

**T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**OKZADIAZOL VE TETRAZOL İÇEREN PENTA  
SÜBSÜTİE PRİDİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Kimyager Tuna DEMİRCİ**

**Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA**

**Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA**

**Tez Danışmanı : Doç. Dr. Mustafa ARSLAN**

**OCAK 2011**

T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OKSADIAZOL VE TETRAZOL İÇEREM PENTA SUBSTİTÜE  
PRİDİN BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ


YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Tuna DEMİRCİ


Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK KİMYA

Bu tez 11 / 01 /2011 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

  
Doç.Dr.  
Mustafa ARSLAN  
Jüri Başkanı

  
Doç.Dr.  
Mustafa KÜÇÜKİSLAMOĞLU  
Üye

  
Yrd.Doç.  
Yusuf ATALAY  
Üye

## TEŞEKKÜR

Bu çalıőmayı büyük bir titizlikle yöneten, çalışma süresince bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim değerli danıőman hocam Doç. Dr. Mustafa ARSLAN'a, çalıőmalarım sırasında bana destek olan hocalarım Yrd. Doç. Mustafa ZENGİN'e ve Doç. Dr. Mustafa KKİSLAMOğLU'na teşekkür ederim.

Laboratuvar çalıőmalarında ve NMR'ların alınmasında yardımlarını benden esirgemeyen Arő. Gör. Dr. Hülya DUYMUŐ, Arő. Gör. Fatih SÖNMEZ ve Arő. Gör. Hayriye GENÇ'e, IR spektrumlarının alınmasında yardımlarını benden esirgemeyen Arő. Gör. Can Serkan KESKİN'e ve ayrıca laboratuarda beraber alıőtıėım Pınar AY'a, Hilal KUDAY'a, Fatma ÇELİK'e teşekkür ederim.

Son olarak da çalıőmalarım boyunca benden maddi manevi yardımlarını esirgemeyen çok değerli aileme teşekkür ederim.

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
DİHİDROPİRİDİNLER.....	2
2.1. Dihidropiridinlerin Sentezi.....	3
2.2.1. Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentezi.....	3
2.2.2. Enaminler kullanılarak 1,4-dihidropiridin sentezi .....	4
2.2.3. Enaminonitrilden asimetrik 1,4-dihidropiridin sentezi.....	4
2.2.4. AlCl <sub>3</sub> .6H <sub>2</sub> O katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi.....	4
2.1.5. HClO <sub>4</sub> – SiO <sub>2</sub> katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi.....	5
2.1.6. Ekmek mayası fermantasyonundan 1,4-dihidropiridin sentezi.....	5
2.1.7. 4-Sübstitüe 1,4- dihidropiridinlerin asimetrik sentezi.....	6
2.2. N- Sübstitüe Dihidropiridin Sentezi.....	7
2.2.1. C-H aktivasyonu üzerinden iminler ve alkenlerden 1,4 dihidropiridinler ve piridinlerin sentezi.....	7
2.2.2. Fonksiyonel 1,4-dihidropiridinlerin Bronsted asit sentezi....	8
2.2.3. 1,4-Dihidropiridinlerin CAN katalizli.....	9
2.2.4. N-fenil sübstitüe 1,4-dihidropiridinlerin sentezi .....	10

2.3. 1, 4-Dihidropiridinlerin Piridinlere Aromatizasyonu.....	10
2.3.1. Heterojen şartlar altında NaNO <sub>2</sub> ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	10
2.3.2. Mn(OAc) <sub>3</sub> yardımıyla 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu...	11
2.3.3. Hidrojen peroksit – AcOH sistemi ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu.....	12
2.3.4. Bizmut nitrat ile 1,4-dihidropiridin oksidasyonu .....	13
BÖLÜM 3.	
1,3-DİPOLAR SİKLİK KATILMALAR VE HETEROSİKLİK BİLEŞİK	14
3.1. Tetrazoller.....	14
3.1.1. Farmakolojik Özellikleri.....	16
3.2. Okzadiazoller.....	18
3.2.1. 1,3,4-Okzadiazol Bileşikleri.....	18
3.2.2. Okzadiazollerin biyolojik önemi.....	20
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR.....	21
4.1. Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar.....	21
4.2. Sentez Yöntemleri.....	21
4.2.1. 1,4-Dihidropiridin türevlerinin sentez yöntemi (yöntem 1)....	21
4.2.2. Tetrazollerin sentezi yöntemi (yöntem 2).....	22
4.2.3. Tetrazollerin CAN ile aromatisasyonu yöntemi (yöntem 3)....	22
4.2.4. 1.3.4. Oksadiazollerin sentez yöntemi (yöntem 4).....	22
4.3. Sonuçlar.....	23
4.3.1. 1,4-Dihidropiridin türevlerinin sentezi.....	23
4.3.2. Tetrazol türevlerinin sentezi.....	27
4.3.3. Tetrazol türevlerinin CAN ile aromatisasyonu.....	31
4.3.4. 1.3.4. Oksadiazol türevlerinin sentezi.....	34
BÖLÜM 5.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	40

KAYNAKLAR.....	45
EKLER.....	49
ÖZGEÇMİŞ.....	83

## SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

$\alpha$	: Alfa
Ar	: Aril
$\beta$	: Beta
$^{\circ}\text{C}$	: Santigrat derece
$^{13}\text{C}$	: Karbon
DCM	: Diklormetan
DMF	: N,N-dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
eq	: Ekvivalent
EtOH	: Etanol
EtOAc	: Etilasetat
g	: Gram
$^1\text{H}$	: Proton
$\text{LiAlH}_4$	: Lityum Alüminyum Hidrür
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
M	: Molar
MeOH	: Metanol
MW	: Mikro dalga
$\text{NaBH}_4$	: Sodyum bor hidrür
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$	: Palladyum (IV) trifenilfosfin
$\text{POCl}_3$	: Fosfor oksit triklorür
$\text{P}_2\text{O}_5$	: Difosfor pentaoksit
THF	: Tetrahidrofuran
TMSA	: Trimetilsililazit
$\text{Zn}(\text{CN})_2$	: Çinko (II) siyanür
TFA	: Trifloroasetik asit

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Penta sübsütie dihidropiridin molekül yapısı .....	3
Şekil 2.2.	Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu .....	3
Şekil 2.3.	Enaminler kullanılarak 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu.....	4
Şekil 2.4.	Enaminonitrilden asimetrik 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu.	4
Şekil 2.5.	$AlCl_3 \cdot 6H_2O$ katalizli 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu .....	5
Şekil 2.6.	$HClO_4 - SiO_2$ katalizli 1,4 dihidropiridin sentez reaksiyonu.....	5
Şekil 2.7.	Ekmek mayası fermantasyonundan 1,4-dihidropiridin sentezi .....	6
Şekil 2.8.	4-Sübstitue 1,4- dihidropiridinlerin asimetrik sentezi.....	6
Şekil 2.9.	C-H aktivasyonu üzerinden iminler ve alkenlerden 1,4-dihidropiridinler ve piridinlerin sentezi .....	7
Şekil 2.10.	Fonksiyonel 1,4-dihidropiridinlerin Bronsted asit katalizli sentezi.....	8
Şekil 2.11.	1,4-Dihidropiridinlerin CAN katalizli sentezi.....	9
Şekil 2.12.	N-fenil sübstitue 1,4-dihidropiridinlerin sentezi .....	9
Şekil 2.13.	Heterojen şartlar altında $NaNO_2$ ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyon.....	10
Şekil 2.14.	$NaNO_2$ ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu .....	11
Şekil 2.15.	$Mn(OAc)_3$ yardımıyla 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu.....	11
Şekil 2.16.	Hidrojen peroksit – AcOH sistemi ile 1,4-dihidropiridin aromatzasyonu .....	12
Şekil 2.17.	Bizmut nitrat ile 1,4-dihidropiridin oksidasyonu.....	12
Şekil 3.1.	Quinin, antiprin, sülfopridin ve tagamet'in molekül yapısı .....	13
Şekil 3.2.	Losartan'in molekül yapısı.....	14
Şekil 3.3.	Tetrazol sentezi .....	14
Şekil 3.4.	$Sb_2O_3$ ile katalizlenmiş 5-sübstitue 1H-tetrazol sentezi.....	14
Şekil 3.5.	Schmidth reaksiyonu .....	15



Şekil 3.6.	Azitlerin siyanoamitlere nükleofilik katılmaları .....	15
Şekil 3.7.	10, 11 ve 12 nolu moleküllerin yapısı.....	16
Şekil 3.8.	a)1,2,3 b)1,2,4 c)1,2,5 d)1,3,4-oksadiazoller.....	16
Şekil 3.9.	Çeşitli inhibe etki gösteren oksadiazoller.....	17
Şekil 3.10.	Antiviral oksadiazol yapısı .....	17
Şekil 3.11.	Optik ve elektrik malzemelerde kullanılan oksadiazoller.....	18
Şekil 3.12.	Zirai oksadiazol molekül yapısı.....	18
Şekil 3.13.	TFA kullanarak tetrazolden okzadiazol sentezi.....	18
Şekil 3.14.	Benzoilklorür kullanarak tetrazolden okzadiazol sentezi.....	18
Şekil 4.1.	A1 molekül yapısı.....	22
Şekil 4.2.	A2 molekül yapısı.....	23
Şekil 4.3.	A3 molekül yapısı.....	24
Şekil 4.4.	A4 molekül yapısı.....	25
Şekil 4.5.	A5 molekül yapısı.....	26
Şekil 4.6.	A6 molekül yapısı.....	27
Şekil 4.7.	A7 molekül yapısı.....	28
Şekil 4.8.	A8 molekül yapısı.....	29
Şekil 4.9.	A9 molekül yapısı.....	30
Şekil 4.10.	A10 molekül yapısı.....	31
Şekil 4.11.	A11 molekül yapısı.....	32
Şekil 4.12.	A12 molekül yapısı .....	33
Şekil 4.13.	A13 molekül yapısı.....	34
Şekil 4.14.	A14 molekül yapısı.....	35
Şekil 4.15.	A15 molekül yapısı.....	36
Şekil 4.16.	A16 molekül yapısı.....	37
Şekil 4.17.	A17 molekül yapısı.....	38
Şekil 5.1.	1,4 – dihidropridin sentezi.....	41
Şekil 5.2.	Meldrum asiti ile 1,4 – dihidropridin sentezi.....	42
Şekil 5.3.	Tetrazol sentezinin mekanizması.....	42
Şekil 5.4.	Okzadiazol sentez mekanizması.....	43

## ÖZET

Anahtar kelimeler: Penta substitüe piridin 1,3,4-oksadiazol, tetrazol, 1,4-dihidropridin

1,4-dihidropridin bileşikleri antiviral, antitümör, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antihipertansif kalsiyum kanal iyonu blokeri ve HIV inhibitörü gibi farklı farmakolojik özellikler gösteren bileşiklerdir. 1,4-dihidropridin bileşikleri nifedipin, cerebrocrast ve SKF 24260 gibi 1970 yılından beri ilaç olarak kullanılan bileşiklerin ana iskeletini oluşturduğundan son yıllarda ilgi çekmektedir.

Bu çalışmada katı asit katalizörü eşliğinde nitril grubu içeren 1,4-dihidropridin ve pentasubstitüe pridin bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklerden tetrazol ve 1,3,4-oksadiazol türevlerine geçildi ve çalışma aşağıda belirtilen basamaklarla gerçekleşti.

Alumina Sülfürik Asit (ASA) katı asit katalizörü kullanılarak nitril substitüe 1,4-dihidro piridin bileşikleri nitril substitute aldehit ve farklı 1,3-diketon, aminokrotonitril veya etil aminokrotonot bileşikleri kullanılarak sentezlendi. Daha sonra nitril substitüe 1,4- dihidro piridin bileşikleri CAN ile penta substitüe pridin bileşiklerine dönüştürüldü. Nitril içeren 1,4- dihidro piridin ve pridin bileşikleri sodyum azit ve amonyum klorürün DMF de ısıtılması ile tetrazol türevlerine daha sonrada bu bileşiklerin asetik anhidrit ısıtılmasıyla 1,3,4-oksadiazol türevleri elde edildi. Kromatografik yöntemler kullanılarak saflaştırılan ürünlerin yapıları <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>CNMR, FT-IR ve elementel analiz yöntemleri ile aydınlatıldı.

Bu çalışmaların yürütülmesi esnasında maddi desteklerinden dolayı TÜBİTAK'a (109T553) teşekkür ederiz

# **SYNTHESIS OF 1,3,4-OXADIAZOLE AND TETRAZOLE SUBSTITUTED 1,4-DIHYDROPYRIDINE AND PYRIDINE COMPOUND**

## **SUMMARY**

Key Words: Penta substituted pyridine 1,3,4-oxadiazole and tetrazole substituted 1,4-dihydropyridin

1,4-dihydropyridine compounds have antiviral, antitumor, antienflamatory, antihypertensive calcium ion channel blocker and affect as HIV inhibitory properties. 1,4-dihydropyridines have been using nifedipine, cerebrocrast ve SKF 24260 as a drug since 1970 and form main skeleton of this kind of drugs.

In this study, Nitrile substituted 1,4-dihydropyridine and pyridine compounds were synthesized using as a solid acid catalyst. From the compounds, The derivatives of tetrazole and oxadiazole containing compounds were prepared according to the following steps.

Nitrile substituted 1,4-dihydropyridine compounds were synthesized using nitrile substituted aldehyde, different 1,3-diketones and amino cratonitrile or ethylamino cratonate and a solid acid catalyst such as alumina sulfuric acid (ASA). The compounds were oxidized using ceium ammonium nitrate to the corresponding pyridines. Nitrile substituted 1,4-dihydropyridine compounds were converted to the tetrazole derivatives in the presence of sodium azit and ammonium chloride in DMF. Tetrazole substituted 1,4-dihydropyridine and pyridine compounds were converted to 1,3,4-oxadiazole derivatives using acetic anhydride. The prepared compounds which are purified by chromatographical methods will be analysed by  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR, FTIR and elemental analysis.

This study was supported by TUBITAK (109T553) and we thank them for financial support.

## BÖLÜM 1. GİRİŞ

1,4-Dihidropiridin bileşikleri ilk defa 1882 yılında Hantzsch tarafından sentezlenen dialkil 1,4-dihidro-2,6-dimetilpiridin-3,5-dikarboksilat, bir aldehit,  $\beta$ -ketoester ve sulu amonyanın etanolde ısıtılması ile elde edilmiştir.

1,4-Dihidropiridin bileşikleri antitümör, antihipertansif, bronş açıcı, damar açıcı, damar genişletici, antidiabetik, karaciğeri koruyucu, kan akımı düzenleyici, beyin hücrelerini koruyucu aktivitelerinden dolayı farmakolojik öneme sahiptirler. Bu bileşiklerin canlı metabolizmasındaki sitokrom P-450'nin redox tepkimelerini katalizlediği bilinmektedir. Bu bileşikler en önemli kalsiyum kanal blokeri olarak bilinirler. Bunlara ek olarak Alzheimer hastalığının tedavisinde pıhtılaşmayı sağlayan kan hücrelerinin normal damar duvarına yapışmasına önleyici olarak kullanılırlar. 1,4-dihidropridin bileşikleri nifedipin, cerebrocrast ve SKF 24260 gibi 1970 yılından beri ilaç olarak kullanılan bileşiklerin ana iskeletini oluşturduğundan son yıllarda ilgi çekmektedir[1-3].

Bu çalışmada katı asit katalizörü eşliğinde nitril grubu içeren 1,4-dihidropridin ve pentasubstitue pridin bileşikleri sentezlendi. Bu bileşiklerden tetrazol ve 1,3,4-oksadiazol türevlerine geçildi ve çalışma aşağıda belirtilen basamaklarla gerçekleşti.

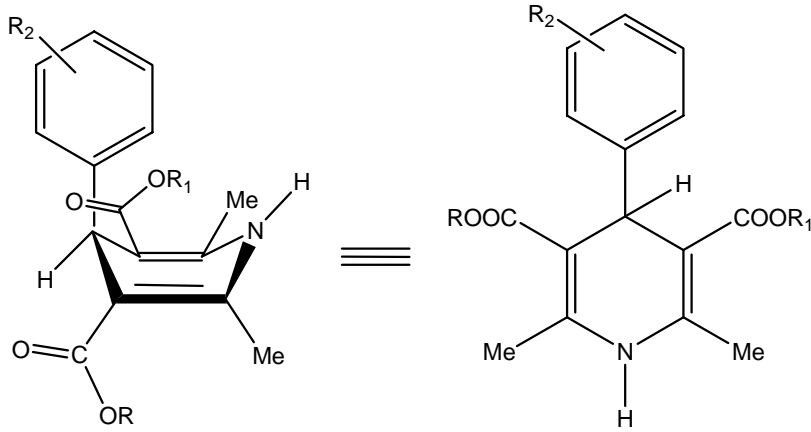
İlk olarak, nitril substitüe 1,4- dihidro piridin bileşikleri nitril substitute aldehit ve farklı 1,3-diketon, aminokrotonot veya etil aminokrotonot bileşikleri kullanılarak sentezlendi. Daha sonra nitril substitüe 1,4- dihidro piridin bileşikleri CAN ile penta substitute pridin bileşiklerine dönüştürüldü. Son olarak ta nitril içeren 1,4- dihidro piridin ve pridin bileşikleri sodyum azit ve amonyum klorürün DMF de ısıtılması ile tetrazol türevlerine daha sonrada bu bileşiklerin asetik anhidrit veya benzoil klorürün pridin ile muamelesinden 1,3,4-oksadiazol türevleri elde edildi.

## BÖLÜM 2. DİHİDROİRİDİNLER

Dihidropiridinler 1,6-, 1,4-, 1,2- olmak üç izomer yapıya sahip bileşiklerdir. Bu izomerlerden 1,4-dihidropiridinler termodinamik olarak en kararlı olanıdır. Moleküler hesaplamalar 1,4-dihidropiridinlerin azotun yalnız elektron çifti ve iki olefin bağının elektronlarının delokalize olduğunu belirlemiştir. Enamine konjuge olan C(3) ve C(5) pozisyonunda elektron çeken sübstituentlerin olması da bu delokalizasyonu artırır. Elektron veren grupların aksine dihidropiridin halkası kararsızdır[4].

1,4-Dihidropiridin bileşikleri antitümör, antihipertansif, bronş açıcı, damar açıcı, damar genişletici, antidiabetik, karaciğeri koruyucu, kan akımı düzenleyici, beyin hücrelerini koruyucu aktivitelerinden dolayı farmakolojik öneme sahiptirler. Bu bileşiklerin canlı metabolizmasındaki sitokrom P-450'nin redox tepkimelerini katalizlediği bilinmektedir. Bu bileşikler en önemli kalsiyum kanal blokeri olarak bilinirler. Bunlara ek olarak Alzheimer hastalığının tedavisinde pıhtılaşmayı sağlayan kan hücrelerinin normal damar duvarına yapışmasına önleyici olarak kullanılırlar[1-3].

İlaçsal aktiviteye dihidropiridin merkezine bağlı çeşitli fonksiyonel grupların etkileri incelenmiş ve agonist ve antagonist aktiviteleri veren yapı özellikleri ile ilgili bilgiler sağlanmıştır. Antagonistler için dihidropiridin halkası genellikle C(4) te aril sübstitue bulunan pseudo aksiyal yönelmeyi sağlayan yassı bot konformasyonunu alır[4].



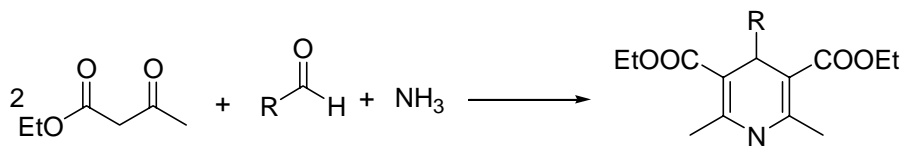
Şekil 2.1. Penta sübsütie dihidropiridin molekül yapısı

## 2.1. Dihidropiridinlerin Sentezi

1,4- dihidropiridin bileşiklerinin çeşitli sağlık sorunlarında aktif bileşikler olması bu bileşiklerin sentezini daha önemli hale getirmiştir. Dihidropiridin bileşiklerinin sentezi için günümüzde birçok sentez yöntemi vardır. Bunların temelini Hantzsch sentezi oluşturmuştur.

### 2.1.1.Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentezi

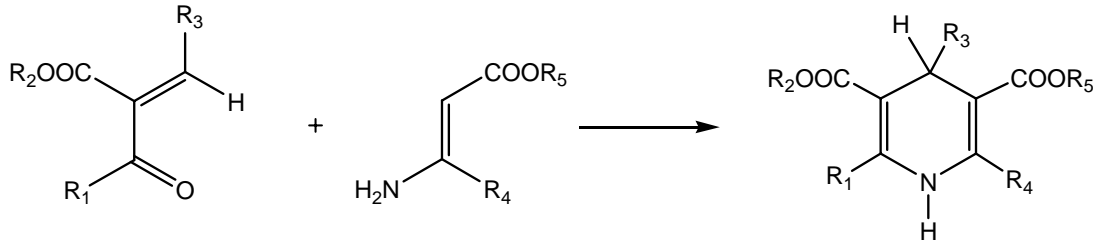
Hantzsch tarafından önerilen 1,4-dihidropiridin sentezi etilasetoasetat'ın amonyak ve aldehit ile reaksiyonundan oluşur [4].



Şekil 2.2. Hantzsch 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu

### 2.1.2. Enaminler kullanılarak 1,4-dihidropiridin sentezi

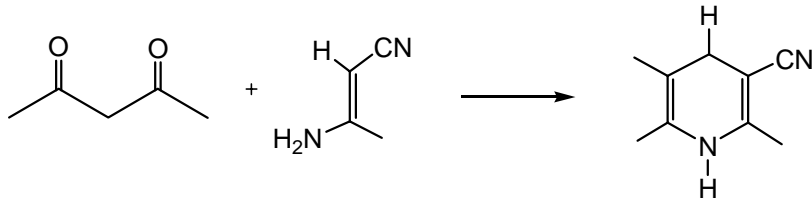
Enamin ile Knoevenagel tipi bileşiğin kondenzasyonuna dayanır[4].



Şekil 2.3. Enaminler kullanılarak 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu

### 2.1.3. Enaminonitrilden asimetrik 1,4-dihidropiridin sentezi

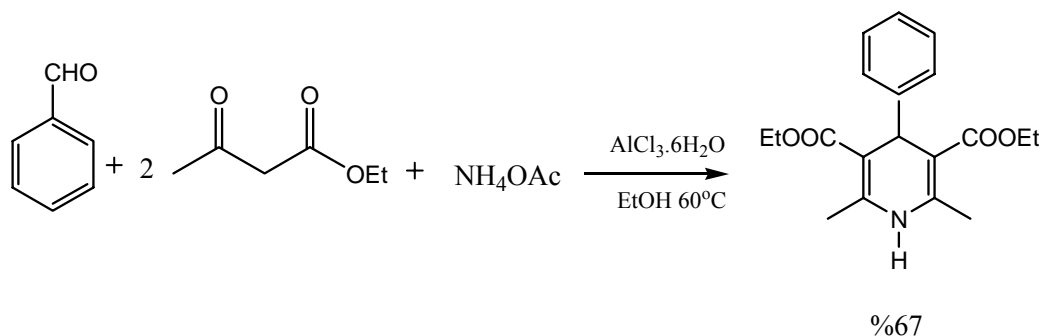
Asimetrik dihidropiridinler ise tamamen farklı  $\beta$ -dikarbonil bileşiği ve enaminnitril bileşiğinin reaksiyonundan elde edilir[5]. Dihidropiridin türevleri bu yöntemler temel alınarak özellikle Hantzsh'ın metoduna bağlı kalınarak reaktif grupların farklı sübstitüentleri ile çalışılarak sentezlenmiştir.



Şekil 2.4. Enaminonitrilden asimetrik 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu

### 2.1.4. AlCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

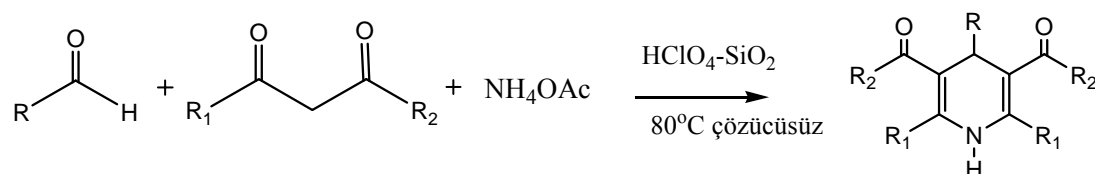
AlCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O organik dönüşümler için çok yönlü bir reaktif olarak kullanılmıştır. Bunun nedeni ucuz, hazır elde edilebilir, az toksik ve havada karalı olabilmesidir. Burada AlCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O'nun % 10molü ile uygun çözücüler (EtOH, MeOH, MeCN) içinde 60°C sıcaklıkta en fazla %67 verim elde edilmiştir. Aynı miktarda katalizörle çözücüsüz 60°C de çalışıldığında %75 ve üstü verimler sağlanmıştır[6].



Şekil 2.5.  $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  katalizli 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu

### 2.1.5. $\text{HClO}_4 - \text{SiO}_2$ katalizli 1,4-dihidropiridin sentezi

Heterojen katalizörler ekonomik ve çevreye zararsız olmalarından dolayı önem kazanmışlardır. Son zamanlarda silikajel üzerine emdirilmiş perklorik asit heterojen katalizör olarak keşfedilmiştir ve alkol ve fenollerin asetilasyonunu katalizlemek için kullanılmıştır. Burada çözücü kullanmadan aldehit,  $\beta$ -dikarbonil bileşiği ve amonyum asetatın tek kademede iyi verimlerde 1,4-dihidropiridin türevleri sentezlenmiştir. Farklı aromatik, alifatik ve heterosiklik aldehitler ve  $\beta$ -dikarbonil bileşikleriyle türevler zenginleştirilmiştir[7].



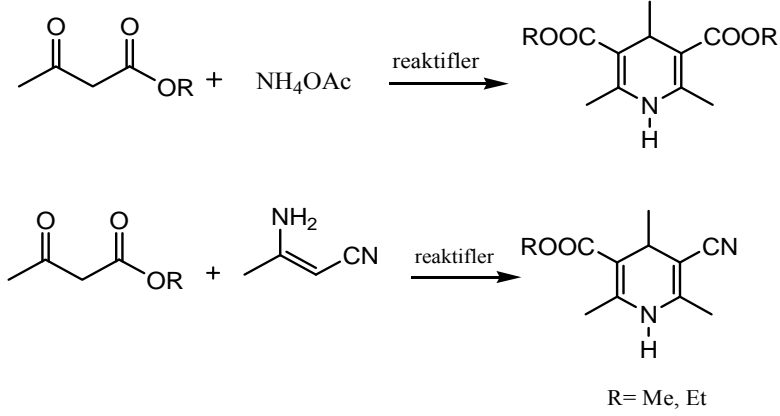
Şekil 2.6.  $\text{HClO}_4 - \text{SiO}_2$  katalizli 1,4-dihidropiridin sentez reaksiyonu

### 2.1.6. Ekmek mayası fermantasyonundan 1,4-dihidropiridin sentezi

Ekmek mayası (*Saccharomyces cerevisiae*) önceden karbonil bileşiklerini aktif ikinci alkollere indirgemede kullanılmıştır. Alkil asetoasetatın amonyum asetat ile ekmek mayası varlığında reaksiyonu 1,4-dihidropiridinlerin oluşumu ile sonuçlanmıştır. Reaksiyon oda sıcaklığında 24 saatte tamamlanmıştır. Ürün genel bir work-up ile %67-70 verimle elde edilmiştir. Benzer şartlar altında amonyum asetat yerine



krotonitril kullanılarak 3-siyano-1,4-dihidropiridin %46-49 verimle elde edilmiştir[8].

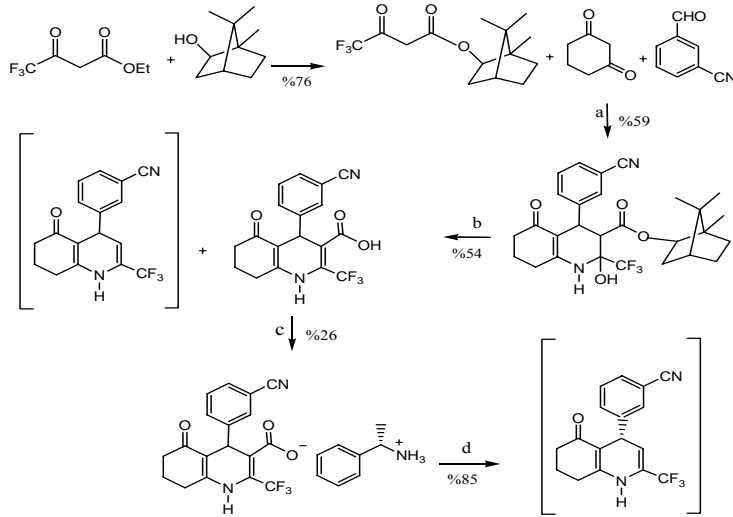


Reaktifler: Ekmek mayası, maya ekstraktı, D-glukoz, fosfat tamponu

Şekil 2.7. Ekmek mayası fermantasyonundan 1,4-dihidropiridin sentezi

### 2.1.7. 4-Sübstitue 1,4- dihidropiridinlerin asimetrik sentezi

Hantzsch reaksiyon ürününün basit alkil ester analoglarının hidrolize dayanıklı olduğu ve rasemik ürünü arttırmak için verilen serbest asitin önemli dekarboksilasyonu sonucu bu deesterifikasyona etki etmek için gerekli şartlara kılavuzluk ettiği keşfedilmiştir. Hantzsch sentezinde, enantioselektif Hantzsch sentezinde bir kiral yardımcı ve kemo enzimatik metot kullanılarak kiral piridinler, kiral aseto asetat esterlerinin 4 pozisyonuna aril lityumun diastereoselektif katılması belirtilmiştir[9].



Reaktifler ve şartlar: (a)  $\text{NH}_4\text{OAc}$ , EtOH, reflux; (b) *p*-TSA, AcOH,  $100^\circ\text{C}$   
 (c) (S)-( $\alpha$ )-metilbenzilamin, toluen/n-BuOH; (d) N-metilprolidin-2-on,  $\Delta$ .

Şekil 2.8. 4-Substitue 1,4- dihidropiridinlerin asimetrik sentezi

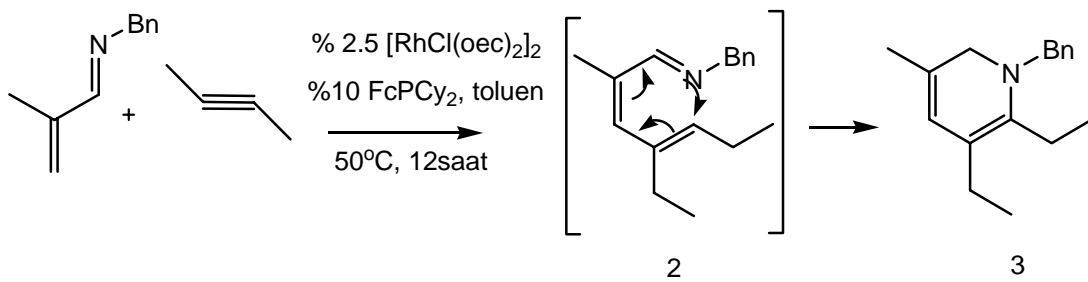
## 2.2. N- Süstitüe Dihidropiridinlerin Sentezi

Doğal ürünler ve ilaçlarda yaygın olduğu için N-heterosiklik piridinlerin sentezi önemli bir araştırma alanı olmuştur. N-heterosiklik piridinlerin çoğu ilaçla ilgili araştırmalarda geniş bir şekilde kullanılmıştır ve sentezleri için birçok çalışma yapılmıştır. Ancak literatürde bu türevlere çıkarılmış genel bir sentez yoktur.

### 2.2.1. C-H aktivasyonu üzerinden iminler ve alkenlerden 1,4- dihidropiridinler ve piridinlerin sentezi

Piridin sentezi için geleneksel metotlar karbonil bileşiği ile aminin kondenzasyonunu kapsar. Fakat tek ürünün yüksek verimleri sadece simetrik süstitüe sistemler için elde edilmiştir. Siklokatılma reaksiyonları süstitüe pridinlere hızlı bir yol sağlayabilir. Literatürde özellikle N-vinil amid ve alkenden (ya da alkin ) trifilik anhidrit yardımcı piridin sentezi süstitüe piridinler için de bir yol sağlamıştır.

Burada  $\alpha,\beta$ -doymamış iminler ve alkinlerden sübstitue piridinlere geçmeyi sağlayan tek kademe C-H alkenilasyonu/ elektrosiklizasyonu/ aromatisasyonu incelenmiştir. Rodyum katalizli C-H aktivasyonu aktiflenmiş öncülere ihtiyaç duymaz. C-H alkenilasyon adımında aktivasyon için spesifik olarak elektron veren (disikloheksilfosfonil) ferrosen ligand 2:1 ligand: rodyum oranı kullanılarak dihidropiridin 3 elektrosiklizasyona maruz kalan aza-trien ürün 2 üzerinden elde edilmiştir[10].

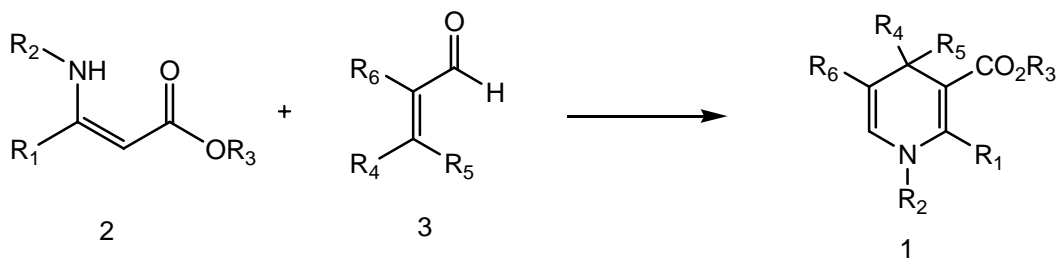


Şekil 2.9. C-H aktivasyonu üzerinden iminler ve alkenlerden 1,4- dihidropiridinler ve piridinlerin sentezi

### 2.2.2. Fonksiyonel 1,4-dihidropiridinlerin bronsted asit katalizli sentezi

Simetrik 1,4-dihidropiridinler için en bilinen prosedür 2 molekül  $\beta$ - keto ester, 1 molekül aldehit ve 1 molekül amonyağın kondenzasyonundan oluşan klasik Hantzsch sentezidir.

$\beta$ -aminoketon ya da esterin yüksek sentetik potansiyeli nedeniyle (enamin oluşumunu takip eden)  $\alpha,\beta$ -doymamış aldehitlere  $\beta$ -aminoketonlar ya da esterlerin 1,4-Michael katılması dihidropiridin bileşiği 1'e bir yol olmuştur.

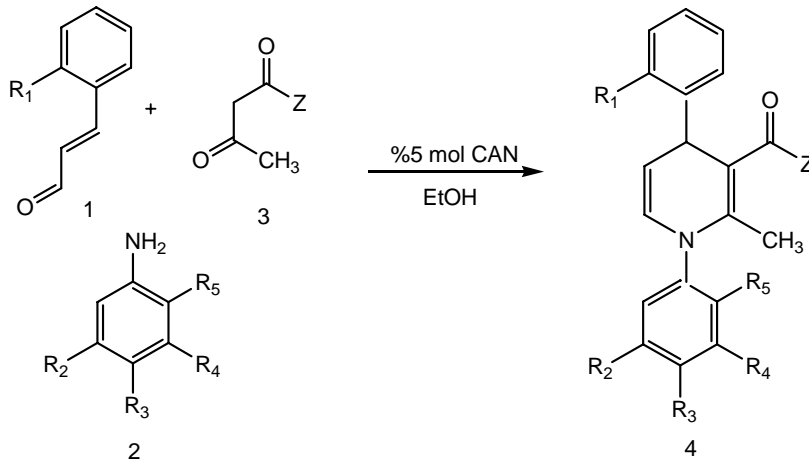


Şekil 2.10. Fonksiyonel 1,4-dihidropiridinlerin Bronsted asit katalizli sentezi

$\beta$ -enaminokarbonil türevleri 2 ve konjuge edilmiş enaller 3'ten simetrik olmayan 1,4-dihidropiridinlerin sentezi için katalizör olarak lewis asitlerinin potansiyeli kanıtlanmıştır[11].

### 2.2.3. 1,4-Dihidropiridinlerin CAN katalizli sentezi

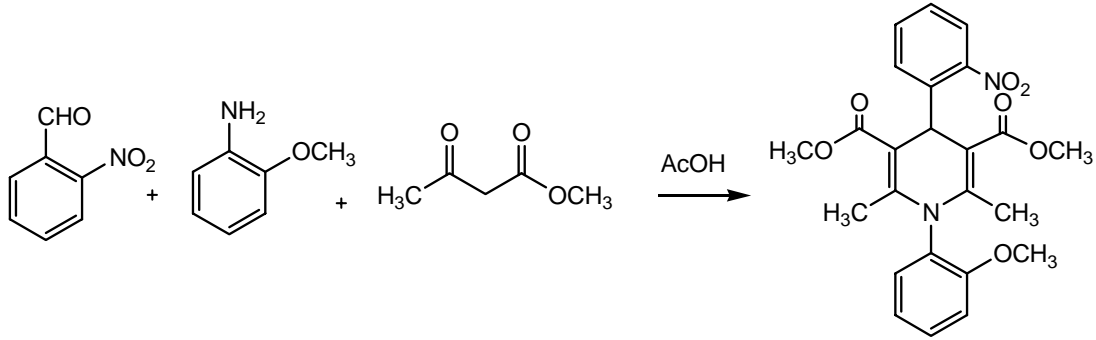
Multikomponent ve domino reaksiyonlar tek işlemde birkaç bağın meydana gelmesine izin verir ve moleküler farklılıkların meydana gelmesi için çoğu güçlü sentetik araçların biri olarak dikkat çekmiştir. Ne Hantzsch sentezi ne de ilgili reaksiyonlar N-aril -1,4-dihidropiridin ve C5-C6 süstitue olmayan 1,4-dihidropiridinleri içeren türevlerin bazı önemli tiplerinin hazırlanmasına imkan vermemiştir. Burada  $\beta$ -dikarbonil bileşiği ve  $\alpha,\beta$ -doymamış imin CAN yardımıyla dihidropiridin sentezlenmeye çalışılmıştır. CAN ile birlikte indiyum triklorür, trifenilfosfonyum perklorat ve potasyum hidrojen sülfat katalizörleri de denenmiş ancak en iyi verim %71 ile CAN kullanılarak sağlanmıştır. CAN tek elektron oksidantıdır ve karbon-karbon, karbon-heteroatom bağ oluşumunda son zamanlarda dikkat çekmiştir[12].



Şekil 2.11. 1,4-Dihidropiridinlerin CAN katalizli sentezi

### 2.2.4. N-fenil sübtitue 1,4-dihidropiridinlerin sentezi

N-fenil sübtitue 1,4-dihidropiridin metil asetoasetat, 2-anisidin ve 2-nitro benzaldehit asetik asit içinde 10 saat ısıtılması ile % 65 verimle başarılı bir şekilde sentezlenmiştir[13].



Şekil 2.12. N-fenil sübtitue 1,4-dihidropiridinlerin sentezi

### 2.3. 1,4-Dihidropiridinlerin Piridinlere Aromatizasyonu

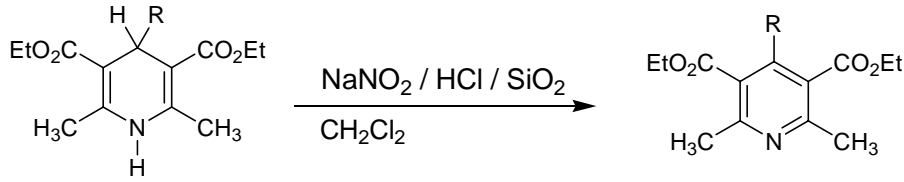
Ca<sup>+2</sup> kanalı blokerleri 1,4-dihidropiridinlerin insan vücudunda uygun piridinlere okside olduğu gözlemlenmiştir. Bu ilaçlar insan vücudunda karaciğerde sitokrom P-450 enzimi tarafından metabolize olurlar. Burada inaktif olan sübtitue piridinlere okside olurlar. Bu yüzden onların oksidasyonu için etkili, pratik ve kullanışlı oksidantlar incelenmiştir.

Önceki çalışmalarda HNO<sub>3</sub>, KMnO<sub>4</sub>, CAN gibi güçlü oksidantlar kullanılmıştır. Son zamanlarda ise tert-butil hidroperoksit, Co (II) katalizli otooksidasyon, DDQ, FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O, Fe(ClO<sub>4</sub>)<sub>3</sub>, NaNO<sub>2</sub>, nikotinyum dikromat, N- hidroksiftalimid, tetrakispiridin kobalt (II) dikromat, I<sub>2</sub>-MeOH, MnO<sub>2</sub>, baryum manganat, bizmut nitrat gibi daha ılımlı oksidantlar denenmiştir. Bu metotların bazıları uzun reaksiyon zamanı, verim düşüklüğü, ürünün izolasyonunun zor olması gibi zor şartlar içermektedir[14].

#### 2.3.1. Heterojen şartlar altında NaNO<sub>2</sub> ile 1,4-dihidropiridin aromatizasyonu

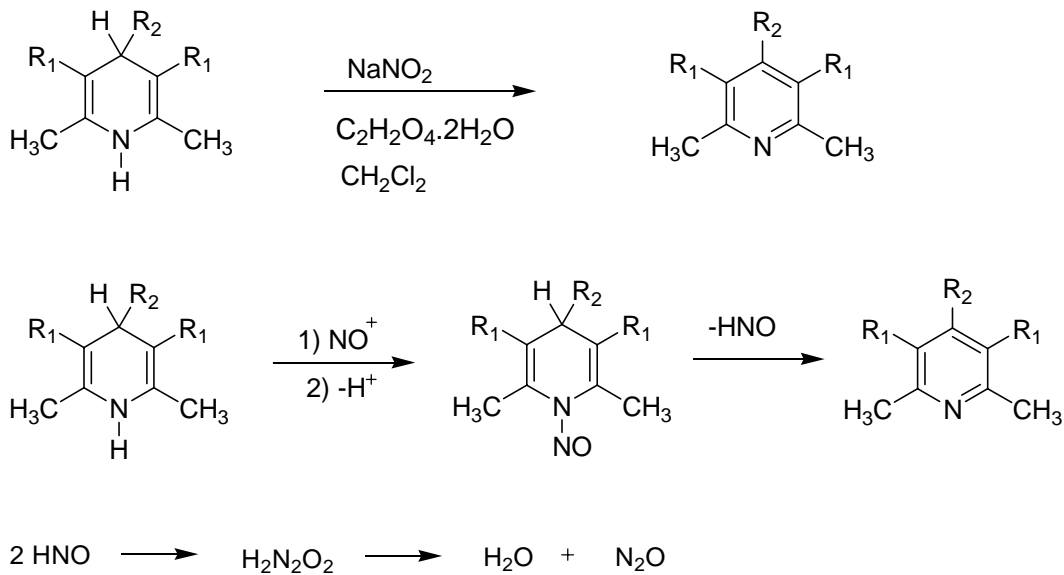
Organik sentezlerde katı bir madde ile desteklenmiş reaktiflerin kullanımı kolay elde edilme, reaksiyon zamanında azalma ve katalizörün geri kazanılması açısından

dikkat çekmiştir. Çeşitli heterojen katalizörlerin arasında silika jel, özellikle HCl ile doyurulmuş olanı kolay hazırlanma ve ürünün verimi nedeniyle tercih edilmiştir[15].



Şekil 2.13. Heterojen şartlar altında  $\text{NaNO}_2$  ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

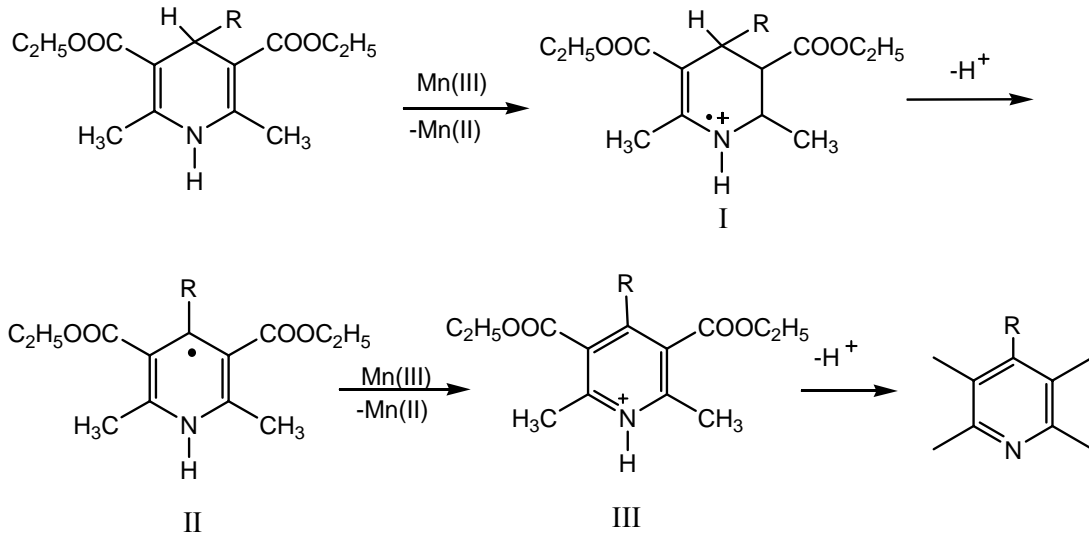
$\text{NaNO}_2$ ,  $\text{C}_2\text{H}_2\text{O}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , yaş  $\text{SiO}_2$  diklorometan içinde 1,4-dihidropiridinlerle oda sıcaklığında 30-90 dakika karıştırıldığında %82-98 verimlerle uygun piridin türevlerini vermiştir[16].



Şekil 2.14.  $\text{NaNO}_2$  ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

### 2.3.2. $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ yardımıyla 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

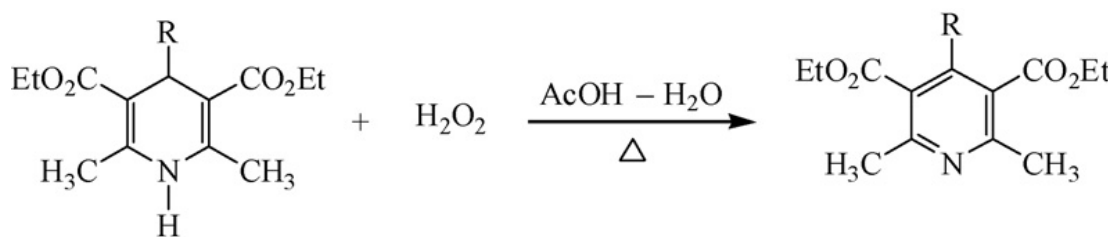
Mangan triasetat tek elektron sağlayarak 1,4-dihidropiridinlerin piridinlere dönüşüm reaksiyonunu gerçekleştirir. Oksidasyon  $\text{Mn}(\text{II})$  ve radikal I'i üretmek üzere  $\text{Mn}(\text{III})$ 'ün tek elektron transferi ile başlar ve radikal I bir proton kaybederek radikal II'yi oluşturur.  $\text{Mn}(\text{III})$ 'ün ikinci molü radikal II'yi piridin III'e oksitler. Son olarak piridinyum çeşidi III bir elektron kaybederek piridin türevini verir[17].



Şekil 2.15. Mn(OAc)<sub>3</sub> yardımıyla 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

### 2.3.3. Hidrojen peroksit – AcOH sistemi ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

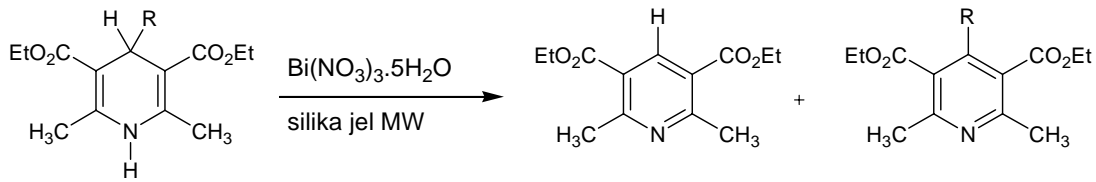
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> birçok substrat çeşidinin oksidasyonu için etkili bir oksidant olarak hazırlanmıştır. Toksik olmadığı için green oksidant olarak sayılır. 1,4-dihidropiridinlerin oksidasyonunda H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 'in katı bir reaktifi üre- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-maleik anhidrit kullanılmıştır. Fakat bu reaktif pahalı olduğu ve organik çözücü kullanmayı gerektirdiği için sulu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin kullanılması daha avantajlı olmuştur. Bu yüzden 1,4-dihidropiridin aromatisasyonunda sulu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>'nin kullanılması daha pratiktir[218].



Şekil 2.16. Hidrojen peroksit – AcOH sistemi ile 1,4-dihidropiridin aromatisasyonu

### 2.3.4. Bizmut nitrat ile 1,4-dihidropiridin oksidasyonu

Çoğu bizmut bileşikleri toksik olmadığı, kolayca elde edilebildiği, ucuz olduğu ve az miktarda suya duyarlı olduğu için organik sentezlerde kullanılmaktadır. Burada bizmut nitrat pentahidrat 1,4-dihidropiridinlerin oksidasyonu için uygun bir reaktif olarak kullanılmıştır. Bizmut bileşiklerinin avantajlarına rağmen bu metodun uzun reaksiyon süresi (14 saat), satik asit kullanımı, orta verimler, ürünün izolasyonunun zor olması gibi dezavantajları da vardır. Organik sentezlerde katı destek üzerine emdirilmiş bu reaktifler (özellikle kuru ortamda etkili olan) seçicileri ve kolay işlemleri nedeniyle önem kazanmıştır. Bu yöntem 1,4-dihidropiridinlerin piridinlere dönüşümüne mikrodalga altında çözücüsüz ve çevreye zararsız şartlarda olanak sağlamıştır. Ürünün tamamen R=H olması 4 pozisyonunda sübstitue grupların bağlı olmaması ile ilgilidir[19].



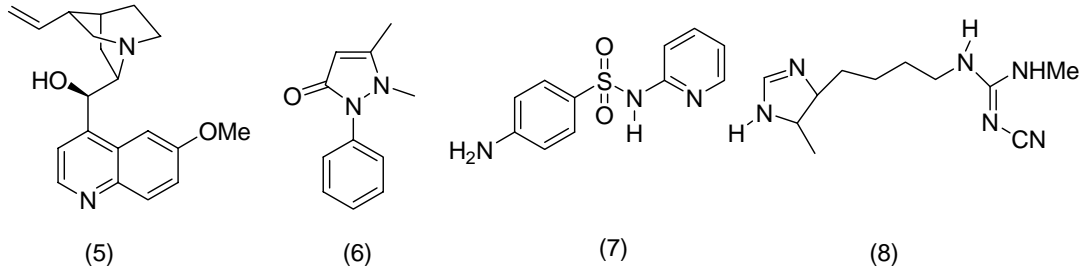
Şekil 2.17. Bizmut nitrat ile 1,4-dihidropiridin oksidasyonu



## BÖLÜM 3. 1,3-DİPOLAR SİKLİK KATILMALAR VE HETEROSİKLİK BİLEŞİKLER

1,3-dipolarsiklik katılmalar substitüe beş halkalı heterosiklik bileşiklerin eldesinde kullanılan önemli metodlardan biridir. Bu çeşit substitüe heterosiklik bileşikler bazı alkaloidlerin önemli araürünleridir ve çoğu doğal ürünlerde bulunurlar [20].

Organik bileşiklerin %70' inden fazlası yaşamımızda önemli ro oynayan heterosiklik bileşiklerdir örneğin quinin (5) 16. yüzyıldan beri antimalarya etken maddesi olarak, antiprin (6) 1887 yılında ilk sentetik ilaç olarak geliştirilen madde, 1938 yılında marketlere satılan ilk antibiyotik sülfopridin (7), 1970' li yıllarda anti ülser ilaç olarak medikal müdahalelerde kullanılmaya başlanan tagamet (8) [21].



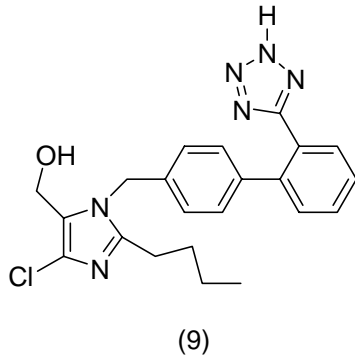
Şekil 3.1. Quinin, antiprin, sülfopridin ve tagamet molekül yapısı

### 3.1. Tetrazoller

Tetrazoller, bir karbon atomu ve dört azot atomundan oluşmuş, iki doymamışlık içeren beşli halka yapısında, organik heterosiklik bileşiklerdir [22]. Ayrıca karboksilik asitlerin biyoizosterileridir [23].

Tetrazol, zayıf karakteristik kokuya sahip, açık sarıdan beyaza doğru kristal katı halinde bulunur. Suda ve alkolde çözünür ve erime noktası ise 156 °C'dir [24].

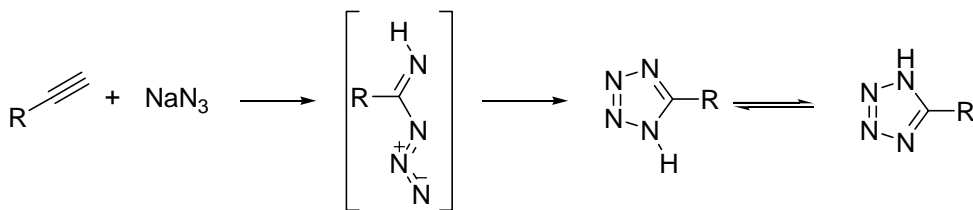
Beş Halkalı aromatik tetrazoller heterosiklik bileşiklerin bir sınıfını oluşturmaktadır. Tetrazoller ilaç potansiyellerinden, metabolik kararlılıklarından ve asitliklerinden dolayı ilaçların keşfedilmesi aşamalarında medisinale kimyacılar için çok önemli özelliklere sahiptir[25]. Merck' te Larsen ve grubu[26] ilaçlardaki metabolik kararlılıkları ve potansiyelini arttıran ve ilaç olarak kullanılan Losartan'ın (9) bir tetrazol türevi olduğunu çalışmalarıyla gösterdiler.



Şekil 3.2. Losartanın molekül yapısı

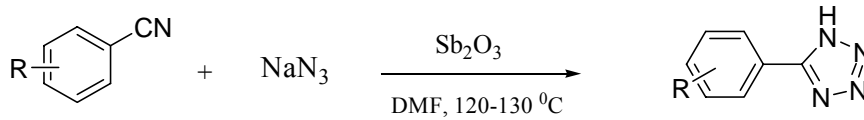
Tetrazol bileşikleri ilaç keşfinin ve biyolojik aktivitelerinin yanı sıra tarım alanında, gıda tatlandırıcılarda, fotoğraf ve görüntüleme, polimerlerde, patlayıcı ve yakıtlar gibi kullanım alanları genişletir[27].

Tetrazoller bir çok yöntemle elde edilebilirler. Bunlardan birincisi; Azitlerin nitril bileşiklerine (2+3) siklik katılmaları ile 1H-tetrazoller elde edilir[28].



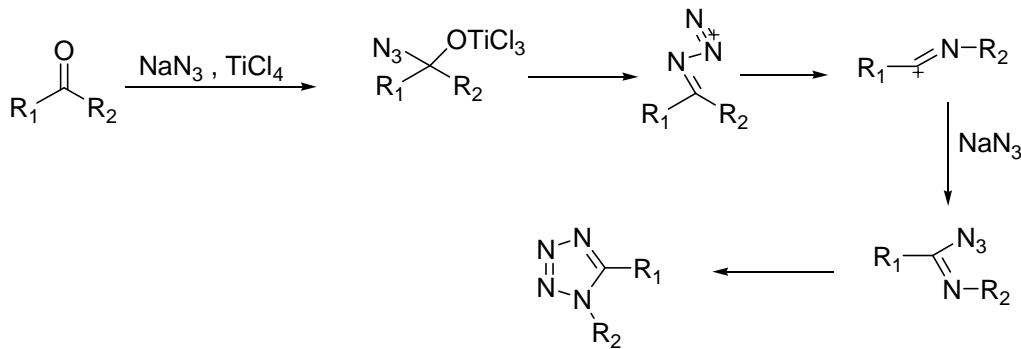
Şekil 3.3. Tetrazol sentezinin mekanizması

Daniela Rubia dos Santos, dimetilformamit içerisinde 4-hidroksi benzonitrile  $\text{NaN}_3$  ve  $\text{NH}_4\text{Cl}$  ekleyerek  $150^\circ\text{C}$ 'de ısıtmasıyla tetrazol sentezini gerçekleştirmiş [29].



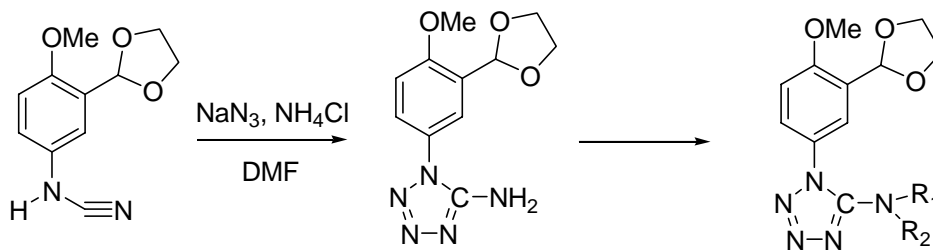
Şekil 3.4.  $\text{Sb}_2\text{O}_3$  ile katalizlenmiş 5-sübstitüe 1H-tetrazol sentezi

1,5-disübstitüe tetrazoller ise alifatik veya aromatik ketonların fazla miktarda sodyum azit ve Ti(IV)Klorür varlığında asetonitril çözücülü ortamda Schmidth reaksiyonu ile elde edilebilir[30].



Şekil 3.5. Schmidth reaksiyonu

Antagonist reseptör olarak kullanılan amino tetrazoller ise azitlerin siyanoamitlere nükleofilik katılmaları ile elde edilebilirler[31].



Şekil 3.6. Azitlerin siyanoamitlere nükleofilik katılmaları

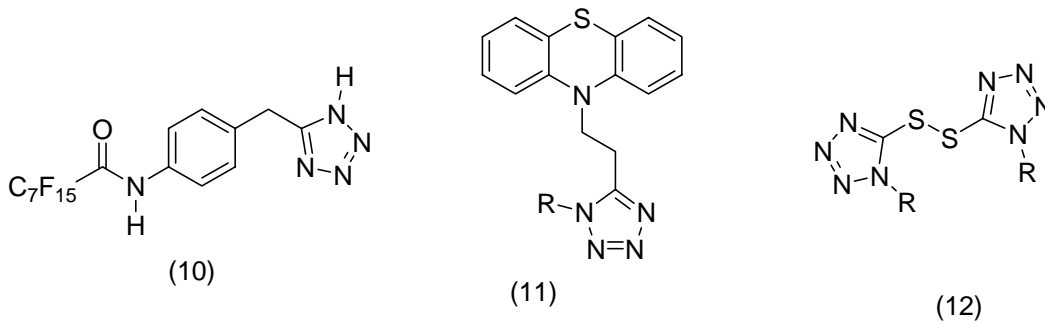
### 3.1.1. Farmakolojik özellikleri

Dihidropiridin bileşikleri antiviral, antitümör, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antihipertansif aktivitelerinden ötürü farmakolojik öneme sahiptir. Bu bileşiklerin kalsiyum iyonu kanalı blokeri, insan  $\alpha_1$  adrenerjik reseptörleri seçici inhibitörü, platelet aktive edici faktör inhibitörü ve etkili HIV gp 120 CD inhibitörü olarak etki

gösterdikleri belirlenmiştir[4]. 1,4-dihidropridin bileşikleri L-tip kalsiyum kanalları aktive eden kalsiyum kanalı antagonistlerin önemli sınıfını içermektedir. 1,4-dihidropridin ve bunların aromatische olmuş bileşikleri P-glikoproteinlerin inhibizasyonlarını artırdığı Zhang tarafından araştırılmıştır[32]. Ayrıca Cytochrome P450 enzimlerinin inhibizasyonunda 1,4-dihidropridin bileşiklerin etkileri Katoh ve arkadaşları tarafından incelenmiştir[33].

Klor, flor, nitro, triflormetil gibi gruplar içeren fenil tetrazoller metalo-β-Laktamaz inhibitörleri olarak yapı aktivite ilişkileri Toney ve arkadaşları [34] tarafından incelenmiş olup Augmentin gibi karbapenem antibiyotiklerine karşı direnç özelliklerini saptamışlardır. Aromatase inhibitörleri (steroid olmayan P450 Arom) ileri monopoz kadınlarda ostrojen bağımlı göğüs kanseri terapilerin de sıkça kullanılmaktadır[35]. Benzofuran türevi triazol ve tetrazol bileşiklerinin aromatas inhibitör aktivite testleri ise Vinh ve grubu tarafından araştırılmış olup bu tip enzimleri inhibe ettiklerini ortaya koymuşlardır[36].

Biyolojik aktivite gösteren birçok tetrazol serisi bileşikler literatür de mevcut bulunmaktadır. Diyabetik müdahalelerde (10), antiinflamatuvar ilaçlarda (11), antitüberküler (12) aktivite özellik gösteren birçok tetrazoller mevcuttur[37].

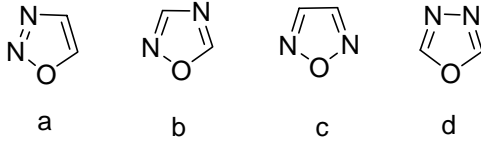


Şekil 3.7. 10, 11 ve 12 nolu moleküllerin yapısı

### 3.2.Okzadiazoller

Oksadiazoller, azot ve oksijen atomu içeren biyoizostere amid ve ester gruplarının kullanımıyla elde edilen önemli heterosiklik bileşiklerdir [2]. Oksadiazollerin dört

izomerinin olduğu 1962 yılında Boyer ve Behr, 1965 yılında Eloy tarafından açıklanmıştır [38].

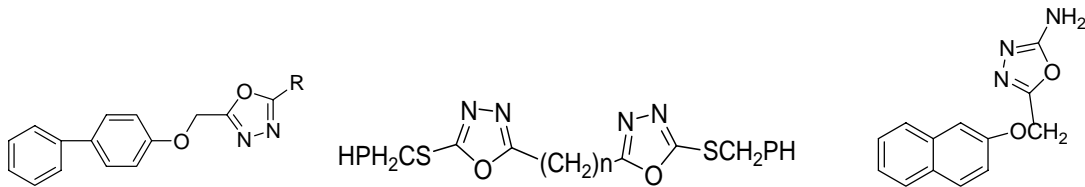


Şekil 3.8. a)1,2,3 b)1,2,4 c)1,2,5 d)1,3,4-oksadiazoller

Oksadiazoller, içerdiği heteroatomların indüktif etkilerine rağmen çok zayıf bazlardır. Furandaki iki  $\text{CH=}$  grubunun pridinindeki iki N atomuyla yerdeğiştirdiği için konjuge dien karakter sergileyen oksadiazollerin, oksadiazol halkasındaki karbon atomundan elektrofilik süstitüsyonları oldukça zordur. Çünkü pridin tipi azot atomunun elektron çekmesiyle karbon atomu düşük elektron yoğunluğuna sahiptir. Eğer oksadiazol halkası elektron veren gruplar ile süstitüe edilirse azot atomunda elektrofilik atak meydana gelir. Oksadiazol halkası nükleofilik atağa dirençlidir [39].

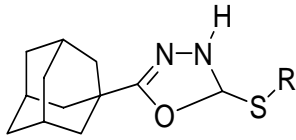
### 3.2.1. 1,3,4-Oksadiazol bileşikleri

1,3,4-oksadiazol bileşikleri anti-HIV, anticonvulsan, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antienflamatuar, aktivitelerinden ötürü farmakolojik öneme sahiptir. Bu bileşiklerin bir kısmı prostaglandin deki siklohidrojenaz enzimleri inhibe ettikleri gözlenmiştir [40,41,42].



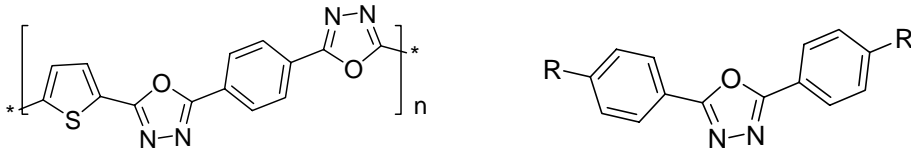
Şekil 3.9. Çeşitli inhibe etki gösteren oksadiazoller

Adamantil süstitüe oksadiazol bileşikleri ise İnfluenza A ve HIV viruslerine karşı antiviral özellik gösterdikleri uzun zamandır bilinmektedir[43].



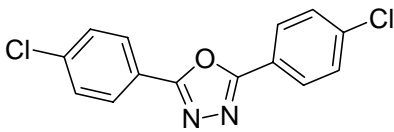
Şekil 3.10. Antiviral oksadiazol yapısı

1,3,4-oksadiazol bileşiklerinin optik, elektrik ve ileri malzemelerde de sıkça kullanıldığı görülmektedir[44,45]

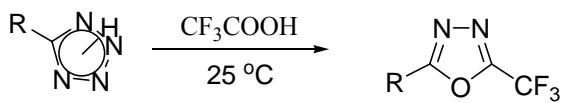


Şekil 3.11. Optik ve elektrik malzemelerde kullanılan oksadiazoller

Ayrıca bu tür bileşikler tarım sektöründe zirai alanlarda da sıkça kullanılmaktadır[46,47].

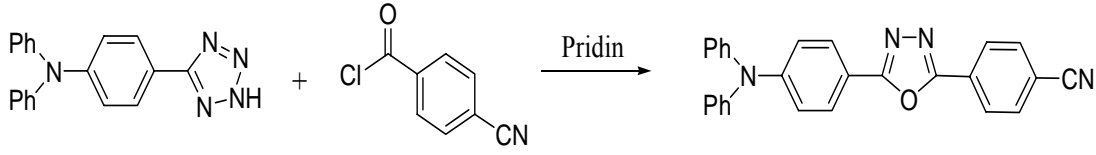


Şekil 3.12. Zirai oksadiazol molekül yapısı



Şekil 3.13. TFA kullanarak tetrazolden oksadiazol sentezi

Vereshchagin ve çalışma arkadaşları, 25 °C 'de tetrazolden DCM kullanarak trifloroasetik asit ile yüksek verimde 1,3,4-oksadiazol sentezlemiştir [48].



Şekil 3.14. Benzoilklorür kullanarak tetrazolden okzadiazol sentezi

Neng Jun Xiang ve çalışma arkadaşları pridin içerisinde tetrazole ve 4-siyano-benzoil klorürü reflüks ederek 1,3,4-oksadiazol sentezlemişlerdir [49].

### 3.2.2. Okzadiazollerin biyolojik önemi

1,2,4 ve 1,3,4 oksadiazoller çeşitli türevleri ile oldukça ilgi toplayan bileşiklerdir. Öncelikle tarım ve gündelik yaşamda sorunlara neden olan canlılar için insektisit ve pestisit [50] etkileri anılmaya değerdir. 2,5-disüstitüe okzadiazol türevlerinin antienflammatuar [h54,h55] özellikler gösterdiği bilinmekteyken ve okzadiazollerin son yılların önemli sorunlarından HIV-1 için proteaz inhibitörü olarak davranma potansiyelleri araştırma konusu olmuştur.

1,3,4 okzadiazol türevlerinin antibakteriyel etkilerinin varlığı, antimikrobiyal etkileri, mantar tedavisi için antifungal etkileri, tüberküloz tedavisinde kullanılabilecek özellikleri ve hatta potansiyel antikanserojen ajan oluşturmaları sağlıkla ilgili alanlarda önemlerini vurgulamaya yeter görünmektedir.

1,2,4 okzadiazoller koroner atar damarları genişletmek ve kas gevşetici gibi anestezik etkiler de göstermiştir [51]. Ayrıca anti-deprasan ve 5-HT<sub>1D</sub> reseptör agonist etkileri vardır [46].

Heterosiklik 1,2,4-okzadiazoller kararlı ester ve amid biyoizesteri olarak çeşitli ilaçlarda S1P1 agonist içeren, metatropik glutamat 5 (mGlu5) reseptör ve muskarinik reseptör Alzheimer hastalığının tedavisi için kullanılmıştır [52].

## **BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR VE SONUÇLAR**

### **4.1.Kullanılan Cihazlar ve Kimyasallar**

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik ve ISOPAD marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları ELECTROTHERMAL IA 9100 marka dijital erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

$^1\text{H}$  NMR ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları VARIAN Mercury Plus model, 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

FT-IR Shimadzu marka IR spektrumları ve Elementel analiz cihazı ile elde edildi.

Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Easer, Lancaster, Riedel-de Haen, J.B. Baker ve Sigma firmalarından temin edildi.

### **4.2. Sentez Yöntemleri**

#### **4.2.1. 1,4-Dihidropiridin türevlerinin sentez yöntemi (yöntem 1)**

Aldehit (5mmol), 3- amino krotonat ya da 3-amino krotonitril (5mmol), dikarbonil bileşikleri (5mmol) bir balon içine alınıp 5ml metanol içinde yağ banyosunda karıştırıcı kullanılarak 5-6 saat  $80^\circ\text{C}$  de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup 250 ml buzlu suya dökülerek karıştırıldı. Oluşan çökelti krozedden süzüldü ve kurutulmaya bırakıldı. Etanolde kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen bileşiklerin yapıları  $^1\text{H}$  ve  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumları ile doğrulandı.



#### 4.2.2.Tetrazollerin sentezi yöntemi (yöntem 2)

Nitril bileşikleri (5mmol), Sodyum azid (20mmol), Amonyum klorür ( 20 mmol) bir balon içine alınıp 5ml DMF içinde yağ banyosunda karıştırıcı kullanılarak bir gece 150°C de ısıtıldı. Reaksiyon karışımı oda sıcaklığına soğutulup 250 ml buzlu suya dökülerek karıştırıldı. HCl ile pH=1 getirildi. Oluşan çökelti krozedden süzülde ve kurutulmaya bırakıldı. Elde edilen bileşiklerin yapıları <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları ile doğrulandı.

#### 4.2.3.Tetrazollerin CAN ile aromatzasyonu yöntemi (yöntem 3)

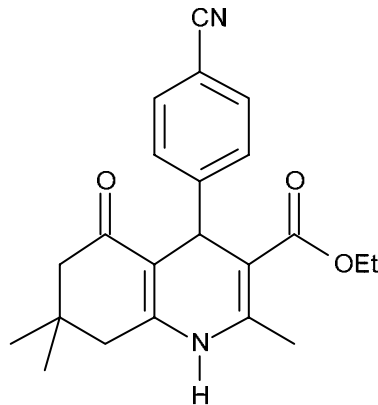
1,4-dihidropiridin türevi (1mmol) iki boyunlu balonda 5 ml MeOH içinde çözüldü ve 1,2mmol NH<sub>4</sub>SCN eklendi biraz karıştırıldı. Bu çözelti içine damlatma hunisi kullanılarak 10ml MeOH'de çözülmüş 2 mmol CAN çözeltisi 30dk içinde damlatıldı. 2 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyon sonunda karışım 100 ml suya döküldü ve diklorometanla ekstrakte edildi. Organik faz 2 defa su ile yıkandı ve sodyum sülfat ile kurutulup döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen ürünün yapıları <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları ile doğrulandı.

#### 4.2.4.Oksadiazollerin sentezi yöntemi (yöntem 4)

Tetrazol türevleri (1mmol) 2ml asetik anhidrit bir balon içine alınıp 150 °C bir gece ısıtıldı. Reaksiyon sonunda karışım 100 ml suya döküldü ve diklorometanla ekstrakte edildi. Organik faz 2 defa su ile yıkandı ve sodyum sülfat ile kurutulup döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. DKM\Hekzan karışımında kristallendirilerek saflaştırıldı. Elde edilen ürünün yapıları <sup>1</sup>H ve <sup>13</sup>C NMR spektrumları ile doğrulandı.

### 4.3.Sonuçlar

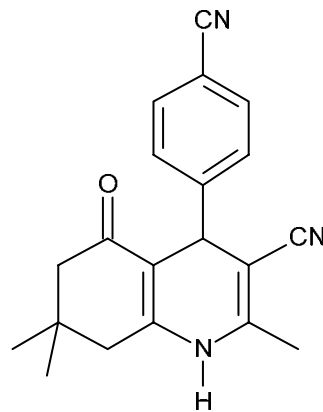
#### 4.3.1. 1,4-Dihidropiridin türevlerinin sentezi



Şekil 4.1. A1 molekül yapısı

Etil 4 -(4-siyanofenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- heksahidroquinolin -3- karboksilat(A1): 4 -siyano benzaldehit (5mmol), 3- amino krotonat (5mmol) ve dimedon (5mmol) kullanılarak yöntem 1'e göre %87 verimle sentezlendi.

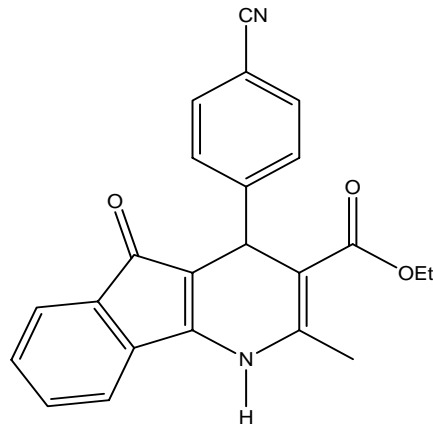
E.N.:222-223 °C , <sup>1</sup>HNMR(300 MHz)(CDCl<sub>3</sub>): 7.51 (2H,d), 7.42 (2H,d), 6,22 (NH,s) , 5.09 (H,s), 4,05 (2H,q), 2.39 (3H,s), 2.23 (2H,s), 2.18 (2H,s), 1.17 (3H,t), 1.08 (3H,s), 0.90 (3H,s), <sup>13</sup>CNMR(75 MHz): 195.96,167.05 ,152.51, 148.61, 144.29, 132.17, 129.13, 119.54, 111.48, 109.80, 115.19, 100.27, 50.79, 41.25 ,37.49 ,32.96 ,29.59 ,27.30, 19.70, 14.13, FT-IR v (cm<sup>-1</sup>) : 3182,55, 3064.89, 29.66, 2225.85, 1701.22, 1604.77, 1492.90, 1205, Elem.anal: C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, Bulunan: C:72.80 H: 6.75, N: 7,90, O:13.37, Hesaplanan: C:72.50 H:6.64 N:7.69 O: 13.17



Şekil 4.2. A2 molekül yapısı

Etil 4 -(4-siyanofenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- heksahidroquinolin -3- karboksinitril(A2): 4 -siyano benzaldehit (5mmol), 3- amino krotonitril (5mmol) ve dimedon (5mmol) kullanılarak yöntem 1'e göre % 85 verimle sentezlendi.

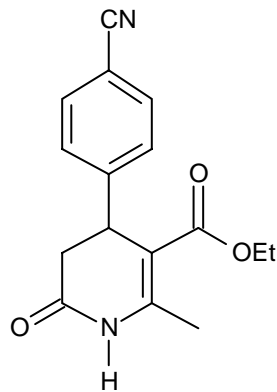
E.N.:204-205 °C, <sup>1</sup>HNMR(300 MHz)(CDCl<sub>3</sub>/DMSO-d<sub>6</sub>): 8.81 (NH,s), 7.57(2H,d), 7.39 (2H,d), 4.68 (H,s), 2.61 (2H,s), 2.19 (3H,s), 2.15(2H,s), 1.09(3H,s), 0.98(3H,s)  
<sup>13</sup>CNMR (75MHz):195.39 150.55, 150.07, 146.64, 132.46, 128.64, 119.51, 119.18, 110.49, 109.20, 88.67, 50.68, 32.60, 29.39, 27.56, 18.29., FT-IR ν (cm<sup>-1</sup>):3180.62, 3072.60, 2958.80, 2229.71, 2198.85, 1656.85, 1614.42, 1489.05, 1379.10.  
 Elem.anal: C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O Bulunan: C:75.80 H: 6.30, N: 13.64, O:5,34 Hesaplanan: C:75.69 H:6.03 N: 13.24 O:5.04



Şekil 4.3. A3 molekül yapısı

Etil 4 -(4-siyanofenil) -2- trimetil -5 okso -4,5- dihidro1H indeno[1,2b] piridin -3- karboksilat(A3): 4 -siyano benzaldehit (5mmol), 3- amino krotonat (5mmol) ve 1,3 indandion (5mmol) kullanılarak yöntem 1'e göre % 87 verimle sentezlendi.

E.N.:231-232 °C.,  $^1\text{HNMR}$ (300 MHz)( $\text{CDCl}_3$ ): 7.54 (2H,d), 7.45 (2H,d), 7.36 (H,t), 7.29 (H,t), 7.12 (2H,d), 7.01 (NH,s), 5.05 (H,s), 4.04 (2H,q), 2.53 (3H,t), 1.10 (3H,t).  $^{13}\text{CNMR}$ (75 MHz): 192.06, 167.02,153.20,151.24, 144.83, 135.90, 133.75, 132.39, 131.70, 130.70, 128.98, 121.94, 119.41, 117.43, 110.20, 109.68, 106.96, 77.26,60.50, 38.06, 20.24, 14.27, FT-IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ) : 3323.35,2987.74 ,2225.85, 1685.79, 1647.79, 1516.05, 1070.49 Elem.anal:  $\text{C}_{23}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_3$  Bulunan: C:71.81 H: 5.92, N: 10,15, O:12.97 Hesaplanan: C:74.58 H:4.90 N:7.56 O:12.96

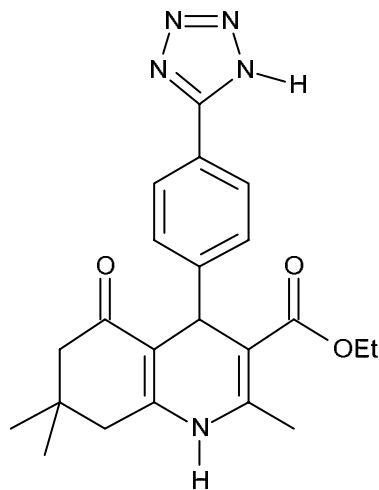


Şekil 4.4. A4 molekül yapısı

Etil 4 -(4-siyanofenil) -2- trimetil -6- okso -1,4, ,5,6 – tetrahidropiridin -3- karboksilat(A4): 4 -siyano benzaldehit (5mmol), 3- amino krotonat (5mmol) ve meldrum asit (5mmol) kullanılarak yöntem 1'e göre % 70 verimle sentezlendi.

E.N.:163-164 °C,,<sup>1</sup>HNMR(300 MHz)(CDCl<sub>3</sub>): 8.57 (NH,s), 7.59 (2H,d), 7.29(2H,d), 4.30 (H,d), 4.10 (2H,q) , 2.98 (H, dd) 2.68 (H,dd ), 3.42 (3H,s), 1.18 (3H,t),<sup>13</sup>CNMR(75MHz): 170.83, 166.60, 147.92, 147.23, 132.90, 127.84, 118.96, 111.15, 106.36, 60.71, 38.31 37.75, 19.35, 14.40, FT-IR v (cm<sup>-1</sup>): 3234.62, 3136.25, 2987.74. 2229.71, 1689.64, 1625.99 Elem.anal: C<sub>16</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Bulunan: C:67,90 H: 5.78, N: 9,93, O:16,97 Hesaplanan: C:67.59 H:5.67 N:9.85 O:16.88

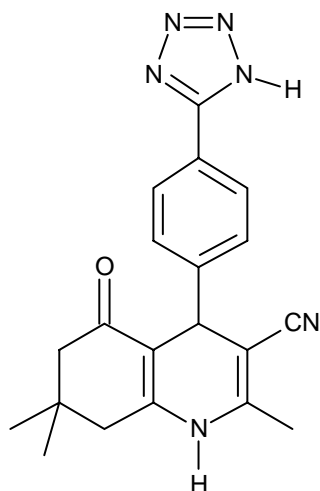
### 4.3.2.Tetrazol türevlerinin sentezi



Şekil 4.5. A5 molekül yapısı

Etil 4 -(4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- heksahidroquinolin -3- karboksilat(A5): Etil 4 -(4-siyanofenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- heksahidroquinolin -3- karboksilat (5mmol), Sodyum azid (20mmol), Amonyum klorür ( 20 mmol) kullanılarak yöntem 2 ile %88 verimle sentezlenmiştir.

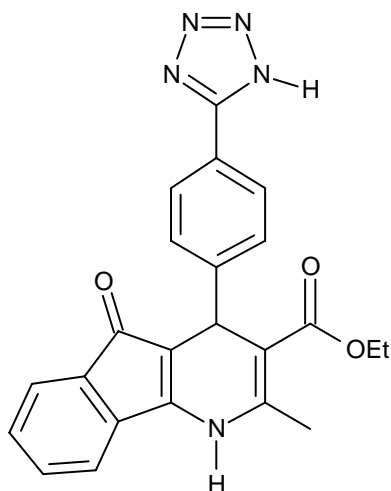
E.N.:184-185 °C, <sup>1</sup>HNMR(300MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>): 9.17 (NH,s), 7.80 (2H,d), 7.30 (2H,d), 4.93 (H,s), 3.97 (2H,q), 2.70(2H,dd), 2.20 (2H,dd), 1.10(3H,t), 1.01 (3H,S), 0.84 (3H,s). <sup>13</sup>CNMR(75MHz): 195.09, 167.34, 151.55, 146.32, 129.20, 127.32, 110.13, 103.60, 103.53, 59.87, 50.81, 36.94, 32.85, 29.76, 27.07,19.01, 14.82, FT-IR v (cm<sup>-1</sup>): 3304.06, 3089.96, 2958.80, 2870.08, 1678.07, 1481.33, . Elem.anal: C<sub>22</sub>H<sub>25</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> Bulunan: C:64,97 H: 6.25, N: 17,90, O:11.98 Hesaplanan: C:64.85 H:6.18 N:17.19 O:11.78



Şekil 4.6. A6 molekül yapısı

Etil 4 -(4-(1H tetrazol-5-il)fenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- heksahidroquinolin -3- karboksinitril(A6): Etil 4 -(4-siyanofenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- heksahidroquinolin -3- karboksinitril (5mmol), Sodyum azid (20mmol), Amonyum klorür ( 20 mmol) kullanılarak yöntem 2 ile %90 verimle sentezlenmiştir.

E.N.:207-208 °C, <sup>1</sup>HNMR(300MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>): 9.67 (NH,s), 7.97 (2H,d) , 7.37 (2H,d), 4.50 (H,s), 2.40 (2H,dd), 2.02 (2H,dd), 2.10 (3H,s), 0.99 (3H,s), 0.89 (3H,s).  
<sup>13</sup>CNMR(75MHz): 197.51, 167.31, 164.01, 158.28, 147.04, 141.18, 129.69, 129.40, 126,87. 123.11, 61.94, 53.40, 32.86, 28.34, 23.51, 14.07. FT-IR v (cm<sup>-1</sup>): 3226,91, 3089,96, 2956,87, 2717,70, 2194,99 1579,70, 1660,71, 1480,00, 1249,87 Elem.anal: C<sub>20</sub>H<sub>20</sub>N<sub>6</sub>O Bulunan: C:66.82 H: 5.75, N: 23,96, O:4,55 Hesaplanan: C:66.65 H: 5.69 N:23.32 O:4.44

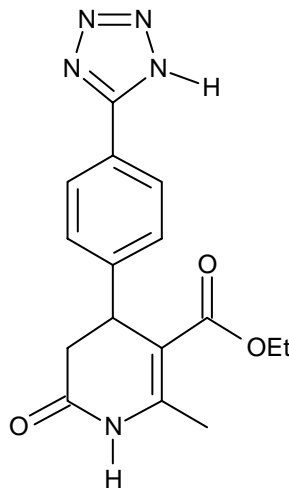


Şekil 4.7. A7 molekül yapısı

Etil 4 -(4-(1H terazol-5-il)fenil) -2- trimetil -5 okso -4,5- dihidro1H indeno[1,2b] piridin -3- karboksilat(A7): Etil 4 -(4-(1H terazol-5-il)fenil) -2- trimetil -5 okso -4,5- dihidro1H indeno[1,2b] piridin -3- karboksilat (5mmol), Sodyum azid (20mmol), Amonyum klorür ( 20 mmol) kullanılarak yöntem 2 ile %87 verimle sentezlenmiştir.

E.N.:212-213 °C, <sup>1</sup>HNMR(300MHz)(DMSO-d<sub>6</sub>): 10.40(NH,s) ,7.90 (2H,d), 7.65(2H,d), 7.38 (H,t), 7.29 (H.t), 7.11 (2H,d), 4.83 (H,s), 3.94 (2H,q), 2.45(3H,s) 1.04(3H.t), <sup>13</sup>CNMR(75MHz): 191.56, 167.26, 156.69, 154.59, 149.54, 146.28, 136.69, 134.05, 132.41, 130.82, 129.12, 127.40, 124.23, 121.09, 120.27, 108.59, 106.46, 60.12, 37.80, 19.29, 14.62, FT-IR v (cm<sup>-1</sup>): 3265,49 , 3086,11, 2887,44, 2769,78, 1707,00, 1639,56, 1178,51, Elem.anal:C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> Bulunan: C:67.10 H: 4.73, N: 17,00, O:11.77 Hesaplanan: C:66.62 H:4.63 N:16.94 O: 11.61



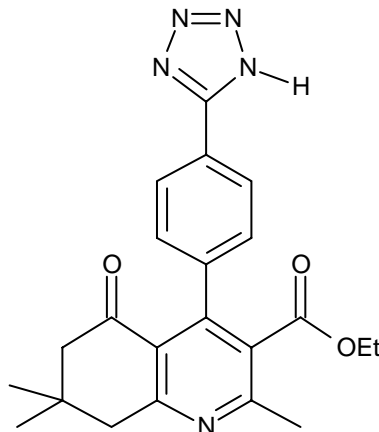


Şekil 4.8. A8 molekül yapısı

Etil 4 -(4-(1H terazol-5-il)fenil) 2- trimetil -6- okso -1,4, ,5,6 – tetrahidropiridin -3- karboksilat(A8):Etil 4 -(4-siyanofenil) -2- trimetil -6- okso -1,4, ,5,6 – tetrahidropiridin -3- karboksilat karboksilat (5mmol), Sodyum azid (20mmol), Amonyum klorür ( 20 mmol) kullanılarak yöntemi 2 ile % 75 verimle sentezlenmiştir.

E.N.:245-246 °C, <sup>1</sup>HNMR(300MHz)(DMSO-D<sub>6</sub>): 9,95 (NH,s), 7,95 (2H,d), 7,35 (2H,d), 4,20 (H,d), 4,05 (2H,q), 3,00 (2H,dd), 2,30 (3H.s), 1,05 (3H,t), <sup>13</sup>CNMR(75MHz):170.18, 167.05, 146,98, 128.33, 128.02, 104,60.16, 38.70, 38.08, 18.97, 14.80, FT-IR v (cm<sup>-1</sup>): 3267.62, 3128.25, 2987.74., 1685.64, 1623.99  
Elem.anal: C<sub>16</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> Bulunan: C:58.80 H: 5.72, N: 21,50, O:14.77 Hesaplanan: C:58.71 H: 5.23 N:21.39 O:14.66

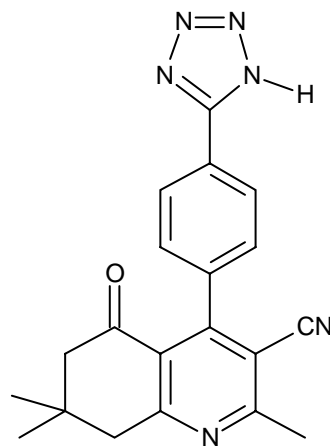
### 4.3.3.Tetrazol türevlerinin CAN ile aromatisasyonu



Şekil 4.9. A9 molekül yapısı

Etil 4 -(4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -5,6,7,8- tetrahydroquinolin -3- karboksilat(A9):Etil 4 -(4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- hekza hidroquinolin -3- karboksilat yöntem 3 ile % 80 verimle sentezlendi.

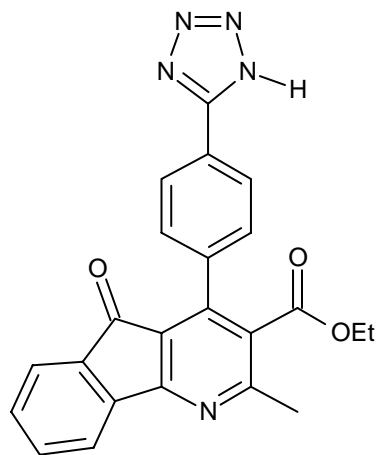
E.N.:50-51 °C,  $^1\text{H}$ (300MHz)( $\text{CDCl}_3$ ): 7.99 (2H.d), 7.30(2H.d), 3.92 (2H.q), 3.05 (2H.s), 2.49 (3H,s), 2.47 (2H,s), 1.02 (6H,s), 0.81 (3H,t),  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz): 197.50, 167.29, 163.98, 158.28, 147.05, 141.18, 129.70, 129.40, 126.87, 123.11, 61.94, 53.41, 32.81, 28.34, 23.51, 14.07, FT-IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):2956,87, 2870,08. 1724,36, 1691,51, 1546,91, 1265,30, 1230,58 Elem.anal: $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_3$  Bulunan: C: 65.30 H: 5.75, N: 17.40, O:11.97 Hesaplanan: C:65.17 H:5.72 N:17.27 O:11.84



Şekil 4.10. A10 molekül yapısı

Etil 4 -(4-(1H tetrazol-5-il)fenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -5,6,7,8- tetrahydroquinolin -3- karboksinitril(A10) Etil 4 -(4-(1H tetrazol-5-il)fenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- heksahidroquinolin -3- karboksinitril yöntem 3 ile % 83 verimle sentezlendi.

E.N.307-308 °C,  $^1\text{H NMR}$ (300MHz)( $\text{CDCl}_3$ ): 8.13 (2H,d), 7.34 (2H,d), 3.17(2H,s), 2.85 (3H,s), 2.57 (2H,s), 1.14 (6H,s),  $^{13}\text{C NMR}$ (75MHz): 197.36, 166.53, 165.43, 156.33, 154.01, 139.80, 128.62, 127.67, 124.60, 123.38, 115.50, 110.28, 53.46, 47.75, 32.77, 28.36, 24.76, FT-IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ):3426,22, 2964.59, 1695,43, 1369,46, Elem.anal:  $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$  Bulunan: C:67.24 H: 5.15, N: 23,60, O: 4,68 Hesaplanan: C:67.02 H:5.06 N:23.45 O:4.46

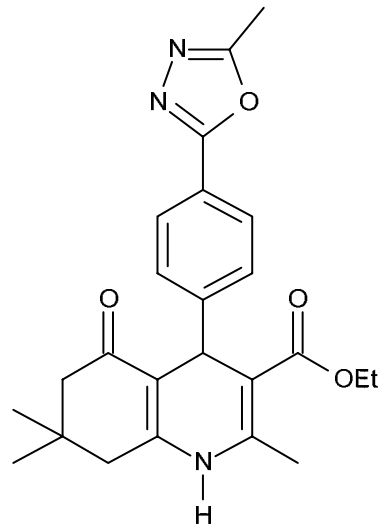


Şekil 4.11. A11 molekül yapısı

Etil 4 -(4-(1H terazol-5-il)fenil) -2- trimetil -5 okso -5H indeno[1,2-b] piridin -3- karboksilat(A11): Etil 4 -(4-(1H terazol-5-il)fenil) -2- trimetil -5 okso -4,5- dihidro1H indeno[1,2-b] piridin -3- karboksilat yöntem 3'e göre % 82 verimle sentezlendi.

E.N.:139-140 °C, <sup>1</sup>HNMR(300MHz)(CDCl<sub>3</sub>): 8.01 (2H,d), 7.92 (2H,d), 7.63(2H,t), 7.48 (2H,d), 4.09 (2H,q), 2.70 (3H.s), 1.00(3H,t), <sup>13</sup>CNMR(75MHz): 191.20, 167.82, 165.75, 161.64, 156.23, 145.60, 142.37, 136.68, 135.80, 135.34, 131.91, 129.59, 129.47, 127.23, 124.94, 124.43, 122.25, 121.70, 62.35, 23.79, 13.94, FT-IR v (cm<sup>-1</sup>): 2976,16 1716,65, 1554,63, 1239,80 750,31, Elem.anal: C<sub>23</sub>H<sub>17</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub> Bulunan: C:67.30 H: 4.25, N: 17,30, O:11.87 Hesaplanan: C:67.15 H:4.16 N:17.02 O:11.67

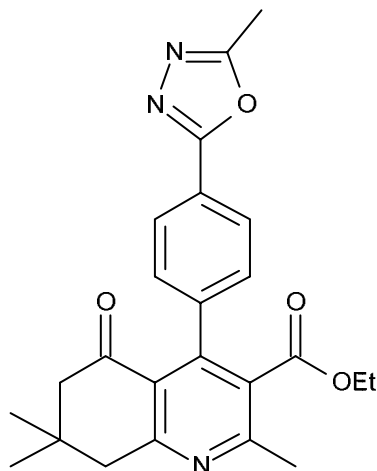
#### 4.3.4.Oksadiazol türevlerinin sentezi



Şekil 4.12. A12 molekül yapısı

Etil -2,7,7- trimetil- 4-(4-(5-metil-1,3,4- oksadiazol-2-il)fenil)-5 okso-1,4,5,6,7,8 hekzaquinolin-3-karboksilat(A12): Etil 4 -(4-siyanofenil) -2,7,7- trimetil -5 okso - 1,4,5,6,7,8- hekzahidroquinolin -3- karboksilat yöntem 4 ile % 78 verimle sentezlenmiştir.

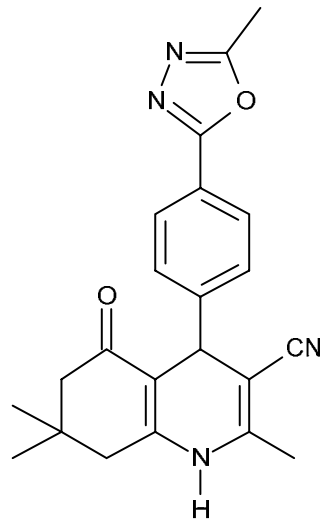
E.N.:155-156 °C,  $^1\text{H}$ NMR(300MHz)( $\text{CDCl}_3$ ): 7,90 (2H.d), 7.50 (2H,d),7.75 (NH,s), 5.15 (1H.s), 4.05 (2H.q), 3.60 (3H,s), 3.40 (3H.s) 2.20 (2H.dd), 2.15 (2H.dd), 1.10 (3H.s), 0.80 (3H.s),  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz): 195.84, 167.50, 165.58, 163.84, 152.08, 149.64, 145.21, 129.25, 126.62, 121.28, 111.40, 105.18, 60.06, 50,89, 37.40, 32.85, 29.74, 29.65 28.40, 27.02, 14.46, 11.32, FT-IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3314.06, 3059.96, 2878.08, 16785.07, 1481.33, Elem.anal: $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_4$  Bulunan: C:68.60 H: 6.75, N:10,03, O:15.37 Hesaplanan: C:68.39 H:6.46 N:9.97 O:15.18



Şekil 4.13. A13 molekül yapısı

Etil -2,7,7- trimetil- 4-(4-(5-metil-1,3,4- okzadiazol-2-il)fenil)-5 okso-5,6,7,8 tetraquinolin-3-karboksilat(A13): Etil 4 -(4-(1H-tetrazol-5-il)-fenil) -2,7,7- trimetil - 5 okso -5,6,7,8- tetrahydroquinolin -3- karboksilat yöntem 4 ile % 83 verimle sentezlenmiştir.

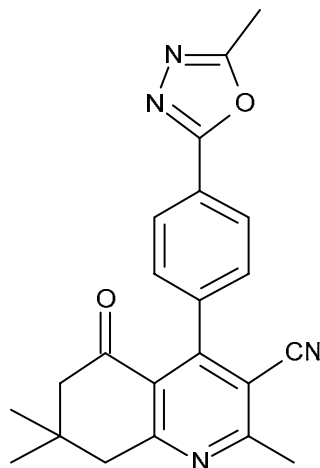
E.N.:150-151 °C, <sup>1</sup>HNMR(300MHz)(CDCl<sub>3</sub>): 8,10 (2H,d), 7,25(2H,d), 3,95(2H,q), 3.10 (2H,s), 2.65 (3H,s), 2.61(3H,s), 2.45 (2H,s), 1.15 (6H,s) , 0,80 (3H,t), <sup>13</sup>CNMR(75MHz): 197.32, 167.42, 164.90, 163.93, 163.62, 158,98, 147.46, 141.28, 130.00, 128.58, 126.36, 123.47, 122.86, 61.90, 53.76, 47.64, 32.72, 28.40, 23.53, 13.94, 11.39, FT-IR  $\nu$  (cm<sup>-1</sup>): 2958.80, 1718.58, 1693.50 1546.91 Elem.anal: C<sub>24</sub>H<sub>25</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Bulunan: C:68.80 H: 6.05, N: 10,20, O:15.30 Hesaplanan: C:68.72 H:6.01 N:10.02 O:15.26



Şekil 4.14. A14 molekül yapısı

Etil -2,7,7- trimetil- 4-(4-(5-metil-1,3,4- okzadiazol-2-il)fenil)-5 okso-1,4,5,6,7,8 hekzaquinolin-3-karboksinitril(A14): Etil 4 -(4-siyanofenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- hekzahidroquinolin -3- karboksinitril yöntem 4 ile % 82 verimle sentezlenmiştir.

E.N:150-151°C,  $^1\text{H}$ NMR(300MHz)( $\text{CDCl}_3$ ): 7,95 (2H,d), 7,60 (NH.s), 7,45 (2H,d), 4,75 (H.s), 2,60(3H,s), 2,40 (2H,dd), 2,30 (2H.dd), 2,20(3H,s), 1,10 (3H.s), 0,90(3H,s),  $^{13}\text{C}$ NMR(75MHz): 195.62, 165.40, 164.170, 149.65, 149.34, 145.87, 128.81, 127.23, 122.20, 119.35, 109.29, 88.15, 50.75, 40.92, 32.84, 29.59, 27.29, 18.48, 15.53, 11.46, FT-IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3553.59, 3180,62, 2198.85, 1616.35, 1500.62. Elem.anal: $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_4\text{O}_2$  Bulunan: C:70.80 H: 6.05, N: 15,10, O: 8.75 Hesaplanan: C:70.56 H: 5.92 N:14.96 O:8.55

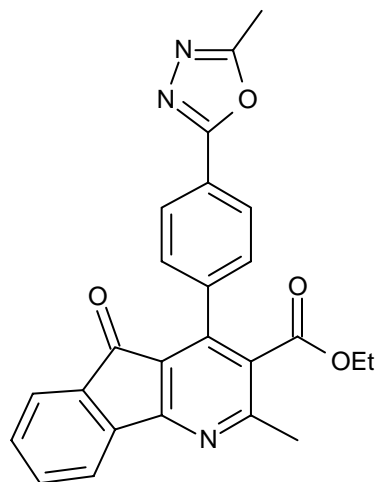


Şekil 4.15. A15 molekül yapısı

Etil -2,7,7- trimetil- 4-(4-(5-metil-1,3,4- okzadiazol-2-il)fenil)-5 okso-5,6,7,8 tetraquinolin-3-karboksinitril(A15): Etil 4 -(4-(1H tetrazol-5-il)fenil) -2,7,7- trimetil -5 okso -1,4,5,6,7,8- hekzahidroquinolin -3- karboksinitril yöntem 4 ile % 82 verimle sentezlendi.

E.N.: 275-276 °C,  $^1\text{HNMR}(300\text{MHz})(\text{CDCl}_3)$ : 8,10 (2H,d), 7,30 (2H.d), 3,15 (2H.s), 2,80 (3H.s), 2,60 (3H.s), 2,45 (2H.s) 1,15 (6H.s),  $^{13}\text{CNMR}(75\text{MHz})$ : 196.24, 166.27, 165.30, 164.68, 164.06, 153.96, 140.00, 128.30, 127.07, 124.54, 123.35, 115,47, 110.35, 53.52, 47.92, 32.70, 28.40, 24.81. 11,41, FT-IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3292.62, 2198.85, 1600.92, 1379.10, Elem.anal: $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_2$  Bulunan: C:70.85 H: 5.75, N: 15,30, O: 8.80 Hesaplanan: C:70.95 H:5.41 N:15.04 O:8.59

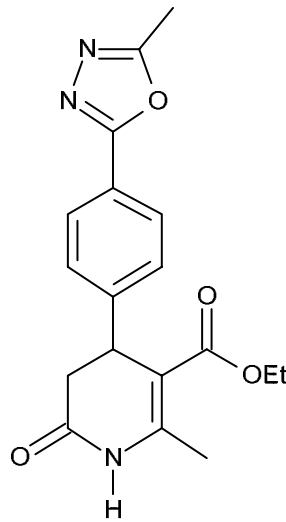




Şekil 4.16. A16 molekül yapısı

Etil-2 metil-4-(4-(5-metil-1,3,4- okzadiazol-2 il)-fenil)-5-okso-5H indeno [1,2-b] piridin-3-karboksilat(A16): Etil 4 -(4-(1H terazol-5-il)fenil) -2- trimetil -5 okso -4,5- dihidro-5H indeno[1,2-b] piridin -3- karboksilat veya Etil 4 -(4-(1H terazol-5-il)fenil) -2- trimetil -5 okso -4,5- dihidro1H indeno[1,2b] piridin -3- karboksilat yöntem 4 ile % 80 verimle sentezlenmiştir

E.N.: 145-146 °C,  $^1\text{HNMR}(300\text{MHz})(\text{CDCl}_3)$ : 8,15 (2H.d), 7,90 (2H.d), 7,60 (H.t), 7,50 (2H.d), 7,45 (H.t), 4,10 (2H.q), 2,75 (3H.s), 2,70 (3H.s), 0,95 (3H.t),  $^{13}\text{CNMR}(75\text{MHz})$ : 190.42, 167.76, 164.75, 164.12, 161.61, 145.43, 142.50, 137.10, 135.56, 135.46, 131.78, 129.45, 126.54, 124.67 , 124.27, 123.40, 122.25, 121.55, 62.04, 23.87, 13.93, 11.41, FT-IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3101,52, 1714.72, 1240.23 Elem.anal:  $\text{C}_{25}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  Bulunan: C:70.70 H: 4.70, N: 9,90, O:15.30 Hesaplanan: C:70.58 H:4.50 N:9.88 O:15.04



Şekil 4.17. A17 molekül yapısı

Etil-2 metil-4-(4-(5-metil-1,3,4- okzadiazol-2 il)-fenil)-6-okso-1,4,5,6-tetrahidropiridin-3-karboksilat(A17): Etil 4 -(4-(1H terazol-5-il)fenil) 2- trimetil -6-okso -1,4, ,5,6 – tetrahidropiridin -3- karboksilatdan yöntem 4 ile %65 verimle sentezlenmiştir.

E.N.: 211-212 °C,  $^1\text{HNMR}(300\text{MHz})(\text{CDCl}_3)$ : 8,40 (NH,s), 7,90 (2H,d), 7,30 (2H,d), 4,30 (H.d), 4,15 (2H,q), 3,10 (2H.dd), 2,60 (3H.s), 2,45 (2H.s), 1,15 (3H.t),  $^{13}\text{CNMR}(75\text{MHz})$ : 171.18, 166.90, 164.89, 147.23, 146.42, 127.72, 127.61, 127.44, 122.84, 106.62, 60.54, 38.21, 38.01, 19.25, 14.40, 11.36, FT-IR  $\nu$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3290.66, 3130.65, 2977.74, 1695.64, 1625.99 Elem.anal:  $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_4$  Bulunan: C:63.50 H: 5.78, N: 12,51, O:18.77 Hesaplanan: C:63.33 H:5.61 N:12.31 O:18.75

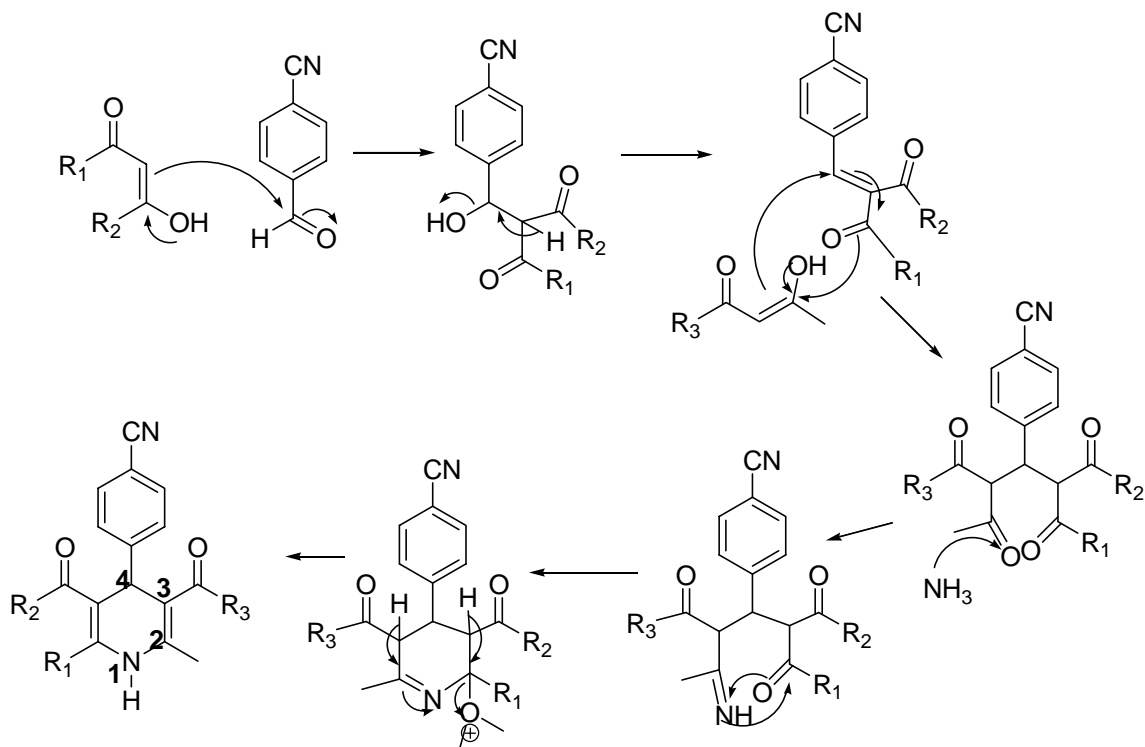
## BÖLÜM 5. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

1,4-dihidropridin bileşikleri antiviral, antitümör, antibakteriyel, antiinflamatuvar, antihipertansif kalsiyum kanal iyonu blokeri ve HIV inhibitörü gibi farklı farmakolojik özellikler gösteren bileşiklerdir. 1,4-dihidropridin bileşikleri nifedipin, cerebrosprost ve SKF 24260 gibi 1970 yılından beri ilaç olarak kullanılan bileşiklerin ana iskeletini oluşturduğundan son yıllarda ilgi çekmektedir[1-3].

1,3-dipolarsiklik katılmalar substitüe beş halkalı heterosiklik bileşiklerin eldesinde kullanılan önemli metodlardan biridir. Bu çeşit substitüe heterosiklik bileşikler bazı alkaloidlerin önemli araürünleridir ve çoğu doğal ürünlerde bulunurlar[30]. Organik bileşiklerin %70' inden fazlası yaşamımızda önemli rol oynayan heterosiklik bileşiklerdir ve bu bileşikler tıp alanında ilaç aktif maddeler olarak kullanılmaktadır [31].Tetrazoller ilaç potansiyellerinden, metabolik karalılıklarından ve asitliklerinden dolayı ilaçların keşfedilmesi aşamalarında medisinal kimyacılar için çok önemli özelliklere sahiptir[32]. 1,3,4-okzadiazol bileşikleri anti-HIV, anticonvulsan, antimikrobiyal, antibakteriyel, antifungal, antiinflamatuvar, aktivitelerinden ötürü farmakolojik öneme sahiptir. Bu bileşiklerin bir kısmı prostaglandin deki siklohidrojenaz enzimleri inhibe ettikleri gözlenmiştir [44].

Bu çalışmada ise tetrazol ve oksadiazol içeren 1,4-dihidropridin ve pridin bileşikleri sentezlenerek bunların tıp alanında daha önemli biyolojik aktivitelere sahip olacağı düşünülmüştür.

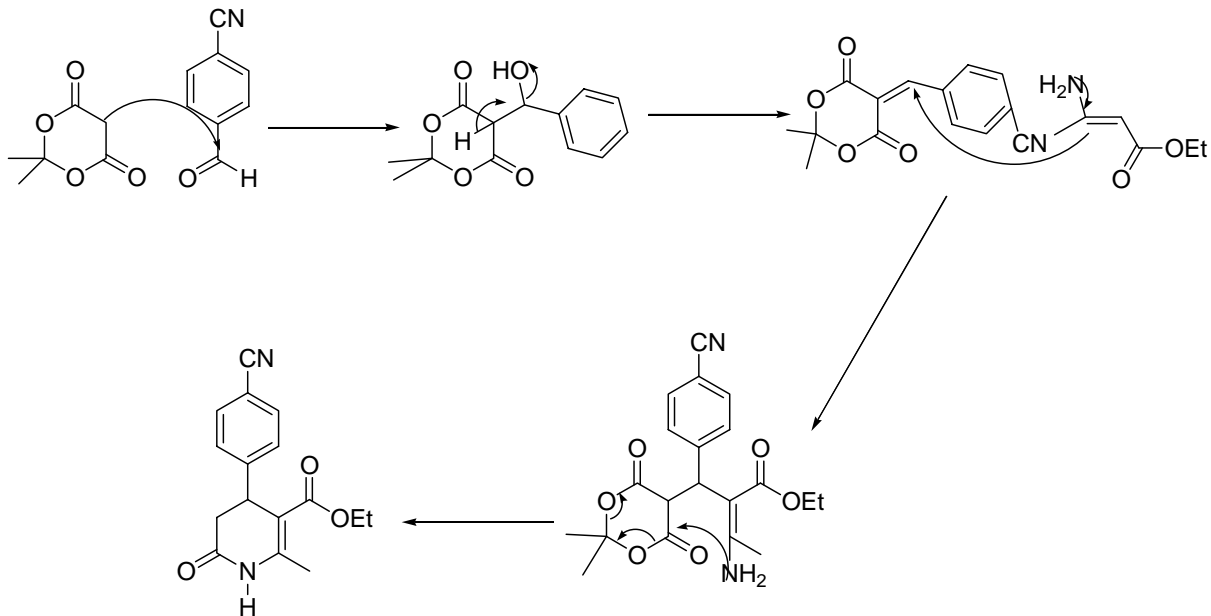
A1,A2,A3 ve A4 nolu bileşikler asit katalizörü kullanılarak Hantzsch yöntemi ile yüksek verimle elde edilmiş olup ve aşağıda mekanizma ile gösterilmiştir.



Şekil 5.1. 1,4 – dihidropridin sentezi

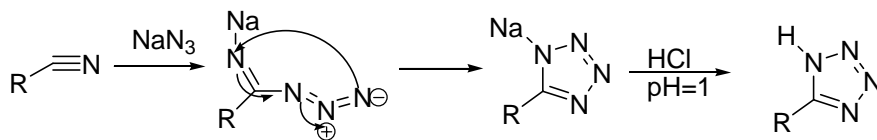
A1,A2 ve A3 nolu bileşiklerin NMR değerlerine bakıldığında 1 konumdaki azot atomuna bağlı hidrojen atomu azotun elektronegatifliğinden dolayı aşağı alanda 6 ile 9 ppm arasında singlet olarak rezonans olurken 4 konumundaki hidrojen atomu 4,5 ile 5,5 ppm arasında rezonans olmuştur.

A4 nolu bileşik elde edilirken 1,4, dihidropridin türevi elde edilememiştir. Bunun sebebi ise reaksiyon ortamında meldrum asit ester grupları eliminasyon uğrayarak A4 bileşiği aşağıdaki mekanizma ile elde edilmiştir. A4 nolu bileşikte ise N-H amit hidrojeni 8-9 ppm arasında rezonans olurken asimetrik karbon atomuna yani 4 konumdaki hidrojen ile  $\alpha$ -karbonil hidrojenleri 2,5 ile 4,5 ppm arasında dublet, dublet ve dubletin dubleti şeklinde rezonans olmuşlardır. Nitril grubu içeren aromatik halkanın protonları ise 7,4 ve 7,6 ppm'lerde dublet olarak görülmektedir. FT-IR spektrumlarında 2200-2300  $\text{cm}^{-1}$  aralıklarında nitril gerilmeleri gözlenmektedir.



Şekil 5.2. Meldrum asiti ile 1,4 – dihidropridin sentezi

Nitril grubu içeren 1,4-dihidropridin bileşiklerinin  $\text{NaN}_3\text{-NH}_4\text{Cl}$  ile DMF de  $140\text{ }^\circ\text{C}$  de ısıtılması ile tetrazol türevli bileşiklerine aşağıdaki mekanizma üzerinden geçilmiştir.



Şekil 5.3. Tetrazol sentezinin mekanizması

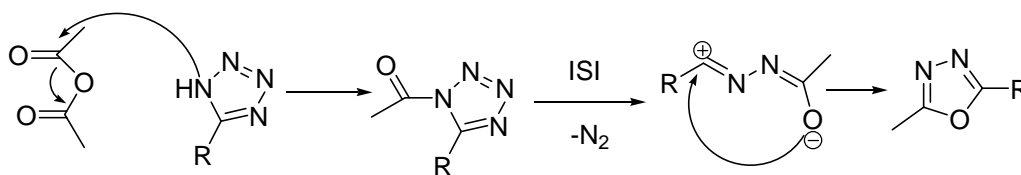
A2 nolu bileşikten A6 nolu bileşik elde edilirken aromatik halka üzerindeki nitril grubuna 1,3-dipolarsiklik katılmalar gerçekleştiği gözlenmiştir. Şartlar değiştirildiğinde yine 3 konumundaki nitril grubuna azit katılması gözlenmemiştir. Bunun sebebi ise 3 konumundaki nitrile 1 konumundaki azot atomunun elektron sağlaması ve dolayısıyla nükleofilik katımlara karşı yeteri kadar elektrofil olarak davranmamasıdır.

A5,A6 ve A7 nolu bileşiklerin NMR değerlerine bakıldığında 1 konumda azot atomuna bağlı Hidrojen atomu ile 4 konumundaki Hidrojen atomları yukarıda belirtilen A1,A2 ve A3 nolu bileşiklerdeki gibi aynı yerlerde rezonans olmuşlardır.

Tetrazol halkasının Hidrojeni ise asidik olduğundan dolayı  $^1\text{H}$  NMR'da gözlenmemiştir. Ancak, 4-konumundaki aromatik halkanın dubletlerinin kimyasal kaymaları tetrazol halkasından dolayı aşağı alana kaymıştır ve 7,4 ile 8,0 arasında iki tane dublet olarak rezonans olmuştur.  $^{13}\text{C}$  NMR spektrumlarına bakıldığında ise 119 ppm'lerde gözlenen nitrilkarbonu tetrazol bileşiklerinde gözlenmemektedir. Ayrıca tetrazol halkasının FT-IR spektrumlarından görüldüğü gibi spesifik gerilmeleri  $2600\text{--}3000\text{ cm}^{-1}$  dir ve  $2230\text{ cm}^{-1}$  lere meydana gelen nitril gerilmeleride kaybolmuştur.

Bu bileşiklerde seryum(IV)amonyumnitrat (CAN) ile metanolde oda sıcaklığında okside edilerek aromatize olan ve tetrazol içeren pridin bileşikleri elde edilmiştir. A9,A10 ve A11 nolu bileşiklerin NMR değerlerine bakıldığında 1,4-dihidropridin halkası aromatize olduğundan 1 konumunun azot atomuna bağlı Hidrojen atomu ile 4 konumundaki Hidrojen atomları kaybolmuştur. Dolayısıyla bu protonlar  $^1\text{H}$  NMR spektrumunda gözlenmemektedir. Aynı şekilde, 4-konumundaki aromatik halkanın dubletlerinin kimyasal kaymaları tetrazol halkasından dolayı aşağı alana kaymıştır ve 7,4 ile 8,0 arasında iki tane dublet olarak rezonans olmuştur.

Tetrazol içeren 1,4-dihidropridinler ve pridin bileşikleri asetik anhidrit ile ısıtılmasından 1,3,4-oksadiazol içeren türevlerine aşağıda gösterilen mekanizma ile geçilmiştir.



Şekil 5.4. Okzadiazol sentez mekanizması

A7'den oksadiazole geçilirken bileşik aromatize olduğundan 1,4, dihidropridin oksadiazol bileşiği elde edilememiş olduğundan aromatize olan A16 bileşiği elde edilmiştir.

A12, A13, A14 A15 A16 A17 nolu bileşiklerin  $^1\text{H}$  NMR değerlerine bakıldığında tetrazol türevleri ile aynı yerlerde rezonans olmaktadır. Fakat 4-konumundaki

aromatik halkanın dubletleri 8 ppm'in üzerine kaymaktadır. Ayrıca 2.7 ppm civarında ise CH<sub>3</sub> protonları rezonans olmaktadır. <sup>13</sup>C NMR'ına bakıldığında ise diğerlerinden farklı olarak 165 civarlarında iki adet oksadiazol halkasına ait karbon ve 25 ppm civarlarında ise oksadiazol halkasına bağlı metil karbonunun pikleri gözlenmektedir.

Bu bileşiklerin biyolojik aktiviteleri ve metal kompleks çalışmaları gerçekleştirilebilir. Farklı gruplar takılarak bunların biyolojik aktivite üzerine etkileri incelenebilir.

## KAYNAKLAR

- [1] KO, S., YAO, C. *Tetrahedron*, 2006; 62, 7293-7299.
- [2] ZOLFİGOL, M. A., SALEHİ, P., KHORRAMABADİ-ZAD, A., SHAYEGH, M., *J. Of Mol. Cat. A: Chem.*, 2007; 261, 88-92.
- [3] SABİTHA, G., REDDY, G. S. K. K., REDDY, Ch. S., YADAV, J. S., *Tetrahedron Lett.*, 2003; 44, 4129-413.
- [4] ANANA, R., *Doctota Theses*, University of Alberta, Faculty of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Canada, Spring, 1996.
- [5] JOULE, J.A., SMITH, G.F., *Heterocyclic Chemistry*, English Languge Book Society, England, 1978; pp. 74–75
- [6] SHARMA, S.D., HAZARİKA, P., KONWAR, D., *Catalysis Commun.* 2008; 9 p.709–714.
- [7] MUCHCHİNTALA, M., SİDDAİAH, V., RAO, Y.K., TZENGY, Y.M., SRİDHAR, C., *J. of Mol. Cat. A: Chem.*, 2006; 260, 179-180
- [8] LEE, J.H., *Tetrahedron Lett.*, 2005; 46, 7329–7330.
- [9] ASHWORTH, I., HOPES, P., LEVİN, D., PATEL, I., SALLOO, R., *Tetrahedron Letters.*, 2002; 43, 4931–4933.
- [10] COLBY, D.A., BERGMAN R.G., ELLMAN, J.A., *J. A. Chem. Soc.*, 2008; 130:3645–3651.
- [11] MOREAU, J., DUBOC, A., HUBERT, C., HURVOİS, J.P., RENAUD, J.L., *Tetrahedron Lett.*, 2007; 48, 8647–8650.
- [12] SRİDHARAN, V., PERUMAL, P.T., AVENDANO, C., MENENDEZ, C., *Tetrahedron Lett.*, 2007; 63, 4407–4413.
- [13] NAVEEN, S., KARİA, D., SHAH, A., PRASAD, J.S., *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* 2007; Vol. 474, 55–65.
- [14] ZOLFİGOL, M.A., BORAZJANİ, M.K., SADEGHİ, M.M., BALTORK, I.M., MEMARİAN, H.R., *Synthetic Commun.*, 2000; 30(21), 3919-3923.

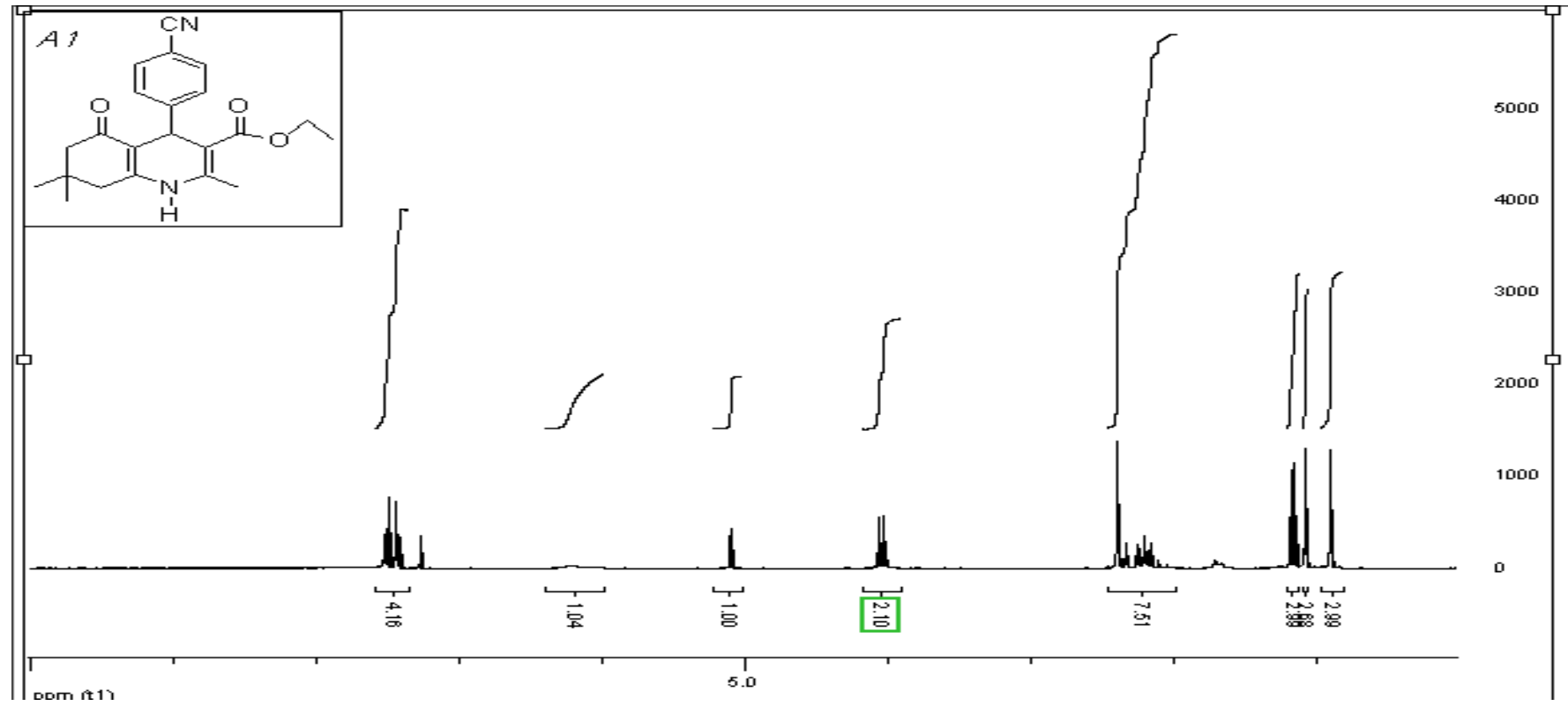


- [15] HASHEMİ, M., GHAFURİ, H., JABERİ, Z., Monatshefte für chemie., 2006; 137, 197-200.
- [16] ZOLFİGOL, M.A., BORAZJANİ, M.K., SADEGHİ, M.M., BALTORK, I.M., MEMARİAN, H.R., Synthetic Commun., 2000; 30(3), 551-558.
- [17] VARMA, R.S., KUMAR, D., Tetrahedron Lett., 1999; 40, 21-24.
- [18] CHEN, Z.Y., ZHANG, W., Chinese Chem Lett., 2007; 18,1443–1446.
- [19] TAJBAKHSI, M., HERAVİ, M.M., HOSSEİNİ, A., SHAHREZAİEE, A., Phosphorus, Sulfur, and silicon and, the Related eElements., 2003; 178(4), 773–776.
- [20] [20] a) GARNER P., SUNİTA K., KENNEDY V.O., J.Org.Chem., 1989; 54, 2401. b) OBST U., L. WEBER, P. SCHONHOLZER, Hel. Chim. Acta., 2000; 83, 855.
- [21] LAYDEN, J. GREEVES N., WARREN S., WOTHERS P., Org. Chem. Oxford Univ. Pres. New York, 2000.
- [22] <http://en.wikipedia.org/wiki/Tetrazole> ,Aralık 2010
- [23] ROFFEY, J. , Maybridge Medchem Bioisosteres in Medicinal Chemistry, Volume 1 Bioisosteres, Maybrigde Medchem, 6-27.
- [24] <http://chemicalland21.com/lifescience/phar/1HTE>, Aralık 2010
- [25] a) LİPİNSKİ C.A., ann. Reports İn Med. Chem., 1986; 21, 283-291 b) PATANİ G.A., LAVOİE E., Chem. Rev., 1996; 96, 3147–3176.
- [26] LARSEN R.D., KİNG A.O., CHEN C.Y., CORLEY E.G., FOSTER B.S., REİDER P.J., j.Org.Chem., 1994; 59, 6391-6394.
- [27] BUTLER R.N., Comprehensive Heterocyclic Chem. II, Permagon Pres, New York, 1996.
- [28] DEMKO P.Z., SHARPLESS K.B., J.Am.Chem. Soc., 2002; 124, 12210–12216.
- [29] SANTOS, D., OLIVEIRA, A., COELHO, R., BEGNINI, I., MAGNAGO, R., SILVA, L., Synthesis of Liquid Crystals Materials Derived from Oxadiazole, Isoxazole and Tetrazole Heterocycles, ARKIVOC, 2008; 17, 157-166.
- [30] HWANG H. SUZİKİ, Y.S., NAKAYA C., MATANO Y., Synthesis, 1993; 1218–1220.

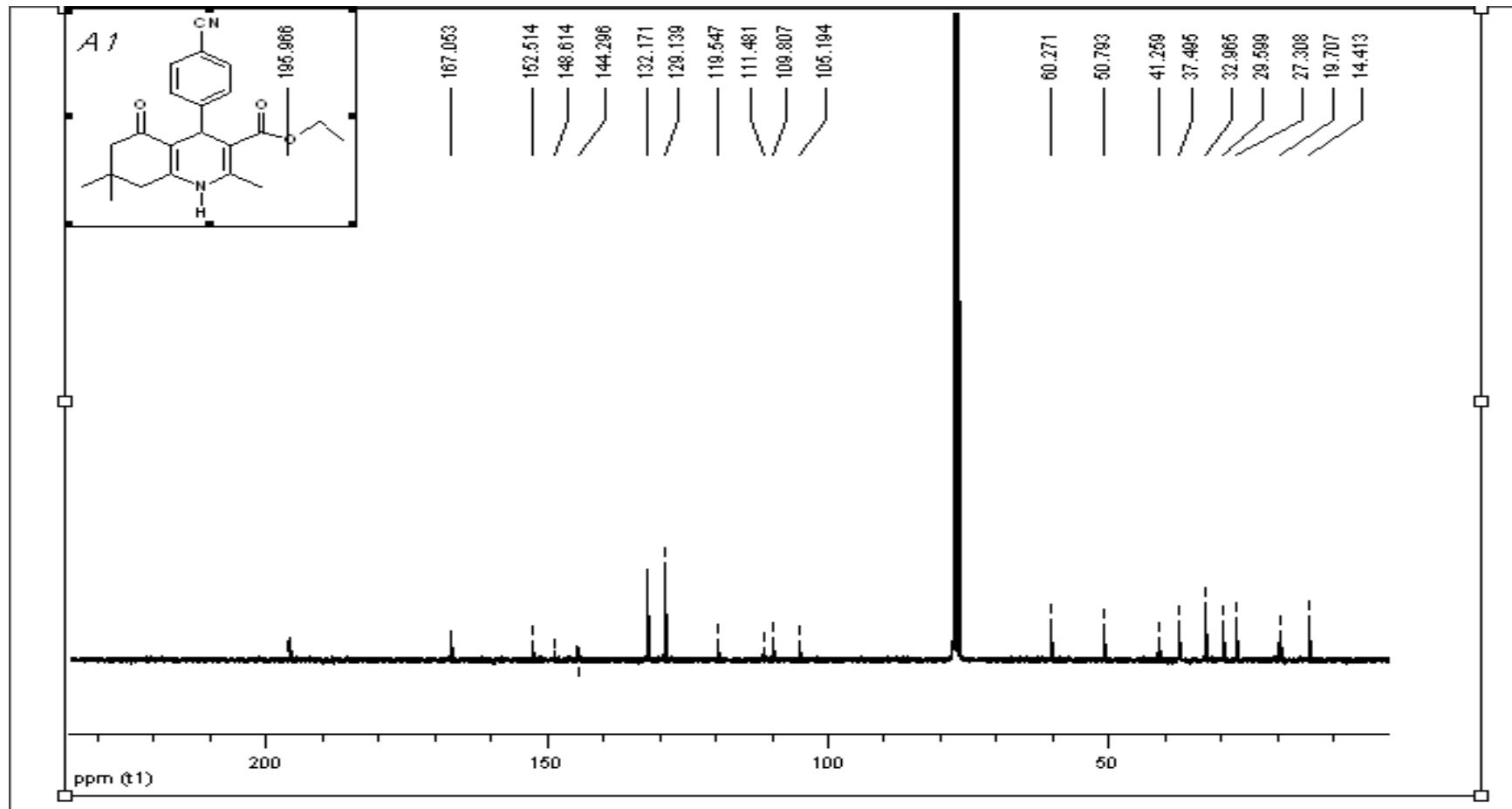
- [31] CASTRO J.L., BALL R.G., RUSSELL M.G., WATT P.A., BAKER R., SMITH A.J., MATASSA V.G., *J. Med. Chem.*, 1996; 39, 842-849.
- [32] ZHANG L. Ph.D, Thesis Department of Chemistry, State University of New York at Buffalo, 1999.
- [33] KATOH M., NAKAJIMA M., SHIMADA N., YAMAZAKI H., YOKOI T., *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2000; 55, 843-852.
- [34] TONEY J.H., CLEARY K.A., HAMMOND G.G., YUAN X., MAY W.J., HUTCHINS S.M., ASHTON W.T., VANDERWILL D.E., *Bioorg & Med. Chem. Lett.*, 1999; 9, 2741-2746.
- [35] BANNING L., NICHOLLS P.J., SHAW M.A., SMITH H., *Prog. Med. Chem.*, 1989; 26, 253-298.
- [36] VINH T.K., AHMADI M., LOPEZ DELGADO P. FERNANDEZ O., PEREZ S., WALTERS H.M., SMITH H.J., NICHOLLS P.J., SIMONS C., *Bioorg&Med. Chem. Lett.*, 1999; 9, 2105-2108.
- [37] MYZNIKOV L.V., HRABALEK A., KOLDOBSKIĀ G.I., *Chem. Of Heterocycl. Comp.*, 2007;43 1-9.
- [38] AYDIN, Ö., Bazı 5-Süstitüe-1H-Tetrazol Türevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, 2006.
- [39] ADAMEC, J., WAISSER, K., KUNES, J., KAUSTOVA, J., A rate on the Antitubercular Activities of 1-Aryl-5-benzylsulfonyltetrazoles, 2005; Vol. 338, 8, 385-389.
- [40] KUMAR H., JAVED S.A., KHAN S.A., AMİR M. *European J. of Med Chem.*, 2008; 43, 2688-2698.
- [41] MASLAT A.O., ABUSSAUD M., TASHTUSH H., AL- TALİB M. *Pol. J. Pharmacol*, 2002; 54, 55-59.
- [42] ŞAHİN G., PALASKA E., EKİZOĞLU M., Özalp M., *II Farmaco*, 2000; 57, 539-542
- [43] EL-EMAN A., AL-DEEB O.A., AL-OMAR M. and LEHMANN J., *Bioorg& Med Chem.*, 2004; 12, 5107-5113.
- [44] HUANG W., MENG H., YU W.L., GAO J., HEGGER A.J., *Adv Mat.*, 1998; 10, 593-96.
- [45] KAMİNORZ Y., SCHULZ B., BREHMER L., *Synthetic Metals.*, 2000; 111, 75-78.

- [46] ZHENG X., LI Z., WANG Y., CHEN W., HUANG Q., LIU C., SONG G., *J. Fluorine Chem.*, 2003;123, 163-169.
- [47] ZOU, X.J., LAI L.H., JIN G.Y., ZHANG Z.X., *Agricultural and Food Chem.*, 2002; 50, 3757-60.
- [48] VERESHCHAGIN, L., VERKHOZINA, O., POKATILOV, F., KIZHNYAEV, V., *Synthesis of 2-substituted 5-trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazoles*, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2007; Vol.43, No.10, 1575-1576.
- [49] ADIB, M., JAHROMI, A., TAVOOSI, N., NAHDAVI, M., BIJANZADEH, H., *Microwave-assisted Efficient, One-pot, Three-component Synthesis of 3,5-disubstituted 1,2,4-oxadiazoles Under Solvent-free Conditions*, *Tetrahedron Letters*, 2006; 47, 2965-2967.
- [50] VERESHCHAGIN, L., VERKHOZINA, O., POKATILOV, F., KIZHNYAEV, V., *Synthesis of 2-substituted 5-trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazoles*, *Russian Journal of Organic Chemistry*, 2007;Vol.43, No.10, 1575-1576.
- [51] AUGUSTINE, J., AKABOTE, V., HEGDE, S., ALAGORSAMY, P., *PTSA-ZnCl<sub>2</sub>; An Efficient Catalyst for The Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Organic Nitriles*, *J. Org. Chem.*, 2000; 74, 5640-5643.

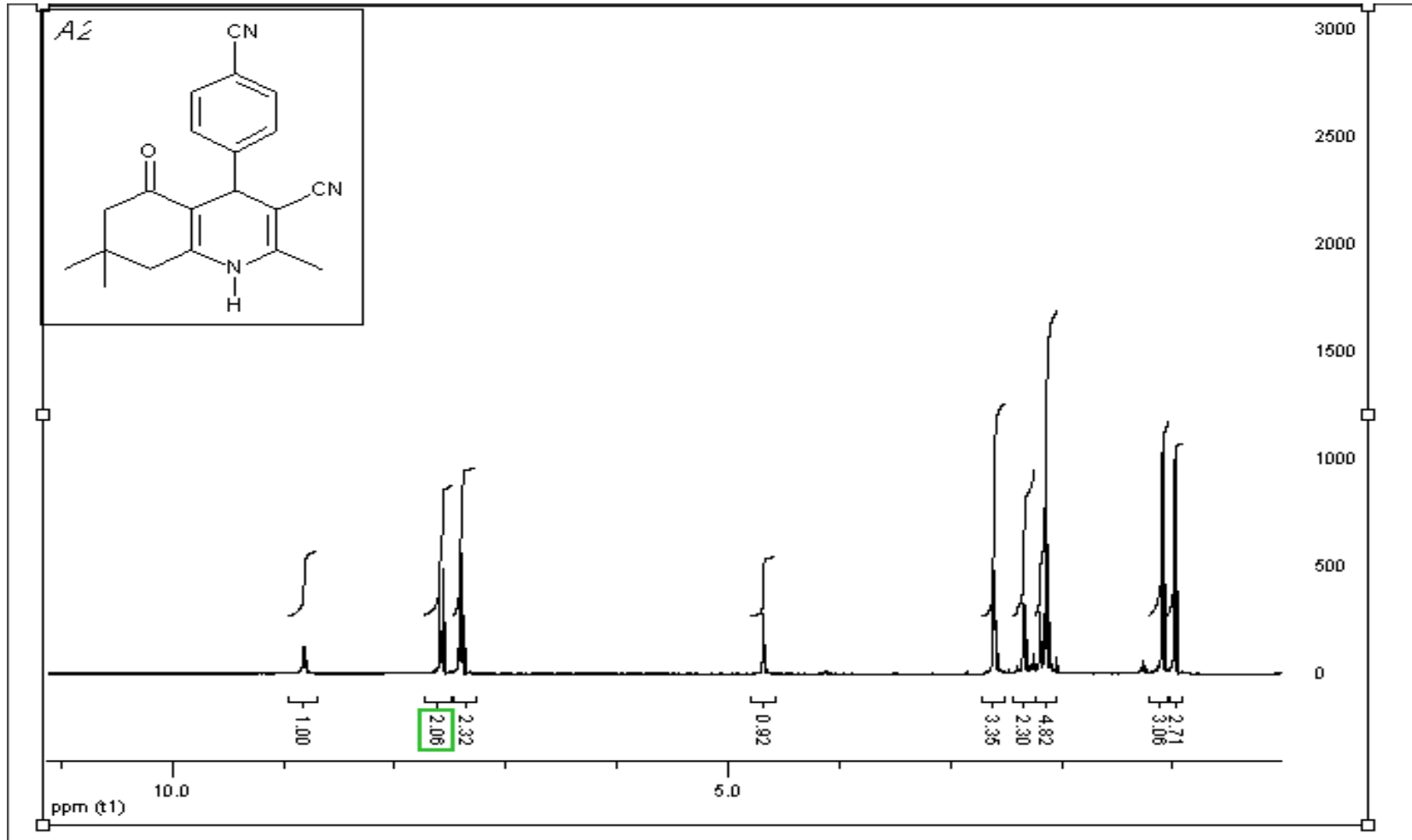
## EKLER



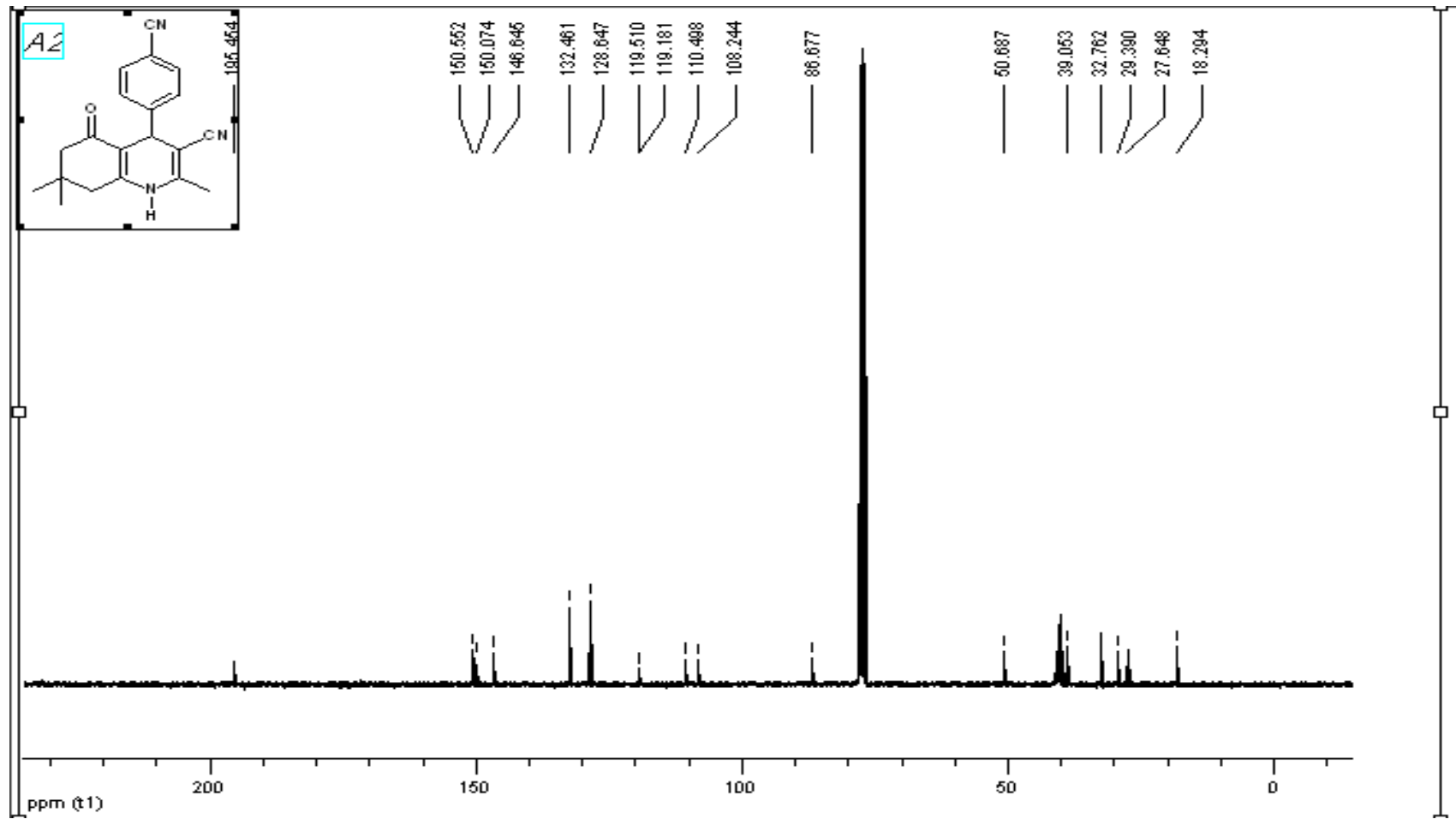
Ek şekil 1. A1 Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



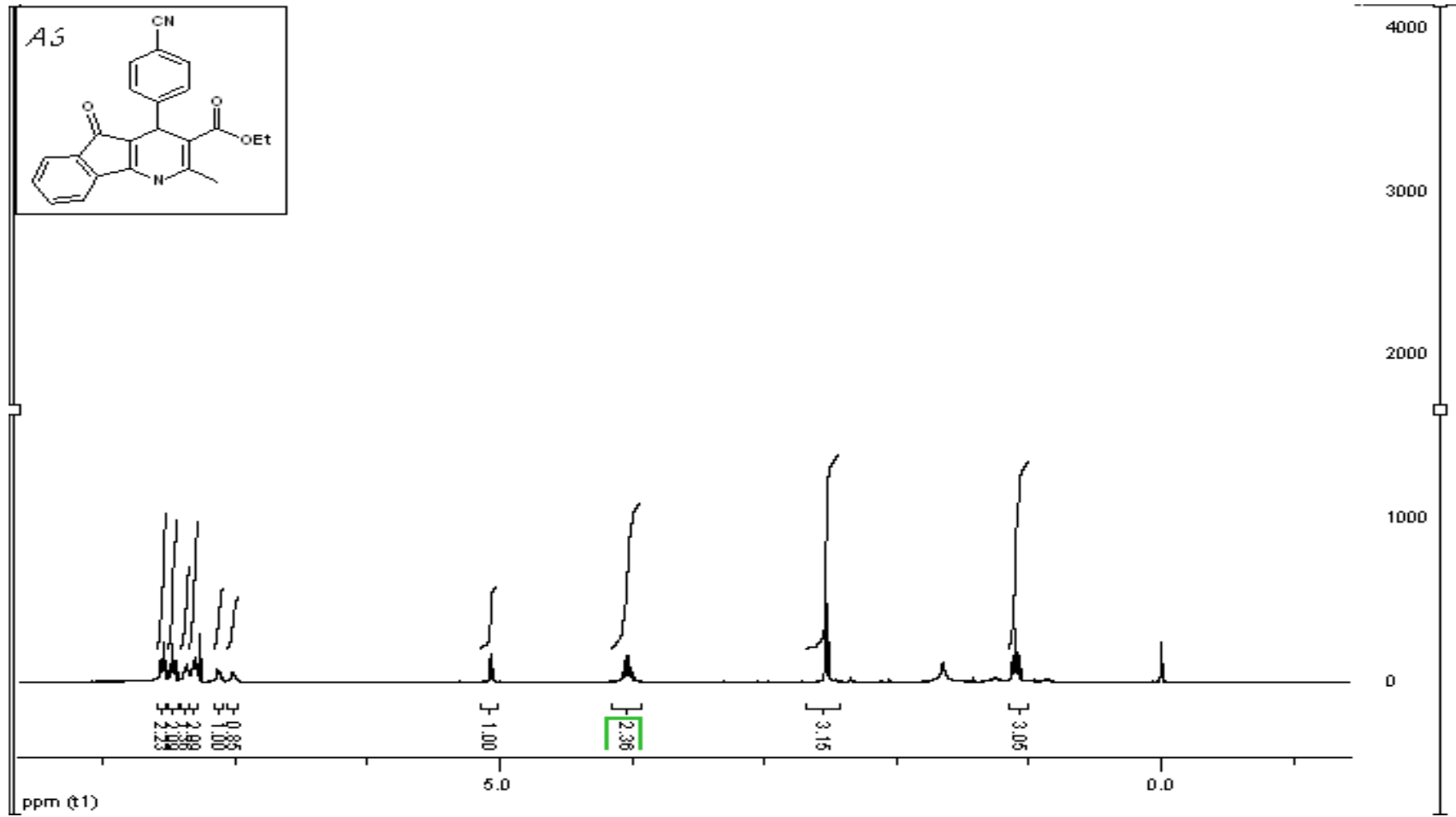
Ek şekil 2. A1 Bileşğinin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



Ek şekil 3. A2 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

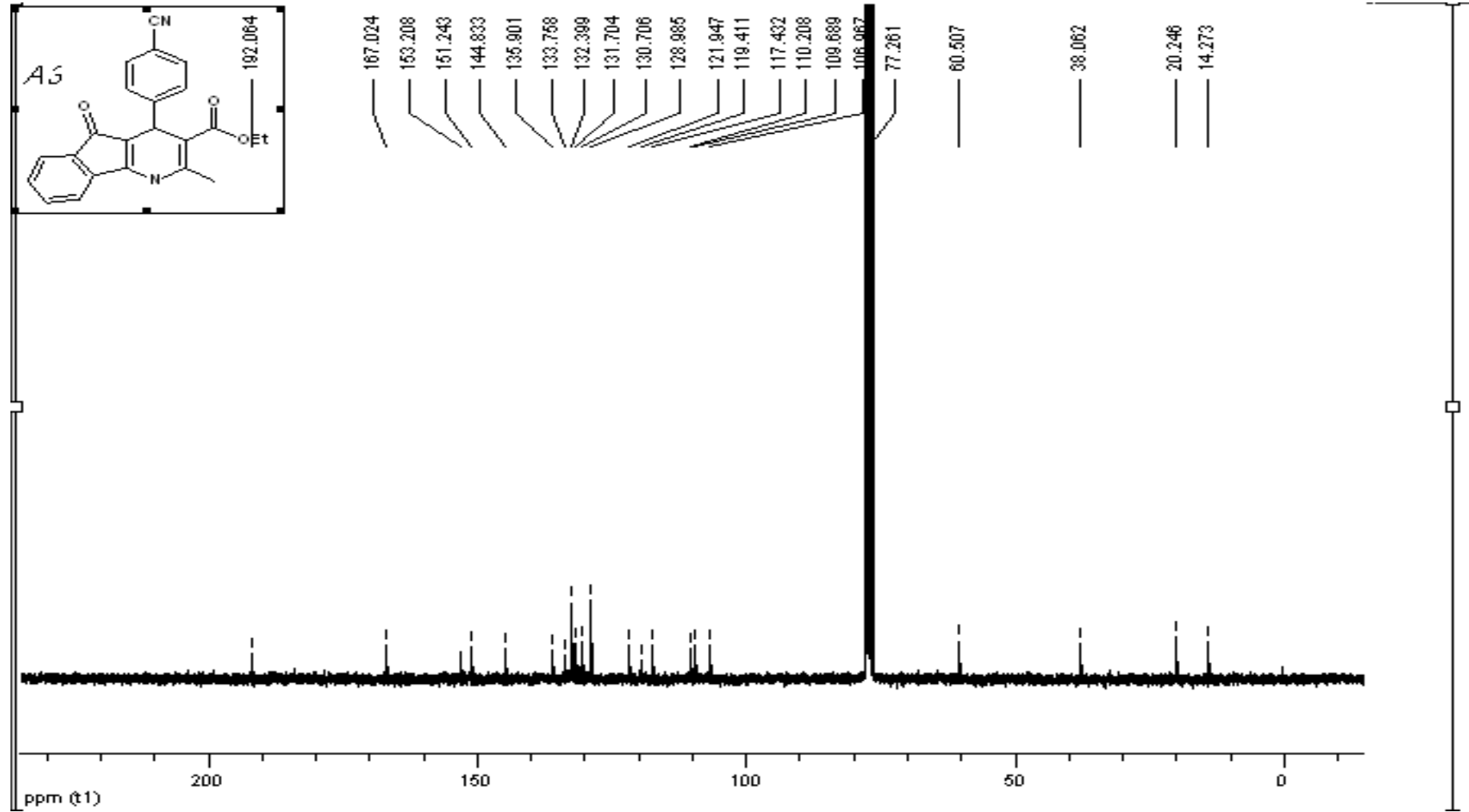


Ek şekil 4. A2 Bileşiminin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

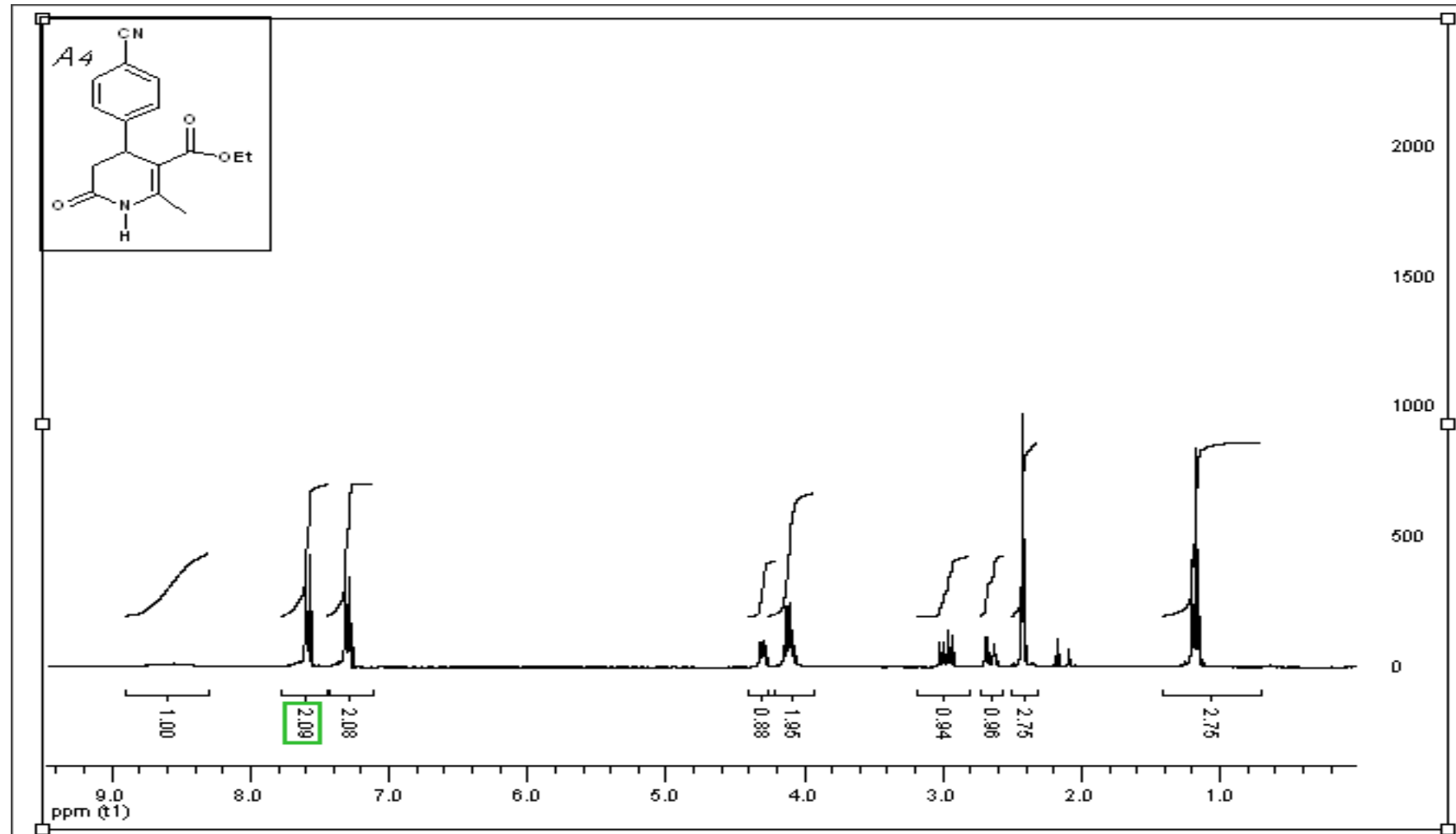


Ek şekil 5. A3 Bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

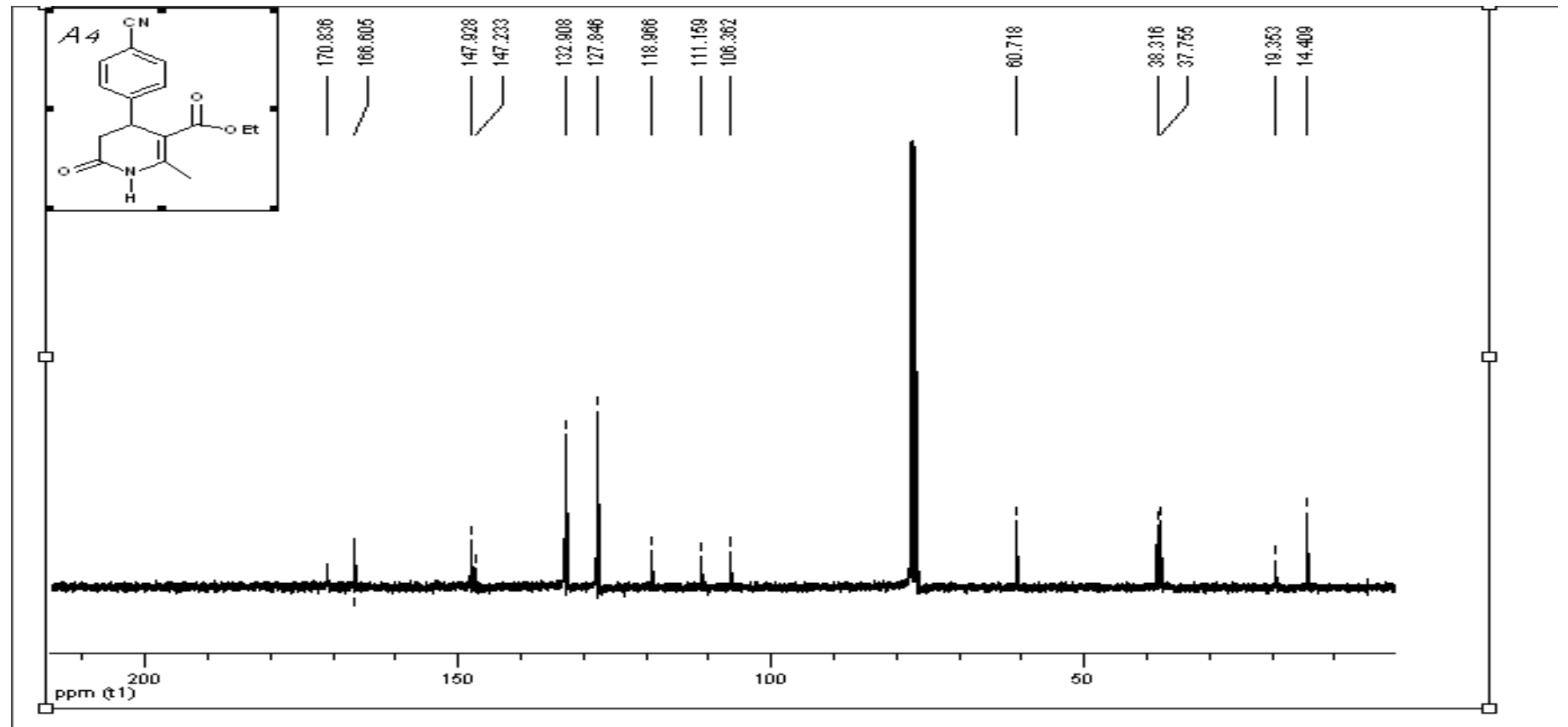




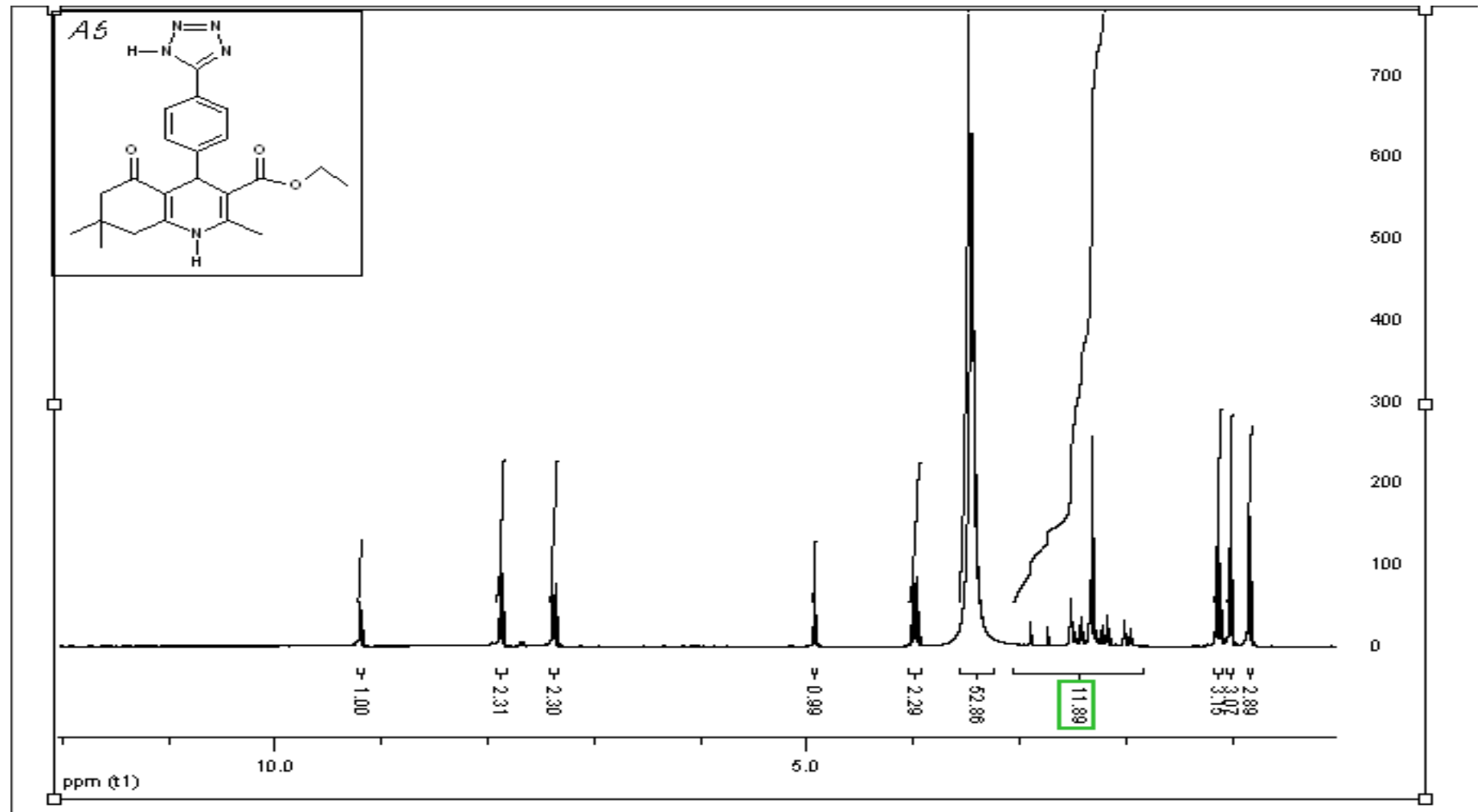
Ek şekil 6. A3 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



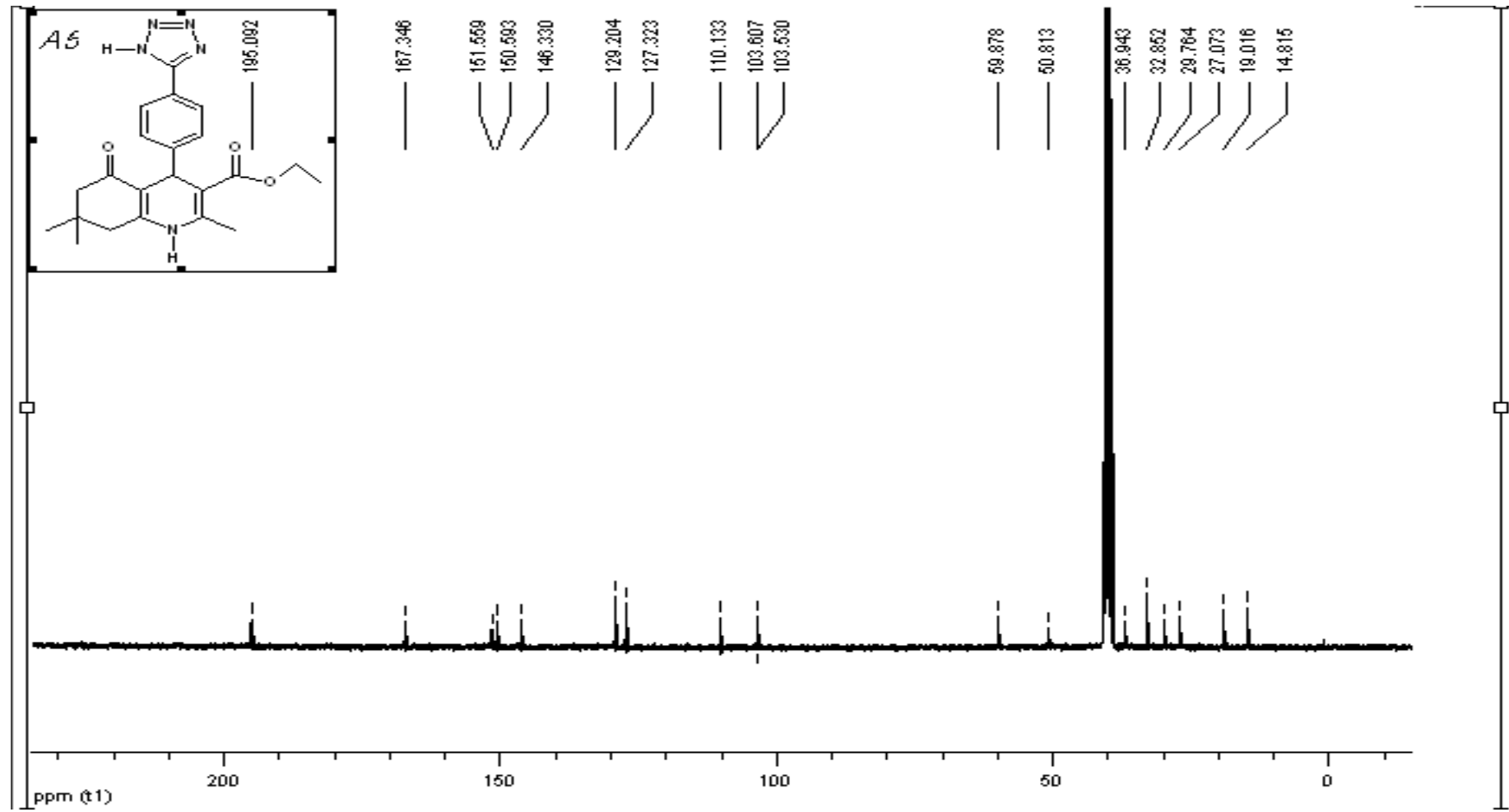
Ek şekil 7. A4 Bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



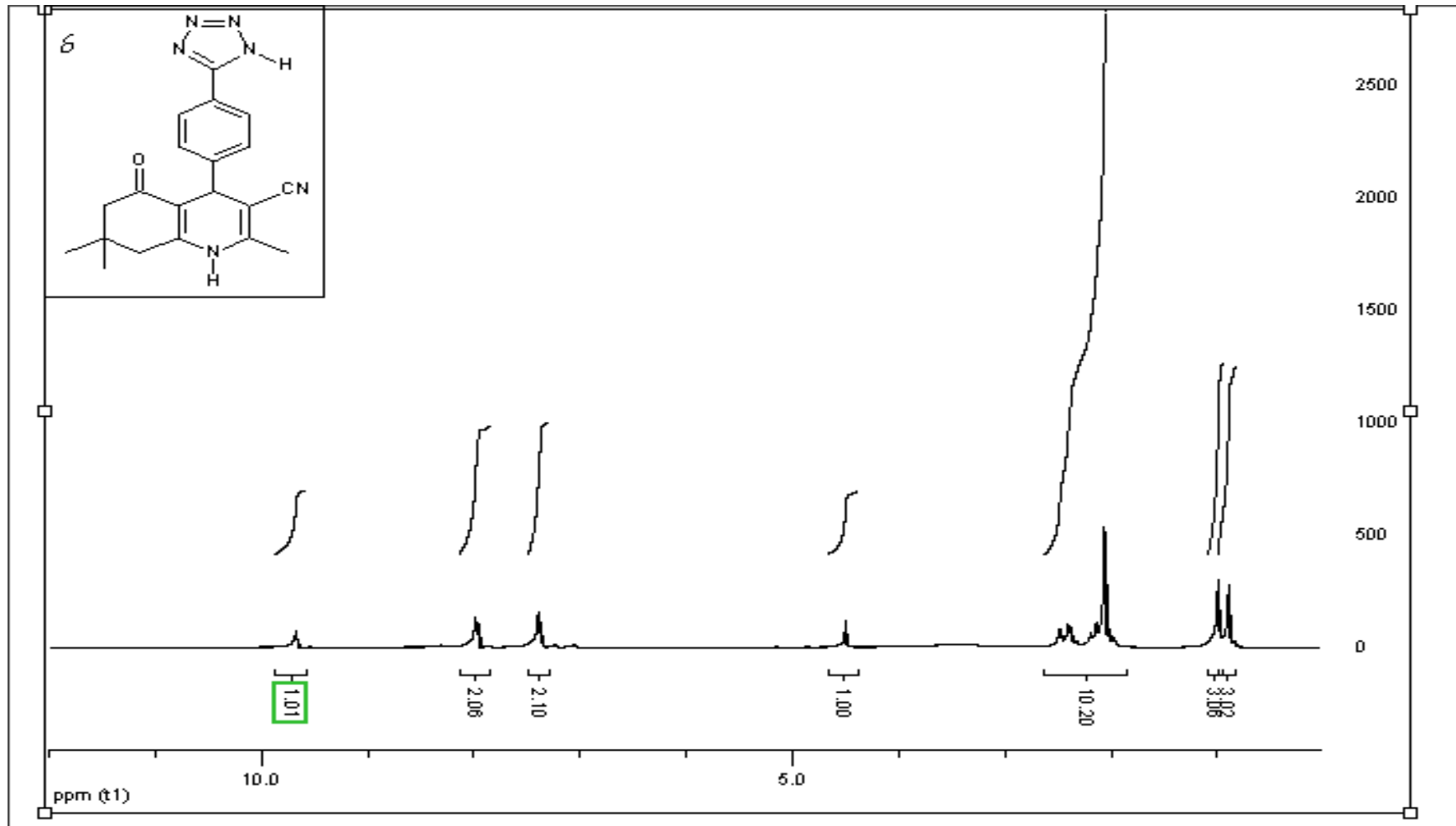
Ek şekil 8. A4 Bileşğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



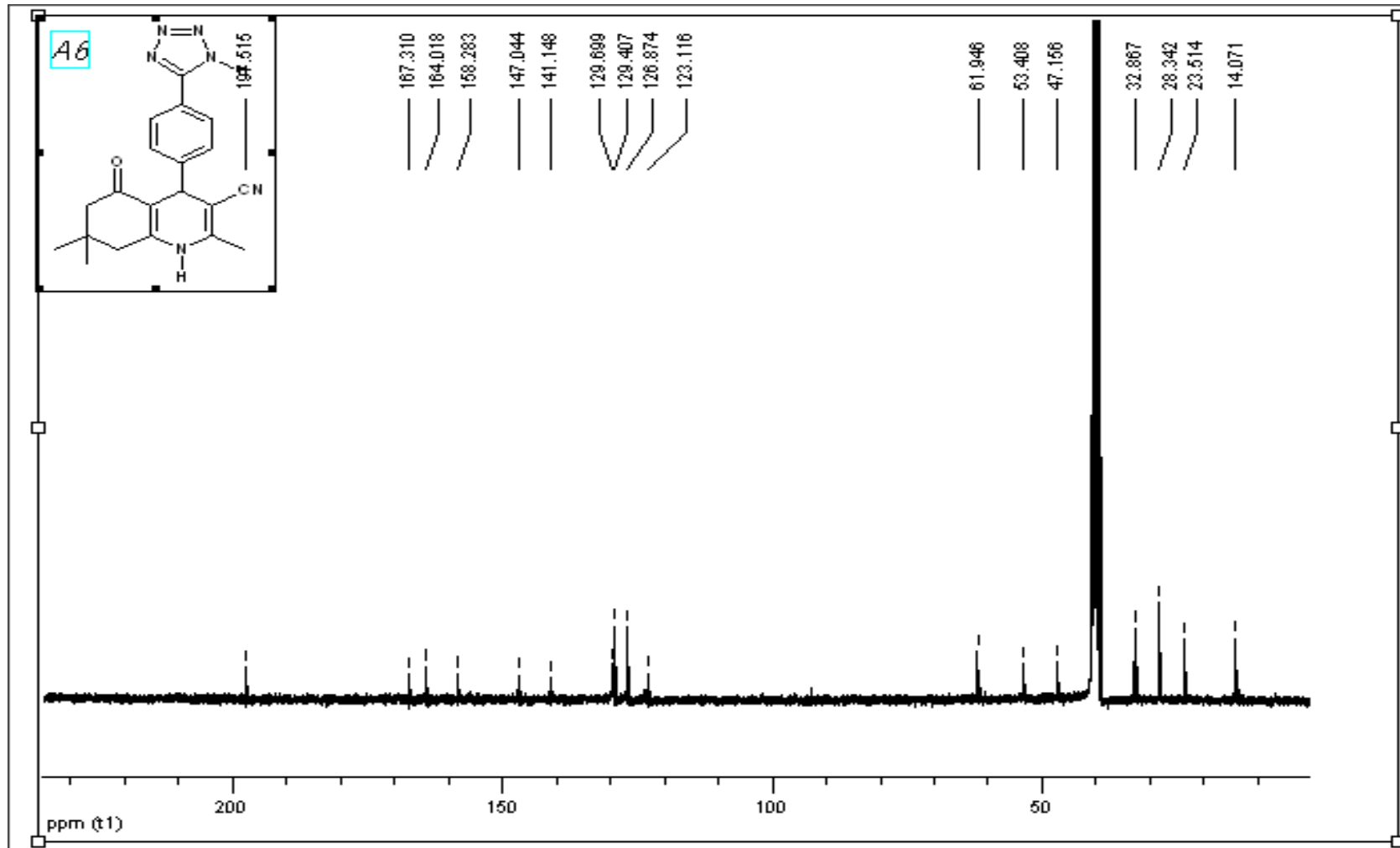
Ek şekil 9. A5 Bileşiminin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



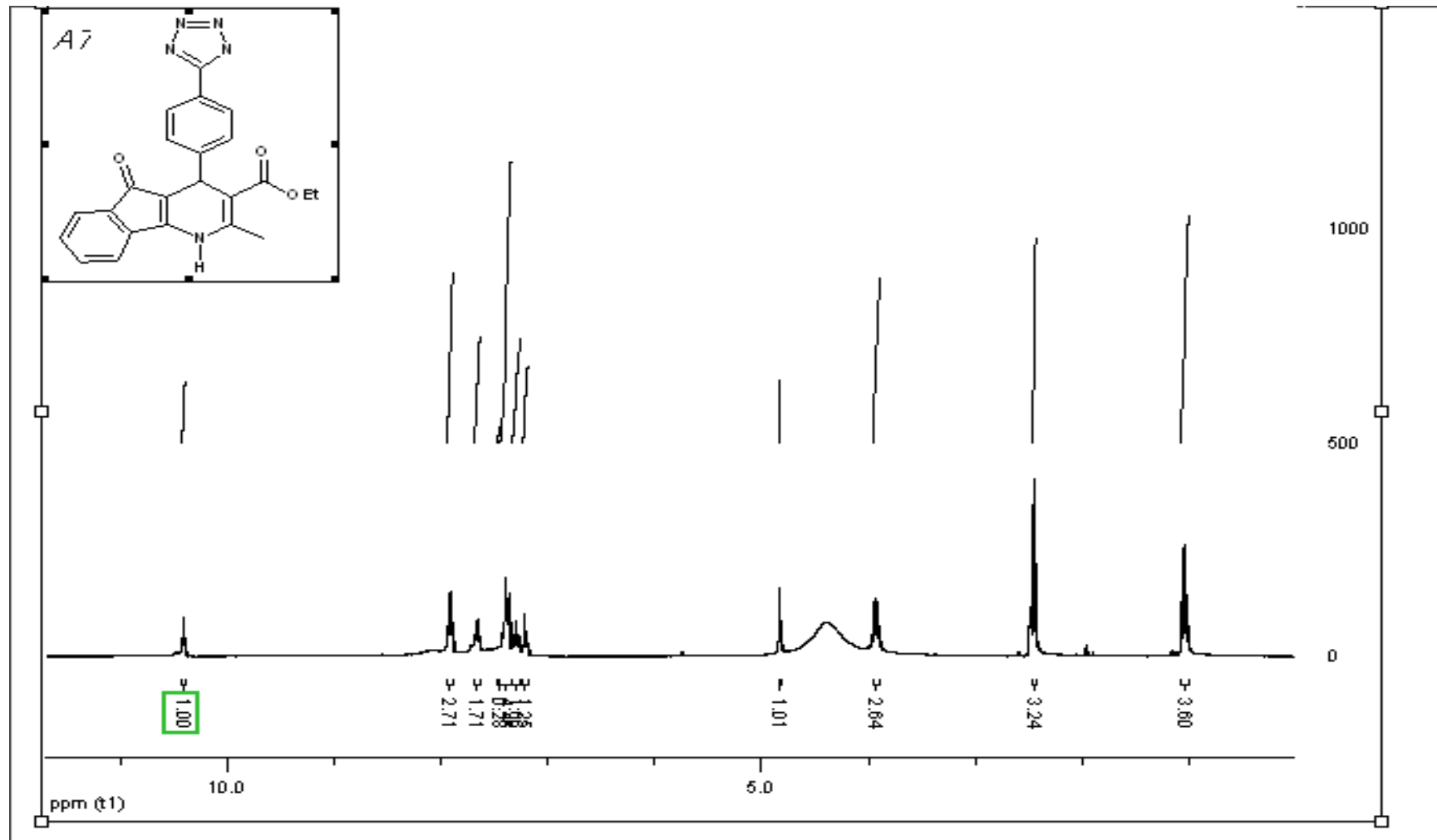
Ek şekil 10. A5 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Ek şekil 11. A6 Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

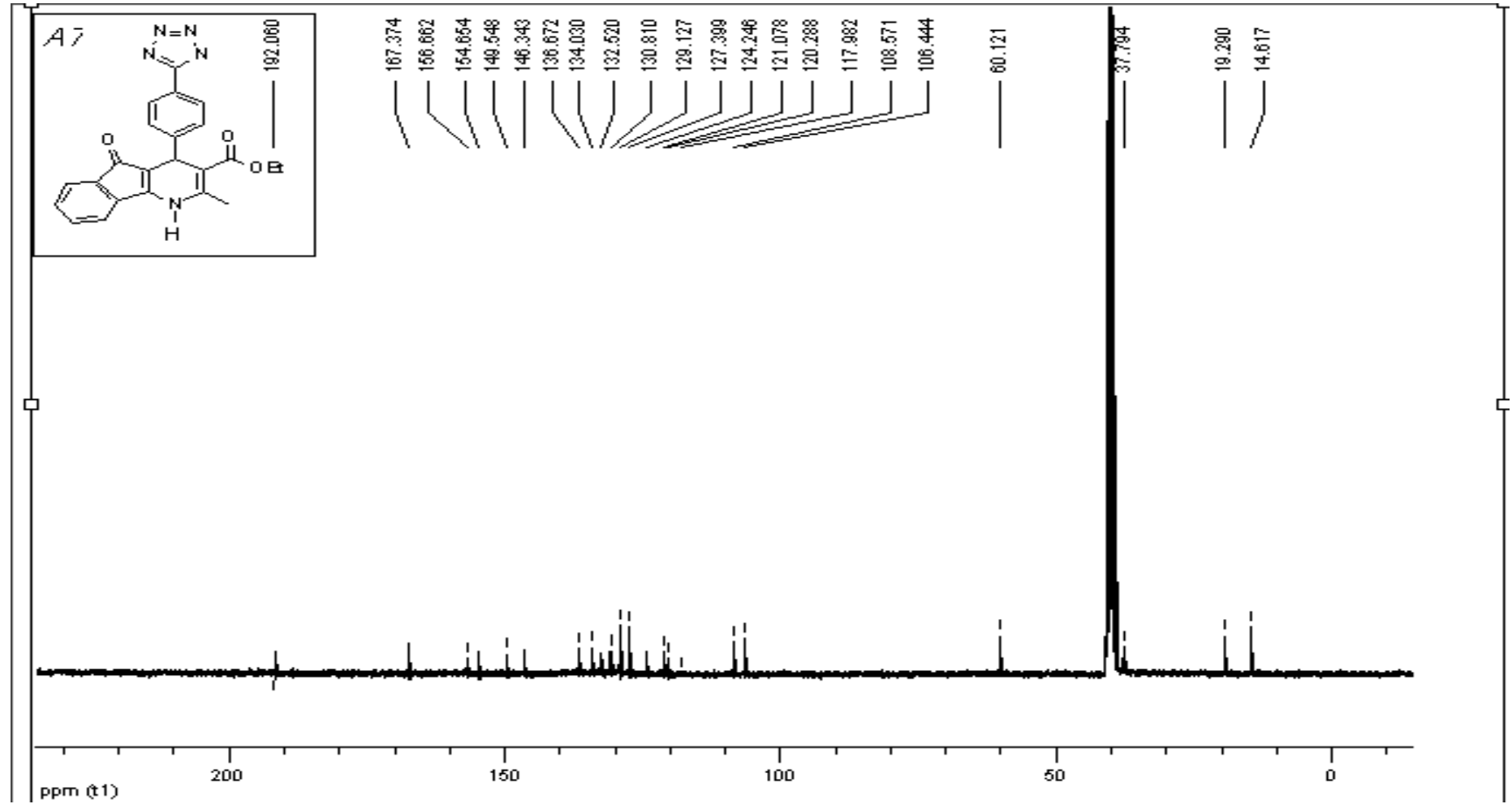


k şekil 12. A6 Bileşiminin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

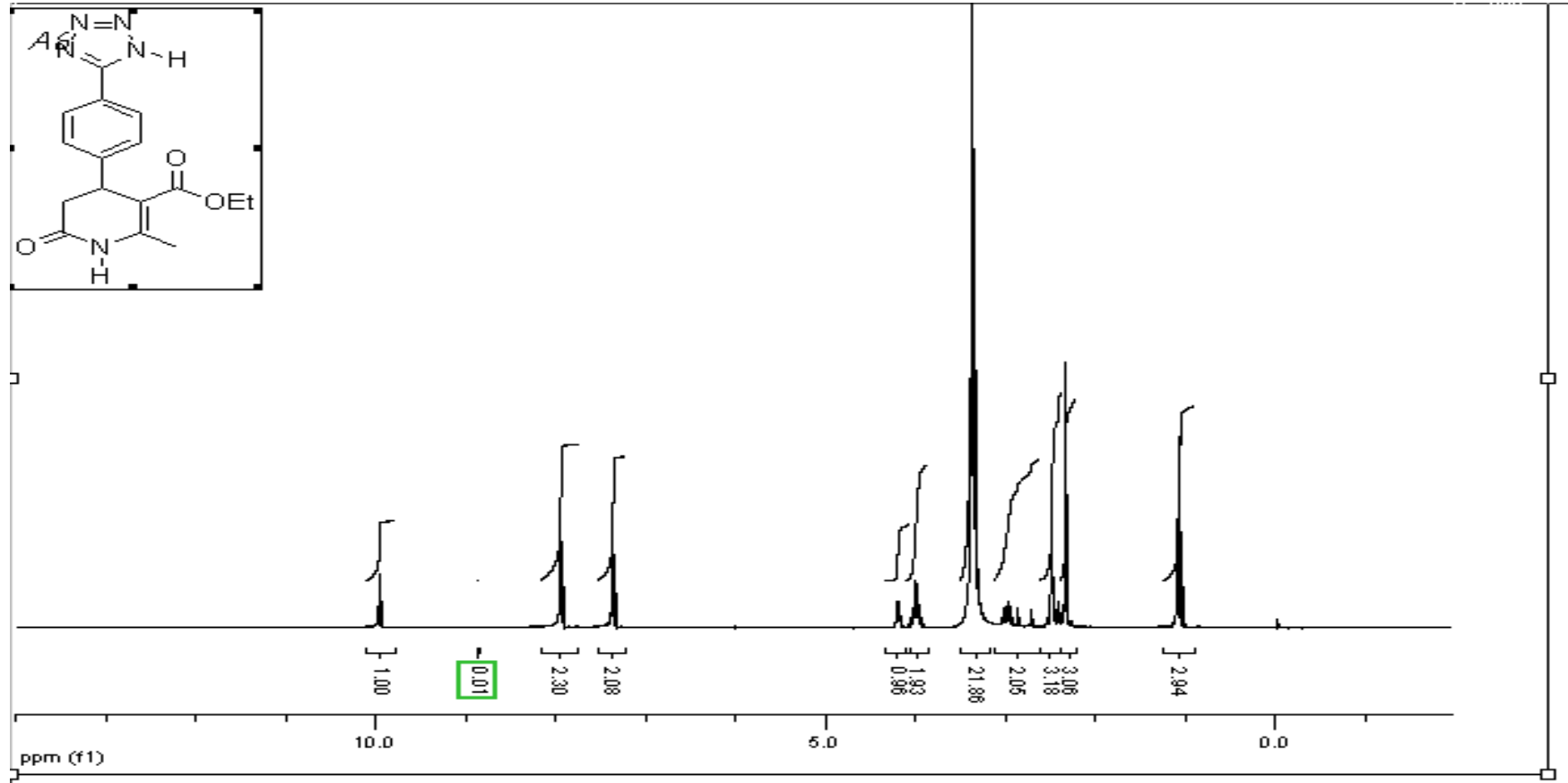


Ek şekil 13. A7 Bileşğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

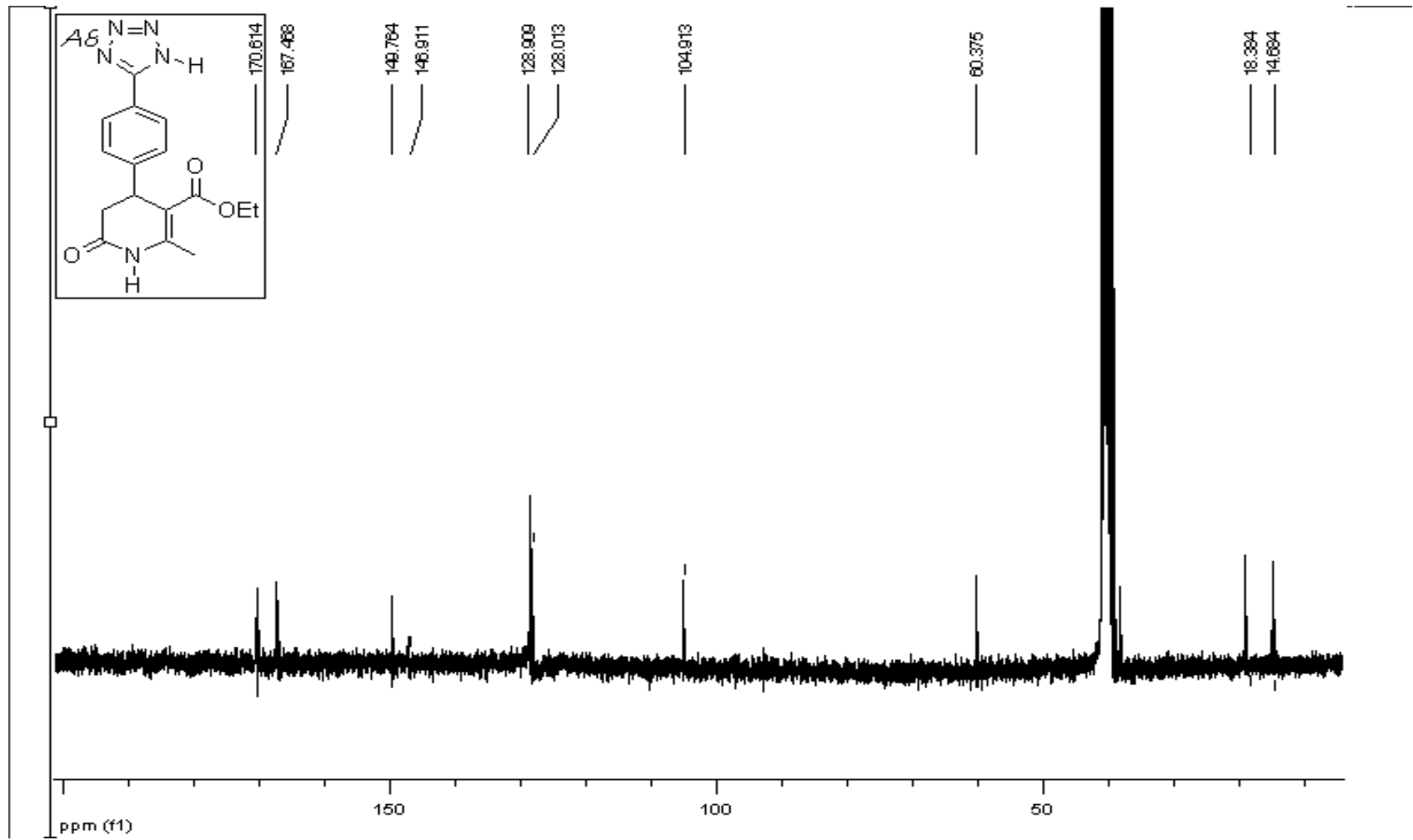




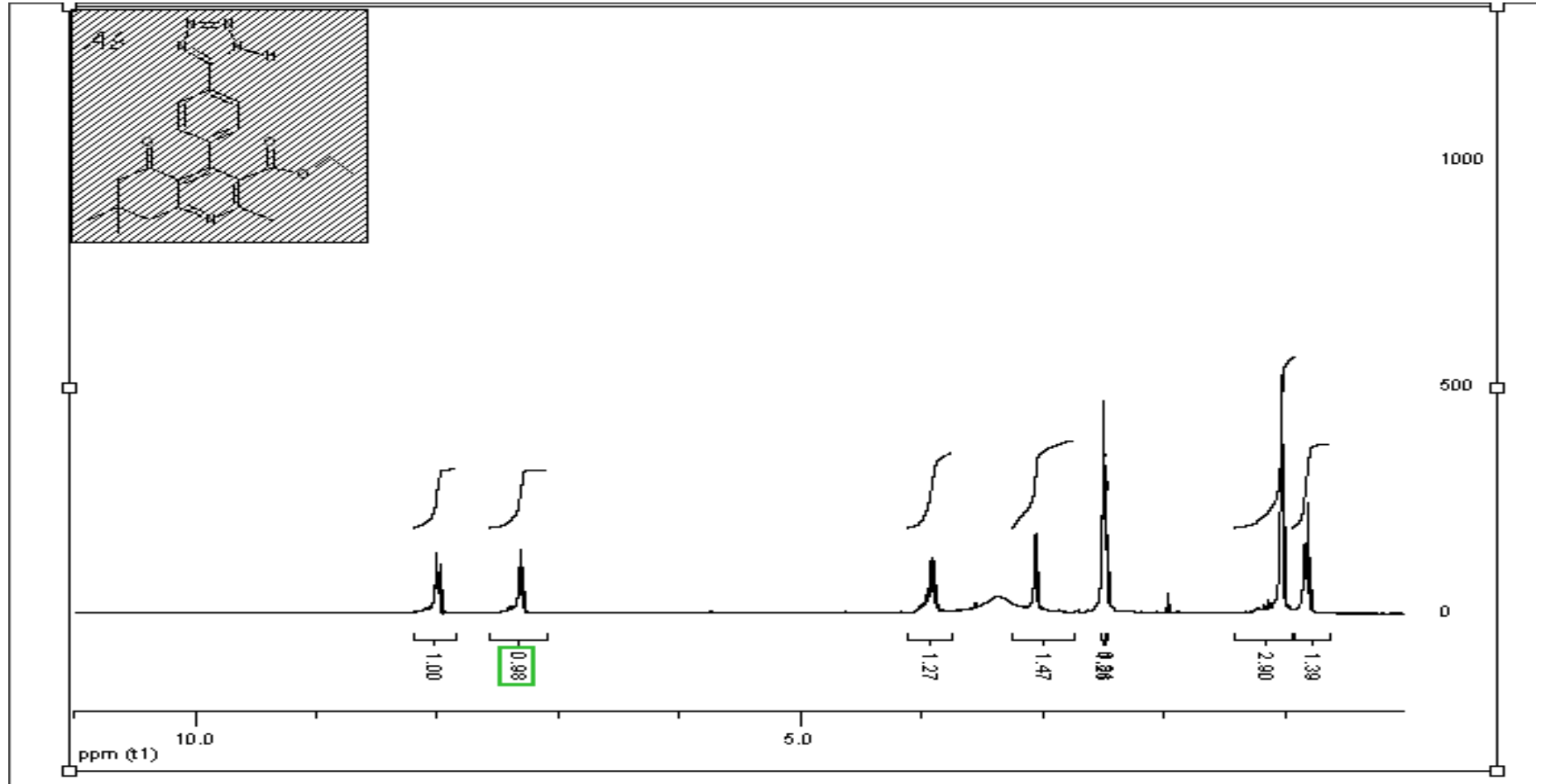
Ek şekil 14. A7 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



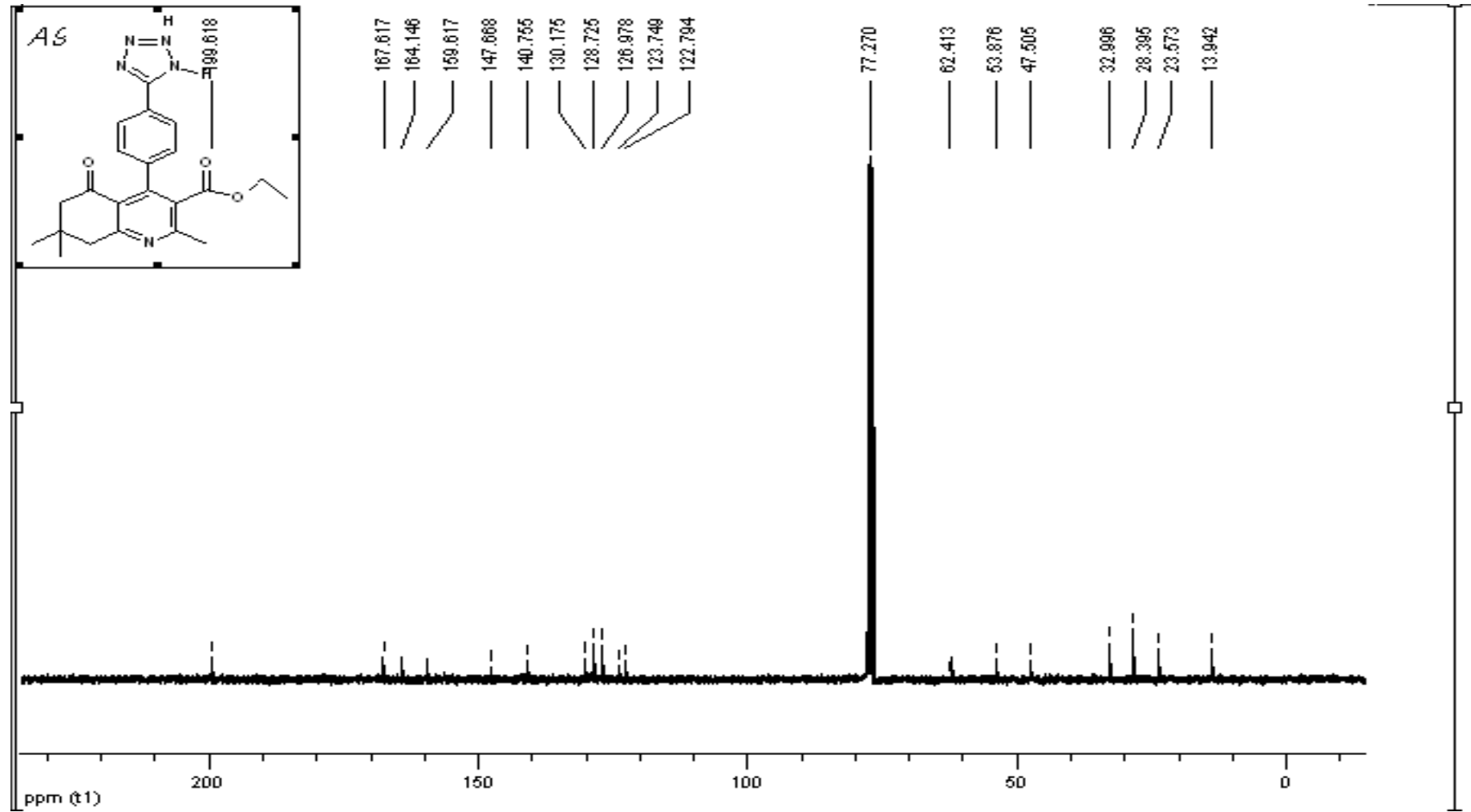
Ek şekil 15. A8 Bileşğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



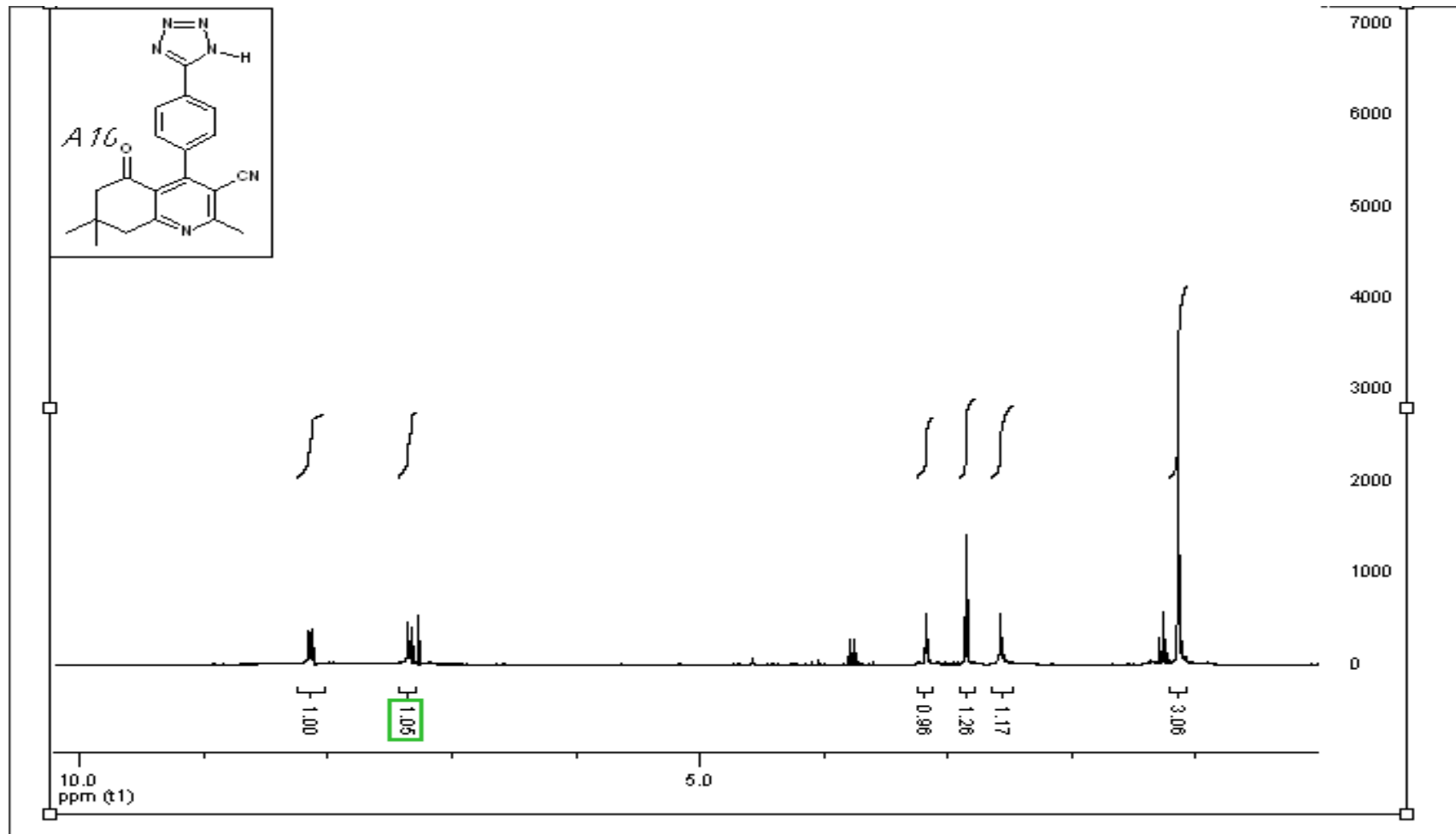
Ek şekil 16. A8 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



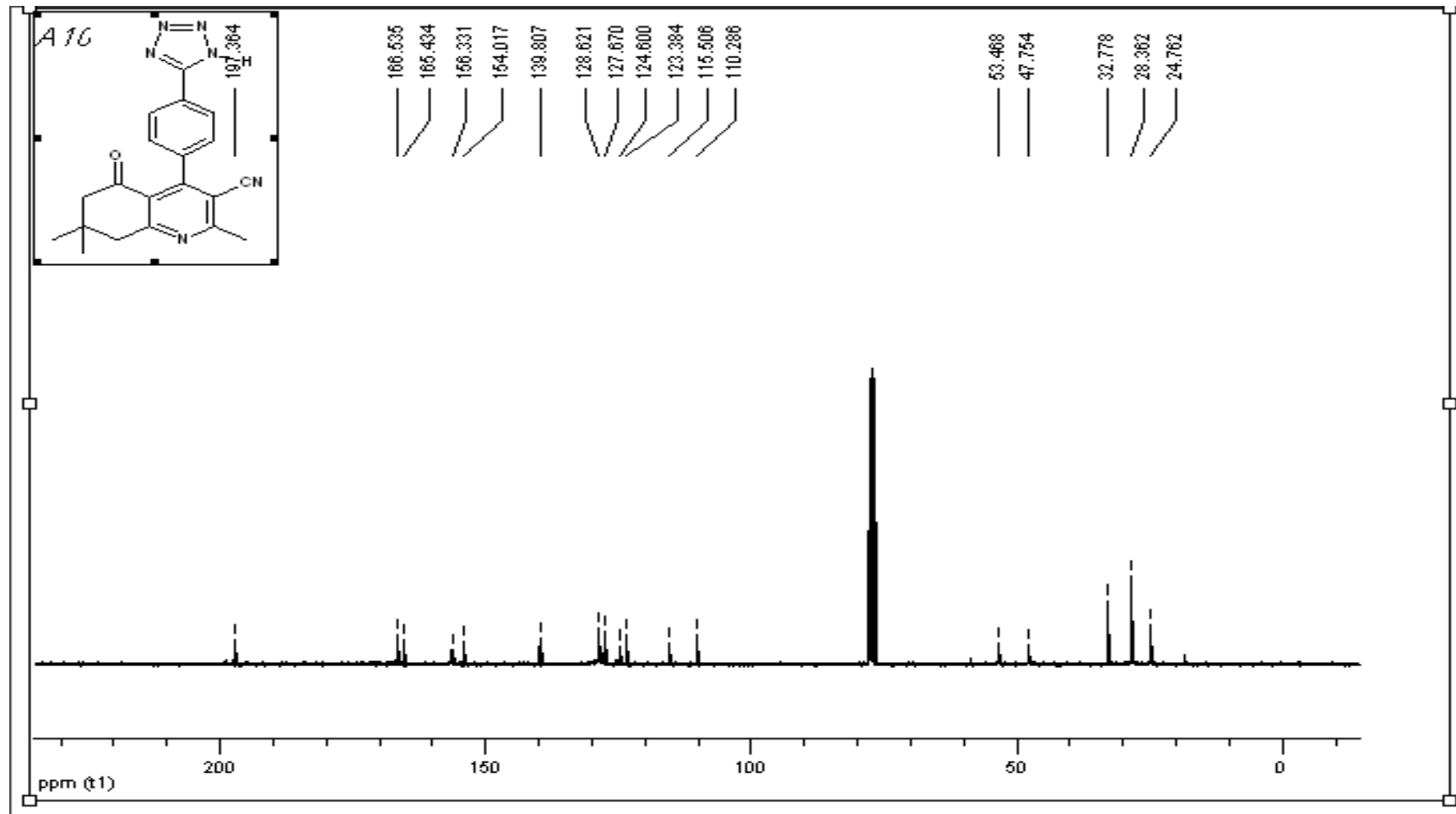
Ek şekil 17. A9 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



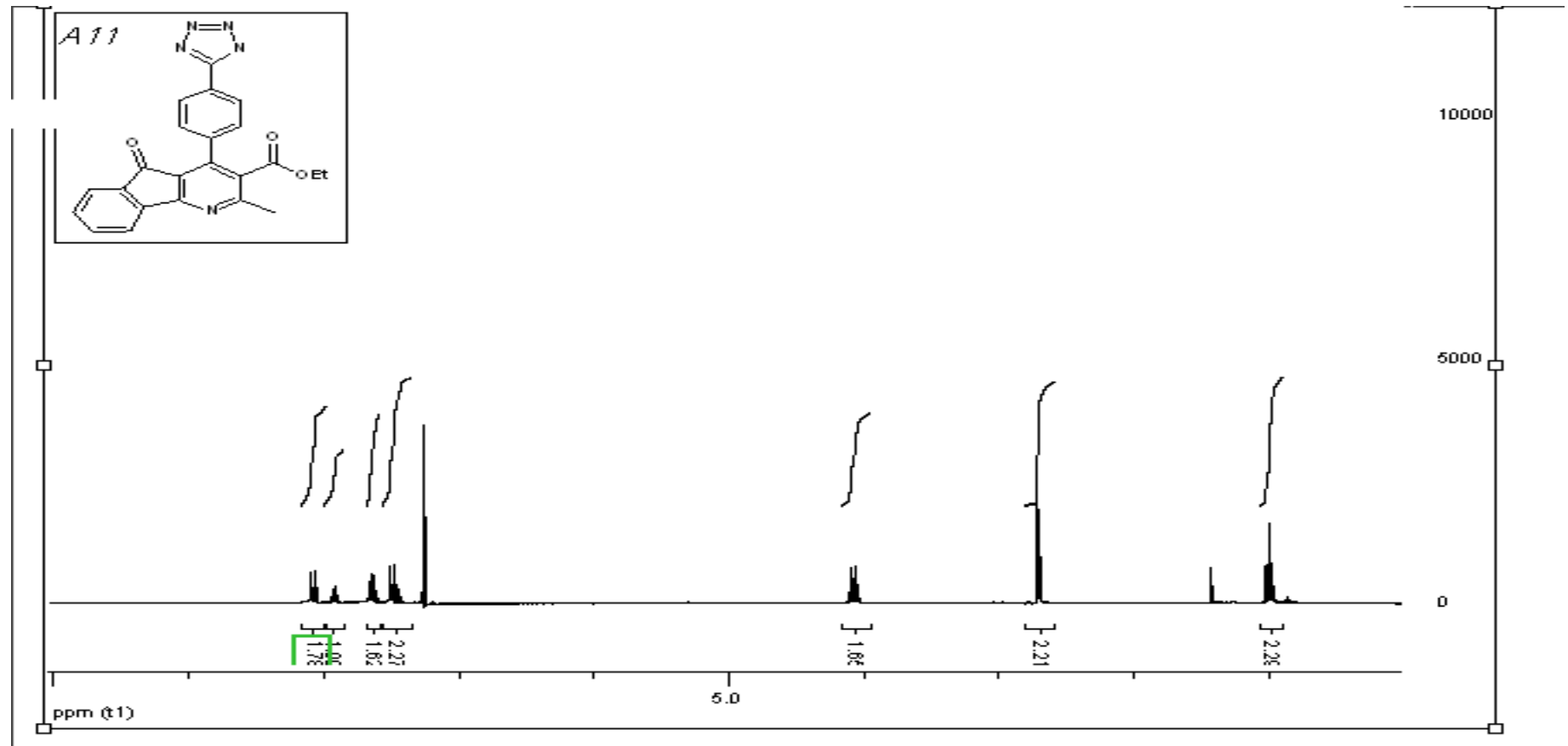
Ek şekil 18. A9 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Ek şekil 19. A10 Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

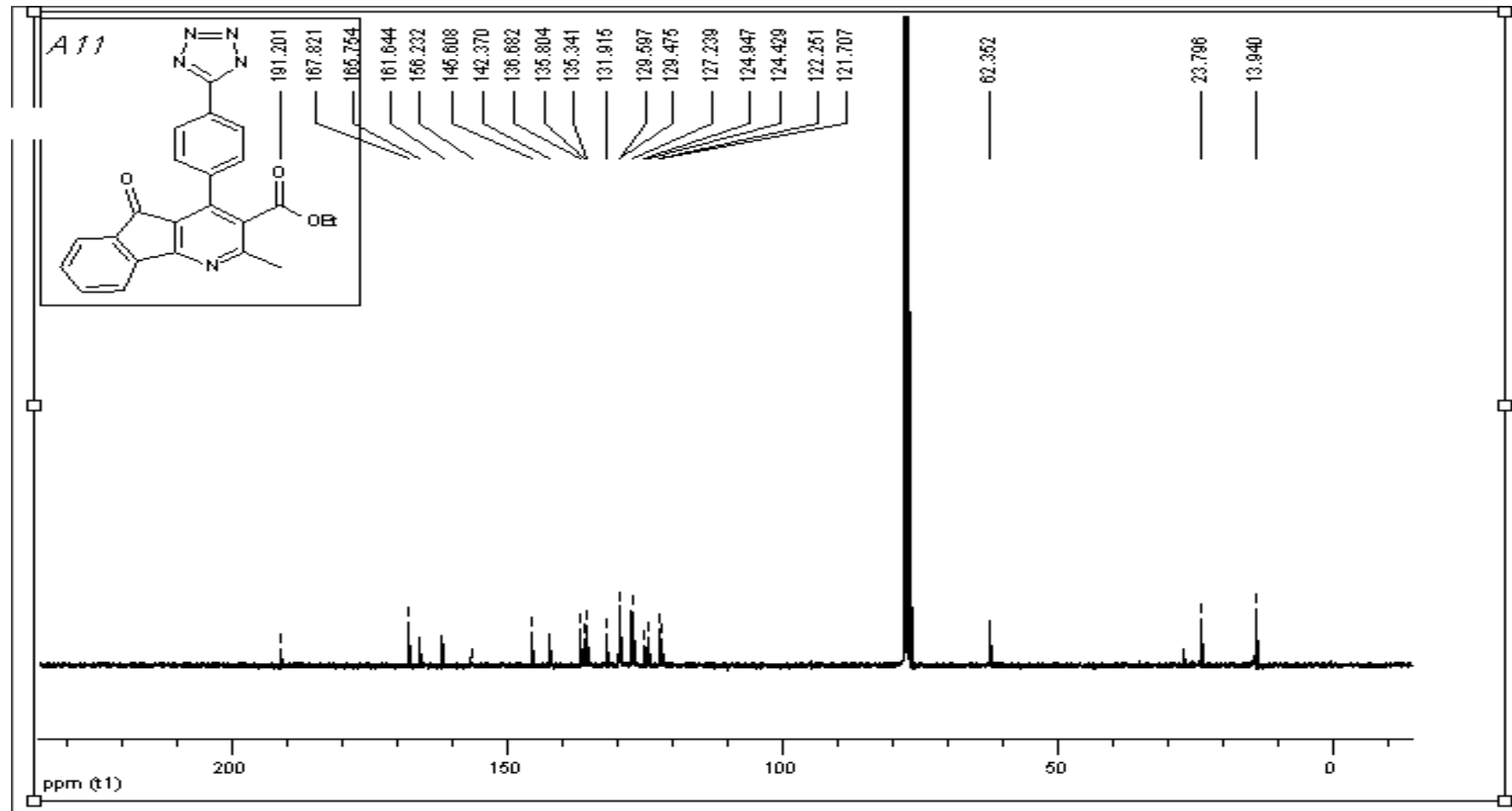


Ek şekil 20. A10 Bileşiğinin A10' nolu Bileşiğın  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

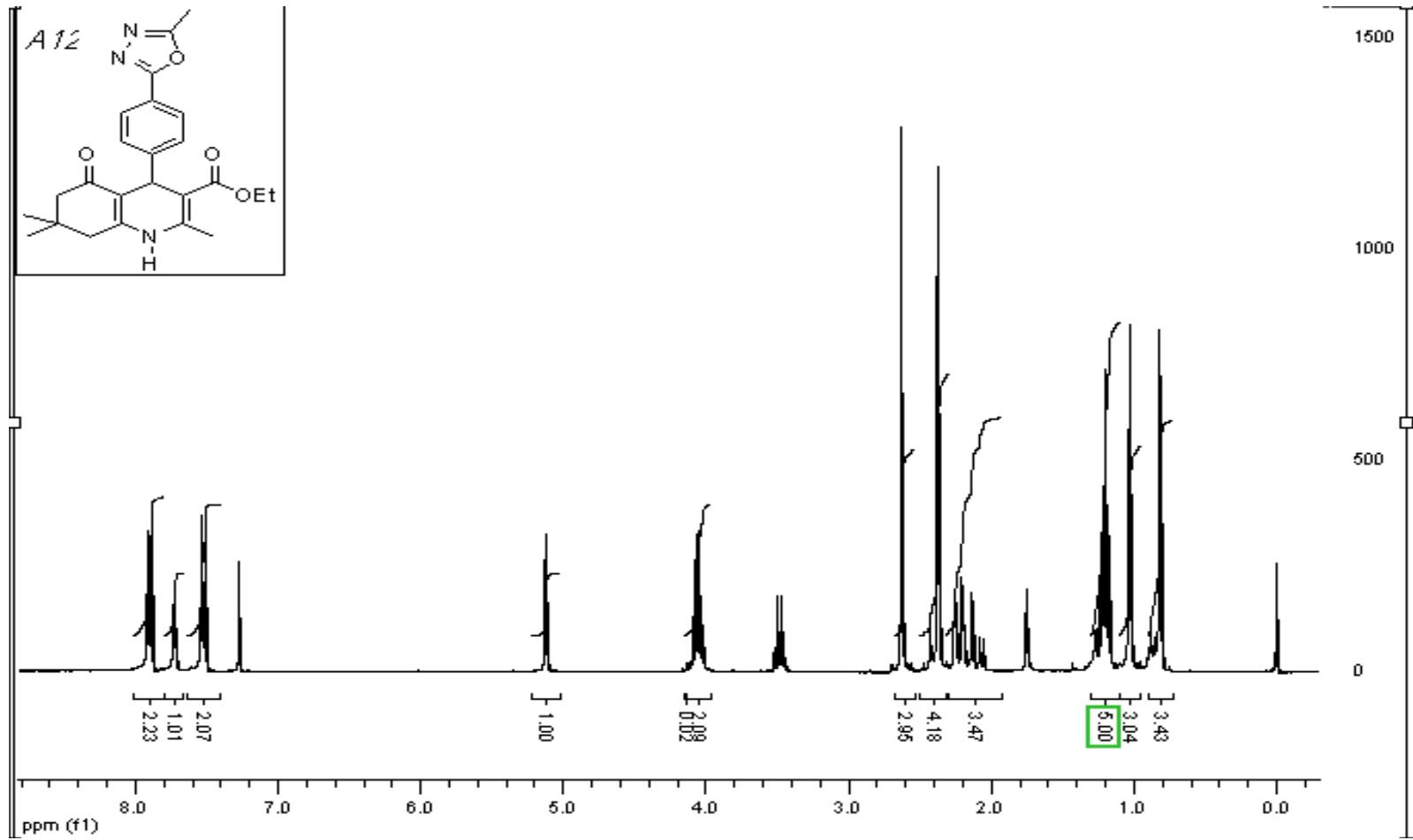


Ek şekil 21. A11 Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

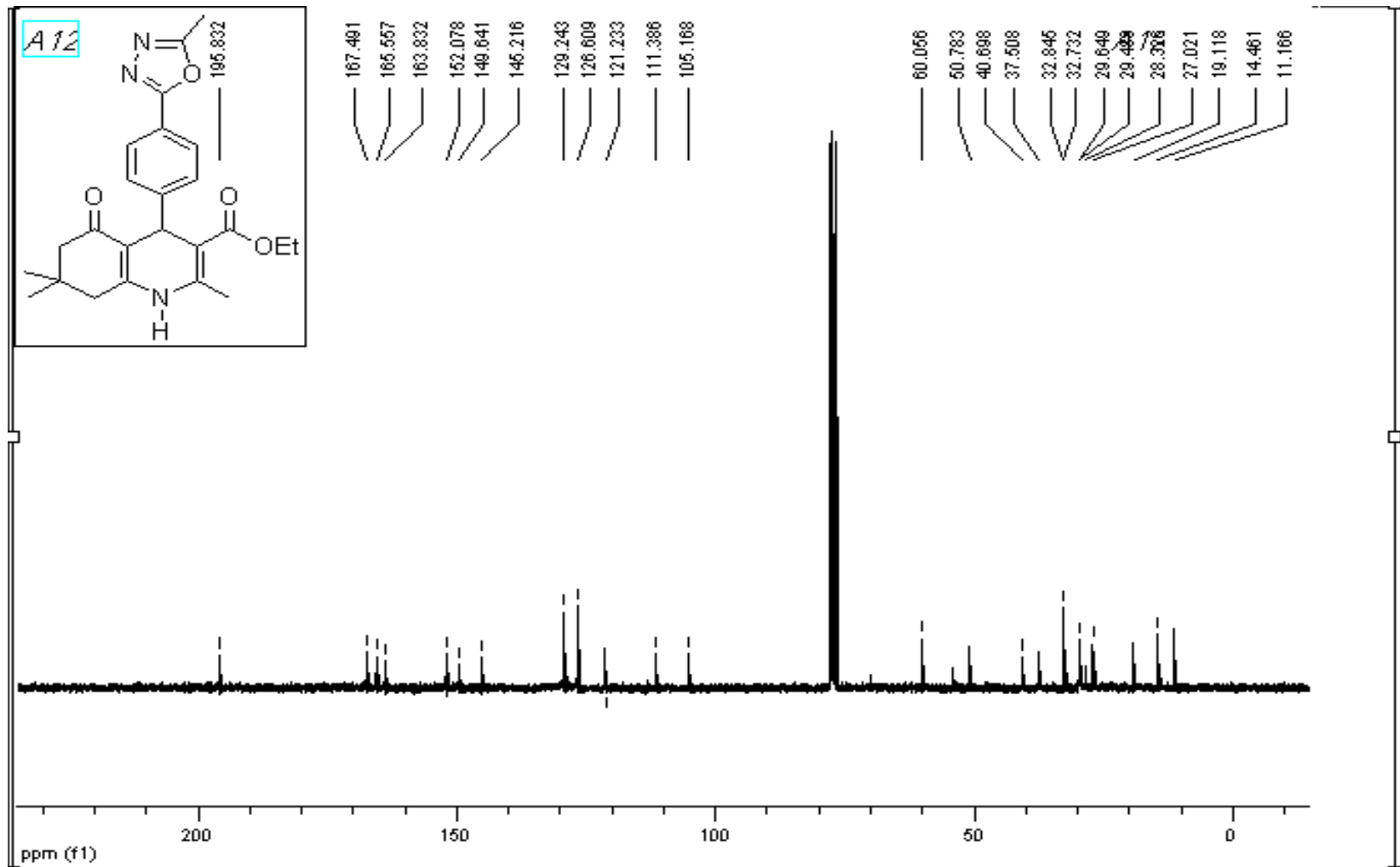




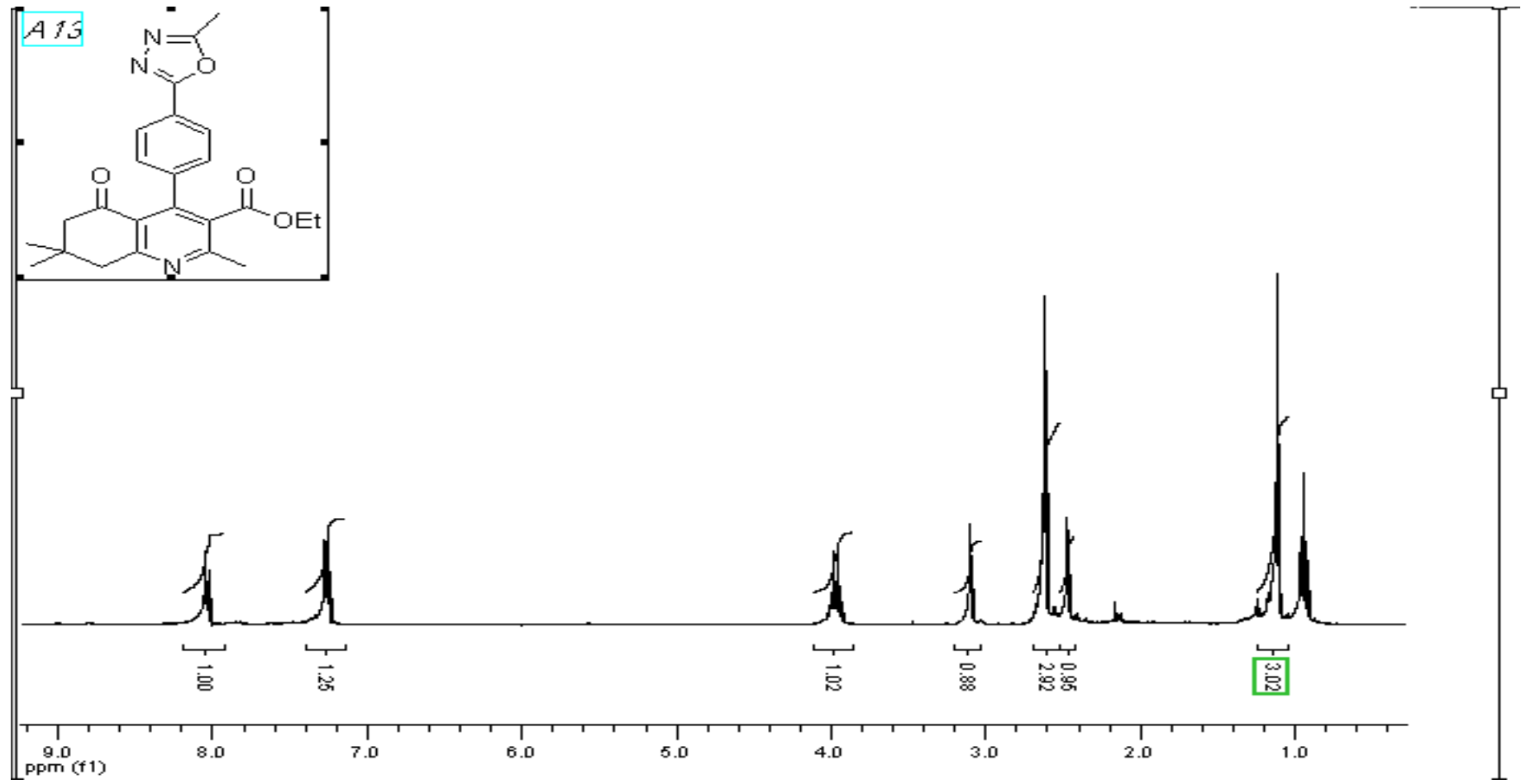
Ek şekil 22. A11 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



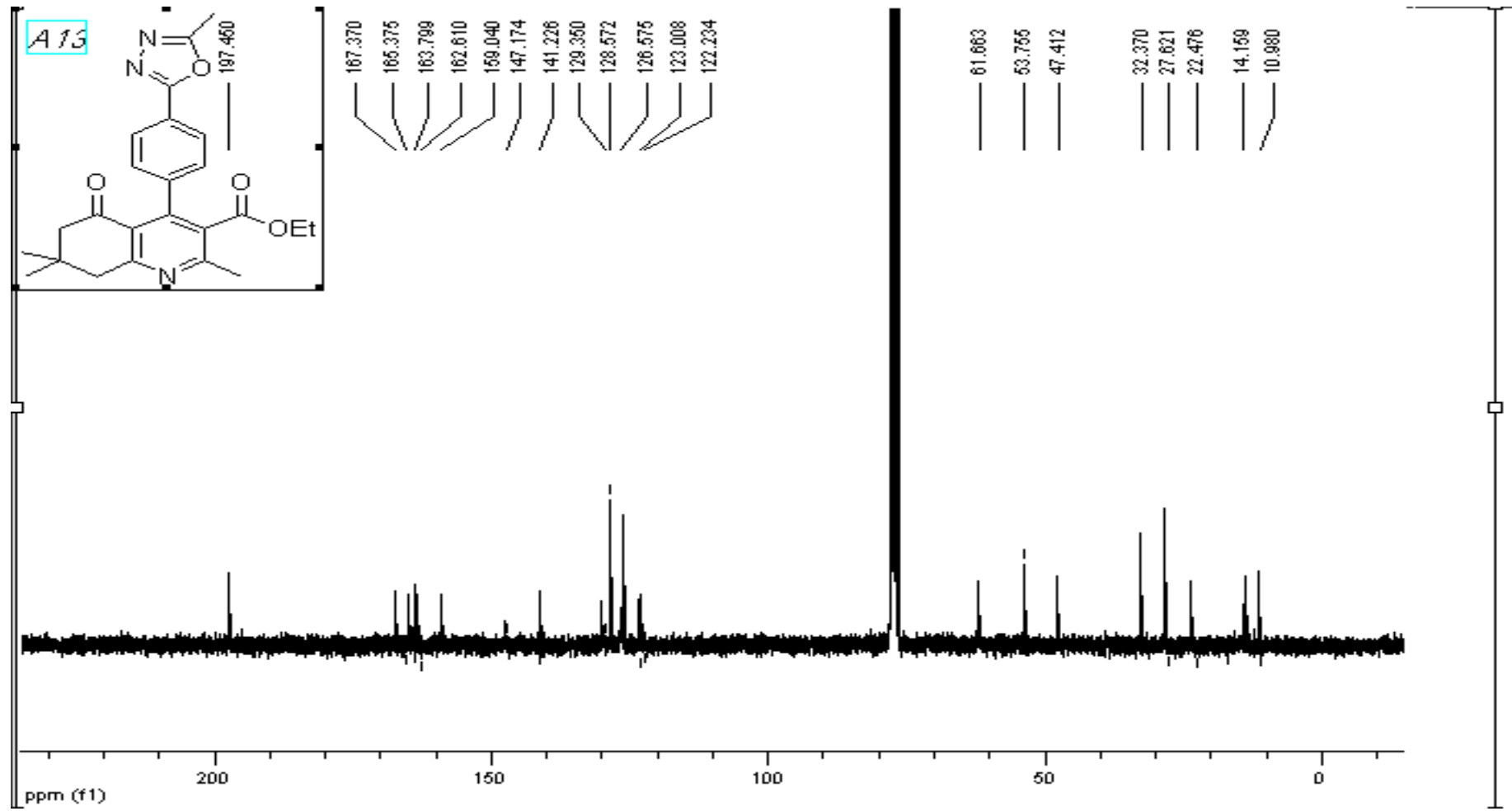
Ek şekil 23. A12 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



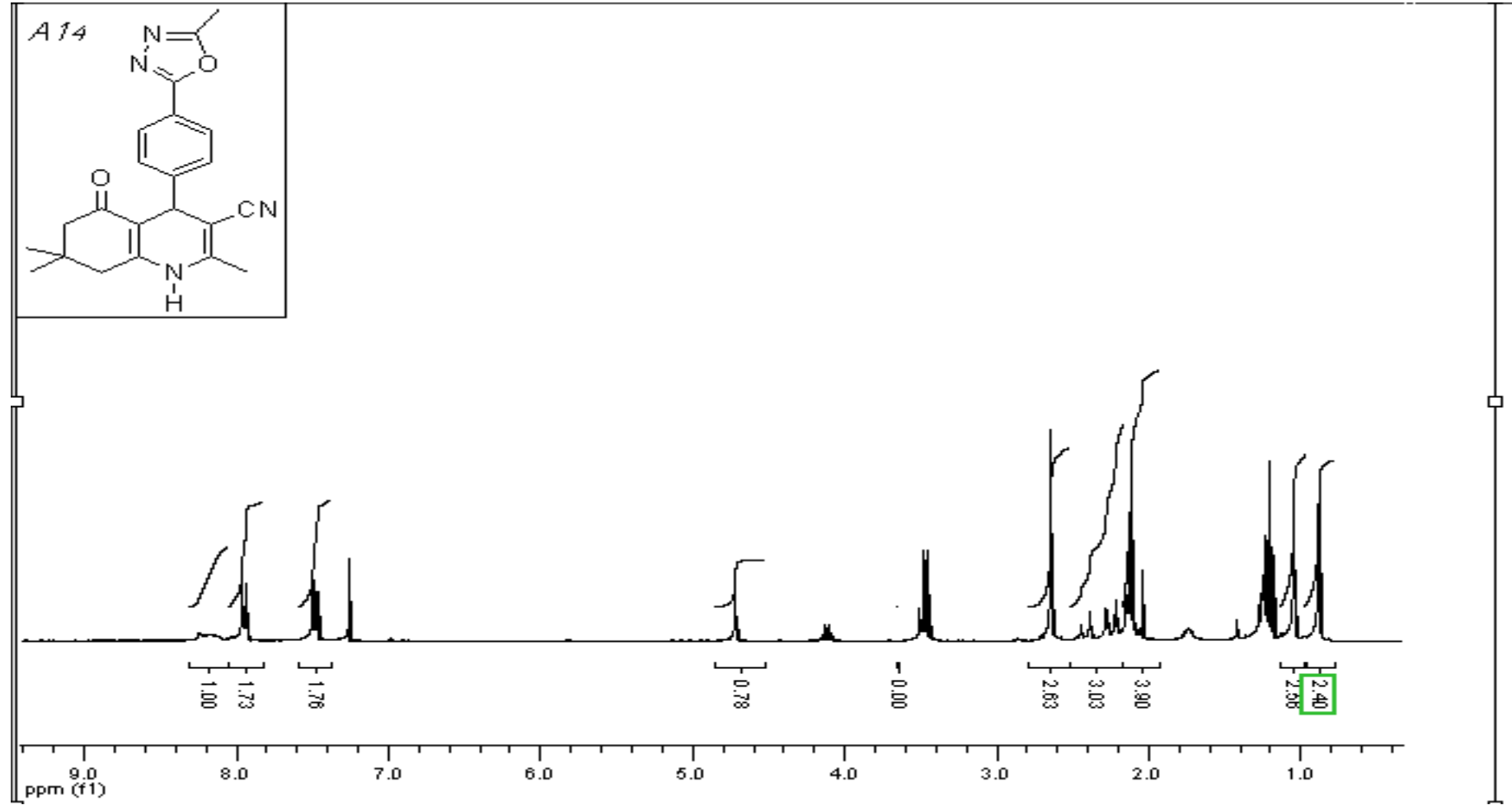
Ek şekil 24. A12 Bileşğinin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



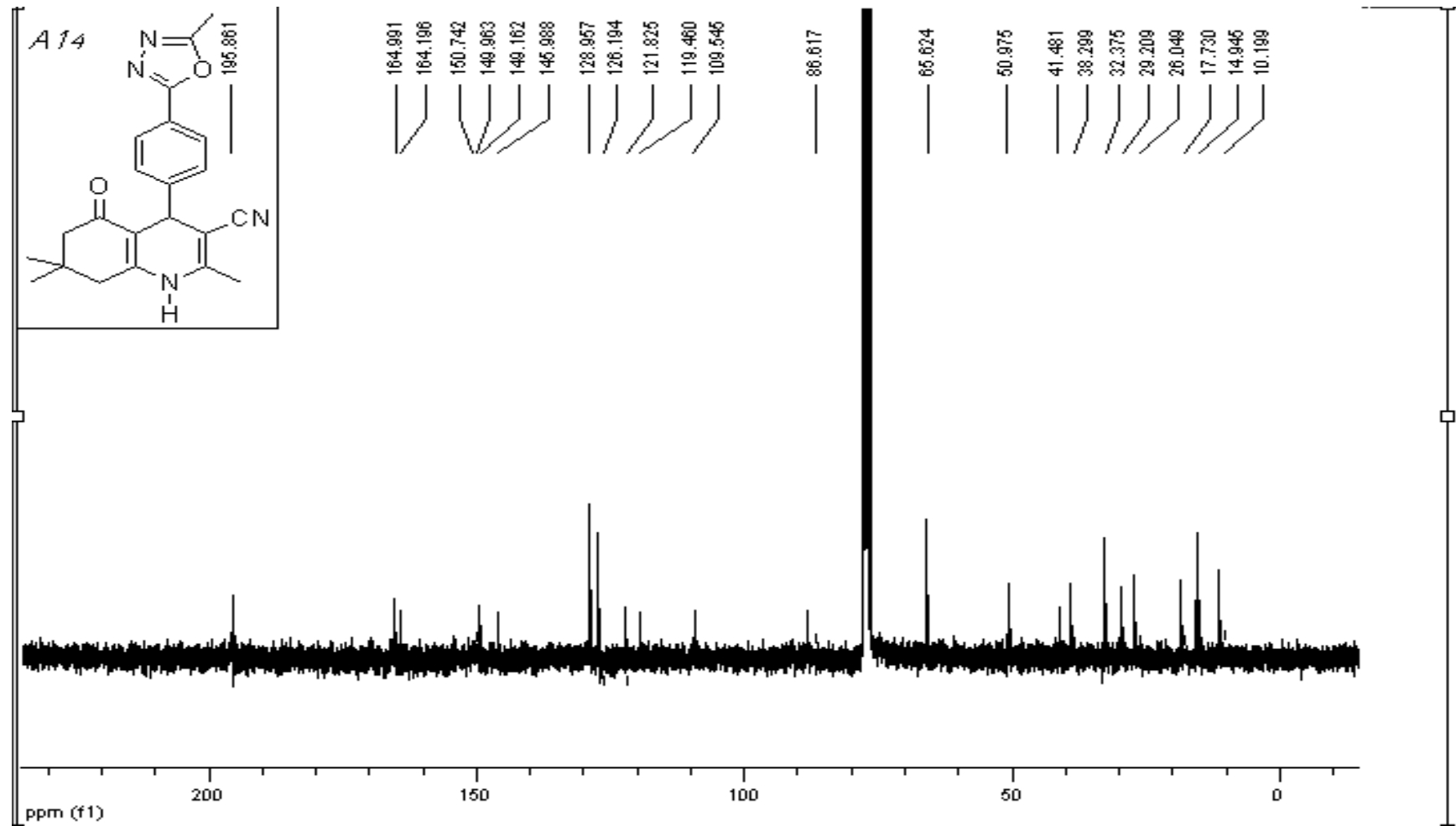
Ek şekil 25. A12 Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



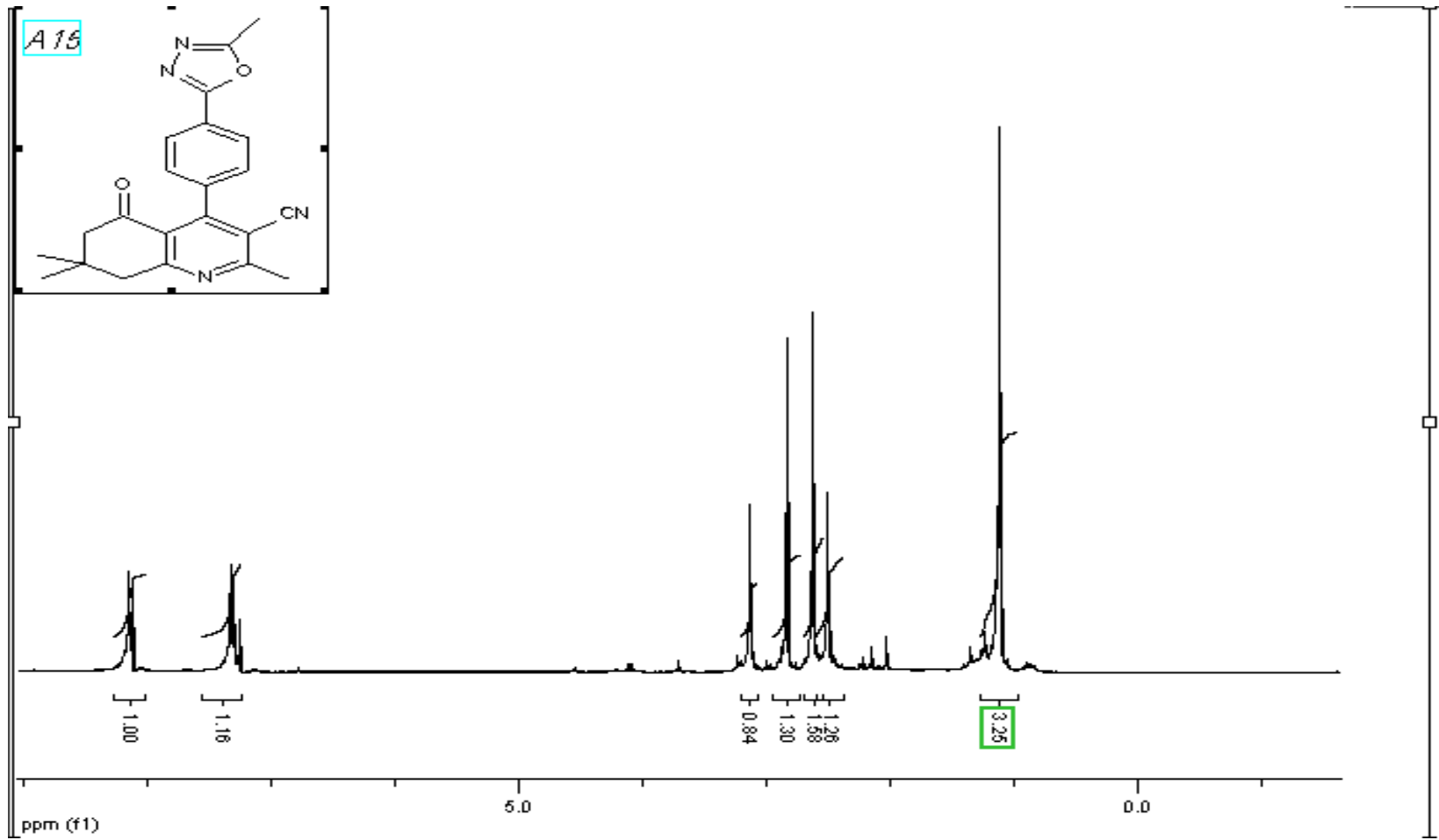
Ek şekil 26. A13 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Ek şekil 27. A14 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu

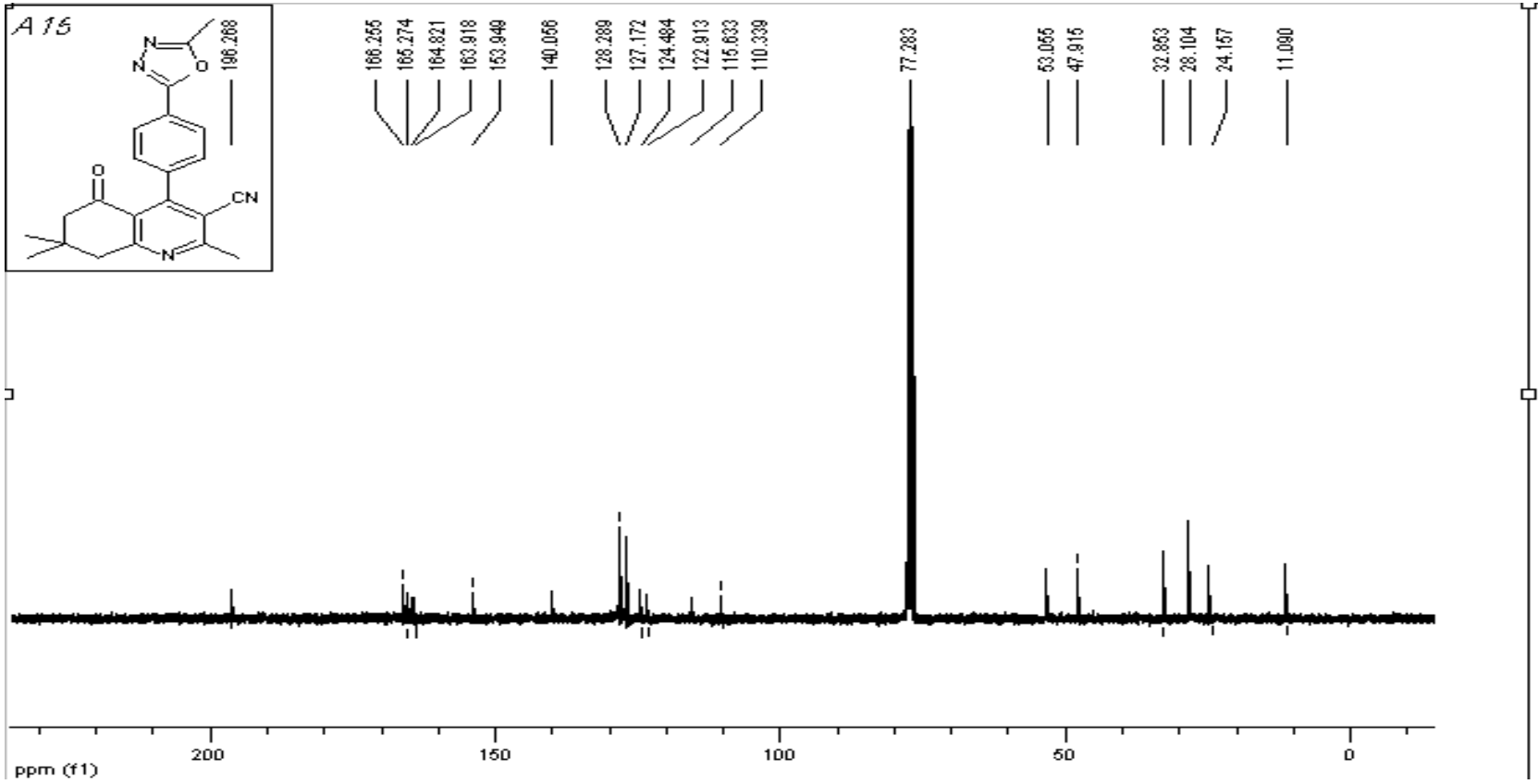


Ek şekil 28. A14 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu

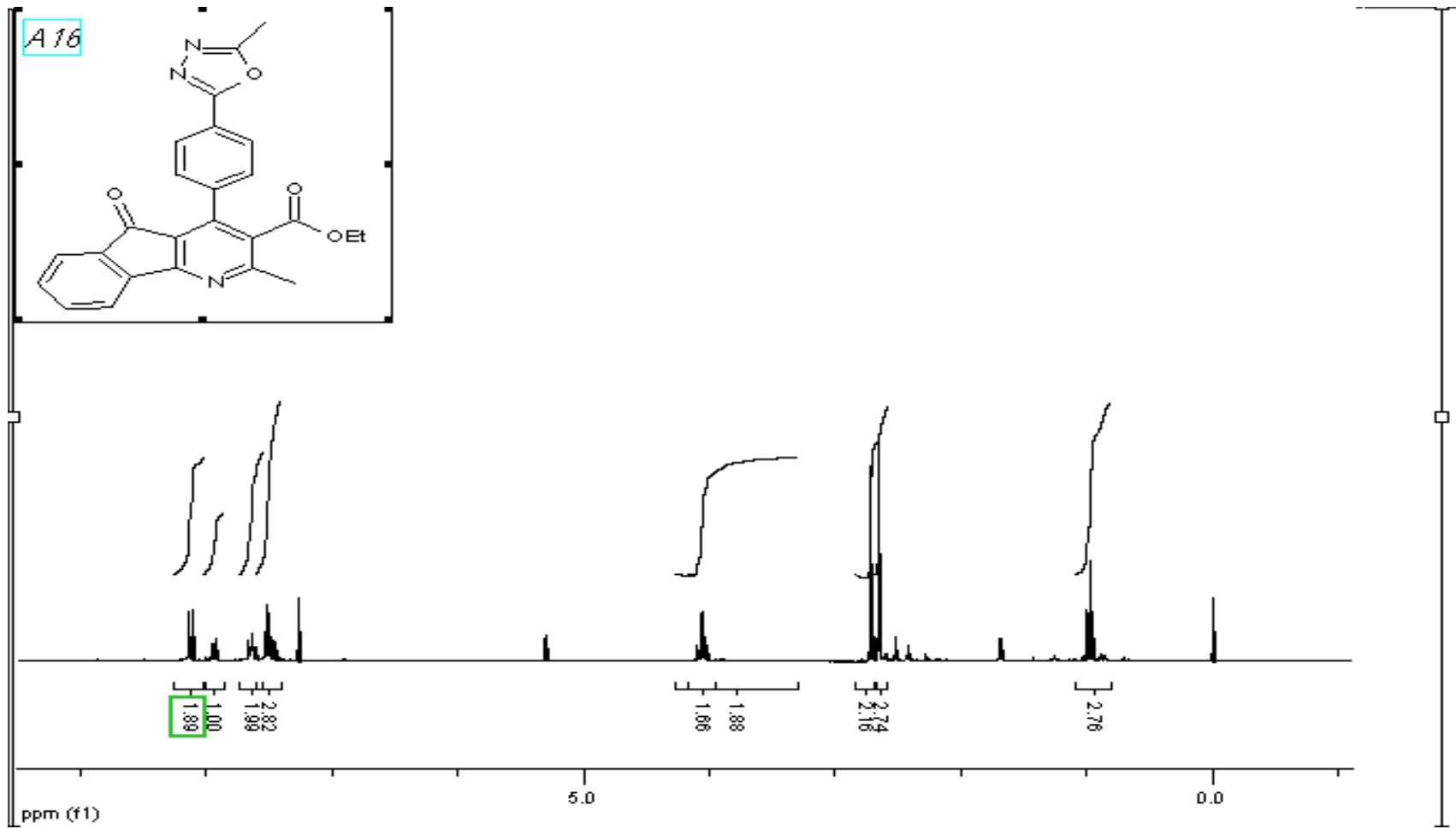


Ek şekil 29. A15 Bileşğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu

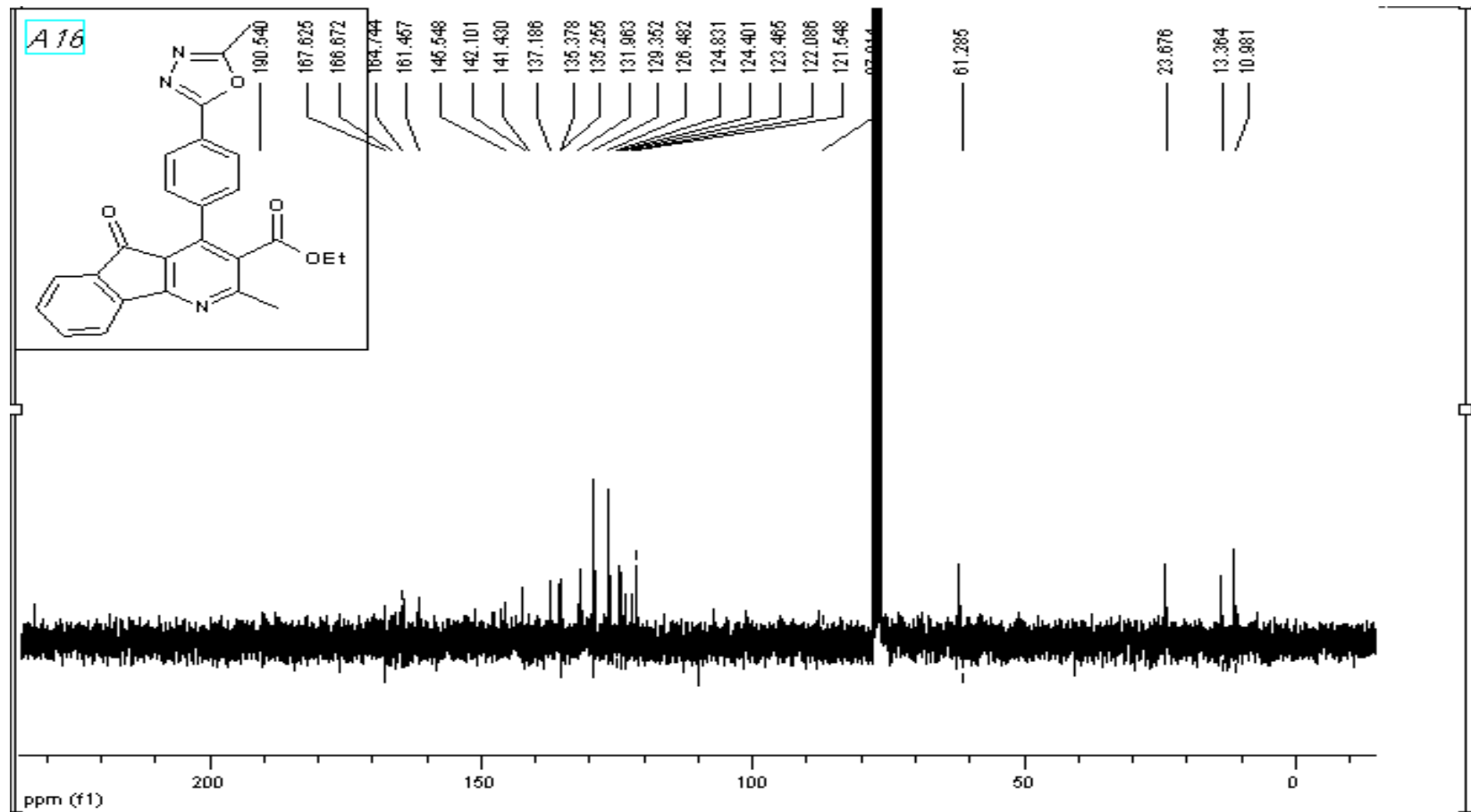




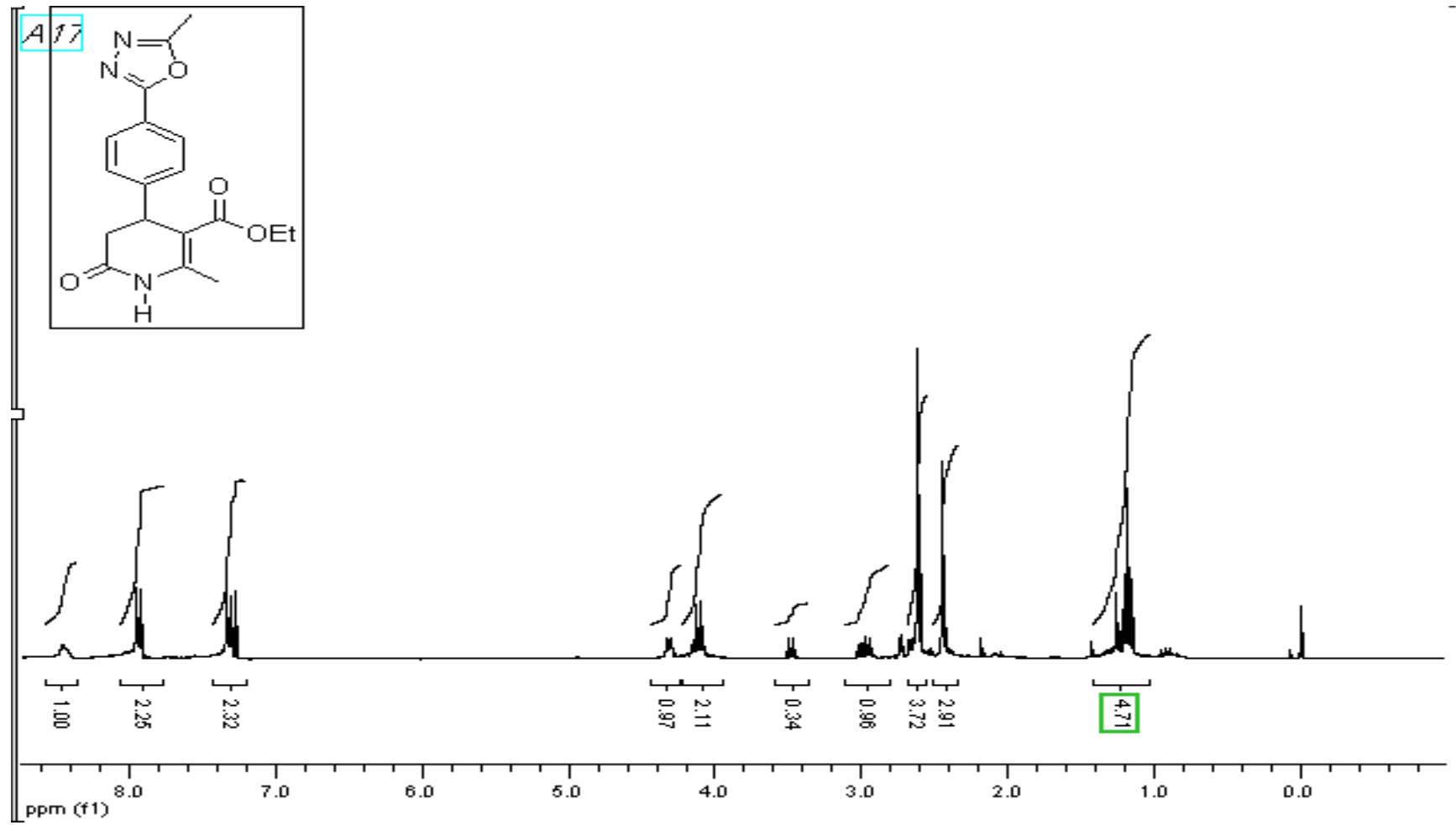
Ek şekil 30. A15 Bileşiğinin <sup>13</sup>C NMR Spektrumu



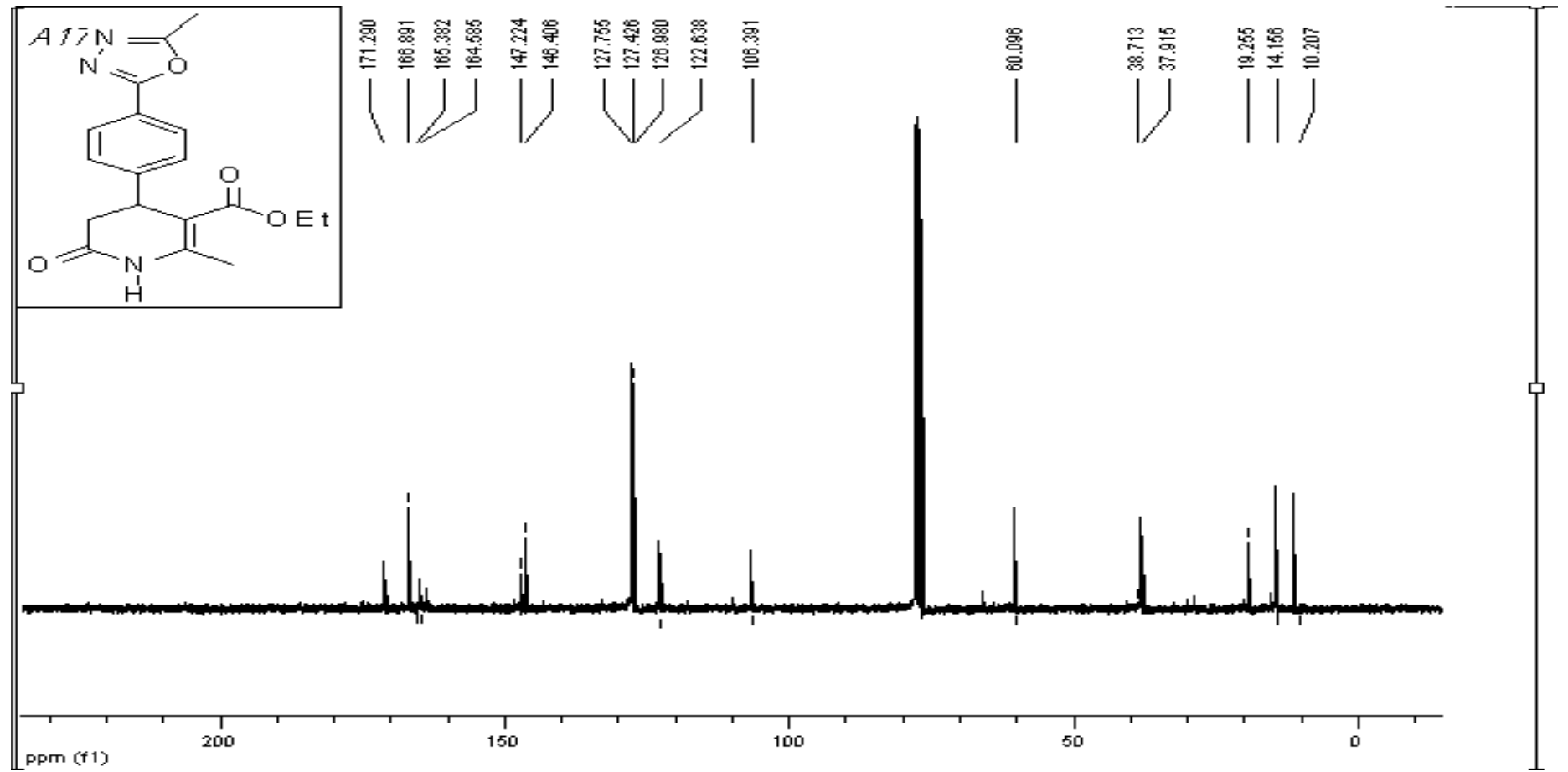
Ek şekil 31. A16 Bileşiğinin <sup>1</sup>H NMR Spektrumu



Ek şekil 32. A16 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu



Ek şekil 33. A17 Bileşiğinin  $^1\text{H}$  NMR Spektrumu



Ek şekil 34. A17 Bileşiğinin  $^{13}\text{C}$  NMR Spektrumu

## ÖZGEÇMİŞ

Tuna DEMİRCİ, 1986 yılında İstanbul'da doğdu. İlköğretimini Cumhuriyet İlköğretim okulunda, lise öğrenimi Gölcük İhsaniye Anadolu Lisesinde tamamladı. 2004 yılında Afyon Kocatepe Üniversitesi Kimya Bölümünü kazandı. 2008 yılında bu bölümden mezun oldu.2008 yılından itibaren Sakarya Üniversitesinde yüksek lisans eğitimine devam etmektedir.