



**FİNGOLİMOD BENZERİ BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE
YAPILARININ AYDINLATILMASI**

DOĞUKAN DOYDUK

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA ANABİLİM DALI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

ANKARA 2016

Doğukan DOYDUK tarafından hazırlanan “FİNGOLİMOD BENZERİ BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ ile Gazi Üniversitesi Kimya Anabilim Dalında YÜKSEK LİSANS TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Yılmaz Yıldırım

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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

.....

Başkan : Prof. Dr. Emine Kılıç

Kimya Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

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

.....

Üye : Prof. Dr. Ali Dışlı

Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

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

.....

Tez Savunma Tarihi: 23/12/2016

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

.....

Prof. Dr. Hadi GÖKÇEN

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

ETİK BEYAN

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

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

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

Doğukan DOYDUK

23/12/2016

FINGOLIMOD BENZERİ BAZI BİLEŞİKLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ AYDINLATILMASI**(YÜKSEK LİSANS TEZİ)****DOĞUKAN DOYDUK****GAZİ ÜNİVERSİTESİ****FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ****ARALIK 2016****ÖZET**

Bağışıklık sisteminin sinirleri çevreleyen miyelin kılıfını patojen bir yapı olarak algılaması ve ona karşı tepki göstermesi ile multipl skleroz (MS) hastalığı tanımlanır. Bu da sinirlerdeki elektriksel iletimin hedefinden sapmasına ve yerine ulaşamamasına yol açarak hastanın fiziksel hareketlerinin kısıtlar. MS tedavisinde, sinirleri hasar görmekten korumaya yardımcı olan, lezyonların gelişimini önleyebilen ya da en azından bunu yavaşlatan bazı ilaçlar kullanılmaktadır. MS'te ilaç tedavisinin ana hedefi, sinir hücreesindeki miyelin ve aksonun yıkımına neden olan iltihap oluşturan süreci kontrol altına alarak hastalığın ilerlemesini engellemek ve durdurmaktır. Bu amaçla tıp alanında kullanılan ilaç etken maddelerinden bir tanesi fingolimod'tur. Fingolimod, antagonist etki göstererek bağışıklık sisteminin etkin üyelerinden olan akyuvarların lenf bezlerinden çıkışını engeller. Böylece sinir hücrelerini saran miyelin kılıfının akyuvarlar tarafından zarar görmesi engellenmiş olur. Bu sentez çalışmalarında da fingolimod hedef molekül olarak seçilmiştir. Yapısında alkillenmiş tetrazol bileşiği bulunduran bir dizi fingolimod benzeri bileşik sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-APT NMR ve LC-MS spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Bilim Kodu : 201.1.112

Anahtar Kelimeler : Multipl Skleroz, miyelin, lipit, tetrazol, fingolimod

Sayfa Adedi : 118

Danışman : Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

SYNTHESIS AND STRUCTURE ELUCIDATION OF SOME COMPOUNDS LIKE FINGOLIMOD**(M. SC. THESIS)****DOĞUKAN DOYDUK****GAZİ UNIVERSITY****GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES****DECEMBER 2016****ABSTRACT**

Multiple Skleroz (MS) is a very common disease of vital importance. It restricts the movement and physical activities of patients. MS treatment is not possible in full but significant progresses have been attained in the treatment of MS in the last few years. In the MS treatment, some drugs which help to protect nerves from damage are used. For this purpose, interferons, glatiramer acetate, fingolimod and cladribine are frequently used as active ingredients. Many of these compounds used in medicine are produced commercially and most of the research in this area is patented. However, its side effects are known. In this research, new substances like fingolimod which are more active than the existing drugs, with fewer side effects synthesized and structures of these synthesized compounds were verified by performing spectroscopic methods (FTIR, MS, ^1H NMR, ^{13}C NMR).

Science Code : 201.1.112

Key Words : Multiple Sclerosis, myelin, lipid, tetrazole, fingolimod

Page Number : 118

Supervisor : Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca benden destek ve ilgilerini esirgemeyen, beni yönlendiren, kıymetli tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR' a sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Deneysel çalışmalarım sırasında engin bilgileriyle her zaman yardımcı olan ve çalışmalarım konusunda tecrübeleriyle beni yönlendiren değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Ali DİŞLİ'ye, Sayın Doç. Dr. Serkan YAVUZ'a ve Sayın Dr. Erkan YANARATEŞ'e teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince laboratuvar içerisinde birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarım; Murat GÜMÜŞ, Aysu ÇETİN, Eylem Esin YÜCESOY, Semih GÜDER'e ve birlikte aynı laboratuvarı paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan, benim bu günlere gelmem de büyük emekleri olan sevgili annem Nural DOYDUK, babam Ahmet DOYDUK, kardeşlerim Naz ve Batıkan DOYDUK' a en içten sevgilerimi sunarım.

Manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok değerli arkadaşlarım Gözde ERSOY, Taylant EŞİT, Tuğana KURŞUN, Lale MUTLU, Alican YÜKSEL ve Ersin DEMİR'e teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, TÜBİTAK Kimya Biyoloji Araştırma Grubu (KBAG) tarafınca 113Z141 numaralı proje kapsamında desteklenmiştir. Bu katkılarından dolayı TÜBİTAK KBAG'a teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

SAYFA

ETİK BEYAN	iv
ÖZET.....	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR.....	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xii
RESİMLERİN LİSTESİ	xviii
SİMGELER VE KISALTMALAR	xix
1. GİRİŞ.....	2
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Multipl Skleroz.....	4
2.2. Tetrazollerin Genel Yapısı.....	6
2.2.1. Tetrazollerin Özellikleri	6
2.2.2. Tetrazollerin Genel Sentez Yöntemleri.....	8
3.1. Araç ve Gereçler.....	19
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler	19
3.1.2. Kullanılan cihazlar	19
3. YÖNTEM	22
3.1. F1 Serisi	22
3.2. F2 Serisi	26
4. DENEYSEL KISIM.....	31
4.1. F1 Serisi.....	31
4.1.1. Etil 2-(1H-tetrazol-5-il)asetat Bileşiğinin Sentez Yöntemi	31
4.1.2. Etil 2-(1-Alkil-1H-tetrazol-5-il)asetat Türevlerinin Genel Sentezi.....	31
4.1.2.1. Etil 2-(1-pentil-1H-tetrazol-5-il) bileşiğinin sentezi.....	32
4.1.2.2. Etil 2-(1-heksil-1H-tetrazol-5-il) bileşiğinin sentezi.....	32
4.1.2.3. Etil 2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il) bileşiğinin sentezi.....	32
4.1.2.4. Etil 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il) bileşiğinin sentezi	33
4.1.3. 2-(1-Alkil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol Türevlerinin Genel Sentezi	33
4.1.3.1. 2-(1-Pentil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin sentezi	34
4.1.3.2. 2-(1-Heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin sentezi.....	34
4.1.3.3. 2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin sentezi.....	34

4.1.3.4.	2-(1-Oktil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin sentezi.....	34
4.1.4.	2-(1-Alkil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil metansülfonat Türevlerinin Genel Sentezi	35
4.1.4.1.	2-(1-Pentil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşiğinin sentezi	35
4.1.4.2.	2-(1-Heksil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşiğinin sentezi	35
4.1.4.3.	2-(1-Heptil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşiğinin sentezi	36
4.1.4.4.	2-(1-Oktil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşiğinin sentezi	36
4.1.5.	5-(2-İyodoetil)-1-alkil-1 <i>H</i> -tetrazol Türevlerinin Genel Sentezi	36
4.1.5.1.	5-(2-İyodoetil)-1-pentil-1 <i>H</i> -tetrazol bileşiğinin sentezi	37
4.1.5.2.	5-(2-İyodoetil)-1-heksil-1 <i>H</i> -tetrazol bileşiğinin sentezi	37
4.1.5.3.	5-(2-İyodoetil)-1-heptil-1 <i>H</i> -tetrazol bileşiğinin sentezi	37
4.1.5.4.	5-(2-İyodoetil)-1-oktil-1 <i>H</i> -tetrazol bileşiğinin sentezi.....	37
4.1.6.	Dietil 2-asetamido-2-(2-(5-alkil-1 <i>H</i> -tetrazol-1-il)etil)malonat Türevlerinin Genel Sentezi	38
4.1.6.1.	Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin sentezi	38
4.1.6.2.	Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin sentezi	39
4.1.7.	<i>N</i> -(1-Hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-alkil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit Türevlerinin Genel Sentezi.....	39
4.1.7.1.	<i>N</i> -(1-Hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-heptil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit bileşiğinin sentezi.....	40
4.1.7.2.	<i>N</i> -(1-Hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-oktil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit bileşiğinin sentezi.....	40
4.1.8.	2-Asetamit-2-(2-(1-alkil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat Türevlerinin Genel Sentezi.....	40
4.1.8.1.	2-Asetamit-2-(2-(1-heptil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiğinin sentezi	41
4.1.8.2.	2-Asetamit-2-(2-(1-oktil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiğinin sentezi	41
4.1.9.	2-Amino-2-(2-(1-alkil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol Türevlerinin Genel Sentezi	42
4.1.9.1.	2-Amino-2-(2-(1-heptil-1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol bileşiğinin sentezi	42

4.1.9.2.	2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol bileşiminin sentezi	43
4.1.10.	2-Amino-2-(2-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür Türevlerinin Genel Sentezi	43
4.1.10.1.	2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiminin sentezi	43
4.1.10.2.	2-amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiminin sentezi	44
4.2.	F2 Serisi	44
4.2.1.	1-(4-(1H-Tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşiminin sentezi	44
4.2.2.	1-(4-(1-Oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşimin sentez yöntemi	44
4.2.3.	2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşiminin sentez yöntemi	45
4.2.4.	Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat bileşiminin sentez yöntemi	46
4.2.5.	N-(1,4-dihidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-2-il)asetamit bileşiminin sentez yöntemi	46
4.2.6.	2-Asetamido-2-(2-asetoksi-2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiminin sentez yöntemi	47
4.2.7.	3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol bileşiminin sentez yöntemi	47
4.2.8.	3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür bileşiminin sentez yöntemi:	48
5.	SONUÇLAR	49
5.1.	F1 Serisi	49
5.1.1.	Etil 2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)asetat Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	49
5.1.2.	Etil 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)asetat Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	53
5.1.3.	2-(1-Pentil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	56
5.1.4.	2-(1-Heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	59
5.1.5.	2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	62
5.1.6.	2-(1-Oktil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	65
5.1.7.	5-(2-İyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	68
5.1.8.	5-(2-İyodoetil)-1-heksil-1H-tetrazol Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	71
5.1.9.	5-(2-İyodoetil)-1-heptil-1H-tetrazol Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	74
5.1.10.	5-(2-İyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	77
5.1.11.	Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması	80

5.1.12.	<i>Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması</i>	83
5.1.13.	<i>2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması</i>	86
5.1.14.	<i>2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması</i>	89
5.2.	F2 Serisi	92
5.2.1.	<i>1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....</i>	92
5.2.2.	<i>2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması.....</i>	96
5.2.3.	<i>Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması</i>	100
5.2.4.	<i>3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması</i>	103
6.	SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	107
	KAYNAKLAR.....	109
	EKLER	114
	ÖZGEÇMİŞ	119

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

SAYFA

Şekil 2.1. Miriyosin'in Yapısı.....	5
Şekil 2.2. Sfingozin Kinaz 2 ile Fosfatlama	5
Şekil 2.3. 1H ve 2H İzomerler.....	6
Şekil 2.4. Aromatik Bileşikler.....	7
Şekil 2.5. Halka Atomların Numaralandırılması.....	7
Şekil 2.6. Bir Kez Dallanmış Tetrazol	8
Şekil 2.7. İki Kez Dallanmış Tetrazol.....	8
Şekil 2.8. Tetrazol halkasının bağ oluşumları.....	9
Şekil 2.9. 1,2 Bağ Oluşum Tepkimesi	9
Şekil 2.10. Schmidt tepkimesiyle tetrazol bileşiğinin oluşumu	10
Şekil 2.11. 2,3 Bağ Oluşum Tepkimesi.....	10
Şekil 2.12. Formazanlardan Tetrazol Sentezi	11
Şekil 2.13. 2,3 ve 4,5 Bağ Oluşum Tepkimesi	12
Şekil 2.14. 2,3 ve 3,4 Bağ Oluşum Tepkimesi	12
Şekil 2.15. 5-Siyano-2-feniltetrazol sentezi	13
Şekil 2.16. 5-Siyano-2-feniltetrazol'ün Tetrazol'e Parçalanması.....	13
Şekil 2.17. 5-Dallanmış Tetrazol Sentezi.....	13
Şekil 2.18. Huff ve Çalışma Arkadaşları Tarafından Organometalik Azür Kullanarak Sentezlenen 5-Dallanmış Tetrazol'ün Sentezi	14
Şekil 2.19. Demkov ve Çalışma Arkadaşları Sulu Ortamda Nitrillerden Tetrazol Sentezi... 14	
Şekil 2.20. Pizzo ve Çalışma Arkadaşlarının TBAF Varlığında TMSN ₃ ile Tetrazollerin Sentezi.....	15
Şekil 2.21. Patil ve Çalışma Arkadaşların 5-Dallanmış Tetrazol Sentezi.....	15
Şekil 2.22. Fenilselenil-1-(toluen-4-sülfonil)-1H-tetrazol Türevlerinin Sentezi	16
Şekil 2.23. Yapısında Tetrazol Halkası İçeren ve Antimikrobiyal Özellik Gösteren Bileşiklerin Sentezi.....	16
Şekil 2.24. Opioid Antagonist ve Agonist Özelliklere Sahip Bileşiklerin Gösterimi	17
Şekil 2.25. Pürin türevi amino ve tiyo tetrazollerin sentezi	17
Şekil 2.26. Potansiyel Olarak DNA Etkileşimi Gösteren, Antimikrobiyal Ve Antifungal Aktiviteye Sahip Bileşiklerin Sentez Şeması.....	18
Şekil 3.1. Birinci Basamak	22

Şekil 3.2. İkinci Basamak	22
Şekil 3.3. Üçüncü Basamak	23
Şekil 3.4. Dördüncü Basamak.....	23
Şekil 3.5. Beşinci Basamak	23
Şekil 3.6. Altıncı Basamak	24
Şekil 3.7. Yedinci Basamak.....	24
Şekil 3.8. Sekizinci Basamak.....	25
Şekil 3.9. Dokuzuncu Basamak.....	25
Şekil 3.10. Onuncu Son Basamak	26
Şekil 3.11. Birinci Basamak	26
Şekil 3.12. İkinci Basamak	27
Şekil 3.13. Üçüncü Basamak	27
Şekil 3.14. Dördüncü Basamak.....	28
Şekil 3.15. Beşinci Basamak	28
Şekil 3.16. Altıncı Basamak	29
Şekil 3.17. Yedinci Basamak.....	29
Şekil 3.18. Sekizinci Son Basamak.....	30
Şekil 4.1. Birinci Basamak	31
Şekil 4.3. Üçüncü Basamak	33
Şekil 4.4. Dördüncü Basamak.....	35
Şekil 4.5. Beşinci Basamak	37
Şekil 4.6. Altıncı Basamak	38
Şekil 4.7. Yedinci Basamak.....	39
Şekil 4.8. Sekizinci Basamak.....	41
Şekil 4.9. Dokuzuncu Basamak.....	42
Şekil 4.10. Onuncu Basamak.....	43
Şekil 4.11. Birinci Basamak.....	44
Şekil 4.12. İkinci Basamak	45
Şekil 4.13. Üçüncü Basamak.....	45
Şekil 4.14. Dördüncü Basamak	46
Şekil 4.15. Beşinci Basamak.....	47
Şekil 4.16. Altıncı Basamak.....	47
Şekil 4.17. Yedinci Basamak	48
Şekil 4.18. Sekizinci Basamak	48

Şekil 5.1.	Bileşiğin Yapısı.....	49
Şekil 5.2.	Etil 2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu.....	50
Şekil 5.3.	Etil 2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu.....	51
Şekil 5.4.	Etil 2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	52
Şekil 5.5.	Etil 2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin HR-MS spektrumu	52
Şekil 5.6.	Bileşiğin Yapısı.....	53
Şekil 5.7.	Etil 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu.....	54
Şekil 5.8.	Etil 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	54
Şekil 5.9.	Etil 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	55
Şekil 5.10.	Etil 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin HR-MS spektrumu	55
Şekil 5.11.	Bileşiğin Yapısı.....	56
Şekil 5.12.	2-(1-Pentil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	57
Şekil 5.13.	2-(1-Pentil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	57
Şekil 5.14.	2-(1-Pentil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	58
Şekil 5.15.	2-(1-Pentil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin HR-MS spektrumu	58
Şekil 5.16.	Bileşiğin Yapısı.....	59
Şekil 5.17.	2-(1-Heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu.....	60
Şekil 5.18.	2-(1-heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu.....	60
Şekil 5.19.	2-(1-Heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	61
Şekil 5.20.	2-(1-Heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin HR-MS spektrumu	61
Şekil 5.21.	Bileşiğin Yapısı.....	62
Şekil 5.22.	2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu.....	63
Şekil 5.23.	2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	63
Şekil 5.24.	2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	64
Şekil 5.25.	2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin HR-MS spektrumu	64
Şekil 5.26.	Bileşiğin Yapısı.....	65
Şekil 5.27.	2-(1-Oktil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu.....	66
Şekil 5.28.	2-(1-Oktil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	66
Şekil 5.29.	2-(1-Oktil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	67
Şekil 5.30.	2-(1-Oktil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin HR-MS spektrumu	67
Şekil 5.31.	Bileşiğin Yapısı.....	68
Şekil 5.32.	5-(2-İyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu.....	69
Şekil 5.33.	5-(2-İyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	69
Şekil 5.34.	5-(2-İyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu.....	70

Şekil 5.35. 5-(2-iyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol bileşiğinin HR-MS spektrumu	70
Şekil 5.36. Bileşiğin Yapısı	71
Şekil 5.37. 5-(2-iyodoetil)-1-heksil-1H-tetrazol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	72
Şekil 5.38. 5-(2-iyodoetil)-1-heksil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	72
Şekil 5.39. 5-(2-iyodoetil)-1-heksil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	73
Şekil 5.40. 5-(2-iyodoetil)-1-heksil-1H-tetrazol bileşiğinin HR-MS spektrumu	73
Şekil 5.41. Bileşiğin Yapısı	74
Şekil 5.42. 5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1H-tetrazol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	75
Şekil 5.43. 5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	75
Şekil 5.44. 5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	76
Şekil 5.45. 5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1H-tetrazol bileşiğinin HR-MS spektrumu	76
Şekil 5.46. Bileşiğin Yapısı	77
Şekil 5.47. 5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	78
Şekil 5.48. 5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	78
Şekil 5.49. 5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	79
Şekil 5.50. 5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol bileşiğinin HR-MS spektrumu	79
Şekil 5.51. Bileşiğin Yapısı	80
Şekil 5.52. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	81
Şekil 5.53. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	82
Şekil 5.54. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	82
Şekil 5.55. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin HR-MS spektrumu	82
Şekil 5.56. Bileşiğin Yapısı	83
Şekil 5.57. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu	84
Şekil 5.58. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	84
Şekil 5.59. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	85
Şekil 5.60. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin HR-MS spektrumu	85
Şekil 5.61. Bileşiğin Yapısı	86

Şekil 5.62.	2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu.....	87
Şekil 5.63.	2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	88
Şekil 5.64.	2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür ¹³ C-APT NMR spektrumu	88
Şekil 5.65.	2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür HR-MS spektrumu	88
Şekil 5.66.	Bileşiğin Yapısı.....	89
Şekil 5.67.	2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu.....	90
Şekil 5.68.	2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	90
Şekil 5.69.	2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür ¹³ C-APT NMR spektrumu	91
Şekil 5.70.	2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür HR-MS spektrumu	92
Şekil 5.71.	2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür Kütle Doğrulaması	92
Şekil 5.72.	Bileşiğin Yapısı.....	92
Şekil 5.73.	1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu .	93
Şekil 5.74.	1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu...	94
Şekil 5.75.	1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	95
Şekil 5.76.	1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin HR-MS spektrumu.....	95
Şekil 5.77.	1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin Kütle Doğrulaması	96
Şekil 5.78.	Bileşiğin Yapısı.....	96
Şekil 5.79.	2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	97
Şekil 5.80.	2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ¹ H NMR spektrumu	98
Şekil 5.81.	2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	99
Şekil 5.82.	2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin HR-MS spektrumu	99
Şekil 5.83.	Bileşiğin Yapısı.....	100
Şekil 5.84.	Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	101

Şekil 5.85. Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	101
Şekil 5.86. Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	102
Şekil 5.87. Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin HR-MS spektrumu	102
Şekil 5.88. Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin Kütle Doğrulaması	103
Şekil 5.89. Bileşiğin Yapısı.....	103
Şekil 5.90. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu	104
Şekil 5.91. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu	105
Şekil 5.92. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu.....	106
Şekil 5.93. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin HR-MS Spektrumu.....	106
Şekil 6.1. F1 ve F2 Serilerinin Biyoetkinlik Çalışması Yapılan Bileşikler	108
Ek 1. Etil 2-(1-pentil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	114
Ek 2. Etil 2-(1-pentil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	114
Ek 3. Etil 2-(1-pentil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	115
Ek 4. Etil 2-(1-pentil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	115
Ek 5. Etil 2-(1-heksil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	116
Ek 6. Etil 2-(1-heksil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu.....	116
Ek 7. Etil 2-(1-heksil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu	117
Ek 8. Etil 2-(1-heksil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu	117
Ek 9. 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi Poster Katılım Belgesi	118
Ek 10. Bioorganic & Medicinal Chemistry Dergisindeki Makale	118

RESİMLERİN LİSTESİ**SAYFA**

<i>Resim 3.1. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi</i>	<i>19</i>
<i>Resim 3.2. ATR-FTIR Spektrofotometresi</i>	<i>20</i>
<i>Resim 3.3. FT-IR Spektrofotometresi</i>	<i>20</i>
<i>Resim 3.4. Kütle Spektrofotometresi</i>	<i>21</i>
<i>Resim 3.5. Erime Noktası Cihazı.....</i>	<i>21</i>
<i>Resim 3.6. Flash Kromatografisi</i>	<i>21</i>



SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
δ	Kimyasal kayma
Kısaltmalar	Açıklamalar
ATR-FTIR	Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
^{13}C -APT NMR	^{13}C -“Attacted Proton Test” Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
DEAM	Dietil asetamidomalonat
DMSO- d_6	Döterodimetil sülfoksit
FTY-720	Fingolimod Hidroklorür
^1H -NMR	^1H Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
HR-MS	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
MsCl	Mesil klorür
MS	Multipl Skleroz

1. GİRİŞ

Canlıların soyut ve somut şeyleri algılanmasında rol oynayan sisteme sinir sistemi ya da sinir ağı denir. Sinir sisteminin en küçük birimini nöronlar oluşturur. Nöronlar dentrit, miyelin kılıf içeren gövde ve akson denilen üç bölümden meydana gelir. Bir sinir hücresindeki elektriksel iletiler dentritten aksona doğru iletilir. Nöronlardan oluşan sinir sistemi, “Merkezi Sinir Sistemi (MSS)” ve “Çevresel Sinir Sistemi (ÇSS) olarak ikiye ayrılır.

Genetik ya da çevresel etmenlerden dolayı merkezi sinir sisteminde işlev bozuklukları meydana gelebilir. Bu bozukluklara örnek olarak alzheimer, parkinson, şizofreni ve multipl skleroz (MS) hastalıkları verilebilir. Multipl skleroz, bir bağışıklık sistemi (otoimmün) hastalığıdır ve nöronlardaki miyelin kılıfın sertleşmesiyle ya da akyuvarlar tarafından zarar görmesiyle ortaya çıkmaktadır. MS’in beş farklı evresi vardır;

- 1-) İyicil MS (Benign MS)
- 2-) Yineleyen-Düzelen MS (Relapsing-Relapsing MS)
- 3-) İkincil İlerleyen MS (Sekonder Progresif)
- 4-) Birincil İlerleyen MS (Primer Progresif MS)
- 5-) İlerleyen Yineleyen MS (Progresif Relapsing MS)

Genel olarak, MS için deri altı iğne ve oral olarak uygulanan 2 çeşit tedavi şekli bulunmaktadır. Bu tedaviler hastalığı tamamen ortadan kaldırmasa da hastalığın seyrini yavaşlatan ya da durduran etkiler göstermektedir. Son yıllarda oral tedavide dimetil fumarat ve teriflunomit gibi bileşikler ile fingolimod gibi “heterohalkalı bileşik temelli” farklı ilaçlar piyasaya çıkarılmıştır.

Heterohalkalı bileşikler, halkayı oluşturan karbon atomlarından en az birinin oksijen (O), kükürt (S) veya azot (N) atomlarından biriyle yer değiştirmesiyle oluşur. Çok fazla üyesi olan heterohalkalı bileşiklere örnek olarak tetrazol, oksadiazol ve tiyofen verilebilir. Tetrazollerin 20’den fazla farklı biyolojik etkinlik gösterdiği bilinmektedir ve losartan, valsartan, irbesartan gibi ilaç etken maddeleri olarak piyasada kullanılmaktadırlar[1]. Tetrazol bileşikleri özellikle tarım, tıp, eczacılık ve kimya sektöründe yaygın olarak kullanılırlar.

Tetrazol bileşiklerinin ilaçlarda etkin madde olarak, korozyon inhibitörü olarak, patlayıcı üretiminde ve fotoğrafçılıkta çok kullanılması bu bileşiklere olan ilgiyi her geçen gün artırmıştır. Tetrazol bileşiklerinin biyolojik aktivite sergilemelerinin nedeni, tetrazol halkasının biyoaktif karboksilik asitler gibi davranmasıdır. Öte yandan tetrazol halkası karboksilik asitlere göre vücutta daha kararludur[2].



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Multipl Skleroz

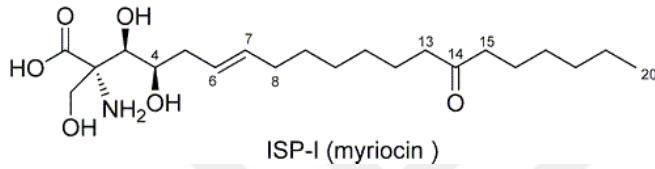
Multipl skleroz, en çok genç erişkinlerde görülen nörolojik bozukluktur [3,4]. Fransız nörolog Jean-Martin Charcot (1825-1893), 1868 senesinde daha önce hiç karşılaşmadığı bir titreme vakasına rastlamıştır. Bu vakada, konuşma bozukluğu ve olağan dışı göz hareketlerin olduğu dikkatini çekmiştir. Hasta öldüğünde, beynini incelemeye alarak MS'in belirtisi olan plakların olduğunu gözlemlemiştir [5]. Charcot'un bulgularından sonra, Eugène Devy (1858-1930), Jozsef Baló (1895-1979), Paul Ferdinand Schilder (1886-1940) ve Otto Marburg (1874-1948), yirminci yüzyılda hastalığın etki mekanizması hakkında önemli teoriler ortaya atmışlardır [6]. Ayrıca ilk kez tedavi edici ilaçlar olarak, interferon Beta (IFN) ve Glatiramer asetat (GA) 1990'larda sentezlenmeye başlanmıştır [7].

MS, tekrarlayan inflamatuvar demiyelinizasyon sonucu değişen derecede akson kaybı da içeren gliotik yara ilişkili, kalıcı demiyeline plakların oluştuğu, merkezi sinir sisteminin bağışıklık sistemi kaynaklı kronik bir hastalıktır [8]. MS, çevresel faktörler tarafından genetik olarak hassas/yatkın olan kişilerde tetiklenen "kompleks bir karakter" olarak kabul edilmektedir [9]. Genetik bileşenin karmaşıklığı ailesel çalışmalar ve son dönemlerde gerçekleştirilen tüm genom çalışmalarıyla ortaya konulmuştur [10]. Bununla birlikte, viral enfeksiyonlar, sigara ve D vitamini eksikliği gibi çevresel faktörlerin MS patojenezinde önemli olduğu ileri sürülmektedir [11].

Hastalığın etkilediği bölge olan merkezi sinir sistemi, kişinin duyu organlarından aldığı bilgiyi kontrol eder ve beyinde işler. Bu bilgiler sinir hücreleriyle aktarılan elektriksel impulslarla sağlanır. Sinir hücresi hücre gövdesi, dendrit, akson ve akson üzerinde bulunan yağsı yapıdan oluşan miyelin kılıftan meydana gelmektedir. Duyu organlarından alınan elektriksel impulslar sinir hücresine dendrit tarafından girerek aksone gelir. Aksondaki miyelin kılıf sayesinde bu impulslar hızlandırılarak sinapslarla diğer sinir hücresine geçer. Nöron miyelini bir elektriksel impulsu saniyede 50-70m olacak şekilde iletilmesini sağlar[12]. Nöronları çevreleyen miyelin kılıfın yok olması ya da zarar görmesi durumunda sinir impulsları yavaşlar, yanlış birimlere iletilir ya da tamamen iletilemez duruma gelir. Bu durumda

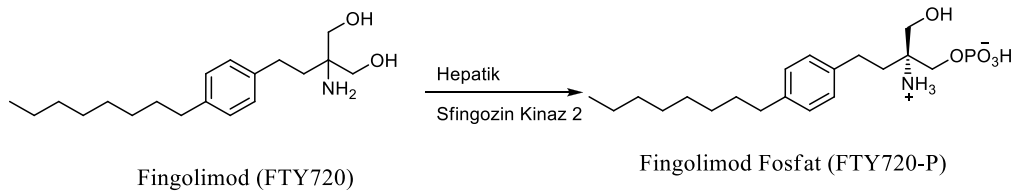
elektriksel impulslar sinir hücresi boyunca iletilemediği için beyine ulaşamaz ve hastanın fiziksel hareketleri kısıtlanır.

MS'in çeşitli türleri olsa da tümü, merkezi sinir sisteminin iltihaplanması olarak bilinir. Hastalığın farklı evrelerinde farklı ilaç etkin maddeleri kullanılır. Bu etkin maddelerden biri olan ve özellikle "tekrarlayan-düzelen MS" tipinde kullanılan fingolimod (FTY-720), ilk olarak sfingolipid benzeri olan ve *Isaria sinclairii* metaboliti myriosinden elde edilmiştir [13,14]. Myriosin düşük derişimde bile bağışıklık sistemini inhibe etmektedir. Elde edilen bu ekstrakt "anti-aging" özellikleri nedeniyle geleneksel Çin tıbbında da kullanılmıştır [15].



Şekil 2.1. Miriyosin'in Yapısı

Hücre içine doğrudan alınamayan FTY-720, hücre içi hepatik sfingozin kinaz 2 ile fosfatlanarak hücrenin kullanabileceği yapıya dönüşür [16,17]. Fosfatlama sonrası kiral merkez oluşma olasılığı olsa da vücutta yalnızca (S) konformasyonu oluşmakta ve kullanılmaktadır [18].

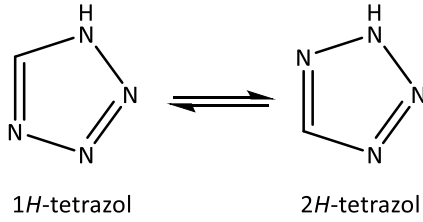


Şekil 2.2. Sfingozin Kinaz 2 ile Fosfatlama

Vücutta bulunan reseptörlerden olan G protein-eşleşmiş reseptör, kendi içerisinde 2 farklı gruba ayrılır. Sfingozin-1-fosfat (S1P) ve Lizofosfotidik asit [7]. Sfingozin-1-fosfat reseptörü kendi içerisinde 5 farklı gruba ayrılır. Bunlar; S_1P_1 , S_1P_2 , S_1P_3 , S_1P_4 , S_1P_5 . FTY 720-P'nin en fazla ilgisi, bu 5 farklı reseptörlerden biri olan S_1P_1 'dir [18]. Fingolimod S_1P_1 reseptörüne bağlanarak aktif hale gelmektedir.

2.2. Tetrazollerin Genel Yapısı

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



Şekil 2.3. 1H ve 2H İzomerler

Tetrazoller eter ve benzende az çözünürken su ve alkolde kolayca çözünürler. Tetrazol bileşikleri karboksilik asit gruplarının biyolojik eşleniğidir ve özellikle tarım, tıp, eczacılık ve kimya sektöründe yaygın olarak kullanılırlar. Tetrazol içerdiği üç tane üçüncül azot atomundan dolayı pK_a 4,90 ile zayıf asidik özellik gösterir ve pK_a değeri 4,76 olan asetik asitinkine yakındır [19].

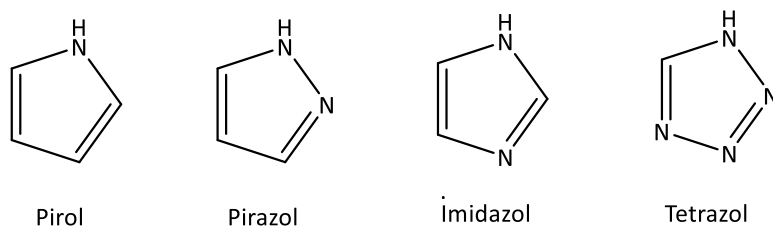
2.2.1. Tetrazollerin Özellikleri

Tetrazol bileşiklerinin ilaç etkin maddeleri ve korozyon inhibitörü olarak, ayrıca patlayıcı üretiminde ve fotoğrafçılıkta çok kullanılması bu bileşiklere olan ilgiyi her geçen gün artırmıştır. Tetrazol bileşiklerinin biyolojik etkinliklerinin, tetrazol halkasının biyoaktif karboksilik asitler gibi davranmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Tetrazol halkası, karboksilik asitlere göre vücutta daha kararlıdır[2].

Tetrazollerin geneli beyaz renkli ve kristal yapıda olan katı maddelerdir. Tetrazol ailesinin en basit ve ilk üyesi olan sübstitüe olmamış tetrazol sarı renkli bir katıdır ve erime noktası ise 156°C'tur [20,21].

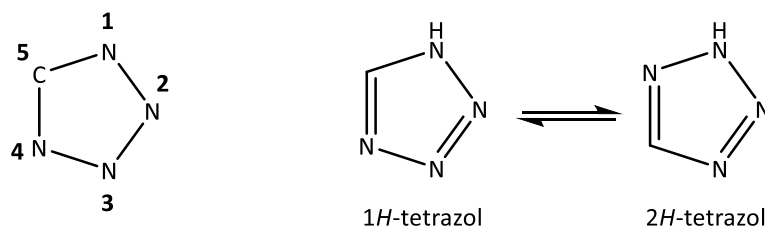
Bir karbon ve dört azot atomuna sahip tetrazol halka sistemi oldukça kararlı bir yapıya sahiptir. J. A. Bladin'in 5-siyano-2-feniltetrazolün tetrazole parçalanmasını incelediği bir araştırmasında, tetrazol halkasının asidik, bazik, yükseltgen ve indirgen maddelere karşı gösterdiği direnç, halka sisteminin oldukça kararlı olduğuna bir kanıttır [20,22]. Tetrazol için

hesaplanan rezonans enerji değeri diğer heterohalkalarinkinden oldukça yüksektir. Tetrazol için rezonans enerjisi 230-260 kJ/mol iken imidazol için 60 kJ/mol, pirazol için 122 kJ/mol'dür. Tetrazol molekülü düzlemseldir ve π sistemine katılan karbondan bir, pirol azotundan iki, piridin azotlarının her birinden gelen birer elektron olmak üzere toplam altı elektronla ($1e^- + 2e^- + 3e^- = 6e^-$) aromatik özellikte bir bileşiktir [22].



Şekil 2.4. Aromatik Bileşikler

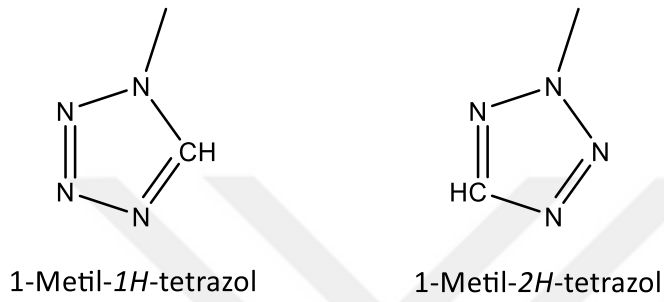
Tetrazol halkasının π -elektron sistemi ve endosiklik azot atomu üzerinde elektron çiftinin var olması bu heteroatomların çeşitli elektrofilik maddelerin atağına açık hale getirir [23]. Tepkime sonunda iki farklı tetrazol türevi izomeri meydana gelir ve bu izomerler *1H-2H* tetrazoller olarak adlandırılır. Bu izomerlerin halka atomlarının numaralandırmaları şekil 2.2.1.2'de gösterilmiştir.



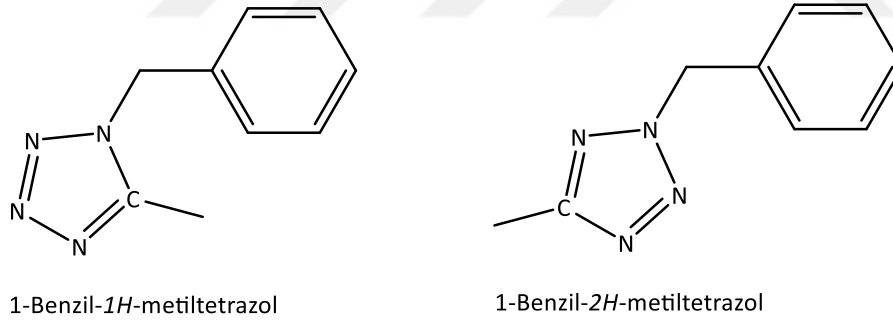
Şekil 2.5. Halka Atomların Numaralandırılması

Azot atomundan sübstitüe olmamış tetrazoller hem *1H* hem de *2H* tautomerini içerebilirler ve bu iki hal çözelti içinde dengededir. Genel koşullarda, yüksek polariteye sahip çözücüler içerisinde kolaylıkla proton verebilen sübstitüe olmamış *1H* tetrazoller denge derişimini arttırırlar. ^{15}N NMR spektroskopisiyle alınan sonuçlara göre DMSO'da çözülmüş tetrazol çözeltisinin denge karışımında %90-99 oranında *1H*-tetrazol tautomeri belirlenmişken 5-siyano ve 5-triflorometiltetrazol çözeltilerinin büyük miktarda *2H*-tautomerini içerdiği görülmüştür. X-ışınları kırınım spektroskopisi sonuçlarına göre ise katı halde *1H*-tautomeri

görülürken sıvı halde *1H* ve *2H* arasında, dallanmaya bağlı olarak bir dengenin var olduğu saptanmıştır. Gaz fazında ise hem yüksek güçlü fotoelektron spektroskopisi sonuçları hem de teorik çalışmaların sonuçlarına göre *2H* tautomerinin daha fazla bulunduğu kanıtlanmıştır [24-26]. Bu tautomerlerin bir ve iki kez dallanmış şekilleri aşağıdaki şekil 2.2.1.3 ve şekil 2.2.1.4'te gösterilmiştir;



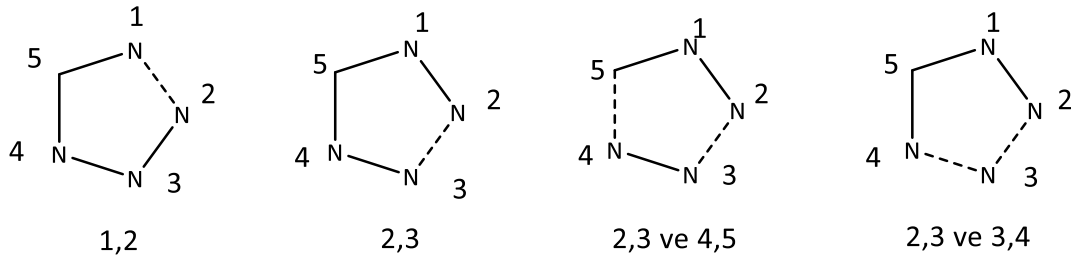
Şekil 2.6. Bir Kez Dallanmış Tetrazol



Şekil 2.7. İki Kez Dallanmış Tetrazol

2.2.2. Tetrazollerin Genel Sentez Yöntemleri

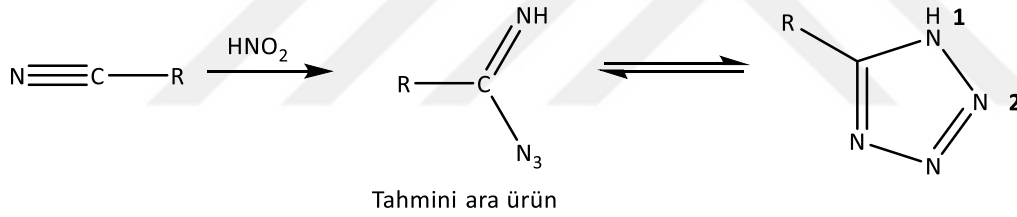
Tetrazol sentezleri için dört farklı bağ oluşumundan söz edilmektedir [27,28].



Şekil 2.8. Tetrazol halkasının bağ oluşumları

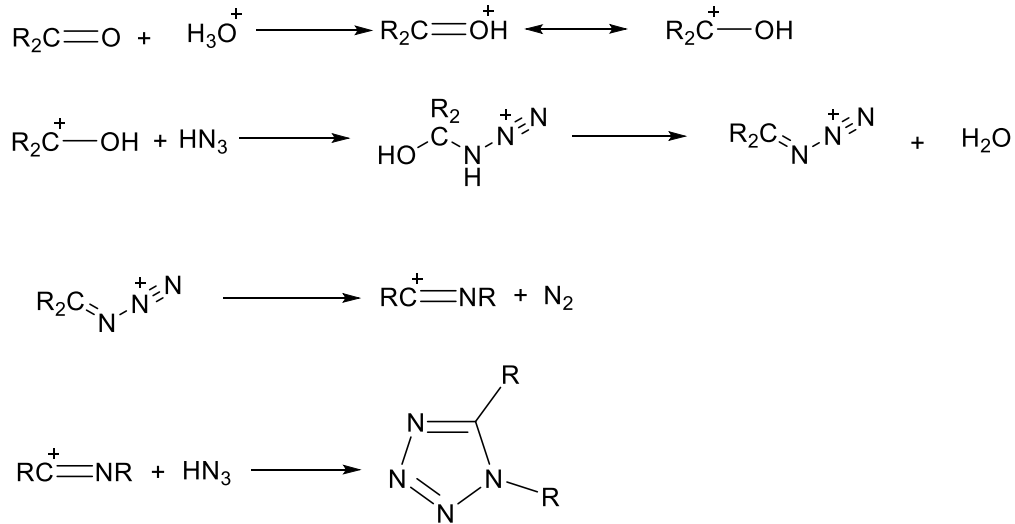
1,2 Bağ Oluşumu (1,2 ve 4,5 Bağları):

1,2 Bağ oluşumu ya hidrazoik asit ya da azürlerin karbon-azot doymamış bağı bulunduran moleküllere (siyanat, tiyosiyanat, siyanür ve karbodiimitlere) katılmasıyla meydana gelmektedir ve tepkimenin ara ürününün azür yapısında olduğu tahmin edilirken, 5-alkil tetrazoller, bu yöntem kullanılarak yüksek verimle sentezlenebilmektedir[20,22,28,29]



Şekil 2.9. 1,2 Bağ Oluşum Tepkimesi

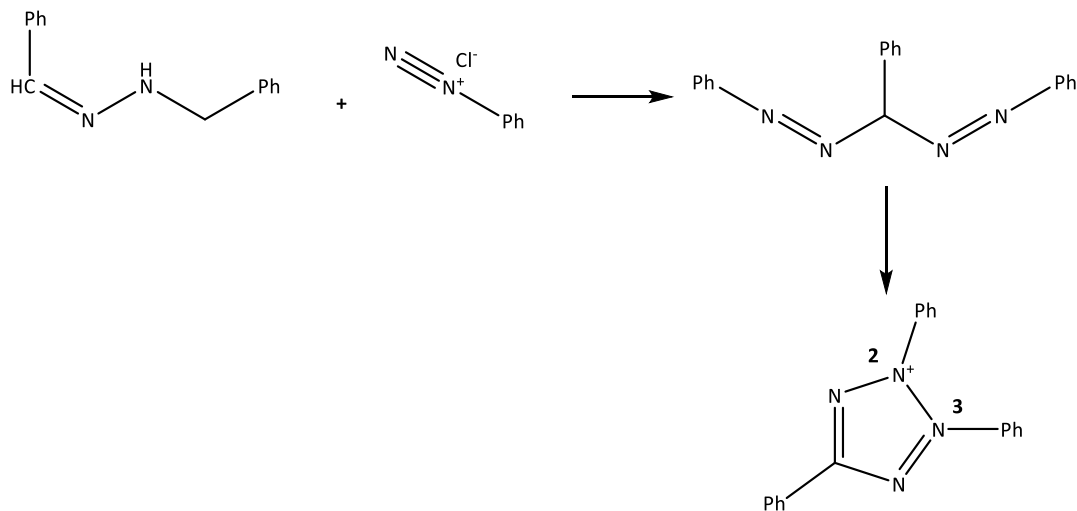
Kuvvetli asit varlığında oluşan hidrazoik asit ile ketonlar arasındaki Schmidt tepkimesi de tetrazol eldesinde kullanılan önemli sentezlerden birisidir. Bu tepkime sırasında oluşan hidrazoik asit, patlayıcıdır ve toksik etki içermektedir. Bu nedenle trimetilsilil azür son zamanlarda hidrozoik asit yerine kullanılmaktadır [30,31].



Şekil 2.10. Schmidt tepkimesiyle tetrazol bileşiğinin oluşumu

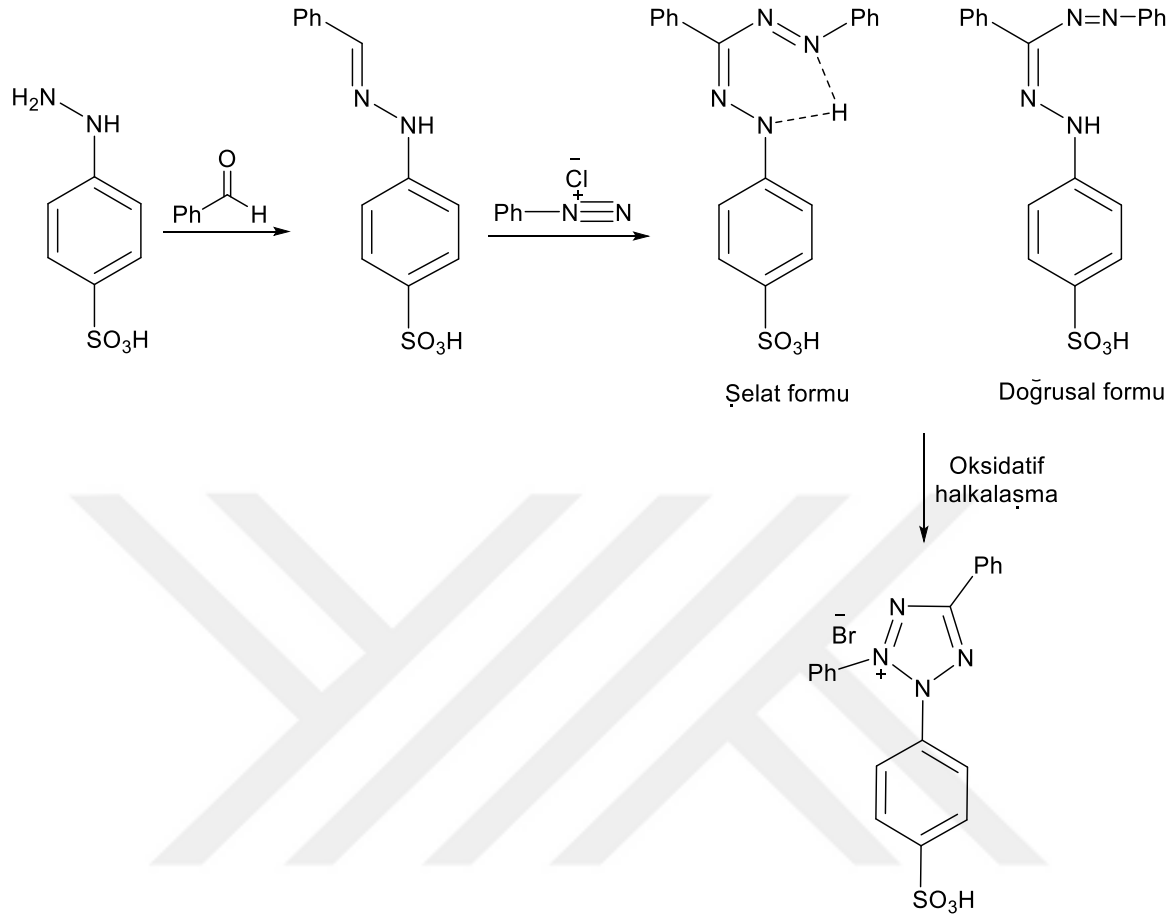
2,3 Bağ Oluşumu:

Formazanların diazonyum tuzlarıyla aromatik aldehit hidrazonların tepkimesi sonucu, halka kapanmasıyla 2,3 bağ oluşumu gerçekleşir [20,22,28].



Şekil 2.11. 2,3 Bağ Oluşum Tepkimesi

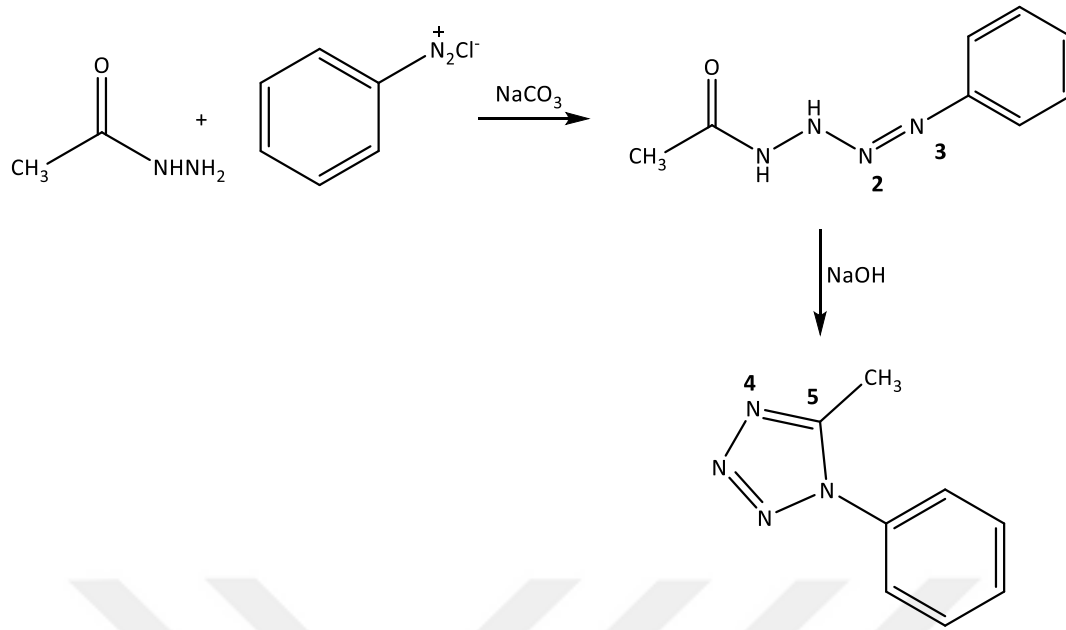
Tetrazol ayrıca tetrazenler ile sentezlenebilmektedir. Diazonyum tuzlarına hidrazin bağlanır ve oluşan bileşikten su ayrılarak tetrazol elde edilir. Başka bir sentez ise triazenlerle tetrazol sentezidir: Siyanatın yer değiştirmesi ile meydana gelen enaminin yükseltgen halkalaşması sonucu elde edilir [32].



Şekil 2.12. Formazanlardan Tetrazol Sentezi

2,3 ve 4,5 Bağ Oluşumu:

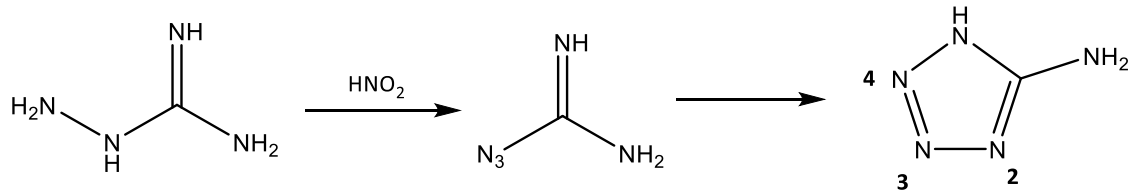
Her iki bağ da açıl hidrazinler ile bazik ortamdaki diazonyum bileşiklerinin tepkimelerinden oluşur ve 1,5-disüstitüe tetrazol yapıları meydana gelir [20,22].



Şekil 2.13. 2,3 ve 4,5 Bağ Oluşum Tepkimesi

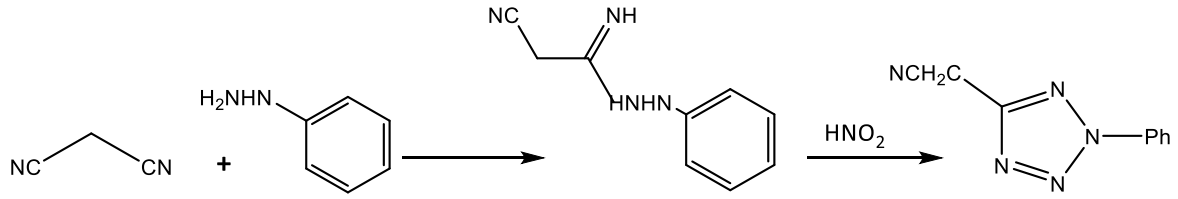
2,3 ve 3,4 bağ oluşumu:

Bu bağlar, nitroz asit ve aminoguanidinin tepkimesi ile oluşmaktadır (Şekil 2.28) [20,22,33].



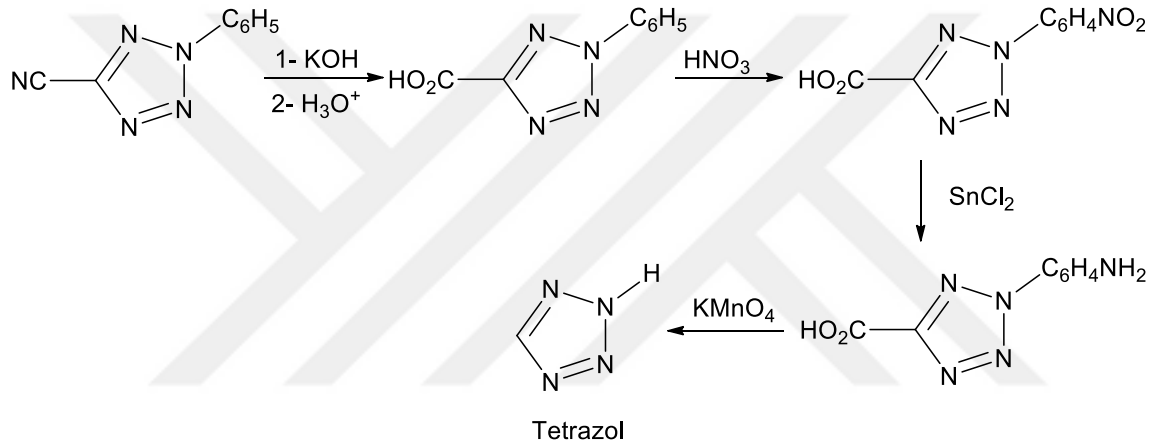
Şekil 2.14. 2,3 ve 3,4 Bağ Oluşum Tepkimesi

Tetrazol ilk kez 1885 senesinde J. A. Bladin tarafından sentezlendi. Nitroz asit ve disiyanofenilhidrazin bileşiğinin reaksiyonu ile oluşan bileşik, 5-siyano-2-feniltetrazol olarak adlandırıldı.



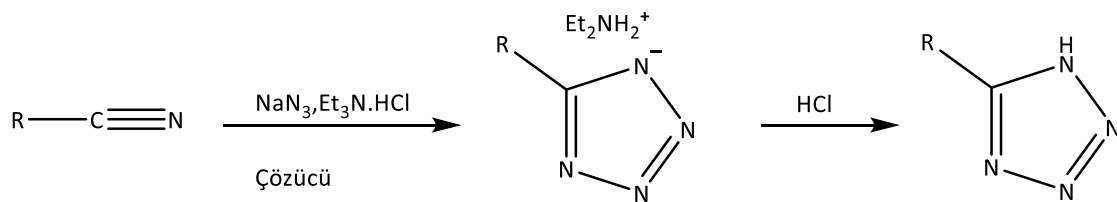
Şekil 2.15. 5-Siyano-2-feniltetrazol sentezi

J. A. Bladin elde ettiği 5-siyano-2-feniltetrazölü tetrazole parçalayarak tetrazol bileşiğinin varlığını ve yaptığı çalışmaların doğruluğunu bilimsel alanda da kanıtlamış oldu [20; 22].



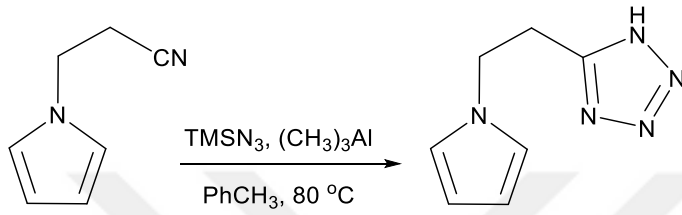
Şekil 2.16. 5-Siyano-2-feniltetrazol'ün Tetrazol'e Parçalanması

Robert Lofquist, 1958'de trietilamonyum klorür ile sodyum azürü kullanarak tepkime içerisinde homojen olarak elde ettiği hidrozoik asit ile 5-dallanmış tetrazol eldesini gerçekleştirmiştir [34].



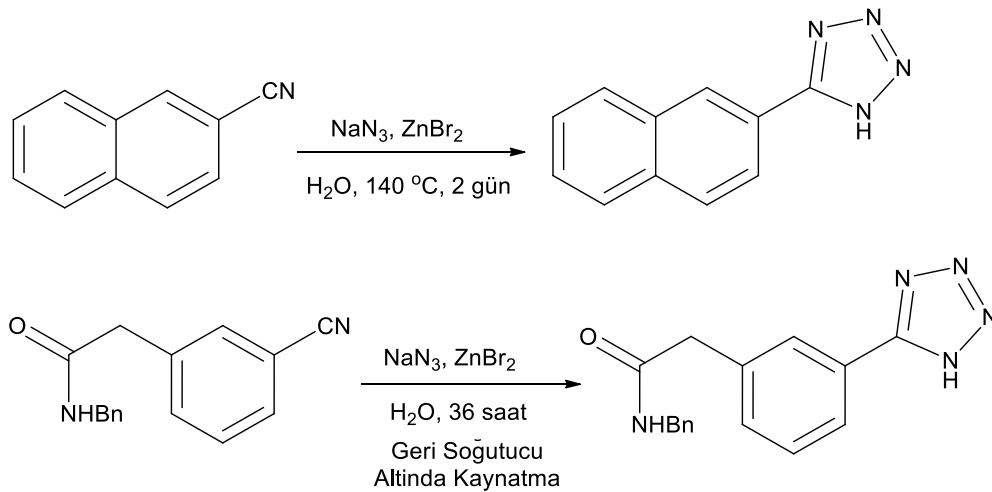
Şekil 2.17. 5-Dallanmış Tetrazol Sentezi

Huff ve çalışma arkadaşları 1993'te trimetilsilil azür kullanarak tetrazol sentezi için yeni bir yöntem denemişlerdir. Nitril bileşiklerinden çıkarak, sıcak toluen içerisinde trimetilsilil azür ve trimetilalüminyumun eşdeğer moldeki bir karışımını kullanmışlar ve 5-dallanmış tetrazolü elde etmişlerdir. Faz taşıma katalizörü olarak sodyum azür kullanıldığında bu yöntemin çok daha etkin olduğunu kanıtlamışlardır. [35].



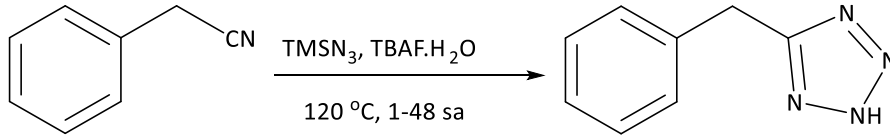
Şekil 2.18. Huff ve Çalışma Arkadaşları Tarafından Organometalik Azür Kullanarak Sentezlenen 5-Dallanmış Tetrazol'ün Sentezi

Demko ve çalışma arkadaşları 2001 senesinde tetrazolik asit sentezi için çok önemli bir yöntem ileri sürmüşlerdir. Bu sentezde çözücü olarak su kullanılmış ve nitrillerden tetrazollerin sentezini başarmışlardır. Bu yöntemde, $100\text{-}170^\circ\text{C}$ 'da 1:1 oranında $\text{NaN}_3\text{:ZnBr}_2$ kullanılmıştır [36].



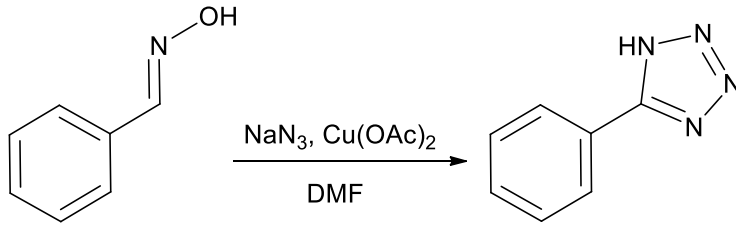
Şekil 2.19. Demkov ve Çalışma Arkadaşları Sulu Ortamda Nitrillerden Tetrazol Sentezi

Pizzo ve çalışma arkadaşları 2004 yılında katalitik miktarda tetrabütilamonyum florür (TBAF, silisyum-azot bağının anyonik şekilde aktif etmek için kullanılır) varlığında TMSN_3 kullanarak çözücüsüz ortamda 85-120 °C da 1-48 saatte 5-dallanmış tetrazoller elde etmişlerdir. Bu çalışmada TBAF, azür iyonuna daha iyi nükleofilik özellik kazandırmak amacıyla kullanılmıştır [37].



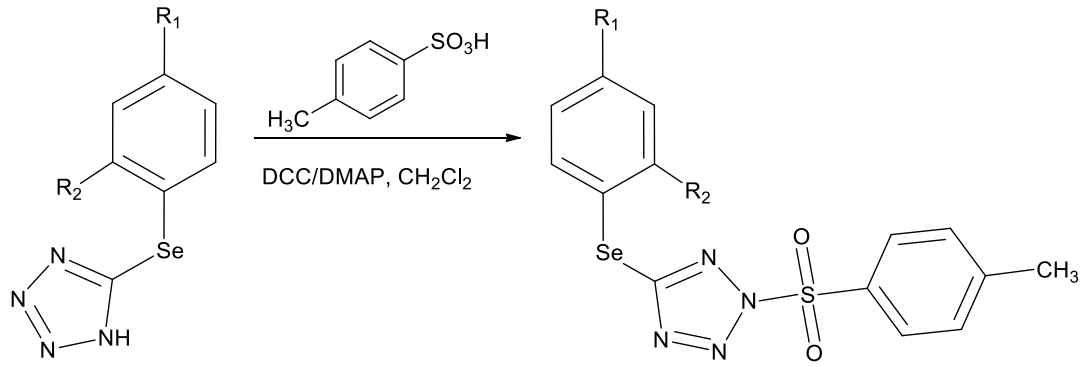
Şekil 2.20. Pizzo ve Çalışma Arkadaşlarının TBAF Varlığında TMSN_3 ile Tetrazollerin Sentezi

5-Dallanmış tetrazol sentezi için Patil ve çalışma arkadaşları 2012 de sodyum azür ve oksim kullanarak yeni bir yöntem önermişlerdir [38].



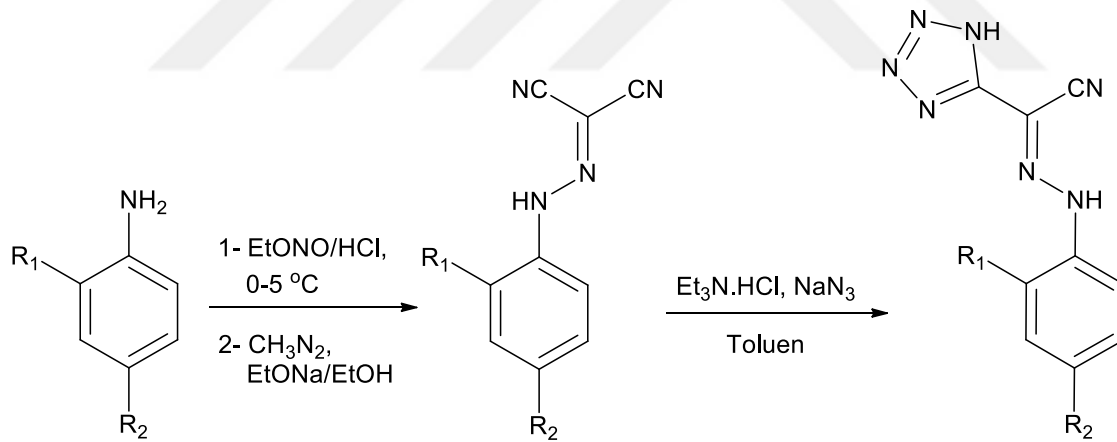
Şekil 2.21. Patil ve Çalışma Arkadaşların 5-Dallanmış Tetrazol Sentezi

Yıldırım ve çalışma arkadaşları 2009 yılında 1,5-iki dallanmış tetrazol bileşiği olan bir dizi fenilselenil-1-(toluen-4-sülfonil)-1*H*-tetrazol bileşiği sentezlemiş ve antimikrobiyal aktivitelerini belirlemişlerdir. Sentezlenen bileşikler bütün test hücrelerine karşı inhibisyon göstermişlerdir. Bu tetrazol türevi bileşiklerden iki tanesi doğal antibiyotikler üzerinde herhangi bir inhibisyon etkisi göstermezken *Y. enterocolitica* ATCC 1501 bakterisine karşı yüksek antimikrobiyal aktivite gösterdiğini belirtmişlerdir [39].



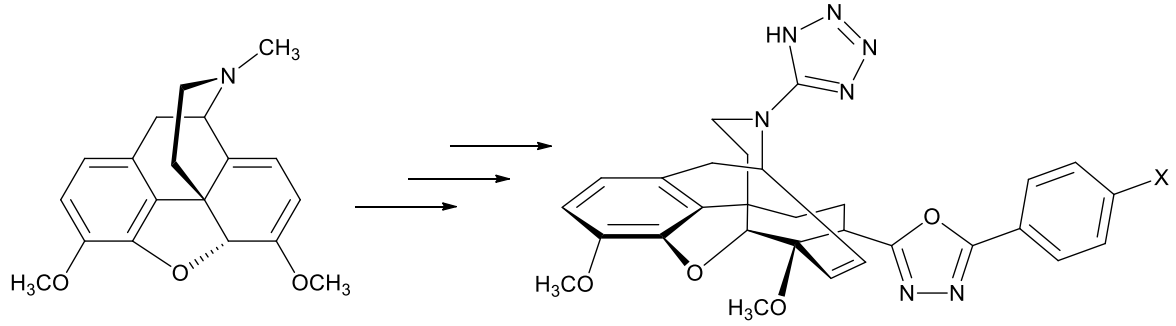
Şekil 2.22. Fenilselenil-1-(toluen-4-sülfonil)-1H-tetrazol Türevlerinin Sentezi

Yavuz ve çalışma arkadaşları 2010 yılında çözücü olarak toluen kullanarak dallanmış anilinlerden dallanmış fenilazomalononitril bileşikleri hazırlayıp dallanmış fenilhidrazon-1H-tetrazol-5-il-asetonitril bileşiklerine dönüştürmüşler; sentezlenen bileşiklerin çeşitli mikroorganizmalara karşı güçlü bir inhibisyon gösterdiğini belirtmişler ve antibakteriyel aktivitesinin Gram-pozitif bakterilere karşı Gram-negatif bakterilerinden daha yüksek olduğunu bulmuşlardır [40].



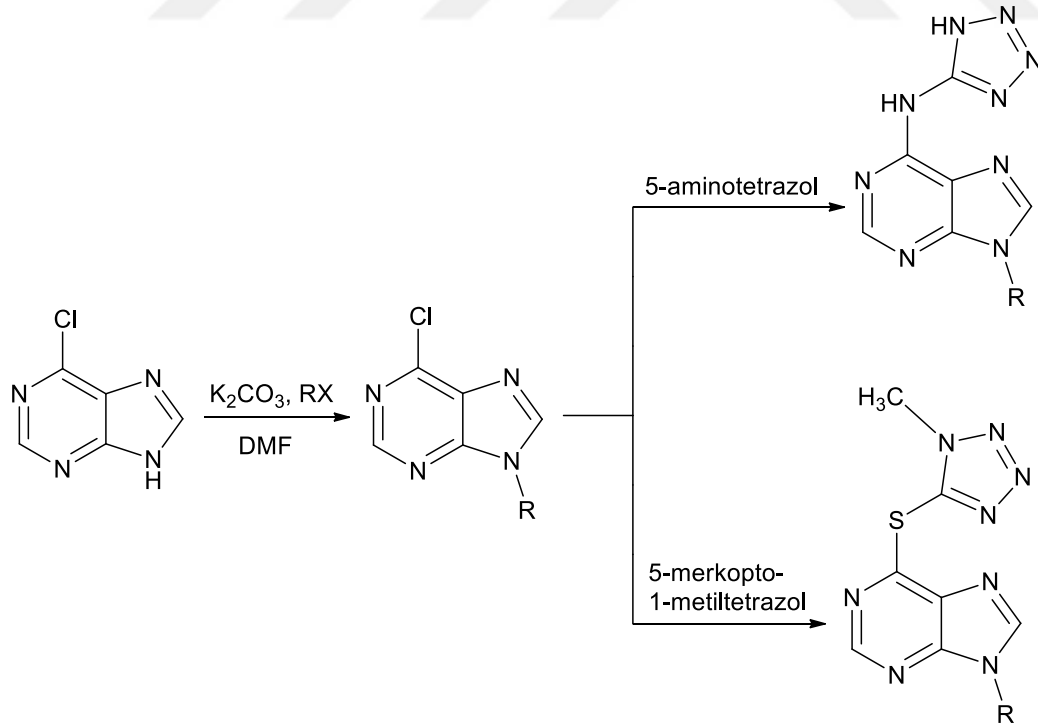
Şekil 2.23. Yapısında Tetrazol Halkası İçeren ve Antimikrobiyal Özellik Gösteren Bileşiklerin Sentezi

Yıldırım ve çalışma arkadaşları 2013 yılında, opioid antagonist ve agonist özelliklere sahip tetrazol içeren bileşikler sentezlemişlerdir [41].



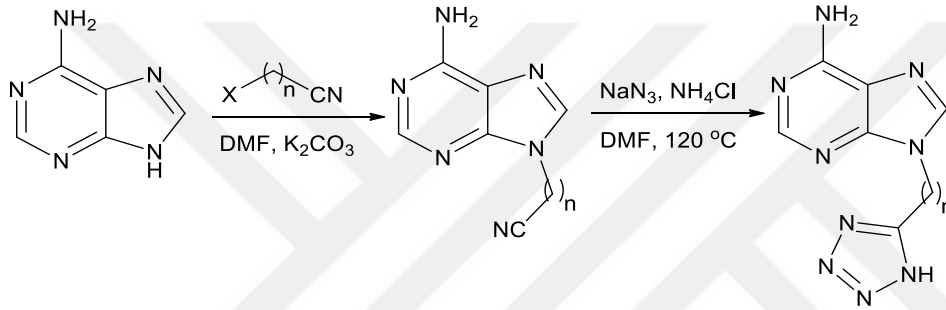
Şekil 2.24. Opioid Antagonist ve Agonist Özelliklere Sahip Bileşiklerin Gösterimi

2013 senesinde Dişli ve çalışma grubu 9 konumunda farklı alkil grupları içeren pürin türevi bazı yeni amino ve tiyo tetrazol bileşikleri sentezlemişlerdir. Sentezlenen bütün bileşiklerin Gram pozitif ve Gram negatif bakterilere karşı antibakteriyel ve maya hücrelerine karşı da antifungal aktivite gösterdiklerini gözlemlemişlerdir. Antimikrobiyal aktivite sonuçlarında, pürin bazlarına bağlı tetrazol gruplarının antimikrobiyal aktivitesinin kaybolduğunu belirtmişlerdir [42].



Şekil 2.25. Pürin türevi amino ve tiyo tetrazollerin sentezi

2015 senesinde Dişli ve çalışma grubu yapısında adenin içeren tetrazol türevi bileşikler sentezlemişlerdir. İlk olarak, adenin bileşiğine siyanoalkil bileşikler bağlamışlar ve nitril grubu içeren adenin türevi bileşiklerin NaN_3 ile tepkimesi sonucunda tetrazol bileşiklerini sentezlemişlerdir. Sentezlenen bileşiklerin farmakolojik çalışmalarda antifungal ve antibakteriyel aktiviteler üzerindeki süstitüent etkilerini incelemişlerdir. Aynı zamanda, adenin türevlerinin DNA etkileşimlerini de araştırmışlar ve değişen derecelerde mikroorganizmaların büyüme inhibisyonu gösterdiğini bildirmişlerdir. Tetrazol halkası içeren adenin türevlerinin diğer adenin türevlerinden daha yüksek antimikrobiyal ve DNA etkisine sahip olduğunu gözlemlemişlerdir [43].



Şekil 2.26. Potansiyel Olarak DNA Etkileşimi Gösteren, Antimikrobiyal Ve Antifungal Aktiviteye Sahip Bileşiklerin Sentez Şeması

3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Etil siyanoasetat, sodyum azür, trietil amonyum klorür, sodyum borhidrür, amonyum klorür, 1-bromooktan, 1-bromoheptan, piridin, asetik anhidrit, metansülfonilchlorür, sodyum iyodür, dietil asetamidomalonat, metanol, tetrahidrofuran, *N,N*-dimetilformamit, toluen ve 2-bütanon Merck, Aldrich ve Acros firmalarından temin edilmiştir.

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

3.1.2. Kullanılan cihazlar

a) ^1H -NMR spektrumları Bruker 400 MHz NMR Spektrometresi ile Hacettepe Üniversitesi

Fen Fakültesinde ve Bruker 300 MHz NMR spektrometresi (Resim 3.1.) ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarında alınmıştır.



Resim 3.1. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi

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

c) FT-IR spektrumları Thermo Nicolet 6700 ATR (Resim 3.2.) ve Mattson-1000 FT-IR (First v1.60, 1992 Mattson Instruments, Inc.) cihazı ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesinde alınmıştır (Resim 3.3.).



Resim 3.2. ATR-FTIR Spektrofotometresi



Resim 3.3. FT-IR Spektrofotometresi

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



Resim 3.4. Kütle Spektrofotometresi

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



Resim 3.5. Erime Noktası Cihazı

f) Sentezlenen bileşikler birbirinden “Büchi C-601 Flash Kromatografisi” kullanılarak ayrılmıştır (Resim 3.6.).

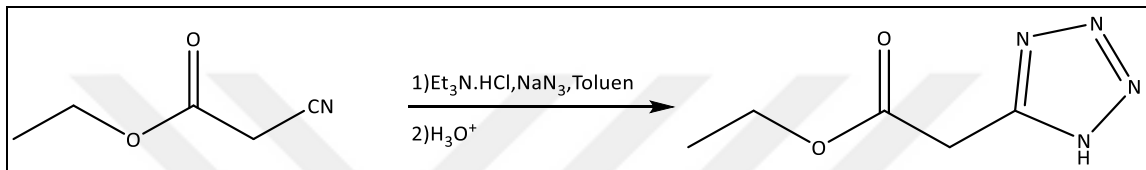


Resim 3.6. Flash Kromatografisi

3. YÖNTEM

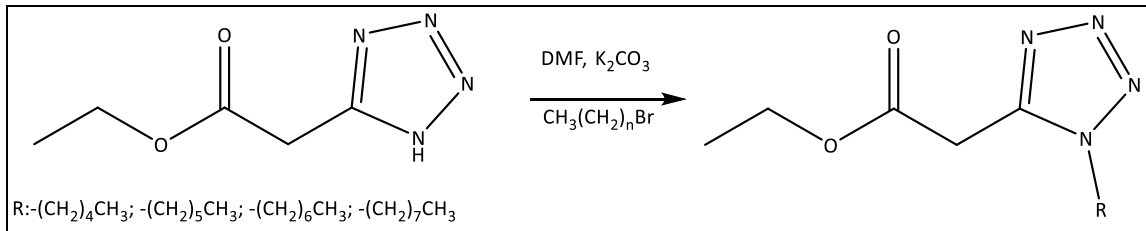
3.1. F1 Serisi

Bu çalışmanın ilk basamağında etil siyanoasetattan etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiği sentezlendi. Bu amaçla etil siyanoasetat, Et₃N.HCl varlığında NaN₃ ile toluen içerisinde uygun koşullarda etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetata dönüştürüldü.



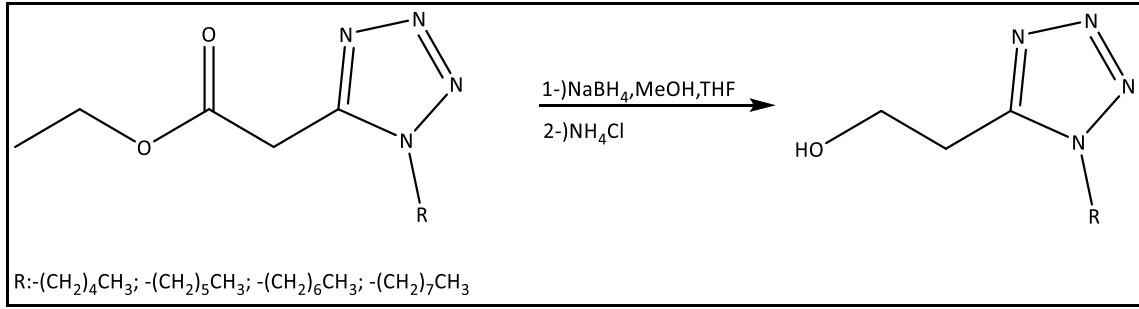
Şekil 3.1. Birinci Basamak

İkinci basamakta, elde edilen etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetata DMF içerisinde K₂CO₃ varlığında uygun alkil bromürlerle etkileştirilmesiyle etil 2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat türevleri sentezlendi.



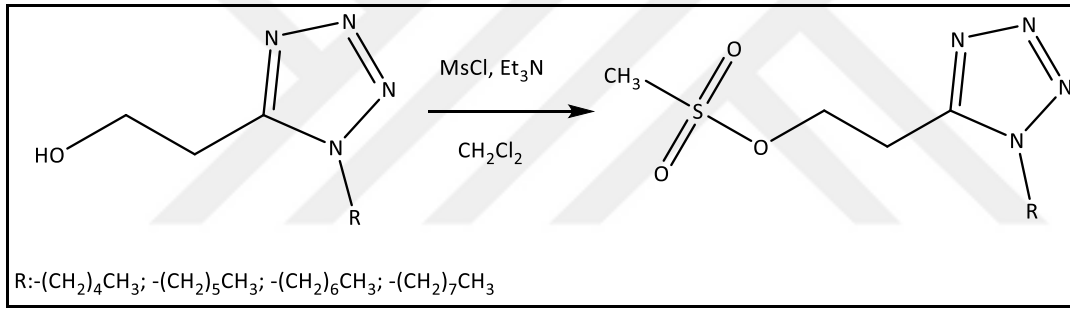
Şekil 3.2. İkinci Basamak

Üçüncü basamakta 2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat türevleri THF ve MeOH içerisinde NaBH₄ ile geri soğutucu altında kaynatıldı. Daha sonraoda sıcaklığına soğutulmaya bırakıldı ve soğuduktan sonra doygun NH₄Cl çözeltisi eklenerek ürünler olan 2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol türevlerine indirgendi.



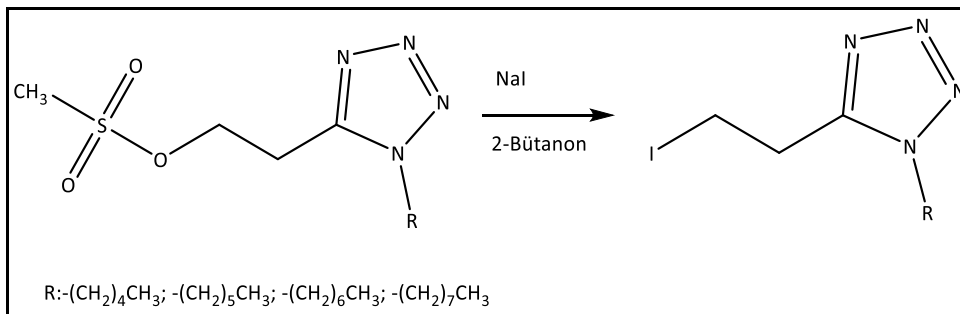
Şekil 3.3. Üçüncü Basamak

Dördüncü basamakta 2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşikleri CHCl_3 içerisinde MsCl ve Et_3N varlığında oda koşullarında 2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat türevlerine dönüştürüldü.



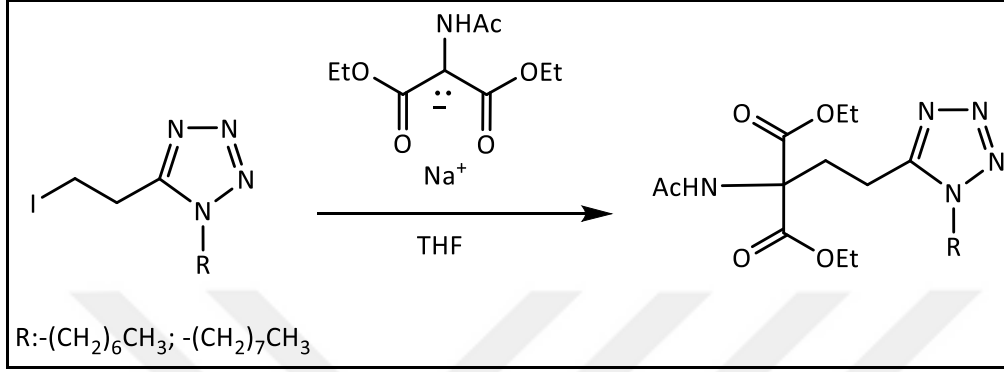
Şekil 3.4. Dördüncü Basamak

Beşinci basamakta 2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşikleri 2-bütanon içerisinde geri soğutucu altında NaI ile kaynatıldı ve 5-(2-iyodoetil)-1-alkil-1*H*-tetrazol bileşikleri elde edildi.



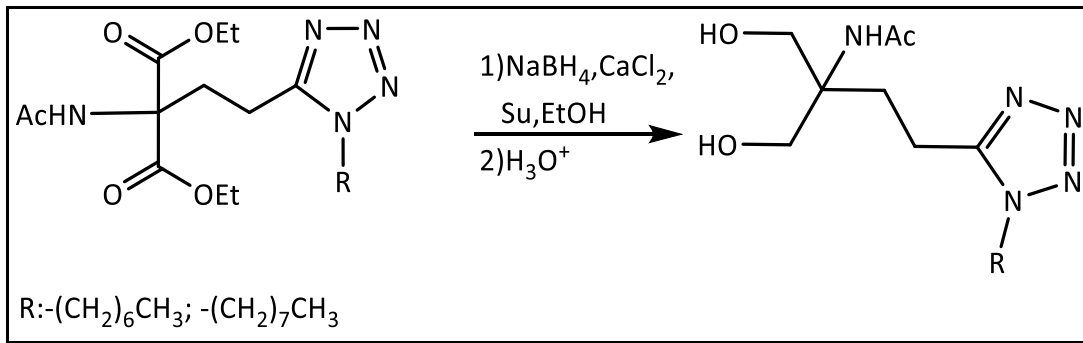
Şekil 3.5. Beşinci Basamak

Altıncı basamakta THF içerisindeki 5-(2-iyodoetil)-1-alkil-1*H*-tetrazollerin üzerine THF içerisindeki DEAM'ın sodyum tuzu eklendi ve karışım geri soğutucu altında kaynatılarak dietil 2-asetamido-2-(2-(5-alkil-1*H*-tetrazol-1-il)etil)malonat bileşikler elde edildi.



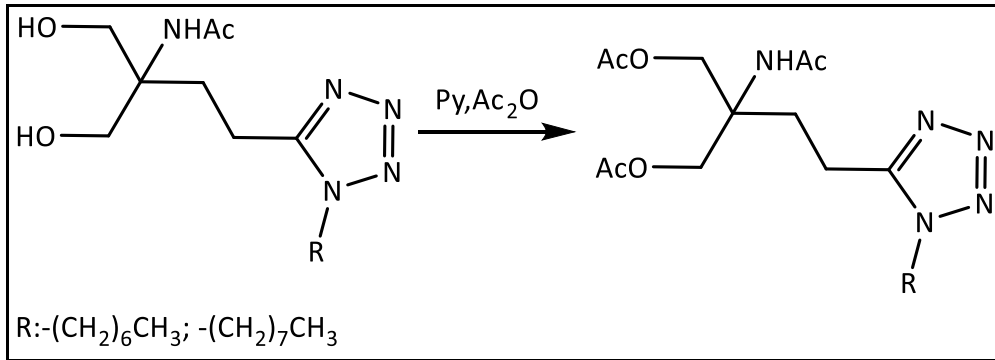
Şekil 3.6. Altıncı Basamak

Yedinci basamakta dietil 2-asetamido-2-(2-(5-alkil-1*H*-tetrazol-1-il)etil)malonat bileşiklerinin su/etil alkollü çözeltileri oda sıcaklığında CaCl₂ ve NaBH₄ ile tepkimeye sokularak *N*-(1-hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit bileşikler elde edildi.



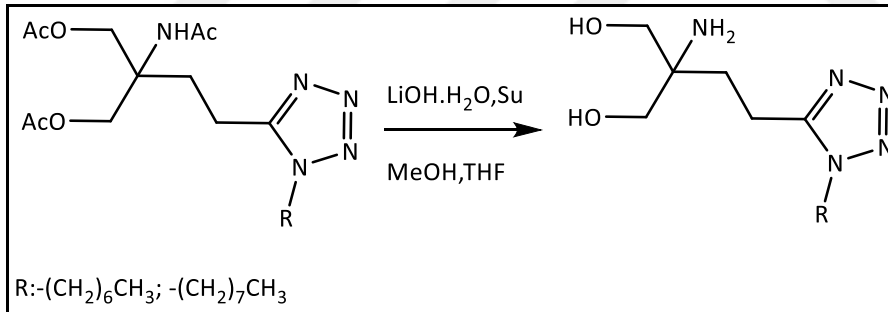
Şekil 3.7. Yedinci Basamak

Sekizinci basamakta *N*-(1-hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit bileşikler piridin içerisinde oda sıcaklığında asetik anhidrit ile tepkimeye sokuldu ve 2-asetamit-2-(2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşikler elde edildi.



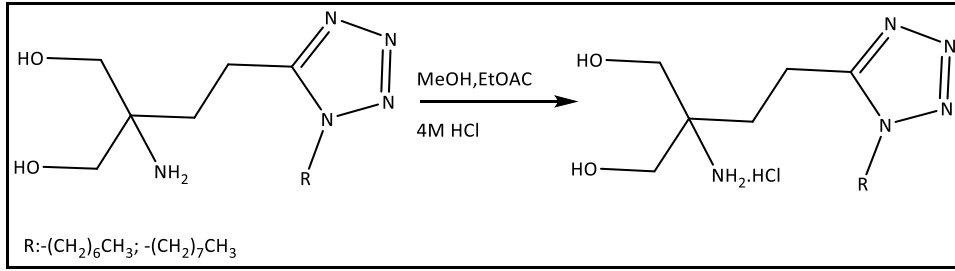
Şekil 3.8. Sekizinci Basamak

Dokuzuncu basamakta 2-asetamit-2-(2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiklerinin THF/su/MeOH çözeltileri üzerine katı LiOH.H₂O eklenerek geri soğutucu altında kaynatıldı ve 2-amino-2-(2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol bileşikleri elde edildi.



Şekil 3.9. Dokuzuncu Basamak

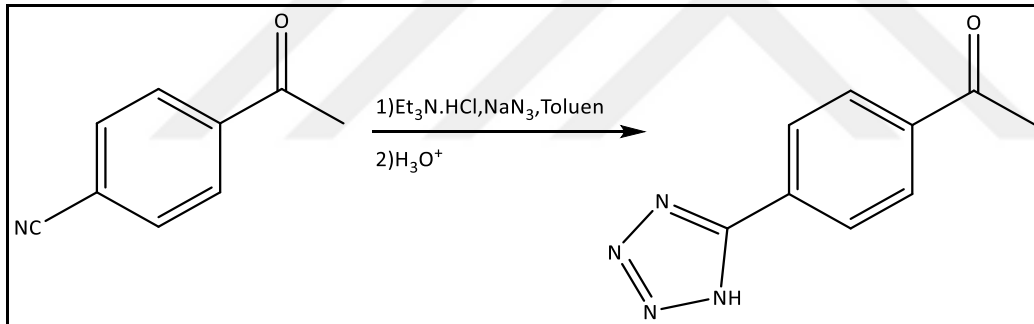
Onuncu (son) basamakta ise 2-amino-2-(2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol bileşiklerinin EtOAc/MeOH çözeltilerine, oda sıcaklığında, 4M HCl eklenerek bu bileşikler amonyum tuzlarına çevrildi. Daha sonra ortamdan su uzaklaştırıldı ve 2-amino-2-(2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşikleri MeOH-EtOAc çözücü çifti kullanılarak kristallendirildi.



Şekil 3.10. Onuncu Son Basamak

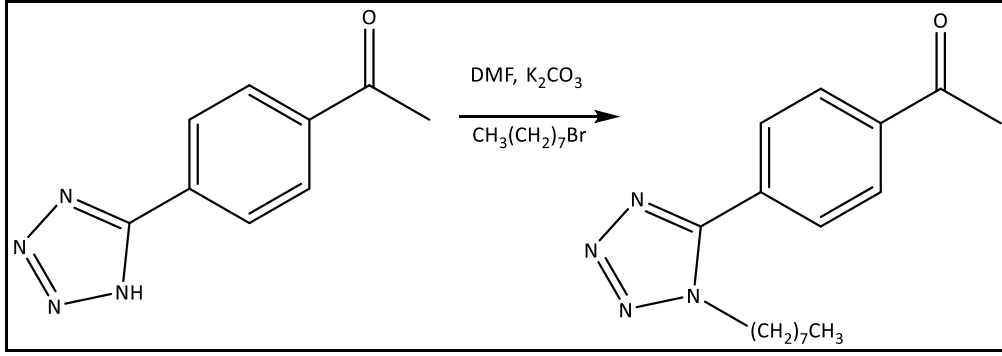
3.2. F2 Serisi

Bu çalışmanın ilk basamağında 1-(4-(1*H*-tetrazol-5-*il*)fenil)etan-1-on bileşiği sentezlendi. Bu amaçla 4-asetilbenzonitril, Et₃N.HCl varlığında NaN₃ ile toluen içerisinde uygun koşullarda etil 1-(4-(1*H*-tetrazol-5-*il*)fenil)etan-1-on dönüştürüldü.



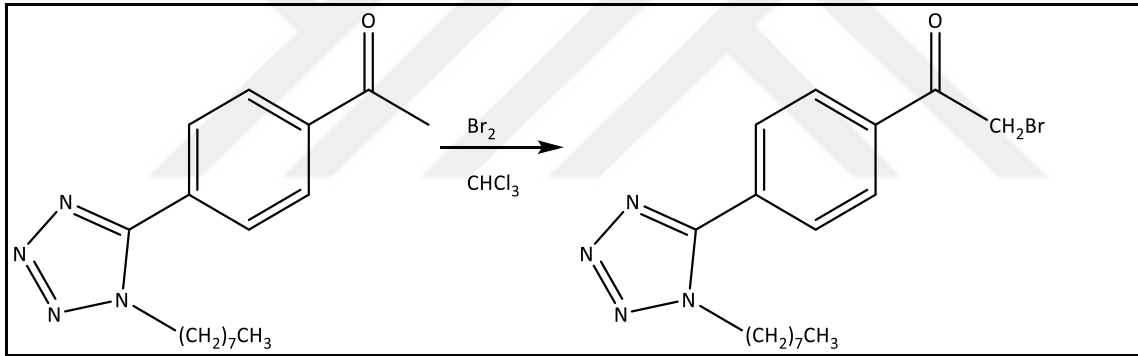
Şekil 3.11. Birinci Basamak

İkinci basamakta, elde edilen 1-(4-(1*H*-tetrazol-5-*il*)fenil)etan-1-on DMF içerisinde K₂CO₃ varlığında oktil bromürle etkileştirilmesiyle 1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-*il*)fenil)etan-1-on sentezlendi.



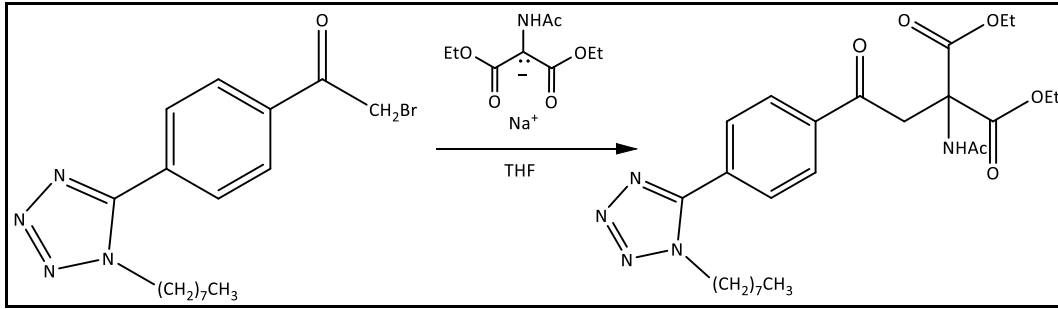
Şekil 3.12. İkinci Basamak

Üçüncü basamakta 1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on CHCl_3 'da çözüldü ve üzerine damla damla elementel brom eklendi. Oda sıcaklığında su ile özütleme yapılarak 2-bromo-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşiği sentezlendi.



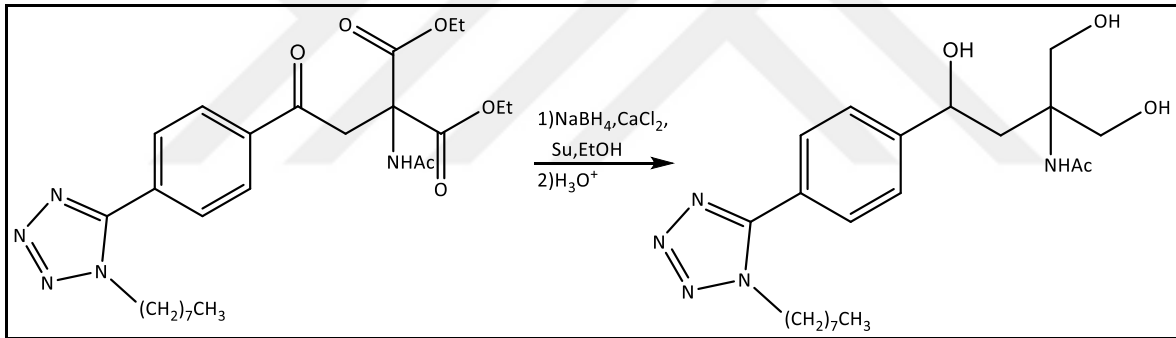
Şekil 3.13. Üçüncü Basamak

Dördüncü basamakta THF içerisindeki 2-bromo-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on üzerine THF içerisindeki DEAM'ın sodyum tuzu eklendi ve karışım oda sıcaklığında karıştırılarak dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat bileşiği elde edildi.



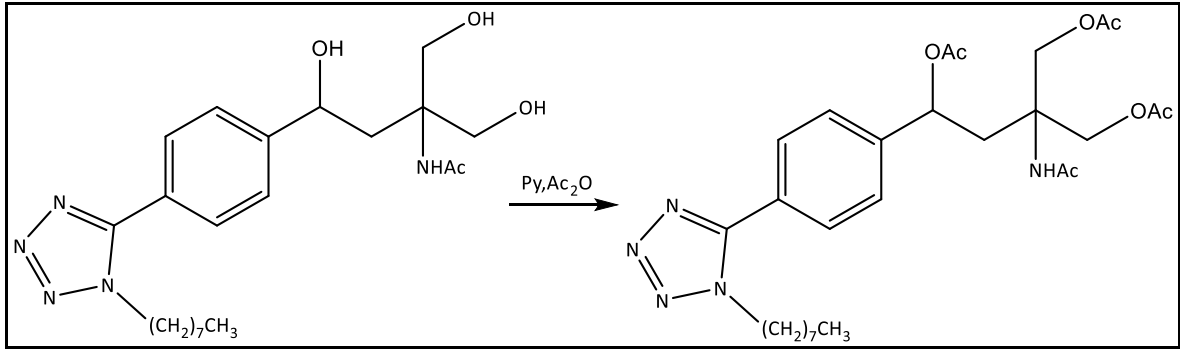
Şekil 3.14. Dördüncü Basamak

Beşinci basamakta dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat bileşiklerinin su/etil alkollü çözeltileri oda sıcaklığında CaCl_2 ve NaBH_4 ile tepkimeye sokularak N-(1,4-dihidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-2-il)asetamit bileşikleri elde edildi.



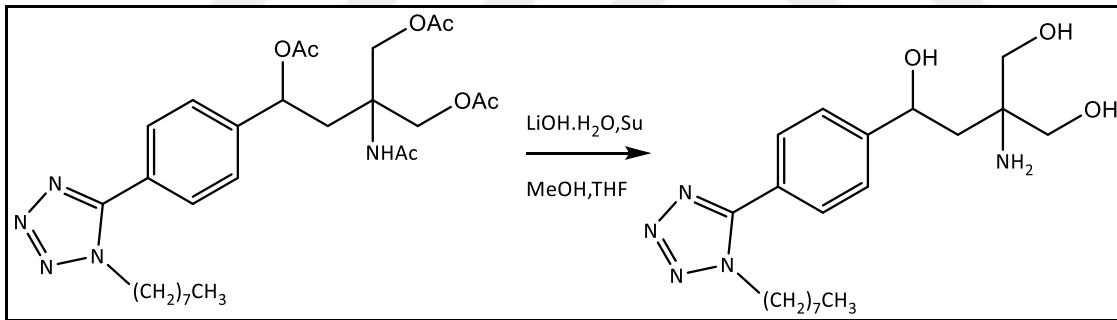
Şekil 3.15. Beşinci Basamak

Altıncı basamakta N-(1,4-dihidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-2-il)asetamit bileşiği piridin içerisinde oda sıcaklığında asetik anhidrit ile tepkimeye sokuldu ve 2-asetamido-2-(2-asetoksi-2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiği elde edildi.



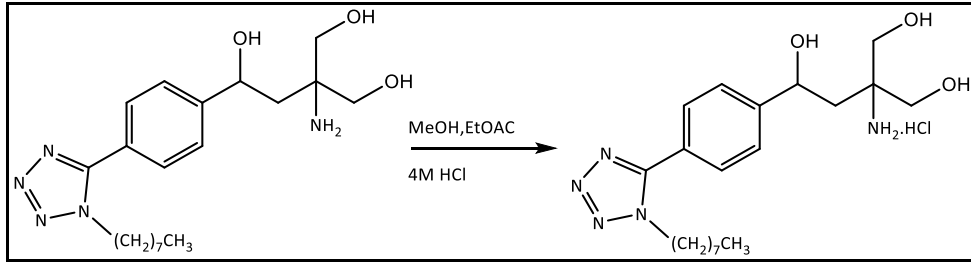
Şekil 3.16. Altıncı Basamak

Yedinci basamakta 2-asetamido-2-(2-asetoksi-2-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiği THF/su/MeOH çözeltileri üzerine katı LiOH.H₂O eklenerek geri soğutucu altında kaynatıldı ve 3-amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol bileşiği elde edildi.



Şekil 3.17. Yedinci Basamak

Sekizinci (son) basamakta ise 3-amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol bileşiği EtOAc/MeOH çözeltilerine, oda sıcaklığında, 4M HCl eklenerek bu bileşikler amonyum tuzlarına çevrildi. Daha sonra ortamdan su uzaklaştırıldı ve 3-amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür bileşikleri MeOH-EtOAc çözücü çifti kullanılarak kristallendirildi.



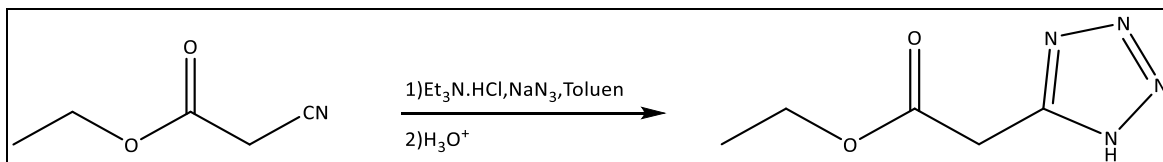
Şekil 3.18. Sekizinci Son Basamak

4. DENEYSEL KISIM

4.1. F1 Serisi

4.1.1. Etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetat Bileşiğinin Sentez Yöntemi

30 mL toluene eklenen trietilamonyum klorür (1,56 g, 11,27 mmol) karışımının üzerine parça parça katı sodyum azür (0,73 g, 11,27 mmol) eklendi. Ayrı bir kapta 10 mL tolueen içerisinde çözülmüş etil siyanoasetat (1 mL, 9,4 mmol) oda sıcaklığında tepkime karışımı üzerine damla damla eklendi. Tepkime karışımı geri soğutucu altında 16 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi ve ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi (İ.T.K.) ile takip edildi. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulmaya bırakılan karışıma su ile (3x25mL) özütleme işlemi uygulandı. Su fazı 3M HCl ile pH=2-3 olana kadar asitlendirildi, yarım saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Çöken katılar süzüldü ve etil asetattan kristallendirildi. Erime noktası 124-126°C [Lit. 124,4°C^[44]], verim %63. Erime noktası, kristal yapısı ve rengi literatürde verilenlerle uyumlu olduğundan başka bir işlem yapılmadan bir sonraki basamakta doğrudan kullanıldı.

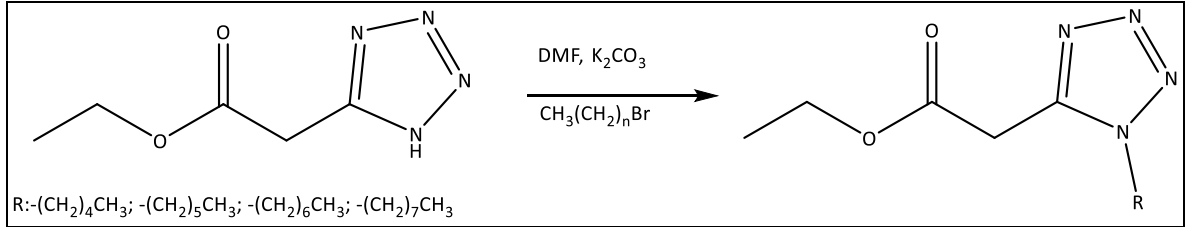


Şekil 4.1. Birinci Basamak

4.1.2. Etil 2-(1-Alkil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat Türevlerinin Genel Sentezi

DMF içerisindeki etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiği üzerine 1,2 eşdeğer mol oranında potasyum karbonat eklenerek oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Bu işlem sonunda doğrudan 1,2 eşdeğer mol uygun alkil halojenür tepkime karışımı üzerine damla damla eklendi ve tüm alkil grupları için 10 saat geri soğutucu altında ısıtılarak karıştırıldı. Tepkimenin ilerleyişi İ.T.K. ile kontrol edildi. Tepkimenin tamamlanmasından sonra oda sıcaklığına soğutulan karışıma buzlu su-etil asetat karışımı ile özütleme işlemi uygulandı (3x30 mL), organik faz (etil asetat fazı) Na₂SO₄ ile kurutuldu. Daha sonra, istenilen ürün (etil

2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat türevi) flash kromatografisi ile (60F₂₅₄ Silika jel, 70-230 Mesh) heksan-etil asetat (4:1) çözücü çifti kullanılarak karışımdan alındı [44].



Şekil 4.2. İkinci Basamak

4.1.2.1. Etil 2-(1-pentil-1*H*-tetrazol-5-il) bileşiğinin sentezi

Etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetat (1,00 g, 6,41 mmol), K_2CO_3 (1,06 g, 7,69 mmol) ve 1-bromopentan (1,16 g, 7,69 mmol) alındı ve genel sentez yönteminde açıklananlara uyularak sentezlendi.

Verim %60, açık sarı sıvı.

4.1.2.2. Etil 2-(1-heksil-1*H*-tetrazol-5-il) bileşiğinin sentezi

Etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetat (1,00 g, 6,41 mmol), K_2CO_3 (1,06 g, 7,69 mmol) ve 1-bromoheksan (1,21 g, 7,69mmol) alındı ve genel sentez yönteminde açıklananlara uyularak sentezlendi.

Verim %58, açık sarı sıvı.

4.1.2.3. Etil 2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il) bileşiğinin sentezi

Etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetat (1,00 g, 6,41 mmol), K_2CO_3 (1,06 g, 7,69 mmol) ve 1-bromoheptan (1,38 g, 7,69mmol) ve genel sentez yönteminde açıklananlara uyularak sentezlendi.

Verim %55, açık sarı sıvı.

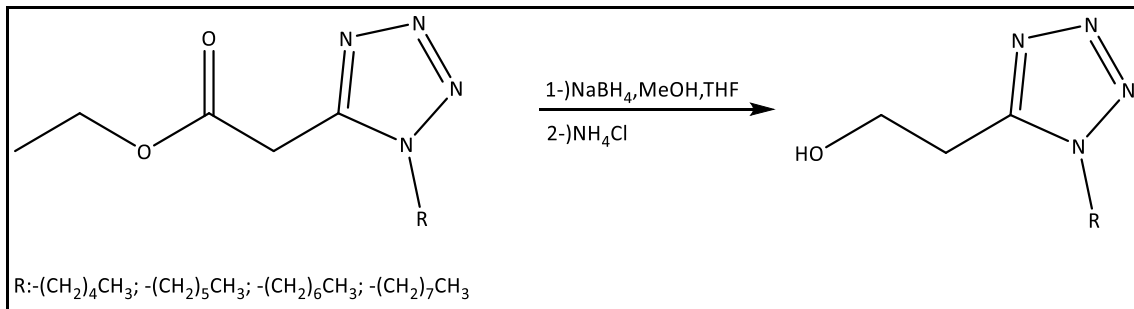
4.1.2.4. Etil 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il) bileşiğinin sentezi

Etil 2-(1H-tetrazol-5-il)asetat (1,00 g, 6,41 mmol), K_2CO_3 (1,06 g, 7,69 mmol) ve 1-bromooktan (1,49 g, 7,69mmol) alındı ve sentez yönteminde açıklananlara uyularak sentezlendi.

Verim %60, açık sarı sıvı.

4.1.3. 2-(1-Alkil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol Türevlerinin Genel Sentezi

30 mL THF içerisinde çözülmüş etil 2-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)asetat (5 mmol) üzerine toz haline getirilmiş sodyum borhidrür (1,14 g; 6 eşdeğer mol) eklendi ve 15 dakika geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda oda sıcaklığına soğutulan tepkime karışımına 8mL MeOH eklenerek 1 saat daha geri soğutucu altında kaynatıldı. Süre bitiminde oda sıcaklığına soğutulmaya bırakılan tepkime karışımına 10mL doymuş NH_4Cl çözeltisi eklendi ve 1,5 saat karıştırıldı. Organik faz, karışımdan ayırma hunisi kullanılarak alındı; geriye kalan su fazına, etil asetat (3x25mL) ile tekrar özütleme işlemi uygulandı ve tüm organik fazlar birleştirildi. Organik faz Na_2SO_4 ile kurutuldu, çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Kalan yoğun renksiz sıvıya kloroform-etil asetat (3:1) çözücü çifti kullanılarak flash kromatografi (60F₂₅₄ Silika jel, 70-230 Mesh) uygulandı. Elde edilen renksiz sıvı ürün (spektroskopik analizleri ile doğrulandıktan sonra) bir sonraki basamakta kullanıldı.[45]



Şekil 4.3. Üçüncü Basamak

4.1.3.1. 2-(1-Pentil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin sentezi

Etil 2-(1-pentil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat (1,00 g, 4,42 mmol), sodyum borhidrür (1,00 g, 26,52 mmol) ve MeOH (8,80 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %90. Renksiz sıvı.

4.1.3.2. 2-(1-Heksil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin sentezi

Etil 2-(1-heksil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat (1,00 g, 4,17 mmol), sodyum borhidrür (0,95 g, 25,00 mmol) ve MeOH (8,30 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %92. Renksiz sıvı.

4.1.3.3. 2-(1-Heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin sentezi

Etil 2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat (1,00 g, 3,94 mmol), sodyum borhidrür (0,89 g, 23,62 mmol) ve MeOH (7,80 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %94. Renksiz sıvı.

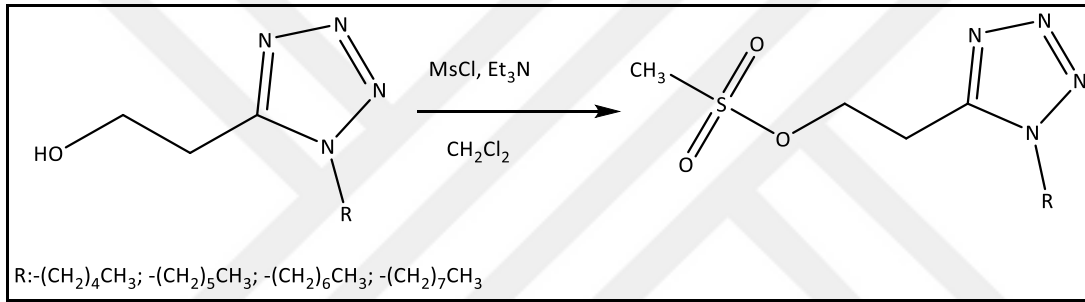
4.1.3.4. 2-(1-Oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin sentezi

Etil 2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat (1,00 g, 3,73 mmol), sodyum borhidrür (0,85 g, 22,39 mmol) ve MeOH (7,50 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %90. Renksiz sıvı.

4.1.4. 2-(1-Alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat Türevlerinin Genel Sentezi

0 °C'a soğutulmuş diklorometanda çözölen 2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol üzerine damla damla metansülfonil klorür (1,5 eşdeğer mol) eklendi. Oluşan homojen karışım üzerine damla damla trietilamin (1,5 eşdeğer mol) ilave edildi ve oda sıcaklığına alınıp 10 saat karıştırıldı. Süre sonunda önce su, sonra doygun tuzlu su ile özötleme yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözöcüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürünün oluşumu ve saflığı İTK ile kontrol edildi ve daha ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki tepkimede kullanıldı[46].



Şekil 4.4. Dördüncü Basamak

4.1.4.1. 2-(1-Pentil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşiğinin sentezi

2-(1-Pentil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol (1,00 g, 5,43 mmol), MsCl (0,93 g, 8,15 mmol) ve Et₃N (0,83 g, 8,15 mmol) alındı ve sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak sarı sıvı.

4.1.4.2. 2-(1-Heksil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşiğinin sentezi

2-(1-Heksil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol (1,00 g, 5,05 mmol), MsCl (0,87 g, 7,58 mmol) ve Et₃N (0,78 g, 7,58 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak sarı sıvı.

4.1.4.3. 2-(1-Heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşiğinin sentezi

2-(1-Heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol (1,00 g, 4,72 mmol), MsCl (0,81 g, 7,08 mmol) ve Et₃N (0,72 g, 7,08 mmol) alındı ve sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak sarı sıvı.

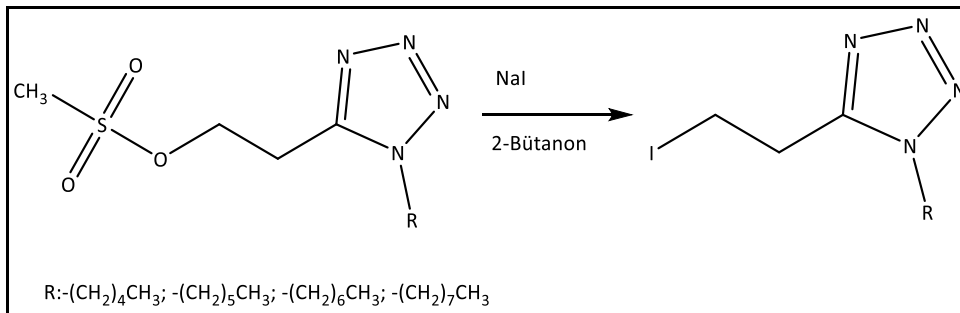
4.1.4.4. 2-(1-Oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat bileşiğinin sentezi

2-(1-Oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol (1,00 g, 4,43 mmol), MsCl (0,76 g, 6,64 mmol) ve Et₃N (0,67 g, 6,64 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak sarı sıvı.

4.1.5. 5-(2-İyodoetil)-1-alkil-1*H*-tetrazol Türevlerinin Genel Sentezi

2-(1-Alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat (1 eşdeğer mol) uygun miktardaki 2-bütanonda çözülerek üzerine katı NaI (1 eşdeğer mol) eklendi, geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Süre sonunda oda sıcaklığına soğutulmaya bırakılan tepkime karışımı etil asetat ile seyreltildi. Organik faz sırasıyla %10'luk Na₂S₂O₃, su, doymuş tuzlu su ile özütlendi, Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürün, kalan yoğun sarı renkli sıvıdan flash kromatografisi (60F₂₅₄ Silika jel, 70-230 Mesh) ile heksan-etil asetat (4:1) çözücü çifti kullanılarak alındı[46,47].



Şekil 4.5. Beşinci Basamak

4.1.5.1. 5-(2-İyodoetil)-1-pentil-1*H*-tetrazol bileşiğinin sentezi

2-(1-Pentil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat (1,00 g, 3,82 mmol), NaI (0,57 g, 3,82 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %72. Berrak sarı sıvı.

4.1.5.2 5-(2-İyodoetil)-1-heksil-1*H*-tetrazol bileşiğinin sentezi

2-(1-Heksil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat (1,00 g, 3,62 mmol), NaI (0,53 g, 3,62 mmol) alındı ve verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %82. Berrak sarı sıvı.

4.1.5.3. 5-(2-İyodoetil)-1-heptil-1*H*-tetrazol bileşiğinin sentezi

2-(1-Heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat (1,00 g, 3,45 mmol), NaI (0,52 g, 3,45 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %80. Berrak sarı sıvı.

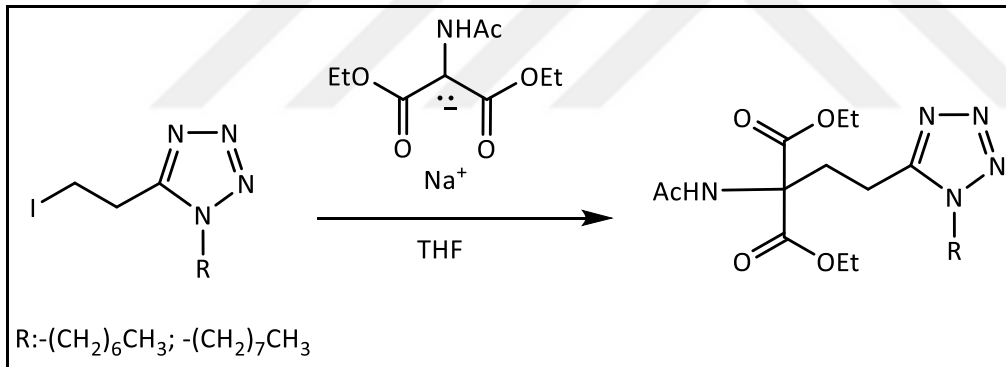
4.1.5.4. 5-(2-İyodoetil)-1-oktil-1*H*-tetrazol bileşiğinin sentezi

2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil metansülfonat (1,00 g, 3,19 mmol), NaI (0,48 g, 3,19 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %85. Berrak sarı sıvı.

4.1.6. Dietil 2-asetamido-2-(2-(5-alkil-1*H*-tetrazol-1-il)etil)malonat Türevlerinin Genel Sentezi

THF içerisindeki NaH (3 eşdeğer mol) süspansiyonuna 0°C'da katı dietil asetamidomalonat (DEAM, 3 eşdeğer mol) eklendi. Oda sıcaklığına ısıtılan NaH-DEAM karışımı 1 saat boyunca karıştırıldı. Uygun 5-(2-iyodoetil)-1-alkil-1*H*-tetrazol (1 eşdeğer mol) 0°C'da doğrudan tepkime karışımı üzerine eklendi. Oda sıcaklığında 1 saat daha karıştırıldıktan sonra 12 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimenin tamamlandığı İ.T.K. ile belirlendikten sonra karışım oda sıcaklığına soğutulmaya bırakıldı ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Geriye kalan sarı bulamaça su-etil asetat (3x25 mL) ile özütleme işlemi uygulandı. Karışımdan alınan organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Organik fazda kalan bileşikler kolon kromatografisi (60F₂₅₄ Silika jel, 70-230 Mesh) ile heksan-etil asetat (1:1) çözücü çifti kullanılarak ayrıldı[46].



Şekil 4.6. Altıncı Basamak

4.1.6.1. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin sentezi

5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1*H*-tetrazol (3,1 g, 9,63 mmol), NaH (1,16 g, 48,14 mmol), DEAM (6,28 g, 28,89 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %13. Berrak viskoz sarı sıvı.

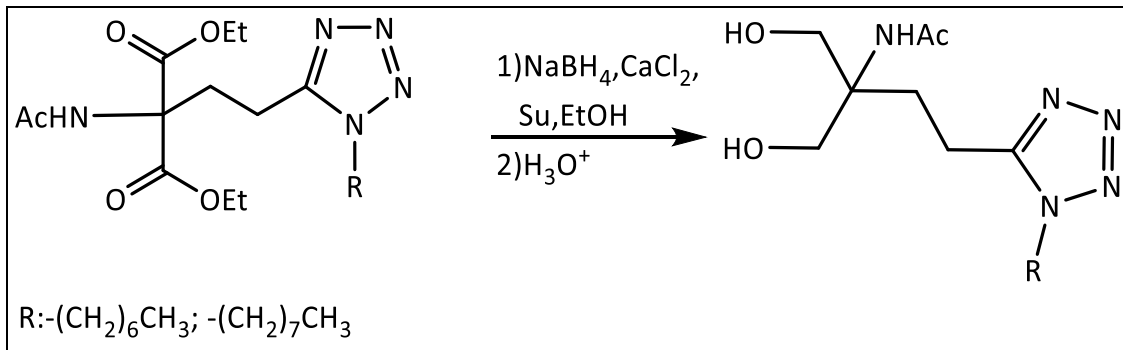
4.1.6.2. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin sentezi

5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol (2,5 g, 7,44 mmol), NaH (0,89 g, 37,20 mmol), DEAM (4,85 g, 22,32 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim %16. Berrak viskoz sarı sıvı.

4.1.7. N-(1-Hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit Türevlerinin Genel Sentezi

Etil alkolde (5 mL) çözülen uygun dietil 2-asetamido-2-(2-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat (1 eşdeğer mol) üzerine NaBH₄ (4 eşdeğer mol) eklendi, oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Bu süspansiyon üzerine su (0,5 mL) ve susuz CaCl₂ (2 eşdeğer mol) eklendi ve karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda karışım, pH'sı 2-3 olana kadar 1M HCl ile asitlendirildi. Daha sonra etil asetat ile özütleme yapıldı (3x25 mL), organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürünün oluşumu ve saflığı etil asetat-metanol (3:1) çözücü çiftiyle İTK ile kontrol edildi ve daha ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki tepkimede kullanıldı[46].



Şekil 4.7. Yedinci Basamak

4.1.7.1. *N*-(1-Hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit bileşiğinin sentezi

Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat (0,53 g, 1,29 mmol), NaBH₄ (0,19 g, 5,16 mmol), CaCl₂ (0,29 g, 2,58 mmol), EtOH (6,45 mL), su (0,65 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak viskoz sarı sıvı.

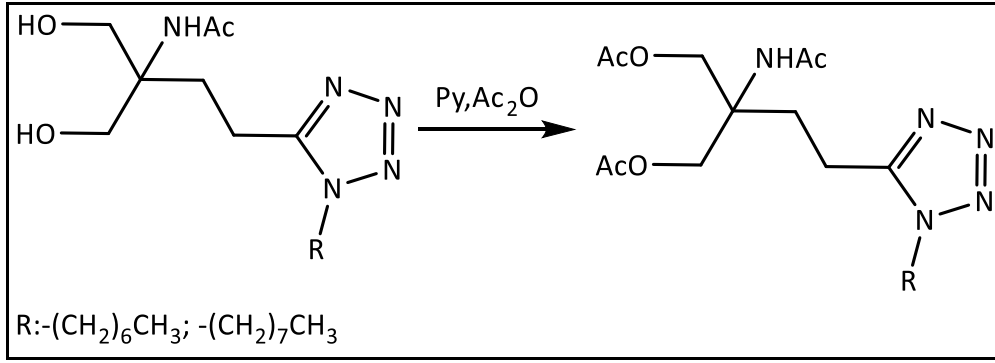
4.1.7.2. *N*-(1-Hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit bileşiğinin sentezi

Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat (0,40 g, 0,94 mmol), NaBH₄ (0,14 g, 3,76 mmol), CaCl₂ (0,21 g, 1,88 mmol), EtOH (4,70 mL), su (0,47 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak viskoz sarı sıvı.

4.1.8. 2-Asetamit-2-(2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat Türevlerinin Genel Sentezi

5 mL piridinde çözülmüş olan uygun *N*-(1-hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit (1 eşdeğer mol) üzerine asetik anhidrit (6 eşdeğer mol) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Süre sonunda pH:2-3 olacak şekilde karışım 0.5M HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilen çözeltiye önce su, sonra doymuş tuzlu su ile özütleme yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürünün oluşumu ve saflığı etil asetat-metanol (3:1) çiftiyle İTK ile kontrol edildi ve daha ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki tepkimede kullanıldı[46].



Şekil 4.8. Sekizinci Basamak

4.1.8.1. 2-Asetamit-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiğinin sentezi

N-(1-hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit (0,53 g, 1,62 mmol), Ac₂O (1,00 g, 9,72 mmol), piridin (8,10 mL) alındı genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak viskoz sarı sıvı.

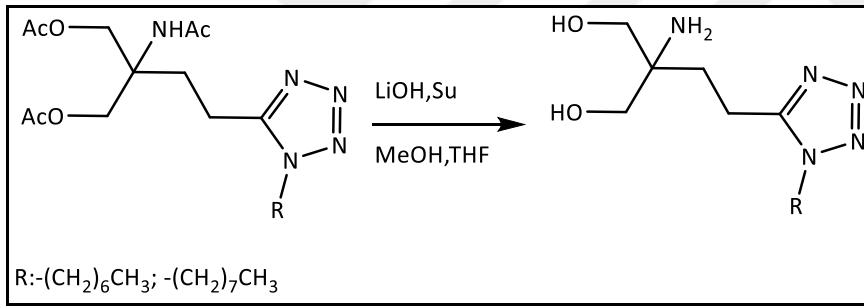
4.1.8.2. 2-Asetamit-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiğinin sentezi

N-(1-hidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)bütan-2-il)asetamit (0,40 g, 1,17 mmol), Ac₂O (0,72 g, 7,04 mmol), piridin (6,00 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak viskoz sarı sıvı.

4.1.9. 2-Amino-2-(2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol Türevlerinin Genel Sentezi

Her bir çözücünden 5 mL olacak şekilde MeOH, THF ve su çözücü karışımında uygun 2-asetamido-2-(2-(1-alkil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat (0,5 mmol) çözüldü. LiOH.H₂O (0,11g, 2,5 mmol) katı olarak doğrudan karışıma eklendi ve 5 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda karışım suyla seyreltildi ve EtOAc ile (3x25 mL) özütleme yapıldı. Etil asetat fazına önce su, sonra doymuş tuzlu su çözeltisi ile tekrar özütleme işlemi uygulandı, etil asetat fazı Na₂SO₄ ile kurutuldu ve çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürünün oluşumu ve saflığı etil asetat-metanol (3:1) çiftiyle İTK ile kontrol edildi ve daha ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki tepkimede kullanıldı[46].



Şekil 4.9. Dokuzuncu Basamak

4.1.9.1. 2-Amino-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol bileşiğinin sentezi

2-Asetamido-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat (0,21 g, 0,5 mmol), LiOH.H₂O (0,11 g, 2,5 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak viskoz sarı sıvı.

4.1.9.2. 2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol bileşiğinin sentezi

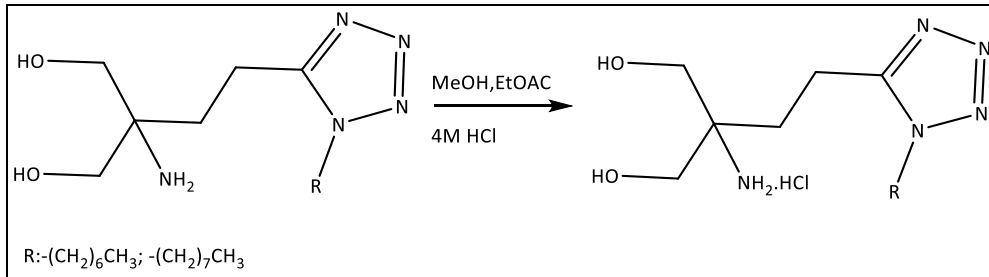
2-Asetamido-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diil diasetat (0,22 g, 0,5 mmol), LiOH.H₂O (0,11 g, 2,5 mmol) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Berrak viskoz sarı sıvı.

4.1.10. 2-Amino-2-(2-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür

Türevlerinin Genel Sentezi

Uygun 2-amino-2-(2-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol (0,5 mmol) bileşiği MeOH (5 mL) ve EtOAc (5 mL) çözücü karışımı içerisinde çözüldü ve üzerine 4M HCl (5 mL) eklenerek asitlendirildi. Asitlendirme işleminin ardından sıcaklık 50°C'ü geçmeyecek şekilde ve düşük basınç altında çözücüler uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı viskoz sıvıya EtOAc eklendi ve 2-amino-2-(2-(1-alkil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiği kristallendirildi[46].



Şekil 4.10. Onuncu Basamak

4.1.10.1. 2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin sentezi

2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol (0,14 g, 0,5 mmol), 4M HCl (5 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi. Beyaz amorf yapılı katı.

E.N: 80-82°C, Verim: %15

4.1.10.2. 2-amino-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin sentezi

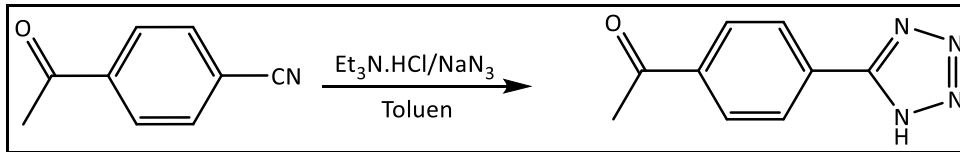
2-Amino-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol (0,15 g, 0,5 mmol), 4M HCl (5 mL) alındı ve genel sentez yöntemine göre sentezlendi. Beyaz amorf yapılı katı.

E.N: 83-85°C, Verim: %30

4.2. F2 Serisi

4.2.1. 1-(4-(1*H*-Tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşiğinin sentezi

4-asetilbenzonitril (1 g, 6,84 mmol), toluen içerisinde sodyum azür (0,53 g, 8,20 mmol) ve trietilamonyum klorür (1,13 g, 8,20 mmol) 16 saat boyunca 100°C'da geri soğutucu altında ısıtıldı. Oda sıcaklığına soğutulan karışım su ile özütleme yapıldı (3x10mL). Su fazı 3M HCl ile pH=1-2 olacak şekilde asitlendirildi. Çöken beyaz katı süzüldü ve heksan-etil asetat çözücü çiftinden kristallendirildi [48] Beyaz iğne kristal. Verim:%92, E.N.:190-192°C

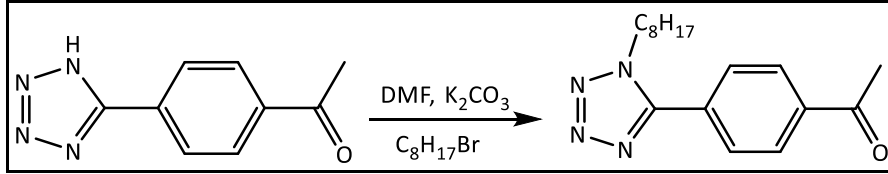


Şekil 4.11. Birinci Basamak

4.2.2. 1-(4-(1-Oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşiğin sentez yöntemi

DMF içerisinde 1-(4-(1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşiği (1,00 g, 5,32 mmol) ve potasyum karbonat (0,88 g, 6,38 mmol) eklenerek oda sıcaklığında 1 saat boyunca karıştırıldı. Bu işlem sonunda oktil bromür (1,23 g, 4,00 mmol) damla damla eklendi ve 110 °C'da 10 saat geri soğutucu altında ısıtıldı. Tepkime sonunda oda sıcaklığına soğutulan

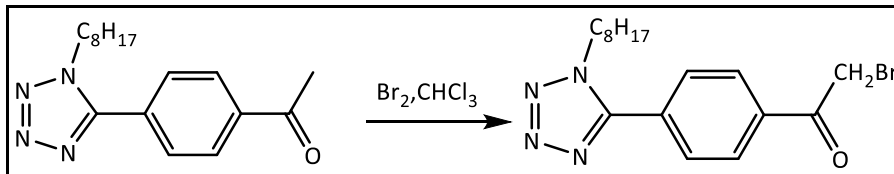
tepkime karışımına buzlu su-etil asetat karışımı ile özütleme işlemi uygulandı; organik faz (etil asetat fazı) Na_2SO_4 ile kurutuldu ve flash kromatografisi (60F₂₅₄ Silika jel, 70-230 Mesh) ile heksan-etil asetat (6:1) çözücü çifti kullanılarak bileşikler birbirinden ayrıldı [49]. Verim %81, E.N: 58-60°C



Şekil 4.12. İkinci Basamak

4.2.3. 2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşiğinin sentez yöntemi

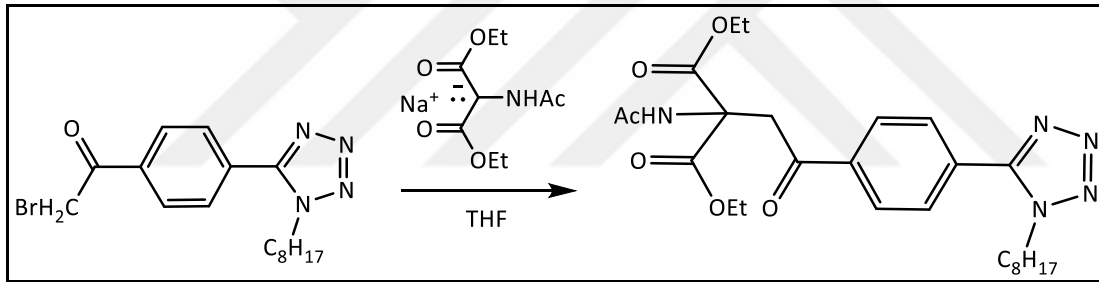
Tuz-buz banyosunda 30 mL CHCl_3 'da çözülen 1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on bileşiği (1,00 g, 2,65 mmol) üzerine 10 mL CHCl_3 'da çözülmüş elementel Br_2 (0,42 g, 2,65 mmol) damla damla eklendi. Ekleme işlemi bittikten sonra tepkime balonu tuz-buz banyosundan alındı ve oda sıcaklığında karıştırılmaya bırakıldı. Açık turuncu renkli çözelti 2 saatin sonunda şeffaflaştı. Heksan-etil asetat (5:1) çifti ile İTK'da tepkime kontrol edildi. Tepkime çözeltisi sırasıyla su (20 mL), doymuş NaHCO_3 çözeltisi (20 mL), %10'luk $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ çözeltisi (25 mL) ve doymuş tuzlu su (25 mL) ile özütleme yapıldı. Organik faz (CHCl_3) Na_2SO_4 ile kurutuldu ve flash kromatografisi (60F₂₅₄ Silika jel, 70-230 Mesh) ile heksan-etil asetat (5:1) çözücü çifti kullanılarak bileşikler birbirinden ayrıldı [51]. Verim %36, Sarı viskoz sıvı.



Şekil 4.13. Üçüncü Basamak

4.2.4. Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat bileşiğinin sentez yöntemi

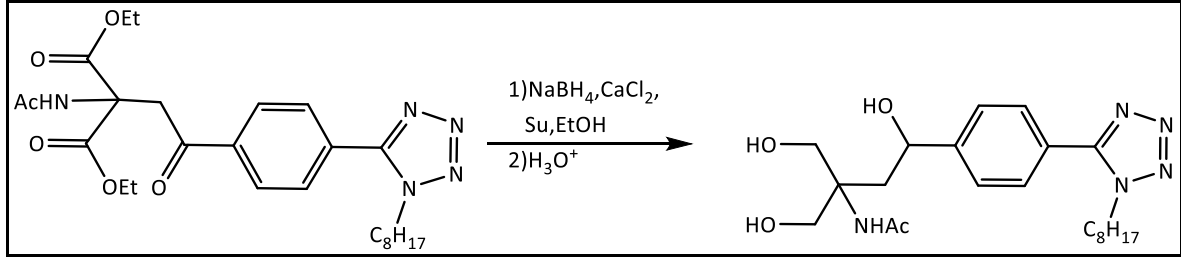
THF'deki NaH (0,16 g, 6,60 mmol) süspansiyonuna 0°C'da katı dietil asetamidomalonat (DEAM, 0,86 g, 3,96 mmol) eklendi. Oda sıcaklığına ısıtılan NaH-DEAM çözeltisi 1 saat boyunca karıştırıldı. 2-bromo-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on (0,50 g, 1,32 mmol) 0°C'da doğrudan THF çözeltisine eklendi. Oda sıcaklığında 1 saat daha karıştırıldı. Tepkime İ.T.K. ile kontrol edildikten sonra tepkime çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Geriye kalan sarı bulamaç su-etil asetat (3x25 mL) ile özütleme yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutuldu, çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı, bileşikler kolon kromatografisi (60F₂₅₄ Silika jel, 70-230 Mesh) ile kloroform-etil asetat (3:1) çözücü çifti kullanılarak ayrıldı [47].



Şekil 4.14. Dördüncü Basamak

4.2.5. *N*-(1,4-dihidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)bütan-2-il)asetamit bileşiğinin sentez yöntemi

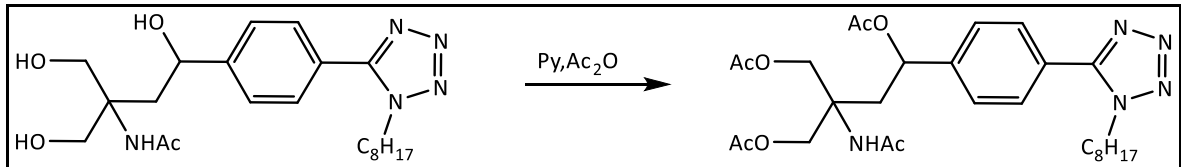
Etil alkolde (5 mL) çözülen dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat (0,30 g, 0,58 mmol) üzerine NaBH₄ (0,13 g, 3,49 mmol) eklendi, oda sıcaklığında 5 dakika karıştırıldı. Bu süspansiyon üzerine su (0,5 mL) ve susuz CaCl₂ (0,19 g, 1,74 mmol) eklendi ve oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Bu süre sonunda 1M HCl ile pH:2-3 olana kadar asitlendirildi. Etil asetat ile özütleme yapıldı (3x25 mL), Na₂SO₄ ile kurutuldu ve organik çözücü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürünün oluşumu ve saflığı EtOAc - MeOH (3:1) çözücü çiftiyle İTK ile kontrol edildi ve daha ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki tepkimede kullanıldı [46]. Sarı viskoz sıvı.



Şekil 4.15. Beşinci Basamak

4.2.6. 2-Asetamido-2-(2-asetoksi-2-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etil)propan-1,3-diil diasetat bileşiğinin sentez yöntemi

Piridinde (5 mL) çözülmüş olan N-(1,4-dihidroksi-2-(hidroksimetil)-4-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)bütan-2-il)asetamit (0,25 g, 0,58 mmol) üzerine asetik anhidrit (0,53 g, 5,22 mmol) damla damla eklendi. Karışım oda sıcaklığında 16 saat karıştırıldı. Süre sonunda pH:2-3 olacak şekilde karışım 0,5M HCl ile asitlendirildi. Asitlendirilen çözeltiye önce su, sonra doymuş tuzlu su ile özütleme yapıldı. Organik faz Na₂SO₄ ile kurutularak çözücüsü düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürünün oluşumu ve saflığı EtOAc-MeOH (3:1) çiftiyle İTK ile kontrol edildi ve daha ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki tepkimede kullanıldı [46]. Sarı viskoz sıvı.

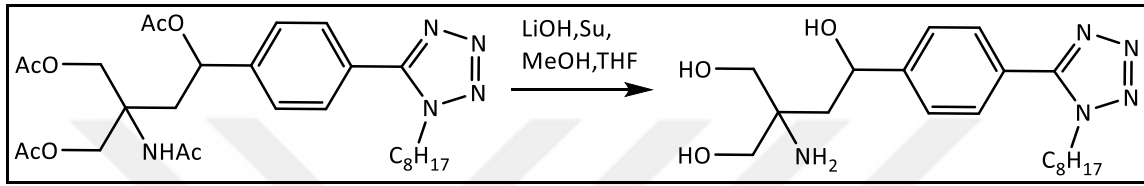


Şekil 4.16. Altıncı Basamak

4.2.7. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol bileşiğinin sentez yöntemi

Her bir çözücünden 5 mL olacak şekilde MeOH, THF ve su çözücü karışımında 2-asetamido-2-(2-asetoksi-2-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etil)propan-1,3-diil diasetat (0,5 mmol)

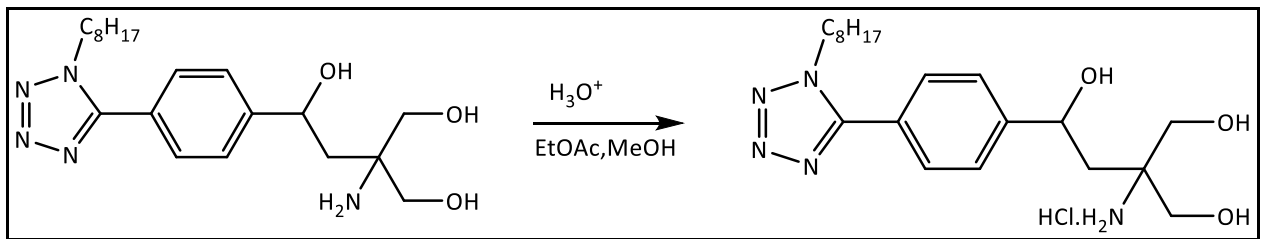
çözüldü. Katı LiOH.H₂O (0,16 g, 3,75 mmol) doğrudan karışıma eklendi ve 5 saat boyunca geri soğutucu altında kaynatıldı. Bu süre sonunda karışım suyla seyreltili ve EtOAc ile (3x25 mL) özütlemeye yapıldı. Etil asetat önce su sonra doygun tuzlu su çözeltisi ile tekrar özütlemeye yapıldı, Na₂SO₄ kurutuldu ve organik faz düşük basınç altında uzaklaştırıldı. Ürünün oluşumu ve saflığı etil asetat-metanol (3:1) çiftiyle İTK ile kontrol edildi ve daha ileri bir saflaştırma işlemi yapılmadan bir sonraki tepkimede kullanıldı [46]. Sarı viskoz sıvı.



Şekil 4.17. Yedinci Basamak

4.2.8. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür bileşiğinin sentez yöntemi:

3-amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol (0,23 g, 0,58 mmol) bileşiği MeOH (5 mL), EtOAc (5 mL) çözücü karışımında çözülerek üzerine 4M HCl (5 mL) eklenerek asitlendirildi. Düşük basınç altında 50°C'ü geçmeyecek şekilde çözücüler uzaklaştırıldı. Elde edilen sarı viskoz sıvıya EtOAc eklendi ve 3-amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür bileşiği kristallendirildi [46]. Beyaz amorf yapılı katı. Verim:%17, E.N:>231°C



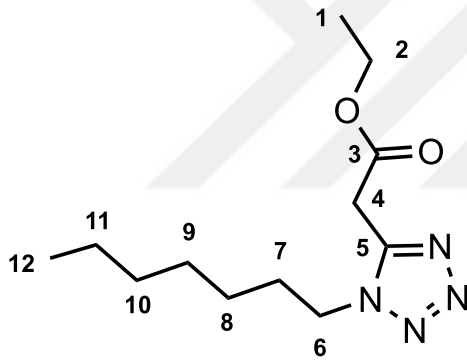
Şekil 4.18. Sekizinci Basamak

5. SONUÇLAR

İlk basamakta sentezlenen etil 2-(1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin erime noktasının literatürdeki değerler ile uyum içerisinde olduğu gözlemlendiğinden başka bir analiz yapılmadan diğer basamaklara geçilmiştir. Daha önce sentezlenmiş olan etil 2-(1-pentil-1*H*-tetrazol-5-il) ve etil 2-(1-heksil-1*H*-tetrazol-5-il) bileşiklerine ait spektrumlar “**EKLER**” kısmı içerisinde verilirken, ilk defa bizim tarafımızdan sentezlenen bileşiklerin spektrumları metin içerisinde verilmiştir.

5.1. F1 Serisi

5.1.1. Etil 2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



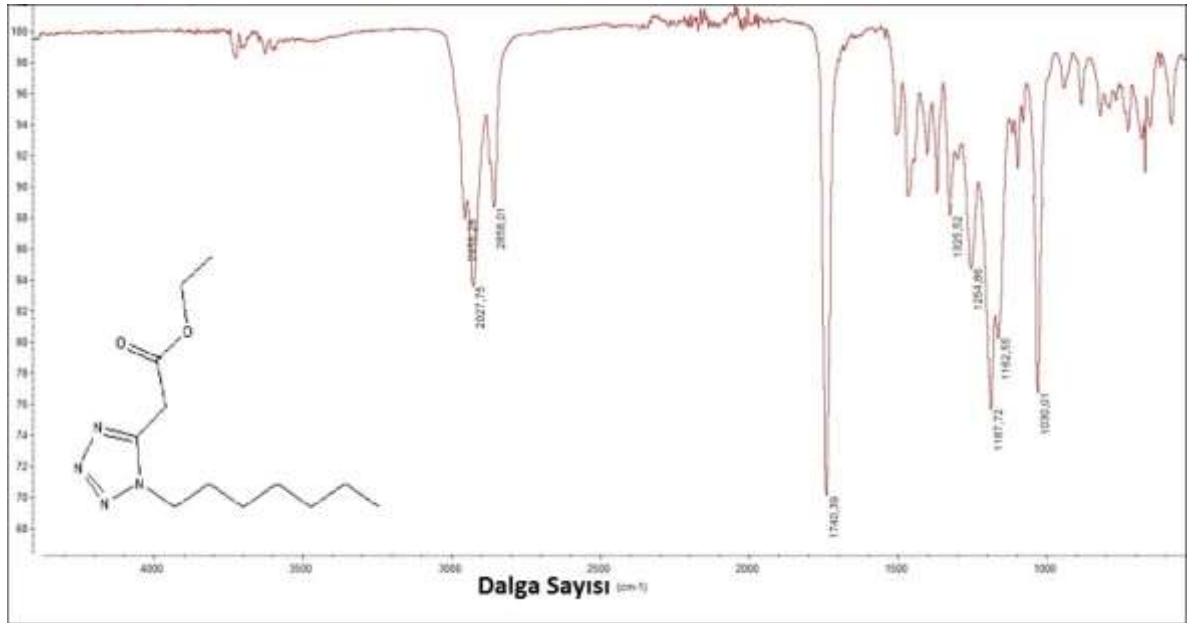
Şekil 5.1. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2956 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı ve 1740 cm^{-1} ester C=O gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.2.).

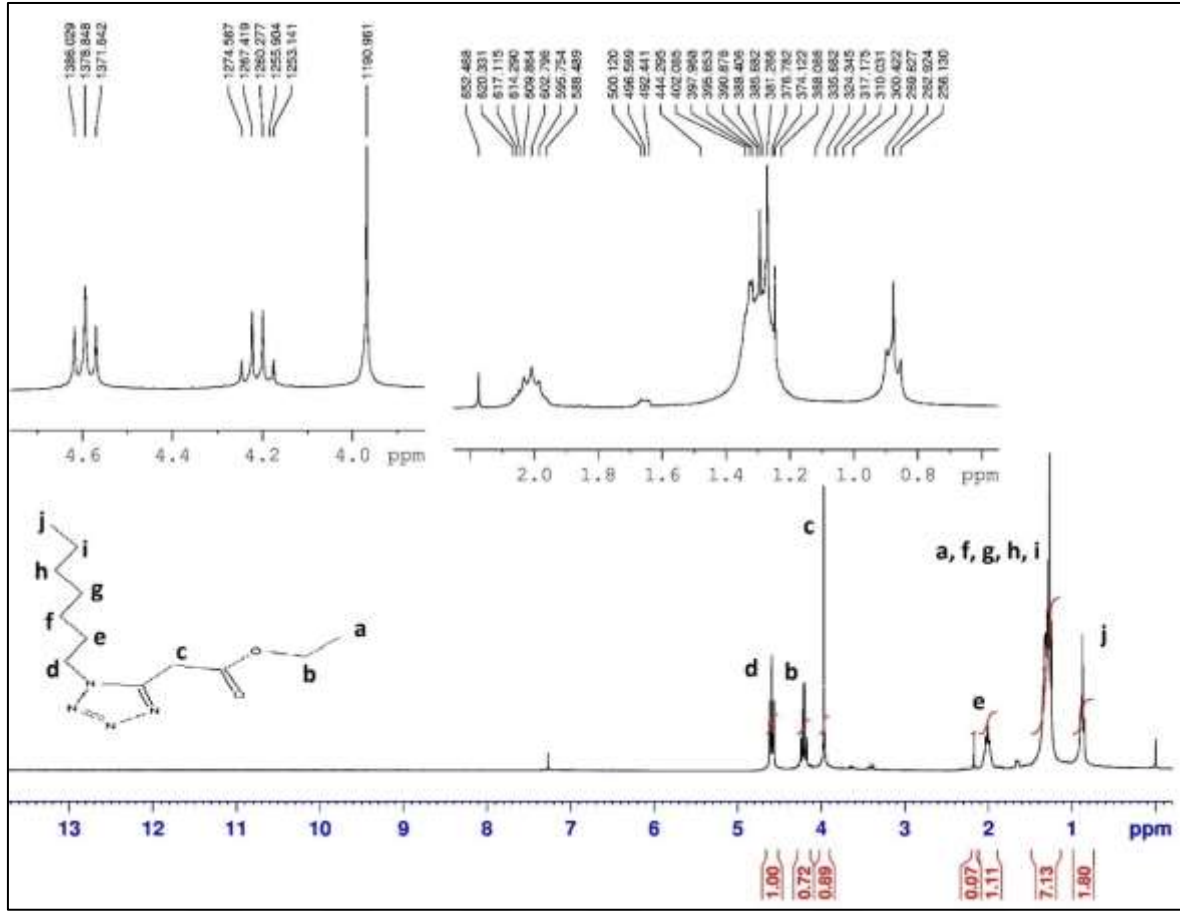
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) 4,59 ppm'de C(6) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,23 ppm'de C(2) protonuna ait dörtlü, 2H (CH_2); 3,97 ppm'de C(4) protonuna ait birli, 2H (CH_2); 2,10-1,90 ppm aralığında C(7) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,40-1,20 ppm aralığında C(8), C(9), C(10), C(11) ve C(1) protonlarına ait çoklu, 11H (CH_2), (CH_3); 1,00-0,80 ppm aralığında C(12) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.3.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 168,2; 159,9; -CH₂ karbonları 61,4; 53,1; 31,8; 29,1; 28,4; 28,0; 26,1; 22,4; negatif genlikte (δ , ppm) -CH₃ karbonları 14,0; 13,9 (Şekil 5.4).

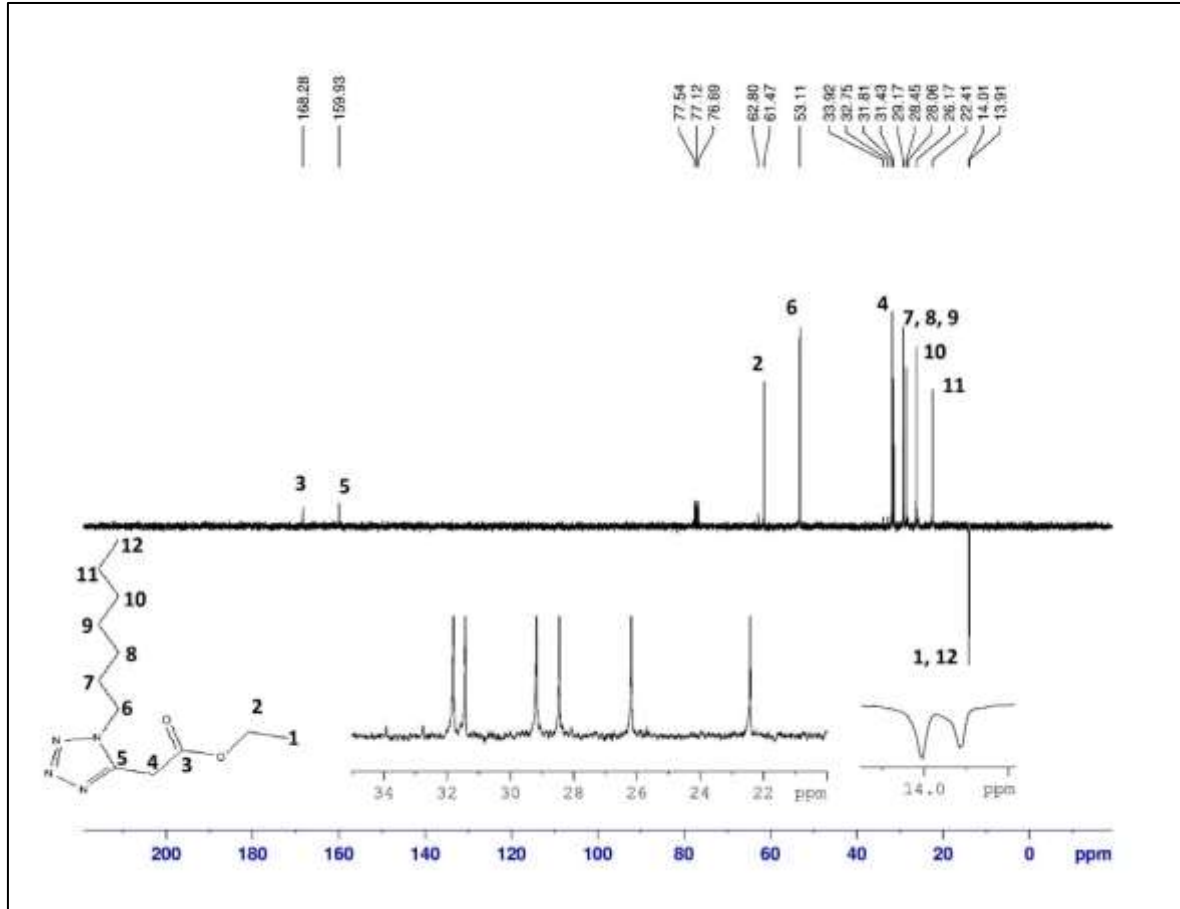
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 255,1766 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 255,1821) (Şekil 5.5.).



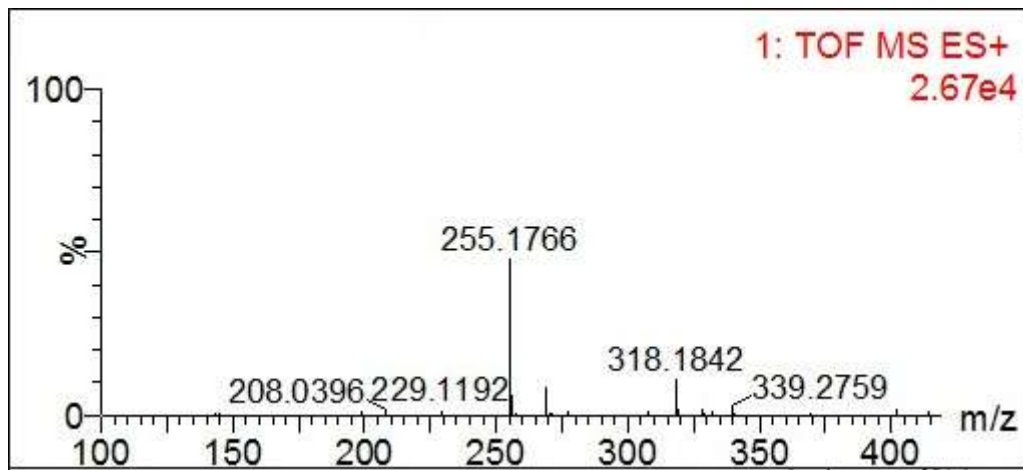
Şekil 5.2. Etil 2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.3. Etil 2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

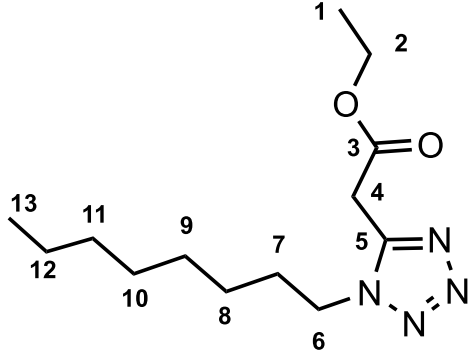


Şekil 5.4. Etil 2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.5. Etil 2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.2. Etil 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)asetat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



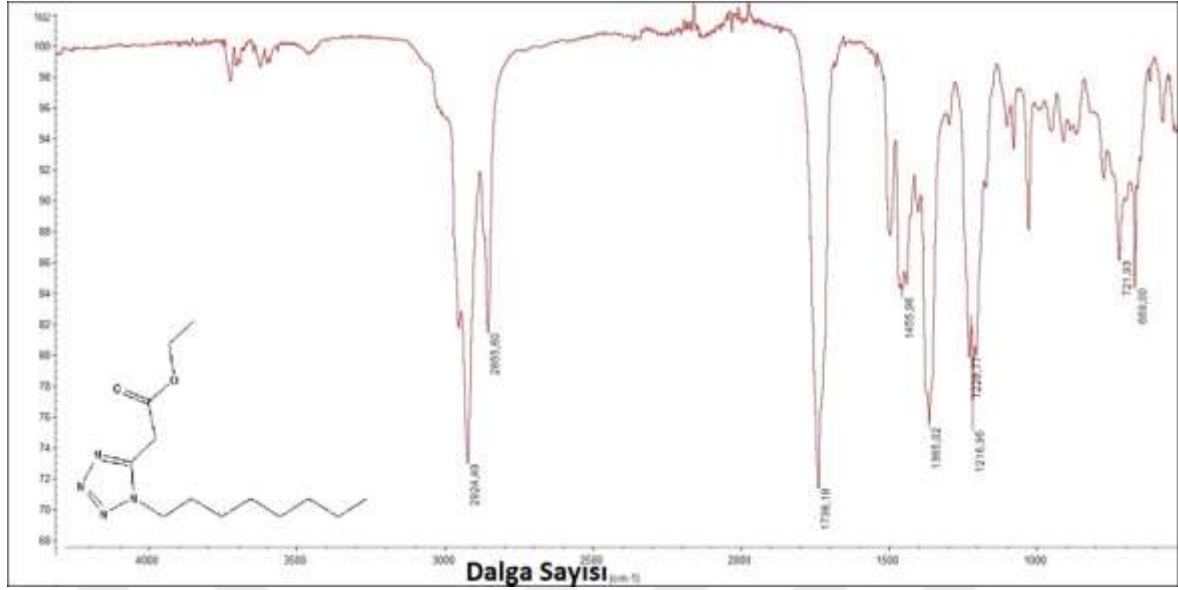
Şekil 5.6. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2924 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı ve 1738 cm^{-1} ester C=O gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.7.).

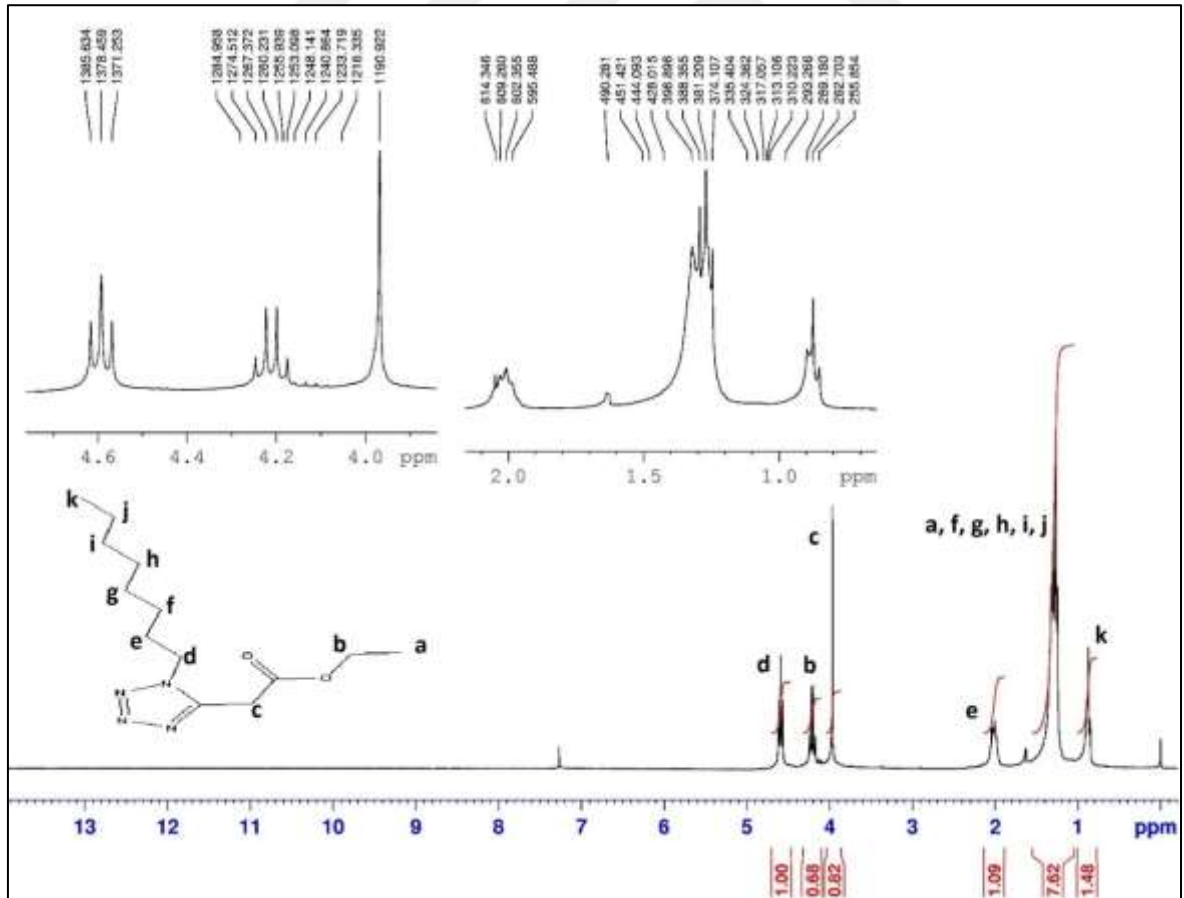
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 4,59 ppm' de C(6) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,23 ppm' de C(2) protonuna ait dördü, 2H (CH_2); 3.96 ppm' de C(4) protonuna ait birli, 2H (CH_2); 2,10-1,90 ppm aralığında C(7) protonuna ait çoklu 2H, (CH_2); 1,50-1,20 ppm aralığında C(8), C(9), C(10), C(11), C(12) ve C(1) protonlarına ait çoklu, 13H (CH_2), (CH_3); 1,00-0,80 ppm aralığında C(13) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.8.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 168,2; 159,9; - CH_2 karbonları 61,4; 53,1; 31,8; 31,6; 29,1; 28,9; 28,7; 26,2; 22,5; negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 14,0; 13,9 (Şekil 5.9.).

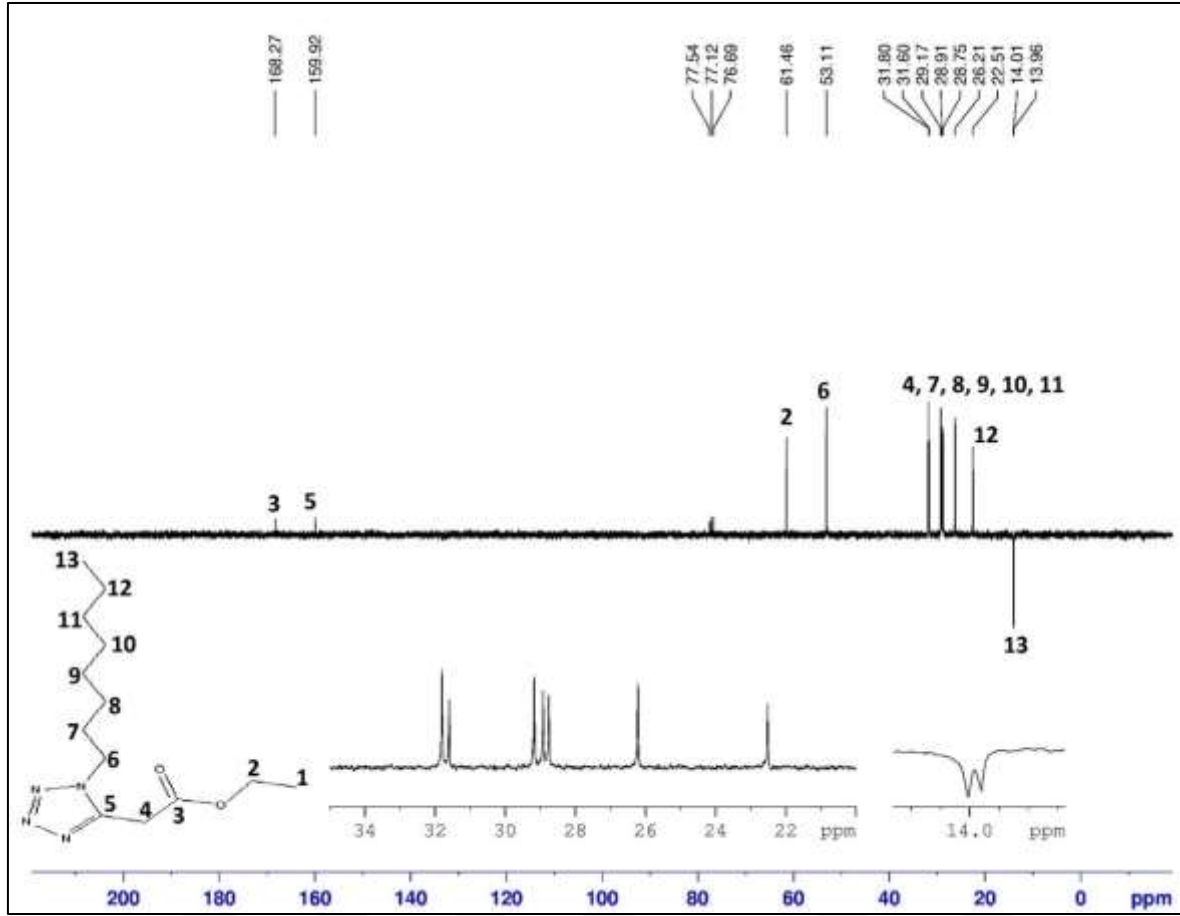
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 269,1968 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 269,1978) (Şekil 5.10.).



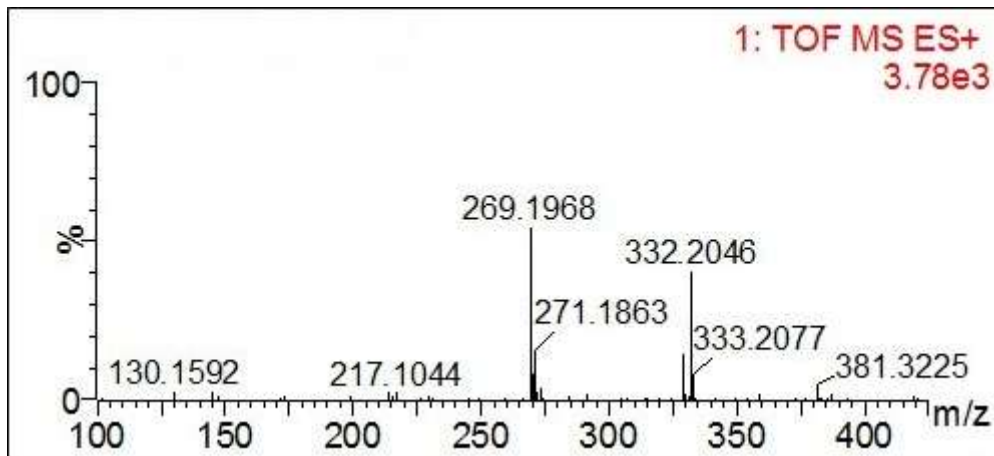
Şekil 5.7. Etil 2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.8. Etil 2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

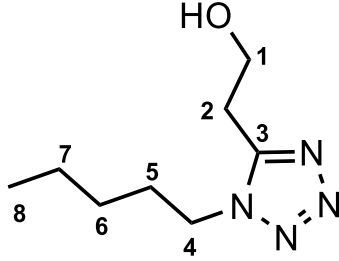


Şekil 5.9. Etil 2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.10. Etil 2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)asetat bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.3. 2-(1-Pentil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



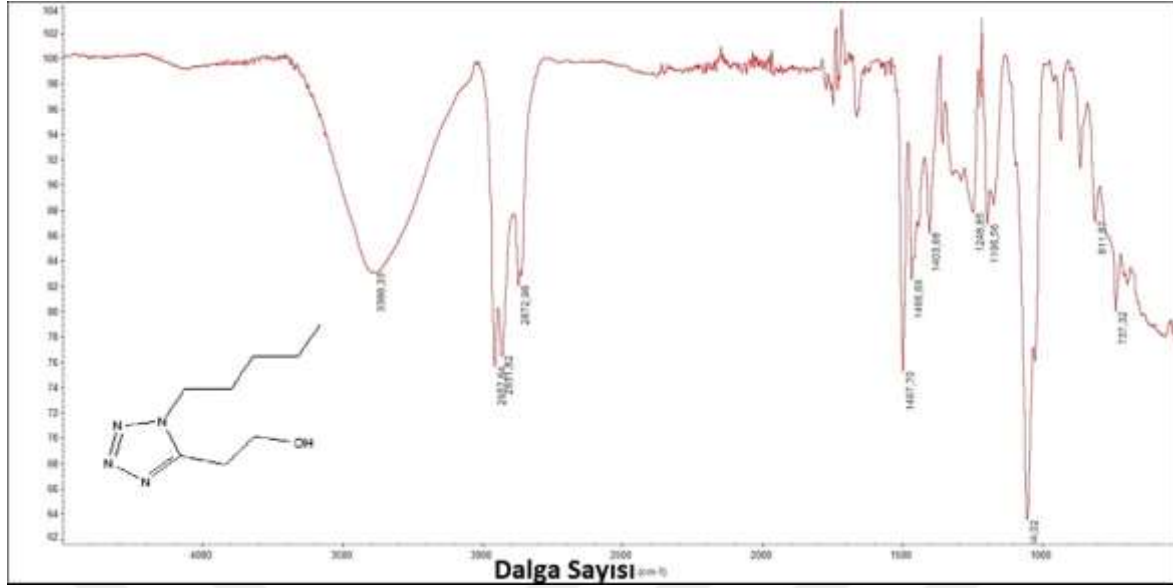
Şekil 5.11. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3388 cm^{-1} O-H gerilme bandı ve 2957 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.12.).

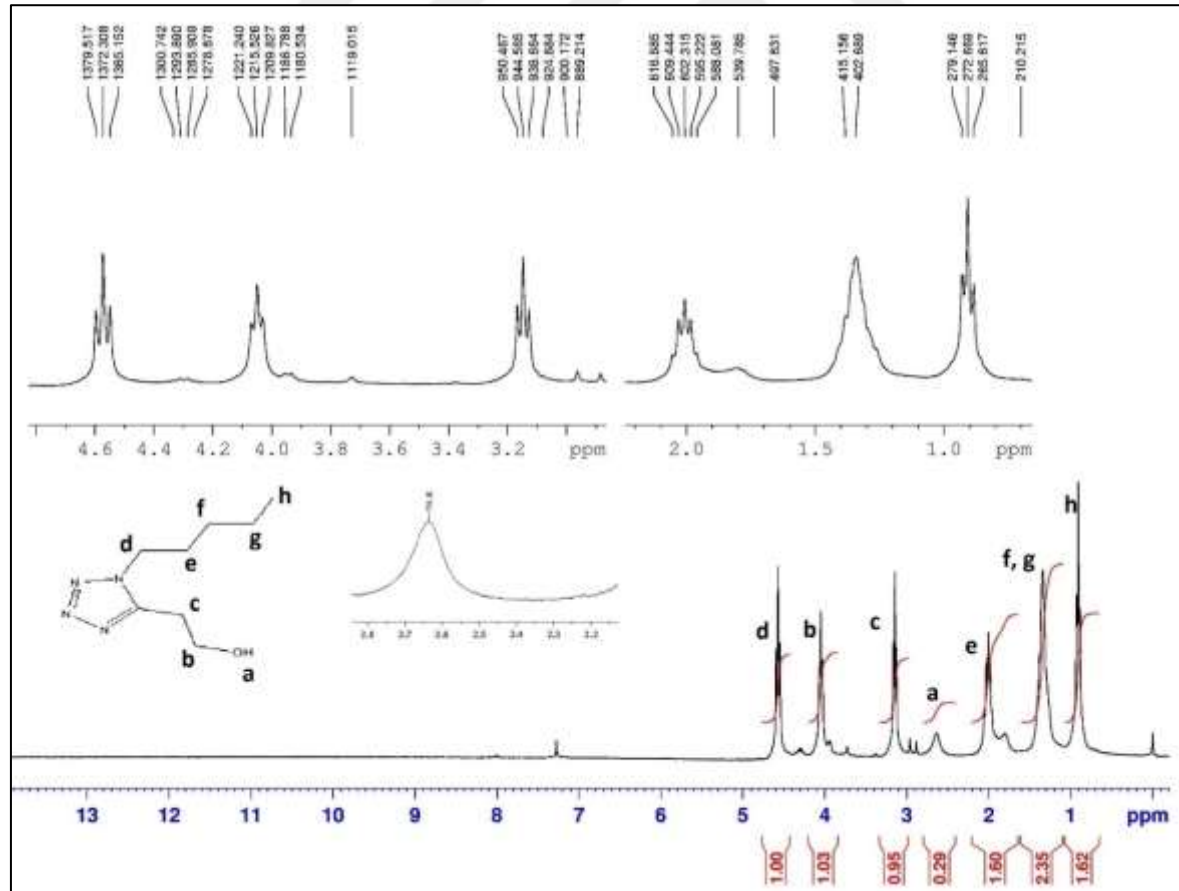
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 4,57 ppm' de C(4) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,05 ppm' de C(1) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3,15 ppm' de C(2) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 2,64 ppm'de C(1) konumuna bağlı yayvan birli, 1H (OH); 2,10-1,90 ppm aralığında C(5) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,50-1,20 ppm aralığında C(6) ve C(7) protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 1,00-0,80 ppm aralığında C(8) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.13.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,3; - CH_2 karbonları 60,1; 53,0; 29,4; 28,9; 28,4; 21,9 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 13,7 (Şekil 5.14.).

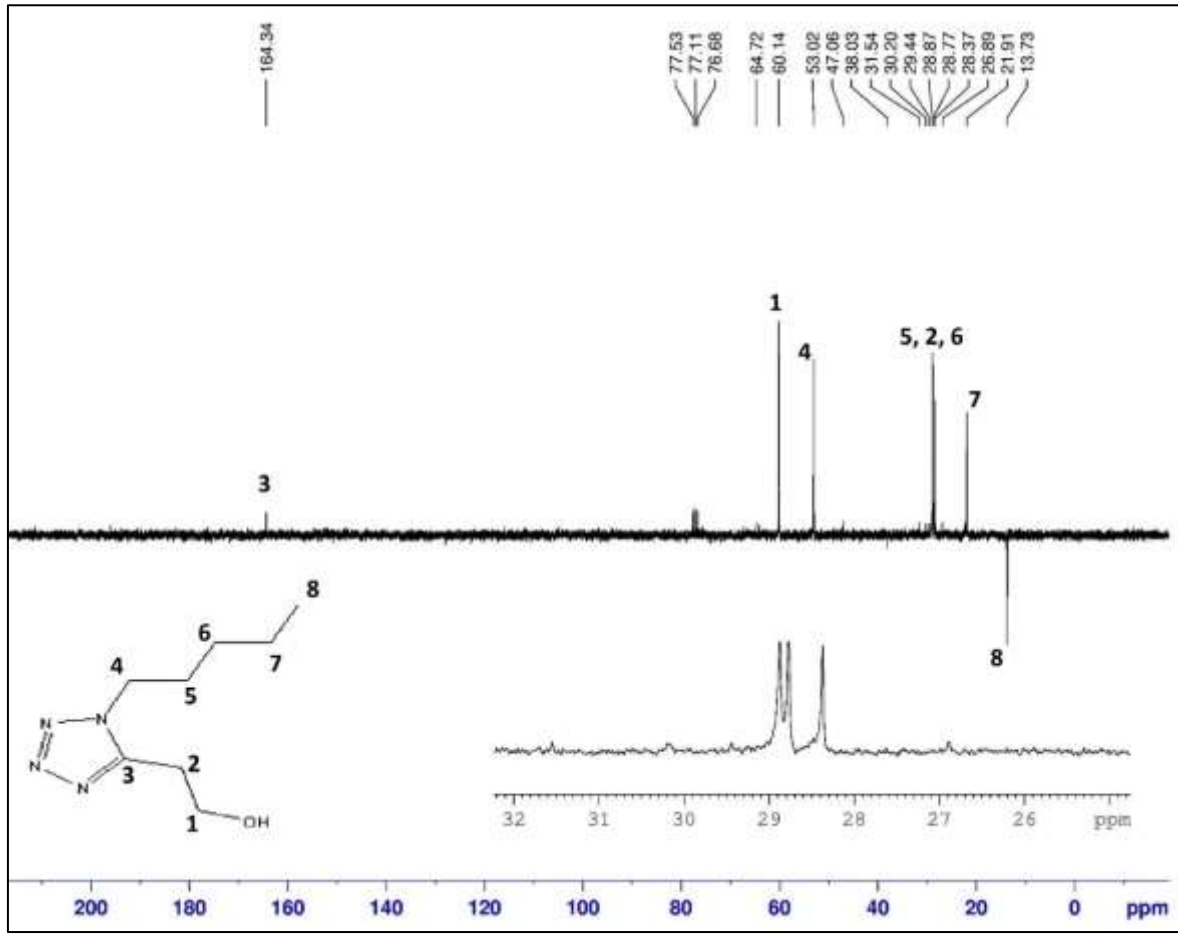
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 185,1165 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 185,1402) (Şekil 5.15.).



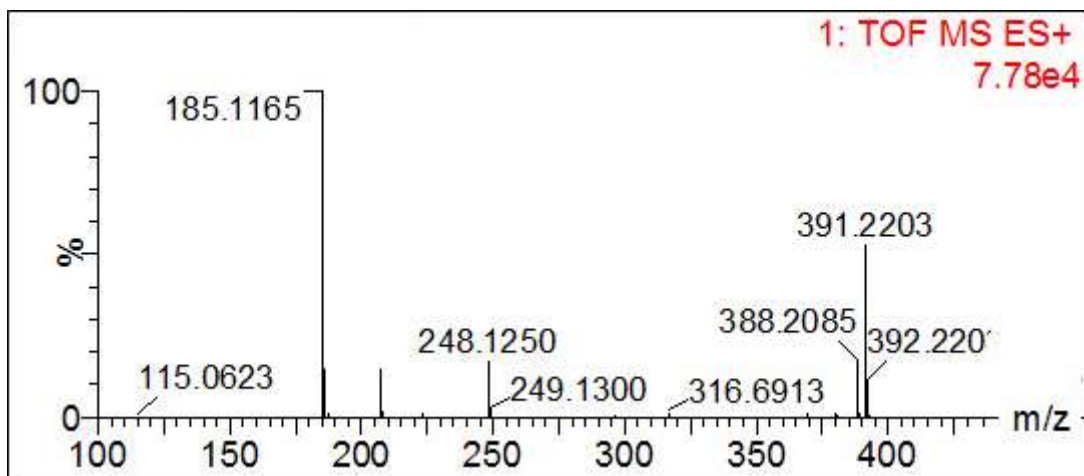
Şekil 5.12. 2-(1-Pentil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.13. 2-(1-Pentil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

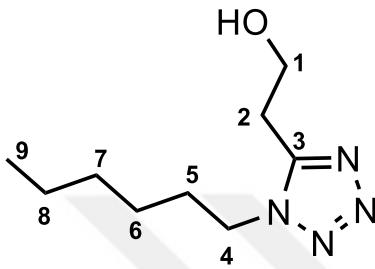


Şekil 5.14. 2-(1-Pentil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



Şekil 5.15. 2-(1-Pentil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.4. 2-(1-Heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



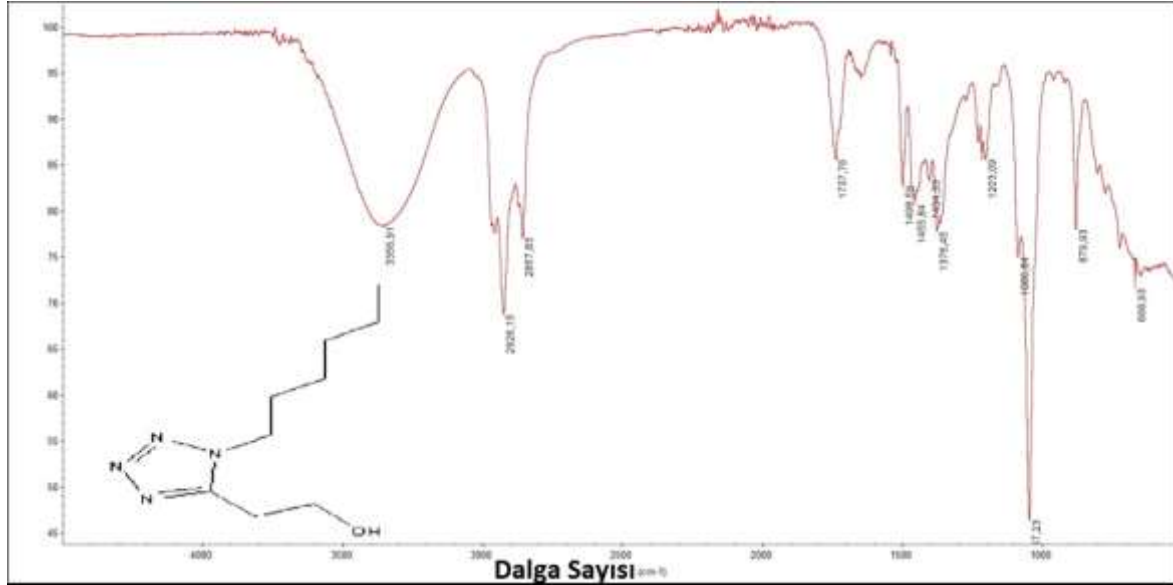
Şekil 5.16. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3388 cm^{-1} O-H gerilme bandı ve 2957 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.17.).

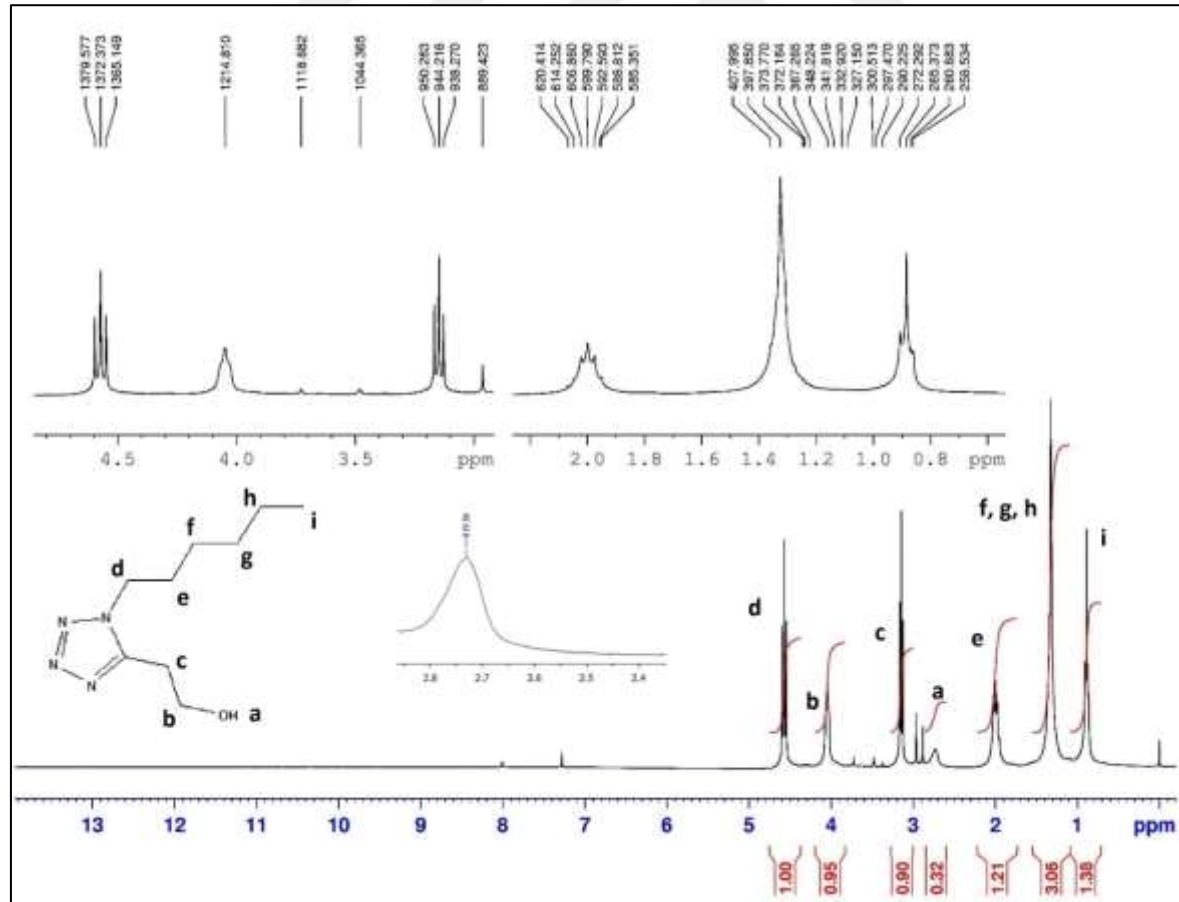
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) 4,58 ppm' de C(4) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,05 ppm' de C(1) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3.15 ppm' de C(2) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 2,73 ppm'de C(1) konumuna bağlı yayvan birli, 1H (OH); 2,10-1,90 ppm aralığında C(5) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,40-1,20 ppm aralığında C(6), C(7) ve C(8) protonlarına ait çoklu, 6H (CH_2); 1,00-0,80 ppm aralığında C(9) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.18.).

$^{13}\text{C-APT}$ NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,4; - CH_2 karbonları 60,2; 53,0; 31,0; 29,2; 28,8; 26,0; 22,3 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 13,8 (Şekil 5.19.).

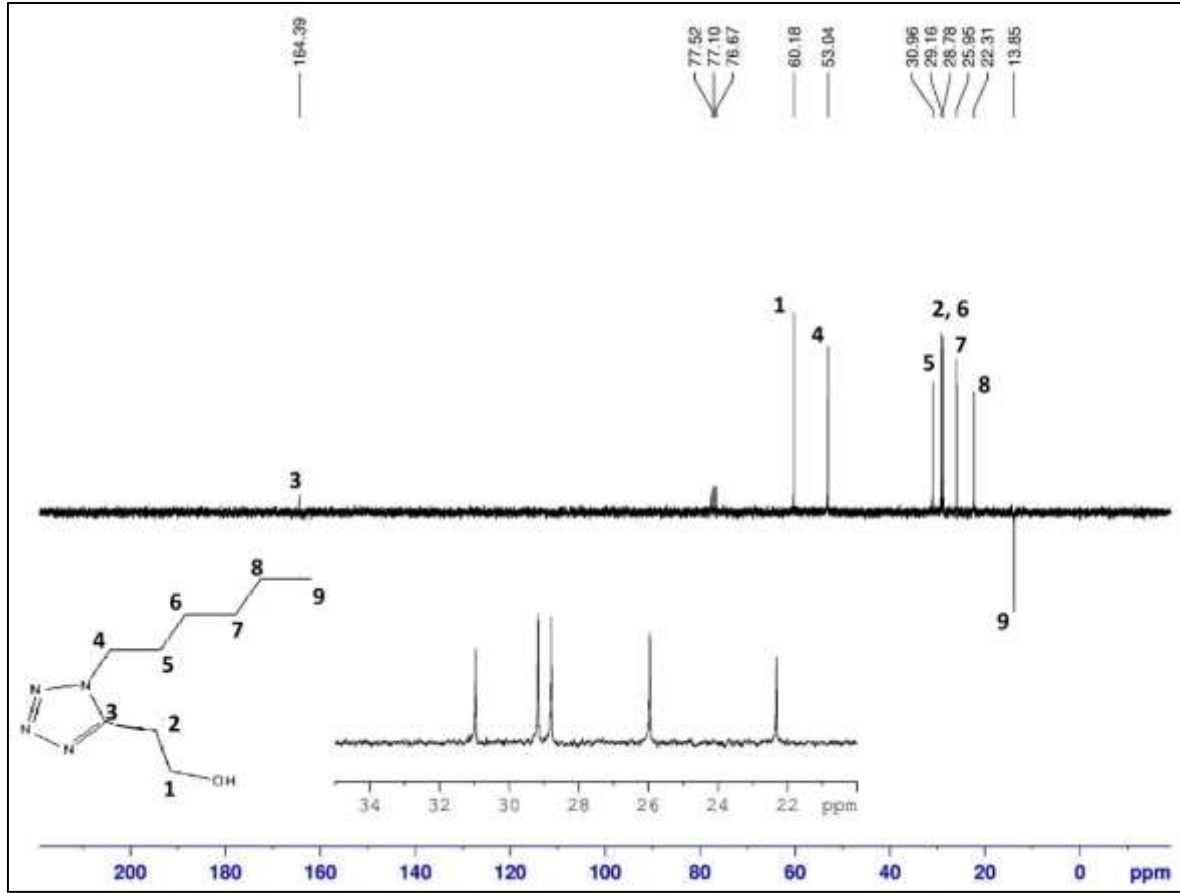
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 199,1189 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 199,1559) (Şekil 5.20.).



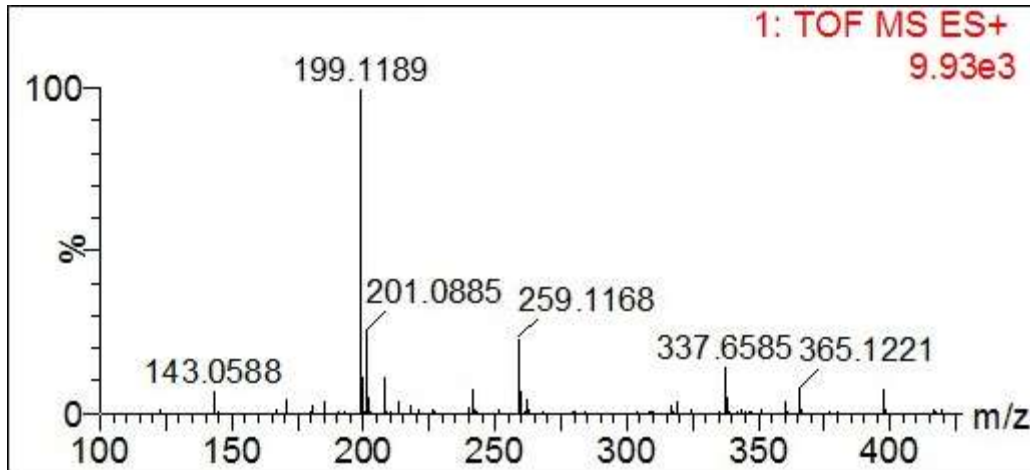
Şekil 5.17. 2-(1-Heksil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.18. 2-(1-heksil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

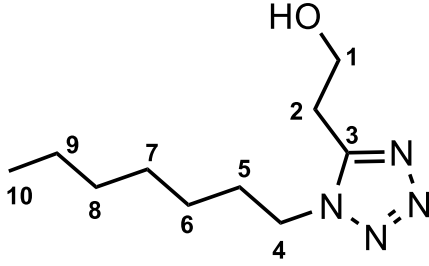


Şekil 5.19. 2-(1-Heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.20. 2-(1-Heksil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.5. 2-(1-Heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



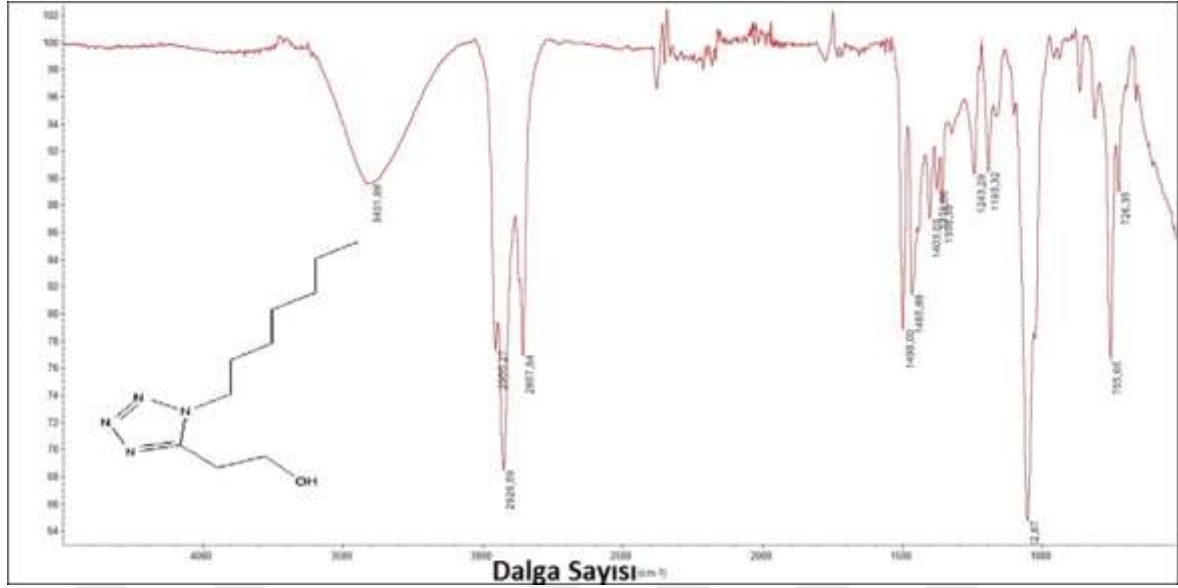
Şekil 5.21. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3401 cm^{-1} O-H gerilme bandı ve 2955 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.22.).

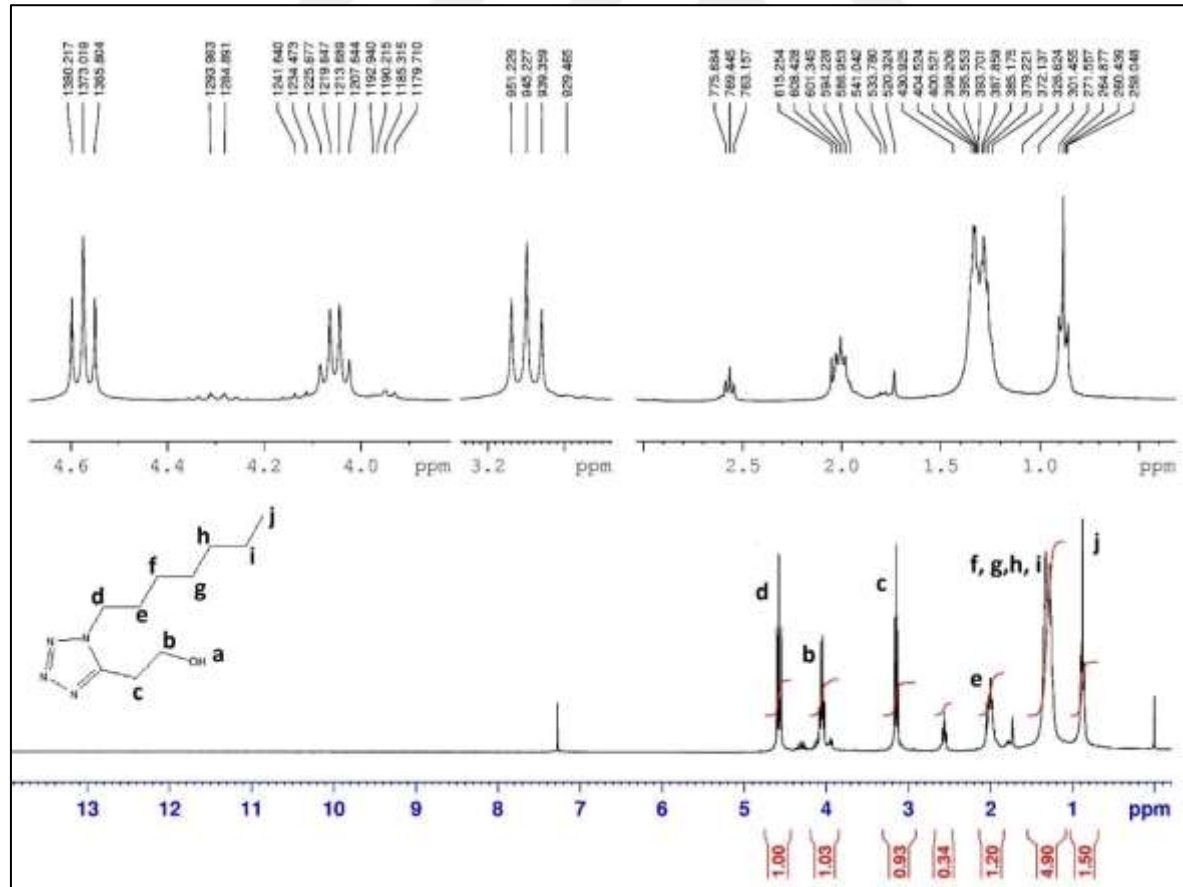
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 4,58 ppm' de C(4) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,10-4,00 ppm aralığında C(1) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3.15 ppm' de C(2) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 2,10-1,90 ppm aralığında C(5) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,50-1,10 ppm aralığında C(6), C(7), (8) ve C(9) protonlarına ait çoklu, 8H (CH_2); 1,00-0,80 ppm aralığında C(10) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.23.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,4; - CH_2 karbonları 60,2; 53,0; 31,4; 29,2; 28,8; 28,5; 26,2; 22,4 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 13,9 (Şekil 5.24.).

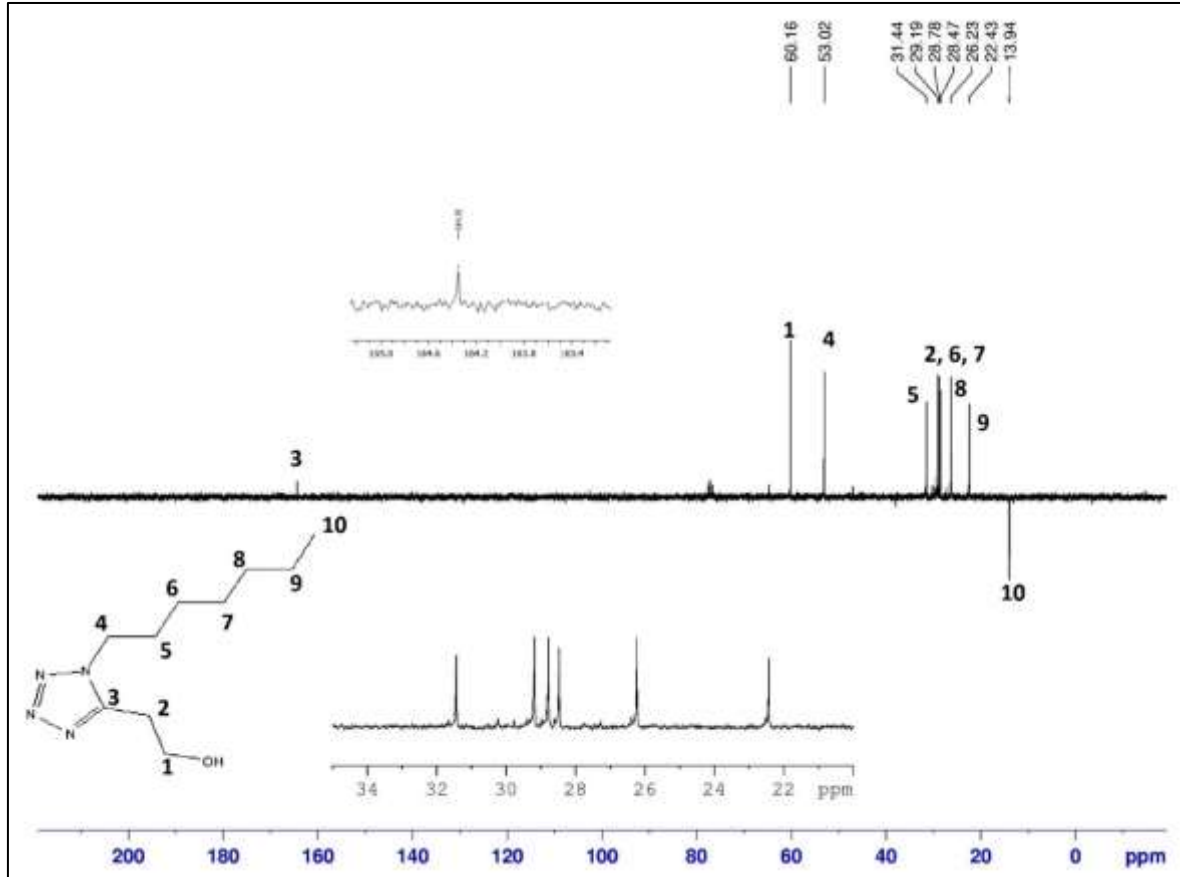
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 213,1582 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 213,1715) (Şekil 5.25.).



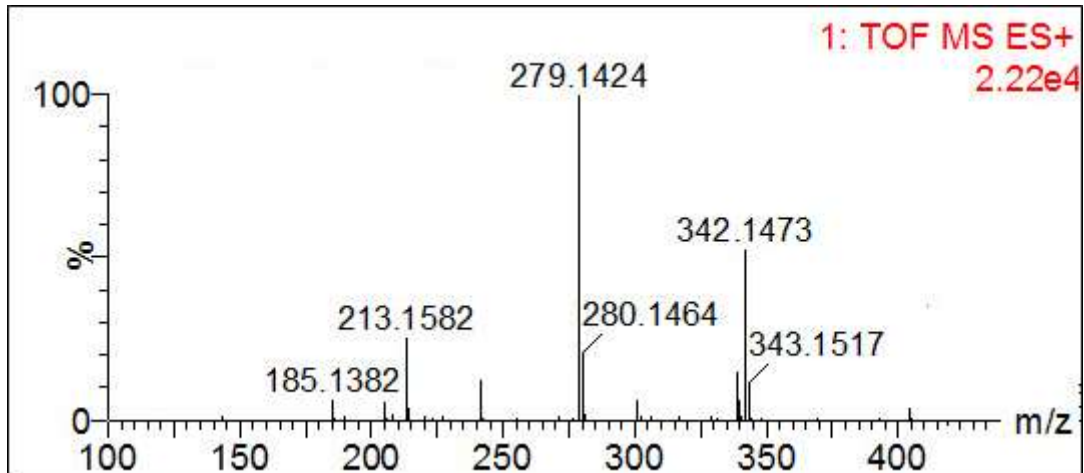
Şekil 5.22. 2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.23. 2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

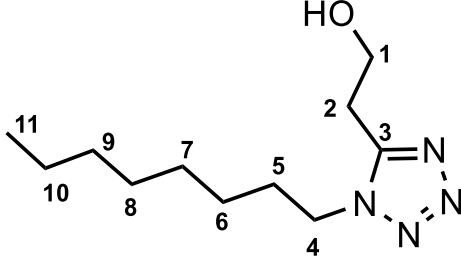


Şekil 5.24. 2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.25. 2-(1-Heptil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.6. 2-(1-Oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



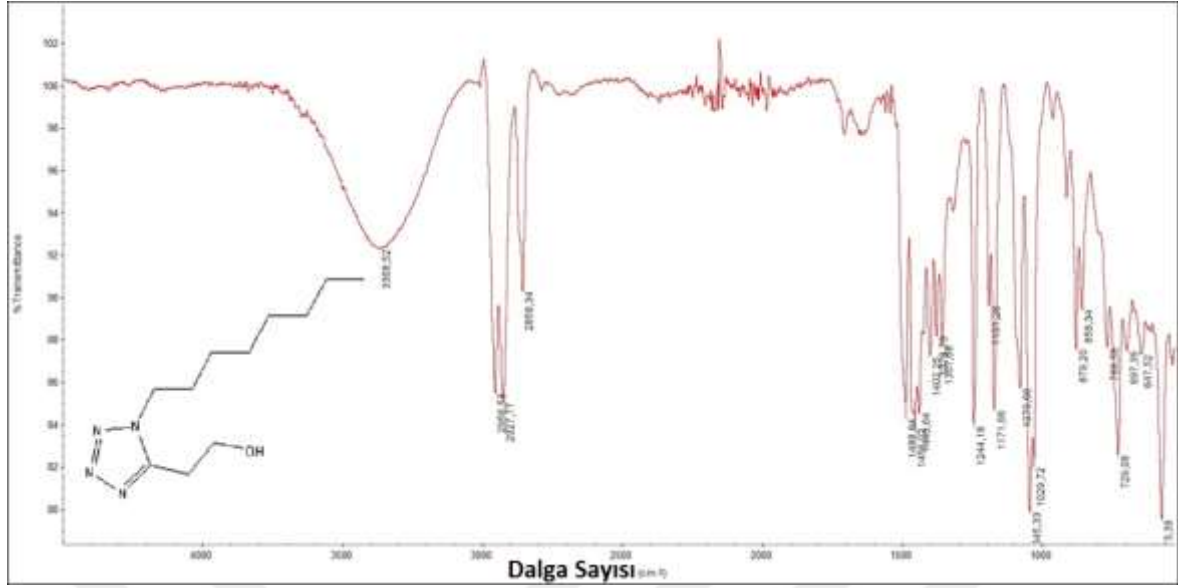
Şekil 5.26. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3368 cm^{-1} OH gerilme bandı ve 2956 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.27.).

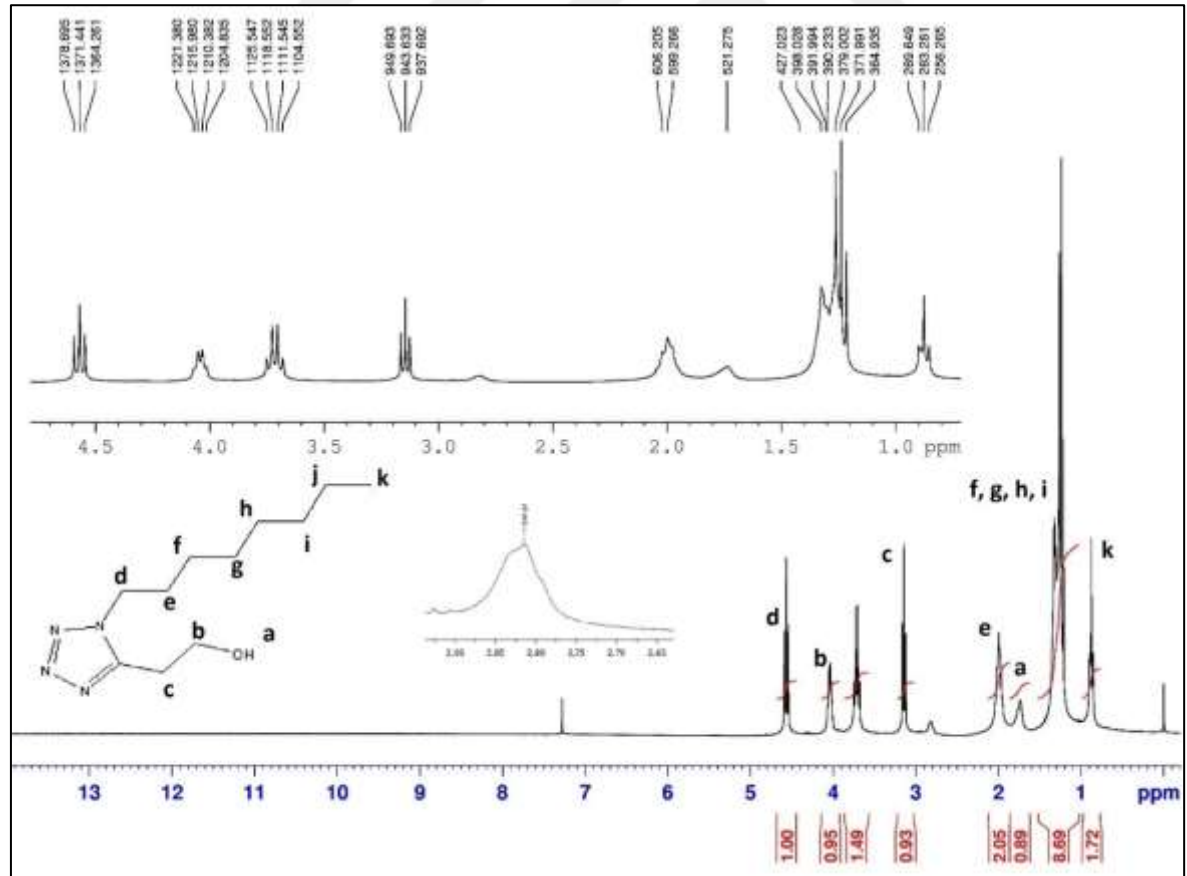
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 4,57 ppm' de C(4) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,10-4,00 ppm aralığında C(1) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3.15 ppm' de C(2) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 2,82 ppm'de C(1) konumuna bağlı yayvan birli, 1H (OH); 2,10-1,90 ppm aralığında C(5) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,40-1,10 ppm aralığında C(6), C(7), (8), C(9) ve C(10) protonlarına ait çoklu, 10H (CH_2); 1,00-0,80 ppm aralığında C(11) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.28.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 163,9; - CH_2 karbonları 59,7; 52,9; 31,4; 29,0; 28,8; 28,6; 26,1; 22,3 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 13,7 (Şekil 5.29.).

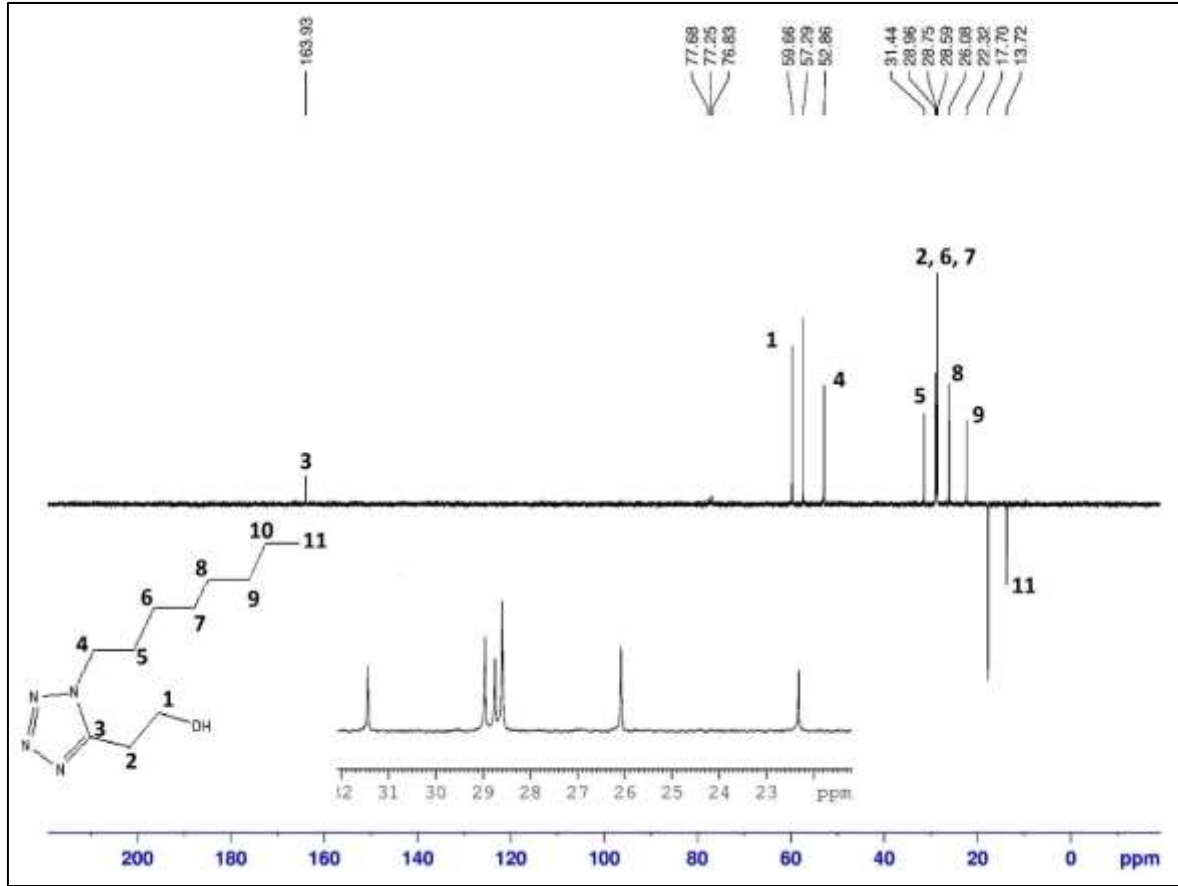
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 227,1846 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 227,1872) (Şekil 5.30.).



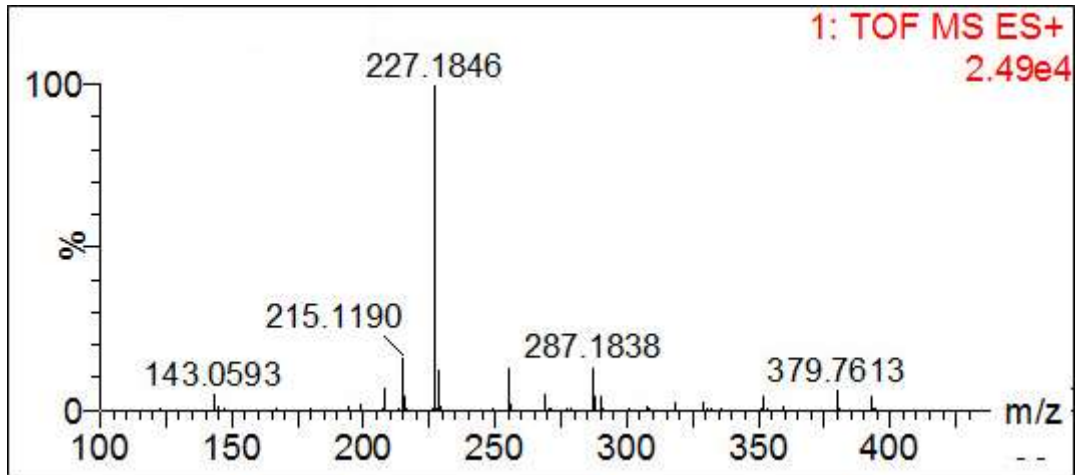
Şekil 5.27. 2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.28. 2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

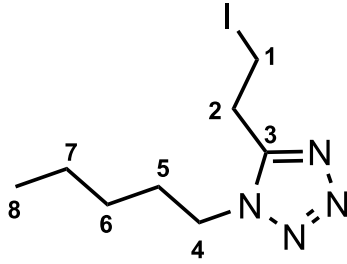


Şekil 5.29. 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.30. 2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etan-1-ol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.7. 5-(2-İyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



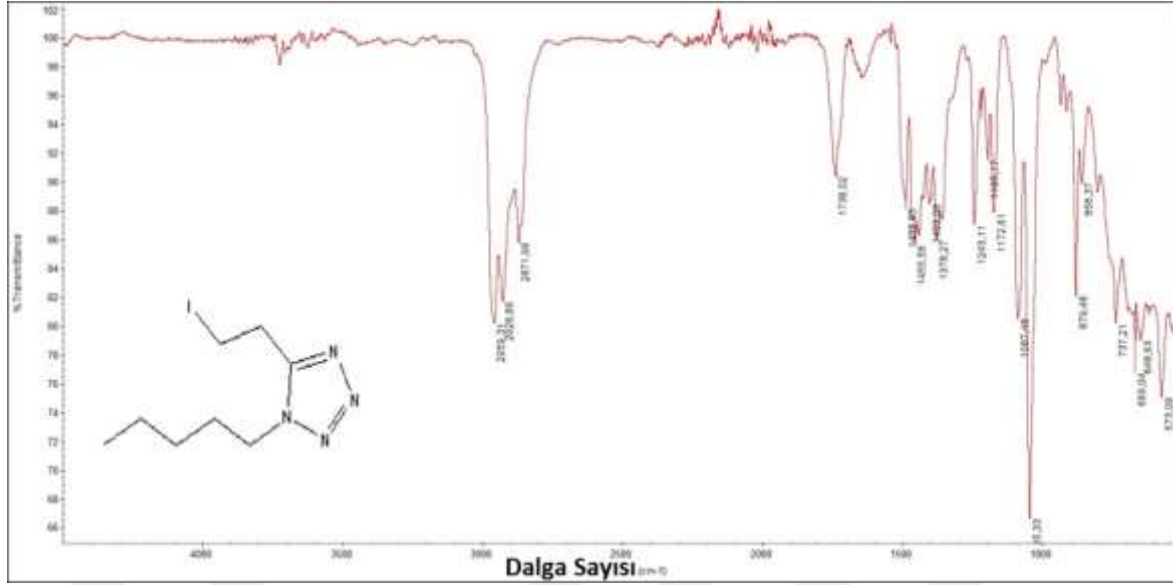
Şekil 5.31. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2959 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.32.).

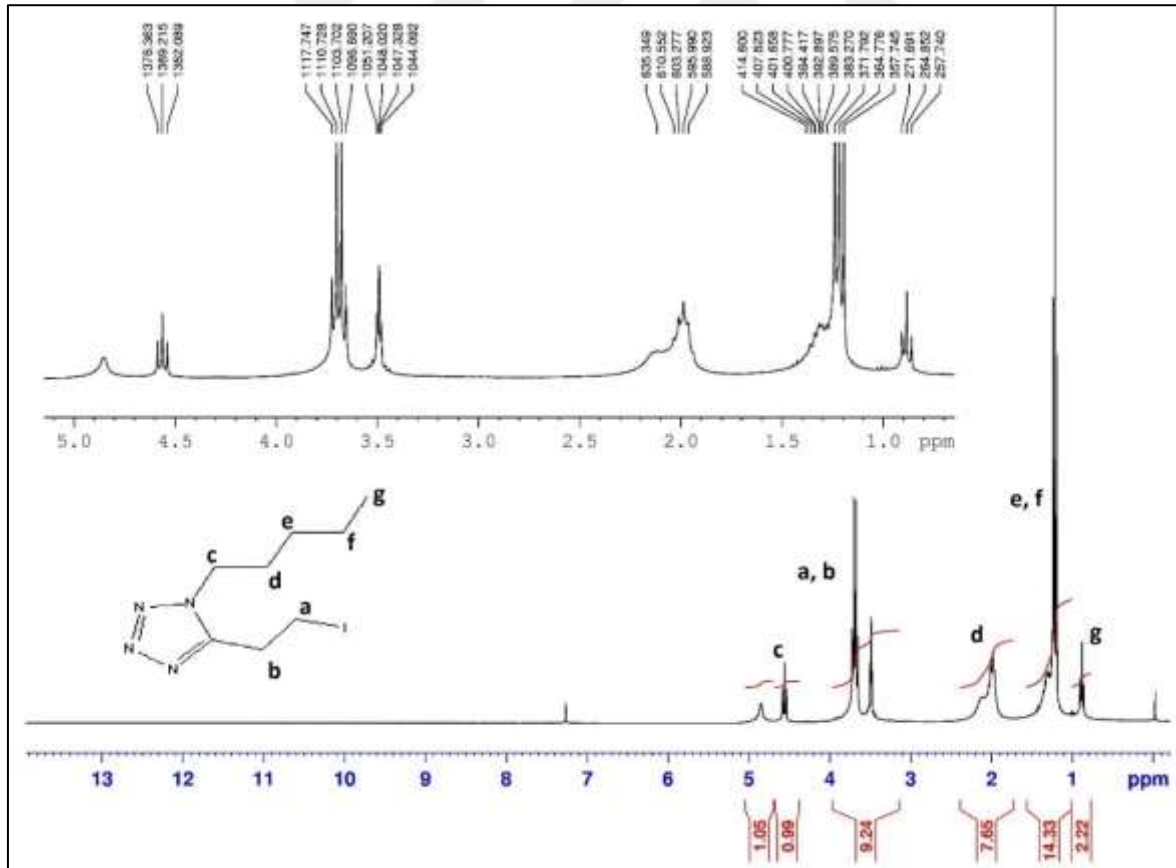
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 4,56 ppm' de C(4) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3,52-3,47 ppm aralığında C(1) ve C(2) protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 2,24-1,88 ppm aralığında C(5) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,48-1,11 ppm aralığında C(6) ve C(7) protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 0,92-0,84 ppm aralığında C(8) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.33.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,7; $-\text{CH}_2$ karbonları 53,0; 29,7; 28,7; 28,2; 21,8 negatif genlikte (δ , ppm) $-\text{CH}_3$ karbonları 13,5 (Şekil 5.34.).

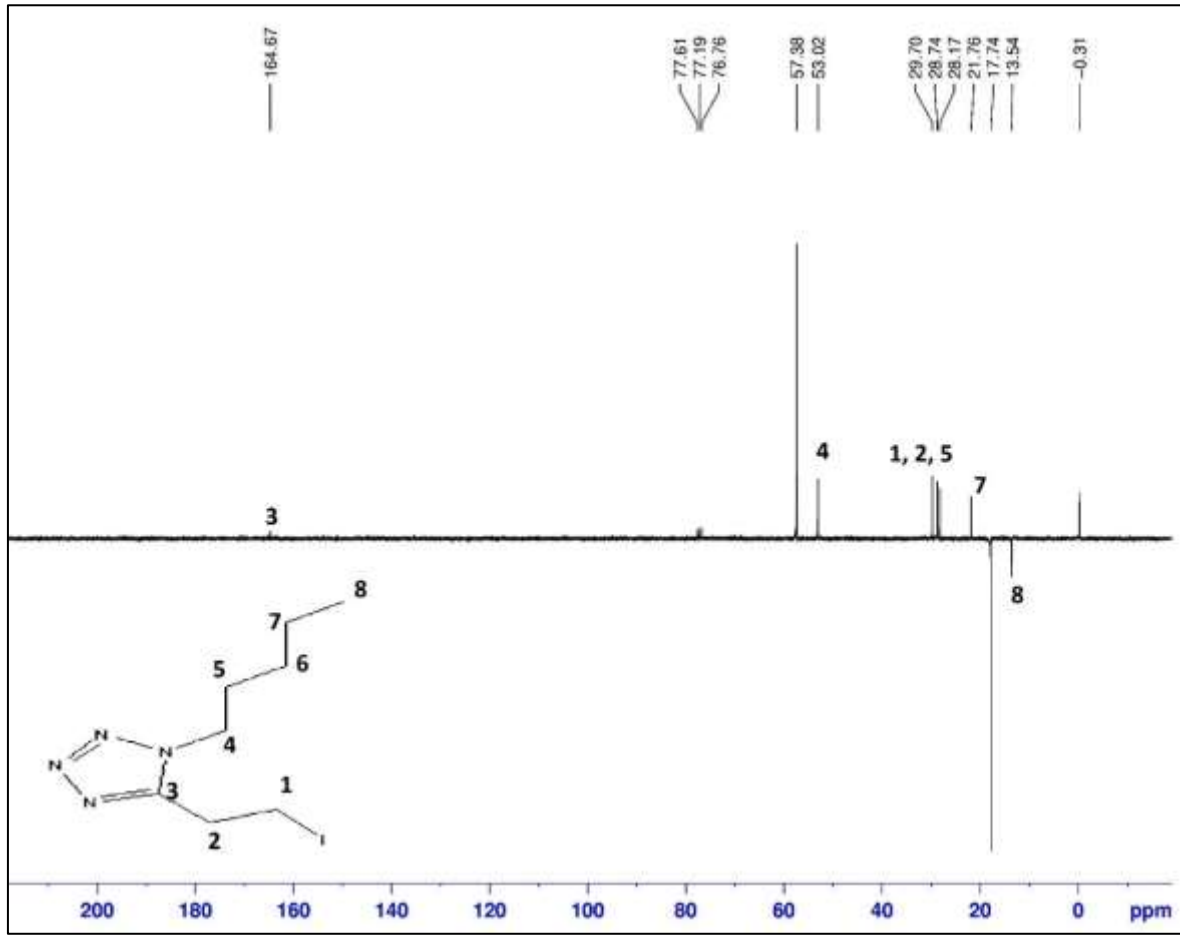
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 295,0297 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 295,0420) (Şekil 5.35.).



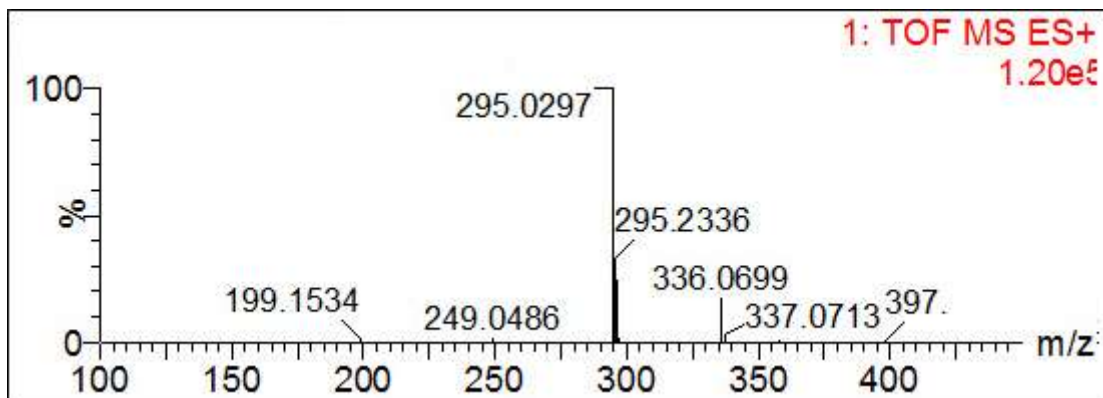
Şekil 5.32. 5-(2-iyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.33. 5-(2-iyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol bileşiğinin ¹H NMR spektrumu

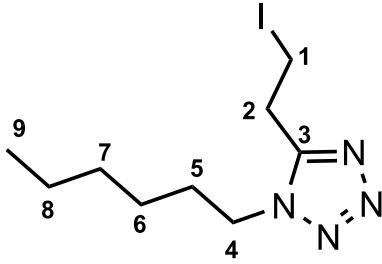


Şekil 5.34. 5-(2-iyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.35. 5-(2-iyodoetil)-1-pentil-1H-tetrazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.8. 5-(2-İyodoetil)-1-heksil-1H-tetrazol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



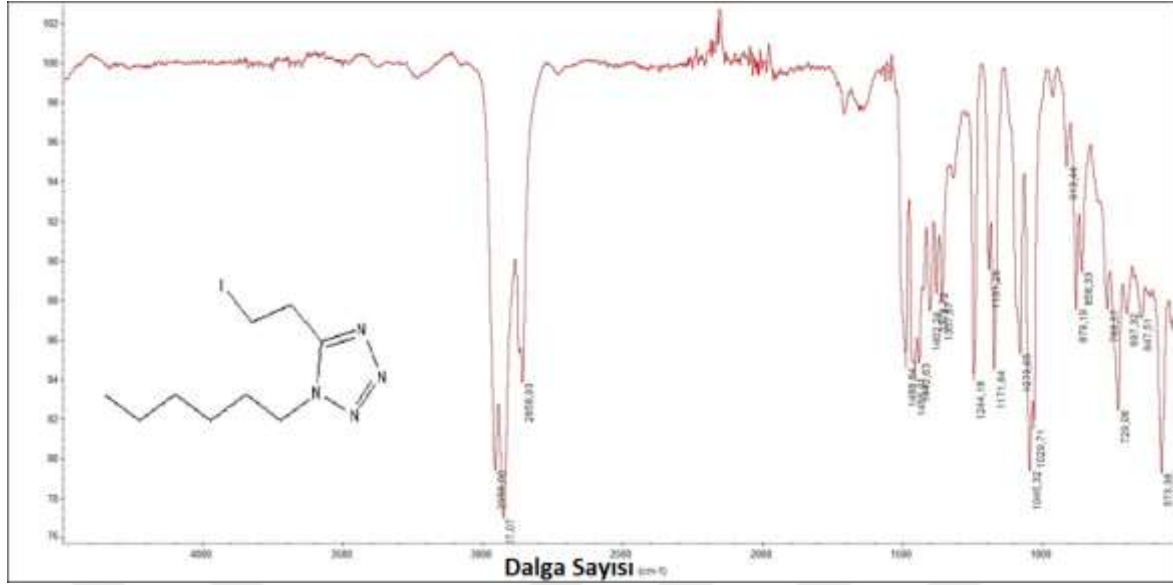
Şekil 5.36. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2956 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.37.).

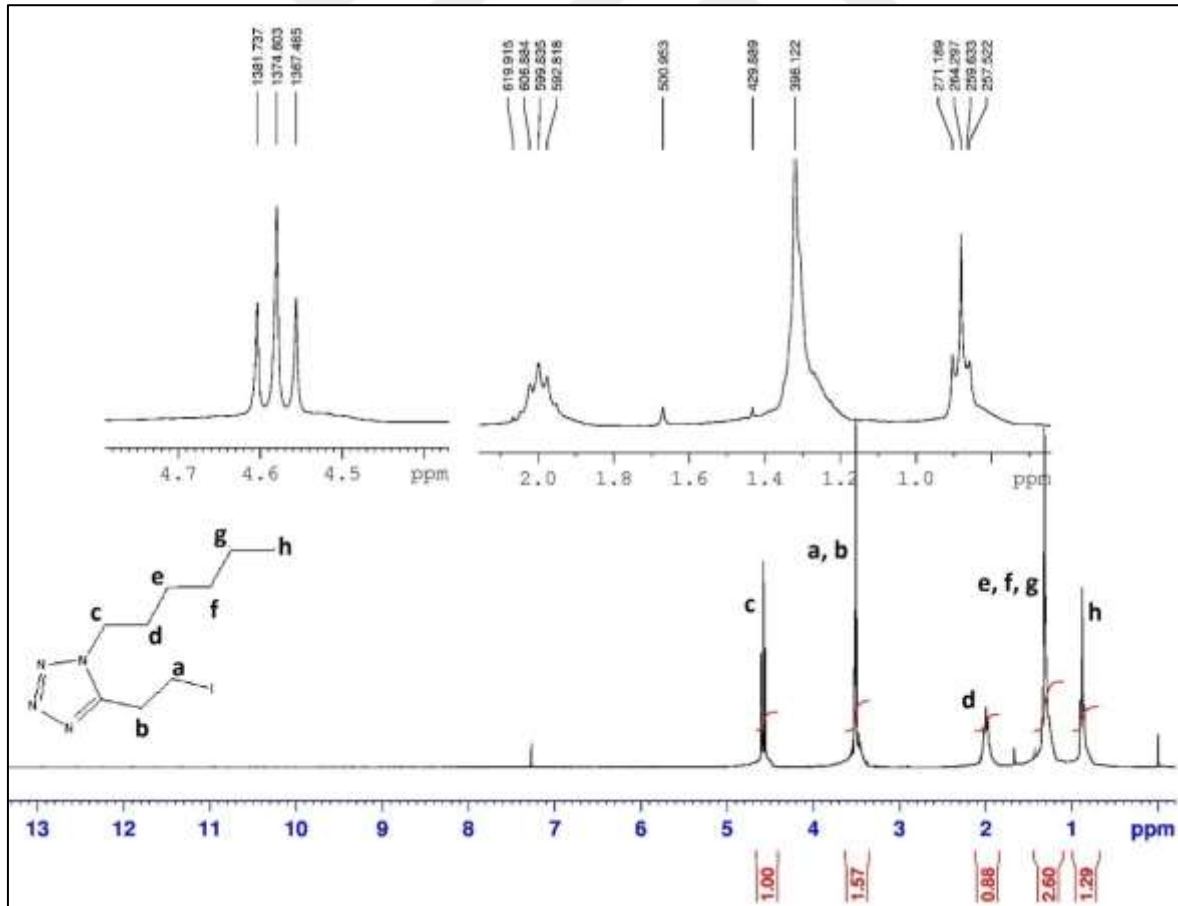
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 4,60 ppm' de C(4) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3,57-3,45 ppm aralığında C(1) ve C(2) protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 2,07-1,91 ppm aralığında C(5) protonuna ait çoklu 2H, (CH_2); 1,36-1,20 ppm aralığında C(6), C(7) ve C(8) protonlarına ait çoklu, 6H (CH_2); 0,92-0,83 ppm aralığında C(9) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.38.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,8; - CH_2 karbonları 53,1; 30,1; 30,0; 29,2; 25,9; 22,4 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 13,9 (Şekil 5.39.).

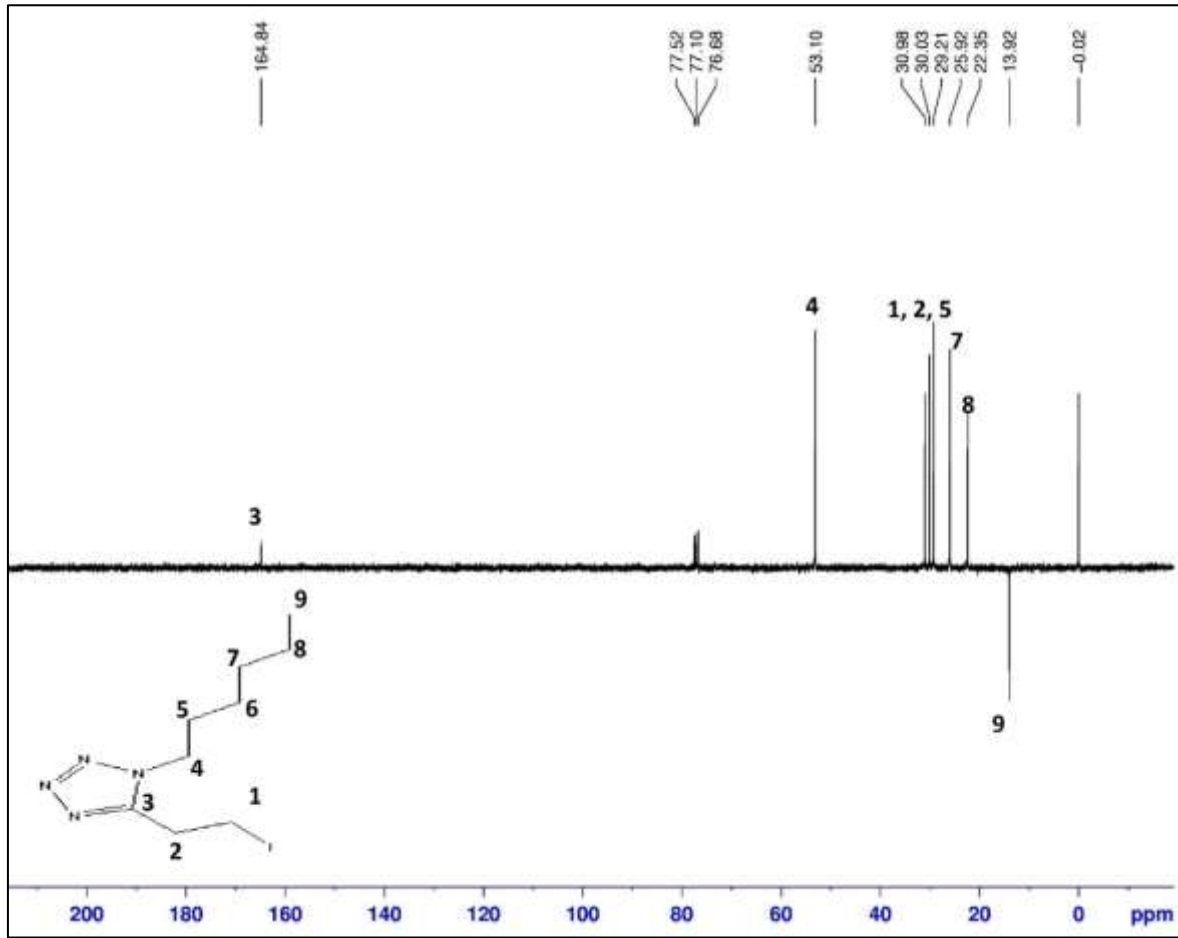
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 309,0641 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 309,0576) (Şekil 5.40.).



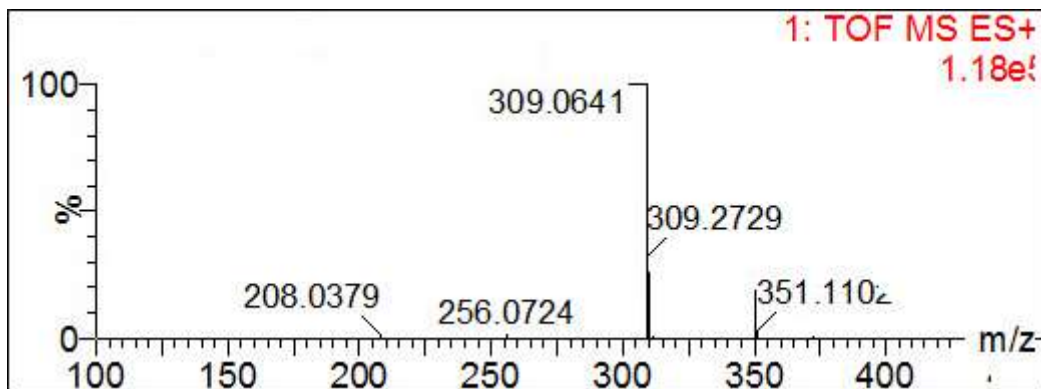
Şekil 5.37. 5-(2-iyodoetil)-1-heksil-1*H*-tetrazol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.38. 5-(2-iyodoetil)-1-heksil-1*H*-tetrazol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

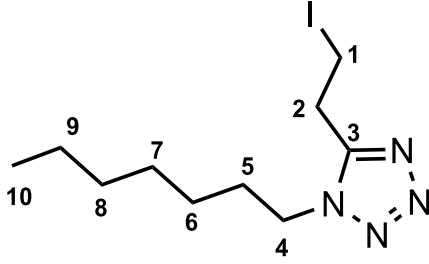


Şekil 5.39. 5-(2-iyodoetil)-1-heksil-1H-tetrazol bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.40. 5-(2-iyodoetil)-1-heksil-1H-tetrazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.9. 5-(2-İyodoetil)-1-heptil-1H-tetrazol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



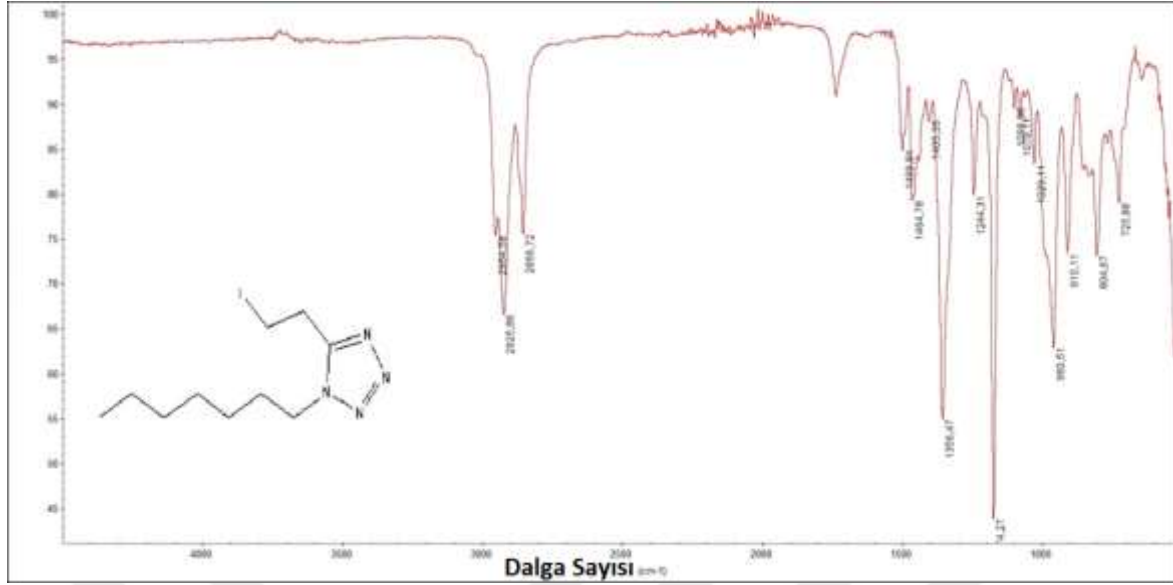
Şekil 5.41. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2954 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.42.).

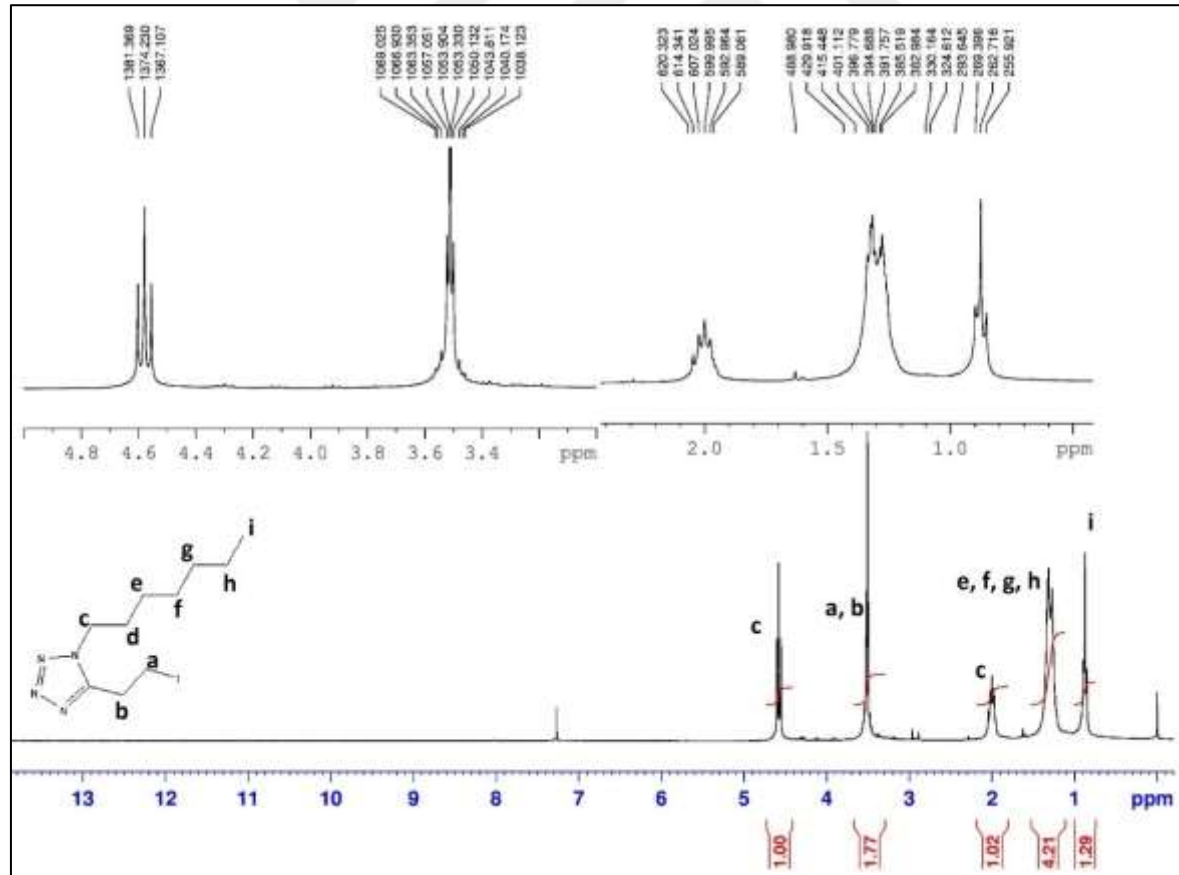
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 4,58 ppm' de C(4) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3,57-3,45 ppm aralığında C(1) ve C(2) protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 2,08-1,93 ppm aralığında C(5) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,39-1,19 ppm aralığında C(6), C(7), C(8) ve C(9) protonlarına ait çoklu, 8H (CH_2); 0,92-0,82 ppm aralığında C(10) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.43.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,8; - CH_2 karbonları 53,1; 31,5; 30,0; 29,2; 28,5; 26,2; 22,4 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 14,0 (Şekil 5.44.).

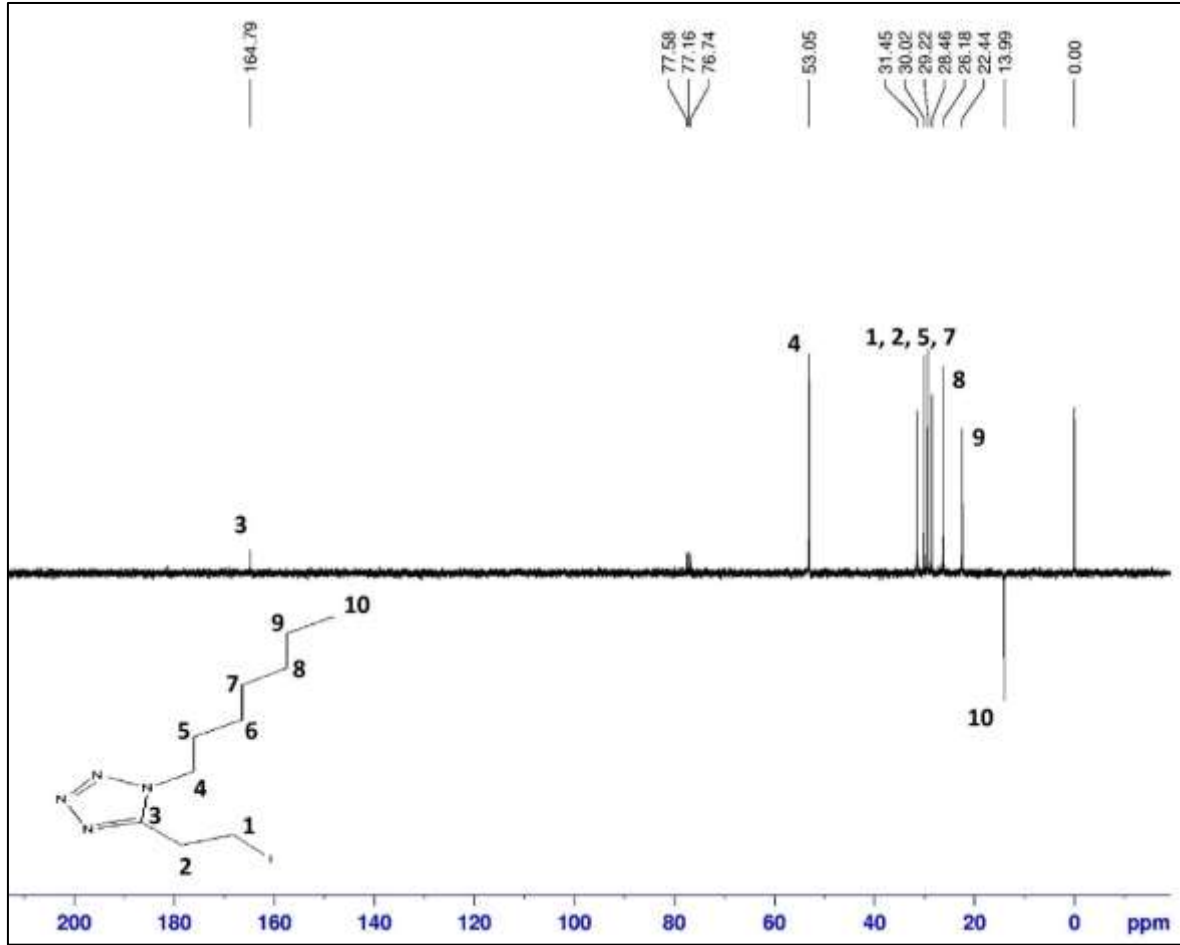
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 323,0724 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 323,0733) (Şekil 5.45.).



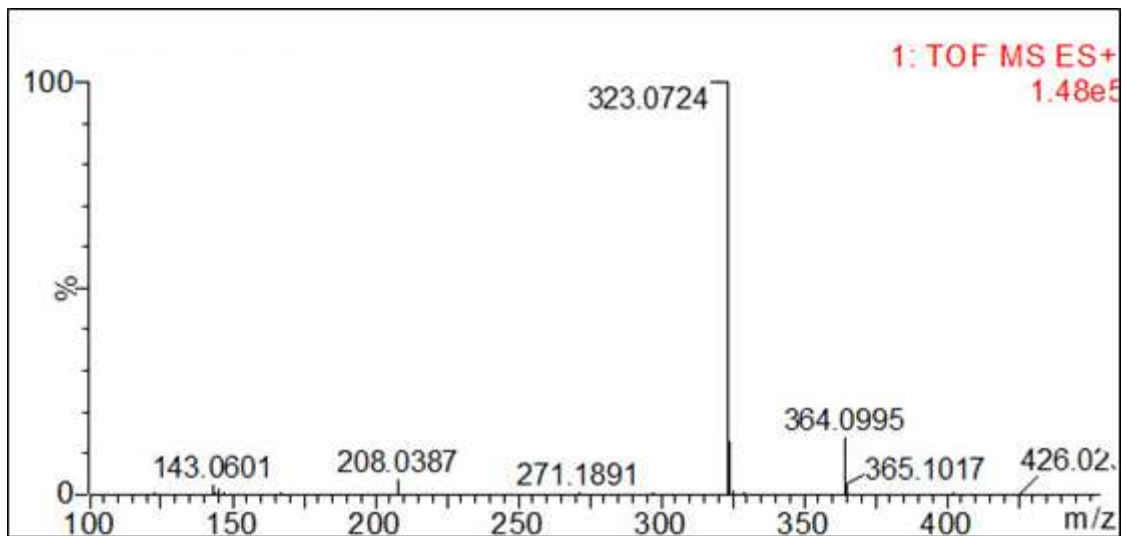
Şekil 5.42. 5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1*H*-tetrazol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.43. 5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1*H*-tetrazol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

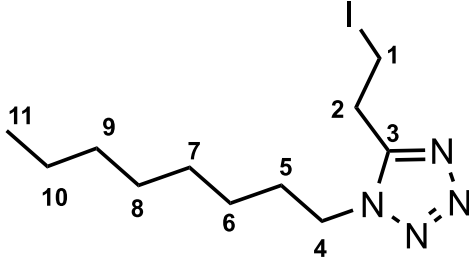


Şekil 5.44. 5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1H-tetrazol bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.45. 5-(2-iyodoetil)-1-heptil-1H-tetrazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.10. 5-(2-İyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



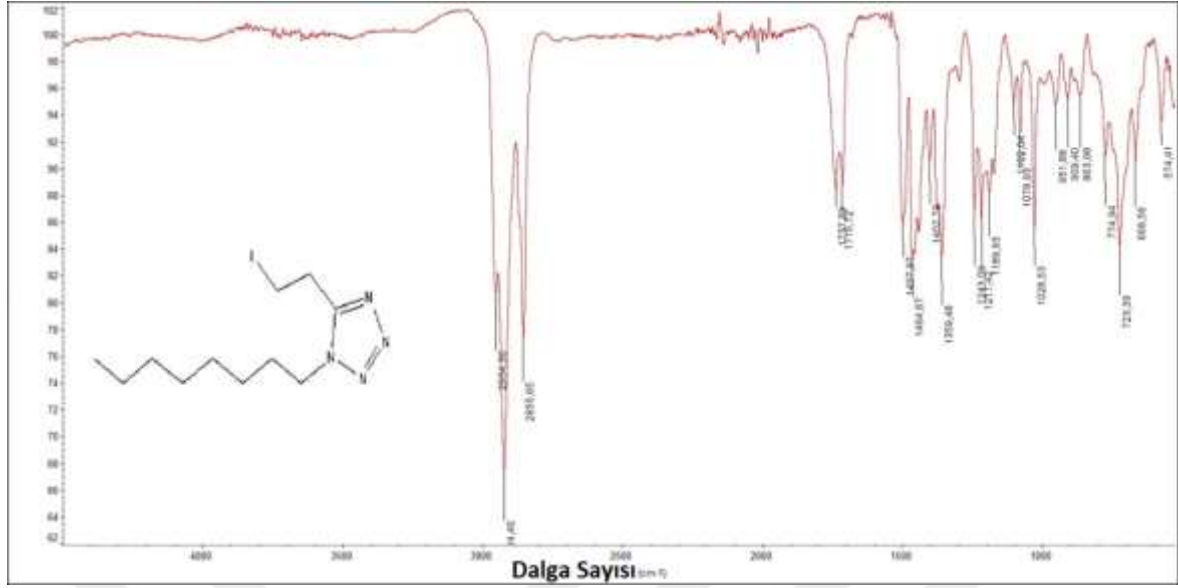
Şekil 5.46. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2954 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.47.).

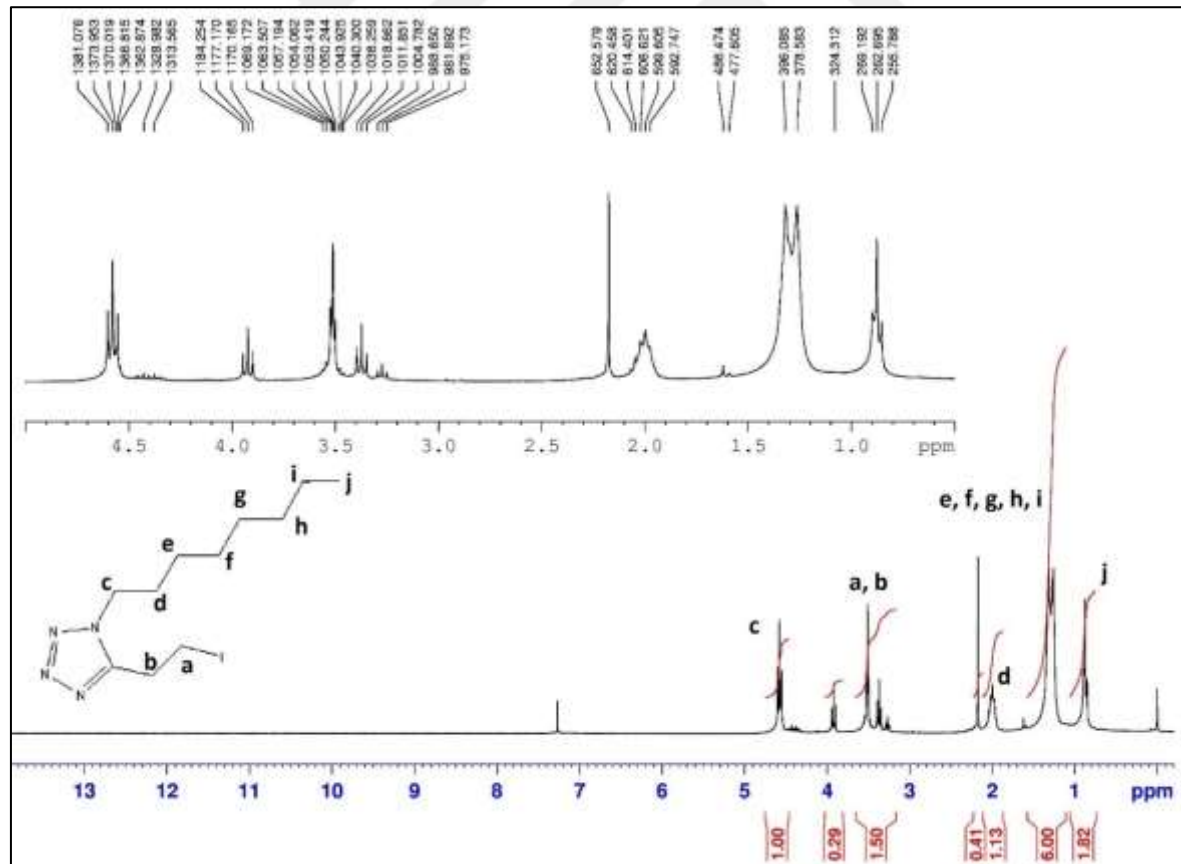
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 4,61 ppm' de C(4) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3,57-3,45 ppm aralığında C(1) ve C(2) protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 2,07-1,93 ppm aralığında C(5) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,42-1,18 ppm aralığında C(6), C(7), C(8), C(9) ve C(10) protonlarına ait çoklu, 10H (CH_2); 0,93-0,82 ppm aralığında C(11) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.48.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,8; - CH_2 karbonları 53,1; 31,6; 30,9; 30,0; 29,2; 29,1; 26,3; 22,5 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 14,0 (Şekil 5.49.).

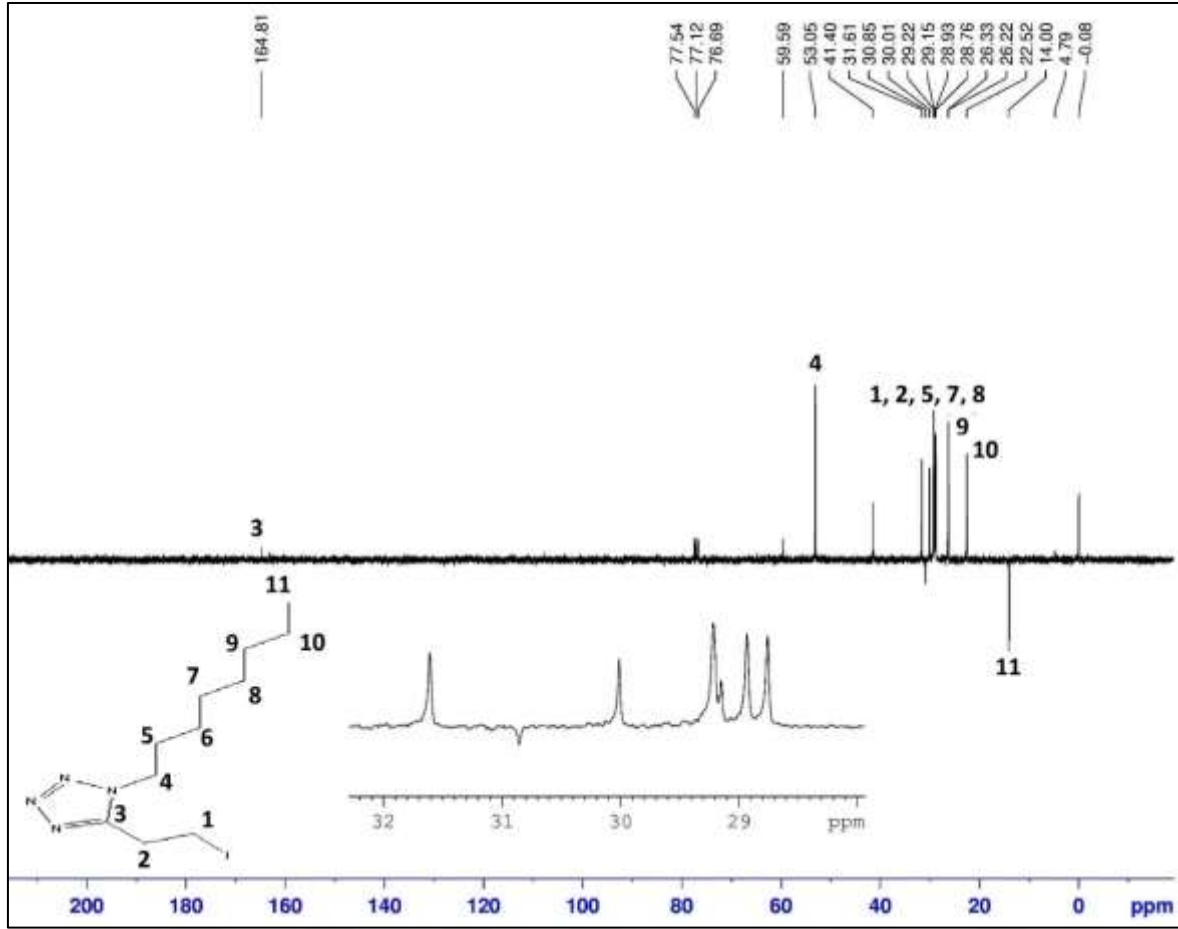
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 337,0927 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 337,0889) (Şekil 5.50.).



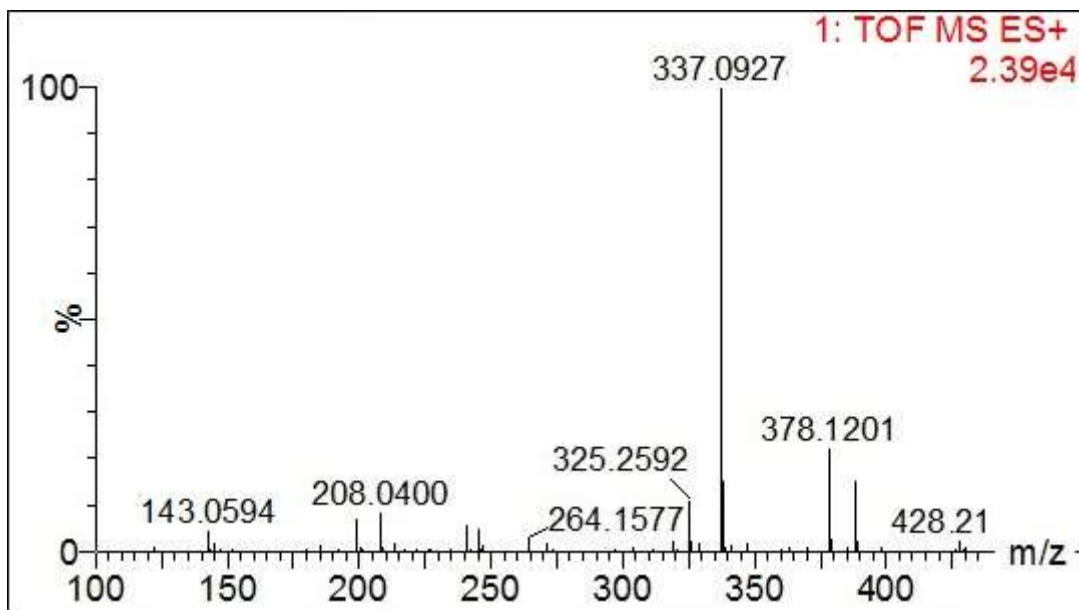
Şekil 5.47. 5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1*H*-tetrazol bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.48. 5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1*H*-tetrazol bileşiğinin ^1H NMR spektrumu

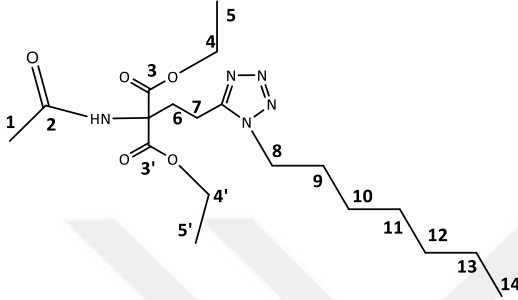


Şekil 5.49. 5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.50. 5-(2-iyodoetil)-1-oktil-1H-tetrazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.11. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



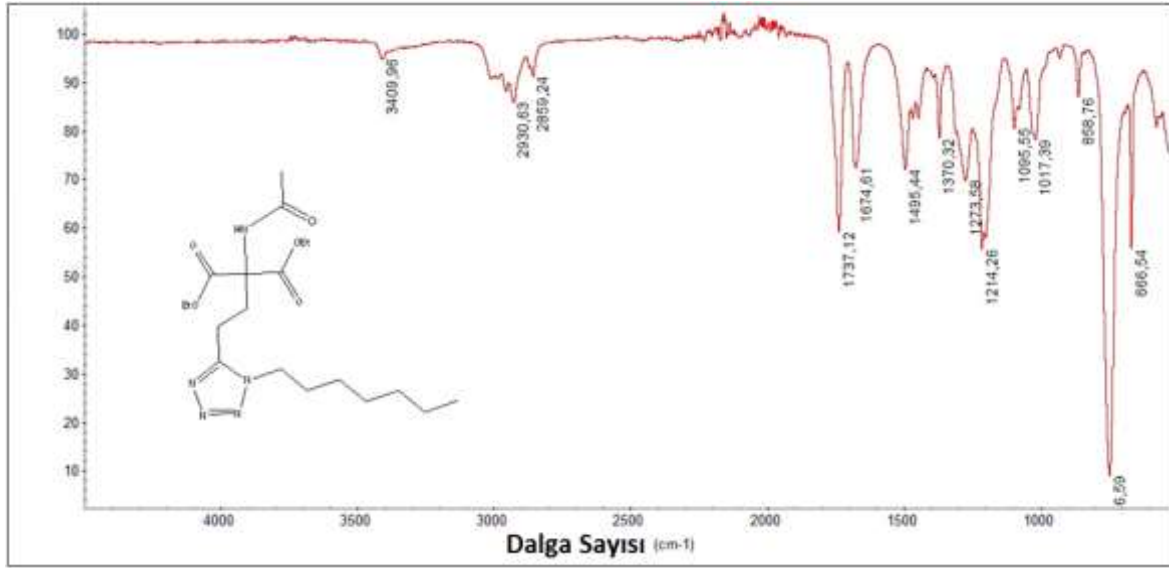
Şekil 5.51. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3409 cm^{-1} –NH gerilmesi, 2930 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı, 1737 cm^{-1} ester CO gerilmesi, 1674 cm^{-1} amit 1 bandı gözlenmiştir (Şekil 5.52.).

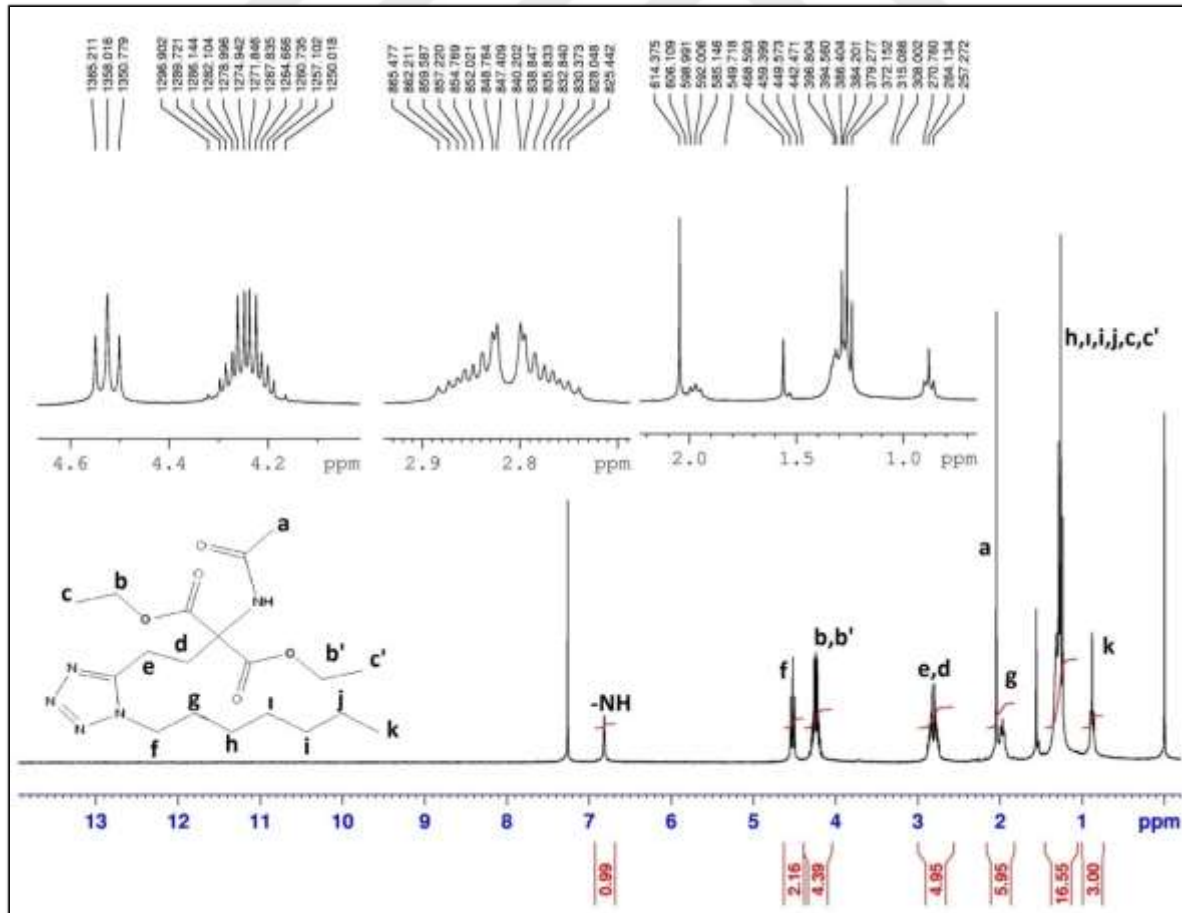
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 6,82 ppm'de C(3) konumuna bağlı birli, 1H (NH); 4,53 ppm' de C(8) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,34-4,15 ppm aralığında C(3) ve C(3') protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 2,92-2,70 ppm aralığında C(6) ve C(7) protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 2,05 ppm'de C(1) protonuna ait birli, 3H (CH_3); 2,03-1,89 ppm aralığında C(9) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,39-1,19 ppm aralığında C(10), C(11), C(12), C(13), C(5) ve C(5') protonlarına ait çoklu, 14H (CH_2 , CH_3); 0,88 ppm'de C(14) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.53.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kvarterner) karbonlar 169,2; 167,8; 165,2; 66,0 - CH_2 karbonları 62,7; 53,0; 31,5; 30,6; 29,2; 28,5; 26,3; 22,5; 20,4 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 23,0; 14,0; 13,9 (Şekil 5.54.).

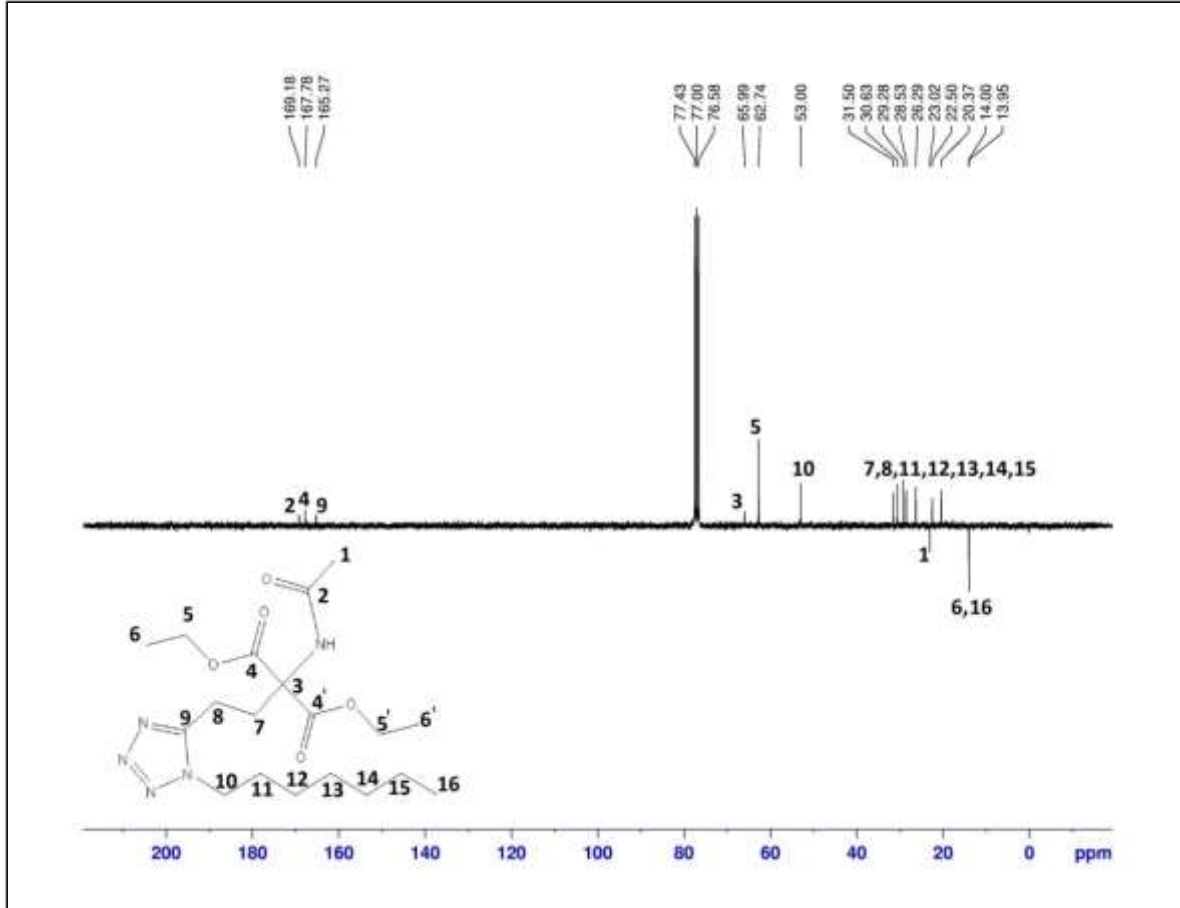
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 412,2570 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 412,2515) (Şekil 5.55.).



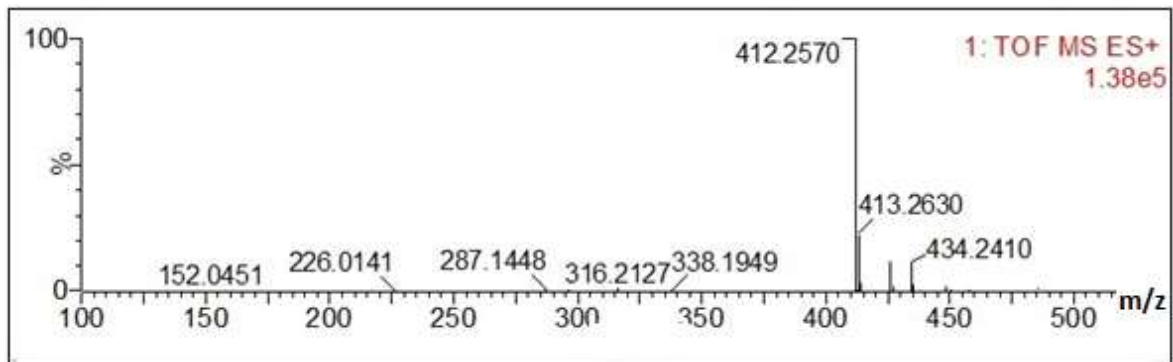
Şekil 5.52. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.53. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



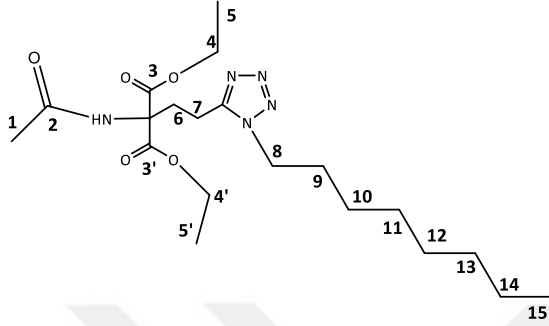
Şekil 5.54. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.55. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.12. Dietil 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)malonat Bileşiğinin

Yapısının Aydınlatılması



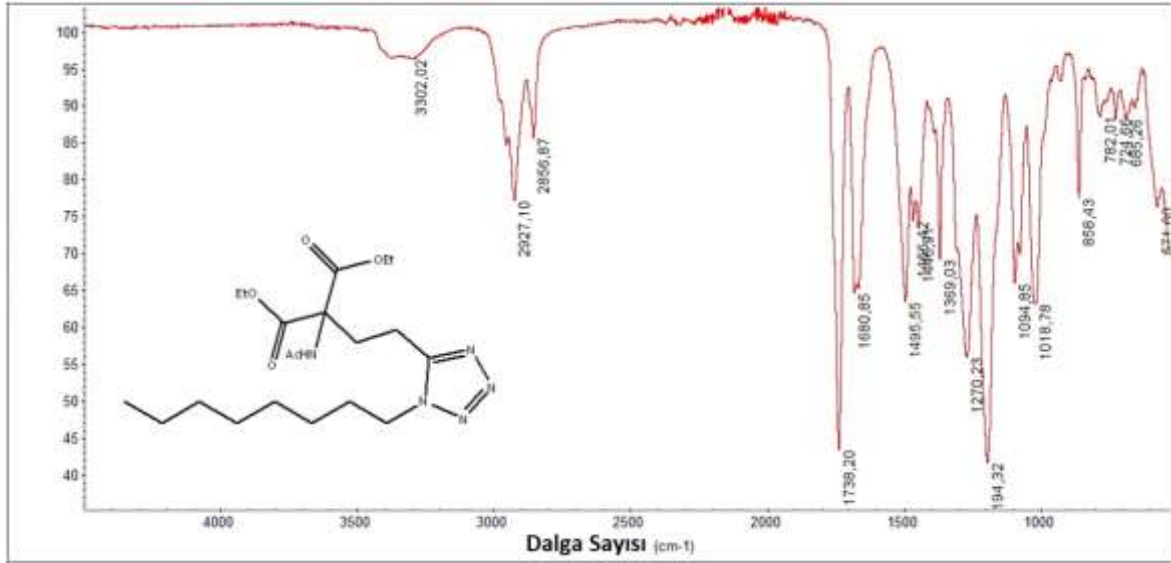
Şekil 5.56. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3302 cm^{-1} –NH gerilmesi, 2927 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı, 1738 cm^{-1} ester C=O gerilmesi, 1680 cm^{-1} amit 1 bandı gözlenmiştir (Şekil 5.57.).

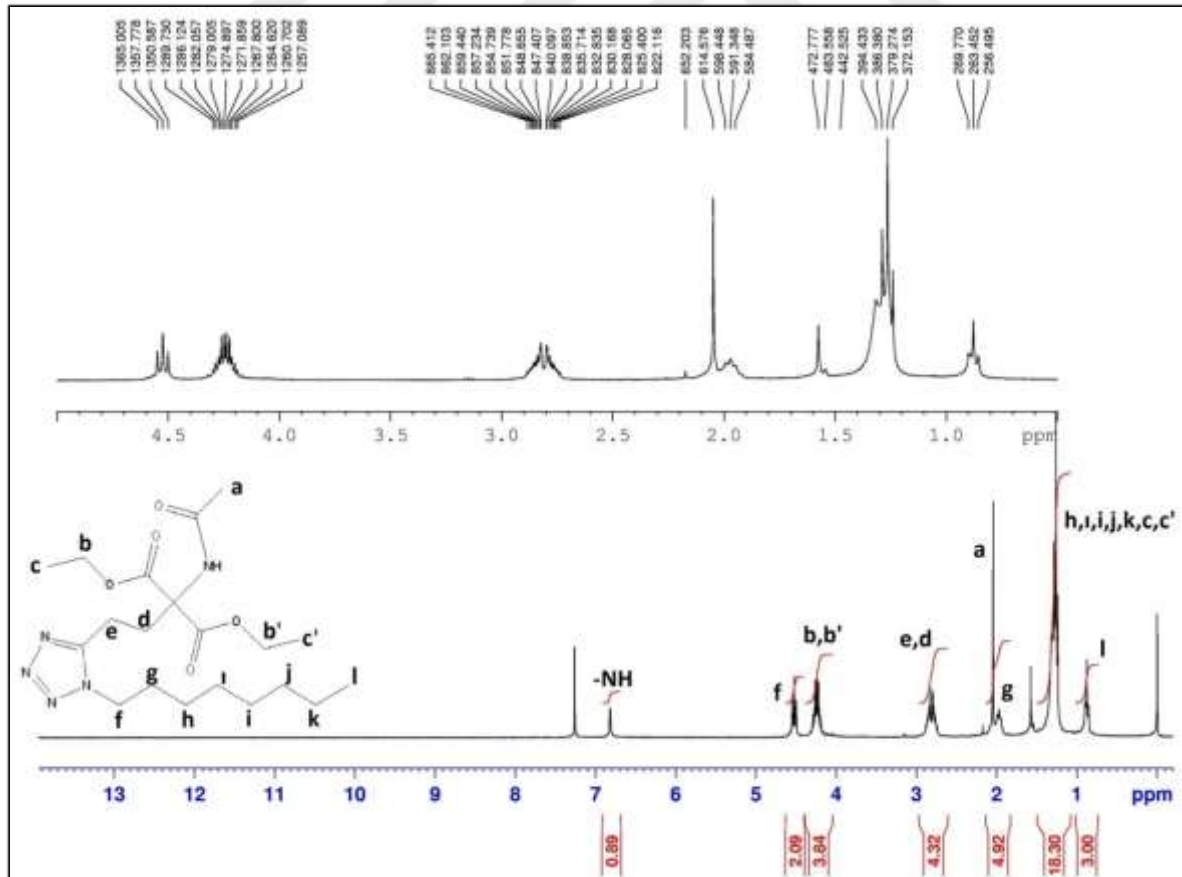
Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 6,82 ppm'de C(3) konumuna bağlı birli, 1H (NH); 4,52 ppm' de C(8) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,34-4,14 ppm aralığında C(3) ve C(3') protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 2,95-2,68 ppm aralığında C(6) ve C(7) protonlarına ait çoklu, 4H (CH_2); 2,05 ppm'de C(1) protonuna ait birli, 3H (CH_3); 2,02-1,88 ppm aralığında C(9) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,45-1,15 ppm aralığında C(10), C(11), C(12), C(13), C(14), C(5) ve C(5') protonlarına ait çoklu 16H, (CH_2 , CH_3); 0,88 ppm'de C(15) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.58.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kvarterner) karbonlar 169,2; 167,8; 165,2; 65,9 - CH_2 karbonları 62,7; 52,9; 31,6; 30,6; 29,3; 29,0; 28,8; 26,3; 22,6; 20,3 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 22,9; 14,0; 13,9 (Şekil 5.59.).

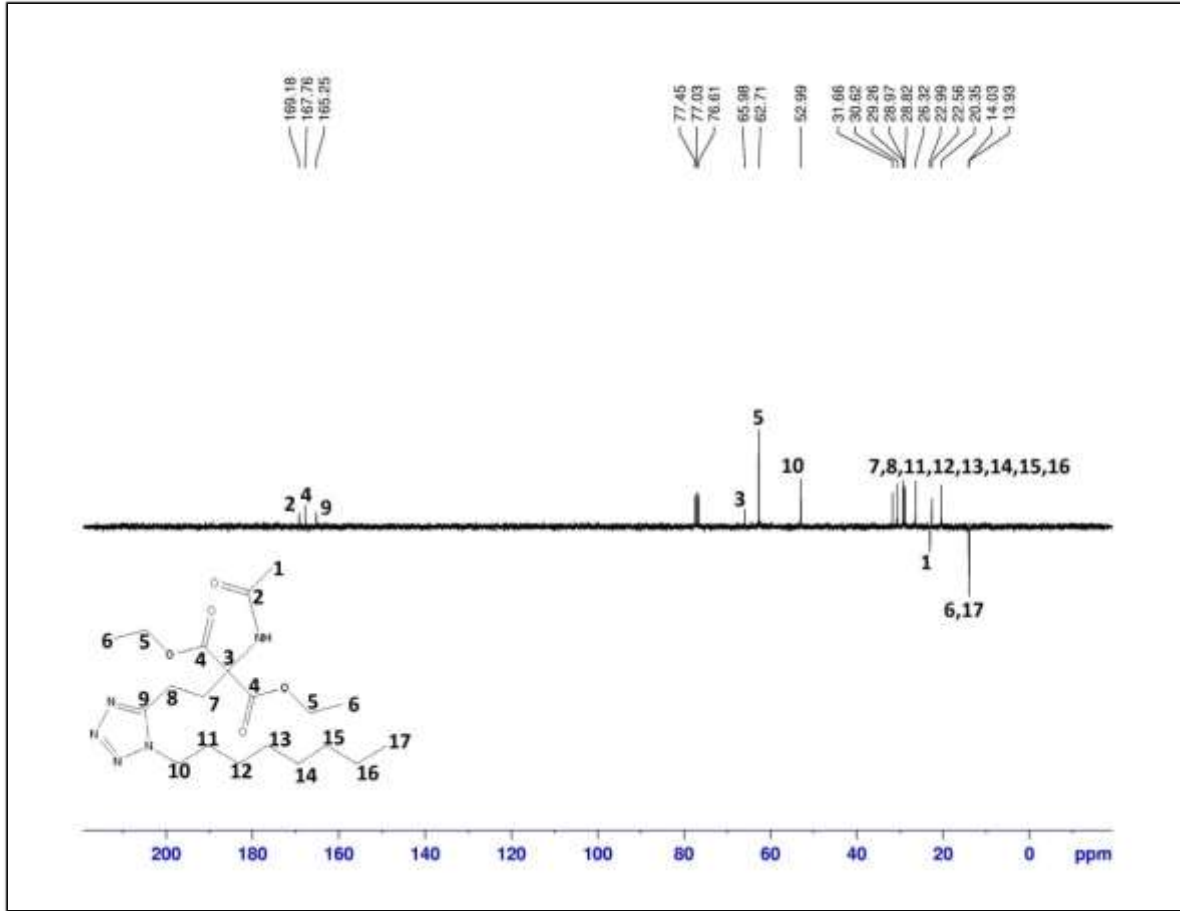
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 426,2722 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 426,2672) (Şekil 5.60.).



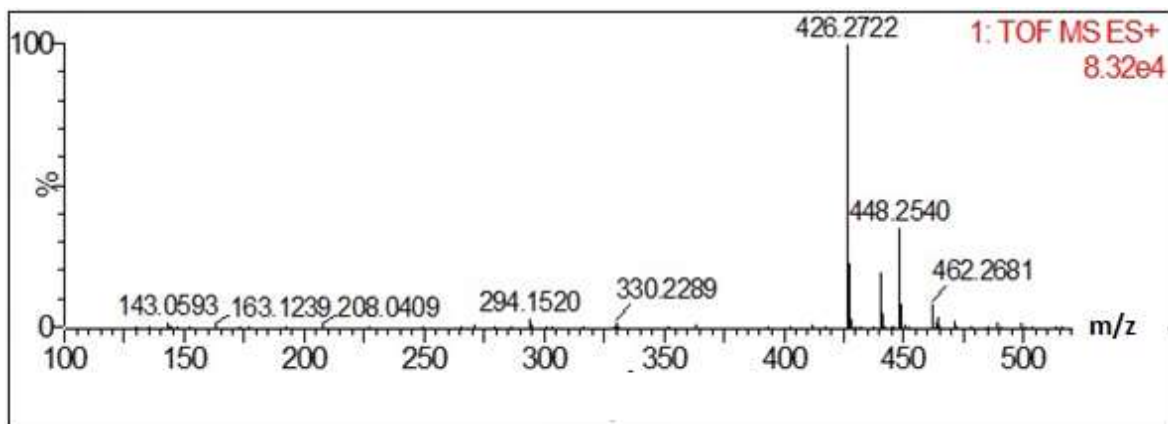
Şekil 5.57. Diethyl 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.58. Diethyl 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



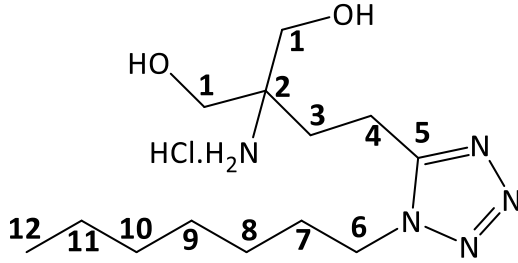
Şekil 5.59. Diethyl 2-asetamido-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.60. Diethyl 2-asetamido-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)malonat bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.1.13. 2-Amino-2-(2-(1-heptil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür

Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Şekil 5.61. Bileşiğin Yapısı

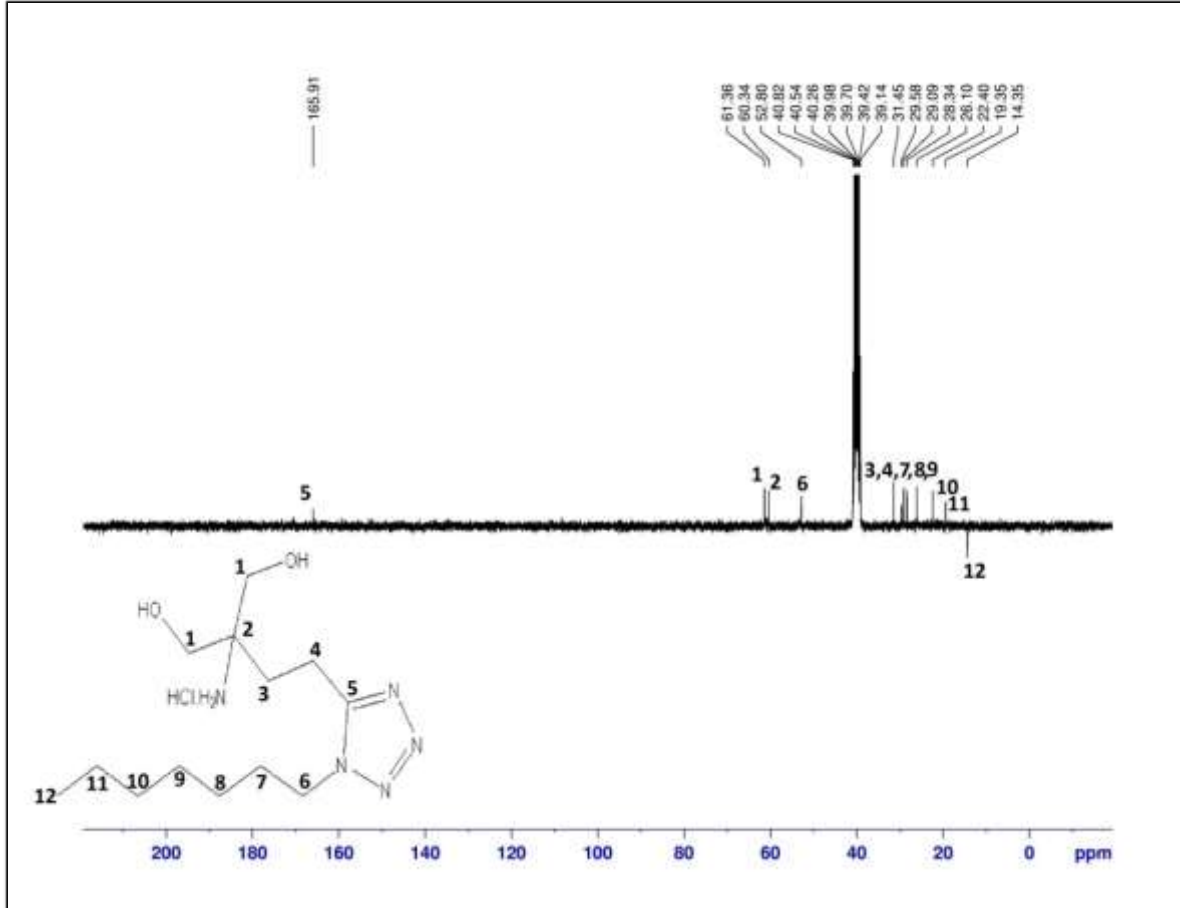
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3344 cm^{-1} -OH , NH_3^+ gerilmesi, 2940 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.62.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 7,88 ppm'de C(2) konumuna bağlı yayvan birli, 3H (NH_3^+); 5,42 ppm'de C(1) konumuna bağlı üçlü, 1H (OH); 4,61 ppm'de C(6) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3,53 ppm'de C(1) protonuna ait ikili, 2H (CH_2); 2,98-2,76 ppm aralığında C(4) protonuna ait bozuk üçlü, 2H (CH_2); 2,01-1,94 ppm aralığında C(3) protonuna ait bozuk üçlü, 2H (CH_2); 1,94-1,82 ppm aralığında C(7) protonuna ait çoklu 2H, (CH_2); 1,31-1,16 ppm aralığında C(8), C(9), C(10) ve C(11) protonlarına ait çoklu, 8H (CH_2); 0,85 ppm'de C(12) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.63.).

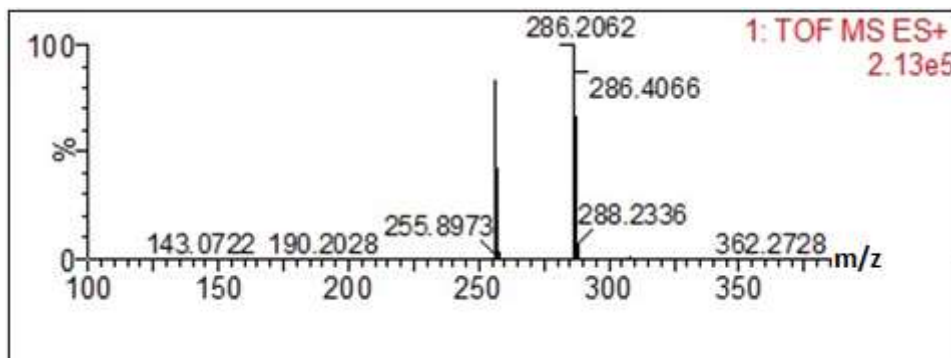
^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 165,9; 60,3; - CH_2 karbonları 61,4; 52,8; 31,5; 29,6; 29,1; 28,3; 26,1; 22,4; 19,4 negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 14,4 (Şekil 5.64.).

Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 286,2062 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 286,2198) (Şekil 5.65.).

Şekil 5.63. 2-Amino-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



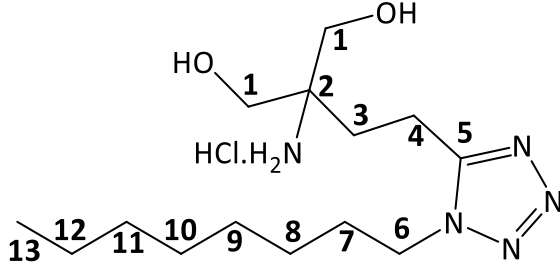
Şekil 5.64. 2-Amino-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.65. 2-Amino-2-(2-(1-heptil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür HR-MS spektrumu

5.1.14. 2-Amino-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür

Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



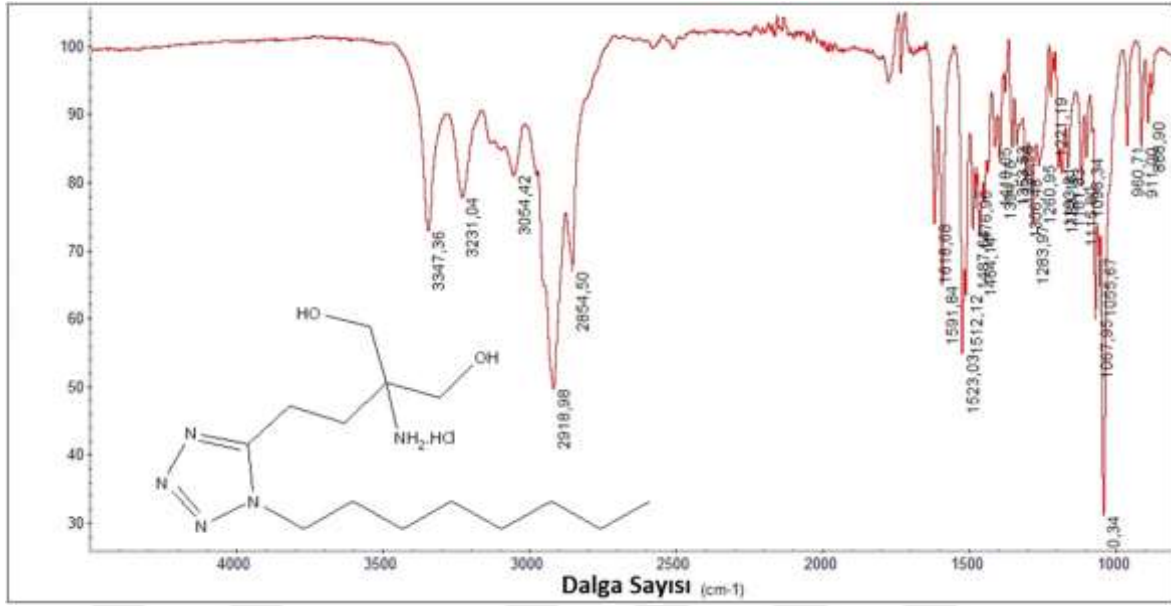
Şekil 5.66. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3344 cm^{-1} NH_3^+ gerilmesi, 3231 cm^{-1} 'de $-\text{OH}$ gerilmesi; 2918 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.67.).

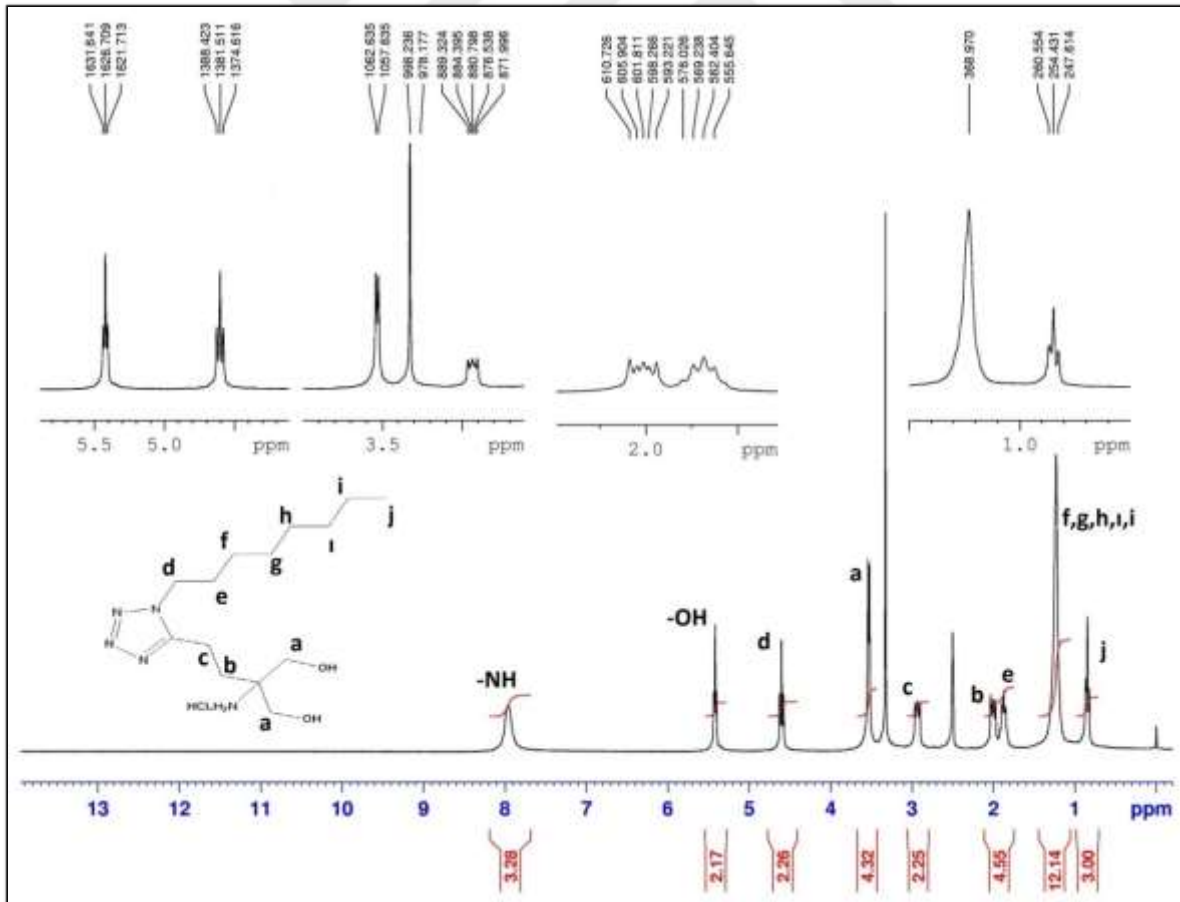
Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 7,96 ppm'de C(2) konumuna bağlı yayvan birli, 3H (NH_3^+); 5,42 ppm'de C(1) konumuna bağlı üçlü, 1H (OH); 4,61 ppm'de C(6) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3,53 ppm'de C(1) protonuna ait ikili, 2H (CH_2); 2,98-2,87 ppm aralığında C(4) protonuna ait bozuk üçlü, 2H (CH_2); 2,08-1,94 ppm aralığında C(3) protonuna ait bozuk üçlü, 2H (CH_2); 1,94-1,79 ppm aralığında C(7) protonuna ait çoklu 2H, (CH_2); 1,35-1,15 ppm aralığında C(8), C(9), C(10), C(11) ve C(12) protonlarına ait çoklu, 10H (CH_2); 0,85 ppm'de C(13) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.68.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 165,9; 60,4; $-\text{CH}_2$ karbonları 61,3; 52,8; 31,6; 29,6; 29,1; 28,9; 28,6; 26,2; 22,5; 19,3 negatif genlikte (δ , ppm) $-\text{CH}_3$ karbonları 14,4 (Şekil 5.69.).

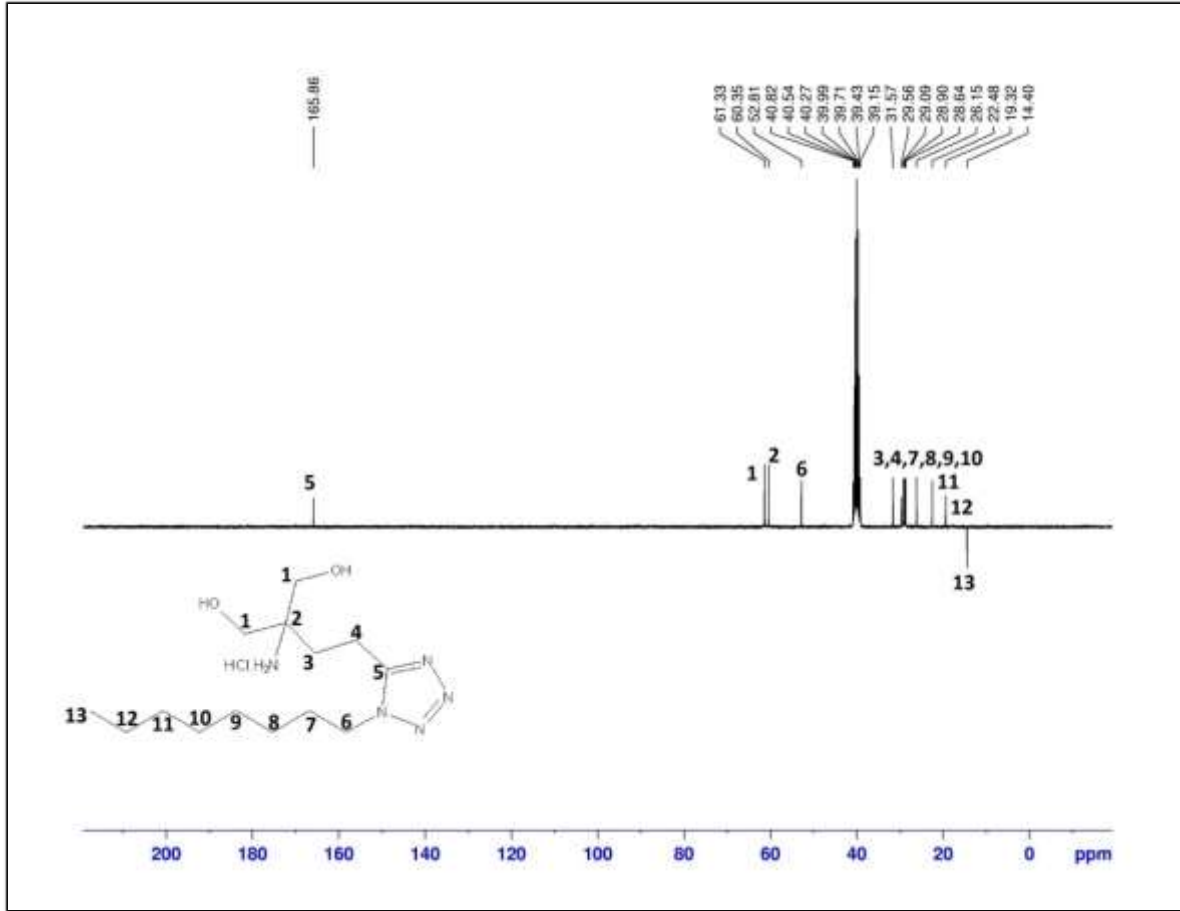
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 300,2396 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 300,2400) (Şekil 5.70.).



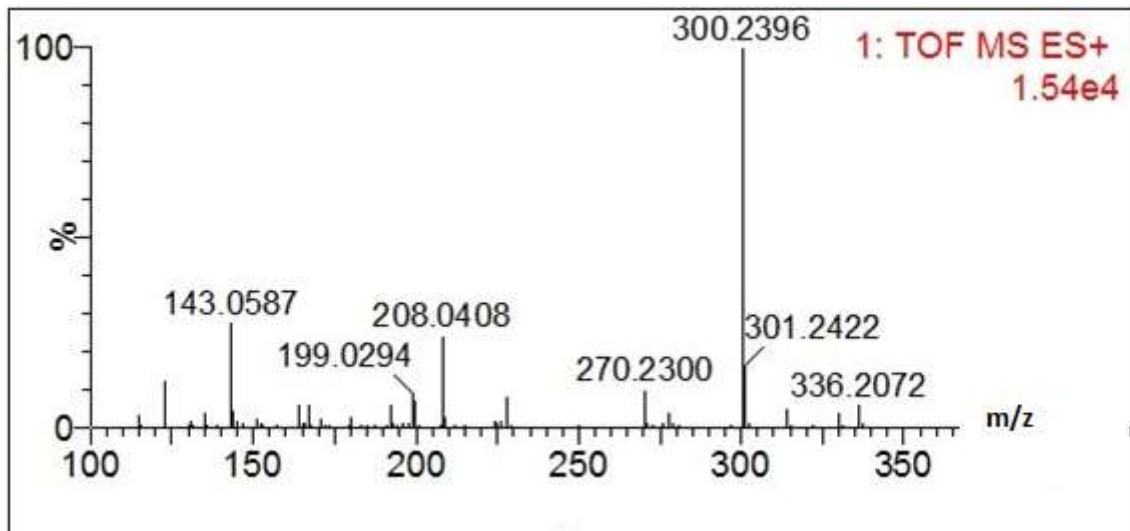
Şekil 5.67. 2-Amino-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin ATR-FT IR spektrumu



Şekil 5.68. 2-Amino-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.69. 2-Amino-2-(2-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür ¹³C-APT NMR spektrumu



Şekil 5.70. 2-Amino-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür HR-MS spektrumu

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

9 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

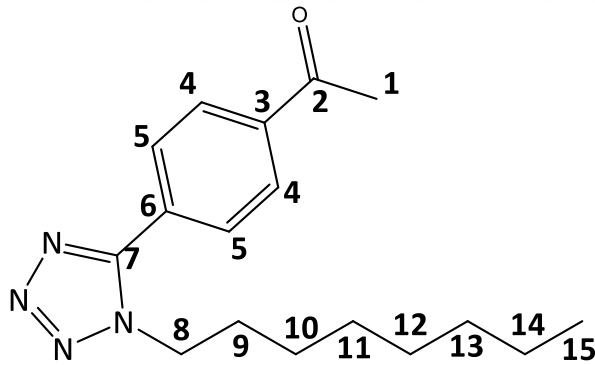
Elements Used:

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula	i-FIT	i-FIT (Norm)	C	H	N	O
300.2396	300.2400	-0.4	-1.3	2.5	C14 H30 N5 O2	89.7	0.0	14	30	5	2

Şekil 5.71. 2-Amino-2-(2-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)etil)propan-1,3-diol hidroklorür Kütle Doğrulaması

5.2. F2 Serisi

5.2.1. 1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



Şekil 5.72. Bileşiğin Yapısı

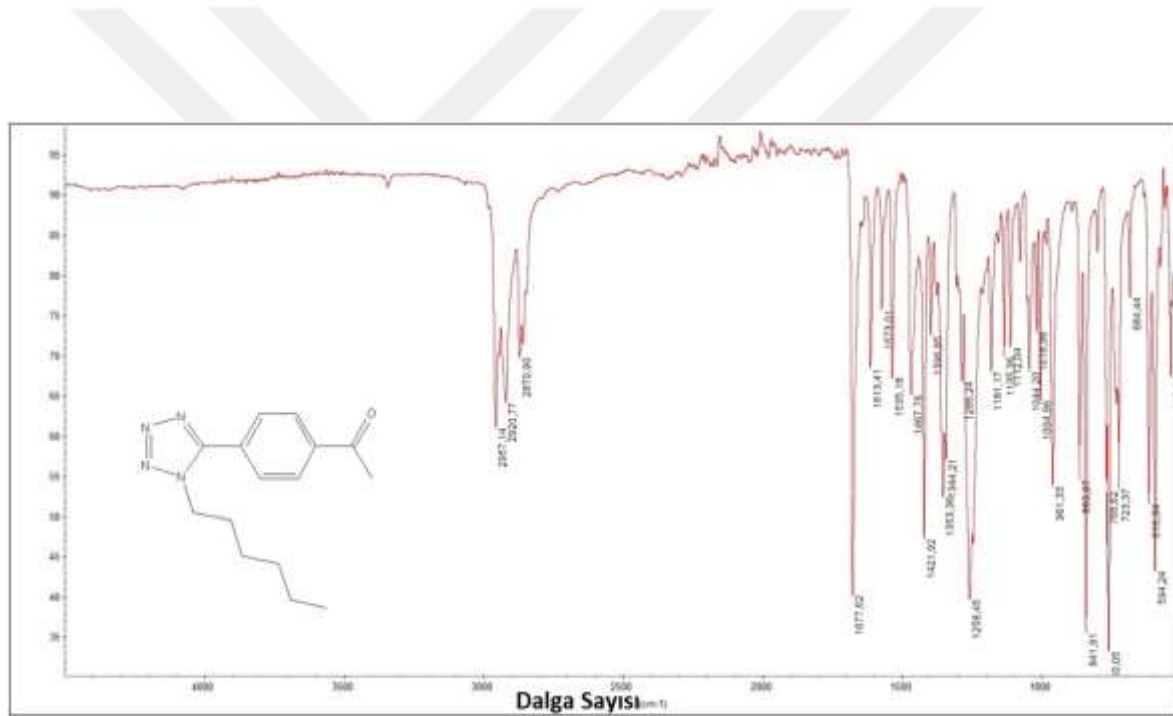
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2987 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesi; 2955 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilmesi ve 1655 cm^{-1} 'de keton C=O gerilmebandı gözlenmiştir (Şekil 5.73.).

Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) 8,23 ppm'de C(5) konumuna bağlı ikili, 2H (CH); 8,10 ppm'de C(4) konumuna bağlı ikili, 2H (CH); 4,69 ppm'de C(8) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 2,63 ppm'de C(1) protonuna ait birli, 3H (CH_3); 2,18-2,04

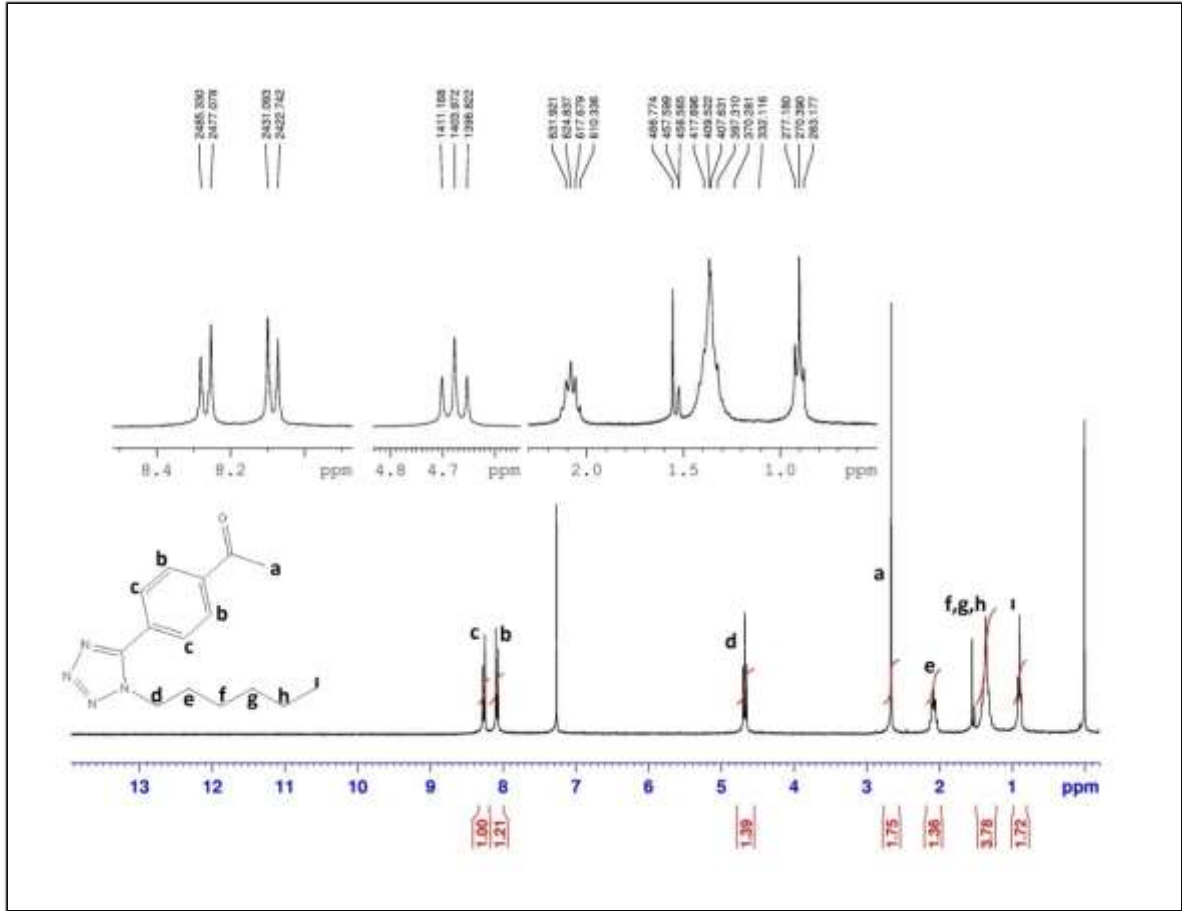
ppm aralığında C(9) protonuna ait çoklu, 2H (CH₂); 1,45-1,25 ppm aralığında C(10), C(11), C(12), C(13) ve C(14) protonlarına ait çoklu, 10H (CH₂); 0,89 ppm'de C(15) protonuna ait üçlü, 3H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.74.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 197,5; 164,1; 138,2; 131,7, -CH₂ karbonları 53,4; 31,7; 29,4; 28,9; 28,8; 26,3 ; 22,6 negatif genlikte (δ, ppm) -CH₃ karbonları 26,7; 14,0 -CH karbonları 128,9 ve 126,9 (Şekil 5.75.).

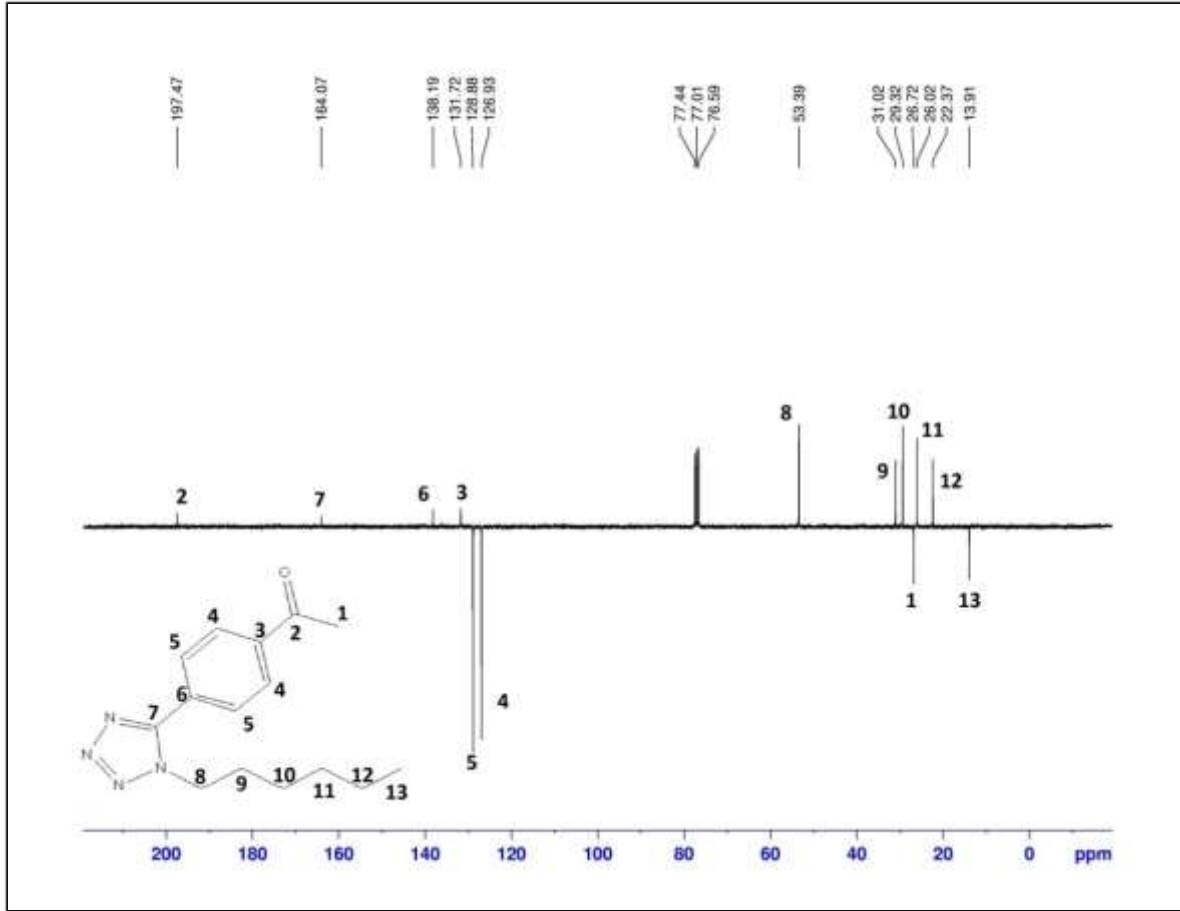
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 301,2031 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 301,202) (Şekil 5.76.).



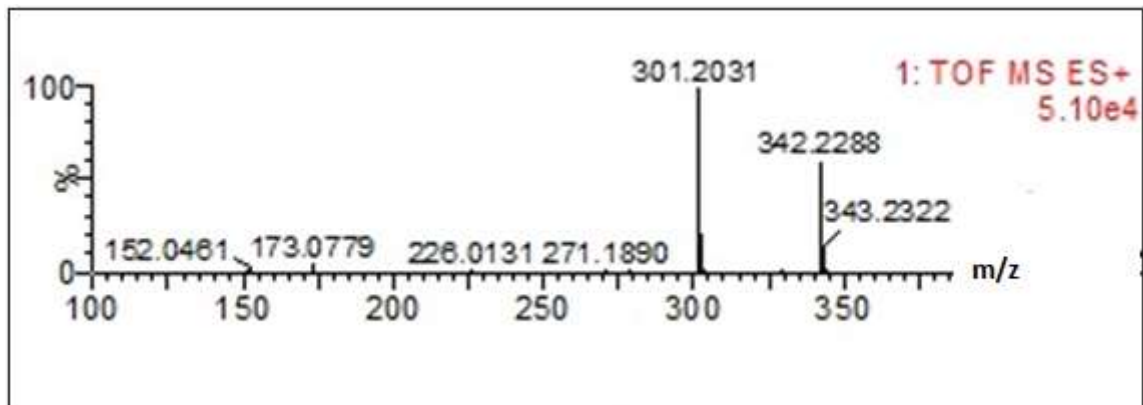
Şekil 5.73. 1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.74. 1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.75. 1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



Şekil 5.76. 1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin HR-MS spektrumu

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

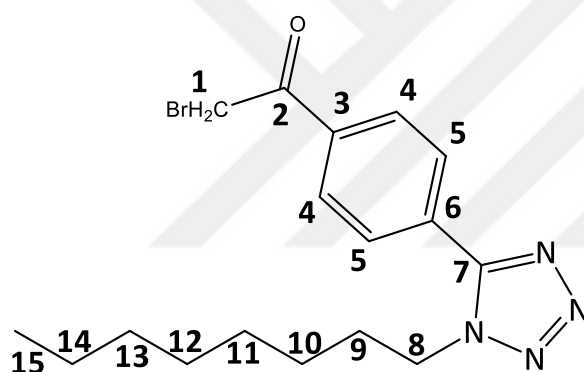
94 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula	i-FIT	i-FIT (Norm)	C	H	N	O
301.2031	301.2028	0.3	1.0	7.5	C17 H25 N4 O	224.8	0.0	17	25	4	1

Şekil 5.77. 1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin Kütle Doğrulaması

5.2.2. 2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



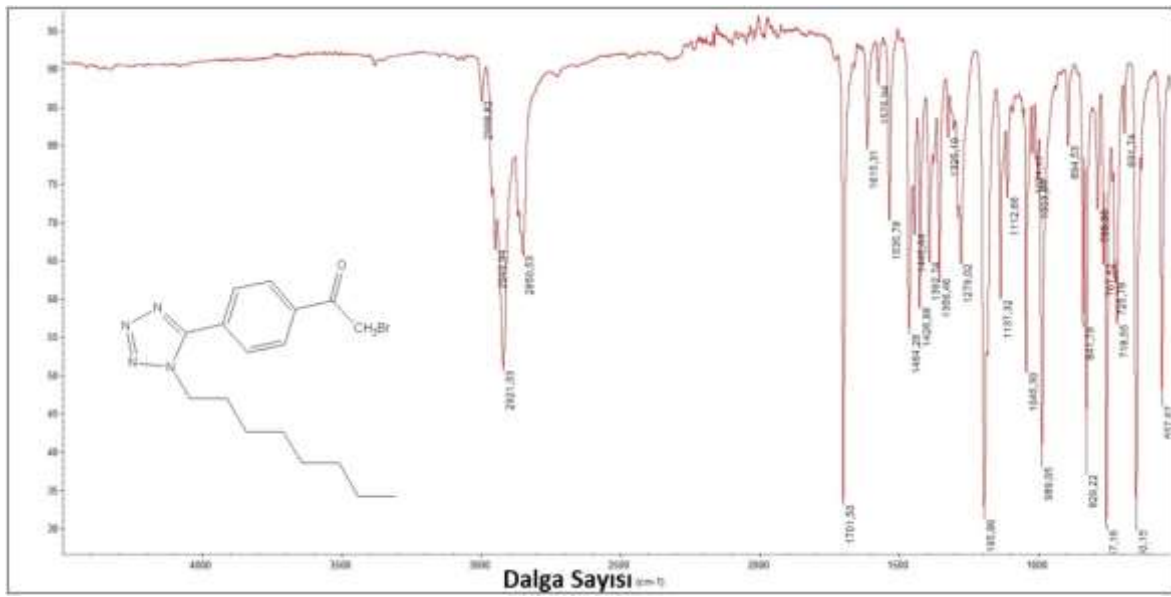
Şekil 5.78. Bileşiğın Yapısı

Bileşiğın ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 2998 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesi; 2949 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilmesi ve 1701 cm^{-1} 'de keton C=O gerilmebandı gözlenmiştir (Şekil 5.79.).

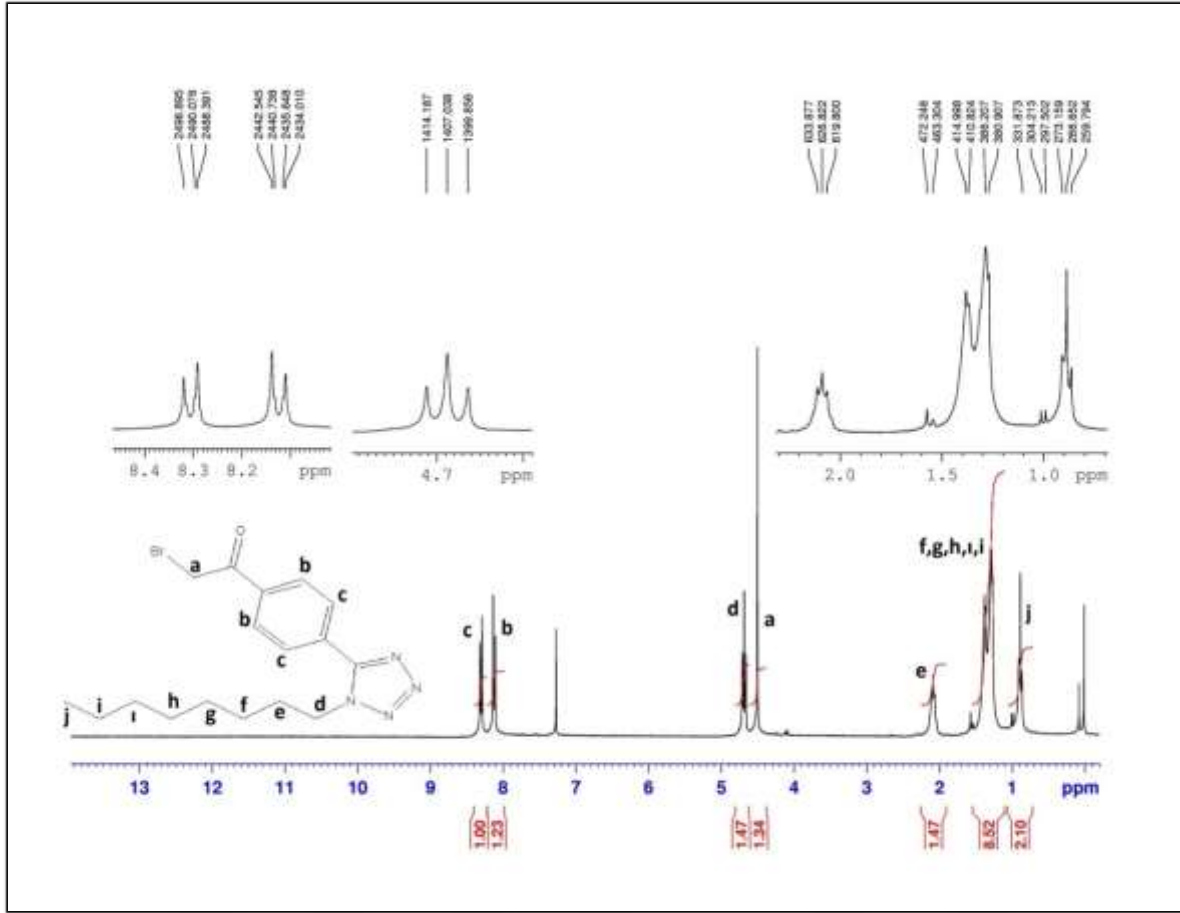
Bileşiğın CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 8,31 ppm'de C(5) konumuna bağlı ikili, 2H (CH); 8,12 ppm'de C(4) konumuna bağlı ikili, 2H (CH); 4,69 ppm'de C(8) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,52 ppm'de C(1) protonuna ait birli, 2H (CH_2); ; 2,18-2,01 ppm aralığında C(9) protonuna ait çoklu, 2H (CH_2); 1,50-1,20 ppm aralığında C(10), C(11), C(12), C(13) ve C(14) protonlarına ait çoklu, 10H (CH_2); 0,89 ppm'de C(15) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.80.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kvarterner) karbonlar 190,7; 163,6; 135,2; 132,5 -CH₂ karbonları 53,4; 31,7; 30,7; 29,7; 29,4; 28,8; 26,3; 22,6 negatif genlikte (δ , ppm) -CH₃ karbonları 14,0 –CH karbonları 129,5 ve 127,1 (Şekil 5.81.).

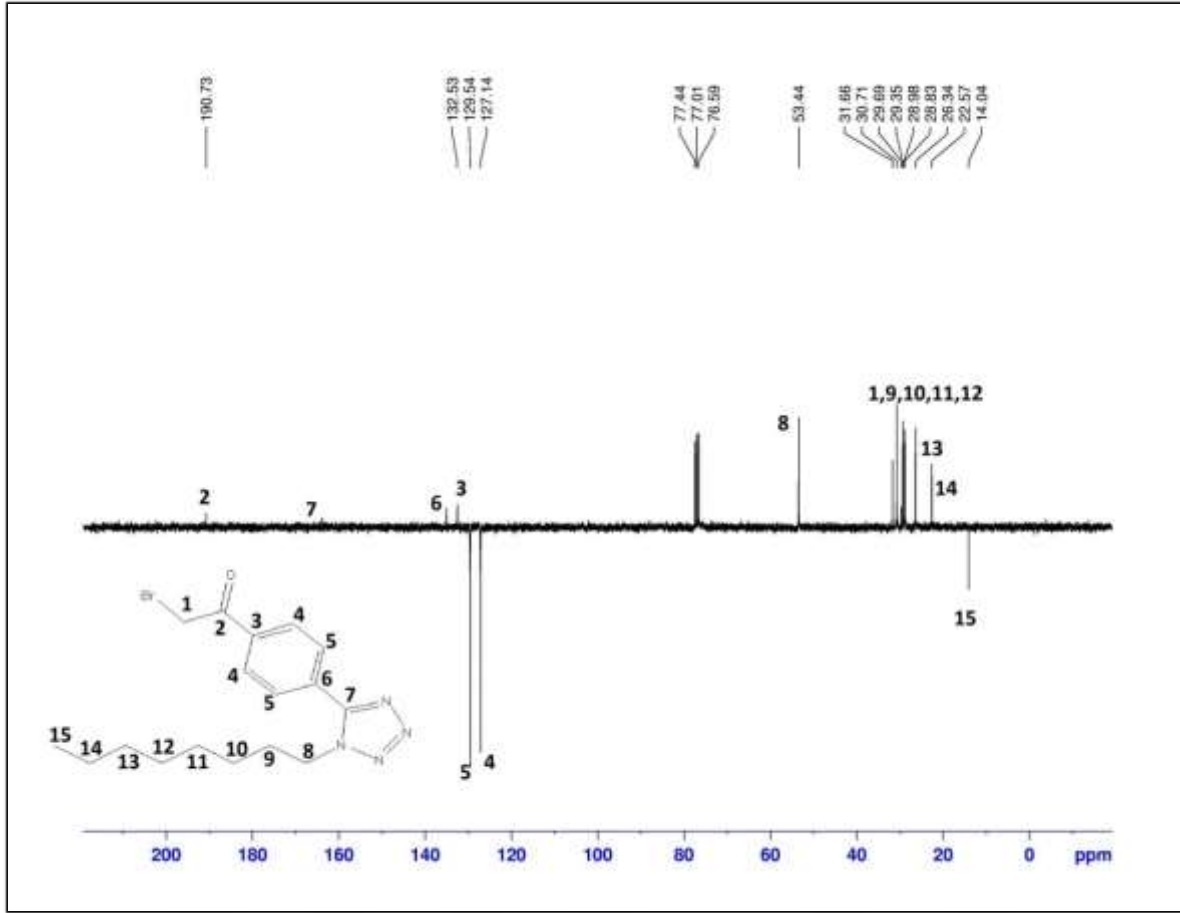
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 379,1120 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 379,1133) (Şekil 5.82.).



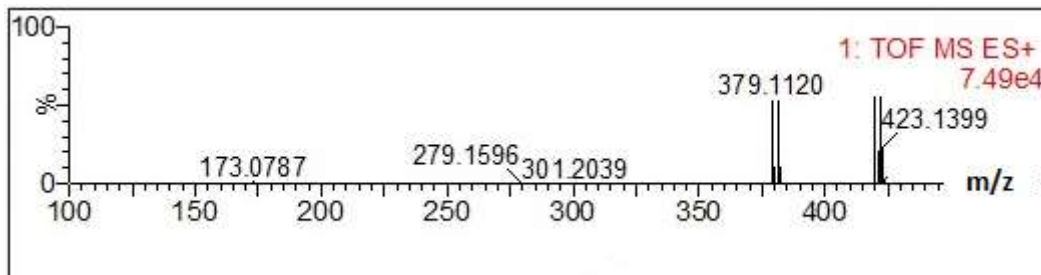
Şekil 5.79. 2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.80. 2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



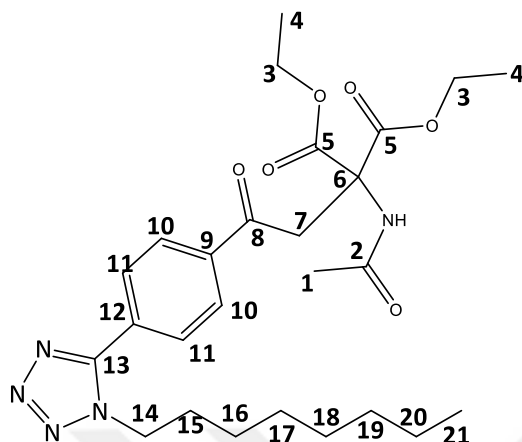
Şekil 5.81. 2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



Şekil 5.82. 2-Bromo-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)etan-1-on Bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.2.3. Dietyl 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat

Bileşiminin Yapısının Aydınlatılması



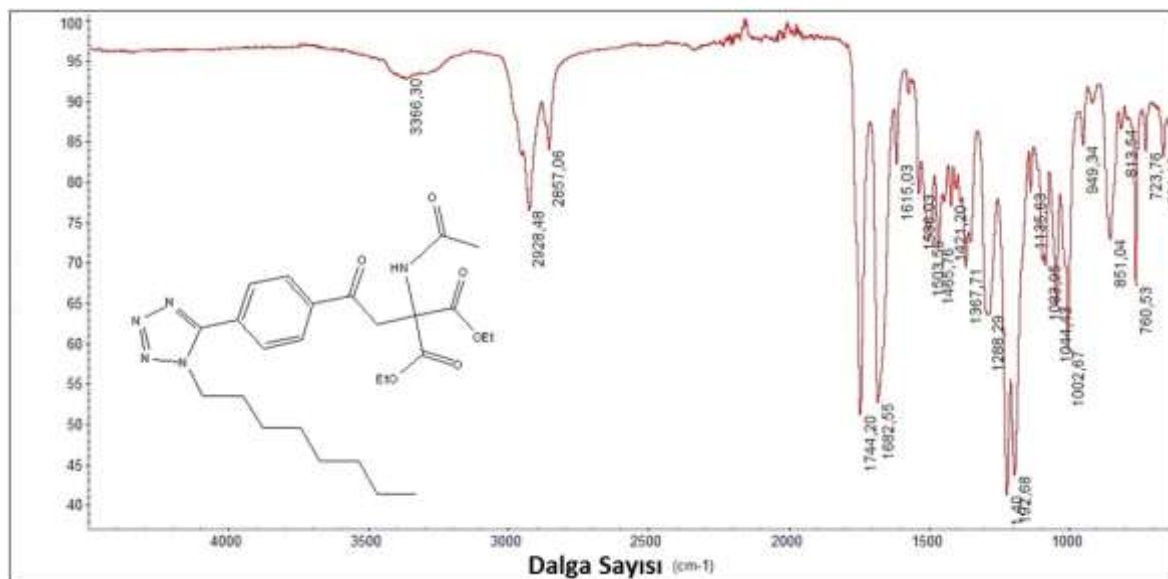
Şekil 5.83. Bileşimin Yapısı

Bileşimin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3239 cm^{-1} -NH gerilmesi, 3048 cm^{-1} aromatik C-H gerilmesi, 2933 cm^{-1} de alifatik C-H gerilme bandı, 1752 cm^{-1} ester C=O gerilmesi, 1637 cm^{-1} amit 1 bandı ve 1538 cm^{-1} amit 2 bandı gözlenmiştir (Şekil 5.84.).

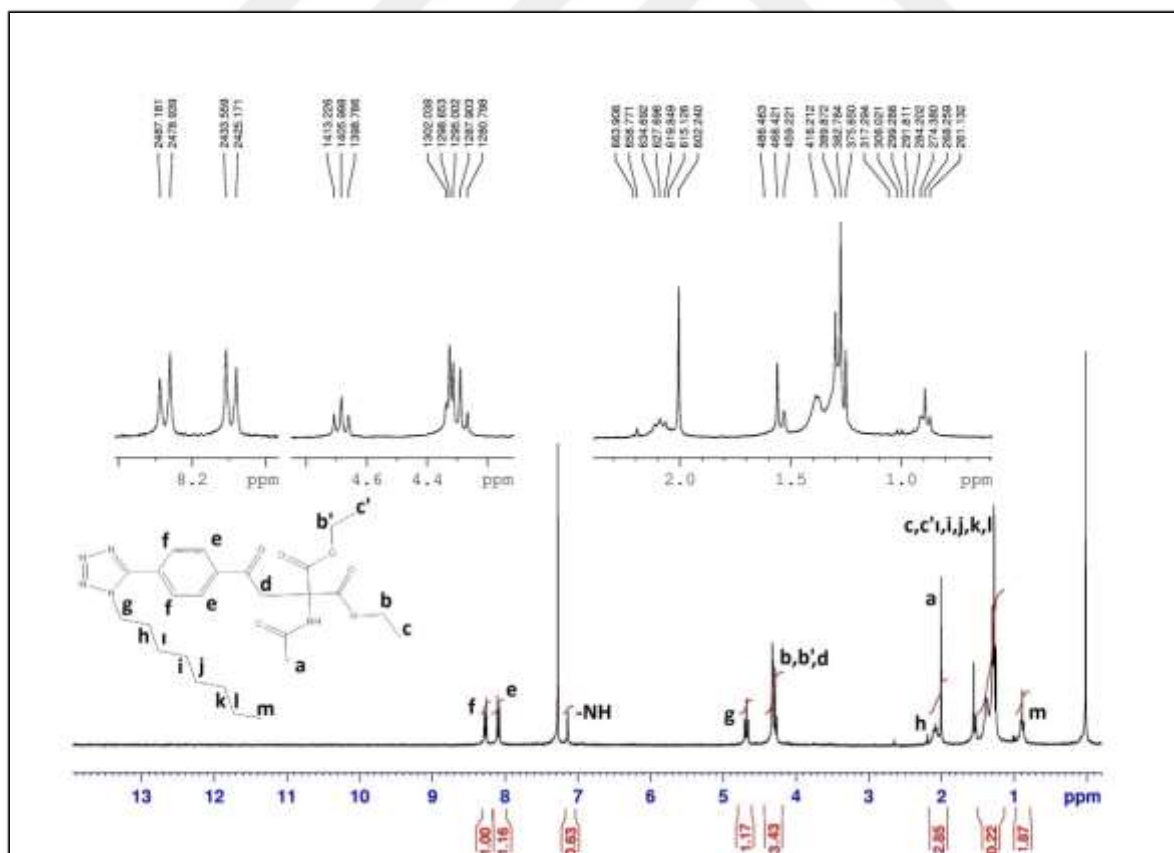
Bileşimin CDCl_3 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) 8,28 ppm'de C(5) konumuna bağlı ikili, 2H (CH); 8,10 ppm'de C(4) konumuna bağlı ikili, 2H (CH); 7,14 ppm'de C(6) konumuna bağlı birli, 1H (NH); 4,69 ppm' de C(14) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 4,43-4,13 ppm aralığında C(3) ve C(7) protonlarına ait çoklu, 6H (CH_2); 2,15-1,98 ppm aralığında C(1) ve C(15) protonlarına ait çoklu, 5H ($\text{CH}_3\text{-CH}_2$); 1,43-1,21 ppm aralığında C(16), C(17), C(18), C(19), C(20) ve C(4) protonlarına ait çoklu 16H, ($\text{CH}_2\text{-CH}_3$); 0,89 ppm'de C(21) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.85.).

$^{13}\text{C-APT}$ NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 196,4; 169,5; 167,2; 163,8; 137,1; 132,3; 14,0 - CH_2 karbonları 53,4; 42,4; 31,7; 29,4; 29,0; 28,8; 26,4; 22,6; negatif genlikte (δ , ppm) - CH_3 karbonları 64,0 (3); 63,0; 23,0; 13,9 -CH karbonları 128,8; 127,0 (Şekil 5.86.).

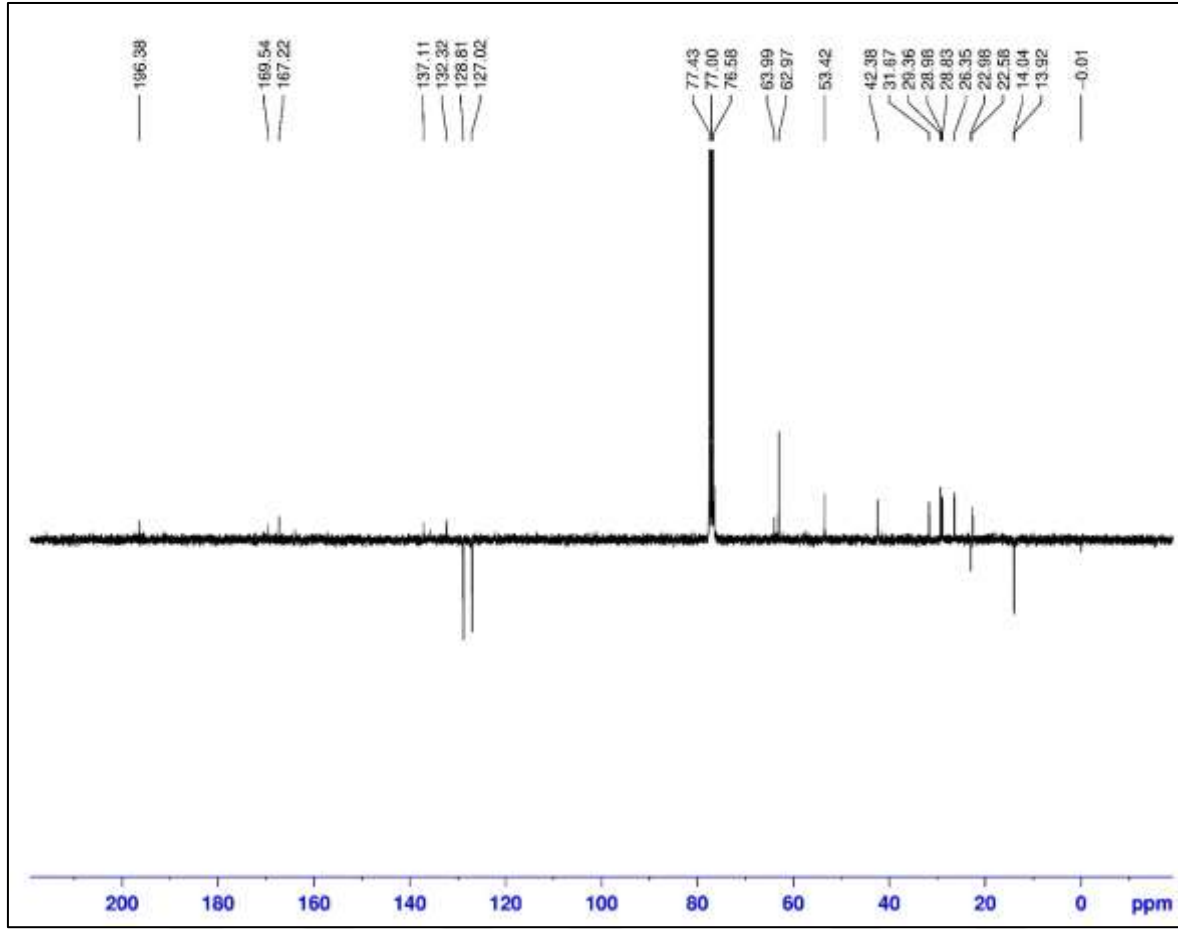
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 516,2819 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 516,2819) (Şekil 5.87.).



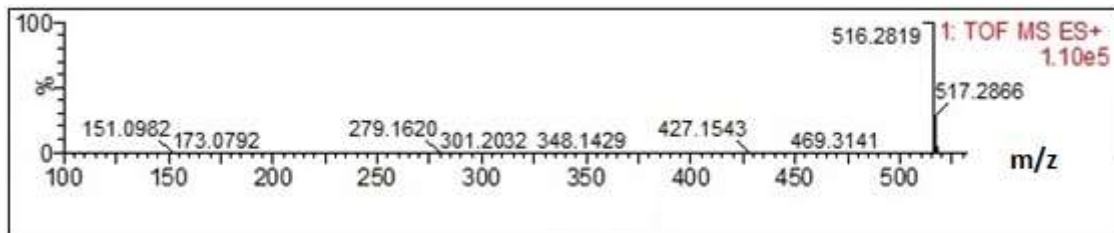
Şekil 5.84. Diethyl 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.85. Diethyl 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



Şekil 5.86. Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



Şekil 5.87. Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin HR-MS spektrumu

Single Mass Analysis

Tolerance = 5.0 PPM / DBE: min = -1.5, max = 50.0

Element prediction: Off

Number of isotope peaks used for i-FIT = 3

Monoisotopic Mass, Even Electron Ions

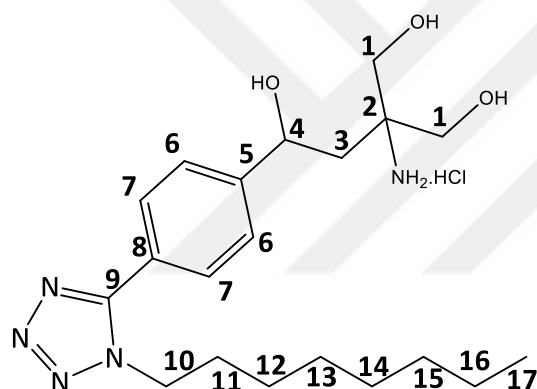
26 formula(e) evaluated with 1 results within limits (up to 50 closest results for each mass)

Elements Used:

Mass	Calc. Mass	mDa	PPM	DBE	Formula	i-FIT	i-FIT (Norm)	C	H	N	O
516.2819	516.2822	-0.3	-0.6	10.5	C ₂₆ H ₃₈ N ₅ O ₆	180.0	0.0	26	38	5	6

Şekil 5.88. Dietil 2-asetamido-2-(2-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)-2-oksoetil)malonat Bileşiğinin Kütle Doğrulaması

5.2.4. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1*H*-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



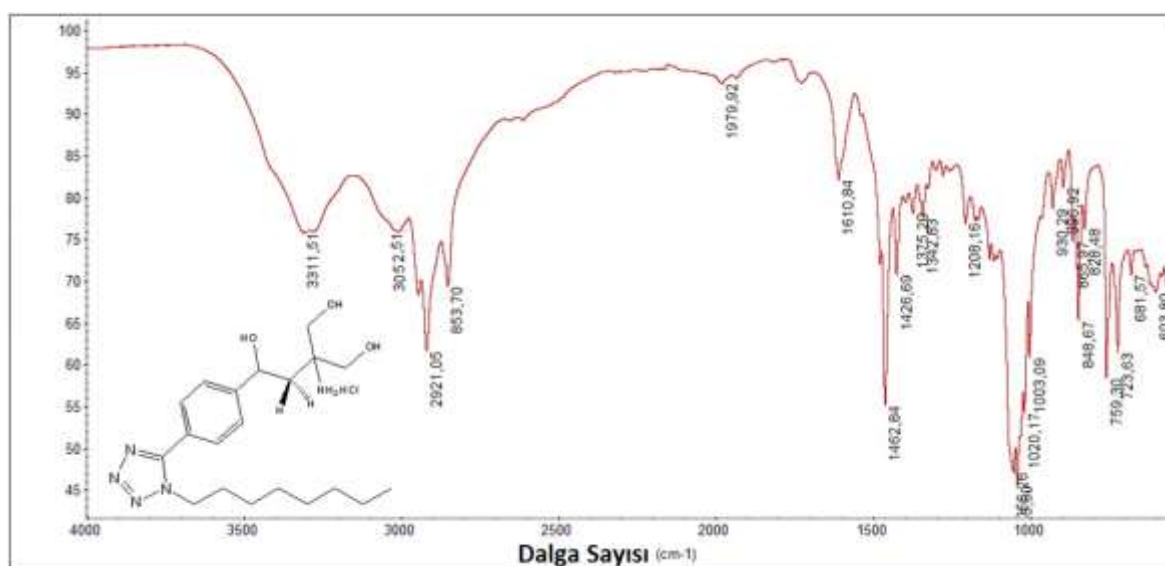
Şekil 5.89. Bileşiğin Yapısı

Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde yayvan 3500-3100 cm^{-1} NH_3^+ ve -OH gerilmesi; 3052 cm^{-1} 'de aromatik C-H gerilmesi; 2921 cm^{-1} 'de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.90.).

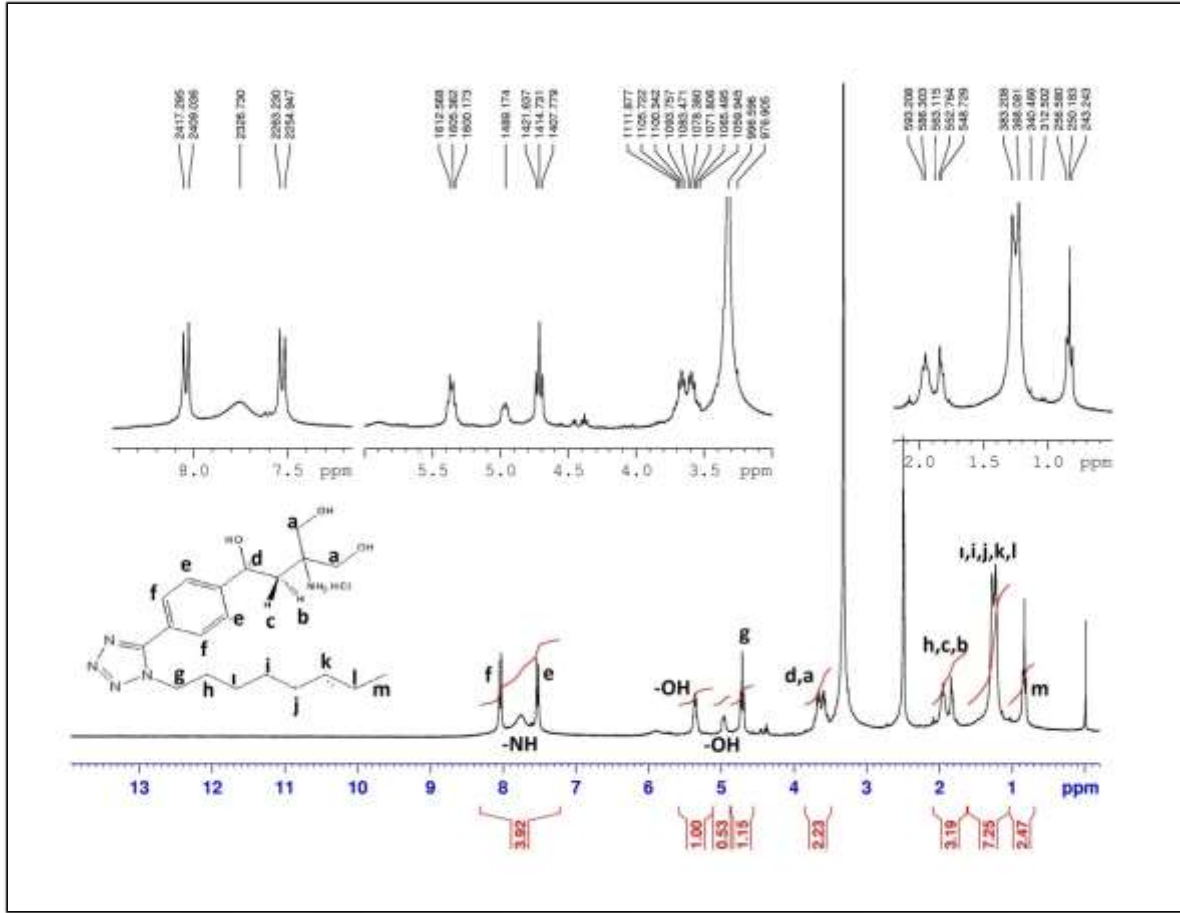
Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 8,04 ppm'de C(7) protonuna bağlı birli, 1H (CH); 7,96 ppm'de C(2) konumuna bağlı yayvan birli, 3H (NH_3^+); 7,53 ppm'de C(6) protonuna bağlı birli, 1H (CH); 5,40-5,30 ppm'de C(1) konumuna bağlı çoklu, 1H (OH); 5,03-4,91 ppm'de C(4) konumuna bağlı çoklu, 1H (OH); 4,72 ppm'de C(10) protonuna ait üçlü, 2H (CH_2); 3,63-3,50 ppm'de C(4) ve C(1) protonlarına ait çoklu, 5H (CH- CH_2); 2,01-1,76 ppm aralığında C(11) ve C(3) protonlarına ait çoklu, 2H (CH_2); 1,39-1,14 ppm aralığında C(12), C(13), C(14), C(15) ve C(16) protonlarına ait çoklu, 10H (CH_2); 0,83 ppm'de C(17) protonuna ait üçlü, 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.91.).

^{13}C -APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,4 ; 149,1; 126,1; 61,6 -CH₂ karbonları 62,1; 60,8; 53,2; 31,6; 29,1; 28,9; 28,6; 26,2; 22,5; negatif genlikte (δ , ppm) -CH₃ karbonları 14,4; -CH karbonları 126,8; 126,7; 68,5 (Şekil 5.92.).

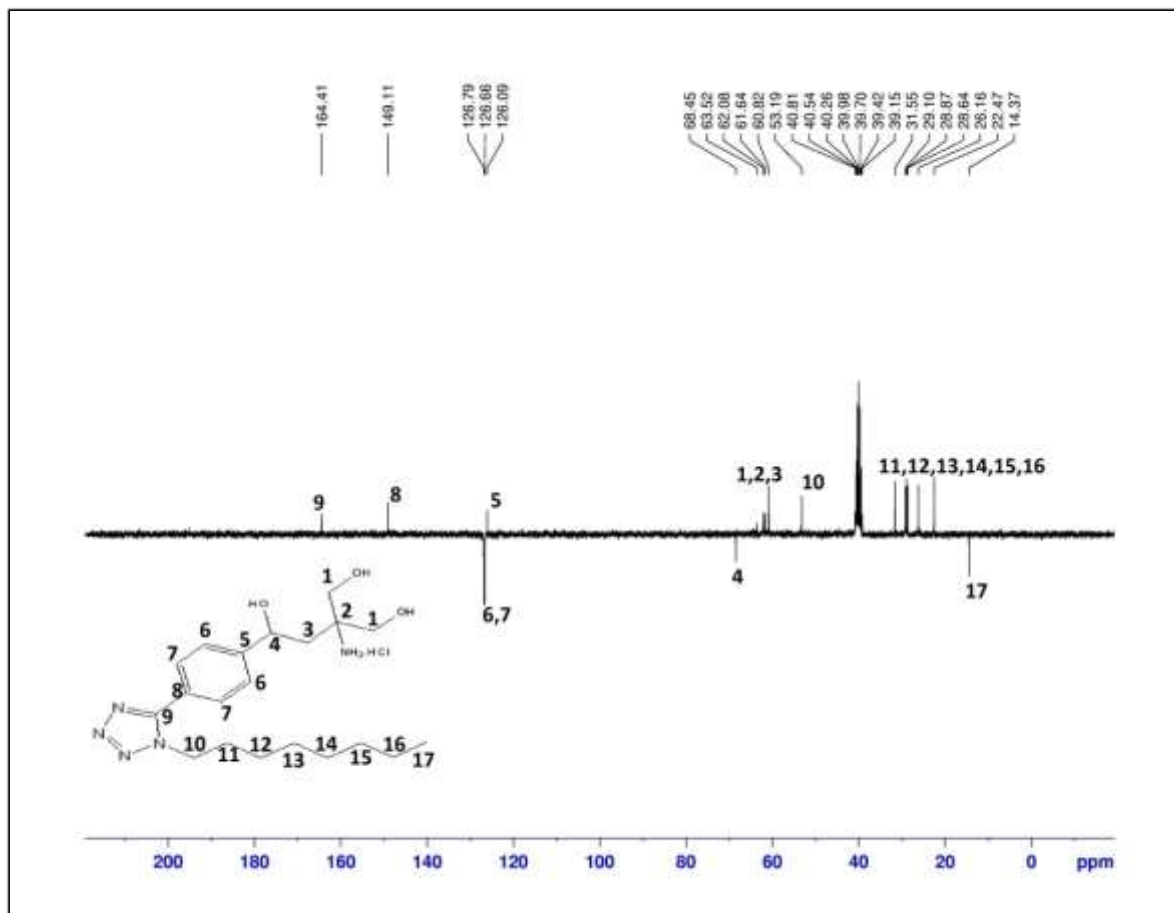
Bileşiğe ait moleküler iyon piki $[\text{M}+\text{H}]^+$ 414,2471 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 414,2476) (Şekil 5.93.).



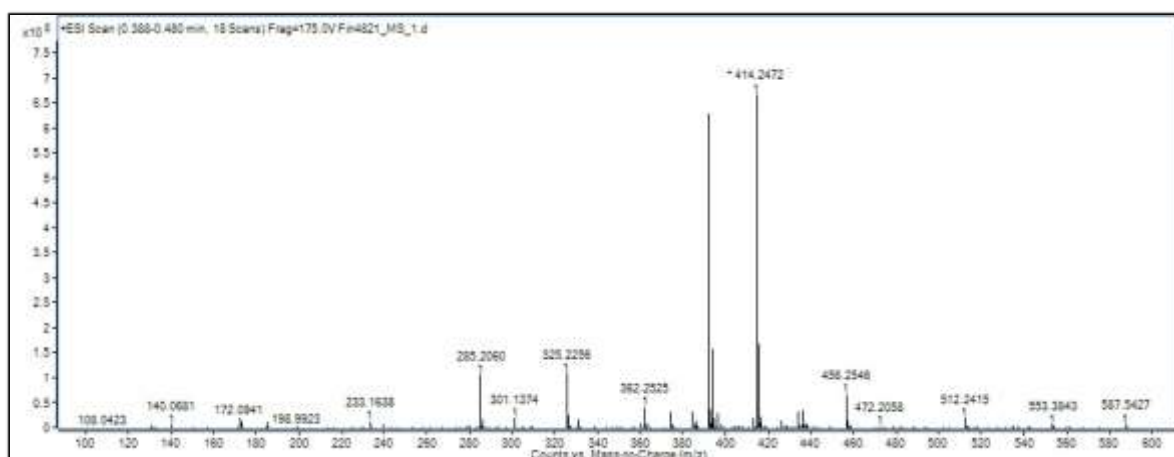
Şekil 5.90. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.91. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H -tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Şekil 5.92. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.93. 3-Amino-3-(hidroksimetil)-1-(4-(1-oktil-1H-tetrazol-5-il)fenil)bütan-1,4-diol hidroklorür Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

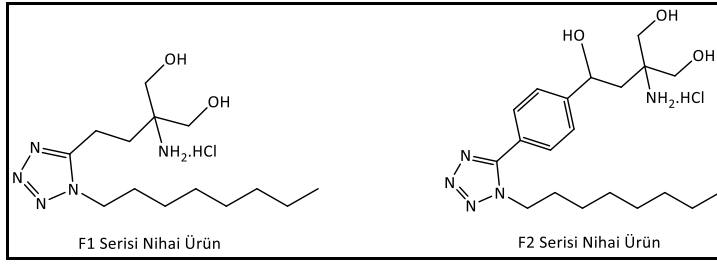
6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Bu çalışmada, çağımızın önemli hastalıklarından biri olan Multipl Skleroz (MS) tedavisinde halen kullanılmakta olan FTY-720'nin ilaç etken maddesi olan Fingolimod'un yerini alabilecek benzer yeni bileşiklerin sentezleri hedeflenmiştir.

Multipl Skleroz (MS) hastalığı, bağışıklık sisteminin sinirleri çevreleyen miyelin kılıfını patojen bir yapı olarak algılaması ve ona karşı tepki göstermesi ile tanımlanır. Bu da sinirlerdeki elektriksel iletimin hedefinden sapmasına ve yerine ulaşamamasına yol açarak hastanın fiziksel hareketlerinin kısıtlar. MS tedavisinde, sinirleri hasar görmekten korumaya yardımcı olan, lezyonların gelişimini önleyebilen ya da en azından bunu yavaşlatan bazı ilaçlar kullanılmaktadır. Bu amaçla kullanılan ilaç etken maddelerinden biri Fingolimod'tur. Fingolimod, antagonist etki göstererek bağışıklık sisteminin etkin üyelerinden olan akyuvarların lenf bezlerinden çıkışını engeller. Böylece sinir hücrelerini saran miyelin kılıfının akyuvarlar tarafından zarar görmesi engellenmiş olur.

Bu çalışmada da fingolimod hedef molekül olarak seçilmiştir. Fingolimodun yapısında yer alan benzen halkasının, son yıllarda pek çok alanda biyoetkinliğiyle bilinen tetrazol ile yer değiştirilmiş hali hedeflenmiş ve ayrıca uç alkil grupları da farklandırılmıştır. Sentezleri tasarlanan bu bileşikler için (113Z141 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında) amaca uygunluk araştırması (teorik hesaplamalar, docking çalışmaları) yaptırılmış ve yalnızca uygun olma olasılıkları ortaya çıkan bileşikler sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapıları ATR-FTIR, ¹H-NMR, ¹³C-APT NMR ve LC-MS spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Sentez ve yapı doğrulama çalışmalarının ardından (yine 113Z141 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında) sentezlenen bileşiklerden, teorik hesaplamalar sonucu etkinlik olasılığı yüksek ve şekilde verilmiş olan iki bileşik üzerinde biyoetkinlik çalışmaları yaptırılmıştır.



Şekil 6.1. F1 ve F2 Serilerinin Biyoetkinlik Çalışması Yapılan Bileşikler

Biyoetkinlik çalışmalarında bu bileşiklerin IC₅₀ değerleri incelenmiş ve şu an halen kullanılmakta olan fingolimod'a göre daha az derişimlerde aynı etki gösterdiği gözlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. N. Butler, *Comp. Heterocycl. Chem.* II, 1996, 4, 621.
2. Joshua, A., "The Synthesis and characterization energetic materials from sodium azide" Georgia Institute of Technology, 5-10(2004)
3. Noseworthy, J.H.; Lucchinetti, C.F.; Rodriguez, M.; Weinshenker, B.G.; Multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2000;343:938-52.
4. Compston, A.; Coles, A.; Multiple sclerosis. *Lancet* 2002; 359:1221-31.
5. Compston, A; The 150th anniversary of the first depiction of the lesions of multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* October 1988, 51 (10): 1249–52.
6. Compston, A.; Coles, A.; Multiple sclerosis. *Lancet.* October 2008372 (9648): 1502–17.
7. Chun, J. et al., *Pharmacol. Rev.* 54, 265 2002.
8. Steinman, L.; Multiple sclerosis: a two-stage disease, *Nature Immunology*, 2, 9, 762-764, 2001.
9. Sospedra, M.; Martin R.; Immunology of multiple sclerosis, *Annual Review of Immunology*, 23, 683-747, 2005.
10. Dymment, D. A.; Steckley, J. L.; Morrison, K.; Willer, C. J.; Cader, M. Z.; DeLuca, G. C.; Sadovnick, A. D.; Risch, N., Ebers, G. C.; TCR β polymorphisms and multiple sclerosis, *Genes and Immunity*. 2004 , 5, 337–342.
11. Handel, A. E.; Jarvis, L.; McLaughlin, R.; Fries, A.; Ebers, G. C.; Ramagopalan, S. V.; The Epidemiology of Multiple Sclerosis in Scotland: Inferences from Hospital Admissions, *Plos one*. 2011. 6, 1, e14606.
12. Statson D., S.; Albers J.,W.; Silverstein B.,A.; Wolfe R.,A.; "Effects Of Age, Sex, And Anthropometric Factors On Nerve Conduction Measures", *Muscle & Nerve*, 1992, 15, 1095-1104.
13. Fujita, T.; Inoue, K.; Yamamoto, S.; Ikumoto, T.; Sasaki, S.; Toyama, R.; Chiba, K.; Hoshino, Y.; Okumoto, T. Fungal metabolites. Part 11. A potent immunosuppressive activity found in *Isaria sinclairii* metabolite. *J. Antibiot.* 1994, 47, 208–215.
14. Adachi, K.; Kohara, T.; Nakao, N.; Arita, M.; Chiba, K.; Mishina, T.; Sasaki, S.; Fujita, T. Design, synthesis, and structure-activity relationships of 2-substituted-2-amino-1,3-

- propanediols: Discovery of a novel immunosuppressant, FTY720. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1995, 5, 853–856.
15. Yeh A., E.; Weinstock-Guttman, B.; Fingolimod: an Oral Disease-Modifying Therapy for Relapsing Multiple Sclerosis. *Adv Ther* 2011 28(4):270-278.
 16. Chiba, K.; Kataoka, H.; Maeda, Y.; Seki, N.; Sugahara, K.; Sphingosine-1-phosphate receptor modulator, fingolimod (FTY720), provides a new therapeutic approach for autoimmune diseases. *Inflammation and Regeneration*, September 2010 30, No. 5.
 17. Ingwersen, J.; Aktas O.; Kuery, P.; Kieseier, B.; Boyko, A.; Hartung, H.,P.; Fingolimod in multiple sclerosis: Mechanisms of action and clinical efficacy. *Clinical Immunology* 2012. 142, 15–24.
 18. Chiba, K.; Adachi, K.; Sphingosine 1-Phosphate Receptor 1 as a Useful Target for Treatment of Multiple Sclerosis. *Pharmaceuticals* 2012, 5, 514-528
 19. İkizler, A., “Heterohalkalı Bileşikler”, Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen Ed.Fak. Yayınları, Trabzon, 245-246 (1985).
 20. Elderfield, R. C., “Tetrazoles, tetrazines and Purines and Related Ring Systems” Heterocyclic Compounds, *John Wiley & Sons Inc.*, New York, 8 : 2-105 (1981).
 21. Schonfield, K., Grimmett, M. R., Keene B. R. T., “The Azoles”, Heteroaromatic Nitrogen Compounds, *Cambridge University Press*, Cambridge, 1-31 (1976).
 22. Grimmett, M. R., “Diazoles, Triazoles, Tetrazoles and Their Benzoanalogues”, *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*, *Pergamon Press*, Oxford, 4 : 357-410 (1979).
 23. Palmer, M. H., “Tetrazoles”, The Tautomerism of Heterocycles 1st ed. , *Edward Arnold Ltd*, Edinburg, 287-288 (1967).
 24. Aziz, A. S., Elmorsy, S. S., “A novel approach for the synthesis of 5- substituted tetrazole derivatives from primary amides in mild one-step method”, *Tetrahedron Letters*, 38(7): 1257-1260 (1997).
 25. Saikia, A., “Malononitrile”, *Synlett*, 12: 2247-2248 (2004).
 26. Corson, B. B., Scott, R. W., Vose, C. E., “Malononitrile”, *Organic Synthesis*, 2: 379 (1943).
 27. Gilchrist, T. L., “Pyrazoles, Triazoles, and Tetrazoles”, *Heterocyclic Chemistry*, *Cambridge University Press*, Cambridge, 195-201 (1976).
 28. Palmer, M. H., “The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds” *Edward Arnold Ltd.*, London, 399-403 (1975).

29. Zimmerman, D. M., Olafson, R. A., "The rapid synthesis of 1-substituted tetrazoles", *Tetrahedron Letters*, 58 : 5081-5084 (1969).
30. Aureggi, V. (2007). *1,3-Dipolar Cycloadditions: Click Chemistry for a New Synthesis of 5-Substituted Tetrazoles and Applications in Organocatalysis* (Doctoral dissertation, Université de Neuchâtel).
31. Cristau, H. J., Marat, X., Vors, J. P., Pirat, J. L. (2003). A convenient synthesis of tetrazole, precursors of α -dialkylated α -amino acids, by reaction of trimethylsilyl azide with α -dialkylated β -ketoesters. *Tetrahedron letters*, 44(15), 3179-3181.
32. Katritzky, A. R., Rees, C. W., Scriven, E. F. (1996). *Comprehensive heterocyclic chemistry II*. Pergamon.
33. Alterman, M., Hallberg, A., "Fast Microwave-Assisted Preparation of Aryl and Vinyl Nitriles and Corresponding Tetrazoles from Organo-halides", *J.Org. Chem.*, 65 : 7984-7989 (2000).
34. Herr, R. J., "5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: Medicinal chemistry and synthetic methods", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 10: 3379-3393 (2002).
35. Huff, B. E., Staszak, M. A. (1993). A new method for the preparation of tetrazoles from nitriles using trimethylsilylazide/trimethylaluminum. *Tetrahedron letters*, 34(50), 8011-8014.
36. Demko, Z. P., Sharpless, K. B. (2001). Preparation of 5-substituted 1 H-tetrazoles from nitriles in water. *The Journal of organic chemistry*, 66(24), 7945-7950.
37. Amantini, D., Beleggia, R., Fringuelli, F., Pizzo, F., Vaccaro, L. (2004). TBAF-catalyzed synthesis of 5-substituted 1 H-tetrazoles under solventless conditions. *The Journal of organic chemistry*, 69(8), 2896-2898.
38. Patil, U. B., Kumthekar, K. R., Nagarkar, J. M. (2012). A novel method for the synthesis of 5-substituted 1H-tetrazole from oxime and sodium azide. *Tetrahedron Letters*, 53(29), 3706-3709.
39. Yıldırım, Y., Us, M. F., Çolak, N., Özkan, H., Yavuz, S., Disli, A., Turker, L. (2009). The synthesis and investigation of the antimicrobial activity of some new phenylselenyl-1-(toluene-4-sulfonyl)-1H-tetrazole derivatives. *Medicinal chemistry research*, 18(2), 91-97.

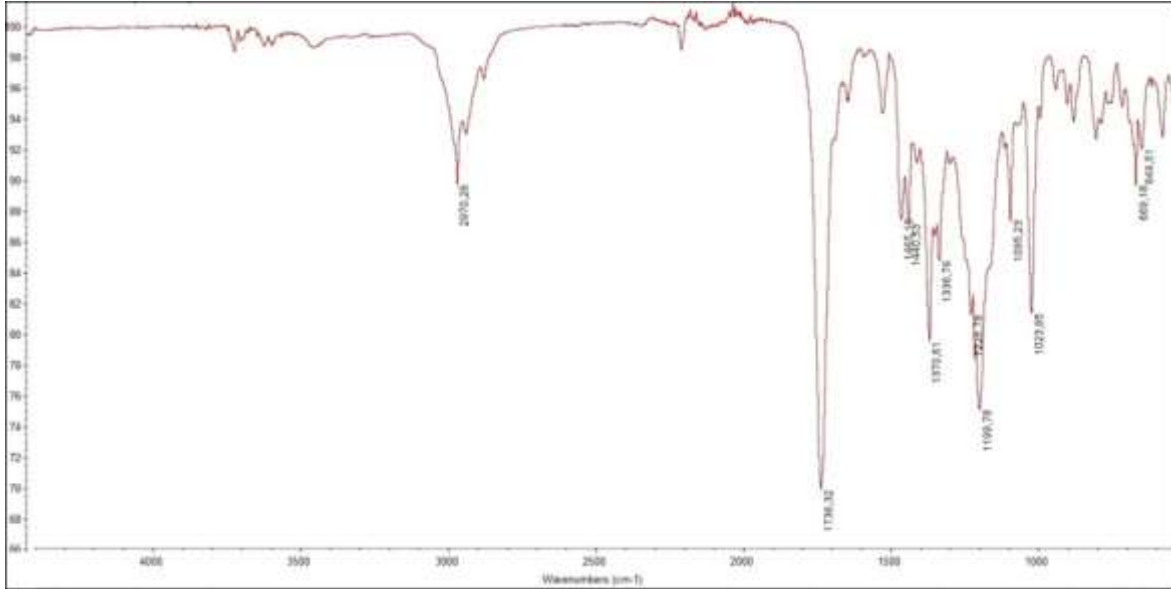
40. Yavuz, S., Aydın, Ö., Çete, S., Dişli, A., Yıldırım, Y. (2010). Synthesis and antimicrobial activity studies of some novel substituted phenylhydrazono-1H-tetrazol-5-yl-acetonitriles. *Medicinal chemistry research*, 19(2), 120-126.
41. Yıldırım, Y., Pamir, O., Yavuz, S., Disli, A. (2013). Synthesis and Characterization of New Thebaine Derivatives as Potential Opioid Agonists and Antagonists: 2-[N-(1H-Tetrazol-5-yl)-6, 14-endo-etheno-6, 7, 8, 14-tetrahydrothebaine-7 alpha-yl]-5-phenyl-1, 3, 4-oxadiazoles. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 50, E93-E99.
42. Celik, G. D., Disli, A., Oner, Y., Acik, L. (2013). Synthesis of some novel amino and thiotetrazole purine derivatives and investigation of their antimicrobial activity and DNA interactions. *Medicinal Chemistry Research*, 22(3), 1470-1479.
43. Kinali-Demirci, S., İdil, Ö., Dişli, A. (2015). Synthesis of some novel purine derivatives incorporating tetrazole ring and investigation of their antimicrobial activity and DNA interactions. *Medicinal Chemistry Research*, 24(3), 1218-1225.
44. Haiges R., Cris O. K., "Energetic High-Nitrogen Compounds: 5-(Trinitromethyl)-2H-tetrazole and -tetrazolates, Preparation, Characterization, and Conversion into 5-(Dinitromethyl)tetrazoles" *Inorganic Chemistry*, 2013, 52, 7249-7260.
45. da Costa, j.; Pais, K., C.; Fernandes, E., L.; de Oliveira, P., S., M; Mendonça, S., J.; de Souza, M., V., N.; Peralta, M., A.; Vasconcelos, T., R., A. 2006. "Simple reduction of ethyl, isopropyl and benzyl aromatic esters to alcohols using sodium borohydride-methanol system" *ARKIVOC*, i, 128.
46. Hamada, M.; Nakamura, M.; Kiuchi, M.; Marukawa, K.; Tomatsu, A.; Shimano, K.; Sato, N.; Sugahara, K.; Asayama, M.; Takagi, K.; Adachi, K. 2010. "Removal of Sphingosine 1-Phosphate Receptor-3 (S1P3) Agonism is Essential, But Inadequate to Obtain Immunomodulating 2-Aminopropane-1,3-diol S1P1 Agonists with Reduced Effect on Heart Rate" *J. Med. Chem.* 53, 3154.
47. Pavan, M., V.; Lassiani, L.; Berti, F.; Stefancich, G.; Ciogli, A.; Gasparr, F.; Mennuni, L.; Ferrari, F.; Escrieut, C.; Marco, E.; Makovec, F.; Fourmy, D.; Varnavas, A. 2011. "New Anthranilic Acid Based Antagonists with High Affinity and Selectivity for the Human Cholecystokinin Receptor 1 (hCCK1-R)"; *J. Med. Chem.*, 54, 5769.

48. Nilsen F., S.; Boesen T.; Larsen M.; Schonning K.; Kromann H. 2004. "Antibacterial chalcones-bioisosteric replacement of the 4'-hydroxy group". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 3047.
49. Tariq M.; Hameed S.; Bechtold H.I.; Bortoluzzi A.,J.; Merlo A.,A. 2013. "Synthesis and characterization of some novel tetrazole liquid crystals"; *Journal of Materials Chemistry C*,1,5583.
50. Perez D., I.; Palomo V.; Perez C.; Gil C.; Dans D., P.; Luque F., J.; Conde S.; Martinez A. 2011 "Switching Reversibility to Irreversibility in Glycogen Synthase Kinase 3 Inhibitors: Clues for Specific Design of New Compounds". *Journal of Medicinal Chemistry*, 54, 4042.

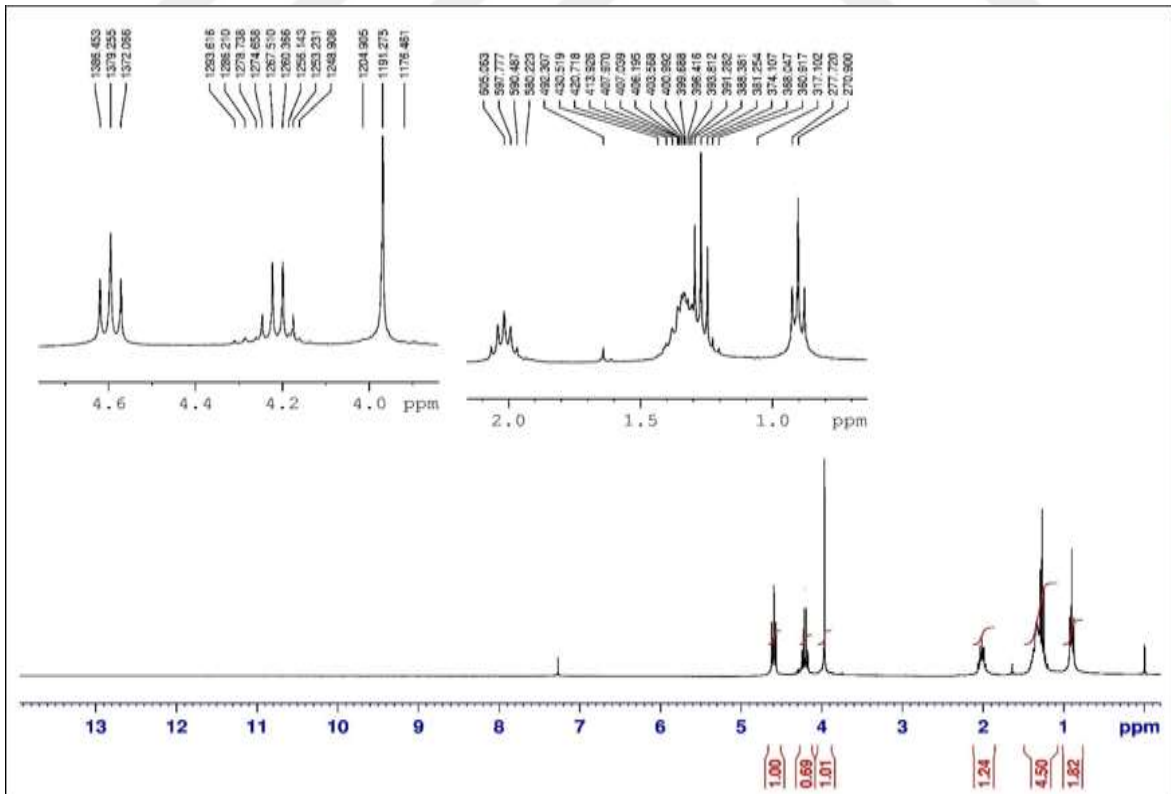


EKLER

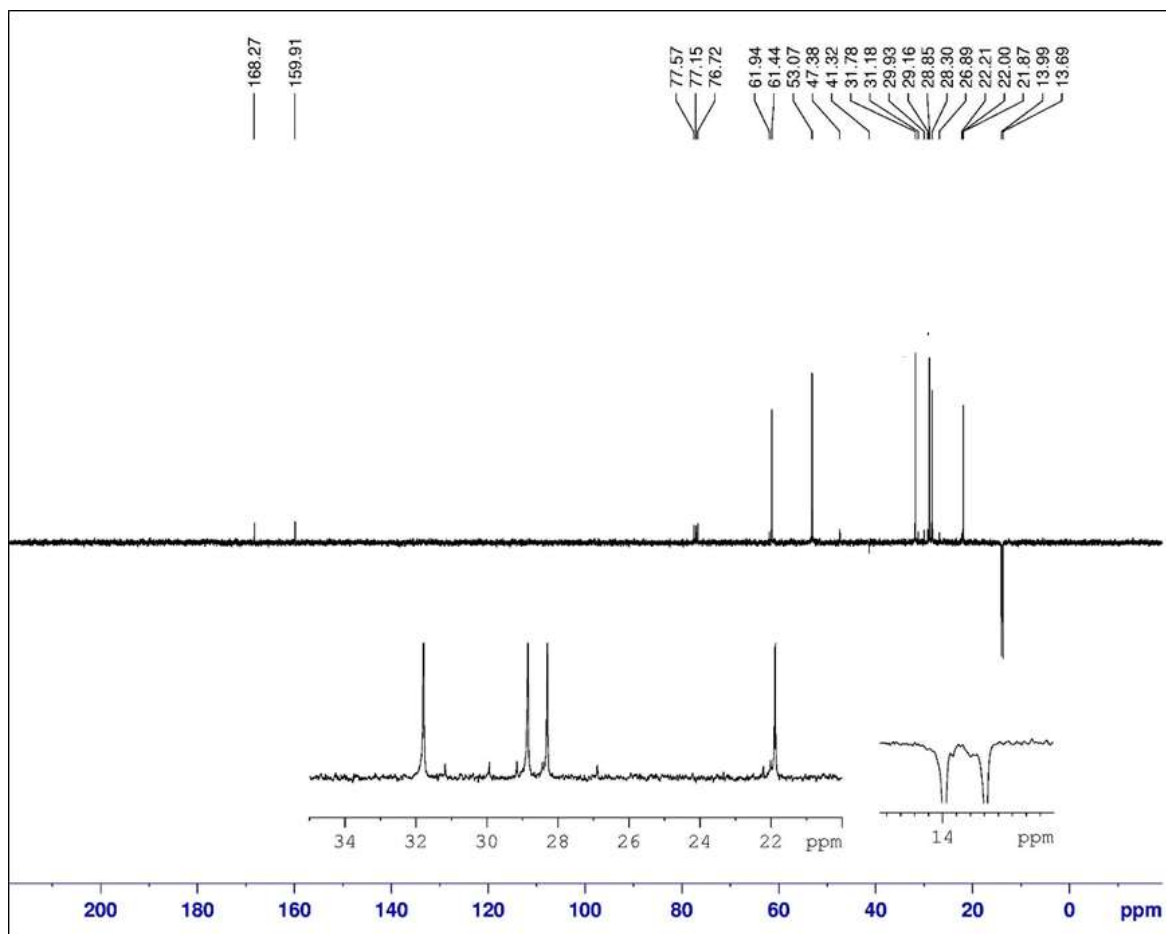
Sententezi daha önceden yapılmış olan bileşiklerin spektrumları aşağıda verilmiştir;



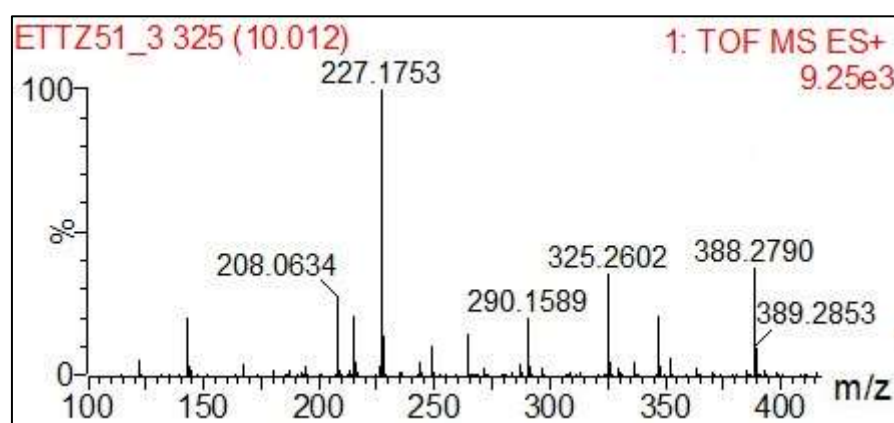
Ek 1. Etyl 2-(1-pentil-1H-tetrazol-5-il) Bileşiğinin Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



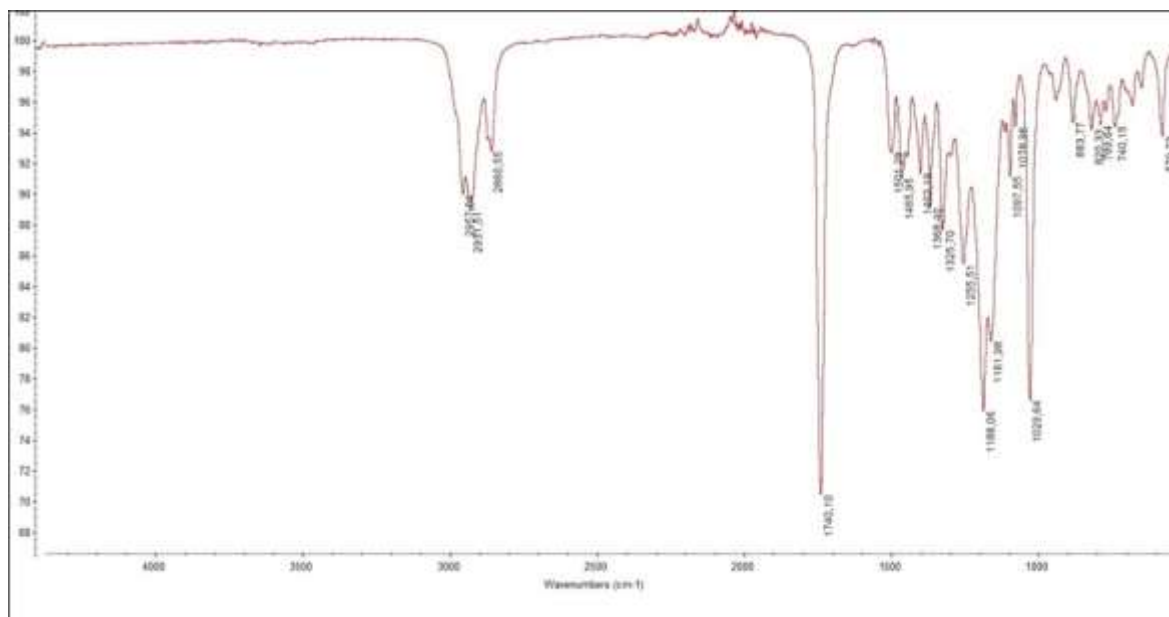
Ek 2. Etyl 2-(1-pentil-1H-tetrazol-5-il) Bileşiğinin ¹H NMR spektrumu



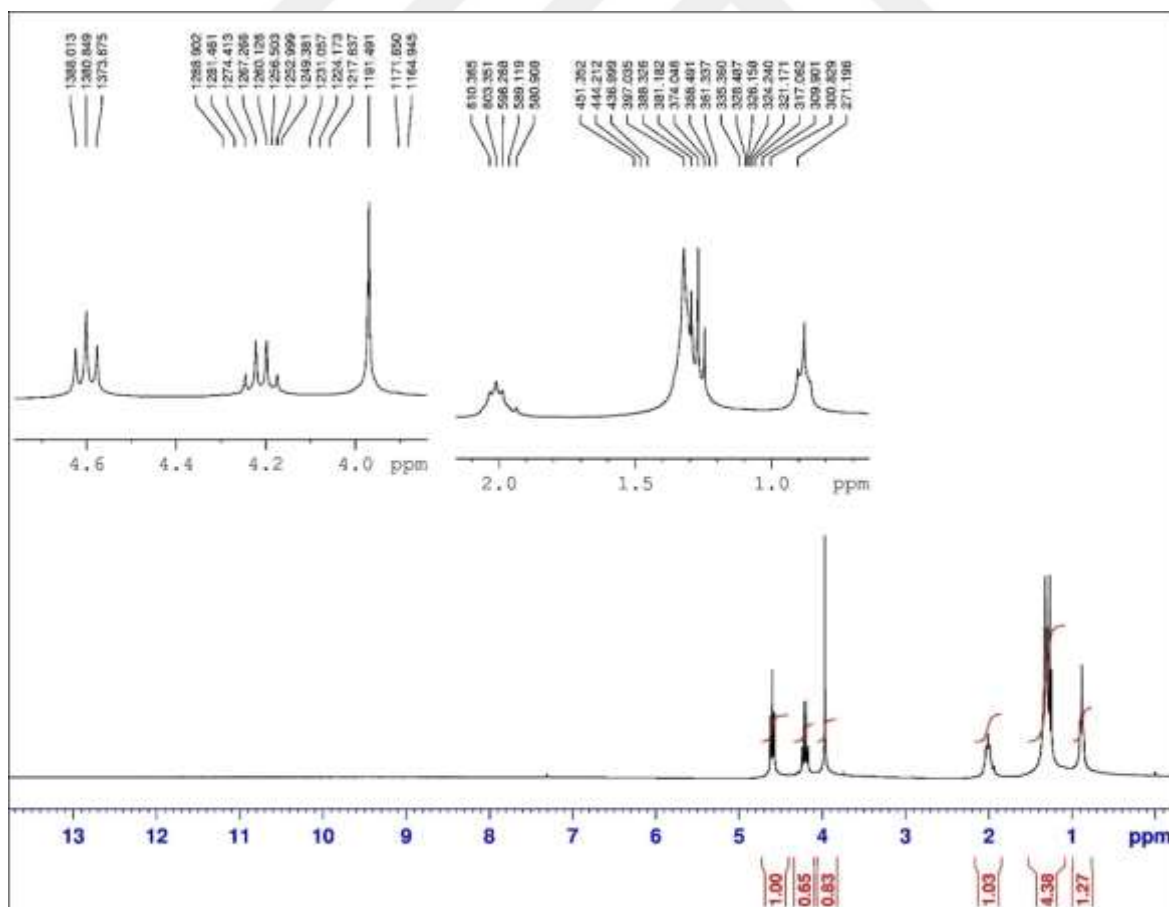
Ek 3. Etil 2-(1-pentil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



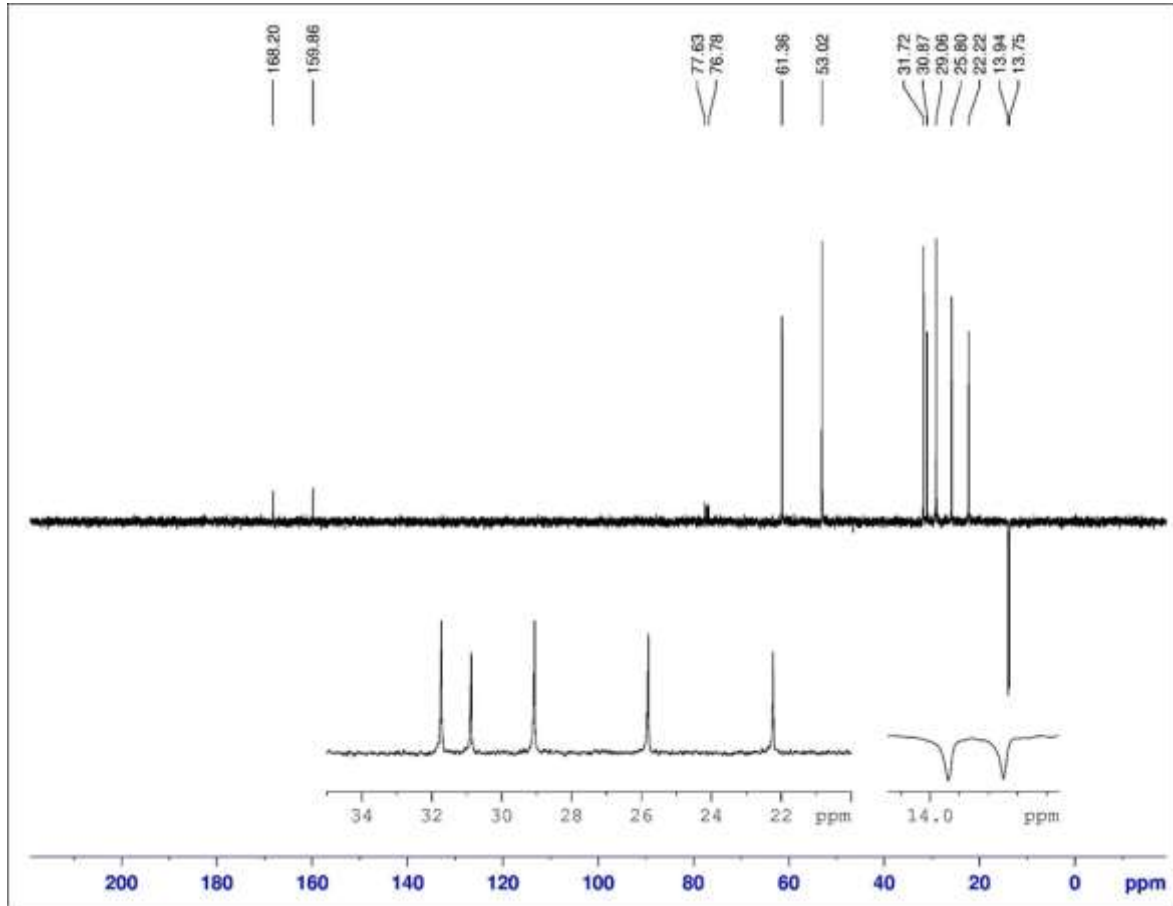
Ek 4. Etil 2-(1-pentil-1H-tetrazol-5-il) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu



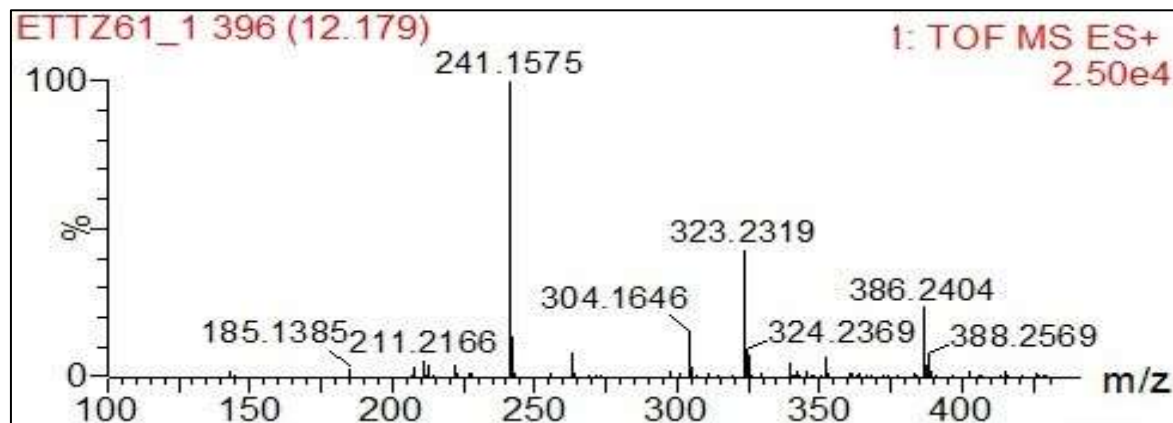
Ek 5. Etıl 2-(1-heksil-1H -tetrazol-5-il) Bileşiğinin Bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Ek 6. Etıl 2-(1-heksil-1H-tetrazol-5-il) Bileşiğinin ^1H NMR spektrumu



Ek 7. Etil 2-(1-heksil-1*H*-tetrazol-5-il) Bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Ek 8. Etil 2-(1-heksil-1*H*-tetrazol-5-il) Bileşiğinin HR-MS Spektrumu

P – 56 Yeni 5-(4-klorofenil)-1-alkil-1H-tetrazol Türevi Bileşiklerin Sentezi ve Yapılarının Aydınlatılması

Doğukan Doyduk¹, Prof. Dr. Yılmaz Yıldırım², Dr. Serkan Yavuz³, Aysu Çetin³

¹Gazi Üniversitesi, Ankara

Multiple Skleroz (MS), günümüzde sıkça görülmeye başlanan bağışıklık sistemi hastalıklarından biridir. Bu hastalığın (MS) tedavisinde sfingozin-1-fosfat (S1P) ve türevi bileşikler önemli rol oynamaktadır.

Bu nedenle Multiple Skleroz tedavisinde etkinlikleri yüksek ve yan etkilerinin az olacağı düşünülen, alifatik (doymuş alkil) grup yerine aromatik (tetrazol) grup bağlanarak elde edilen bir seri yeni sfingozin-1-fosfat türevi bileşiklerin sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Sentezlenmesi amaçlanan bu bileşiklerin ilk olarak teorik hesaplamaları yapılacak, daha sonra teorik hesaplamalar sonucu etkin olan bileşikler sentezlenerek biyolojik etkinlikleri incelenecektir.

Bu çalışmanın ilk aşamasında 4-klorobenzoaldehit kullanılarak 4-klorobenzonitril sentezlendi.

Ek 9. 2. Ulusal Organik Kimya Kongresi Poster Katılım Belgesi

Bioorganic & Medicinal Chemistry 25 (2017) 483–495

Contents lists available at ScienceDirect

Bioorganic & Medicinal Chemistry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/bmc

Computer design, synthesis, and bioactivity analyses of drugs like fingolimod used in the treatment of multiple sclerosis

Gurbet Çelik Turgut^a, Doğukan Doyduk^b, Yılmaz Yıldırım^{b,*}, Serkan Yavuz^b, Atilla Akdemir^c, Ali Dişli^b, Alaattin Şen^a

^aDepartment of Biology, Faculty of Arts & Sciences, Pamukkale University, 20070 Kinik, Denizli, Turkey
^bDepartment of Chemistry, Faculty of Science, Gazi University, 06500 Ankara, Turkey
^cDepartment of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Bezmialem Vakıf University, 34093 İstanbul, Turkey

ARTICLE INFO

Article history:
Received 1 August 2016
Revised 2 November 2016
Accepted 9 November 2016
Available online 18 November 2016

Keywords:
Multiple sclerosis (MS)
Fingolimod
Neuroblastoma
Glioblastoma
S1P1 agonists
Molecular modeling studies

ABSTRACT

Multiple sclerosis (MS) is a very common disease of vital importance. In the MS treatment, some drugs such as fingolimod which help to protect nerves from damage are used. The main goal of the drug therapy in MS is to take control of the inflammation which leads to the destruction of myelin and axons in nerve cell and thus prevent and stop the progression of the disease. Fingolimod (FTY720) is an orally active immunomodulatory drug that has been used for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. It is a sphingosine-1-phosphate receptor modulator which prevents lymphocytes from contributing to an autoimmune reaction by inhibiting egress of lymphocytes from lymph nodes. In this study, we have computer designed, synthesized and characterized two novel derivatives of FTY720, F1-12h and F2-9, and have determined their underlying mechanism of their beneficial effect in SH-SY5Y, SK-N-SH, and U-118 MG cell lines. For this purpose, we first determined the regulation of the cAMP response element (CRE) activity and cAMP concentration by F1-12h and F2-9 together with FTY720 using pGL4.29 luciferase reporter assay and cAMP immunoassay, respectively. Then, we have determined their effect on MS- and GPCR-related gene expression profiles using custom arrays along with FTY720 treatment at non-toxic doses (EC10). It was found that both derivatives significantly activate CRE and increase cAMP concentration in all three cell lines, indicating that they activate cAMP pathway through cell surface receptors as FTY720 does. Furthermore, F1-12h and F2-9 modulate the expression of the pathway related genes that are important in inflammatory signaling, cAMP signaling pathway, cell migration as well as diverse receptor and transcription factors. Expression of the genes involved in myelination was also increased by the treatment with F1-12h and F2-9. In summary, our data demonstrate that the two novel FTY720 derivatives act as anti-inflammatory ultimately by influencing the gene expression via the cAMP and downstream transcription factor CRE pathway. In conclusion, F1-12h and F2-9 might contribute future therapies for autoimmune diseases such as multiple sclerosis.

© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease characterized by demyelinated plaques with gliosis and inflammatory infiltrates that mainly consist of lymphocytes and mononuclear phagocytes in central nervous system (CNS).¹ Although MS was first recognized in the 19th century, the cause of the disease remains a mystery, but it appears to involve a combination of genetic and non-genetic factors that together result in a self-sustaining autoimmune disorder that leads to recurrent immune attacks on the CNS.^{2,3}

MS affects more than 2.3 million people worldwide and mainly young adults with a predominance of females.⁴ It is one of the most common neurological disorders but there is still no complete cure for MS, and it remains entirely non-treatable disease with no effective treatment. Currently, the goals of MS treatment include decreasing their frequency, shortening the duration of acute exacerbations and providing symptomatic relief and so Food and Drug Administration (FDA) approved therapies for MS are not curative.⁵ Fingolimod (FTY720) was endorsed by the United States FDA in September 2010 as the first oral treatment for MS. FTY720 reduced the number of lesions and clinical disease activity in patients with MS but has revealed side effects such as associated with an initial reduction in the heart rate and asymptomatic elevations of alanine aminotransferase.⁶ Therefore, pharmaceutical companies and

* Corresponding author.
E-mail address: yildirim@gazi.edu.tr (Y. Yıldırım).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2016.11.015>
0968-0896/© 2016 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Ek 10. Bioorganic & Medicinal Chemistry Dergisindeki Makale

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, Adı : DOYDUK, Doğukan
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 05.03.1990, Adana
 Medeni hali : Bekâr
 Telefon : (0537) 345 20 20
 e-mail : dogukan.doyduk@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi	2012
Lise	Enver Kurttepe	2007

İş Deneyimi

Yıl	Yer	Görev
2013-2014	Gazi Üniversitesi	Öğrenci Asistanı

Yabancı Dil

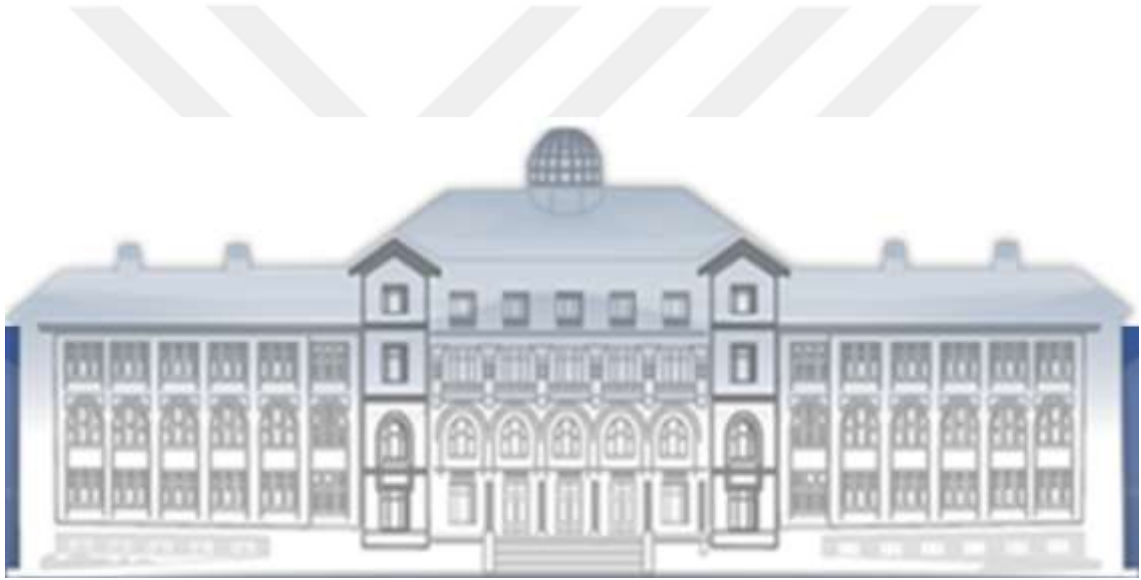
İngilizce

Yayınlar

Turgut, G.; Doyduk, D.; Yılmaz, Y.; Yavuz S.; Akdemir, A.; Dişli, A.; Şen, A. "Computer design, synthesis, and bioactivity analyses of drugs like fingolimod used in the treatment of multiple sclerosis". *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 2017, 25, 483-495.

Hobiler

Yüzme, Futbol, Bisiklet, Kitap



GAZİ GELECEKTİR...