

TETRAZOL HALKASI İÇEREN BAZI SÜLFONAMİTLERİN SENTEZİ

Murat Faruk US

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

NİSAN 2006

ANKARA

Murat Faruk US tarafından hazırlanan TETRAZOL HALKASI İÇEREN BAZI SÜLFONAMİTLERİN SENTEZİ adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR
Tez Yöneticisi

Bu çalışma, jürimiz tarafından Kimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Başkan : Prof. Dr. Tahsin UYAR

Üye : Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

Üye : Prof. Dr. Nermin ERTAN

Üye : Prof. Dr. Emine KILIÇ

Üye : Prof. Dr. Mustafa YILMAZ

Tarih : 05/05/2006

Bu tez, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü tez yazım kurallarına uygundur.

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Murat Faruk US

TETRAZOL HALKASI İÇEREN BAZI SÜLFONAMİTLERİN SENTEZİ
(Yüksek Lisans Tezi)

Murat Faruk US

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
Nisan 2006

ÖZET

Bu çalışmada, selenyum ve tetrazol halkası içeren sülfonamit türevleri sentezlendi. Oluşan bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle (APT, ¹H-NMR, MS, FT-IR) aydınlatıldı. Reaksiyonlar iki basamakta gerçekleştirildi. İlk basamakta 5-(fenilselenil)-1H-tetrazol türevleri sentezlendi, ikinci aşamada ise sentezlenen bileşikler 4-metilbenzensülfanik asit ile etkileştirilerek sülfonamitler elde edildi.

Bilim Kodu	: 201.1.112
Anahtar Kelimeler	: Sülfonamit, selenyum, tetrazol, antibiyotik
Sayfa Adedi	: 55
Tez Yöneticisi	: Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

**THE SYNTHESIS OF SOME
SULFONAMIDES CONTAINED TETRAZOLE RING
(M.Sc. Thesis)**

Murat Faruk US

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
April 2006**

ABSTRACT

In this study, some sulfonamides including tetrazole ring and selenium were synthesized. The structures of synthesized compounds were identified by spectroscopic methods(APT, ¹H-NMR, MS, FT-IR). The syntheses were performed two stages. In the first stage, 5-(phenylselenenyl)-1H-tetrazole derivatives were synthesized. In the second stage, sulfonamides were synthesized from the reaction between the compounds obtained in the first stage and 4-methylbenzenesulfonic acids.

Science Code	: 201.1.112
Key Words	: Tetrazole, sulfonamide, selenium, antibiotic
Page Number	: 55
Adviser	: Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR'a ve bana her zaman yardımcı olan hocam Sayın Yrd.Doç.Dr. Ali DİŞLİ'ye ve desteğinden ötürü hocam Sayın Araş.Gör.Dr. Naki ÇOLAK'a saygı ve teşekkürlerimi sunarım

Kimyager Mehtap SALMAN'a, Araş.Gör.Serkan YAVUZ'a, Araş.Gör. Muharrem KAYA'ya ve tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hayatımın her aşamasında destek, ilgi ve sevgilerini hiçbir zaman esirgemeyen aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER.....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. MATERYAL VE YÖNTEM.....	22
2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler.....	22
2.2. Kullanılan Cihazlar.....	22
2.3.Yöntem.....	22
3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR.....	24
3.1. Etanolün Saflaştırılması.....	24
3.2. Etil Nitrit Hazırlanışı.....	24
3.3. Sübstitüe Diazonyum Tuzlarının Hazırlanışı.....	24
3.4. Sübstitüe Selenosiyanatobenzen Hazırlanması.....	25
3.5. Sülfonamit Türevlerinin Sentezi.....	26
3.5.1. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi.....	26
3.5.2. 5-(4-p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi.....	27
3.5.3. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi.....	28
3.5.4. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi.....	29

Sayfa

3.5.5. 5-(4-o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi.....	30
4. SONUÇLAR.....	31
4.1. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol	31
4.1.1. FT-IR spektrum verileri.....	31
4.1.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	32
4.1.3. APT spektrum verileri.....	32
4.1.4. Kütle spektrum verileri.....	32
4.2. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol.....	35
4.2.1. FT-IR spektrum verileri.....	35
4.2.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	36
4.2.3. APT spektrum verileri.....	36
4.2.4. Kütle spektrum verileri.....	36
4.3. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol.....	39
4.2.1. FT-IR spektrum verileri.....	39
4.2.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	40
4.2.3. APT spektrum verileri.....	40
4.2.4. Kütle spektrum verileri.....	40
4.4. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol.....	43
4.4.1. FT-IR spektrum verileri.....	43
4.4.2. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	44
4.4.3. APT spektrum verileri.....	44
4.4.4. Kütle spektrum verileri.....	44

	Sayfa
4.5. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol.....	47
4.5.1. ¹ H-NMR spektrum verileri.....	47
4.5.2. APT spektrum verileri.....	48
4.5.3. Kütle spektrum verileri.....	48
5.YORUM.....	50
KAYNAKLAR.....	53
ÖZGEÇMİŞ.....	55

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Selenyum elementinin kararlı izotoplarının kütle numaraları ve doğal bollukları.....	1
Çizelge 1.2.Yaşa göre insan vücuduna alınması gereken selenyum miktarları.....	2
Çizelge 1.3. Antibiyotik gruplarının etki şekilleri.....	16
Çizelge 1.4. Antibiyotik gruplarının sınıflandırılması.....	17
Çizelge 1.5. Antibiyotik gruplarının birbiriyle etkileşimleri.....	20
Çizelge 1.6. Bazı antibiyotik grupları ve etken maddeleri	21

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 1.1. Antibiyotik özelliği olan bazı sülfonamit bileşikleri.....	12
Şekil 4.1. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu.....	33
Şekil 4.2. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ¹ H-NMR spektrumu.....	33
Şekil 4.3. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu.....	34
Şekil 4.4. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT kütle spektrumu.....	34
Şekil 4.5. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu.....	37
Şekil 4.6. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ¹ H-NMR spektrumu.....	37
Şekil 4.7. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu.....	38
Şekil 4.8. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT kütle spektrumu.....	38
Şekil 4.9. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu.....	41
Şekil 4.10. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ¹ H-NMR spektrumu.....	41
Şekil 4.11. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu.....	42
Şekil 4.12. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT spektrumu.....	42
Şekil 4.13. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu.....	45

Şekil	Sayfa
Şekil 4.14. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ¹ H-NMR spektrumu.....	45
Şekil 4.15. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu.....	46
Şekil 4.16. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT spektrumu.....	46
Şekil 4.17. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ¹ H-NMR spektrumu.....	48
Şekil 4.18. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu.....	49
Şekil 4.19. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT spektrumu.....	49

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış bazı kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Kısaltmalar	Açıklama
APT	^{13}C APT(Attached Proton Test)
DMSO-d ₆	Döterodimetilsülfoksit
FT-IR	Fourier Transform İnfrared Spektroskopisi
^1H -NMR	^1H Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

1.GİRİŞ

Selenyum elementi, 1817 yılında İsveçli iki kimyacı J. J. Berzelius ve J. G. Gohn tarafından keşfedilmiştir. Selenyum içerdiği anlaşılan ilk mineraller gayrit ve bersalit yine aynı bilim adamları tarafından 1818 yılında bulunmuştur. Selenyumun biyolojik sistemler için gerekli bir eser element olduğu ise ancak 1957 yılında anlaşılabildi.

Periyodik cetvelde, 6A grubunda 4. periyotta bulunan selenyumun atom numarası 34'tür. Oksijen, kükürt, tellüryum ve polonyum elementleriyle aynı grupta yer alır. Selenyumun ortalama atom kütlesi 78.96'dır. Doğada 6 tane kararlı izotopu bulunmaktadır. Çizelge 1.1. de bu izotopların atom kütleleri ve doğada bağıl bollukları verilmiştir[1].

Çizelge1.1. Selenyum elementinin kararlı izotoplarının kütle numaraları ve doğal bollukları

Kütle Numarası	74	76	77	78	80	82
Doğal Bolluk (%)	0,89	9,37	7,63	23,77	49,61	8,73

Selenyumun elektron dizilişi $4s^2 4p^4$ ile bitmektedir. Bir yarı metal olan selenyum, kükürdün kimyasal özelliklerine önemli ölçüde benzer özellikler göstermektedir. Elektronegatiflik değeri 2,4 (Pauli ölçeğine göre) olup, kükürdün elektronegatiflik değerine (2,5) çok yakındır. Selenyum elementinin atomik yarıçapı $1,17\text{\AA}$ dur. Temel yükseltgenme basamakları ise -2, 0, +2, +4 ve +6' dır[1].

Selenyumun Doğada Bulunuşu ve Canlı Sağlığı Üzerine Etkileri

Volkanik püskürmelerin ve maden yataklarının yakınlarında oluşan topraklarda selenyum fazla miktarda bulunur.

Selenyum vücut için gerekli bir elementtir. Selenyum, vücutta biyokimyasal fonksiyonlarını sürdürebilmesi için belirli miktarlarda alınması gerekir. Bu miktar 1980 yılında National Research Council tarafından belirlenmiştir[2]. Yaş gruplarına göre önerilen Se alım miktarları Çizelge 1.2’de verilmiştir.

Çizelge 1.2. Yaşa göre insan vücuduna alınması gereken selenyum miktarları

Yaş (yıl)	0-3	4-6	7-14	≥14
Se miktarı (µg/gün)	10-80	30-120	50-200	50-200

Selenyum insan vücudunda en çok böbrek korteksinde, hipofizde, pankreasta ve karaciğerde bulunur. Selenyum etkisini antioksidan bir madde olan E vitamini ile birlikte gösterir. Ayrıca mitokondride ATP biyosentezinde rol alır. Bunun yanında glutatasyon peroksidaz enziminin yapısına katılır. İnsanlar selenyumunu genellikle bitkiler ve içme sularından alır. Anne sütünde inek sütünden daha fazla bulunur. Ayrıca şampuan ve cilt toniklerinde bulunan selenyumun deriden de vücuda girmesi mümkündür.

Selenyumun biyolojik olarak aktif formu organik selenyumdur. İnorganik selenyum vücut tarafından hızlı bir şekilde atılır. Doğada bitkiler inorganik selenyumunu organik selenyuma çevirirler. Ancak modern tarım yöntemleri, kimyasal maddelerle ilaçlamalar, erozyon vs. gibi nedenlerle topraktaki doğal mineral seviyeleri gittikçe düşmektedir. Selenyum da miktarı hızla azalan minerallerin başında gelmektedir. 1997 yılında M.P. Rayman’ın yaptığı

Çalışma son 22 yılda kanser, kalp hastalıkları ve kısırlık vakalarındaki artışla, besinlerle alınan selenyum miktarında %50 azalma olması arasında bir ilişki olduğunu göstermiştir[3].

Son yıllardaki çalışmalar çeşitli kanser türlerine karşı selenyumun koruma sağladığını ortaya çıkarmıştır. 1996 yılında NPC (National Prevention of Cancer) isimli çalışmada 1312 hasta üzerinde kontrollü plasebo yöntemi uygulanmıştır. Araştırmaya göre günde 200 µg selenyum alımıyla plaseboya karşı prostat, akciğer ve kolorektal kanserde ortalama %37 azalma olduğu bulunmuştur. Cilt kanseri vakalarında ise selenyum plaseboya karşı sonuç vermemiştir. Selenyumun bu koruması doğal öldürücü hücrelerin üretimini artırmak, hücre yapısında mutasyonları engellemek gibi çeşitli mekanizmalarla sağladığı düşünülmektedir.

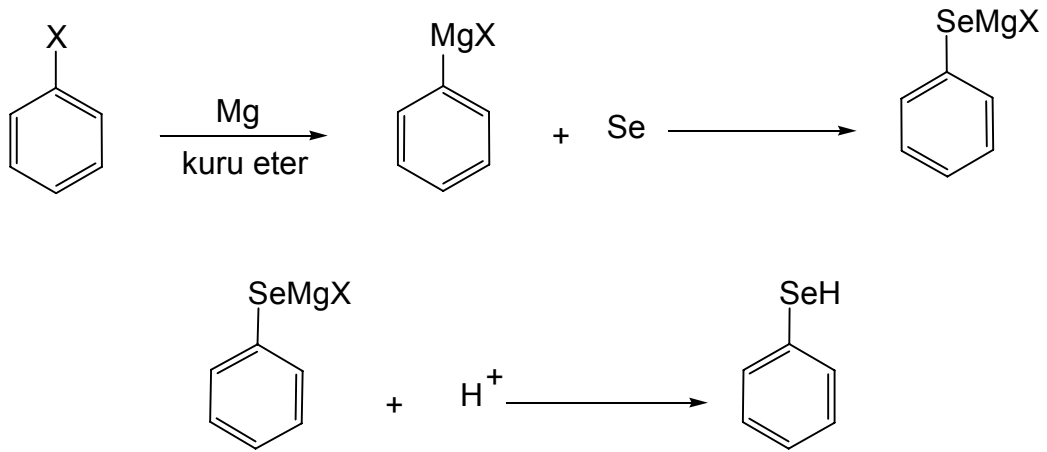
Proteinlerde Se, atom büyüklüğü, bağ enerjisi, iyonizasyon potansiyeli ve elektron afinitesi açısından kükürdün protein içerisindeki yapısal durumu ile benzerlik gösterir. Proteince zengin gıdalar genellikle Se bakımından zengin gıdalardır. Se içeriğı, gıdalara göre değışkenlik gösterir. Genellikle kırmızı et, balık, deniz ürünleri, kanatlı hayvan etlerine, süt ve süt ürünlerine ve tahıllara göre selenyum açısından daha zengin gıdalardır[4].

Selenyumun önemi, glutathion peroksidaz enziminin yapısında bulunması ve bu enzimin aktivasyonu için gerekli bir element olmasından kaynaklanmaktadır. Glutathion peroksidaz, doymamış yağ asitlerinin oksidasyonu sonucu oluşan peroksitleri suya dönüştürerek, hücre yapısını bozan ve hücre zarına zarar veren serbest radikalleri yok eder. Bu özelliğı ile kuvvetli antioksidan olup çoklu doymamış yağ asitlerinin yükseltgenip parçalanmasını önleyerek, hidroperoksitleri ve lipoperoksitleri inaktive etmektedir[5].

Selenyumun Organik Bileşikleri

Selenyumun canlı sağlığı üzerine olan bu etkileri, selenyum içeren organik bileşiklerin önemini arttırmıştır. Bu nedenle selenyum içeren organik bileşiklerin sentezi ve etkinliklerinin araştırılması üzerine yapılan çalışmalar yoğunlaşmıştır.

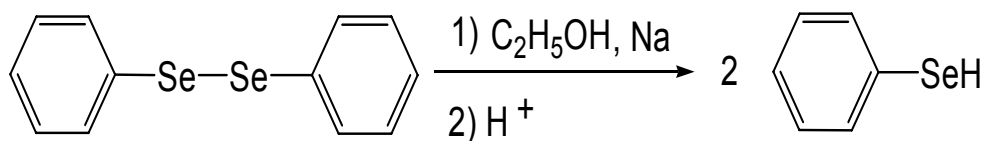
1903 yılında Taboury metalik gri selenyum ve aromatik Grignard reaktiflerinden selenofenol sentezlemiştir[6].



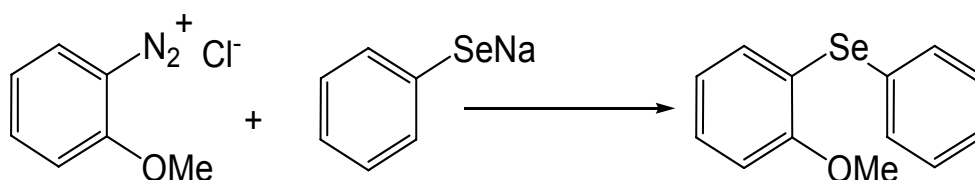
Gould ve Mc Collough 1951 de yüksek verimle aril lityum bileşiklerinden selenoller elde etmiştir[7].



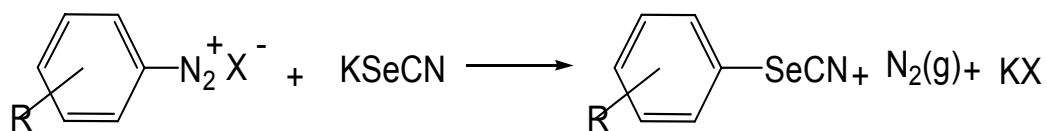
Diselenürlerin indirgenmesiyle de selenoller elde edilmiştir. Krafft ve Liens difenil diselenürleri alkol içerisinde, karbon dioksit ortamında sodyumla indirgeyerek selenofenol elde etmişlerdir[8].



Selonoller, selenyum içeren birçok organik bileşiğin sentezinde çıkış bileşiği olarak kullanılmıştır. Selenollerin sodyum tuzları ile diazonyum tuzları sulu ortamda tepkimeye girebilirler. Keimatsu ve arkadaşları yaptıkları çalışmada selenofenolün sodyum tuzu ile diazonyum tuzu bileşiklerini tepkimeye sokarak selenürleri sentezlemişlerdir.



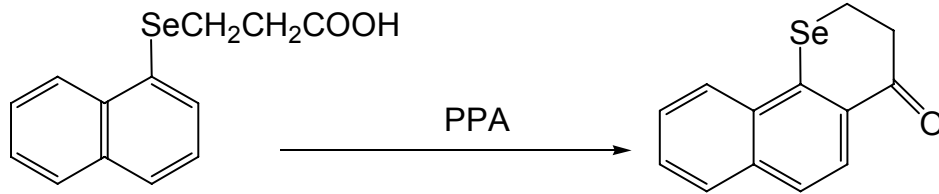
Behaghel ve Rollman, süstitüe fenil diazonyum tuzları ile potasyumselenosiyanatı(KSeCN) etkileştirilerek fenilselenosiyonatları sentezlenmiştir[9]. Bu yöntemde pH'sı 5,5 yapılan diazonyum tuzu üzerine KSeCN yavaşça eklenir ve bir süre karıştırılır (pH 'sı 5,5 dan küçük olursa KSeCN tepkimeye girmeden kırmızı selenyuma dönüşür ve istenilen ürün oluşmaz). Bu tepkimenin tamamlandığı azot gazı çıkışının durması ile anlaşılabilir.



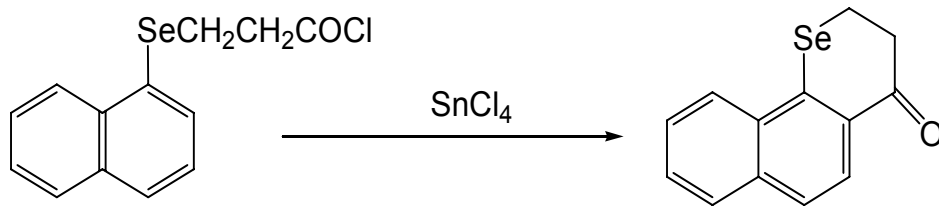
(R = o-CH₃, p-CH₃, o-Cl, p-Cl, o-Br, p-Br, o-I, p-I, o-NO₂, m-NO₂, p-NO₂)

KSeCN çok güçlü bir nükleofil olarak davranır. Alifatik halojenürler ile tepkimeye girerek selenosiyonatları oluşturur.

Naftilselenokarboksilik asitlerin halkalaşma reaksiyonları ile heterosiklik bileşikler elde edilmiştir. N. Bellinger ve P. Cogniont 1969 da yaptıkları çalışmada, β -(1-naftilseleno)propiyonik asitten, polifosforik asit kullanarak, 4-okso-3,4-dihidro-2H-nafto[1,2-b] selenopiran elde etmiştir[10].



Bu tepkime düşük verimle gerçekleşmiştir. Aynı bileşik, asidi önce açıl klorürüne çevirip sonra kalay(IV) klorür ile halkalaşması sağlanarak daha yüksek verimle elde edilmiştir[10].



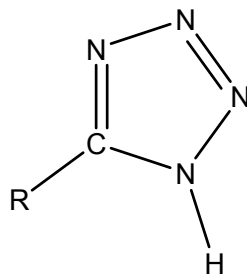
Tetrazol Bileşikleri

Tetrazol bileşikleri dört azot ve bir karbon atomu içeren aromatik heterosiklik bileşiklerdir. Tetrazol bileşikleri özellikle tarım, tıp, eczacılık ve kimya sektöründe yaygın olarak kullanılırlar.

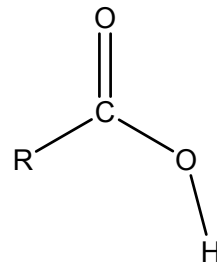
Tetrazol bileşikleri 1885 yılında Bladin tarafından keşfedilmiş olmakla beraber bu bileşiklerin sistematik incelenmesi 20. yüzyılın ortalarından sonra başladı. Amerikalı ve Avrupalı bilim adamlarının bu alanda yaygın çalışmaları bilinmekteydi fakat bu bileşiklerin kimyasal özelliklerine ilişkin önemli çalışmaları Rus bilim adamları gerçekleştirmiştir.

Tetrazol bileşiklerinin ilaç, korozyon inhibitörü, patlayıcı üretiminde ve fotoğrafçılıkta çok kullanılması bu bileşiklere olan ilgiyi her geçen gün artırmıştır.

Tetrazol bileşikleri biyolojik aktivite sergilerler çünkü tetrazol halkasının biyoaktif karboksili asitler gibi davrandığı düşünülmektedir. Tetrazol halkası karboksili asitlere göre vücutta daha kararlıdır[11].



Tetrazol halkası



karboksilli asit

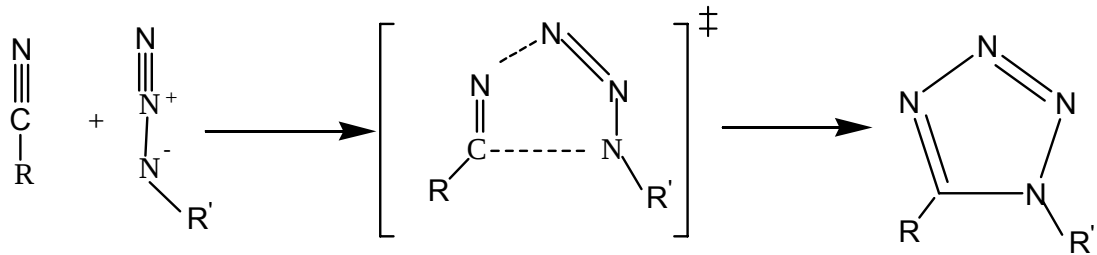
Pentetrazol, pentilen-tetrazol yapısında, sentetik, beyaz, kokusuz bir maddedir. Pentetrazolün etkisi doğrudan nöron uyarısına dayanır. Nöron zarından potasyumun dışarı çıkışını hızlandırması ve nöron çevresindeki sıvıda potasyum iyonu yoğunluğunun artışı nedeniyle oluşan yerel depolarizasyon sunucu, sinirsel uyarıyı artırdığı ileri sürülmektedir. Bu ilaç akıl hastalarının tedavisinde şok uygulaması için yaygın bir şekilde kullanılmıştır[12].

Tetrazol piridinyum tuzlarının halka açılmasıyla oluşan ürünleri kanser tedavisinde kullanılmaktadır[13].

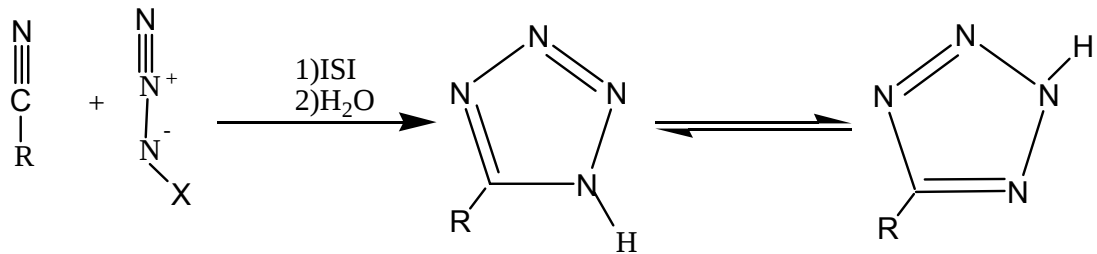
Tasosartan isimli tetrazol türevi ilacın yüksek tansiyon tedavisinde kullanılabileceği belirlenmiş fakat tam olarak çözümlenmemiş güvenlik sorunları nedeniyle üretimine şu an için izin verilmemektedir[14].

Tetrazollerı sentezleyebilmek için imidol klorür, nitriller, nitril tuzları ve isonitriller kullanılabilir. Ancak bütün sentez reaksiyonlarında organik veya inorganik azür ($-N_3$) bileşiklerine gereksinim duyulmaktadır[15].

Organik azür bileşikleri ve RCN (Nitriller) kullanıldığında [2+3] katılması ile 1-alkil tetrazoller elde edilir.



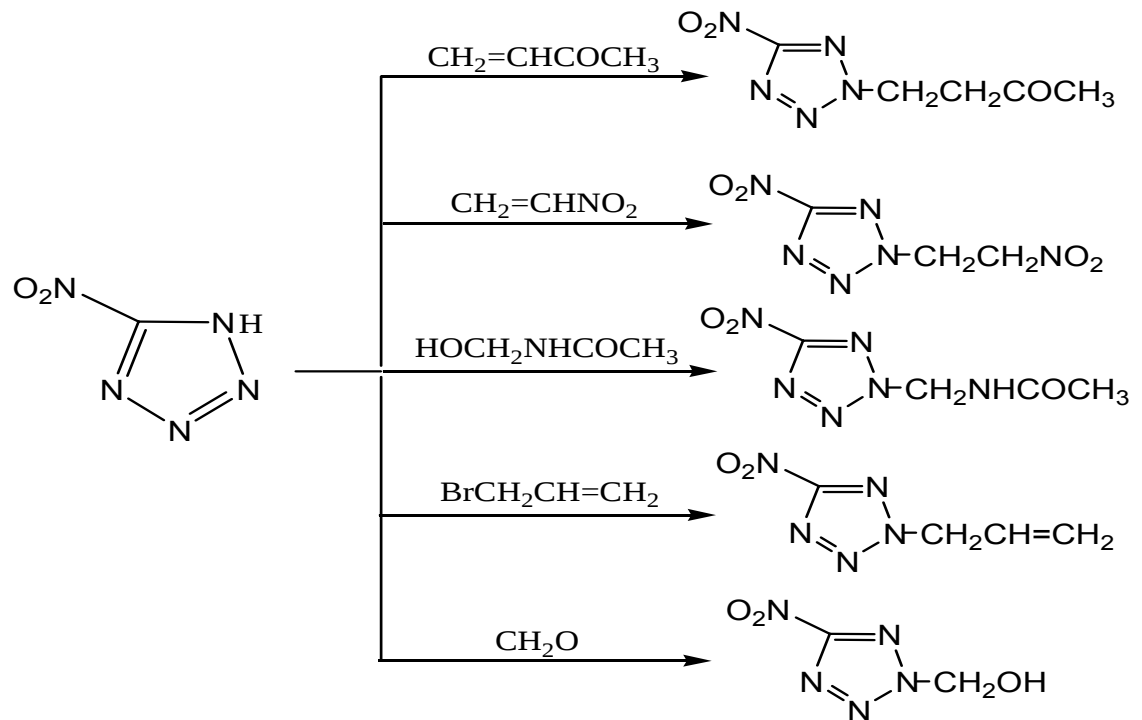
İnorganik azür ve RCN (Nitriller) kullanıldığında ise 1H-tetrazoller elde edilir. Bu reaksiyonlar için sıcaklığın genellikle 100-150 °C arasında olması gerekir.



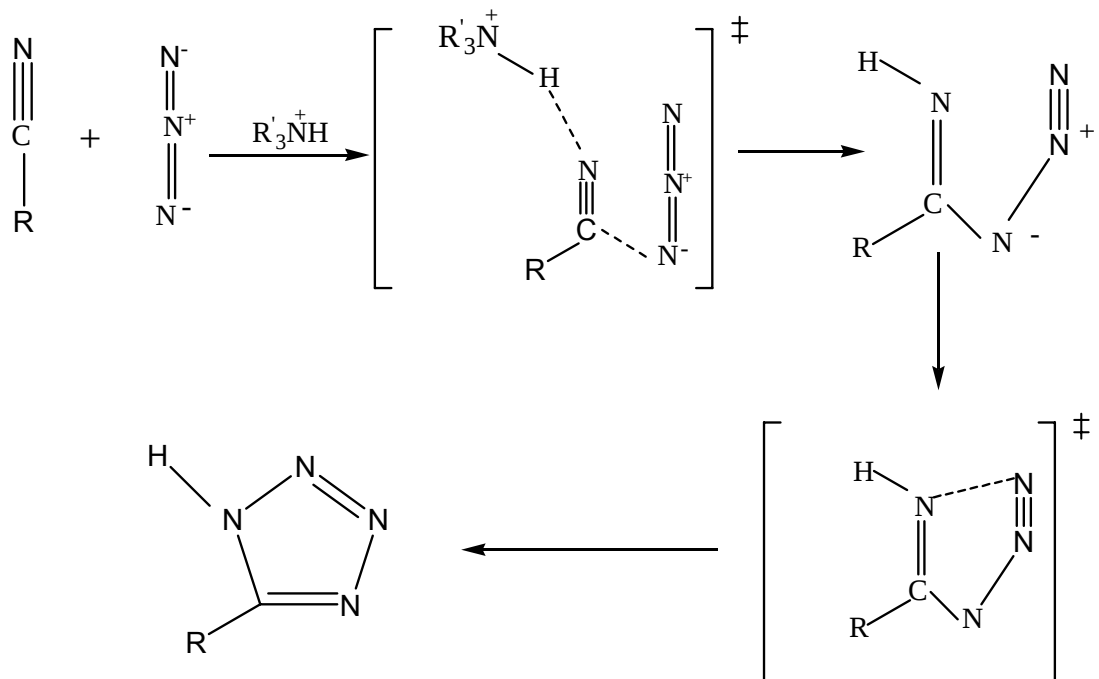
R= $-\text{CH}_3$, $-\text{C}_6\text{H}_5$

X=H

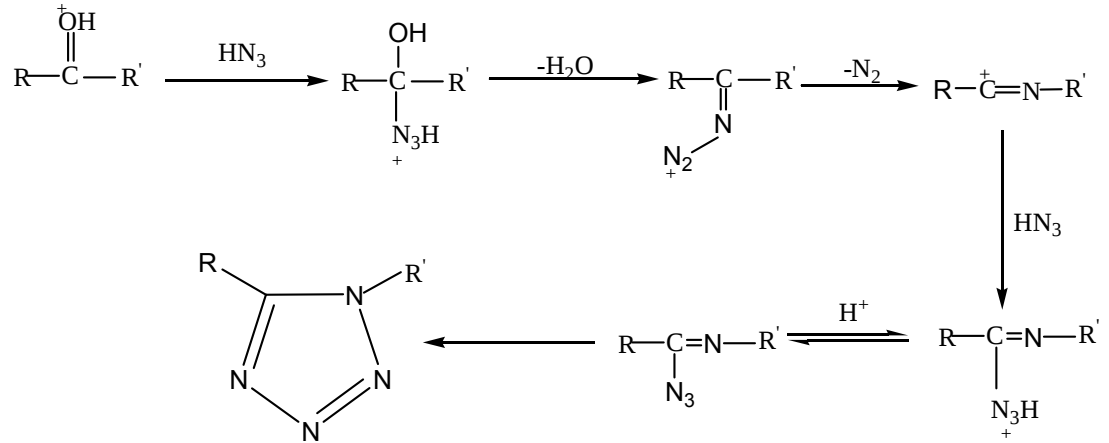
Sentezlenen bu bileşikler ile farklı reaktifler kullanılarak çeşitli tetrazol türevleri kolaylıkla elde edilebilir.



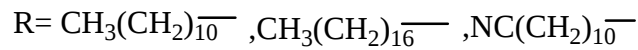
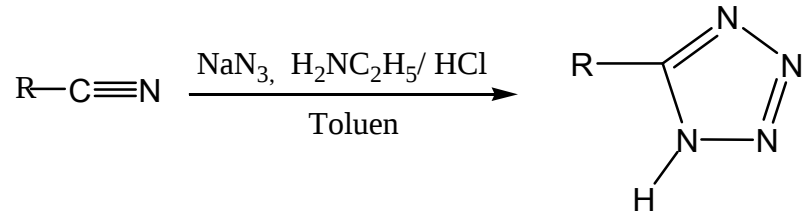
Alüminyum, çinko katalizörler ve proton sağlayıcı kullanılarak daha yüksek verimde tetrazol bileşikleri sentezlenebilmektedir.



Keton, hidrojen azür(HN_3) ve H_2SO_4 kullanılarak 1,5-disübsitüe tetrazol bileşikleri sentezlenebilir[16].

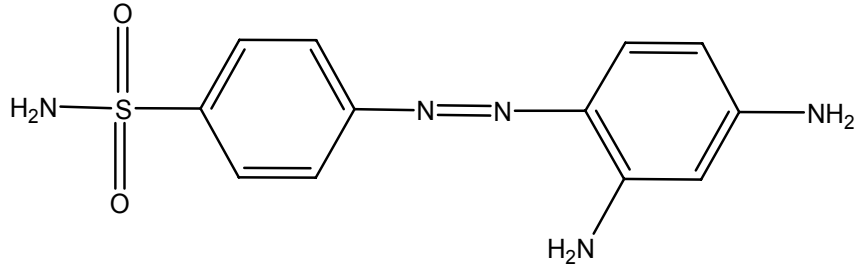


Metzger ve arkadaşları yağ asitlerinin nitrillerini kullanarak çeşitli 5-alkil-1H-tetrazoller sentezlemişlerdir[17].



Sülfonamitler ve Özellikleri

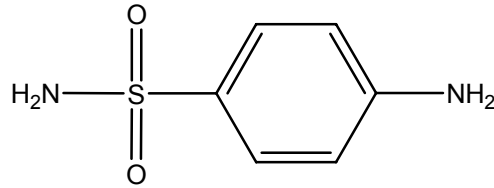
1932 'de Alman kimyacıları Klarer ve Mietzch, yün polenleri üzerine güçlü bir şekilde bağlanan prontosil(parasülfonamidokrizodin) adlı azot türevi bir kırmızı boya keşfettiler.



Prontosil molekülünün yapısı

1935'de G.Damark ve arkadaşlarının, farelerde oluşturdukları hemolitik streptococcuslardan ileri gelen enfeksiyonları prontosille tedavi etmelerinden sonra antifeksiyöz kemoterapide ilk adım atılmış oldu [18]. İnsanlardaki bakteriyel hastalıkların sistematik olarak tedavisi ve önlenmesinde ilk kullanılan ilaçlar sülfonamidlerdir. Bulunmaları ve hemen geniş şekilde kullanılmaya başlanmalarını takiben etkili oldukları bakterilerin yol açtıkları hastalıklarda önemli azalma olmuştur[19].

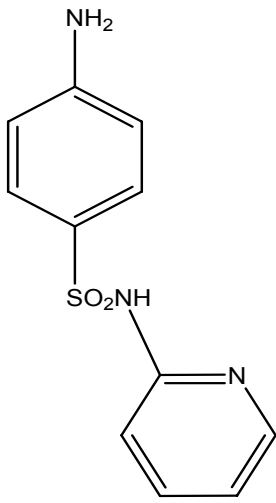
1936'da 4-aminobenzensülfonamid sentez edildi. Bu tarihten sonra 30 yıl içinde sülfonamid grubunun(-SO₂NH₂) yüzlerce türevi elde edilmiştir.



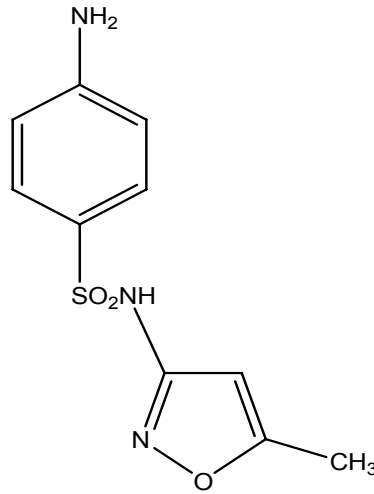
4-Aminobenzensülfonamid molekülünün yapısı

Günümüze kadar sayıları binleri (yaklaşık 5000) aşan sülfonamid türevi sentezlenmiş ama bunlardan sadece 25-30 kadarı uygulama alanı bulmuştur. Tüm sülfonamidler aynı yapıya sahiptir. Bakteriler üzerinde etkinlik için molekülde p-konumunda amino grubunun bulunması esastır. p-konumuna vücutta amino grubuna çevrilebilen yapılar da bağlanabilir[20].

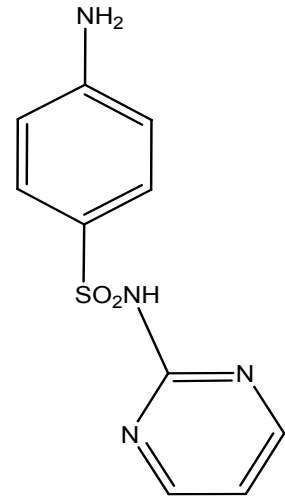
Antibakteriyel etkili sülfonamidler geniş spektrumları nedeniyle tek başlarına çok sayıda endikasyonda uzun yıllar kullanılmışlardır. Daha sonra trimetoprim, tetroksoprim ya da primetmin(diaminoprimidinler) gibi dihidrofolat redüktaz inhibitörleriyle kombine edilerek günümüzde de çok sayıda enfeksiyona karşı kullanılmaktadır. Antibiyotik özelliği olan bazı sülfonamid yapıları aşağıda verilmiştir[20]:



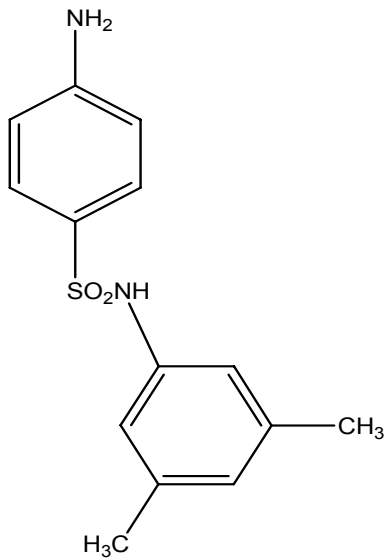
Sülfapridin



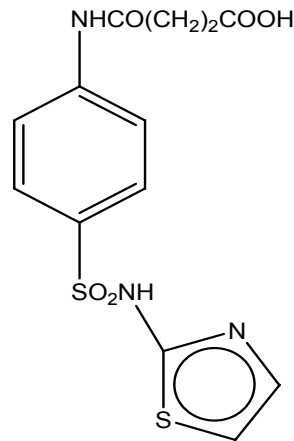
Sülfametoksazol



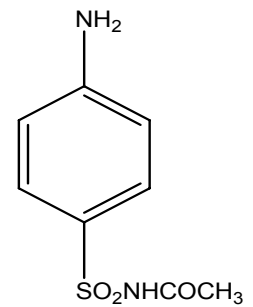
Sülfadiazin



Sülfamethazin



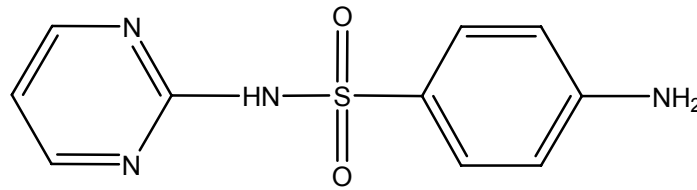
Süksinilsülfatiazol



Sülfasetamid

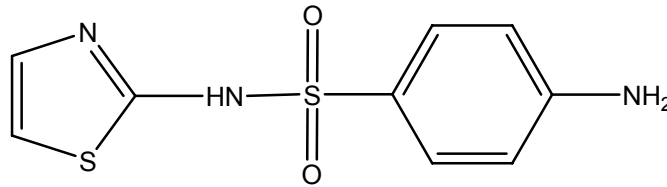
Şekil1.1. Antibiyotik özelliği olan bazı sülfonamid bileşikleri

Bakteriler üzerinde etkinlik için sülfonamid grubunun ($-\text{SO}_2\text{NH}_2$) pek önemi yoktur ama taşıdığı gruplar yönünden bakıldığında molekülün en önemli kısmını oluşturur. Amit azotuna bağlanan gruplar bileşiğin etki gücünü değiştirir. Buraya heterosiklik aromatik bir grubun geçmesi en etkili sülfonamid türevlerini oluşturur; bu yönden en güçlü etkinlik sülfadiazinle elde edilir. Benzen halkasına herhangi bir grubun bağlanması genellikle etki kaybıyla sonuçlanır[20,21].



Sülfadiazin molekülünün yapısı

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



Sülfatiazol molekülünün yapısı

Sülfonamidler bakteri ve parazitlerin folinik asit (tetrahidrofolat) biyosentezini bozarlar. Bu mikroorganizmaların hücre membranları insanlarınkinden farklı olarak folinik asit öncüsü olan folik aside karşı geçirgen değildir. Bakteri

hücre, önce hücre dışından aldığı p-aminobenzoik asit (PABA) ile pteridini dihidropteroat sentetaz aracılığıyla birleştirerek dihidropteroik asit daha sonra da dihidrofolat sentetaz aracılığı ile folik asit sentezi yapmak zorundadır. Sülfonamidler dihidropteroat enzimini inhibe ederek folik asidin dolayısıyla folonik asidin sentez reaksiyonunu inhibe ederler.

Bakteri hücrelerinde folik asit sentezi tamamlandıktan sonra dihidrofolat redüktaz (trimetoprim ve pirimetaminle inhibe edilir) enzimi aracılığı ile pürinlerin ve timidinin sentezinde gerekli kofaktör olan folonik aside dönüşmektedir[18].

Gelişmeleri için folik aside gerek duymayan veya önceden şekillenmiş folik asidi kullanan bakteriler sülfonamidlere doğal olarak dirençlidir.

Sülfonamidler oral ya da parenteral(deri altı) yoldan uygulanırlar. Sistemik etki oluşturmak için oral yoldan uygulanan sülfonamidlerin absorpsiyonları yani biyoyararlanımları oldukça iyidir. Bu nedenle tedavide oral yol tercih edilmelidir. Absorpsiyon genellikle ince bağırsakta olmaktadır. Sülfonamidlerin plazma proteinlerine bağlanmaları %50-93 arasında değişiklik göstermektedir.

Sülfonamidlerin oluşturduğu çeşitli yan etkilerin sıklığı ve şiddeti büyük ölçüde verilen dozla ilgilidir. Bazı sülfonamidler bulantı, kusma gibi yan etkiler oluştururlar, bazıları da az çözünen (asetilli) metabolitler şeklinde elimine olduklarından bir kristalüriye bağlı böbrek bozukluklarına neden olmaktadır. Bu gibi sülfonamidler bol su ile alınmaları ve idrarın alkalileştirilmesi, üriner yollarda meydana gelebilecek rahatsızlıkları azaltabilmektedir.

Sülfonamidlerin vücudu özellikle idrarla terk etmeleri ve idrar pH'sının düşmesi tubüllerde çökmelerini kolaylaştırır. Osmotik basınç sebebiyle, su tubüllerden basit geçişle geri emildiğinden, tubül boşluğundaki ilaç yoğunluğu giderek yükselir. Vücuttan hızla atılan sülfonamidler (sülfatiazol,

sülfametoksazol) böbrek tubüllerinde kısa süre içinde yüksek yoğunluklarda bulunacaklarından, yavaş atılanlara göre daha fazla çökme tehlikesi doğururlar.

Böbreklerde sülfonamit kristallerinin şekillenmesi sülfizoksazol ve pirimidin türevleri gibi gerek kendileri gerekse asetilli türevleri gibi suda kolay çözünen sülfonamitlerin kullanılması, üçlü sülfonamit karışımlarının kullanılması, idrardaki ilaç yoğunluğunun azaltılması, sülfonamit tedavisi sırasında su, sulu besinler ve içecekler ile idrarı alkalileştirici maddelerin (sodyum bikarbarbonat, maden suları) kullanılmasıyla azaltılabilir .

Böbrek yetmezliği olan hastalarda sülfonamitlerin kullanılmasından kaçınılması tavsiye edilir. Ama kullanılmaları zorunlu ise, gerekli tedbirler alınarak ve ilaç seçimi yapılarak uygulanabilir[18].

Antibiyotikler

Antibiyotikler, bakteri ve mantar gibi canlı mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen veya sentezle hazırlanan, düşük yoğunlukta bile bakterilerin gelişmesini etkileyen ya da onları öldüren maddelerdir[22].

Konakçıya zarar vermeksizin ya da çok az zarar vererek, vücutta bulunan bakteri, virüs, iç ve dış parazitlerin gelişmelerini durduran veya onları öldüren kimyasal maddelerle yapılan tedavi şekline kemoterapi denir. Bu terim, 19.yüzyılın sonlarında Paul Ehrlich tarafından kullanılmaya başlanmıştır [23].

Kemoterapide ilk kullanılan maddeler metal tuzları, iyot ve fenol olmuştur. Ancak bu maddeler, bakterilerin yanında canlı hücresi için de zararlı olduğundan sadece yüzeysel hastalıkların tedavisinde kullanılmıştır. 1871 yılında Pasteur çeşitli mikroorganizmaların sentezleyip kültür ortamına salıverdikleri maddelerle, diğer hastalık yapıcı mikroorganizmaların

gelişmelerini durdurmaları veya onları öldürmelerini ifade eden antibiyoz terimine değinmiştir[24].

Bütün bakterilerde yavaş gelişme, hızlı gelişme ve dinlenme dönemlerinden oluşan üç çoğalma evresi vardır. Antibiyotikler bakterilerin hızlı ve yavaş gelişme dönemlerinde etki gösterirler. Bu etkileşim ya bakterilerin öldürülmesi (bakterisid etki) ya da bakterilerin gelişimini ve üremesinin durdurulması (bakteriostatik etki) şeklinde olur.

Örneğin penisilinler, aminoglikozidler, sefalosporinler, vankomisin, florokinonlar ve basitrasin bakterisit etkiye, tetrasiklinler, makrolidler ve sülfonamitler bakteriostatik etkiye sahiptir[25].

Çizelge1.3. Antibiyotik gruplarının etki şekilleri

<i>Bakterisit Etkiye Sahip Olanlar</i>	<i>Bakteriostatik Etkiye Sahip Olanlar</i>
Penisilinler	Tetrasiklinler
Aminoglikozidler	Makrolidler
Sefalosporinler	Sülfonamitler
Vankomisin	
Florokinonlar	
Basitrasin	

Antibiyotikler, etki spektrumlarına göre dar ve geniş spektrumlu antibiyotikler olarak da sınıflandırılırlar. Bu sınıflandırmaya göre doğal penisilinler, izoniazid, nistatin ve polimiksin dar spektruma, sentetik ve semisentetik pelisilinler, tetrasiklinler ve sülfonamitler ise geniş spektruma sahip antibiyotiklerdir. Geniş spektrumlu antibiyotikler birçok hekim tarafından tercih edilmesine rağmen istenmeyen enfeksiyonlara sebep olabilecekleri unutulmamalıdır[25].

Çizelge 1.4. Antibiyotik gruplarının sınıflandırılması

<i>Dar spektrumlu olanlar</i>	<i>Geniş spektrumlu olanlar</i>
Doğal penisilinler	Sentetik ve semisentetik penisilinler
İzoniazid	Tetrasiklinler
Nistatin	Sülfonamitler
Polimiksin	

Antibiyotikler bakteriler üzerinde etkilerini aşağıda sıralanan yollardan bir veya birkaçı yoluyla gösterirler[25]:

- 1-Hücre duvarı sentezini engelleyerek
- 2-Sitoplazmik zarın geçirgenliğini değiştirerek
- 3-Nükleik asit sentezini önleyerek
- 4-Ara metabolizmayı bozarak
- 5-Protein sentezini engelleyerek

Penisilinler, sefalosporinler ve basitrasin hücre duvarının sentezini engelleyerek etki gösteren antibiyotiklere örnek olarak gösterilebilir. Bu antibiyotikler bakteri çeperi için zorunlu olan mukopeptid sentezini inhibe ederler.

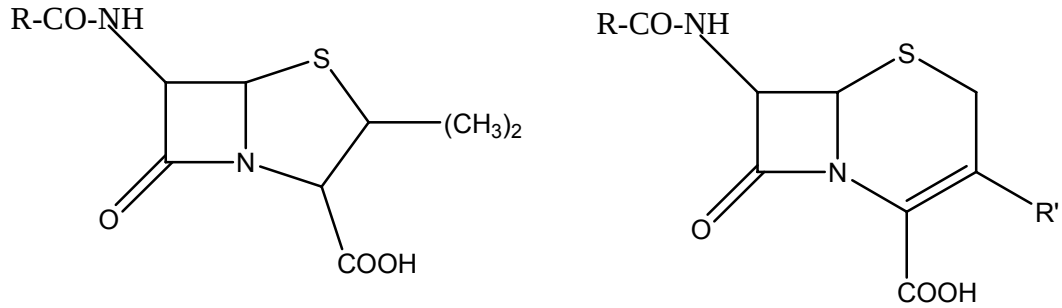
Polipeptitler (polimiksin, kolitsin), basitrasin, antiseptik ve dezenfektanlar bakteri yıkılmaya neden olarak antibakteriyel etkilerini gösterirler.

Ara metabolizmanın bozulmasına neden olan ilaçlar; bakteriler için gerekli bazı maddelerin (folik asit gibi) sentezini engellerler. Bu grup ilaçlara örnek olarak sülfonamitler, kinonlar, sülfonlar, trimetoprim, p-aminosalislik asit ve izoniazid gösterilebilir[25].

Protein sentezinin engellenmesine yol açan ilaçlar bakterilerde ribozomlarla birleşerek mRNA ile yönetilen protein sentezini bozarlar. Bu sınıfta yer alan

antibiyotiklere tetrasiklinler, makrolidler, aminoglikozidler ve linkozamidler örnek gösterilebilir[25].

Bazı bakteri türleri, belirli bir antibakteriyel ilaca doğal olarak dirençlidir. Buna doğal rezistans denir. Bir ilaca dirençli olan bir bakteri türü benzer kimyasal yapı ve etkiye sahip diğer bir ilaca da direnç gösterir. Buna çapraz direnç denir. Örneğin betalaktam halkasına sahip olan penisiline dirençli bir bakteri türü aynı halkayı taşıyan sefalosporinlere de dirençlidir[23].



Penisilin ana molekülü ve Sefalosporin ana molekülü

Bakterilerin direnç kazanmalarını önlemek için ilaçların yeteri doz ve sıklıkta mümkün olduğunca kısa süre verilmesi önerilmektedir. Yine antibiyotiklerin birlikte kullanılmaları bakteriler arasında direncin ortaya çıkış hızı ve sıklığını azaltır.

Başarılı bir tedavi için antibiyotiklerin kombine kullanımı hem tıp hem de veteriner hekimlikte sıklıkla başvurulmuş bir yöntemdir. Antibiyotiklerin etki spektrumu etki gücünün kısıtlı olması, öte yandan enfeksiyonlu bir hasta ile karşılaşan hekimin hastalık etkenini klinik veya bakteriyolojik olarak teşhis etmekte güçlüklerle karşılaşması; tedavide antibiyotiklerin kombine olarak kullanılmasını teşvik eden ana nedenleri oluşturur. Ancak bu durum antibakteriyeller açısından geçim sorununu da beraberinde getirmektedir.

Antibakteriyel ilaç kombinasyonlarının bakteri üremesini inhibe edici ya da bakteri öldürücü etkisinin derecesini, bunların tek başlarına gösterdikleri etkinin derecesi ile karşılaştırmak suretiyle söz konusu ilaçlar arasındaki etkileşmenin üç şekilde olabildiği saptanmıştır.

- 1-Additif etki ve sinerjizma: İki antibakteriyel ilacın bir arada uygulanması durumunda elde edilen etki bu ilaçların tek başına uygulanmaları halinde elde edilen etkilerin toplamına eşit ise bu şekilde etkileşim additif etkileşim veya sumasyon olarak adlandırılır. Eğer ilaçların kombinasyonu bu ilaçların tek başlarına kullanımından daha fazla antibakteriyel etki gösteriyorsa bu tip etkileşmeye de sinerjizma veya sinerjistik etkileşme adı verilir.
- 2-Antagonizma: Antibakteriyel ilaç kombinasyonunun etki gücü, ilaçların en etkilisinin tek başına gösterdiği etkiden daha düşük ise ortaya çıkan etkileşim antagonizma veya antagonistik etkileşme şeklinde kendini gösterir.
- 3-Aldırmazlık: Güçlü bir antibakteriyel ilaca daha az güçlü bir diğerinin ilavesi birincinin antibakteriyel etki gücüne belirgin artma veya azalma katkısı sağlamıyorsa buna da aldırmazlık adı verilir[26].

Çizelge 1.5. Antibiyotik gruplarının birbiriyle etkileşimleri[26].

<i>Antibiyotik grubu</i>	<i>Sinerjik etki</i>	<i>Antagonist etki</i>
Penisilin	Sefalosporinler Kinonlar Aminoglikozidler	Tetrasiklinler Kloramfenikol Makrolidler
Sefalosporin	Penisilinler Kinonlar	Tetrasiklinler Kloramfenikol Makrolidler
Aminoglikozid	Penisilinler Karbesinler Tikarsilin Dekamisin	Polimiksinler
Makrolid	Sülfonamidler Tetasiklin	Sefalosporinler Penisilinler
Kinolon	Aminoglikozidler Betalaktamlar Sülfonamidler	Eritromisin Kloramfenikol Rifampin
Tetrasiklin	Tilozin Polipeptid Makrolitler	Penisilin Sefalosporinler
Sülfonamitler	Trimetoprim Makrolidler Kinonlar	Penisilin Sefalosporinler

Çizelge 1.6. Bazı antibiyotik grupları ve etken maddeleri[26]

<i>Penisilinler</i>	<i>Sefalosporinler</i>	<i>Sülfoamitler</i>
Penisilin G	Sefradin	Sülfatiazol
Penisilin V	Sefaklor	Sülfadiazin
Fenetisilin	Sefapirin	Sülfasomizol
Azodosilin	Sefotetan	Sülfamerazin
Ampisilin	Seftizoksım	Sülfadimidin
Episilin	Sefalotin	Sülfakloropirazin
Metisilin	Sefasetril	Sülfakloropridazin
Nafsilin		
Azlosilin		
Hetamisin		
<i>Aminoglikozidler</i>	<i>Polipeptidler</i>	<i>Tetrasiklinler</i>
Streptomisin	Polimiksin	Oksitetrasiklin
Kanamisin	Tirotsin	Klotetrasiklin
Amikasin	Avoparsin	Tetrasiklin
Sisomisin	Basitrasin	
<i>Florokinonlar</i>		
Ofloksasin		
Siprofloksasin		
Pefloksasin		

2. MATERYAL VE YÖNTEM

2.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

Bu çalışmada kullanılan etil alkol, toluen, 4-metilbenzensülfonik asit, sodyum azür(NaN_3), 4-bromoanilin, 2-kloroanilin, 4-metilanilin, 4-iyodoanilin, 2-metilanilin, hidroklorik asit, sodyum nitrit ve diklorometan Merck firmasından; potasyum selenosiyanat(KSeCN), 4-metilaminopiridin, N,N-disikloheksilkarbodiimit ise Aldirich firmasından temin edildi. Etil alkol hariç diğer kimyasallara herhangi bir saflaştırma işlemi uygulanmadı.

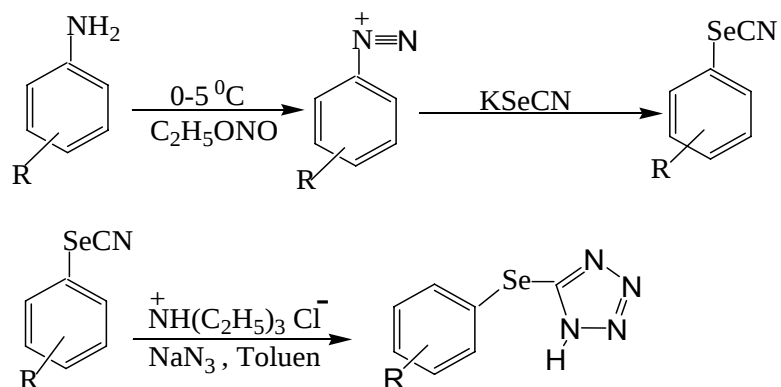
2.2. Kullanılan Cihazlar

- I) ^1H -NMR ve APT spektrumları BRUKER 300 MHz NMR cihazı ile alındı.
- II) FT-IR spektrumları MATTSON-1000 FT-IR cihazı ile alındı.
- III) Kütle spektrumları THERMO FINNIGAN cihazı ile alındı.
- IV) Sentezlenen maddelerin erime noktaları GALLENKAMPF cihazı ile tespit edildi.

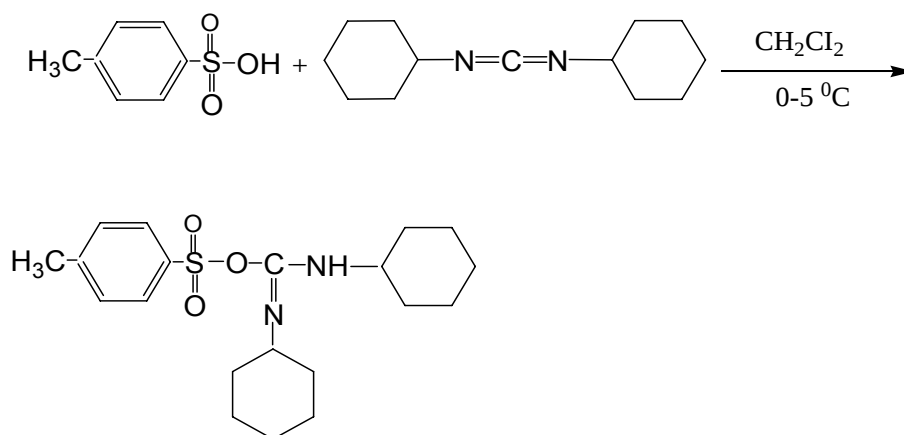
2.3. Yöntem

Sülfonamit sentezleri için öncelikle sübstitüe diazonyum tuzları hazırlandı. Diazonyum tuzları potasyum selenosiyanat ile etkileştirilerek selenosiyanatlarına dönüştürüldü. Bu bileşikler trietilamonyum klorür varlığında sodyum azür ile tepkimeye sokularak selenotetrazol bileşikleri sentezlendi. Diğer taraftan, 4-metilbenzensülfonik asit, 4-metilaminopiridin varlığında N,N-disikloheksilkarbodiimit ile etkileştirilerek aktif esterine çevrildi. Bu aktif esterin daha önce hazırlanmış olan selenotetrazol bileşikleri ile tepkimesinden de sülfonamitler elde edildi.

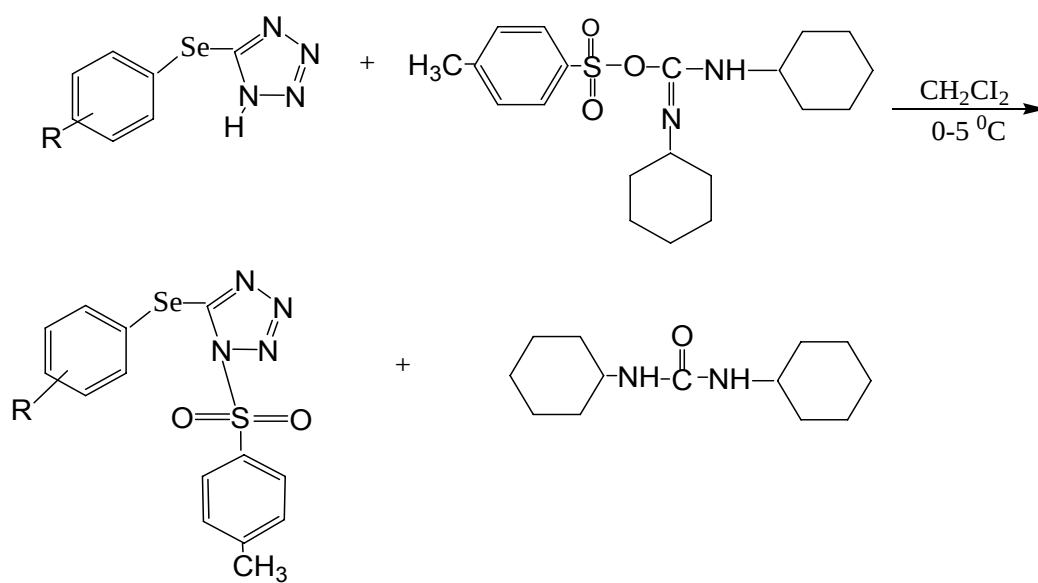
I. Basamak



II. Basamak



III. Basamak



R = Cl, Br, I, CH₃

3. DENEYSEL ÇALIŞMALAR

3.1.Etil Alkolün Saflaştırılması

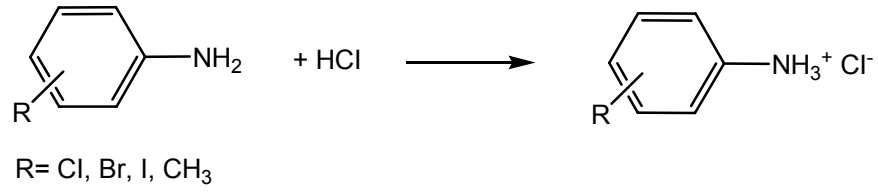
Bir miktar kalsiyum oksit (250 g), sıcaklığı 250 °C'de tutulan fırın içinde 6-8 saat süreyle bekletildi. Desikatör içine alınan kalsiyum oksit oda sıcaklığına kadar soğuduktan sonra içinde 1 litre ticari etanol bulunan 2 litrelik balona ilave edildi. Karışım balona geri soğutucu takılarak 5 saat süreyle su banyosunda kaynatıldı. Bir gece dinlenmeye bırakılan karışım daha sonra su banyosunda damıtıldı. Elde edilen etil alkol tekrar 2 litrelik balona alınarak içine 5 gram magnezyum şerit ve 0,5 gram iyot eklendi. Karışım balona geri soğutucu takılarak 3 saat süreyle su banyosunda kaynatıldı. Daha sonra saf etil alkol bu karışımın su banyosunda damıtılmasıyla elde edildi.

3.2. Etil Nitrit Sentezi

Bir miktar sodyum nitrit (37 g) su içerisinde 250 mililitrelik balonda (70 mL) çözüldü. Bu çözelti tuz-buz banyosuna yerleştirildi üzerine etil alkol (60 mL) ilave edildi. Daha sonra yavaş yavaş 42 mL hidroklorik asit (%35'lik) eklendi. Balon tuz-buz banyosundan çıkarıldı ve elde edilen etil nitrit damıtılarak ayrıldı. Bu işlem sırasında toplama kabı tuz-buz banyosunda tutuldu. Sentezlenen etil nitrit buzlukta muhafaza edildi (KN: 17 °C).

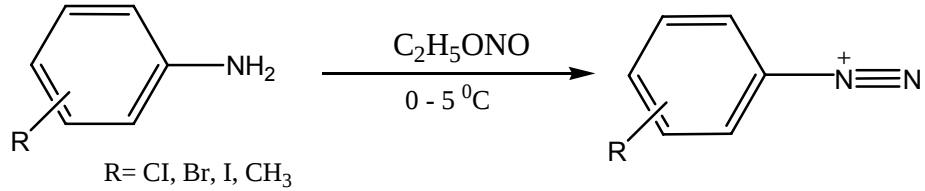
3.3. Sübstitüe Diazonyum Tuzu Sentezi

Diazonyum tuzları 5 °C'un üzerinde bozunduğu için tuz-buz banyosu içerisinde hazırlandı ve kullanıldı. Uygun miktarda (0,01 mol) sübstitüe aniline yavaş yavaş 2,7 mL (0,04 mol) hidroklorik asit eklendi, oluşan sübstitüe anilinyum klorür tuzu etil alkol kullanılarak kristallendirildi ve kristaller süzülerek kurutuldu.



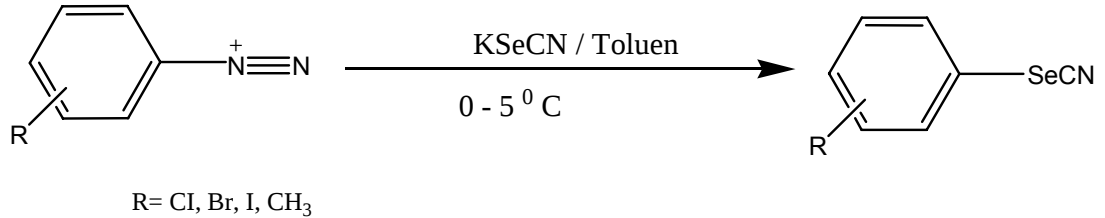
Uygun miktarda (0,01 mol) sübstitüe anilinyum klorür tuzu mutlak etil alkolde (30-40 mL) çözüldü ve çözeltinin içinde bulunduğu balon tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Bu çözeltiliye 1 mL (0,012mol) etil nitrit ilave edildi.

Diazonyum tuzları aşağıdaki tepkimeye göre hazırlandı.



3.4. Sübstitüe Selenosiyanatobenzenin Sentezi

0,144 gram (0,01 mol) potasyum selenosiyanat mutlak etil alkolde çözüldü. Bu çözelti hazırlanan sübstitüe diazonyum tuzunun üzerine azar azar ilave edildi. Bu arada gaz çıkışıyla birlikte kahverengi bir katı oluştu. Kahverengi katı süzülerek ayrıldı. İnce tabaka kromatografisi ile saflığı kontrol edildi ve bir sonraki basamakta saflaştırılmadan kullanıldı.



3.5. Sülfonamit Türevlerinin Sentezi

3.5.1. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

1-Bromo-4-selenosiyanatobenzen sentezi

6,27 g (0,03 mol) 4-Bromoanilinyum klorür mutlak etil alkolde çözöldü. Tuz-buz banyosu kullanılarak sıcaklığın 0-5 °C arasında kalması sağlandı. Çözeltiye 3 mL (0,036 mol) etil nitrit damla damla ilave edilerek diazonyum tuzu elde edildi. Hazırlanan diazonyum tuzu üzerine 25 mL mutlak etil alkolde çözönmüş 4,32 g (0,03 mol) potasyum selenosiyanat eklendi. Bu arada gaz çıkışı oldu ve kahverengi katı oluştu. Tepkime tamamlandıktan sonra oluşan kahverengi katı karışımdan süzölerek ayrıldı. Bu katıya 100 mL tolüen eklenerek bir süre karıştırıldı. Oluşan 1-bromo-4-selenosiyanatobenzen tolüen fazına alındı. Çözönmeyen katılar süzölerek uzaklaştırıldı.

5-(4-Bromofenilselenil)-1H-tetrazol sentezi

Toluende çözönmüş 1-bromo-4-selenosiyanatobenzen çözeltisine 4,08 g (0,03 mol) trietilamonyum klorür ve 1,95 g (0,03 mol) sodyum azür(NaN_3) azar azar eklendi. Sekiz saat süreyle kaynayan su banyosunda geri soğutucu altında karıştırıldı, sekiz-on saat sonunda çözelti soğutuldu ve 20 mL su ile ekstrakte edildi. Su fazına 10 mL (%10'luk) hidroklorik asit damla damla eklendi. Çöken 5-(4-bromofenilselenil)-1H-tetrazol karışımdan süzölerek ayrıldı, ince tabaka kromatoğrafisi ile saflığı kontrol edildi ve bir sonraki basamakta kullanılmak üzere kurutuldu. (Erime Noktası:168-172 °C, Verim %74).

5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

0,064g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 4-Metilbenzensülfonik asit 100 mL' lik kapaklı bir balonda 25 mL diklorometanda çözüldü ve balon tuz-buz banyosuna yerleştirildi. Sıcaklık 0°C ' un altında tutuldu. Çözeltiye 0,053 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) 4,4-dimetlaminopiridin ile 0,090 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) N,N-disikloheksilkarbodiimit eklendi ve üç saat tuz-buz banyosunda karıştırıldı. Üç saat sonunda çözeltiye azar azar 0,20 g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 5-(4-bromofenilselenil)-1H-tetrazol ilave edildi ve on-oniki saat tuz-buz banyosunda karıştırıldı. Reaksiyon ince tabaka kromatoğrafisi ile takip edildi. Bu sürenin sonunda karışım süzüldü, süzüntü 20 mL su ile ekstrakte edildi ve organik faz ayrılarak çözücü diklorometan döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. Kalan katı 15-20 mL etil asetat ile karıştırıldı, çözünmeyen beyaz-gri katılar karışımdan süzülerek ayrıldı. Süzüntüdeki etil asetat döner buharlaştırıcı kullanılarak uzaklaştırıldı. 5-(4-bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün saflığı ince tabaka kromatoğrafisi ile kontrol edildi. (Erime Noktası: $118-120^{\circ}\text{C}$, Verim: %42).

3.5.2. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

1-Metil-4-selenosiyanatobenzen sentezi

1-metil-4-selenosiyanatobenzen, 4,29 g (0,03 mol) 4-metilanilinyum klorürden 1-bromo-4-selenosiyanatobenzen sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi. Kahverengi katı elde edildi ve 1-metil-4-selenosiyanatobenzen toluen fazına alındı.

5-(p-Tolilselenil)-1H-tetrazol sentezi

Toluende çözülmüş 1-metil-4-selenosiyanatobenzen çözeltisine 4,08 g (0,03 mol) trietilamonyum klorür ve 1,95 g (0,03 mol) sodyum azür(NaN_3)

eklenerek 5-(4-bromofenilselenil)-1H-tetrazol sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi (Erime Noktası:151-153 °C, Verim : %73).

5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

0,064 g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 4-metilbenzensülfanik asit, 0,053 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) 4,4-dimetlaminopiridin, 0,090 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) N,N-disikloheksilkarbodiimit ve 0,158 g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 5-(p-tolilselenil)-1H-tetrazol kullanılarak 5-(4-bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi.(Erime Noktası:113-114 °C, Verim: %49).

3.5.3. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

1-İyodo-4-selenosiyanatobenzen sentezi

1-iyodo-4-selenosiyanatobenzen, 7,65 g (0,03 mol) 4-iyodoanilinyum klorürden 1-bromo-4-selenosiyanatobenzen sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi. Kahverengi katı elde edildi ve 1-iyodo-4-selenosiyanatobenzen toluen fazına alındı.

5-(4-İyodofenilselenil)-1H-tetrazol Sentezi

Toluende çözünmüş 1-iyodo-4-selenosiyanatobenzen çözeltisine 4,08 g (0,03 mol) trietilamonyum klorür ve 1,95 g (0,03 mol) sodyum azür(NaN_3) eklenerek 5-(4-bromofenilselenil)-1H-tetrazol sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi (Erime Noktası:184-185 °C , Verim :%69).

5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol Sentezi

0,064 g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 4-metilbenzensülfanik asit, 0,053 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) 4,4-dimetilaminopiridin, 0,090 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) N,N-disikloheksilkarbodiimit ve 0,23 g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 5-(4-iyodofenilselenil)-1H-tetrazol kullanılarak 5-(4-bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi. (Erime Noktası: 132-134 °C, Verim: %41).

3.5.4. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

1-Kloro-2-selenosiyanatobenzen sentezi

1-Kloro-2-selenosiyanatobenzen, 4,89 g (0,03 mol) 2-kloroanilinyum klorürden 1-bromo-4-selenosiyanatobenzen sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi. Kahverengi katı elde edildi ve 1-kloro- 4-selenosiyanatobenzen toluen fazına alındı.

5-(2-Klorofenilselenil)-1H-tetrazol sentezi

Toluende çözülmüş 1-kloro-2-selenosiyanatobenzen çözeltisine 4,08 g (0,03 mol) trietilamonyum klorür ve 1,95 g (0,03 mol) sodyum azür(NaN_3) eklenerek 5-(4-bromofenilselenil)-1H-tetrazol sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi (Erime Noktası: 135-137 °C, Verim %90).

5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

0,064 g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 4-metilbenzensülfanik asit, 0,053g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) 4,4-dimetilaminopiridin, 0,090 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) N,N-disikloheksilkarbodiimit ve 5-(4-klorofenilselenil)-1H-tetrazol kullanılarak 5-(4-bromofenilselenil)-1-tosil-1H-

tetrazol sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi. (Erime Noktası:96-99 °C, Verim:%59).

3.5.5. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

1-Metil-2-selenosiyanatobenzen sentezi

1-metil-2-selenosiyanatobenzen, 4,29 g (0,03 mol) 2-metilanilinyum klorürden 1-bromo-4-selenosiyanatobenzen sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi. Kahverengi katı elde edildi ve 1-metil-4-selenosiyanatobenzen toluen fazına alındı.

5-(o-Tolilselenil)-1H-tetrazol sentezi

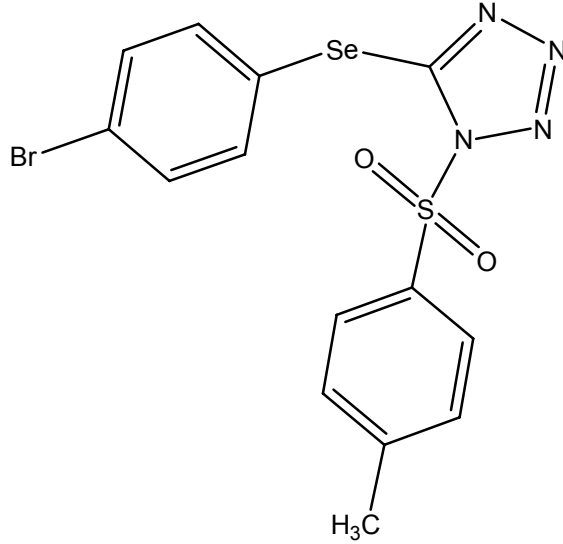
Toluende çözülmüş 1-metil-2-selenosiyanatobenzen çözeltisine 4,08 g (0,03 mol) trietilamonyum klorür ve 1,95 g (0,03 mol) sodyum azür(NaN_3) eklenerek 5-(4-bromofenilselenil)-1H-tetrazol sentezinde anlatıldığı gibi sentezlendi (Erime Noktası:139-140 °C, Verim:%84)

5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezi

0,064 g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 4-metilbenzensülfanik asit, 0,053 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) 4,4-dimetlaminopiridin, 0,090 g ($8,6 \times 10^{-4}$ mol) N,N-disikloheksilkarbodiimit ve 0,158 g ($6,6 \times 10^{-4}$ mol) 5-(o-tolilselenil)-1H-tetrazol kullanılarak 5-(4-bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol anlatıldığı gibi sentezlendi. (Erime Noktası:91-93°C, Verim:%40).

4.SONUÇLAR

4.1. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol



4.1.1. FT-IR spektrum verileri

5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu KBr ile pellet hazırlanarak alındı (Şekil 4.1). Gözlenen bandlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.

Frekans

Yorum

3085 cm^{-1}

-C=C-H bağına ait gerilme bandı

2924 cm^{-1}

Alifatik C-H bağına ait gerilme bandı

1020 cm^{-1}

S=O bağına ait gerilme bandı

1615 cm^{-1}

-C=C bağına ait gerilme bandı

4.1.2. ^1H -NMR verileri

5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (Şekil 4.2) de görülmektedir.

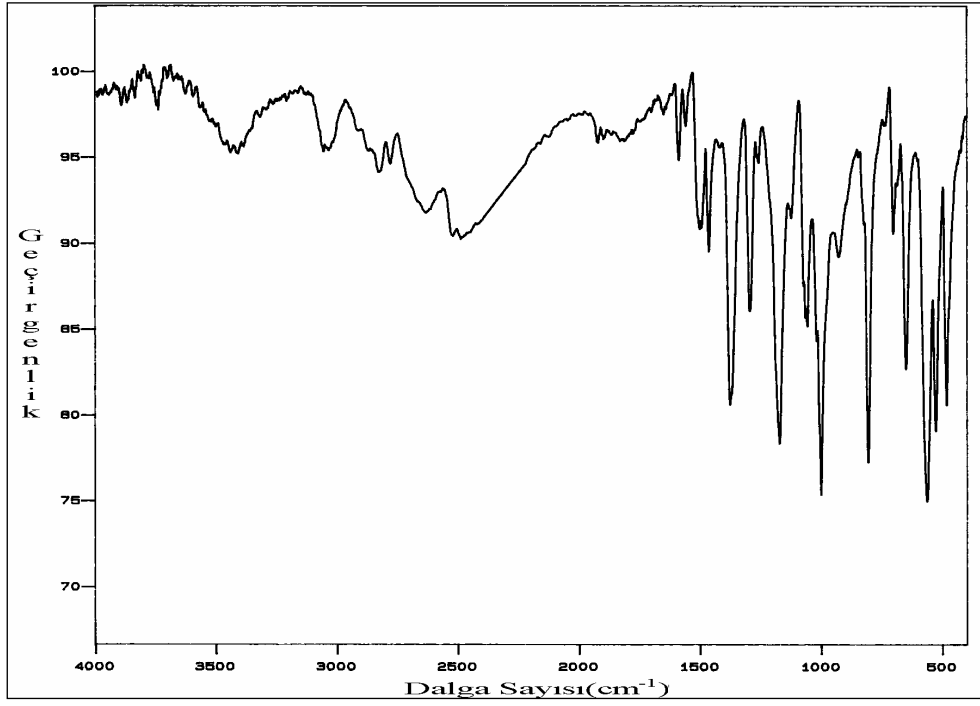
δ 2,5 ppm de çıkan birli pik alifatik $-\text{CH}_3$ deki hidrojenlere aittir(3H). δ 7,1-7,9 ppm de çıkan çoklu pikler aromatik halkalara bağlı hidrojenlere aittir(8H).

4.1.3. Kütle spektrum verileri

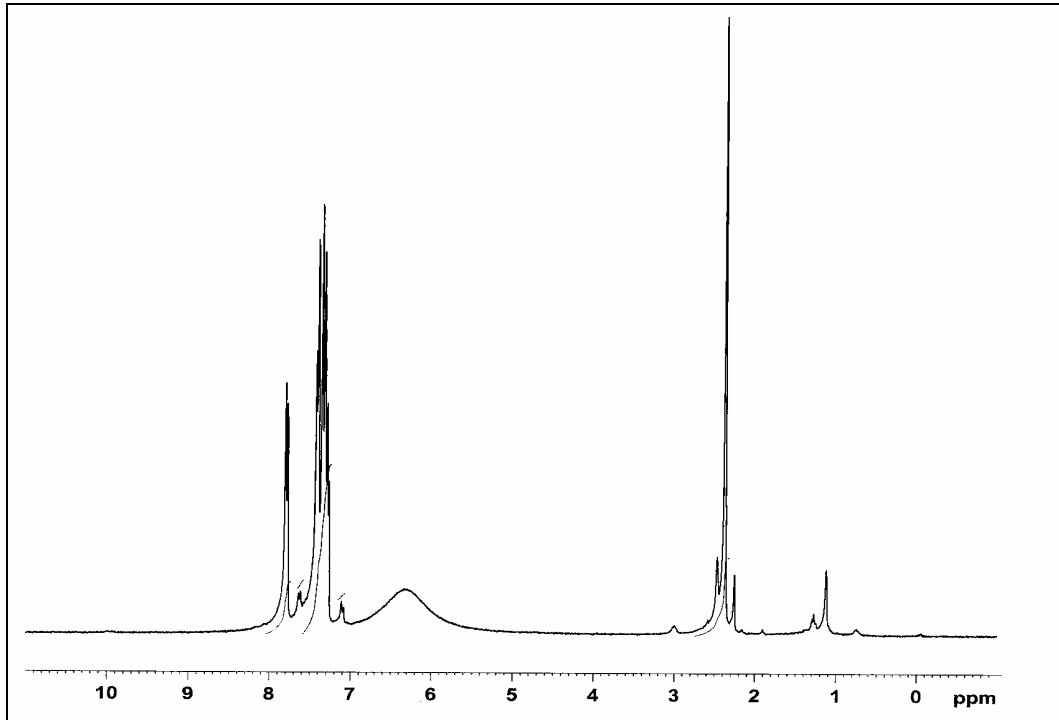
Sentezlenen 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün molekül kütlesi 458 g/mol'dür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda (Şekil 4.3) moleküler iyon piki (m/z) 458,24'de görülmektedir.

4.1.4. APT verileri

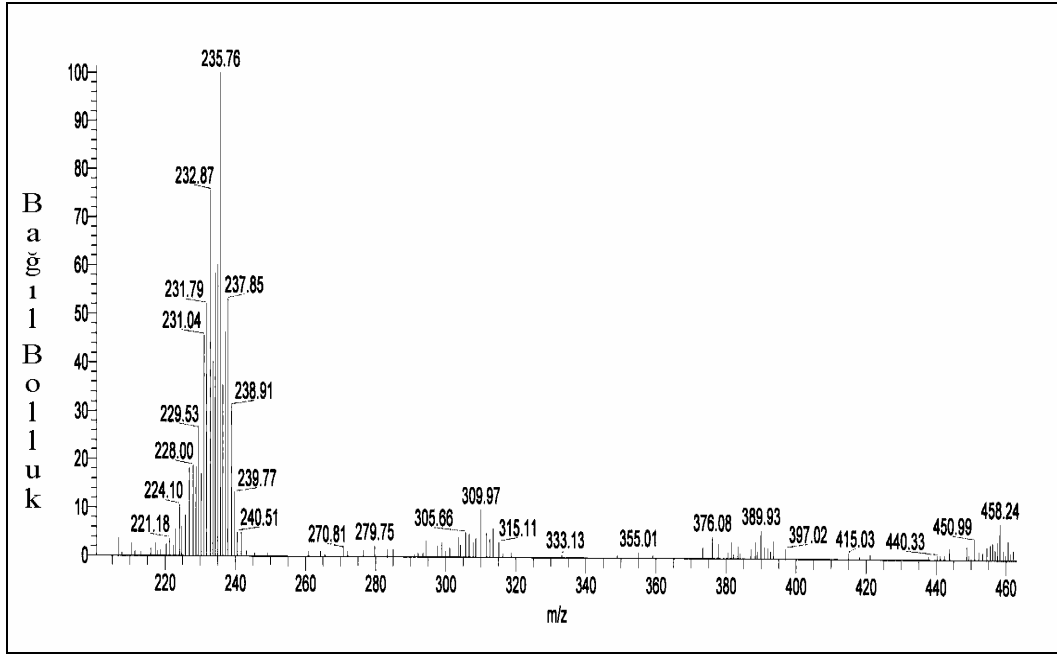
5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek APT spektrumu alındı. Bileşiğin APT spektrumu (Şekil 4.4) de görülmektedir. δ 25 ppm deki negatif genlikli pik bileşikteki CH_3 karbonuna, δ 120 - 140 ppm arasındaki 4 adet negatif genlikli pik aromatik CH karbonlarına ve δ 120-160 ppm arasındaki 5 adet pozitif genlikli pik C (kuaterner) karbonlara aittir.



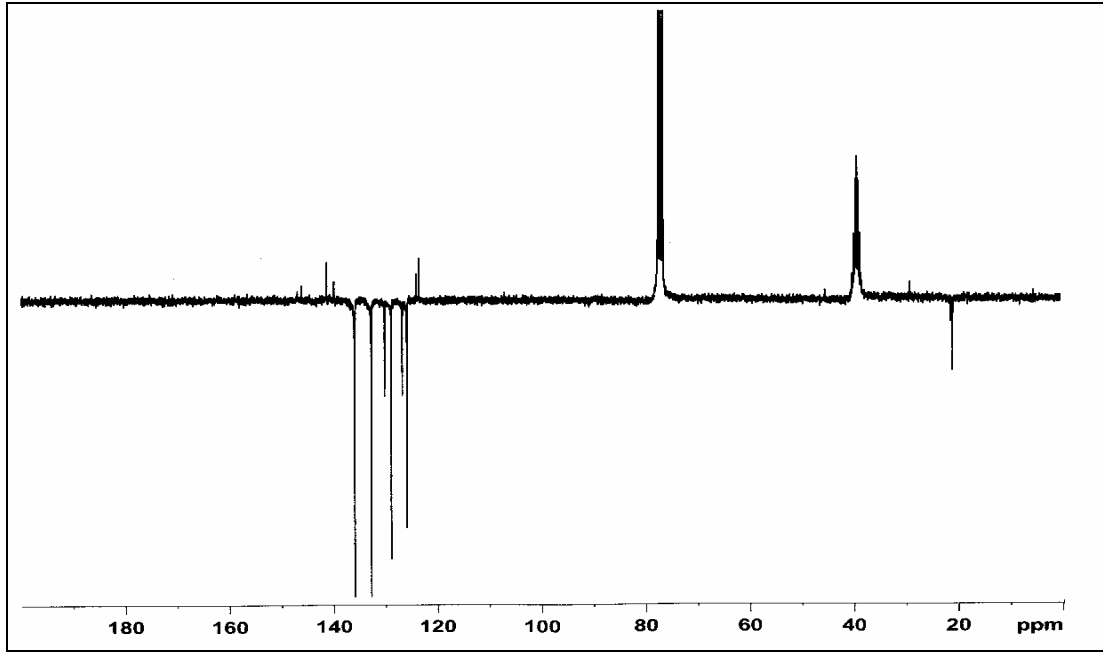
Şekil 4.1. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu



Şekil 4.2. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ¹H-NMR spektrumu

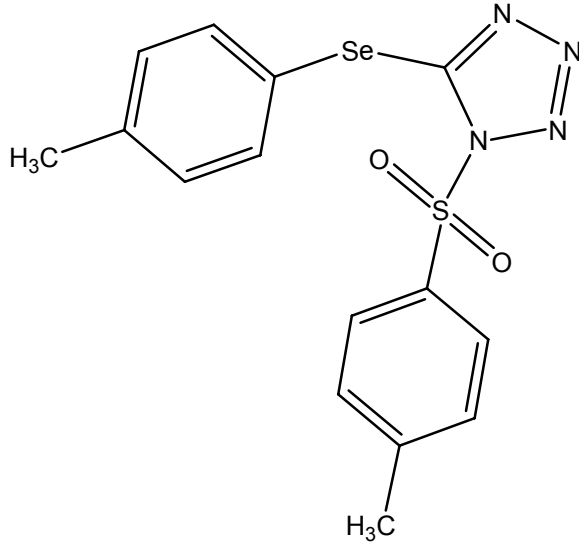


Şekil 4.3. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu



Şekil 4.4. 5-(4-Bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT kütle spektrumu

4.2. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol



4.2.1 FT-IR spektrum verileri

5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu KBr ile pellet hazırlanarak alındı (Şekil 4.5). Gözlenen bandlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.

<i>Frekans</i>	<i>Yorum</i>
3083 cm ⁻¹	-C=C-H bağına ait gerilme bandı
2926 cm ⁻¹	Alifatik C-H bağına ait gerilme bandı
1050 cm ⁻¹	S=O bağına ait gerilme bandı
1620 cm ⁻¹	-C=C bağına ait gerilme bandı

4.2.2. ^1H -NMR verileri

5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (Şekil 4.6) de görülmektedir.

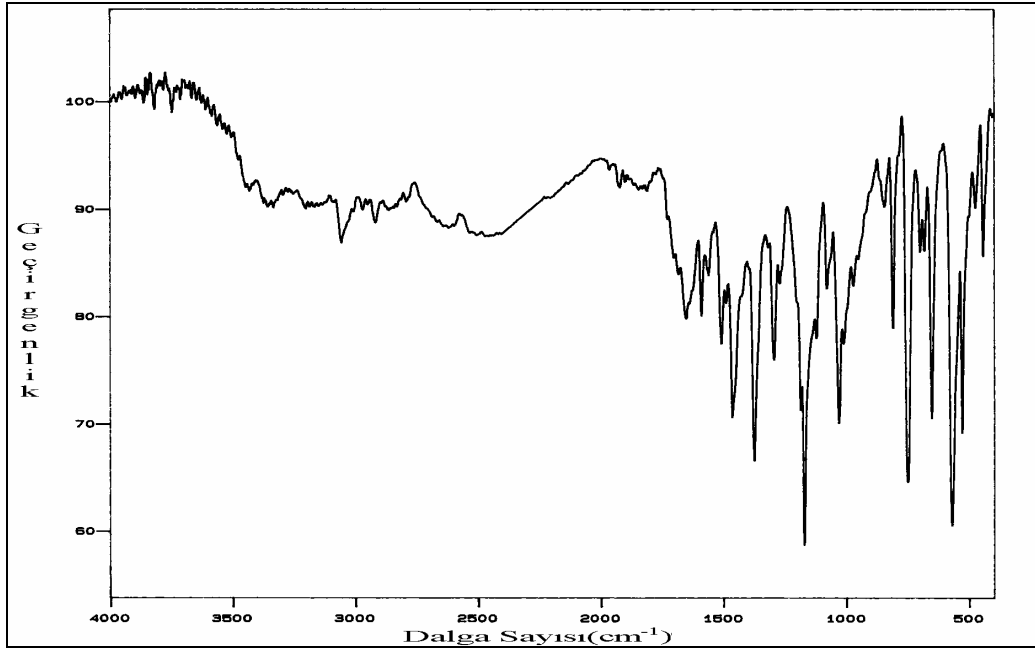
δ 2,1-2,5 ppm de çıkan birli pikler alifatik $-\text{CH}_3$ lerdeki hidrojenlere aittir(6H).
 δ 6,8-8,0 ppm de çıkan çoklu pikler aromatik halkalara bağlı hidrojenlere aittir(8H).

4.2.3. Kütle spektrum verileri

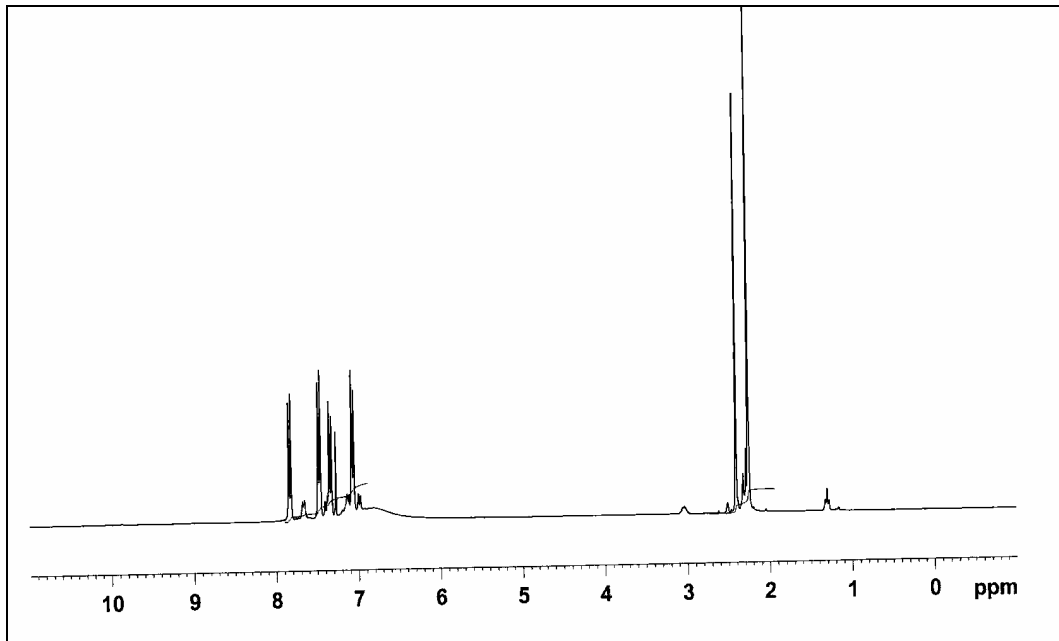
Sentezlenen 5-(p-tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün molekül kütlesi 394 g/mol'dür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda (Şekil 4.7) $\text{M}^{+}-1$ piki (m/z) 393,24'de görülmektedir.

4.2.4. APT verileri

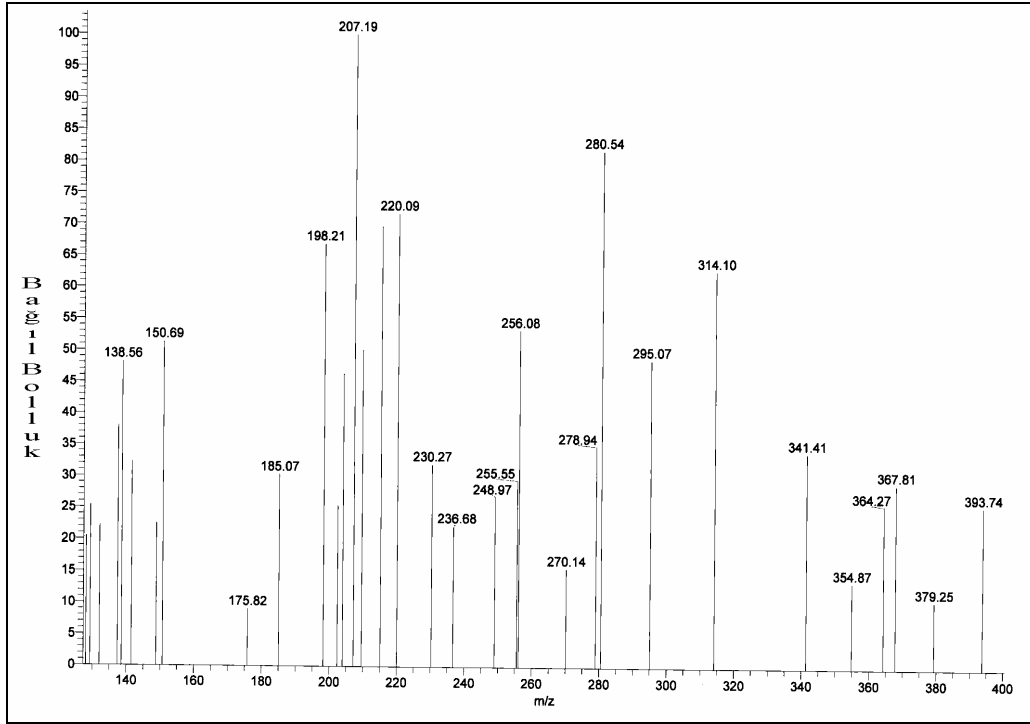
5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek APT spektrumu alındı. Bileşiğin APT spektrumu (Şekil 4.8) de görülmektedir. δ 22 ve 24 ppm deki negatif genlikli pikler bileşikteki CH_3 karbonlarına, δ 120-140 ppm arasındaki 4 adet negatif genlikli pik aromatik CH karbonlarına ve δ 120-155 ppm arasındaki 5 adet pozitif genlikli pik C (kuaterner) karbonlara aittir.



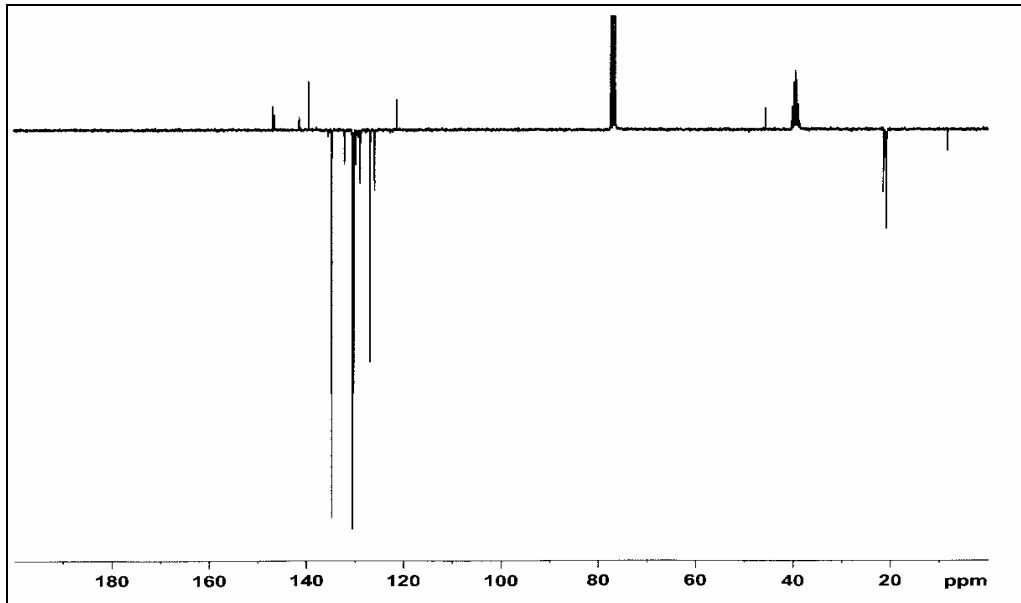
Şekil 4.5. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu



Şekil 4.6. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ^1H -NMR spektrumu

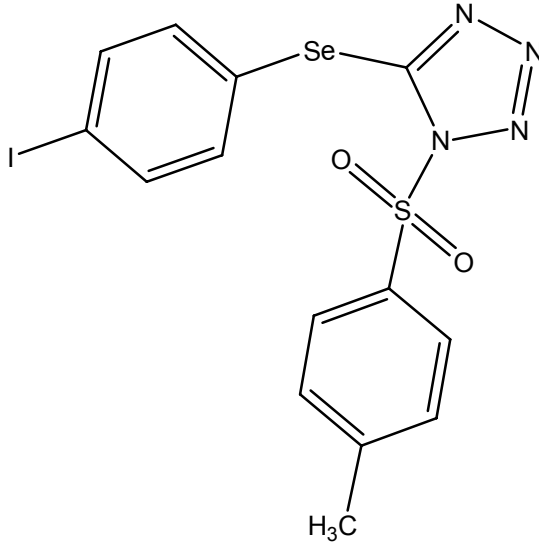


Şekil 4.7. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu



Şekil 4.8. 5-(p-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT kütle spektrumu

4.3. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol



4.3.1 FT-IR spektrum verileri

5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu KBr ile pellet hazırlanarak alındı (Şekil 4.9). Gözlenen bandlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.

<i>Frekans</i>	<i>Yorum</i>
3087 cm ⁻¹	-C= <u>C</u> -H bağına ait gerilme bandı
2929cm ⁻¹	Alifatik C-H bağına ait gerilme bandı
1060 cm ⁻¹	S=O bağına ait gerilme bandı
1628 cm ⁻¹	-C=C bağına ait gerilme bandı

4.3.2. ^1H -NMR verileri

5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek ^1H -NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ^1H -NMR spektrumu (Şekil 4.10) da görülmektedir.

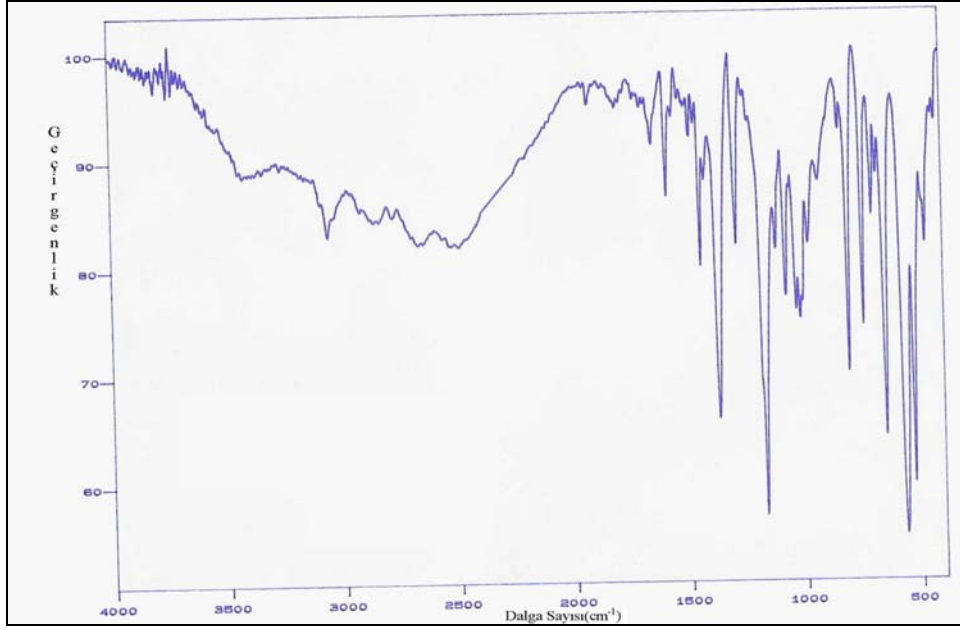
δ 2,4 ppm de çıkan birli pik alifatik $-\text{CH}_3$ deki hidrojenlere aittir(3H). δ 7,0-8,0 ppm de çıkan çoklu pikler aromatik halkalara bağlı hidrojenlere aittir(8H).

4.3.3. Kütle spektrum verileri

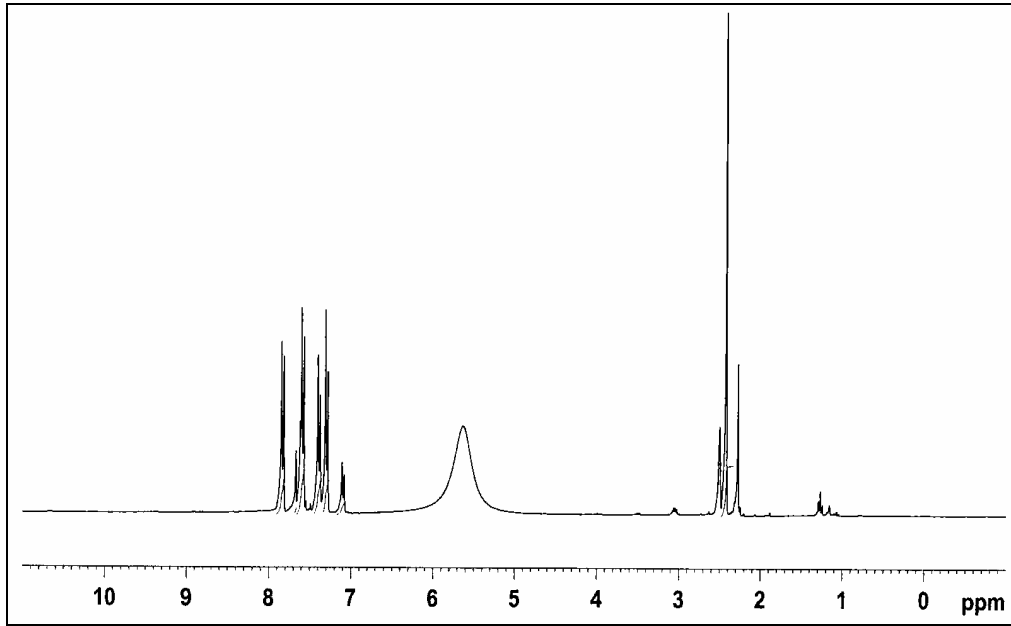
Sentezlenen 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün molekül kütlesi 506 g/mol'dür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda (Şekil 4.11) M^+-1 piki (m/z) 505,13'de görülmektedir.

4.3.4. APT verileri

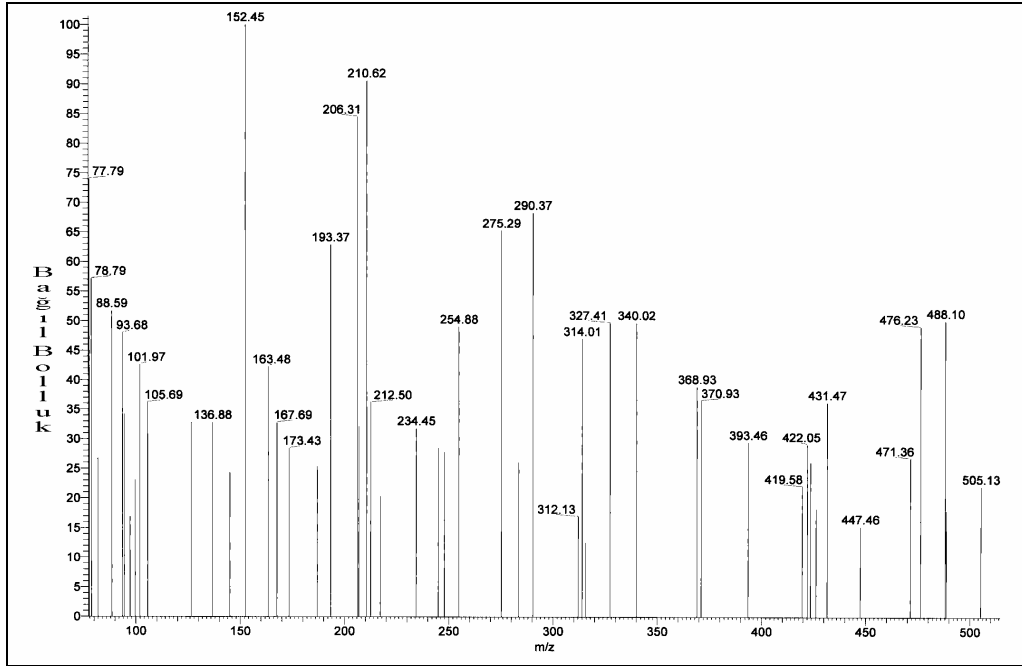
5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek APT spektrumu alındı. Bileşiğin APT spektrumu (Şekil 4.12) de görülmektedir. δ 25 ppm deki negatif genlikli pik bileşikteki CH_3 karbonuna, δ 120-145 ppm arasındaki 4 adet negatif genlikli pik aromatik CH karbonlarına ve δ 120-160 ppm arasındaki 5 adet pozitif genlikli pik C (kuaterner) karbonlara aittir.



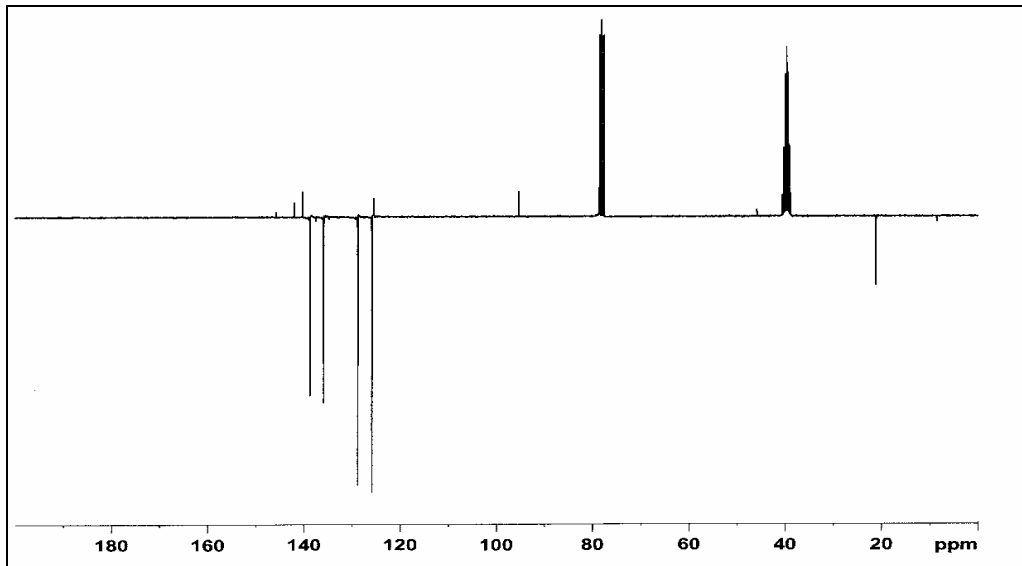
Şekil 4.9. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu



Şekil 4.10. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ^1H -NMR spektrumu

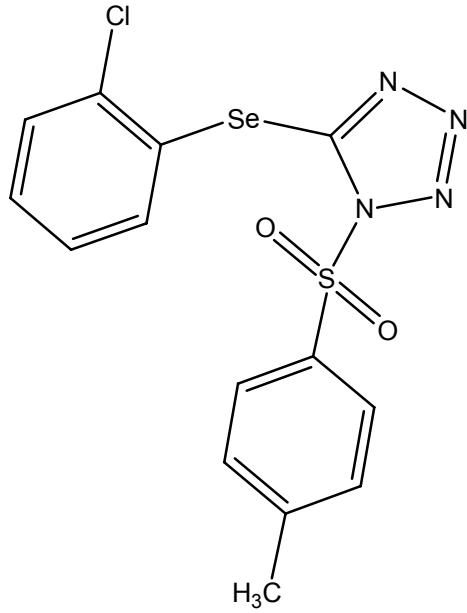


Şekil 4.11. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrum



Şekil 4.12. 5-(4-İyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT spektrumu

4.4. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol



4.4.1 FT-IR spektrum verileri

5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu KBr ile pellet hazırlanarak alındı (Şekil 4.13). Gözlenen bandlar ve yorumları aşağıda verilmiştir.

<i>Frekans</i>	<i>Yorum</i>
3090 cm ⁻¹	-C=C-H bağına ait gerilme bandı
2930 cm ⁻¹	Alifatik C-H bağına ait gerilme bandı
1024 cm ⁻¹	S=O bağına ait gerilme bandı
1615 cm ⁻¹	-C=C bağına ait gerilme bandı

4.4.2. ¹H-NMR verileri

5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (Şekil 4.14) de görülmektedir.

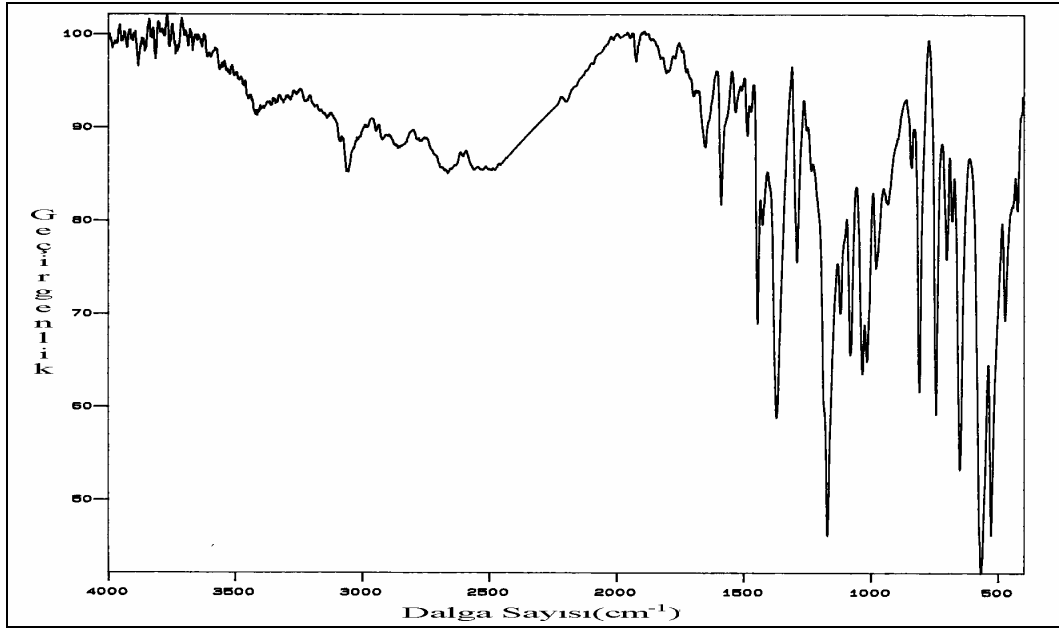
δ 2,4 ppm de çıkan birli pik alifatik $-\text{CH}_3$ deki hidrojenlere aittir(3H). δ 6,8-8,8 ppm de çıkan çoklu pikler aromatik halkalara bağlı hidrojenlere aittir(8H).

4.4.3. Kütle spektrum verileri

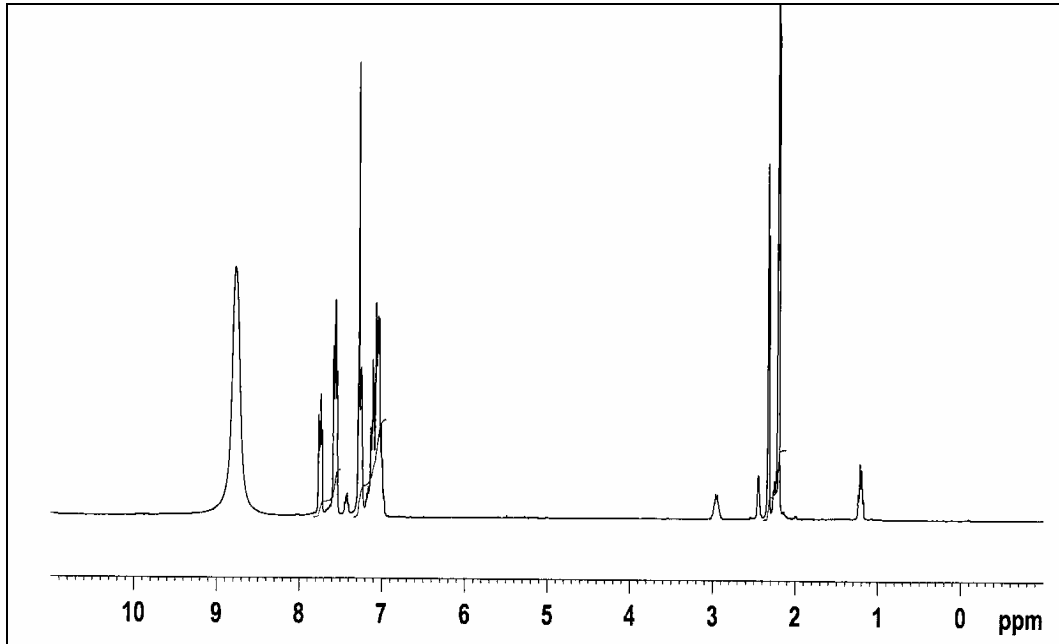
Sentezlenen 5-(2-klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün molekül kütlesi 414 g/mol'dür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda (Şekil 4.15) moleküler iyon piki (m/z) 413,46'de görülmektedir.

4.4.4. APT verileri

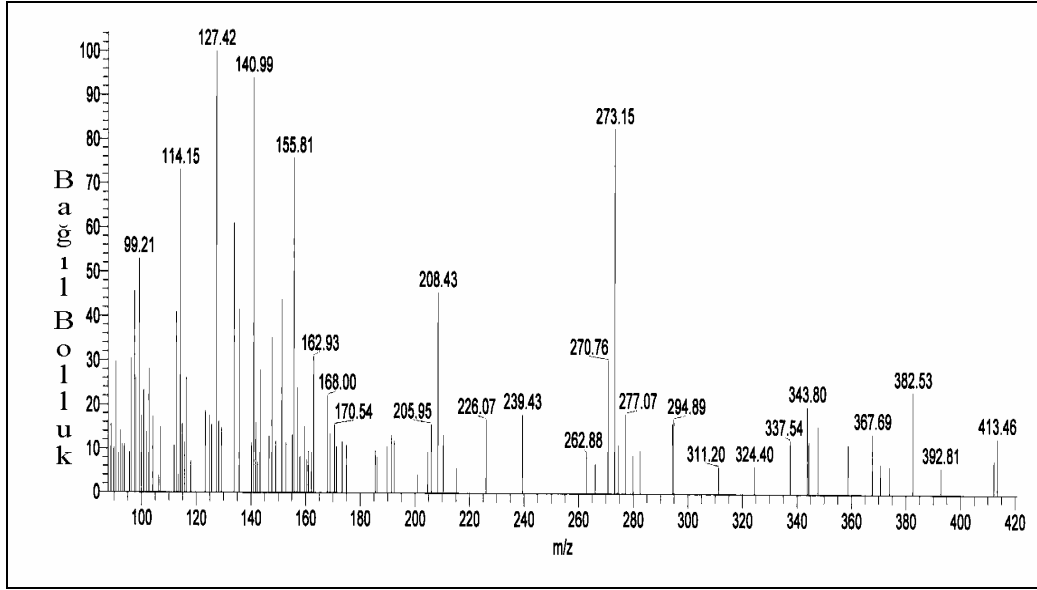
5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek APT spektrumu alındı. Bileşiğin APT spektrumu (Şekil 4.16) de görülmektedir. δ 15 ppm deki negatif genlikli pik bileşikteki CH_3 karbonuna, δ 120-130 ppm arasındaki 4 adet negatif genlikli pik aromatik CH karbonlarına ve δ 120-140 ppm arasındaki 5 adet pozitif genlikli pik C (kuaterner) karbonlara aittir.



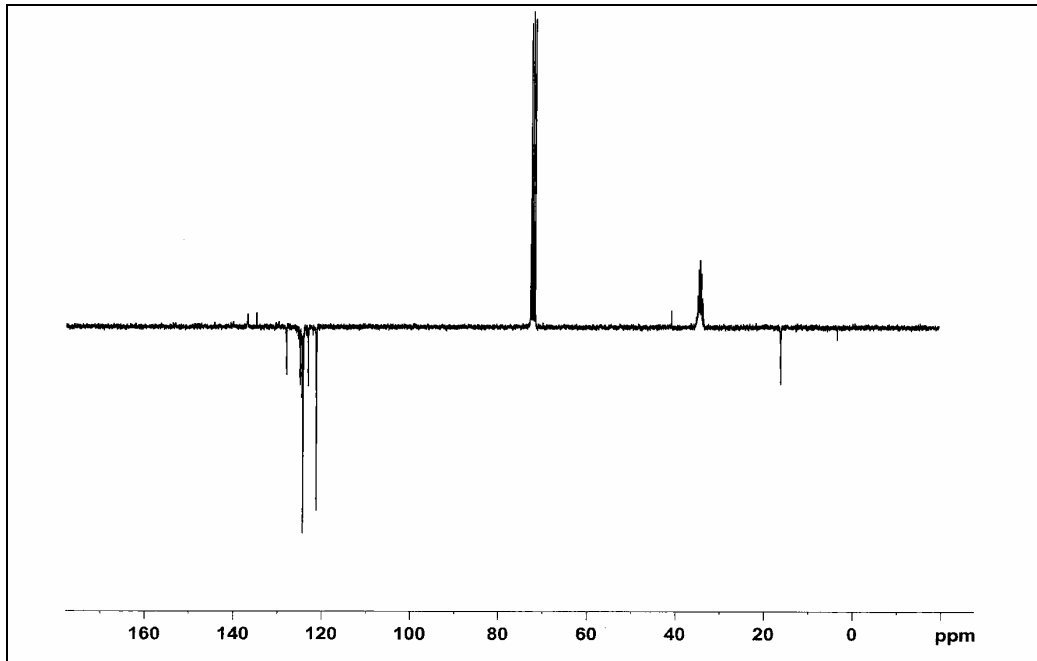
Şekil 4.13. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün FT-IR spektrumu



Şekil 4.14. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ^1H -NMR spektrumu

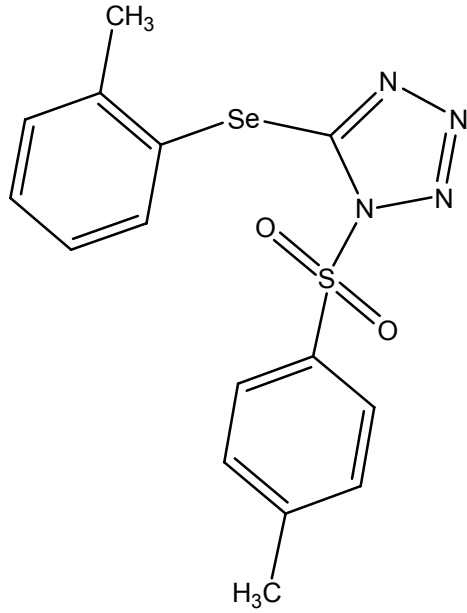


Şekil 4.15. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu



Şekil 4.16. 5-(2-Klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT spektrumu

4.5. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol



4.5.1. ¹H-NMR verileri

5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl₃ ve DMSO-d₆ içerisinde çözülerek ¹H-NMR spektrumu alındı. Bileşiğe ait ¹H-NMR spektrumu (Şekil 4.16) de görülmektedir.

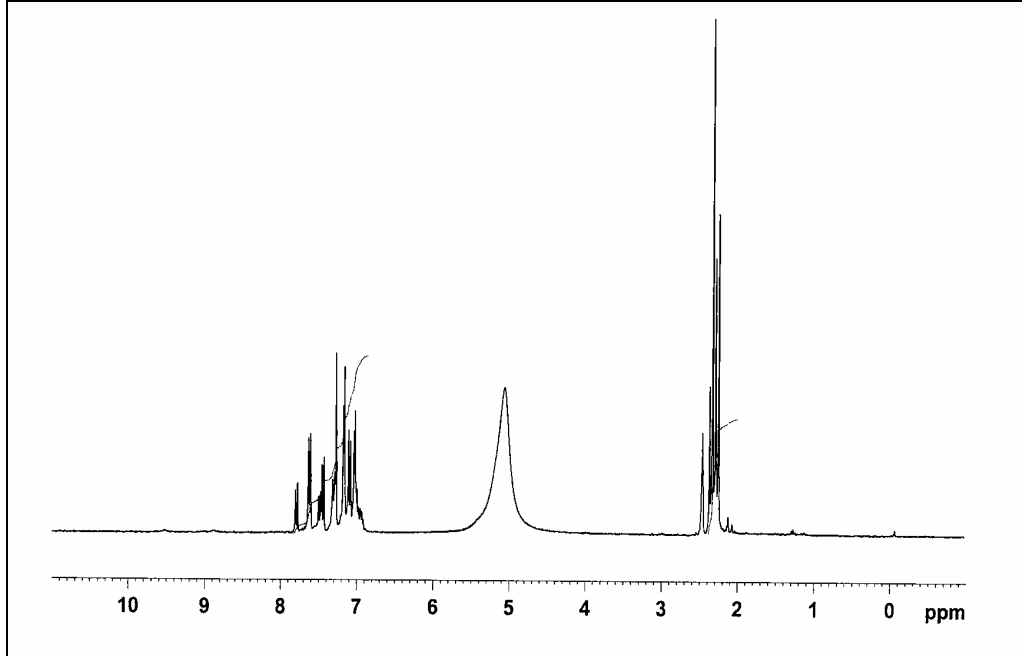
δ 2,0-2,5 ppm de çıkan birli pikler alifatik –CH₃ deki hidrojenlere aittir(6H). δ 6,8-8,0 ppm de çıkan çoklu pikler aromatik halkalara bağlı hidrojenlere aittir(8H).

4.5.2. Kütle spektrum verileri

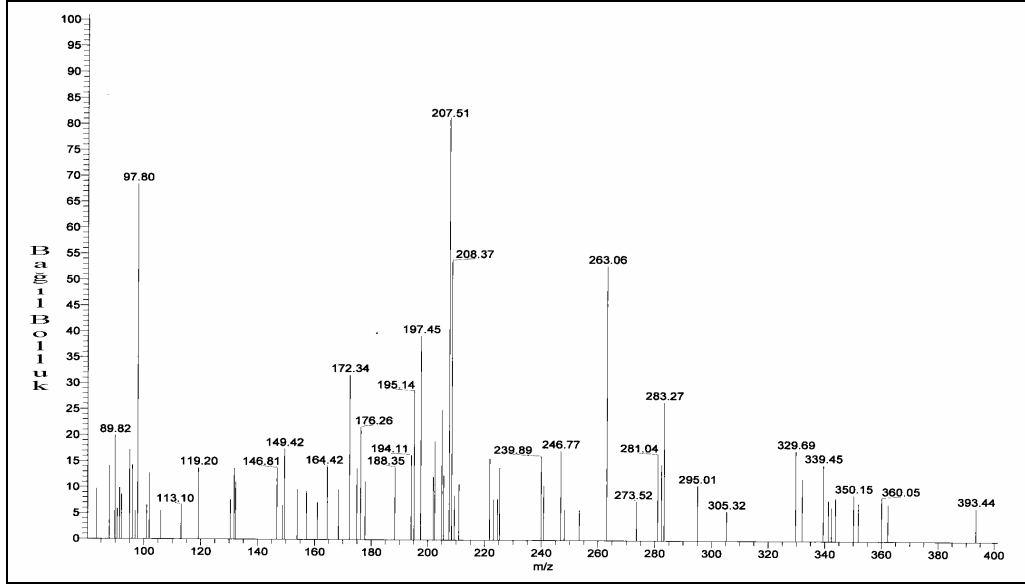
Sentezlenen 5-(o-tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün molekül kütlesi 394 g/mol'dür. Bileşiğe ait kütle spektrumunda (Şekil 4.17) moleküler iyon piki (m/z) 393,44'de görülmektedir.

4.5.3. APT verileri

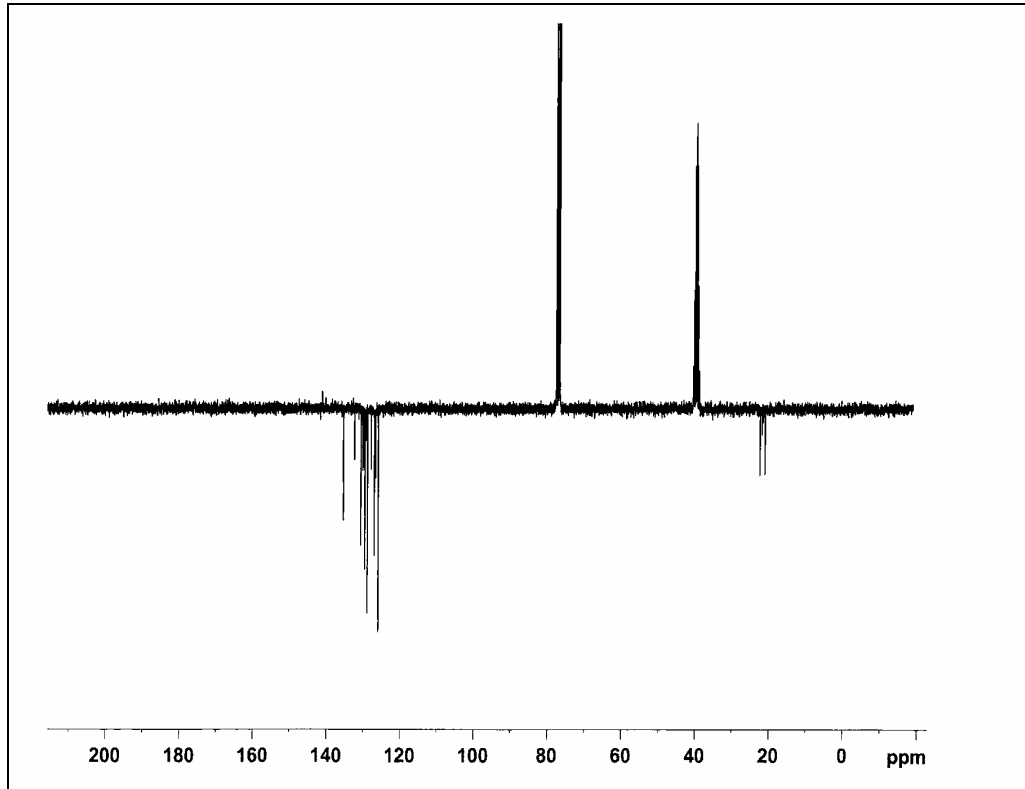
5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol CDCl_3 ve DMSO-d_6 içerisinde çözülerek APT spektrumu alındı. Bileşiğin APT spektrumu (Şekil 4.18) de görülmektedir. δ 23 ppm deki negatif genlikli pik bileşikteki CH_3 karbonuna, δ 120-140 ppm arasındaki negatif genlikli pikler aromatik CH karbonlarına ve δ 120-140 ppm arasındaki pozitif genlikli pikler C (kuaterner) karbonlara aittir.



Şekil 4.17. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün ^1H -NMR spektrumu



Şekil 4.18. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün kütle spektrumu



Şekil 4.19. 5-(o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün APT spektrumu

5. YORUM

İlk aşama olarak 5-(sübstitüefenilselenil)-1H-tetrazol bileşikler sentezlendi. Sentezlenen bileşikler kullanılarak sülfonamit bileşikler elde edildi. Bu amaçla çeşitli denemeler gerçekleştirildi.

5-(3-Nitrofenilselenil)-1H-tetrazol bileşiği benzensülfonil klorür ile çözücü kullanılmadan etkileştirildi, reaksiyon ince tabaka kromatografisi(İTK) ile takip edildi, herhangi bir ürün oluşumu gözlenmedi. Ayrıca 5-(3-Nitrofenilselenil)-1H-tetrazol bileşiği çözücü içerisinde benzensülfonil klorür ile etkileştirildi, yine İTK ile takip edildi ve yine sonuç alınamadı.

Tetrazol yapısında bulunan hidrojenin kopartılması ile oluşacak yapının benzensülfonil klorür ile daha kolay reaksiyona girebileceği düşünülerek, ilk aşamada 5-(3-nitrofenilselenil)-1H-tetrazol bileşiği önce NaHCO_3 ile etkileştirildi; ikinci aşamada ortama benzensülfonil klorür ilave edildi ve reaksiyon İTK ile takip edildi, ürün oluşumu gözlenmedi. Reaksiyon süresi 2-3 güne kadar uzatıldı bu sürelerde belli aralıklarla reaksiyonlar İTK ile takip edildi ve yine ürün oluşumu gözlenmedi.

5-(3-Nitrofenilselenil)-1H-tetrazol bileşiği bu kez önce 1:1 sonra da 1:2 oranında piridin varlığında benzensülfonil klorür ile etkileştirildi. Çözücü olarak diklorometan kullanıldı, İTK ile yapılan takipte herhangi bir ürün oluşumu gözlenemedi.

Kullanılan 5-(3-Nitrofenilselenil)-1H-tetrazol bileşiği yerine 5-(4-nitrofenilselenil)-1H-tetrazol kullanılarak daha önce 5-(3-nitrofenilselenil)-1H-tetrazol için yapılan denemeler 5-(4-nitrofenilselenil)-1H-tetrazol bileşiği için de tekrarlandı. Piridin ile 5-(4-nitrofenilselenil)-1H-tetrazol (çözücü olarak diklorometan kullanıldı) benzensülfonil klorür ile etkileştirildi ve reaksiyon İTK ile takip edildi. İTK' da çıkış maddelerinden farklı bir madde tespit edildi

bunun üzerine reaksiyon karışımı İTK ile saflaştırılmaya çalışıldı fakat oluşan ürünün verimi çok düşük olduğu için karakterize edilemedi.

5-(3-Nitrofenilselenil)-1H-tetrazol ve 5-(4-nitrofenilselenil)-1H-tetrazol bileşiklerinden sadece 5-(4-nitrofenilselenil)-1H-tetrazolün piridinle etkileştirildiği denemeden sonuç alınmasından dolayı 5-(4-bromofenilselenil)-1H-tetrazol, 5-(4-klorofenilselenil)-1H-tetrazol, 5-(4-iyodofenilselenil)-1H-tetrazol, 5-(p-tolilselenil)-1H-tetrazol bileşikleri sentezlendi. Piridin varlığında (çözücü olarak diklorometan kullanılarak) tetrazoller ile benzensülfonil klorür ayrı ayrı etkileştirildi İTK ile yapılan takipte çıkış maddelerinden farklı bir nokta tespit edildi. Bu nokta İTK ile reaksiyon karışımlarından ayrıldı ve spektroskopik analizleri yapıldı. Analiz sonuçları beklenen ürünlerin sentezlenmediğini ayrıca yapılan element analizlerinde de azot miktarının beklenenden çok düşük çıkması, sentezlenen bileşiklerde tetrazol yapısının olmadığını gösterdi.

Denenen diğer bir yöntemde 4-metilbensülfonik asit, 4,4-dimetilaminopiridin varlığında N,N-disikloheksilkarbodiimit(DCC) ile etkileştirildi (çözücü olarak diklorometan kullanıldı). Böylece 4-metilbensülfonik asit, aktif esterine çevrildi ve ikinci aşamada ortama 5-(4-bromofenilselenil)-1H-tetrazol eklendi. Reaksiyon İTK ile takip edildi. Farklı bir nokta gözlemlendi, saflaştırma işlemleri uygulanarak elde edilen maddenin spektroskopik analizleri yapıldı. Analizlerin beklenen sonucu vermesi üzerine p- ve o- konumundan süstitüe tetrazoller ile reaksiyonlar gerçekleştirildi. Elde edilen maddelerin spektroskopik analizleri tetrazol halkası içeren sülfanomit sentezinin gerçekleştiğini gösterdi. Bu yöntemdeki en büyük zorluk çıkış maddelerinin ortamdaki tam olarak uzaklaştırılamamasıdır.

Bu tez çalışmasında 5-(4-bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol, 5-(4-p-tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol, 5-(4-iyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol, 5-(2-klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol, 5-(4-o-tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol bileşikleri DCC kullanılarak sentezlendi.

Ortamdan uzaklaştırılması güç olan 4-metilbensülfonik asidin 5-(2-klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol ve 5-(4-o-Tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazol sentezlerinde az da olsa ürün içerisinde kaldığı APT spektrumlarında görülmektedir.

IR spektrumlarında $3200-3500\text{ cm}^{-1}$ görülen yayvan pik aynı maddelerin nujol kullanılarak alınan IR spektrumlarında görülmedi.

$^1\text{H-NMR}$ spektrumlarında, 5-(4-bromofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün δ 6-7 ppm de, 5-(4-p-tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün δ 7,8 ppm de, 5-(4-iyodofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün δ 5,8 ppm de, 5-(2-klorofenilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün δ 8,9 ppm de ve 5-(4-o-tolilselenil)-1-tosil-1H-tetrazolün δ 5 ppm de görülen pik çözücü karışımdan gelen su pikidir.

Sonuç olarak bu çalışmada antioksidant özellik gösteren selenyum ve çeşitli türevleri ilaç ham maddesi olan tetrazol içeren bir antibiyotik grubu olarak bilinen sülfonamit bileşikler sentezlendi.

Elde edilen bileşiklerin oldukça saf hale getirildikten sonra biyolojik aktifliklerinin incelenmesi, araştırılması önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. Özkan, H., "Bazı Fenilselenoglikolikasit Türevlerinin Sentezi". Yüksek Lisans Tezi, **Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Ens.**, Ankara, 3-9 (2000).
2. Diplock, A.T., Chaudhry. F.A., " The Relationship of Selenium Biochemistry to Selenium-Responsive Disease in Man" , **Current Topics in Nutrition and Disease.**, 18: 211-226 (1988).
3. Rayman, M.P., " Dietary selenium: time to act" , **British Medical Journal**, 314: 387-388(1997).
4. Alaejos, M.S., Romero, F.J.D., "Selenium and cancer:Some Nutritional Aspects ", **Nutrition**,16: 376-383(2000).
5. Alarcon, J.P.D., Serana, L.G., Martinez "Determination of selenium in cereals, legumes and dry fruits from Spain for calculation of daily dietaty intake", **The Sci. Of the total Envirion**, 184:183-189(1996).
6. Klayman, D.L., "Selenols and Their Derivatives" , Organic Selenium Compounds Their Chemistry & Biology, Eds. Klayman, D.L., and Günther, W.H.H., **Wiley**, New York, 68 (1973).
7. E.S. Gould and J.D. Mc Colloud, "The Dissociation Constants of Some Monosubstituted Benzeneseleninic Acids. II. A New Synthesis of Diaryl Diselenides" , **J.Amer. Chem. Soc.**, 73: 1109-1112 (1951)
8. Krafft F. and R.E. Lyons, " Über α , β -Selen-Abkömmlinge des Diselenids" **Chemische Berichte**, 27: 1761(1894).
9. Behaghel, O., Rollman, M., "Zur Kenntnis Einiger Arylselenglykolsäuren" **Chemische Berichte**, 46: 336-345(1929).
10. Bellinger, N., Cagniont, P., "Heterocycles selenies: 2H-naphtho-[1,2-b] selenopyranne, 1H-naphto-[2,1-b] selenopyranne et leurs derives dihydrogenes", **C.R. Acad.Sc.**, 268: 1385(1969).
11. Joshua, A., "The Synthesis and characterization energetic materials from sodium azide" **Georgia Institue of Technology**, 5-10(2004)
12. Şanlı,Y., Kaya, S., "Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağılım Seçenekleri" **Medisan Yayınevi**, Ankara, 244-245(1991).
13. Nagy, I., Gyemant, N., Riedl, Z., Messmer, A., "Synthesis of new tetrazolydienylphenothiazines as potential multidrag resistance inhibitory compounds" , **Arkivoc**, 177-182(2004).

14. Klaus, G., Kapple, C.O., Jordis, U., "Synthesis of 2,4-dimethyl-8-[2'-(2H-Tetrazol-5-yl)-biphenyl-4-ylmethyl]-5,8-dihydro-6H-pyrido[2,3-D]Pyrimidin-7-one (Tasosartan) application of Microwave assisted organic synthesis" **Angew. Chem. Int. Ed.**, 43: 3250-3284(2003).
15. Noodleman, L., Lovel, T., Han, W., Himo, F., "Quantum of Chemical Studies of Intermediates and Reaction Pathways in Selected Enzymes and Catalytic Synthetic Systems", **Chemical Reviews**, 104: 474-479(2004).
16. Tapsoba, I., Adhoum, N., Ben-Khoud, M., "Synthesis of New Bis-iminocoumarins by Shimidzu Reaction Catalyzed by Ion-exchange resins", **Synthesis Communication**, 33: 1821-1828(2003).
17. Fürmeier, S., Metzger, J., "Synthesis of New Heterocyclic Fatty Compounds", **Eur. J. Org. Chem.**, 885-893(2003).
18. Dökmeci, İ., "Farmakoloji", **Saray Kitapevleri**, İstanbul, 827-833(1996).
19. Dural, E., "Farmakoloji", **Nobel Tıp Kitap.**, İstanbul, 454-457(2002).
20. Solomons, J.W., Fryhle, C.B., "Organic Chemistry", **John Wiley & Sons**, 972-977(2004).
21. Reeves, D., "Sulphonamides and Trimethoprim", **Lancet**, 370-373(1987).
22. Dökmeci, İ., Akçasu, A., Banoğlu, N., Berkarda, Ş., "Farmakoloji", **Nobel Tıp Kitap.**, İstanbul, 705-785(1992).
23. Şanlı, Y., Kaya, S., "Veteriner Farmakoloji ve İlaçla Sağaltım Seçenekleri", **Medisan Yayınevi**, Ankara, 517-650(1994).
24. Kayaalp, O., "Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji", **Feryal Matbaacılık**, Ankara, 826-863(1991).
25. Akkan, H.A., Karaca, M., "Veteriner İç Hastalıklarında Antibiyotiklerin Kullanımı", **YYÜ Vet. Fak. Der.**, 14(2): 72-77(2003).
26. Kaya, S., Piriñçi, İ., Bilgili, A., "Veteriner Uygulamalı Farmakoloji", **Medisan**, Ankara, 2: 377-388(1997).

ÖZGEÇMİŞ**Kişisel Bilgiler**

Soyadı, adı : US, Murat Faruk
Uyruğu : T.C.
Doğum tarihi ve yeri : 21.01.1979 Şanlıurfa
Medeni hali : Bekar
Telefon : 0 (312) 326 00 90
Faks : 0 (312) 321 17 55
e-mail : murat_kimya@hotmail.com

Eğitim**Derece****Eğitim Birimi****Mezuniyet tarihi**

Yüksek Lisans

Gazi Üniversitesi/ Kimya Öğrt.

Tezsiz Yüksek Lisans

2003

Lisans

Gazi Üniversitesi/ Kimya Bölümü

2002

Lise

D.Zeki Akpınar Lisesi

1997

İş Deneyimi**Yıl****Yer****Görev**

2005-

TKB Ankara Mer.Etlık Vet.

Kontrol ve Araş. Enstitüsü

Kimyager

Yabancı Dil

İngilizce