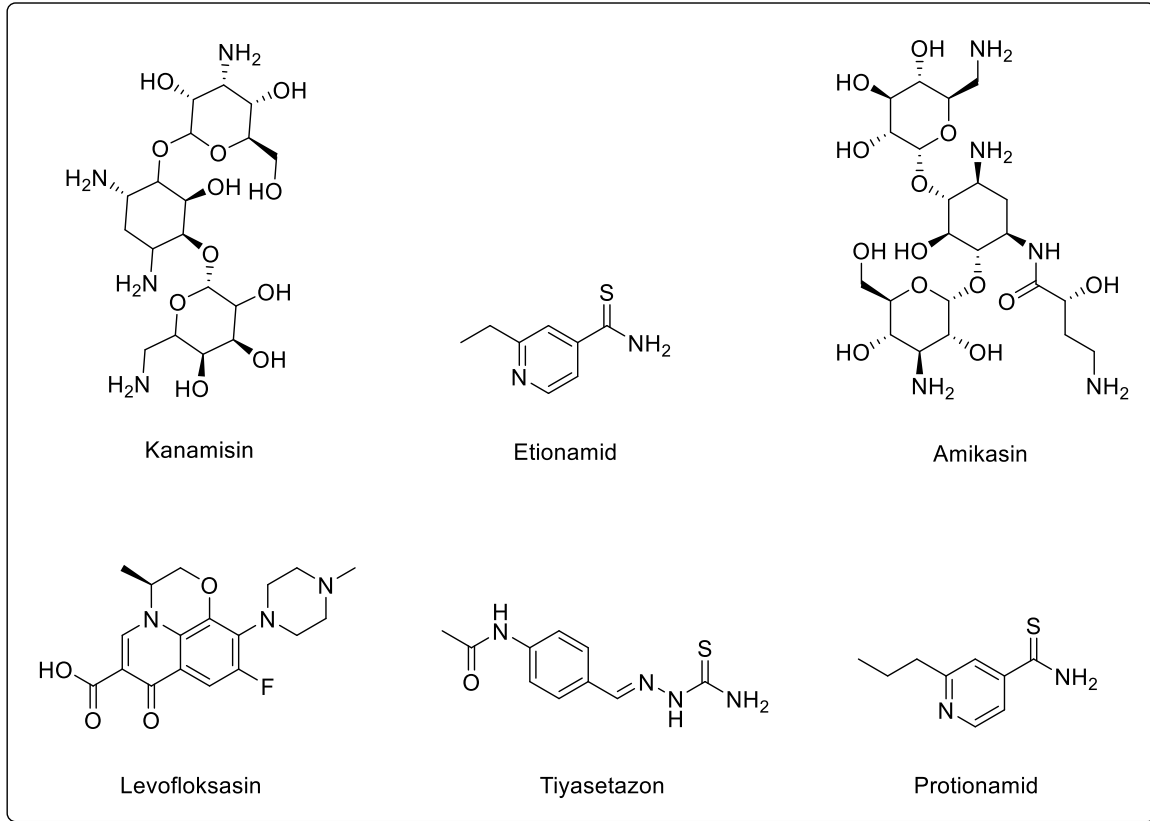
2.1.4. Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçlar

TB tedavisinde kullanılan ilaçlar; kabul edilebilir toksisite içeren ve en etkili olan birincil kuşak (primer, major) ile genellikle birincil kuşak ilaçlara direnç gelişimi veya hastaların bu ilaçları tolere edemedikleri durumlarda kullanılan ikincil kuşak (sekonder, minör) olmak üzere iki grupta sınıflandırılırlar. TB hastalarının büyük bir çoğunluğu birincil kuşak ilaçlar ile tedavi edilmektedir. Birincil kuşak ilaçlar arasında başta izoniazid (INH) olmak üzere, rifampisin (RIF), streptomisin (SM), etambutol (ETB) ve piraziamid (PZA] yer almaktadır [35-36]. TB tedavisinde kullanılan birincil kuşak ilaçların bazılarının (INH, RIF ve PZA) yapıları yukarıda (Şekil 2.2) ve diğer iki tanesinin (ETB ve SM) yapıları Şekil 2.3'te verilmiştir.



Şekil 2.3. Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan bazı birincil kuşak ilaçlar

TB tedavisinde kullanılan ikincil kuşak ilaçlar ise; genel olarak daha maliyetli, daha az etkili ve toksitesi yüksek ilaçlardır. İkincil kuşak ilaçlar arasında etionamid (ETO), protionamid (PTO), tiyasetazon (THZ), para aminosalisilik asit (PAS), kapreomisin (CAP), amikasin (AMK), kanamisin (KAN), sikloserin, florokinolon (FQ) türevleri ofloksasin (OFX), moksifloksasin (MFX), levofloksasin (LFX), gatifloksasin (GFX) ilaçları yer almaktadır [35-36]. Şekil 2.4'te TB tedavisinde kullanılan ikincil kuşak ilaçların bazılarının (PTO, ETO, AMK, LFX, KAN ve THZ) yapıları verilmiştir.



Şekil 2.4. Tüberküloz hastalığının tedavisinde kullanılan bazı ikincil kuşak ilaçlar

Günümüzde TB hastalığı tedavi edilebilir olmasına rağmen, karmaşık ve uzun süreli ilaç tedavileri, ilaca dirençli TB suşlarının ortaya çıkması ve son yıllarda ortaya çıkan HIV, AIDS gibi bağışıklık sistemini çökerten etkenlerden dolayı TB'a bağlı ölümler devam etmektedir [37,38].

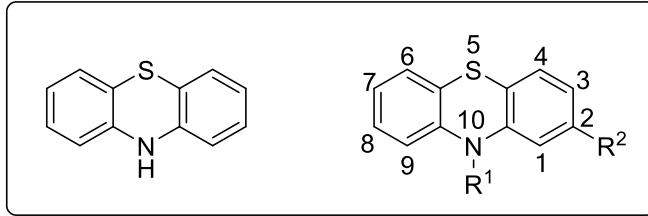
Mevcut TB ilaçlarının gösterdikleri yan etkilerinden kaynaklı hastalarda farklı sıkıntıların ortaya çıkması ve TB basiline gizli formları üzerine etkili olmaması gibi sınırlamalar da ölümlerin devam etmesindeki en önemli etkenler arasındadır [37]. Tedavi sürecinde kullanılan ikincil kuşak ilaçların, toksik özelliğinin fazla olması tedavinin daha uzun sürmesine neden olmaktadır. Bu yüzden TB hastaları için yeni ilaç ve tedavi yöntemleri araştırılmaya devam etmektedir [39].

Bu amaçla araştırmacılar direnç gelişimi, mevcut ilaçlardan farklı yapıdaki yeni moleküllerin geliştirilmesi yönünde birçok heterosiklik yapıya sahip moleküller tasarlamaktadır [35, 36]. Tasarlanan yeni moleküllerin ileriki dönemlerde kullanılabilecek TB ilaçlarının geliştirilmesinde önemli rol oynayabileceği düşüncesindedirler [39]. Yapılan

araştırmalar sonucu fenotiyazin ve tetrazol halkaları, son dönemlerde bu amaçla üzerinde çalışmalar yapılan heterosiklik halkalar arasındadır.

2.2. Fenotiyazin

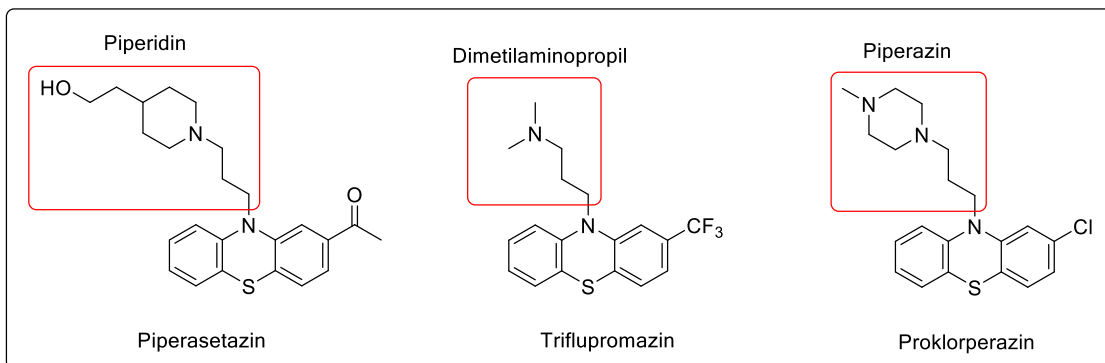
$S(C_6H_4)_2NH$ kimyasal çekirdeğe sahip, sarı renkli trisiklik bir bileşik olan fenotiyazin, dibenzotiyazin olarak da bilinir. Fenotiyazin türevi ilaçlar ise genellikle 2 ve 10 konumunda süstitüent içeren üç halkalı aromatik bileşikler olarak bilinirler (Şekil 2.5) [8-41]. Toz halindeki bu bileşik ve türevleri ışık ve oksijene karşı duyarlıdırlar ve çoğu organik çözücülerde kolaylıkla çözünebilirler [8].



Şekil 2.5. Fenotiyazinin ve fenotiyazin türevlerinin kimyasal yapısı

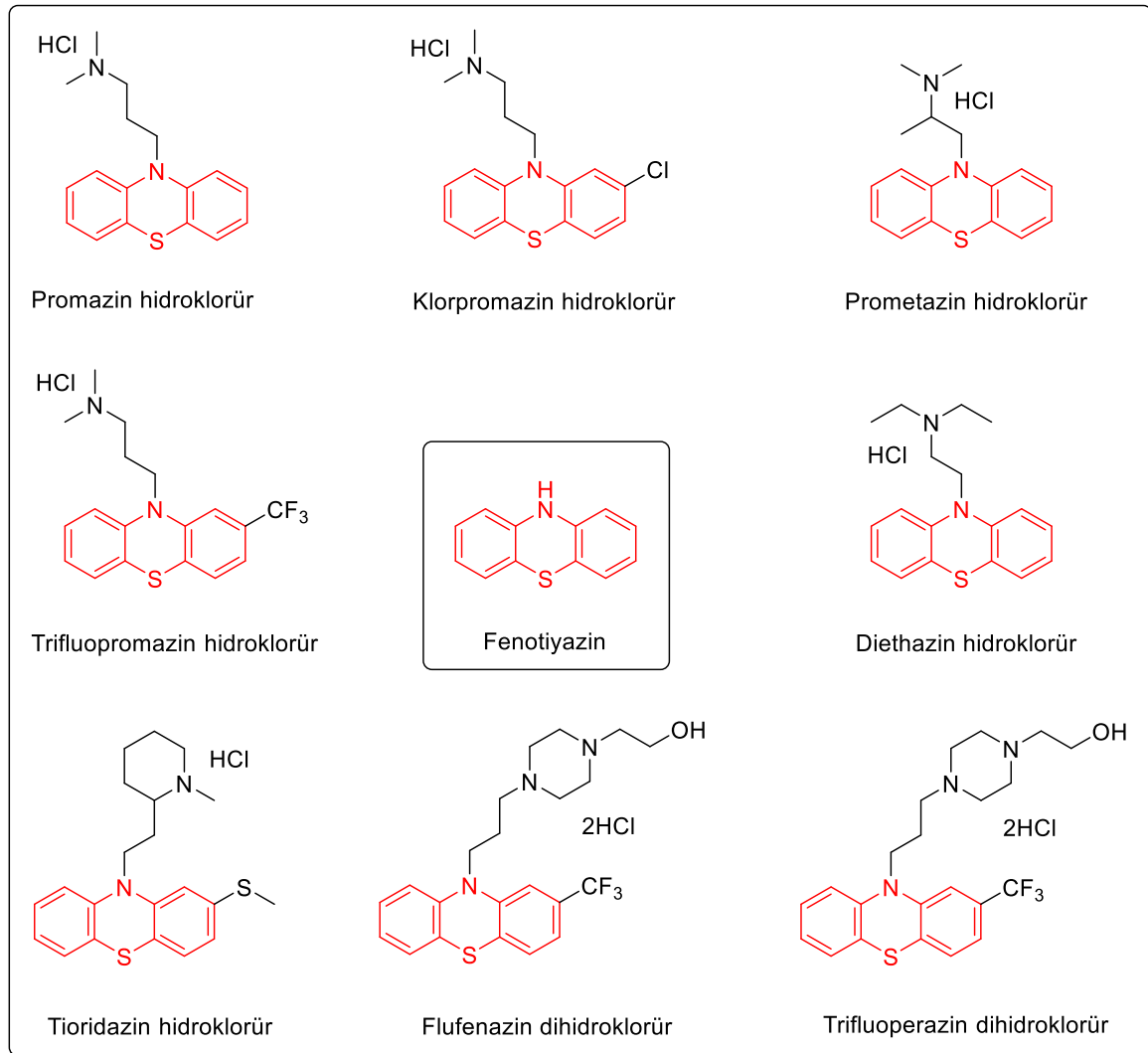
Berntesen tarafından 1883'te, ilk fenotiyazin bileşiğinin (10*H*-dibenzo-1,4-tiyazin) sentezlenmesinden günümüze kadar 5000'den fazla fenotiyazin türevi elde edilmiştir [40].

Fenotiyazin yapıli bileşikler, azota bağı yan zincirdeki farklılıklara göre üç ana alt gruba ayrılmaktadır: Asiklik grup taşıyan alifatik bileşikler (dimetilaminopropil), piperidin-türevi grup taşıyan piperidinler ve piperazin-türevi yan zincir taşıyan piperazinler Şekil 2.6'da verilmiştir [41].



Şekil 2.6. Bazı fenotiyazin türevlerinin kimyasal yapıları

Fenotiyazin halkası içeren bileşikler çeşitli biyolojik ve kimyasal özelliklere sahip oldukları için veterinerlik, eczacılık ve biyotıp alanlarında yaygın olarak kullanılmaktadır [40, 42]. Fenotiyazin türevlerinin sentezlendikten sonraki ilk tıbbi kullanımı, sıtma tedavisi için olmuştur. Başlangıçta fenotiyazin türevi ilaçlar antihelmintik özellikleri nedeniyle tedaviye girmiş olup, daha sonra üstün terapötik özellikleri ile fenotiyazinler araştırmacıların dikkatini çekmeyi başarmıştır [41-44]. Aynı zamanda bu ilaçların nöroleptik etkilerinin araştırılması sırasında çok sayıda fenotiyazin türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiştir. 1952 yılından sonra da bu bileşik ve türevlerinin psikofarmasötik etkilerinden yararlanılmaya başlanılmış ve günümüzde de en eski ve en fazla kullanılan antipsikotikler arasında yer almaktadırlar. Fenotiyazin türevleri, yaklaşık 60 yıldır klinik çalışmalarda psikoz tedavisinde etkili bir antipsikotik olarak da kullanılmaktadır [41,46,58].



Şekil 2.7. Bazı fenotiyazin ilaçları ve türevlerinin yapıları [58]

Fenotiyazin kimyasına olan ilgi Charpentier'in yaptığı trankilizan ve klorpromazin buluşu ile birlikte artmıştır. Ardından Herbst ve Schenker tarafından yürütülen bir diğer araştırmada fenotiyazin türevlerinin farklı özellikleri irdelenmiştir [47]. Bununla birlikte çok sayıda derlemede bu bileşiklerin farklı biyo-aktivitelerine de değinilmiştir [48]. Yapılan çalışmalar sonucunda fenotiyazin çekirdeği bulunduran bileşiklerin, antienflamatuvar, antimalaryal, antimikrobiyal, antikanser, antihistaminik, antiviral, anestezik, antiparkinson, antitümör, antibakteriyel ve antitüberküloz etkiye sahip oldukları bildirilmiştir [41,43,49,50].

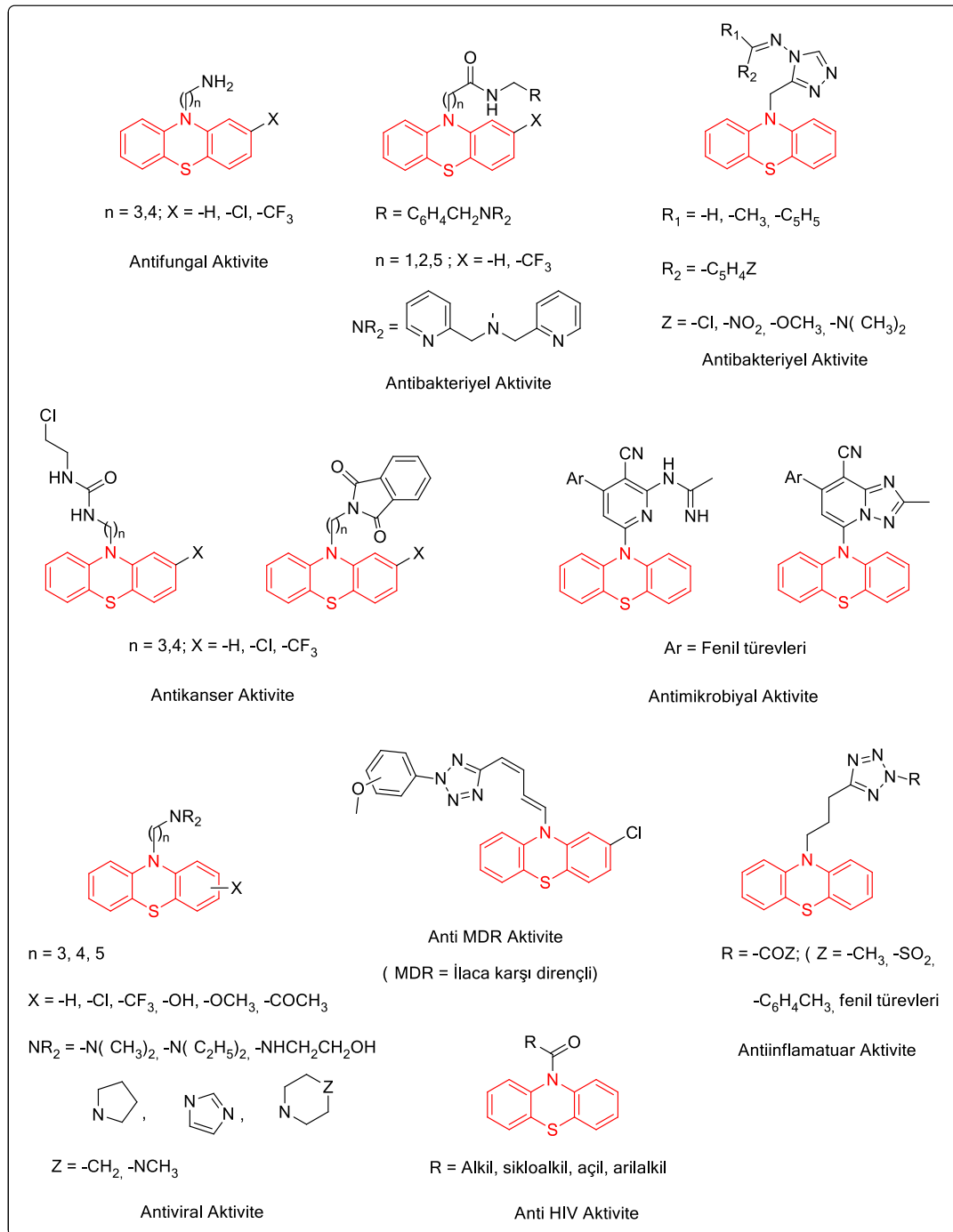
Fenotiyazin ve türevlerinin, merkezi sinir sistemi üzerinde gösterdikleri antiemetik ve sedatif etki ile iskelet kasları ve endokrin sistemini etkiledikleri bilinmektedir. Söz edilen sedatif etki, bu türevlerin yan zincirindeki (10. pozisyonundaki (R_1)) hidrojen(H) atomunun *N*-propilamin ile yer değiştirmesi sonucunda daha da artmaktadır. Ek olarak, yer değiştirme ile birlikte bu türevlerin analjezik etkilerinin arttığı gözlemlenmiştir [51]. Bu türevler arasında en çok bilinenler ise, klorpromazin hidroklorür, promazin hidroklorür ve trifluopromazin hidroklorür bileşikleridir ve kimyasal yapıları Şekil 2.7'de verilmiştir.

Bazı fenotiyazin türevleri ise neoplastik (hücrenin normal formundan tümör hücresine dönüşmesi) ve genotoksik (hücrelerin genetik materyallerin de ortaya çıkan toksik bir etki) olarak zarar görmüş hücreler üzerinde çoğalma önleyici etki göstermektedir. Fenotiyazinlerin bu özellikleri, kanser tedavisinde destekleyici olarak kullanılmalarına büyük katkı sağlamaktadır [41,52].

Nöronal hücre kültürü ve farklı nörodejeneratif hastalık modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda ise, fenotiyazin halkasındaki azot atomuna bağlı yan zincir taşımayan bileşiklerin, düşük dozlarda uygulandıklarında bile antioksidatif ve nöroprotektif etkiler gösterdiği görülmektedir (52,53). Bu durum, hücre içinde fenotiyazinlerin azot atomu üzerindeki hidrojeni uzaklaştırarak radikalleşmesi sonucunda yüksek antioksidan özelliği göstermesi ile açıklanmaktadır. Bu çalışma, fenotiyazin yapılı bileşiklerin, Alzheimer hastalığının (AH) tedavisinde de kullanılabileceğini göstermektedir (42,52).

Son yıllarda yapılan araştırmalarda, ilaca karşı duyarlı ve dirençli TB bakterilerine karşı prometazin, klorpromazin (CPZ), trifluoperazin ve tiyoridazin (TZ) gibi ticari olarak kullanımı yaygın olan bazı fenotiyazin türevlerinin *in vitro* ve *in vivo* aktivite gösterdiği

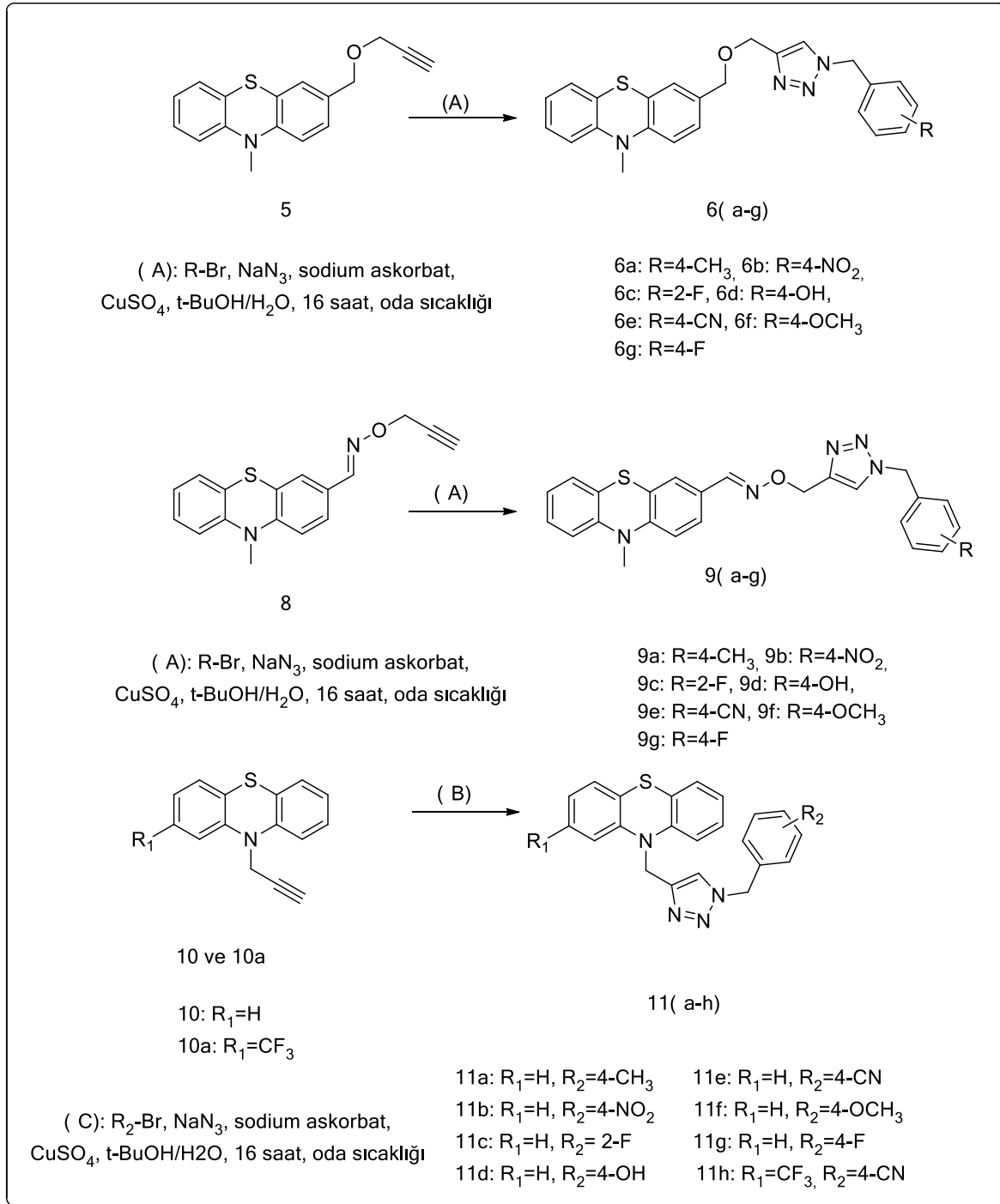
rapor edilmiştir [54]. Fenotiyazin türevlerinin *M. Tuberculosis* ve diğer bakterilerin hücre duvarı sentezini inhibe ederek çok iyi bir antibakteriyel, antimikobakteriyel, antikanser, antimikrobiyal, antiviral anti-HIV, anti-MDR antiinflamatuvar ve antifungal aktivite gösterdiği ve antitüberküloz etkinliği açısından ise çok umut verici olduğu bildirilmiştir [54,55]. Ayrıca, fenotiyazin halkası içeren birçok biyolojik aktif molekül mevcut olup, bunlardan bazıları Şekil 2.8’de verilmiştir.



Şekil 2.8. Bazı fenotiyazin halkası içeren biyolojik aktif moleküller ve yapıları [55]

Ek olarak, temel halde molekül içi yük transferi (ICT), uyarılmış hal elektron transferi (PET) özelliklerinden dolayı fenotiyazin ve türevlerinin organik ışık yayan diyotlar (OLED), asit-baz boyalar ve pigmentler, yarı iletkenler, kimyasal sensörler ve yakın IR boyalar olarak da kullanım alanları mevcuttur [56]. Fenotiyazin türevlerinin organik güneş pilleri (DSCs), kendini yenileyen tek tabaka kaplamalar gibi çeşitli uygulamalar içinde redoks aktif kromoforlar ve fotopolimerizasyonlar için duyarlaştırıcı olarak kullanılmaları da son yıllarda yaygın olarak araştırılmaktadır [57].

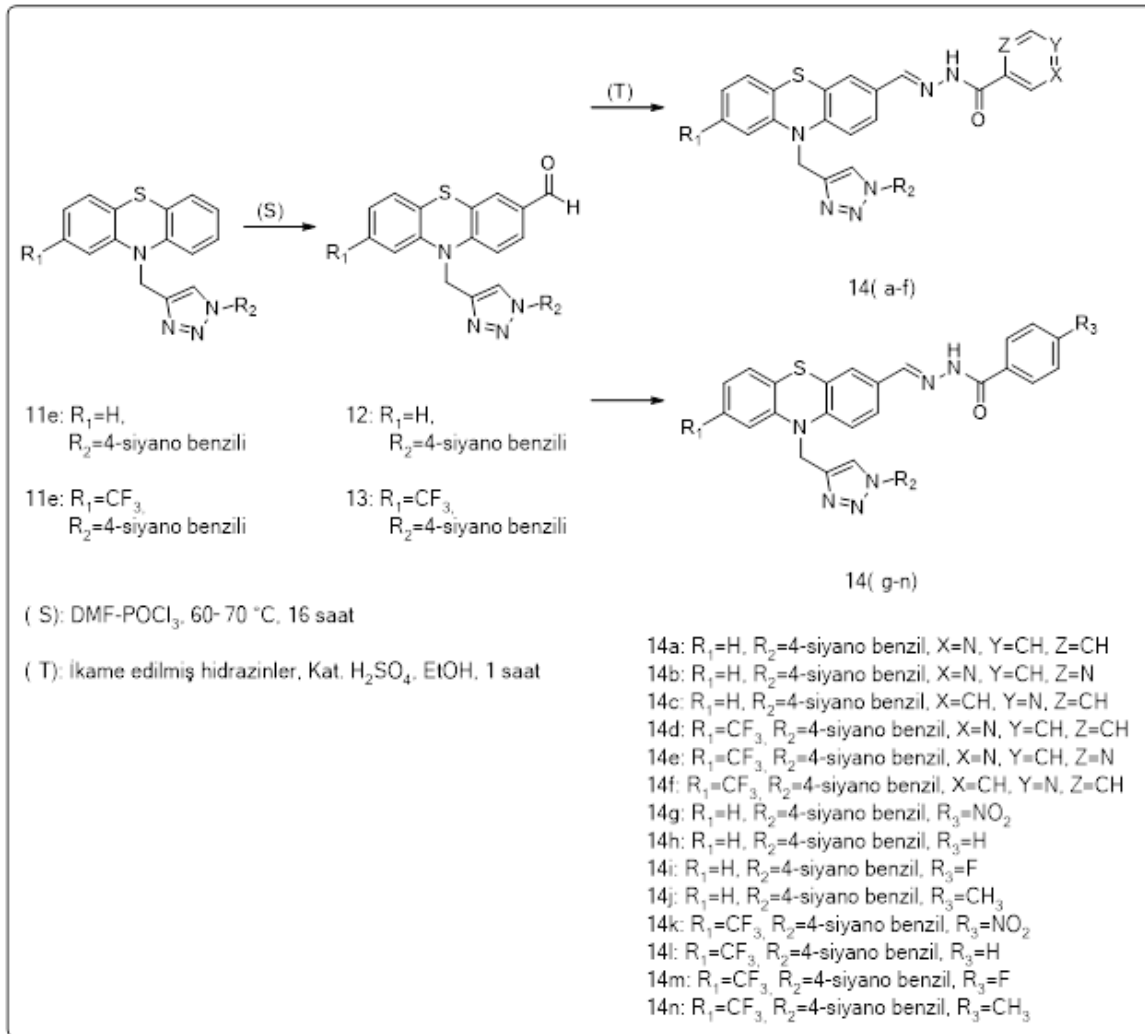
Rajkumar Reddyrajula ve arkadaşları 2019 yılında uygun azür ve alkin türevlerini kullanarak bir dizi 1,2,3-triazol halkası içeren yeni fenotiyazin bileşiklerini Huisgen'in 1,3-dipolar siklo katılma reaksiyonu ile sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin *M. Tuberculosis* H37Rv (ATCC 27294) suşuna karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktivite etkilerini "Mikro Plaka Alamar Blue Testi (Microplate Alamer Blue Assay (MABA))" yöntemi kullanarak incelemişlerdir. Referans ilaç olarak piraziamid (PZA), siprofloksasin ve streptomisin (SM) kullanmışlardır. Başlangıçta, 1,2,3-triazol bölgesinin yapı aktivite ilişkisi (SAR) değerlerinin araştırması için çeşitli eterik yapıları fenotiyazin-1,2,3-triazol bileşiklerini (6(a-g)) sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler arasında 6c ve 6g bileşiklerinin flor veya 6e bileşiğindeki siyano gibi lipofilik grupların bulunması (Minumum İnhibitör Konsantrasyonu) MİK: 12,5 µg/mL ile *M. Tuberculosis* H37Rv suşuna karşı inhibisyon aktivitesini artırıcı bir etki yaparken, eter bağlayıcı kısmının oksim bağlayıcı ile değiştirilmesi ile sentezlenen 9(a-g) bileşiklerinin aktivitesinde belirgin bir artışa yol açmamıştır. Hatta oksim birleştiricinin eklenmesi ile bileşik 9c ve 9g'de aktivitenin daha azaldığı (MİK: 25µg/mL) gözlemlenmiştir. Sentezlenen bu hibrit bileşiklerin SAR değerlerini daha fazla araştırmak için fenotiyazin halkasının azot atomuna bağlı başka bir molekül grubunu (11(a-h)) tasarlayıp sentezlemişlerdir. Bu bileşiklerin SAR değerlerine baktığımızda eter ve oksim analogları 6(a-g) ve 9(a-g) bileşiklerine kıyasla daha üstün aktivite sergilediği görülmüştür. Dikkat çekici bir şekilde 14g bileşiği MİK: 3,12 µg/mL ile orta dereceli aktivite sergilemiş, 11b, 11c, 11e ve 11g bileşikleri ise, MİK: 1,6 µg/mL ile güçlü bir antitüberküloz aktivite sergilemişlerdir.



Şekil 2.9. Rajkumar Reddyrajula ve arkadaşlarının sentezledikleri fenotiyazin halkası içeren bileşikler ve bu bileşiklerin sentez yöntemi

Son olarak da 14(a-n) bileşiklerini elde etmek için farklı hidrazin türevlerini (TB için standart ilaç olan isoniazid (İNH) dahil) en güçlü moleküller ile hibritize etmişlerdir. Sentezledikleri bu bileşiklerin aktivitelerinde şarşıtııcı bir şekilde hiçbir değışiklik olmamıştır. Sentezlenen tüm bileşikler (MİK: 1,6 µg/mL) aktivitelerini korumuşlardır. Yapılan bu çalışmanın sonucunda 36 tane yeni bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bu yeni

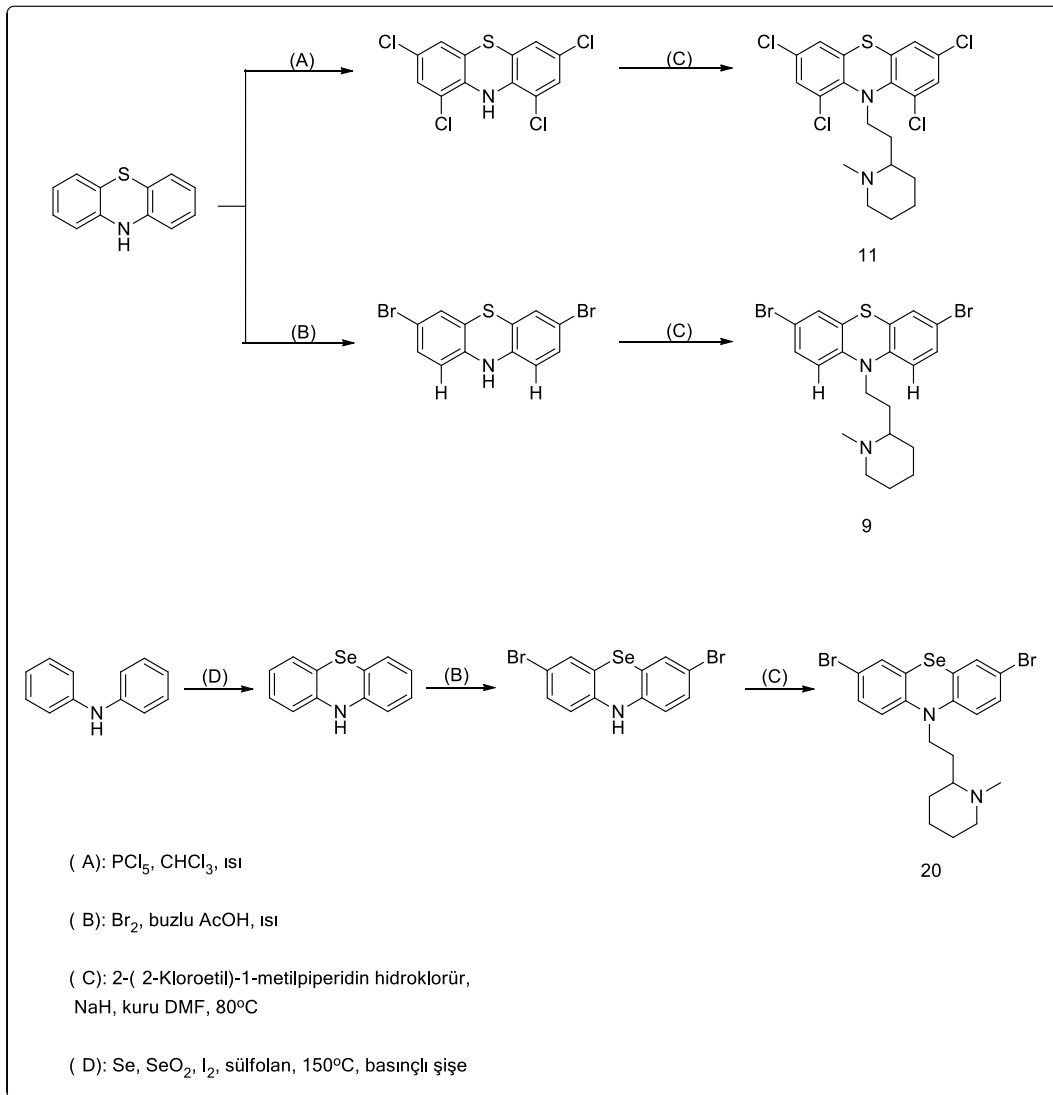
bileşiklerin 19 tanesi *M. Tuberculosis* H37Rv suşlarına karşı standart birincil kuşak TB ilacı olan PZA ve SM (MİK: 3,125 µg/mL) göre iki kat, ikincil kuşak TB ilaçları olan siprofloksasine göre 4 kattan daha fazla inhibisyon aktivitesi gösterdiği bildirilmiştir [59].



Şekil 2.10. Rajkumar Reddyrajula ve arkadaşlarının sentezledikleri fenotiyazin halkası içeren bileşikler ve bu bileşiklerin sentez yöntemi

Maria G. Nizi ve arkadaşları 2020 yılında yaptıkları bir çalışmada, fenotiyazinlerin ana iskeletinde farklı halojen atomlar içeren bir dizi yeni fenotiyazin bileşiği sentezlemişlerdir. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, fenotiyazin halkasında bulunan kükürt atomunu selenyum ile yer değiştirerek dibromofenoselenazin (20) bileşiğinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Sentezlenen diğer poli-halojenli fenotiyazin bileşikleri arasında dibromo (9) ve tetrakloro (11) bileşikleri ile feoselenazin (20) bileşikler, TB tedavisinde kullanılan terapötik tioridazine (TZ) göre daha iyi bir antitüberküloz aktivite

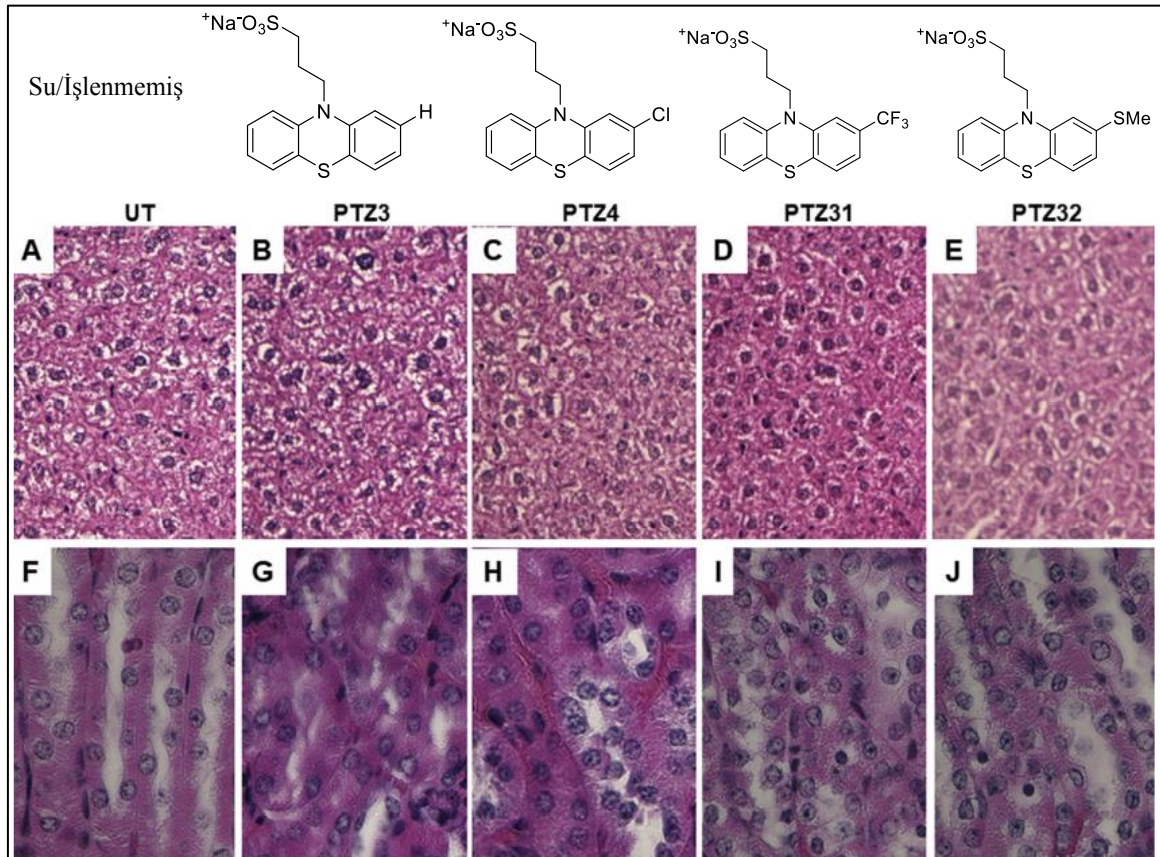
sergilemişlerdir. Ayrıca, mevcut TB ilaçlarına oranla bu bileşikler, bakterisidal etkileri ile birlikte enfeksiyon reaktivasyonunu önleme potansiyeline sahip olup, uzun tedavi süresini kısalttıkları, rifampisin (RİF) ve bedakuilin (BDK) ile birlikte uygulandıklarında ise metabolik yönden kararlı oldukları sadece yüksek konsantrasyonlarda hepatotoksisite etki gösterdikleri gözlemlenmiştir. Poli-halojenli fenotiyazin bileşikleri, hem oksijen tüketimini hem de NADH (nikotinamid adenin dinükleotit) oksidasyonunu inhibe ederek, mikobakterilerin büyümelerinde ve hayatta kalmalarındaki iki temel enerji süreçlerini olumsuz yönde etkilemektedir. Araştırmacılar bu bileşiklerin antitüberküloz aktivite göstermelerindeki asıl etkenin tip II NADH dehidrogenaz (NDH-2) inhibiyonu ile ilişkili olabileceğini düşünmüşlerdir. Sonuç olarak, bu çalışmada ilk kez poli-halojenli fenotiyazinlerin, antitüberküloz aktiviteleri korunmaya çalışılırken, alternatif teröpatik uygulamalar için kullanılan somut fenotiyazin bileşiklerine göre daha az bilişsel yan etkiye yol açtığı görülmüştür [60].



Şekil 2.11. Maria Nizi ve arkadaşlarının sentezledikleri fenotiyazin halkası içeren bileşikler ve bu bileşiklerin sentez yöntemi

Kloropromazin ve tiyoridazin gibi fenotiyazin kaynaklı antipsikotik ilaçlar aynı zamanda ilaca duyarlı ve ilaca dirençli *Mycobacterium tuberculosis* suşlarına karşı da etkilidir, ancak bu ilaçlar klinik olarak belirlenen dozlarda istenmeyen yan etkiler göstermektedir. Salie ve arkadaşları 2019 yılında yaptıkları çalışmada, dört yeni fenotiyazin türevi sentezlemişlerdir ve bu bileşiklerin antimikobakteriyel aktivitelerinin korunduğunu rapor etmişlerdir. Yapılan çalışmada, bu yeni nöroleptik olmayan fenotiyazinlerin (PTZ3, PTZ4, PTZ31 ve PTZ32) farmakolojik ve toksisite çalışmaları; metabolik stabilitesi, kinetik çözünürlüğü ve *in vitro* potansiyel sitotoksik etkileri açısından değerlendirilmiştir. Sentezlenen bu ilaç adaylarının güvenli kullanımını daha da desteklemek için, *in vivo* farmakolojik ve toksisite profilleri C57BL/6 farelerinde tek veya tekrarlanan oral gavaj

(enjeksiyon) yoluyla da incelenmiştir. Akut toksisite çalışmalarında (bir veya 24 saat içinde alınan birden fazla dozun oluşturduğu toksisite), dört modifiye fenotiyazin bileşiğinin fareler üzerinde güvenli olduğu ve günlük olarak tedavi edildiğinde de (2 hafta boyunca 100 mg / kg PTZ 3 ve PTZ 4), farelerde toksisite belirtisinin görülmediği bildirilmiştir. Alternatif olarak, PTZ32'ye maruz bırakılan farelerin artan ürik asit ve alkalın fosfataz serum konsantrasyonları ile %45'lik bir kısmı hayatta kalmayı başarırken PTZ31 tedavisine geçildiğinde biyokimyasal veya histolojik analizde hiçbir toksisite etki olmaksızın %20 ölümle sonuçlandığı rapor edilmiştir. Sonuçta, yeni fenotiyazin türevlerinin (PTZ3, PTZ4, PTZ31 ve PTZ32) sentezlendiği ve sentezlenen bileşiklerin nöroleptik etki göstermediği ancak antimikobakteriyel etkileri incelendiğinde farmakolojik ve toksisite etki gösterdiği ve bu bileşiklerin aynı zamanda antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları rapor edilmiştir [61].



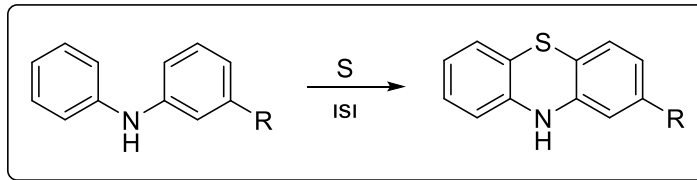
Şekil 2.12. Salie ve arkadaşlarının sentezledikleri fenotiyazin halkası içeren bileşikler ve bu bileşiklerin sub-akut (akut ve kronik arasında) toksisite çalışmasında farelerin histopatolojik incelemeleri

Şekil 2.12’de verilen görselde 14 gün boyunca farelere verilen 100 mg/kg (UT), PTZ3, PTZ4, PTZ31 ve PTZ32 bileşiklerinin kimyasal yapısı verilmiştir. Kontrol ve tedavi edildikten sonra farelerden alınan karaciğer (A-E) ve böbrek hücrelerine ait temsili görüntüleri verilmiştir.

2.2.1. Fenotiyazinlerin sentez yöntemleri

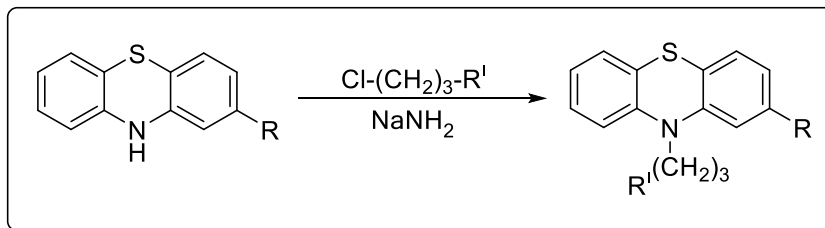
Bernthsen Yöntemi

Bu yönteme göre fenotiyazin bileşiği, ilgili difenilaminin kükürt ile susuz ortamda ısıtılması sonucu elde edilebilir (Şekil 2.13).



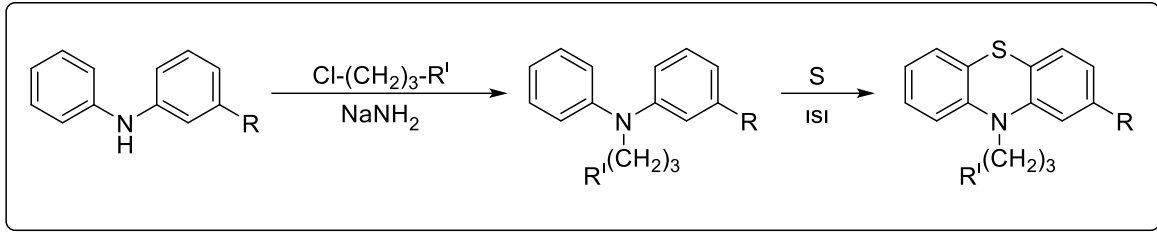
Şekil 2.13. Difenilamin bileşiğinden fenotiyazin eldesi

Bu yapıya 10 numaralı pozisyondan yan zincir (*N*-alkil fenotiyazin) takılması, fenotiyazinlerin alkil halojenürler ile sodyum amit varlığındaki tepkimesinden gerçekleştirilir (Şekil 2.14).



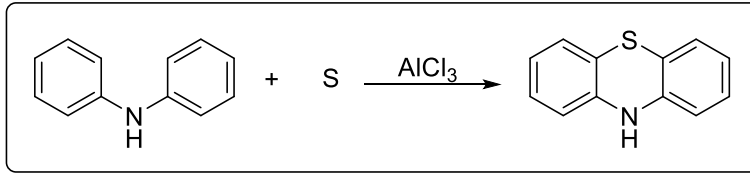
Şekil 2.14. Fenotiyazin bileşiğinden alkil halojenürler ile 10 numaralı pozisyondan yan zincir reaksiyonu

Bu yönteme alternatif olarak, difenilaminin azot atomu üzerinden yan zincir reaksiyonu yapıldıktan sonra da kükürt ile halka kapanması reaksiyonu gerçekleştirilebilir (Şekil 2.15) [62].



Şekil 2.15. Difenilamin bileşiğinden *N*-alkil fenotiyazinlerin sentezi

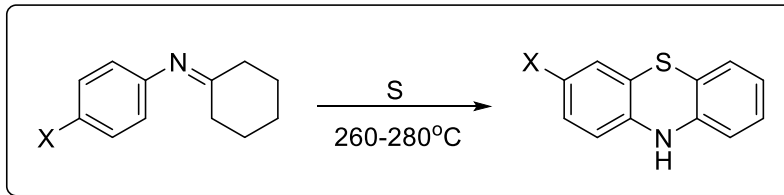
Bir başka sentez yönteminde ise, fenotiyazin, difenilaminin kükürt ile Lewis asidi (AlCl_3) katalizörlüğündeki reaksiyonu sonucu elde edilmektedir (Şekil 2.16) [63].



Şekil 2.16. Difenilamin bileşiğinden Lewis asidi katalizörlüğünde fenotiyazin sentezi

Schiff Bazlarından Sentezi:

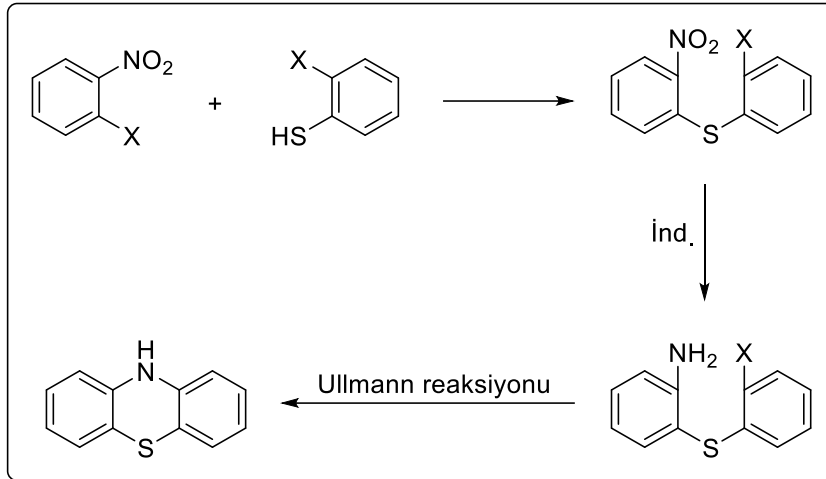
Alok ve arkadaşları tarafında 2012 yılında yapılan bu sentez yöntemi ile kükürt varlığında yüksek sıcaklıkta molekül içi halka kapanması sonucunda 2-halofenotiyazin bileşiği sentezlenmiştir (Şekil 2.17) [64].



Şekil 2.17. Schiff bazlarından 2-halofenotiyazin bileşiklerinin sentezi

Ullmann Yöntemi:

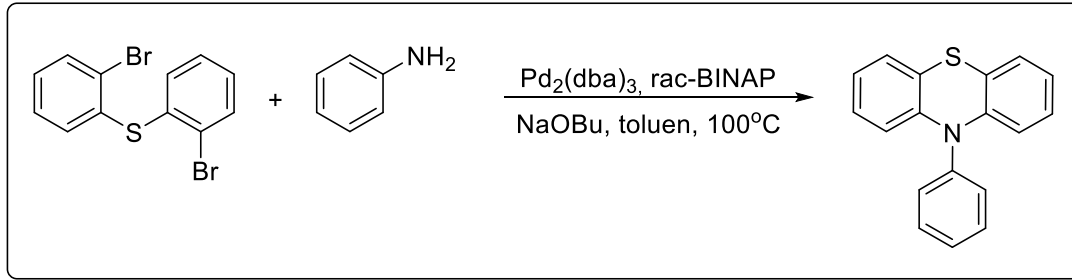
2-Halonitrobenzen bileşiğinin 2-halotiyofenol bileşiği ile reaksiyona sokulması sonucu 2-halo-2-nitrodifenilsülfür bileşiği elde edilmektedir. Ardından elde edilen bileşik indirgeme reaksiyonu ile 2-halo-2'-aminodifenilsülfüre dönüşmektedir. Daha sonra, benzin ara ürünü ile Ullmann reaksiyonu sonucunda fenotiyazin bileşiği elde edilmektedir (Şekil 2.18) [65].



Şekil 2.18. Ullmann yöntem ile fenotiyazin sentezi

10-*H*-Fenilfenotiyazin Sentezi:

10-*H*-Fenilfenotiyazin bileşiği, pladyum katalizörlüğünde 2,2'-dibromofenil sülfür ve anilinin tepkimesinden yüksek verim ile sentezlenmiştir. Bu reaksiyonun ilk basamağı nükleofilik aromatik yer değiştirme tepkimesi ile başlamakta ve ardından molekül içi halka kapanması ile devam ederek hedeflenen bileşik sentezlenmektedir (Şekil 2.19) [63].

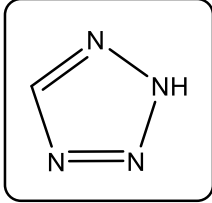


Şekil 2.19. 2,2'-Dibromofenil sülfür ve anilin bileşikleri kullanılarak 10-*H*-fenotiyazin sentezi

2.3. Tetrazoller

Tetrazol, dört azot atomu içeren, 6π elektronlu, aromatik, beşli halka yapısında bir heterosiklik bileşiktir (Şekil 2.20). Oldukça kararlı bir bileşik olan tetrazol halkası düzlemsel bir yapıya sahiptir. Yapısında bulunan üç tersiyer azot atomunun indüktif olarak elektron çekmesinden dolayı, zayıf asidik özellik göstermektedir ($pK_a=4,76$). Bu nedenle ilaç kimyasında çoğunlukla karboksilik asitlerin biyoizosterleri (benzer biyolojik ve

fizikokimyasal özelliğe sahip fonksiyonel gruplar) olarak tercih edilmektedir [66]. Azot bakımından zengin, çok elektronlu, konjuge ve düzlemsel özelliklere sahip olması, onun sadece farmakoloji alanında değil, daha farklı alanlarda da kendine kullanım alanı bulmasına yol açmaktadır.



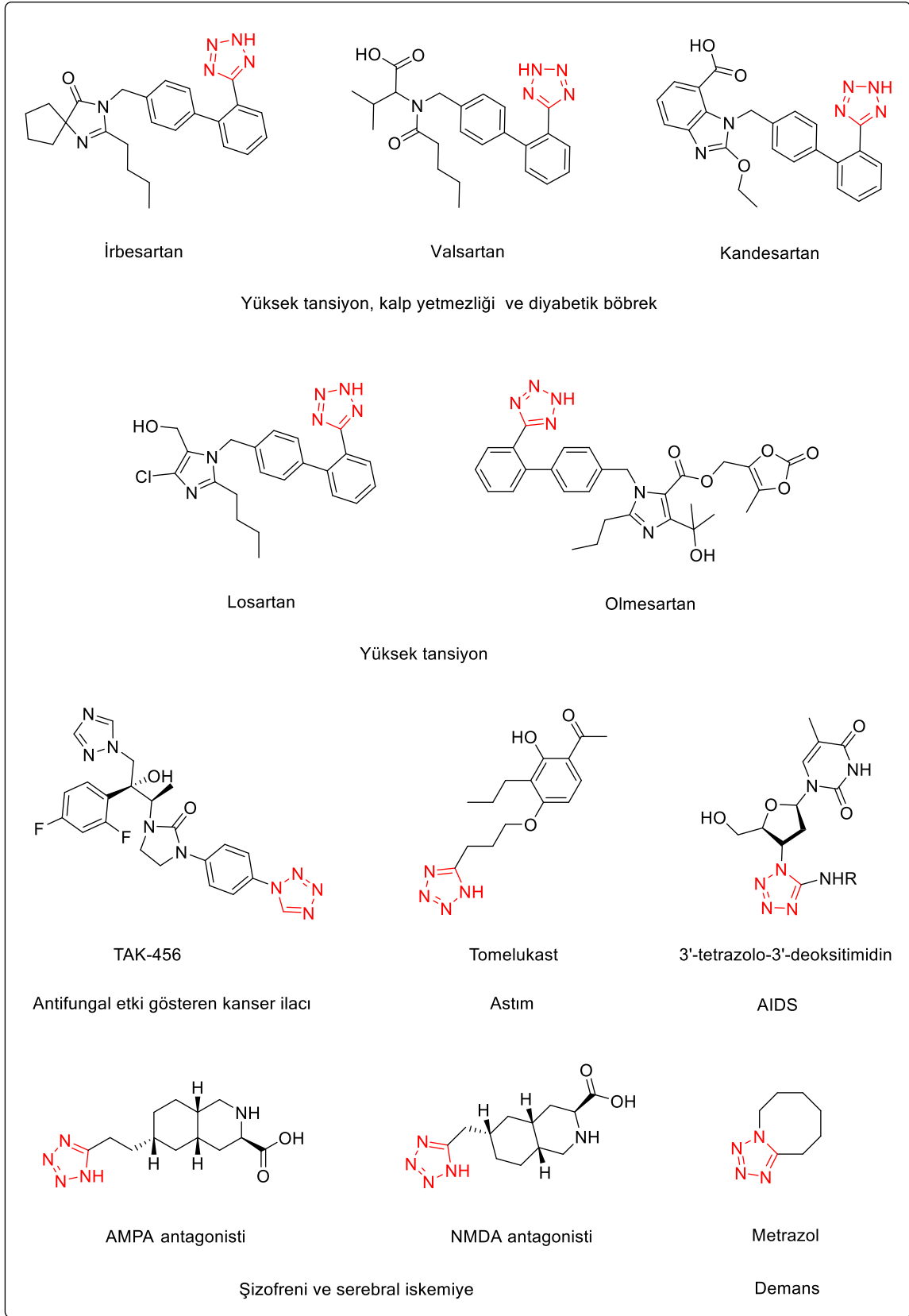
Şekil 2.20. Tetrazol bileşiğinin kimyasal yapısı

Tetrazoller patlayıcı ve yanıcı özelliklerinden dolayı savunma sanayinde de çok sık kullanılmaktadırlar [67]. Yüksek sıcaklıkta toksik olmayan reaksiyon ürünleri ürettiğinden gaz jeneratörlerinde, [68] metallerle kararlı kompleksler oluşturduğu için korozyon inhibitörü olarak [69] ve fotoğrafçılıkta stabilizatör olarak kullanım alanlarına sahiptirler [70]. Tetrazoller, otomobillerin hava yastıklarında bulunurken [71], tarımda pestisitlerin, herbisitlerin, fungusitlerin ve bitki büyüme düzenleyicilerinin yapısında yer almaktadırlar [72-73]. Metal tuzlarının sudaki yüksek çözünürlüğünden dolayı boyar maddelerin sentezlerinde kullanımları son yıllarda daha da yaygınlaşmıştır [74]. Koordinasyon bileşiği yapma kapasitesi olan, kuvvetli elektron çekici özelliğe sahip bu bileşikler, son birkaç yılda TiO₂ için bağlayıcı fonksiyonel grup (ankor) olarak organik güneş pil tasarımında da yer almaya başlamışlardır [75].

Tetrazollerin yapısında azot atomu sayısının fazla olması ve azot atomunun da etkinliğinin yüksek olması, bu bileşikleri ve türevlerini ilaç geliştirme çalışmalarında daha cazip hale getirmektedir. Buna bağlı olarak tetrazol bileşikleri tıbbi ve farmasötik uygulamalarda çok önemli bir rol oynamaktadır [76].

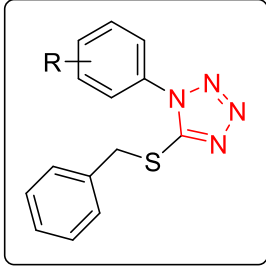
N-süstitüe olmamış tetrazoller (5-süstitüe-1*H*-tetrazoller) son yıllarda ilaç yapımında oldukça sık kullanılmaya başlanmıştır [66]. 5-Süstitüe-1*H*-tetrazol pH=7,4'te karboksilik asit gibi çok iyi bir şekilde iyonize olmaktadır. Ancak, anyonik tetrazol bileşikleri karboksilatlardan daha fazla lipofilik karaktere sahiptirler. Bu nedenle ilaç molekülünün hücre membranından kolay geçişinde tetrazol bileşikleri karboksilik asitlere göre daha

fazla avantaj sağlamaktadır [58]. Öte yandan, tetrazol halkasındaki negatif yükün dağılımı substrat-reseptör etkileşimi açısından da kolaylıklar sağladığı bilinmektedir [77]. Tetrazol halkalarının, karboksilik asitlere kıyasla, metabolik bozunmalara karşı daha fazla direnç gösterdiği de bilinmektedir. Bu özellik tetrazol halkası içeren ilaç moleküllerine daha fazla biyo-yararlanım olanağı sunmaktadır, yani ilaç moleküllerinin daha uzun süre vücutta kalarak, daha fazla etki süresine sahip olmasına olanak sağlamaktadır. Tüm bu özelliklerinden dolayı son yıllarda ilaç tasarımcıları, yapısında karboksilik asit bulunan birçok ilacın tetrazol içeren biyoizosterini sentezlemişlerdir (Şekil 2.21) [78-79].



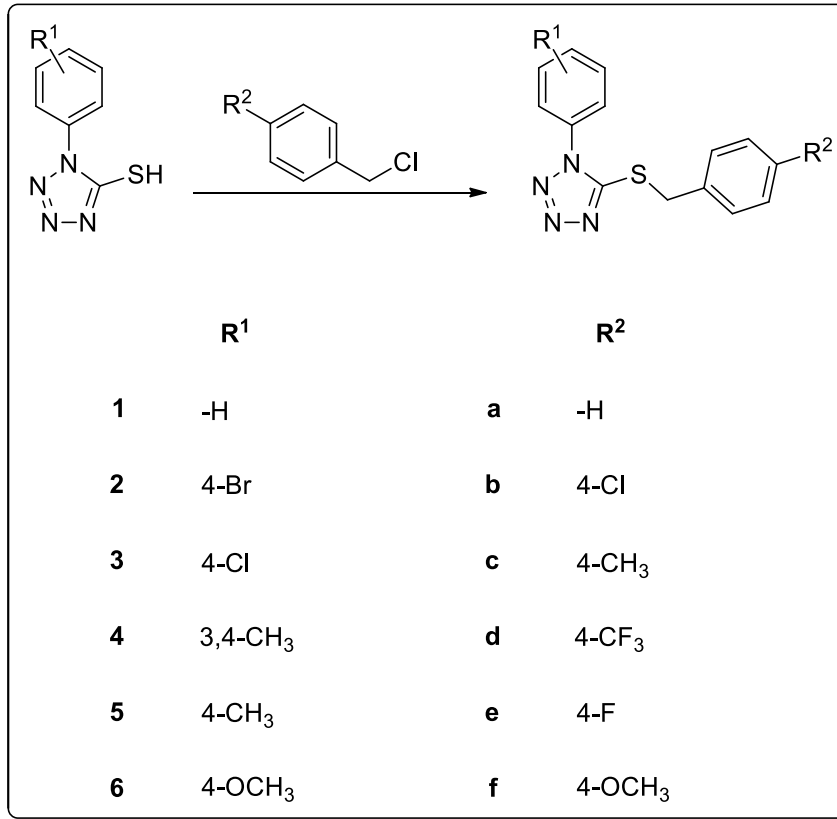
Şekil 2.21. Bazı tetrazol ilaçları ve türevlerinin yapıları [78,79]

Son zamanlarda tetrazol türevlerinin antiviral, antibakteriyel, antifungal, antialerjik, antiülser, antikonvülsan, antienflamatuar, antihipertansif gibi ajanların sentezlerinde de kullanımı artmaktadır. Tetrazol piridinyum tuzlarının halka açılması ile süstitüe olmuş fenotiyazinildien bileşikleri kanser tedavisinde kullanılmaktadır [78-80]. Aril-5-benziltiyotetrazollerin (Şekil 2.22) ise antitüberküloz aktivite gösterdiği belirlenmiştir [81].



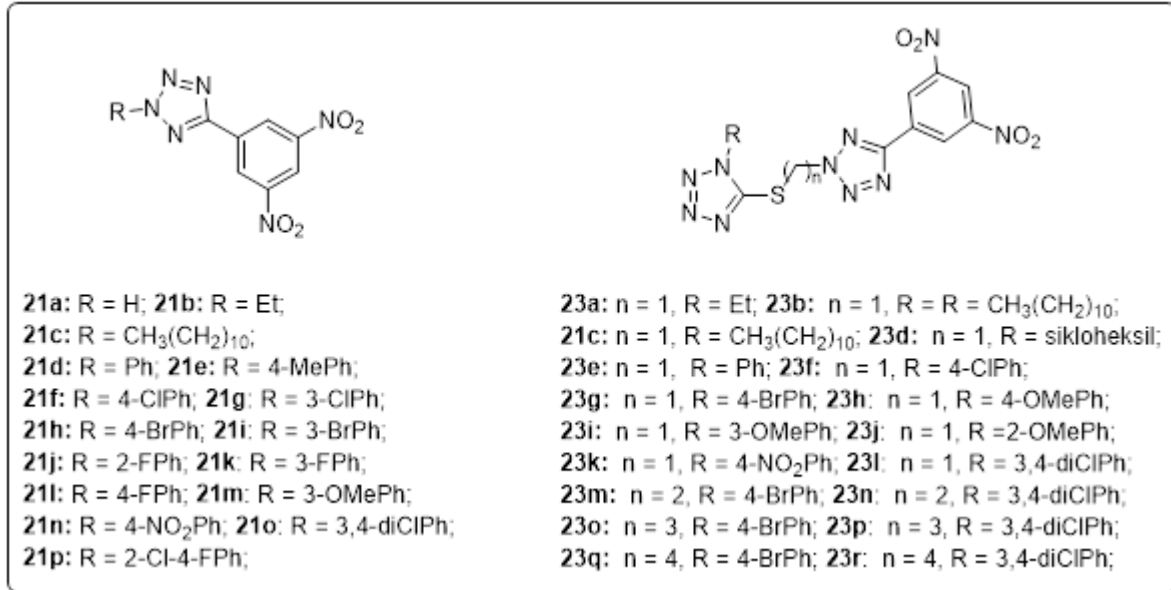
Şekil 2.22. Aril-5-benziltiyotetrazollerin kimyasal yapısı

Jan Adamec ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarda yapı ve aktivite arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Daha öncesinde yapılan çalışmalardaki sonuçları da takip ederek, 5-benzilsülfanil türevlerinin diğer 5-alkilsülfanil türevlerinden daha iyi antimikobakteriyel aktiviteye sahip olduklarını bildirmişlerdir. 2005 yılında fenil halkasının yanı sıra benzil halkası üzerinde farklı süstitüentler bulunduran yeni bir dizi 1-fenil-5-benzilsülfaniltetrazol bileşiği sentezlemişler ve bu bileşikleri *Mycobacterium tuberculosis*'e karşı *in vitro* antimikobakteriyel aktivite açısından değerlendirmişlerdir. Sentezlenen yeni tetrazol türevleri arasında 1a, 3a ve 4a bileşikleri izoniazid ile kıyaslandığında *M. tuberculosis*'e karşı yaklaşık 8 kat daha iyi aktivite gösterdiklerini belirtmişlerdir. Buna bağlı olarak, aktivitenin fenil halkası üzerindeki süstitüentlerin, artan elektron çekici özellikleri ile birlikte daha da arttığını, fakat benzil halkası üzerinde bulunan süstitüentlerin elektron çekici özelliklerinin artması ile daha çok azaldığını bildirmişlerdir [82].



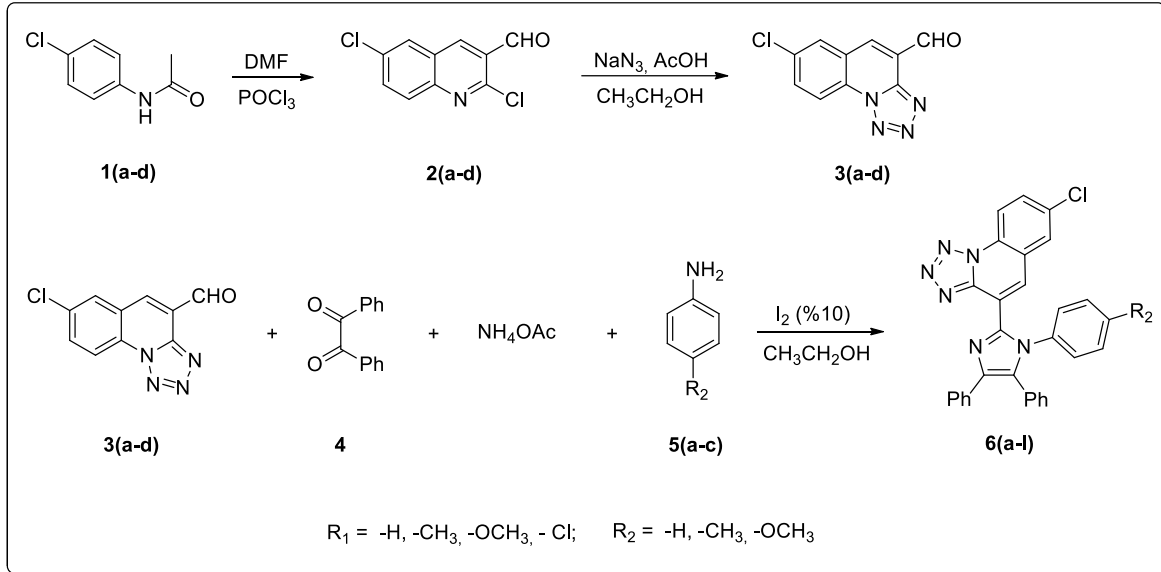
Şekil 2.23. Jan Adamec ve arkadaşları tarafından sentezlenen aril-5-benziltiyotetrazollerin bileşiklerinin sentezi ve yapıları

2019 yılında yapılan bir derlemede, lipofilikliğin, TB tedavisinde kullanılma potansiyeli yüksek olan bileşiklerin, MTB hücrelerinde membran geçirgenliği ile ilgili önemli bir parametre olduğu bildirilmiştir. Basitçe ilaçların lipofilik karakterinin artması, anti-TB aktivitelerini de arttırabilir. Tetrazol halkası, bileşiklerin plazma zarına nüfuz etmesini kolaylaştıran lipofilisiteyi artırma kapasitesine sahiptir, bu nedenle tetrazol türevleri potansiyel anti-TB ajanları olarak görülmektedir. Bu derlemede, hali hazırda ilaç etken maddesi olarak kullanılan bazı tetrazol türevlerinin çeşitli biyolojik ve farmakolojik özellikleri ve yeni ilaç geliştirme çalışmalarında faydalı bir farmakofor grup olma potansiyelleri incelenmiştir. Yapılan çalışmalar sonucunda, mevcut bazı tetrazol türevlerinin *vitro* ve *in vivo* antitüberküloz aktiviteleri, ilaca duyarlı ve ilaca dirençli TB suşlarına karşı umut verici olduğu bildirilmiştir [83,84].



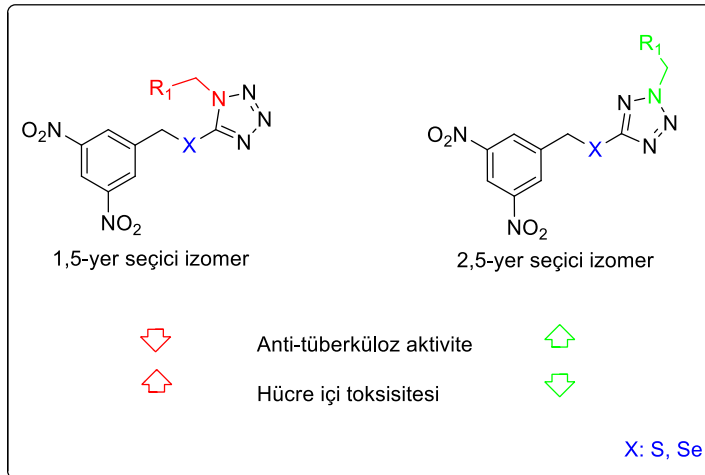
Şekil 2.24. Antitüberküloz aktiviteye sahip mevcut tetrazol türevleri ve yapıları

2012 yılında yapılan bir çalışmada, bir dizi yeni tetrazol halkası içeren imidazol türevleri sentezlenmiş ve sentezlenen tüm türevlerin antimikrobiyal ve antitüberküloz aktiviteleri incelenmiştir. Antimikrobiyal aktivite verilerinin incelenmesinde, sentezlenen 6d, 6g, 6h ve 6l bileşiklerinin, referans ilaçlara kıyasla gram pozitif bakteri *S. pneumonia*'ya karşı çok iyi aktivite gösterdiği gözlemlenmiştir. *Bacillus subtilis*'in inhibe edilmesi durumunda, 6d, 6g, 6h ve 6l bileşiklerinin standart antibiyotiklerle karşılaştırıldığında oldukça güçlü etkiye sahip olduğu görülmüştür. *Salmonella typhi*'ye karşı 6d ve 6l bileşikleri olağanüstü bir inhibitör etki gösterirken, 6d ve 6h bileşikleri standart ilaçlara kıyasla *Escherichia coli*'ye karşı güçlü inhibisyon etkisi sergilemiştir. Antimikrobiyal çalışmalardan elde edilen sonuçlar, aynı zamanda *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv'ye karşıda umut verici olduğunu göstermiştir. Çalışmanın devamında ise, laboratuvar ortamında *M. tuberculosis* H37Rv suşuna karşı yeni sentezlenen tüm bileşiklerin antitüberküloz aktivitesi, Lowenstein-Jensen ortamı (konvansiyonel yöntem) kullanılarak incelenmiş ve antimikrobiyal olarak en yüksek % inhibisyon sergileyen dört bileşiğin MİK değerlerine bakılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin çoğu zayıf aktivite sergilerken, 6h ve 6l bileşikleri *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı çok iyi aktivite sergilediği bildirilmiştir [85].



Şekil 2.25. *M. tuberculosis* H37Rv'ye karşı çok iyi aktivite sergileyen 6h ve 6l bileşiklerinin sentezi ve yapıları

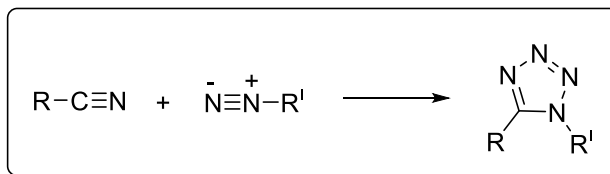
Galina Karabanovich ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1-alkil- ve 2-alkil-5-(alkilsülfanil)-2*H*-tetrazoller ve bunların selenyum biyoizosterlerini içeren bir dizi nitro grubu türevlerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen tüm bileşiklerin yapılarını karakterize etmişlerdir. 1,5- ve 2,5- yer seçici izomerleri izole ederek NOESY spektrokopisi ile yapıları doğrulanmıştır. Çalışmanın devamında, 1,5- ve 2,5- tetrazol izomerlerinin antitüberküler aktivitesi, seçiciliği ve toksisitesi incelenmiştir. 2-alkil izomerlerinin, 1-alkil izomerlerine kıyasla, bir memeli hücre hattına karşı sürekli olarak daha yüksek antimikobakteriyel aktivite ve daha düşük *in vitro* toksisite sergilediği görülmüştür. Diğer taraftan ise 2-alkil yer seçici izomerlerin antimikobakteriyel aktivitesinin 1-alkil izomerlerinin aksine alkil süstitüent tipinden daha az etkilendiği rapor edilmiştir [86].



Şekil 2.26. Galina Karabanovich ve arkadaşları tarafından sentezlenen tetrazol 1,5- ve 2,5-bölge izomerlerinin yapıları

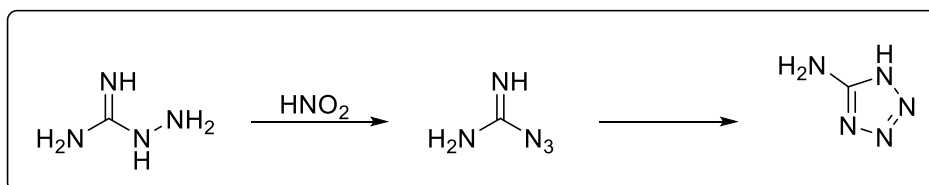
2.3.1. Tetrazollerin sentez yöntemleri

a-) Tetrazol halkaları, organik azürlerin, nitril (R-CN) yapısındaki bileşiklere [3+2] siklokatalıma tepkimeleri sonucu oluşmaktadır (Şekil 2.26) [87].



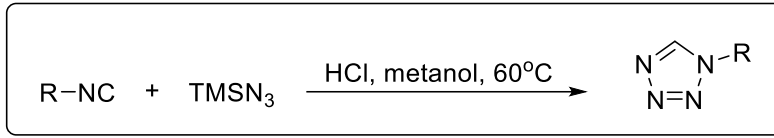
Şekil 2.26. Tetrazol bileşiklerinin sentez yöntemi

b-) Aminoguanidinin nitroz asit ile tepkimesi sonucunda da tetrazol bileşiği elde edilmektedir (Şekil 2.27) [88].



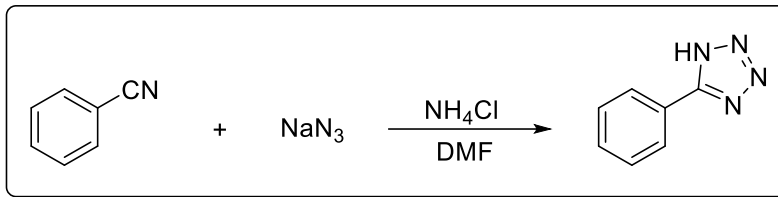
Şekil 2.27. Aminoguanidin bileşiğinden tetrazol bileşiğinin sentezi

c-) Hidrazoik asit ile izosiyanatların asit katalizli ortamda siklokatalıma tepkimesi sonucunda 1-sübstitüe tetrazol bileşiklerinin sentezi gerçekleşmektedir (Şekil 2.28) [89].



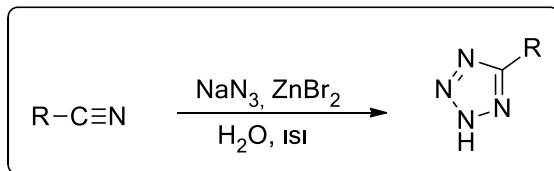
Şekil 2.28. 1-Süstitüe tetrazol bileşiğinin sentez yöntemi

d-) Sodyum azür ve amonyum klorür ile DMF içerisinde hidrazoik asit oluşturarak da 5-süstitüe-1*H*-tetrazol bileşikleri sentezlenebilmektedir (Şekil 2.29) [90].



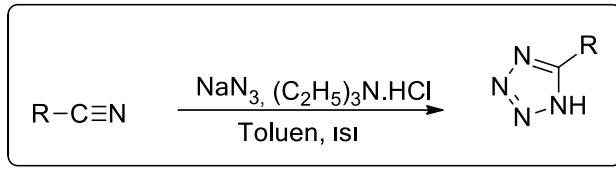
Şekil 2.29. 5- Süstitüe-1*H*-tetrazol bileşiklerinin sentez yöntemi

e-) Sharples ve Demko, 2001 yılında, tetrazol bileşiklerinin sentezi için daha çevre dostu (yeşil kimya) bir yöntem bulmuşlardır (Şekil 2.30) [91]. Bu yöntem ile alkil nitril bileşikleri çinko katalizörlüğünde su ortamında 1*H*-tetrazol bileşiklerine dönüştürülmektedir.



Şekil 2.30. Sharples ve Demko'nun 1*H*-tetrazol bileşiklerinin sentez yöntemi

d-) Koguro ve arkadaşları 1998 yılında toluen ortamında trietilamonyum klorür ve sodyum azür ile nitril bileşiklerinin tepkimesi sonucunda 5-süstitüe tetrazol bileşiğini sentezlemişlerdir. Bu yöntemin başlıca avantajı, ürünün izolasyonunun kolaylığıdır. İstenilen ürün su çözeltinin asitlendirilmesi ile tepkime karışımından doğrudan saf bir şekilde elde edilebilmektedir (Şekil 2.31) [92,93].



Şekil 2.31. Koguro ve arkadaşları tarafından sentezlenen 5-süstitüe tetrazol bileşiklerinin sentez yöntemi

3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

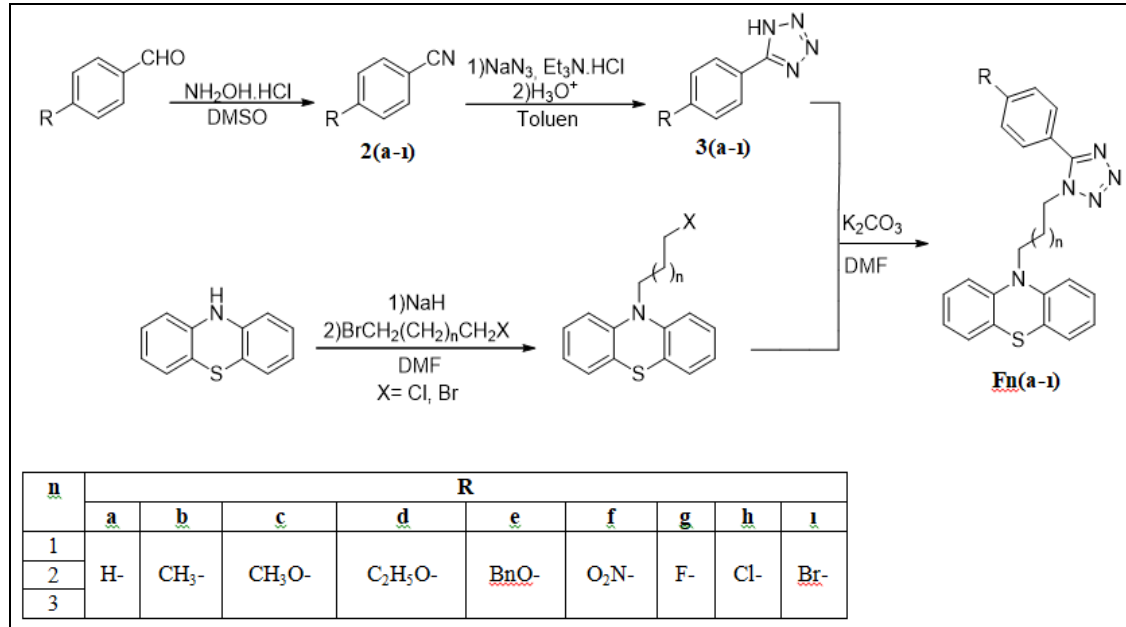
Benzaldehit, 4-metilbenzaldehit, 4-metoksibenzaldehit, 4-(benziloksi)benzaldehit, 4-nitrobenzaldehit, 4-bromobenzaldehit, 4-klorobenzaldehit, 4-florobenzaldehit, 4-etoksibenzaldehit, 1-bromo-3-kloropropan, 1,4-dibromobütan, 1-bromo-5-kloropentan, fenotiyazin, hidroksilamin hidroklorür, sodyum azür, trietilamonyum klorür, potasyum karbonat, dimetilsülfoksit (DMSO), toluen, *N,N*-dimetilformamit (DMF), petrol eteri, diklorometan (DCM), etil alkol (ETOH), susuz sodyum sülfat (NaSO₄), Silica Gel 60 (0,063-0,200 Mm) Merck, Aldrich, Acros, Abcr firmalarından ticari olarak temin edilmiştir. Kullanılan kimyasal maddeler, sentezler için yeterli saflıkta oldukları için başka bir saflaştırma işlemine gerek duyulmamıştır.

3.2. Kullanılan Cihazlar

FT-IR spektrumları Thermo Nicolet 6700 ATR cihazı ile, ¹H-NMR spektrumları (300 MHz) ve ¹³C-APT NMR spektrumları (75 MHz), CDCl₃ içerisinde Bruker marka NMR spektrometresi ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Kimya Bölümünde alınmıştır. Kütle analizleri Hacettepe Üniversitesi HÜNİTEK’de UltrafleXtreme MALDI-TOF/TOF cihazından temin edilmiş olup, tüm maddelerin erime noktaları Stuart SMP-30 erime noktası cihazıyla belirlenmiştir.

3.3. Yöntem

Tez kapsamında elde edilen bileşiklerin genel sentez yöntemi aşağıda verilmiştir.

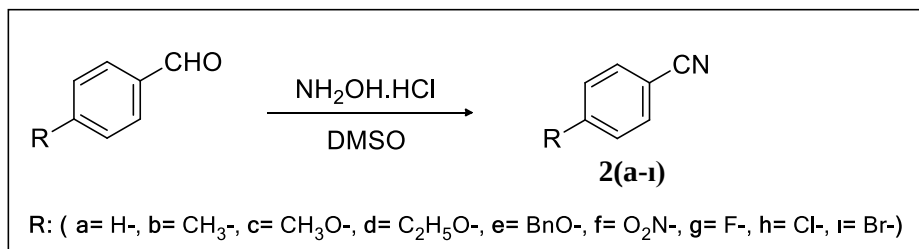


Şekil 3.1. 10-(2-(5-(4-Süstitütefenil)-1H-tetrazol-1-il)alkil)-10H-fenotiyazin bileşiğinin genel sentez yöntemi

Çalışmanın ilk aşamasında benzaldehit türevi bileşikler, 4-süstitütefenil-1H-tetrazol bileşiklerine dönüştürüldü. Daha sonra fenotiyazin bileşiği, NaH varlığında dihaloalkanlar ($\text{Br}(\text{CH}_2)_n\text{X}$) ile etkileştirilerek N-alkil fenotiyazin bileşikleri sentezlendi. Son aşamada ise sentezlenen 4-süstitütefenil-1H-tetrazol bileşikleri K_2CO_3 varlığında N-alkil fenotiyazinler ile etkileştirilerek nihai ürünler (10-(2-(5-(4-süstitütefenil)-1H-tetrazol-1-il)alkil)-10H-fenotiyazin bileşikleri) elde edildi. Sentezlenen bileşiklerin yapıları, spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS) aydınlatıldı. Çalışmanın devamında ise, Kocaeli Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Pelin YÜKSEL MAYDA tarafından sentezlenen bileşiklerin *M. tuberculosis* basili H37Rv standart suşuna karşı *in vitro* antimikobakteriyal aktiviteleri ve minimum inhibitör konsantrasyonları (MİK) resazurin mikrotitre (REMA) plak yöntemi kullanılarak incelendi.

4. DENEYSEL KISIM

4.1. Benzaldehit Türevlerinden Benzonitril Türevlerinin Genel Sentezi



Şekil 4.1. 4-Süstitüebenzonitrillerin genel sentezi

4-Süstitüebenzaldehit (15 mmol) bileşikleri üzerine 30 mL DMSO ve hidroksilamin hidroklorür (30 mmol) eklendi. Geri soğutucu altında 3-6 saat kaynatıldı. Bu süre boyunca reaksiyon İTK ile kontrol edildi. Reaksiyon tamamlandıktan sonra oda sıcaklığında soğutulan karışım üzerine soğuk su ilavesi yapıldı. Daha sonra karışım, (5x5 mL) etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz, Na₂SO₄ ile kurutulup vakum altında çözücüsü uzaklaştırıldı. Sentezlenen 4-süstitüebenzonitril bileşikleri literatürde bilinen maddeler olduğu için FT-IR (cm⁻¹) spektrumları incelenerek moleküllerin sentezlendiği teyit edildi ve daha başka tekniklere gerek duyulmadı. Şekil 4.1’de 4-süstitüebenzonitril (2(a-i)) bileşiklerinin genel sentez yöntemi, Tablo 4.1’de ise sentezlenen bileşiklerin yapıları verilmiştir [94].

4.1.1. Benzonitril bileşiğinin sentezi (2a)

Benzaldehit (2a) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 1,53 mL) benzaldehit bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 5 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2a bileşiği literatürde bilinen sıvı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm⁻¹) spektrumu alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait O=C-H ve -C=O gerilme bandlarının (2823 cm⁻¹, 2736 cm⁻¹ ve 1680 cm⁻¹) kaybolduğu, benzonitril bileşiğine (2a) ait beklenen -C≡N gerilme bandının ise 2223 cm⁻¹’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

4.1.2. 4-Metilbenzonitril bileşiğinin sentezi (2b)

4-Metilbenzonitril (2b) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 1,77 mL) 4 metilbenzaldehit bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 3 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2b bileşiği literatürde bilinen sıvı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) spektrumu alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ ve $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandlarının (2827 cm^{-1} , 2725 cm^{-1} ve 1684 cm^{-1}) kaybolduğu, 4 metilbenzonitril bileşiğine (2b) ait beklenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandının ise 2228 cm^{-1} ’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

4.1.3. 4-Metoksibenzonitril bileşiğinin sentezi (2c)

4-Metoksibenzonitril (2c) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 2,04 g) 4-metoksibenzaldehyt bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 4 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2c bileşiği literatürde bilinen katı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) spektrumuna alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ ve $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandlarının (2824 cm^{-1} , 2735 cm^{-1} ve 1682 cm^{-1}) kaybolduğu, 4-metoksibenzonitril bileşiğine (2c) ait beklenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandının ise 2223 cm^{-1} ’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

4.1.4. 4-Etoksibenzonitril bileşiğinin sentezi (2d)

4-Etoksibenzonitril (2d) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 2,25 g) 4-etoksibenzaldehyt bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 4 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2d bileşiği literatürde bilinen katı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) spektrumu alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ ve $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandlarının (2823 cm^{-1} , 2728 cm^{-1} ve 1689 cm^{-1}) kaybolduğu, 4-etoksibenzonitril bileşiğine (2d) ait beklenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandının ise 2223 cm^{-1} ’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

4.1.5. 4-Benziloksibenzonitril bileşiğinin sentezi (2e)

4-Benziloksibenzonitril (2e) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 2,97 g) 4-benziloksibenzaldehit bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 6 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2e bileşiği literatürde bilinen sıvı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) spektrumu alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ ve $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandlarının (2832 cm^{-1} , 2731 cm^{-1} ve 1679 cm^{-1}) kaybolduğu, 4-benziloksibenzonitril bileşiğine (2e) ait beklenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandının ise 2223 cm^{-1} ’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

4.1.6. 4-Nitrobenzonitril bileşiğinin sentezi (2f)

4-Nitrobenzonitril (2f) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 2,27 g) 4-nitrobenzaldehit bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 6 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2f bileşiği literatürde bilinen katı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) spektrumu alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ ve $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandlarının (2828 cm^{-1} , 2727 cm^{-1} ve 1680 cm^{-1}) kaybolduğu, 4-nitrobenzonitril bileşiğine (2f) ait beklenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandının ise 2232 cm^{-1} ’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

4.1.7. 4-Florobenzonitril bileşiğinin sentezi (2g)

4-Florobenzonitril (2g) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 1,86 g) 4-florobenzaldehit bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 5 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2g bileşiği literatürde bilinen katı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) spektrumu alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ ve $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandlarının (2826 cm^{-1} , 2728 cm^{-1} ve 1682 cm^{-1}) kaybolduğu, 4-florobenzonitril bileşiğine (2g) ait beklenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandının ise 2228 cm^{-1} ’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

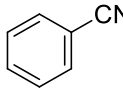
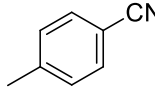
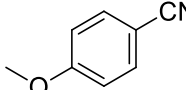
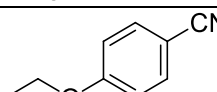
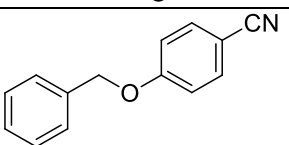
4.1.8. 4-Klorobenzonitril bileşiğinin sentezi (2h)

4-Klorobenzonitril (2h) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 2,11 g) 4-klorobenzaldehit bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 4 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2h bileşiği literatürde bilinen katı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) spektrumu alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ ve $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandlarının (2825 cm^{-1} , 2729 cm^{-1} ve 1680 cm^{-1}) kaybolduğu, 4-klorobenzonitril bileşiğine (2h) ait beklenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandının ise 2224 cm^{-1} ’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

4.1.9. 4-Bromobenzonitril bileşiğinin sentezi (2ı)

4-Bromobenzonitril (2ı) bileşiğinin sentezi sırasında; (15 mmol; 2,78 g) 4-bromobenzaldehit bileşiği kullanılarak Altbölüm 4.1’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 4 saatte tamamlandı. Sentezlenen 2ı bileşiği literatürde bilinen katı bir madde olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) spektrumu alındı. Spektrumda aldehit gruplarına ait $\text{O}=\text{C}-\text{H}$ ve $-\text{C}=\text{O}$ gerilme bandlarının (2825 cm^{-1} , 2728 cm^{-1} ve 1682 cm^{-1}) kaybolduğu, 4-bromobenzonitril bileşiğine (2ı) ait beklenen $-\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme bandının ise 2224 cm^{-1} ’de çıktığı gözlemlendi. Başka bir analiz ve saflaştırma işlemine gerek duyulmaksızın bir sonraki basamağa geçildi.

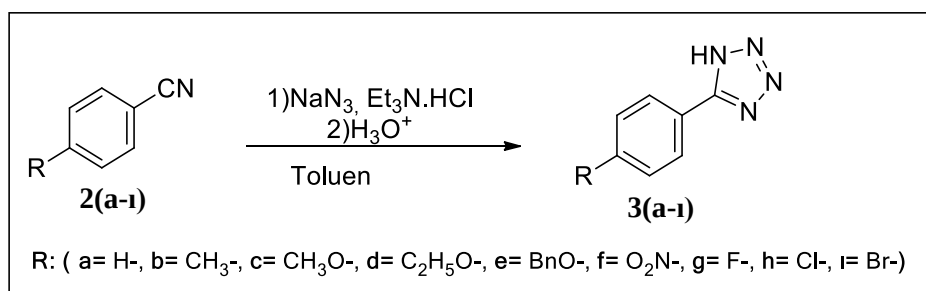
Çizelge 4.1. Sentezlenen 4-süstitübenzonitril bileşikler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı
1a	Benzonitril	
2b	4-Metilbenzonitril	
2c	4-Metoksibenzonitril	
2d	4-Etoksibenzonitril	
2e	4-Benziloksibenzonitril	

Çizelge 4.1. (devam) Sentezlenen 4-sübstüiebenzonitril bileşikleri

2f	4-Nitrobenzonitril	
2g	4-Florobenzonitril	
2h	4-Klorobenzonitril	
2i	4-Bromobenzonitril	

4.2. Benzonitril Türevlerinden 5-(4-Sübstütiefenil)-1H-tetrazollerin Genel Sentezi



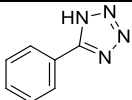
Şekil 4.2. 5-(4-sübstütiefenil)-1H-tetrazol sentezi

Tepkime balona trietilamin hidroklorür (30 mmol) ve 25 mL tolüen eklendi. Üzerine önce yavaş yavaş sodyum azür (30 mmol) ardından 10 mL tolüende çözülmüş 4-sübstüiebenzonitril (2) (15 mmol) çözeltisi azar azar eklendi. Karışım 250 °C'ta 18 - 24 saat karıştırıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile izlendi. Tepkime tamamlandıktan sonra soğumaya bırakıldı. Karışım su ile ekstrakte (4x10 mL) edildi. Su fazı 3M HCl çözeltisiyle pH=2-3 olana kadar asitlendirildi. Çöken katı (3) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi. Sentezlenen 5-(4-sübstütiefenil)-1H-tetrazol bileşikleri (3(a-i)) literatürde bilinen maddeler olduğu için sadece erime noktası ve FT-IR (cm⁻¹) spektrumları alınarak doğrulukları teyit edildi [94-95].

4.2.1. 5-Fenil-1*H*-Tetrazol bileşiğinin sentezi (3a)

5-(Fenil)-1*H*-tetrazol (3a) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13 g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 1,54 mL) benzonitril (2a) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 20 saatte tamamlandı. Elde edilen beyaz renkli katı (3a) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

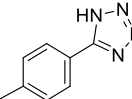
Çizelge 4.2. 5-Fenil-1*H*-Tetrazol (3a) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3a	5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol		215	210 - 215	% 81

4.2.2. 5-(4-Metilfenil)-1*H*-Tetrazol bileşiğinin sentezi (3b)

5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol (3b) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13 g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 1,76 g) 4-metilbenzonitril (2b) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 20 saatte tamamlandı. Elde edilen beyaz renkli katı (3b) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

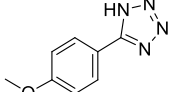
Çizelge 4.3. 5-(4-Metilfenil)-1*H*-Tetrazol (3b) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3b	5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol		248	244 - 246	% 87

4.2.3. 5-(4-Metoksifenil)-1*H*-Tetrazol bileşiğinin sentezi (3c)

5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol (3c) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13 g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 2,00 g) 4-metoksibenzonitril (2c) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 18 saatte tamamlandı. Elde edilen krem renkli katı (3c) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

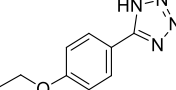
Çizelge 4.4. 5-(4-Metoksifenil)-1*H*-Tetrazol (3c) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3c	5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol		231-232	230-233	% 85

4.2.4. 5-(4-Etoksifenil)-1*H*-Tetrazol bileşiğinin sentezi (3d)

5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol (3d) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13 g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 2,21 g) 4-etoksibenzonitril (2d) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 18 saatte tamamlandı. Elde edilen krem renkli katı (3d) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

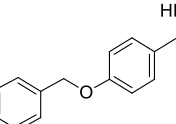
Çizelge 4.5. 5-(4-Etoksifenil)-1*H*-Tetrazol (3d) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3d	5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol		236	232 - 233	% 83

4.2.5. 5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol bileşiğinin sentezi (3e)

5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol (3e) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 2,93 g) 4-benziloksibenzonitril (2e) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen krem renkli katı (3e) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

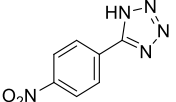
Çizelge 4.6. 5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol (3e) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3e	5-(4-Benziloksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol		228	227 - 229	% 55

4.2.6. 5-(4-Nitrofenil)-1H-Tetrazol bileşiğinin sentezi (3f)

5-(4-Nitrofenil)-1H-tetrazol (3f) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13 g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 2,93 g) 4-nitrobenzonitril (2f) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen kırmızı renkli katı (3f) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

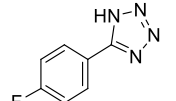
Çizelge 4.7. 5-(4-Nitrofenil)-1H-Tetrazol (3f) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3f	5-(4-Nitrofenil)-1H-tetrazol		218,5 - 219	210 - 212	% 67

4.2.7. 5-(4-Florofenil)-1H-Tetrazol bileşiğinin sentezi (3g)

5-(4-Florofenil)-1H-tetrazol (3g) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13 g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 2,82 g) 4-florobenzonitril (2g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 22 saatte tamamlandı. Elde edilen beyaz renkli katı (3g) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

Çizelge 4.8. 5-(4-Florofenil)-1H-Tetrazol (3g) bileşiğine ait veriler

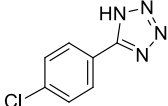
Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3g	5-(4-Florofenil)-1H-tetrazol		208 - 212	205 - 207	% 75

4.2.8. 5-(4-Klorofenil)-1H-Tetrazol bileşiğinin sentezi (3h)

5-(4-Klorofenil)-1H-tetrazol (3h) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13 g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 2,06 g) 4-klorobenzonitril (2h) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı.

Tepkime 22 saatte tamamlandı. Elde edilen beyaz renkli katı (3h) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

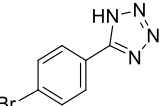
Çizelge 4.9. 5-(4-Klorofenil)-1*H*-Tetrazol (3h) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3h	5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol		252 - 254	250 - 252	% 78

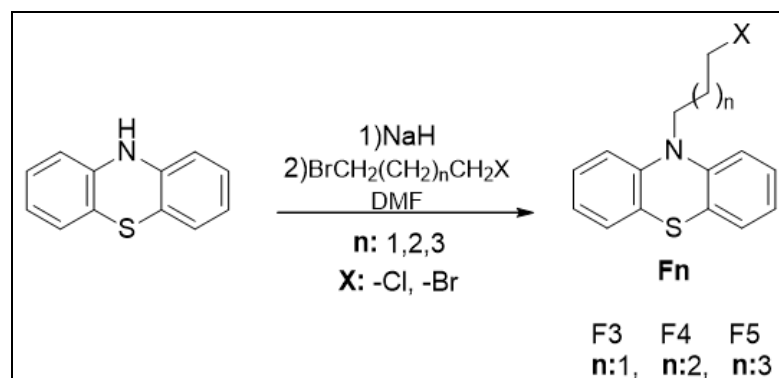
4.2.9. 5-(4-Bromofenil)-1*H*-Tetrazol bileşiğinin sentezi (3i)

5-(4-Bromofenil)-1*H*-tetrazol (3i) bileşiğinin sentezi sırasında; trietilamin hidroklorür (30 mmol; 4,13 g), sodyum azürün (30 mmol; 1,94 g) toluendeki çözeltisine, (15 mmol; 2,73 g) 4-bromobenzonitril (2i) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.2’de anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 20 saatte tamamlandı. Elde edilen beyaz renkli katı (3i) süzüldü ve etil asetat-heksan çözücü çifti ile kristallendirildi.

Çizelge 4.10. 5-(4-Bromofenil)-1*H*-Tetrazol (3i) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Erime Noktası Lit. (°C)	Erime Noktası (°C)	Verim (%)
3i	5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol		260 - 261	255 - 258	% 80

4.3. *N*-alkil fenotiyazinlerin Genel Sentezi



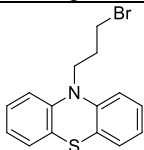
Şekil 4.3. *N*-alkil fenotiyazin sentezi

Azot atmosferi altında iki boyunlu balona fenotiyazin (50 mmol) ve 70 mL kuru dimetilformamit (DMF) eklendi. Üzerine sodyum hidrür (NaH) (150 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine farklı dihalo alkanlar ($\text{BrCH}_2(\text{CH}_2)_n\text{CH}_2\text{X}$) (75 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 24 saat karıştırıldı. Tepkime İTK ile takip edilerek sonlandırıldı. Karışım buzlu su-etil asetat (4x15 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazın çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan katı karışım petrol eteri:diklorometan (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sentezlenen *N*-alkil fenotiyazin bileşikler (Fn) literatürde bilinen maddeler olduğu için sadece FT-IR (cm^{-1}) ve ^1H NMR spektrumlarına bakılarak doğrulukları teyit edildi [96,97].

4.3.1. 10-(3-Kloropropil)-10*H*-Fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3)

10-(3-Kloropropil)-10*H*-Fenotiyazin (F3) bileşiğinin sentezi sırasında; fenotiyazin (50,18 mmol; 10 g), sodium hidrürün (NaH) (150,55 mmol; 3,61 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 1,3-dibromopropan (150 mmol; 13,56 mL) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.3'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

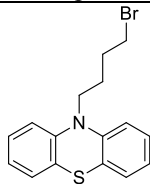
Çizelge 4.11. 10-(3-Kloropropil)-10*H*-Fenotiyazin (F3) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özelliği	Verim (%)
F3	10-(3-Kloropropil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Renksiz Viskoz	65

4.3.2. 10-(4-Bromobütil)-10*H*-Fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4)

10-(4-Bromobütil)-10*H*-fenotiyazin (F4) bileşiğinin sentezi sırasında; fenotiyazin (50,18 mmol; 10 g), sodium hidrürün (NaH) (150,55 mmol; 3,61 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 1,4-dibromobütan (150 mmol; 17,96 mL) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.3'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

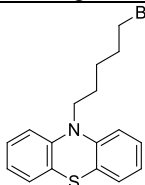
Çizelge 4.12. 10-(4-Bromobütil)-10*H*-Fenotiyazin (F4) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özelliği	Verim (%)
F4	10-(4-Bromobütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Renksiz Viskoz	66

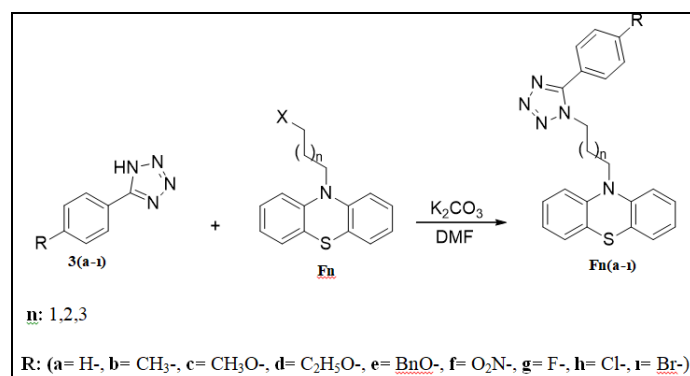
4.3.3. 10-(5-Kloropentil)-10*H*-Fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5)

10-(5-Kloropentil)-10*H*-fenotiyazin (F5) bileşiğinin sentezi sırasında; fenotiyazin (50,18 mmol; 10 g), sodium hidrürün (NaH) (150,55 mmol; 3,61 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 1,5-dibromopentan (150 mmol; 20,42 mL) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.3'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (9:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Çizelge 4.13. 10-(5-Kloropentil)-10*H*-Fenotiyazin (F5) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özelliği	Verim (%)
F5	10-(5-Kloropentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Renksiz Viskoz	64

4.4. 10-(2-(5-(4-Süstitütefenil)-1*H*-tetrazol-1-il)alkil)-10*H*-fenotiyazinlerin Genel Sentezi

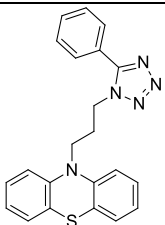
Şekil 4.4. 10-(2-(5-(4-süstitütefenil)-1*H*-tetrazol-1-il)alkil)-10*H*-fenotiyazin sentezi

Tek boyunlu balona 4-süstitüe fenil-1*H*-tetrazol (3 mmol) ve 15 mL dimetilformamit (DMF) eklendi. Üzerine potasyum karbonat (K₂CO₃) (6 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 1 saat karıştırıldı. Daha sonra karışımın üzerine *N*-alkil fenotiyazin (4,5 mmol) eklenerek 24 saat kaynatıldı. Tepkime İTK ile takip edilerek sonlandırıldı. Karışım buzlu su-etil asetat (3x10 mL) ile ekstrakte edildi. Organik fazın çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan katı karışım petrol eteri:dikloro metan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı. Sentezlenen 10-(2-(5-(4-süstitütefenil)-1*H*-tetrazol-1-il)alkil)-10*H*-fenotiyazin bileşikler (Fn(a-1)) yeni bileşikler olduğu için yapıları spektroskopik yöntemler (FT-IR, ¹H - ¹³C APT NMR ve HR-MS) ile aydınlatıldı ve erime noktaları tayin edildi [94,98].

4.4.1. 10-(3-(5-Fenil-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3a)

10-(3-(5-Fenil-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3a) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-fenil-1*H*-tetrazol (3,42 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (6,84 mmol; 0,95 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (5,13 mmol; 1,64 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Çizelge 4.14. 10-(3-(5-Fenil-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3a) bileşiğine ait veriler

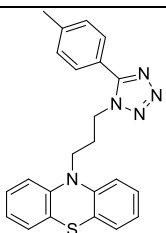
Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F3a	10-(3-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Renksiz Yağımsı	65

4.4.2. 10-(3-(5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3b)

10-(3-(5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3b) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-metilfenil)1*H*-tetrazol (3,12 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın

(K₂CO₃) (6,24 mmol; 0,86 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (4,68 mmol; 1,50 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

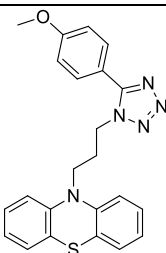
Çizelge 4.15. 10-(3-(5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3b) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F3b	10-(3-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Krem renkli katı En: 81 - 82	73

4.4.3. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3c)

10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3c) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-metoksifenil)-1*H*-tetrazol (2,84 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (5,68 mmol; 0,78 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (4,26 mmol; 1,36 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

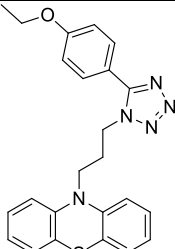
Çizelge 4.16. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3c) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F3c	10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 123 - 125	74

4.4.4. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3d)

10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3d) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-etoksifenil)-1*H*-tetrazol (2,63 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (5,26 mmol; 0,73 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (3,94 mmol; 1,26 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

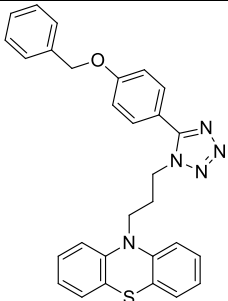
Çizelge 4.17. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3d) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F3d	10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 114 - 115	72

4.4.5. 10-(3-(5-(4-(Benziloksi)fenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3e)

10-(3-(5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3e) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-benziloksifenil)-1*H*-tetrazol (1,98 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (3,96 mmol; 0,55 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (2,97 mmol; 0,95 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

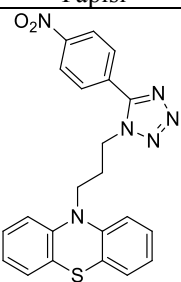
Çizelge 4.18. 10-(3-(5-(4-(Benziloksi)fenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3e) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F3e	10-(3-(5-(4-(Benziloksi)fenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Krem renkli katı En: 72 - 75	59

4.4.6. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3f)

10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3f) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-nitrofenil)-1*H*-tetrazol (2,62 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (5,23 mmol; 0,72 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (3,92 mmol; 1,26 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Çizelge 4.19. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il) bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F3f) bileşiğine ait veriler

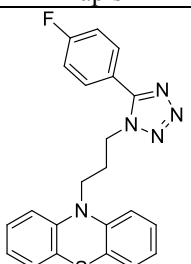
Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F3f	10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Kırmızı renkli katı En: 130 - 132	67

4.4.7. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3g)

10-(3-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3g) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-florofenil)-1*H*-tetrazol (3,05 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın

(K₂CO₃) (6,09 mmol; 0,84 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (4,57 mmol; 1,46 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

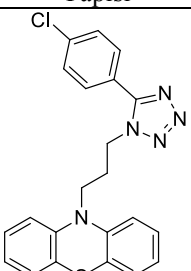
Çizelge 4.20. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il) propil)-10*H*-fenotiyazin (F3g) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F3g	10-(3-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 101 - 103	70

4.4.8. 10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F3h)

10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F3h) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-klorofenil)-1*H*-tetrazol (2,7 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (5,57 mmol; 0,77 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (4,15 mmol; 1,33 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

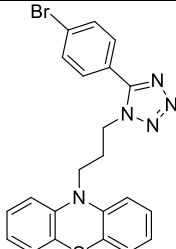
Çizelge 4.21. 10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il) propil)-10*H*-fenotiyazin (F3h) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F3h	10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 103 - 105	72

4.4.9. 10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F31)

10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin (F31) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-bromofenil)-1*H*-tetrazol (2,2 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (4,44 mmol; 0,61 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(3-kloropropil)-10*H*-fenotiyazin (3,33 mmol; 1,07 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

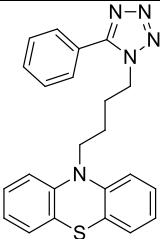
Çizelge 4.22. 10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1*H*-tetrazol-1-il) propil)-10*H*-fenotiyazin (F31) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F31	10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)propil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 121 - 123	72

4.4.10. 10-(4-(5-Fenil-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4a)

10-(4-(5-Fenil-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4a) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-fenil-1*H*-tetrazol (2,2 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (4,44 mmol; 0,61 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütıl)-10*H*-fenotiyazin (3,33 mmol; 1,11 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

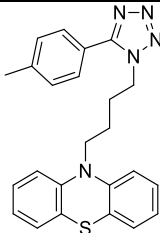
Çizelge 4.23. 10-(4-(5-Fenil-1*H*-tetrazol-1-il) bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4a) bileşiğine ait veriler

Bileşğin Kodu	Bileşğin Adı	Bileşğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F4a	10-(4-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Renksiz Yağımsı	62

4.4.11. 10-(4-(5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4b)

10-(4-(5-(4-Metil)-fenil-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4b) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-metilfenil)-1*H*-tetrazol (3,12 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (6,24 mmol; 0,86 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütıl)-10*H*-fenotiyazin (4,68 mmol; 1,57 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Çizelge 4.24. 10-(4-(5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol-1-il) bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4b) bileşiğine ait veriler

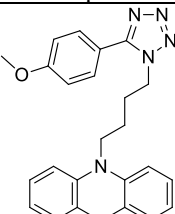
Bileşğin Kodu	Bileşğin Adı	Bileşğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F4b	10-(4-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 88 - 91	66

4.4.12. 10-(4-(5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4c)

10-(4-(5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4c) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-metoksifenil)-1*H*-tetrazol (2,84 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (5,68 mmol; 0,78 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütıl)-10*H*-fenotiyazin (4,26 mmol; 1,42 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler

uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

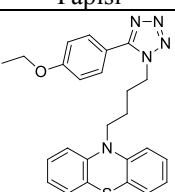
Çizelge 4.25. 10-(4-(5-(4-Metoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin (F4c) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F4c	10-(4-(5-(4-Metoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin		Renksiz Yağımsı	67

4.4.13. 10-(4-(5-(4-Etoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4d)

10-(4-(5-(4-Etoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin (F4d) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-etoksifenil)-1H-tetrazol (2,63 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (5,26 mmol; 0,73 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütıl)-10H-fenotiyazin (3,94 mmol; 1,32 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Çizelge 4.26. 10-(4-(5-(4-Etoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin (F4d) bileşiğine ait veriler

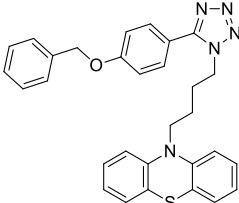
Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
4d	10-(4-(5-(4-Etoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin		Renksiz Yağımsı	64

4.4.14. 10-(4-(5-(4-Benziloksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4e)

10-(4-(5-(4-Benziloksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin (F4e) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-benziloksifenil)-1H-tetrazol (1,98 mmol; 0,50 g) ve potasyum

karbonatın (K_2CO_3) (3,96 mmol; 0,55 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütil)-10*H*-fenotiyazin (2,97 mmol; 1,00 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

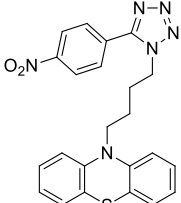
Çizelge 4.27. 10-(4-(5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütil)-10*H*-fenotiyazin (F4e) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F4e	10-(4-(5-(4-Benziloksi)fenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Krem renkli katı En: 82 -85	52

4.4.15. 10-(4-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4f)

10-(4-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütil)-10*H*-fenotiyazin (F4f) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-nitrofenil)-1*H*-tetrazol (2,62 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (5,23 mmol; 0,72 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütil)-10*H*-fenotiyazin (3,92 mmol; 1,31 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

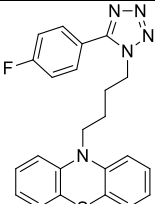
Çizelge 4.28. 10-(4-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütil)-10*H*-fenotiyazin (F4f) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F4f	10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Kırmızı renkli katı En: 124 - 126	60

4.4.16. 10-(4-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4g)

10-(4-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4g) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-florofenil)-1*H*-tetrazol (3,05 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (6,09 mmol; 0,84 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütıl)-10*H*-fenotiyazin (4,57 mmol; 1,53 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

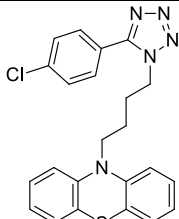
Çizelge 4.29. 4.4.16. 10-(4-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il) bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4g) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F4g	10-(3-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)bütıl)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Renksiz(şeffaf) En: 65 - 67	60

4.4.17. 10-(4-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4h)

10-(4-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4h) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-klorofenil)-1*H*-tetrazol (2,77 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (5,54 mmol; 0,77 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütıl)-10*H*-fenotiyazin (4,15 mmol; 1,39 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

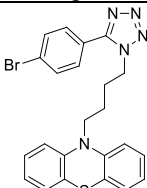
Çizelge 4.30. 10-(4-(5-(4-Klorofenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin (F4h) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F4h	10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 99 - 101	62

4.4.18. 10-(4-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F4i)

10-(4-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin (F4i) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-bromofenil)-1H-tetrazol (2,22 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (4,44 mmol; 0,61 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(4-bromobütıl)-10H-fenotiyazin (3,33 mmol; 1,11 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Çizelge 4.31. 10-(4-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin (F4i) bileşiğine ait veriler

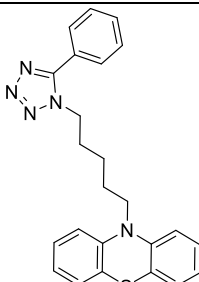
Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F4i	10-(3-(5-(4-bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 123 - 125	61

4.4.19. 10-(5-(5-Fenil-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5a)

10-(5-(5-Fenil-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F5a) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-fenil-1H-tetrazol (3,42 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (6,84 mmol; 0,95 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10H-fenotiyazin (5,13 mmol; 1,56 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24

saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri: diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

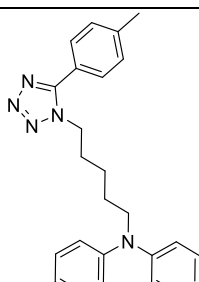
Çizelge 4.32. 10-(5-(5-Fenil-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5a) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F5a	10-(5-(5-Fenil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 93 - 94	66

4.4.20. 10-(5-(5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5b)

10-(5-(5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5b) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-metilfenil)-1*H*-tetrazol (3,12 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (6,24 mmol; 0,86 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10*H*-fenotiyazin (4,68 mmol; 1,42 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

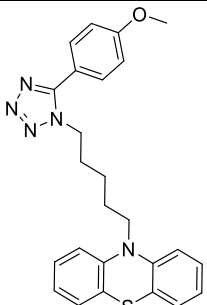
Çizelge 4.33. 10-(5-(5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5b) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F5b	10-(5-(5-(4-Metilfenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 82 - 83	71

4.4.21. 10-(5-(5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5c)

10-(5-(5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5c) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-metoksifenil)-1*H*-tetrazol (2,84 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (5,68 mmol; 0,78 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10*H*-fenotiyazin (4,26 mmol; 1,29 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

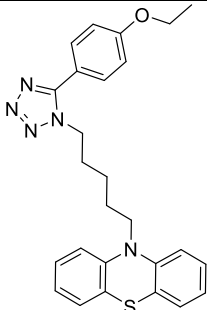
Çizelge 4.34. 10-(5-(5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5c) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F5c	10-(5-(5-(4-Metoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Renksiz Yağımsı	70

4.4.22. 10-(5-(5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5d)

10-(5-(5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5d) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-etoksifenil)-1*H*-tetrazol (2,63 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (5,26 mmol; 0,73 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10*H*-fenotiyazin (3,94 mmol; 1,20 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

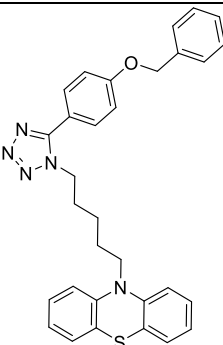
Çizelge 4.35. 10-(5-(5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5d) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F5d	10-(5-(5-(4-Etoksifenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 60 - 63	68

4.4.23. 10-(5-(5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5e)

10-(5-(5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5e) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-benziloksifenil)-1*H*-tetrazol (1,98 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (3,96 mmol; 0,55 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10*H*-fenotiyazin (2,97 mmol; 0,90 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri: diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

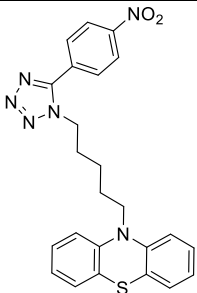
Çizelge 4.36. 10-(5-(5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5e) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F5e	10-(5-(5-(4-Benziloksi)fenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Krem renkli katı En: 94 - 96	52

4.4.24. 10-(5-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5f)

10-(5-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5f) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-nitrofenil)-1*H*-tetrazol (2,62 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (5,23 mmol; 0,72 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10*H*-fenotiyazin (3,92 mmol; 1.19 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

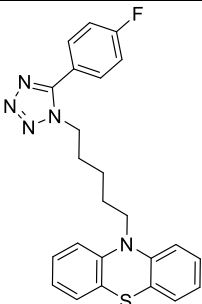
Çizelge 4.37. 10-(5-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5f) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F5f	10-(5-(5-(4-Nitrofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Turuncu renkli katı En: 144 - 145	55

4.4.25. 10-(5-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5g)

10-(5-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5g) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-florofenil)-1*H*-tetrazol (3,05 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (6,09 mmol; 0,84 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10*H*-fenotiyazin (4,57 mmol; 1.39 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

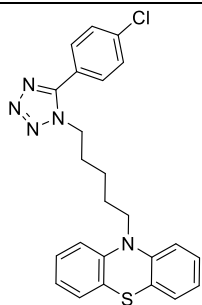
Çizelge 4.38. 10-(5-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5g) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F5g	10-(5-(5-(4-Florofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 85 - 88	61

4.4.26. 10-(5-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F5h)

10-(5-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5h) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-klorofenil)-1*H*-tetrazol (2,77 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K₂CO₃) (5,54 mmol; 0,77 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10*H*-fenotiyazin (4,15 mmol; 1.26 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

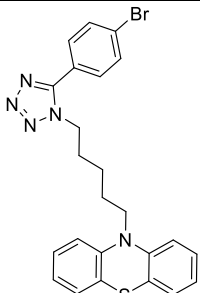
Çizelge 4.39. 10-(5-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5h) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F5h	10-(5-(5-(4-Klorofenil)-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)pentil)-10 <i>H</i> -fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 88 - 89	65

4.4.27. 10-(5-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin bileşiğinin sentezi (F51)

10-(5-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F51) bileşiğinin sentezi sırasında; 5-(4-bromofenil)-1H-tetrazol (2,22 mmol; 0,50 g) ve potasyum karbonatın (K_2CO_3) (4,44 mmol; 0,61 g) dimetilformamit içerisindeki çözeltisine, 10-(5-kloropentil)-10H-fenotiyazin (3,33 mmol; 1.01 g) bileşiği eklenerek Altbölüm 4.4'te anlatılan işlemler uygulandı. Tepkime 24 saatte tamamlandı. Elde edilen karışım petrol eteri:diklorometan (4:1) çözücü çifti kullanılarak kolon kromatografisi ile saflaştırıldı.

Çizelge 4.40. 10-(5-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F51) bileşiğine ait veriler

Bileşiğin Kodu	Bileşiğin Adı	Bileşiğin Açık Yapısı	Fiziksel Özellik	Verim (%)
F51	10-(5-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin		Beyaz renkli katı En: 84 - 86	63

4.5. Biyolojik Aktivitelerin Değerlendirilmesi

Biyolojik aktivite çalışmaları, Kocaeli Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Pelin YÜKSEL MAYDA tarafından yapılmıştır.

Sentezlenen 27 bileşiklerin *M. tuberculosis* basili H37Rv standart suşuna karşı in vitro antimikobakteriyal aktivitelerinin ve minimum inhibitör konsantrasyonlarının (MİK) belirlenmesinde resazurin mikrotitre (REMA) plak yöntemi kullanıldı. Aktivite tayini iki tekrar olacak şekilde belirlendi. Standart ilaçlar olarak streptomisin ve rifampisin kullanıldı. Yeni sentezlenen maddelerin 1000 µg/mL konsantrasyonundaki stok solüsyonları DMSO ile hazırlandı ve 0,22 µm çapındaki membran filtreden geçirilerek steril edildi. Hazırlanan solüsyonların iki kat seri dilüsyonu 96 kuyulu mikrolaklarda yapıldı. (Çalışılan 27 kimyasalın MİK değer aralığı 0,5–1000 µg/mL olarak ayarlandı) *M. tuberculosis* H37Rv standart suşunun McFarland 1 bulanıklık değerinde süspansiyonu

hazırlandı ve daha sonra 1:20 oranında dilüe edildi. Bu hazırlanan son süspansiyondan 100 µl plak kuyularına ilave edildi. Plaklar parafilm ile kapatılarak 37 °C’da normal atmosferde yedi gün inkübe edildi. İnkübasyon sonrası bütün kuyulara 30 µL resazurin solüsyonu ilave edildi ve plaklar bir gün daha inkübasyona bırakılarak sonuçlar görsel olarak değerlendirildi. MİK değeri, maviden pembeye renk değişimini engelleyen en düşük konsantrasyon değeri olarak belirlendi.

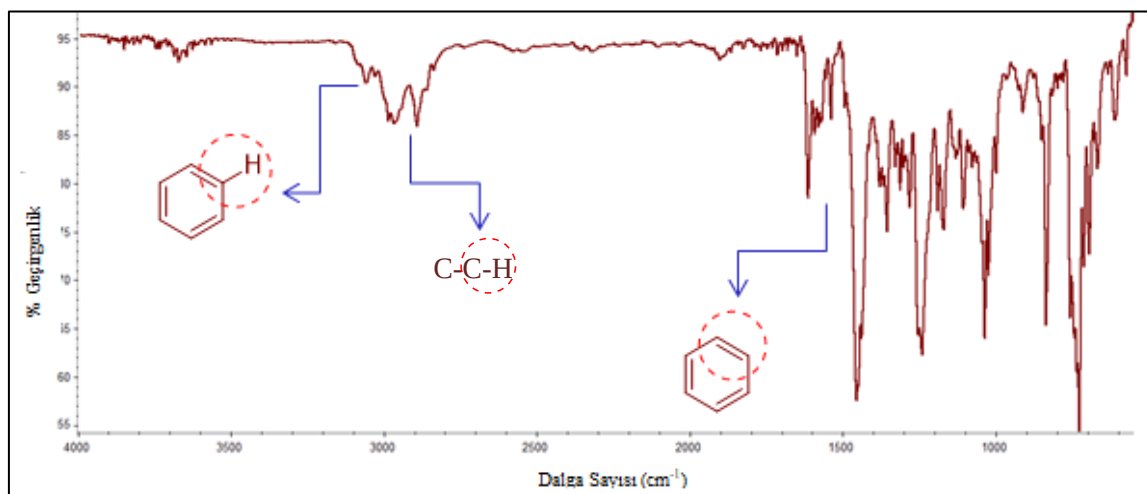
5. SONUÇLAR VE ÖNERİ

Tez kapsamında sentezlenen 4-sübstütie benzonitril, 5-(4-sübstütie fenil)-1*H*-tetrazol ve *N*-alkil fenotiyazin bileşikleri literatürde bilinen maddeler olduğu için bu bileşiklere ait spektrumlar “EKLER” kısmı içerisinde verilirken, ilk defa bizim tarafımızdan sentezlenen bileşiklerin spektrumları (FT-IR, ¹H NMR, ¹³C APT NMR ve HR-MS) ve Kocaeli Üniversitesi öğretim üyesi Prof. Dr. Pelin YÜKSEL MAYDA tarafından yapılan biyolojik aktivite sonuçları metin içerisinde verilmiştir.

5.1. 10-(2-(5-(4-sübstütiefenil)-1*H*-tetrazol-1-il)alkil)-10*H*-fenotiyazin Bileşiklerinin Spektroskopik Sonuçları

5.1.1. 10-(3-(5-fenil-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin’in (F3a) FT-IR, ¹H NMR, ¹³C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F3a’nın FT-IR spektrum verileri:

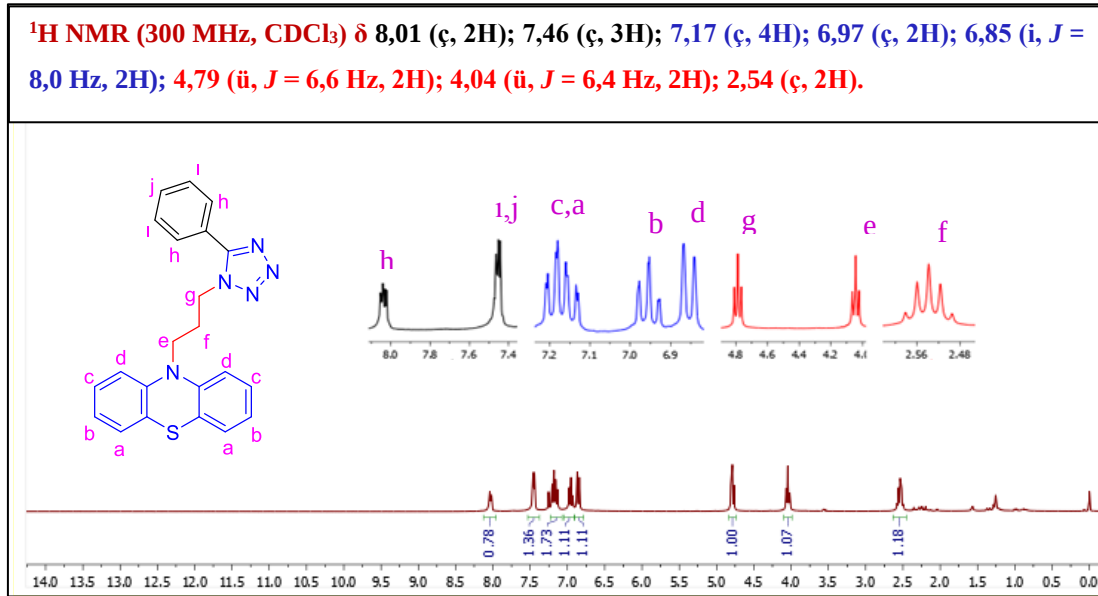


Şekil 5.1. Bileşik F3a’nın FT-IR spektrumu

Çizelge 5.1. Bileşik F3a’nın bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3062	Aromatik C=C-H gerilme bandı
2970, 2894	Alifatik C-C-H gerilme bantları
1616, 1595, 1582, 1541, 1496, 1457	Aromatik C=C gerilme bantları

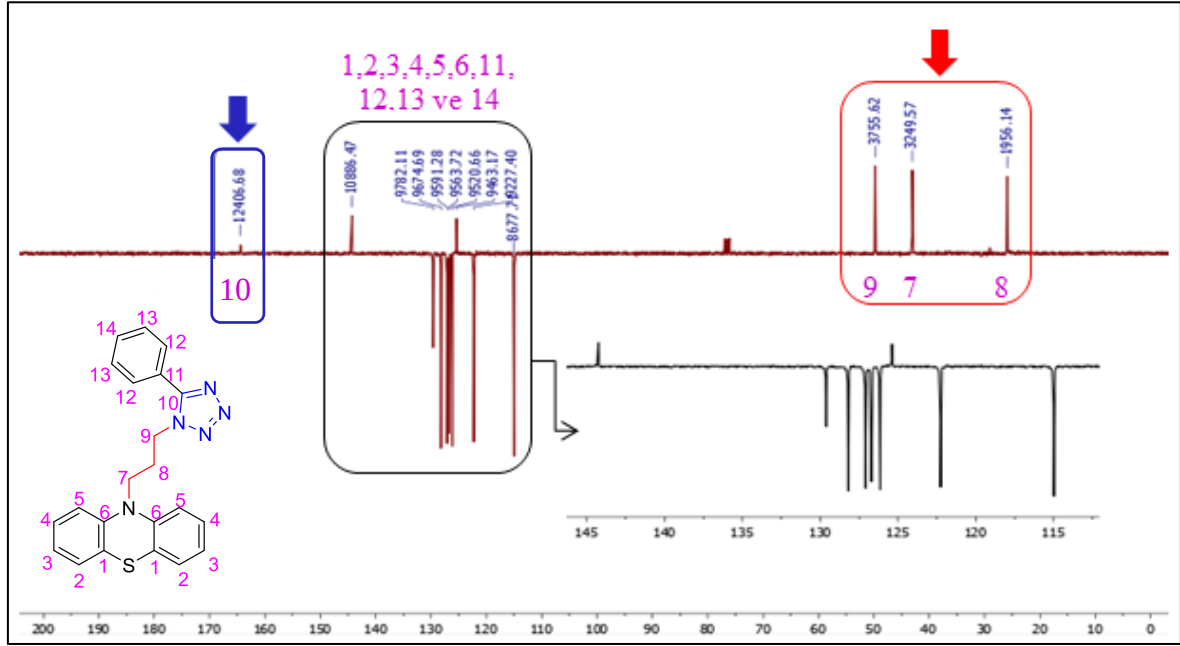
Bileşik F3a'nın ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.2. Bileşik F3a'nın ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR (Şekil 5.2) spektrumu alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan üç farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hh) δ 8,01 (ç, 2H) ve (Hi ve Hj) δ = 7,46 (ç, 3H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,17 (ç, 4H), (Hb) δ 6,97(ç, 2H) ve (Hd) δ 6,85 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hg) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,6$ Hz, 2H) δ 4,79 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 4,04 ppm'de (ü, $J = 6,4$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hf) ise, δ 2,54 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

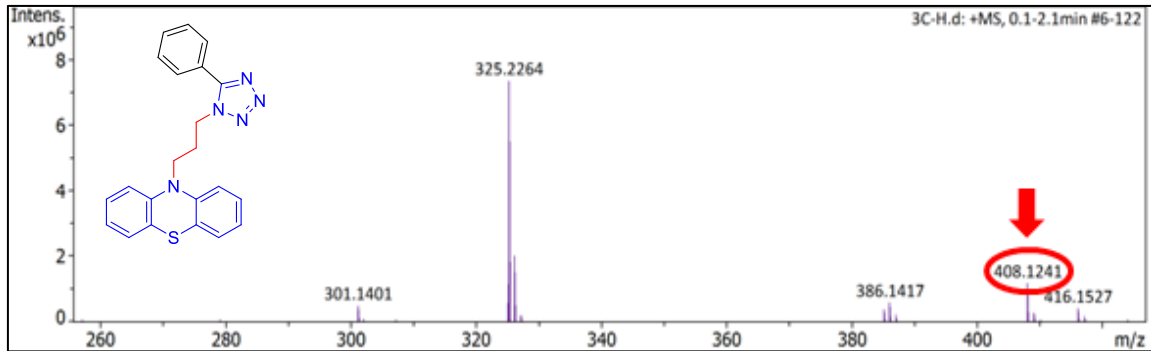
Bileşik F3a'nın ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.3. Bileşik F3a'nın ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.3) alındı. δ 164,39 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) aittir. δ 144,24; δ 129,61; δ 128,19; δ 127,08; δ 126,72; δ 126,15; δ 125,38; δ 122,26; δ 114,98 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C11, C12, C13 ve C14 karbonlarına aittir. δ 49,76; δ 43,05 ve δ 34,4 ppm'deki pikler ise sırasıyla C9, C7 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F3a'nın HR-MS spektrum verileri:

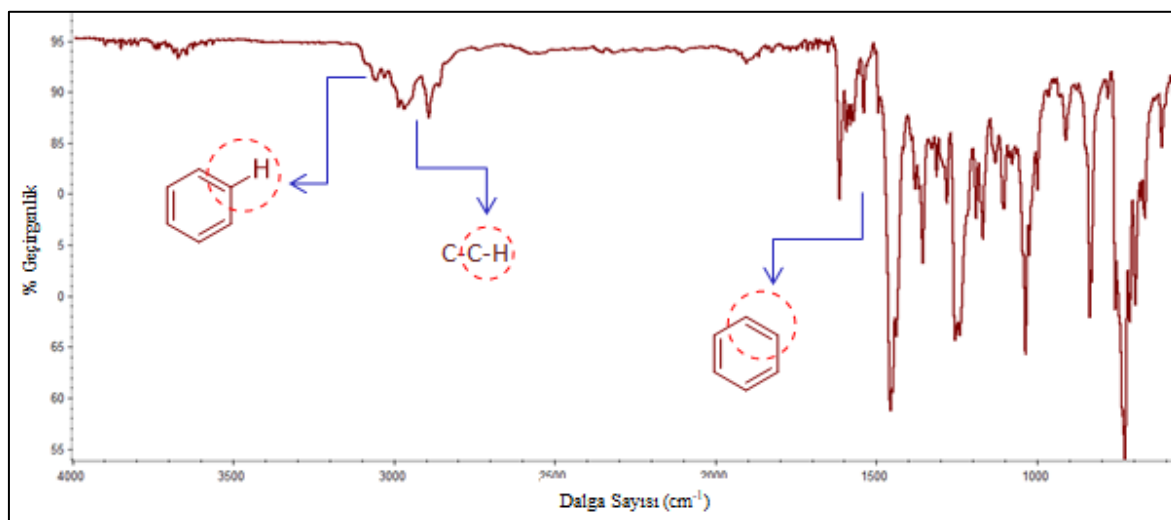


Şekil 5.4. Bileşik F3a'nın HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.4’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 385,890’dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 408,241 olduğu görülmektedir.

5.1.2. 10-(3-(5-(*p*-Metil)-1*H*-tetrazol-1-il)propil)-10*H*-fenotiyazin’in (F3b) ATR-FTIR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F3b’nin FT-IR spektrum verileri:

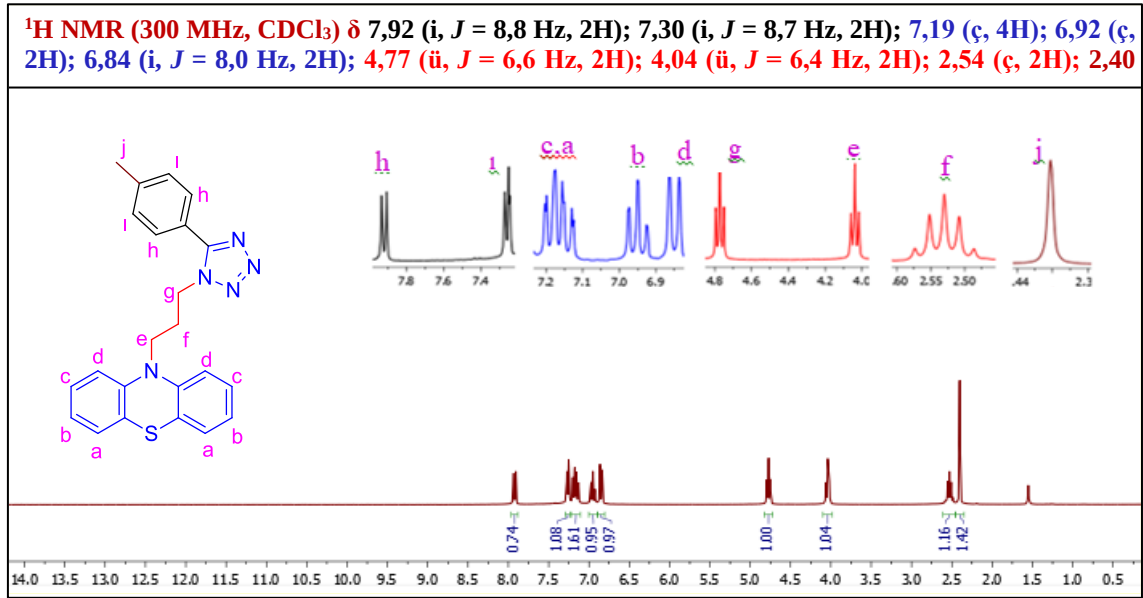


Şekil 5.5. Bileşik F3b’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.2. Bileşik F3b’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	Yorumlar
3065, 3036	Aromatik $C=\underline{C}-\underline{H}$ gerilme bantları
2971, 2894	Alifatik $C-\underline{C}-\underline{H}$ gerilme bantları
1617, 1595, 1574, 1542, 1496, 1459	Aromatik $\underline{C}=\underline{C}$ gerilme bantları

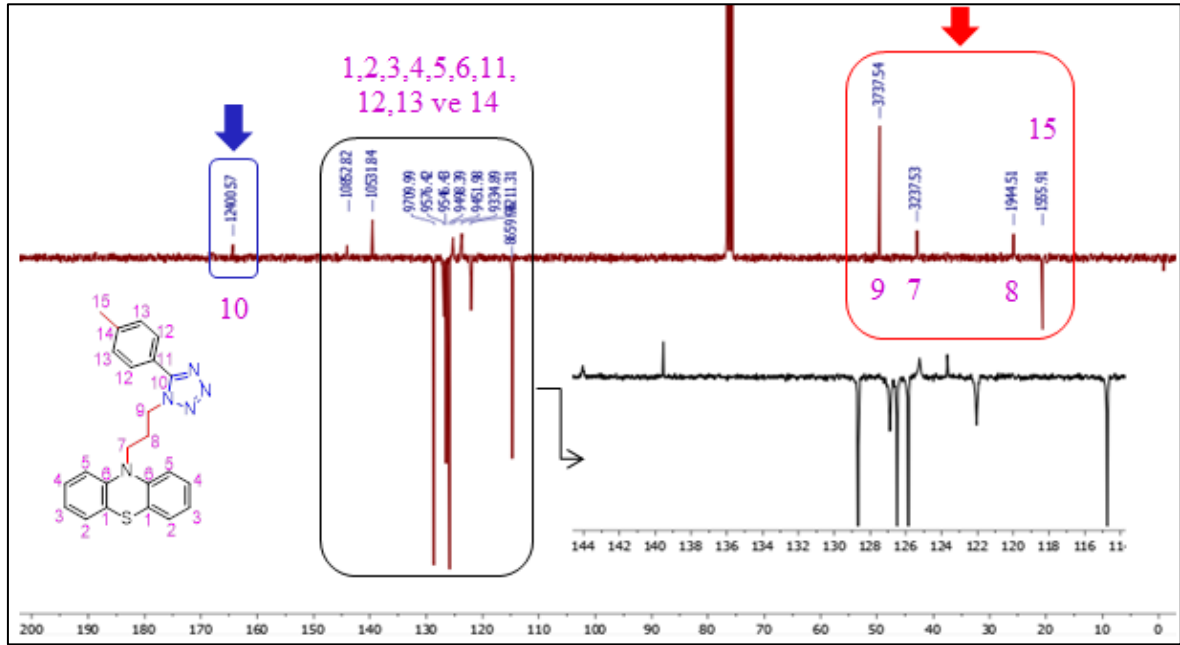
Bileşik F3b'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.6. Bileşik F3b'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.6) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hh) δ 7,92 (i, $J = 8,8$ Hz, 2H) ve (Hl) δ = 7,30 (i, $J = 8,7$ Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,19 (ç, 4H), (Hb) δ 6,92 (ç, 2H) ve (Hd) δ 6,84 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hg) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,6$ Hz, 2H) δ 4,77 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 4,04 ppm'de (ü, $J = 6,4$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hf) ise, δ 2,54 ppm'de (ç, 2H) çıktığı ve fenil halkasına bağlı alkil grubuna ($-\text{CH}_3$) ait hidrojen atomlarının (Hj) spektrumun en sağ tarafında 2,40 ppm'de (b, 3H) çıktığı gözlenmektedir.

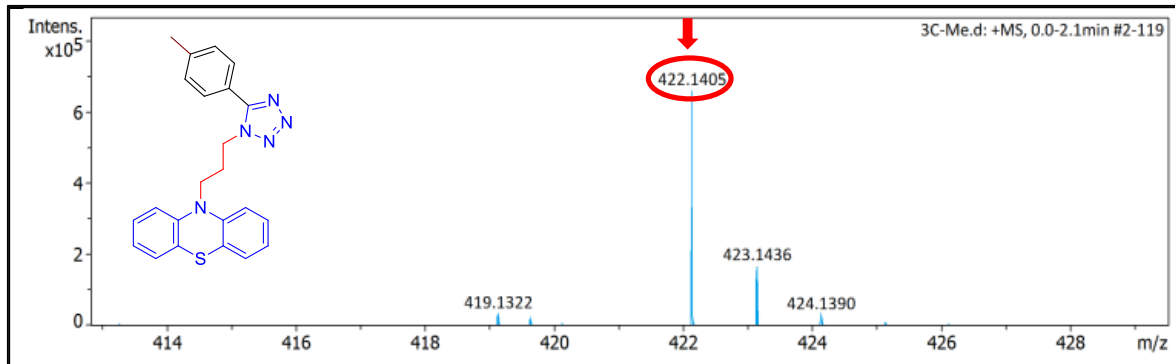
Bileşik F3b'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.7. Bileşik F3b'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.7) alındı. δ 164,30 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) ait piktir. δ 144,05; δ 141,80; δ 128,65; δ 126,88; δ 126,49; δ 125,85; δ 125,55; δ 123,68; δ 122,05; δ 114,74 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C11, C12, C13 ve C14 karbonlarına aittir. δ 49,52; δ 42,89; δ 25,76 ve δ 20,61 ppm'deki pikler ise sırasıyla C9, C7, C8 ve C15 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F3b'nin HR-MS spektrum verileri:

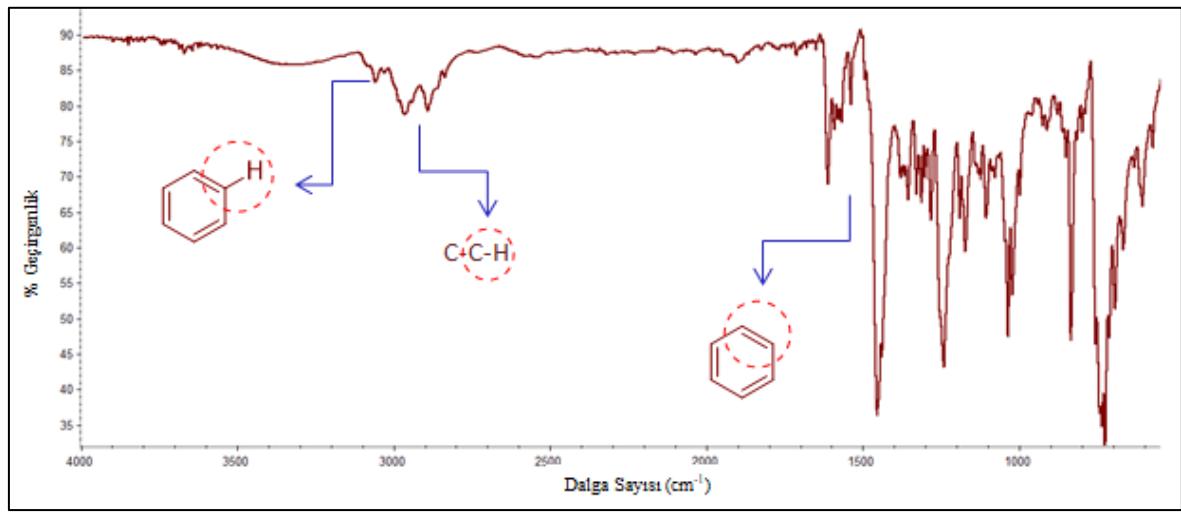


Şekil 5.8. Bileşik F3b'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.8’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 399,5160’dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 422,1405 olduğu görülmektedir.

5.1.3. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)propil)-10H-fenotiyazin (F3c) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F3c’nin FT-IR spektrum verileri:

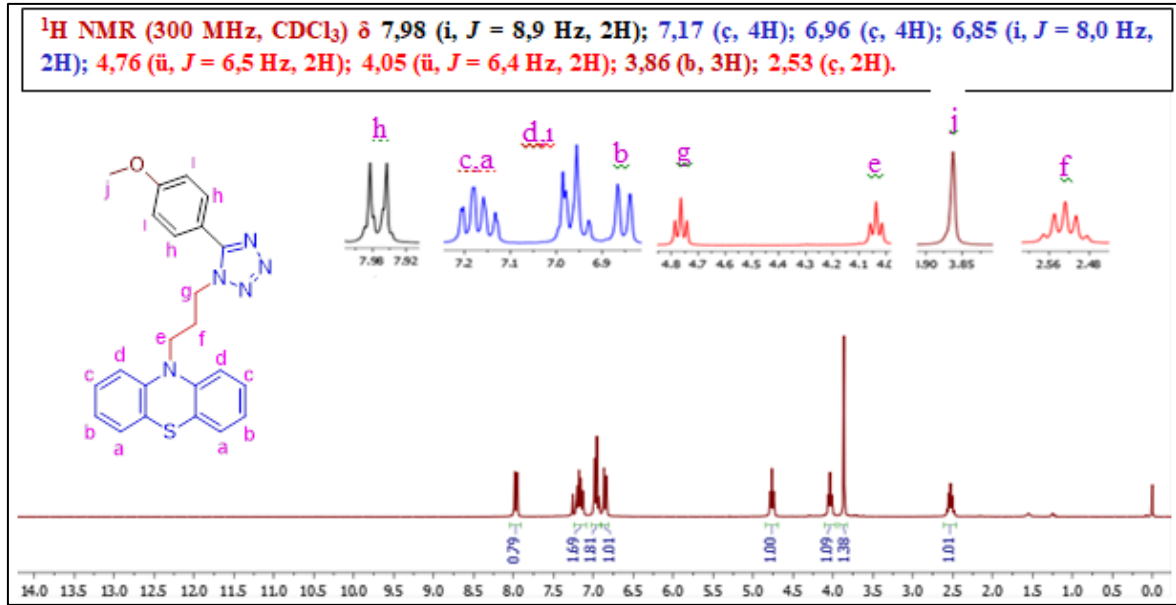


Şekil 5.9. Bileşik F3c’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.3. Bileşik F3c’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3060	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bandı
2969, 2894	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1614, 1594, 1571, 1541, 1456	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

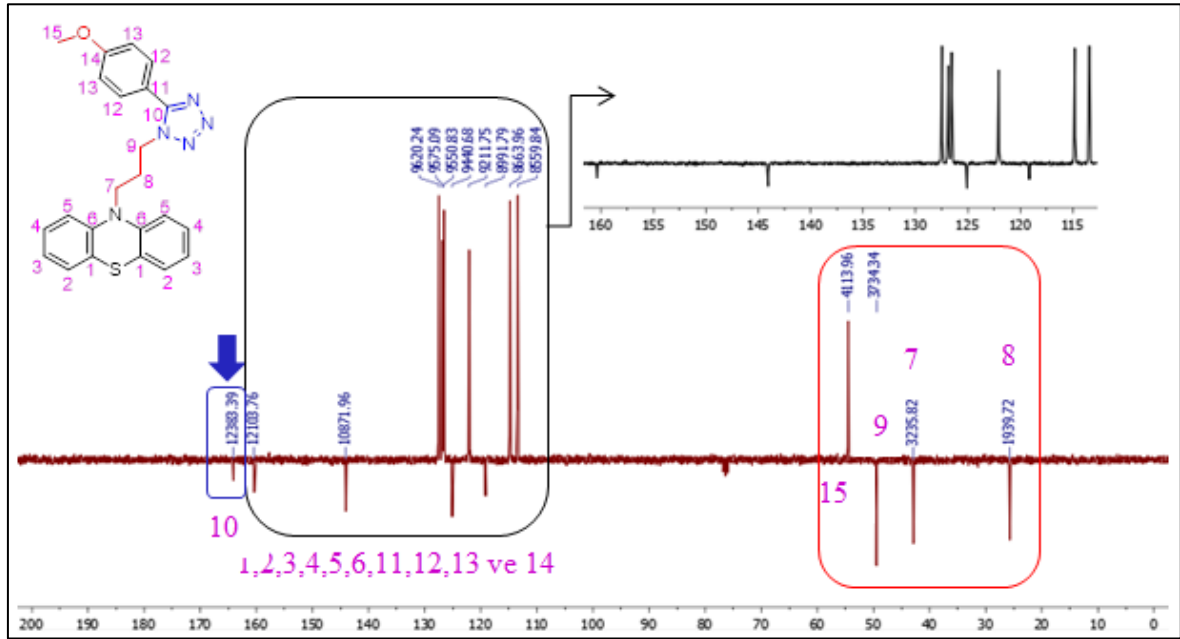
Bileşik F3c'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.10. Bileşik F3c'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.10) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hh) δ 7,98 (i, J = 8,9 Hz, 2H) ppm'de, Hı hidrojenlerinin Hd hidrojenleri ile δ 6,96 (4H) ppm'de çoklu çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,17 (ç, 4H) ve (Hb) δ 6,85 (i, J = 8,0 Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hg) düşük alanda üçe yarılarak (J = 6,5 Hz, 2H) δ 4,76 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 4,05 ppm'de (ü, J = 6,4 Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hf) ise, δ 2,53 ppm'de (ç, 2H) çıktığı ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_3$ grubundaki hidrojen atomlarının (Hj) δ 3,86 ppm'de (b, 3H) çıktığı gözlenmektedir.

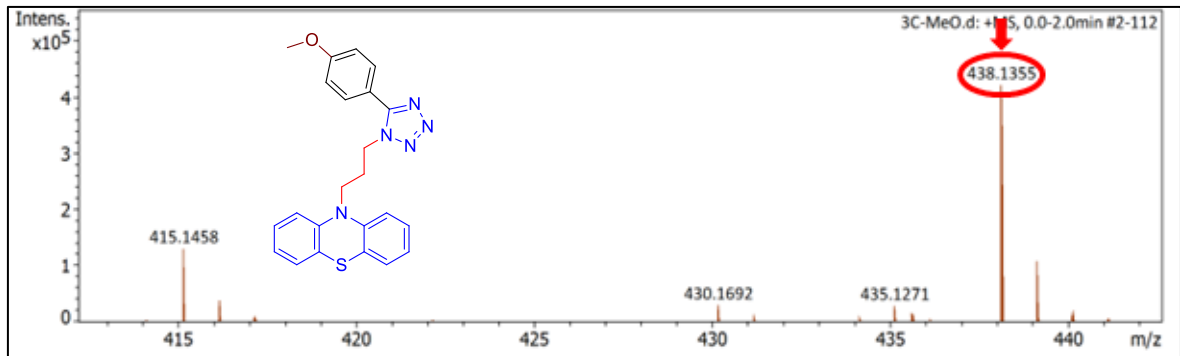
Bileşik F3c'nin ^{13}C APT APT spektrum verileri:



Şekil 5.11. Bileşik F3c'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.11) alındı. δ 164,08 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) ait piktir. δ 160,37; δ 144,05; δ 127,46; δ 126,87; δ 126,55; δ 125,09; δ 122,05; δ 119,14; δ 114,79; δ 113,41 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C11, C12, C13 ve C14 karbonlarına aittir. δ 54,51; δ 49,48; δ 42,80 ve δ 25,70 ppm'deki pikler ise sırasıyla C9, C7, C15 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F3c'nin HR-MS spektrum verileri:

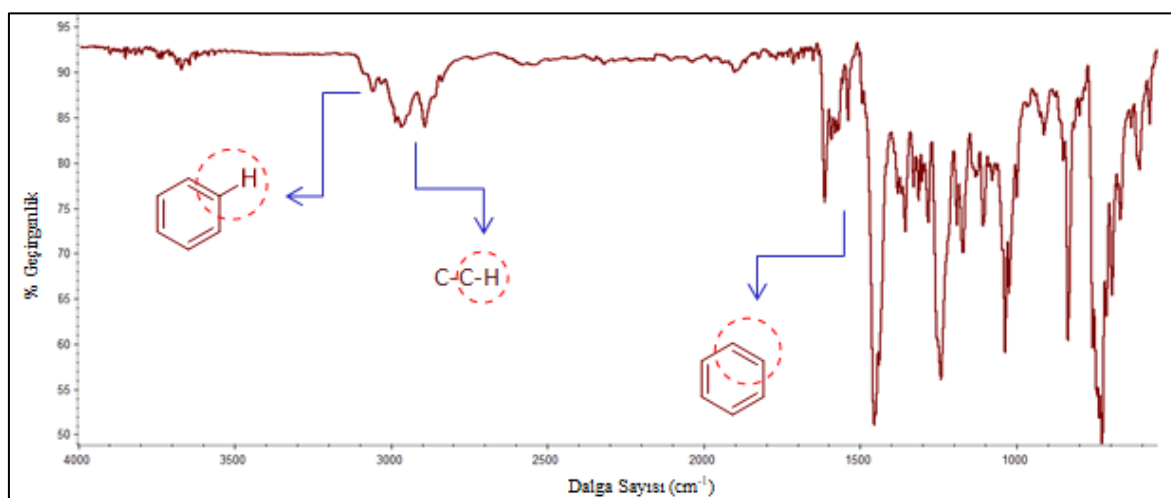


Şekil 5.12. Bileşik F3c'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.12’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 415,5150’dir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 438,1355 olduğu görülmektedir.

5.1.4. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)propil)-10H-fenotiyazin (F3d) FTIR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F3d’nin FT-IR spektrum verileri:

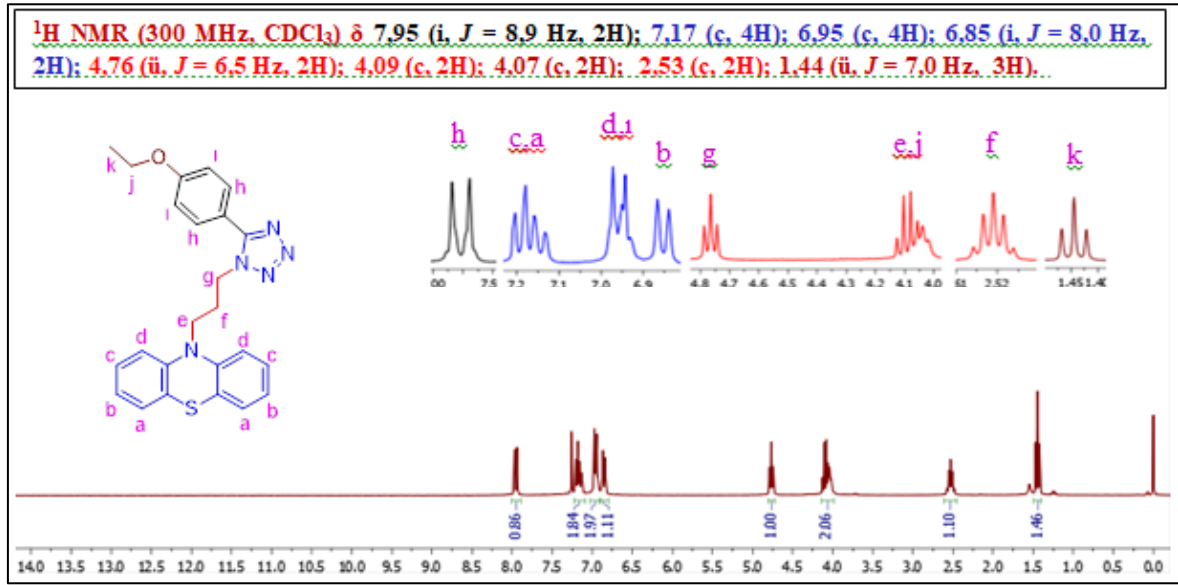


Şekil 5.13. Bileşik F3d’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.4. Bileşik F3d’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3066	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bandı
2990, 2966, 2898	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1616, 1595, 1582, 1541, 1457	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

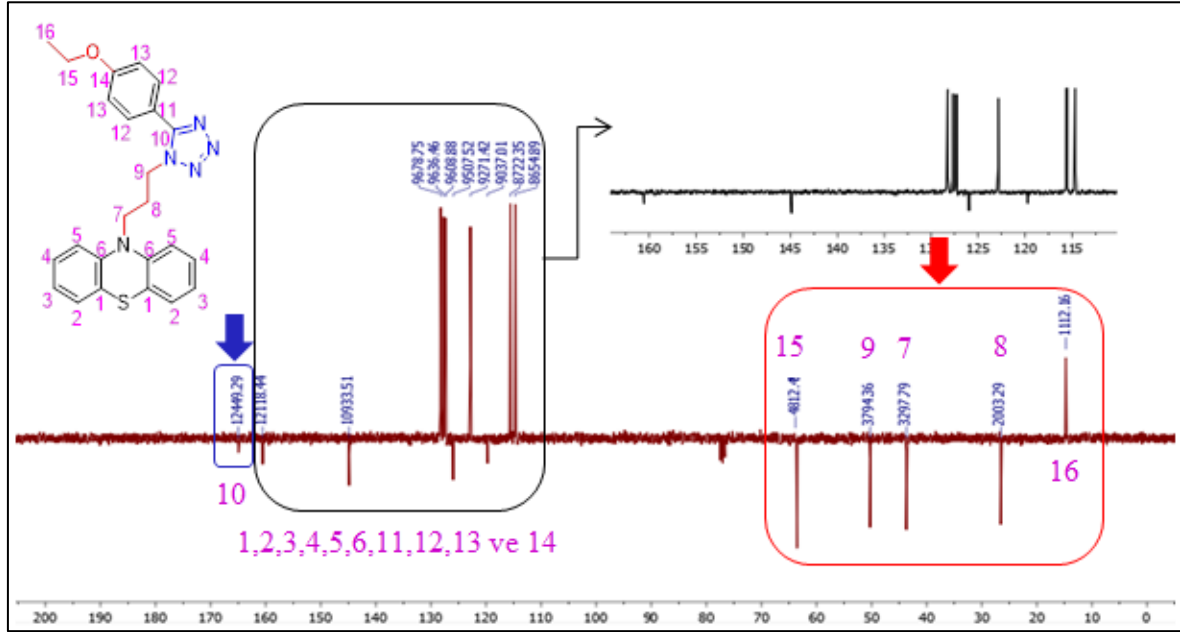
Bileşik F3d'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.14. Bileşik F3d'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.14) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hh) δ 7,95 (i, J = 8,9 Hz, 2H) ppm'de, Hı hidrojenlerinin Hd hidrojenleri ile δ 6,95 (4H) ppm'de çoklu çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,17 (ç, 4H) ve (Hb) δ 6,85 (i, J = 8,0 Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hg) düşük alanda üçe yarılarak (J = 6,5 Hz, 2H) δ 4,76 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 4,09 ppm'de (çoklu, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hf) ise, δ 2,53 ppm'de (ç, 2H) çıktığı ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ grubundaki hidrojen atomlarının (Hj ve Hk) sırasıyla δ 4,07 ppm (ç, 2H) ve δ 1,44 ppm'de (ü, 3H) çıktığı gözlenmektedir.

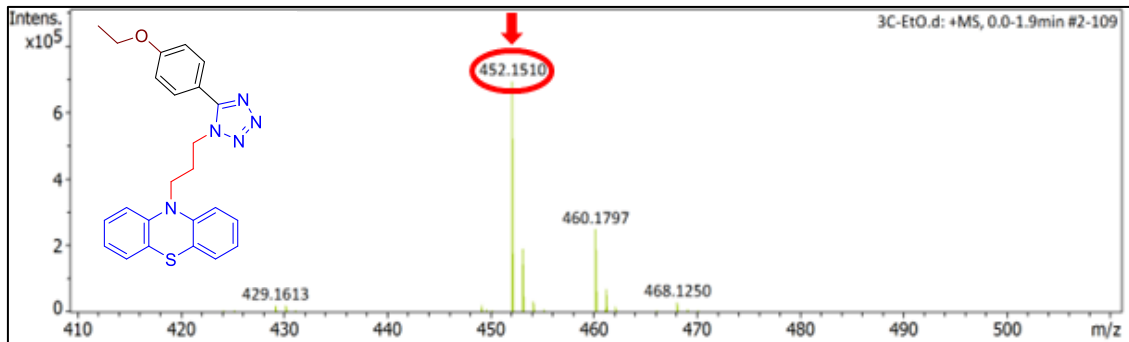
Bileşik F3d'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.15. Bileşik F3d'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.15) alındı. δ 164,95 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) ait piktir. δ 160,57; δ 142,91; δ 128,24; δ 127,68; δ 127,31; δ 125,97; δ 122,84; δ 119,74; δ 115,57; δ 114,67 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C11, C12, C13 ve C14 karbonlarına aittir. δ 63,52; δ 50,27; δ 41,02; δ 26,54 ve δ 14,73 ppm'deki pikler ise sırasıyla C15, C9, C7, C8 ve C16 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F3d'nin HR-MS spektrum verileri:

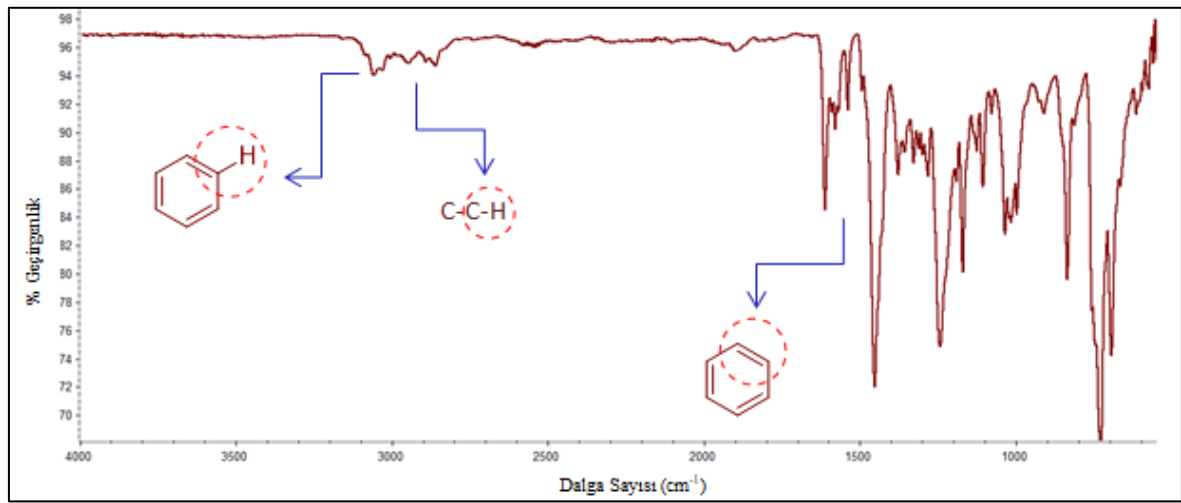


Şekil 5.16. Bileşik F3d'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.16’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 429,5420’dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 452,1510 olduğu görülmektedir.

5.1.5. 10-(3-(5-(4-Benziloksifenil)-1H-tetrazol-1-il)propil)-10H-fenotiyazin (F3e) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F3e’nin FT-IR spektrum verileri:

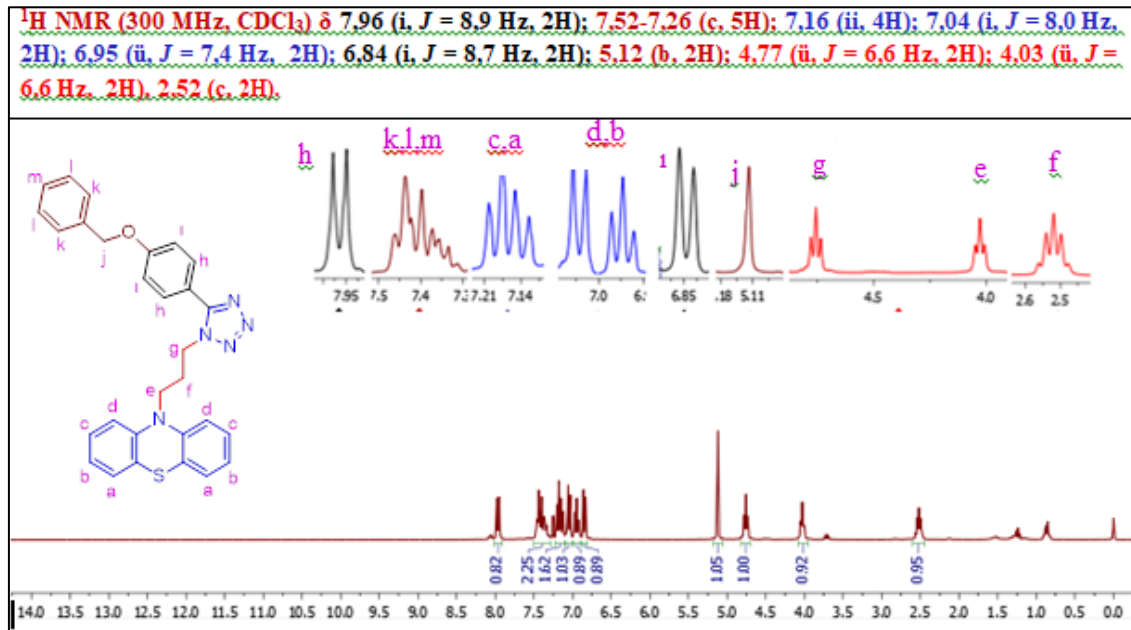


Şekil 5.17. Bileşik F3e’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.5. Bileşik F3e’nin bazı ATR-FTIR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3065, 3033	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2956, 2893, 2866	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1614, 1582, 1541, 1455	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

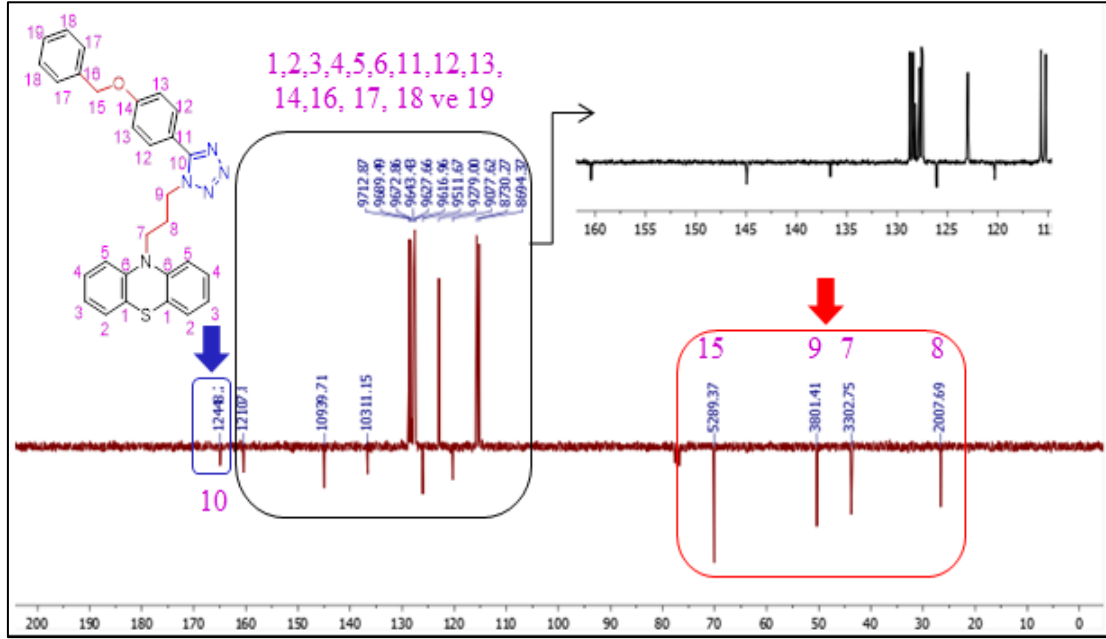
Bileşik F3e'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.18. Bileşik F3e'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.18) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hh) δ 7,96 (i, $J = 8,9$ Hz, 2H) ve (Hl) $\delta = 6,84$ (i, $J = 8,7$ Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenil halkasına bağlı benziloksi grubundaki 3 farklı kimyasal çevreye sahip aromatik hidrojenlerinin (Hk, Hl ve Hm) δ 7,52 - 7,26 (ç, 5H) ppm'de çıktığı görülmektedir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,16 (ç, 4H), (Hb) δ 7,04 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ve (Hd) δ 6,95 (ü, $J = 7,4$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hg) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,6$ Hz, 2H) δ 4,77 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 4,03 ppm (ü, $J = 6,6$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hf) ise, δ 2,52 ppm'de (ç, 2H) çıktığı ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_2-$ grubuna ait hidrojen atomlarının (Hj) 5,12 ppm'de (b, 2H) çıktığı gözlenmektedir.

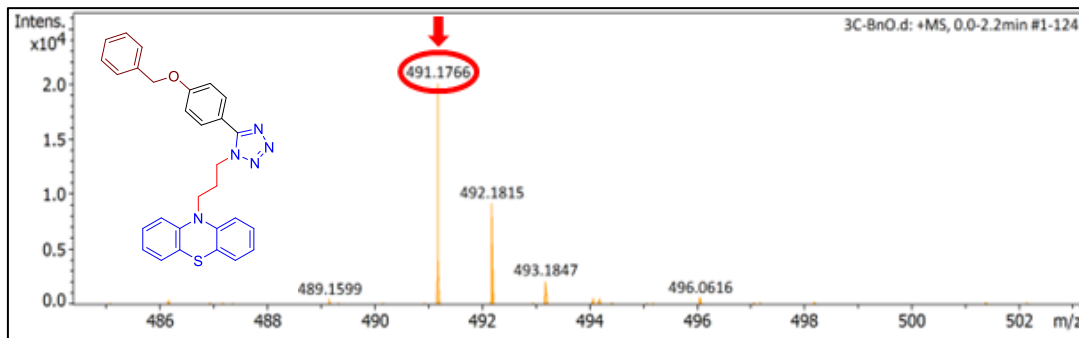
Bileşik F3e'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.19. Bileşik F3e'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.19) alındı. δ 164,94 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) aittir. δ 160,43; δ 144,95; δ 136,62; δ 128,69; δ 128,38; δ 128,16; δ 127,77; δ 127,56; δ 127,42; δ 126,03; δ 122,94; δ 120,28; δ 115,67 ve δ 115,20; ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C11, C12, C13, C14, C16, C17, C18 ve C19 karbonlarına aittir. δ 70,08; δ 50,37; δ 43,76 ve δ 26,60 ppm'deki pikler ise sırasıyla C15, C9, C7 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F3e'nin HR-MS spektrum verileri:

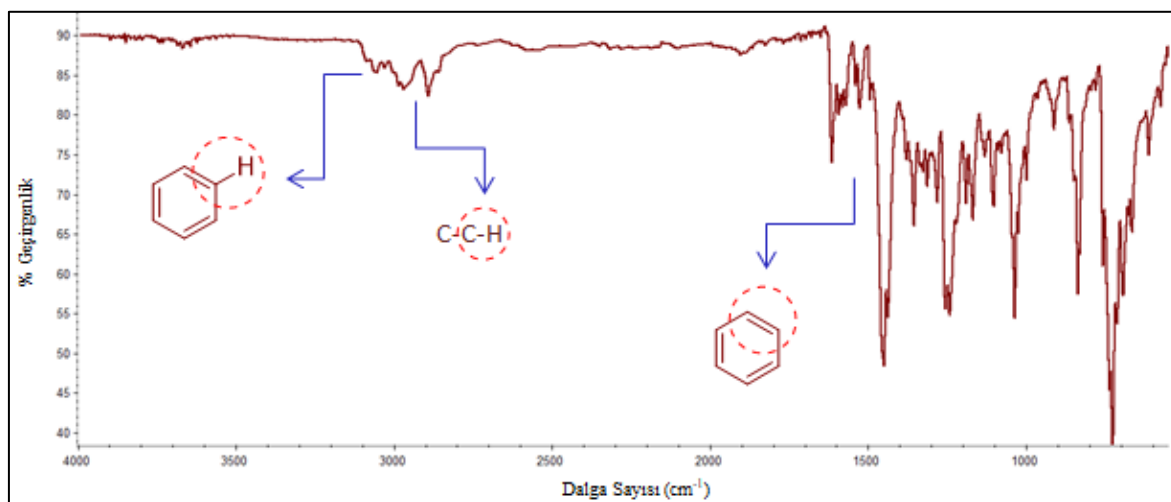


Şekil 5.20. Bileşik F3e'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.20’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 491,1766’dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M]^+$ değeri (m/z) 491,6130 olduğu görülmektedir.

5.1.6. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1H-tetrazol-1-il)propil)-10H-fenotiyazin (F3f) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F3f’nin FT-IR spektrum verileri:

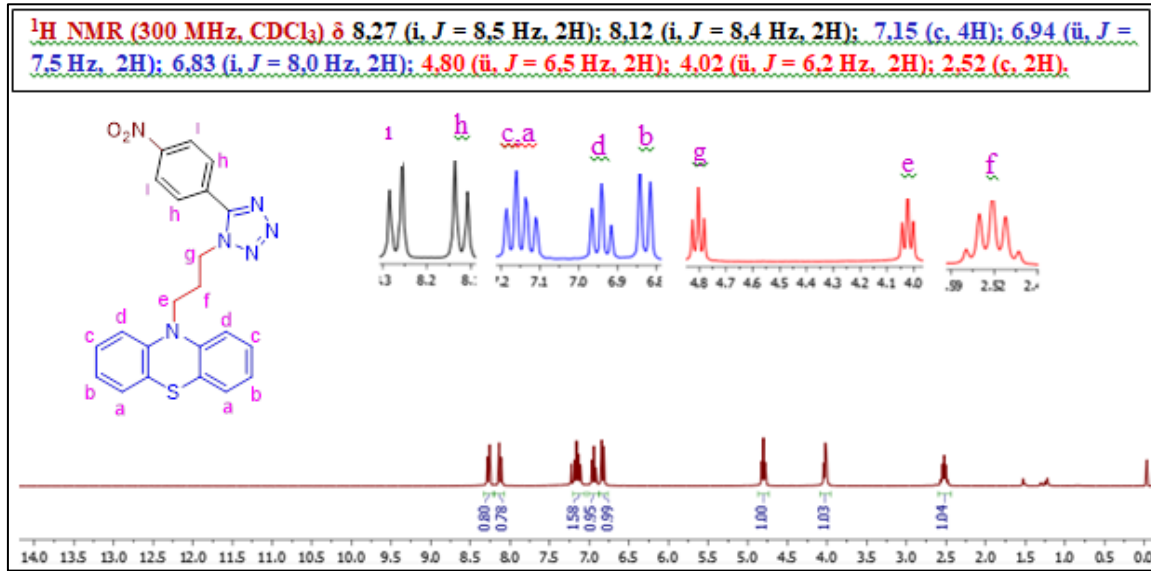


Şekil 5.21. Bileşik F3f’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.6. Bileşik F3f’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3059, 3029	Aromatik C= <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bantları
2991, 2976, 2897	Alifatik C- <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bantları
1617, 1595, 1574, 1529, 1496, 1452	Aromatik <u>C</u> = <u>C</u> gerilme bantları

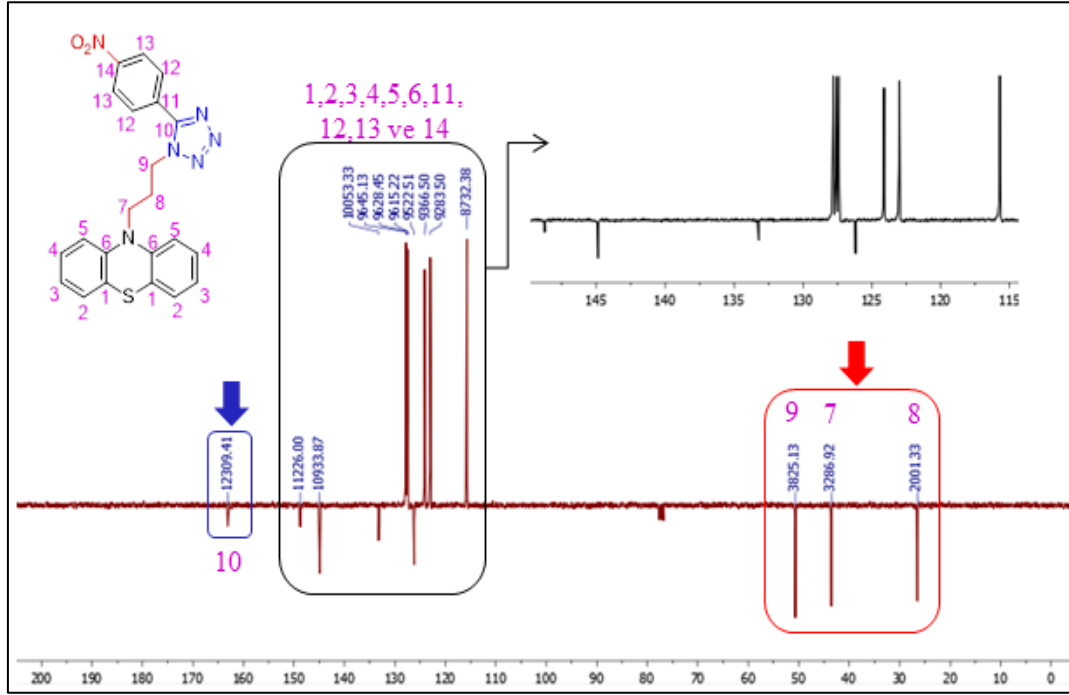
Bileşik F3f'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.22. Bileşik F3f'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.22) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i) δ 8,27 (i, $J = 8,5$ Hz, 2H) ve (H_h) δ 8,12 (i, $J = 8,4$ Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_c ve H_a) δ 7,15 (ç, 4H), (H_b) δ 6,94 (ü, $J = 7,5$ Hz, 2H) ve (H_d) δ 6,83 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_g) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,5$ Hz, 2H) δ 4,80 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 4,02 ppm (ü, $J = 6,2$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (H_f) ise, δ 2,52 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

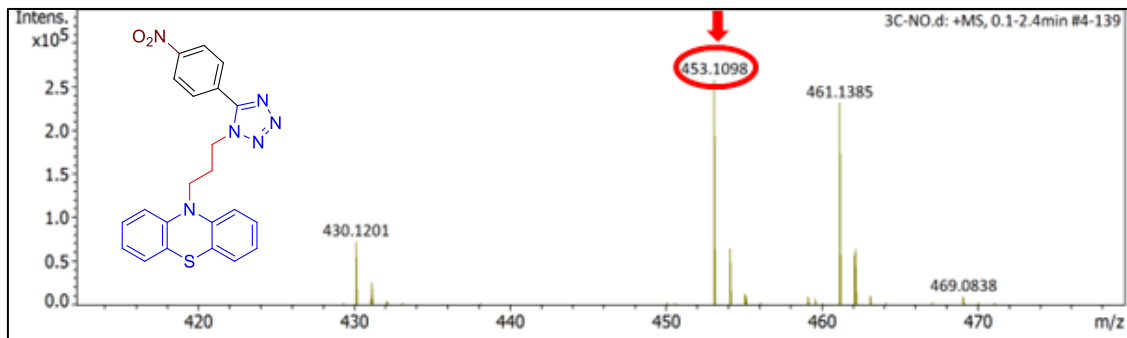
Bileşik F3f'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.23. Bileşik F3f'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.23) alındı. δ 163,10 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) ait piktir. δ 148,74; δ 144,87; δ 133,20; δ 127,79; δ 127,57; δ 127,40; δ 126,17; δ 124,10; δ 123,00 ve δ 115,70 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C11, C12, C13 ve C14 karbonlarına aittir. δ 50,68; δ 43,55 ve δ 26,51 ppm'deki pikler ise sırasıyla C9, C7 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F3f'nin HR-MS spektrum verileri:

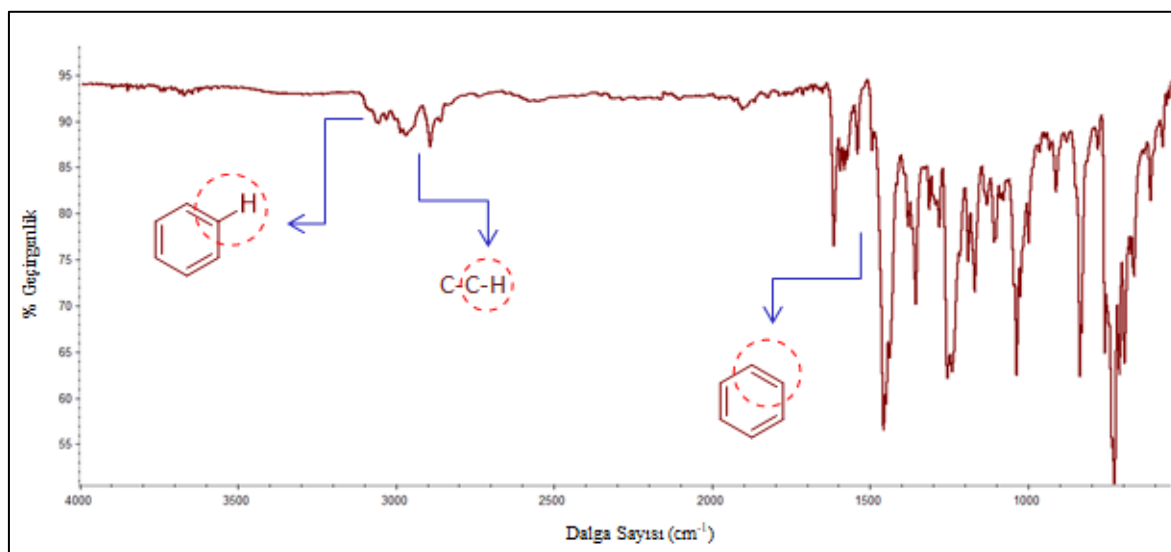


Şekil 5.24. Bileşik F3f'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.24'te görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 430,4860'dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 453,1098 olduğu görülmektedir.

5.1.7. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1H-tetrazol-1-il)propil)-10H-fenotiyazin (F3g) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F3g'nin FT-IR spektrum verileri:

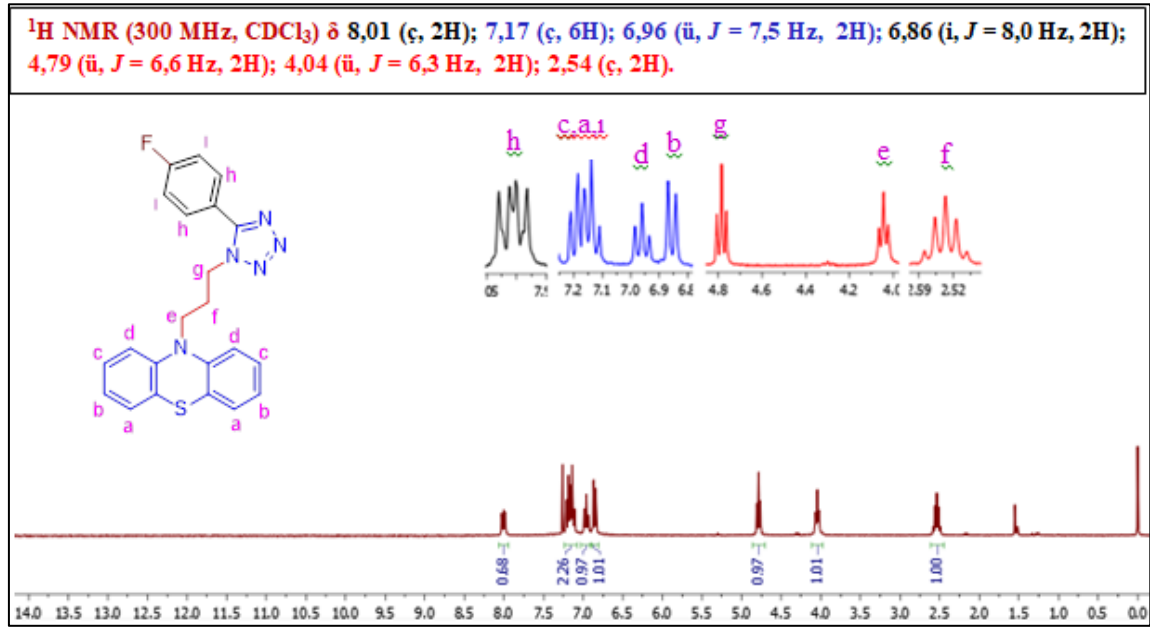


Şekil 5.25. Bileşik F3g'nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.7. Bileşik F3g'nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3065, 3029	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2988, 2968, 2897, 2864	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1617, 1596, 1568, 1542, 1496, 1460	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

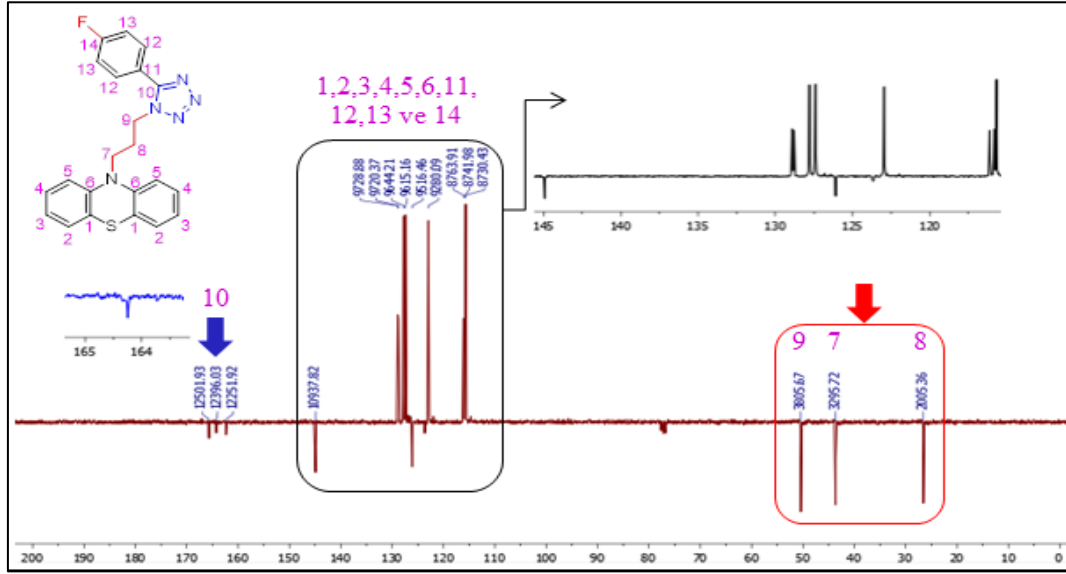
Bileşik F3g'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.26. Bileşik F3g'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.26) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hh) δ 8,01 (ç, 2H) ppm'de, Hı hidrojenlerinin Ha ve Hc hidrojenleri ile δ 7,17 (ç, 6H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hb) δ 6,96 (ü, $J = 7,5$ Hz, 2H) ve (Hd) δ 6,86 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hg) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,6$ Hz, 2H) δ 4,79 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 4,04 ppm'de (ü, $J = 6,3$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hf) ise, δ 2,54 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

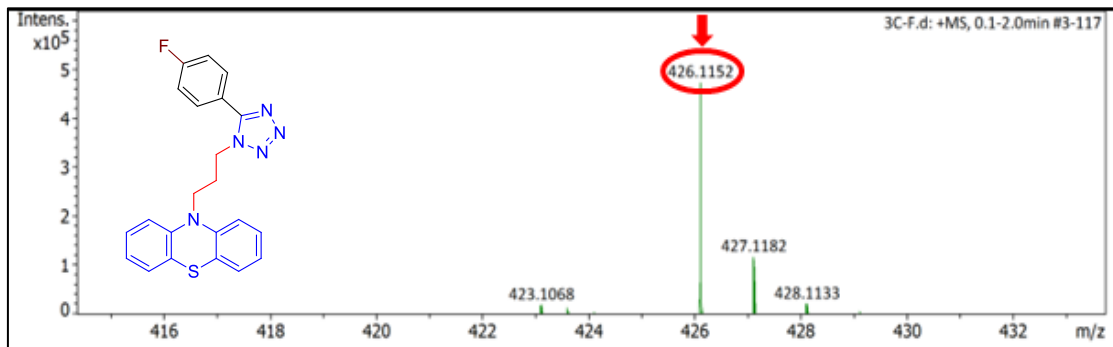
Bileşik F3g'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.27. Bileşik F3g'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.27) alındı. δ 164,07 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) ait piktir. δ 162,32 (i, $J = 250,02$ Hz); δ 128,79 (i, $J = 8,9$ Hz) ve δ 115,82 (i, $J = 22,3$ Hz) ppm'deki pikler sırasıyla flor (F) atomunun doğrudan bağlı olduğu fenil halkasındaki C14, C12 ve C13 karbon atomlarına ait piklerdir. δ 144,86; δ 127,78; δ 127,36; δ 126,14; δ 122,91 ve δ 116,07 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6 ve C11 karbonlarına aittir. δ 50,21; δ 43,63 ve δ 26,66 ppm'deki pikler ise sırasıyla C9, C7 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F3g'nin HR-MS spektrum verileri:

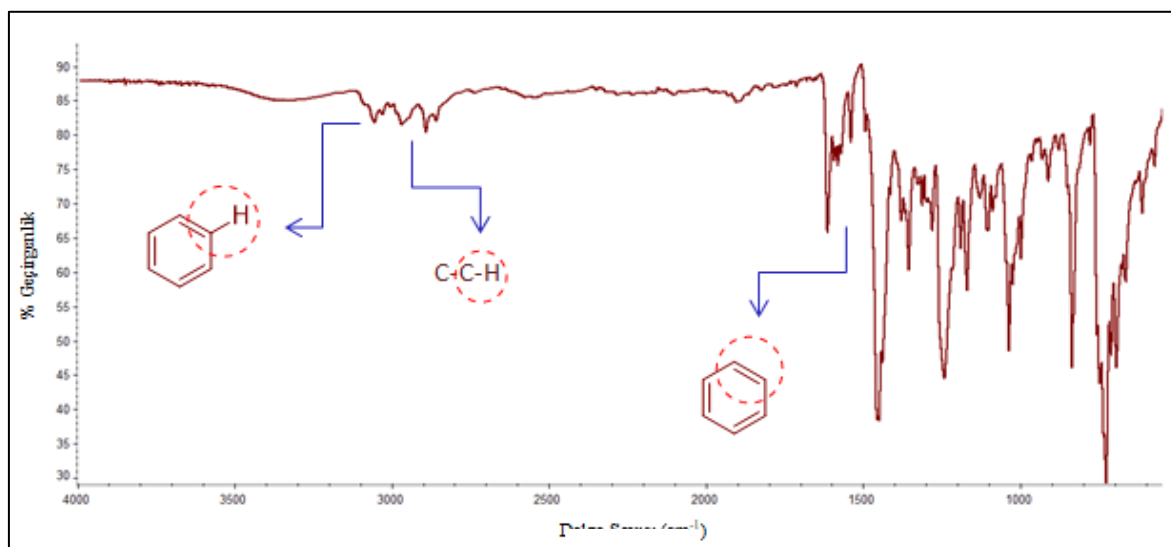


Şekil 5.28. Bileşik F3g'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.28’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 403,4794’tür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 426,1152 olduğu görülmektedir.

5.1.8. 10-(3-(5-(4-klorofenil)-1H-tetrazol-1-il)propil)-10H-fenotiyazin (F3h) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F3h’nin FT-IR spektrum verileri:

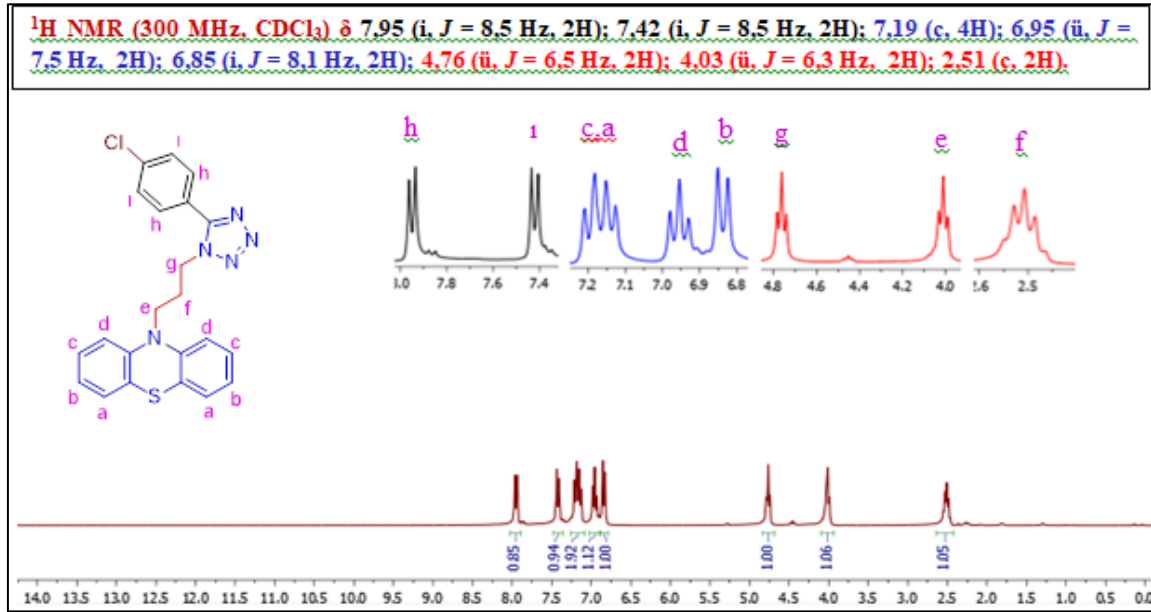


Şekil 5.29. Bileşik F3h’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.8. Bileşik F3h’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3059, 3035	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2976, 2900, 2867	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1616, 1583, 1542, 1496, 1452	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

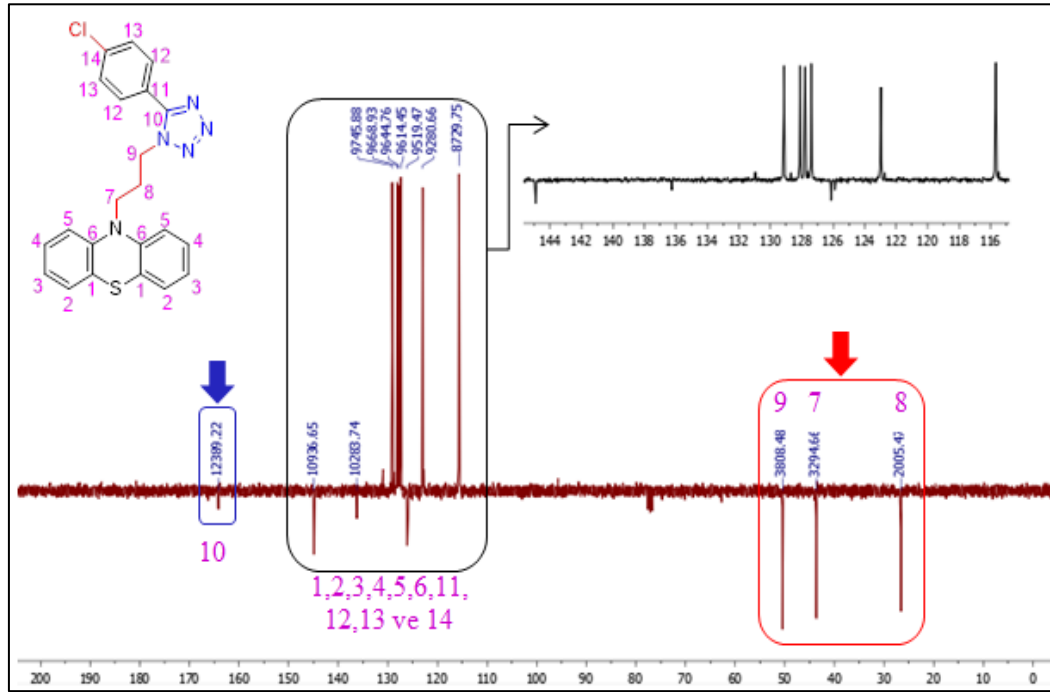
Bileşik F3h'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.30. Bileşik F3h'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.30) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hh) δ 7,95 (i, J = 8,5 Hz, 2H) ve (Hi) δ 7,42 (i, J = 8,5 Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,19 (ç, 4H), (Hb) δ 6,95 (ü, J = 7,5 Hz, 2H) ve (Hd) δ 6,85 (i, J = 8,1 Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hg) düşük alanda üçe yarılarak (J = 6,5 Hz, 2H) δ 4,76 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 4,03 ppm (ü, J = 6,3 Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hf) ise, δ 2,51 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

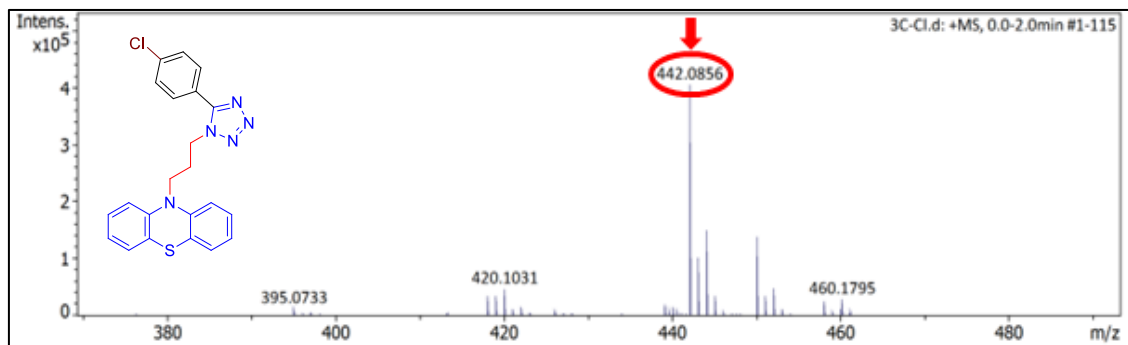
Bileşik F3h'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.31. Bileşik F3h'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.31) alındı. δ 163,99 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) ait piktir. δ 144,90; δ 136,26; δ 135,29; δ 128,91; δ 128,12; δ 127,95; δ 127,39; δ 126,01; δ 122,85 ve δ 115,67 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C11, C12, C13 ve C14 karbonlarına aittir. δ 50,46; δ 43,76 ve δ 26,57 ppm'deki pikler ise sırasıyla C9, C7 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F3h'nin HR-MS spektrum verileri:

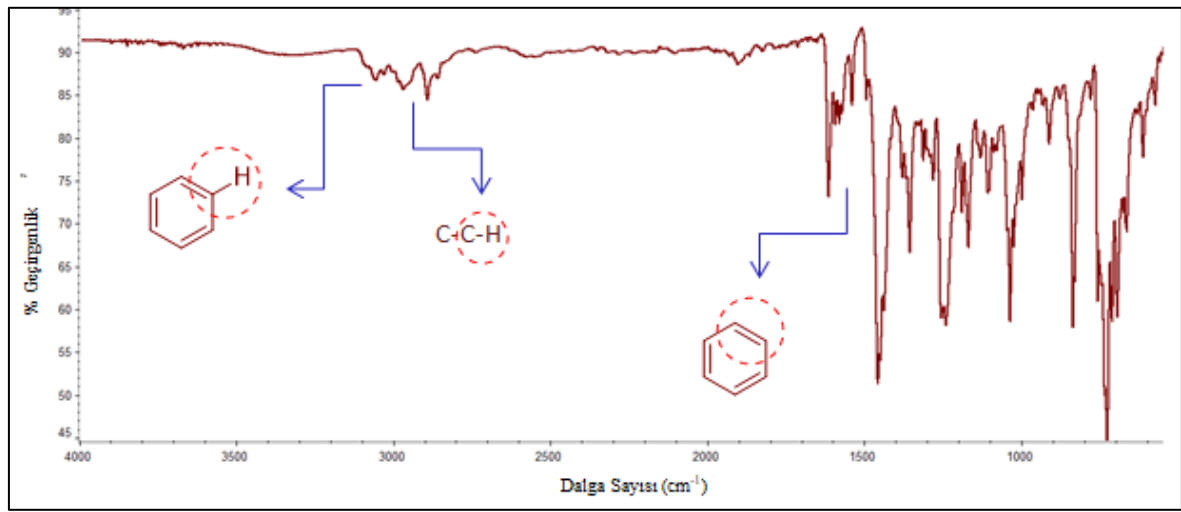


Şekil 5.32. Bileşik F3h'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.32’ de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 419,9310’dur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 442,0856 olduğu görülmektedir.

5.1.9. 10-(3-(5-(4-bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)propil)-10H-fenotiyazin (F31) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F31’nin FT-IR spektrum verileri:

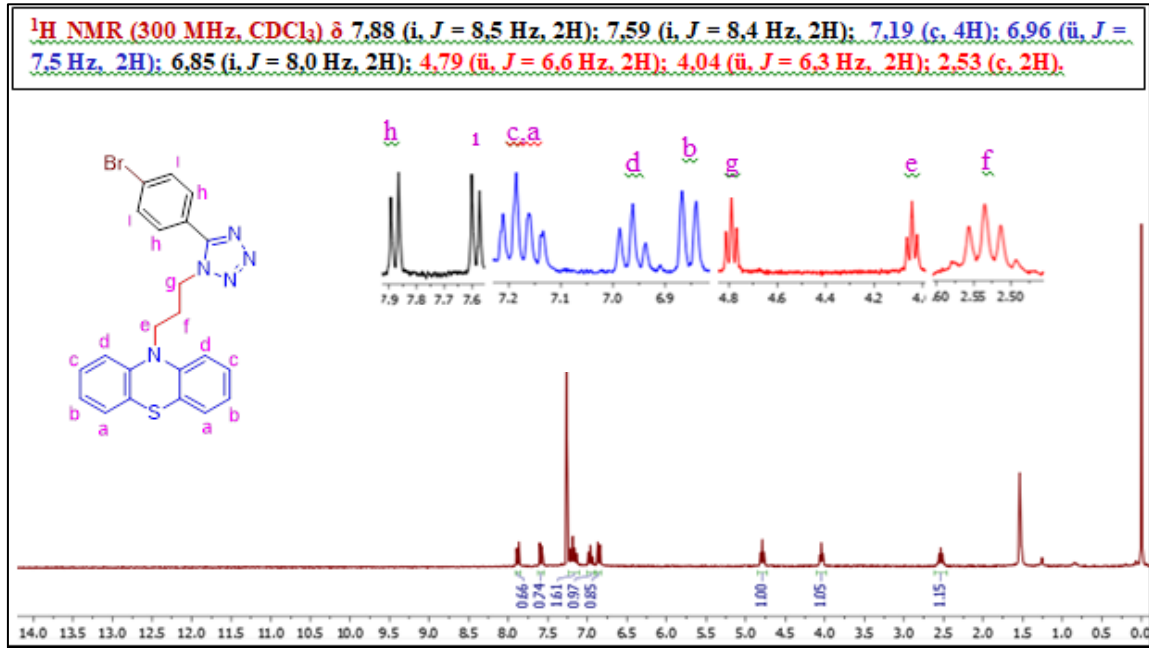


Şekil 5.33. Bileşik F31’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.9. Bileşik F31’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3056, 3035	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2994, 2973, 2894, 2867	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1617, 1596, 1583, 1542, 1495, 1459	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

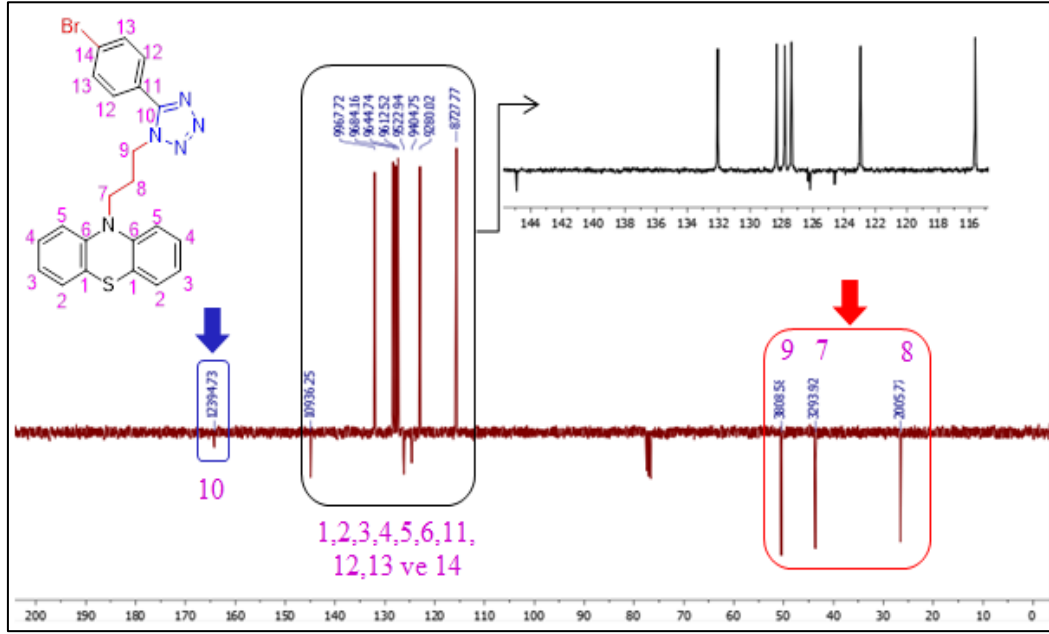
Bileşik F31'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.34. Bileşik F31'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.34) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hh) δ 7,88 (i, J = 8,5 Hz, 2H) ve (Hi) δ 7,59 (i, J = 8,4 Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,19 (ç, 4H), (Hb) δ 6,96 (ü, J = 7,5 Hz, 2H) ve (Hd) δ 6,85 (i, J = 8,0 Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hg) düşük alanda üçe yarılarak (J = 6,6 Hz, 2H) δ 4,79 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 4,04 ppm (ü, J = 6,3 Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hf) ise, δ 2,53 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

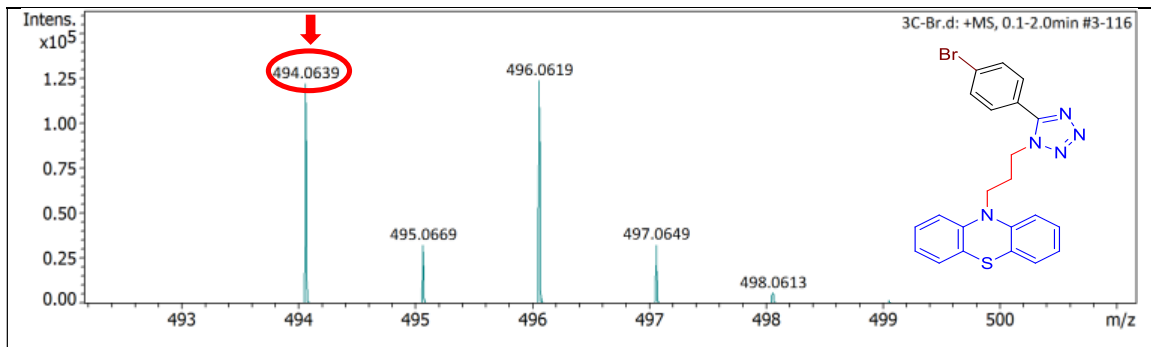
Bileşik F31'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.35. Bileşik F31'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.35) alındı. δ 164,23 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C10) ait piktir. δ 144,90; δ 132,07; δ 128,31; δ 127,79; δ 127,36; δ 126,24; δ 126,30; δ 124,61; δ 122,96 ve δ 113,89 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C11, C12, C13 ve C14 karbonlarına aittir. δ 50,46; δ 43,64 ve δ 26,57 ppm'deki pikler ise sırasıyla C9, C7 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F31'nin HR-MS spektrum verileri:

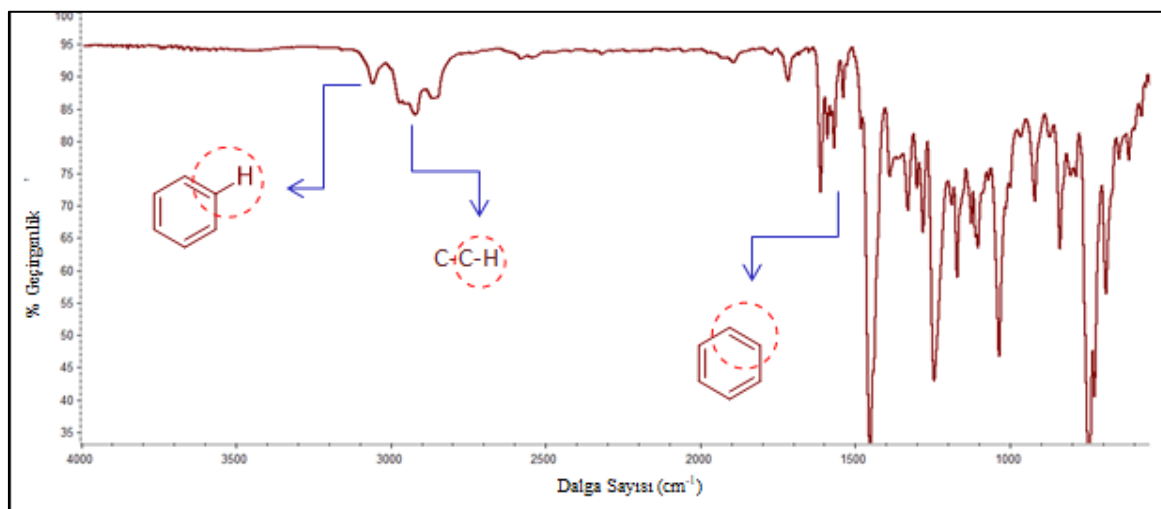


Şekil 5.36. Bileşik F31'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.36’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 464,3850’dir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+MeO]^+$ değeri (m/z) 494,0639 olduğu görülmektedir.

5.1.10. 10-(3-(5-Fenil-1*H*-tetrazol-1-il)bütül)-10*H*-fenotiyazin (F4a) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F4a’nın FT-IR spektrum verileri:

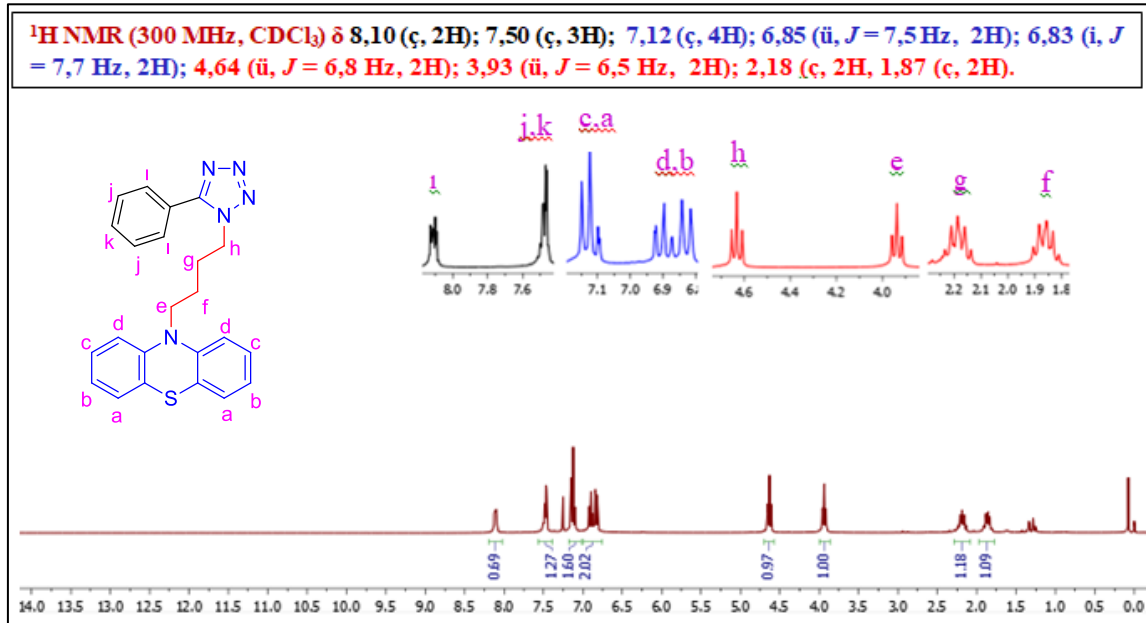


Şekil 5.37. Bileşik F4a’nın FT-IR spektrumu

Çizelge 5.10. Bileşik F4a’nın bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3060	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2973, 2956, 2864, 2847	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1614, 1592, 1570, 1541, 1455	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

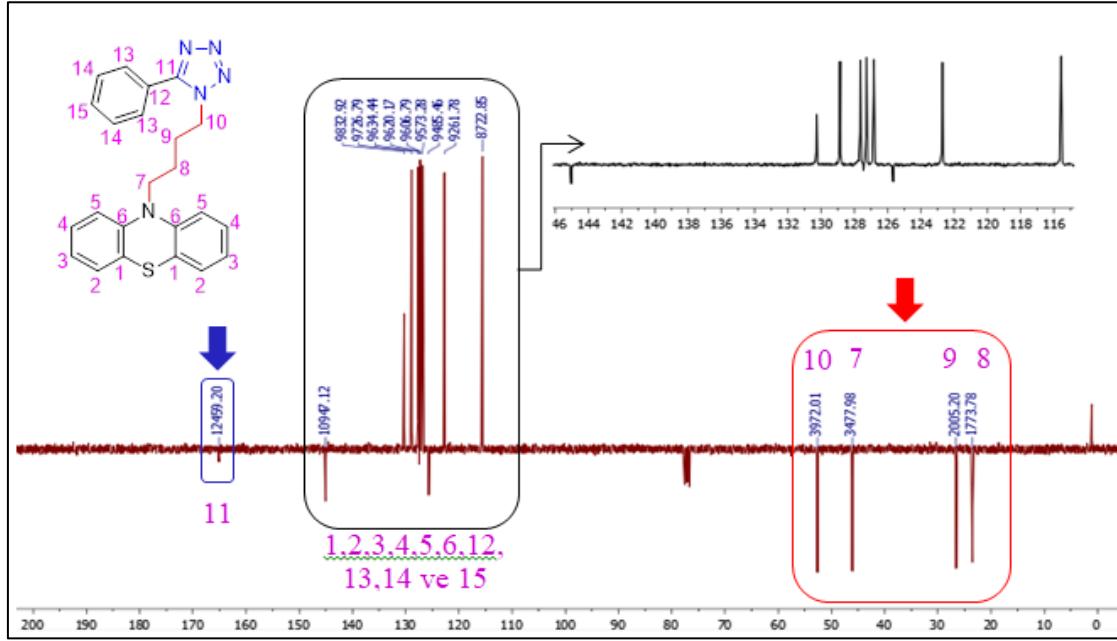
Bileşik F4a'nın ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.38. Bileşik F4a'nın ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.38) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan üç farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hi) δ 8,10 (ç, 2H) ve (Hj ve Hk) δ 7,50 (ç, 3H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,12 (ç, 4H), (Hb) δ 6,85 (ü, $J = 7,5$ Hz, 2H) ve (Hd) δ 6,83 (i, $J = 7,7$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hh) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,8$ Hz, 2H) δ 4,64 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 3,93 ppm (ü, $J = 6,5$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hg ve Hf) sırasıyla δ 2,18 ve δ 1,87 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

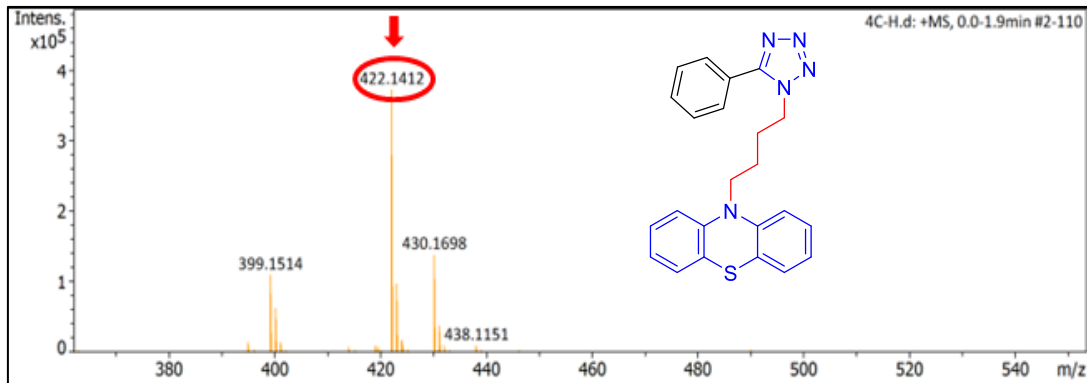
Bileşik F4a'nın ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.39. Bileşik F4a'nın ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.39) alındı. δ 165,66 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) ait piktir. δ 144,96; δ 130,28; δ 128,88; δ 127,65; δ 127,29; δ 127,45; δ 126,84; δ 125,65 δ 122,72 ve δ 115,58 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C12, C13, C14 ve C15 karbonlarına aittir. δ 52,73; δ 46,28, δ 26,59 ve δ 23,37 ppm'deki pikler ise sırasıyla C10, C7, C9 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F4a'nın HR-MS spektrum verileri:

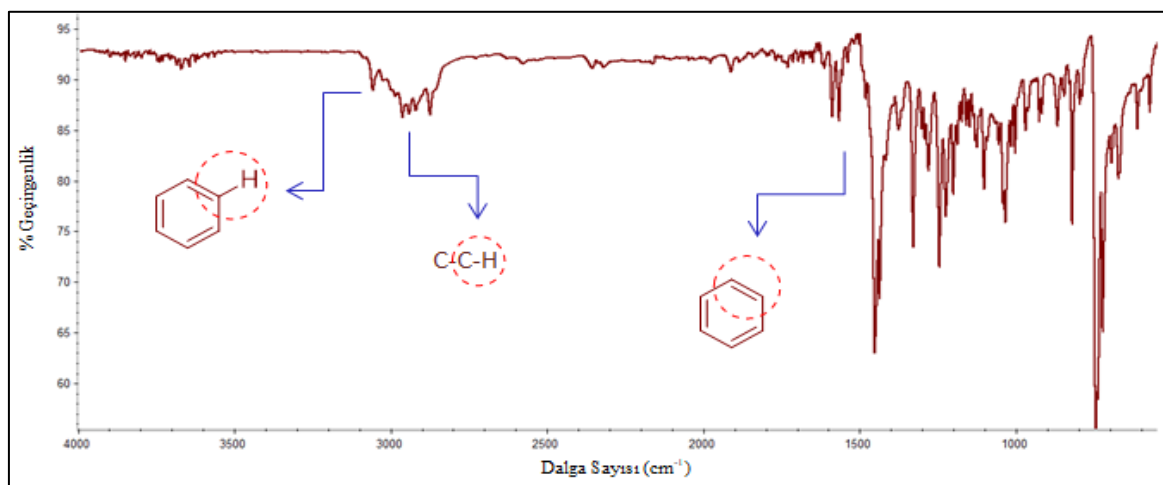


Şekil 5.40. Bileşik F4a'nın HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.40’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 399,5160’dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 422,1412 olduğu görülmektedir.

5.1.11. 10-(3-(5-(4-Metil)-1H-tetrazol-1-il)bütül)-10H-fenotiyazin (F4b) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F4b’nin FT-IR spektrum verileri:

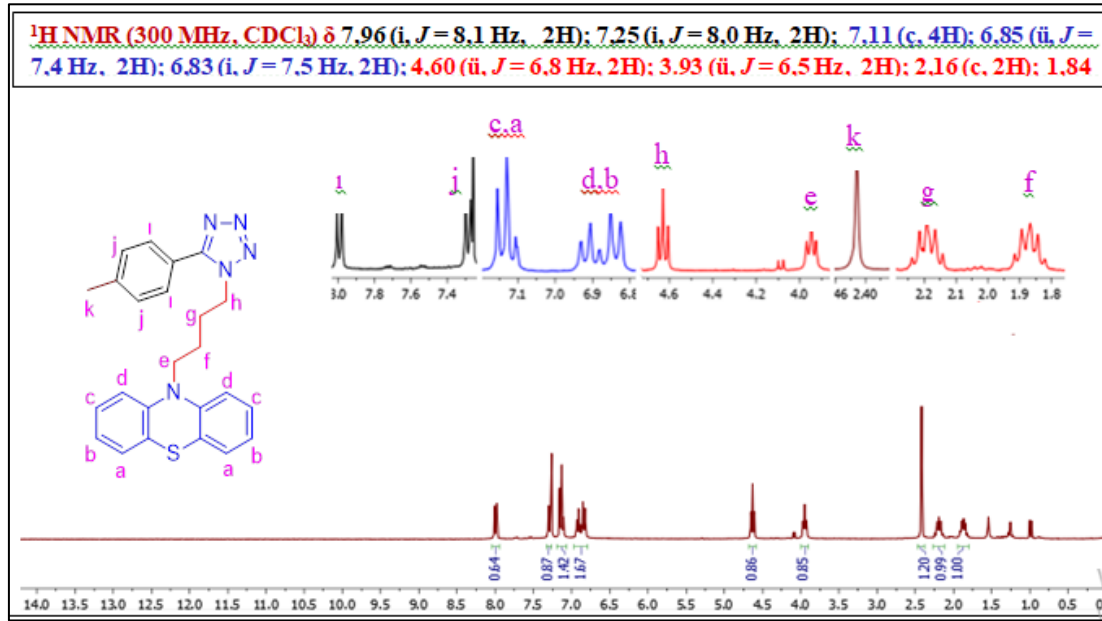


Şekil 5.41. Bileşik F4b’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.11. Bileşik F4b’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3056	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bandı
2965, 2950, 2920, 2876	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1616, 1591, 1569, 1454	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

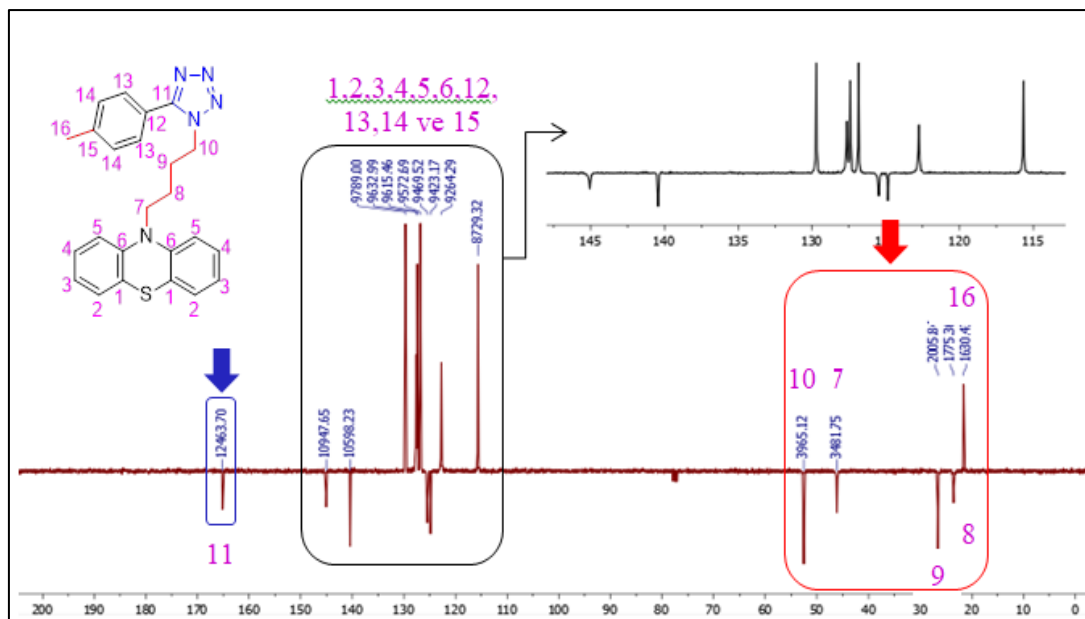
Bileşik F4b'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.42. Bileşik F4b'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.42) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i) δ 7,96 (i, $J = 8,1$ Hz, 2H) ve (H_j) δ 7,25 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_c ve H_a) δ 7,11 (ç, 4H), (H_b) δ 6,85 (ü, $J = 7,4$ Hz, 2H) ve (H_d) δ 6,83 (i, $J = 7,5$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_h) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,8$ Hz, 2H) δ 4,60 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,93 ppm'de (ü, $J = 6,5$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri (H_g ve H_f) sırasıyla δ 2,16 ve δ 1,84 ppm'de (ç, 2H) ve fenil halkasına bağlı alkil grubuna ($-\text{CH}_3$) ait hidrojen atomlarının (H_k) spektrumun sağ tarafında 2,38 ppm'de (b, 3H) çıktığı gözlenmektedir.

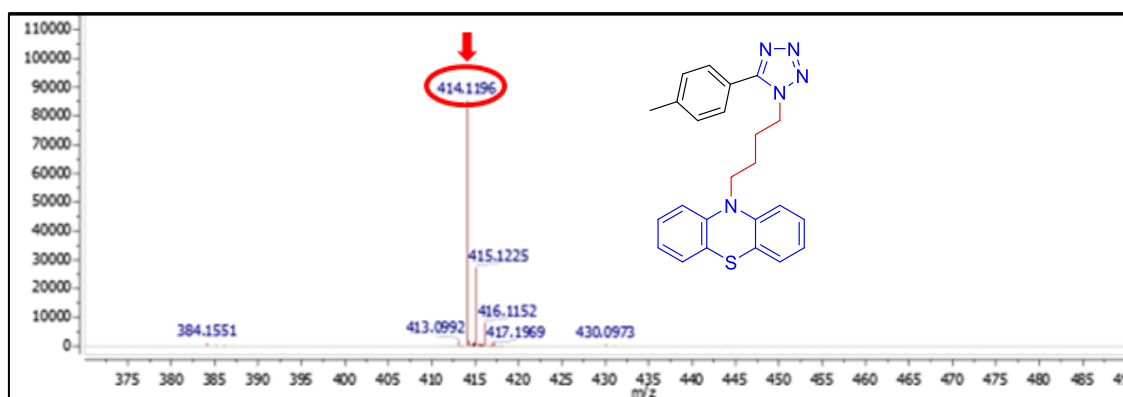
Bileşik F4b'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.43. Bileşik F4b'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.43) alındı. δ 165,14 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) aittir. δ 145,05; δ 140,02; δ 129,70; δ 127,63; δ 127,40; δ 126,83; δ 125,47; δ 124,85 δ 122,75 ve δ 115,66 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C12, C13, C14 ve C15 karbonlarına aittir. δ 52,53; δ 46,13, δ 26,57, δ 22,56 ve δ 21,60 ppm'deki pikler ise sırasıyla C10, C7, C9, C8 ve C16 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F4b'nin HR-MS spektrum verileri:

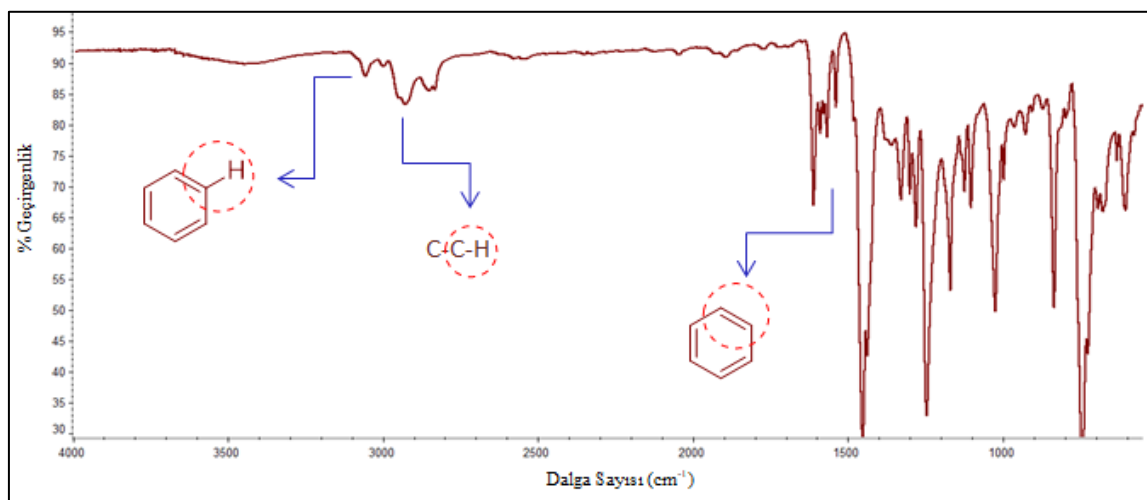


Şekil 5.44. Bileşik F4b'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.44'te görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 413,5430'dur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+H]^+$ değeri (m/z) 414,1196 olduğu görülmektedir.

5.1.12. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütil)-10H-fenotiyazin (F4c) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F4c'nin FT-IR spektrum verileri:

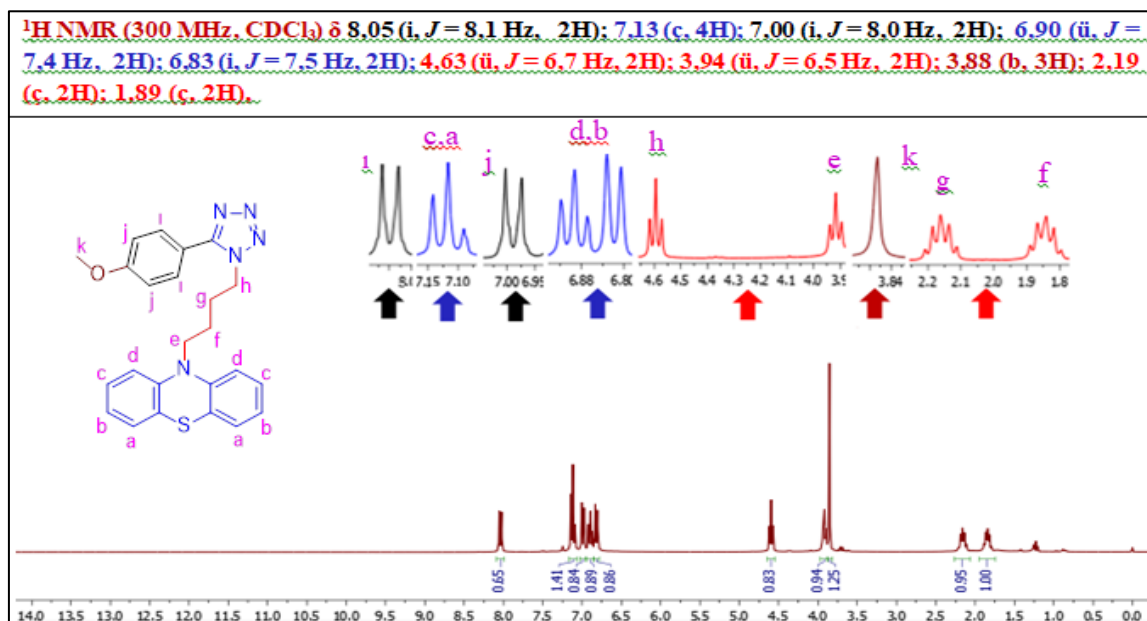


Şekil 5.45. Bileşik F4c'nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.12. Bileşik F4c'nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3065, 3003	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2959, 2929, 2858, 2835	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1614, 1592, 1570, 1542, 1455	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

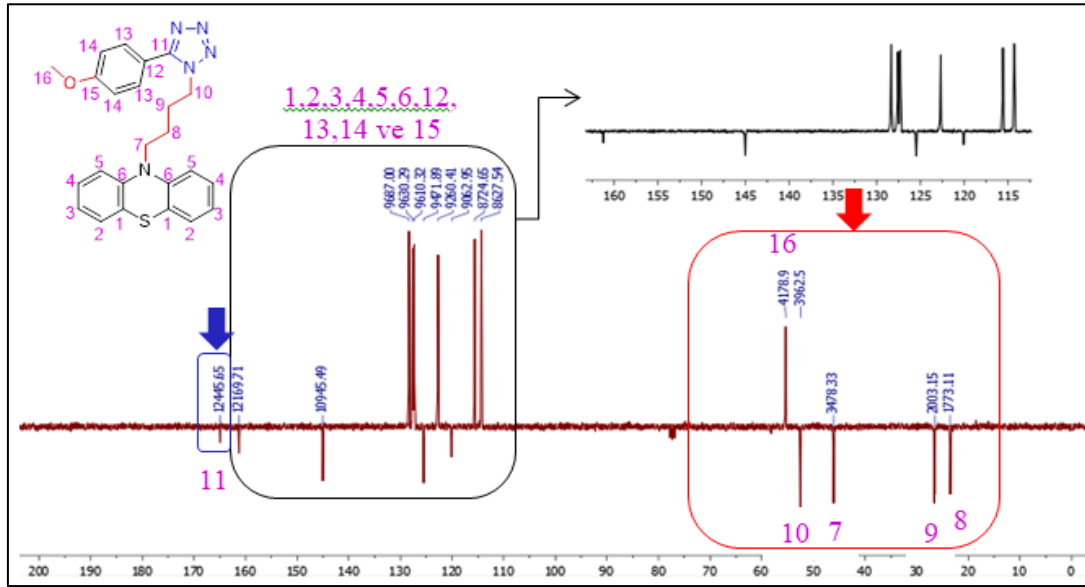
Bileşik F4c'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.46. Bileşik F4c'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.46) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i) δ 8,05 (i, $J = 8,1$ Hz, 2H) ve (H_j) δ 7,00 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_c ve H_a) δ 7,13 (ç, 4H), (H_b) δ 6,90 (ü, $J = 7,4$ Hz, 2H) ve (H_d) δ 6,83 (i, $J = 7,5$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_h) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,7$ Hz, 2H) δ 4,63 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,94 ppm (ü, $J = 6,5$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (H_g ve H_f) sırasıyla δ 2,19 ve δ 1,89 ppm'de (ç, 2H) ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_3$ grubundaki hidrojen atomlarının (H_k) 3,88 (b, 3H) ppm'de çıktığı gözlenmektedir.

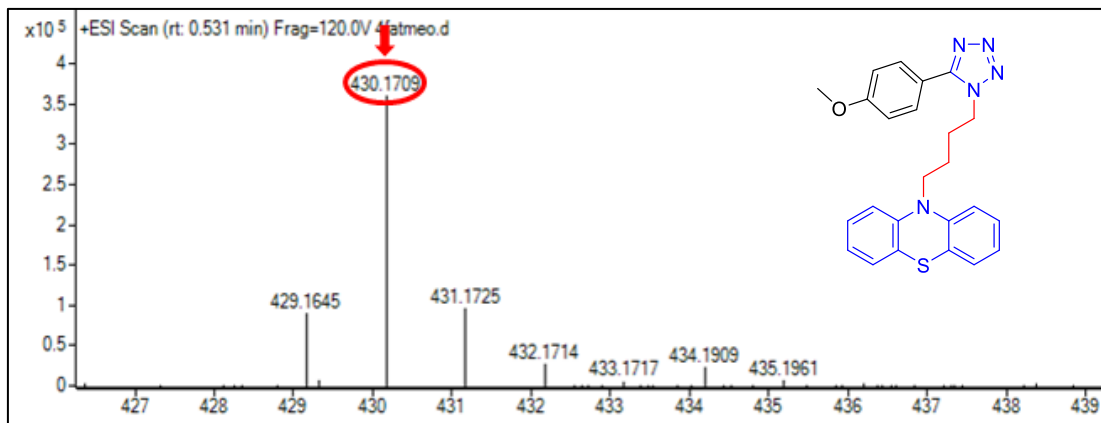
Bileşik F4c'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.47. Bileşik F4c'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.47) alındı. δ 164,11 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) ait piktir. δ 160,39; δ 144,20; δ 127,49; δ 126,78; δ 126,45; δ 124,34; δ 121,85; δ 119,24 δ 114,70 ve δ 113,43 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C12, C13, C14 ve C15 karbonlarına aittir. δ 54,53; δ 51,67, δ 45,25, δ 25,71 ve δ 22,56 ppm'deki pikler ise sırasıyla C16, C10, C7, C9 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F4c'nin HR-MS spektrum verileri:

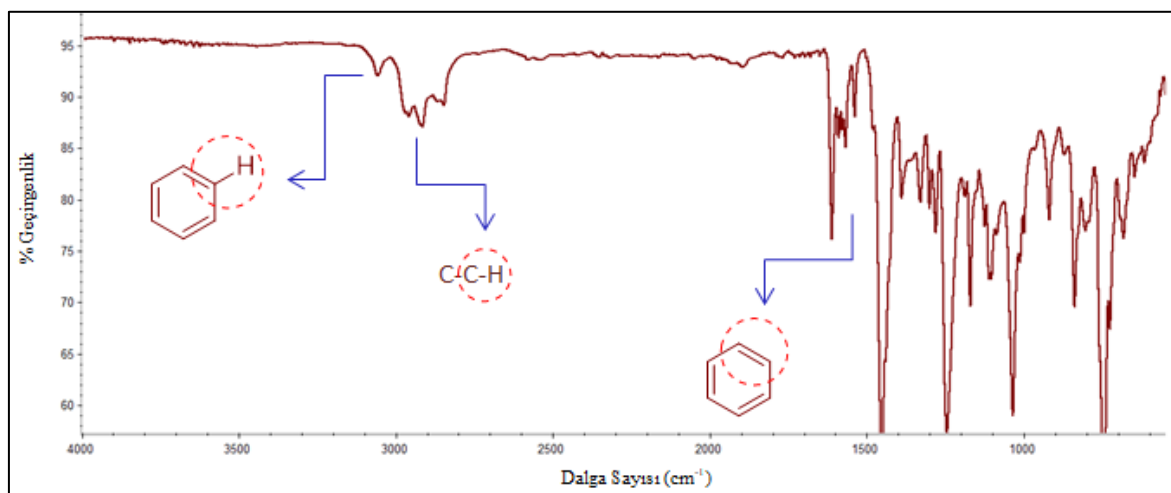


Şekil 5.48. Bileşik F4c'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.49’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 429,5420’dür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+H]^+$ değeri (m/z) 430,1709 olduğu görülmektedir.

5.1.13. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütil)-10*H*-fenotiyazin (F4d) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F4d’nin FT-IR spektrum verileri:

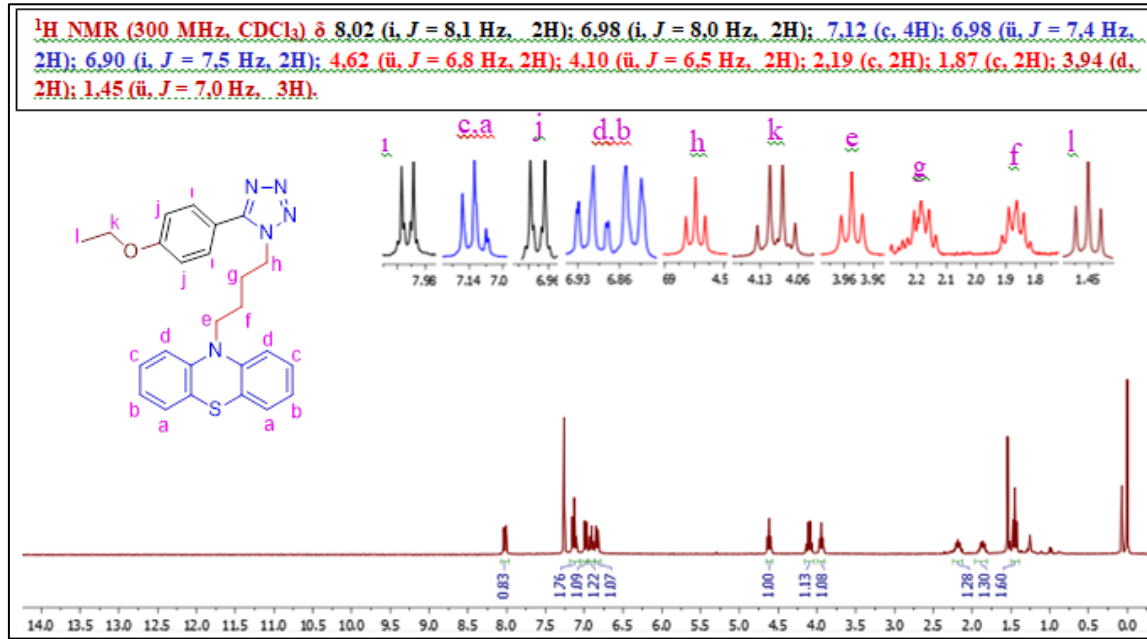


Şekil 5.49. Bileşik F4d’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.13. Bileşik F4d’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3059	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bandı
2979, 2965, 2920, 2879, 2853	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1614, 1592, 1570, 1542, 1455	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

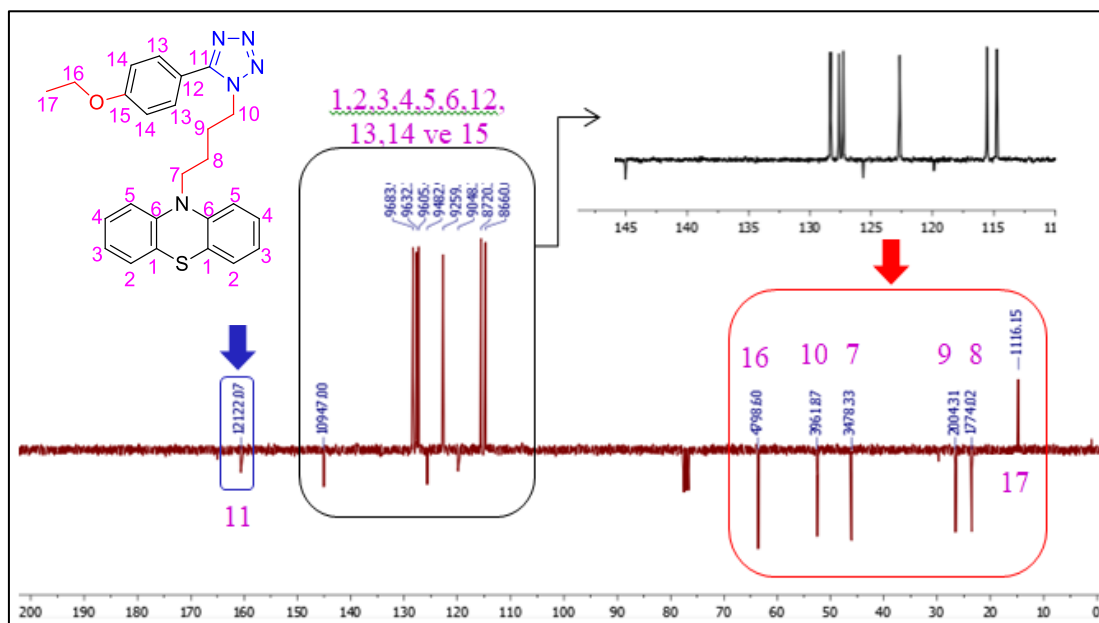
Bileşik F4d'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.50. Bileşik F4d'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.50) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i) δ 8,02 (i, $J = 8,1$ Hz, 2H) ve (H_j) δ 6,98 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_c ve H_a) δ 7,12 (ç, 4H), (H_d) δ 6,98 (ü, $J = 7,4$ Hz, 2H) ve (H_b) δ 6,90 (i, $J = 7,5$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_h) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,8$ Hz, 2H) δ 4,62 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 4,10 ppm (ü, $J = 6,5$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri (H_g ve H_f) sırasıyla δ 2,19 ve δ 1,87 ppm'de (ç, 2H) ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ grubundaki hidrojen atomlarının (H_k ve H_l) sırasıyla 3,94 ppm (d, 2H) ve 1,45 (ü, $J = 7,0$ Hz, 3H) ppm'de çıktığı gözlenmektedir.

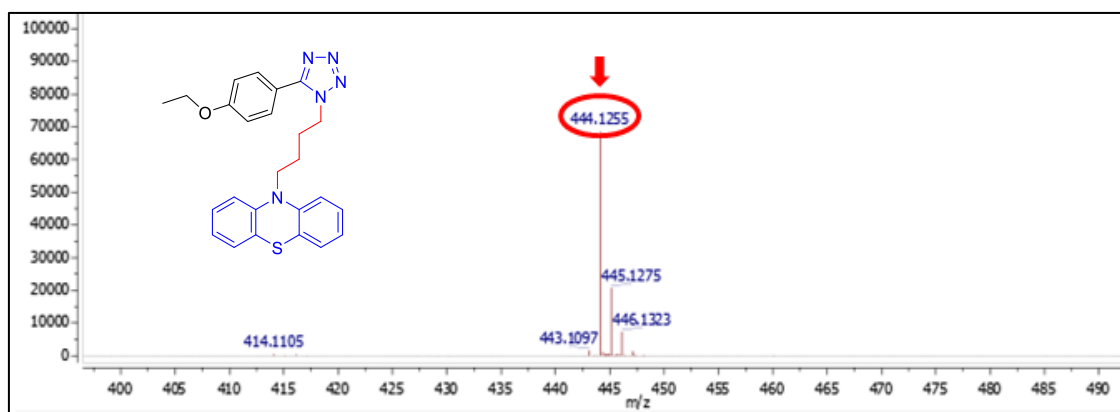
Bileşik F4d'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.51. Bileşik F4d'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.51) alındı. δ 164,15 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) ait piktir. δ 160,61; δ 142,01; δ 128,31; δ 127,63; δ 127,27; δ 125,65; δ 122,68; δ 119,89 δ 115,55 ve δ 114,74 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C12, C13, C14 ve C15 karbonlarına aittir. δ 63,58; δ 52,49; δ 46,08, δ 26,55, δ 23,50 ve δ 14,34 ppm'deki pikler ise sırasıyla C16, C10, C7, C9, C8 ve C17 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F4d'nin HR-MS spektrum verileri:

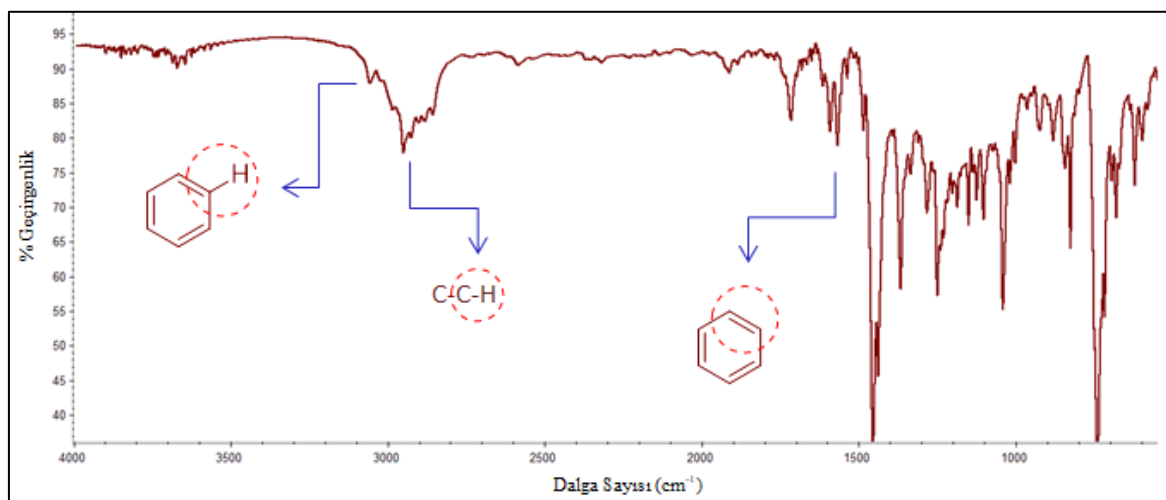


Şekil 5.52. Bileşik F4d'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.52’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 443,5690’dur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+H]^+$ değeri (m/z) 444,1255 olduğu görülmektedir.

5.1.14. 10-(3-(5-(4-Benziloksifenil)-1H-tetrazol-1-il)bütül)-10H-fenotiyazin (F4e) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F4e’nin FT-IR spektrum verileri:

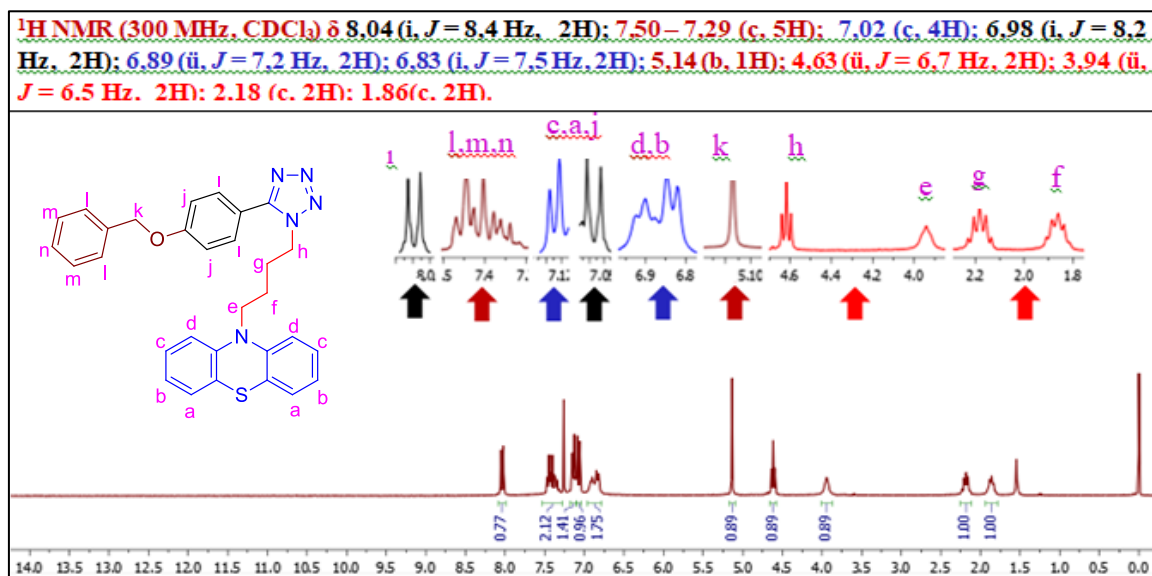


Şekil 5.53. Bileşik F4e’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.14. Bileşik F4e’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3068	Aromatik C=C-H gerilme bandı
2988, 2956, 2932, 2900, 2882, 2861	Alifatik C-H gerilme bantları
1594, 1570, 1488, 1457	Aromatik C=C gerilme bantları

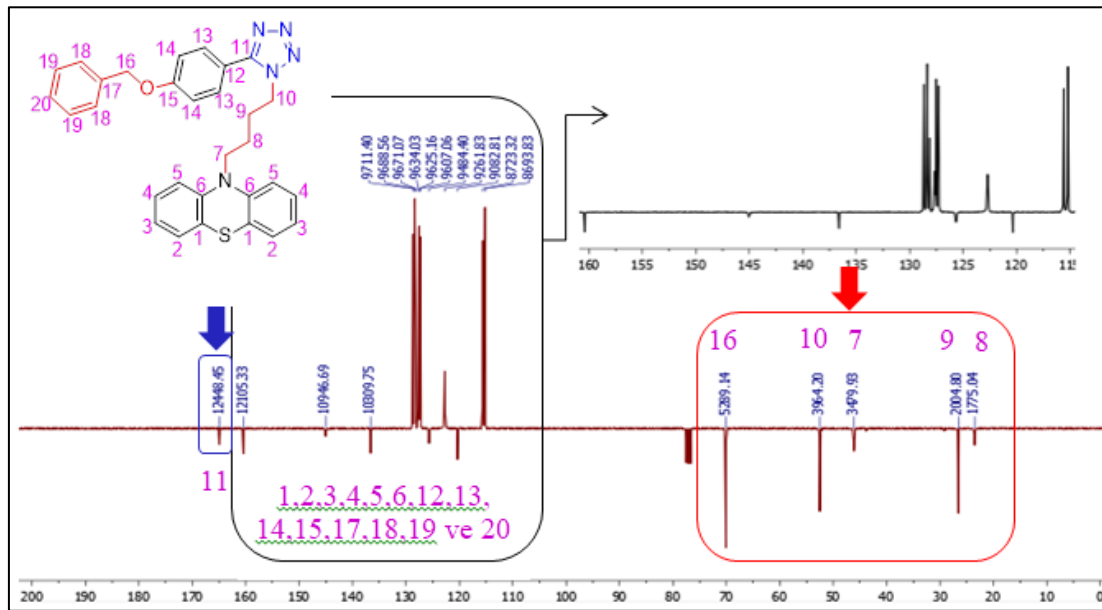
Bileşik F4e'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.54. Bileşik F4e'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.54) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i) δ 8,04 (i, $J = 8,4$ Hz, 2H) ve (H_j) δ 6,98 (i, $J = 8,2$ Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenil halkasına bağlı benziloksi grubundaki 3 farklı kimyasal çevreye sahip aromatik hidrojenlerinin (H_l , H_m ve H_n) δ 7,50-7,29 ppm'de (ç, 5H) çıktığı görülmektedir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_c ve H_a) δ 7,02 (ç, 4H), (H_b) δ 6,89 (ü, $J = 7,2$ Hz, 2H) ve (H_d) δ 6,83 (i, $J = 7,5$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_h) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,7$ Hz, 2H) δ 4,63 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,94 ppm (ü, $J = 6,5$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri (H_g ve H_f) sırasıyla δ 2,18 ve δ 1,86 ppm'de (ç, 2H) ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_2-$ grubuna ait hidrojen atomlarının (H_k) 5,14 ppm'de (b, 2H) çıktığı gözlenmektedir.

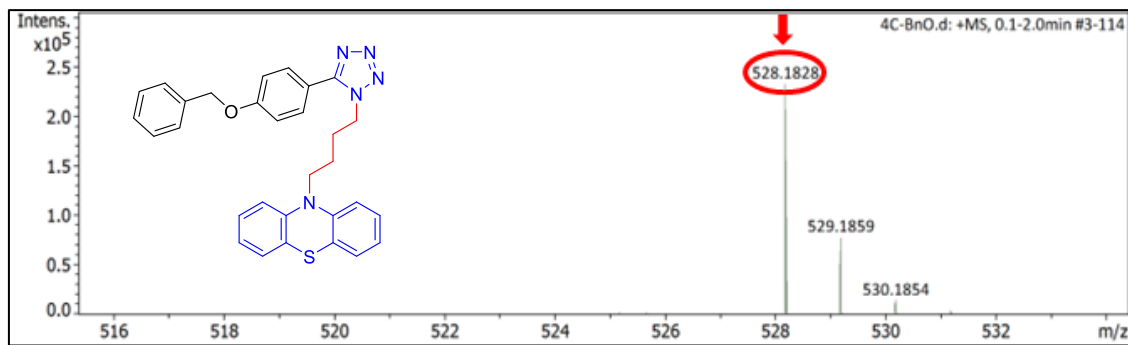
Bileşik F4e'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.55. Bileşik F4e'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.55) alındı. δ 164,94 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) ait piktir. δ 160,39; δ 145,04; δ 136,60; δ 128,67; δ 128,37; δ 128,14; δ 127,59; δ 127,53; δ 127,29; δ 125,67; δ 122,72; δ 120,34 δ 115,58 ve δ 115,19 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C12, C13, C14, C15, C17, C18, C19 ve C20 karbonlarına aittir. δ 70,08; δ 52,35; δ 46,11, δ 27,86 ve δ 23,52 ppm'deki pikler ise sırasıyla C16, C10, C7, C9 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F4e'nin HR-MS spektrum verileri:

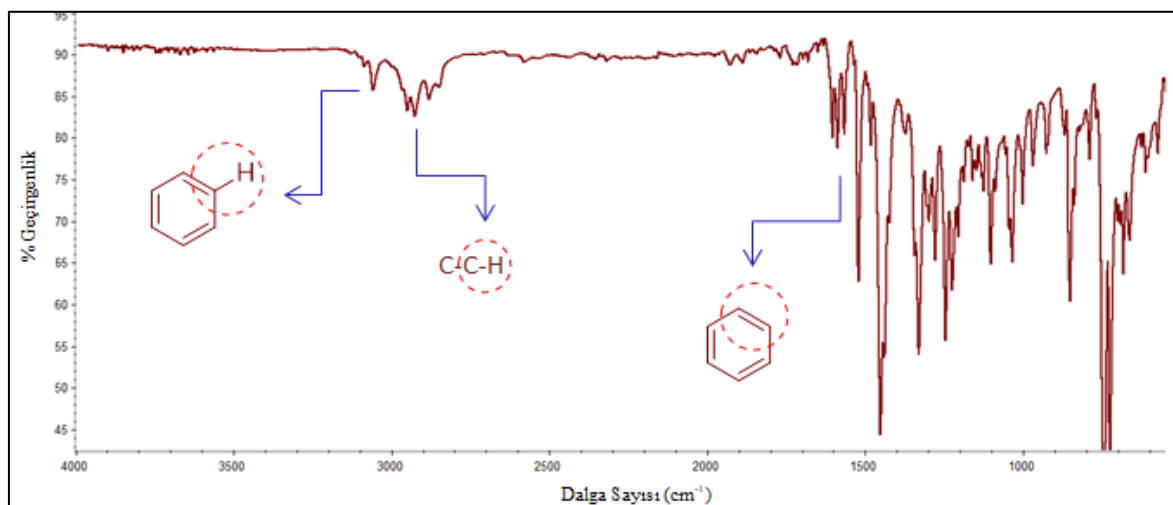


Şekil 5.56. Bileşik F4e'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.56’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 505,6400’dür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 528,1828 olduğu görülmektedir.

5.1.15. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4f) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F4f’nin FT-IR spektrum verileri:

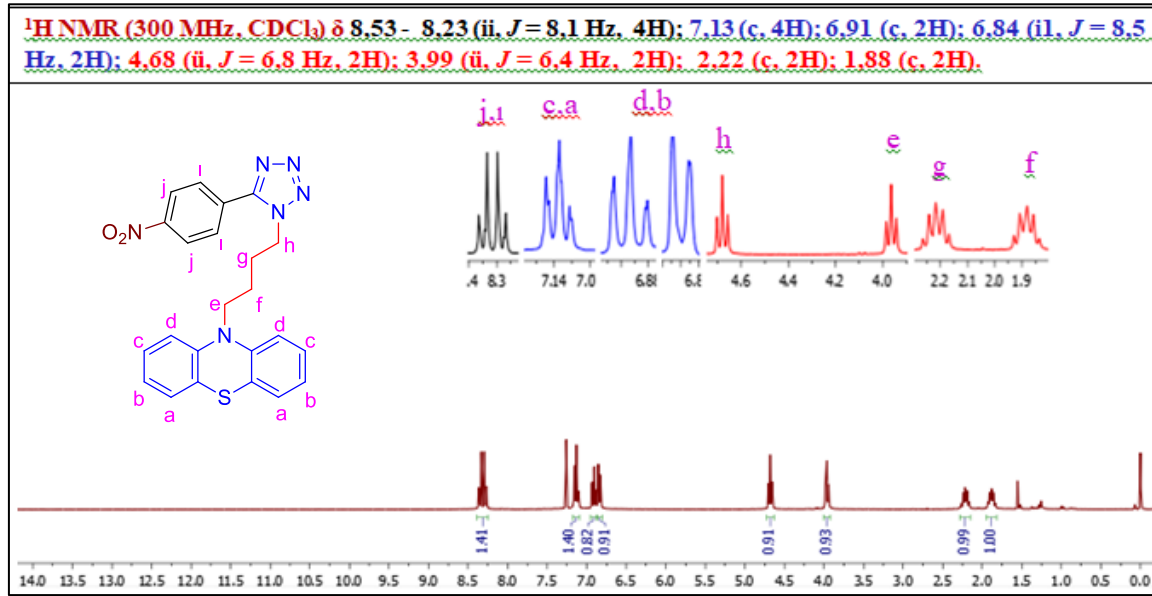


Şekil 5.57. Bileşik F4f’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.15. Bileşik F4f’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3082, 3062	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2956, 2932, 2888, 2856	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1606, 1590, 1569, 1524, 1454	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

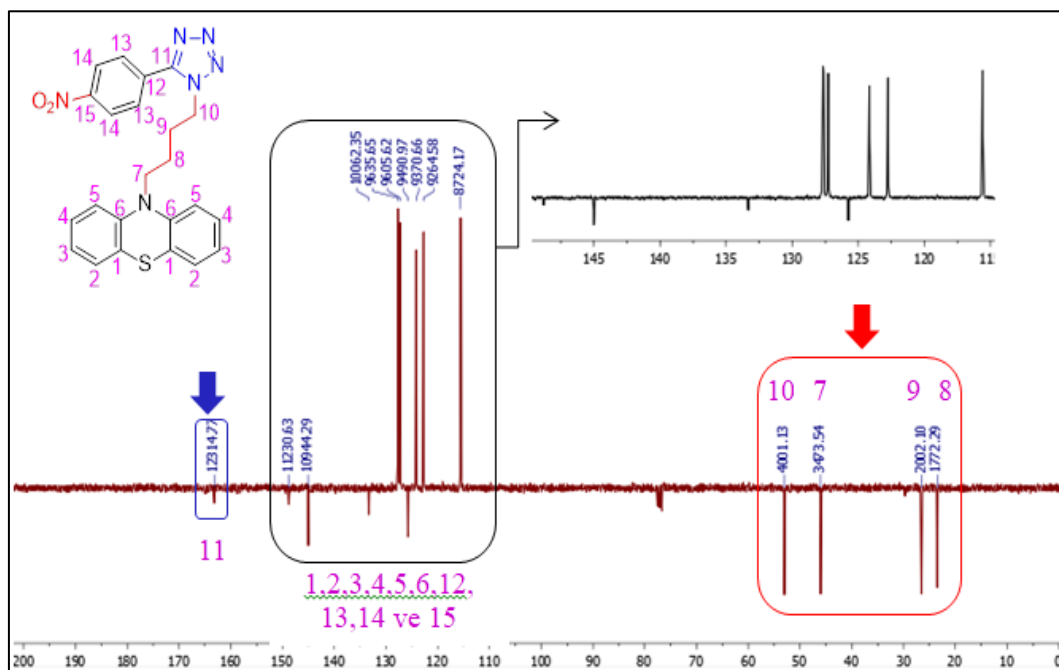
Bileşik F4f'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.58. Bileşik F4f'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.58) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i ve H_j) δ 8,53 - 8,23 (ii, $J = 8,1$ Hz, 4H) ppm 'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_c ve H_a) δ 7,13 (ç, 4H), (H_b) δ 6,91 (ç, 2H) ve (H_d) δ 6,84 (i, $J = 8,5$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_h) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,8$ Hz, 2H) δ 4,68 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,99 ppm (ü, $J = 6,4$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (H_g ve H_f) sırasıyla δ 2,22 ve δ 1,88 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

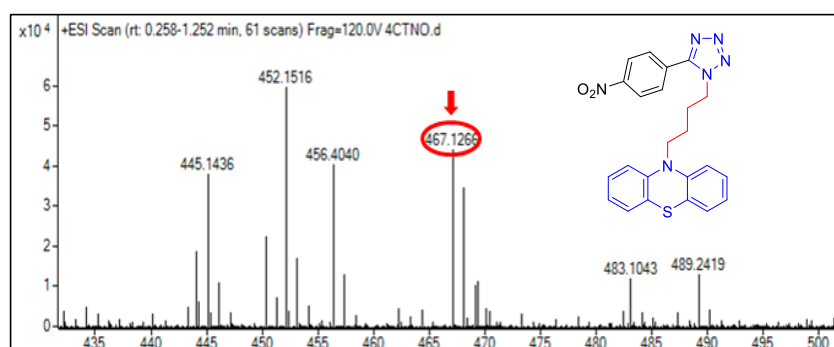
Bileşik F4f'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.59. Bileşik F4f'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.59) alındı. δ 163,17 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) ait piktir. δ 148,80; δ 145,01; δ 133,32; δ 127,65; δ 127,62; δ 127,27; δ 125,75; δ 124,16; δ 122,75 ve δ 115,59 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C12, C13, C14 ve 15 karbonlarına aittir. δ 53,01; δ 46,02, δ 28,12 ve δ 23,48 ppm'deki pikler ise sırasıyla C10, C7, C9 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F4f'nin HR-MS spektrum verileri:

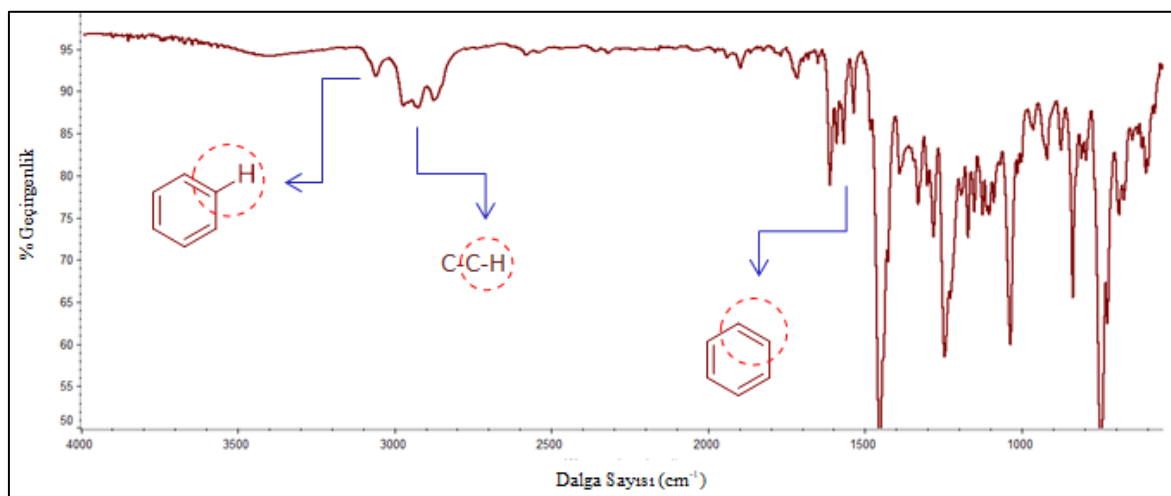


Şekil 5.60. Bileşik F4f'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.60’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 444,5130’dür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 467,1266 olduğu görülmektedir.

5.1.16. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4g) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F4g’nin FT-IR spektrum verileri:

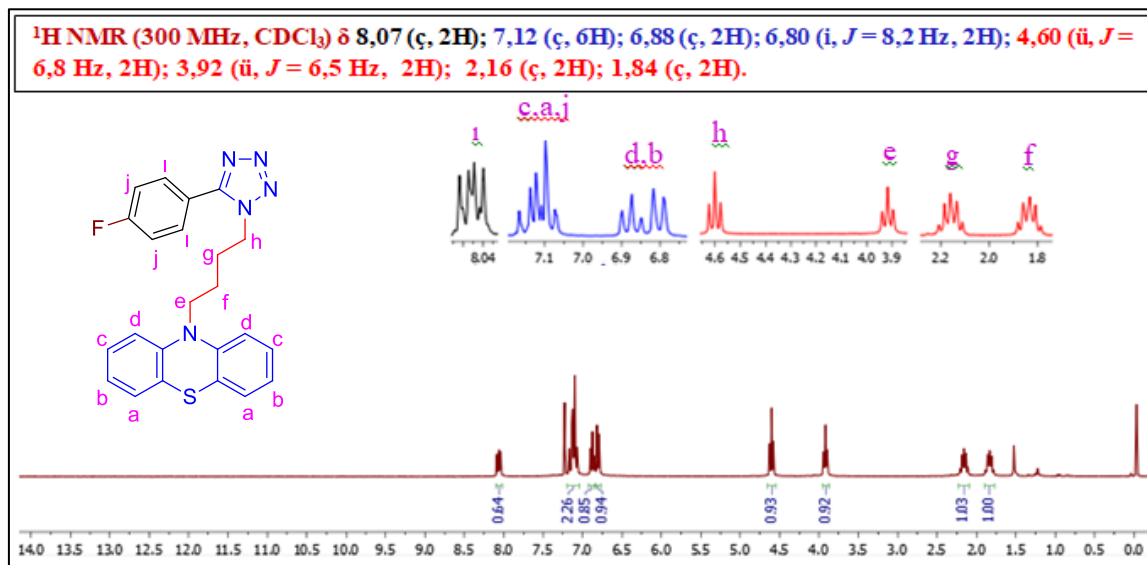


Şekil 5.61. Bileşik F4g’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.16. Bileşik F4g’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3062	Aromatik C= <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bandı
2982, 2929, 2870	Alifatik C- <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bantları
1614, 1593, 1570, 1538, 1455	Aromatik <u>C</u> = <u>C</u> gerilme bantları

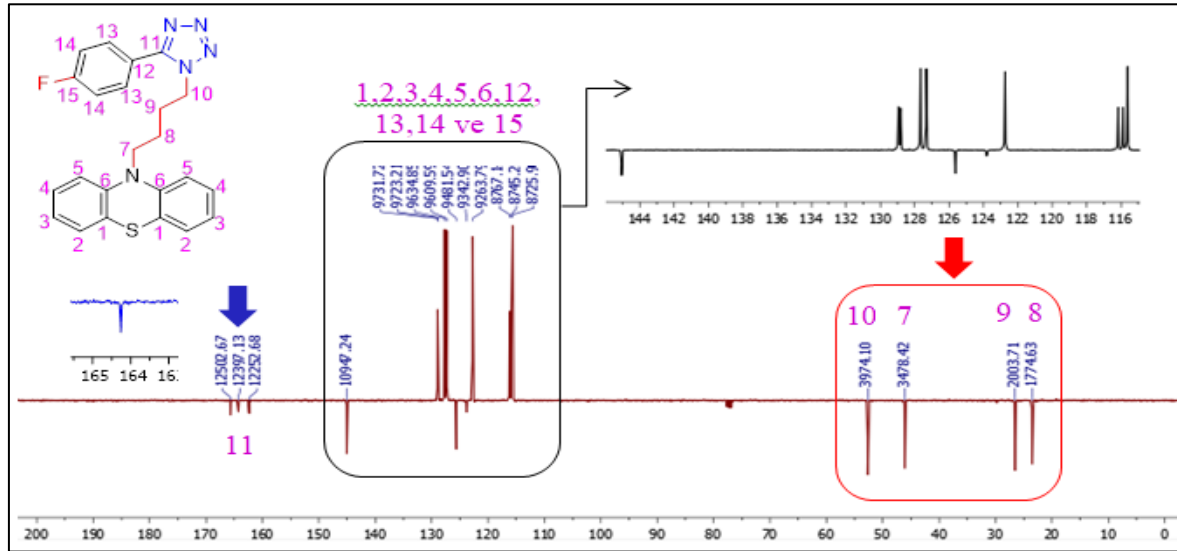
Bileşik F4g'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.62. Bileşik F4g'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.62) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i) δ 8,07 (ç, 2H) ppm'de, H_j hidrojenlerinin H_a ve H_c hidrojenleri ile δ 7,12 (ç, 6H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_b) δ 6,88 (ç, 2H) ve (H_d) δ 6,80 (i, $J = 8,2$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_h) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,8$ Hz, 2H) δ 4,60 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,92 ppm (ü, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin ($\text{H}_f - \text{H}_g$) sırasıyla δ 2,16 ve δ 1,84 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

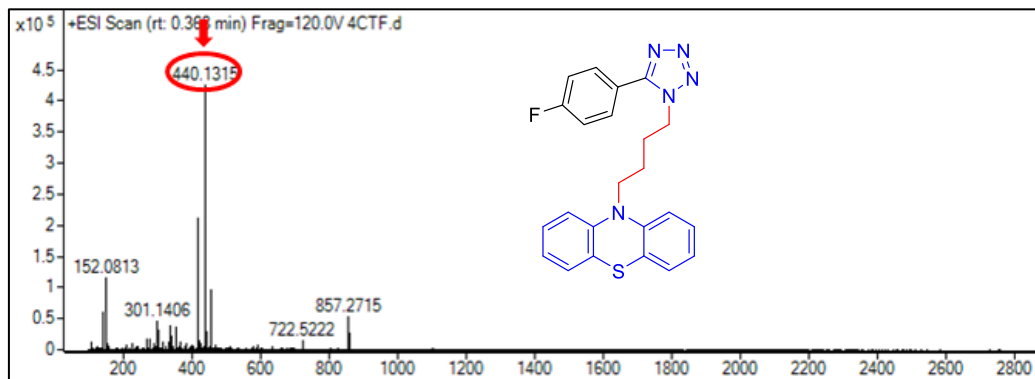
Bileşik F4g'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.63. Bileşik F4e'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.63) alındı. δ 164,29 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) aittir. δ 163,32 (i, $J = 249,98$ Hz); δ 128,96 (i, $J = 8,7$ Hz) ve δ 115,89 (i, $J = 23,3$ Hz) ppm'deki pikler sırasıyla flor (F) atomunun doğrudan bağlı olduğu fenil halkasındaki C14, C12 ve C13 karbon atomlarına ait piklerdir. δ 145,09; δ 127,66; δ 127,32; δ 125,65; δ 122,71; δ 116,14, ve δ 115,60 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, ve C15 karbonlarına aittir. δ 52,65; δ 46,01, δ 26,51 ve δ 23,41 ppm'deki pikler ise sırasıyla C10, C7, C9 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F4g'nin HR-MS spektrum verileri:

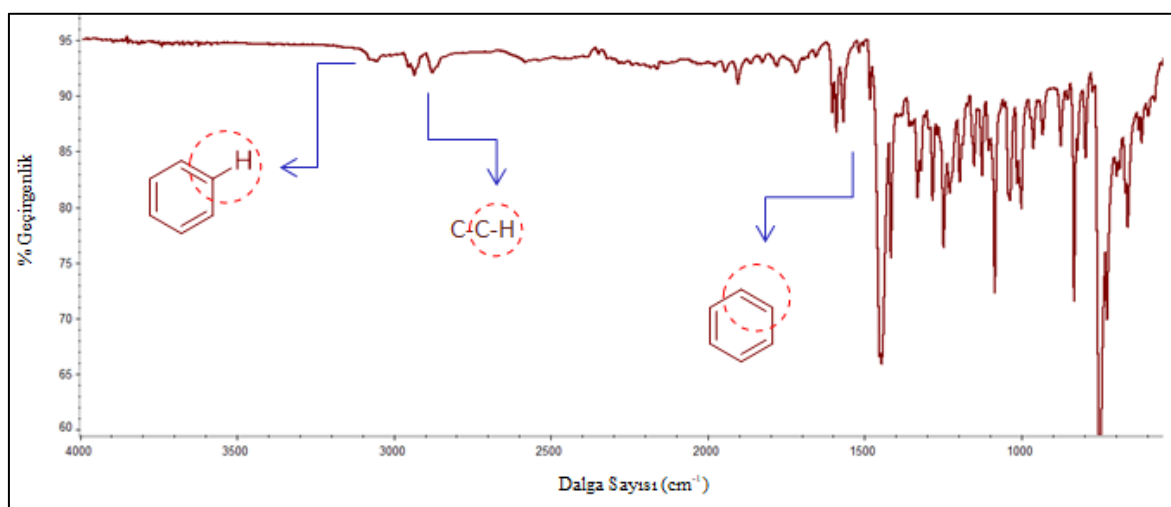


Şekil 5.64. Bileşik F4g'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.64'te görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 418,5064'tür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 440,1315 olduğu görülmektedir.

5.1.17. 10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)bütıl)-10*H*-fenotiyazin (F4h) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F4h'nin FT-IR spektrum verileri:

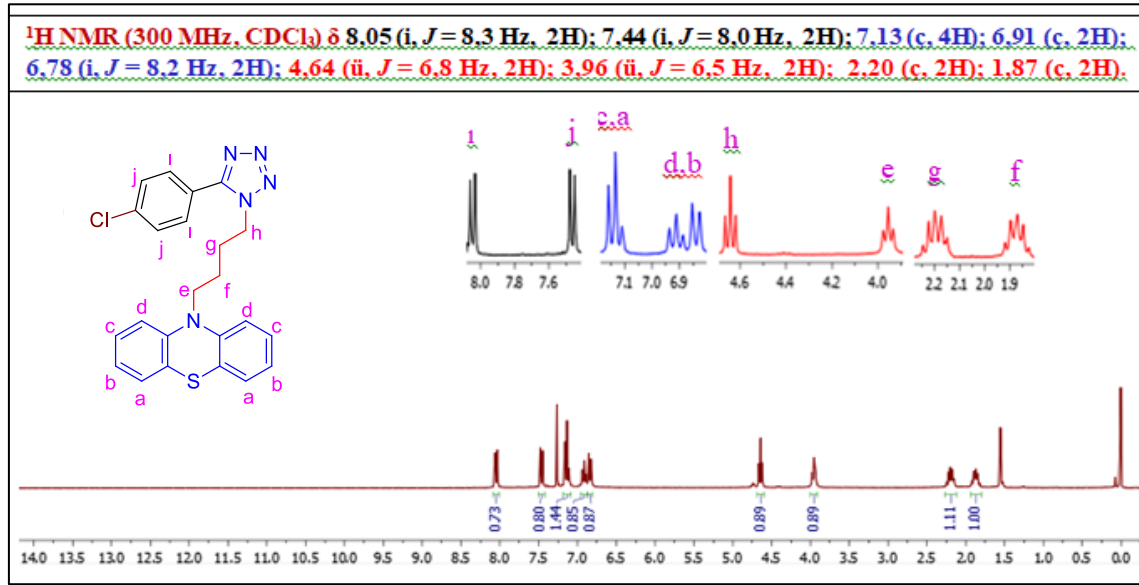


Şekil 5.65. Bileşik F4h'nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.17. Bileşik F4h'nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm^{-1})	Yorumlar
3056	Aromatik $C=\underline{C}-\underline{H}$ gerilme bandı
2965, 2935, 2882	Alifatik $C-\underline{C}-\underline{H}$ gerilme bantları
1695, 1592, 1570, 1485, 1448	Aromatik $\underline{C}=\underline{C}$ gerilme bantları

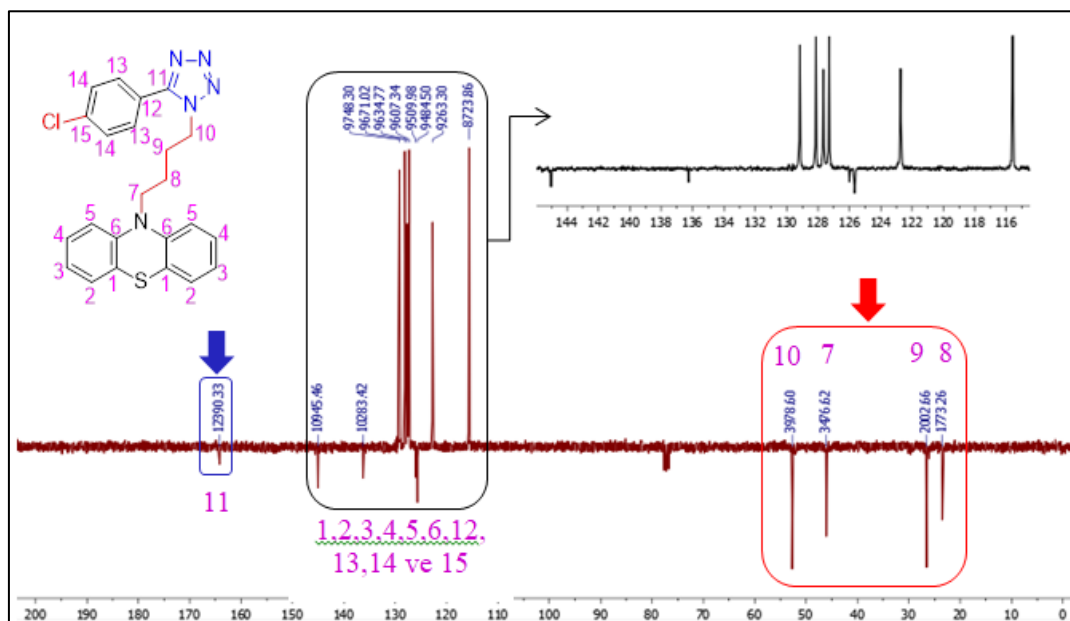
Bileşik F4h'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.66. Bileşik F4h'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.66) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i) δ 8,05 (i, $J = 8,3$ Hz, 2H) ve (H_j) δ 7,44 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_a ve H_c) δ 7,13 (ç, 4H), (H_b) δ 6,91 (ç, 2H) ve (H_d) δ 6,78 (i, $J = 8,2$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_h) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 6,8$ Hz, 2H) δ 4,64 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,96 ppm (ü, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (H_g - H_f) sırasıyla δ 2,20 ve δ 1,87 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

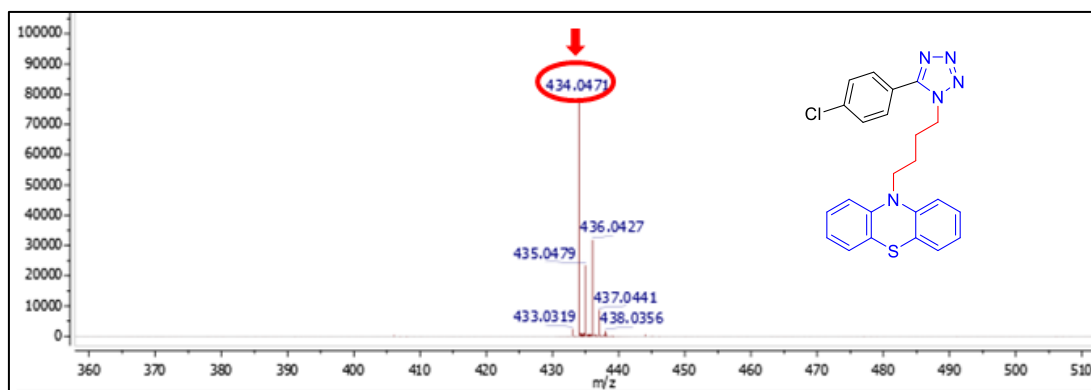
Bileşik F4h'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.67. Bileşik F4h'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.67) alındı. δ 164,17 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) ait piktir. δ 145,02; δ 136,25; δ 129,16; δ 128,14; δ 127,66; δ 127,29; δ 125,67; δ 124,20, δ 122,74 ve δ 115,59 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C12, C13, C14 ve 15 karbonlarına aittir. δ 52,71; δ 46,06, δ 26,53 ve δ 23,49 ppm'deki pikler ise sırasıyla C10, C7, C9 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F4h'nin HR-MS spektrum verileri:

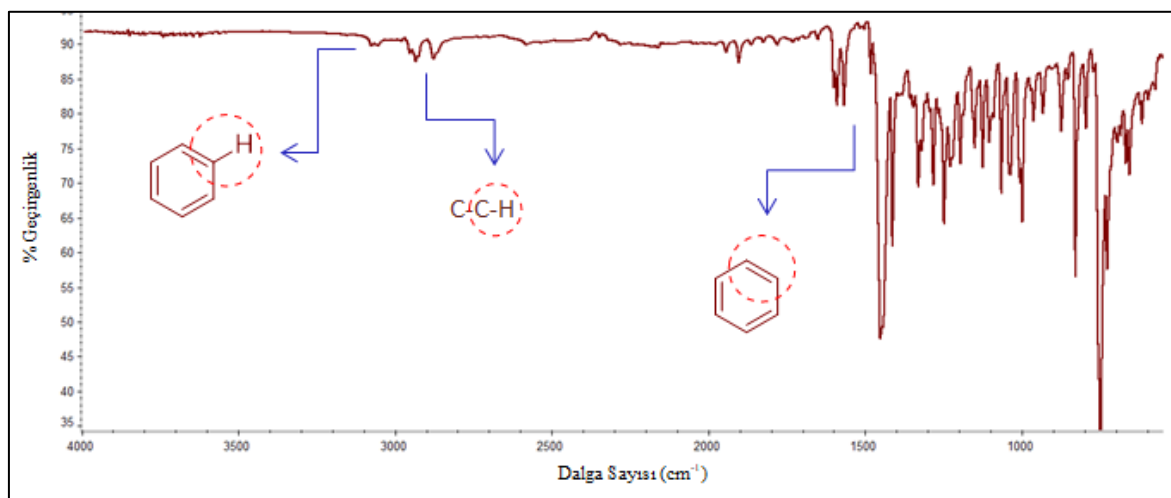


Şekil 5.68. Bileşik F4h'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.68’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 433,9580’dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+H]^+$ değeri (m/z) 434,0471 olduğu görülmektedir.

5.1.18. 10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)bütıl)-10H-fenotiyazin (F41) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F41’nın FT-IR spektrum verileri:

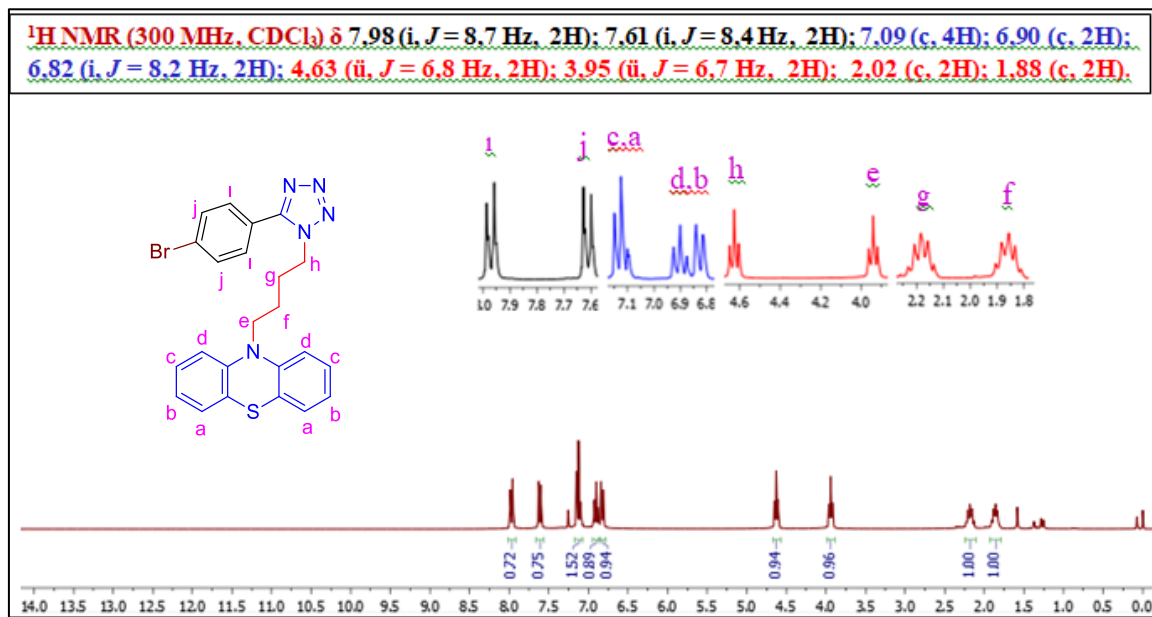


Şekil 5. 69. Bileşik F41’nın FT-IR spektrumu

Çizelge 5.18. Bileşik F41’nın bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3083, 3059	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2959, 2939, 2885	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1592, 1570, 1485, 1454	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

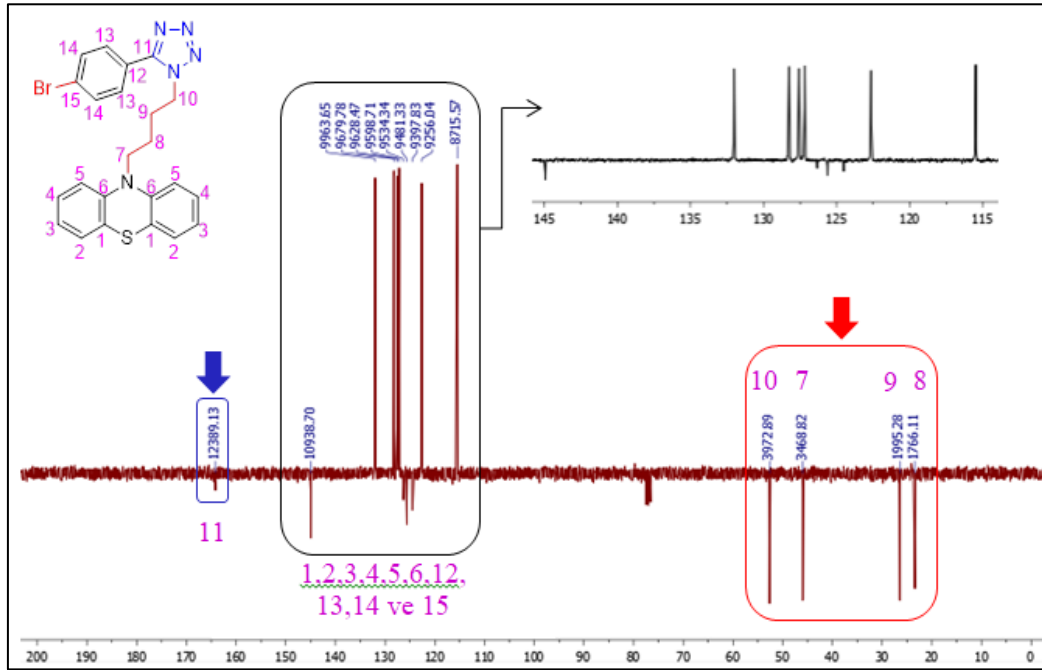
Bileşik F41'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.70. Bileşik F41'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.70) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_i) δ 7,98 (i, J = 8,7 Hz, 2H) ve (H_j) δ = 7,61 (i, J = 8,4 Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_a ve H_c) δ 7,09 (ç, 4H), (H_b) δ 6,90 (ç, 2H) ve (H_d) δ 6,82 (i, J = 8,2 Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_h) düşük alanda üçe yarılarak (J = 6,8 Hz, 2H) δ 4,63 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,95 ppm (ü, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (H_g - H_f) sırasıyla δ 2,02 ve δ 1,88 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

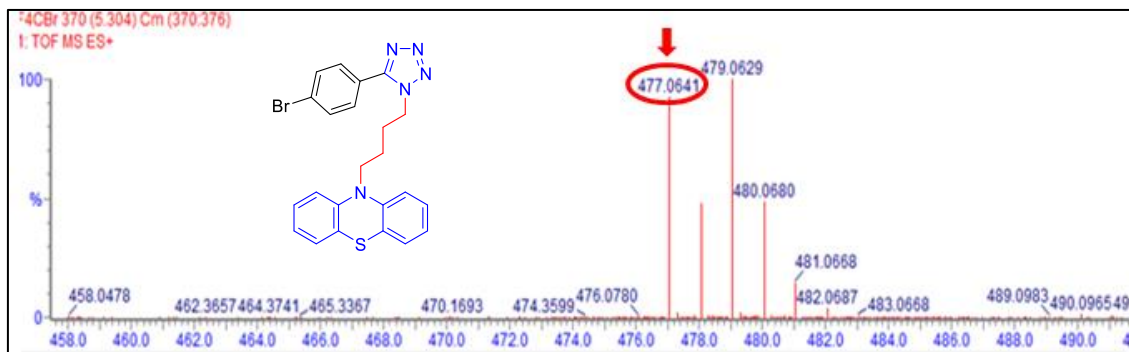
Bileşik F41'nın ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.71. Bileşik F41'nın ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.71) alındı. δ 164,17 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C11) ait piktir. δ 145,02; δ 136,25; δ 129,16; δ 128,14; δ 127,66; δ 127,29; δ 126,00; δ 125,67; δ 124,20, δ 122,74 ve δ 115,59 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C12, C13, C14 ve 15 karbonlarına aittir. δ 52,71; δ 46,06, δ 26,53 ve δ 23,49 ppm'deki pikler ise sırasıyla C10, C7, C9 ve C8 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F41'nın HR-MS spektrum verileri:

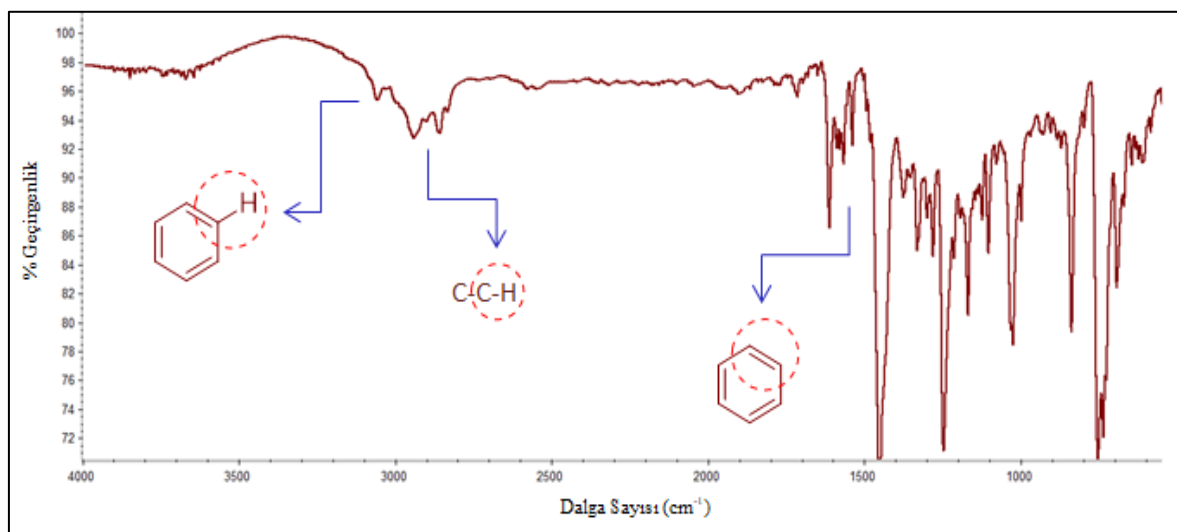


Şekil 5.72. Bileşik F41'nın HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.72’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 478,4120’dir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M-H]^+$ değeri (m/z) 477,0641 olduğu görülmektedir.

5.1.19. 10-(5-(5-Fenil-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F5a) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F5a’nın FT-IR spektrum verileri:

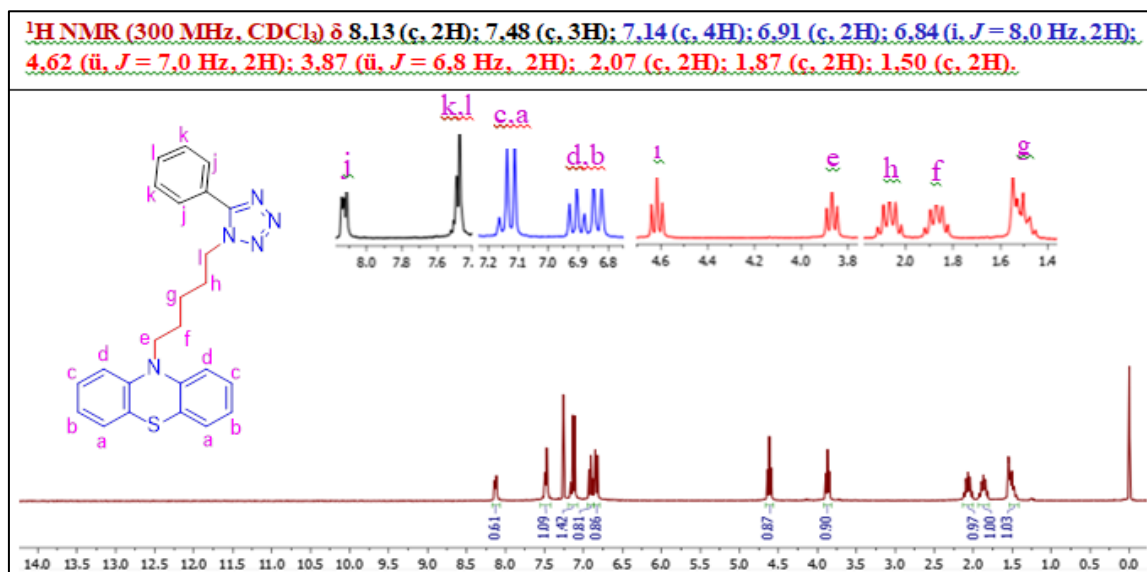


Şekil 5.73. Bileşik F5a’nın FT-IR spektrumu

Çizelge 5.19. Bileşik F5a’nın bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3065	Aromatik C= <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bandı
2944, 2909, 2860, 2835	Alifatik C- <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bantları
1615, 1591, 1569, 1541, 1455	Aromatik <u>C</u> = <u>C</u> gerilme bantları

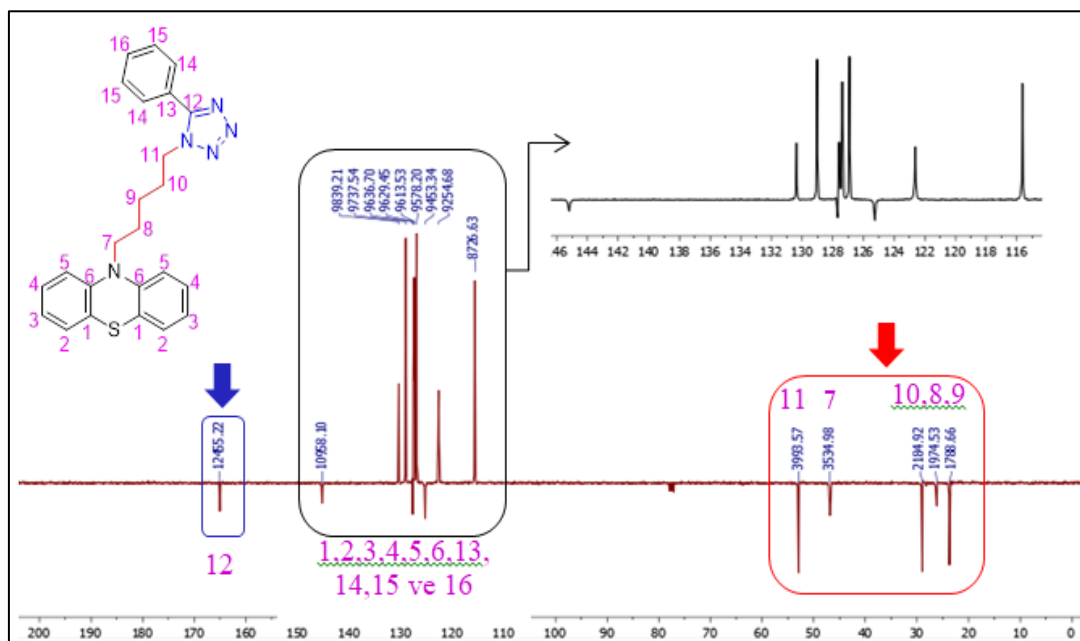
Bileşik F5a'nın ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.74. Bileşik F5a'nın ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.74) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan üç farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_j) δ 8,13 (ç, 2H) ve (H_k ve H_l) δ 7,48 (ç, 3H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_c ve H_a) δ 7,14 (ç, 4H), (H_b) δ 6,91 (ç, 2H) ve (H_d) δ 6,84 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_i) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 7,0$ Hz, 2H) δ 4,62 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,87 ppm (ü, $J = 6,8$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri (H_h - H_f - H_g) sırasıyla δ 2,07; δ 1,87 ve δ 1,50 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

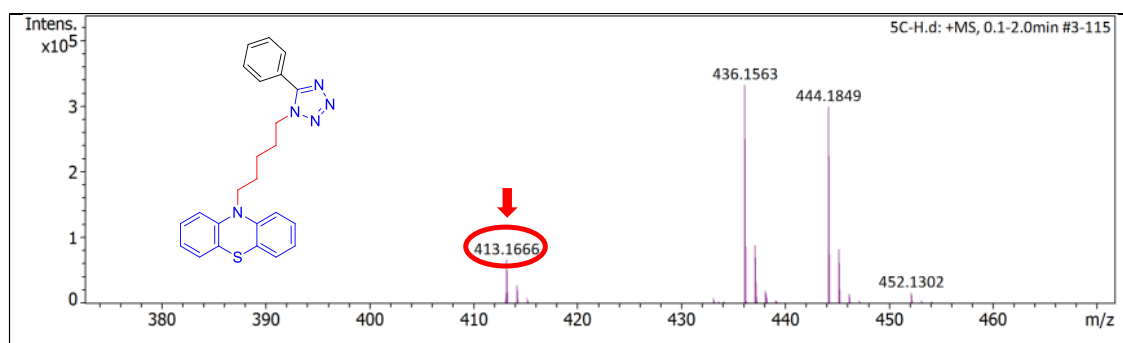
Bileşik F5a'nın ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.75. Bileşik F5a'nın ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.75) alındı. δ 165,03 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) ait piktir. δ 145,18; δ 130,37; δ 129,09; δ 127,70; δ 127,55; δ 127,34; δ 126,93; δ 125,27 δ 122,64 ve δ 115,62 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C13, C14, C15 ve C16 karbonlarına aittir. δ 52,86; δ 46,85; δ 28,88; δ 26,18 ve δ 23,67 ppm'deki pikler ise sırasıyla C11, C7, C10, C8 ve C9 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F5a'nın HR-MS spektrum verileri:

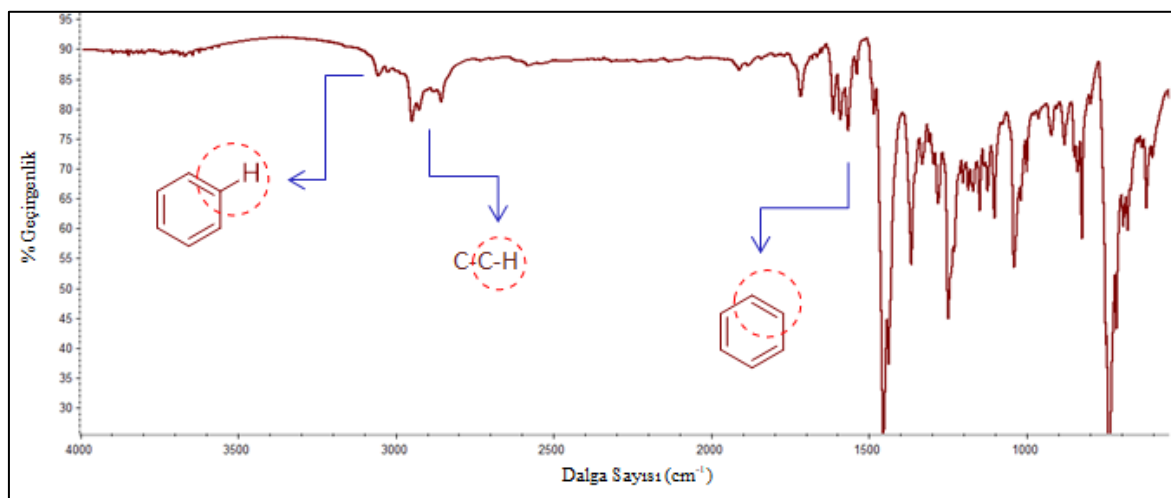


Şekil 5.76. Bileşik F5a'nın HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.76’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 413,1674’tür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 436,1563 olduğu görülmektedir.

5.1.20. 10-(3-(5-(4-Metil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F5b) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F5b’nin FT-IR spektrum verileri:

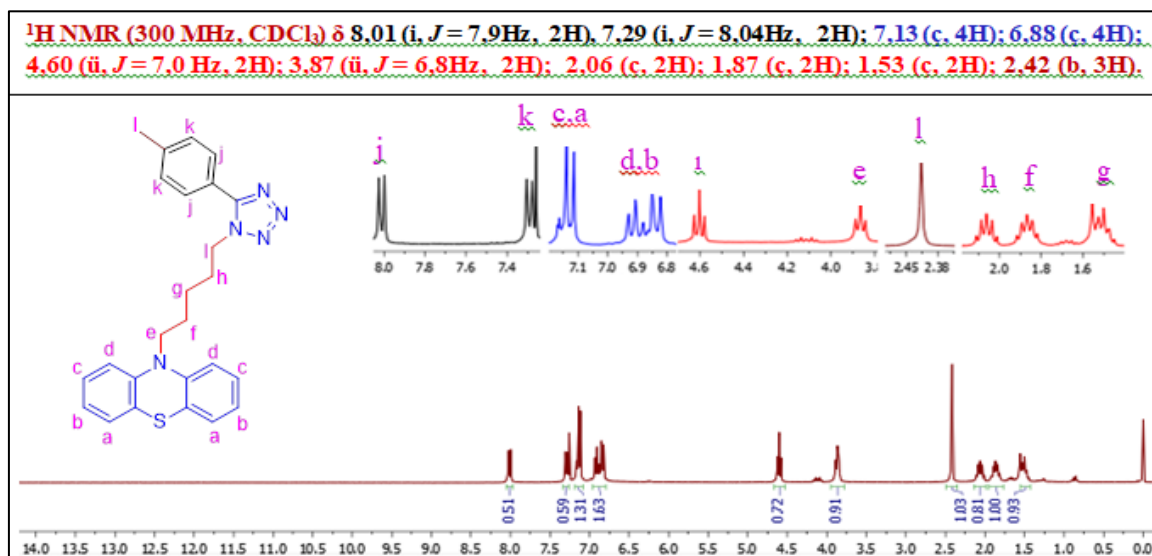


Şekil 5.77. Bileşik F5b’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.20. Bileşik F5b’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3062, 3029	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2950, 2932, 2861	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1616, 1593, 1569, 1457	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

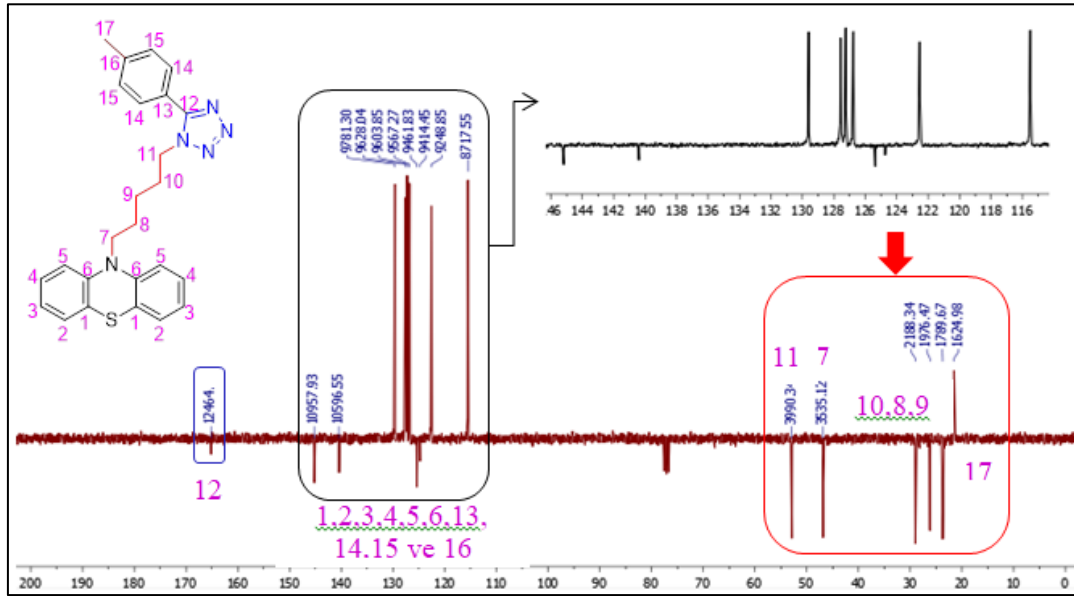
Bileşik F5b'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.78. Bileşik F5b'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.78) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hj) δ 8,01 (i, $J = 7,9\text{ Hz}$, 2H) ve (Hk) 7,29 (i, $J = 8,04\text{ Hz}$, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,13 (ç, 4H), (Hb ve Hd) δ 6,88 (ç, 4H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hi) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 7,0\text{ Hz}$, 2H) δ 4,60 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 3,87 ppm (ü, $J = 6,8\text{ Hz}$, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hh-Hf-Hg) sırasıyla δ 2,06, δ 1,87 ve δ 1,53 ppm'de (ç, 2H) ve fenil halkasına bağlı alkil grubuna (Hl) spektrumun en sağ tarafında 2,42 ppm'de (b, 3H) çıktığı gözlenmektedir.

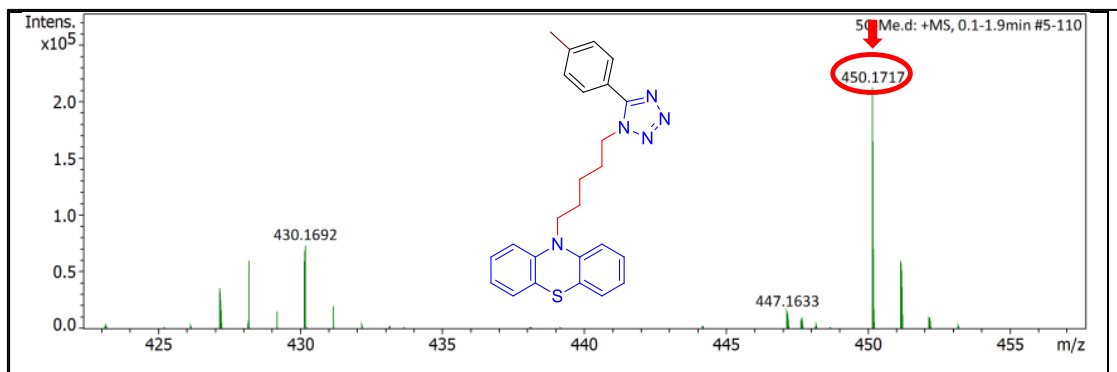
Bileşik F5b'nin ^{13}C NMR spektrum verileri:



Şekil 5.79. Bileşik F5b'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.79) alındı. δ 165,18 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) ait piktir. δ 145,13; δ 140,35; δ 129,61; δ 127,59; δ 127,17; δ 126,75; δ 125,32; δ 124,65; δ 122,48 ve δ 115,42 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C13, C14, C15 ve C16 karbonlarına aittir. δ 52,81; δ 46,87; δ 29,04; δ 26,15; δ 23,78 ve δ 21,45 ppm'deki pikler ise sırasıyla C11, C7, C10, C8, C9 ve C17 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F5b'nin HR-MS spektrum verileri:

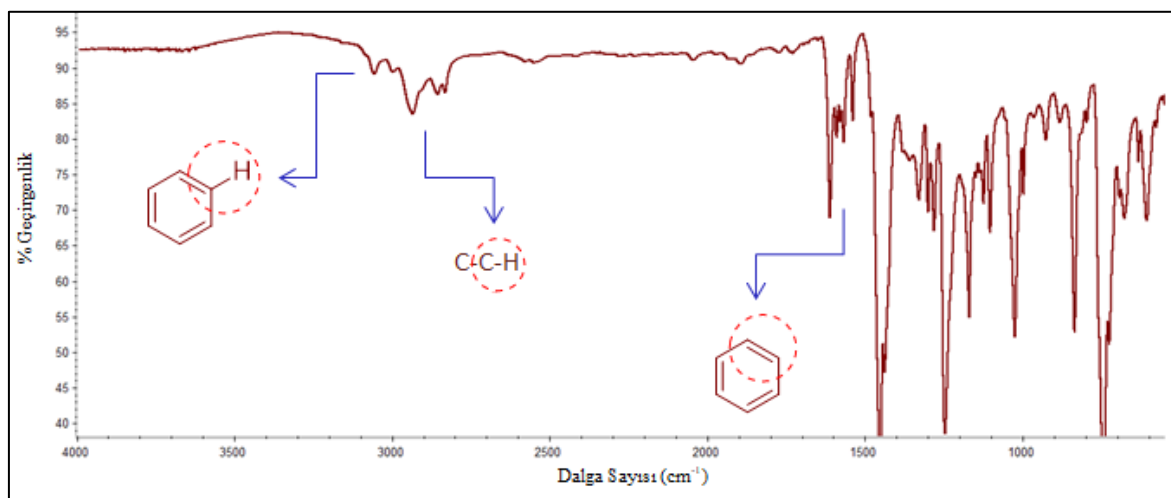


Şekil 5.80. Bileşik F5b'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.80’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 427,1831’dir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 450,1717 olduğu görülmektedir.

5.1.21. 10-(3-(5-(4-Metoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F5c) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F5c’nin FT-IR spektrum verileri:

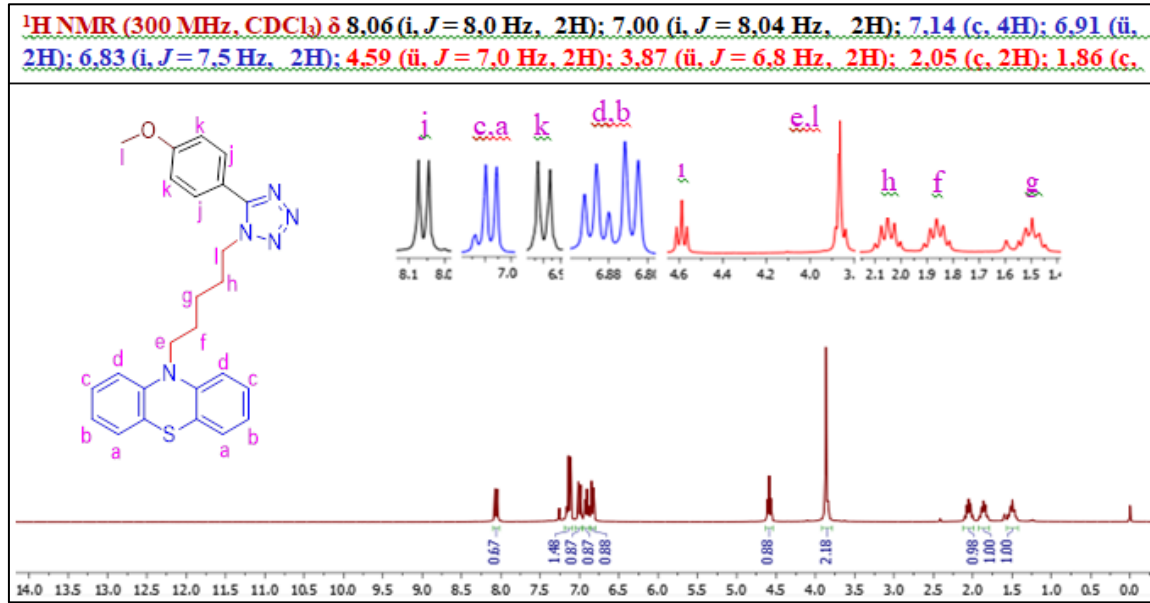


Şekil 5.81. Bileşik F5c’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.21. Bileşik F5c’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3068, 3003	Aromatik C= <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bantları
2935, 2861, 2838	Alifatik C- <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bantları
1614, 1592, 1570, 1541,1455	Aromatik <u>C</u> = <u>C</u> gerilme bantları

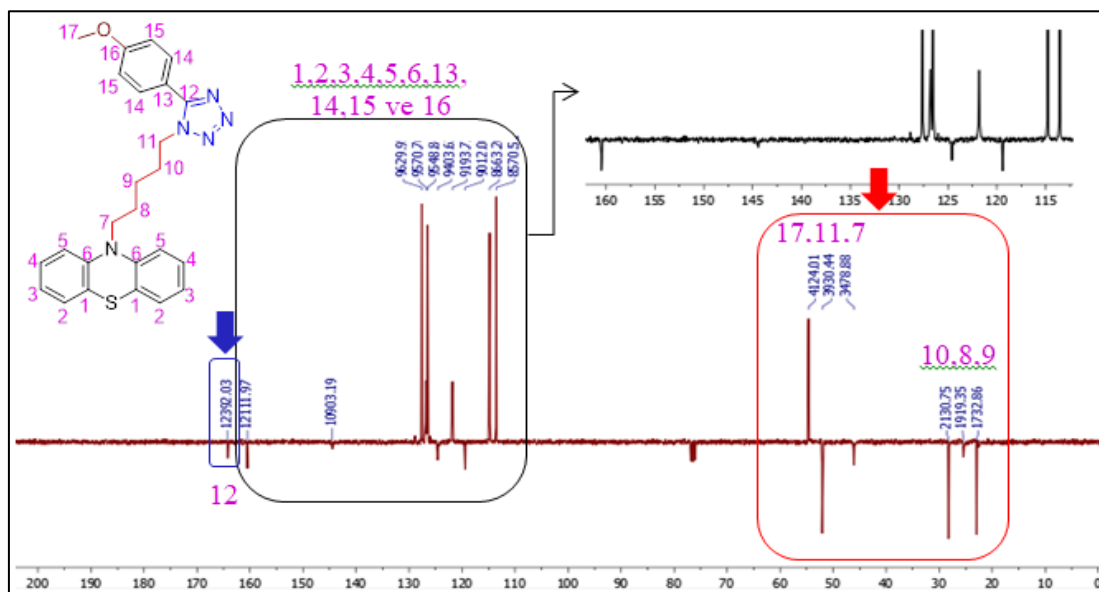
Bileşik F5c'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.82. Bileşik F5c'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.82) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hj) δ 8,06 (i, J = 8,0 Hz, 2H) ve (Hk) 7,00 (i, J = 8,04 Hz, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,14 (ç, 4H), (Hb) δ 6,91 (ü, 2H) ve (Hd) 6,83 (i, J = 7,5Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hl) düşük alanda üçe yarılarak (J = 7,0 Hz, 2H) δ 4,59 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 3,87 ppm (ü, J = 6,8 Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hh-Hf-Hg) sırasıyla δ 2,05, δ 1,86 ve δ 1,51 ppm'de (ç, 2H) ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_3$ grubundaki hidrojen atomlarının (Hl) 3,87 ppm'de (b, 3H) çıktığı gözlenmektedir.

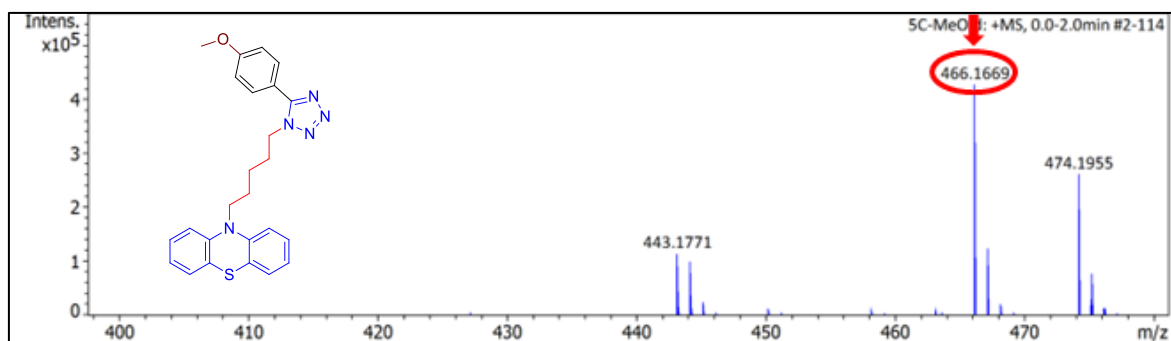
Bileşik F5c'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.83. Bileşik F5c'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.83) alındı. δ 164,16 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) ait piktir. δ 160,57; δ 140,35; δ 127,56; δ 126,66; δ 126,39; δ 124,60; δ 121,83; δ 119,31; δ 114,91 ve δ 113,56 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C13, C14, C15 ve C16 karbonlarına aittir. δ 54,63; δ 52,14; δ 46,00; δ 28,28; δ 25,46 ve δ 22,97 ppm'deki pikler ise sırasıyla C17, C11, C7, C10, C8 ve C9 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F5c'nin HR-MS spektrum verileri:

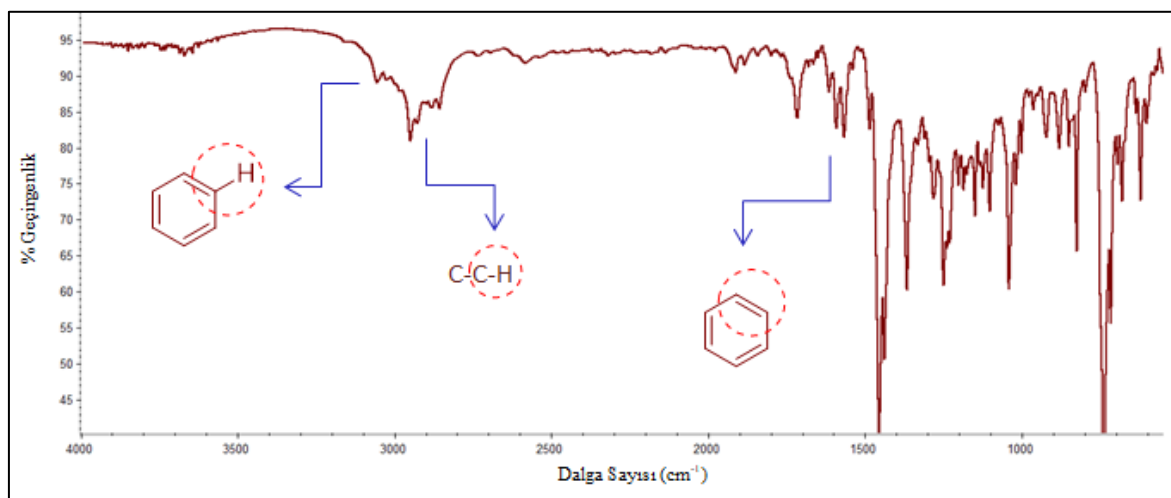


Şekil 5.84. Bileşik F5c'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.84'te görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 443,1780'dir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 466,1669 olduğu görülmektedir.

5.1.22. 10-(3-(5-(4-Etoksifenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F5d) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F5d'nin FT-IR spektrum verileri:

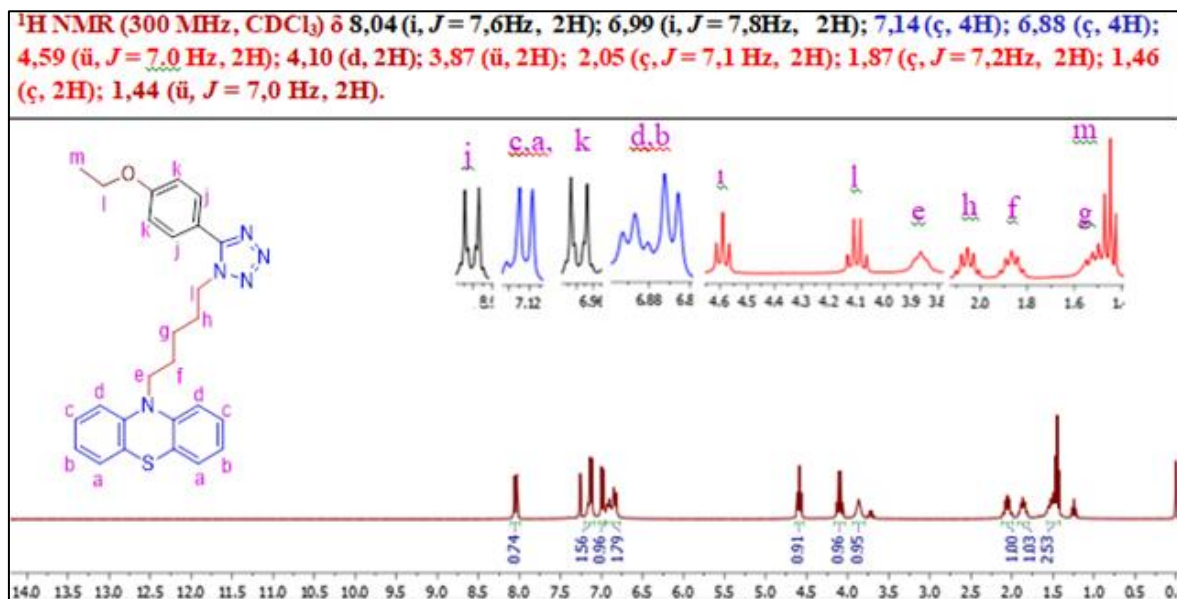


Şekil 5.85. Bileşik F5d'nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.22. Bileşik F5d'nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3059, 3035	Aromatik C= <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bantları
2953, 2932, 2891, 2858	Alifatik C- <u>C</u> - <u>H</u> gerilme bantları
1617, 1594, 1569, 1588, 1457	Aromatik <u>C</u> = <u>C</u> gerilme bantları

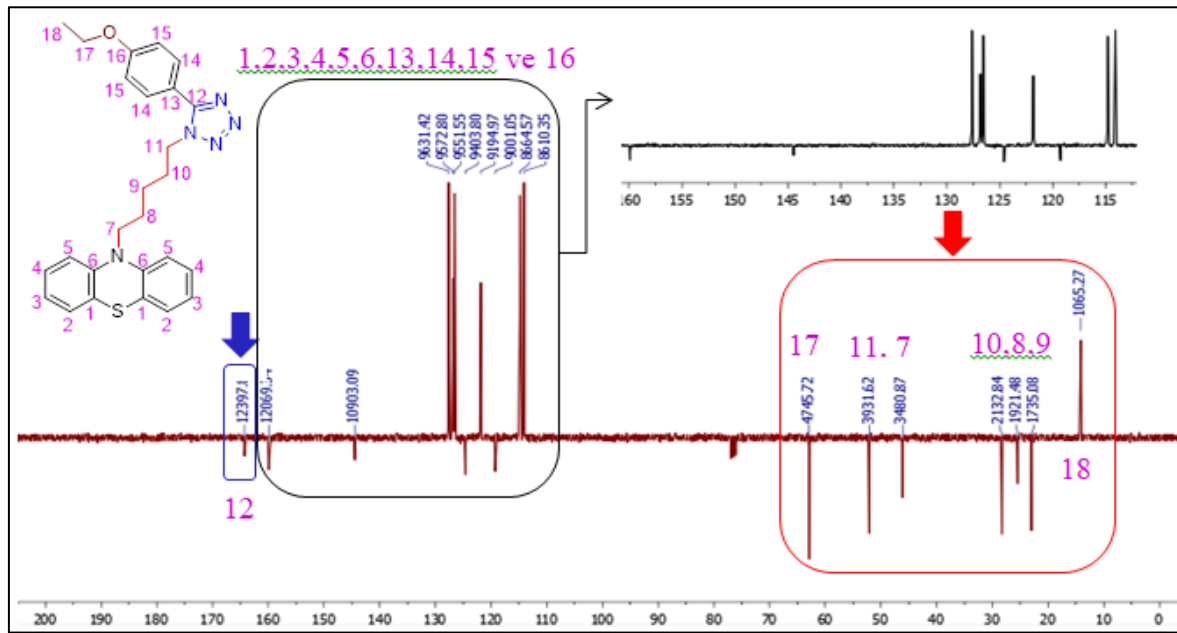
Bileşik F5d'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.86. Bileşik F5d'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.86) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hj) δ 8,04 (i, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H) ve (Hk) 6,99 (i, $J = 7,8\text{Hz}$, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hc ve Ha) δ 7,14 (ç, 4H), ve (Hb ve Hd) δ 6,88 (ç, 4H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hi) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 7,0\text{ Hz}$, 2H) δ 4,59 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 3,87 ppm (ü, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hh-Hf-Hg) sırasıyla δ 2,05; δ 1,87 ve δ 1,46 ppm'de (ç, 2H) ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ grubundaki hidrojen atomlarının (Hi ve Hm) sırasıyla δ 4,10 ppm (d, 2H) ve δ 1,44 ppm'de (ü, $J = 7,0\text{ Hz}$, 3H) çıktığı gözlenmektedir.

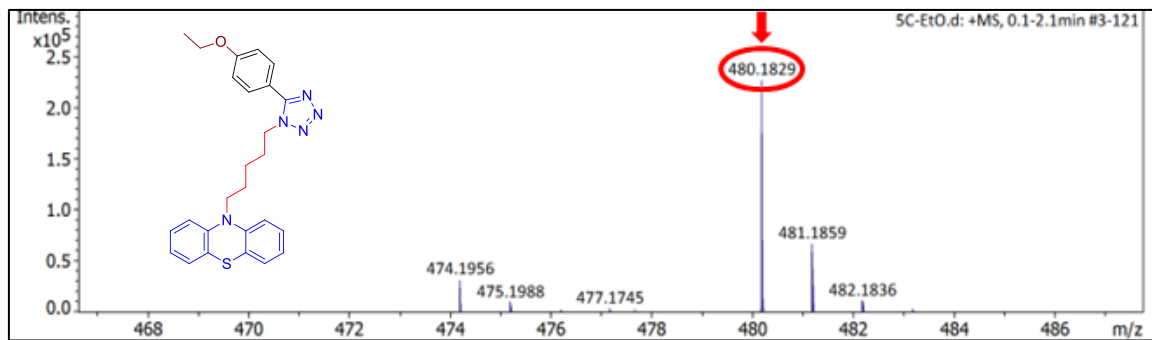
Bileşik F5d'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.87. Bileşik F5d'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.87) alındı. δ 164,21 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) ait piktir. δ 159,89; δ 144,45; δ 127,68; δ 126,84; δ 126,57; δ 124,62; δ 121,82; δ 119,26; δ 114,83 ve δ 114,07 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C13, C14, C15 ve C16 karbonlarına aittir. δ 62,96 δ 52,18; δ 46,01; δ 28,02; δ 25,42; δ 22,98 ve δ 14,17 ppm'deki pikler ise sırasıyla C17, C11, C7, C10, C8, C9 ve C18 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F5d'nin HR-MS spektrum verileri:

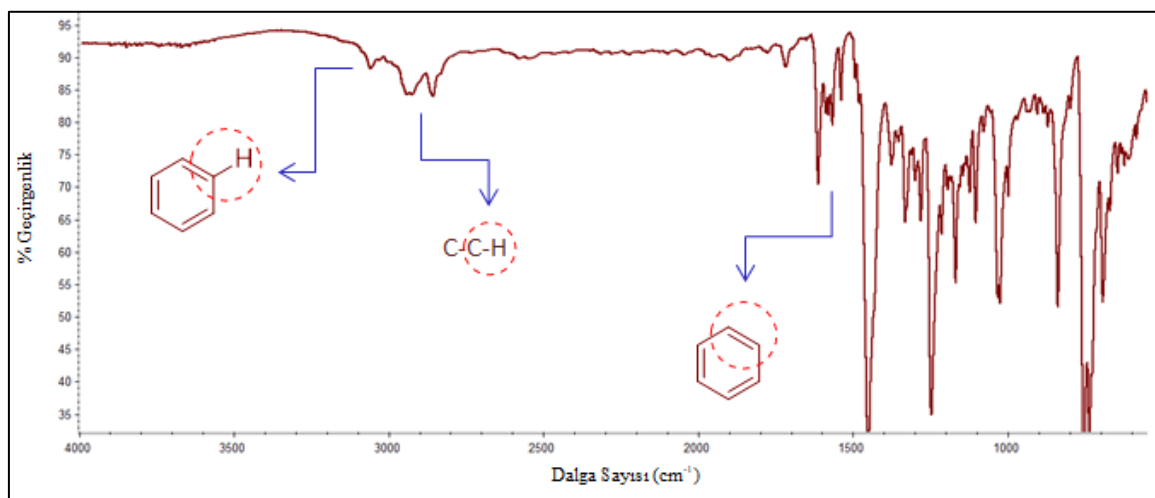


Şekil 5.88. Bileşik F5d'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.88’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 457,1936’dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 480,1829 olduğu görülmektedir.

5.1.23. 10-(3-(5-(4-Benziloksifenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F5e) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F5e’nin FT-IR spektrum verileri:

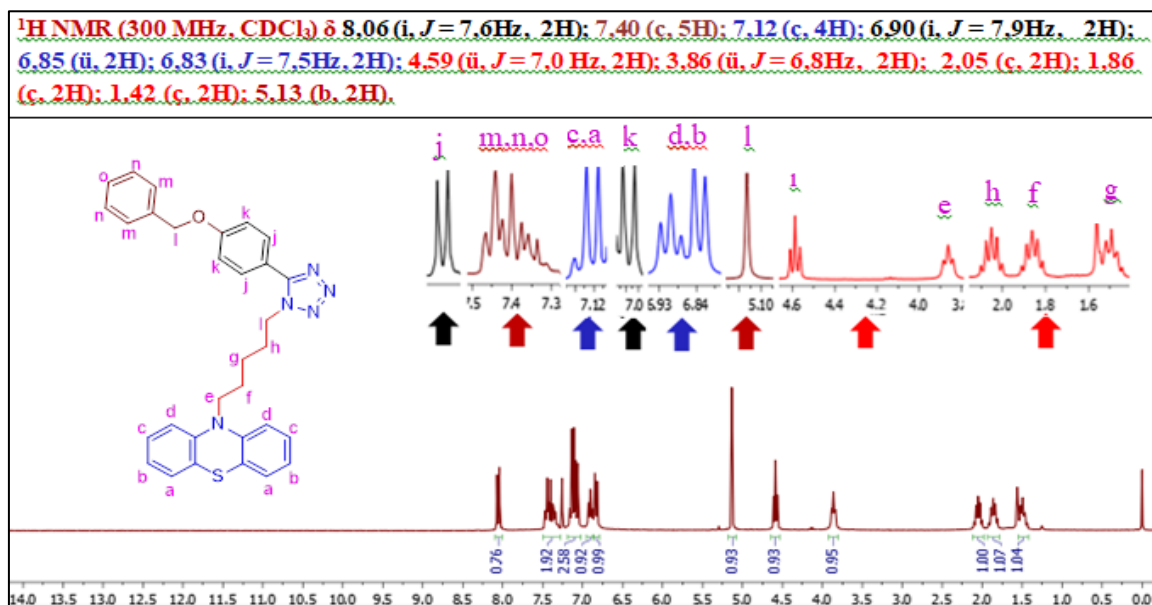


Şekil 5.89. Bileşik F5e’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.23. Bileşik F5e’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3068	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bandı
2947, 2932, 2861	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1615, 1594, 1541, 1454	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

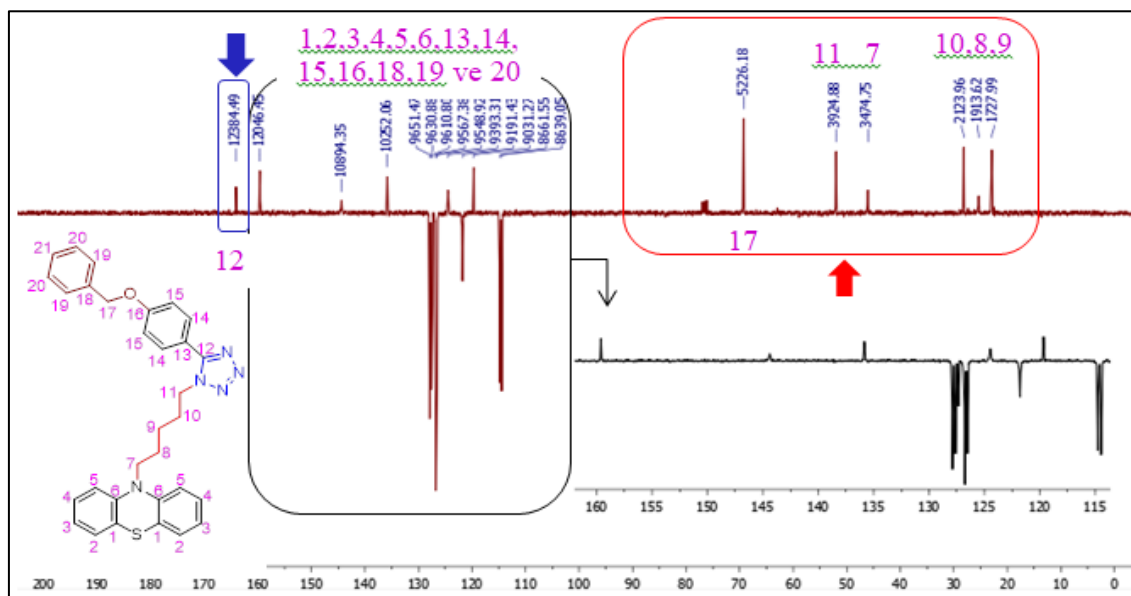
Bileşik F5e'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.90. Bileşik F5e'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.90) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hj) δ 8,06 (i, $J = 7,6\text{Hz}$, 2H) ve (Hk) 6,90 (i, $J = 7,9\text{Hz}$, 2H) ppm’de çıktığı gözlenmiştir. Fenil halkasına bağlı benziloksi grubundaki 3 farklı kimyasal çevreye sahip aromatik hidrojenlerinin (Hm, Hn ve Ho) δ 7,51-7,28 ppm’de (ç, 5H) çıktığı görülmektedir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Ha ve Hc) δ 7,12 (ç, 4H), (Hb) δ 6,85 (ü, 2H) ve (Hd) 6,83 (i, $J = 7,5\text{Hz}$, 2H) ppm’de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hı) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 7,0\text{ Hz}$, 2H) δ 4,59 ppm’de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 3,86 ppm (ü, $J = 6,8\text{ Hz}$, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri (Hh-Hf-Hg) sırasıyla δ 2,05; δ 1,86 ve δ 1,42 ppm’de (ç, 2H) ve fenil halkasına bağlı $-\text{OCH}_2-$ grubuna ait hidrojen atomlarının (Hi) 5,13 ppm’de (b, 2H) çıktığı gözlenmektedir.

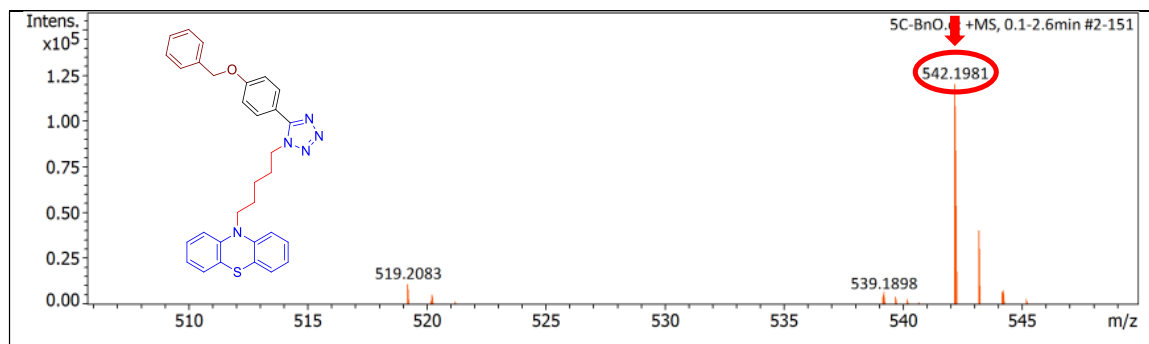
Bileşik F5e'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.91. Bileşik F5e'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.91) alındı. δ 164,09 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) ait piktir. δ 159,75; δ 144,22; δ 135,87; δ 127,90; δ 127,63; δ 127,30; δ 126,79; δ 126,51; δ 124,44; δ 121,79; δ 119,69; δ 114,72 ve δ 114,48 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C13, C14, C15, C16, C18, C19 ve C20 karbonlarına aittir. δ 62,96 δ 52,18; δ 46,01; δ 28,02; δ 25,42; δ 22,98 ve δ 14,17 ppm'deki pikler ise sırasıyla C17, C11, C7, C10, C8 ve C9 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F5e'nin HR-MS spektrum verileri:

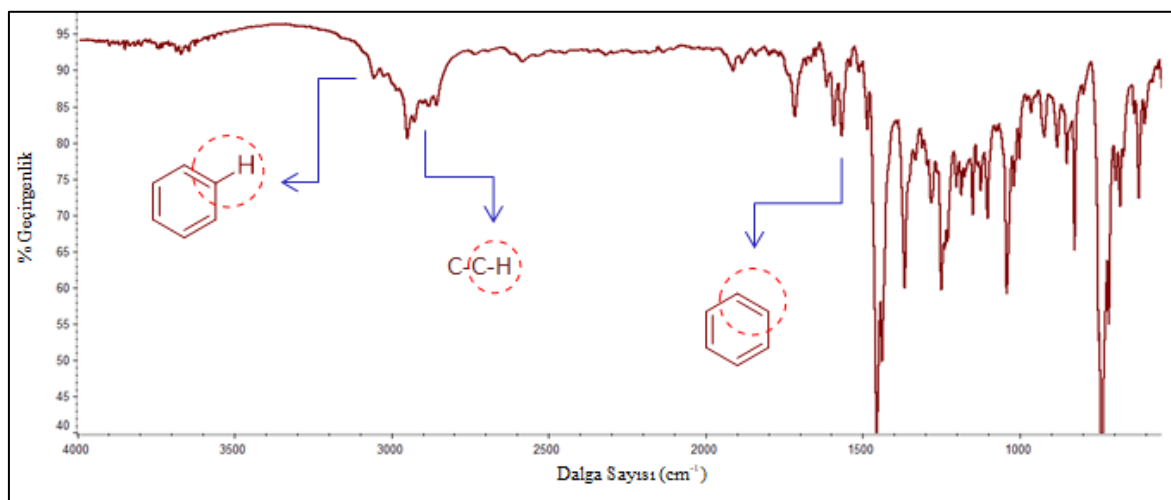


Şekil 5.90. Bileşik F5e'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.90’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 519,2093’tür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 542,1981 olduğu görülmektedir.

5.1.24. 10-(3-(5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol-1-il)pentil)-10*H*-fenotiyazin (F5f) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F5f’nin FT-IR spektrum verileri:

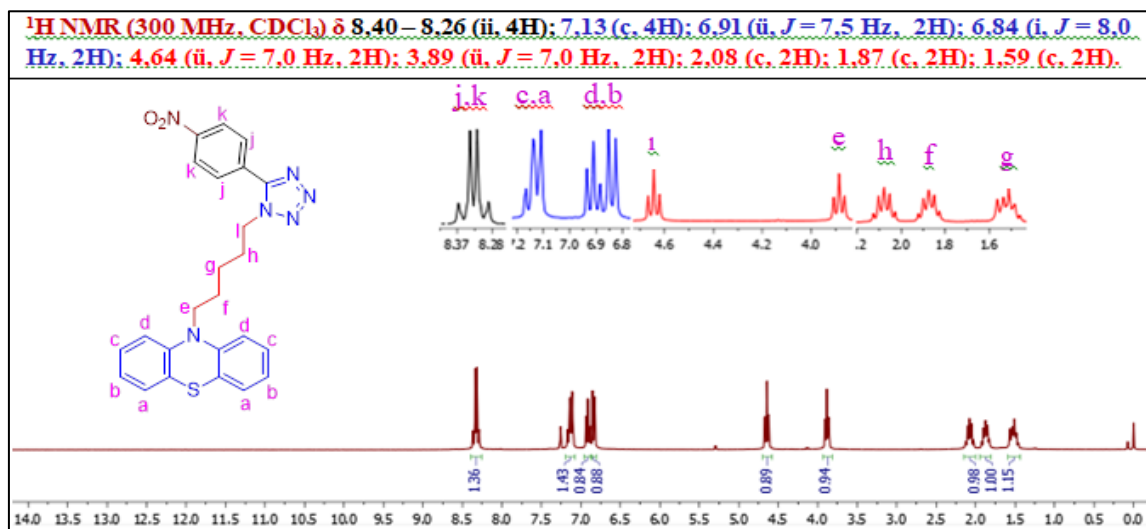


Şekil 5.93. Bileşik F5f’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.24. Bileşik F5f’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3062, 3032	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bantları
2956, 2923, 2882, 2864	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1594, 1569, 1488, 1457	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

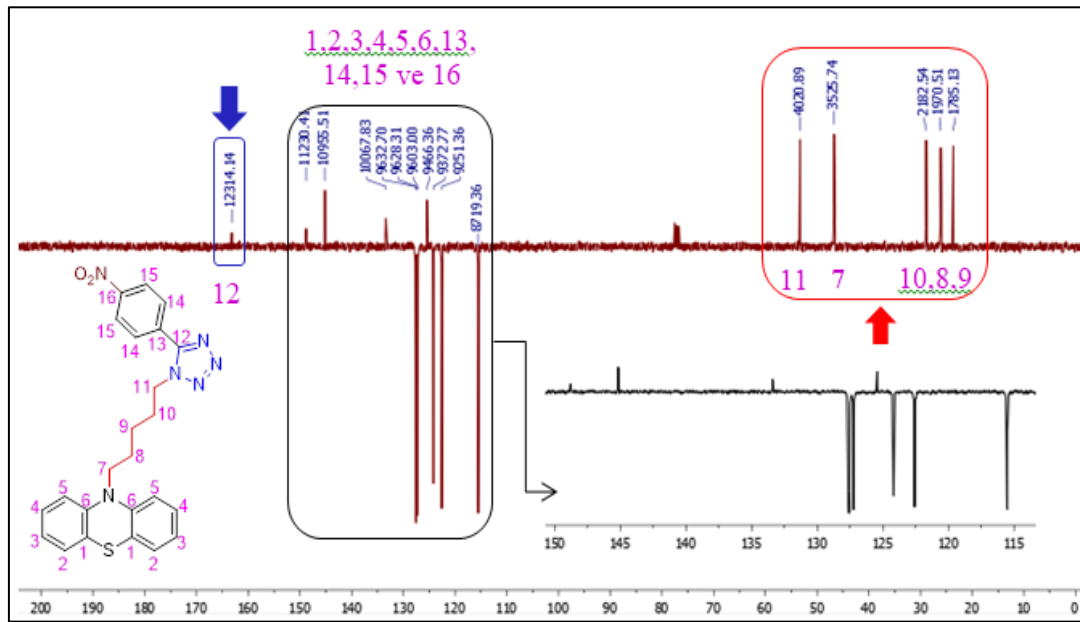
Bileşik F5f'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.94. Bileşik F5f'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.94) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (H_j ve H_k) δ 8,40 – 8,26 (ii, 4H) ppm 'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (H_c ve H_a) δ 7,13 (ç, 4H), (H_b) δ 6,91 (ü, $J = 7,5$ Hz, 2H) ve (H_d) δ 6,84 (i, $J = 8,0$ Hz, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_i) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 7,0$ Hz, 2H) δ 4,64 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H_e) δ 3,89 ppm (ü, $J = 7,0$ Hz, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri (H_h - H_f - H_g) sırasıyla δ 2,08; δ 1,87 ve δ 1,59 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

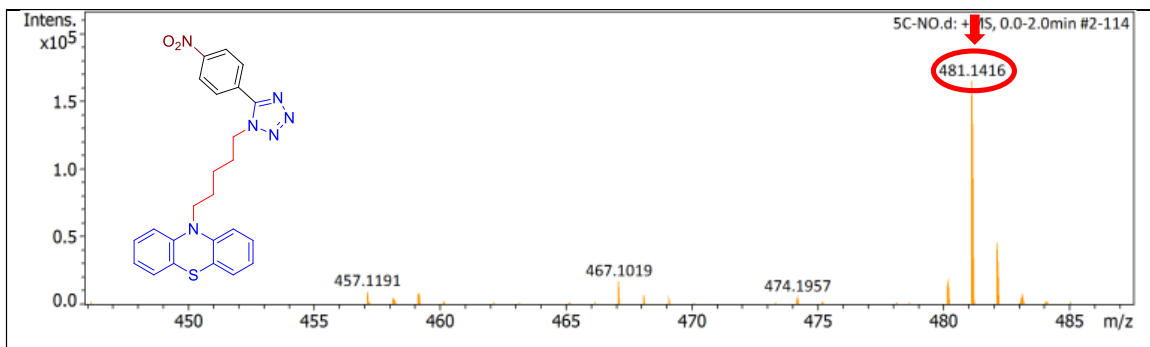
Bileşik F5f'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.95. Bileşik F5f'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.95) alındı. δ 163,11 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) aittir. δ 148,73; δ 145,20; δ 133,31; δ 127,64; δ 127,58; δ 127,10; δ 125,32; δ 124,21; δ 122,54 ve δ 115,58 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C13, C14, C15 ve C16 karbonlarına aittir. δ 52,86; δ 46,85; δ 28,88; δ 26,18 ve δ 23,67 ppm'deki pikler ise sırasıyla C11, C7, C10, C8 ve C9 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F5f'nin HR-MS spektrum verileri:

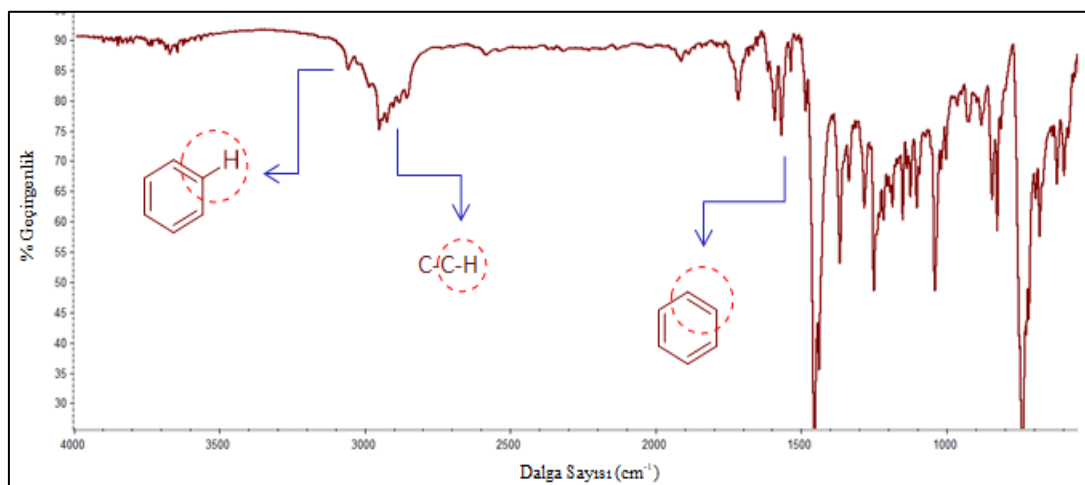


Şekil 5.96. Bileşik F5f'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.96’da görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 458,1525’tir. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 481,1416 olduğu görülmektedir.

5.1.25. 10-(3-(5-(4-Florofenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F5g) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F5g’nin FT-IR spektrum verileri:

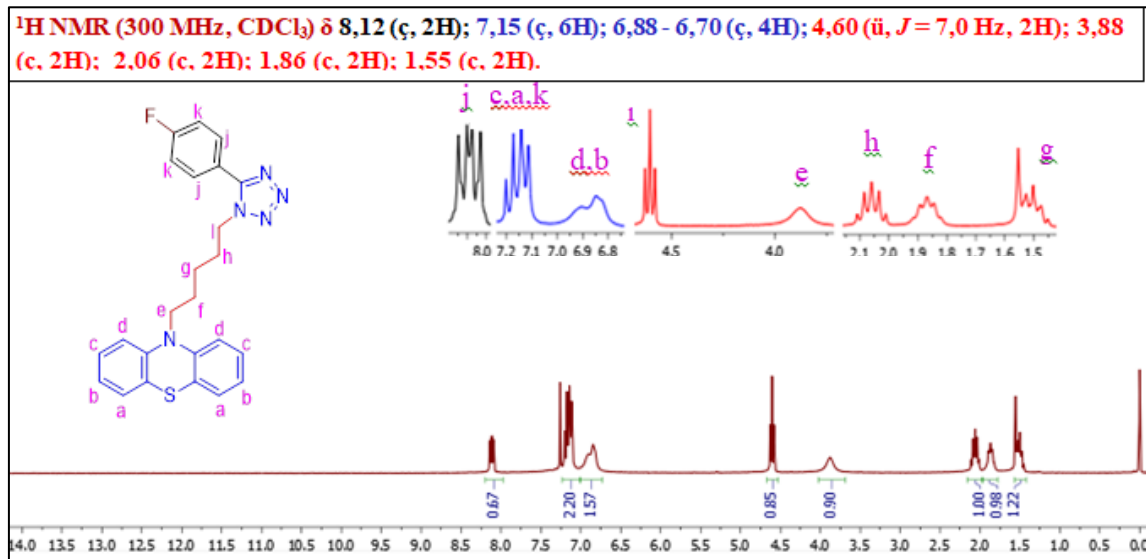


Şekil 5.97. Bileşik F5g’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.25. Bileşik F5g’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3059	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bandı
2994, 2953, 2900, 2882, 2861	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1593, 1570, 1487, 1457	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

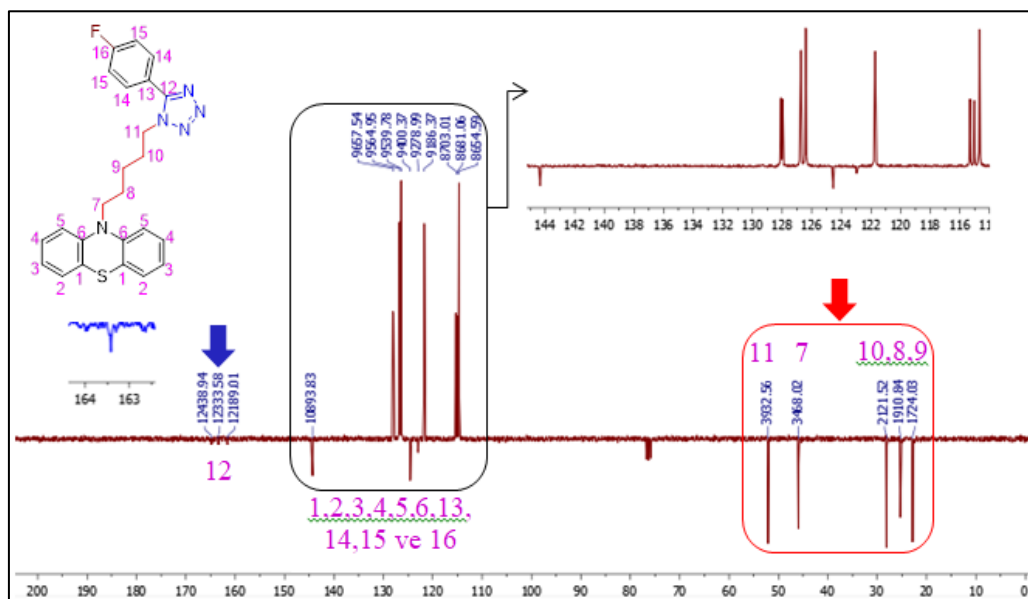
Bileşik F5g'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.98. Bileşik F5g'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.98) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hj) δ 8,12 (ç, 2H) ppm'de, Hk hidrojenlerinin Ha ve Hc hidrojenleri ile δ 7,15 (ç, 6H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Hb ve Hd) δ 6,88 - 6,70 (ç, 4H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (H1) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 7,0$ Hz, 2H) δ 4,60 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 3,88 ppm (ç, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenleri (Hh-Hf-Hg) sırasıyla δ 2,06; δ 1,86 ve δ 1,55 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

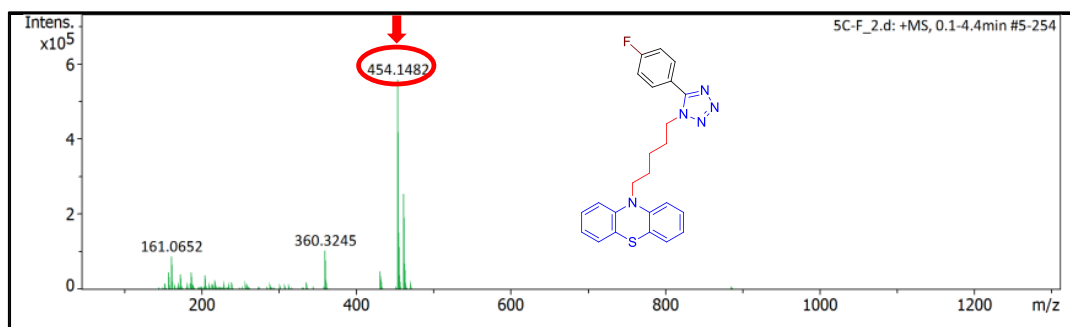
Bileşik F5g'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.99. Bileşik F5g'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.99) alındı. δ 163,41 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) ait piktir. δ 161,30 (i, $J = 249,01$ Hz); δ 126,70 (i, $J = 8,9$ Hz) ve δ 115,30 (i, $J = 23,1$ Hz) ppm'deki pikler sırasıyla flor (F) atomunun doğrudan bağlı olduğu fenil halkasındaki C16, C15 ve C14 karbon atomlarına ait piklerdir. δ 144,34; δ 128,07; δ 127,91; δ 124,56; δ 122,05; δ 121,69; ve δ 114,68 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6 ve C13 karbonlarına aittir. δ 51,99; δ 45,95; δ 28,94; δ 25,35 ve δ 22,86 ppm'deki pikler ise sırasıyla C11, C7, C10, C8 ve C9 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F5g'nin HR-MS spektrum verileri:

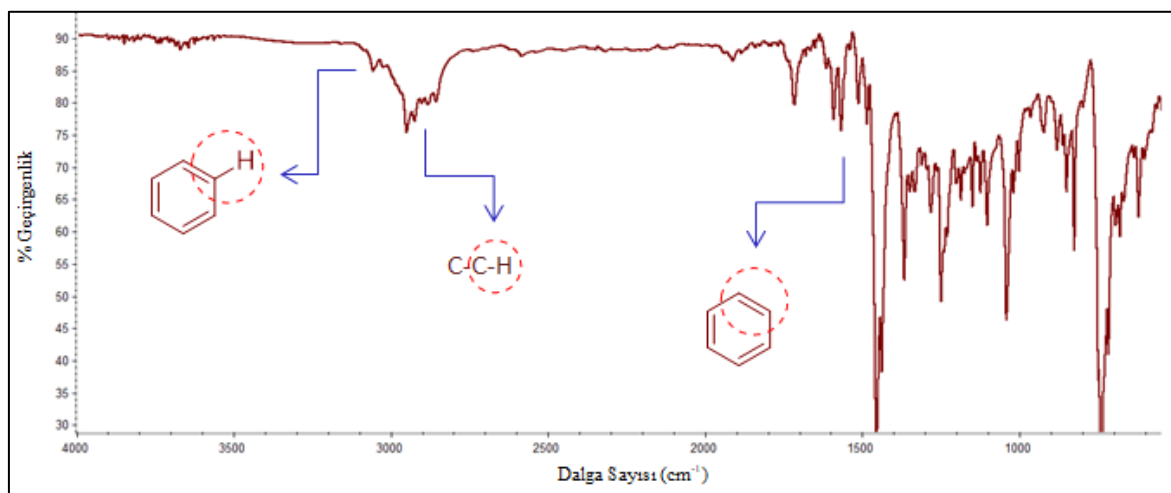


Şekil 5.100. Bileşik F5g'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.100’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 431,1580’dır. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 454,1482 olduğu görülmektedir.

5.1.26. 10-(3-(5-(4-Klorofenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F5h) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F5h’nin FT-IR spektrum verileri:

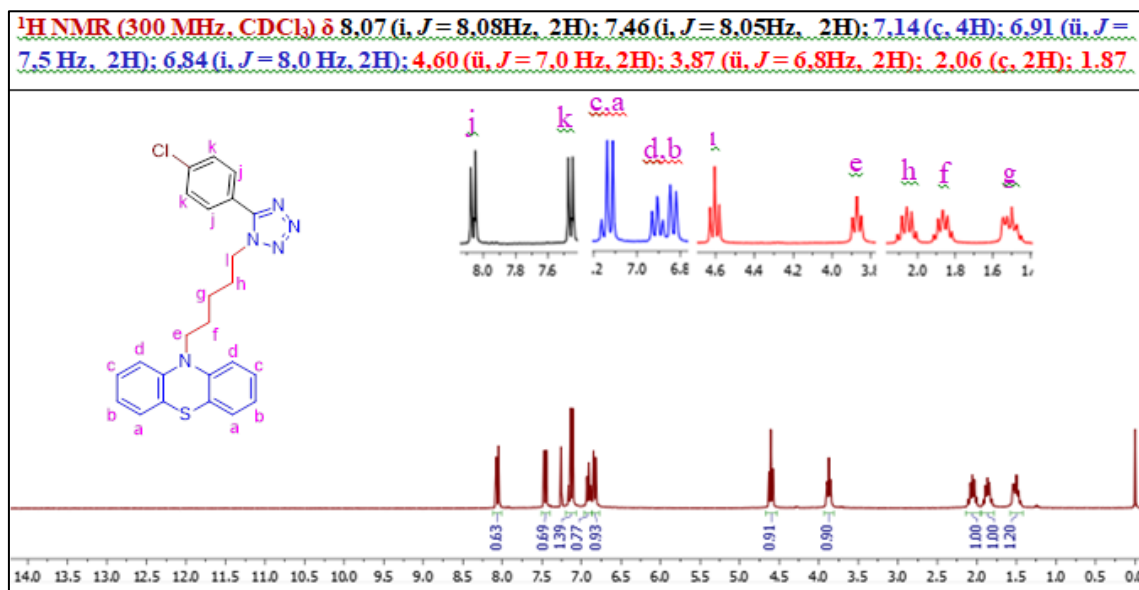


Şekil 5.101. Bileşik F5h’nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.26. Bileşik F5h’nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3062	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bandı
2956, 2929, 2906, 2882, 2858	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1593, 1570, 1488, 1457	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

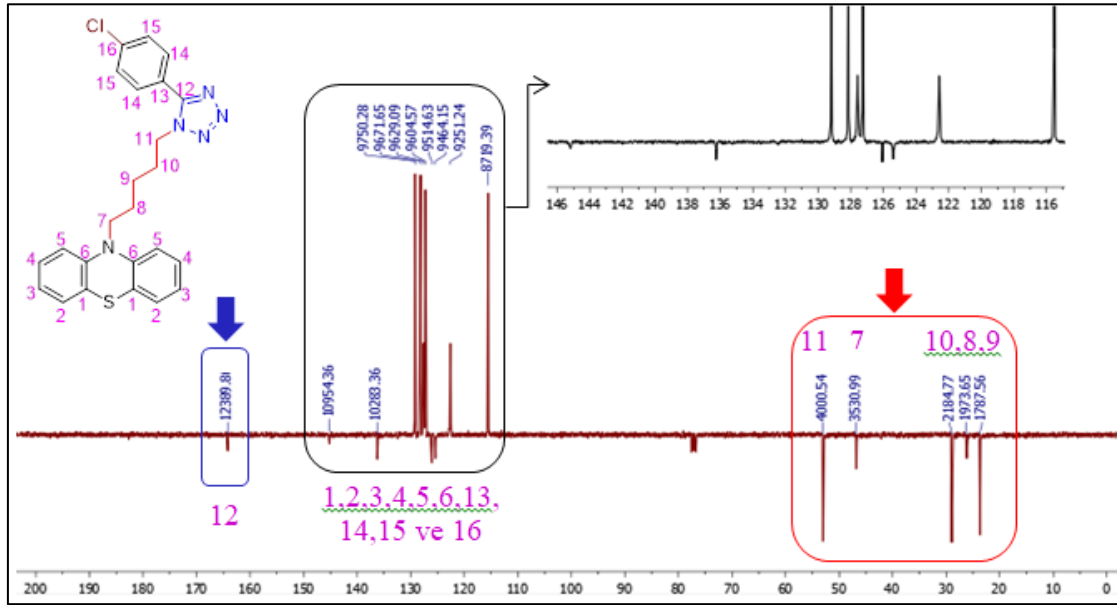
Bileşik F5h'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.102. Bileşik F5h'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.102) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\underline{\text{C}}-\underline{\text{H}}$ hidrojenlerinin; (Hj) δ 8,07 (i, $J = 8,08\text{ Hz}$, 2H) ve (Hk) 7,46 (i, $J = 8,05\text{ Hz}$, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\underline{\text{C}}-\underline{\text{H}}$) ait pikler (Ha ve Hc) δ 7,14 (ç, 4H), (Hb) δ 6,91 (ü, $J = 7,5\text{ Hz}$, 2H) ve (Hd) δ 6,84 (i, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hı) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 7,0\text{ Hz}$, 2H) δ 4,60 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 3,87 ppm (ü, $J = 6,8\text{ Hz}$, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hh-Hf-Hg) sırasıyla δ 2,06; δ 1,87 ve δ 1,59 ppm'de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

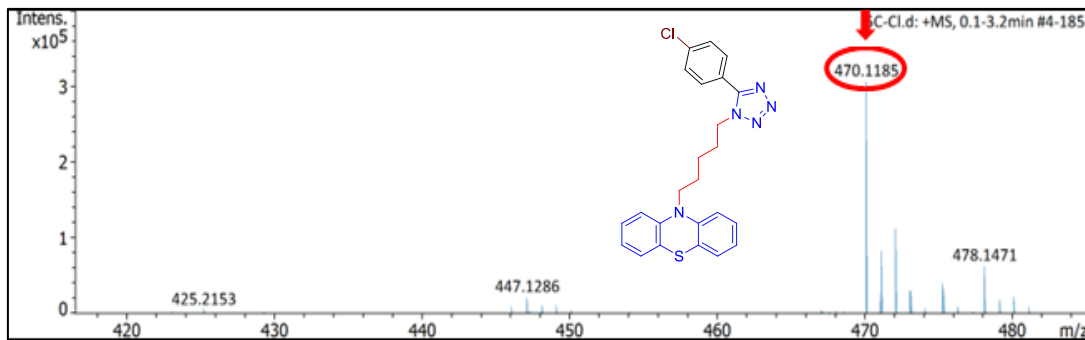
Bileşik F5h'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.103. Bileşik F5h'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.103) alındı. δ 163,16 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) ait piktir. δ 145,04; δ 136,16; δ 129,17; δ 128,15; δ 127,54; δ 127,24; δ 126,07; δ 125,35; δ 122,25 ve δ 115,52 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C13, C14, C15 ve C16 karbonlarına aittir. δ 53,01; δ 46,57; δ 29,19; δ 25,97 ve δ 23,73 ppm'deki pikler ise sırasıyla C11, C7, C10, C8 ve C9 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F5h'nin HR-MS spektrum verileri:

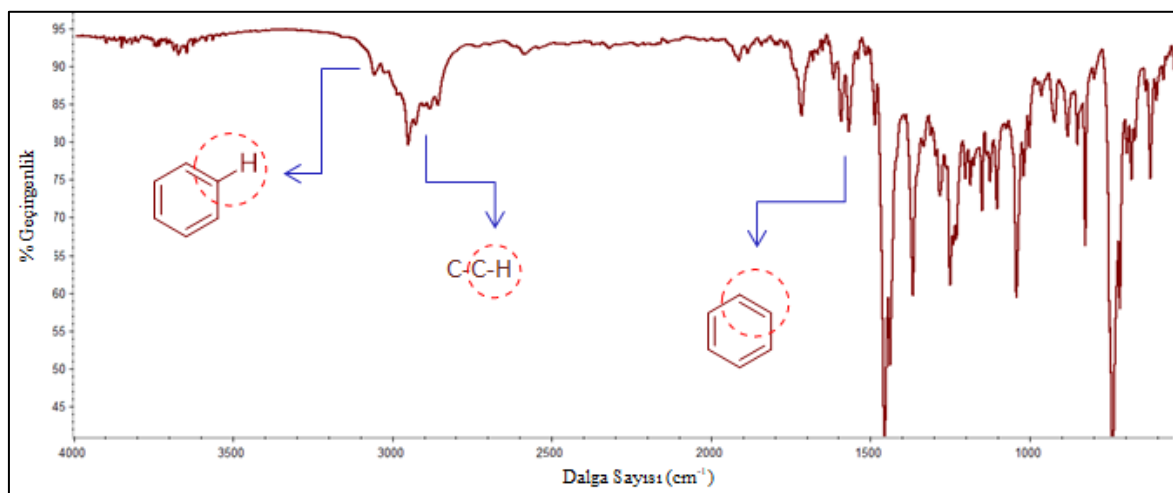


Şekil 5.104. Bileşik F5h'nin HR-MS spektrumu

Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.104'te görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 447,1284'tür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M+Na]^+$ değeri (m/z) 470,1185 olduğu görülmektedir.

5.1.27. 10-(3-(5-(4-Bromofenil)-1H-tetrazol-1-il)pentil)-10H-fenotiyazin (F51) FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C APT NMR ve HR-MS spektrumları

Bileşik F51'nin FT-IR spektrum verileri:

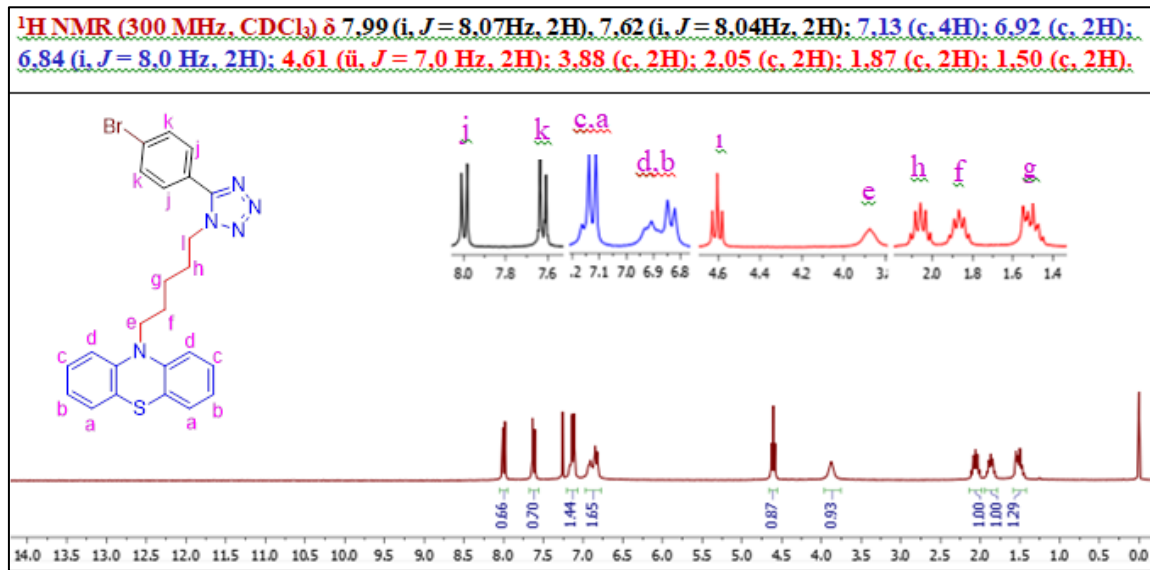


Şekil 5.105. Bileşik F51'nin FT-IR spektrumu

Çizelge 5.27. Bileşik F51'nin bazı FT-IR spektrum verileri

$\bar{\nu}$ (cm ⁻¹)	Yorumlar
3065	Aromatik C= <u>C-H</u> gerilme bandı
2994, 2953, 2929, 2885, 2856	Alifatik C- <u>C-H</u> gerilme bantları
1617, 1594, 1569, 1488, 1458	Aromatik <u>C=C</u> gerilme bantları

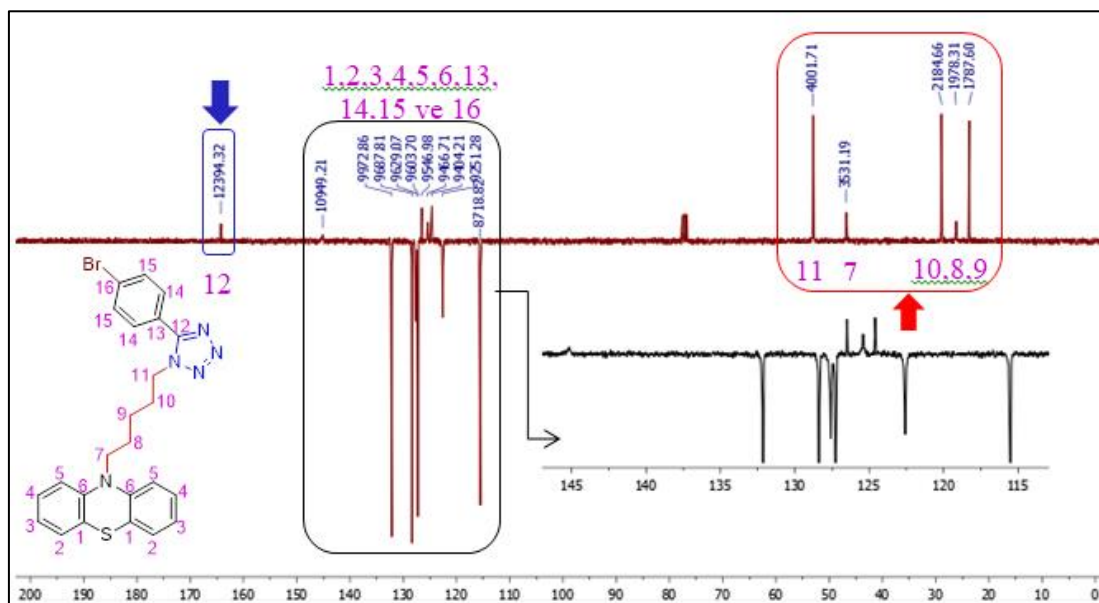
Bileşik F51'nin ^1H NMR spektrum verileri:



Şekil 5.106. Bileşik F51'nin ^1H NMR spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^1H NMR spektrumu (Şekil 5.106) alındı. Bileşiğin ^1H NMR analizinde, fenil halkasında bulunan iki farklı kimyasal çevreye sahip $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenlerinin; (Hj) δ 7,99 (i, $J = 8,07\text{Hz}$, 2H) ve (Hk) 7,62 (i, $J = 8,04\text{Hz}$, 2H) ppm'de çıktığı gözlenmiştir. Fenotiyazin halkasında bulunan aromatik hidrojenlere ($\text{C}=\text{C}-\text{H}$) ait pikler (Ha ve Hc) δ 7,13 (ç, 4H), (Hb) δ 6,92 (ç, 2H) ve (Hd) δ 6,84 (i, $J = 8,0\text{ Hz}$, 2H) ppm'de çıkmıştır. Tetrazol halkasındaki ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (Hl) düşük alanda üçe yarılarak ($J = 7,0\text{ Hz}$, 2H) δ 4,61 ppm'de, fenotiyazin halkasına ait azot atomuna komşu karbondaki hidrojen atomlarının (He) δ 3,88 ppm (ç, 2H) çıktığı görülmektedir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alifatik grup arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin (Hh-Hf-Hg) sırasıyla δ 2,05; δ 1,87 ve δ 1.50 ppm' de (ç, 2H) çıktığı (daha yüksek alana kaydığı) gözlenmektedir.

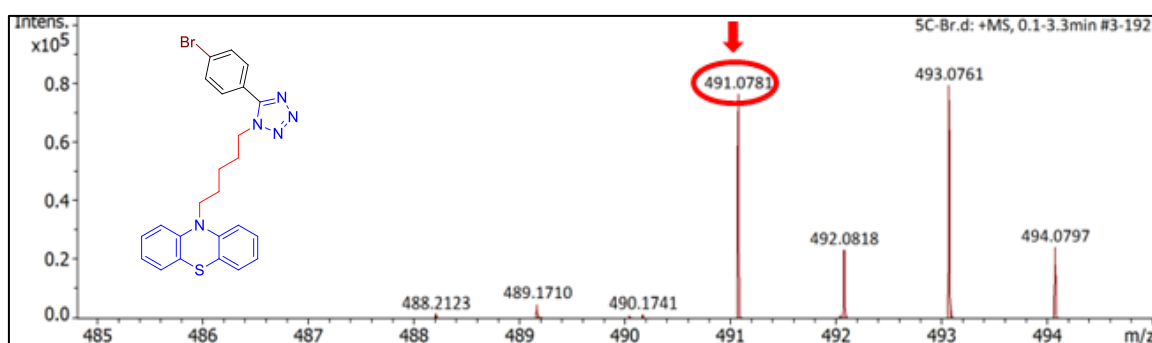
Bileşik F51'nin ^{13}C APT spektrum verileri:



Şekil 5.107. Bileşik F51'nin ^{13}C APT spektrumu

Sentezlenen bileşik CDCl_3 içerisinde çözülerek ^{13}C APT spektrumu (Şekil 5.107) alındı. δ 164,17 ppm'de bulunan pik tetrazol karbonuna (C12) ait piktir. δ 145,24; δ 132,13; δ 128,27; δ 127,57; δ 127,22; δ 126,45; δ 125,32; δ 124,56; δ 122,51 ve δ 115,41 ppm'deki pikler aromatik halkalarda bulunan C1, C2, C3, C4, C5, C6, C13, C14, C15 ve C16 karbonlarına aittir. δ 52,94; δ 46,72; δ 28,91; δ 26,08 ve δ 23,40 ppm'deki pikler ise sırasıyla C11, C7, C10, C8 ve C9 karbonlarına ait piklerdir.

Bileşik F51'nin HR-MS spektrum verileri:



Şekil 5.108. Bileşik F51'nin HR-MS spektrumu

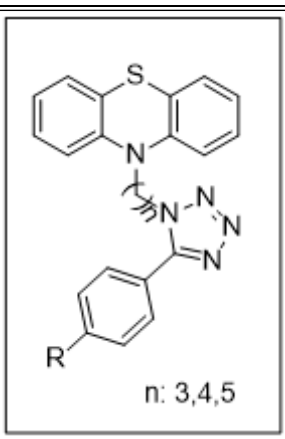
Sentezlenen maddeye ait HR-MS spektrumu Şekil 5.108’de görülmektedir. Sentezlenen maddenin hesaplanan moleküler iyon piki değeri (m/z) 491,0779’dur. Bileşiğe ait kütle spektrumunda $[M]^+$ değeri (m/z) 491,0781 olduğu görülmektedir.

5.2. Biyolojik Aktivite Sonuçları

Sentezlenen 27 bileşiğin *M. tuberculosis* basili H37Rv standart suşuna karşı 500-125 $\mu\text{g/mL}$ arasında değişen MİK değerlerine sahip olduğu, standart ilaçlar (streptomisin ve rifampisin) ile karşılaştırılması sonrası ise düşük aktivite gösterdikleri tespit edildi (Çizelge 5.2).

Çizelge 5.28. Biyolojik aktivite sonuçları

R	MİK Değeri (ug/ml)		
	n: 3	n: 4	n: 5
-H	250	125	500
-CH ₃	500	125	250
-OCH ₃	125	250	500
-OCH ₂ CH ₃	125	500	500
-OBn	250	500	250
-NO ₂	250	500	500
-F	500	125	125
-Cl	500	250	250
-Br	500	125	125



6. YORUM VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında ilk etapta literatür araştırmaları yapılarak biyolojik aktivite gösterebileceği öngörülen 10-(2-(5-(4-sübstütiefenil)-1*H*-tetrazol-1-il)alkil)-10*H*-fenotiyazin bileşikleri belirlendi.

Tez kapsamında yer almamakla beraber sentezlenecek bileşiklerin molekül modelleme çalışmaları yaptırılarak antitüberküloz aktiviteye sahip oldukları teorik olarak görüldü.

Bu amaçla 27 adet yeni fenotiyazin bileşiği sentezlenerek yapıları, spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, ¹H NMR, ¹³C APT NMR ve HR-MS) aydınlatıldı ve literatüre kazandırıldı.

4-Sübstütie benzonitril bileşikleri

4-Sübstütie benzonitril bileşikleri başlangıç bileşikleri olup, literatürde mevcut bileşiklerdir. Bundan dolayı sadece bileşiklerin FT-IR (cm⁻¹) spektrumları alınarak doğrulukları teyit edilmiş ve başka spektroskopik analizlere gerek duyulmamıştır.

FT-IR (cm⁻¹) spektroskopi sonucu; 4-sübstütie benzaldehit bileşiklerinin aldehit gruplarına ait O=C-H ve -C=O gerilme bandları (2823 cm⁻¹, 2736 cm⁻¹ ve 1680 cm⁻¹) kaybolup, 4-sübstütie benzonitril bileşiklerine ait C≡N gerilme bandları 2220 cm⁻¹ civarında gözlenmiştir.

5-(4-Sübstütiefenil)-1*H*-tetrazol bileşikleri

5-(4-Sübstütiefenil)-1*H*-tetrazol bileşikleri de literatürde mevcut olup sadece erime noktalarına ve FT-IR (cm⁻¹) spektrumları bakılarak doğrulukları teyit edilmiş ve başka spektroskopik analizlere gerek duyulmamıştır.

FT-IR (cm⁻¹) spektrumu incelendiğinde, 4-sübstütie benzonitril bileşikleri olan 2’da siyano (nitril) gruplarına ait -C≡N gerilme bandının (2220 cm⁻¹) kaybolduğu, 4-sübstütie fenil-1*H*-tetrazol bileşiklerine ait N-H gerilme bandı 3500 – 2500 cm⁻¹ (yayvan) aralığında gözlenmiştir.

N-Alkil fenotiyazin bileşikleri

N-Alkil fenotiyazin bileşiklerinin FT-IR (cm^{-1}) ve ^1H NMR spektrumlarına bakılarak doğrulukları teyit edilmiş ve başka spektroskopik analizlere gerek duyulmamıştır.

FT-IR (cm^{-1}) spektrumu incelendiğinde, N-alkil fenotiyazin bileşiklerinde (Fn) fenotiyazin halkasına ait N-H gerilme bandının ($3500 - 2500 \text{ cm}^{-1}$) kaybolduğu ve N-alkil fenotiyazin bileşiklerine ait C-C-H gerilme bandlarının (2995 cm^{-1} , 2962 cm^{-1} ve 2892 cm^{-1}) çıktığı görülmüştür.

^1H NMR analizlerinde, sentezlenen tüm N-alkil fenotiyazin bileşiklerinde fenotiyazin halkasına bulunan dört farklı kimyasal çevreye sahip 8 tane hidrojen atomunun yaklaşık 7,20-7,10 ppm (ç,4H) ve 7,00-6,90 ppm'de (ç,4H) olarak çıktığı görülmüştür. Fenotiyazin halkasına doğrudan bağlı olan alkil protonlarının 4,10 (ü, 2H) ppm'de, brom atomuna doğrudan bağlı alkil protonlarının ise 3,50 ppm'de çıktığı gözlenmiştir. İki farklı kimyasal çevreye sahip alkil grupları arasında kalan $-\text{CH}_2-$ hidrojenlerinin ise daha yüksek alana kaydığı ve çoklu olarak çıktığı görülmüştür.

10-(2-(5-(4-Süstitütefenil)-1H-tetrazol-1-il)alkil)-10H-fenotiyazin bileşikleri

10-(2-(5-(4-Süstitütefenil)-1H-tetrazol-1-il)alkil)-10H-fenotiyazin bileşikleri yeni bileşikler olup, yapıları spektroskopik yöntemler (FT-IR, ^1H NMR, ^{13}C NMR ve HR-MS) ile aydınlatılmıştır ve erime noktaları tayin edilmiştir.

FT-IR (cm^{-1}) spektroskopi sonucu; sentezlenen tüm bileşiklerin aromatik halkaya ait $\text{C}=\underline{\text{C}}-\underline{\text{H}}$ gerilme bandlarının yaklaşık $3100-3000 \text{ cm}^{-1}$ 'de, aliftik gruplarına ait $\text{C}-\underline{\text{C}}-\underline{\text{H}}$ gerilme bandlarının $2900-2800 \text{ cm}^{-1}$ 'de ve aromatik halkaya ait $\text{C}=\text{C}$ bağ gerilme badlarının ise $1600-1450 \text{ cm}^{-1}$ çıktıkları görülmüştür.

Sentezlenen bileşiklerin ^1H NMR analizlerinde, bileşiğin aromatik halkada bulunan $\text{C}=\text{C}-\text{H}$ hidrojenleri tüm türevlerinde (süstitüte olmamış fenil bileşikleri hariç) yaklaşık 8,10 (ikili, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H) ve 7,03 (ikili, $J = 8,8 \text{ Hz}$, 2H) ppm'de iki farklı kimyasal çevreye sahip proton olarak çıktığı gözlemlenmiştir. Süstitüte olmamış fenil bileşiklerinde ise 3 farklı kimyasal çevreye sahip hidrojen atomlarının yine süstitüte olmuş türevlerin

aromatik pikleri ile benzer yerde çıktığı görülmüştür. Fenotiyazin halkasına ait hidrojen atomları 7,20-7,10 ppm (ç,4H) ve 7,00-6,90 ppm'de (ç,4H) olarak çıkmıştır. Alifatik hidrojenlerde elektron sağlayıcı ya da elektron çekici grupların varlığında kimyasal kayma değerlerinde beklendiği gibi farklılıklar gözlemlenmiştir.

Sentezlenen bileşiklerin ¹³C APT NMR analizlerinde, aromatik karbon atomlarının pikleri genel olarak 150 - 110 ppm arasında, alifatik karbon atomlarının 60 - 10 ppm arasında çıktığı görülmüştür. Tetrazol halkasında bulunan karbon atomu ise genellikle 165 ppm'de çıkmıştır.

HR-MS sonucu; sentezlenen tüm bileşiklerin teorik olarak hesaplanan molekül kütleleri deneysel olarak verilen moleküler iyon piki kütle değerleri ile uyumludur.

Sentezlenen bileşikler uygun verimle (% 52 - % 74) elde edildi ve bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri incelendi.

Yeni sentezlenen 27 bileşiğin *M. tuberculosis* H37Rv standart suşuna karşı 500 - 125 µg/mL arasında değişen MİK değerlerine sahip olduğu görüldü.

Yeni bileşiklerin 8 tanesi (3Fa, 3Fd, 4Fa, 4Fb, 4Fg, 4F1, 5Fg ve 5F1) diğer sentezlenen bileşikler ile kıyaslandığında daha iyi aktiviteye (MİK: 125 µg/mL) sahip oldukları görüldü.

Bu bileşiklerin antitüberküloz aktiviteleri standart ilaçlara göre daha düşük çıkmıştır. Bir öneri olarak bileşiklerin farklı suşlardaki antimikobakteriler üzerinde de denenip, etkili olup olmayacağına bakılabilir. Fenotiyazin türevi ve tetrazol içeren bileşiklerin çok etkin antibakteriyel (antikanser, antifungal, antiviral, anti-HIV) etki gösterdiği göz önüne alınırsa sentezlenen bileşikler içinde bu tür antibakteriyel etkilere bakılarak ne tür bakteriler üzerinde etkili olduğu tespit edilebilir.

Bir diğer öneri ise sentezlenen bileşiklerin fenotiyazin halkası üzerinde değişiklikler yapılarak farklı sübstitüentler ile daha etkin antitüberküloz aktivite gösterip göstermediği bir başka çalışmada araştırılabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. (2022). Global tuberculosis report 2019. *WHO*, Cenevre, 85-102.
2. World Health Organization. (2021). Global tuberculosis report. *WHO*, Cenevre, 25-35.
3. Abdella, K., Abdissa, K., Kebede, W. and Abebe, G. (2015). Drug resistance patterns of *Mycobacterium tuberculosis* complex and associated factors among retreatment cases around Jimma, Southwest Ethiopia. *BMC Public Health*, 15(1), 1-7.
4. Loddenkemper, R. and Hauer, B. (2010). Drug-resistant tuberculosis: a worldwide epidemic poses a new challenge. *Deutsches Arzteblatt International*, 107(1-2), 10-9.
5. Majewski, K., Rybczyńska, M. and Wódz, K. (2015). Evaluation of detection and drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis* in patients in the Łódzkie voivodship in 2009-2013. *Przegląd Epidemiologiczny*, 69(3), 453-8.
6. Fogel, N. (2015). Tuberculosis: a disease without boundaries. *Tuberculosis*, 95(5), 527-531.
7. Wang, X. L., Wan, K. and Zhou, C. H. (2010). Synthesis of novel sulfanilamide-derived 1, 2, 3-triazoles and their evaluation for antibacterial and antifungal activities. *European journal of medicinal chemistry*, 45(10), 4631-4639.
8. Golriz, S. A. A. (2013). *Phenothiazine based polymers for energy and data storage application*. Doctoral Thesis, Natural Sciences, Gutenberg University.
9. He, C. X., Meng, H., Zhang, X., Cui, H. Q. and Yin, D. L. (2015). Synthesis and bio-evaluation of phenothiazine derivatives as new anti-tuberculosis agents. *Chinese Chemical Letters*, 26(8), 951-954.
10. Shemyakina, O. A., Mal'kina, A. G., Albanov, A. I., and Trofimov, B. A. (2011). Regio-and stereodirection of addition of tetrazole to α , β -acetylenic γ -hydroxy nitrile: synthesis of 1-and 2-(Z)-(2-cyanoethenyl-1-hydroxyalkyl) tetrazoles. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 47(4), 464-469.
11. Komili, K. and Bahar, Y. (2021). Tüberkülozun tarihçesi history of tuberculosis. *Journal of Institute Of Economic Development and Social Researches*, 7(28), 92-100
12. Murray, J. F., Rieder, H. L. and Finley-Croswhite, A. (2016). The King's Evil and the Royal Touch: the medical history of scrofula. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(6), 713-716.
13. Barnes, D. S. (2000). Historical perspectives on the etiology of tuberculosis. *Microbes and Infection*, 2(4), 431-440.
14. World Health Organization. (2004). BCG Vaccine Vaccin BCG. *Weekly Epidemiological Record Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 79(04), 27-38.
15. Sakula, A. (1983). BCG: who were Calmette and Guérin?. *Thorax*, 38(11), 806.

16. Daniel, T. M. (2005). Leon Charles Albert Calmette and BCG vaccine [Founders of Our Knowledge]. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 9(9), 944-945.
17. Calmette, A. (1928). On preventive vaccination of the new-born against tuberculosis by BCG. *British Journal of Tuberculosis*, 22(4), 161-165.
18. Daniel T.M. (1999) *Captain of death: the story of tuberculosis*. New York: Boydell & Brewer.
19. Tiemersma, E. W., van der Werf, M. J., Borgdorff, M. W., Williams, B. G. and Nagelkerke, N. J. (2011). Natural history of tuberculosis: duration and fatality of untreated pulmonary tuberculosis in HIV negative patients: a systematic review. *PloS One*, 6(4), e17601.
20. Atılgan, A. (2015). *Pulmonar tüberkülozlu hastaların balgam örneklerinden izole edilen mycobacterium tuberculosis suşlarında rifampisin direncinin moleküler mekanizmalarının araştırılması*. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çukurova Üniversitesi, Adana.
21. Daniel, T. M. (2006). The history of tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 100(11), 1862- 1870.
22. Arriaza, B. T., Salo, W., Aufderheide, A. C. and Holcomb, T. A. (1995). Pre-Columbian tuberculosis in Northern Chile: Molecular and skeletal evidence. *American Journal of Physical Anthropology*, 98(1), 37-45.
23. Kocabaş A. (1996) Akciğer tüberkülozu., Topçu, AW, Söyletir, G. ve Doğanay, M (Editörler). *İnfeksiyon hastalıkları*. İstanbul. Nobel Tıp Kitapevi, s. 396-443.
24. Dye, C. and Williams, B. G. (2010). The population dynamics and control of tuberculosis. *Science*, 328(5980), 856-861.
25. Saltini, C. (2006). Chemotherapy and diagnosis of tuberculosis. *Respiratory Medicine*, 100(12), 2085-2097.
26. Çalık, S. (2012). *Çukurova Üniversitesi tropikal hastalıklar araştırma ve uygulama merkezi ve bölge tüberküloz laboratuvarına gönderilen balgam örneklerinden izole edilen mycobacterium tuberculosis suşlarının major ve minör antitüberküloz ilaçlara duyarlılıklarının belirlenmesi*. Doktora Tezi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Çukurova Üniversitesi, Adana
27. Kerantzas, C. A. and Jacobs Jr, W. R. (2017). Origins of combination therapy for tuberculosis: lessons for future antimicrobial development and application. *MBio*, 8(2), e01586-16.
28. MacNeil, A., Glaziou, P., Sismanidis, C., Date, A., Maloney, S. and Floyd, K. (2020). Global epidemiology of tuberculosis and progress toward meeting global targets worldwide, 2018. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 69(11), 281.
29. World Health Organization (2020). Global tuberculosis report. *WHO*, Cenevre, 12-36.

30. Köksal, F. and Yaman, A. (2003). *Farklı bir bakteri topluluğu mikobakterilerde hücre duvar yapısı*. 21. Yüz yılda Tüberküloz Sempozyumu ve II. Tüberküloz Laboratuvar Tanı Yöntemleri Kursu, Ankara.
31. Kocabaş, A. (1991). *Günümüzde tüberküloz sorunu. Tüberküloz kliniği ve kontrolü'nde*. Adana: Çukurova Üniversitesi Basımevi.
32. Günal S. (2007). *Türkiye'nin farklı coğrafik bölgelerinden toplanan Mycobacterium Tuberculosis izolatlarının IS6110RFLP (restriction fragment length polymorphism) ve spoligotyping profillerinin belirlenmesi*. Doktora Tezi, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Malatya.
33. Keshavjee, S. and Farmer, P. E. (2012). Tuberculosis, drug resistance, and the history of modern medicine. *New England Journal of Medicine*, 367(10), 931-936.
34. Brennan, P. J. (2003). Structure, function, and biogenesis of the cell wall of Mycobacterium Tuberculosis. *Tuberculosis*, 83(1-3), 91-97.
35. Agrawal, G. N. and Shevade, S. U. (2014). Comparison of Clinical and Laboratory Standards Institute 2008 and 2010 guidelines in interpreting susceptibility of enterobacteriaceae isolates. *Indian Journal of Pathology and Microbiology*, 57(3), 518.
36. Baylan, O. (2012). Treatment of drug-resistant tuberculosis. *Türkiye Klinikleri tıp Bilimleri Dergisi*, 32(3), 788-804.
37. Amir, A., Rana, K., Arya, A., Kapoor, N., Kumar, H. and Siddiqui, M. A. (2014). Mycobacterium Tuberculosis H37Rv: in silico drug targets identification by metabolic pathways analysis. *International Journal of Evolutionary Biology*, 2014.
38. Smit, F. J., Seldon, R., Aucamp, J., Jordaan, A., Warner, D. F. and N'Da, D. D. (2019). Synthesis and antimycobacterial activity of disubstituted benzyltriazoles. *Medicinal Chemistry Research*, 28(12), 2279-2293.
39. Sajja, Y., Vanguru, S., Vulupala, H. R., Nagarapu, L., Perumal, Y., Sriram, D. and Nanubolu, J. B. (2017). Design, synthesis, and in vitro antituberculosis activity of benzo [6, 7] cyclohepta [1, 2-b] pyridine-1, 3, 4-oxadiazole derivatives. *Chemical Biology & Drug Design*, 90(4), 496-500.
40. Pluta K, Morak-Młodawska B, Jeleń M. (2011). Recent progress in biological activities of synthesized phenothiazines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 46(8), 3179-89.
41. Sudeshna, G. & Parimal K. (2010). Multiple non-psychiatric effects of phenothiazines: a review. *European Journal of Pharmacology*, 648(1), 6-14.
42. Ohlow, M.J. & Moosmann, B. (2011). Phenothiazine: the seven lives of pharmacology's first lead structure. *Drug Discov Today*, 16(3), 119-31.
43. El, S. and El Said, M. K. (1981). Synthesis of new phenothiazine derivatives as potential tranquilizers and sedatives. *Chemischer Informationsdienst*, 13(7), 1-12.

44. Kulkarni, G. K. and Fingerman, M. (1986). Distal retinal pigment of the fiddler crab, *Uca pugilator*: evidence for stimulation of release of light adapting and dark adapting hormones by neurotransmitters. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Comparative Pharmacology*, 84(2), 219-224.
45. Snyder, S. H., Banerjee, S. P., Yamamura, H. I. and Greenberg, D. (1974). Drugs, Neurotransmitters, and Schizophrenia: Phenothiazines, amphetamines, and enzymes synthesizing psychotomimetic drugs aid schizophrenia research. *Science*, 184(4143), 1243-1253.
46. Varga, B., Csonka, Á., Csonka, A., Molnar, J., Amaral, L. and Spengler, G. (2017). Possible biological and clinical applications of phenothiazines. *Anticancer research*, 37(11), 5983-5993.
47. Schenker, E. V. and Herbst, H. (1963). Phenothiazine und azaphenothiazine als heilmittel. In *Fortschritte der Arzneimittelforschung/Progress in Drug Research/Progrès des recherches pharmaceutiques* (pp. 269-627 Basel: Birkhäuser.
48. Arya, D. K., Verma, A., Singh, D. and Kachhawa, J. B. S. (2013). A review on pharmacological/biological activities of different derivatives of phenothiazines. *International Journal of Environment & Animal Conservation*, 2, 24-31.
49. Bansode, T. N., Shelke, J. V. and Dongre, V. G. (2009). Synthesis and antimicrobial activity of some new N-acyl substituted phenothiazines. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 44(12), 5094-5098.
50. Tiwari, D., Thakkar, S. S. and Ray, A. (2018). Structure-activity relationship in phenothiazine antipsychotic drugs: Molecular orbital calculation, in silico molecular docking and physico-chemical parameters. *Indian Journal of Chemistry - Section B Organic and Medicinal Chemistry*, 57(9), 1194-1202.
51. Kışla, M.M. (2021). *Yeni fenotiyazin türevi bileşiklerin sentez, yapı aydınlatmaları, antikanser aktivitelerinin incelenmesi ve moleküler modelleme çalışmaları*. Yüksek lisans tezi. , Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ankara.
52. Yüksel M. (2017). *Fenotiyazin yapıli bileşiklerin amiloid prekürsör protein ve amiloid beta peptitler üzerindeki etkilerinin araştırılması*. Doktora Tezi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ankara.
53. Moosmann, B., Skutella, T., Beyer, K. and Behl, C. (2001). Protective activity of aromatic amines and imines against oxidative nerve cell death. *Journal of Biological Chemistry*, 382(11), 1601.
54. He, C. X., Meng, H., Zhang, X., Cui, H. Q. and Yin, D. L. (2015). Synthesis and bio-evaluation of phenothiazine derivatives as new anti-tuberculosis agents. *Chinese Chemical Letters*, 26(8), 951-954.
55. Pluta, K., Morak-Młodawska, B. and Jeleń, M. (2011). Recent progress in biological activities of synthesized phenothiazines. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 46(8), 3179-3189.

56. Hsieh, T. S., Wu, J. Y. and Chang, C. C. (2015). Multiple fluorescent behaviors of phenothiazine-based organic molecules. *Dyes and Pigments*, 112, 34-41.
57. Hemgesberg, M., Bayarmagnai, B., Jacobs, N., Bay, S., Follmann, S., Wilhelm, C., Zhou, Z., Hartman, M., Müller, T.J., Ernst, S., Wittstock, G. and Thiel, W. R. (2013). Structurally stressed PT09SBA: A close look at the properties of large pore photoluminescent, redox active mesoporous hybrid silica. *RSC advances*, 3(22), 8242-8253.
58. Mahajan, S. and Mahajan, R. K. (2013). Interactions of phenothiazine drugs with surfactants: A detailed physicochemical overview. *Advances in Colloid and Interface Science*, 199, 1-14.
59. Reddyrajula, R., Dalimba, U. and Kumar, S. M. (2019). Molecular hybridization approach for phenothiazine incorporated 1, 2, 3-triazole hybrids as promising antimicrobial agents: Design, synthesis, molecular docking and in silico ADME studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 168, 263-282.
60. Nizi, M. G., Desantis, J., Nakatani, Y., Massari, S., Mazzarella, M. A., Shetye, G., ... & Tabarrini, O. (2020). Antitubercular polyhalogenated phenothiazines and phenoselenazine with reduced binding to CNS receptors. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 201, 112420.
61. Salie, S., Labuschagné, A., Walters, A., Geyer, S., Jardine, A., Jacobs, M. and Hsu, N. J. (2019). In vitro and in vivo toxicity evaluation of non-neuroleptic phenothiazines, antitubercular drug candidates. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, 109, 104508.
62. Bernthsen, A. (1883). Ueber das Methylenblau. *Berichte der Deutschen Chemischen Gesellschaft*, 16(1), 1025-1028.
63. Ram, V. J., Sethi, A., Nath, M. and Pratap, R. (2019). *The chemistry of heterocycles: Nomenclature and chemistry of three to five membered heterocycles*. Amsterdam: Elsevier.
64. Alok M, Debobrata S, Jayanta D, Pranab G (2012). A new synthesis of phenothiazines. *Journal of Pharmaceutical and Scientific Innovation*, 1, 41-42
65. Nodiff, E. A. and Hausman, M. (1966). A Simple Preparation for Some Hydroxyphenothiazines¹. *The Journal of Organic Chemistry*, 31(2), 625-626.
66. Herr, R. J. (2002). 5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: medicinal chemistry and synthetic methods. *Bioorganic & Medicinal chemistry*, 10(11), 3379-3393.
67. Fischer, D., Klapötke, T. M. and Stierstorfer, J. (2015). 1, 5-Di (nitramino) Tetrazole: High Sensitivity and Superior Explosive Performance. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(35), 10299-10302.
68. Klapötke, T. M. and Piercey, D. G. (2011). 1, 1'-Azobis (tetrazole): a highly energetic nitrogen-rich compound with a N10 chain. *Inorganic Chemistry*, 50(7), 2732-2734.

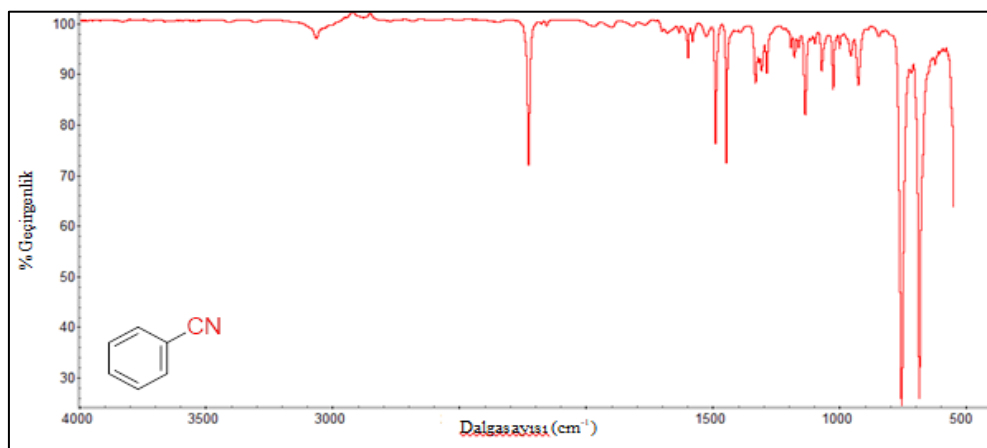
69. Zucchi, F., Trabanelli, G. and Fonsati, M. (1996). Tetrazole derivatives as corrosion inhibitors for copper in chloride solutions. *Corrosion Science*, 38(11), 2019-2029.
70. Caldera-Villalobos, M., Herrera-González, A. M., García-Serrano, J., Martins-Alho, M. A. and Montalvo-Sierra, M. I. (2016). Polyelectrolytes with tetrazole pendant groups useful in the stabilization of Au and Ag nanoparticles. *Journal of Applied Polymer Science*, 133(31).
71. Srinivas, D., Ghule, V. D. and Muralidharan, K. (2014). Synthesis of nitrogen-rich imidazole, 1, 2, 4-triazole and tetrazole-based compounds. *RSC Advances*, 4(14), 7041-7051.
72. Camilleri, P., Kerr, M. W., Newton, T. W. and Bowyer, J. R. (1989). Structure-activity studies of tetrazole urea herbicides. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 37(1), 196-200.
73. Quareshy, M., Prusinska, J., Kieffer, M., Fukui, K., Pardal, A. J., Lehmann, S., Schafer, P., Genio, C.I.D., Kepinski, S., Hayashi, K., Marsh, A. and Napier, R. M. (2018). The tetrazole analogue of the auxin indole-3-acetic acid binds preferentially to TIR1 and not AFB5. *ACS Chemical Biology*, 13(9), 2585-2594.
74. Da Silva, L., Sánchez, M., Ibarra-Rodriguez, M. and Freeman, H. S. (2022). Isomeric tetrazole-based organic dyes for dye-sensitized solar cells: Structure-property relationships. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 131749.
75. Massin, J., Ducasse, L., Toupance, T. and Olivier, C. (2014). Tetrazole as a new anchoring group for the functionalization of TiO₂ nanoparticles: a joint experimental and theoretical study. *The Journal of Physical Chemistry C*, 118(20), 10677-10685.
76. Varala, R. and Babu, B. H., (2018). A click chemistry approach to tetrazoles: recent advances. *Molecular Docking*, 1(3), 1229.
77. Hansch, C., Leo, A. and Hoekman, D. H. (1995). *Exploring QSAR.: Fundamentals and applications in chemistry and biology*. Washington: Amer Chemical Society.
78. Kumar, C. N. S. S. P., Parida, D. K., Santhoshi, A., Kota, A. K., Sridhar, B. and Rao, V. J. (2011). Synthesis and biological evaluation of tetrazole containing compounds as possible anticancer agents. *MedChemComm*, 2(6), 486-492.
79. Matta, C. F., Arabi, A. A. and Weaver, D. F. (2010). The bioisosteric similarity of the tetrazole and carboxylate anions: clues from the topologies of the electrostatic potential and of the electron density. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 45(5), 1868-1872.
80. Nagy, I., Riedl, Z., Hajós, G., Messmer, A., Gyémánt, N., ve Molnár, J. (2004). Synthesis of new tetrazolyldienylphenothiazines as potential multidrug resistance inhibitory compounds. *Arkivoc*, 7, 177-182
81. Diplock, A. T. and Chaudhry, F. A. (1988). The relationship of selenium biochemistry to selenium-responsive disease in man. *Essential and Toxic Trace Elements in Human Health and Disease*, 211-26.

82. Adamec, J., Waisser, K., Kuneš, J. and Kaustová, J. (2005). A Note on the Antitubercular Activities of 1-Aryl-5-benzylsulfanyltetrazoles. *Archiv der Pharmazie: An International Journal Pharmaceutical and Medicinal Chemistry*, 338(8), 385-389.
83. Gao, C., Chang, L., Xu, Z., Yan, X. F., Ding, C., Zhao, F., Wu, Z. and Feng, L. S. (2019). Recent advances of tetrazole derivatives as potential anti-tubercular and anti-malarial agents. *European Journal Of Medicinal Chemistry*, 163, 404-412.
84. Karabanovich, G., Roh, J., Smutný, T., Němeček, J., Vicherek, P., Stolaříková, J., ... & Hrabálek, A. (2014). 1-Substituted-5-[(3, 5-dinitrobenzyl) sulfanyl]-1H-tetrazoles and their isosteric analogs: A new class of selective antitubercular agents active against drug-susceptible and multidrug-resistant mycobacteria. *European journal of medicinal chemistry*, 82, 324-340.
85. Mungra, D. C., Kathrotiya, H. G., Ladani, N. K., Patel, M. P. and Patel, R. G. (2012). Molecular iodine catalyzed synthesis of tetrazolo [1, 5-a]-quinoline based imidazoles as a new class of antimicrobial and antituberculosis agents. *Chinese Chemical Letters*, 23(12), 1367-1370.
86. Karabanovich, G., Roh, J., Soukup, O., Pávková, I., Pasdiorová, M., Tambor, V., Stolarikova, J., Vejsova, M., Klimesova, V. and Hrabálek, A. (2015). Tetrazole regioisomers in the development of nitro group-containing antitubercular agents. *MedChemComm*, 6(1), 174-181.
87. Himo, F., Demko, Z. P., Noodleman, L. and Sharpless, K. B. (2002). Mechanisms of tetrazole formation by addition of azide to nitriles. *Journal of the American Chemical Society*, 124(41), 12210-12216.
88. Çelik, G. (2012). *Bazı yeni pürin türevlerinin sentezi, yapılarının aydınlatılması ve biyolojik aktivitelerinin incelenmesi*. Doktora Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniversitesi, Ankara.
89. Jin, T., Kamijo, S. and Yamamoto, Y. (2004). Synthesis of 1-substituted tetrazoles via the acid-catalyzed [3+ 2] cycloaddition between isocyanides and trimethylsilyl azide. *Tetrahedron letters*, 45(51), 9435-9437.
90. Mohite, P. B., Pandhare, R. B., Khanage, S. G. and Bhaskar, V. H. (2009). A novel approach for synthesis of substituted tetrazoles. *Digest Journal of Nanomaterials and Biostructures*, 4, 803-7.
91. Demko, Z. P. and Sharpless, K. B. (2001). Preparation of 5-substituted 1 H-tetrazoles from nitriles in water. *The Journal Of Organic Chemistry*, 66(24), 7945-7950.
92. Koguro, K., Oga, T., Mitsui, S. and Orita, R. (1998). Novel synthesis of 5-substituted tetrazoles from nitriles. *Synthesis*, 1998(06), 910-914.
93. Gümüş, M. (2016). *Donepezil benzeri bazı bileşiklerin sentezi ve yapılarının aydınlatılması*. Yüksek Lisans Tezi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Gazi Üniversitesi, Ankara.

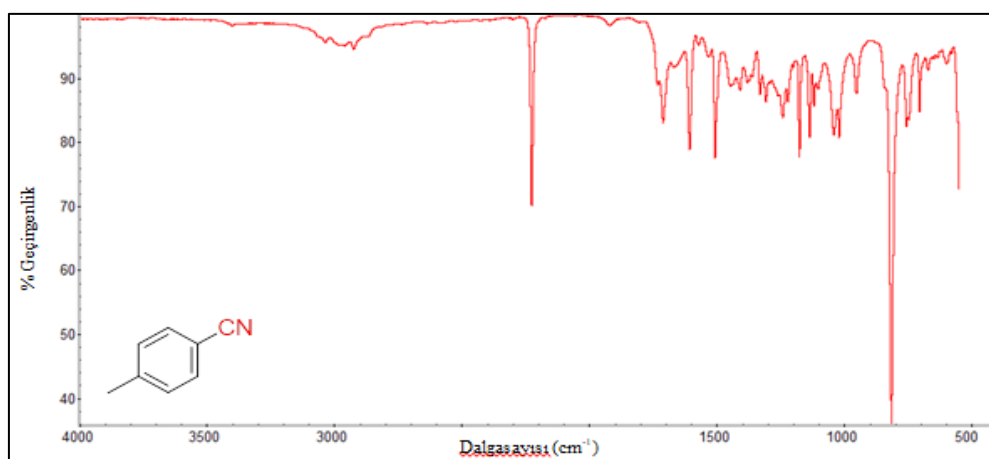
94. Özkan, H. (2019). N-Alkillenmiş Tetrazol Türevi Bileşiklerin Absorpsiyon, Dağılım, Metabolizma ve Atılım (ADME) Özelliklerinin Araştırılması. *Süleyman Demirel Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Fen Dergisi*, 14(2), 384-394.
95. Du, Z., Si, C., Li, Y., Wang, Y. and Lu, J. (2012). Improved synthesis of 5-substituted 1 H-tetrazoles via the [3+ 2] cycloaddition of nitriles and sodium azide catalyzed by silica sulfuric acid. *International Journal of Molecular Sciences*, 13(4), 4696-4703.
96. Quesneau, V., Renault, K., Laly, M., Jenni, S., Ponsot, F. and Romieu, A. (2020). N-Alkylation of 2-methoxy-10H-phenothiazine revisited. A facile entry to diversely N-substituted phenothiazine-coumarin hybrid dyes. *Tetrahedron Letters*, 61(50), 152582.
97. Liu, Y., Fujimura, R., Ishida, K., Oya, N., Yoshie, N., Shimura, T. and Kuroda, K. (2012). Synthesis of organic phenothiazine-based molecular glasses and effect of racemic/homochiral aliphatic chain on near-infrared photorefractive property. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 73(9), 1136-1145.
98. Disli, A., Yucesoy, E. E., Erdogan, Y., Gulluoglu, M. T., Ozturk, A. and Dilek, G. (2021). Synthesis, characterization, theoretical studies and antimicrobial activity of novel 1-(2-hydroxy-4-propoxy-3-propylphenyl) ethanones bearing thiotetrazole. *Journal of Molecular Structure*, 1242, 130818.

EKLER

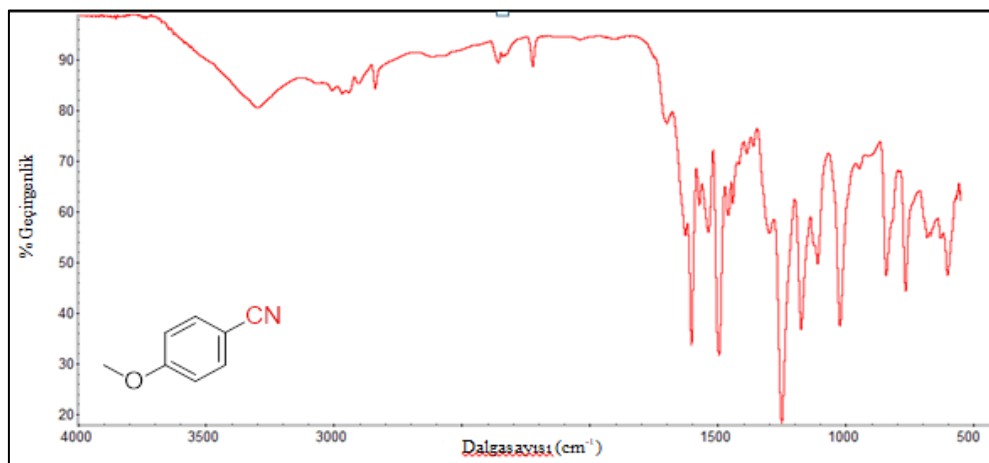
EK-1. Spektrumlar



Şekil 1.1. Benzonitril (2a) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumu

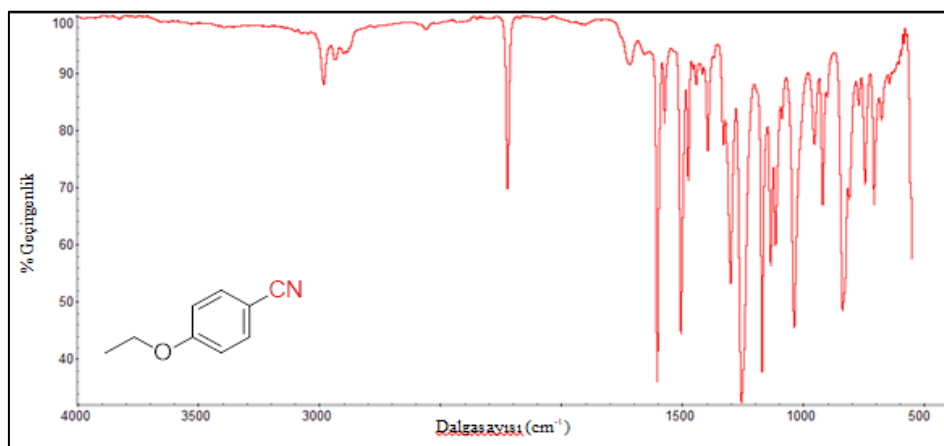
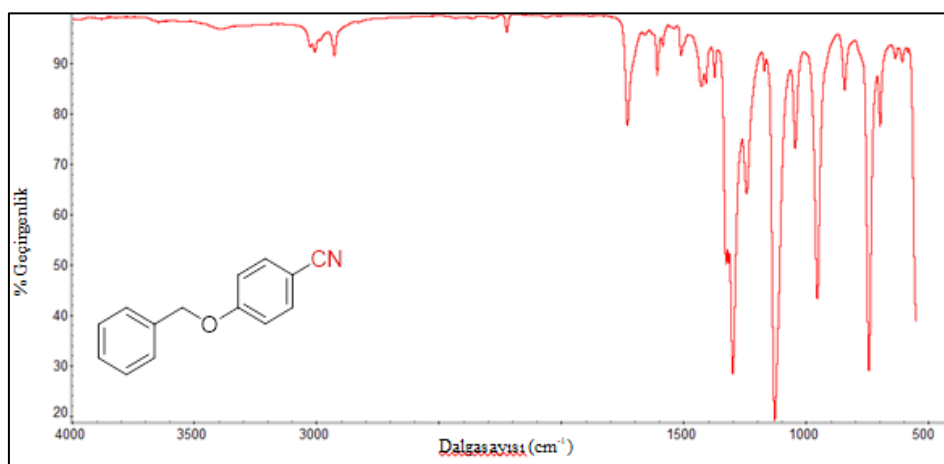
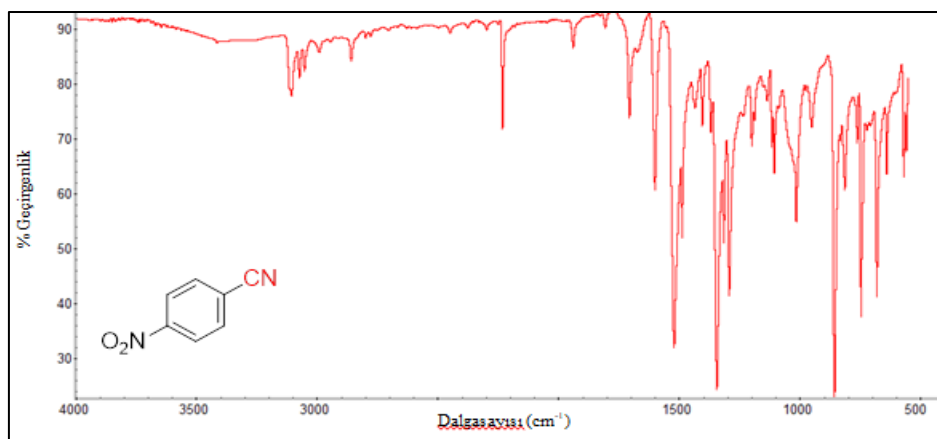


Şekil 1.2. 4-Metilbenzonitril (2b) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumu

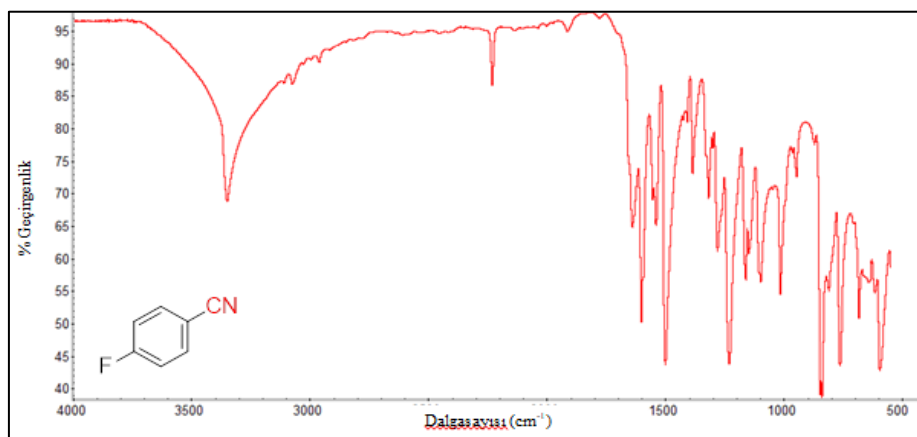
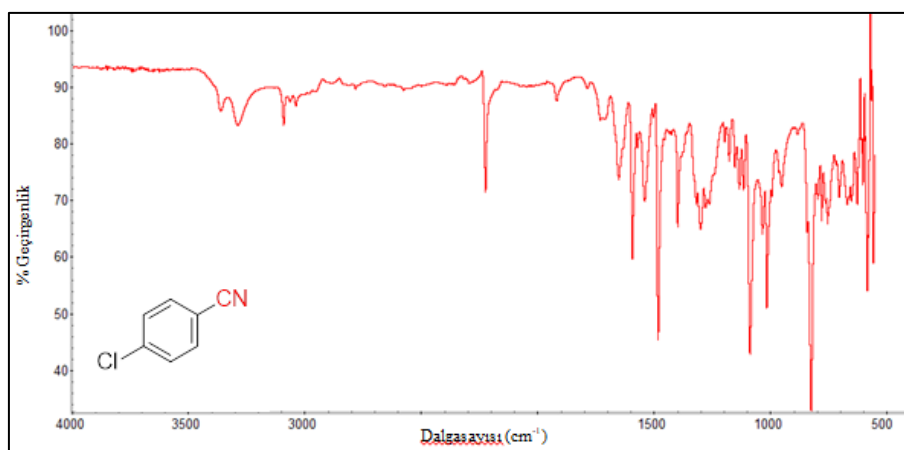
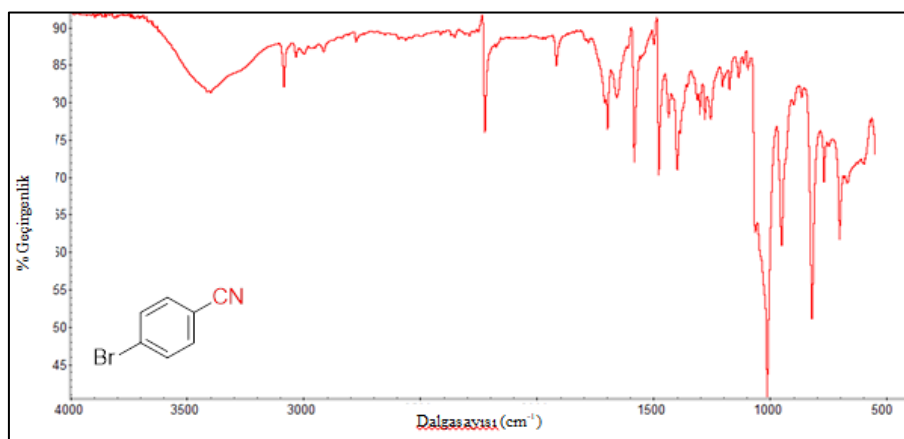


Şekil 1.3. 4-Metoksibenzonitril (2c) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumu

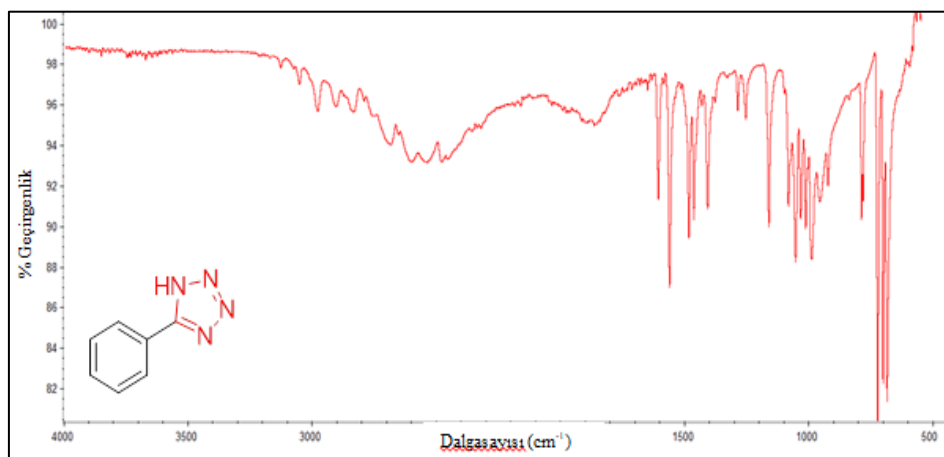
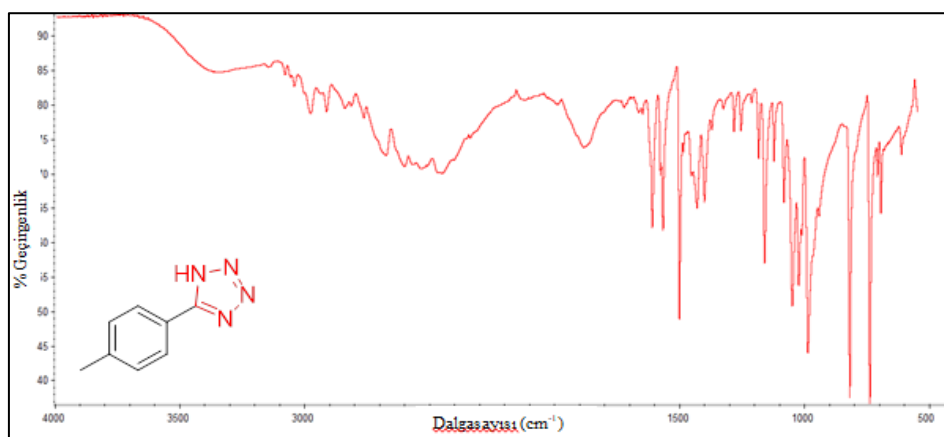
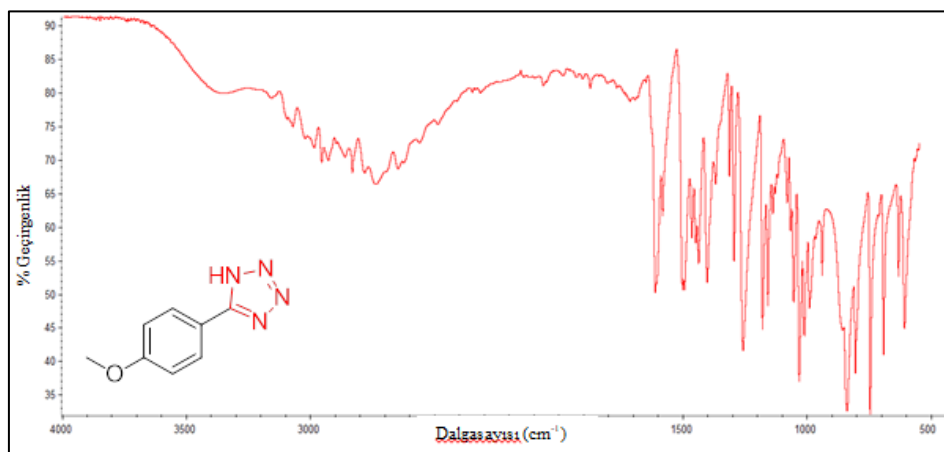
EK-1. (devam) Spektrumlar

Şekil 1.4. 4-Etoksibenzonitril (2d) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.5. 4-Benziloksibenzonitril (2e) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.6. 4-Nitrobenzonitril (2f) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumu

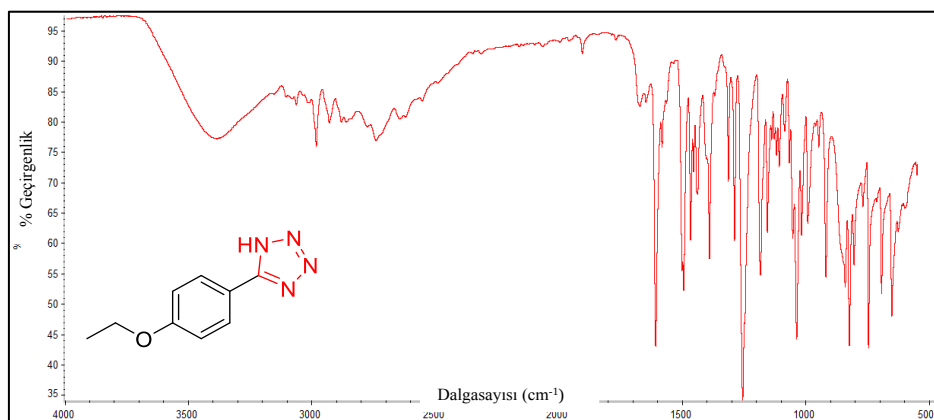
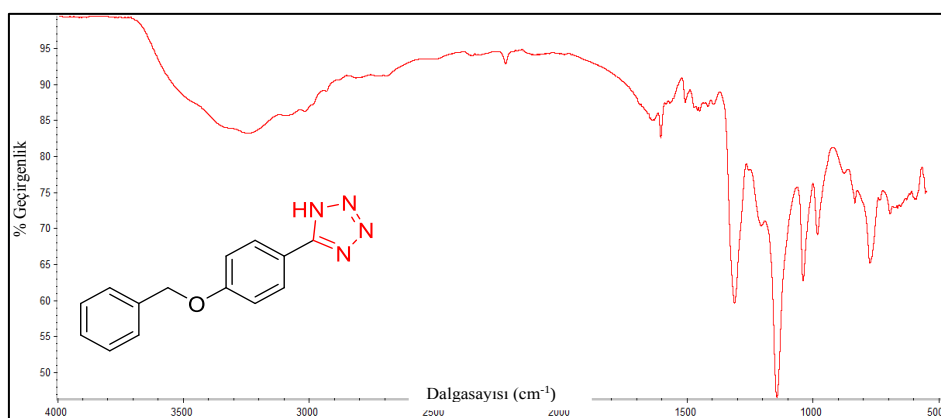
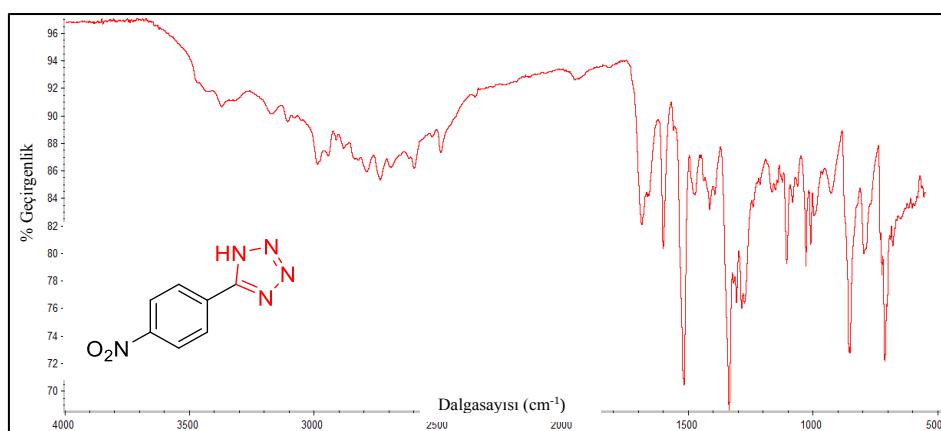
EK-1. (devam) Spektrumlar

Şekil 1.7. 4-Florobenzonitril (2g) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.8. 4-Klorobenzonitril (2h) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.9. 4-Bromobenzonitril (2i) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumu

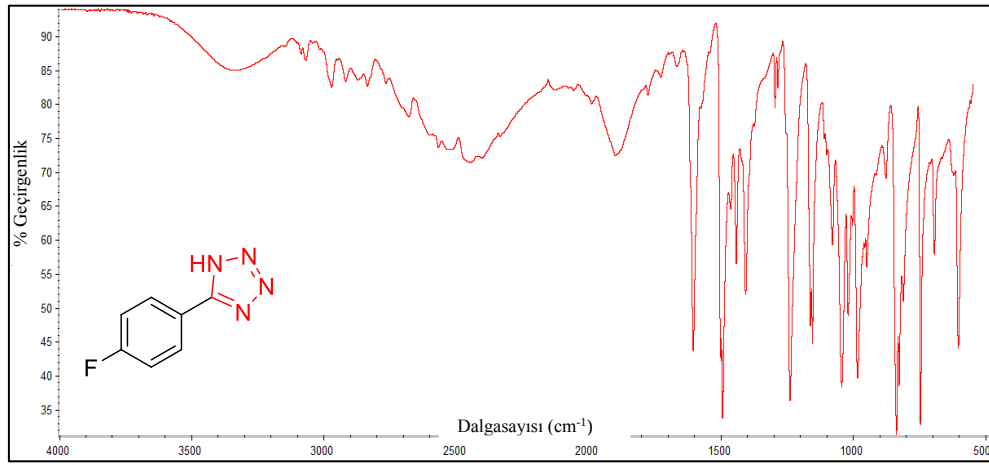
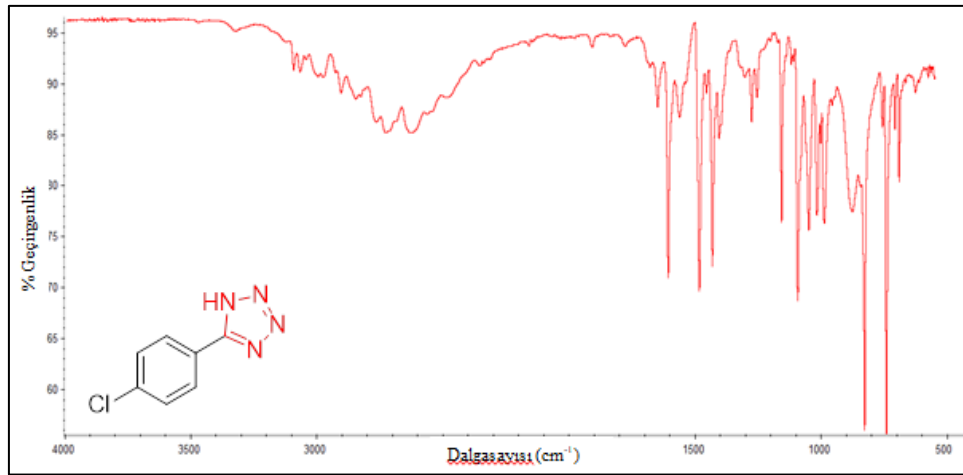
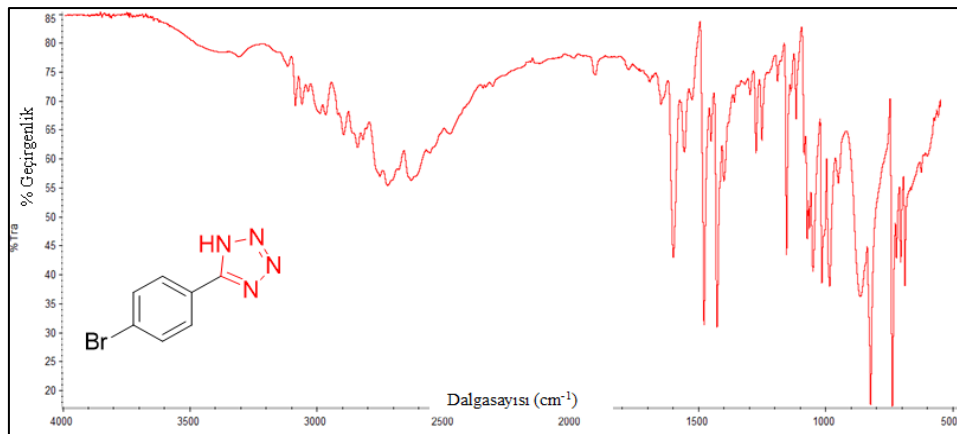
EK-1. (devam) Spektrumlar

Şekil 1.10. 5-Fenil-1*H*-tetrazol (3a) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.11. 5-(4-Metilfenil)-1*H*-tetrazol (3b) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.12. 5-(4-Metoksifenil)-1*H*-tetrazol (3c) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumu

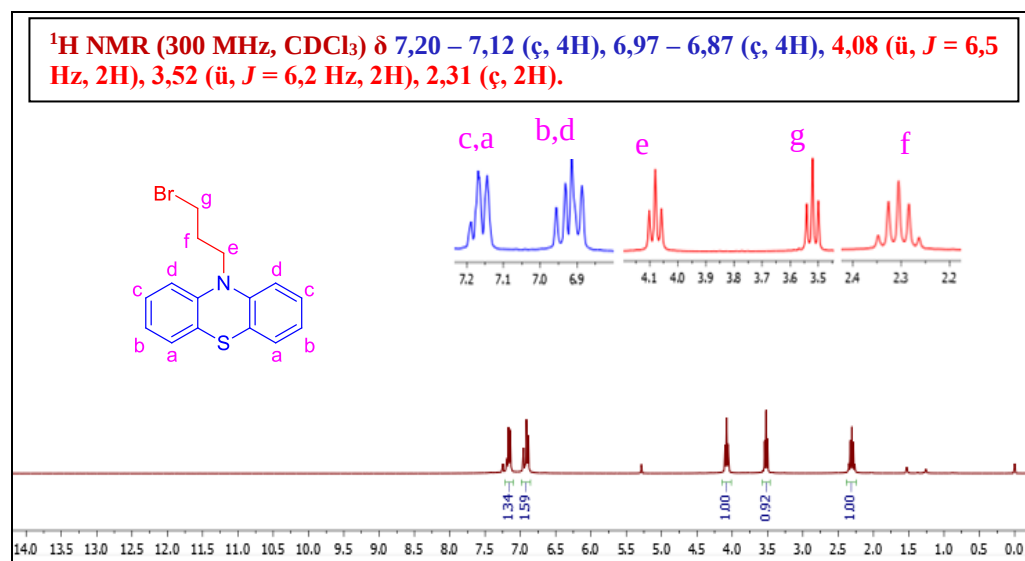
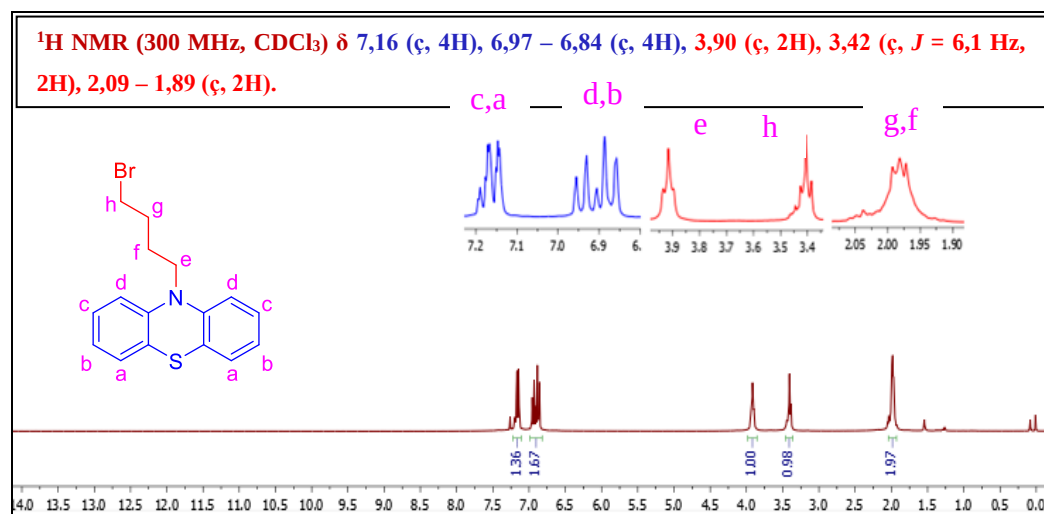
EK-1. (devam) Spektrumlar

Şekil 1.13. 5-(4-Etoksifenil)-1*H*-tetrazol (3d) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.14. 5-(4-Benziloksifenil)-1*H*-tetrazol (3e) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.15. 5-(4-Nitrofenil)-1*H*-tetrazol (3f) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumu

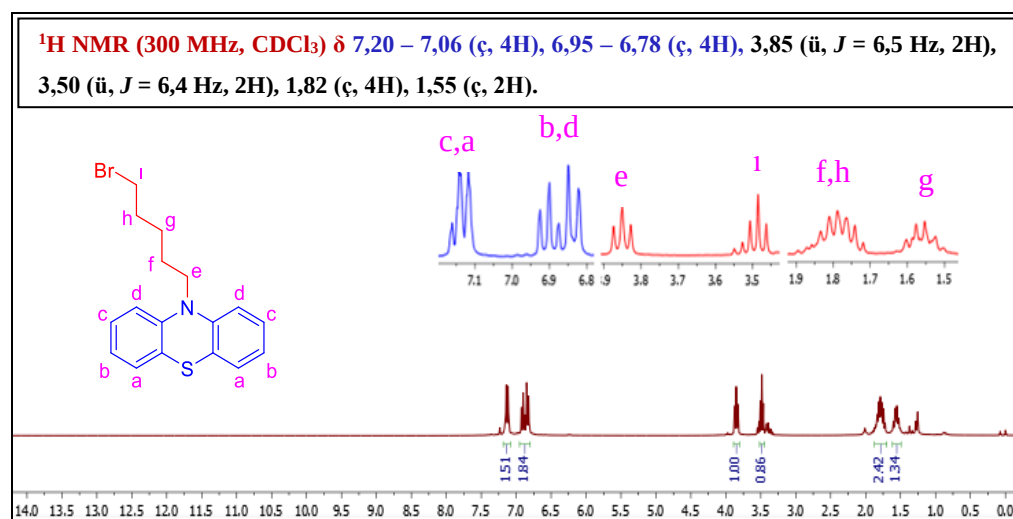
EK-1. (devam) Spektrumlar

Şekil 1.16. 5-(4-Florofenil)-1*H*-tetrazol (3g) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.17. 5-(4-Klorofenil)-1*H*-tetrazol (3h) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumuŞekil 1.18. 5-(4-Bromofenil)-1*H*-tetrazol (3i) bileşiğinin FT-IR/ATR (cm⁻¹) spektrumu

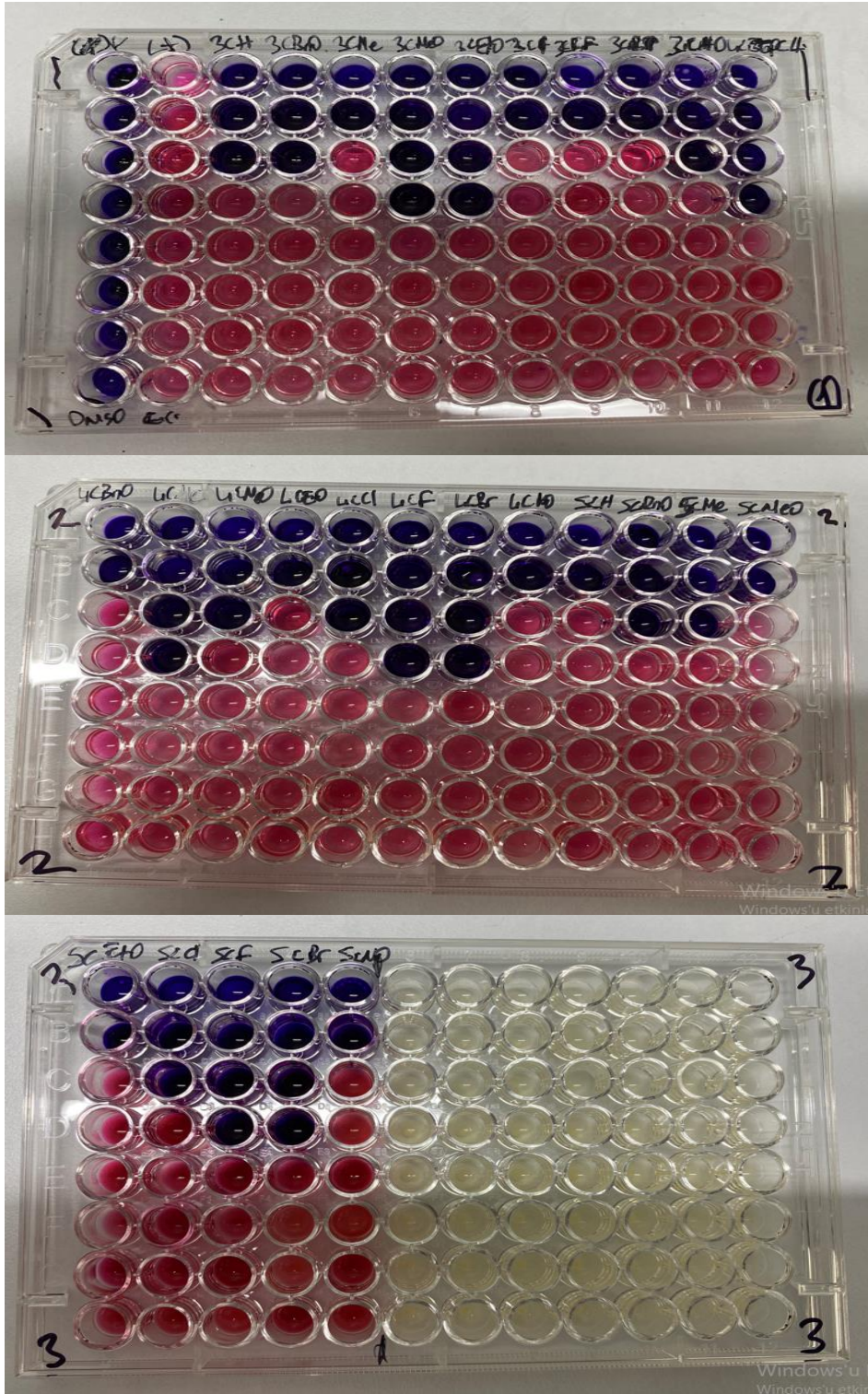
EK-1. (devam) Spektrumlar

Şekil 1.19. 10-(3-bromopropil)-10H-fenotiyazin (F3) ^1H NMR spektrumu ve J değerleriŞekil 1.20. 10-(4-bromobütıl)-10H-fenotiyazin (F4) ^1H NMR spektrumu ve J değerleri

EK-1. (devam) Spektrumlar

Şekil 1.21. 10-(5-bromopentil)-10H-fenotiyazin (F5) ^1H NMR spektrumu ve J değerleri

EK-2. Biyolojik aktivite çalışmalarına ait bazı görseller





Gazili olmak ayrıcalıktır