

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

**İZOKİNOLİN OKSADİAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Hilal KUDAY

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA
Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK
Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Mustafa ZENGİN

Haziran 2010

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İZOKİNOLİN OKSADIAZOL TÜREVLERİNİN
SENTEZİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Kimyager Hilal KUDAY

Enstitü Anabilim Dalı : KİMYA

Enstitü Bilim Dalı : ORGANİK

Bu tez 18 / 06 / 2010 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından Oybirliği ile kabul edilmiştir.

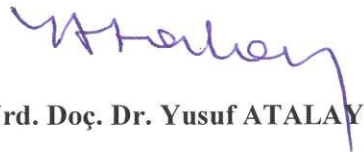


Yrd. Doç. Dr. Mustafa
ZENGİN
Jüri Başkanı



Doç. Dr. Mustafa ARSLAN

Üye



Yrd. Doç. Dr. Yusuf ATALAY

Üye

TEŞEKKÜR

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

Laboratuvar çalıőmalarında ve NMR'ların alınmasında yardımlarını benden esirgemeyen Arő. Gör. Dr. Hlyla DUYMUŐ, Arő. Gör. Fatih SÖNMEZ ve Arő. Gör. Hayriye GENÇ'e, ayrıca laboratuvarda beraber alıőtıėım Pınar AY, Tuna DEMİRCİ, Fatma ÇELİK, Adem ÇINAR'a teşekkür ederim.

Ayrıca yüksek lisans yaptığım dönemde benden yardımını esirgemeyen arkadaşlarım Sezen SİVRİKAYA, Arif BALKANCI, Belkıs DZCAN ve Selçuk KARAKAYA'ya teşekkür ederim.

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

Hilal KUDAY

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	x
SUMMARY.....	xi
BÖLÜM 1.	
GİRİŞ.....	1
BÖLÜM 2.	
GENEL BİLGİ.....	3
2.1. İzokinolinler.....	3
2.1.1. İzokinolinlerin rezonans yapısı.....	3
2.1.2. İzokinolinlerin elektrofilik reaksiyonları.....	4
2.1.3. İzokinolinlerin nükleofilik reaksiyonları ve indirgenmesi.....	5
2.2. İzokinolinlerin sentez yöntemleri.....	6
2.2.1. Bischler-Napieralski yöntemi.....	7
2.2.2. Pictet-Spengler yöntemi.....	7
2.2.3. Pomeranz-Fritsch yöntemi.....	8
2.2. Tetrazoller.....	9
2.2.1. Tetrazollerin sentezi.....	10
2.2.1.1. Nitrillerden sentez yöntemi.....	11
2.2.1.2. Organobromitlerden sentez yöntemi.....	12
2.2.2. Tetrazollerin kullanım alanları.....	13
2.3. Amidoksimler.....	14

2.3.1. Amidoksimlerin sentezi.....	14
2.3.1.1. Nitril ve hidroksil amin ile amidoksim sentezi.....	14
2.3.1.2. Nitrozolik asidin indirgenmesiyle amidoksim sentezi.....	15
2.3.1.3. İminoeterler kullanılarak amidoksim sentezi.....	15
2.3.1.4 Hidroksiimikaskloridler ile amidoksim sentezi.....	15
2.3.2. Amidoksimlerin fiziksel özellikleri.....	15
2.4. Okzadiazoller.....	16
2.4.1. 1,2,4-Okzadiazol sentezi.....	17
2.4.1.1. Amidoksimlerden sentez yöntemi.....	18
2.4.1.2. Gliokzalsemikarbazondan sentez yöntemi.....	20
2.4.1.3. Nitrilli bileşiklerden sentez yöntemi.....	21
2.4.2. 1,3,4-Okzadiazol sentezi.....	21
2.4.2.1. Tetrazollerden sentez yöntemi.....	21
2.4.3. 1,2,5- Okzadiazol sentez yöntemi.....	22
2.4.4. Okzadiazollerin biyolojik önemi.....	22
BÖLÜM 3.	
MATERYAL VE METOD.....	24
3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar.....	24
3.2. Deneysel Çalışmalar.....	24
3.2.1. 1-karbonitrilizokinolin eldesi.....	24
3.2.1.1. 1-karbonitrilizokinolin sentez yöntemi.....	25
3.2.2. 1-(1H-tetrazol-5-yl)-izokinolin sentez yöntemi.....	25
3.2.3. N-hidroksiizokinolin-1-karboksiimitamit sentez yöntemi.....	26
3.2.4. 3-(izokinolin-1-il)-5-fenil-1,2,4-okzadiazol sentez yöntemi.....	26
3.2.5. 2-(4-klorofenil)-5-(izokinolin-1-il)-1,3,4 oksadiazol sentezi.....	27
3.2.6. 5-(4-klorofenil)-3-(izokinolin-1-il)-1,2,4-oksadiazol sentez yöntemi.....	27
3.2.7. 5-metil-3-(izokinolin-1-il)-1,2,4-oksadiazol sentez yöntemi.....	28
BÖLÜM 4.	
DENEYSEL BULGULAR.....	29

BÖLÜM 5.	
SONUÇLAR.....	33
BÖLÜM 6.	
TARTIŞMA VE ÖNERİLER.....	34
KAYNAKLAR.....	35
EKLER.....	40
ÖZGEÇMİŞ.....	50

SİMGELER VE KISALTMALAR LİSTESİ

α	: Alfa
Ar	: Aril
β	: Beta
$^{\circ}\text{C}$: Santigrat derece
DCM	: Diklormetan
DMF	: N,N-dimetil formamit
DMSO	: Dimetil sülfoksit
eq	: Ekivalant
EtOH	: Etanol
EtOAc	: Etilasetat
g	: Gram
LiAlH_4	: Lityum Alüminyum Hidrür
mg	: Miligram
ml	: Mililitre
mmol	: Milimol
M	: Molar
MeOH	: Metanol
MW	: Mikro dalga
NaBH_4	: Sodyum bor hidrür
$\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$: Palladyum (IV) trifenilfosfin

POCl_3	: Fosfor oksi triklorür
P_2O_5	: Difosfor pentaoksit
THF	: Tetrahidrofur
TMSA	: Trimetilsililazit
$\text{Zn}(\text{CN})_2$: Çinko (II) siyanür
TFA	: Trifloroasetik asit

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1.1.	İzokinolin (1) ve 1-benzil izokinolin (2) molekül yapısı.....	1
Şekil 1.2.	Papaverin, morfin ve berberin molekül yapısı.....	1
Şekil 2.1.	Kinin, morfolin ve eroinin molekül yapısı.....	3
Şekil 2.2.	İzokinolinin rezonans yapısı.....	4
Şekil 2.3.	İzokinolinin elektrofilik reaksiyonları.....	5
Şekil 2.4.	İzokinolinin nükleofilik reaksiyonu.....	6
Şekil 2.5.	1-siyanoizokinolin eldesi.....	6
Şekil 2.6.	β -feniletilamin eldesi.....	7
Şekil 2.7.	3,4-dihidroizokinolin sentezi.....	7
Şekil 2.8.	1,2,3,4-tetrahidroizokinolin eldesi.....	8
Şekil 2.9.	İzokinolin eldesi.....	8
Şekil 2.10.	1,2-dihidroizokinolin eldesi.....	9
Şekil 2.11.	Tetrazolün tautomerik yapısı ve numaralandırılması.....	9
Şekil 2.12.	Trimetilsiliazid kullanarak tetrazol sentezi.....	11
Şekil 2.13.	Trietilamonyum klorür kullanarak tetrazol sentezi.....	11
Şekil 2.14.	Çinko bromür kullanarak tetrazol sentezi.....	11
Şekil 2.15.	Amonyum klorür kullanarak tetrazol sentezi.....	11
Şekil 2.16.	Sb_2O_3 ile katalizlenmiş 5-süstitüe 1H-tetrazol sentezi.....	12
Şekil 2.17.	TMSN ₃ ile tetrazol sentezi.....	12
Şekil 2.18.	Organobromit ile tetrazol sentezi.....	12
Şekil 2.19.	Fenilhidrazin kullanarak tetrazol sentezi.....	12
Şekil 2.20.	Hidroksil amin kullanılarak amidoksim sentezi.....	14
Şekil 2.21.	Hidrojen sülfür kullanılarak amidoksim sentezi.....	15
Şekil 2.22.	İminoeter kullanılarak amidoksim sentezi.....	15
Şekil 2.23.	Hidroksiimit ve amonyak kullanılarak amidoksim sentezi.....	15
Şekil 2.24.	Dallanmış amidoksim çeşitleri.....	16
Şekil 2.25.	Amidoksim tautomer yapısı.....	16

Şekil 2.26.	a)1,2,3 b)1,2,4 c)1,2,5 d)1,3,4-oksadiazoller.....	16
Şekil 2.27.	1,2,4-oksadiazollerin biyolojik aktivite örnekleri.....	17
Şekil 2.28.	N-2, C-3, N-4, C-5 pozisyonunda indirgenmiş okzadiazoller.....	18
Şekil 2.29.	Karboksilik asitler ve CDI ile 1,2,4-oksadiazol sentezi.....	18
Şekil 2.30.	Karboksilik asit ve etilkloroformatın reaksiyonu ile 1,2,4-oksadiazol sentezi.....	19
Şekil 2.31.	Amidoksimlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi.....	19
Şekil 2.32.	Karboksilik asitlerle okzadiazol sentezi.....	19
Şekil 2.33.	Benzonitril oksitten 1,2,4-oksadiazol sentezi.....	20
Şekil 2.34.	Kloroasetilkloritler kullanılarak 1,2,4-oksadiazol sentezi.....	20
Şekil 2.35.	Semikarbazonun siklizasyonu ile okzadiazol sentezi.....	20
Şekil 2.36.	Alkil halojenürler ile okzadiazol sentezi.....	20
Şekil 2.37.	Aldehitlerden elde edilen okzadiazol sentezi.....	21
Şekil 2.38.	Diaçilhidrazinlerden okzadiazol sentezi.....	21
Şekil 2.39.	TFA kullanarak tetrazolden okzadiazol sentezi.....	21
Şekil 2.40.	Benzoilklorür kullanarak tetrazolden okzadiazol sentezi.....	22
Şekil 2.41.	α -ketoaldehit monooksim ve hidroksilaminden 1,2,5-oksadiazol sentezi.....	22

ÖZET

Anahtar kelimeler: 1,3,4-okzadiazol, tetrazol, sodyum azid, benzoil klorür, antienflammatuar.

Okzadiazoller anti-bakteriyel, anti-mikrobiyal, anti-kanserojen ve antienflammatuar özellikleri sayesinde farmakolojide büyük öneme sahiptir. Ayrıca, kas gevşetme gibi anestezi ve anti-depresan özellikleri vardır.

Çalışmada, izokinolin tetrazol ve amidoksim yapıları üzerinden okzadiazol türevlerinin sentezi amaçlanmıştır. İzokinolinden okzadiazol sentezi dört basamakta gerçekleştirilmiştir.

İzokinolinden potasyum siyanür ile 1-karbonitril-izokinolin hazırlanmıştır. 1-karbonitril-izokinolinden sodyum azid ve amonyum klorür kullanılarak tetrazol elde edilmiştir. Tetrazol pridine benzoil klorür ve 4-metil benzoil klorür ile muamele edilerek izokinolinin okzadiazol türevi olan 1,3,4-okzadiazol sentezlenmiştir.

Ayrıca 1-karbonitril-izokinolinden hidroksilamin hidroklorür ve amonyum klorür kullanılarak amidoksim elde edilmiştir. Amidoksim asetil klorür ve 4-metil benzoil klorür kullanılarak izokinolinin okzadiazol türevi olan 1,2,4-okzadiazol sentezlenmiştir.

Sentezlenen bileşikler kromatografik olarak saflaştırıldıktan sonra yapıları ^1H ve ^{13}C NMR spektrumları ile tespit edilmiştir.

SYNTHESIS DERIVATIVES OF OXADIAZOLE ISOQUINOLINE

SUMMARY

Key words: 1,3,4-oxadiazole, tetrazole, sodium azide, benzoyl chloride, anti-inflammatory.

Oxadiazoles have more importance by means of anti-bacterial, anti-microbial, anti-carcinogenic and anti-inflammatory activities in pharmacology. Also, there are as muscle relaxation anesthetic and anti-depressant their features.

In thesis, synthesis of derivative oxadiazole isoquinoline have been intended over tetrazole. From isoquinoline oxadiazole synthesis have been carried out at four steps.

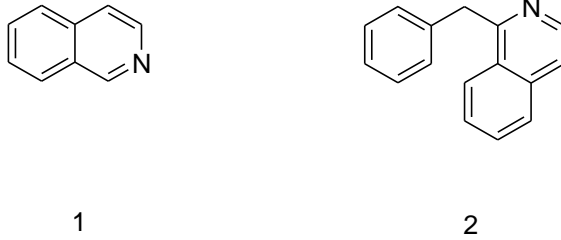
1-carbonitrile-isoquinoline have been prepared from isoquinoline with potassium cyanide. Tetrazole have been obtained using sodium azide and ammonium chloride from 1-carbonitrile-isoquinoline. From tetrazole, 1,3,4-oxadiazole, which is derivative oxadiazole of isoquinoline, have been synthesized tetrazole treating with benzoyl chloride and benzoyl chloride in pyridine.

Also, amidoxime have been obtained using hydroxylamine hydrochloride and ammonium chloride from 1-carbonitrile-isoquinoline. From amidoxime, 1,2,4-oxadiazole, which is derivative oxadiazole of isoquinoline, have been synthesized treating with acetyl chloride and 4-methyl benzoyl chloride in pyridine.

After synthesized compounds purified as chromatographic, the structure of synthesized compounds were identified by ^1H and ^{13}C NMR spectrums.

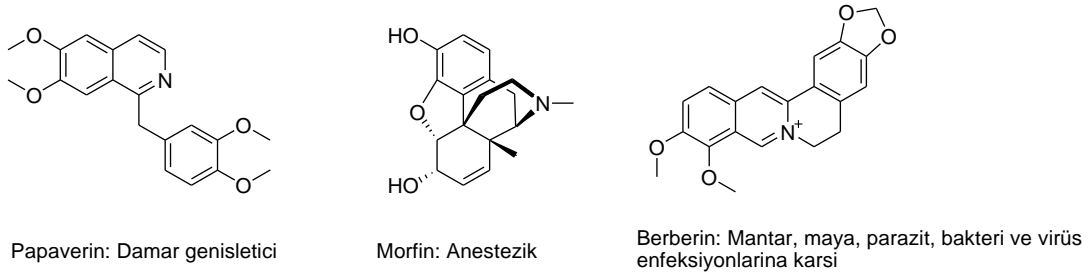
BÖLÜM 1. GİRİŞ

İzokinolin (1) alkaloidleri dörtyüzü aşkın üyesi olan çok geniş bir ailedir. Sıtmaya, lösemiye, parkinson hastalığına, HIV virüsüne karşı ve antitümör, antimikrobik, antibakteriyal olarak kullanılan türevleri örnek olarak sayılabilir [1].



Şekil 1.1. İzokinolin (1) ve 1-benzil izokinolin (2) molekül yapısı

İzokinolin türevi olan 1-benzil izokinolin (2) papaverin ve morfin gibi yaygın olarak bilinen moleküllerin yapı taşıdır. Ayrıca izokinolin aromatik aminoasit, tirozinin doğal halkasıdır.



Şekil 1.2. Papaverin, morfin ve berberin molekül yapısı

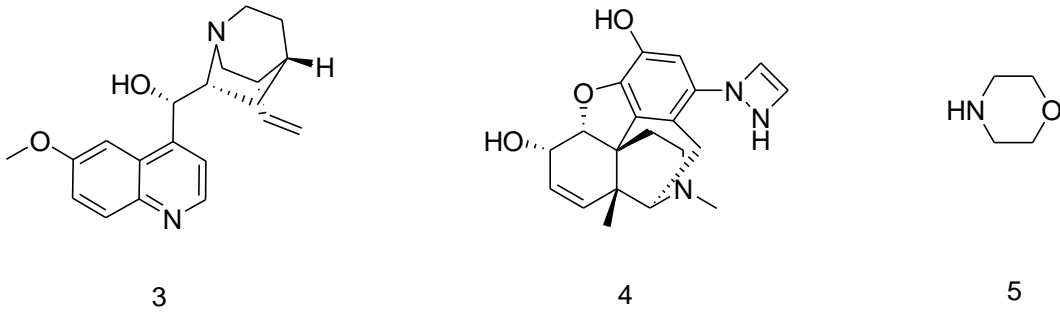
Okzadiazoller gösterdikleri biyolojik aktiviteler sayesinde büyük öneme sahiptir. Karboksilik asit ve amid grubu biyoizostereleridir. Ester grubu biyoizostereleri yer değiştirmeleriyle oluşan 1,2,4-okzadiazoller, insan burnunda kokain mimetik ve muskarinik reseptör agonist olarak davranan bileşenlerde kullanılmıştır. Amid grubu biyoizosterelerinin yer değiştirmesiyle 1,2,4- ve 1,3,4-okzadiazoller meydana gelmiştir.

Bu çalışmada izokinolin 1,2,4 ve 1,3,4 okzadiazol türevlerinin sentezi çalışılmıştır. İlk olarak izokinolin bir pozisyonundaki karbonuna nitril bağlanması, sonra da, tetrazol ve amidoksim elde edilmesi ve aril klorürlerle izokinolin 1,3,4 ve 1,2,4 okzadiazol türevlerinin sentezi gerçekleştirilmiştir.

BÖLÜM 2. GENEL BİLGİ

2.1. İzokinolinler

İzokinolin, heterosiklik organik bileşiktir. Benzen halkası ve pridinin halkalaşmasıyla oluşan nötral benzopridin çeşididir.

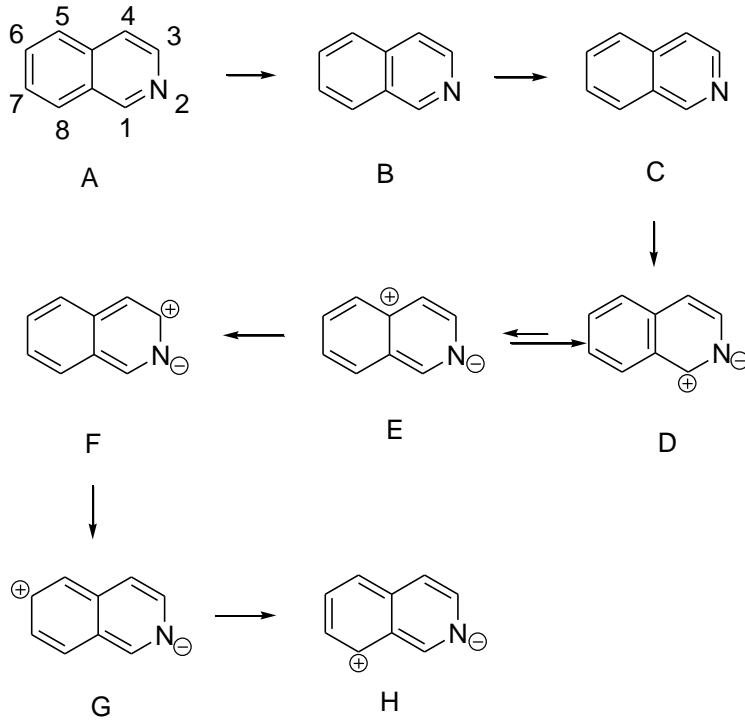


Şekil 2.1. Kinin (3), eroin (4) ve morfolin (5) molekül yapısı

Alkaloidlerin geniş bir bölümünü oluşturan izokinolinler, yararlı biyolojik etkiler gösterdikleri için çok önemlidir. Aslında, bu alkaloidlerin biyosentezi için doğal bileşenler bilinmeden önce bitkilerin iyileştirici özelliği fark edilmiştir. Örneğin, Kınakına ağacının kabuğunda bulunan kinin (3) ve haşhaş tohumu kapsüllerinin özsuyunda bulunan tetrahidroizokinolin türevi olan morfolin (5) sıtmayı önleyen iki üründür. Morfin ve morfinin di-O-açıl türevi olan eroin (4) bağımlılık yapmalarına rağmen tıpta şiddetli ağrıları kontrol altına almak için halen kullanılmaktadır [2].

2.1.1. İzokinolinlerin rezonans yapısı

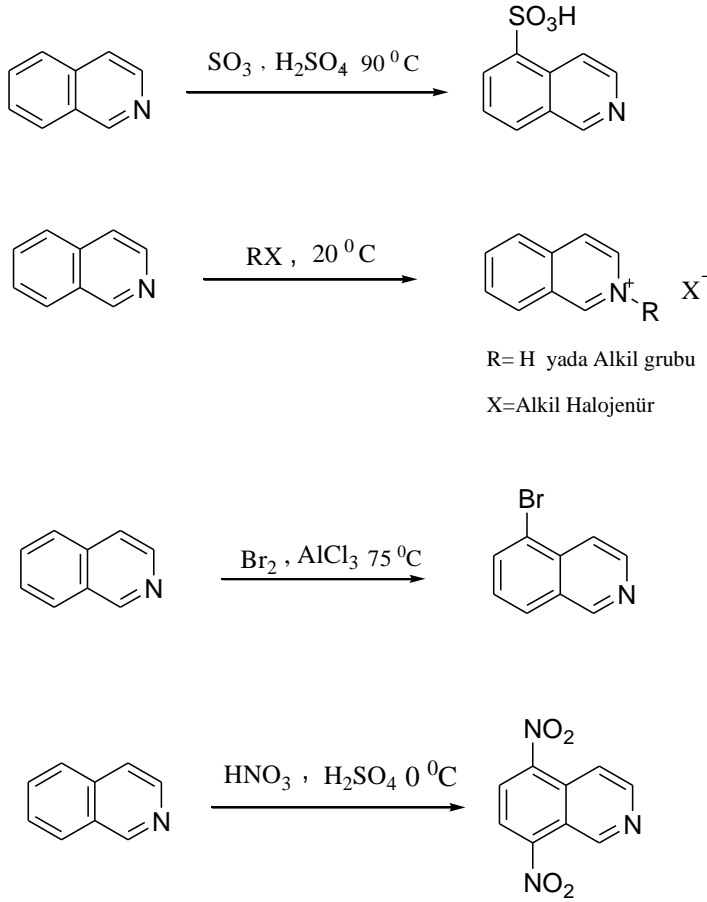
Azot üzerinde bulunan ortaklanmamış elektronların halkaya dik olmaları nedeniyle nükleofilik atak gücünün daha fazla olduğu, diğer karbon atomlarındaki elektronların delokalizasyonda kullanılmaları ve elektronların sürekli hareketi azot atomuna göre atak yapma gücünü azaltmaktadır.



Şekil 2.2. İzokinolin rezonans yapısı

2.1.2. İzokinolinin elektrofilik reaksiyonları

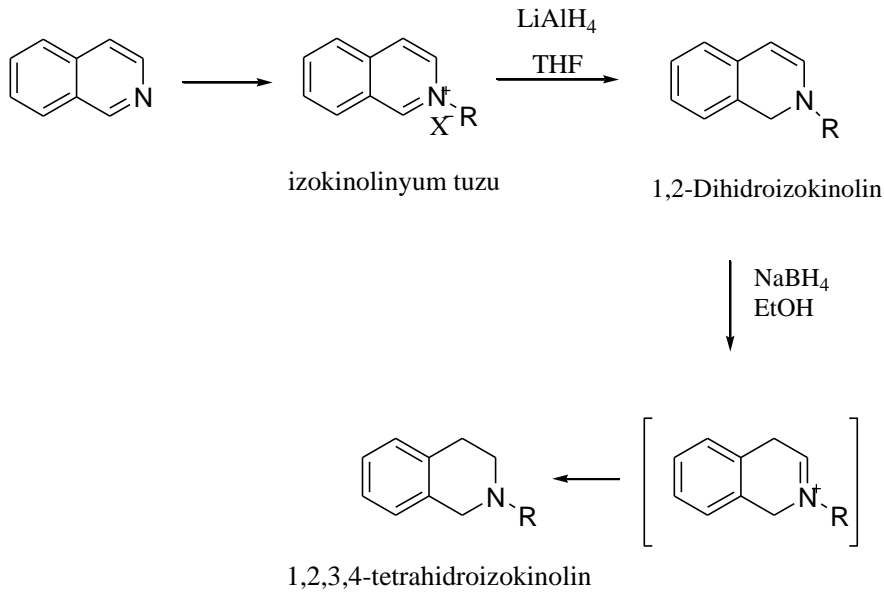
Benzen halkasının elektrofilik süstitüsüonu ile izokinolin azot atomundan kolayca protonlanır ya da alkillenir. Oleum varlığında sülfolanmasından 5-sülfonik asit verir. Ancak, 0 °C’de dumanlı nitrik asit ve derişik sülfürik asit varlığında 5- nitro ve 8-nitro izokinolini 1:1 oranında verir. AlCl₃ varlığında bromlanmasıyla 75 °C’de % 78 verimle 5-bromo izokinolin elde edilir [2].



Şekil 2.3. İzokinolinin elektrofilik reaksiyonları

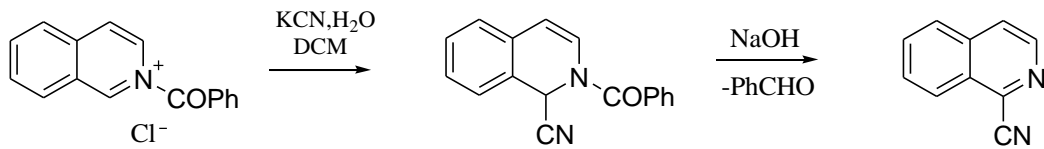
2.1.3. İzokinolinin nükleofilik reaksiyonları ve indirgenmesi

Nükleofilik katılma C-1'de meydana gelerek izokinolinyum tuzu oluşturulur. İzokinolinyum tuzu LiAlH₄ ile THF de indirgenmesi ile 1,2-dihidroizokinolin meydana getirir. İndirgeme reaktifi olarak NaBH₄ %98'lik etanol kullanılırsa siklik enamin oluşur. C-4'ün protonlanması ve C-3'e reaktifin hidrür transferi sonucu 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler elde edilir.



Şekil 2.4. İzokinolinin nükleofilik reaksiyonu

Siyan anyonu, su/diklormetan içerisinde 2-benzoizokinolinyum tuzuna C-1'den katılır. Bazla proton koparılarak 1-siyanoizokinolin oluşur [2].



Şekil 2.5. 1-siyanoizokinolin eldesi

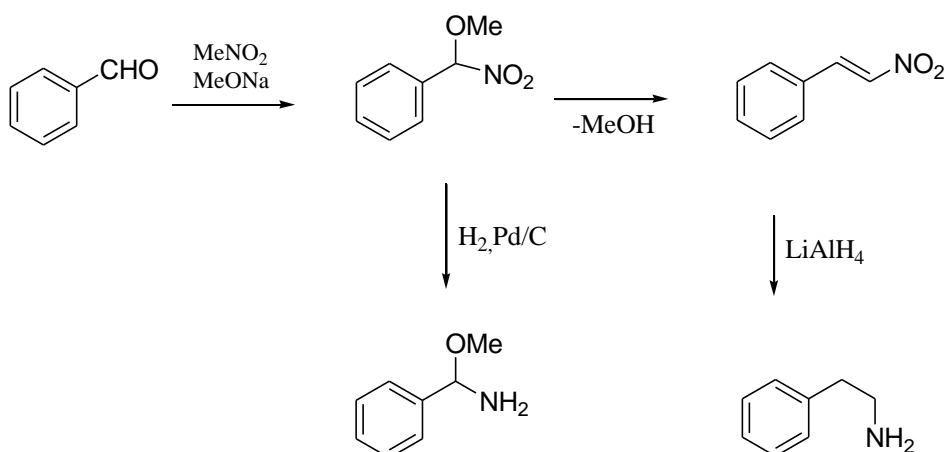
2.2. İzokinolinlerin Sentez Yöntemleri

İzokinolinler Bischler-Napieralski, Pictet-Spengler ve Pomeranz-Fritsch olmak üzere üç yöntemle elde edilir.

İzokinolinlerin gelişme yöntemi schiff bazından hidrojenasyon, tosilleme, hidroklorik asit katalizli siklizasyon içeren çeşitli aşamalar olarak tanımlanır [3].

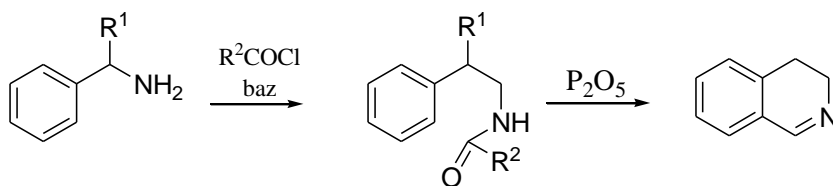
2.2.1. Bischler-Napieralski yöntemi

Bischler-Napieralski yöntemi 1-sübstitüentli 3,4-dihidroizokinolinlerin oksitlenmesiyle izokinolin elde etme yöntemidir. β -feniletilamin (1-amino-2-feniletan) başlangıç maddesidir. Genellikle sodyum metoksit varlığında nitrometan ile aromatik aldehytlerin reaksiyonu sonucu oluşur. Metanol eliminasyonu ile β -nitrostren (1-nitro-2-feniletan) meydana gelir.



Şekil 2.6. β -feniletilamin eldesi

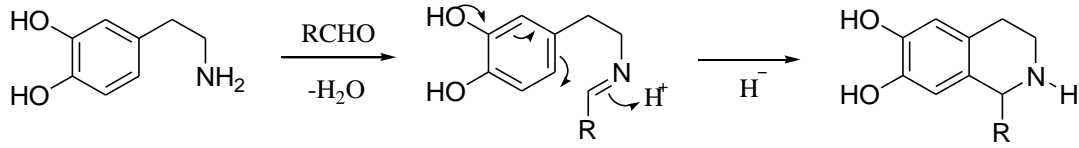
Bu ürün genellikle LiAlH_4 ile β -feniletilamine indirgenir. β -feniletilamin bir baz ve açıl klorürle reaksiyona girerek amid meydana getirir [4]. Daha sonra POCl_3 yada P_2O_5 ile muamele edilerek halkalaşma gerçekleştirilir [5]. Sonuç olarak, Pd/C ile ısıtılmasıyla 3,4-dihidroizokinolin meydana gelir.



Şekil 2.7. 3,4-dihidroizokinolin sentezi

2.2.2. Pictet-Spengler yöntemi

β -feniletilamin ve aldehitten 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinlerin hazırlanmasında Pictet-Spengler yöntemi kullanılır.



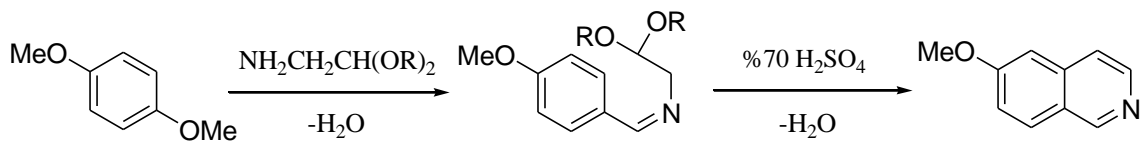
Şekil 2.8. 1,2,3,4-tetrahidroizokinolin eldesi

Benzen halkasına bağlı elektron veren grubun halkaya elektron desteğiyle iminden yeni bir halka oluşturulur. Aslında fiziksel şartlar altında halkalaşma meydana gelebilir. Doğada pek çok tetrahidroizokinolin alkaloidlerinin biyosentezi için Pictet-Spengler yöntemi önemli bir adımdır [2].

2.2.3. Pomeranz-Fritsch yöntemi

Pictet-Spengler ve Bischler-Napieralski yöntemlerinde benzen halkasının siklizasyonu C-1'de olurken, Pomeranz-Fritsch sentezinde benzen halkasının siklizasyonu C-4'de gerçekleşmiştir.

Pomeranz-Fritsch sentezinde başlangıç maddesi benzaldehit, aminoasetaldehit dialkil asetal ile reaksiyona girerek imin oluşturur. Aşırı asidik şartlarda doğrudan izokinolin meydana gelir. Pomeranz-Fritsch halka kapanma şartları süstitüe olmayan iminlerin halkalaşmasına izin vermesine rağmen reaksiyon benzen halkasına elektron veren bir grup bağlı olduğunda daha hızlı gerçekleşmektedir [2,4].

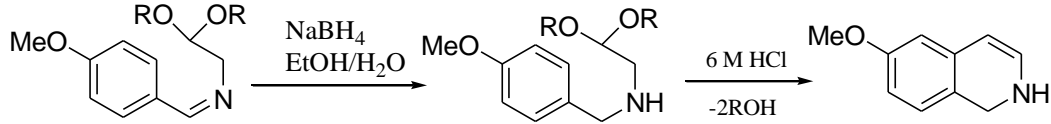


Şekil 2.9. İzokinolin eldesi

Pomeranz-Fritsch sentezinde küçük değişimlerle 1,2-dihidroizokinolinler hazırlanabilir. İmin ilk olarak %98'lik etanolde NaBH_4 ile benzilamine indirgenir. 6M HCl ile muamele edilerek metoksi gibi elektron veren gruplarla benzilaminin halkalaşması sağlanarak 1,2-dihidroizokinolin elde edilir [2,6].

1,2-dihidroizokinolinler kararsız olduklarından havada bulunan serbest azot ve oksijen ile tepkime verir.

Pomeranz – Fritsch sentezinin avantajı elektrofilik ortamda 1,2-dihidroizokinolin oluştururken, nükleofilik ortamda C-3'te 1,4-dihidroizokinolinyum tuzlarını meydana getirmesidir. Böylece tek balonda karışık 1,2,3,4-tetrahidroizokinolinler oluşur [2].

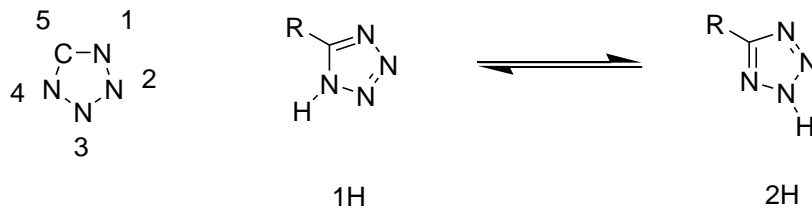


Şekil 2.10. 1,2-dihidroizokinolin eldesi

2.2. Tetrazoller

Tetrazoller, bir karbon atomu ve dört azot atomundan oluşmuş, iki doymamışlık içeren beşli halka yapısında, organik heterosiklik bileşiklerdir [7]. Ayrıca karboksilik asitlerin biyoizosterileridir [8].

Tetrazoller, 1H ve 2H-tetrazol olarak bilenen iki tautomer yapısına sahiptir. Şekil 2.11 deki gibi numaralandırılır [9].



Şekil 2.11. Tetrazolün tautomerik yapısı ve numaralandırılması

Tetrazol zayıf asidik özelliktedir ve asitliği asetik asite yakındır ($pK_a=4,76$). 5-monosübstitüe tetrazollerin asitliği 5 konumundaki sübstitüentin yapısından oldukça çok etkilenir. Tetrazolün asitliği 5 konumunda elektron çekici grup varlığında artmakta ve elektron verici grup varlığında ise azalmaktadır. Bazı tetrazoller bazik özellik de gösterir; tetrazollerin bazik gücünün anilinden daha zayıf olduğu belirlenmiştir [10].

Tetrazoller doğada bulunmazlar ve nadir de olsa bazı tetrazoller biyolojik aktivite göstermezler, ancak biyolojik bozunmaya dayanıklıdırlar. Bu özellikleri sayesinde biyolojik olarak aktif maddelerin gelişiminde çeşitli fonksiyonel grupların izosterik süstitüentleri olarak tetrazollerin kullanılması mümkündür [11].

Tetrazol bileşikleri, muhtemelen tetrazol halkaları biyoaktif karboksilik asitler gibi davrandıklarından biyolojik aktivite sergilerler. Tetrazol halkası karboksilli asitlere göre daha kararlı davranmaktadır [10].

Tetrazol, zayıf karakteristik kokuya sahip, açık sarıdan beyaza doğru kristal katı halinde bulunur. Suda ve alkolde çözünür ve erime noktası ise 156 °C'dir [12].

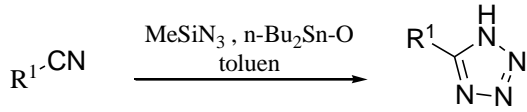
Tetrazol bileşiklerinin sistematik incelenmesi yirminci yüzyılın ortalarından sonra başladı. Amerikalı ve Avrupalı bilim adamlarının bu alanda yaygın çalışmaları bilinmektedir. Fakat bu bileşiklerin kimyasal özelliklerine ilişkin önemli çalışmaları Rus bilim adamları tarafından gerçekleştirilmiştir. Bir karbon ve dört azot atomuna sahip tetrazol halka sistemi oldukça kararlı bir yapıya sahiptir ve bu kararlılık, 5-siyano-2-feniltetrazol'ün tetrazole parçalanması sırasında asidik, bazik, yükseltgen ve indirgen maddelere karşı direnci ile gösterilmiştir [10].

Tetrazol için hesaplanan rezonans enerji değeri diğer heterohalkalardan oldukça yüksektir. Tetrazol için rezonans enerjisi 230-260 kJ/mol, imidazol için 60 kJ/mol, pirazol için 122 kJ/mol'dür. Tetrazol molekülü düzlemseldir ve karbondan bir, pirol azotundan iki, piridin azotlarının her birinden gelen birer elektron olmak üzere toplam altı elektrona sahip aromatik özellikte bir bileşiktir. Tetrazol halkasının elektron sistemi ve endosiklik azot atomu üzerinde elektron çiftinin var olması bu heteroatomların çeşitli elektrophilik maddelerin saldırısına uğramaya açık hale getirir [10].

2.2.1. Tetrazol sentezi

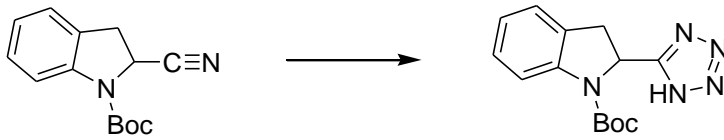
Tetrazol sentezi inert bir çözücüde yüksek sıcaklıkta nitril gibi bir akseptör grupla sodyum azid gibi hidrazoik asit kaynağı ve amonyum klorür arasında gerçekleşen reaksiyonu içerir [8].

2.2.1.1. Nitrillerden tetrazol sentez yöntemi



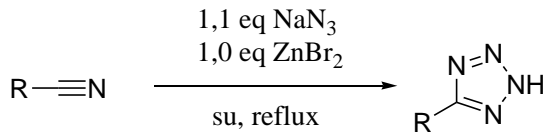
Şekil 2.12. Trimetilsililazit kullanarak tetrazol sentezi

Wittenberger ve Donner tarafından toluenin reflüks sıcaklığında dialkilkalay oksitlerinin katalitik miktarıyla trimetilsilil azid kullanarak nitrillerden tetrazollerin sentezi açıklanmıştır. Reaksiyon alkil ve aril nitriller için aynı sonucu vermiştir.



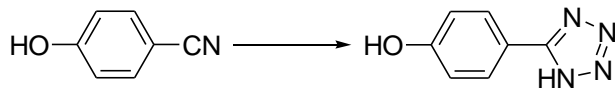
Şekil 2.13. Trietilamonyum klorür kullanarak tetrazol sentezi

Kyu Yang Yi, nitrili toluende amonyum azit ve trietilamonyum klorür ile 80 °C'de ısıtarak tetrazol elde etmiştir [13].



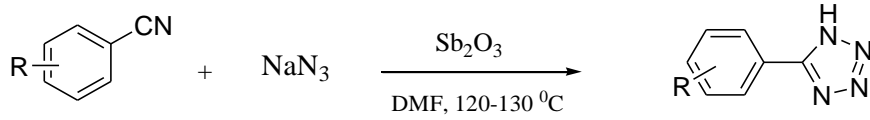
Şekil 2.14. Çinko bromür kullanarak tetrazol sentezi

Barry Sharpless, nitrili sodyum azit ve çinko klorür (ZnCl₂) ile suda reflüks etmiştir. pH 1'e getirilerek tetrazol elde edilmiştir [14].



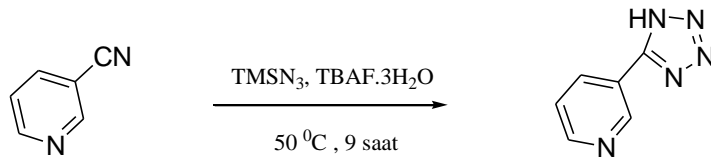
Şekil 2.15. Amonyum klorür kullanarak tetrazol sentezi

Daniela Rubia dos Santos, dimetilformamit içerisinde 4-hidroksi benzonitrile NaN₃ ve NH₄Cl ekleyerek 150 °C'de ısıtmasıyla tetrazol sentezini gerçekleştirmiş [15].



Şekil 2.16. Sb_2O_3 ile katalizlenmiş 5-süstitüe 1H-tetrazol sentezi

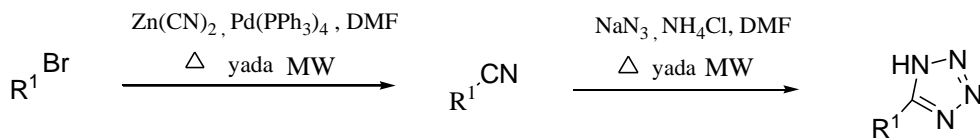
K. C. Rajanna, nitril bileşiğini antimon trioksit (Sb_2O_3) ve NaN_3 ile ısıtarak tetrazol sentezini gerçekleştirmiştir [16].



Şekil 2.17. TMSN_3 ile tetrazol sentezi [14]

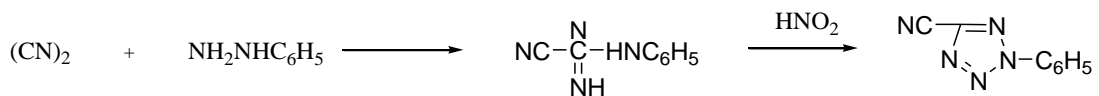
2.2.1.2. Organobromidlerden tetrazol sentez yöntemi

Hallberg ve Altermon, organobromitten mikrodalgada aril ve vinil nitrillerle tetrazol sentezini açıkladı. Organobromidler katalizör olarak $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ kullanarak $\text{Zn}(\text{CN})_2$ ile DMF içerisinde 2 dakikada mükemmel ürünler verdi. Tetrazoller normal sıcaklıklarda 3-96 saat gibi bir süreçte sentezlenebildi [17].



Şekil 2.18. Organobromit ile tetrazol sentezi

Tetrazol ilk olarak 1885 yılında J.A.Bladin tarafından siyanojen ve fenilhidrazinin kondensasyon ürünü olan disiyanofenilhidrazin bileşiğinin incelenmesi sırasında bulundu. Nitröz asitle disiyanofenilhidrazinin reaksiyonu sonucu oluşan bu bileşik 5-siyano-2-feniltetrazol olarak adlandırıldı [10].



Şekil 2.19. Fenilhidrazin kullanarak tetrazol sentezi

Bladin, çalışmasını 5-siyano-2-feniltetrazol bileşiğinin parçalanması ile oluşan tetrazolün varlığını kanıtlayarak desteklemiştir.

2.2.2. Tetrazollerin kullanım alanları

Süstitüe olmamış tetrazoller asidik özelliğe sahip oldukları için azot atomlarından metallere tuz oluştururlar. Tetrazollerin gümüş ve bakır tuzları ısıtıldığında şiddetle patlar ve bu yüzden tetrazol türevleri patlayıcı maddelerde ateşleme bileşeni olarak kullanılır. Ateşleme bileşeni olarak kullanılan tetrasen yapısında tetrazol halkası bulunan bir bileşiktir [10]. Ayrıca yanıcı ve patlayıcı özellikleri sayesinde otomobillerin hava yastıklarında gaz jeneratörleri olarak kullanılmaktadır [7].

Tetrazoller, karboksilik asit gruplarından daha kararlı oldukları için yeni geliştirilen ilaçlarda karboksilli asit grupları yerine tetrazol grupları tercih edilir. Buna bağlı olarak son dönemlerde tetrazol türevleri antikanser, antimikrobiyal [18], antihipertansif ve antialerjik ajanların sentezlerinde tercih edilmektedirler [19]. Tetrazollerin karboksilat biyoizostere gibi içeren tanınmış örnekleri arasında protein trosin fosfat 1B (PTB 1B) inhibitörler, metabotropik glutamat (mGlu1) reseptör kasları, salgı yapımını uyarıcı büyüme hormonu, sistenin lökotriyen D₄ (LTD₄) reseptör kasları yer almaktadır [8].

Pentametilentetrazol (kardiazol)'ün merkezi sinir sisteminde uyarıcı özelliği vardır ve klinik olarak barbitüratların yüksek dozundan kaynaklanan zehirlenmenin etkisiz hale getirilmesinde kullanılır [10].

1,5-disüstitüe tetrazollerin alkil, siklo alkil, aril, amino ve amit grubu içeren türleri uyarıcı veya yatıştırıcı madde etkisi gösterirken, bazı 5-monosüstitüe tetrazoller ağrı kesici ve sakinleştirici aktiviteye sahiptir. 2,3-Difenil-5-undesiltetrazolyum klorür ve benzer tetrazol tuzları dezenfektan özellik göstermektedir [10].

Tetrazollerin metal tuzlarının suda ki yüksek çözünürlüğü nedeniyle yeni boyar maddelerin sentezlerinde kullanımları artmıştır. 5-amino tetrazolden çıkarak sentezlenen azo boyaları tekstilde ağartıcı olarak kullanılır [19].

1-Aril-5-benziltiyotetrazollerin antitüberküler aktivite gösterdiği belirlenmiştir [20]. Tetrazoller farmakolojik araştırmalarda oldukça önemlidir. N-sübstitüe olmamış tetrazoller (5-sübstitüe-1H-tetrazoller) son yıllarda ilaç yapımında oldukça sık kullanılmaya başlandı. Patent literatürlerinde yapılan kapsamlı bir araştırmaya göre tetrazol içeren ilaç maddelerinin büyük çoğunluğu aril tetrazollerdir. Bu yapıların da büyük bir kısmı bifeniltetrazol iskeleti içerir. Örneğin; hipertansiyon tedavisi için 1994 yılında kullanılmaya başlanan Losartan [7] bifeniltetrazol yapısı içerir. Astım tedavisi için kullanılan Tomelukast alifatik bir gruba bağlı tetrazol halkası içermektedir [21].

2.3. Amidoksimler

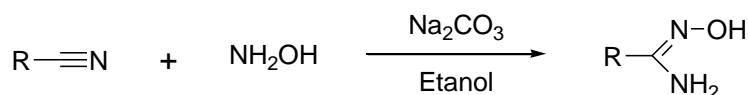
Amidoksimler amin ve hidroksi imin grubu içeren bileşik sınıflarıdır. Bu yüzden değerli bileşiklerin sentezinde kullanılmıştır.

1873 yılında Lossen ve Schifferdecher ilk amidoksimi [22] hidrojen siyanit ve hidroksilaminin reaksiyona girmesiyle hazırladı. 1884 yılında Tiemann tarafından benzaldehit ve benzonitrille hidroksilaminin reaksiyonuyla benzalamidoksim ve mandelamidoksim hazırlandı. Sonraki yıllarda daha çok amidoksimlerim farmakolojik özellikleri test edildi. Mantar, bakteriyel, lokal anestezi ve fibrinojen reseptör antagonistler oldukları keşfedildi.

2.3.1. Amidoksimlerin sentezi

2.3.1.1. Nitril ve hidroksil amin ile amidoksim sentezi

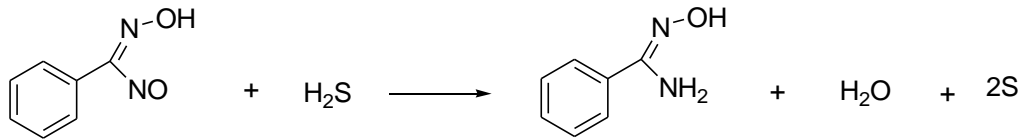
Tiemann ve Krüger tarafından amin ve nitrilin 60-80 °C ' de reaksiyonuyla amidoksim sentezlenmiştir [22].



şekil 2.20. Hidroksil amin kullanılarak amidoksim sentezi

2.3.1.2. Nitrozolik asidin indirgenmesiyle amidoksim sentezi

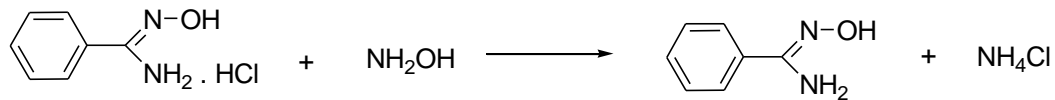
Wieland ve Bauer [H10] H₂S ile benzonitrozolik asidin indirgenmesiyle amidoksim hazırladılar.



Şekil 2.21. Hidrojen sülfür kullanılarak amidoksim sentezi

2.3.1.3. İminoeterler kullanılarak amidoksim sentezi

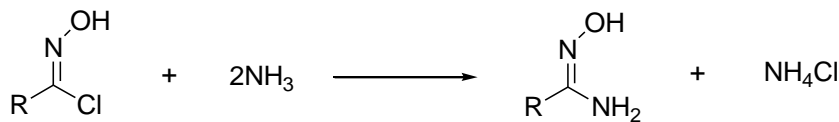
İlk olarak Pinner [22] tarafından iminoeterlerle hidroksilamin kullanılarak amidoksim sentezlenmiştir.



Şekil 2.22. İminoeter kullanılarak amidoksim sentezi [H3]

2.3.1.4. Hidroksiimikasıtkloridler ile amidoksim sentezi

İlk olarak Winner [22] tarafından hidroksiimit asit kloridlerle amonyakın reaksiyonundan amidoksim sentezlenmiştir.

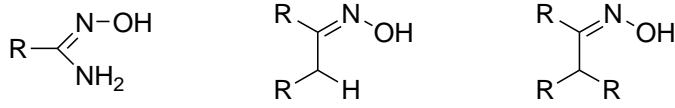


Şekil 2.23. Hidroksiimit ve amonyak kullanılarak amidoksim sentezi [H4]

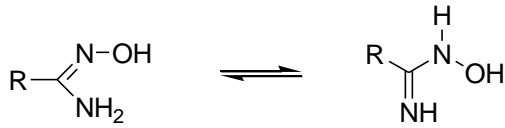
2.3.2. Amidoksimlerin fiziksel özellikleri

Amidoksimler, erime noktalarının üzerindeki sıcaklıklarda bozunabilen renksiz kristal bileşiklerdir. Aril amidoksimler suda çözünmeyen ancak alkoller ve bazı organik çözücülerde çözünebilen alifatik amidoksimlerden daha kararlı bileşiklerdir.

Alifatik amidoksim serisinin ilk üyesi suda çözünür. Fakat alifatik amidoksimlerin suda çözünürlükleri molekül ağırlıklarının artmasıyla azalır [23].



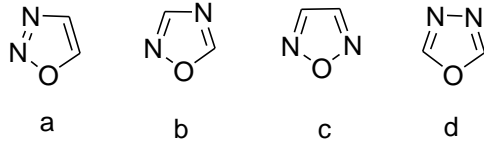
Şekil 2.24. Dallanmış amidoksim çeşitleri [22]



Şekil 2.25. Amidoksim tautomer yapısı [22]

2.4. 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 [10].



Şekil 2.26. 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 -CH= grubunun pridinindeki iki N atomuyla yer değiştirdiği 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 [24].

Ester grubu için yaygın biyoizosterik yerdeğiştirme ürünü heterosiklik 1,2,4-oksadiazollerdir. Ester kısmının yerdeğiştirilmesiyle oluşan biyoizosterik oksadiazol örnekleri insan burnunda ve enteroviruses, kokoin memetikleri ve muskarinik reseptör agonistler gibi davranan bileşenlerde kullanılmıştır.

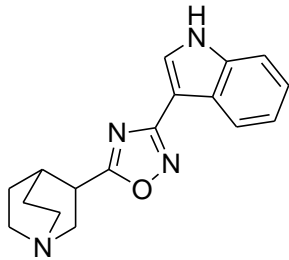
Amid grubu biyoizosterlerinin ürünü hem 1,2,4-oksadiazoller hem de 1,3,4-oksadiazollerdir. Amid grubunun biyoizosterisi ile peptit kimyası ve peptidomimetiklerin gelişimi önem kazanmıştır [25].

Okzadiazoller arasında en değerli okzadiazoller 1,2,4-oksadiazollerdir. Farmakolojik endüstride büyük öneme sahiptirler. 1,3,4-oksadiazoller ise son zamanlarda optik aletlerde kullanıldığı gibi elektronik aletlerde kullanılmasıyla yoğun uygulama alanına sahiptir [22].

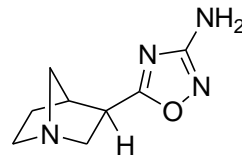
2.4.1. 1,2,4-oksadiazoller

1,2,4-oksadiazoller, elektronik özellikleri sayesinde farmakolojik öneme sahip moleküllerde ester, amit biyoizosterleri [26] ve dipeptit mimetikler [27] olarak kullanılmışlardır.

1,2,4-oksadiazollerin türevleri bensodiazepin reseptörlerinin ligandları [22,28], anti-inflammatuar ajanlar [29,30,31], protein trozin fosfatazların inhibitörleri [22], muskarinik reseptör agonistleri [32], histamin HT₃-reseptörlerinin antagonistleri [33,34,35,36] gibi geniş ölçüde biyolojik aktivite gösteren bileşenlerde bulunur.



1. Etkili 5-HT₃ antagonist

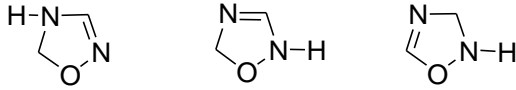


ekso-diastereoizomer

2. Son derece yararlı muskarinik agonist

Şekil 2.27. 1,2,4-oksadiazollerin biyolojik aktivite örnekleri [22]

İndirgenmiş okzadiazol halkalarında indirgenmeler N-2, C-3, N-4 yada C-5 pozisyonunda meydana gelir. İndirgenmiş halkadaki çift bağlar sırasıyla Şekil 2.19'da belirtilmiştir [37].

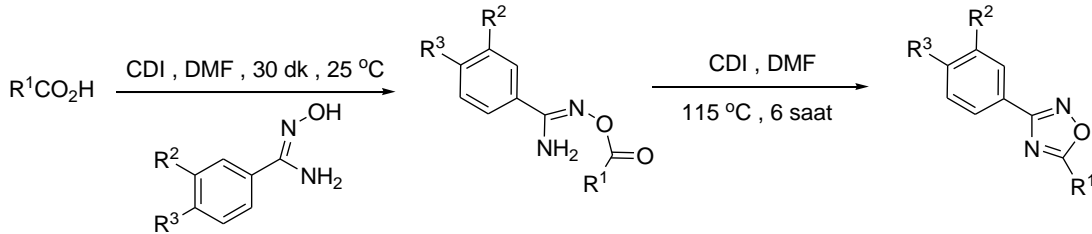


Şekil 2.28. N-2, C-3, N-4, C-5 pozisyonunda indirgenmiş okzadiazoller

1,2,4-okzadiazollerin karboksilik asit yada anhidritler gibi açıl bileşikler ve amidoksimden sentezlenmesi yaygındır.

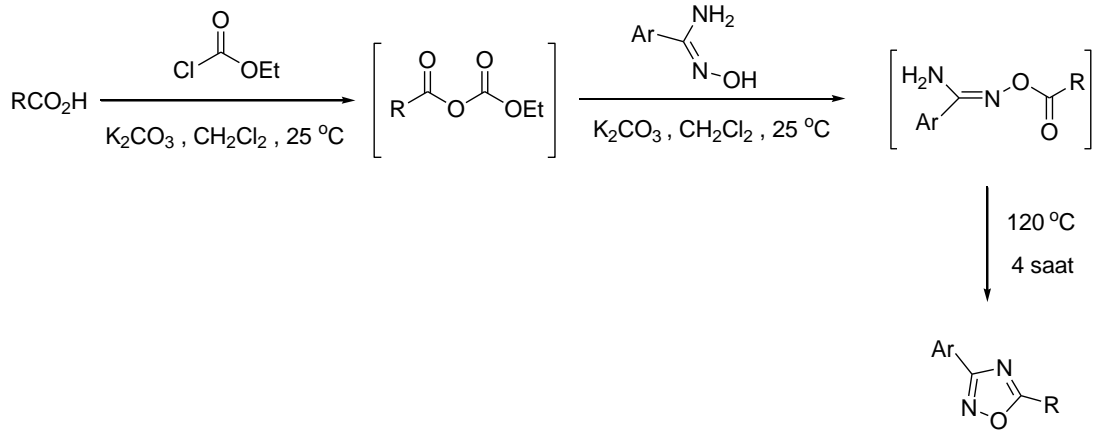
2.4.1.1. Amidoksimlerden sentez yöntemleri

Açılkloritler, anhidritler, esterler, floritler ve trikloroalkanlar açıl ajanları olarak kullanılırlar [35]. Karboksilik asitler kapling reaktiflerinin öncüsü olarak dikloro hekzil karbodiimit (DCC), 1,1-karbonildiimidazol (CDI) ya da 1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilkarbodiimit (EDC) ile aynı prosedüre göre başarılmaya çalışılmıştır [44].



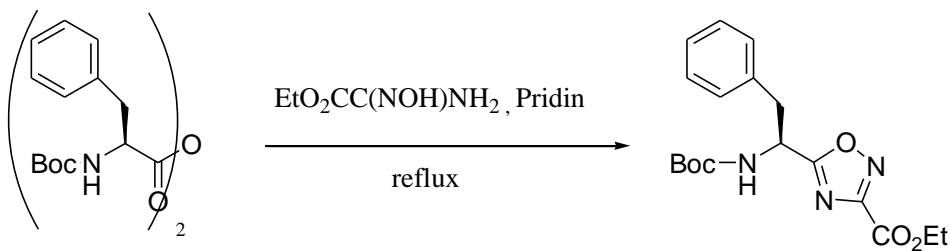
Şekil 2.29. Karboksilik asitler ve CDI ile 1,2,4-oksadiazol sentezi [37]

Kapling ajanı olarak etilkloroformatın öncülüğünde arilamidoksimler ve karboksilik asitlerden 1,2,4-oksadiazoller sentezlenmiştir [22].



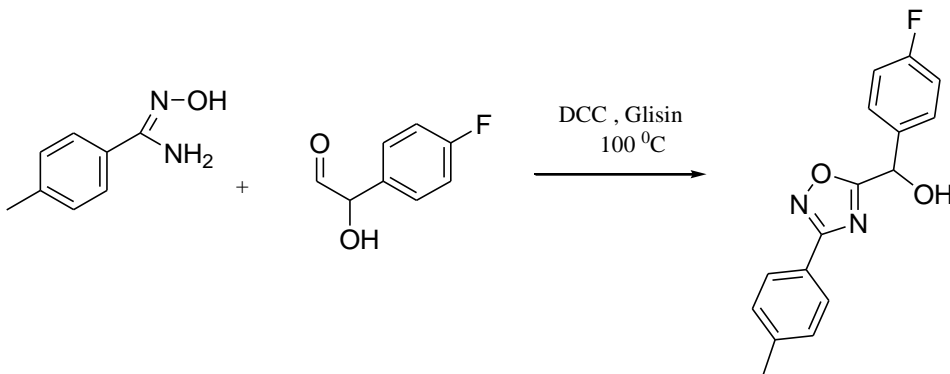
Şekil 2.30. Karboksilik asit ve etilkloroformatın reaksiyoyuyla 1,2,4-oksadiazol sentezi

Barg ve çalışma arkadaşları, pridin içerisinde amidoksimlerle simetrik anhidritlerin reflux sıcaklığında ısıtılması sonucu peptidomimetik 1,2,4-oksadiazoller sentezlemişlerdir. Hiçbir şekilde O-açilamidoksimi deprotonlanmaya ya da izole etmeye gerek kalmaz.



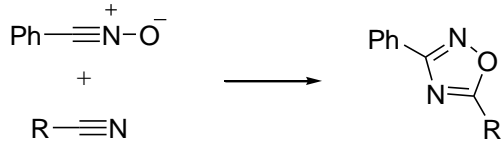
Şekil 2.31. Amidoksimlerden 1,2,4-oksadiazol sentezi

Liang ve Feng, peptit kenetlenme reaktifleri olan karboksilik asitler yardımıyla amidoksimlerin 100 °C'de glisinde siklodehidratasyonu ile O-açilamidoksimler sentezlediler.



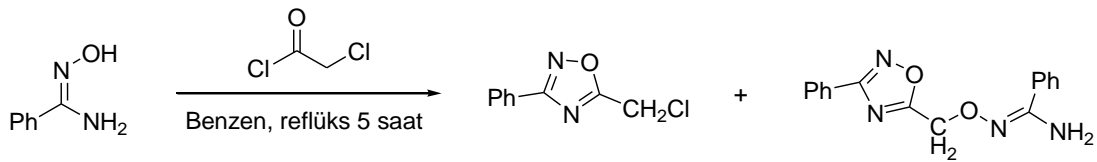
Şekil 2.32. Karboksilik asitlerle oksadiazol sentezi

1,2,4-oksadiazoller, benzonitril okside siyanidin siklizasyonu ile meydana gelir. Benzoldoksim kenetlenme yoluyla difenilokzadiazol ürünleri verir.



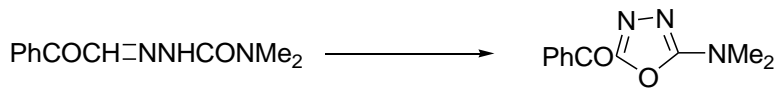
Şekil 2.33. Benzonitril oksitten 1,2,4-oksadiazol sentezi

Yaşar Dürüst, kloroasetilklorid ile benzamidoksimi benzen içerisinde ısıtarak 1,2,4-oksadiazol sentezlediğini rapor etmiştir [22].



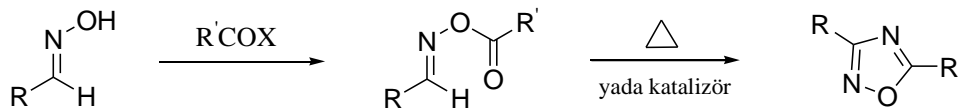
Şekil 2.34. Kloroasetilkloritler kullanılarak 1,2,4-oksadiazol sentezi [22]

2.4.1.2. Gliokzal semikarbazondan sentez yöntemi



Şekil 2.35. Semikarbazonun siklizasyonu ile oksadiazol sentezi

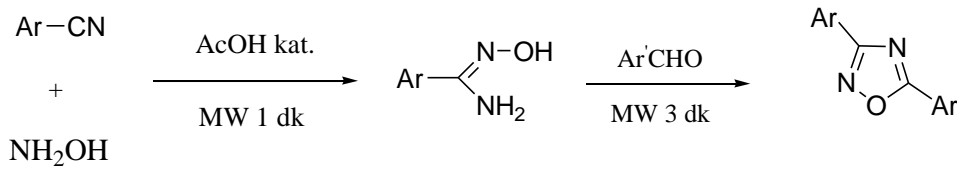
1,2,4-oksadiazoller sodyum asetatla bromla yer değiştirmiş gliokzal semikarbazonun siklizasyonu ile elde edilmiştir [38].



Şekil 2.36. Alkil halojenürler ile oksadiazol sentezi

Kaboudin ve Saadati, amidoksim benzoilklorürü oda sıcaklığında ve mikrodalgada ısıtarak 1,2,4-oksadiazol sentezlemiştir [39].

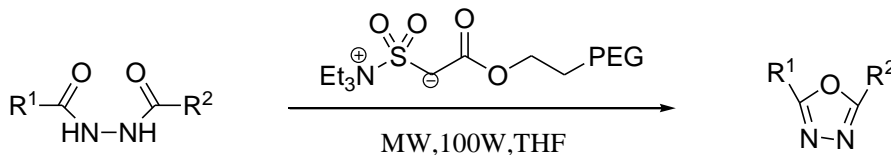
2.4.1.3. Nitrilli bileşiklerden sentez yöntemi



Şekil 2.37. Aldehitlerden elde edilen okzadiazol sentezi

Adip, mikrodalgada 100-150 °C 'de üç basamakta 1,2,4-oksadiazol sentezi gerçekleştirmiştir. Karboksilik asit türevleri yerine aldehitler kullanılmıştır [39,40].

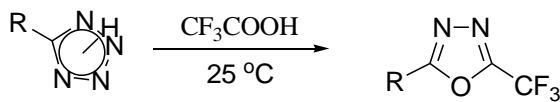
2.4.2. 1,3,4-okzadiazol sentezi



Şekil 2.38. Diaçilhidrazinlerden okzadiazol sentezi

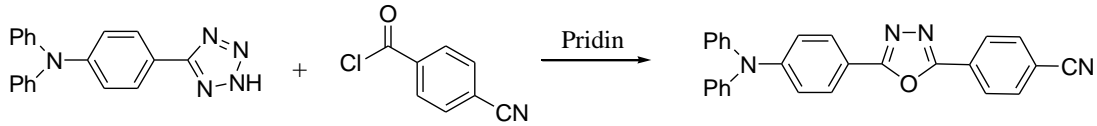
1,3,4-okzadiazoller genellikle diaçilhidrazinlerin dehidrasyonundan elde edilir [3]. 1999 yılında Novartis'de Brain grubu 1,3,4-okzadiazollerin alışılmışın dışında hazırlanmasını 1,2-diaçilhidrazinlerin dehidrasyonuna dayanan anahtar basamağı olarak geliştirdi. 1,2-diaçilhidrazinler açıl klorür (yerdeğıştirmeyen heterosiklik ürünler veren) yada izosiyanat (ürün olarak 2-amino süstitüe veren) ile hidrazinin reaksiyonu sonucu kolayca elde edildi [25].

2.4.2.1. Tetrazollerden sentez yöntemi



Şekil 2.39. TFA kullanarak tetrazolden okzadiazol sentezi

Vereshchagin ve çalışma arkadaşları, 25 °C 'de tetrazolden DCM kullanarak trifloro asetik asit ile yüksek verimde 1,3,4-oksadiazol sentezlemiştir [41].

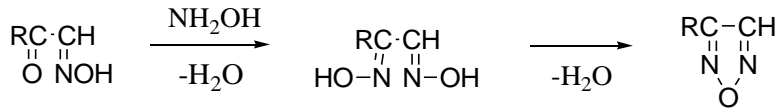


Şekil 2.40. Benzoilklorür kullanarak tetrazolden okzadiazol sentezi

Neng Jun Xiang ve çalışma arkadaşları pridin içerisinde tetrazole ve 4-siyano-benzoil klorürü reflüks ederek 1,3,4-oksadiazol sentezlemişlerdir [42].

2.4.3. 1,2,5-okzadiazol sentezi

α -ketoaldehyt monoksim ve hidroksilamin arasındaki reaksiyon 3-amino-1,2,5-okzadiazol verir.



Şekil 2.41. α -ketoaldehyt monoooksim ve hidroksilaminden 1,2,5-okzadiazol sentezi

2.4.4. 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 [43] etkileri anılmaya değerdir. 2,5-disübstitüe okzadiazol türevlerinin antienflammatuar [44,45] 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 anestetik etkiler de göstermiştir [40]. Ayrıca anti-deprasan ve 5-HT_{1D} reseptör agonist etkileri vardır [43].

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 [46].

Antibakterial özellikleri bilinmesine rağmen bazı okzadiazoller *Staphylococcus aureus* ve *Staphylococcus epidermidis*'e karşı daha zayıf aktivite gösterdiği gözlenmiştir [47].

İdeal şartlarda 1,2,4-okzadiazoller, küçük peptitler yada aminoasitlerin terapatik özelliklerini artırmış ve toksik özelliklerini azaltmıştır. Okzadiazoller aminoasit transferini destekler [48].

Öte yandan bu madde grubunun metallerin kanseri , korozyonla mücadelede inhibitör olarak kullanılabilmesine ilişkin çalışmaların varlığı da göz önüne alındığında bu bileşik grubunun geleceğin kimyasındaki yeri daha iyi anlaşılır [49].

BÖLÜM 3. MATERYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Cihaz ve Kimyasallar

Deneysel çalışmalarda ısı kaynağı olarak IKA Labortechnik ve Heidolph MR Hei-Standart marka ısıtıcı karıştırıcılar kullanıldı. Çözücü uzaklaştırma işlemlerinde Heidolph Laborota 4000 ve IKA-Werke marka döner buharlaştırıcı cihazı kullanıldı. Tartımlar OHAUS Analytical marka hassas terazide yapıldı.

Elde edilen bileşiklerin erime noktaları Barnstead /Electrothermal 9200 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak tespit edildi.

NMR spektrumları VARIAN marka Infinity Plus model 300 MHz'lik NMR cihazı ile elde edildi.

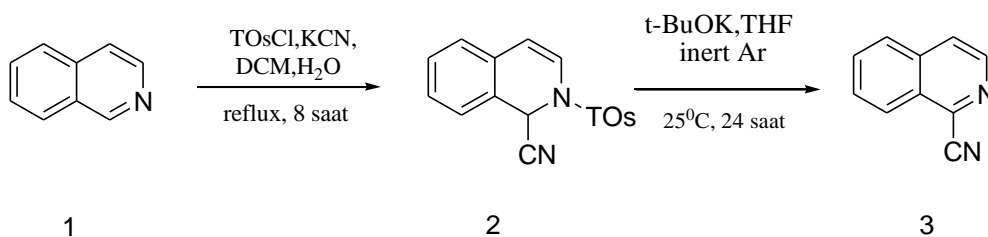
Çalışmada kullanılan çözücü ve kimyasallar Fluka, Merck, Alfa Aesar ve Sigma Aldrich firmalarından temin edildi.

3.2. Deneysel Çalışmalar

3.2.1. 1-karbonitril izokinolin eldesi

İzokinoline nitril bağlama iki basamakta gerçekleştirildi. Öncelikle izokinolin yapısındaki azot atomu korunarak nükleofilik atak gücü önlemlendi ve nitril katıldı. Daha sonra baz ile muamele edilerek azota bağlanan para toluen sülfonil klorür yapıdan uzaklaştırıldı.

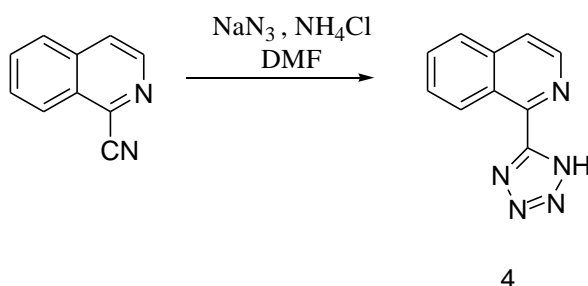
3.2.1.1. 1-karbonitril-izokinolin sentez yöntemi



İki boyunlu 100 ml'lik bir balon içerisinde izokinolin (0,015 mol , 2 g) 25 ml diklormetanda (DCM) çözüldü ve (0.030 mol , 5,9 g) para tolüen sülfonil klorür (TOsCl) eklenerek reflüks edildi. 1 saat sonra (0,046 mol , 3,03 g) potasyum siyanür (KCN) az miktar su ile çözümlenerek balona eklendi. 10 h reflux edildi. 200 ml diklormetan ile ekstrakte edildi. 2 kez su ile yıkanarak magnezyum sülfat (Mg_2SO_4) ile kurutuldu ve evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. 4,54 g ürün (2) elde edildi.

0,016 mmol 4,54 g ürün bir balon içerisinde 50 ml tetrahidrofuran (THF) ile çözüldü. Balondan argon geçirilerek inert ortam sağlandı. 0,019 mmol 2,11 g potasyum tersiyer bütoksit (t-BuOK) eklenerek 1 gece oda sıcaklığında karıştırıldı. 200 ml diklormetan ile ekstrakte edildi. 3 kez su ile yıkandı ve organik faz Mg_2SO_4 ile kurutuldu, çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Ürün silika jel üzerinden etilasetat (EtOAc) ile süzülde. 2 g beyaz renkli katı ürün elde edildi.

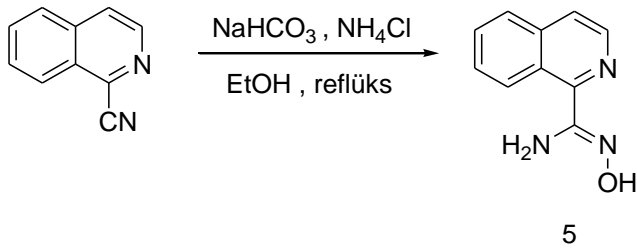
3.2.2. 1-(1H-tetrazol-5-yl)-izokinolin sentez yöntemi



100 ml tek boyunlu bir balon içerisine 4 mol 0,62 g sodyum azid (NaN_3) tartıldı ve az miktar su ile çözüldü. 1,6 mol 1,06 g 1-karbonitril izokinolin ve 1,6 mol 0,86 g amonyum klorür (NH_4Cl) N,N-dimetilformamid (DMF) içerisinde çözümlenerek balona

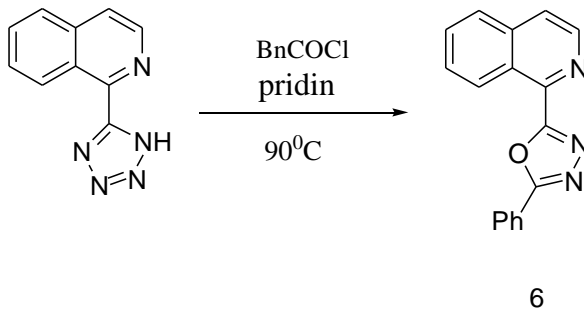
eklendi. Maddeleri çözebilecek kadar DMF kullanıldı. 1 gece 140-150 °C de ısıtıldı. Buzlu su hazırlanarak balon içerisindeki madde buzlu suya döküldü. % 37'lik HCl ile pH 1'e getirilerek ürün çöktürüldü ve cam kroze yardımıyla süzüldü. Sarı renkli ürün elde edildi.

3.2.3. N-hidroksiizokinolin-1-karboksiimitamit sentez yöntemi



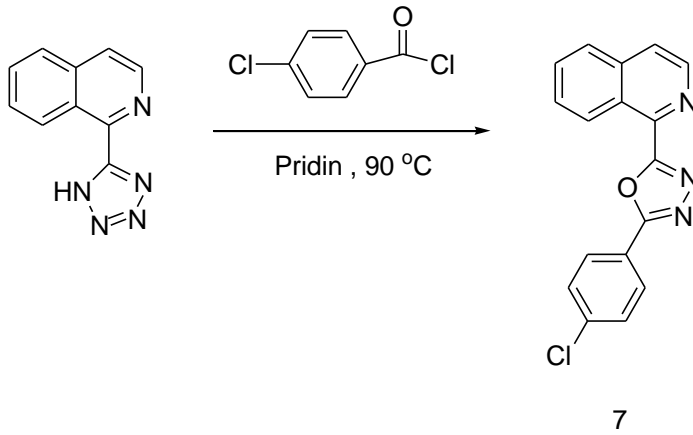
100 ml tek boyunlu bir balon içerisinde 6,5 mmol 1 g 1-karbonitril-izokinolin etanol ile çözüldü. 13 mmol 1,1 g sodyum bikarbonat (NaHCO₃) suda çözünerek balon içerisine aktarıldı. 13 mmol 0,9 g hidroksilamin hidroklorit (NH₂OH.HCl) eklenerek 15 saat reflüks edildi. Balon soğutularak etanol evaporatörde çektilirdi. Eter ile dekante edilerek MgSO₄ ile kurutuldu. Çözücü evaporatörde uzaklaştırıldı. Elde edilen ürün silika jel ile kolonda süzüldü. Çözücü olarak EtOAc kullanıldı.

3.2.4. 2-(izokinolin-1-il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol sentez yöntemi



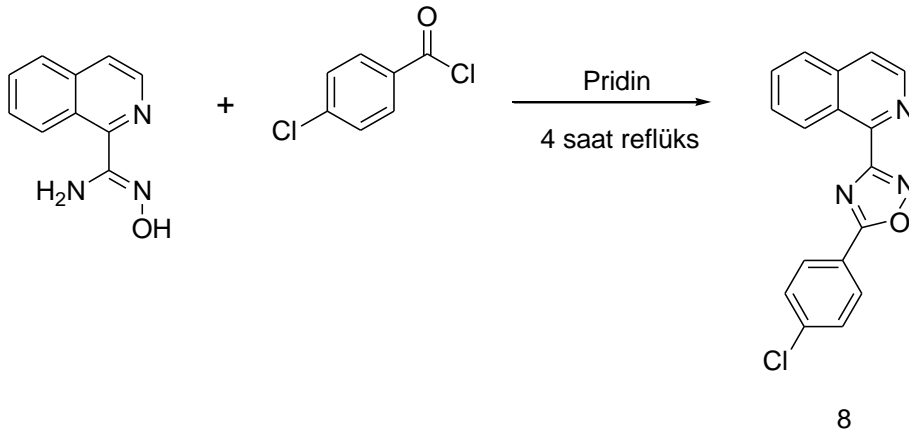
100 ml tek boyunlu bir balon içerisinde 5,4 mmol 1 g tetrazol 1,5 ml pridinde çözüldü. Üzerine 6 mmol 0.85 g benzoil klorür eklendi ve 1 gece 90 °C'de ısıtıldı. Balondaki madde buzlu su içerisine döküldü ve manyetik karıştırıcı ile 20 dk karıştırıldı. Etilasetat ile ekstrakte edildi. 2 kere 100 ml su ile yıkanarak Mg₂SO₄ ile kurutululdu. Rotary evapartör ile çözücüsü uzaklaştırıldı.

3.2.5. 2-(4-klorofenil)-5-(izokinolin-1-il)-1,3,4-oksadiazol sentez yöntemi



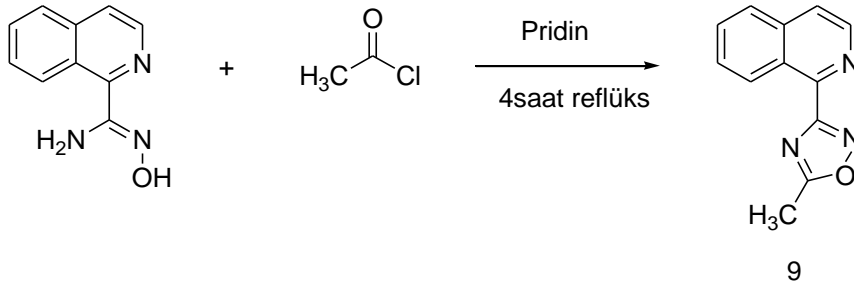
100 ml tek boyunlu bir balon içerisinde 1,3 mmol 0,25 g tetrazol 1,5 ml pridinde çözüldü. Üzerine 2 mmol 0,35 g 4-kloro-benzoil klorür eklendi ve 1 gece 90 °C'de ısıtıldı. Balondaki madde buzlu su içerisinde döküldü ve manyetik karıştırıcı ile 20 dk karıştırıldı. Etilasetat ile ekstrakte edildi. 2 kere 100 ml su ile yıkanarak Mg₂SO₄ ile kurutuldu. Rotary evapartör ile çözücüsü uzaklaştırıldı.

3.2.6. 5-(4-klorofenil)-3-(izokinolin-1-il)-1,2,4-oksadiazol sentez yöntemi



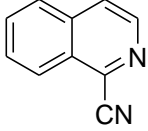
100 ml tek boyunlu bir balon içerisinde 2,1 mmol 0,4 g tetrazol 1,5 ml pridinde çözüldü. Üzerine 2,1 mmol 0,37 g 4-kloro-benzoil klorür eklendi ve 4 saat reflüks edildi. Balon soğutulularak içerisinde 20 ml su eklendi. Manyetik karıştırıcı ile 20 dk karıştırıldı. Madde suda çöktüğü için cam krozede süzülde ve vakum etüvünde 1 gece kurutuldu. Madde önce eter/aseton/hekzan karışımı ile safsızlıkları alınmaya çalışıldı. Ancak temiz olmadığı için eter ile süzülde. Beyaz katı madde elde edildi.

3.2.7. 5-metil-3-(izokinolin-1-il)-1,2,4-oksadiazol sentez yöntemi



100 ml tek boyunlu bir balon içerisinde 1,6 mmol 0,3 g tetrazol 1,5 ml pridine çözüldü. Üzerine 1,6 mmol 0.128 g asetil klorür eklendi ve 4 saat reflüks edildi. Balon soğutularak içerisine 15 ml su eklendi. Manyetik karıştırıcı ile 20 dk karıştırıldı. Madde EtOAc ile ekstrakte edilerek Mg₂SO₄ ile kurutuldu. Rotary evaporatörde çözücüsü uzaklaştırıldı. Madde kristallendi. Ancak temiz olmadığı için eter/aseton karışımı ile muamele edilerek temiz sarı kristaller elde edildi.

BÖLÜM 4. DENEYSEL BULGULAR

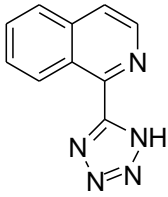


6

1-karbonitril-izokinolin : 2 gr izokinolin kullanılarak % 85 verimde 1.85 gr 6 nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A1 ve Ek Şekil A2’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 8.65 (1H, d), 8.33 (1H, d), 7.96 (1H, d), 7.93 (1H, d), 7.85(1H, t), 7.82 (1H, t).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃): δ (ppm) = 116.10, 124.76, 125.49, 127.58, 129.54, 130.14, 132.02, 134.94, 136.10, 143.51.

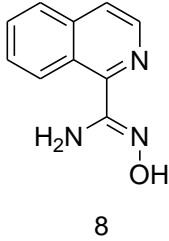


7

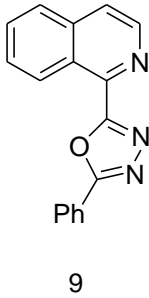
1-(1H-tetrazol-5-il)-izokinolin: 1,2 gr 1-karbonitril-izokinolin kullanılarak % 75 verimle 0.9 gr 7 nolu bileşik elde edildi. ¹H NMR ve ¹³C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A3 ve Ek Şekil A4’de verilmiştir.

¹H NMR (300 MHz, DMSO): δ (ppm) = 9.42-9.39 (1H, d), 8.77-8.75 (1H, d), 8.19-8.18 (1H, d), 8.16-8.15 (1H, d), 7.95(1H, t), 7.91 (1H, t).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 124.35, 126.38, 127.00, 128.22, 130.04, 131.98, 137.34, 142.51, 143.62, 155.69.



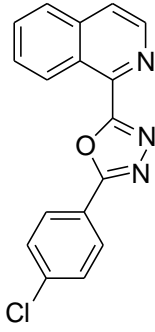
N-hidroksiizokinolin-1-karboksiimitamit: 1 g 1-karbonitril-izokinolin kullanılarak % 80 verimle 0,91 g 8 nolu bileşik elde edildi.



3-(izokinolin-1-il)-5-fenil-1,3,4-okzadiazol: 1 g 1-(1H-tetrazol-5-yl)-izokinolin kullanılarak %70 verimle 0,65 g 9 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A5 ve Ek Şekil A6'de verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.50-9.53 (1H, dd), 8.73-8.75 (1H, d), 8.26-8.30 (2H, dd), 7.91-7.94 (t, 1H), 7.83-7.86 (1H, d), 7.77-7.85 (1H, dd), 7.54-7.69 (1H, dd).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 123,76, 123.95, 127.06, 127.40, 127.48, 127.73, 129.29, 129.56, 131.15, 132.34, 137.06, 142.40, 142.82, 163.83, 165.43.

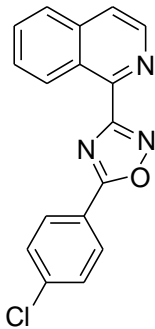


10

2-(4-klorofenil)-5-(izokinolin-1-il)-1,3,4-oksadiazol: 0,25 g 4 nolu ürün kullanılarak %76 verimle 0.3 g 10 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR ve ^{13}C NMR spektrumları sırasıyla Ek Şekil A7 ve Ek Şekil A8'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.52-9.48 (1H,dd), 8.75-8.73 (1H,d), 8.22-8.19 (2H,dd), 7.95-7.92 (1H,dd), 7.86-7.81 (1H,d), 7.79-7.77 (2H,m), 7.55-7.51 (2H,dd).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 122.23, 124.07, 127.06, 127.33, 127.50, 128.98, 129.62, 129.69, 131.19, 137.03, 137.07, 138.64, 142.37, 142.61, 163.93, 164.60.



11

5-(4-klorofenil)-3-(izokinolin-1-il)-1,2,4-oksadiazol: 0,4 g 5 nolu ürün kullanılarak % 92 verimle 0.6 g 11 nolu bileşik elde edildi. ^1H NMR spektrumu Ek Şekil A9'da verilmiştir.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 9.05-9.02 (1H,dd), 8.82-8.80 (1H,d), 8.31-8.28 (2H,d), 7.97-7.94 (1H,d), 7.87-7.85 (1H,d), 7.83-7.73 (2H,m), 7.59-7.56 (2H,d).

BÖLÜM 5. SONUÇLAR

6 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil A1) 7.82-8.65 ppm aralığında altı adet aromatik proton piki görülmektedir. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Ek Şekil A2) 124.7-143.5 ppm aralığında dokuz adet aromatik C pikleri ve 116.1 ppm de nitril ($-\text{CN}$) grubunun C piki yapımızı doğrulamaktadır.

7 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil A3) aromatik proton pikleri 3 numaralı bileşiğin aromatik proton piklerinin aksine 7.91-9.42 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda da (Ek Şekil A4) 3 numaralı bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda görülen 116.1 ppm de nitril C piki görülmemekte ve 155.7 ppm de tetrazol halkasının C piki görülmektedir.

9 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil A5) 7.54-9.50 ppm aralığında onbir adet aromatik proton görülmektedir. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Ek Şekil A6) tetrazol halkasının 155,7 ppm deki C piki görülmeyip, 163.9-165.4 ppm de 1,3,4-oksadiazol halkasındaki iki adet C piki görülmektedir.

10 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil A7) 7.51-9.52 ppm aralığında on adet aromatik proton piki görülmektedir. Bu bileşiğin ^{13}C NMR spektrumunda (Ek Şekil A8) tetrazol halkasının 155.7 ppm deki C piki görülmeyip, 163.9-164.6 ppm aralığında 1,3,4-oksadiazol halkasının iki adet C piki görülmektedir.

11 numaralı bileşiğin ^1H NMR spektrumunda (Ek Şekil A9) 7.55-9.05 ppm aralığında on adet aromatik proton piki görülmektedir.

BÖLÜM 6. TARTIŞMA VE ÖNERİLER

İzokinolin ve türevleri uzun zamandır ilaç aktif maddeleri olarak kullanılmaktadır. Bu nedenle sentetik kimyacıların ve biyolojik aktivite çalışan grupların bu molekül ve türevleri üzerinde pek çok çalışması bulunmaktadır.

Oksadiazoller anti-bakteriyel, anti-mikrobiyal, anti-kanserojen ve anti-inflamatuar özellikleri sayesinde farmakolojide büyük öneme sahiptir. Ayrıca, kas gevşetme gibi anestezik ve anti-depresan özellikleri vardır. Bu nedenle literatürde bulunan yöntemlerle oksadiazol türevlerinin sentezi üzerinde çalışılmıştır. İzokinolin oksadiazol türevlerinin sentezine ise henüz literatürde rastlanılmamıştır.

Bu çalışmada; iyi bir verimle biyolojik özellik gösterme ihtimali yüksek olan izokinolin tetrazol türevi, amidoksim türevi ve oksadiazol türevleri sentezlenmiştir. Çeşitli açıl klorürler kullanılarak pridin içerisinde ısıtılarak elde edilen oksadiazol türevlerinin sayısı diğer açıl klorür çeşitleri kullanılarak artırılabilir. Çalışmamızda açıl klorür çeşidi olarak benzoil klorür, 4-kloro benzoil klorür ve asetil klorür ile çalışılmıştır. Kloro asetil klorür, dikloro asetil klorür ve 4-metil benzoil klorür kullanılarak da oksadiazol türevleri çeşitlendirilebilir.

Trikloro asetil klorür çalışmada kullanılmaya çalışılmış ancak istediğimiz oksadiazol türevi sentezi gerçekleşmemiş. Alınan ^1H ve ^{13}C NMR sonuçlarında istediğimiz oksadiazol türevi yerine nükleofilik katılma gerçekleşip klor maddeden uzaklaşmıştır.

KAYNAKLAR

- [1] BENTLEY, K. W., Natural Product Report, 8, 365-391, 1992.
- [2] SAINSBURY, M. , Tutorial Chemistry Texts Heterocyclic Chemistry 8, ABEL, E. W. , Royal Society of Chemistry, 42-44,50-56, Cambridge, 2006.
- [3] BIRD, C. W., CHEESEMAN, G. W. H., A Specialist Periodical Reports Aromatic and Heteroaromatic Chemistry, The Chemical Society, Vol. 2, 91-92, 1973.
- [4] <http://en.wikipedia.org/wiki/Isoquinoline> , 28.06.2010.
- [5] LÍ, J. J., BARAN, P. S., Name Reactions”A Collection of Detailed Reaction Mechanisms”, Springer, 460, 2006.
- [6] <http://www.drugfuture.com/organicnamereactions/ONR318.htm> , 28.06.2010.
- [7] <http://en.wikipedia.org/wiki/Tetrazole> , 28.06.2010.
- [8] ROFFEY, J. , Maybridge Medchem Bioisosteres in Medicinal Chemistry, Volume 1 Bioisosteres, Maybrigde Medchem, 6-27.
- [9] ELGUERO, J., MARZIN, C., LINDA, P., The tautomerism of Heterocycles, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Pres, Newyork, 287-291.
- [10] AYDIN, Ö., Bazı 5-Süstitüe-1H-Tetrazol Tüevlerinin Sentezi, Yüksek Lisans Tezi, Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, 2006.
- [11] MYZNIKOV, L. V., HRABALEK, A., KOLDOBSKII, G. I., Drugs in The Tetrazole Series (Review), Chemistry of Heterocyclic Compounds, Vol.43, 1, 3-13, 2007.
- [12] <http://chemicaland21.com/lifescience/phar/1HTE> , 28.06.2010.

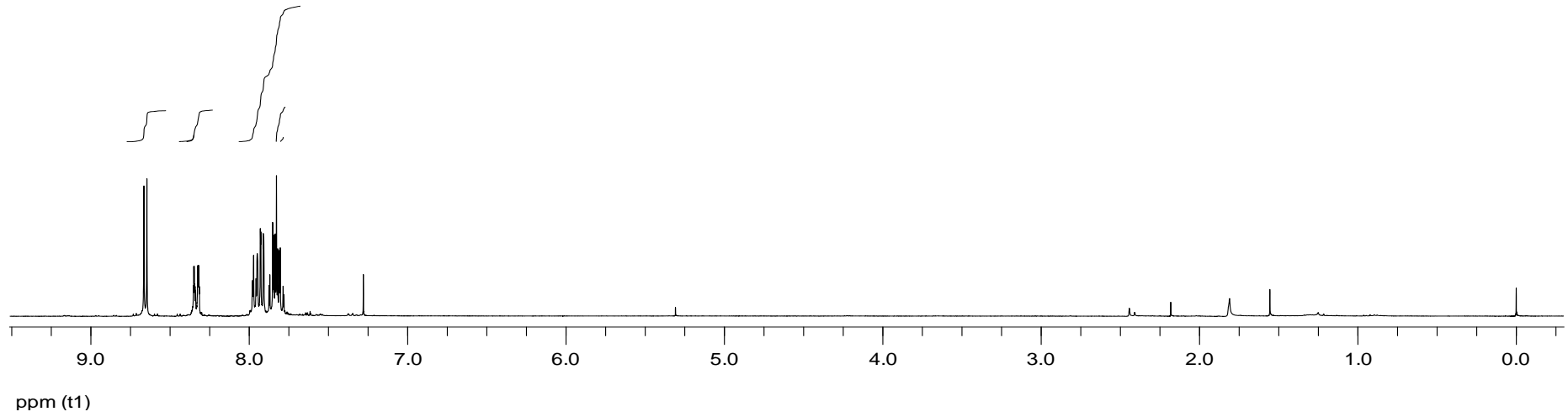
- [13] LEE, S., YANG YI, K., YOO, S., Introduction of Heterocyclic at The 2-Position of Indoline as Ester Bioisostere, *Bull. Korean Chem. Soc.*, Vol.25, No.2, 207-212, 2004.
- [14] DEMKO, Z., SHARPLESS, K., Preparation of 5-Substitued 1H-Tetrazoles from Nitriles in Water, *J. Org. Chem.*, 66, 7945-7950, 2001.
- [15] 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*, 17, 157-166, 2008.
- [16] VENKATESHEUARLU, G., RAJANNA, K., SAIPRAKASH, P., Antimony Trioxide as an Efficient Lewis Acid Catalyst for The Synthesis of 5-Substitued 1H-Tetrazoles, *Synthetic Communication*, 39, 426-432, 2009.
- [17] EYCKEN, E. W., KAPPE, C. O., *Topics in Heterocyclic Chemistry*, GUPTA, R. R., Volume 1, 98, 138, 147, 2006.
- [18] RAJASEKARAN, A., MURUGESA, S., RAJAGOPAL, A. K., Antibacterial, Antifungal and Anticonvulsant Evaluation of Novel Newly Synthesisized 1-[2-(1H-Tetrazole-5-yl)ethyl]-1H-benzo[d] [1,2,3]triazoles, *Arah Pharm Res*, Vol. 29, 7, 535-540, 2006.
- [19] DABBAGH, A. H., MANSOORI, Y., New azoic dyes containing (1H)-tetrazole and azidogrup, Vol. 54, 1, 37-46, 2002.
- [20] ADAMEC, J., WAISSER, K., KUNES, J., KAUSTOVA, J., A rate on the Antitubercular Activities of 1-Aryl-5-benzylsulfonyltetrazoles, Vol. 338, 8, 385-389, 2005.
- [21] Kostakis, G. E., Anson, C. E., Powell, A. K., Synthesis and Supramolecular Structure of a (5-(3-(1H-tetrazol-5-yl)phenyl)-1H-tetrazole) Cobalt Complex, Hindawi Publishing Corporation, *Bioinorganic Chemistry an Applications*, Vol. 2010, p. 5, 2010.
- [22] KARAKUŞ, H., Synthesis and Cycloaddition Reactions of Some Novel Azides Bearing 1,2,4-oxadiazole Ring, Yüksek lisans tezi, Abant İzzet Baysal Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Anabilim Dalı, 2010.
- [23] <http://en.wikipedia.org/wiki/Oxime> , 28.06.2010.
- [24] KATRITZKY, A. R., CHARLES, W. R., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry II*, 1st, Pergamon pres, New York, 736, 1984.

- [25] PACE, A., BUSCEMI, S., VIVONA, N., The Synthesis of Fluorinated Heteroaromatic Compounds Part 1 Five-membered Ring with more than Two Heteroatoms, *Organic Preparations and Procedures Int.*, 37(5), 447-506, 2005.
- [26] DIANA, G. D., VOLKOTS D. L., NITZ J. T., Oxadiazoles as Ester Bioisosteric Replacements in Compounds Related to Disoxaril. Antirhinovirus Activity, *J. Med. Chem.*, 37, 2421-2436, 1994.
- [27] BORG, S., VOLLINGA, R. C., LABARRE, M., Design, Synthesis, and Evaluation of Phe-Gly Mimetics: Heterocyclic Building Blocks for Pseudopeptides, *J. Med. Chem.*, 42, 4331-4342, 1999.
- [28] WATJEN, F., BAKER, R., HERBERT, R., MACLEAD, A., KNIGHT, A., SWAIN, C. J., Novel benzodiazepine receptor partial agonist: oxadiazolyimidazobenzodiazepines, Springer, *J. Med. Chem.*, 32, 2282-2291, 1989.
- [29] LEITE, A. C. L., VIEIRA, R. F., WANDERLEY, A. G., Synthesis anti-inflammatory and antimicrobial activities of new 1,2,4-oxadiazoles peptidomimetics, *II Farmaco*, 55, 719-724, 2000.
- [30] BEZERRA, N. M. M., DE OLIVEIRA, S. P., Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles possessing antiinflammatory and antitumor properties, *II Farmaco*, 60, 995-960, 2005.
- [31] NICOLAIDES, D. N., FYLAKTAKIDOV, K. C., LITINOS, K. E., Synthesis and biological evaluation of several coumarin-4-carboxamidoxime and 3-(coumarin-4-yl)-1,2,4-oxadiazole derivatives, *J. Med. Chem.*, 33, 715-724, 1998.
- [32] AMARASINGHE, K. K. D., EVIDIKIMOV, A. G., SRIVASTAVA, A., COLSON, A., Design and synthesis of potent, non-peptidic inhibitors of HTPP β , *Bioorg. Med. Chem. Letter*, 16, 4256-4552, 2006.
- [33] ORLEK, B. S., BLANEY, F. E., BROWN, F., CLARK, M. S. G., Comparison of azobicyclic esters and oxadiazoles as ligands for the muscarinic receptor, *J. Med. Chem.*, 34, 2726-2735, 1991.
- [34] STREET, L., BAKER, R., BOOK, T., KNEEN, C. O., Synthesis and biological activity of 1,2,4-oxadiazole derivatives: highly potent and efficacious agonists for cortical muscarinic receptors, *J. Med. Chem.*, 33, 2690-2697, 1990.

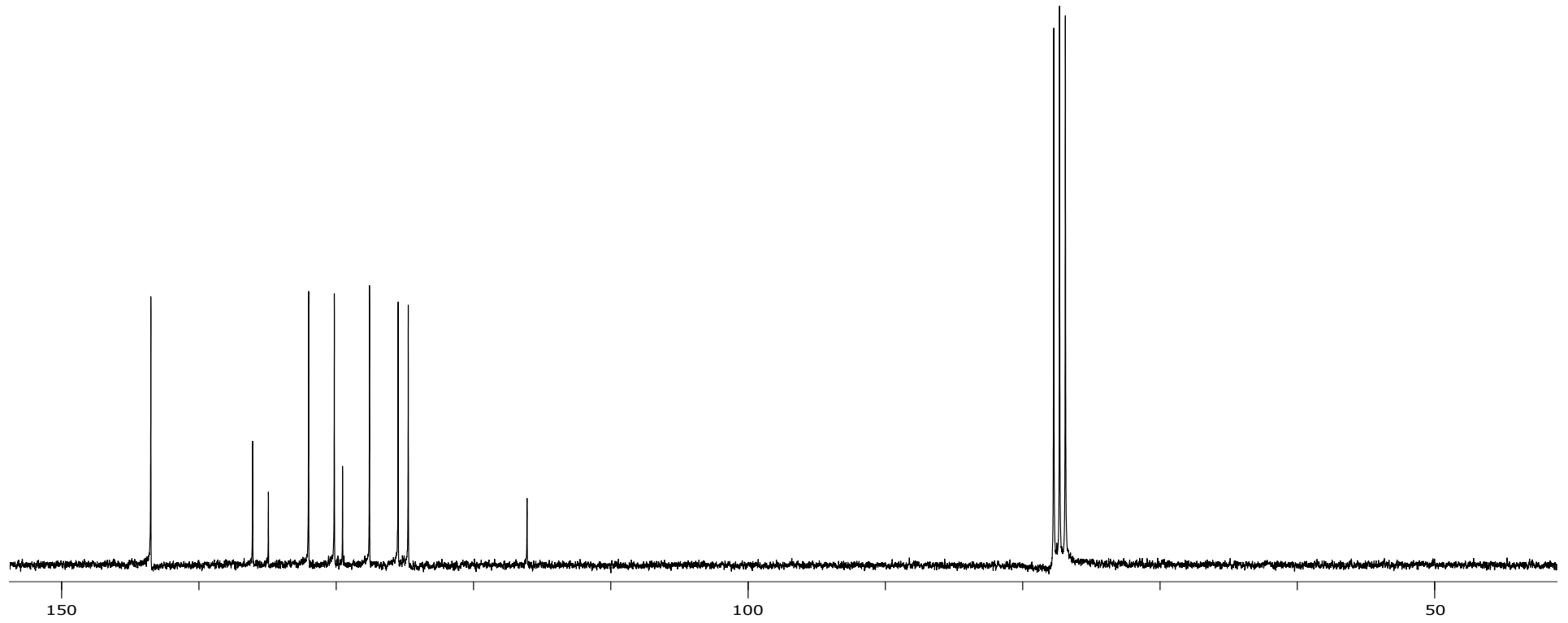
- [35] a) KABOUDIN, B., SAADATI, F., Novel method for the synthesis of 1,2,4-oxadiazoles using alumina supported ammonium fluoride under solvent-free condition, *J. Heterocyclic Chem.*, 42, 699-701, 2005. b) SRIVASTAVA, R. M., SEABRA, G. M., Preparation and Reactions of 3-[3(Aryl)-1,2,4-oxadiazole-5-yl] Propionic Acids, *J. Braz. Chem. Soc.*, 8, 397, 1997. d) DE FREITAS, J. J. R., DE FREITAS J. C. R., KIMURA, G. Y. V., Microwave-induced one-pot synthesis of 4-[3-(aryl)-1,2,4-oxadiazole-5-yl]-butan-2-ones under solvent free conditions, *Tetrahedron Lett.*, 48, 6195-6198, 2007.
- [36] a) KATRITZKY, A. R., SHESTOPALOV, A. A., A convenient synthesis of chiral 1,2,4-oxadiazoles from N-protected (α -aminoacyl) benzotriazoles, *ARKIVOC*, 7, 36, 2005. b) BRAGA, V., MELO, S. J., Synthesis of new 1,2,4-oxadiazole carrying (1'S,2'S)-t-Butyloxycarbonyl-1-amino-2-methyl-1-butyl and (1'S)-t-Butyloxycarbonyl-1-amino-1'-ethyl Groups at C-5, *J. Braz. Chem. Soc.*, 9, 465, 2004. c) MELO, S. J., SOBRAL, A. D., LOPES, H. L., Synthesis of some 3-aryl-1,2,4-oxadiazoles carrying a protected L-alanine Side Chain, *J. Braz. Chem. Soc.*, 9, 465, 1998.
- [37] KATRITZKY, A., BOULTON, A., *Advances in Heterocyclic Chemistry*, ELSEVIER, Vol.20, 1976.
- [38] BIRD, C. W., CHEESEMAN, G. W. H., *Aromatic and Heteroaromatic Chemistry : A Specialist Periodical Reports*, Volume 1, 85-86, 91-92, 94, 103-107, 110-111, 125, 160, 1973.
- [39] KABOUDIN, B., SAADATI, F., Magnesia-supported Hydroxylamine Hydrochloride in the Presence of Sodium Carbonate as an Efficient Reagent for the Synthesis of 1,2,4-oxadiazoles from nitriles, *Tetrahedron Letters*, 48, 2829-2832, 2007.
- [40] 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*, 47, 2965-2967, 2006.
- [41] VERESHCHAGIN, L., VERKHOZINA, O., POKATILOV, F., KIZHNYAEV, V., Synthesis of 2-substituted 5-trifluoromethyl-1,3,4-oxadiazoles, *Russian Journal of Organic Chemistry*, Vol.43, No.10, 1575-1576, 2007.
- [42] XIANG, N., LEE, T., GONG, M., TONG, K., SO, S., LEUNG, M., Synthesis of 2-phenylquinoline-based Ambipolar Molecules Containing Multiple 1,3,4-oxadiazole Spacer Groups, *Synthetic Metals*, 156, 270-275, 2006.

- [43] OBUSHAK, N., POKHODYLE, N., PIDLYPNIYI, N., MATTIICHUK, V., Synthesis of 1,2,4- and 1,3,4-oxadiazoles from 1-aryl-5-methyl-1H-1,2,3-triazole-4-carbonyl Chlorides, Russian Journal of Organic Chemistry, Vol.44, No.10, 1522-1527.
- [44] BEZERRA, N., OLIVEIRA, P., SRIVASTAVA, R., SILVA, J., Synthesis of 3-aryl-5-decapentyl-1,2,4-oxadiazoles Possessing Antiflammatory and Antitumor Properties, IL Farmaco, 60, 955-960, 2005.
- [45] ŞAHİN, G., PALASKA, E., EKİZOĞLU, M., ÖZALP, M., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 1,3,4-Oxadiazole Derivatives, IL Farmaco, 57, 539-542, 2002.
- [46] AUGUSTİNE, J., AKABOTE, V., HEGDE, S., ALAGORSAMY, P., PTSA-ZnCl₂; An Efficient Catalyst for The Synthesis of 1,2,4-Oxadiazoles from Amidoximes and Organic Nitriles, J. Org. Chem., 74, 5640-5643.
- [47] ATEŞ, Ö., KOCABALKANLI, A., CESUR, N., ÖTÜK, G., Synthesis and Antimicrobial Activity of Some 5-aryl-2-[N,N-disubstitued thiocarbamoylthio)acylamino]-1,3,4-oxadiazoles, IL Farmaco, 53, 541-544, 1998.
- [48] LEITE, A., VIEIRA, R., FARIA, A., WANDERLEY, A., AFIATPOUR, P., XIMENES, E., SRIVASTAVA, R., OLIVEIRA, C., MEDEINOS, M., ANTUNES, E., BRONDANI, D., Synthesis, Anti-inflammatory and Antimicrobial Activities of New 1,2,4-oxadiazoles Peptidomimetics, IL Farmaco, 55, 719-724, 2000.
- [49] BAHAR, S. , Bazı Okzadiazol ve Tiyadiazol Türevlerinde Kimyasal Aktivitenin Kuantum Mekaniksel Yöntemlerle İncelenmesi, Yüksek lisans tezi, Osmangazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Anabilim Dalı, s.4, 2006.

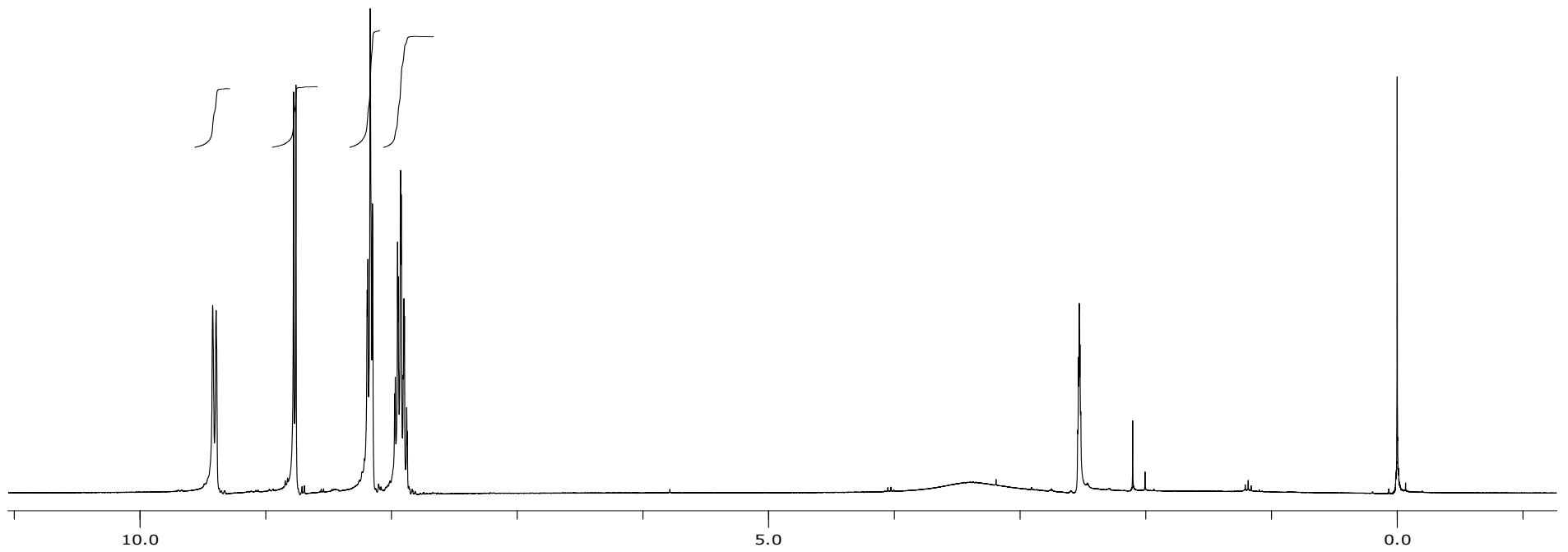
EKLER



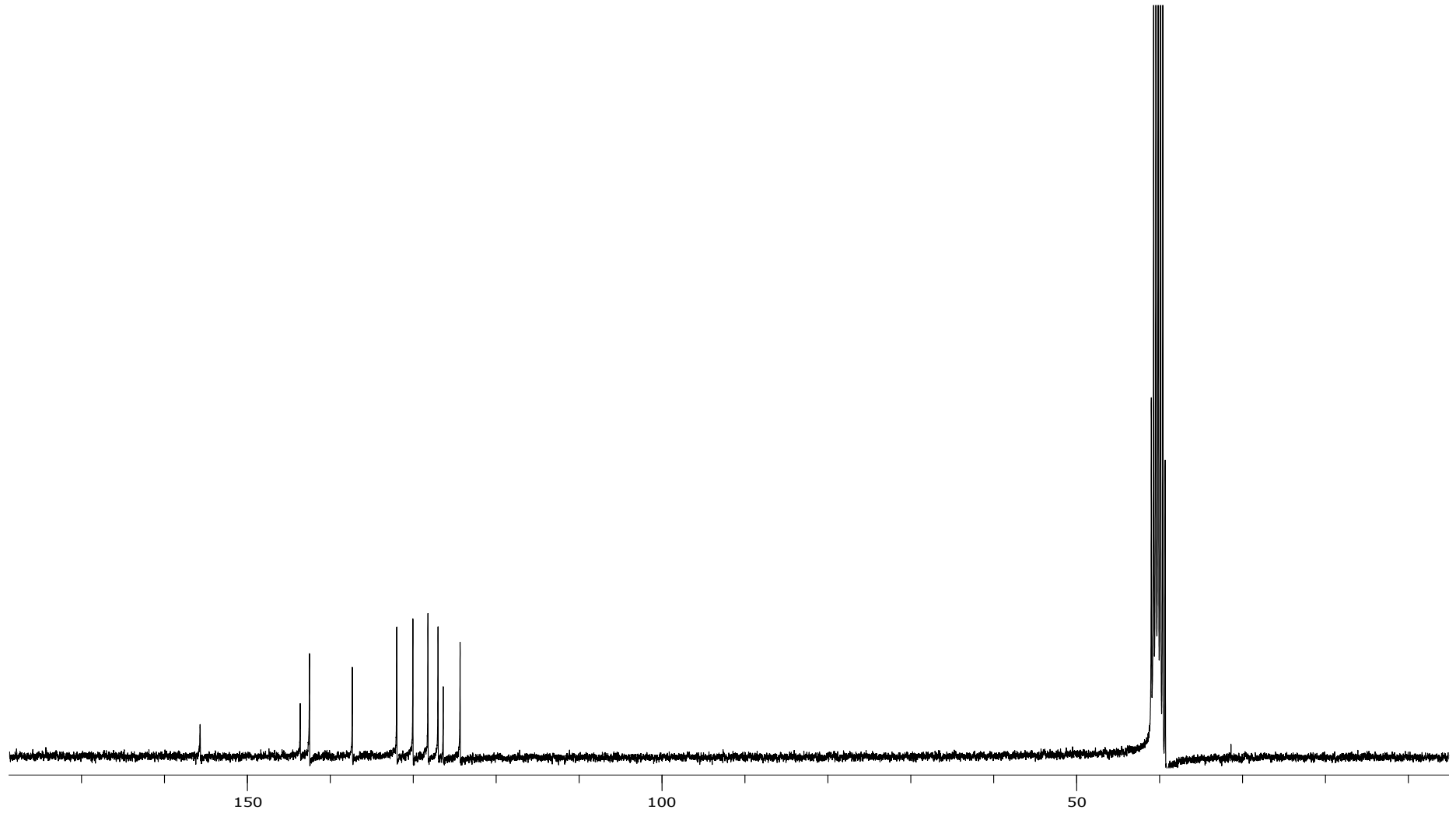
Ek Şekil A1. 1-karbonitril izokinolin bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



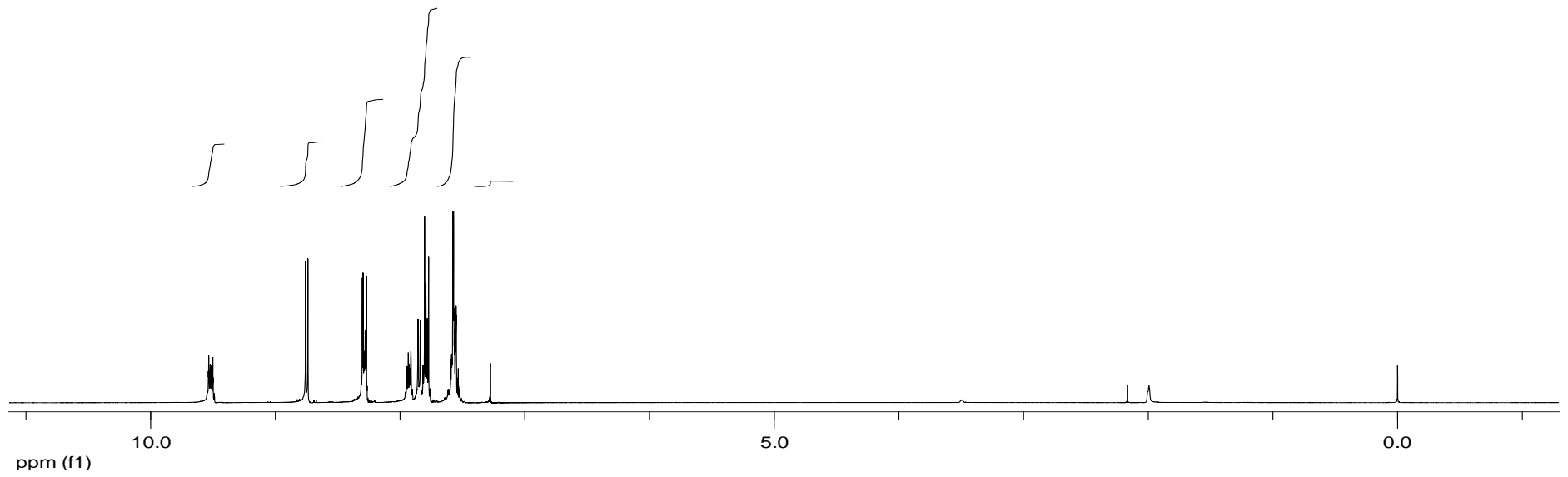
Ek Şekil A2. 1-karbonitril izokinolin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



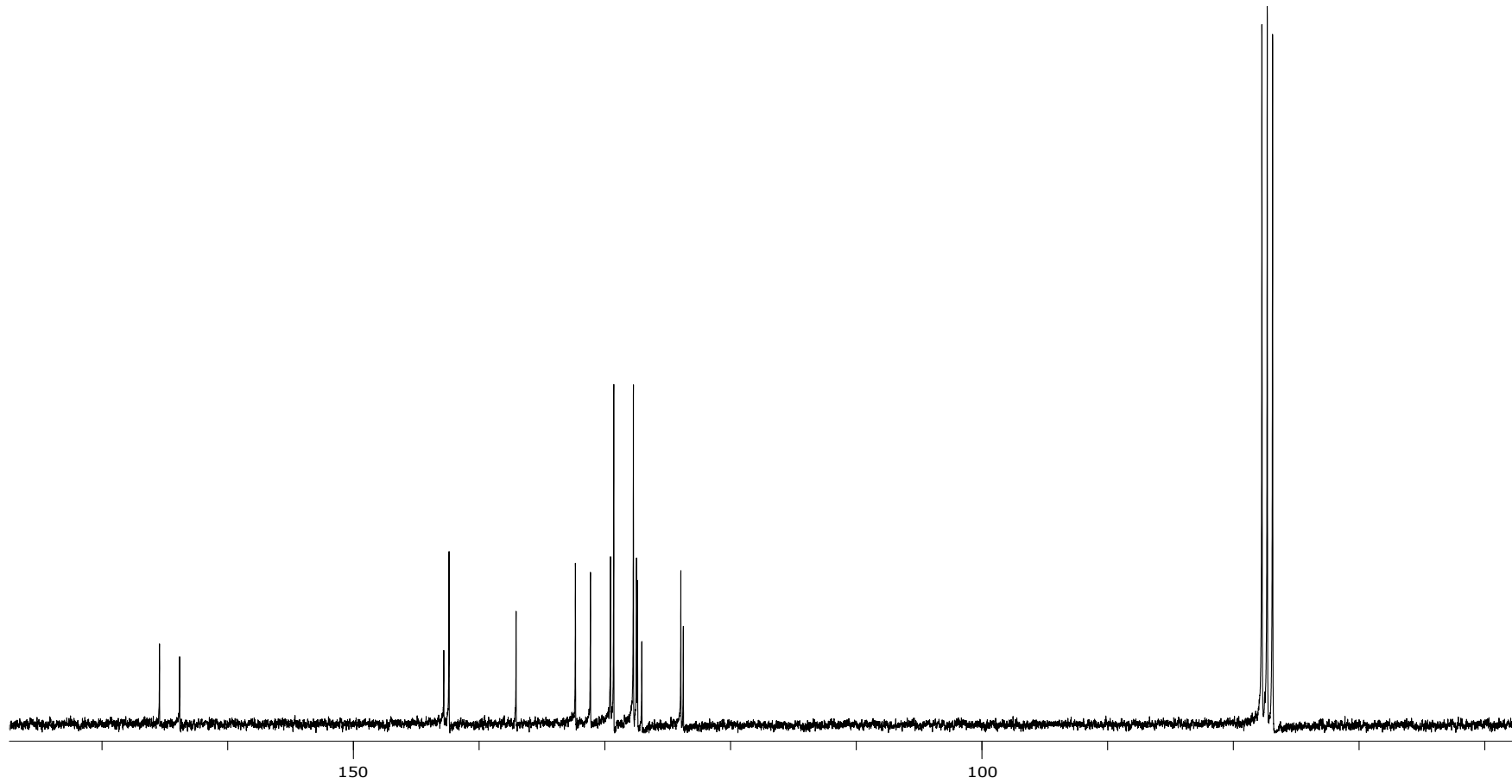
Ek Şekil A3. 1-(1H-tetrazol-5-il)-izokinolin bileşğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



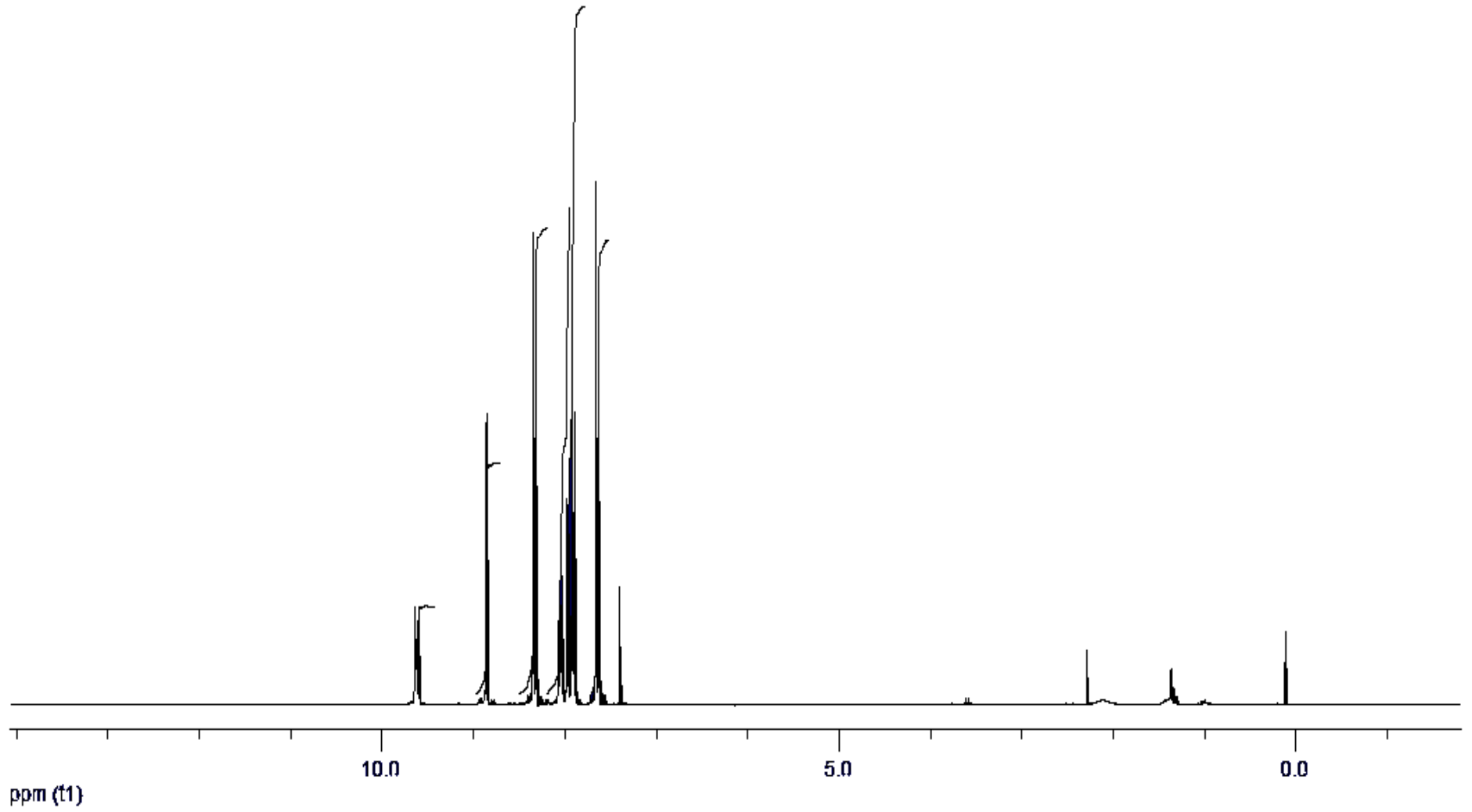
Ek Şekil A4. 1-(1H-tetrazol-5-il)-izokinolin bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



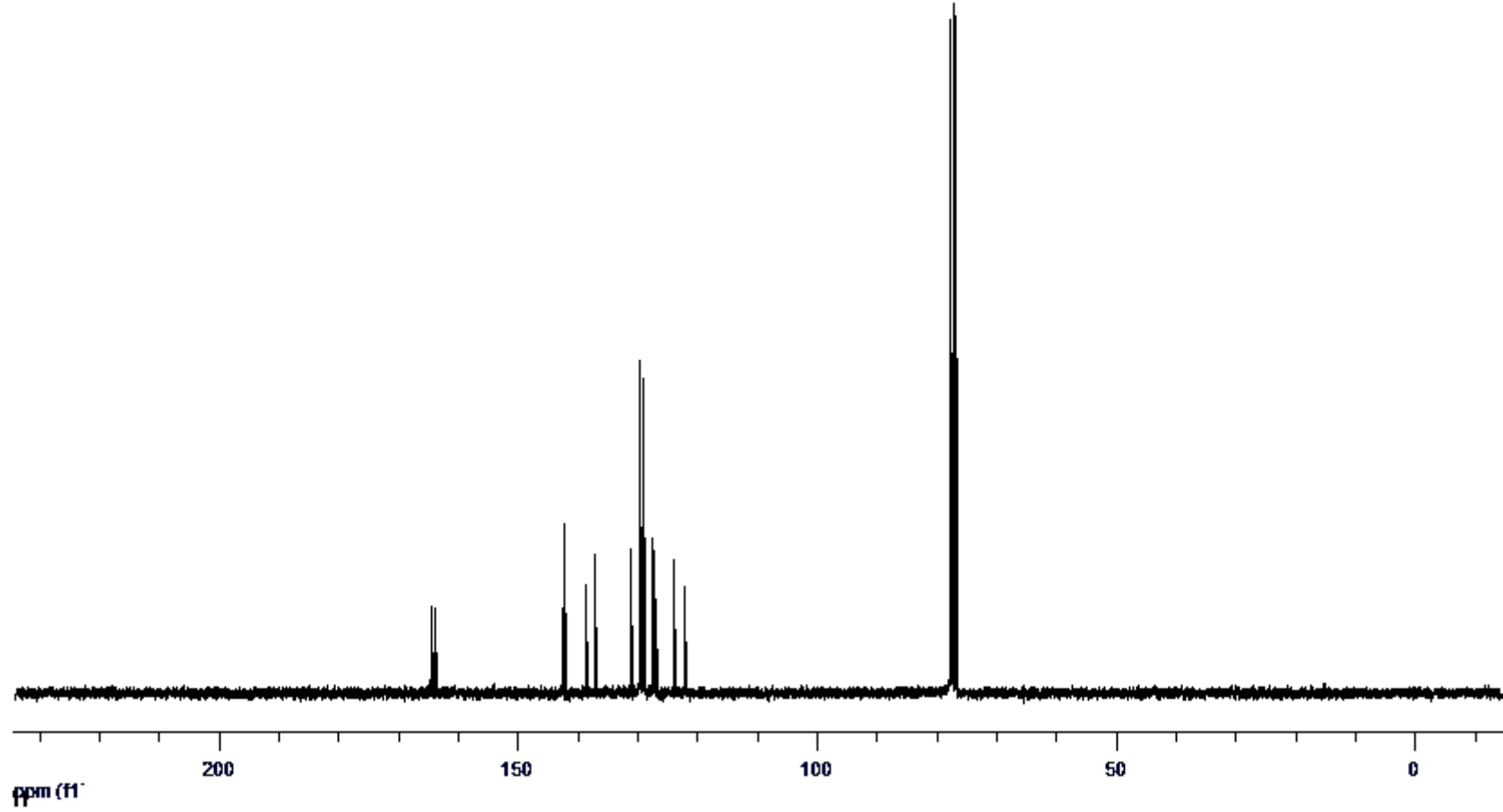
Ek Şekil A5. 3-(izokinolin-1-il)-5-fenil-1,3,4-okzadiazol bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



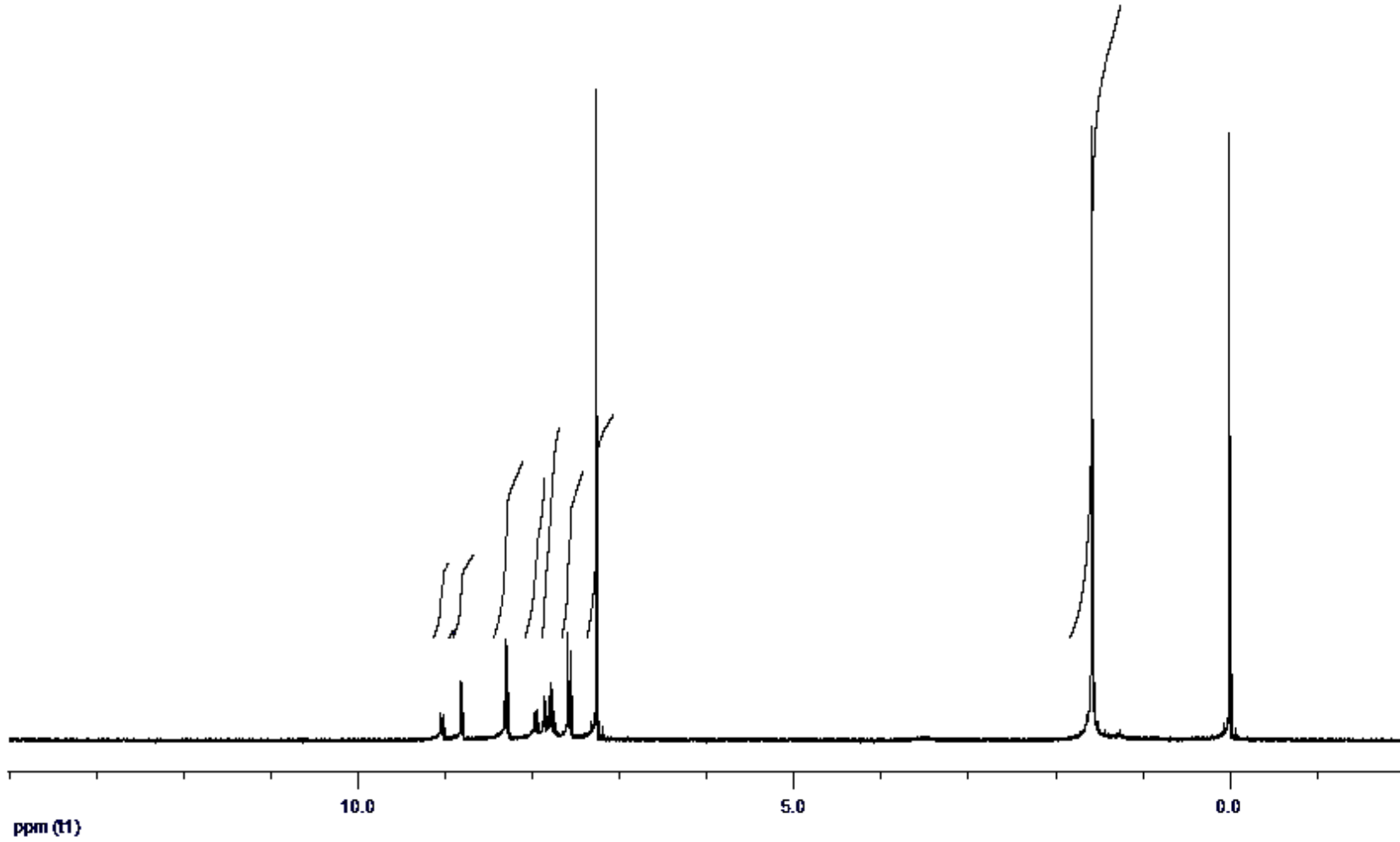
Ek Şekil A6. 3-(izokinolin-1-il)-5-fenil-1,3,4-okzadiazol bileşiğinin ^{13}C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl_3)



Ek Şekil A7. 2-(4-klorofenil)-5-(izokinolin-1-il)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)



Ek Şekil A8. 2-(4-klorofenil)-5-(izokinolin-1-il)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹³C NMR spektrumu (75 MHz, CDCl₃)



Ek Şekil A9. 5-(4-klorofenil)-3-(izokinolin-1-il)-1,2,4-oksadiazol bileşiğinin ¹H NMR spektrumu (300 MHz, CDCl₃)

ÖZGEÇMİŞ

Hilal KUDAY, 1985 yılında Çınarlı'da doğdu. İlköğretimini Derince'de, liseyi İzmit'te tamamladı. 2004 yılında Sakarya Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Kimya Bölümü'nü kazandı ve 2008 yılında lisans eğitimini tamamladı. Aynı yıl Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Kimya Bölümü Organik Kimya Anabilim Dalı'nda yüksek lisans eğitimine başladı.