

**AZOT ATOMUNDA TETRAZOL HALKASI İÇEREN BAZI TEBAİN
TÜREVİ YARİSENTETİK OPIOİTLERİN SENTEZİ VE
YAPILARININ SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE AYDINLATILMASI**

Özgür PAMİR

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KİMYA

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

TEMMUZ 2010

ANKARA

Özgür PAMİR tarafından hazırlanan AZOT ATOMUNDA TETRAZOL HALKASI İÇEREN BAZI TEBAİN TÜREVİ YARİSENTETİK OPIOİTLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE AYDINLATILMASI adlı bu tezin Yüksek Lisans tezi olarak uygun olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

Tez Danışmanı, Kimya Anabilim Dalı

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

Doç Dr. Adnan BULUT

(Kimya Anabilim Dalı, Kırıkkale Üniversitesi)

Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

(Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi)

Doç. Dr. Ali DİŞLİ

(Kimya Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi)

Tarih: 28/07/2010

Bu tez ile G.Ü. Fen Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu Yüksek Lisans derecesini onamıştır.

Prof. Dr. Bilal TOKLU

Fen Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

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

Özgür PAMİR

**AZOT ATOMUNDA TETRAZOL HALKASI İÇEREN BAZI TEBAIN
TÜREVİ YARI SENTETİK OPIOİTLERİN SENTEZİ VE YAPILARININ
SPEKTROSKOPİK YÖNTEMLERLE AYDINLATILMASI
(Yüksek Lisans Tezi)**

Özgür PAMİR

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TEMmuz 2010**

ÖZET

Bu çalışmada, önemli bir haşhaş (*Papaver semniferum L.*) alkaloidi olan tebain kullanılarak morfinyan türü C(7) konumunda lipofilik sübstitüent ve azot atomunda da tetrazol halkası içeren yarisentetik opioitler sentezlenmiştir. Çalışmanın ilk aşamasında; tebain ile metil akrilatın Diels-Alder tepkimesi sonucunda C(7) konumunda metil esteri içeren 6,14-*endo*-eteno köprüsüne sahip morfinyan yapısındaki bileşik sentezlenmiştir. Oluşan ürünün siyanojen bromür ile etkileştirilmesi sonucunda azot atomu üzerindeki metil grubu çıkarılmış yerine siyanür grubu geçirilmiştir. Daha sonra siyanür grubu NH_4Cl ve NaN_3 kullanılarak tetrazol halkasına dönüştürülmüştür. Çalışmanın ikinci aşamasında ise ilk önce katılma ürünü hidrazin hidratla etkileştirilip açıl hidrazin türevine dönüştürülmüştür. Daha sonra açıl hidrazin sübstitüe *p*-benzoil klorür bileşikleriyle tepkimeye sokulup diaçil hidrazin hidroklorürler elde edilmiştir. Diaçil hidrazinhidroklorür bileşiklerinin POCl_3 içerisinde halkalaşma tepkilmeleri sonucunda C(7) konumunda 1,3,4- oksadiazol halkası içeren morfinyan türü bileşikler sentezlenmiştir. Daha sonra azot atomundaki metil grubunun ile CN grubu yer değiştirilmiştir. Oksadiazol türevi bileşiklerin siyanojen bromür ile bu tepkimesinden oluşan *N*-CN türevleri, azot atomunda tetrazol halkası içeren içeren bileşiklerin sentezi için kullanılmıştır. Sentezlenen bileşiklerin yapıları FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, COSY, HETCOR (HMQC),

LC-MS ve X ışınları kırınım spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır.

Azot atomundaki metil grubu farklı gruplarla yer değiştirilmiş pek çok tebain türevi yarı sentetik opioit, narkotik analjezik ve ağrı kesici olarak kullanılmalarının yanı sıra antagonist etkileri sayesinde uyuşturucu bağımlılığı tedavisinde de kullanılmaktadırlar. Opioitlerin yapısında bulunan azot atomu ve bu atoma bağlı grubun yapısı opioitin farmakolojik etkinlikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Tebain türevleri ile ilgili çalışmalar bu özellikleri nedeniyle önem taşımaktadır.

Bilim Kodu : 201.1.112

Anahtar Kelimeler : Alkaloid, tebain, morfinyan, opioit, oksadiazol, tetrazol

Sayfa Adedi : 124

Tez Yöneticisi :Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

**SYNTHESIS OF SOME SEMI-SYNTHETIC DERIVATIVE THEBAINE
OPIATES CONTAINING TETRAZOL RING AT NITROGEN ATOM AND
ELUCIDATING THEIR STRUCTURES BY SPECTROSCOPIC METHODS
(M. Sc. Thesis)**

Özgür PAMİR

**GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF SCIENCE AND TECHNOLOGY
July 2010**

ABSTRACT

In this study, morphinian type semi synthetic opioits which have lipophilic substituent at C(7) carbon and also tetrazol ring at nitrogen atom were synthesized by the use of thebaine that is important hashish (*Papaver *semniferum* L.*) alkaloid. In the first step of this study, the morphinan compound containing methyl ester positioned at C(7) including 6,14-*endo*-etheno bridge was synthesized by Diels-Alder reaction with thebaine and methyl acrylate. The methyl group at nitrogen atom of obtained product was converted to *N*-CN derivative by treating with cyanogens bromide. Then, cyanide group was converted by using NH₄Cl and NaN₃ to tetrazol ring. In the second step of the study, the Diels-Alder adduct was converted to acylhydrazite derivative. Then, diacyl hydrazite hydrochlorides were synthesized by the treatment of *p*-substituted benzoyl chlorides with acylhydrazite. The obtained acyl hydrazite hydrochloride compounds were cyclized in POCl₃ to give thebaine derivatives containing 1,3,4-Oxadiazole ring at C(7) atom. And then, the compounds including 1,3,4-Oxadiazole ring at C(7) atom reacted with cyanogen bromide to give *N*-CN compounds which were used to synthesize *N*-tetrazol derivatives.

The structures of synthesized compounds were confirmed by the techniques FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, COSY, HETCOR (HMQC), LC-MS and X-ray diffraction spectroscopy.

Most of *N*-demethylated semi-synthetic derivative thebaine opiate, have been using as narcotic analgesic and painkiller besides in therapy of drug addiction due to their antagonist effects. The nature of the substituent at the nitrogen atom and the nitrogen atom in the opiates has an important effect on the pharmacological activity of the opiate. For these facts, the works related thebaine derivatives have a great importance.

Science Code	: 201.1.112
Key Words	: Alkaloid, thebaine, morphinan, opiate, oxadiazole, tetrazole
Page Number	: 124
Adviser	: Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

TEŞEKKÜR

Çalışmalarım boyunca benden değerli yardım ve katkılarını esirgemeyen, beni yönlendiren kıymetli tecrübelerinden faydalandığım sayın hocam Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR'a teşekkürlerimi ve saygılarımı sunarım.

Çalışmaların sırasında bana yol gösteren sayın hocam Doç. Dr. Ali DIŞLI'ye teşekkür ederim.

Bu tez çalışması, TÜBİTAK Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca ve TMO Genel Müdürlüğünce 107T676 nolu proje kapsamında desteklenmiştir. Bu katkılarından dolayı TÜBİTAK Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonuna ve TMO Genel Müdürlüğüne teşekkürlerimi sunarım.

Çalışma arkadaşlarım Araş. Gör. Dr. Serkan YAVUZ'a ve Dr. Eylem TURAN'a ve benimle birlikte aynı labaratuarda çalışan çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Benim bu günlere gelmemde büyük emeği olan aileme ve tez çalışmam boyunca maddi ve manevi desteğini her zaman yanımda hissettiğim, birlikte mutlu bir beraberliğe başlama kararı aldığım nişanlım Figen HASRET'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
TEŞEKKÜR.....	viii
İÇİNDEKİLER	ix
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xiv
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	xv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Alkaloidlerin Tanımı ve Sınıflandırılması	2
2.1.1. Haşhaş alkaloidleri	4
2.1.2. Bazı tebain türevi azot atomuna bağlı metil grubu yer değiştirilmiş yarı sentetik opioidler ve özellikleri	7
2.1.3. Azot atomuna bağlı metil grubunun çıkarılması ve yer değiştirmesi için yöntemler	12
2.2. 1,3,4- Oksadiazol Bileşiklerinin Genel Yapısı	15
2.2.1. 1,3,4- Oksadiazollerin özellikleri ve genel sentez yöntemleri	15
2.3. Tetrazollerin Genel Yapısı	18
2.3.1. Tetrazollerin özellikleri ve genel sentez yöntemleri	18
3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM	21
3.1. Araç ve Gereçler	21
3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler.....	21
3.1.2. Kullanılan cihazlar	21

Sayfa

3.2. Yöntem	22
4. DENEYSEL KISIM	24
4.1. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Sentezi	24
4.2. <i>N</i> -Siyano-6,14- <i>endo</i> -eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Sentezi	24
4.3. <i>N</i> -1 <i>H</i> -Tetrazol-6,14- <i>endo</i> -eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Sentezi.....	25
4.4. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14- <i>endo</i> -eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Sentezi	25
4.5. Benzoilhidrazinhidroklorür türevi bileşiklerin genel sentezi.....	26
4.5.1. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi	26
4.5.2. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2- <i>p</i> -florobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi	26
4.5.3. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2- <i>p</i> -klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi	27
4.5.4. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2- <i>p</i> -bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi	27
4.5.5. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2- <i>p</i> -metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi	27
4.6. 1,3,4- Oksadiazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi.....	28
4.6.1. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi	28
4.6.2. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi	28
4.6.3. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi	29

Sayfa

4.6.4. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	29
4.6.5. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	29
4.7. <i>N</i> -CN Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi.....	30
4.7.1. 2-(<i>N</i> -Siyano-6,14- <i>endo</i> -eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	30
4.7.2. 2-(<i>N</i> -Siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -florofenil)- 1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	30
4.7.3. 2-(<i>N</i> -Siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	31
4.7.4. 2-(<i>N</i> -Siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -bromofenil)- 1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	31
4.7.5. 2-(<i>N</i> -Siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	31
4.8. <i>N</i> -Tetrazol Türevi Bileşiklerin Sentezi	32
4.8.1. 2-(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-6,14- <i>endo</i> -eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	32
4.8.2. 2-(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-6,14- <i>endo</i> -eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -florofenil)- 1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	32
4.8.3. 2-(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-6,14- <i>endo</i> -eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	33
4.8.4. 2-(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -bromofenil)- 1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	33
4.8.5. 2-(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol-5-il)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin sentezi	33
5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA	34

Sayfa

5.1. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiminin Yapısı	34
5.2. <i>N</i> -Siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiminin Yapısı	39
5.3. <i>N</i> -1H-Tetrazol-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiminin Yapısı	43
5.4. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiminin Yapısı	47
5.5. Benzoilhidrazinhidroklorür Türevi Bileşiklerin Yapısının Aydınlatılması ...	51
5.5.1. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2- <i>p</i> -metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiminin yapısı	51
5.5.2. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2- <i>p</i> -bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiminin yapısı	55
5.5.3. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2- <i>p</i> -klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiminin yapısı	56
5.5.4. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2- <i>p</i> -florobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiminin yapısı	57
5.5.5. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiminin yapısı	58
5.6. 1,3,4-Oksadiazol Türevi Bileşiklerin Yapısının Aydınlatılması	59
5.6.1. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin yapısı	59
5.6.2. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin yapısı	63
5.6.3. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin yapısı	64
5.6.4. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin yapısı	65

5.6.5. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	66
--	----

Sayfa

5.7. <i>N</i> -CN Türevi Bileşiklerin Yapısının Aydınlatılması	67
5.7.1. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	67
5.7.2. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	71
5.7.3. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	72
5.7.4. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	73
5.7.5. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	74
5.8. <i>N</i> -Tetrazol Türevi Bileşiklerin Yapısının Aydınlatılması	75
5.8.1. 2-[<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	75
5.8.2. 2-[<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	79
5.8.3. 2-[<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	80
5.8.4. 2-[<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(<i>p</i> -florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	81
5.8.5. 2-[<i>N</i> -(1 <i>H</i> -tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı	82
EKLER	85
KAYNAKLAR	118
ÖZGEÇMİŞ	123

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 1.1. Azot atomuna bağlı metil grubunun yerine farklı grupların geçmesiyle oluşturulan bazı opioitler.....	1
Çizelge 2.1. <i>N</i> -Metil grubu içeren bazı heterosiklik alkaloitler	3
Çizelge 2.2. Haşhaştaki bazı alkaloitlerin bulunma yüzdeleri	5
Çizelge 2.3. Benzilizokinolin grubu haşhaş alkaloitleri.....	5
Çizelge 2.4. Morfinyan grubu haşhaş alkaloitleri	6
Çizelge 2.5. Bazı opioitlerin, opioit reseptörlerine karşı gösterdikleri etki şekline göre sınıflandırılması	8
Çizelge 2.6. Azot atomuna bağlı metil grubu değiştirilmiş bazı tebain türevi yarı sentetik opioitler ve özellikleri.....	9
Çizelge 2.7. Bazı önemli 1,3,4-Oksadiazol türevi ilaçlar	16

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 3.1. Birinci kısımda sentezlenen bileşiklerin tepkime denklemi	23
Şekil 3.2. İkinci kısımda sentezlenen bileşiklerin tepkime denklemi	23
Şekil 5.1. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin FT-IR spektrumu	35
Şekil 5.2. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	36
Şekil 5.3. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	36
Şekil 5.4. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HR-MS spektrumu	37
Şekil 5.5. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin X-ray difraktometre cihazı ile yapılan kristal analizi	37
Şekil 5.6. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin COSY spektrumu	38
Şekil 5.7. 6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HETCOR (HMQC) spektrumu	38
Şekil 5.8. <i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidro- tebain bileşiğinin FT-IR spektrumu	40
Şekil 5.9. <i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidro- tebain bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 5.10. <i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidro- tebain bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	41
Şekil 5.11. <i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidro- tebain bileşiğinin HR-MS spektrumu	42
Şekil 5.12. <i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidro- tebain bileşiğinin X-ray difraktometre cihazı ile yapılan kristal analizi ..	42
Şekil 5.13. <i>N</i> -1H-tetrazol-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetra- hidrotebain bileşiğinin FT-IR spektrumu	44

Şekil	Sayfa
Şekil 5.14. <i>N</i> -1H-tetrazol-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	45
Şekil 5.15. <i>N</i> -1H-tetrazol-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	45
Şekil 5.16. <i>N</i> -1H-tetrazol-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HR-MS spektrumu	46
Şekil 5.17. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin FT-IR spektrumu	48
Şekil 5.18. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	49
Şekil 5.19. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	49
Şekil 5.20. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HR-MS spektrumu	50
Şekil 5.21. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil] -2- <i>p</i> -metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR spektrumu	52
Şekil 5.22. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil] -2- <i>p</i> -metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	53
Şekil 5.23. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil] -2- <i>p</i> -metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	53
Şekil 5.24. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil] -2- <i>p</i> -metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin COSY spektrumu	54
Şekil 5.25. 1-[(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil] -2- <i>p</i> -metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin HR-MS spektrumu	54
Şekil 5.26. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu	60

Şekil	Sayfa
Şekil 5.27. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> - metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	61
Şekil 5.28. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> - metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	61
Şekil 5.29. 2-(6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu	62
Şekil 5.30. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu	68
Şekil 5.31. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	69
Şekil 5.32. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	69
Şekil 5.33. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu	70
Şekil 5.34. 2-(<i>N</i> -siyano-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin COSY spektrumu	70
Şekil 5.35. 2-[(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -Tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu	76
Şekil 5.36. 2-[(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -Tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	77
Şekil 5.37. 2-[(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -Tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹³ C-APT spektrumu	77

Şekil	Sayfa
Şekil 5.38. 2-[(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -Tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu	78
Şekil 5.39. 2-[(<i>N</i> -(1 <i>H</i> -Tetrazol)-6,14- <i>endo</i> -Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5- <i>p</i> -metoksifenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin COSY spektrumu	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler

δ

Açıklama

Kimyasal kayma

Kısaltmalar

^1H -NMR

Açıklama

^1H Nükleer Magnetik Rezonans
Spektroskopisi

FT-IR

Fourier Transform Infrared
Spektroskopisi

DMSO-*d*6

Döterodimetil sülfoksit

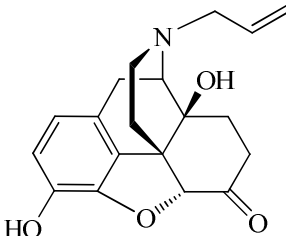
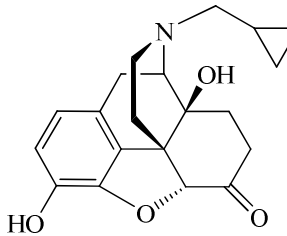
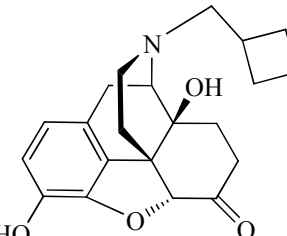
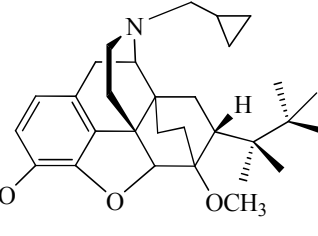
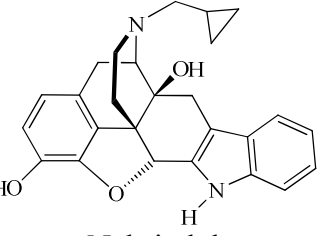
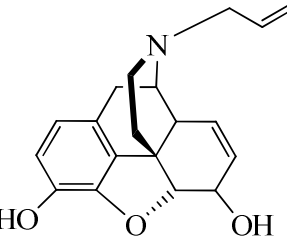
HR-MS

Yüksek Çözünürlüklü Kütle
Spektrometresi

1. GİRİŞ

Haşhaş bitkisinden (*Papaver Somniferum L.*) elde edilen doğal alkaloidlere ve bunların yarı sentetik türevlerine “*opioit*” adı verilmektedir. Opioitler, genellikle narkotik analjezik ve anesteziye etkiye sahip olan, opioit reseptörlerine bağlanarak agonist veya antagonist etki gösteren ilaçları tanımlamak için kullanılır [1-5]. Opioitlerin yapısında bulunan azot atomu ve bu atoma bağlı metil grubu bileşiğin farmakolojik etkinlikleri üzerinde önemli bir etkiye sahiptir [6]. *N*-metil grupları alkaloidin doğal sentezinde oluşmakta ve metil grubunun tamamen çıkarılması ya da başka bir grupla yer değiştirmesi ile yeni özelliklere sahip birçok bileşik sentezlenmiştir. Örneğin antagonist etki gösteren nalorfin, naltrekson ve nalbufin ile hem agonist hem de antagonist etki gösteren buprenorfin azot atomuna bağlı metil grubunun yerine başka grupların geçmesi ile oluşan yarı sentetik opioitlerdir [7].

Çizelge 1.1. Azot atomuna bağlı metil grubunun yerine farklı grupların geçmesiyle oluşturulan bazı opioitler

 Nalakson	 Naltrekson	 Nalbufin
 Buprenorfin	 Naltrindol	 Nalorfin

Bu tez konusu kapsamında seçilen tebain bileşiği de izokinolin grubu bir morfin alkaloidi olup *N*-metil grubu içermektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Alkaloitlerin Tanımı ve Sınıflandırılması

Alkaloitler, bitkilerden elde edilen, kuvvetli fizyolojik etkinlik gösteren, halka içinde bir veya daha fazla azot atomu taşıyan, kuvvetli veya zayıf bazik özellik gösteren maddelerdir. Alkaloitler birincil, ikincil, üçüncül bazlar şeklinde veya kuaterner amonyum hidratları halinde bulunurlar. Alkaloitler yapılarına göre;

- 1- Heterosiklik alkaloitler
- 2- Azot atomunun halka dışında olduğu alkaloitler
- 3- Putreskin, spermidin ve spermin alkaloitleri
- 4- Peptit alkaloitleri
- 5- Streoit alkaloitleri
- 6- Terpen alkaloitleri

şeklinde sınıflandırılırlar.

Heterosiklik alkaloitler, bu sınıflandırmanın en geniş üyesini oluşturmakta olup, halkalı yapı içerisinde azot atomu bulundurlar. Beş üyeli halkalarda bir azot atomu bulunurken daha geniş halkalarda ise birden fazla azot atomu bulunabilmektedir. Heterosiklik alkaloitler aşağıda belirtildiği şekilde başlıca 11 grupta incelenebilir.

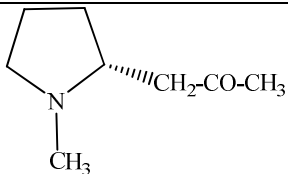
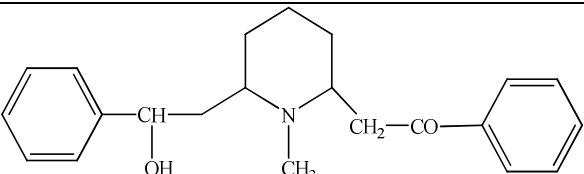
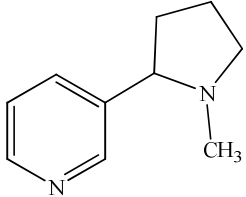
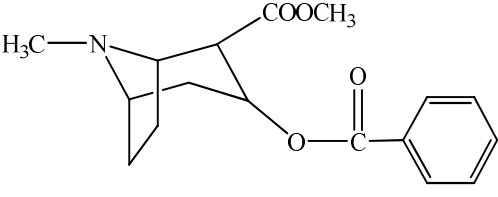
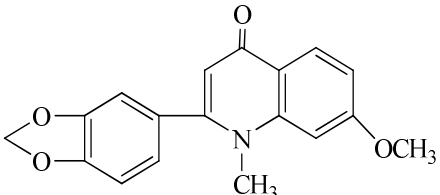
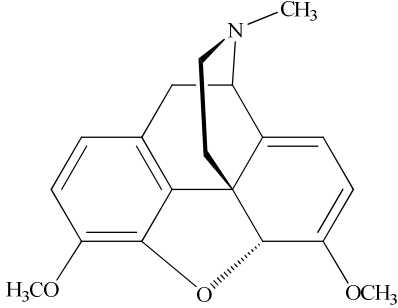
- 1- Pirolidin
- 2- İndol
- 3- Piperidin
- 4- Piridin
- 5- Tropan ve türevleri
- 6- Histamin, imidazol ve guanidin
- 7- İzokinolin
- 8- Kinolin
- 9- Akridin

10- Kinazolin

11- İzidin alkaloitleri

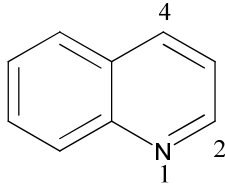
Heterosiklik alkaloitlerin birçoğu yapılarında *N*-metil grubu içermektedirler[8]. Çizelge 2.1.'de *N*-metil grubu içeren bazı heterosiklik alkaloitlere örnekler verilmiştir.

Çizelge 2.1 *N*-Metil grubu içeren bazı heterosiklik alkaloitler

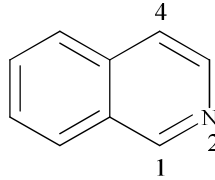
 Higrin (Pirolidin tipi alkaloit)	 Lobelin (Piperidin tipi alkaloit)
 Nikotin (Piridin tipi alkaloit)	 Kokain (Tropan tipi alkaloit)
 Lunamarin (Kinolin tipi alkaloit)	 Tebain (İzokinolin tipi alkaloit)

Morfin, kodein ve tebain gibi önemli haşhaş alkaloitleri izokinolin grubu alkaloitlerdir. Bu gruba ait alkaloitlerin sayısı yaklaşık olarak 700 civarındadır. Bu alkaloitlerin çoğu bitkisel kaynaklıdır [9].

Piridin halkasının benzen halkasıyla kondensasyonundan benzopiridin (kinolin) halkası oluşur. Azot atomu benzen halkasına β (2) konumundan bağlanırsa izokinolin yapısı meydana gelir. Kinolin ve izokinolin birbirinin yapı izomeridir.



Kinolin



İzokinolin

2.1.1. Haşhaş alkaloidleri

Haşhaşta yaklaşık 30 çeşit alkaloid bulunmaktadır. Bu alkaloidler aşağıdaki şekilde sınıflandırılabilir [10].

- Benzil izokinolin alkaloidleri
- Morfinyan (fenantren) alkaloidleri
- Tetrahidroizokinolin alkaloidleri
- Aporfin alkaloidleri
- Promorfinyan alkaloidleri
- Protoberberin alkaloidleri
- Protopin alkaloidleri
- Ftalidizo kinolin alkaloidleri

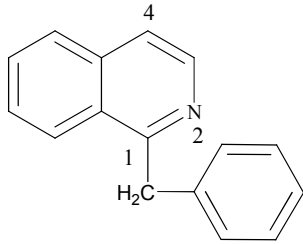
Haşhaşta miktar bakımından en fazla bulunan alkaloidler morfinyan alkaloidleri ve benzilizokinolin alkaloidleridir. “Ham afyon”daki bazı alkaloidlerin bulunuş yüzdeleri Çizelge 2.2.’ de verilmiştir.

Çizelge 2.2. Haşhaştaki bazı alkaloidlerin bulunma yüzdeleri

Morfin	% 0,4-9,0
Kodein	% 0,2-0,3
Tebain	% 0,2-2,5
Papaverin	% 0,1-0,8
Noskapin	% 0,3-5,0

Benzilizokinolin grubu haşhaş alkaloidleri

İzokinolin yapısının 1 nolu karbonuna bir benzil grubunun bağlanmasıyla benzilizokinolin yapısı oluşur. Haşhaş alkaloidleri olan papaverin ve noskapin de bu alt grupta yer almaktadır.



Benzilizokinolin yapısı

Çizelge 2.3. Benzilizokinolin grubu haşhaş alkaloidleri

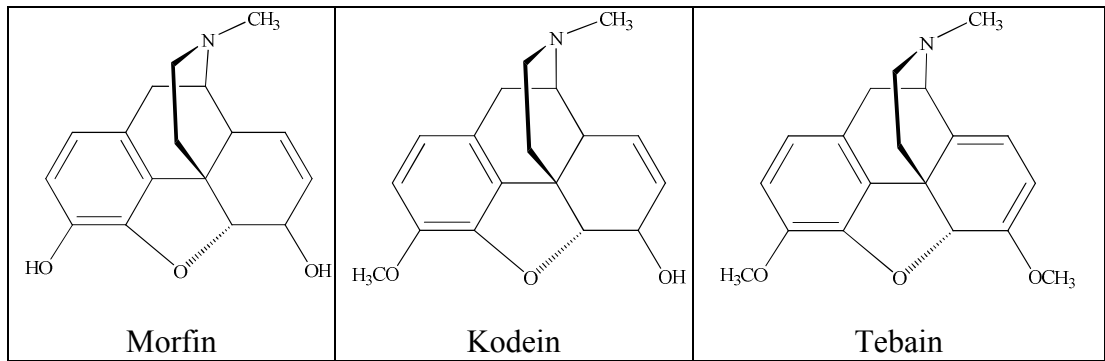
Noskapin	Papaverin
-----------------	------------------

Benzilizokinolin grubu alkaloidlerinin analjezik etkisi yoktur. Aynı zamanda bağımlılık yapmazlar ve bağımlılığa yol açan maddelere kolaylıkla dönüştürülemezler.

Morfinyan grubu haşhaş alkaloidleri

Morfinyan grubu alkaloidlerin en önemlileri ve en çok kullanım alanına sahip olanları; morfin, kodein ve tebaindir. Morfin bir fenol, kodein ise bunun mono metil türevidir.

Çizelge 2.4. Morfinyan grubu haşhaş alkaloidleri



1803-1804 yıllarında Dersone ve Seugin adlı kimyagerler tarafından izole edilen ilk alkaloid morfindir. Haşhaş içerisinde miktarı en çok olan alkaloidtir morfin. Merkezi sinir sistemi üzerindeki kuvvetli narkotik analjezik etkisinden dolayı şiddetli ağrıların giderilmesinde kullanılır. Kodeinin ise analjezik etkisi morfine göre daha azdır ve diğer analjeziklerin etkisini artırmada kullanılır [8]. Toksik etkisinden ötürü doğrudan tıbbi kullanımı olmayan tebainin ise yarı sentetik türevleri narkotik analjezik, antitüsif ve sedatif özellikleri sayesinde geniş bir kullanım alanına sahiptir [11].

2.1.2. Azot atomuna bağı metil grubu yer değıştirilmiş bazı tebain türevi yarı sentetik opioitler ve özellikleri

Tebain doğrudan ilaç olarak kullanılmazken yarı sentetik türevleri diğ er opioitler gibi orta şiddette ya da şiddetli ağrının giderilmesi, öksürüğün baskılanması, diyare tedavisi, kalp yetmezliğı sonucu gelişen akut pulmoner ödem tedavisi ve anestezi gibi birçok alanda kullanılabilmektedir. Hatta en iyi bilinen tebain türevlerinden biri olan etorfin morfinden yaklaşık bin kat daha fazla analjezik etkiye sahiptir [12]. Opioitlerin beyin, omurilik ve vücudun çeşitli organlarında bulunan ve opioit reseptörleri adı verilen protein yapısındaki algılayıcılar yolu ile etkili olduğı ortaya konmuştur [13]. Başlıca 5 tür opioit resöptörü vardır. Bu opioit reseptörleri şunlardır:

- Mü (μ) reseptörü: Supraspinal analjezi, solunum depresyonu, öfori ve fiziksel bağımlılıktan sorumludur.
- Kappa (κ) reseptörü: Spinal analjezi, miyozis ve sedasyondan sorumludur.
- Sigma (σ) reseptörü: Disfori ve halisünasyondan sorumludur. Ayrıca solunum ve vazomotor merkezi stimüle eder.
- Delta (δ) reseptörleri: Motor etkiler ve idrar retansiyonunda rolü olduğı düşünülmektedir.
- Epsilon (ϵ) reseptörleri: Hormonal etkilerden sorumlu tutulmaktadır.

Bir opiotin bu reseptörlere bağlanarak onu aktive etmesine agonist etki denirken, bir opiotin reseptöre bağlanarak onu etkisiz hale getirmesine antagonist etki denir. Bazı opiotler ise hem agonist hem de antagonist aktivite göstermektedir. Özellikle bazı yarı sentetik azot atomuna bağı metil grubu değıştirilmiş tebain türevleri ise hem agonist hem de antagonist özellikleri sayesinde uyuşturucu bağımlılığı tedavisinde kullanılmaktadır [14]. Bu opioitler analjezik etkinlikten sorumlu reseptöre bağlanarak agonist etki gösterirken, bağımlılıktan sorumlu reseptörlere bağlanarak ise antagonist etki göstermektedirler.

Çizelge 2.5.'de bazı opioitlerin, opioit reseptörlerine karşı gösterdikleri etki verilmiştir. Çizelgede • ile işaretlenmiş olan bileşikler tebain kullanılarak

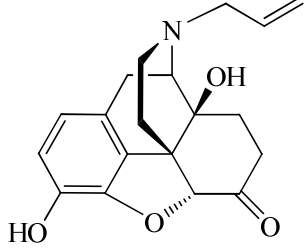
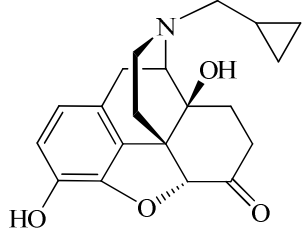
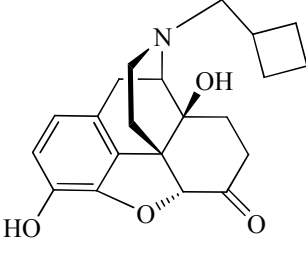
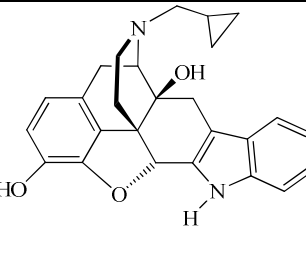
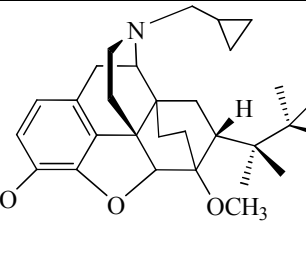
sentezlenen yarı sentetik opioitleri göstermektedir. ■ İle işaretlenmiş bileşikler hem tebain kullanılarak hem de azot atomuna bağlı metil grubunun farklı gruplar ile yer değiştirilmesi sonucunda sentezlenen yarı sentetik opioitleri göstermektedir.

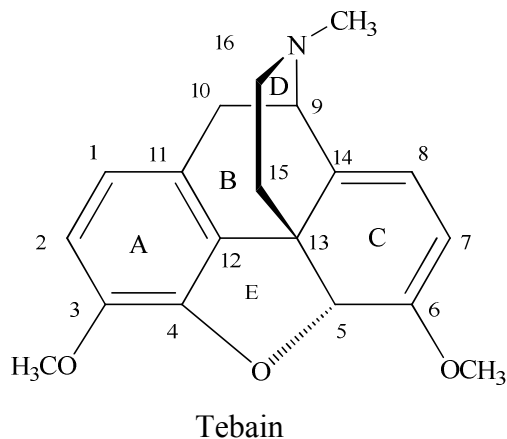
Çizelge 2.5. Bazı opioitlerin, opioit reseptörlerine karşı gösterdikleri etki şekline göre sınıflandırılması

Agonist	Antagonist	Agonist-Antagonist
Doğal opioitler Morfin Kodein	Yarı sentetik opioitler ■Naloksan ■Naltreksen ■Naltrindol	Yarı sentetik opioitler ■Nalbufin ■Nalorfin ■Buprenorfin ■Diprenorfin Pentazosin Butorfanol Siklazosin Meptazinol Dezosin
Yarı sentetik opioitler ● Oksikodon ● Oksimorfon ● Etorfin Hidromorfon, Eroin,		
Sentetik opioitler Mepridin, Metadon, Fentanil, Sufentanil,		

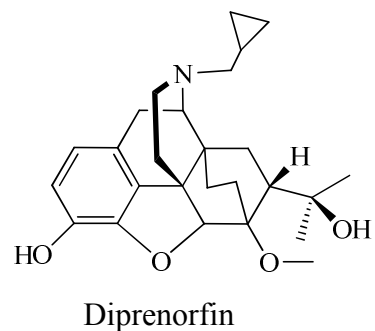
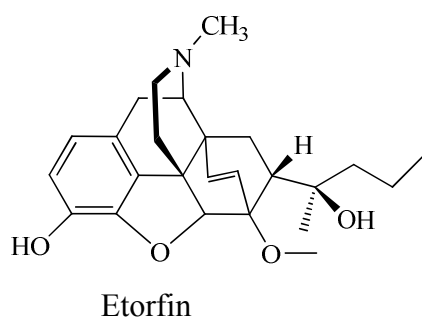
Tebain türevi yarı sentetik opioitlerin kullanımının yaygınlaşması ile tebain üretimi de önem kazanmıştır. Ülkemizde bu güne kadar ticari üretimi yapılmamış olan tebainin, Afyon Alkaloitleri Fabrikasında ticari olarak üretilmesi ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Çizelge 2.6’da ticari olarak üretilen ve tıpta kullanım alanı bulmuş azot atomuna bağlı metil grubu değiştirilmiş bazı tebain türevi yarı sentetik opiotler ve özellikleri verilmiştir [14-18].

Çizelge 2.6. Azot atomuna bağlı metil grubu değiştirilmiş bazı tebain türevi yarı sentetik opiotler ve özellikleri.

 Nalaksone	Opioid aşırı dozunun neden olduğu solunum depresyonu ve koma tedavisinde kullanılır. Solunum depresan ve analjezik etkiyi aynı anda kaldırır. Etkisini 30 s de gösterir ve 1-4 saat arasında sürer.
 Naltrekson	Uzun bir etkileme süresi olan spesifik bir opioid antagonisttir. Opioid bağımlılığının nüksetmesini önlemede yardımcı olarak kullanılır.
 Nalbufin	Opioid bağli oluşmuş solunum depresyonunu μ reseptör antagonizmi ile düzeltir. Seçici kappa agonisti olması ile de analjezi sağlar.
 Naltrindol	δ seçici opioid antagonistidir Etkisini 30 s de gösterir ve etkisi 1-4 saat arasında sürer. Morfinden yaklaşık 5 kat daha fazla analjezik etkiye sahiptir.
 Buprenorfin	μ opioid reseptörüdür. Uyuşturucu bağımlılığı tedavisinde kullanılır. Tek başına veya naloksanla kombinasyon halinde kullanılmaktadır.

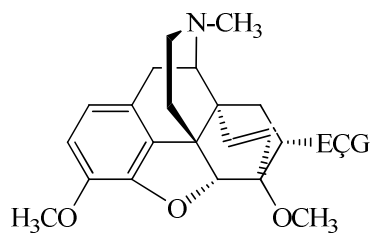


Tebain bileşiği yapısındaki konjuge dien sistemi sayesinde çeşitli dienofillerle kolaylıkla Diels-Alder katılma tepkimesi vermektedir. Katılma sonucunda 6 ve 14 nolu karbonlar arasında yeni iki karbonlu 6,14-*endo*-eteno köprüsü meydana gelirken, 7 nolu karbondan da yeni bir nükleofilik merkez oluşmaktadır. Daha sonra bu katılma ürünü üzerinde veya hem katılma ürünü hem de azot atomuna bağlı metil grubu üzerinde yapılan değişikliklerle tebainin toksik özelliği azalırken, analjezik etkinliği yüksek yarı sentetik türevlerinin sentezi de gerçekleştirilmiştir. Etorfin ve diprenorfin bilinen en iyi örneklerdir [7, 19-21].

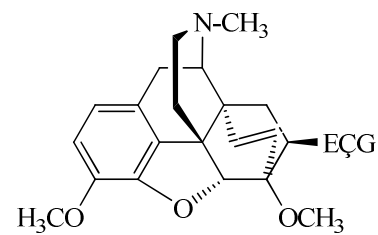


Tebainin dienofiller ile katılma reaksiyonu her zaman *endo* katılma şeklinde olmaktadır. Yani katılma azot içeren altılı halkanın olduğu üst taraftan gerçekleşmektedir. Tebainin rijit konkav sisteminin sterik etkisi nedeniyle altta kalan diğer yüzeyden katılma gerçekleşmemektedir [22].

Simetrik olmayan, alkil vinil ketonlar, akrilatlar ve akrilonitril gibi dienofillerin tebaine katılması sonucunda C-7 konumundan süstitüe ürünler oluşurken C-8 konumundan süstitüe katılma ürünü oluşmamaktadır. Ayrıca bu katılma genellikle stereoseçimli olarak gerçekleştiğinden ana ürün 7α -süstitüe izomer olurken az miktarda da 7β -süstitüe izomer oluşmaktadır [23].



7α -süstitüe katılma ürünü

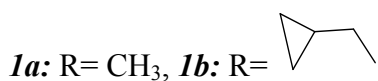
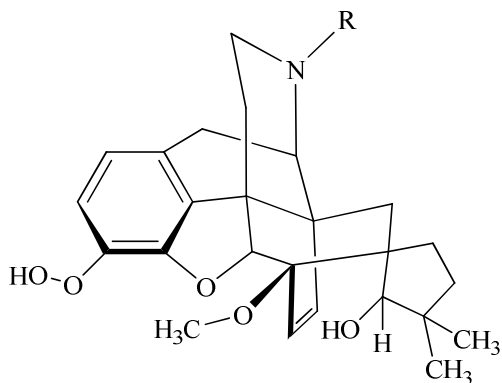


7β -süstitüe katılma ürünü

EÇG: Elektron çeken grup

Yapılan araştırmalar göstermiştir ki biyolojik aktiflik gösteren opiotler yapılarında 6,14-*endo*-eteno köprüsü ve C-7 α konumunda lipofilik yapı içermektedirler [24]. Biyolojik aktifliği etkileyen bir diğer etken de azot atomuna bağlı grupların yapısıdır. *N*-metil grubunun, *N*-metilsiklopropil, *N*-metilsiklobütül veya *N*-allil gruplarına dönüştürülmesi ile antagonist özellik gösteren opioitler sentezlenebilmektedir [25].

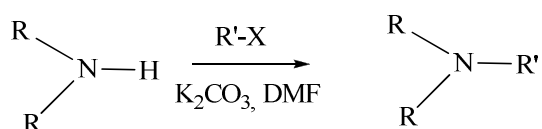
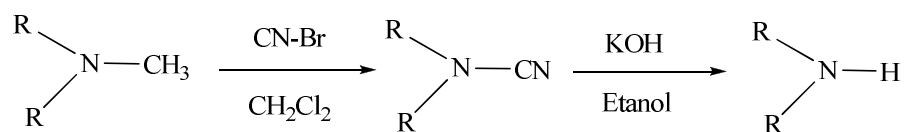
Husbans ve arkadaşları Lewis sentezledikleri buprenorfinin 7,7-bisiklo grupları içeren bileşiklerde, azot atomuna bağlı metil grubunun yerine metilsiklopropil grubunu takmışlardır. Sentezlenen bu bileşiklerin çeşitli opioit reseptörlerine karşı, seçici olarak etki gösterdiklerini belirlemişlerdir.



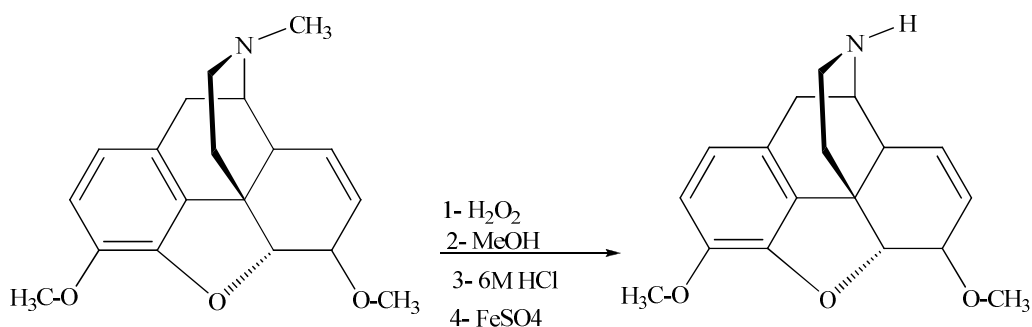
Husband ve Lewis'in araştırma sonuçlarına göre; **1a** bileşiği (azot atomunda metil grubu varken) μ , δ , κ reseptörlerine karşı kuvvetli agonist etki göstermektedir. Fakat bu bileşik **1b** (azot atomunda metilsiklopropil grubu varken) türevine dönüştürüldüğünde, **1a** ya göre μ reseptörlerine karşı etkinliğinin azaldığını δ ve κ reseptörlerine karşı da etkinliğinin büyük oranda arttığını belirlemişlerdir [14].

2.1.3. Azot atomuna bağlı metil grubunun çıkarılması ve yer değiştirilmesi için yöntemler

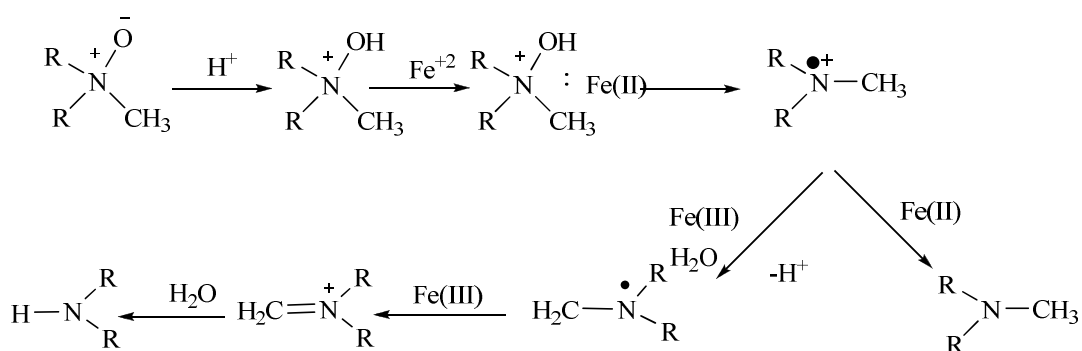
Azot atomuna bağlı metil grubunun çıkarılması için en çok kullanılan yöntem CNBr kullanılarak yapılan Von Braun reaksiyonudur [26]. *N*-Metil grubu CNBr ile geri soğutucu altında diklormetan içerisinde kaynatılarak *N*-CN türevine dönüştürülür. Daha sonra elde edilen bileşiğin KOH ile bazik hidrolizinden ikincil amin elde edilir. Elde edilen ikincil amin alkil halojenürler ile K₂CO₃ varlığında dimetilformamit içerisinde geri soğutucu altında kaynatılarak istenilen *N*-alkil, *N*-allil ya da *N*-aril türevleri elde edilir.



2003 yılında Mc Camley ve arkadaşları azot atomuna bağlı metil grubunu Von Braun reaksiyonuna göre daha yüksek verimle *N*-H grubuna dönüştürmeyi başarmışlardır [7].

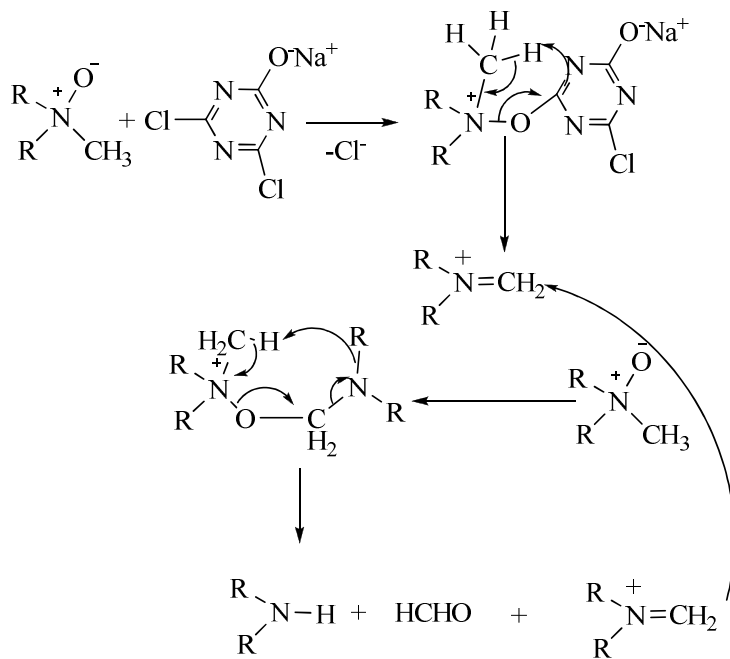


McCamley ve arkadaşlarına göre reaksiyonun olası mekanizması şu şekildedir.

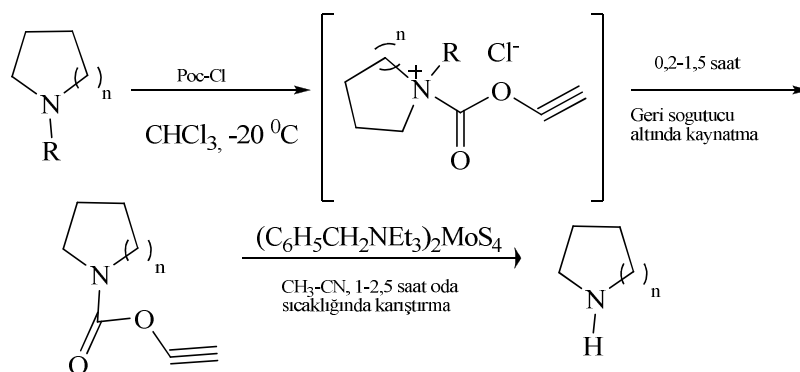


Rosenau ve arkadaşları 4,6-dikloro-2-hidroksi-[1,3,5]-triazin kullanarak. Azot atomuna bağlı metil grubunu kolon yardımıyla *N*-H grubuna dönüştürmeyi

başarmışlardır [27]. Rosenau ve arkadaşlarının önerdiği muhtemel mekanizma da aşağıdaki gibidir.



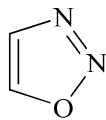
Bhat ve çalışma arkadaşları üçüncül aminleri, ikincil aminlere yüksek verimle dönüştürmeyi sağlayacak bir yöntem bulmuşlardır [28]. Proparjil klorokloroformat kullanarak ılıman koşullarda halkalı üçüncül aminleri, ikincil aminlere dönüştürmüşlerdir.



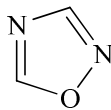
n=1, 2; R= Metil, izopropil, benzil, alil; Poc-Cl: Proparjilkloroformat

2.2. 1,3,4-Oksadiazol Bileşiklerinin Genel Yapısı

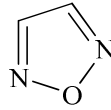
Bir oksijen ve iki azot atomu içeren beş üyeli heterohalkalı aromatik bileşiklere oksadiazoller denilmektedir. Bu bileşiklerin dört ayrı izomer şekli vardır.



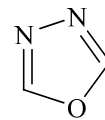
1,2,3-



1,2,4-



1,2,5-



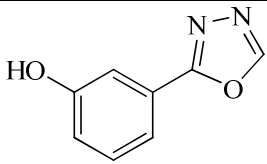
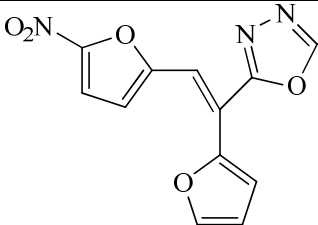
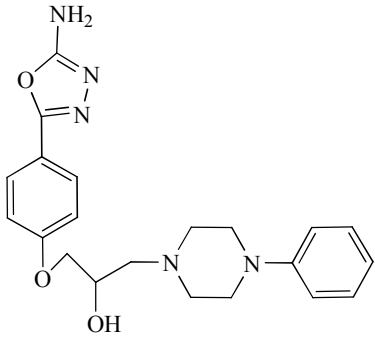
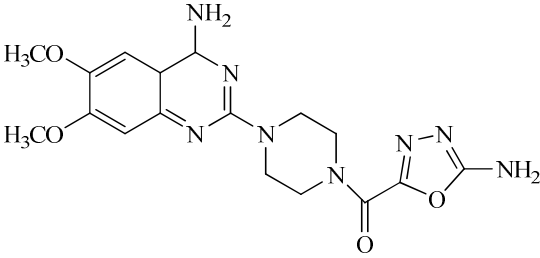
1,3,4-

Bu izomerler içerisinde özellikle 1,3,4- izomerleri diğerlerine göre sahip oldukları farmakolojik ve biyolojik etkinliklerinden dolayı kapsamlı bir şekilde araştırılmışlardır. Yapılan çalışmalarda 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşiklerin antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, analjezik, antioksidant, anti-inflamatuar, gibi önemli özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir [29-32].

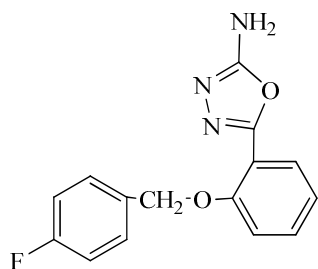
2.2.1. 1,3,4-Oksadiazollerin özellikleri ve genel sentez yöntemleri

1,3,4-Oksadiazollerin hidrojen bağı yapabilme yetenekleri ve hem karboksillik asitlerin hem de esterlerin biyolojik eşdeğeri olmaları bu bileşiklerin özellikle tıbbi kimyada ilgi odağı olmasını sağlamıştır [33]. Örneğin Fenandiazol uyku bozuklukları ve sinir gerginliği durumlarının tedavisinde kullanılırken, Furamizol bileşiği de antibiyotik olarak kullanılmaktadır. Tiodazosin ve Nesapidil ise hipertansiyon tedavisinde için kullanılan önemli 1,3,4-oksadiazol türevi ilaçlardır [34-36].

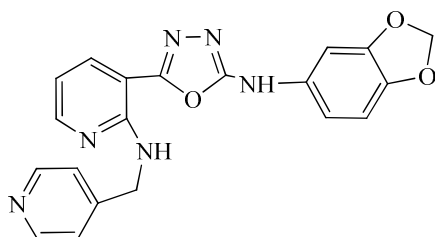
Çizelge 2.7. Bazı önemli 1,3,4-oksadiazol türevi ilaçlar.

 Fenadiazol	 Furamizol
 Nesapidil	 Tiodazosin

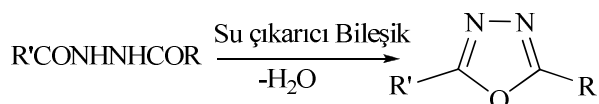
Zarghi ve arkadaşları 2005 yılında bir seri 2-süstitüe-5-(2-benziloksifenil)-1,3,4-oksadiazol yapısındaki bileşikler sentezleyerek antikonvülsan etkilerini inceleyip, aşağıda formülü verilen bileşiğin en yüksek aktiviteyi gösterdiğini bulmuşlardır [37].



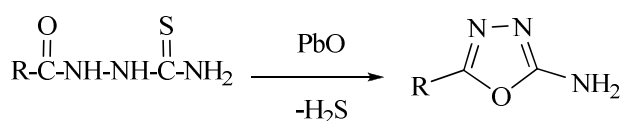
Ouyang ve arkadaşları 2006 yılında antimitotik etkili olacağını düşündükleri bir seri oksadiazol türevi sentezlemişler, yapı-etki ilişkisini araştırmışlar ve aşağıda formülü verilen bileşiğin tümör hücrelerinde tübülün polimerizasyonunu engelleyip mitozu durdurarak en yüksek etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir [38].



Oksadiazollerin sentezinde yöntem olarak genellikle N,N'-diaçil hidrazinlerin su çıkarıcı bir reaktif ile ısıtılması sonucunda molekülden 1 mol su çıkarak halkalaşma tepkimesi gerçekleşmektedir. Bu tepkimelerde genellikle H_2SO_4 , H_3PO_4 , POCl_3 , P_2O_5 ve SOCl_2 su çıkarıcı reaktif olarak kullanılmaktadır [39].

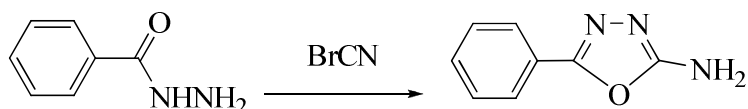


Oksadiazol halkası içeren bileşiklerin sentezi için bir başka yöntem de 1929 Yılında Stolle ve çalışma arkadaşı Fehrenbach tarafından geliştirilmiştir. Geliştirilen bu yönteme göre; 1-açiltiyosemikarbazitler kursun oksit ile etkileşip hidrojen sülfür açığa çıkarak 2-amino-5-süstitüe-1,3,4-oksadiazol yapısındaki bileşikleri vermektedir [40].



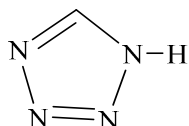
R=Alkil ya da aril

Bilinen bir başka yöntem ise Swain'in patentini aldığı 1-benzoilhidrazin ve siyanojen bromürün oksidatif halkalaşma tepkimesi ile 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol yapısını verdikleri yöntemdir [41].



2.3. Tetrazollerin Genel Yapısı

Tetrazoller, bir karbon atomu ve dört azot atomundan oluşmuş 5 üyeli aromatik halkalardır.

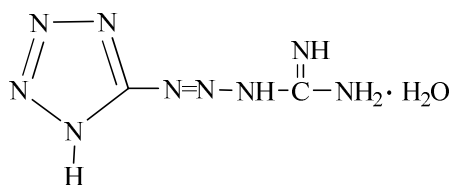


Tetrazol suda ve alkolde kolayca çözünürken eter ve benzende az çözünür. Tetrazol, içerdiği üç tane tersiyer azot atomunun indüktif olarak elektron çekmelerinden ötürü, zayıf asidik özellik gösterir ($pK_a=4,76$) ve asitliği asetik asitinkine yakındır [42].

2.3.1. Tetrazollerin özellikleri ve genel sentez yöntemleri

Tetrazol bileşikler; karboksilik asit gruplarının biyolojik eşleniğidir ve karboksilik asitlerden de daha kararlıdır. Tetrazol bileşikler ile ilgili çalışmaların bu kadar fazla olması bu bileşiklerin tıbbi kimya alanında, malzeme biliminde ve patlayıcı endüstrisinde çok fazla miktarda kullanılmasıdır [43-46].

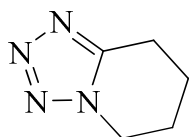
Örneğin ateşleme bileşeni olarak kullanılan tetrasen, yapısında tetrazol halkası içeren ve patlayıcı endüstrisinde kullanılan bir tetrazol türevi bileşiktir [42].



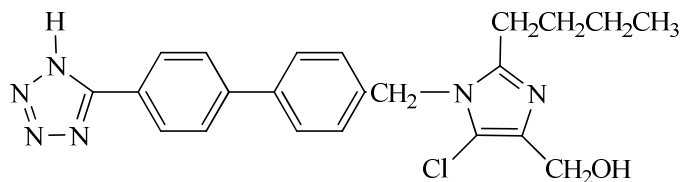
Tetrasen

Kardizol ve losartan bileşikler de tıbbi alanda kullanılan tetrazol türevi bileşiklerdir. Kardizol'ün, merkezi sinir sistemine uyarıcı etkisi vardır ve barbitüratların yüksek dozundan kaynaklanan zehirlenmelerin giderilmesinde kullanılır. Losartan ise 90 lı

yıllarda hipertansiyon tedavisinde kullanılmaya başlanan bifenil tetrazol yapısı içeren bir ilaçtır [47-48].



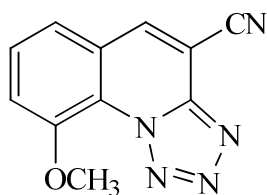
Kardizol



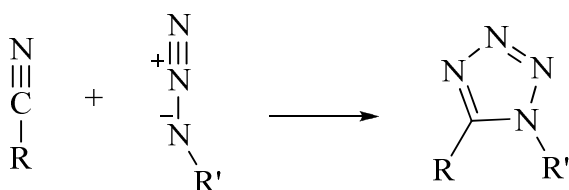
Losartan

Tetrazol bileşiklerinin monoksamin oksidaz enzimini inhibe ettikleri, antiviral ve anti bakteriyal aktivite gösterdikleri, angiotensin II ve GABA_A reseptörlerinin antagonisti olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir [49-52].

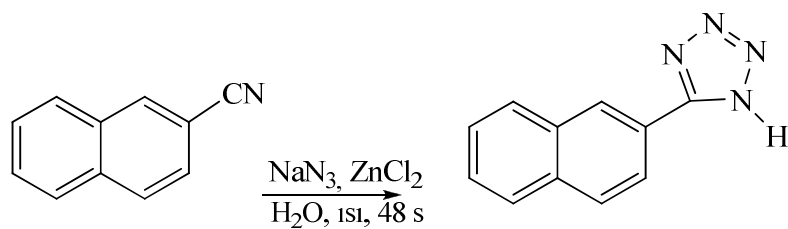
2010 yılında Kategaonkar ve çalışma arkadaşları bir seri yeni tetrazol[1,5-a]-kinolin-4-karbonitril türevi sentezleyip, bu bileşiklerin biyolojik aktifliklerini incelediler. Sentezledikleri bileşiklerin (özelikle de aşağıdaki türevin) biyolojik aktifliğinin karşılaştırma yaptıkları referans maddesi Streptomisin antibiyotığından daha fazla aktiflik gösterdiğini yayınladılar [53].



Organik azürlerin, R-CN (nitril) yapısındaki bileşiklere [2+3] siklo katılmaları ile alkil tetrazoller oluşur [54].



Sharples ve çalışma arkadaşı Demko, 2001 yılında tetrazollerin sentezi için çevreci ama uzun süren bir yöntem bulmuşlardır [55].



3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Tebain, Toprak Mahsulleri Ofisinden, metil akrilat, hidrazin hidrat (% 98 lik), benzoil klorür, *p*-floro benzoil klorür, *p*-kloro benzoil klorür, *p*-bromobenzoil klorür, *p*-metoksibenzoil klorür, benzen, etil asetat, etoksietanol, kloroform, toluen, etil alkol, metanol, dimetilformamit, DMSO-*d*₆, petrol eteri, POCl₃, NaN₃, NH₄Cl, CNBr, silika jel (Merck 60 0.040-0.060 nm), MgSO₄ (susuz) Merck ve Aldrich firmalarından temin edilmiştir.

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

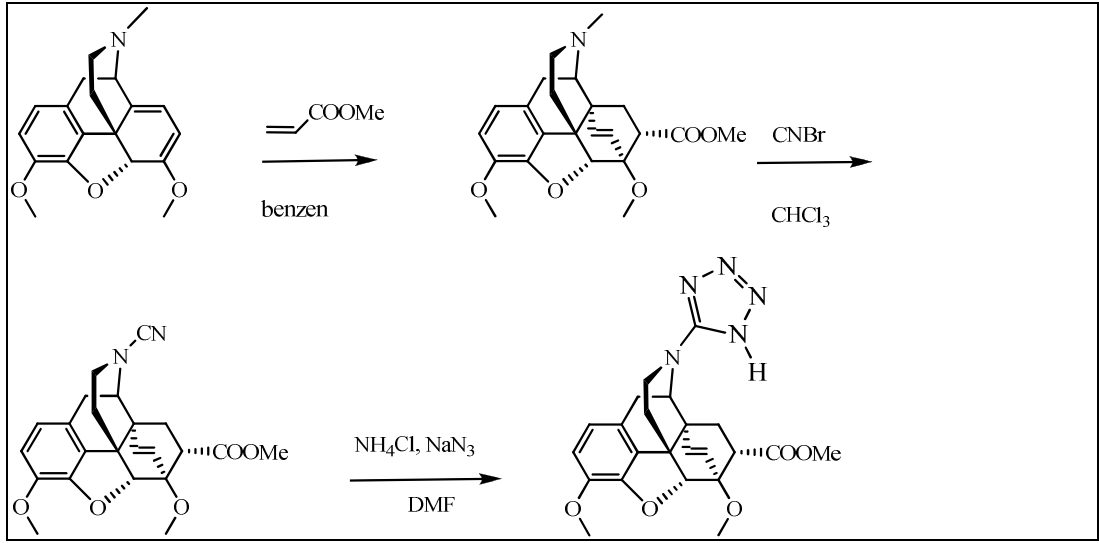
3.1.2. Kullanılan cihazlar

- a) ¹H-NMR, ¹³C-APT ve 2D-NMR spektrumları Bruker 400 MHz NMR Spektrometresi ile Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarında alındı.
- b) FT-IR spektrumları Thermo Nicolet 6700 ATR cihazı ve Mattson-1000 FT-IR cihazı ile Gazi Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesinde alındı.
- c) Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal 9100 cihazıyla ölçüldü.
- d) Sentezlenen bileşiklerin HR-MS analizleri Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Merkez Labaratuarında Waters ACQUITY ultra performans Liquid kromatografi sistemi ile kombine Micromass LCT Premier TM XE TOF-MS ve elektrosprey iyonizasyon (ESI) yöntemi kullanılarak alındı.

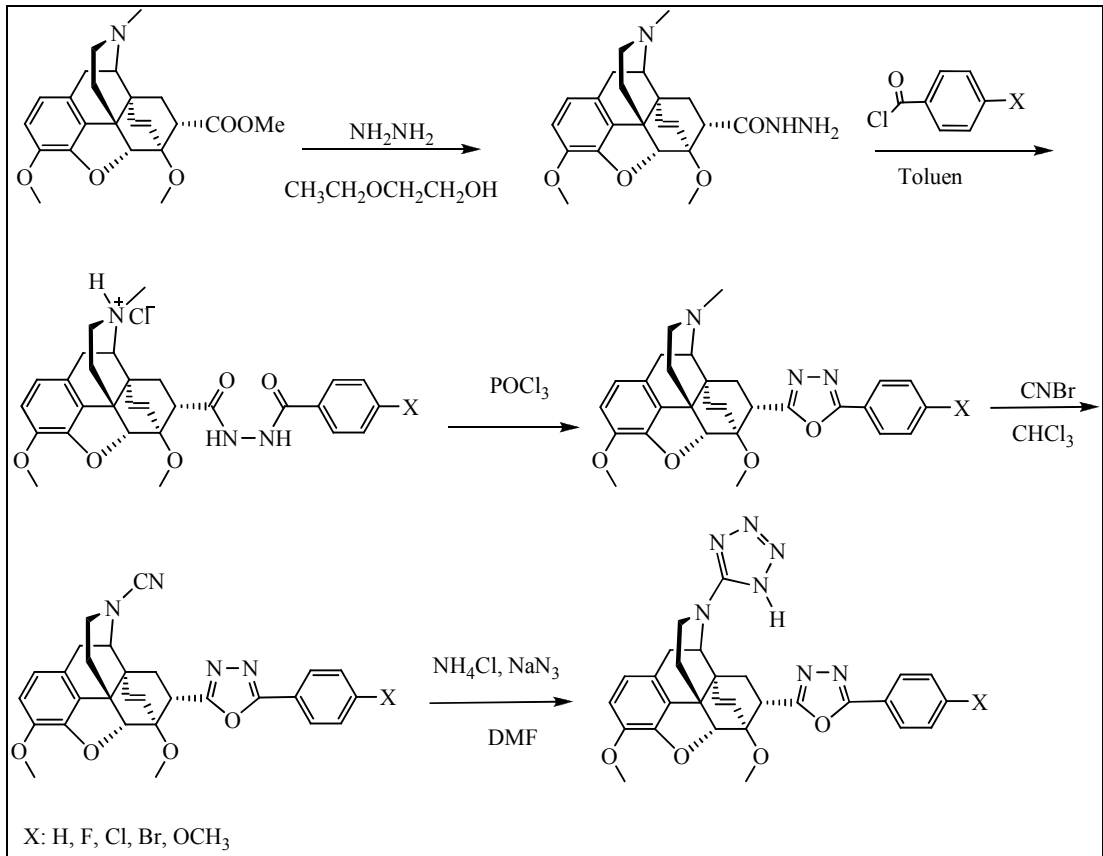
3.2. Yöntem

Çalışmanın ilk aşamasında metil akrilat ve tebainin Diels-Alder katılma tepkimesi gerçekleştirilmiştir. Tepkime sonucunda iki farklı izomer oluşmaktadır. Bunlardan 6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği daha yüksek verimle elde edilmiş, saflaştırılmış ve *N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğine dönüştürülmüştür. Daha sonra *N*-siyano türevinden, *N*-1*H*-tetrazol-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği sentezlenmiştir. İkinci aşamada ise 6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği C-7 konumundan türevlendirilmek üzere hidrazin hidratla etkileştirilerek 7 α -(hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği sentezlenmiştir. Bu bileşik ilk olarak benzoil klorür türevleriyle etkileştirilip, diaçil hidrazitler elde edilmiş, daha sonra da diaçil hidrazit türevlerinin POCl₃ içerisinde halkalaşma tepkimelerinden 1,3,4-oksadiazoller elde edilmiştir. Oksadiazol bileşiklerinin CNBr ile tepkimesi sonucunda azot atomuna bağlı metil grubu siyanür grubu ile yer değiştirilmiştir. Bu basamakta sentezlenen *N*-CN türevleri kolon kromatografisi yöntemi ile saflaştırılmıştır. Çalışmanın son aşamada ise *N*-CN türevlerinden azot atomu üzerinde tetrazol halkası içeren bileşikler sentezlenmiştir. Elde edilen ürünlerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

Çalışmanın birinci ve ikinci aşamasında sentezlenen bileşiklerin tepkime denklemleri aşağıdaki gibidir.



Şekil 3.1. Birinci kısımda sentezlenen bileşiklerin tepkime denklemi

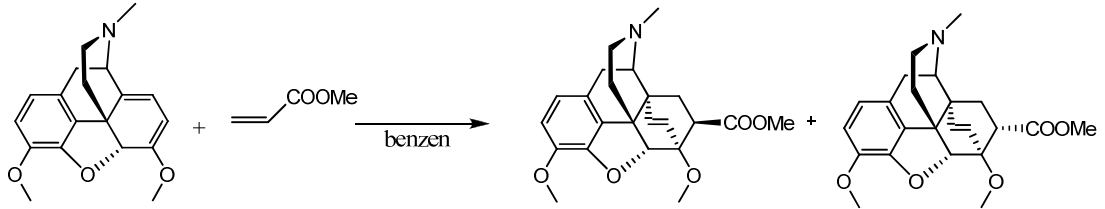


Şekil 3.2. İkinci kısımda sentezlenen bileşiklerin tepkime denklemi

4. DENEYSEL KISIM

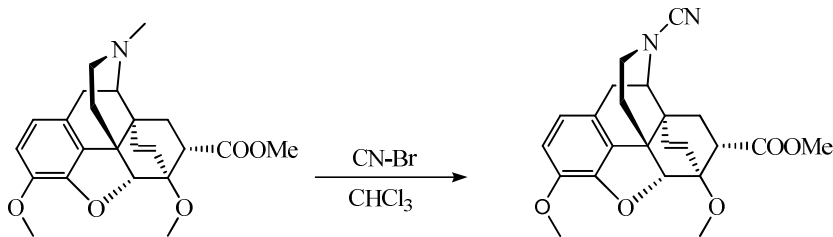
4.1. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Sentezi

9,34 g (30 mmol) tebain ve 2,75 g (32 mmol) metil akrilat 10 mL benzende çözüldü. Azot atmosferinde geri soğutucu altında kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Daha sonra çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan katı ürün metil alkolden kristallendirildi ve kristallar soğuk metanol ile yıkandı. Verim %82; e.n:148-149°C [29].



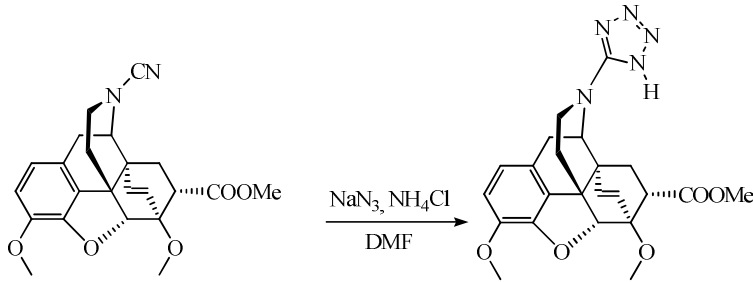
4.2. N-Siyano-6,14-*endo*-eten-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Sentezi

0,24 g (0,6 mmol) 6,14-*endo*-eten-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği 20 mL CHCl_3 içerisinde çözüldü, üzerine 0,1 g (1,0 mmol) CNBr eklenerek geri soğutucu altında ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde yaklaşık 24 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Karışım silika jel dolgulu kolonda etil asetat-petrol eteri çözücü karışımı (2:1) ile ayrıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra kalan ham ürün metil alkolden kristallendirildi. Verim: % 62; e.n:167-168°C.



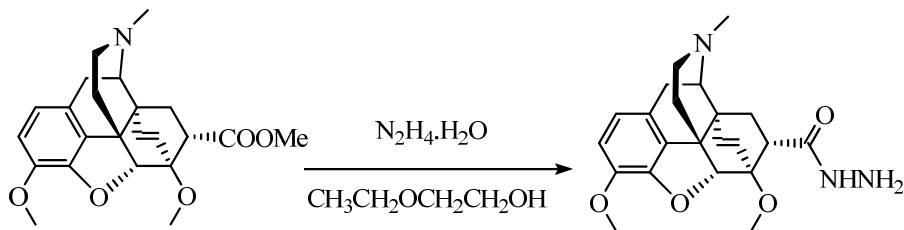
4.3. *N*-1*H*-Tetrazol-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Sentezi

0,8 g (2 mmol) *N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği 10 mL dimetilformamitte çözüldü. Üzerine 1,3 g (20 mmol) NaN₃ ve 1,0 g (20 mmol) NH₄Cl eklenerek geri soğutucu altında ısıtıcıly manyetik karıştırıcı üzerinde 24 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Daha sonra karışımın çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan katı su-etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulup, etil asetat döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geride kalan ham ürün etil asetat-metil alkol karışımından kristallendirildi. Verim:%43, e.n:155-156 °C.



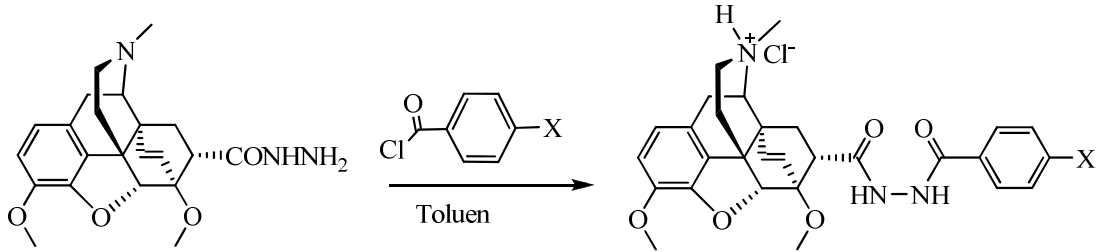
4.4. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Sentezi

4,0 g (10 mmol) 6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarboniltetrahidrotebain bileşiği, 10 mL hidrazin hidrat ve 5 mL etoksietanol geri soğutucu altında ısıtıcıly manyetik karıştırıcı üzerinde 12 saat kaynatıldı. Tepkime karışımı oda sıcaklığına soğutulduktan sonra üzerine 20 mL su eklenerek bir süre daha karıştırıldı. Çöken ham ürün süzülerek etil alkolden kristallendirildi. Verim %62; e.n:204-205 °C [56].



4.5. Benzoilhidrazinhidroklorür Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi

0,80 g (2 mmol) 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği 10 mL tolüen içerisinde, geri soğutucu altında, ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde çözünene kadar karıştırıldı. Çözelti üzerine 2 mmol benzoil klorür türevi eklenerek 1 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Daha sonra tepkime karışımı oda sıcaklığına kadar soğutulup, çöken katı süzülerek alındı. Alınan ham ürün soğuk tolüen ile yıkanıp, uygun bir çözücü ya da çözücü çiftinden kristallendirildi.



X: H, F, Cl, Br, O-CH₃

4.5.1. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi

0,8 g (2 mmol) 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği ve 0,28 g (2mmol) benzoil klorür alınıp, Madde 4.5 de belirtilen koşullarda tepkime gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-etil asetat çözücü çiftinden kristallendirildi. Verim: %79; e.n: 247-248°C.

4.5.2. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-florobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi

0,8 g (2 mmol) 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği ve 0,32 g (2mmol) *p*-florobenzoil klorür alındı, Madde 4.5 de belirtilen koşullarda tepkime gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-kloroform çözücü çiftinden kristallendirildi. Verim: %80; e.n: 266-268°C.

4.5.3. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi

0,8 g (2 mmol) 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği ve 0,35 g (2mmol) *p*-klorobenzoil klorür alındı, Madde 4.5 de belirtilen koşullarda tepkime gerçekleştirildi. Ham ürün etil alkol-etil asetat çözücü çiftinden kristallendirildi. Verim: %82; e.n: 286-287°C.

4.5.4. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi

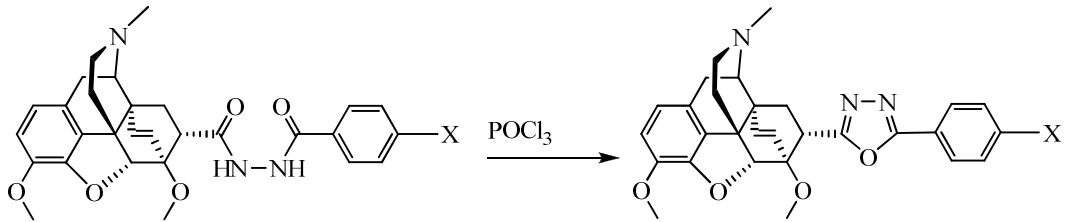
0,8 g (2 mmol) 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği ve 0,44 g (2mmol) *p*-bromobenzoil klorür alındı, Madde 4.5 de belirtilen koşullarda tepkime gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-etil asetat çözücü çiftinden kristallendirildi. Verim: %78; e.n: 285-288°C.

4.5.5. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin sentezi

0,8 g (2 mmol) 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiği ve 0,34 g (2mmol) *p*-metoksibenzoil klorür alındı, Madde 4.5 de belirtilen koşullarda tepkime gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-etil asetat çözücü çiftinden kristallendirildi. Verim: %89; e.n: 285-288°C.

4.6. 1,3,4-Oksadiazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi

1,5 mmol 1-[(6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür türevinden alınarak 5 mL POCl₃ içerisinde geri soğutucu altında ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde 3 saat kaynatıldı. Daha sonra karışım oda sıcaklığına soğutulup, bir beherde bulunan yaklaşık 30 g buzun üzerine dikkatlice döküldü. Karışım oda sıcaklığında 20 dakika karıştırıldıktan sonra pH'ı 9 olana kadar doygun NaOH çözeltisi eklendi. Oluşan süspansiyon halindeki karışım bir ayırma balonuna alınarak etil asetat ile ekstrakte (2 x 30 mL) edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulduktan sonra uygun bir çözücü ya da çözücü karışımı ile kristallendirildi.



4.6.1. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0.78 g (1,5 mmol) 1-[(6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiği alınıp, tepkime Madde 4.6 daki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün etil asetat-hekzan karışımından kristallendirildi. Verim: %66; e.n: 208-209°C.

4.6.2. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0.80 g (1,5 mmol) 1-[(6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-florobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiği alınıp, tepkime Madde 4.6 daki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-kloroform karışımından kristallendirildi. Verim: %60, e.n: 263-265 °C.

4.6.3. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının sentezi

0.82 g (1,5 mmol) 1-[(6,14-*endo*-eten-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşığı alınıp, tepkime Madde 4.6 daki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün etil asetat-heksan karışımından kristallendirildi. Verim: %66, e.n: 208-209°C.

4.6.4. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının sentezi

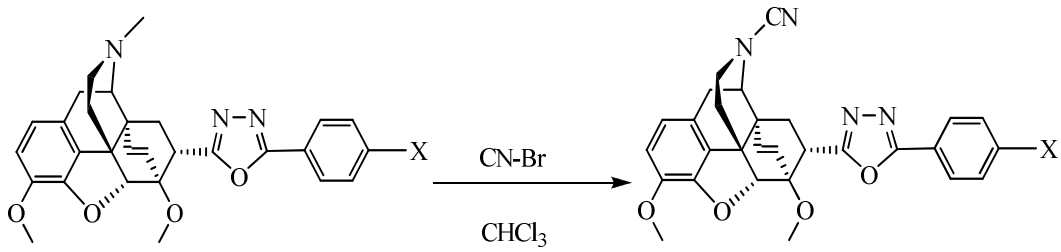
0.89 g (1,5 mmol) 1-[(6,14-*endo*-eten-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşığı alınıp, tepkime Madde 4.6 daki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-etil asetat karışımından kristallendirildi. Verim: %65; e.n:275-278°C.

4.6.5. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının sentezi

0.79 g (1,5 mmol) 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşığı alınıp, tepkime Madde 4.6 daki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-etil asetat karışımından kristallendirildi. Verim: %60; e.n: 168-170°C.

4.7. N-CN Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi

1 mmol 1,3,4-oksadiazol türevi 20 mL CHCl_3 içerisinde çözüldü, üzerine 0,15 g (1,5 mmol) CNBr eklenerek geri soğutucu altında ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde yaklaşık 24 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Karışım silika jel dolgulu kolonda etil asetat-petrol eteri çözücü karışımı (2:1) ile ayrıldı. Çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldıktan sonra ham ürün uygun çözücü veya çözücü çiftinden kristallendirildi.



4.7.1. 2-(N-Siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0,48 g (1 mmol) 2-(6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiği ve 0,15 g (1,5 mmol) CNBr alınıp, tepkime Madde 4.7 deki yöntemle göre gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-kloroform çözücü karışımından kristallendirildi. Verim: %54; e.n: 283-285 °C.

4.7.2. 2-(N-Siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0,50 g (1 mmol) 2-(6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiği ve 0,15 g (1mmol) CNBr alınıp, tepkime Madde 4.7 deki yöntemle göre gerçekleştirildi. Ham ürün etil asetat-heksan çözücü karışımından kristallendirildi. Verim: %50; e.n: 296-298 °C.

4.7.3. 2-(*N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0,51 g (1 mmol) 2-(6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiği ve 0,15 g (1mmol) CNBr alınıp, tepkime Madde 4.7 deki yöntemle göre gerçekleştirildi. Ham ürün etil asetat-metil alkol çözücü karışımından kristallendirildi. Verim: %54; e.n: 297-299 °C.

4.7.4. 2-(*N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

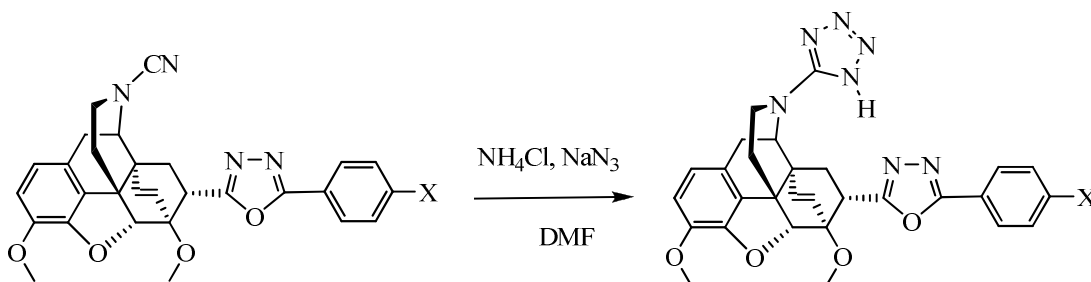
0,56 g (1 mmol) 2-(6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiği ve 0,15 g (1mmol) CNBr alınıp, tepkime Madde 4.7 deki yöntemle göre gerçekleştirildi. Ham ürün etil asetat-heksan çözücü karışımından kristallendirildi. Verim: %56; e.n: 316-317 °C.

4.7.5. 2-(*N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0,51 g (1 mmol) 2-(6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiği ve 0,15 g (1mmol) CNBr alınıp, tepkime Madde 4.7 deki yöntemle göre gerçekleştirildi. Ham ürün etil asetat-heksan çözücü karışımından kristallendirildi. Verim: %50; e.n:175-177 °C.

4.8. *N*-Tetrazol Türevi Bileşiklerin Genel Sentezi

2 mmol *N*-CN türevi 10 mL dimetilformamitte çözüldü. Üzerine 1,3 g (20 mmol) NaN₃ ve 1,0 g (20 mmol) NH₄Cl eklenerek geri soğutucu altında ısıtıcılı manyetik karıştırıcı üzerinde 24 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İTK ile kontrol edildi. Daha sonra karışımın çözücüsü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Kalan katı suda çözülüp, etil asetat ile ekstrakte edildi. Organik faz MgSO₄ ile kurutulup, etil asetat döner buharlaştırıcıda çektilirdi. Kalan katı uygun çözücü veya çözücü çiftinden kristallendirildi.



4.8.1. 2-[*N*-(1*H*-tetrazol-5-il)-6,14-*endo*-eten-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7α-il]-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0,29 g (0,6 mmol) 2-(*N*-Siyano-6,14-*endo*-eten-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7α-il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiği, 0,4 g (6 mmol) NaN₃ ve 0,31 g (6 mmol) NH₄Cl alınıp, tepkime Madde 4.8. deki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün etil asetat-heksan çözücü karışımından kristallendirildi. Verim: %50; e.n: 195-198 °C.

4.8.2. 2-[*N*-(1*H*-tetrazol-5-il)-6,14-*endo*-eten-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7α-il]-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0,30 g (0,6 mmol) 2-(*N*-Siyano-6,14-*endo*-eten-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7α-il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiği, 0,4 g (6 mmol) NaN₃ ve 0,31 g (6 mmol) NH₄Cl alınıp, tepkime Madde 4.8. deki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkolden kristallendirildi. Verim: %54; e.n: 268-270 °C.

4.8.3. 2-[N-(1*H*-tetrazol-5-il)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7*α*-il]-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0,32 g (0,6 mmol) 2-(*N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7*α*-il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiği, 0,4 g (6 mmol) NaN₃ ve 0,31 g (6 mmol) NH₄Cl alınıp, tepkime Madde 4.8. deki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-kloroform çözücü karışımından kristallendirildi. Verim: %52; e.n: 263-266 °C.

4.8.4. 2-[N-(1*H*-tetrazol-5-il)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7*α*-il]-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

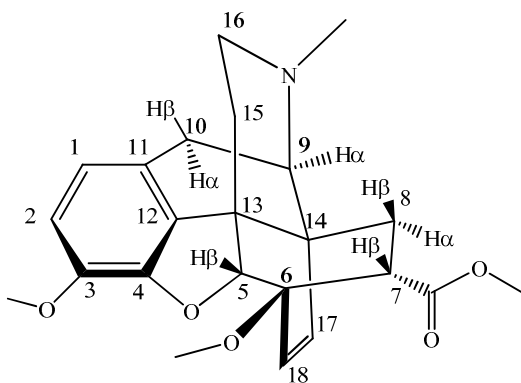
0,34 g (0,6 mmol) 2-(*N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7*α*-il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiği, 0,4 g (6 mmol) NaN₃ ve 0,31 g (6 mmol) NH₄Cl alınıp, tepkime Madde 4.8. deki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkolden kristallendirildi. Verim: %58; e.n: 261-264 °C.

4.8.5. 2-[N-(1*H*-tetrazol-5-il)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7*α*-il]-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin sentezi

0,31 g (0,6 mmol) 2-(*N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7*α*-il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiği, 0,4 g (6 mmol) NaN₃ ve 0,31 g (6 mmol) NH₄Cl alınıp, tepkime Madde 4.8. deki yönteme göre gerçekleştirildi. Ham ürün metil alkol-etil asetat çözücü karışımından kristallendirildi. Verim: %54, 228-230 °C.

5. SONUÇLAR VE TARTIŞMA

5.1. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Yapısı



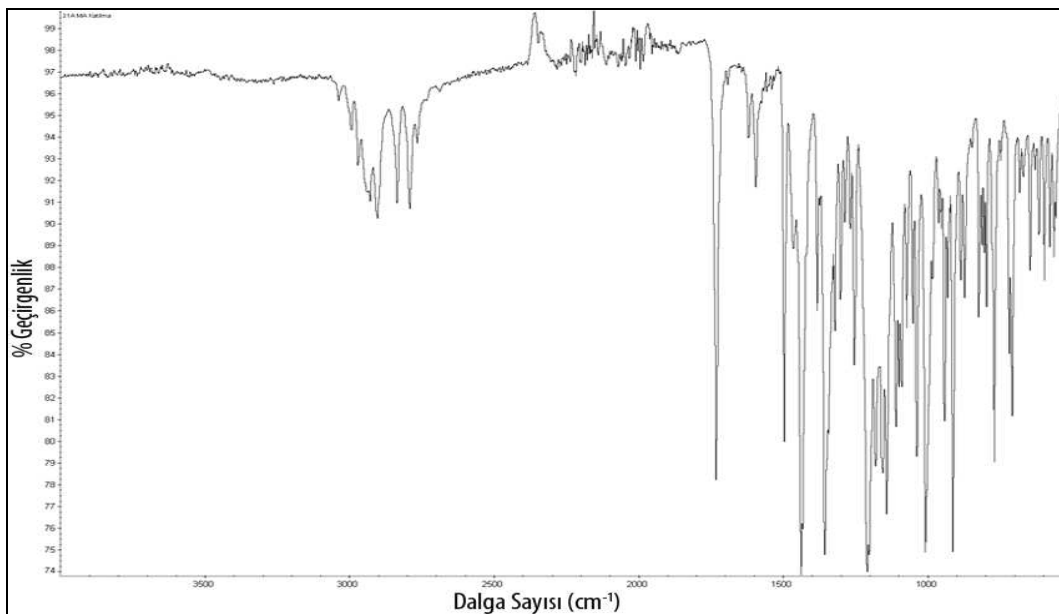
Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3048 cm^{-1} deki band aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2990 cm^{-1} deki band alifatik C-H gerilme titreşiminden ve 1740 cm^{-1} deki band C=O gerilmesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.1.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu . incelendiğinde aromatik halkaya ait H-2 protonu $6,62\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$), H-1 protonu $6,51\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$);vinillik hidrojenlerden H-18 protonu $5,53\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,8\text{ Hz}$), H-17 protonu ise $5,49\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,8\text{ Hz}$) olarak gözlenmektedir. H-5 β protonu $4,72\text{ ppm}$ 'de birli 1H; C-3 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar $3,69\text{ ppm}$ 'de birli 3H; COOCH₃ grubundaki protonlar $3,55\text{ ppm}$ 'de birli 3H ve C-6 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar ise $3,43\text{ ppm}$ 'de birli 3H olarak görülmektedir. H-9 α protonu $3,17\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,1\text{ Hz}$), H-10 β protonu $3,10\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{10\alpha-10\beta} = 18,8\text{ Hz}$), H-7 β protonu $3,05\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\beta-7\beta} = 9,4\text{ Hz}$, $J_{8\alpha-7\beta} = 6,2\text{ Hz}$), H-8 β protonu $2,87\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,4\text{ Hz}$, $J_{8\beta,7\beta} = 9,4\text{ Hz}$) ve H-16ekv protonu $2,43\text{--}2,47\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H olarak gözlenmektedir. H-10 α protonu $2,39\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,1\text{ Hz}$), azot atomuna bağlı N-CH₃ grubuna ait protonlar $2,28\text{ ppm}$ 'de birli 3H; H-16aks protonu $2,19\text{--}2,23\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H; H-15aks protonu $2,02\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{15\text{aks-H-15ekv}} = 13,0\text{ Hz}$, $J_{15\text{aks-16ekv}} = 5,4\text{ Hz}$), H-15ekv protonu $1,65$

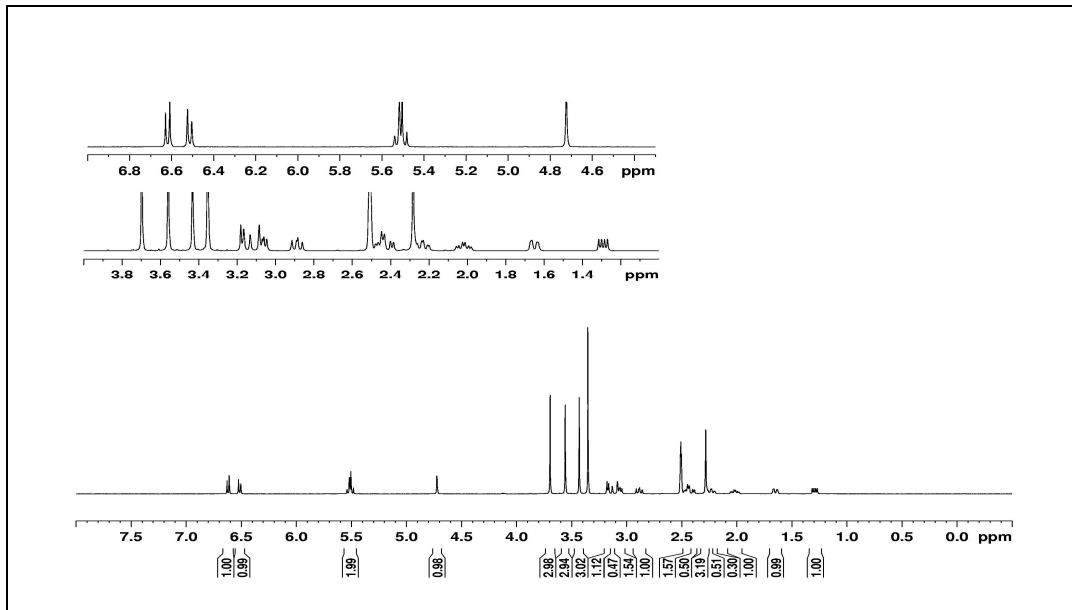
ppm'de ikili 1H ($J_{15aks-15ekv} = 13,0$ Hz), H-8 α protonuna ait pikler ise 1,28 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,4$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,2$ Hz) olarak gözlenmektedir (Şekil 5.2.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -APT spektrumunda C atomlarına ait pikler (ppm); 119,82 C(1); 113,72 C(2); 141,68 C(3); 147,92 C(4); 91,39 C(5); 81,14 C(6); 41,76 C(7); 30,84 C(8); 59,54 C(9); 22,20 C(10); 128,67 C(11); 134,44 C(12); 47,01 C(13); 42,85 C(14); 33,06 C(15); 45,50 C(16); 135,87 C(17); 127,20 C(18); 56,40 MeO-C(3); 51,93 MeO-C(6); 51,76 MeO-OC; 43,56 N-CH₃; 173,58 (C=O) şeklinde gözlenmektedir (Şekil 5.3.).

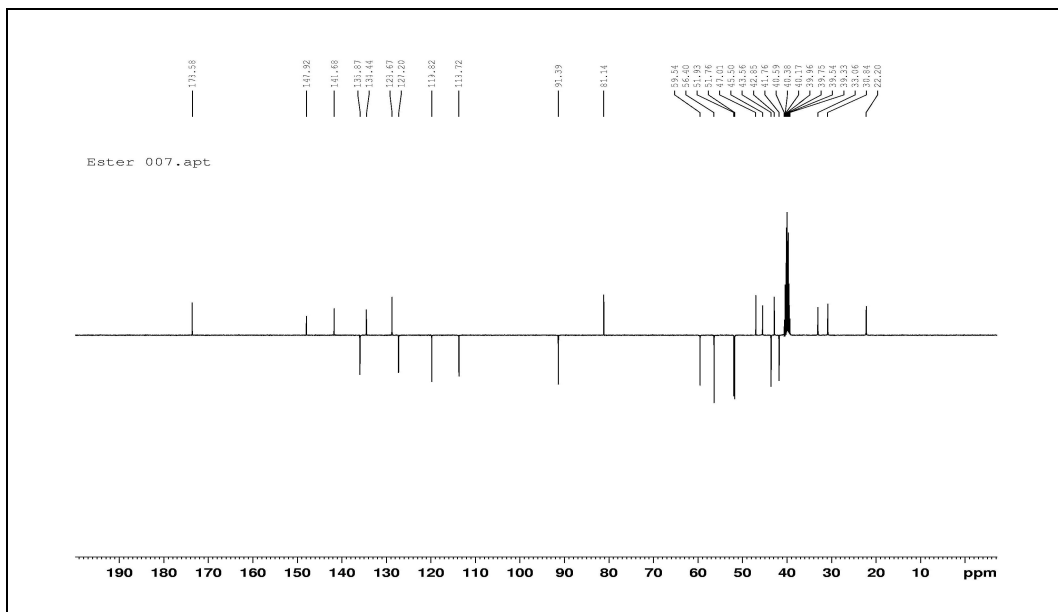
HR-MS (Şekil 5.4.): 398,1955 ([M-H]⁺, C₂₃H₂₈NO₅⁺, hesaplanan, 398,1967).



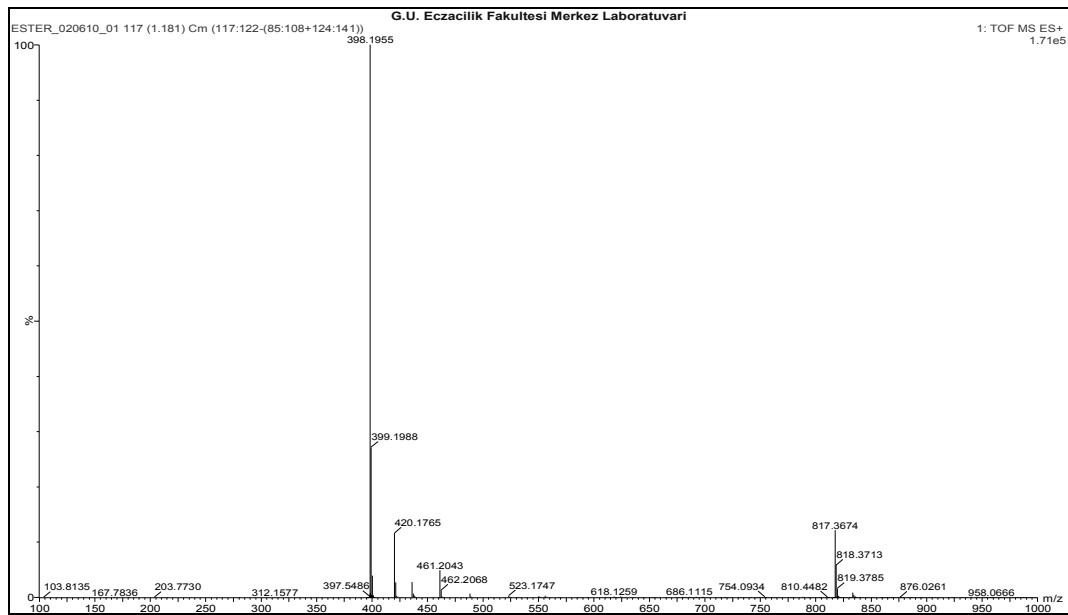
Şekil 5.1. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin FT-IR spektrumu



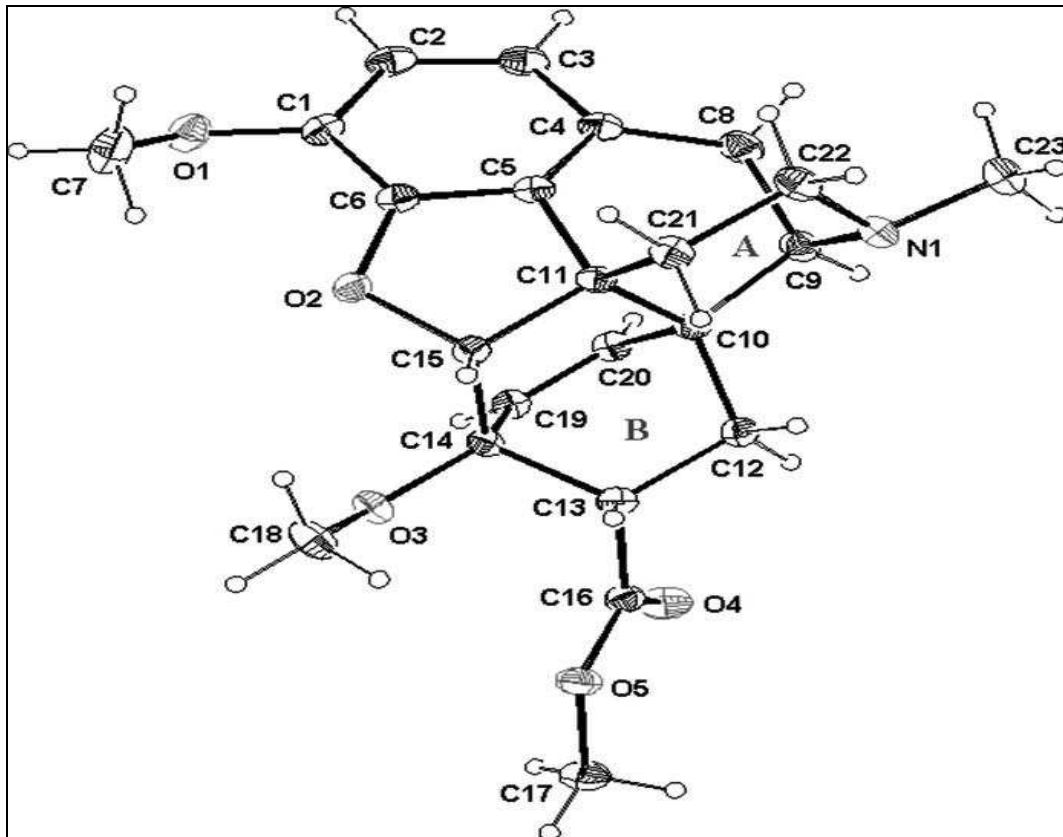
Şekil 5.2. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



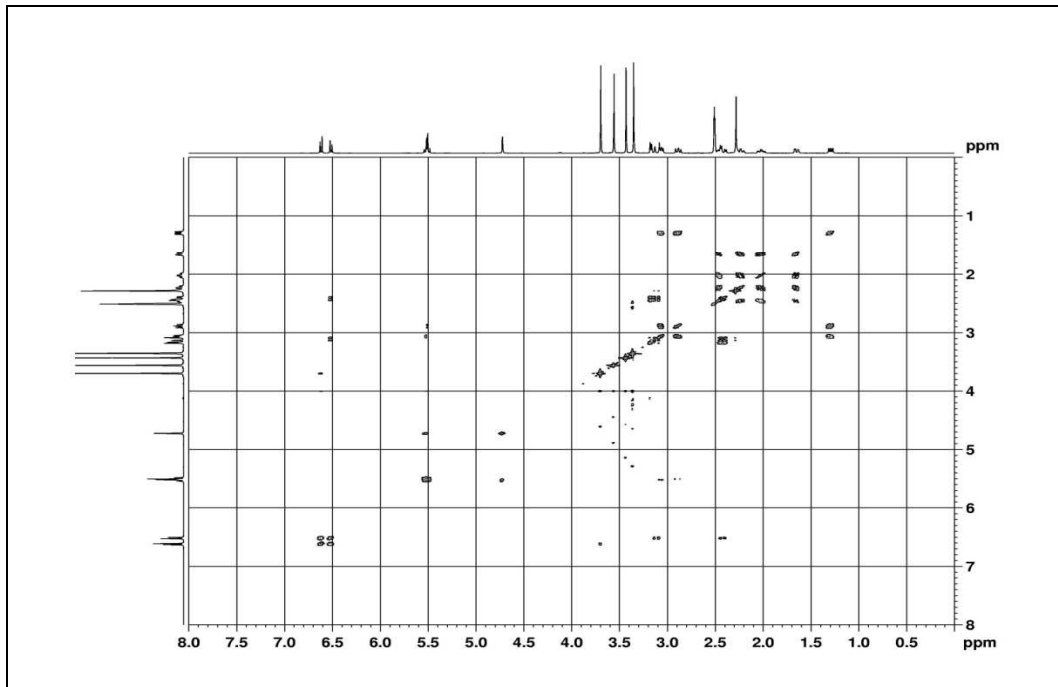
Şekil 5.3. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



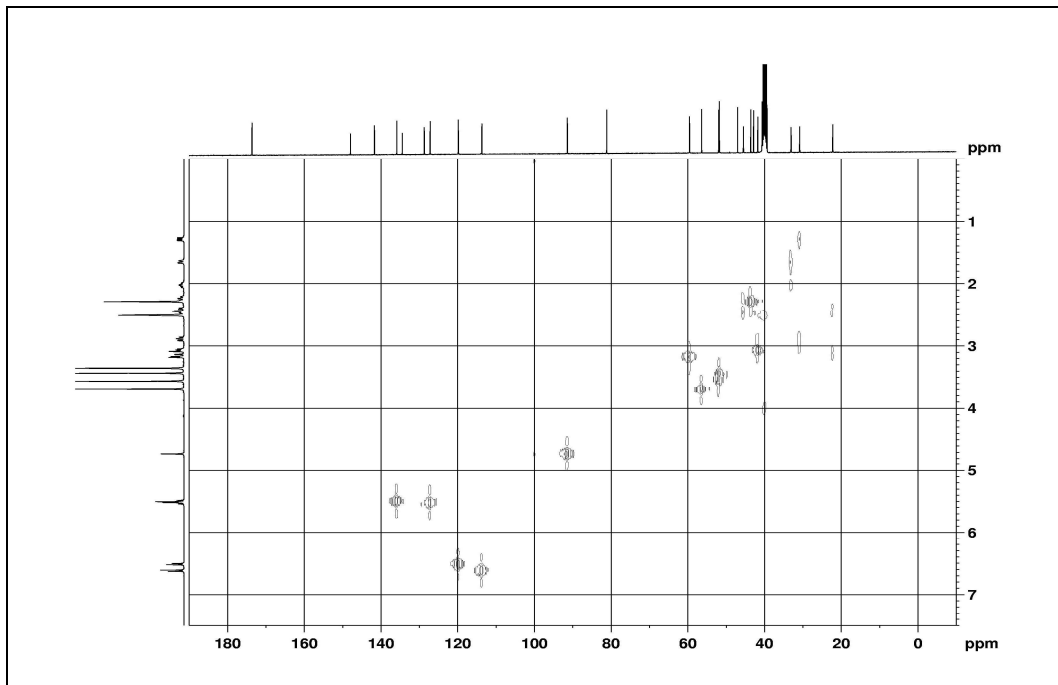
Şekil 5.4. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HR-MS Spektrumu



Şekil 5.5. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin X-ray difraktometre cihazıyla yapılan kristal analizi

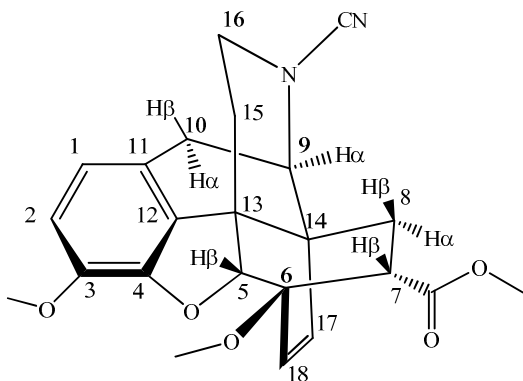


Şekil 5.6. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin COSY spektrumu



Şekil 5.7. 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HETCOR (HMQC) spektrumu

5.2. *N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Yapısı



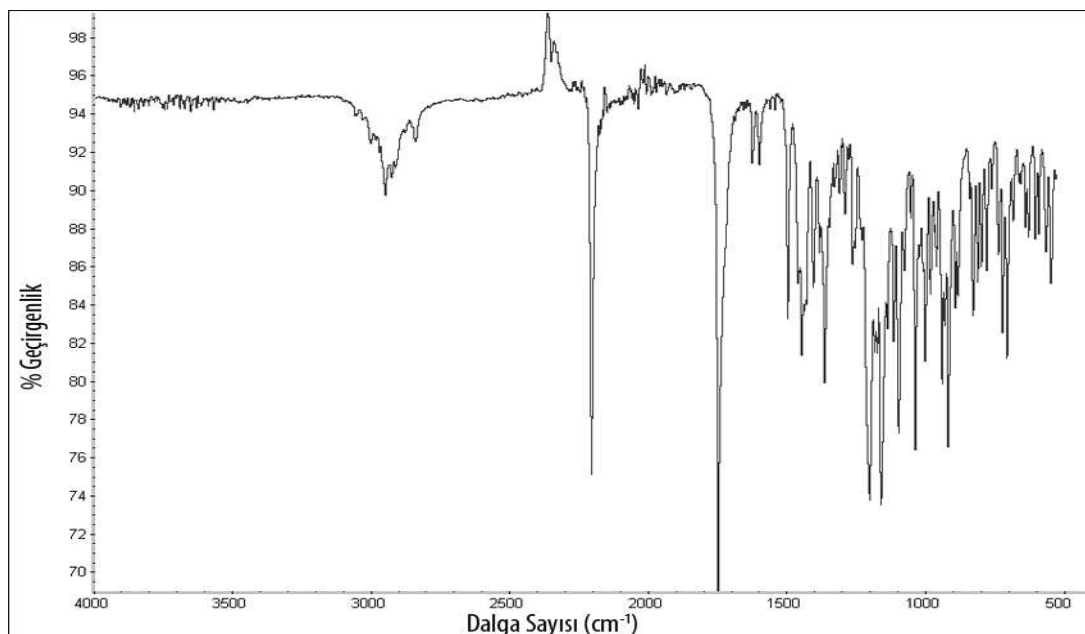
Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3047 cm^{-1} deki band aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2947 cm^{-1} deki band alifatik C-H gerilme titreşiminden 2200 cm^{-1} deki band $\text{C}\equiv\text{N}$ gerilme titreşiminden ve 1740 cm^{-1} deki band $\text{C}=\text{O}$ gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.8.).

Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde aromatik halkaya ait H-2 protonu $6,70\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$) ve H-1 protonu da $6,60\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$); vinillik hidrojenlerden H-17 protonu $5,96\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,2\text{ Hz}$), H-18 protonu ise $5,51\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,2\text{ Hz}$) olarak gözlenmektedir. H-5 β protonu $4,61\text{ ppm}$ 'de birli 1H; H-9 α protonu $3,94\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,4\text{ Hz}$); C-3 karbonuna bağlı O-CH₃ grubunda ki protonlar $3,85\text{ ppm}$ 'de birli 3H; COOCH₃ grubundaki protonlar $3,70\text{ ppm}$ 'de birli 3H ve C-6 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar ise $3,61\text{ ppm}$ 'de birli 3H olarak görülmektedir. H-7 β protonu $3,44\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\beta-7\beta} = 9,0\text{ Hz}$, $J_{8\alpha-7\beta} = 6,1\text{ Hz}$), H-16ekv protonu $3,32\text{--}3,39\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H; H-10 β protonu $3,27\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{10\alpha,10\beta} = 18,9\text{ Hz}$), H-8 β protonu $2,87\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,4\text{ Hz}$, $J_{8\beta,7\beta} = 9,4\text{ Hz}$), H-16aks protonu $2,79\text{--}2,84\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H; H-10 α protonu $2,32\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,2\text{ Hz}$), 15aks protonu $2,07\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{15\text{aks-H-15ekv}} = 13,1\text{ Hz}$, $J_{15\text{aks-16ekv}} = 5,2\text{ Hz}$), H-15ekv protonu $1,94\text{ ppm}$ 'de ikili ($J_{15\text{aks-15ekv}} = 13,1\text{ Hz}$) 1H; H-8 α protonuna ait pikler ise

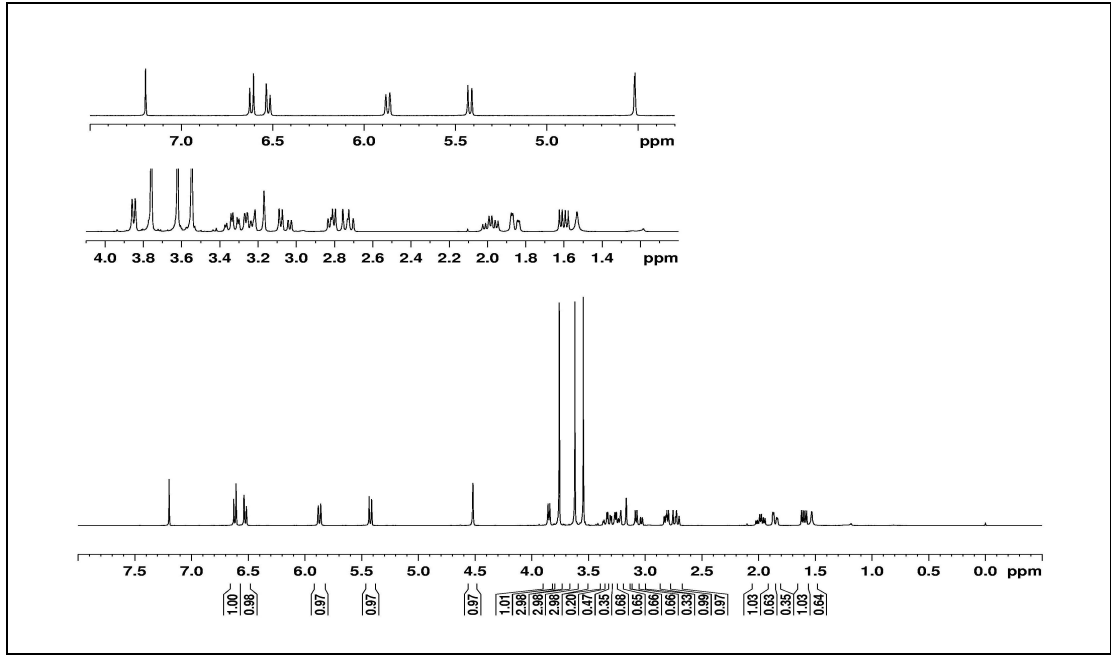
1,68 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,4$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,0$ Hz) olarak gözlenmektedir (Şekil 5.9.).

Bileşiğin CDCl₃ içerisinde alınan ¹³C-APT spektrumunda C atomlarına ait pikler (ppm); 119,63 C(1); 113,92 C(2); 141,77 C(3); 147,72 C(4); 91,98 C(5); 80,09 C(6); 41,86 C(7); 30,82 C(8); 57,58 C(9); 30,20 C(10); 117,39 C(11); 131,75 C(12); 46,24 C(13); 41,32 C(14); 31,38 C(15); 41,46 C(16); 132,63 C(17); 127,37 C(18); 78,11 MeO-C(3); 77,46 MeO-C(6); 77,79 MeO-OC; 125,22 N-(CN); 173,58 C-(C=O) şeklinde gözlenmektedir (Şekil 5.10.).

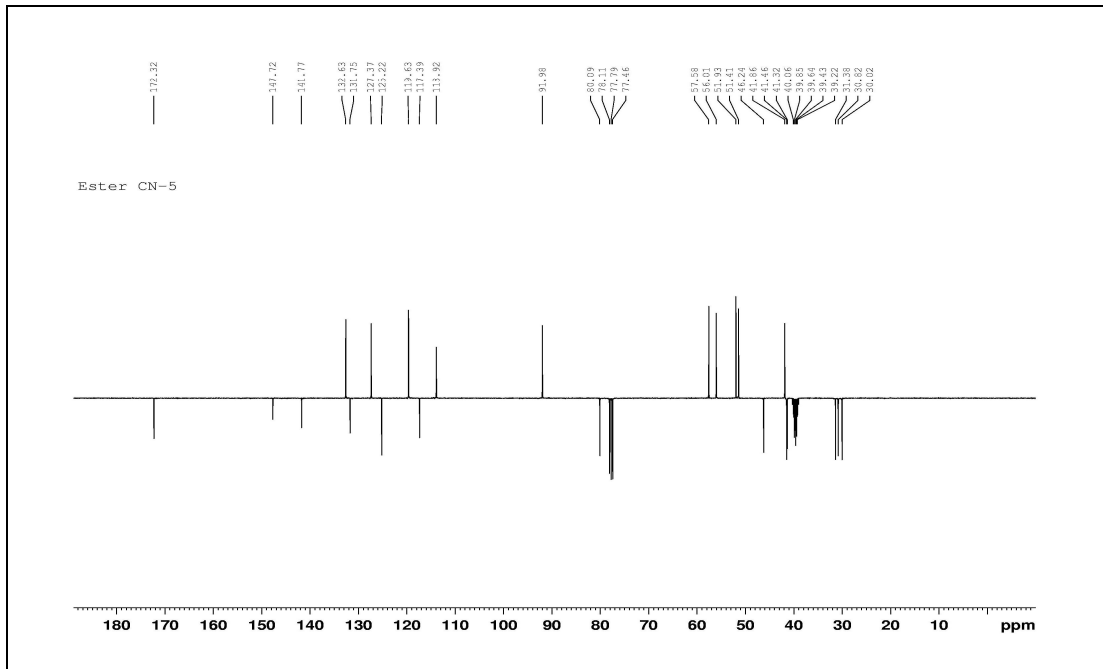
HR-MS (Şekil 5.11.): 409,1763 ([M-H]⁺, C₂₃H₂₅N₂O₅⁺, hesaplanan, 409,1763)



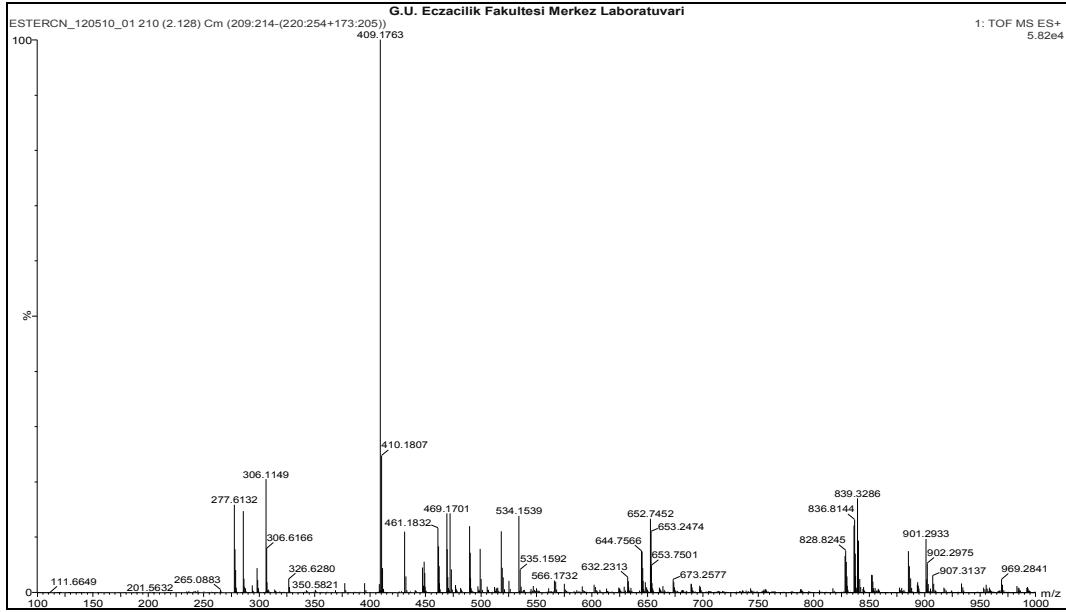
Şekil 5.8. *N*-Siyano-6,14-endo-eteno-7α-metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin FT-IR spektrumu



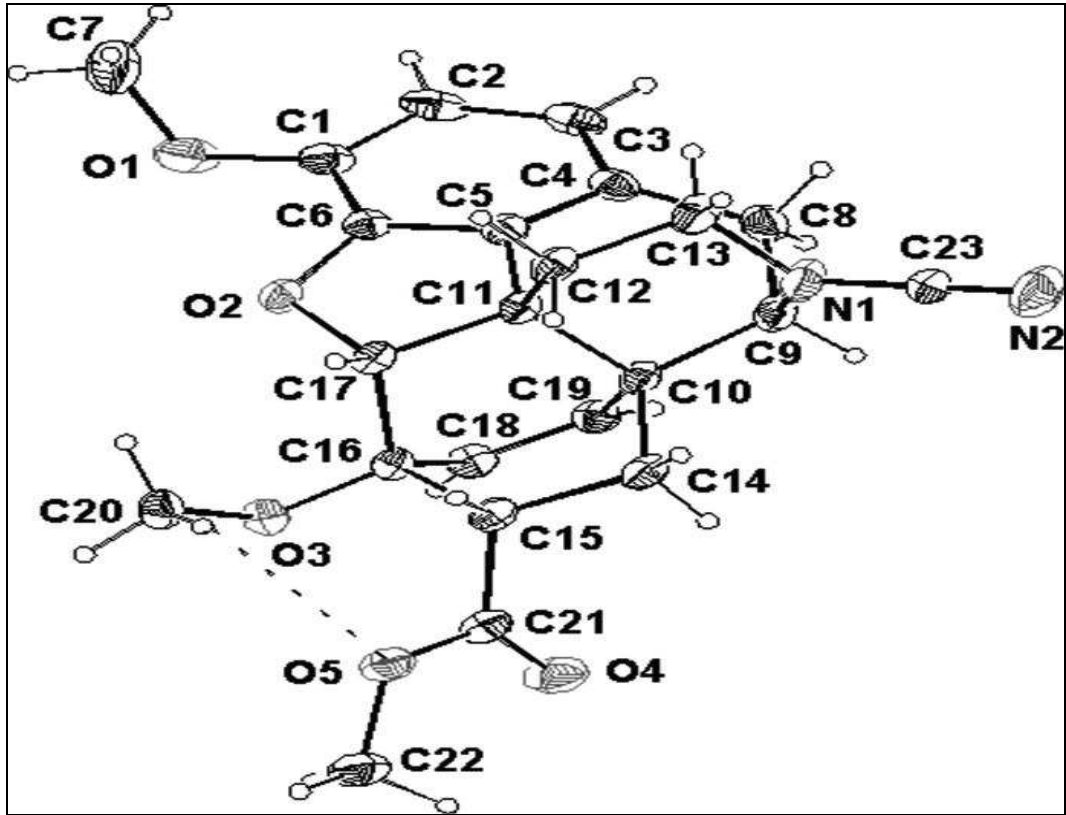
Şekil 5.9 *N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.10. *N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu

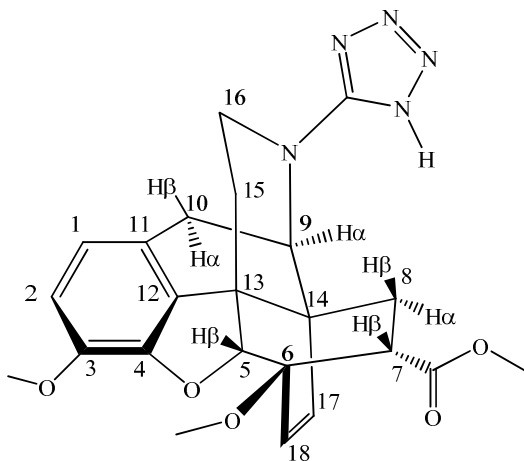


Şekil 5.11 *N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HR-MS spektrumu



Şekil 5.12. *N*-Siyano-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin X-Ray difraktometre cihazıyla yapılan kristal analizi

5.3 *N*-1*H*-Tetrazol-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Yapısı



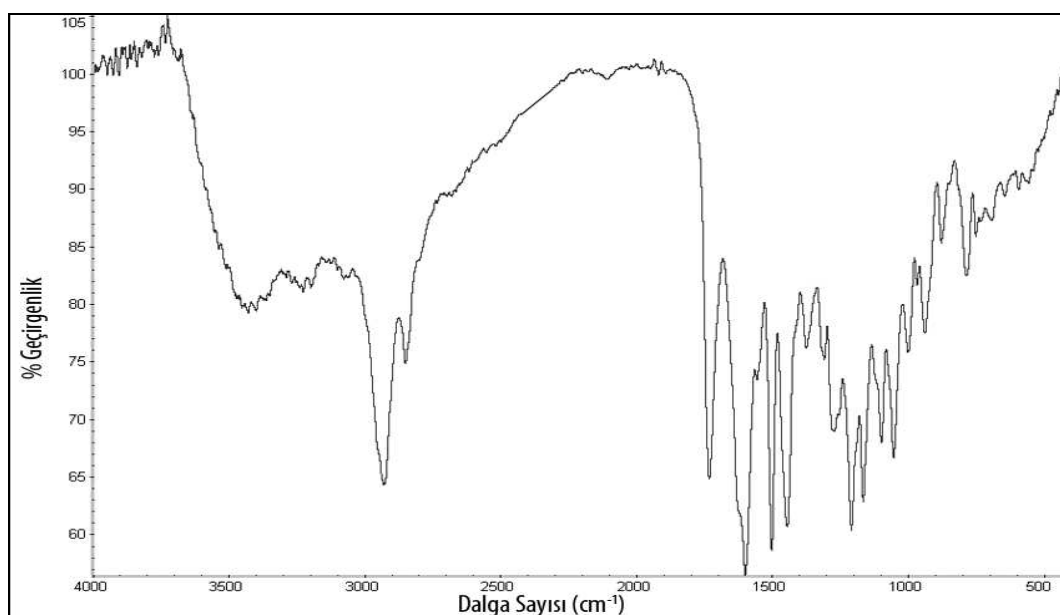
Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3423 cm^{-1} , 3395 cm^{-1} , 3361 cm^{-1} ve 3223 cm^{-1} deki bantlar tetrazol halkasına ait tautomerik hidrojenlerden kaynaklanmaktadır. 3061 cm^{-1} deki band aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2928 cm^{-1} deki band alifatik C-H gerilme titreşiminden 1733 cm^{-1} deki band C=O gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.13.).

Bileşiğin CDCl_3 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda aromatik halkaya ait H-2 protonu $6,59\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$), H-1 protonu da $6,47\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$), vinillik hidrojenlerden H-17 protonu $5,82\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,8\text{ Hz}$), H-18 protonu $5,52\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,8\text{ Hz}$) olarak gözlenmektedir. H-9 α protonu $4,64\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,3\text{ Hz}$), H-5 β protonu $4,58\text{ ppm}$ 'de birli 1H; H-7 β protonu $3,92\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\beta,7\beta} = 9,0\text{ Hz}$, $J_{8\alpha,7\beta} = 4,0\text{ Hz}$), C-3 karbonuna bağlı O-CH₃ grubunda ki protonlar $3,75\text{ ppm}$ 'de birli 3H; COOCH₃ grubundaki protonlar $3,61\text{ ppm}$ 'de birli 3H ve C-6 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar ise $3,55\text{ ppm}$ 'de birli 3H olarak gözlenmektedir. H-16 ekv protonu $3,36\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{16\text{aks-H-16ekv}} = 12,3\text{ Hz}$, $J_{16\text{aks-15ekv}} = 3,6\text{ Hz}$), 16aks protonu $3,09\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{16\text{aks-H-16ekv}} = 12,3\text{ Hz}$, $J_{15\text{ekv-16ekv}} = 1,7\text{ Hz}$); H-10 β protonu $2,94\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{10\alpha-10\beta} = 18,0\text{ Hz}$), H-10 α protonu $2,81$ - $2,85\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H; H-8 β protonu $2,34\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,0\text{ Hz}$, $J_{8\beta,7\beta} = 9,6\text{ Hz}$); H-15aks ve H-15 ekv protonları $1,96$ - $2,05\text{ ppm}$

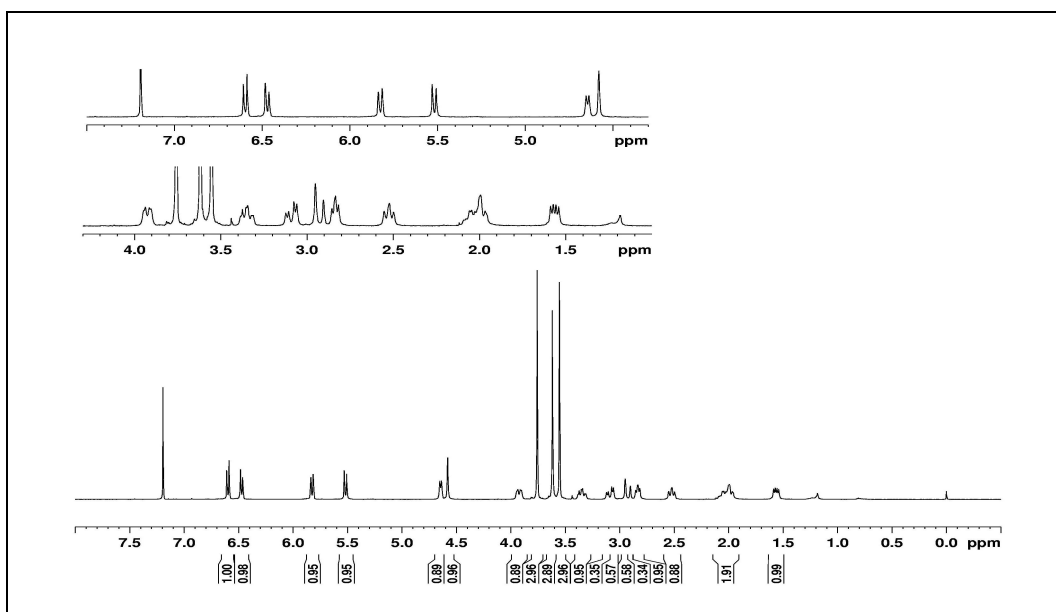
aralığında çoklu 2H; H-8 α protonuna ait pikler ise 1,68 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,6$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,3$ Hz) olarak görülmektedir (Şekil 5.14.).

Bileşiğin CDCl₃ içerisinde alınan ¹³C-APT spektrumunda C atomlarına ait pikler (ppm): 120,09 C(1); 114,13 C(2); 142,38 C(3); 144,24 C(4); 93,60 C(5); 80,84 C(6); 43,22 C(7); 31,54 C(8); 56,39 C(9); 30,71 C(10); 125,95 C(11); 132,52 C(12); 47,60 C(13); 40,12 C(14); 31,89 C(15); 42,16 C(16); 134,06 C(17); 127,31 C(18); 114,95 N-C=N-; 174,14 C-(C=O); 53,15 MeO-OC; 56,01 MeO-C(3); 52,41 MeO-C(6) şeklinde gözlenmektedir (Şekil 5.15.)

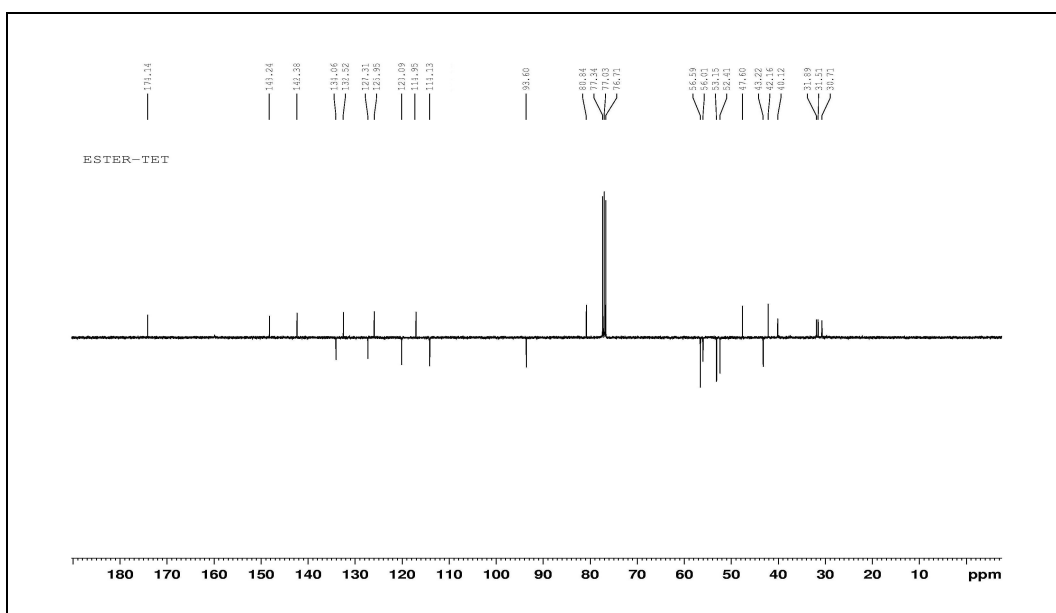
HR-MS (Şekil 5.16.): 452,1922 ([M-H]⁺, C₂₃H₂₆N₅O₅⁺, hesaplanan, 452,1934).



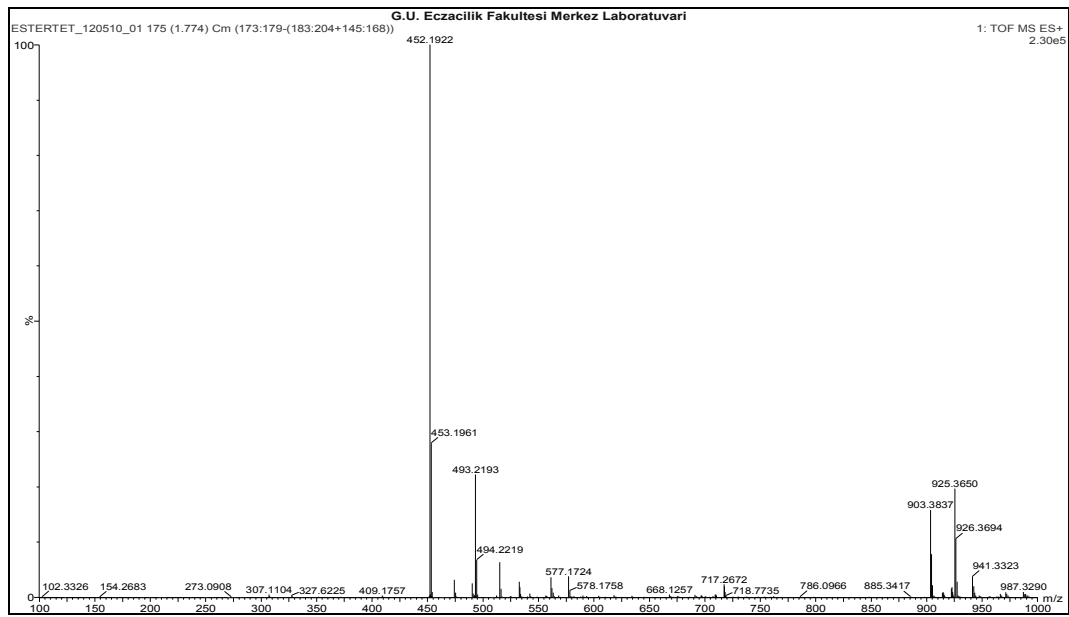
Şekil 5.13 *N*-1*H*-Tetrazol-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.14. *N*-1*H*-Tetrazol-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

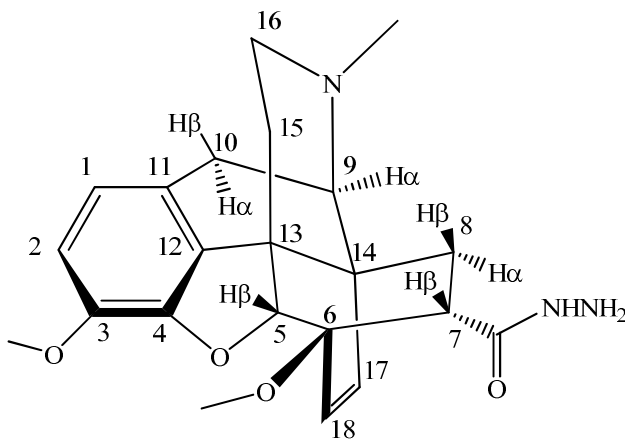


Şekil 5.15. *N*-1*H*-Tetrazol-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



Şekil 5.16. *N*-1*H*-Tetrazol-6,14-*endo*-eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.4. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain Bileşiğinin Yapısı



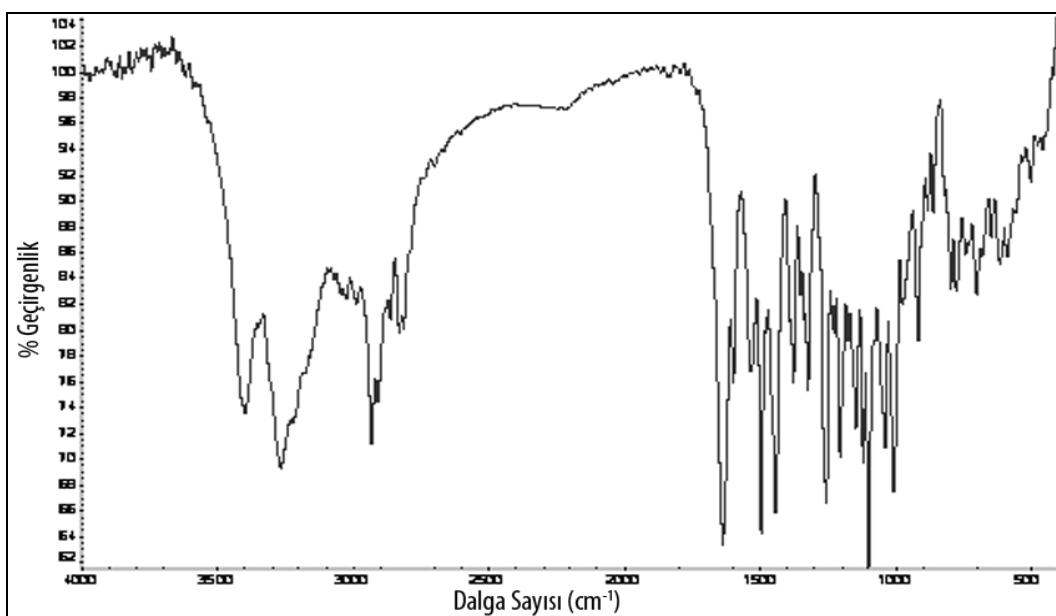
Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3395 cm^{-1} deki tekli band N-H gerilme titreşiminden, 3271 cm^{-1} ve 3219 cm^{-1} deki ikili bantlar NH_2 gerilme titreşiminden, 3052 cm^{-1} deki band aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2985 cm^{-1} deki band alifatik C-H gerilme titreşiminden, 1642 cm^{-1} deki band C=O gerilme titreşiminden, 1595 cm^{-1} deki band N-H gerilmesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.17.).

Bileşiğin $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde, NH protonu $8,75\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve NH_2 protonları $4,07\text{ ppm}$ 'de yayvan 2H olarak görülmektedir. Aromatik halkaya ait H-2 protonu $6,52\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,1\text{ Hz}$), H-1 protonu $6,41\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,1\text{ Hz}$); vinilik hidrojenlerden H-18 protonu $5,51\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,7\text{ Hz}$), H-17 protonu ise $5,33\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,7\text{ Hz}$) olarak gözlenmektedir. H-5 β protonu $4,41\text{ ppm}$ 'de birli 1H; C-3 karbonuna bağlı $-\text{OCH}_3$ grubundaki protonlar $3,61\text{ ppm}$ 'de birli 3H; C-6 karbonuna bağlı $-\text{OCH}_3$ grubundaki protonlar $3,32\text{ ppm}$ 'de birli 3H olarak görülmektedir. Ayrıca H-9 α protonu $3,04\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,4\text{ Hz}$), H-10 β protonu $3,01\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{10\alpha,10\beta} = 18,7\text{ Hz}$), H-8 β protonu $2,70\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\beta,7\beta} = 9,5\text{ Hz}$, $J_{8\alpha,8\beta} = 11,7\text{ Hz}$), H-7 protonu $2,52\text{ ppm}$ 'de çoklu 1H; H-16aks protonu $2,36\text{ ppm}$ 'de çoklu 1H; H-10 α protonu $2,32\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{10\alpha,10\beta} = 18,7\text{ Hz}$, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,4\text{ Hz}$); azot atomuna bağlı N- CH_3 protonları ise $2,20$

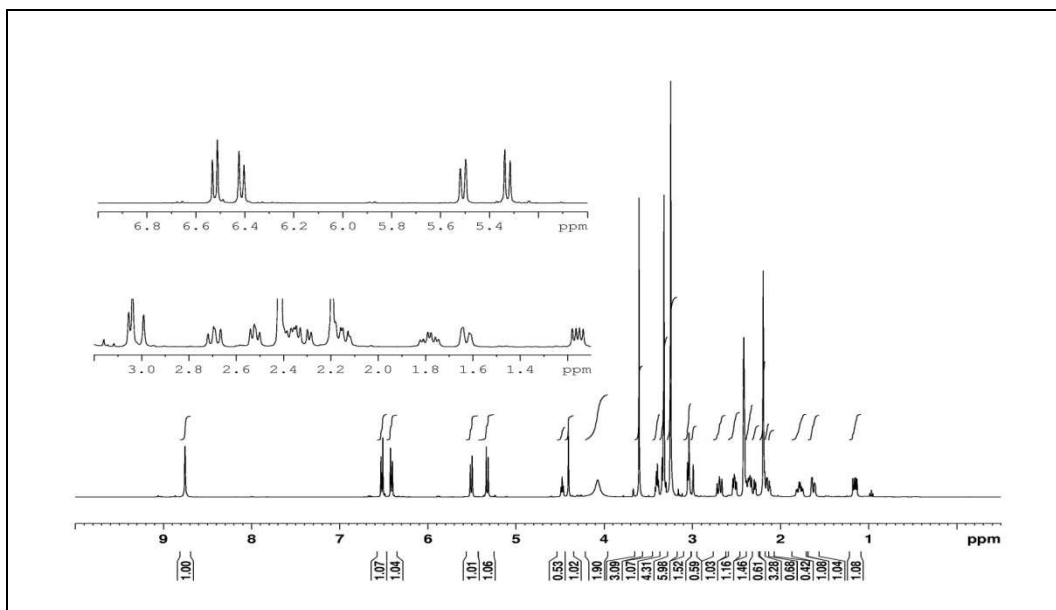
ppm’de birli 3H olarak görülmektedir. H-16ekv protonu 2,14 ppm’de çoklu 1H; H-15aks protonu 1,78 ppm’de çoklu 1H; H-15ekv protonu 1,62 ppm’de çoklu 1H; H-8 α protonu 1,15 ppm’de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 11,2$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 5,8$ Hz) olarak gözlenmektedir (Şekil 5.18.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -APT spektrumunda C atomlarına ait pikler (ppm): 119,7 C(1); 113,8 C(2); 141,6 C(3); 148,1 C(4); 93,2 C(5); 80,8 C(6); 41,4 C(7); 31,2 C(8); 59,6 C(9); 22,2 C(10); 128,8 C(11); 134,4 C(12); 47,0 C(13); 43,0 C(14); 33,5 C(15); 45,5 C(16); 134,8 C(17); 127,3 C(18); 43,6 N-CH₃; 56,5 MeO-C(3); MeO-C(6); 171,9 (C=O) olarak gözlenmektedir (Şekil 5.19.).

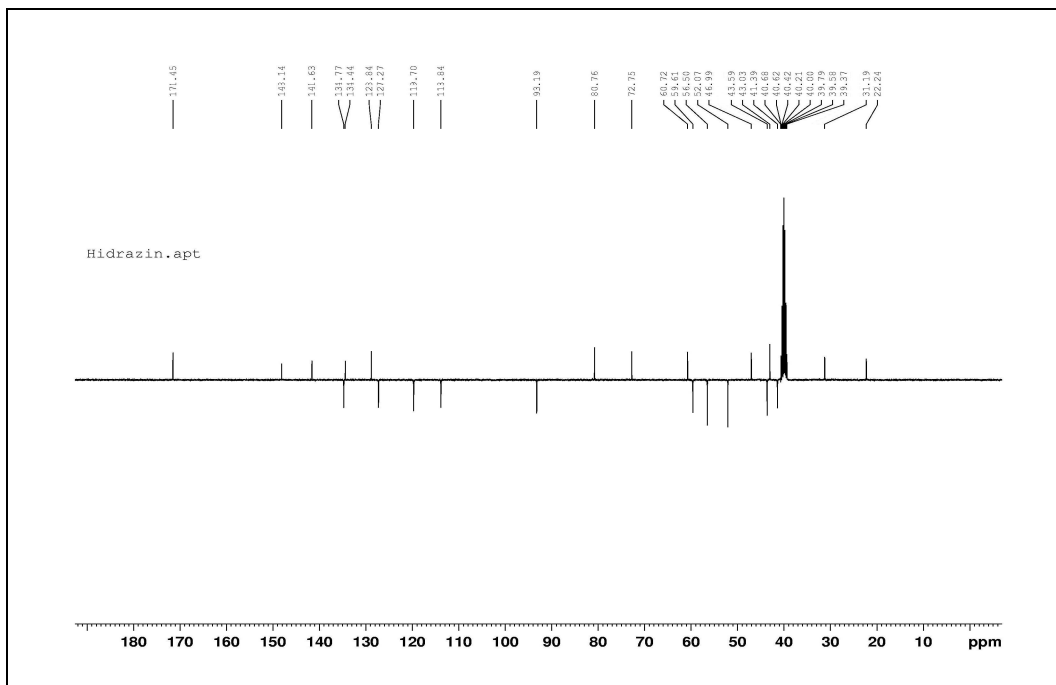
HR-MS (Şekil 5.20) : 398,2078 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_5^+$, hesaplanan, 398,2080).



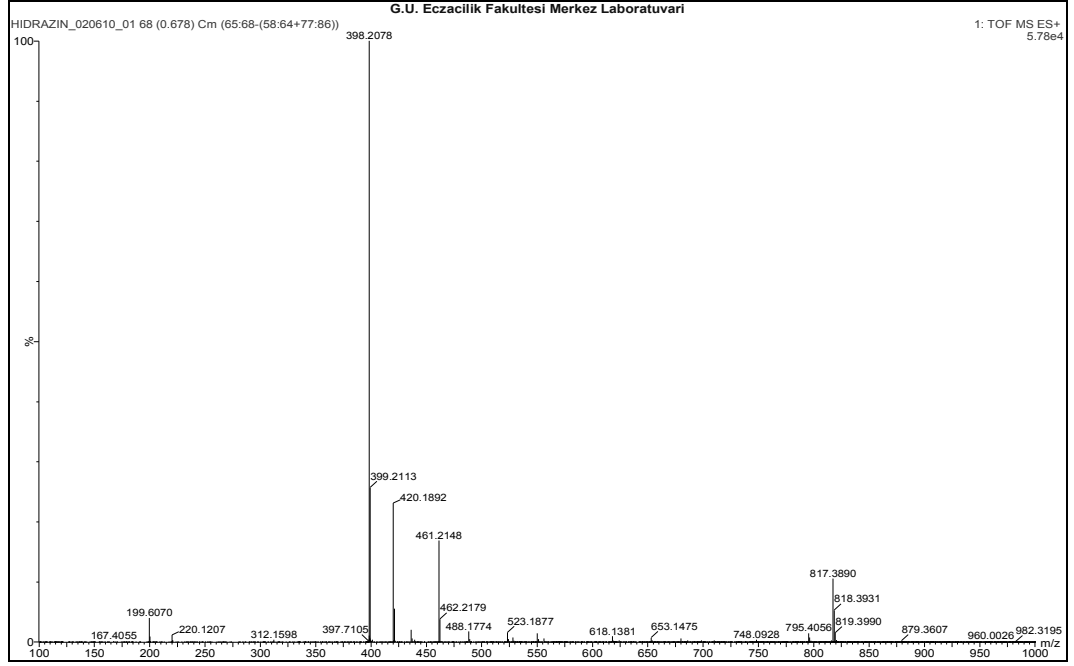
Şekil 5.17. 7 α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil.5.18. 7α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu



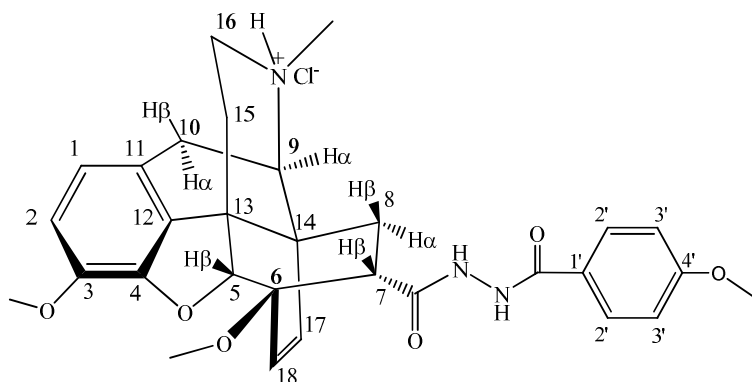
Şekil 5.19. 7α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu



Şekil 5.20. 7α -(Hidrazinokarbonil)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.5. Benzoilhidrazinhidroklorür Türevi Bileşiklerin Yapısının Aydınlatılması

5.5.1. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin yapısı



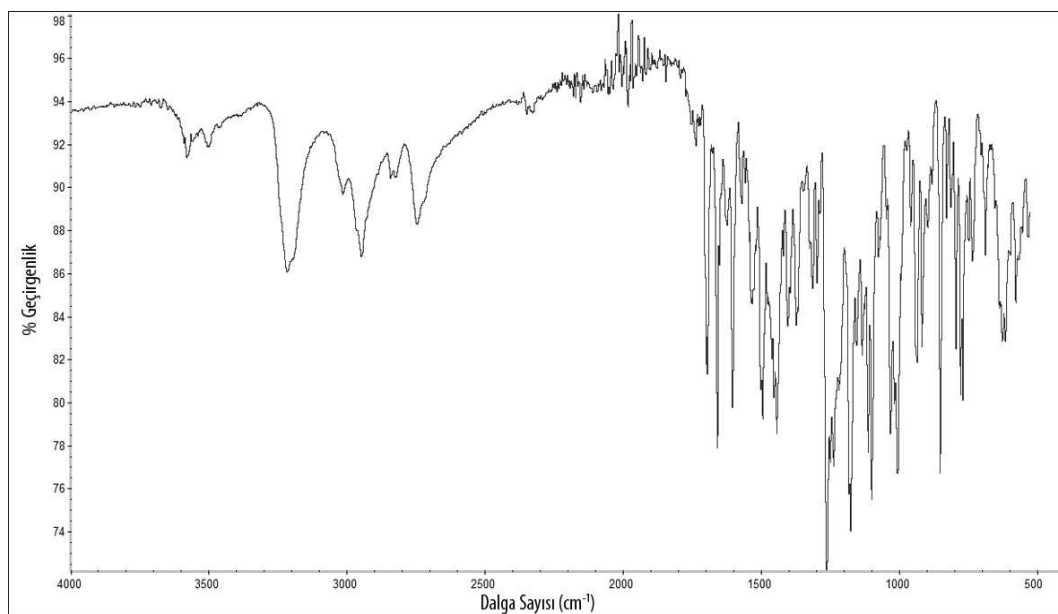
Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3214 cm^{-1} deki tekli band N-H gerilme titreşiminden, 3033 cm^{-1} deki band aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2952 cm^{-1} deki band alifatik C-H gerilme titreşiminden, 1695 ve 1652 cm^{-1} deki bantlar C=O gerilme titreşiminden, 1614 ve 1604 cm^{-1} deki bantlar N-H gerilmesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.21).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda N-H protonlarına ait pikler $10,31\text{ ppm}$ 'de birli 1H, $9,85\text{ ppm}$ 'de birli 1H ve $9,27$ de yayvan 1H olarak gözlenmektedir. Aromatik protonlardan H-2' protonları $7,85\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{2',3'} = 8,8\text{ Hz}$), H-3' protonları $7,02\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{2',3'} = 8,8\text{ Hz}$), H-1 protonu $6,75\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$) ve H-2 protonu da $6,63\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$) olarak gözlenmektedir. Vinillik protonlardan H-18 protonu $5,71\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,9\text{ Hz}$), H-17 protonu da $5,53\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,9\text{ Hz}$) şeklinde görülmektedir. H-5 β protonu $4,75\text{ ppm}$ 'de birli 1H; H-9 α protonu $4,19\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,1\text{ Hz}$), C-4' karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar $3,82\text{ ppm}$ 'de birli 3H; C-3 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar $3,73\text{ ppm}$ 'de birli 3H ve C-6 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar ise $3,51\text{ ppm}$ 'de birli 3H olarak gözlenmektedir. H-10 β protonu $3,45$ - $3,51\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H; H-16aks protonu $3,23$ - $3,27\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H; H-7 β , H-8 β , H-10 α , H-16ekv ve azot atomuna

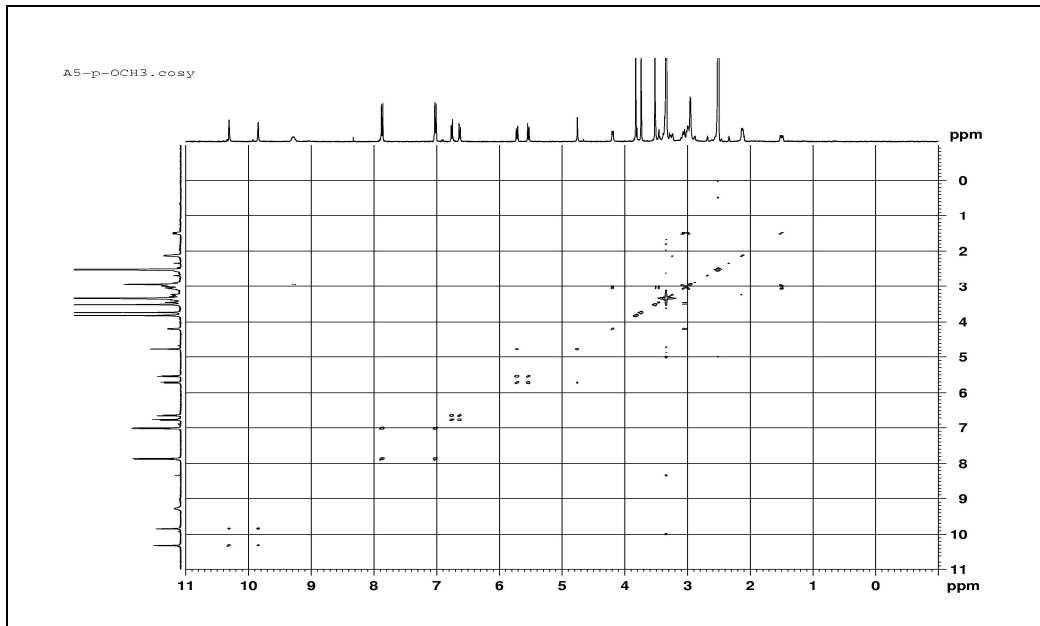
bağlı $N\text{-CH}_3$ grubuna ait protonlar 2,95-3,09 ppm aralığında çoklu 7H, H-15aks ve H-15ekv protonları 2,11-2,13 ppm aralığında çoklu 2H ve H-8 α protonuna ait pikler ise 1,48 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,4$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 5,8$ Hz) olarak gözlenmektedir (Şekil 5.22.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -APT spektrumunda C atomlarına ait pikler (ppm); 120,40 C(1); 114,75 C(2); 142,30 C(3); 148,26 C(4); 91,29 C(5); 80,39 C(6); 40,72 C(7); 30,30 C(8); 61,15 C(9); 24,71 C(10); 125,74 C(11); 132,40 C(12); 46,66 C(13); 42,55 C(14); 30,86 C(15); 45,82 C(16); 132,66 C(17); 128,36 C(18); 55,84 $\text{CH}_3\text{O-C}(3)$; 52,13 $\text{CH}_3\text{O-C}(6)$; 42,10 $\text{CH}_3\text{-N}$; 165,15 (N-C=O); 162,38 (N-C=O); 125,07 C(1'); 114,75 C(2'); 114,08 C(3'); 170,64 C(4'), 56,67 $\text{CH}_3\text{O-C}(4')$ şeklinde gözlenmektedir (Şekil 5.23.).

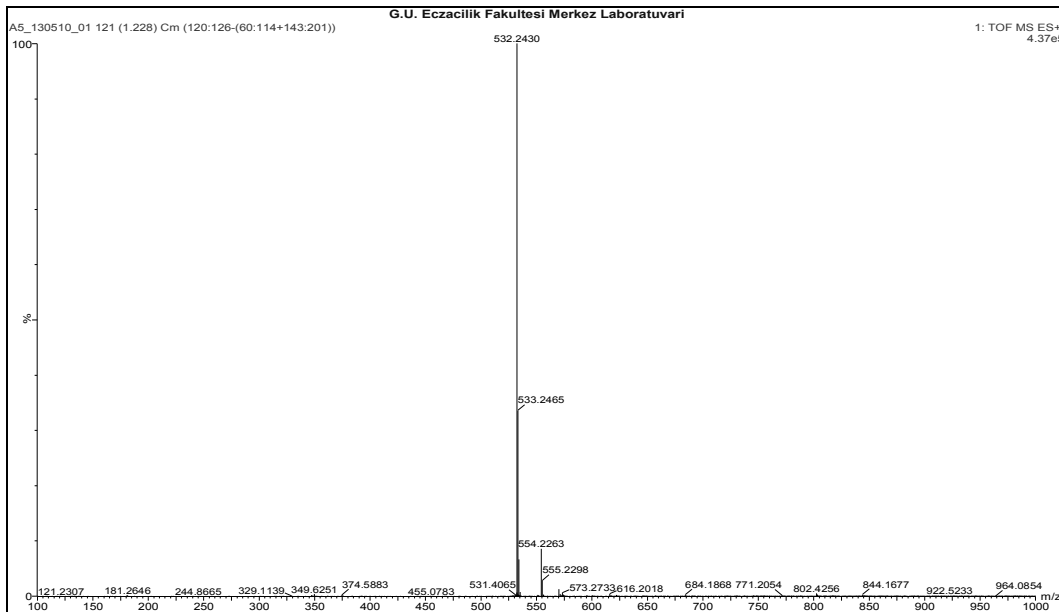
HR-MS (Şekil 5.25.) : 532,2430 ($[\text{M-H}]^+$, $\text{C}_{30}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6^+$, hesaplanan, 532,2448).



Şekil 5.21. 1-[(6,14-endo-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR spektrumu

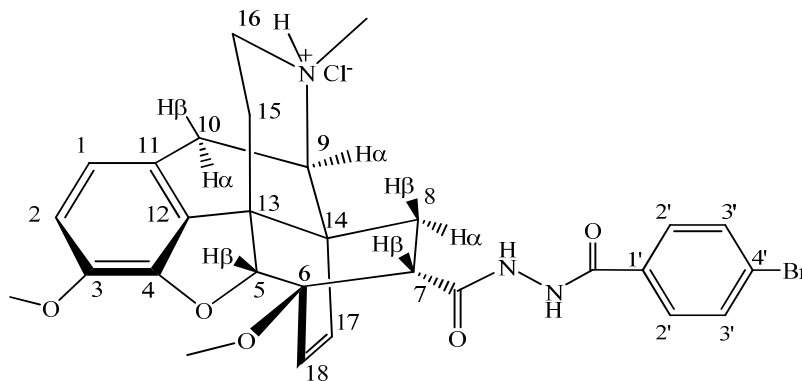


Şekil 5.24. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin COSY spektrumu



Şekil 5.25. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-metoksibenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.5.2. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin yapısı



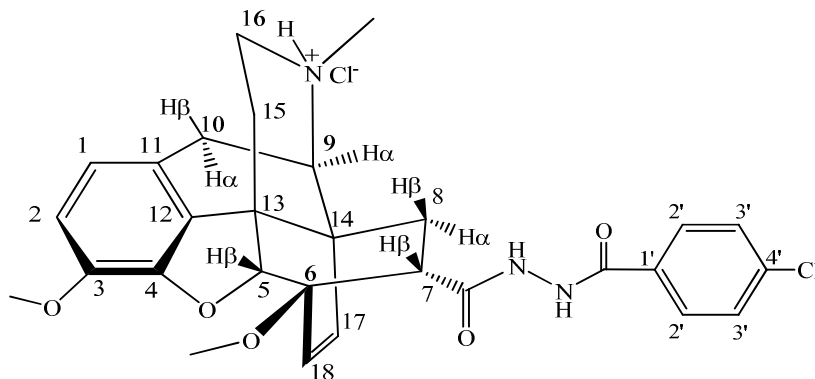
IR (ν, cm^{-1}) (Ek-1, Şekil 1.1) : 3358 (-N-H); 3035 (=C-H); 2957 (C-H); 1695, 1652 (-C=O); 1614, 1585 (N-C=O).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-1, Şekil 1.2) : 10,57 (birli, 1H, N-H); 10,03 (birli, 1H, N-H); ve 9,78 (yayvan, 1H, N-H); 7,82 (ikili, $J_{2',3'} = 8,2$ Hz, 2H, H-2'); 7,72 (ikili, $J_{2',3'} = 8,2$ Hz, 2H, H-3'); 6,76 (ikili, $J_{1,2} = 8,3$ Hz, 1H, H-2); 6,62 (ikili, $J_{1,2} = 8,3$ Hz, 1H, H-1); 5,68 (ikili, $J_{17,18} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 5,55 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-17); 4,75 (birli, 1H, H-5 β); 4,18 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,2$ Hz, 1H, H-9 α); 3,73 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,51 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,43 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 11,3$ Hz, 1H, H-10 β); 2,86-3,29 (çoklu, 8H, H-16aks, H-7 β , H-8 β , H-10 α , N-CH₃, H-16ekv); 2,09-2,14 (çoklu, 2H, H-15aks ve H-15ekv); 1,47 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,8$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,2$ Hz, 1H, H-8 α).

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-1, Şekil 1.3): 120,42 C(1); 114,71 C(2); 142,29 C(3); 148,22 C(4); 91,23 C(5); 80,86 C(6); 40,77 C(7); 30,27 C(8); 61,13 C(9); 24,75 C(10); 126,02 C(11); 132,39 C(12); 46,63 C(13); 42,57 C(14); 30,89 C(15); 45,83 C(16); 132,75 C(17); 128,29 C(18); 56,53 MeO-C(3); 52,14 MeO-C(6); 42,06 N-CH₃; 170,59 (N-C=O); 164,89 (N-C=O); 125,73 C(1'); 131,77 C(2'); 130,48 C(3'); 171,61 C(4')

HR-MS (Ek-1, Şekil 1.4) : 580,1460 ($[\text{M-H}]^+$, $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{BrN}_3\text{O}_5^+$, hesaplanan, 580,1447).

5.5.3. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin yapısı



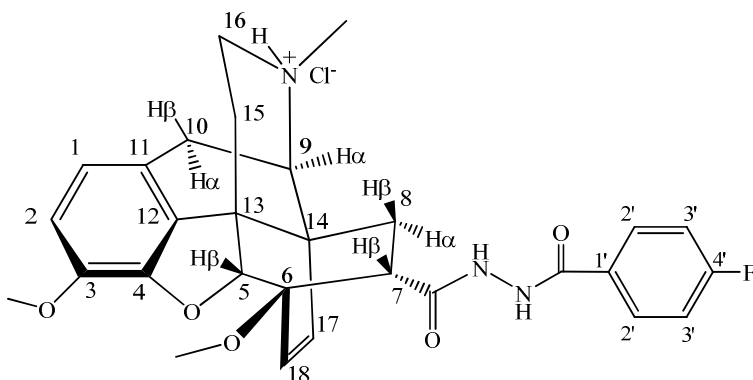
IR (ν, cm^{-1}) (Ek-2, Şekil 2.1): 3190 (-N-H); 3043 (=C-H); 2942 (C-H); 1690, 1657 (-C=O); 1620, 1595 (N-C=O)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-2, Şekil 2.2): 10,57 (birli, 1H, N-H); 9,99 (birli, 1H, N-H) ve 9,42 (yayvan, 1H, N-H); 7,90 (ikili, $J_{2',3'} = 8,5$ Hz, 2H, H-2'); 7,58 (ikili, $J_{2',3'} = 8,5$ Hz, 2H, H-3'); 6,75 (ikili, $J_{1,2} = 8,3$ Hz, 1H, H-2); 6,63 (ikili, $J_{1,2} = 8,3$ Hz, 1H, H-1); 5,71 (ikili, $J_{17,18} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 5,54 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-17); 4,76 (birli, 1H, H-5 β); 4,19 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,4$ Hz, 1H, H-9 α); 3,73 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,51 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,45-3,51 (çoklu, 1H, H-10 β); 2,88-3,26 (çoklu, 8H, H-16aks, H-7 β , H-8 β , H-10 α , N-CH₃, H-16ekv); 2,09-2,18 (çoklu, 2H, H-15aks ve H-15ekv); 1,48 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,6$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,1$ Hz, 1H, H-8 α).

$^{13}\text{C-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-2, Şekil 2.3): 120,41 C(1); 114,71 C(2); 142,28 C(3); 148,22 C(4); 91,28 C(5); 80,37 C(6); 40,79 C(7); 30,29 C(8); 61,13 C(9); 24,66 C(10); 125,70 C(11); 132,35 C(12); 46,64 C(13); 42,52 C(14); 30,80 C(15); 45,81 C(16); 132,70 C(17); 128,31 C(18); 56,51 MeO-C(3); 52,15 MeO-C(6); 42,08 N-CH₃; 170,59 (N-C=O); 164,65 (N-C=O); 131,64 C(1'); 129,84 C(2'); 129,025 C(3'); 137,06 C(4').

HR-MS (Ek-2, Şekil 2.4): 536,1926 ($[\text{M-H}]^+$, $\text{C}_{29}\text{H}_{31}\text{ClN}_3\text{O}_5^+$, hesaplanan, 536,1952).

5.5.4. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-florobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin yapısı



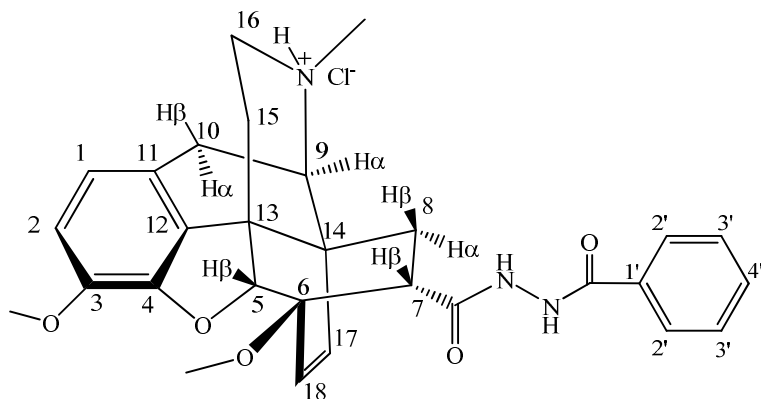
IR (ν , cm⁻¹) (Ek-3, Şekil 3.1).: 3290 (-N-H); 3066 (=C-H); 2961 (C-H); 1695, 1657 (-C=O); 1623, 1604 (N-C=O).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm) (Ek-3, Şekil 3.2).: 10,50 (birli, 1H, N-H); 10,02 (birli, 1H, N-H); ve 9,94 (yayvan, 1H, N-H); 7,94-7,97 (çoklu, 2H, H-2'); 7,30-7,37 (çoklu, 2H, H-3'); 6,75 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,63 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,68 (ikili, $J_{17,18} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 5,53 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-17); 4,75 (birli, 1H, H-5 β); 4,18 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,2$ Hz, 1H, H-9 α); 3,75 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,52 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,46 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 19,9$ Hz, 1H, H-10 β); 2,86 -3,32 (çoklu, 8H, H-16aks, H-7 β , H-8 β , H-10 α , N-CH₃, H-16ekv); 2,08-2,22 (çoklu, 2H, H-15aks ve H-15ekv); 1,47 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,2$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,3$ Hz, 1H, H-8 α).

¹³C APT-NMR (DMSO-*d*₆, ppm) (Ek-3, Şekil 3.3).: 120,41 C(1); 114,68 C(2); 142,28 C(3); 148,22 C(4); 91,92 C(5); 80,40 C(6); 42,09 C(7); 30,72 C(8); 61,11 C(9); 24,76 C(10); 125,91 C(11); 132,46 C(12); 46,63 C(13); 43,80 C(14); 31,17 C(15); 45,83 C(16); 132,75 C(17); 128,31 C(18); 171,67 (N-C=O); 164,70 (N-C=O); 129,45 C(1'); 130,68-130,59 ($J_{C2'-F} = 9,0$ Hz, C(2')); 115,99-115,77 ($J_{C3'-F} = 22,0$ Hz, C(3')); 165,83-163,36 ($J_{C4'-F} = 247,0$ Hz, C(4')); 56,63 MeO-C(3); 52,12 MeO-C(6); 42,36 N-CH₃.

HR-MS (Ek-3, Şekil 3.4).: 520,2250 ([M-H]⁺, C₂₉H₃₁FN₃O₅⁺, hesaplanan, 520,2248).

5.5.5. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin yapısı



IR (ν, cm^{-1}) (Ek-4, Şekil 4.1): 3200 (-N-H); 3023 (=C-H); 2971 (C-H); 1695, 1657 (-C=O); 1628, 1600 (N-C=O).

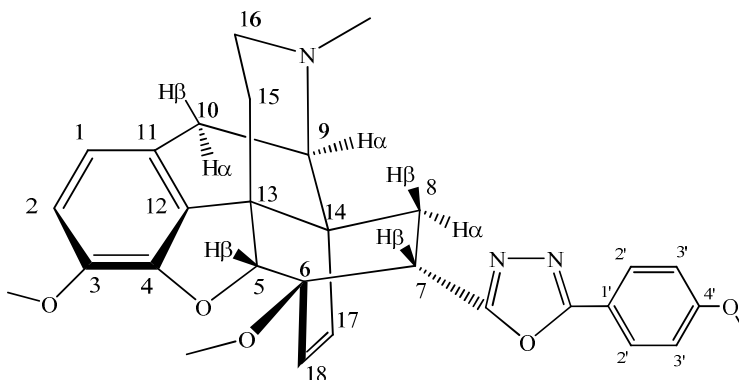
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-4, Şekil 4.2): 10,35 (birli, 1H, N-H); 9,85 (birli, 1H, N-H) ve 9,54 (yayvan, 1H, N-H); 7,79 (ikili, $J_{2',3'} = 7,4$ Hz, 2H, H-2'); 7,48 (üçlü, $J_{3',4'} = 7,3$ Hz, 1H, H-4'); 7,39 (üçlü, $J_{3',2'} = 7,3$ Hz, 2H, H-3'); 6,66 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,53 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,61 (ikili, $J_{17,18} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 5,44 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-17); 4,66 (birli, 1H, H-5 β); 4,09 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,4$ Hz, 1H, H-9 α); 3,64 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,43 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,42 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 18$ Hz, 1H, H-10 β); 2,78-3,16 (çoklu, 8H, H-16aks, H-7 β , H-8 β , H-10 α , N-CH₃, H-16ekv); 2,00-2,07 (çoklu, 2H, H-15aks ve H-15ekv); 1,40 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,7$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,5$ Hz, 1H, H-8 α).

$^{13}\text{C-APT}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-4, Şekil 4.3): 120.41 C(1); 114.79 C(2); 143.31 C(3); 148.27 C(4); 91.35 C(5); 80.38 C(6); 40.84 C(7); 30.30 C(8); 61.18 C(9); 24.66 C(10); 125.71 C(11); 132.37 C(12); 46.69 C(13); 42.53 C(14); 30.82 C(15); 45.82 C(16); 132.64 C(17); 128.35 C(18); 56.56 CH₃-O-C(3); 52.18 CH₃-O-C(6); 42.11 CH₃-N; 170.42 (N-C=O); 165.66 (N-C=O); 132.92 C(1'); 132.21 C(2'); 129.025 C(3'); 125.71 C(4').

HR-MS (Ek-4, Şekil 4.4): 502,2317 ([M-H]⁺, C₂₉H₃₂N₃O₅⁺, hesaplanan, 502,2342).

5.6. 1,3,4-Oksadiazol Türevi Bileşiklerin Yapısının Aydınlatılması

5.6.1. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



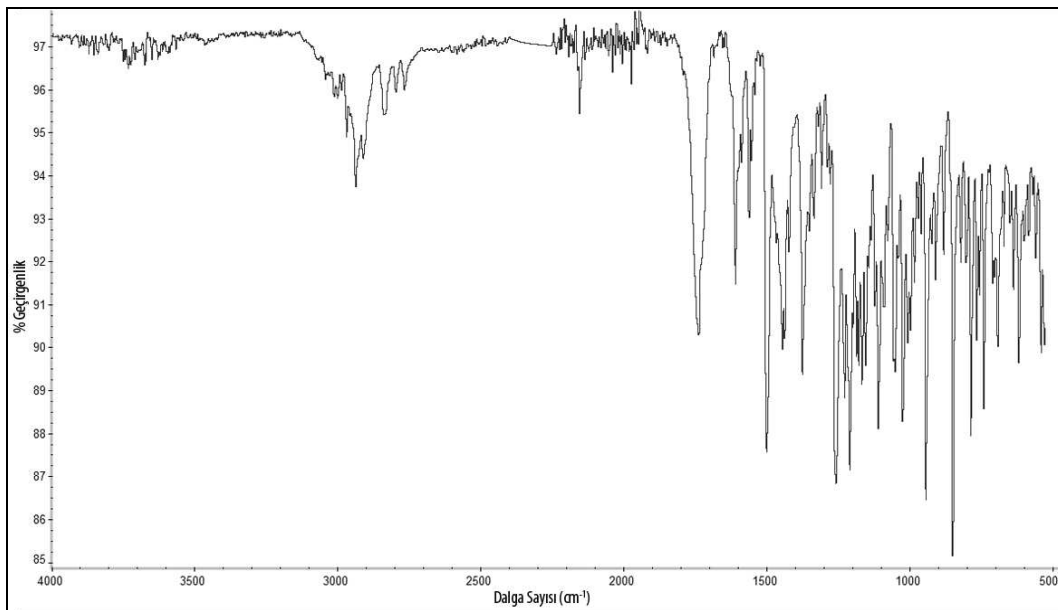
Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3033 cm^{-1} deki band aromatik $=\text{C}-\text{H}$ gerilme titreşiminden, 2966 cm^{-1} deki band alifatik $\text{C}-\text{H}$ gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.26.).

Bileşiğin $\text{DMSO}-d_6$ içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumunda aromatik protonlardan H-2' protonları $7,86\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{2',3'} = 8,8\text{ Hz}$), H-3' protonları $7,15\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{2',3'} = 8,9\text{ Hz}$), H-2 protonu $6,65\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,1\text{ Hz}$) ve H-1 protonu ise $6,55\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,1\text{ Hz}$) şeklinde gözlenmektedir. Vinillik hidrojenlerden H-17 protonu $5,69\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,6\text{ Hz}$), H-18 protonu ise $5,56\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,6\text{ Hz}$) olarak görülmektedir. H-5 β protonu $4,99\text{ ppm}$ 'de birli 1H; H-7 β protonu $3,92\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{7\beta,8\beta} = 9,2\text{ Hz}$, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,1\text{ Hz}$); C-4' karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar $3,85\text{ ppm}$ 'de birli 3H; C-3 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar $3,71\text{ ppm}$ 'de birli 3H; C-6 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar ise $3,46\text{ ppm}$ 'de birli 3H olarak gözlenmektedir. H-9 α protonu $3,25\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,3\text{ Hz}$); H-10 β protonu $3,15\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{10\alpha,10\beta} = 17,8\text{ Hz}$), H-8 β protonu $3,11\text{--}3,13\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H; H-16 ekv protonu $2,45\text{--}2,47\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H ve azot atomuna bağlı metil grubuna ait protonlar ise $2,34\text{ ppm}$ 'de birli 3H şeklinde gözlenmektedir. H-16 aks , H-10 α ve H-15 aks protonları $2,14\text{--}2,31\text{ ppm}$ aralığında çoklu 3H; H-15 ekv protonu $1,74\text{--}1,71$

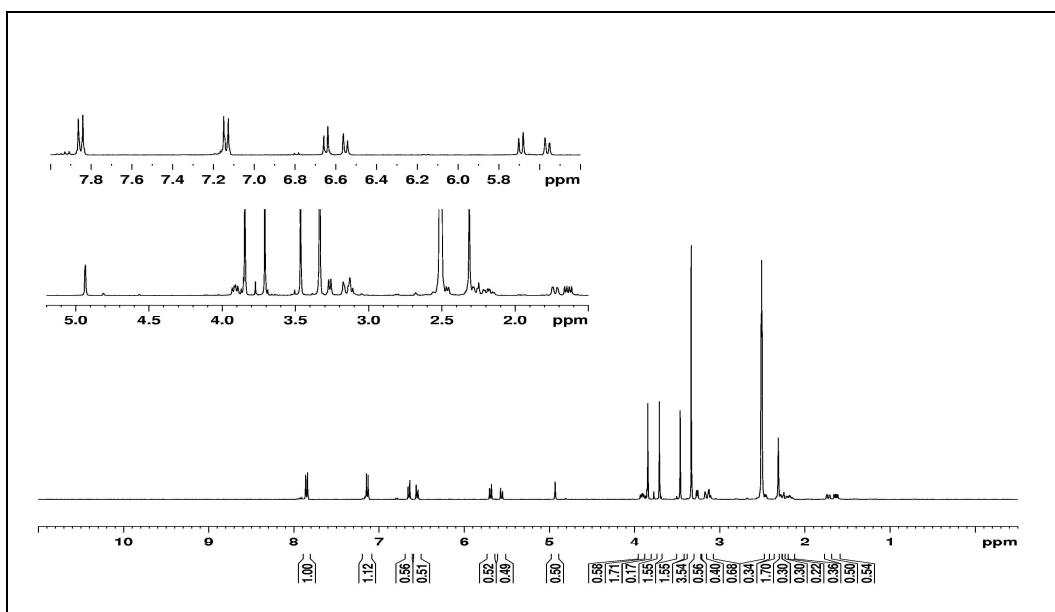
ppm aralığında çoklu 1H; H-8 α protonuna ait pikler ise 1,64 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,8$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,0$ Hz) olarak gözlenmektedir (Şekil 5.27.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -APT spektrumunda C atomlarına ait pikler (ppm); 119,96 C(1); 113,87 C(2); 141,76 C(3); 147,81 C(4); 90,90 C(5); 81,38 C(6); 33,38 C(7); 31,57 C(8); 59,59 C(9); 22,71 C(10); 128,64 C(11); 134,43 C(12); 46,98 C(13); 43,57 C(14); 33,02 C(15); 45,53 C(16); 127,31 C(17); 137,17 C(18); 55,96 CH₃O-C(3); 51,48 CH₃O-C(6); 43,57 CH₃-N; 164,46 (C=N); 166,94 (C=N); 125,07 C(1'); 128,64 C(2'); 115,36 C(3'); 162,34 C(4'), 56,55 CH₃O-C(4') şeklinde gözlenmektedir (Şekil 5.28.).

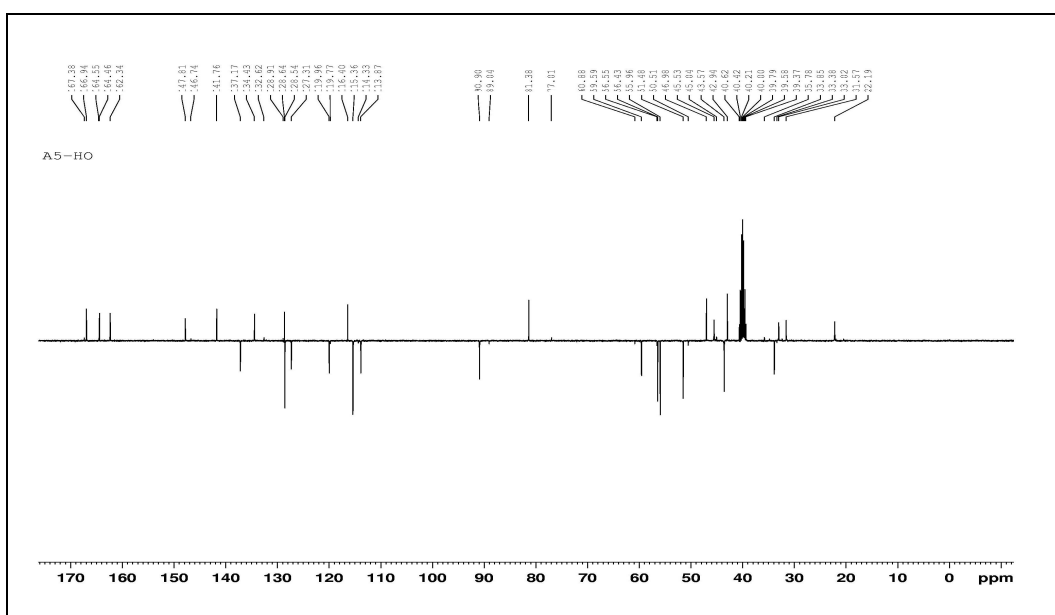
HR-MS (Şekil 5.29.): 514,2319 ([M-H]⁺, C₃₀H₃₂N₃O₅⁺, hesaplanan, 514,2342).



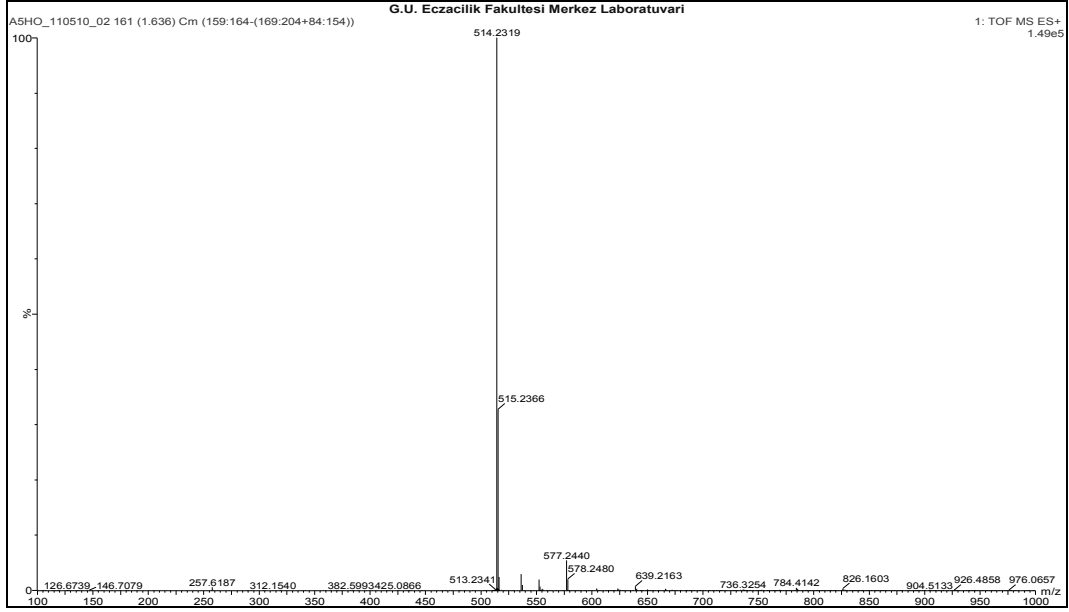
Şekil 5.26. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu



Şekil 5.27 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

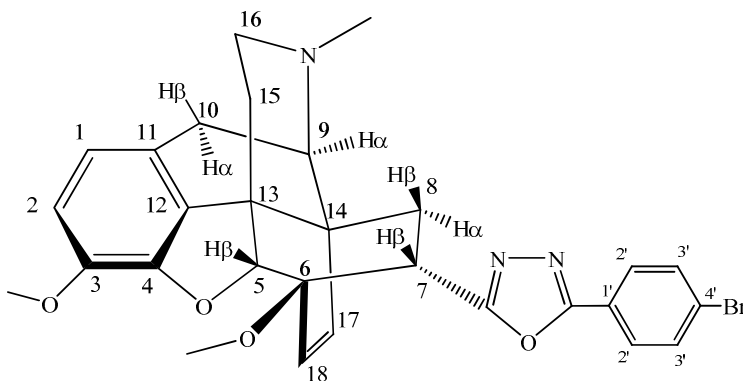


Şekil 5.28. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu



Şekil 5.29. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.6.2. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



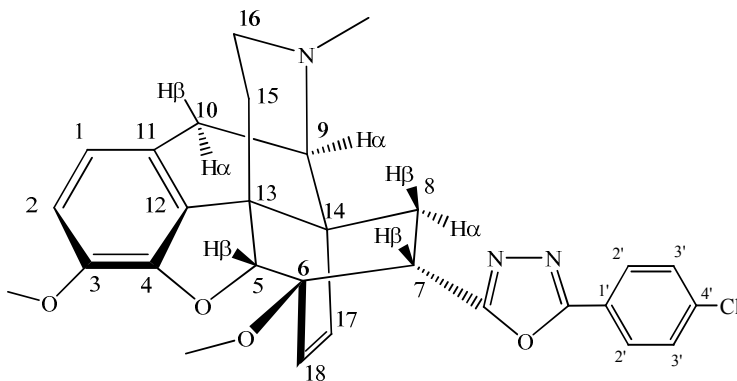
IR (ν, cm^{-1}) (Ek-5, Şekil 5.1.) : 3061(=C-H), 2952 (C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-5, Şekil 5.2.): 7,86 (ikilinin ikilisi, $J_{2',3'} = 14,9$ Hz, $J_{3',2'} = 8,7$ Hz 4H, H-3' ve H-2'); 6,65 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,55 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,69 (ikili, $J_{17,18} = 8,8$ Hz, 1H, H-17); 5,56 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 4,94 (birli, 1H, H-5 β); 3,95 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 9,4$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,3$ Hz, 1H, H-7 β); 3,70 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,46 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,26 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,2$ Hz, 1H, H-9 α); 3,14 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 16,8$ Hz, 1H, H-10 β); 3,11-3,12 (çoklu, 1H, H-8 β); 2,47-2,45 (çoklu, 1H, H-16ekv); 2,31 (birli, 3H, N-CH₃); 2,17-2,28 (çoklu, 3H, H-16aks, H-10 α , H-15aks); 1,72-1,70 (çoklu, 1H, H-15ekv); 1,63 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,8$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 5,9$ Hz, 1H, H-8 α).

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-5, Şekil 5.3.): 119,50 C(1); 113,30 C(2); 141,25 C(3); 147,25 C(4); 90,28 C(5); 80,88 C(6); 33,37C(7); 31,03 C(8); 59,06 C(9); 21,68 C(10); 125,43 C(11); 128,12 C(12); 46,48 C(13); 42,42 C(14); 32,47 C(15); 45,02 C(16); 126,78 C(17); 136,81 C(18); 55,90 CH₃O-C(3); 51,00 CH₃O-C(6); 43,07 N-CH₃; 163,45 (C=N); 167,49 (C=N); 122,64 C(1'); 132,58 C(2'); 128,25 C(3'); 133,87 C(4')

HR-MS (Ek-5, Şekil 5.4.): 562,1343 ([M-H]⁺, C₂₉H₂₉BrN₃O₄⁺, hesaplanan, 562,1341).

5.6.3. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



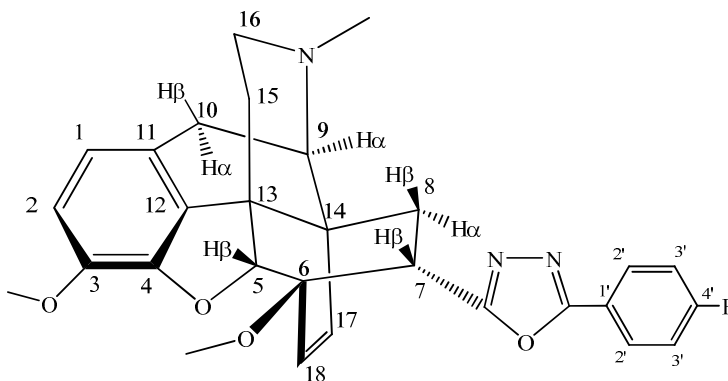
IR (ν, cm^{-1}) (Ek-6, Şekil 6.1.): 3040(=C-H), 2928 (C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-6, Şekil 6.2.): 7,90 (ikili, $J_{2',3'} = 8,6$ Hz, 2H, H-2'); 7,68 (ikili, $J_{2',3'} = 8,6$ Hz, 2H, H-3'); 6,65 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,56 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,70 (ikili, $J_{17,18} = 8,8$ Hz, 1H, H-17); 5,56 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 4,94 (birli, 1H, H-5 β); 3,95 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 9,4$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 5,9$ Hz, 1H, H-7 β); 3,70 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,47 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,25 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,3$ Hz, 1H, H-9 α); 3,16 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 17,9$ Hz, 1H, H-10 β); 3,15-3,13 (çoklu, 1H, H-8 β); 2,31-2,29 (çoklu, 1H, H-16ekv); 2,17-2,29 (çoklu, 3H, H-16aks, H-10 α , H-15aks); 2,09 (birli, 3H, N-CH₃); 1,74-1,71 (çoklu, 1H, H-15ekv); 1,65 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,8$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,1$ Hz, 1H, H-8 α).

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-6, Şekil 6.3.): 119,49 C(1); 113,31 C(2); 141,25 C(3); 147,26 C(4); 90,29 C(5); 81,88 C(6); 33,38 C(7); 30,68 C(8); 59,07 C(9); 22,30 C(10); 128,08 C(11); 133,88 C(12); 46,49 C(13); 42,43 C(14); 31,04 C(15); 45,02 C(16); 126,79 C(17); 136,79 C(18); 55,90 CH₃O-C(3); 51,01 CH₃O-C(6); 43,08 N-CH₃; 163,32 (C=N); 167,27 (C=N); 122,32 C(1'); 129,65 C(2'); 128,05 C(3'); 136,54 C(4').

HR-MS (Ek-6, Şekil 6.4.) : 518,1886 ($[\text{M-H}]^+$, C₂₉H₂₉ClN₃O₄⁺, hesaplanan, 518,1847).

5.6.4. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



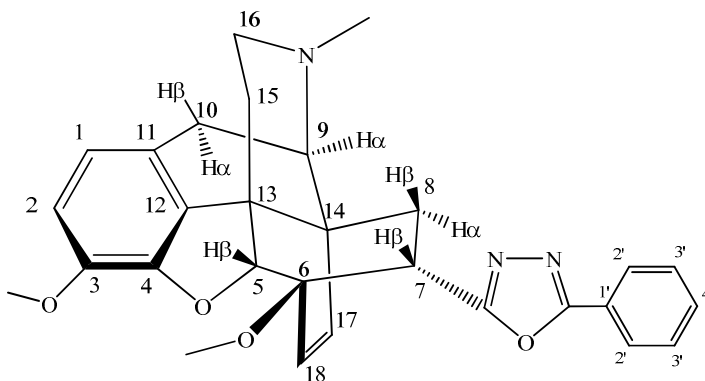
IR (ν , cm^{-1}) (Ek-7, Şekil 7.1.) : 3057(-C=H), 2962 (-C-H).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-7, Şekil 7.2.) : 7,96-7,99 (çoklu, 2H, H-2'); 7,43-7,47 (çoklu, 2H, H-3'); 6,65 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,55 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,70 (ikili, 1H, $J_{17,18} = 8,7$ Hz, H-17); 5,56 (ikili, 1H, $J_{17,18} = 8,7$ Hz, H-18); 4,94 (birli, 1H, H-5 β); 3,95 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 9,2$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,4$ Hz, 1H, H-7 β); 3,70 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,47 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,26 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,2$ Hz, 1H, H-9 α); 3,11 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 18,5$ Hz, 1H, H-10 β); 3,13-3,10 (çoklu, 1H, H-8 β); 2,50-2,45 (çoklu, 1H, H-16ekv); 2,33 (birli, 3H, N-CH₃); 2,18-2,31 (çoklu, 3H, H-16aks, H-10 α , H-15aks); 1,73-1,71 (çoklu, 1H, H-15ekv); 1,65 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,4$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,7$ Hz, 1H, H-8 α).

^{13}C -APT-NMR (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-7, Şekil 7.3.) : 119,49 C(1); 113,29 C(2); 141,24 C(3); 147,25 C(4); 90,29 C(5); 80,88 C(6); 33,34 C(7); 31,04 C(8); 59,07 C(9); 21,67 C(10); 128,12 C(11); 133,88 C(12); 46,48 C(13); 42,43 C(14); 32,47 C(15); 45,02 C(16); 126,79 C(17); 137,77 C(18); 56,01 CH₃O-C(3); 50,99 CH₃O-C(6); 43,08 N-CH₃; 167,09 (C=N); 163,32 (C=N); 120,13 C(1'); 128,98-128,89 ($J_{C2'-F} = 9,0$ Hz, C(2')); 116,84-116,62 ($J_{C3'-F} = 22,0$ Hz, C(3')); 165,21-162,72 ($J_{C(4')-F} = 249,0$ Hz, C(4')).

HR-MS (Ek-7, Şekil 7.4.) : 502,2071 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, C₂₉H₂₉FN₃O₄⁺, hesaplanan, 502,2142).

5.6.5. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



IR (ν , cm^{-1}) (Ek-8, Şekil 8.1.) : 3057(=C-H), 2971 (C-H).

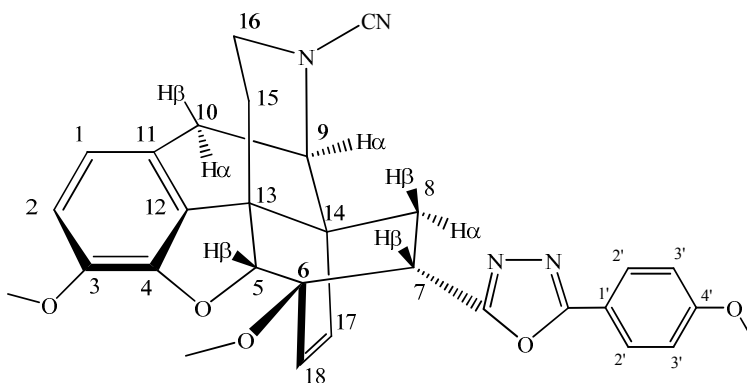
^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-8, Şekil 8.2.) : 7,92-7,62 (çoklu, 5H, H-2', H-3', H-4'); 6,64 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,53 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,70 (ikili, $J_{17,18} = 8,7$ Hz, 1H, H-17); 5,58 (ikili, $J_{1,2} = 8,7$ Hz, 1H, H-18); 4,94 (birli, 1H, H-5 β); 3,93 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 9,3$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,1$ Hz, 1H, H-7 β); 3,70 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,47 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,26 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,5$ Hz, 1H, H-9 α); 3,17-3,14 (çoklu, 1H, H-8 β); 3,10 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 17,4$ Hz, 1H, H-10 β); 2,47-2,45 (çoklu, 2H, H-16ekv, H-16aks); 2,30 (birli, 3H, N-CH₃); 2,25-2,22 (çoklu, 1H, H-10 α); 2,19-2,17 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,73-1,72 (çoklu, 1H, H-15ekv); 1,63 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,8$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,1$ Hz, 1H, H-8 α).

^{13}C -APT-NMR (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-8, Şekil 8.3.) : 119,98 C(1); 113,90 C(2); 141,77 C(3); 147,80 C(4); 90,90 C(5); 81,40 C(6); 33,92 C(7); 33,01 C(8); 59,59 C(9); 22,20 C(10); 128,65 C(11); 132,31 C(12); 47,00 C(13); 42,95 C(14); 31,58 C(15); 45,53 C(16); 126,74 C(17); 137,24 C(18); 55,90 CH₃O-C(3); 51,53 CH₃O-C(6); 43,58 CH₃-N; 164,55 (C=N); 167,56 (C=N); 122,32 C(1'); 129,65 C(2'); 128,05 C(3'); 136,54 C(4').

HR-MS (Ek-8, Şekil 8.4.) : 484,2188 ($[\text{M-H}]^+$, $\text{C}_{29}\text{H}_{30}\text{N}_3\text{O}_4^+$, hesaplanan, 484,2236).

5.7. N-CN Türevi Bileşiklerin Yapılarının Aydınlatılması

5.7.1. 2-(N-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



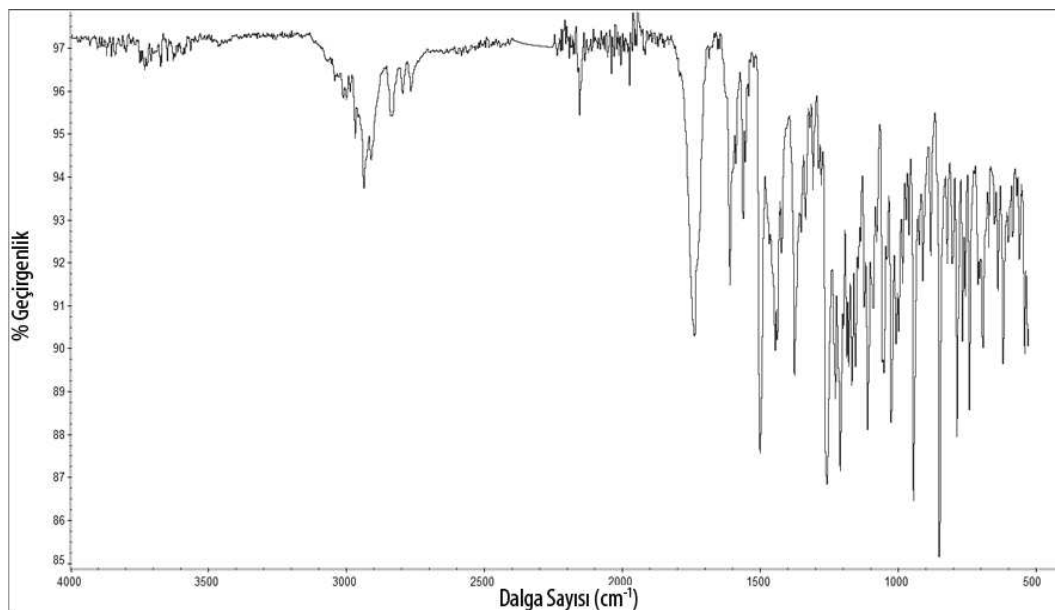
Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3033 cm^{-1} deki band aromatik C-H gerilme titreşiminden, 2966 cm^{-1} deki band alifatik C-H gerilme titreşiminden, 2152 cm^{-1} deki band -CN gerilmesinden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.30.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu (Şekil 5.31.) incelendiğinde aromatik protonlardan H-2' protonları $7,86\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{2',3'} = 8,8\text{ Hz}$), H-3' protonları $7,15\text{ ppm}$ 'de ikili 2H ($J_{2',3'} = 8,9\text{ Hz}$), H-2 protonu $6,73\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$) ve H-1 protonu da $6,62\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2\text{ Hz}$) olarak gözlenmektedir. Vinillik protonlardan H-17 protonu $5,68\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,8\text{ Hz}$); H-18 protonu da $5,65\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,8\text{ Hz}$) olarak görülmektedir. H-5 β protonu $4,99\text{ ppm}$ 'de birli 1H; H-9 α protonu $4,14\text{ ppm}$ 'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,0\text{ Hz}$), H-7 β protonu $3,92\text{ ppm}$ 'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{7\beta,8\beta} = 9,2\text{ Hz}$, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,1\text{ Hz}$), C-4' karbonuna bağlı O-CH₃ grubunda ki protonlar $3,85\text{ ppm}$ 'de birli 3H; C-3 karbonuna bağlı O-CH₃ grubunda ki protonlar $3,79\text{ ppm}$ 'de birli 3H; C-6 karbonuna bağlı O-CH₃ grubuna ki protonlar ise $3,47\text{ ppm}$ 'de birli 3H olarak gözlenmektedir. H-16ekv protonu $3,34\text{--}3,39\text{ ppm}$ aralığında çoklu 1H; H-16aks ve H-10 α protonları $3,19\text{--}3,27\text{ ppm}$ aralığında çoklu 2H; H-10 β protonu ise $3,12\text{ ppm}$ de ikili ($J_{10\alpha,10\beta} = 18,9\text{ Hz}$) 1H olarak gözlenmektedir. H-8 β protonu $2,92\text{ ppm}$ de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,6\text{ Hz}$, $J_{7\beta,8\beta} = 9,5\text{ Hz}$); H-15 aks protonu

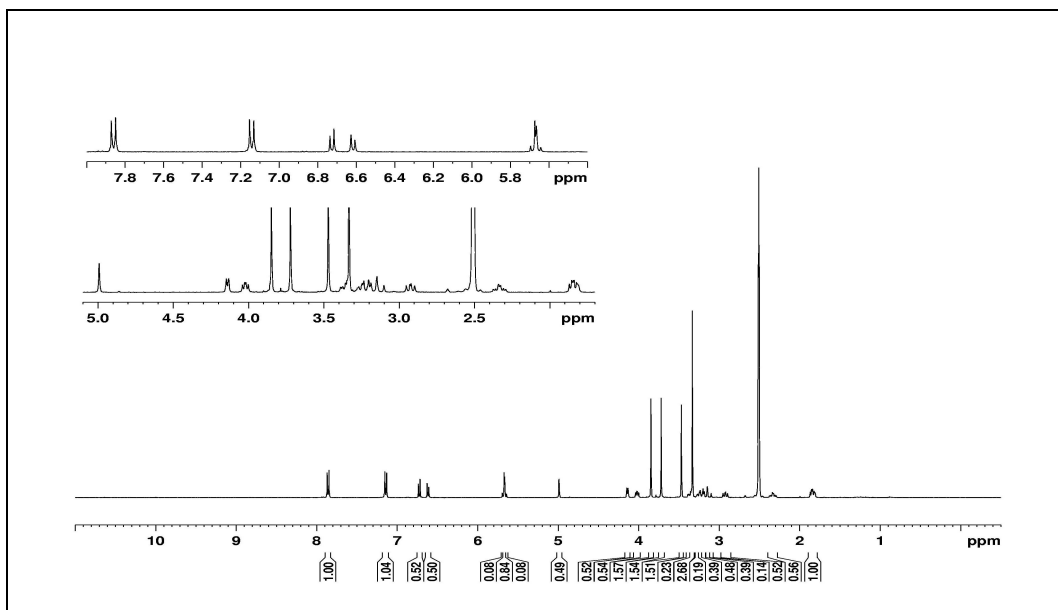
2,29-2,37 ppm aralığında çoklu 1H; H-15ekv protonu ve H-8 α protonu ise 1,82-1,87 ppm aralığında çoklu 2H olarak gözlenmektedir.

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -APT spektrumu (Şekil 5.32.) incelendiğinde C atomlarına ait pikler (ppm); 120,43 C(1); 114,45 C(2); 142,20 C(3); 148,06 C(4); 90,73 C(5); 81,11 C(6); 33,83 C(7); 31,16 C(8); 57,65 C(9); 31,73 C(10); 132,89 C(11); 126,57 C(12); 46,60 C(13); 41,86 C(14); 30,90 C(15); 41,92 C(16); 128,16 C(17); 135,30 C(18); 55,98 CH₃O-C(3); 51,64 CH₃O-C(6); 164,56 (C=N); 162,39 (C=N); 118,42 C(1'); 128,60 C(2'); 115,38 C(3'); 166,50 C(4'), 56,44 CH₃O-C(4'); 116,32 (N-CN) şeklinde gözlenmektedir.

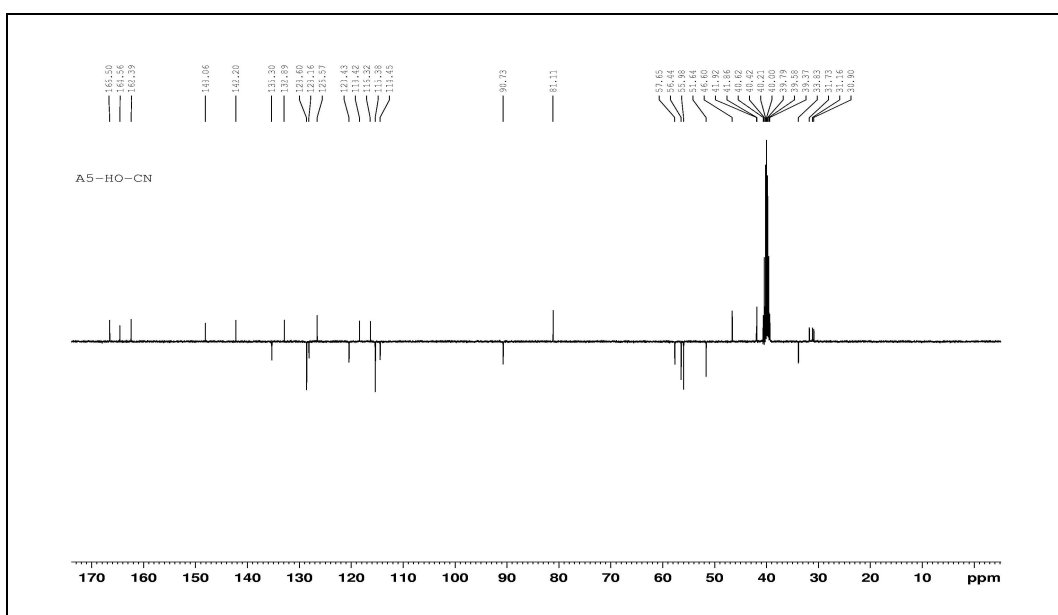
HR-MS (Şekil 5.33.): 525,2125 ([M-H]⁺, C₃₀H₃₀N₄O₅⁺, hesaplanan, 525,2138).



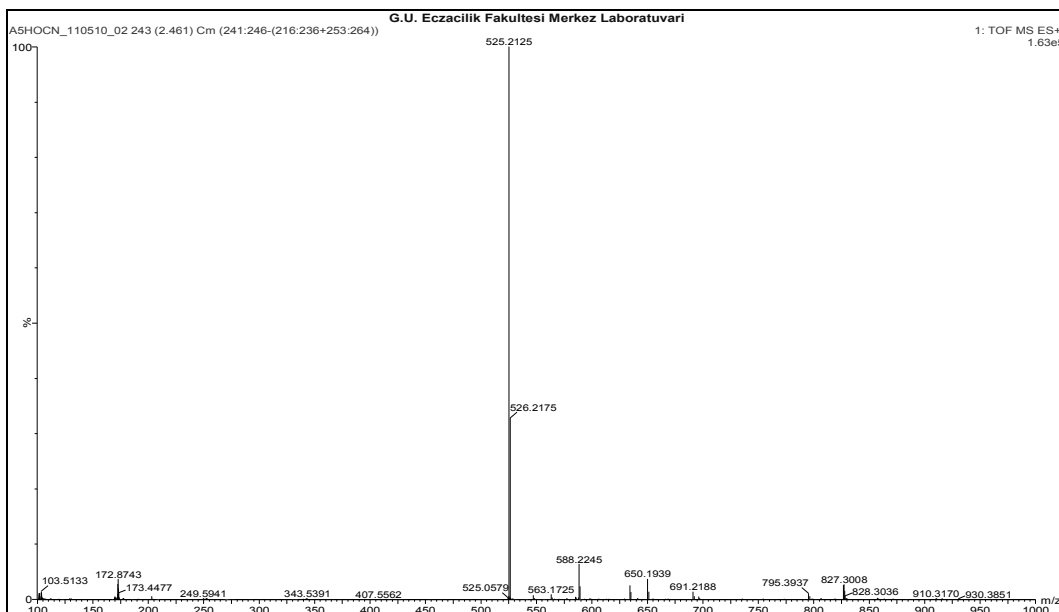
Şekil 5.30. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu



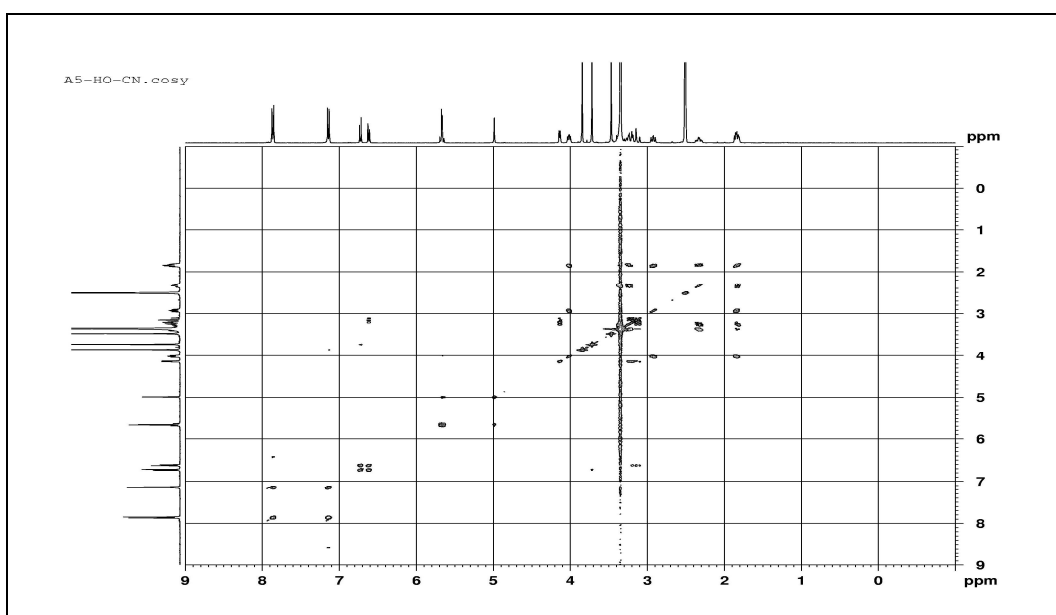
Şekil 5.31. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil 5.32. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu

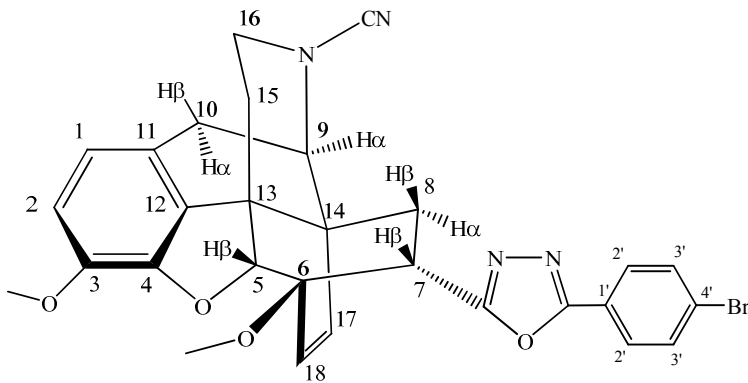


Şekil 5.33 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu



Şekil 5.34. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin COSY spektrumu

5.7.2. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının yapısı



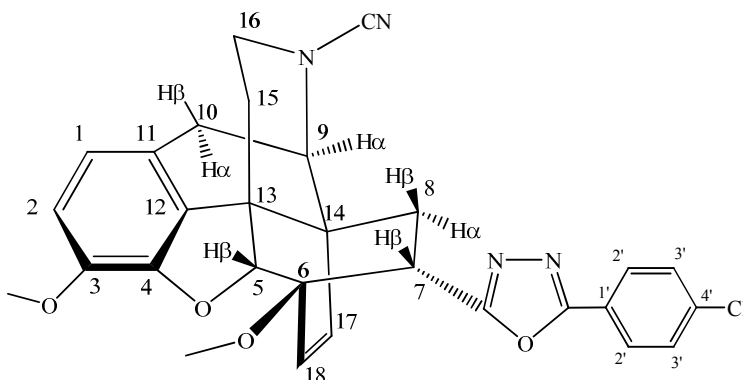
IR (ν, cm^{-1}) (Ek-9, Şekil 9.1.) : 3059(=C-H), 2978 (C-H), 2122 (-CN).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-9, Şekil 9.2.): 7,92 (ikili, $J_{2',3'} = 8,9$ Hz, 2H, H-2'); 7,87 (ikili, $J_{2',3'} = 8,9$ Hz, 2H, H-3'); 6,78 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,68 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,75 (ikili, $J_{17,18} = 8,8$ Hz, 1H, H-17); 5,71 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 5,05 (birli, 1H, H-5 β); 4,19 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 5,9$ Hz, 1H, H-9 α); 4,13 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 9,1$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,3$ Hz, 1H, H-7 β); 3,78 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,53 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,48-3,45 (çoklu, 1H, H-16ekv); 3,20-3,35 (çoklu, 2H, H-16aks, H-10 α); 3,17 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 18,8$ Hz, 1H, H-10 β); 2,98 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,5$ Hz, $J_{7\beta,8\beta} = 9,5$ Hz, 1H, H-8 β); 2,39-2,43 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,87-1,94 (çoklu, 2H, H-15ekv ve H-8 α).

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-9, Şekil 9.3.): 119,96 C(1); 113,95 C(2); 141,70 C(3); 147,53 C(4); 90,19 C(5); 80,62 C(6); 33,42 C(7); 30,64 C(8); 57,15 C(9); 31,23 C(10); 132,35 C(11); 126,07 C(12); 46,11 C(13); 40,33 C(14); 30,38 C(15); 41,37 C(16); 127,59 C(17); 134,91 C(18); 55,94 CH₃O-C(3); 51,18 CH₃O-C(6); 166,83 (C=N); 163,54 (C=N); 122,60 C(1'); 132,57 C(2'); 128,21 C(3'); 125,48 C(4'), 117,92 (*N*-CN).

HR-MS (Ek-9, Şekil 9.4.) : 573,1136 ($[\text{M-H}]^+$, C₂₉H₂₆BrN₄O₄⁺, hesaplanan, 573,1137).

5.7.3. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



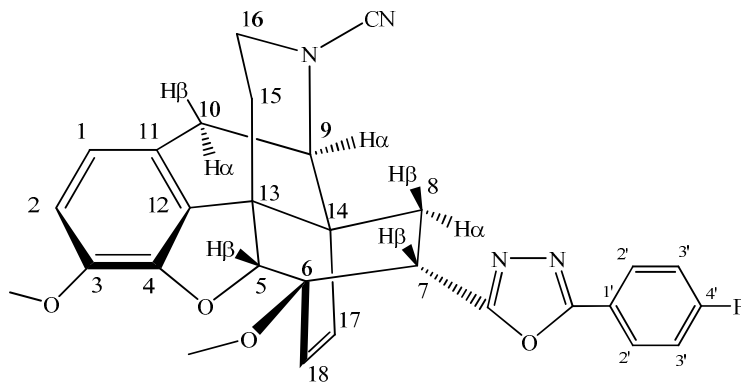
IR (ν, cm^{-1}) (Ek-10, Şekil 10.1.): 3057(=C-H), 2942 (C-H), 2209 (-CN).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-10, Şekil 10.2.): 7,93 (ikili, $J_{2',3'} = 8,5$ Hz, 2H, H-2'); 7,70 (ikili, $J_{2',3'} = 8,5$ Hz, 2H, H-3'); 6,72 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,62 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,70 (ikili, $J_{17,18} = 8,7$ Hz, 1H, H-17); 5,67 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 4,99 (birli, 1H, H-5 β); 4,14 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,2$ Hz, 1H, H-9 α); 4,07 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 9,3$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,1$ Hz, 1H, H-7 β); 3,72 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,47 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,35-3,32 (çoklu, 1H, H-16ekv); 3,18-3,28 (çoklu, 2H, H-16aks, H-10 α); 3,12 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 18,9$ Hz, 1H, H-10 β); 2,93 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,6$ Hz, $J_{7\beta,8\beta} = 9,7$ Hz, 1H, H-8 β); 2,33 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,81-1,88 (çoklu, 2H, H-15ekv ve H-8 α).

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-10, Şekil 10.3.): 120,46 C(1); 114,46 C(2); 142,20 C(3); 148,03 C(4); 90,69 C(5); 81,13 C(6); 33,91 C(7); 31,14 C(8); 57,65 C(9); 31,73 C(10); 132,85 C(11); 126,57 C(12); 46,61 C(13); 40,38 C(14); 30,88 C(15); 41,87 C(16); 128,10 C(17); 135,41 C(18); 56,43 CH₃O-C(3); 51,68 CH₃O-C(6); 167,32 (C=N); 163,93 (C=N); 122,77 C(1'); 130,15 C(2'); 128,60 C(3'); 137,11 C(4'), 118,42 (N-CN).

HR-MS (Ek-10, Şekil 10.4.): 529,1669 ([M-H]⁺, C₂₉H₂₆ClN₄O₄⁺, hesaplanan, 529,1643).

5.7.4. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



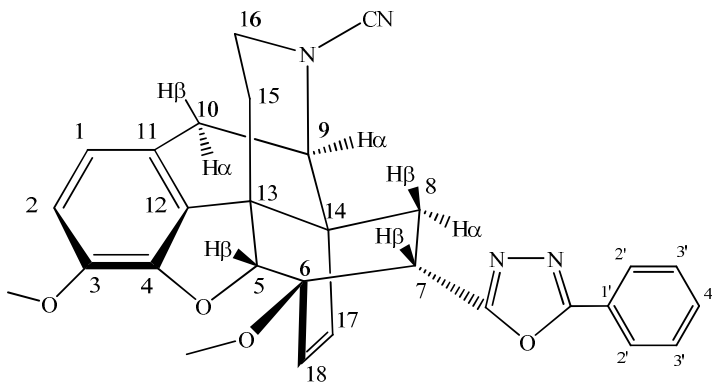
IR (ν , cm^{-1}) (Ek-11, Şekil 11.1.): 3050 ($-\text{C}=\text{H}$), 2938 ($-\text{C}-\text{H}$), 2200 ($-\text{CN}$).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-11, Şekil 11.2.): 7,97-7,99 (çoklu, 2H, H-2'); 7,43-7,48 (çoklu, 2H, H-3'); 6,72 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,62 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,69 (ikili, 1H, $J_{17,18} = 8,9$ Hz, H-17); 5,65 (ikili, 1H, $J_{17,18} = 8,9$ Hz, H-18); 4,99 (birli, 1H, H-5 β); 4,14 (ikili, $J_{9\alpha, 10\alpha} = 5,9$ Hz, 1H, H-9 α); 4,06 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta, 8\beta} = 8,8$ Hz, $J_{7\beta, 8\alpha} = 5,9$ Hz, 1H, H-7 β); 3,71 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,47 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,37-3,34 (çoklu, 1H, H-16ekv); 3,16-3,29 (çoklu, 2H, H-16aks, H-10 α); 3,12 (ikili, $J_{10\alpha, 10\beta} = 18,6$ Hz, 1H, H-10 β); 2,94 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha, 8\beta} = 12,6$ Hz, $J_{7\beta, 8\beta} = 9,4$ Hz, 1H, H-8 β); 2,29-2,37 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,81-1,88 (çoklu, 2H, H-15ekv ve H-8 α).

^{13}C -APT-NMR (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-11, Şekil 11.3.): 119,96 C(1); 113,95 C(2); 141,70 C(3); 147,52 C(4); 90,19 C(5); 80,61 C(6); 33,38 C(7); 30,63 C(8); 57,16 C(9); 31,23 C(10); 132,35 C(11); 126,06 C(12); 46,11 C(13); 41,37 C(14); 30,38 C(15); 41,40 C(16); 126,61 C(17); 134,87 C(18); 55,93 CH₃O-C(3); 51,17 CH₃O-C(6); 166,63 ($\text{C}=\text{N}$); 163,43 ($\text{C}=\text{N}$); 120,10 C(1'); 129,03-128,94 ($J_{\text{C}(2')-\text{F}} = 9,0$ Hz C(2')); 116,84-116,61 ($J_{\text{C}(3')-\text{F}} = 23,0$ Hz C(3')); 165,25-162,76 ($J_{\text{C}(4')-\text{F}} = 249,0$ Hz C(4')); 117,93 ($N-\text{CN}$).

HR-MS (Ek-11, Şekil 11.4.): 529,1958 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, C₂₉H₂₆FN₄O₄⁺, hesaplanan, 513,1938).

5.7.5. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



IR (ν, cm^{-1}) (Ek-12, Şekil 12.1.): 3047(=C-H), 2976 (C-H), 2200 (-CN).

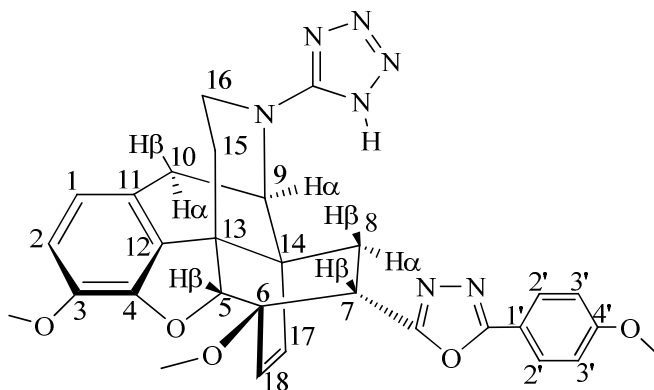
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-12, Şekil 12.2.): 7,60-7,94 (çoklu, 5H, H-2', H-3', H-4'); 6,73 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,62 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,70 (ikili, $J_{17,18} = 8,6$ Hz, 1H, H-17); 5,68 (ikili, $J_{1,2} = 8,6$ Hz, 1H, H-18); 5,00 (birli, 1H, H-5 β); 4,13 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,6$ Hz, 1H, H-9 α); 4,06 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 8,9$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,0$ Hz, 1H, H-7 β); 3,79 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,48 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,40-3,37 (çoklu, 1H, H-16ekv); 3,21-3,30 (çoklu, 2H, H-16aks, H-10 α); 3,13 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 19,2$ Hz, 1H, H-10 β); 2,95 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 11,8$ Hz, $J_{7\beta,8\beta} = 9,5$ Hz, 1H, H-8 β); 2,30-2,33 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,82-1,89 (çoklu, 2H, H-15ekv ve H-8 α).

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-12, Şekil 12.3.): 120,43 C(1); 114,42 C(2); 142,19 C(3); 148,04 C(4); 90,70 C(5); 81,13 C(6); 33,87 C(7); 31,15 C(8); 57,64 C(9); 31,73 C(10); 132,86 C(11); 126,56 C(12); 46,60 C(13); 40,81 C(14); 30,87 C(15); 41,86 C(16); 128,13 C C(17); 135,35 (18); 56,42 CH₃O-C(3); 51,67 CH₃O-C(6); 167,09 (C=N); 164,64 (C=N); 123,92 C(1'); 128,13 C(2'); 132,37 C(3'); 126,77 C(4'), 118,41 (*N*-CN).

HR-MS (Ek-12, Şekil 12.4.): 495,2023 ($[\text{M-H}]^+$, C₂₉H₂₇N₄O₄⁺, hesaplanan, 495,2032).

5.8. N-Tetrazol Türevi Bileşiklerin Yapısının Aydınlatılması

5.8.1. 2-[N-(1H-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



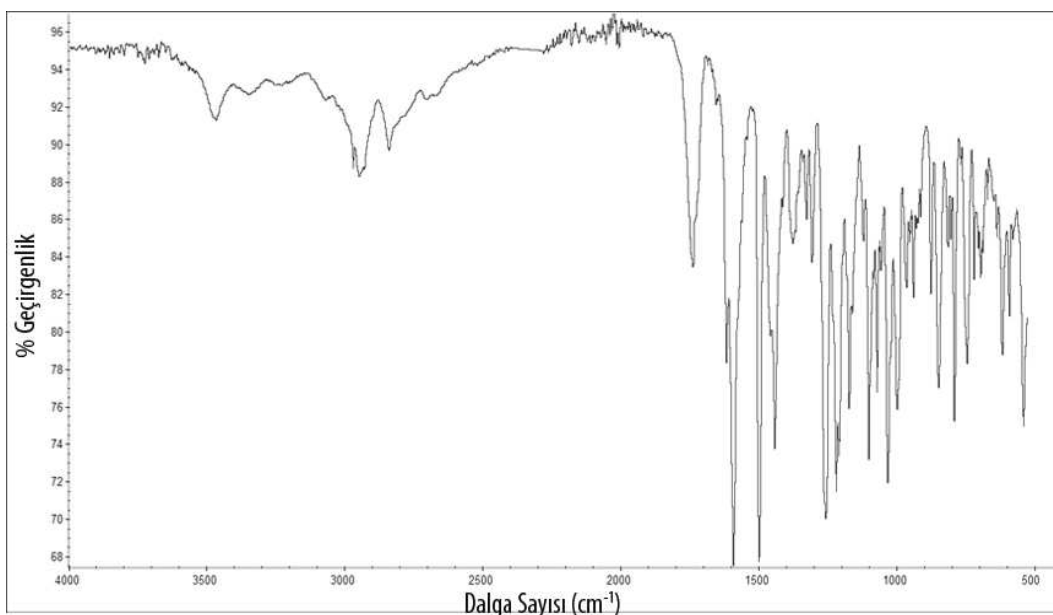
Bileşiğin KBr içinde alınan FT-IR spektrumunda 3385-3138 cm^{-1} aralığındaki yayvan band tautomerik N-H gerilme titreşiminden, 3052 cm^{-1} deki band aromatik =C-H gerilme titreşiminden, 2961 cm^{-1} deki band alifatik C-H gerilme titreşiminden kaynaklanmaktadır (Şekil 5.35.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^1H -NMR spektrumu incelendiğinde aromatik halkaya ait H-2' protonları 7,85 ppm'de ikili 2H ($J_{2',3'} = 8,8$ Hz), H-3' protonları 7,14 ppm'de ikili 2H ($J_{2',3'} = 8,8$ Hz), H-1 protonu 6,71 ppm'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2$ Hz) ve H-2 protonu da 6,58 ppm'de ikili 1H ($J_{1,2} = 8,2$ Hz) olarak gözlenmektedir. Vinillik protonlardan H-17 protonu 5,80 ppm'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,7$ Hz); H-18 protonu da 5,67 ppm'de ikili 1H ($J_{17,18} = 8,7$ Hz) olarak görülmektedir. H-5 β protonu 5,00 ppm'de birli 1H; H-9 α protonu 4,66 ppm'de ikili 1H ($J_{9\alpha,10\alpha} = 6,4$ Hz), H-7 β protonu 3,97 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{7\beta,8\beta} = 9,2$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,1$ Hz); C-4' karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar 3,84 ppm'de birli 3H; H-16ekv protonu 3,79-3,75 ppm aralığında çoklu 1H; C-3 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar 3,73 ppm'de birli 3H; C-6 karbonuna bağlı O-CH₃ grubundaki protonlar ise 3,48 ppm'de birli 3H olarak gözlenmektedir. H-16aks ve H-10 α protonları 3,15-3,24 ppm aralığında çoklu 2H; H-10 β protonu ise 2,87 ppm'de ikili ($J_{10\alpha,10\beta} = 18,8$ Hz) 1H olarak gözlenmektedir. H-8 β protonu 2,72 ppm de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,7$ Hz, $J_{7\beta,8\beta} = 6,6$ Hz); H-15aks protonu 2,29-2,33 ppm aralığında çoklu 1H; H-15ekv protonu

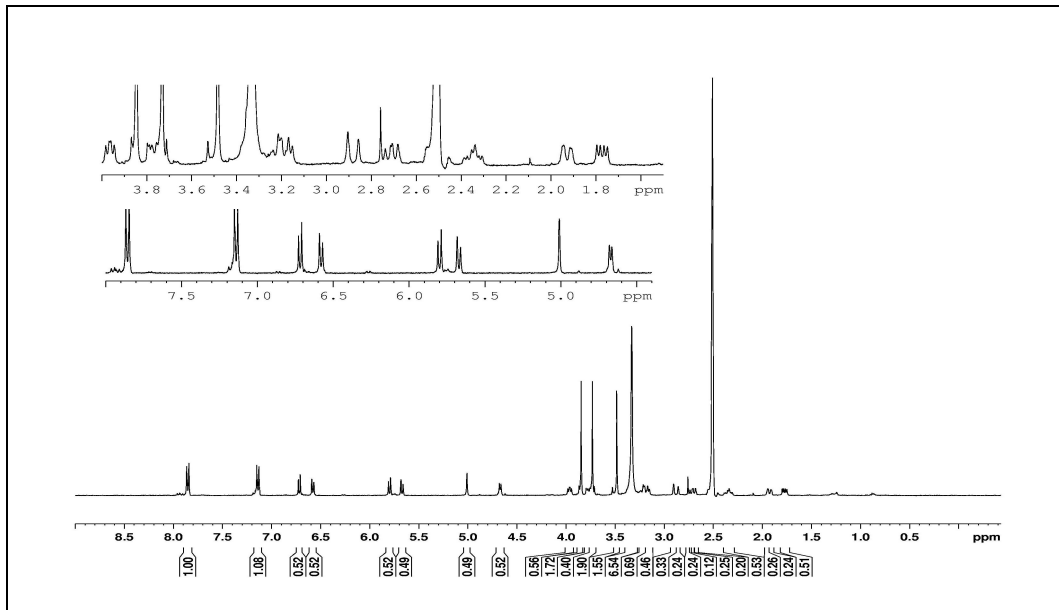
1,91,1,94 ppm aralığında çoklu 1H ve H-8 α protonu ise 1,77 ppm'de ikilinin ikilisi 1H ($J_{8\alpha,8\beta} = 12,5$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,5$ Hz) olarak görülmektedir (Şekil 5.36.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan ^{13}C -APT spektrumu (Şekil 5.37.) incelendiğinde C atomlarına ait pikler (ppm); 114,38 C(1); 120,40 C(2); 142,10 C(3); 148,04 C(4); 90,85 C(5); 81,30 C(6); 33,89 C(7); 31,19 C(8); 56,48 C(9); 31,13 C(10); 127,06 C(11); 133,36 C(12); 47,35 C(13); 40,62 C(14); 31,28 C(15); 42,07 C(16); 128,19 C(17); 135,83 C(18); 164,53 (-C=N); 162,38 (-C=N); 116,43 C(1'); 128,57 C(2'); 115,83 C(3'); 166,59 C(4'); 112,10 (N=C-N); 55,40 MeO-C(3); 51,63 MeO-C(6); 55,97 MeO-C(4') şeklinde gözlenmektedir.

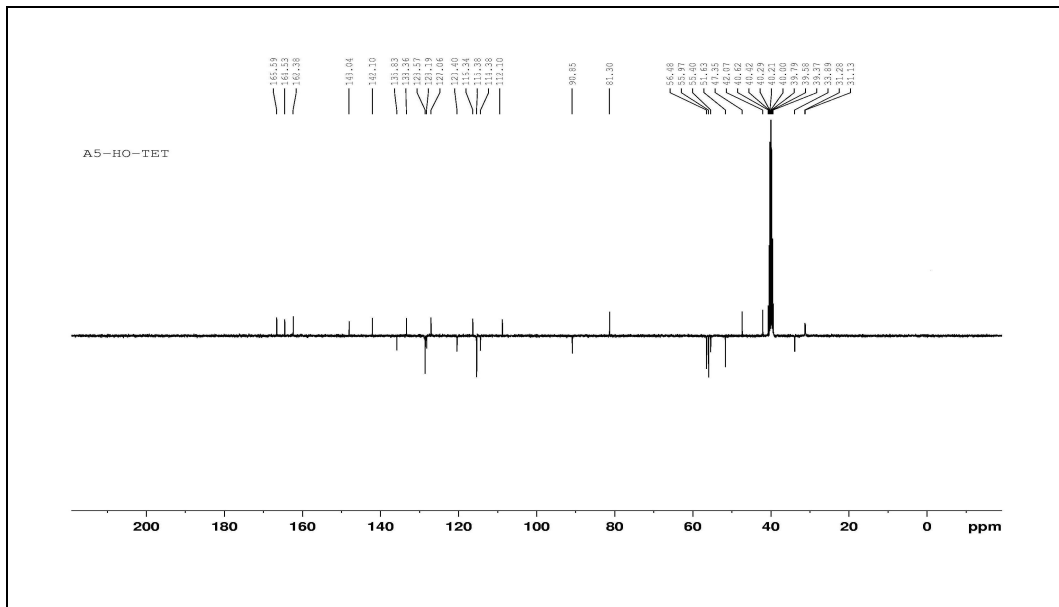
HR-MS (Şekil 5.38.): 568,2296 ($[\text{M}-\text{H}]^+$, $\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{N}_7\text{O}_5^+$, hesaplanan, 568,2308).



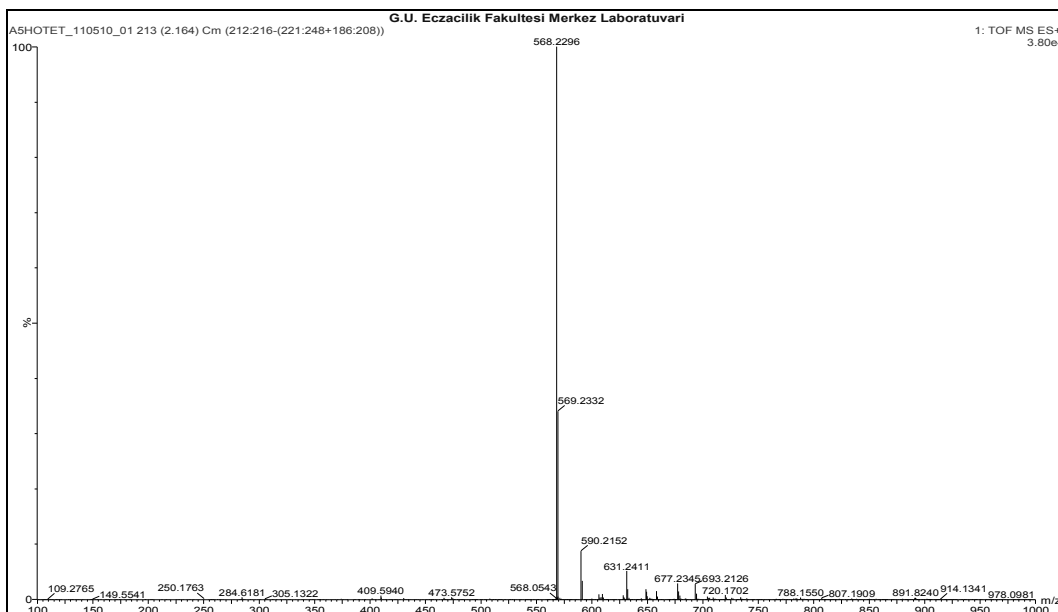
Şekil 5.35. 2-[N-(1H-Tetrazol)-6,14-endo-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu



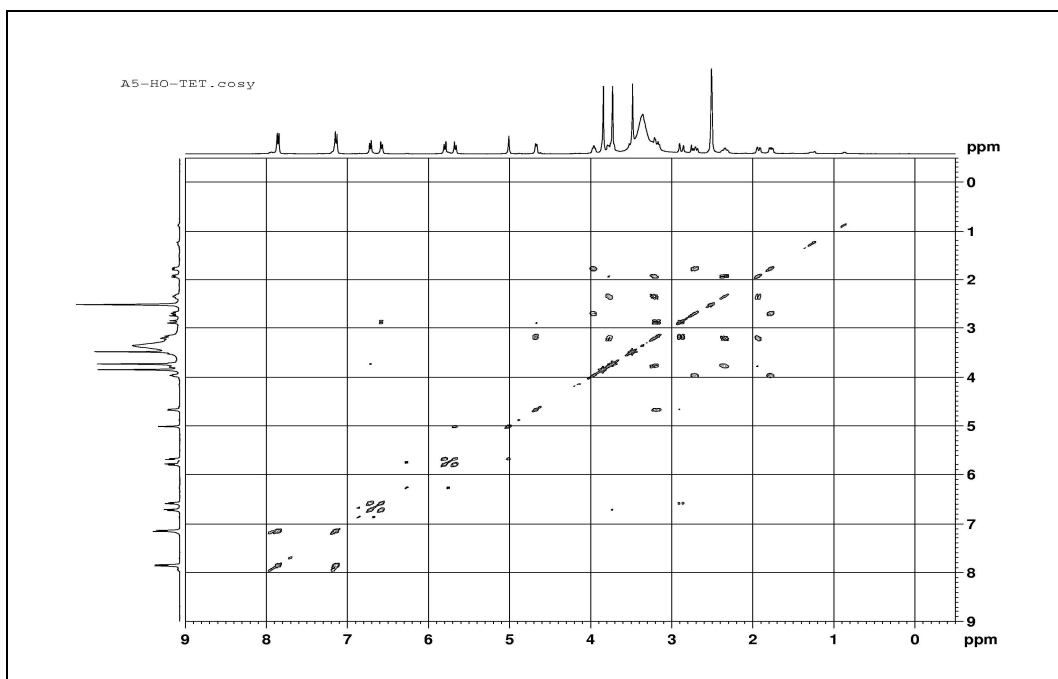
Şekil 5.36. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu



Şekil.5.37. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin $^{13}\text{C-APT}$ spektrumu

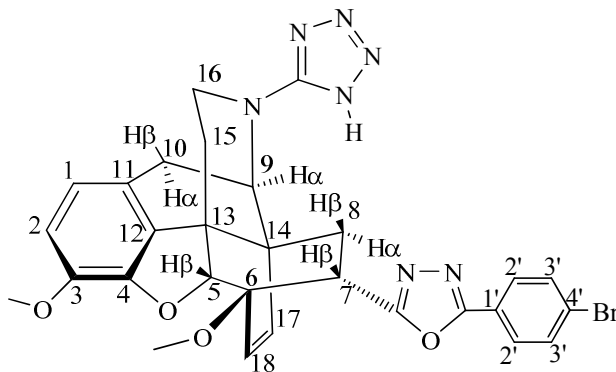


Şekil 5.38. 2-[N-(1H-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu



Şekil 5.39. 2-[N-(1H-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-metoksifenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin COSY spektrumu

5.8.2. 2-[N-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7*α*-il]-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



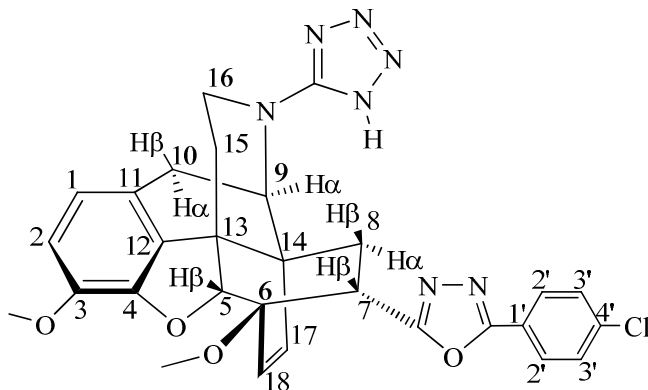
IR (ν, cm^{-1})(Ek-13, Şekil 13.1.): 3385-3138 (-N-H), 3052 (=C-H), 2961 (C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-13, Şekil 13.2.): 7,86 (ikilinin ikilisi, $J_{2',3'} = 15,0$ Hz, $J_{2',3'} = 8,8$ Hz, 4H, H-2' ve H-3'); 6,77 (ikili, $J_{1,2} = 8,0$ Hz, 1H, H-2); 6,63 (ikili, $J_{1,2} = 8,0$ Hz, 1H, H-1); 5,86 (ikili, $J_{17,18} = 8,7$ Hz, 1H, H-17); 5,73 (ikili, $J_{1,2} = 8,7$ Hz, 1H, H-18); 5,07 (birli, 1H, H-5 β); 4,73 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,3$ Hz, 1H, H-9 α); 4,07 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 8,8$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 7,1$ Hz, 1H, H-7 β); 3,82-3,85 (çoklu, 1H, H-16ekv); 3,78 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,54 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,22-3,28 (çoklu, 2H, H-16aks, H-10 α); 2,93 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 16,7$ Hz, 1H, H-10 β); 2,72 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,7$ Hz, $J_{7\beta,8\beta} = 8,8$ Hz, 1H, H-8 β); 2,39-2,43 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,97-1,99 (çoklu, 1H, H-15ekv); 1,84 (ikilinin ikilisi, 1H, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,7$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,0$ Hz, H-8 α).

$^{13}\text{C-APT}$ -(DMSO- d_6 , ppm) (Ek-13, Şekil 13.3.): 120,40 C(1); 114,31 C(2); 142,18 C(3); 147,99 C(4); 90,85 C(5); 81,30 C(6); 33,89 C(7); 31,19 C(8); 56,48 C(9); 31,13 C(10); 127,23 C(11); 135,96 C(12); 47,35 C(13); 40,07 C(14); 31,27 C(15); 45,44 C(16); 135,96 C(17); 128,14 C(18); 164,00 (-C=N); 167,41 (-C=N); 123,12 C(1'); 133,07 C(2'); 128,68 C(3'); 133,32 C(4'); 131,50 (N=C-N); 56,44 CH₃O-C(3); 51,66 CH₃O-C(6).

HR-MS (Ek-13, Şekil 13.4.): 616,1323 ($[\text{M-H}]^+$, C₂₉H₂₇BrN₇O₄⁺, hesaplanan, 616,1308).

5.8.3. 2-[N-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşğinin yapısı



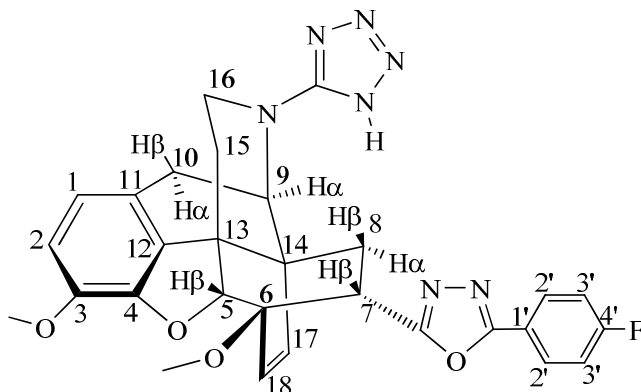
IR (ν, cm^{-1}) (Ek-14, Şekil 14.1.): 3471-3200 (-N-H), 3057 (=C-H), 2942 (C-H).

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-14, Şekil 14.2.): 8,00 (ikili, $J_{2',3'} = 8,5$ Hz, 2H, H-2'); 7,75 (ikili, $J_{2',3'} = 8,5$ Hz, 2H, H-3'); 6,78 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,65 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,86 (ikili, $J_{17,18} = 8,8$ Hz, 1H, H-17); 5,74 (ikili, $J_{1,2} = 8,8$ Hz, 1H, H-18); 5,08 (birli, 1H, H-5 β); 4,78 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 5,6$ Hz, 1H, H-9 α); 4,05 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 9,3$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,1$ Hz, 1H, H-7 β); 3,83-3,79 (çoklu, 1H, H-16ekv); 3,72 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,49 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,22-3,30 (çoklu, 2H, H-16aks, 10 α); 2,90 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 17,1$ Hz, 1H, H-10 β); 2,82 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 10,3$ Hz, $J_{7\beta,8\beta} = 7,7$ Hz, 1H, H-8 β); 2,40-2,45 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,98-2,02 (çoklu, 1H, H-15ekv); 1,85 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,7$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,2$ Hz, 1H, H-8 α).

$^{13}\text{C-APT-NMR}$ (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-14, Şekil 14.3.): 119,92 C(1); 113,79 C(2); 141,58 C(3); 147,48 C(4); 90,23 C(5); 80,80 C(6); 33,41 C(7); 30,68 C(8); 55,92 C(9); 28,96 C(10); 126,51 C(11); 132,79 C(12); 46,85 C(13); 40,07 C(14); 30,76 C(15); 41,55 C(16); 135,43 C(17); 127,66 C(18); 166,89 (-C=N); 163,38 (-C=N); 122,27 C(1'); 129,64 C(2'); 128,06 C(3'); 136,56 C(4'); 114,23 (N=C-N); 54,87 CH₃O-C(3); 51,14 CH₃O-C(6).

HR-MS (Ek-14, Şekil 14.4.): 572,1801 ($[\text{M-H}]^+$, C₂₉H₂₇ClN₇O₄⁺, hesaplanan, 572,1813).

5.8.4 2-[N-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7*α*-il]-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



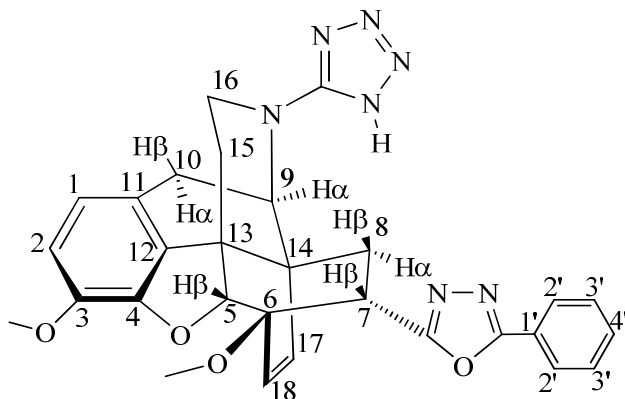
IR (ν , cm^{-1}) (Ek-15, Şekil 15.1.): 3328-3223 (-N-H), 3066 (=C-H), 2947 (C-H).

^1H -NMR (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-15, Şekil 15.2.): 7,94-7,99 (çoklu, 2H, H-2'); 7,43-7,48 (çoklu, 2H, H-3'); 6,72 (ikili, $J_{1,2} = 8,3$ Hz, 1H, H-2); 6,58 (ikili, $J_{1,2} = 8,3$ Hz, 1H, H-1); 5,80 (ikili, 1H, $J_{17,18} = 8,7$ Hz, H-17); 5,67 (ikili, 1H, $J_{17,18} = 8,7$ Hz, H-18); 5,02 (birli, 1H, H-5 β); 4,67 (ikili, $J_{9\alpha, 10\alpha} = 5,9$ Hz, 1H, H-9 α); 4,01 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta, 8\beta} = 8,8$ Hz, $J_{7\beta, 8\alpha} = 5,9$ Hz, 1H, H-7 β); 3,74-3,79 (çoklu, 1H, H-16ekv); 3,71 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,45 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,15-3,23 (çoklu, 2H, H-16aks, H-10 α); 2,85 (ikili, $J_{10\alpha, 10\beta} = 15,2$ Hz, 1H, H-10 β); 2,69 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha, 8\beta} = 10,0$ Hz, $J_{7\beta, 8\beta} = 7,4$ Hz, 1H, H-8 β); 2,41-2,50 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,91-1,95 (çoklu, 1H, H-15ekv); 1,78(ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha, 8\beta} = 12,9$ Hz, $J_{8\alpha, 7\beta} = 6,1$ Hz, 1H, H-8 α).

^{13}C -APT-NMR (DMSO- d_6 , ppm) (Ek-15, Şekil 15.3.): 120,42 C(1); 114,32 C(2); 142,09 C(3); 148,00 C(4); 90,77 C(5); 81,30 C(6); 33,90 C(7); 31,20 C(8); 56,44 C(9); 31,12 C(10); 117,03 C(11); 133,32 C(12); 47,35 C(13); 42,06 C(14); 31,27 C(15); 45,43 C(16); 135,90 C(17); 128,17 C(18); 55,38 CH₃O-C(3); 51,65 CH₃O-C(6); 166,89 (C=N); 167,22 (C=N); 120,63 C(1'); 129,50-129,41 ($J_{\text{C}(2')\text{-F}} = 9,0$ Hz) C(2'); 117,34-117,12 ($J_{\text{C}(3')\text{-F}} = 22,0$ Hz) C(3'); 165,73-163,24 ($J_{\text{C}(4')\text{-F}} = 249,0$ Hz) C(4'); 130,15 (N=C-N).

HR-MS (Ek-15, Şekil 15.4.): 556,2103 ($[\text{M-H}]^+$, C₂₉H₂₇FN₇O₄⁺, hesaplanan, 556,2109).

5.8.5. 2-[N-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı



IR (ν , cm⁻¹) (Ek-16, Şekil 16.1.): 3395-3171 (-N-H); 3043(=C-H), 2928 (C-H).

¹H-NMR (DMSO-*d*₆, ppm) (Ek-16, Şekil 16.2.): 7,62-7,94 (çoklu, 5H, H-2', H-3', H-4'); 6,74 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-2); 6,63 (ikili, $J_{1,2} = 8,2$ Hz, 1H, H-1); 5,81 (ikili, $J_{17,18} = 8,6$ Hz, 1H, H-17); 5,68 (ikili, $J_{1,2} = 8,6$ Hz, 1H, H-18); 5,02 (birli, 1H, H-5 β); 4,68 (ikili, $J_{9\alpha,10\alpha} = 6,5$ Hz, 1H, H-9 α); 3,99 (ikilinin ikilisi, $J_{7\beta,8\beta} = 9,2$ Hz, $J_{7\beta,8\alpha} = 6,6$ Hz, 1H, H-7 β); 3,79-3,72 (çoklu, 1H, H-16ekv); 3,70 (birli, 3H, 3-OCH₃); 3,40 (birli, 3H, 6-OCH₃); 3,04-3,20 (çoklu, 2H, H-16aks, H-10 α); 2,93 (ikili, $J_{10\alpha,10\beta} = 20,3$ Hz, 1H, H-10 β); 2,82 (ikilinin ikilisi, $J_{8\alpha,8\beta} = 10,3$ Hz, $J_{7\beta,8\beta} = 7,7$ Hz, 1H, H-8 β); 2,30-2,37 (çoklu, 1H, H-15aks); 1,95-1,98 (çoklu, 1H, H-15ekv); 1,80 (ikilinin ikilisi, 1H, $J_{8\alpha,8\beta} = 12,5$ Hz, $J_{8\alpha,7\beta} = 6,6$ Hz, H-8 α).

¹³C-APT-NMR(DMSO-*d*₆, ppm) (Ek-16, Şekil 16.3.): 120,43 C(1); 114,87 C(2); 140,04 C(3); 148,06 C(4); 90,88 C(5); 81,13 C(6); 33,48 C(7); 31,24 C(8); 56,42 C(9); 30,30 C(10); 127,14 C(11); 133,58 C(12); 46,60 C(13); 42,05 C(14); 32,18 C(15); 44,05 C(16); 135,60 C(17); 128,13 C(18); 168,89 (-C=N); 164,38 (-C=N); 118,27 C(1'); 128,86 C(2'); 114,87 C(3'); 113,06 C(4'); 132,36 (N=C-N); 54,87 CH₃O-C(3); 51,67 CH₃O-C(6).

HR-MS (Ek-16, Şekil 16.4.): 538,2211 ([M-H]⁺, C₂₉H₂₈N₇O₄⁺, hesaplanan, 538,2203).

Sonuç olarak, beş tane diaçil hidrazin hidroklorür, beş tane 1,3,4-oksadiazol, altı tane azot atomundaki metil grubu yerine siyanür grubu getirilmiş ve altı tane de azot atomunda tetrazol halkası içeren toplam yirmi iki tane morfinyan türü bileşik sentezlenmiştir. Bu bileşiklerden yirmi bir tanesi orijinal olup yapıları FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT NMR, COSY, HETCOR (HMQC, HMBC), kütle spektroskopisi ve X-ışınları kırınım spektroskopisi teknikleri kullanılarak aydınlatılmıştır. Sentezlenen bu bileşiklerin tıpta ilaç olarak kullanılması düşünüldüğünden bileşikler için stereokimyalarının belirlenmesi son derece önemlidir. Bu nedenle sentezlenen 6,14-*endo*-Eteno-7 α -metoksikarbonil-6,7,8,14-tetrahidrotebain bileşiğinin stereokimyası X-ray tekniği kullanılarak aydınlatılmıştır. Sonraki sentez basamaklarında ise stereomerkezler üzerinden herhangi bir tepkime gerçekleşmediğinden tüm bileşiklerin stereokimyalarının korunduğu düşünülmektedir.

Tebain bileşiğinin yapısında bulunan konjuge dien sistemine metil akrilatın Diels-Alder tepkimesi ile katılması hem stereoseçimli hem de yer seçimli olarak gerçekleşmiştir. Bu tepkimede *endo* katılma olmuştur ve oluşan üründe ester grubu C-7 konumunda (S) konfigürasyonunda bulunmaktadır. Morfinyan türü yapıda tepkime yatkınlığı yüksek olan ester grubu gibi reaktif bir merkezin varlığı yeni bileşiklerin sentezinde önemli bir rol oynamıştır.

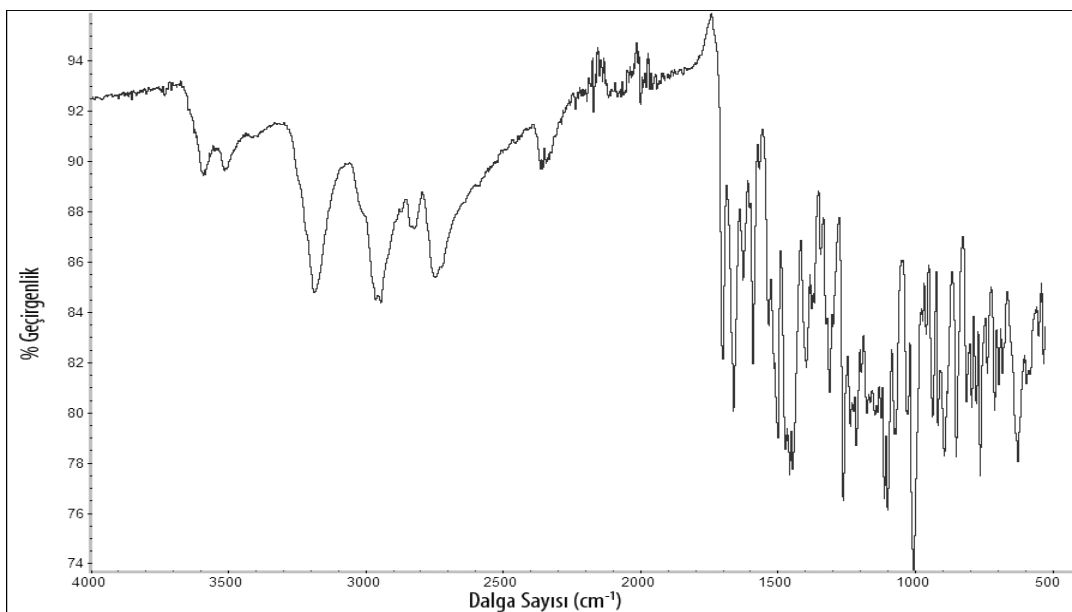
Günümüzde morfinyan türü birçok doğal veya yarısenetik bileşik tıpta çeşitli amaçlarla kullanılmaktadır. Bu bileşikler özellikle narkotik analjezik aktiviteleri sayesinde ağrı kesici olarak ve anesteziye çok yaygın biçimde kullanılmaktadırlar. Ancak bu ilaçların bağımlılık, şuur bulanıklığı, sedasyon gibi birçok yan etkisi bulunabilmektedir. Bu durum araştırmacıları opioitlerin yan etkilerini azaltacak veya ortadan kaldıracak çalışmalara yönlendirmiştir.

Bu çalışmada, toksik etkiye sahip analjezik etkisi çok az olan ve bu nedenle doğrudan ilaç olarak kullanılamayan tebain bileşiğinden çıkarak narkotik analjezik, antitussif gibi etkiler gösterebilecek, etkinliği yüksek, bağımlılık yapma özelliği olmayan, yan etkileri mevcut opioitlere göre az olan tebain türevlerinin sentezi amaçlanmıştır.

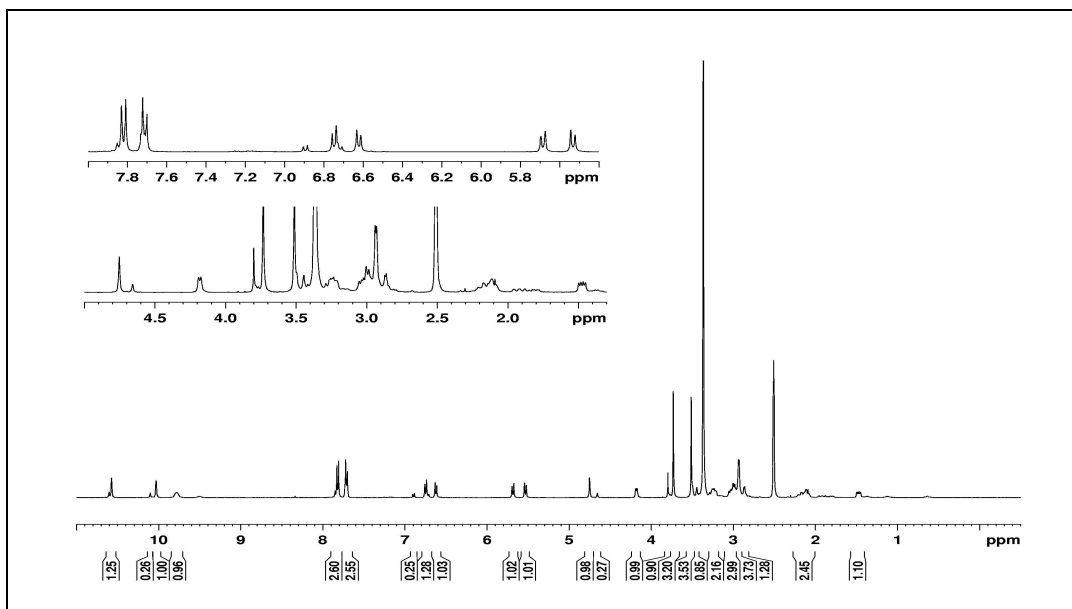
Bu tez çalışması, “Tebain Türevi Yarısentetik Analjezik İlaçların Bilgisayarlı Tasarımı, Sentezi ve Narkotik Analjezik, Toksik Etkilerinin İncelenmesi” isimli 107T676 nolu TÜBİTAK projesi kapsamında desteklenmiştir. Tez kapsamında yalnızca sentez, saflaştırma ve yapı analizleri yer aldığından diğer çalışmalarla ilgili ayrıntılı bilgi verilmemiştir. Sentez çalışmaları dışında proje grubu tarafından ilk olarak bilgisayarlı teorik hesaplamalarla sentezlenecek bileşikler belirlenmiştir. Teorik çalışma sonuçları ışığında sentez çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Son olarak bu bileşiklerin ratlar üzerinde analjezik aktivite testleri yapılmıştır. Hayvan deneyleri sonucunda tebainin toksik etkisinin azaldığı ve analjezik aktivitenin arttığı belirlenmiştir. Bu konuda ki ayrıntılı toksite testleri ve yan etkilerle ilgili araştırmalar devam etmektedir.

EKLER

EK-1 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

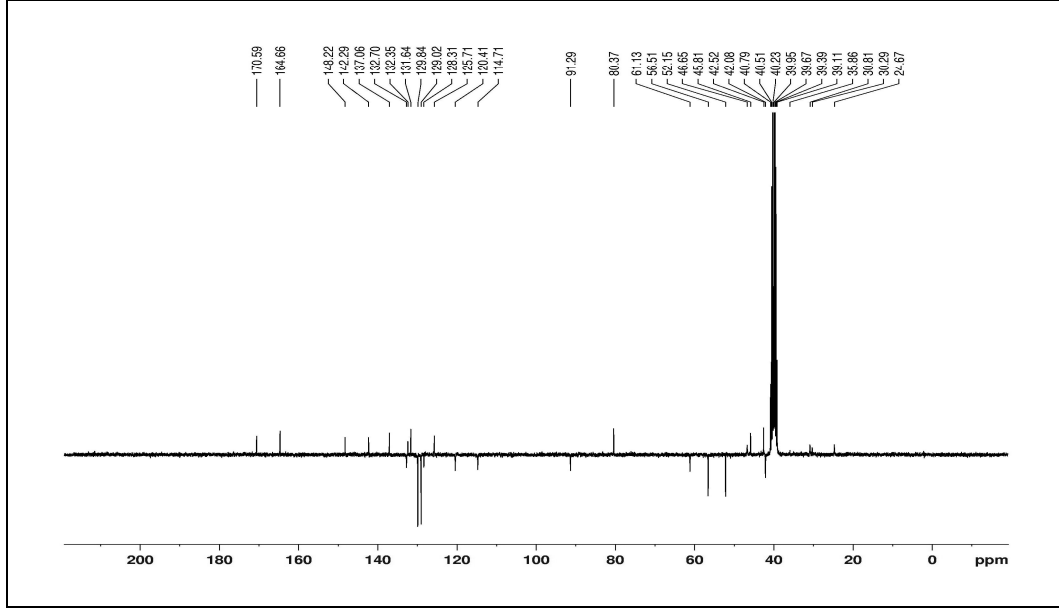


Şekil 1.1. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR spektrumu

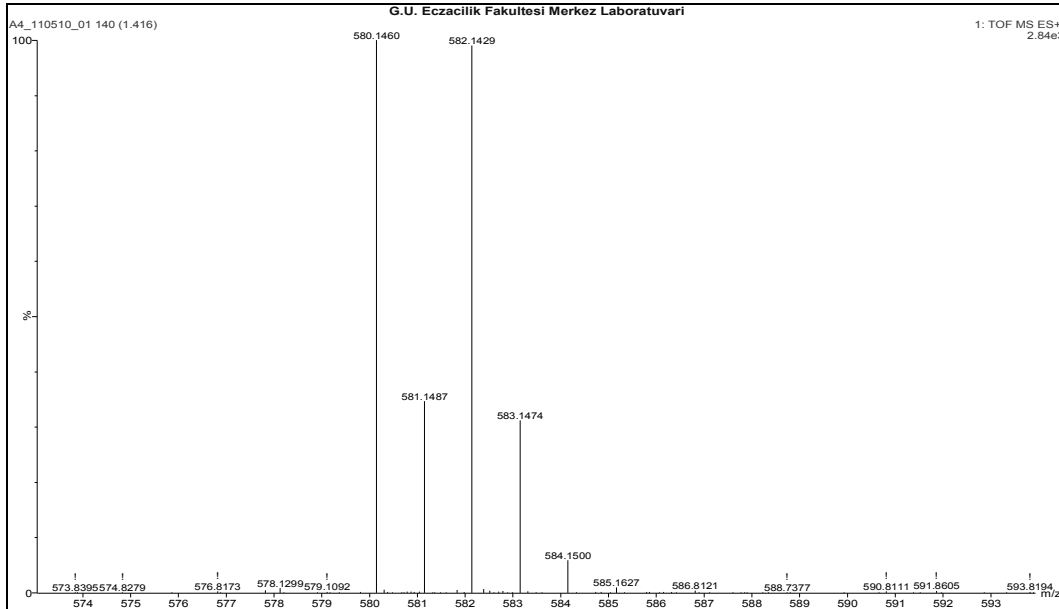


Şekil 1.2. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-1 (Devam). 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

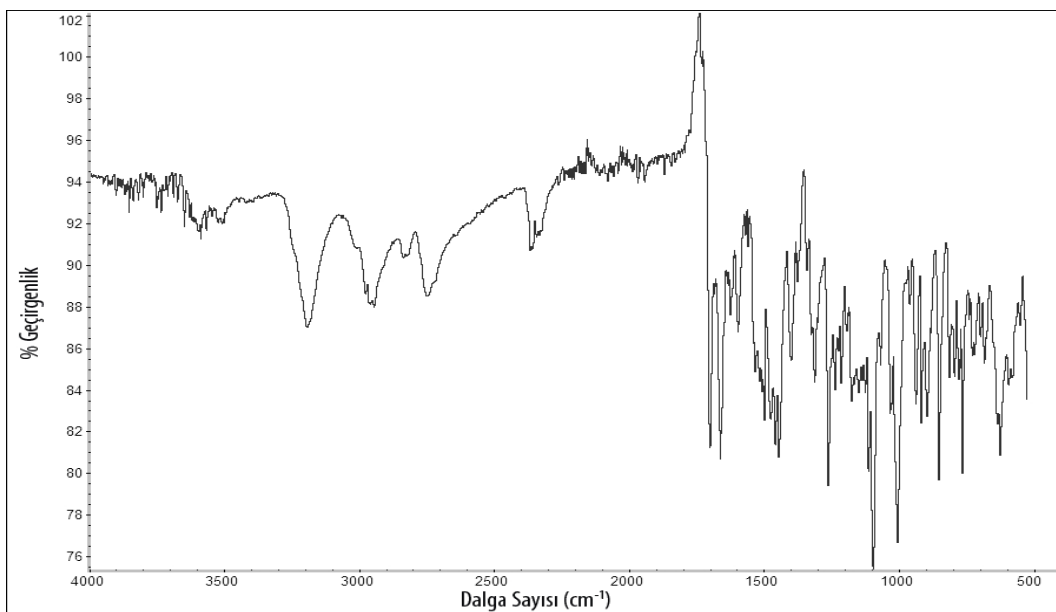


Şekil 1.3. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

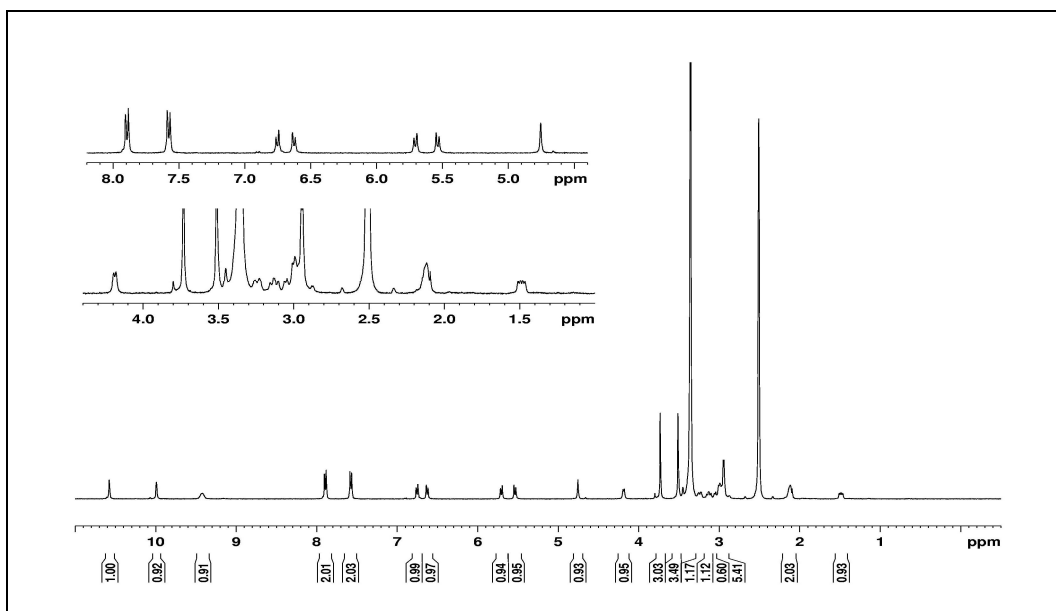


Şekil 1.4. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-bromobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin HR-MS spektrumu

EK-2 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

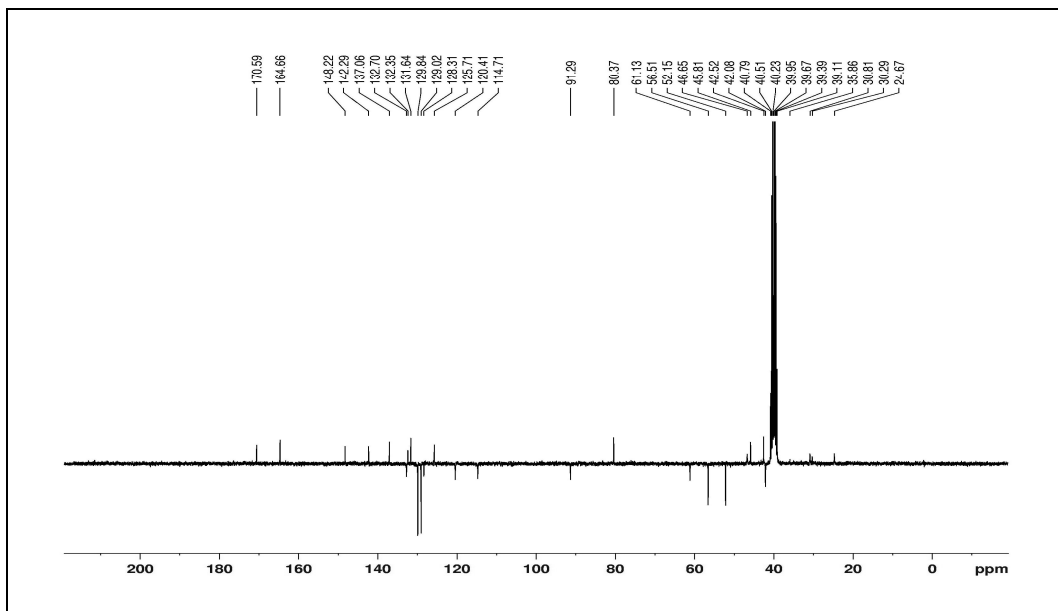


Şekil 2.1. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR spektrumu

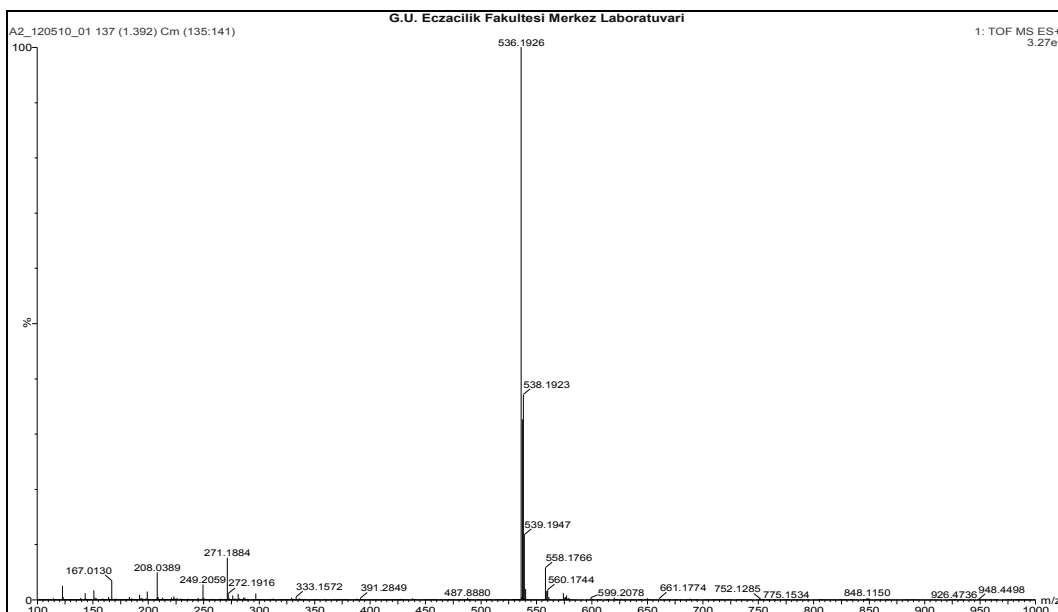


Şekil 2.2. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-2 (Devam). 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

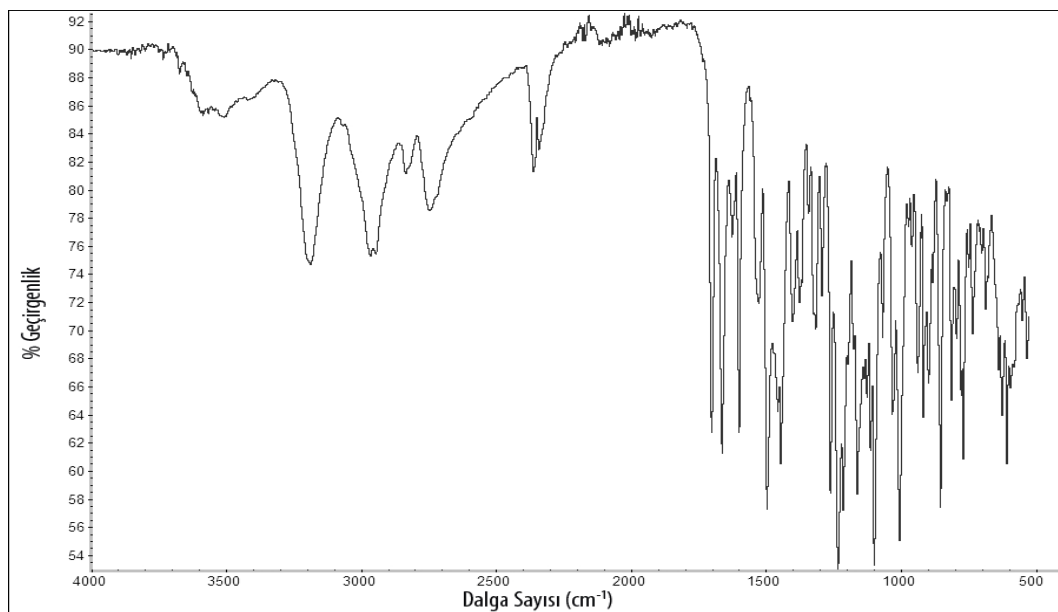


Şekil 2.3. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

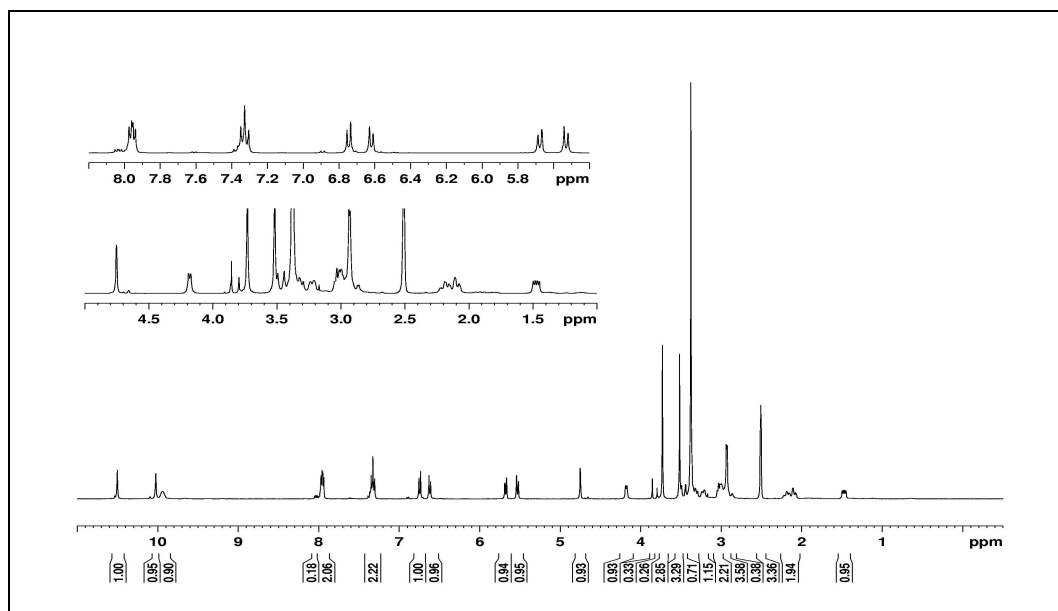


Şekil 2.4. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-klorobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin HR-MS spektrumu

EK-3 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-florobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

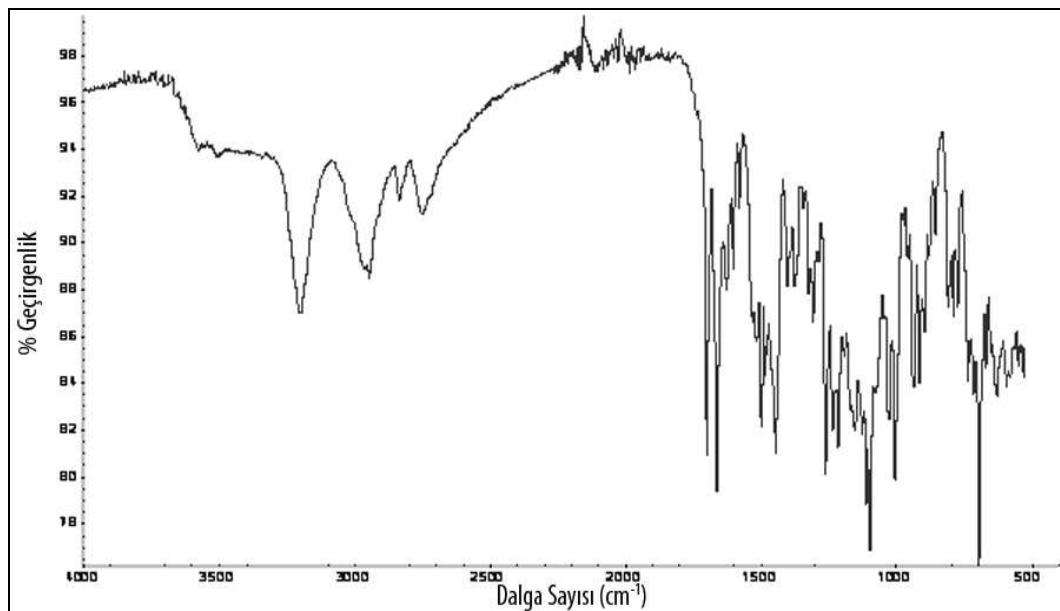


Şekil 3.1. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-florobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR spektrumu

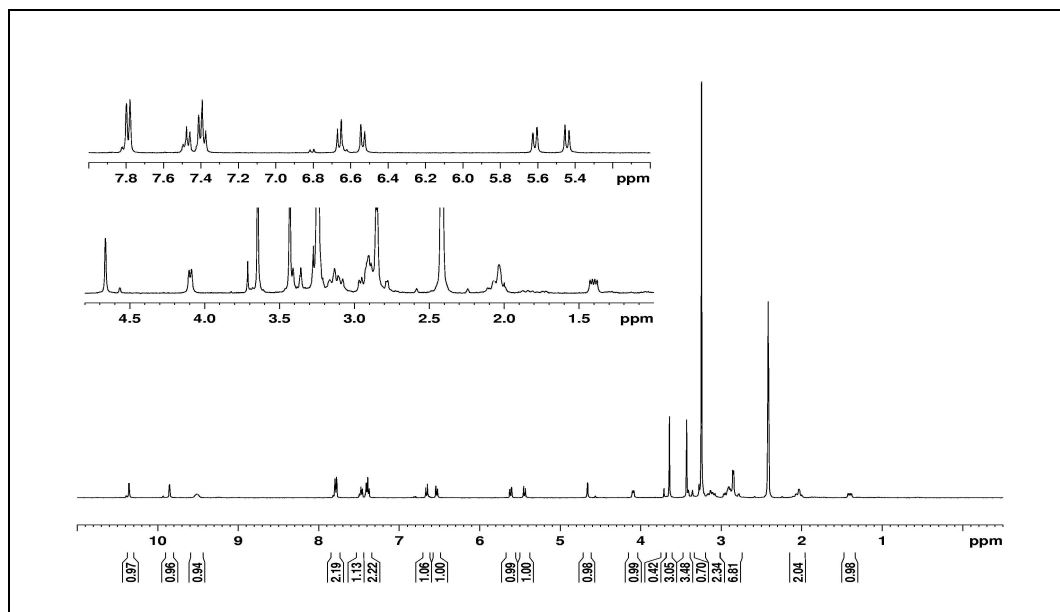


Şekil 3.2. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-*p*-florobenzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-4 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

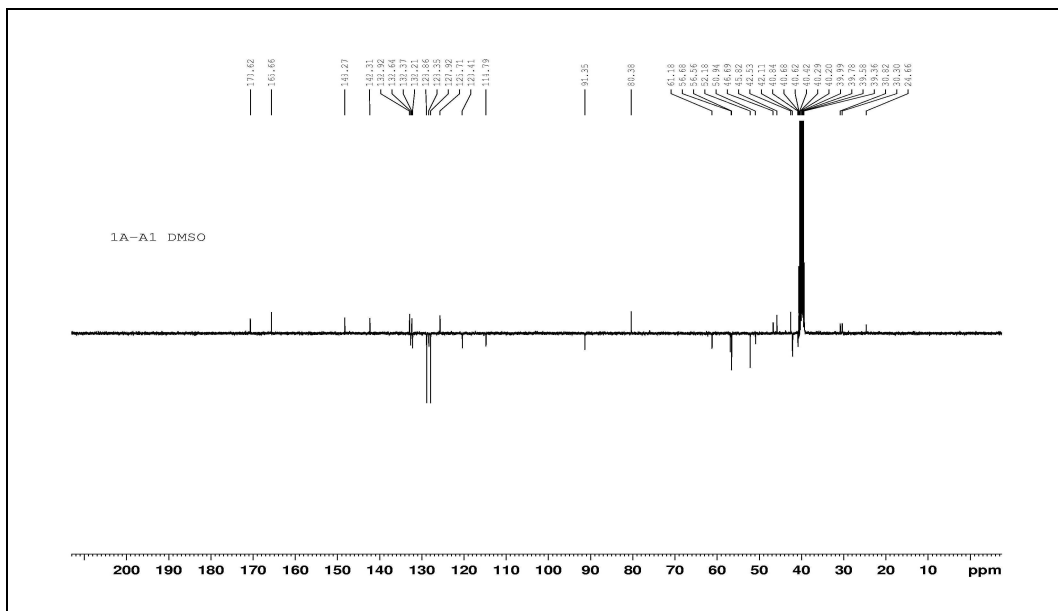


Şekil 4.1. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR spektrumu

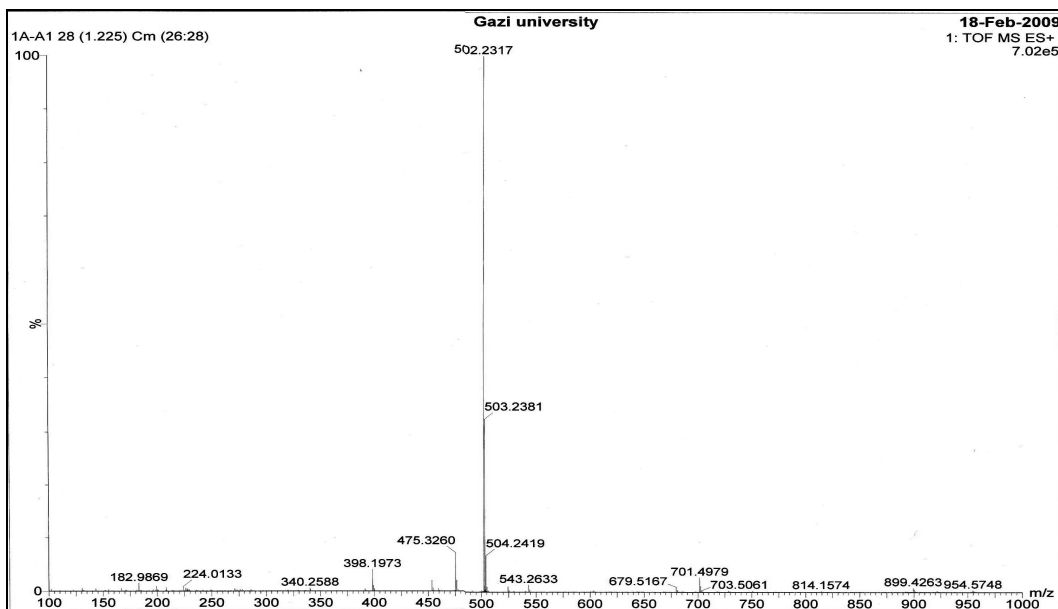


Şekil 4.2. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-4 (Devam). 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

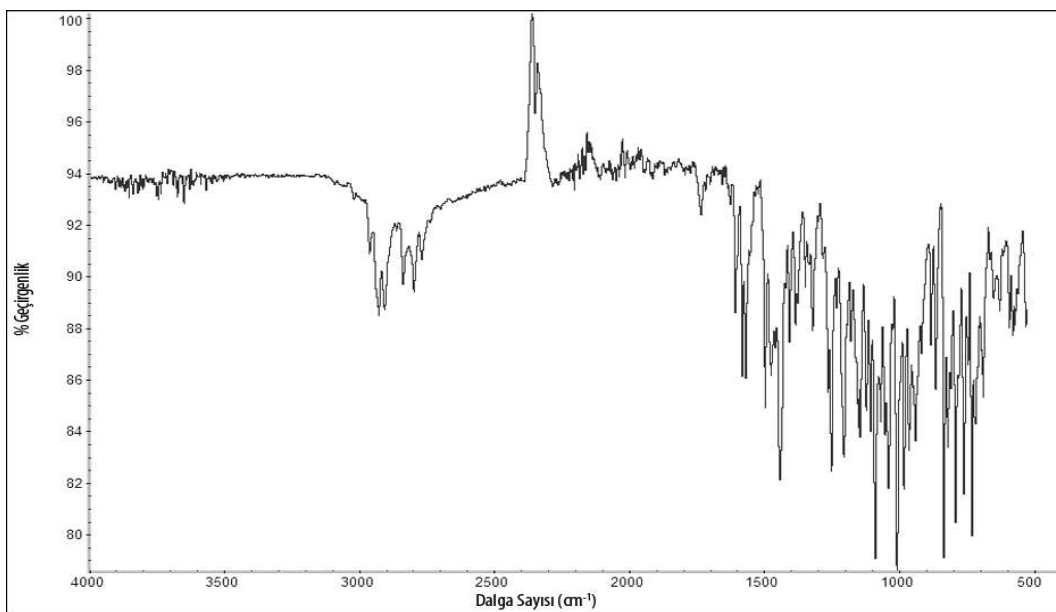


Şekil 4.3. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

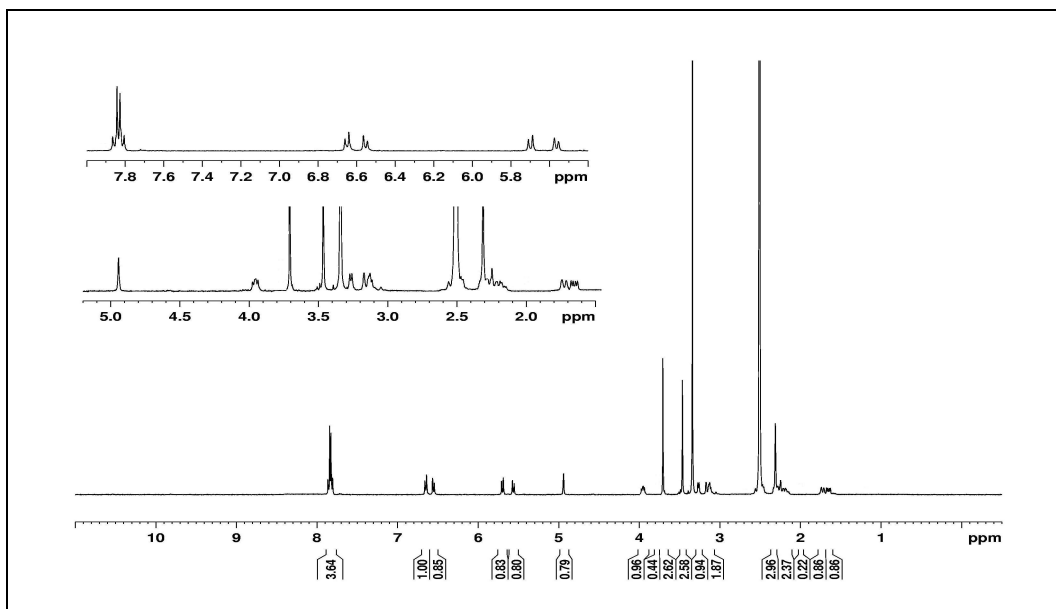


Şekil 4.4. 1-[(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-karbonil]-2-benzoilhidrazin hidroklorür bileşiğinin HR-MS spektrumu

EK-5 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

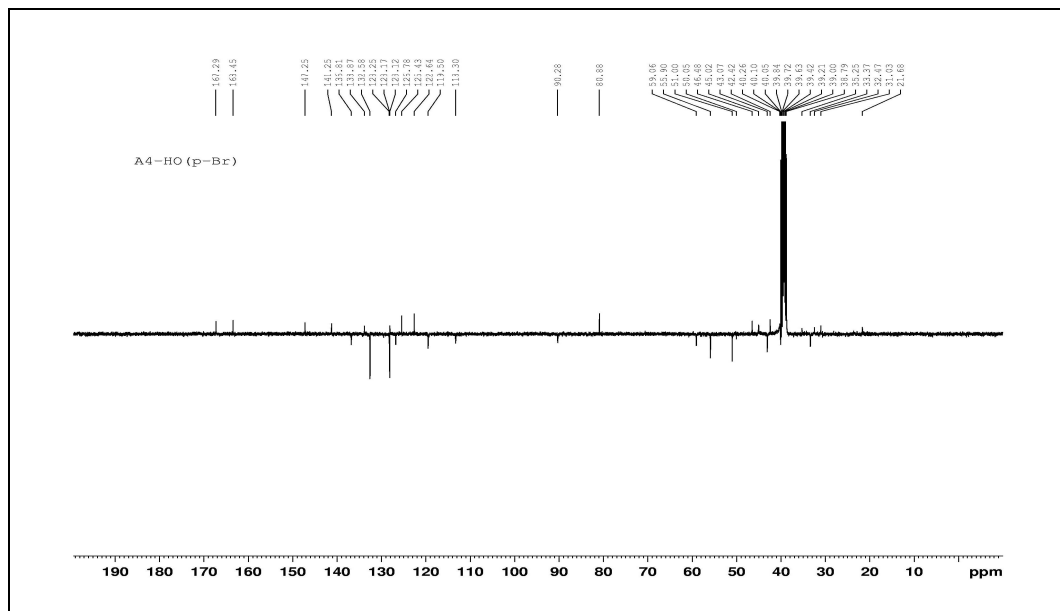


Şekil 5.1. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu

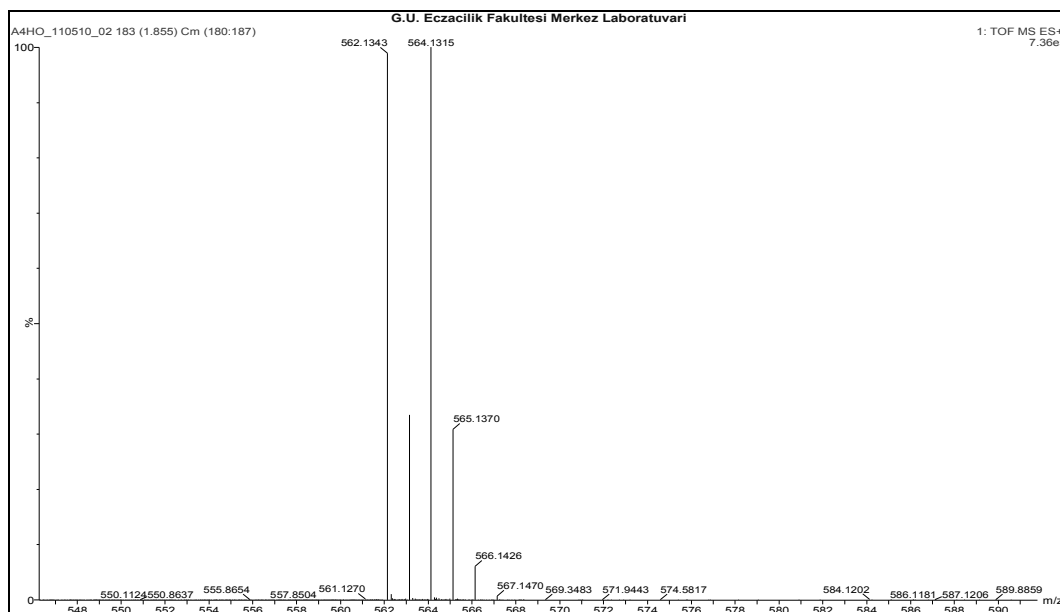


Şekil 5.2. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-5 (Devam). 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

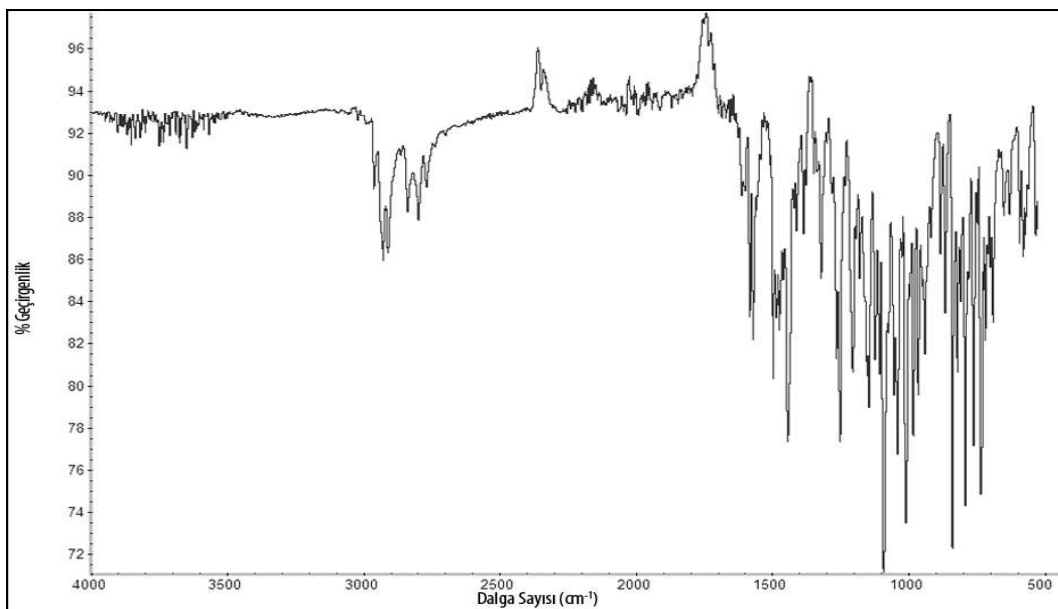


Şekil 5.3. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının ^{13}C -APT spektrumu

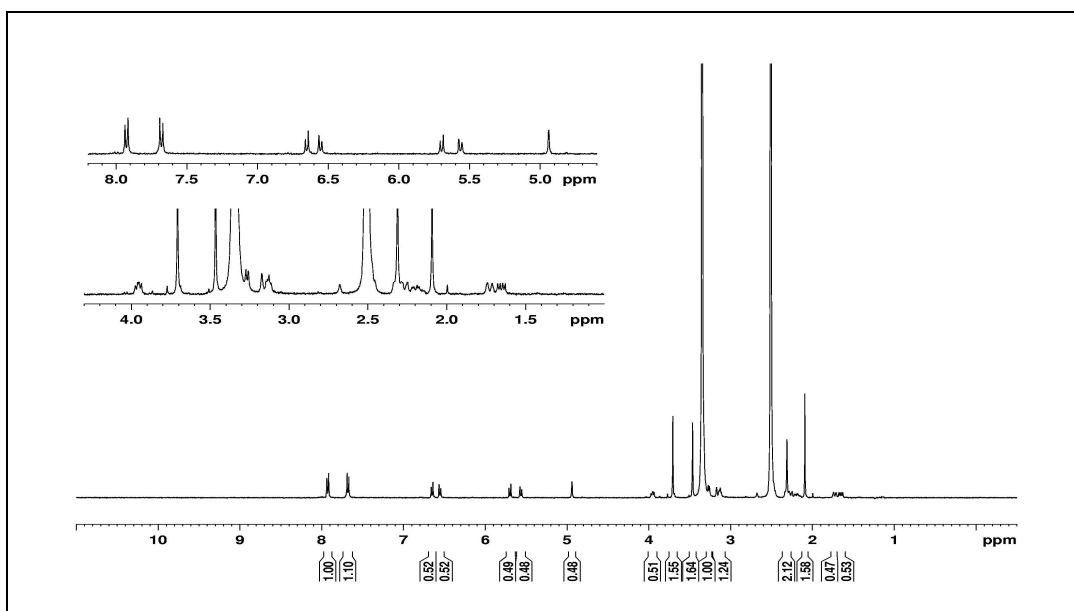


Şekil 5.4. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının HR-MS spektrumu

EK-6 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

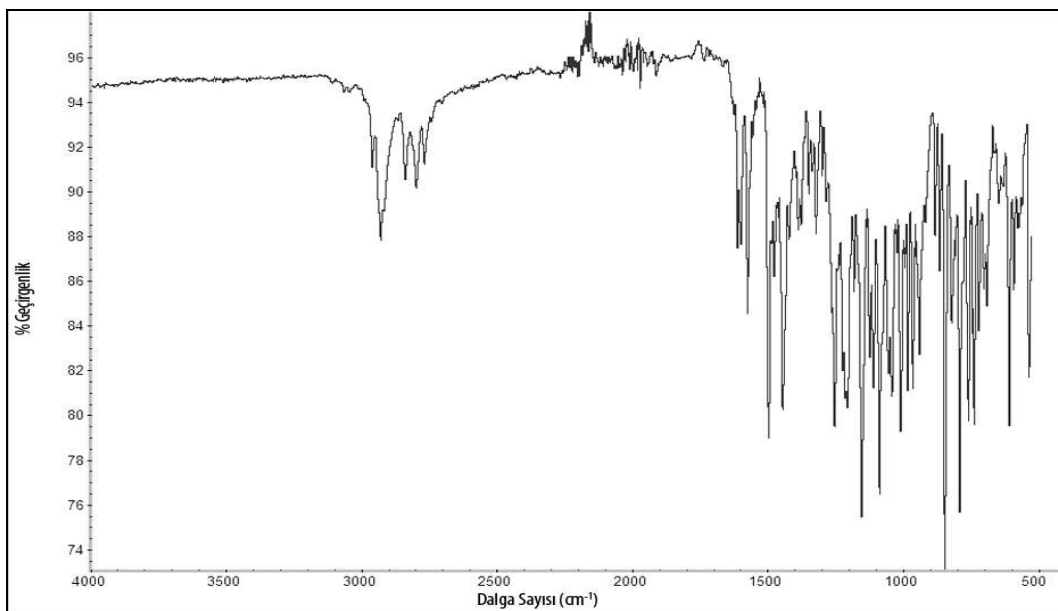


Şekil 6.1. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR spektrumu

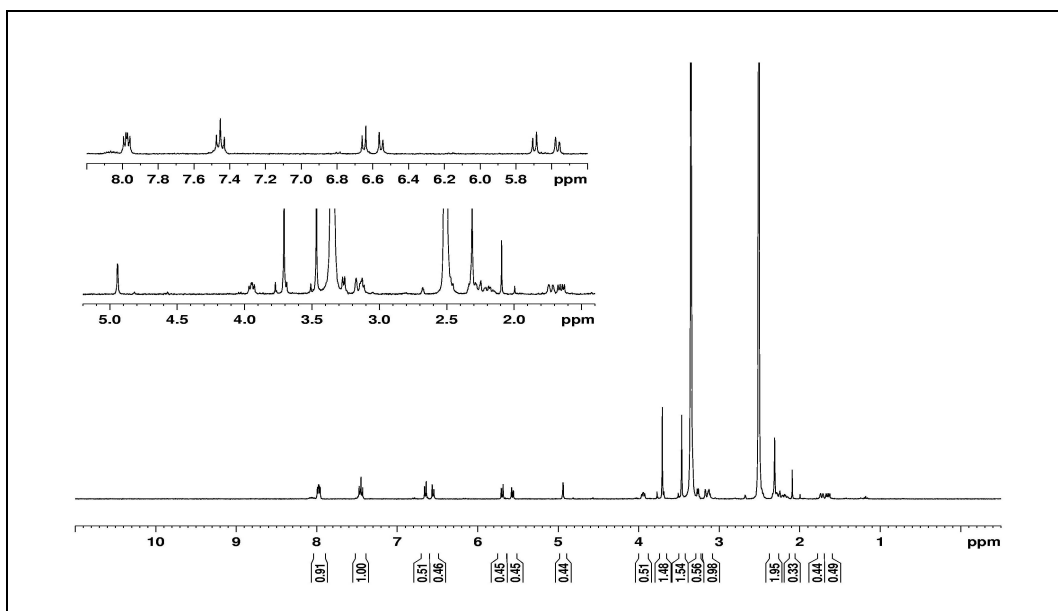


Şekil 6.2. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının ^1H -NMR spektrumu

EK-7 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

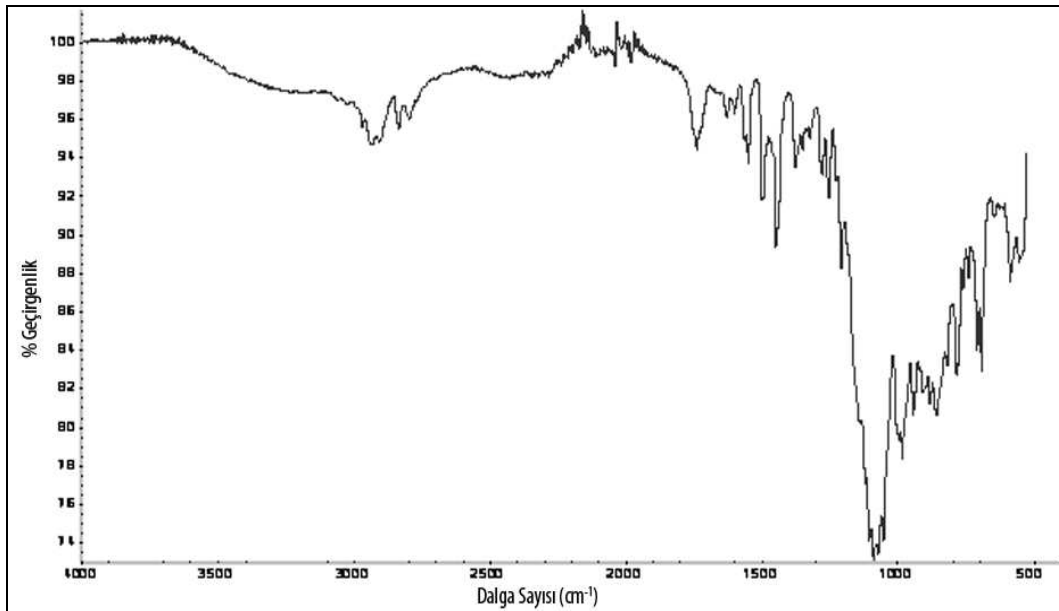


Şekil 7.1. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR spektrumu

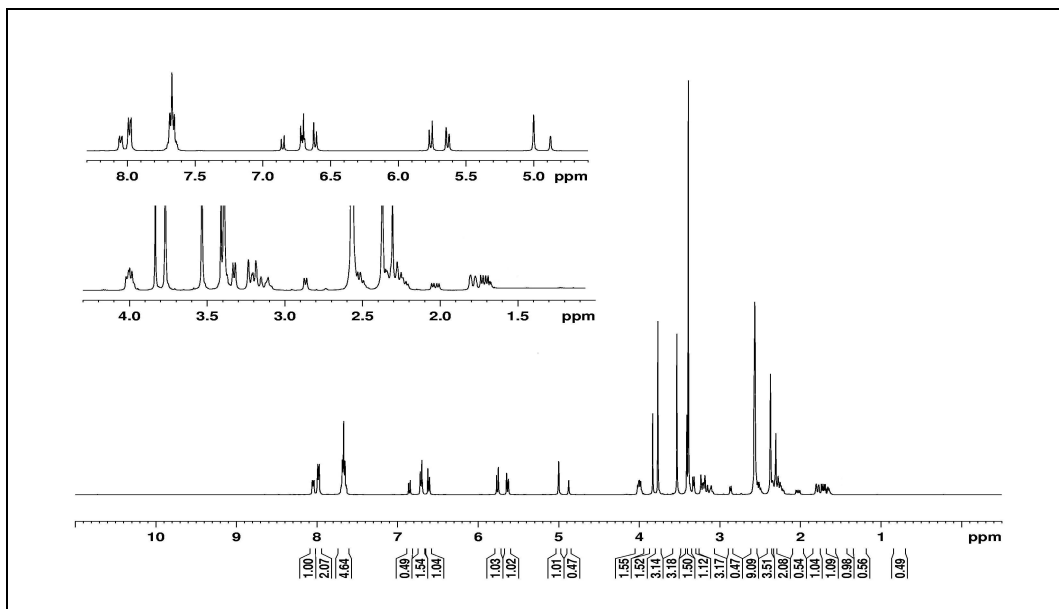


Şekil 7.2. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının ^1H -NMR spektrumu

EK-8 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

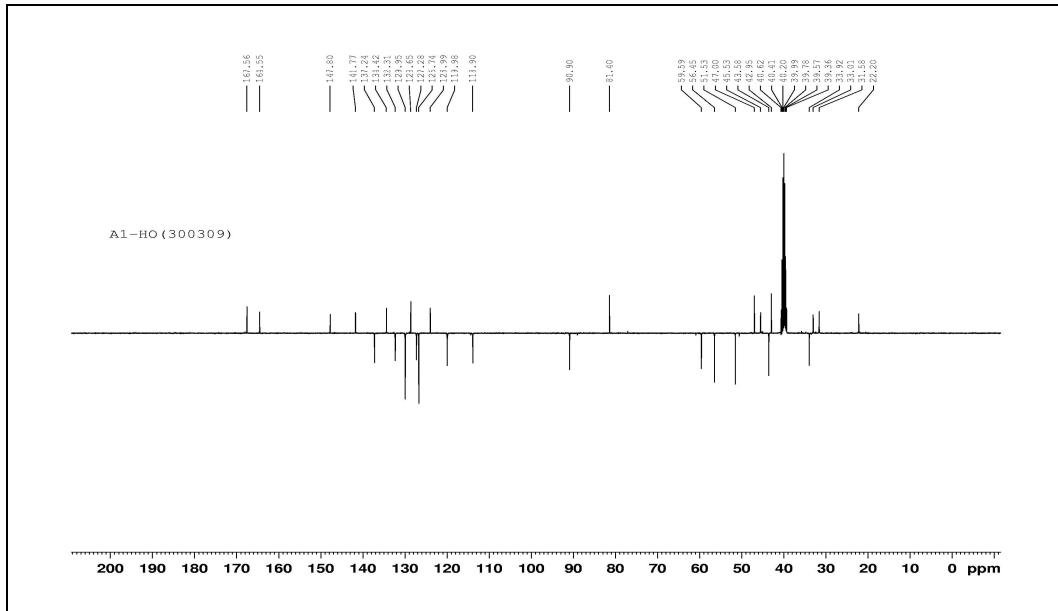


Şekil 8.1. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR spektrumu

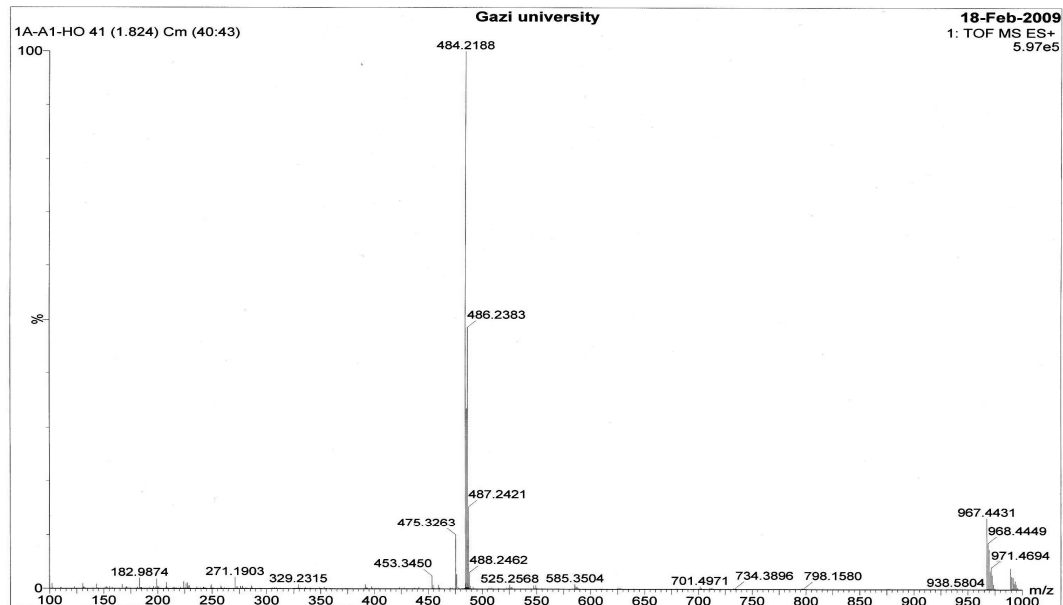


Şekil 8.2. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının ^1H -NMR spektrumu

EK-8 (Devam). 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1, 3, 4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

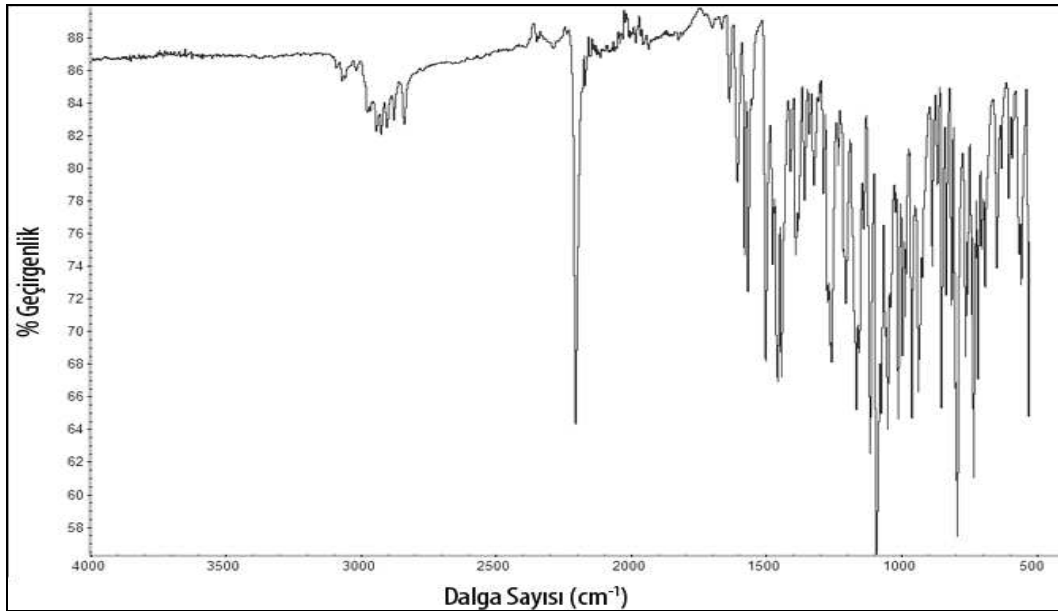


Şekil 8.3. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının ^{13}C -APT spektrumu

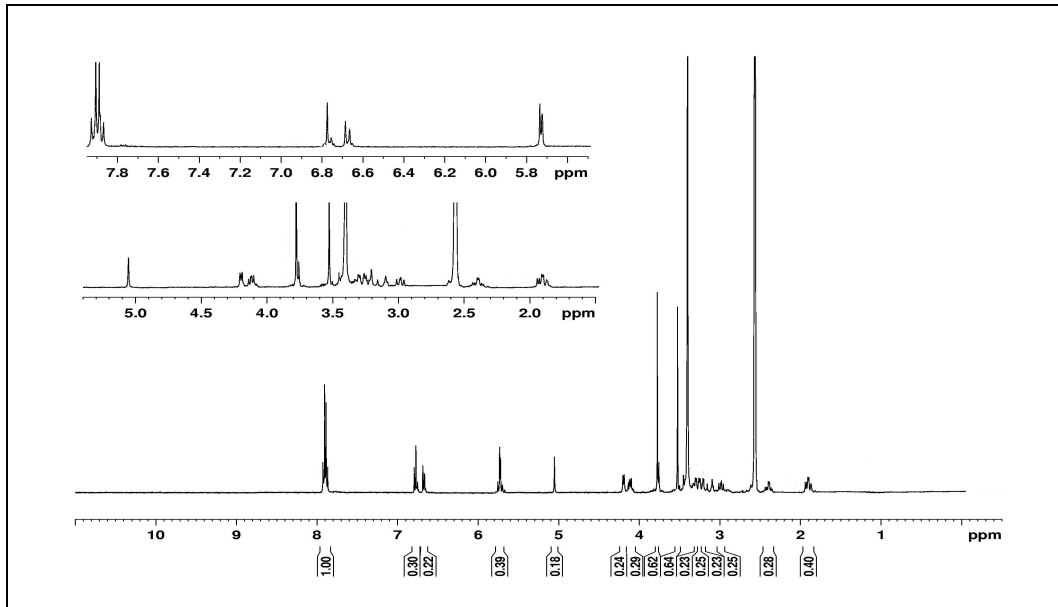


Şekil 8.4. 2-(6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının HR-MS spektrumu

EK-9 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-Eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

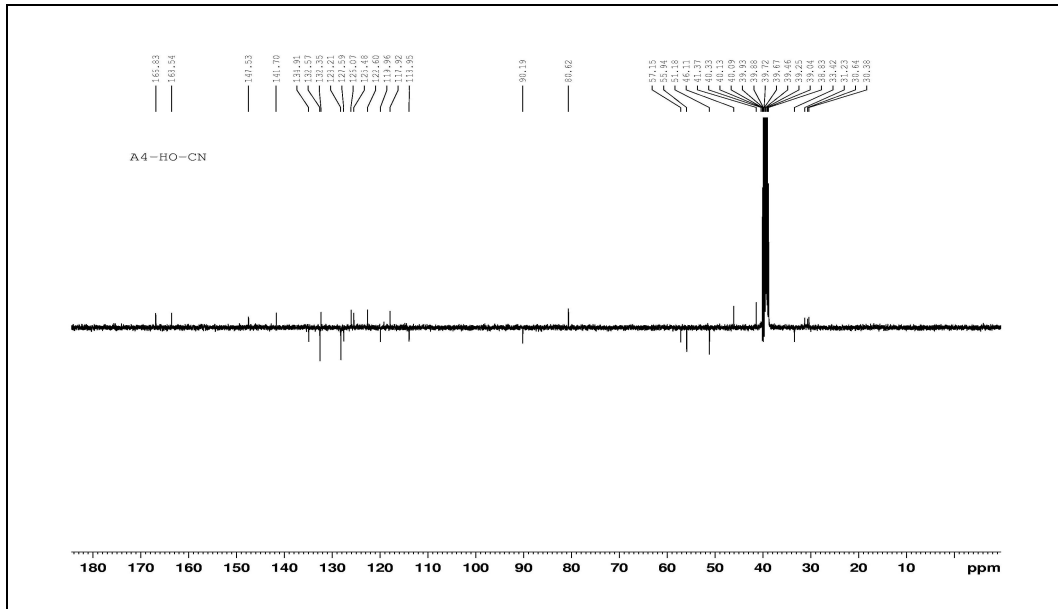


Şekil 9.1. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin FT-IR spektrumu

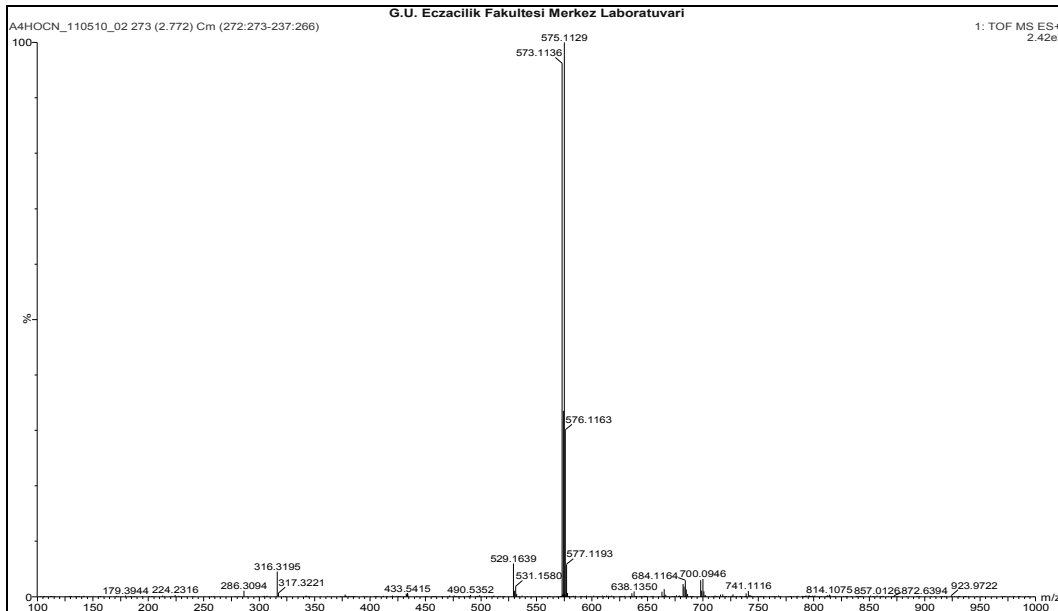


Şekil 9.2. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin ^1H -NMR spektrumu

EK-9 (Devam). 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

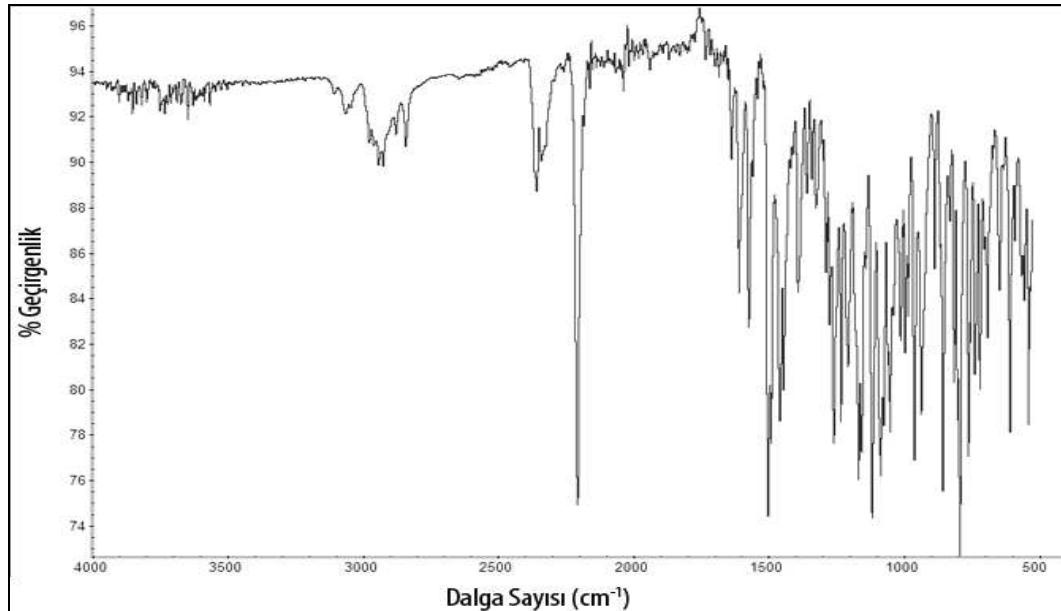


Şekil 9.3. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının ^{13}C -APT spektrumu

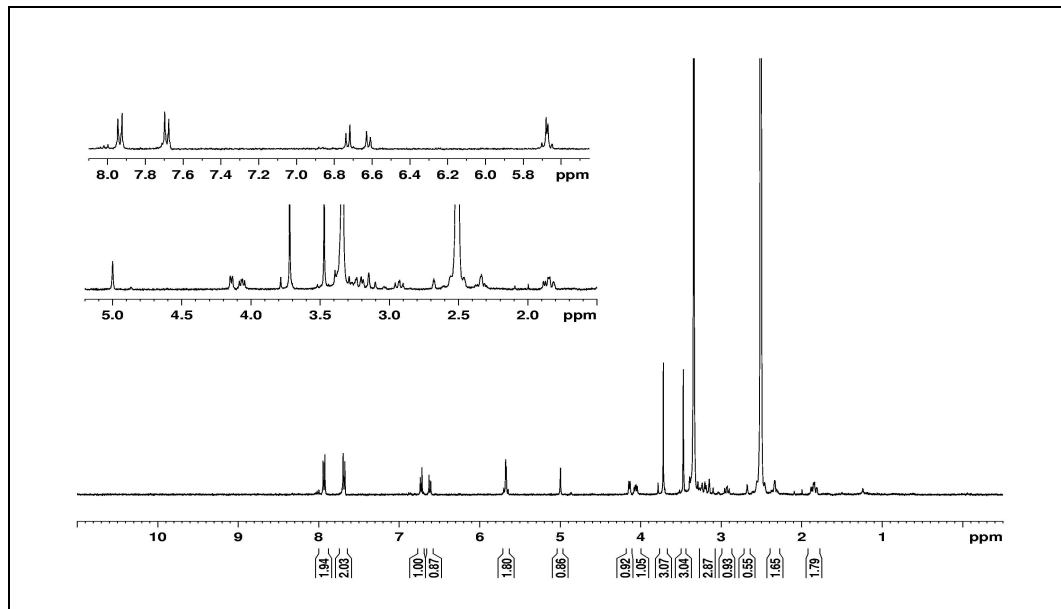


Şekil 9.4. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının HR-MS spektrumu

EK-10 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

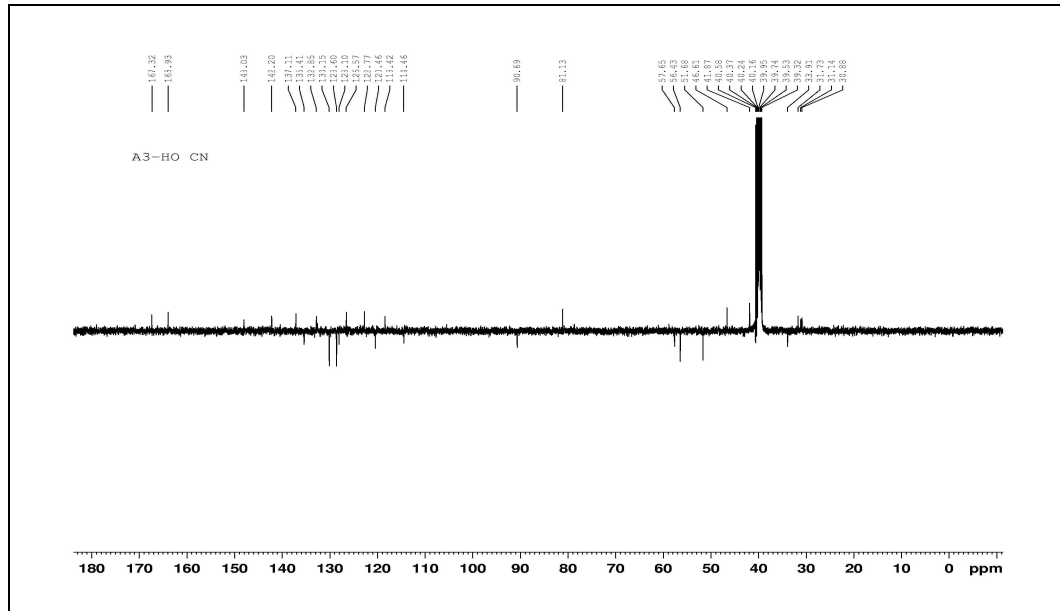


Şekil 10.1. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin FT-IR spektrumu

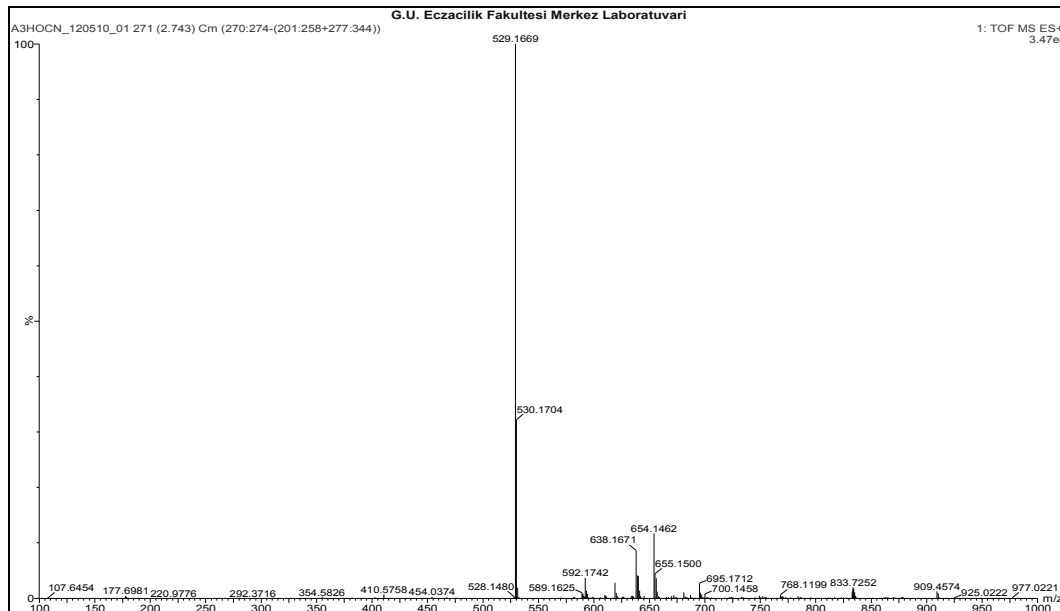


Şekil 10.2. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin ^1H -NMR spektrumu

EK-10 (Devam). 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

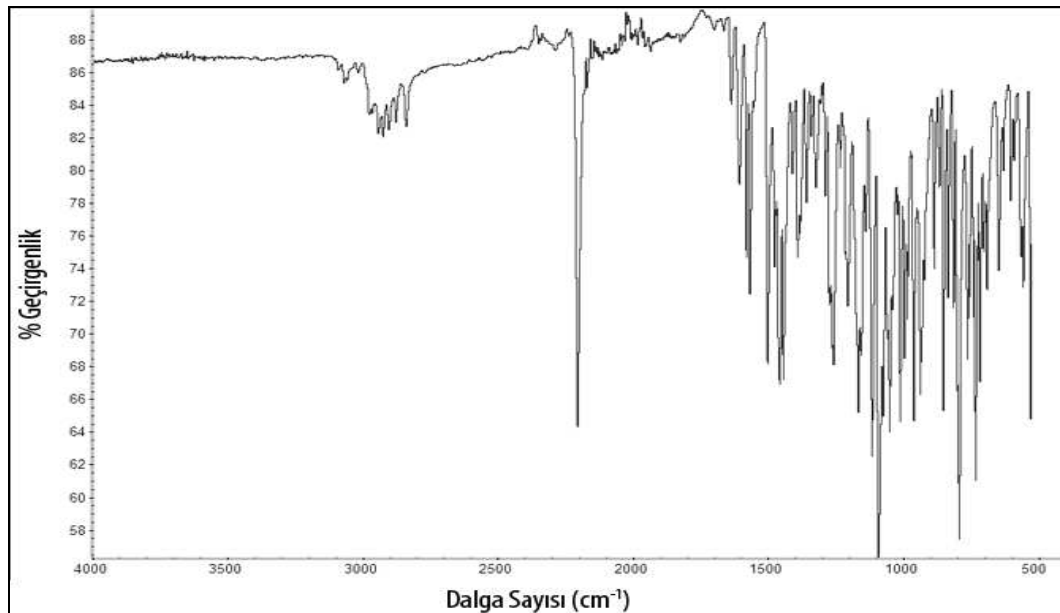


Şekil 10.3. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin ^{13}C -APT spektrumu

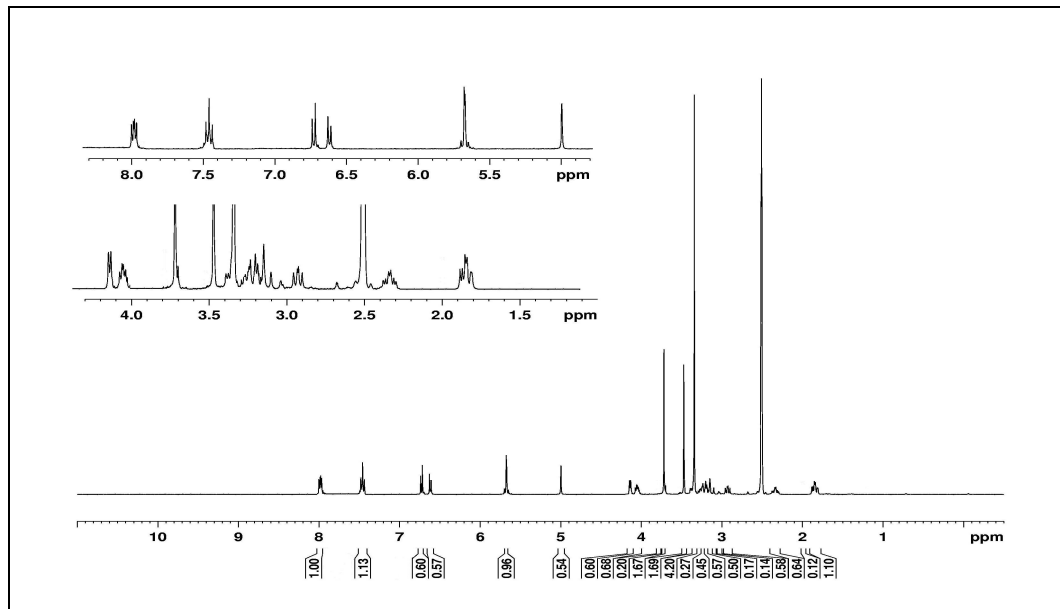


Şekil 10.4. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiminin HR-MS spektrumu

EK-11 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

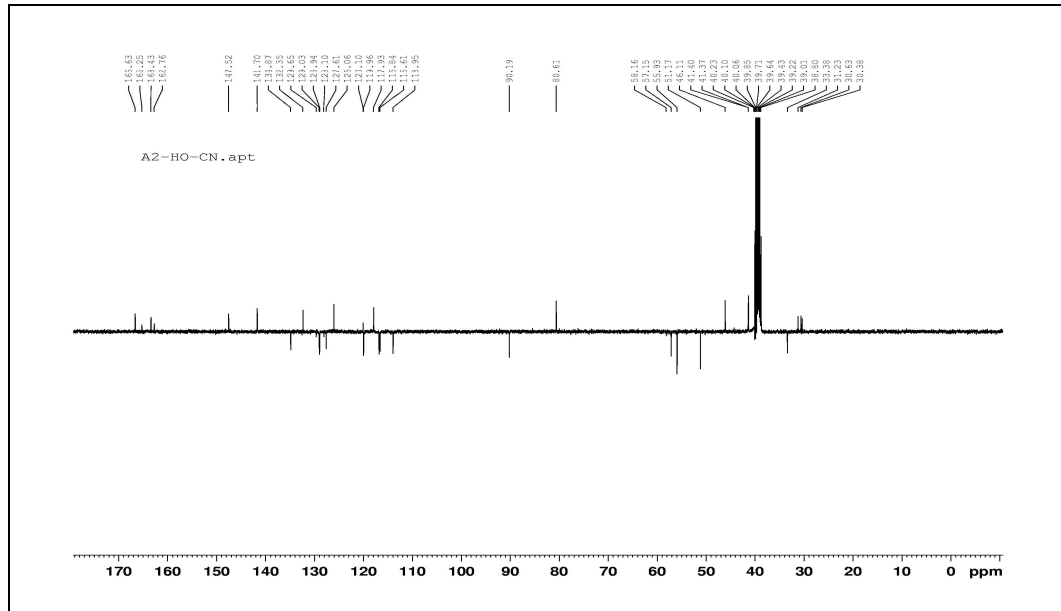


Şekil 11.1. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu

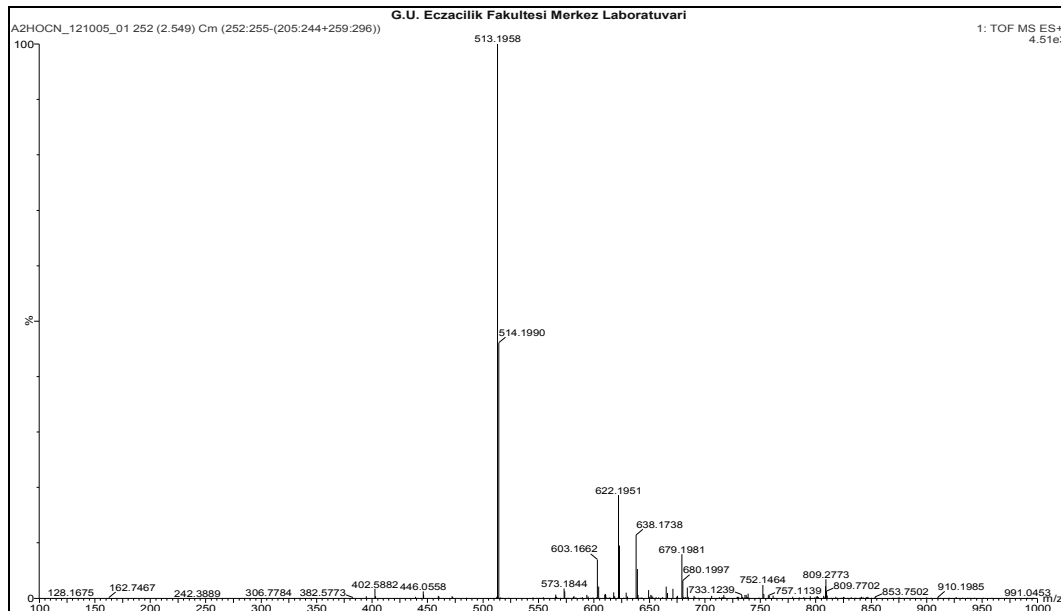


Şekil 11.2. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

EK-11 (Devam). 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

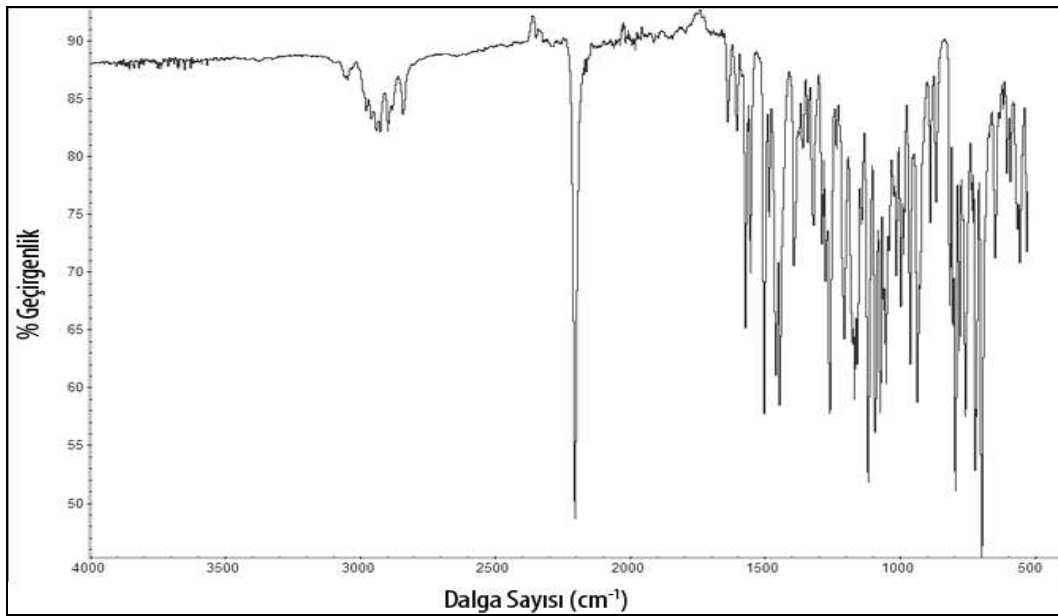


Şekil 11.3. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının ^{13}C -APT spektrumu

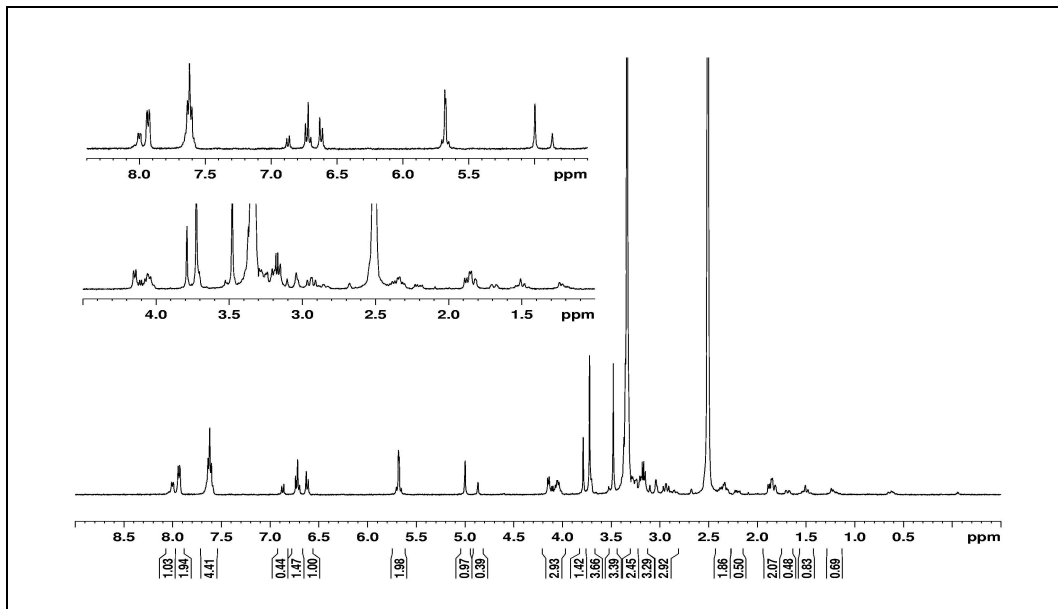


Şekil 11.4. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının HR-MS spektrumu

EK-12 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiminin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

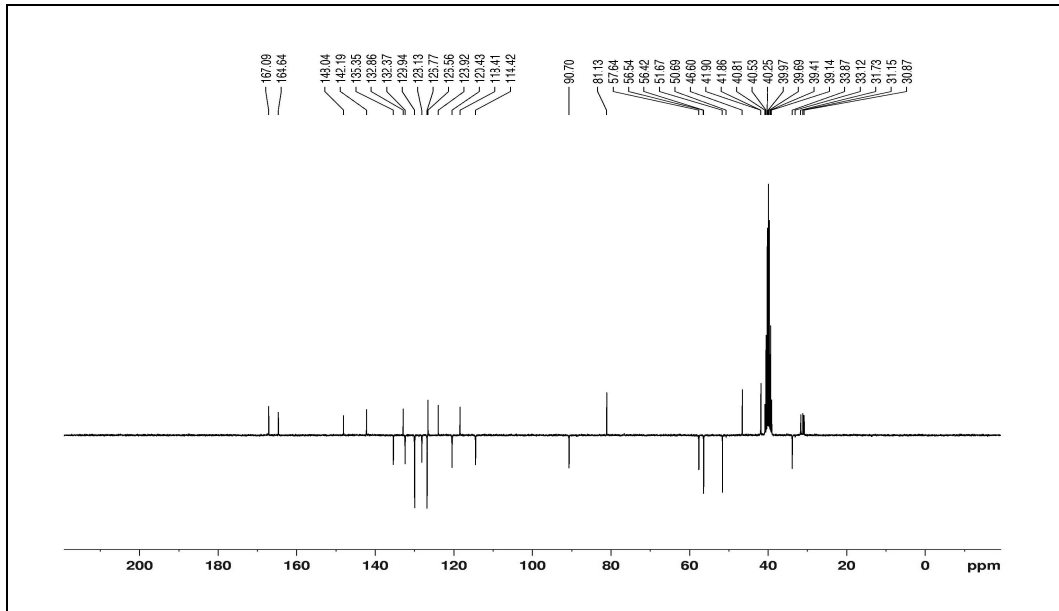


Şekil 12.1. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiminin FT-IR spektrumu

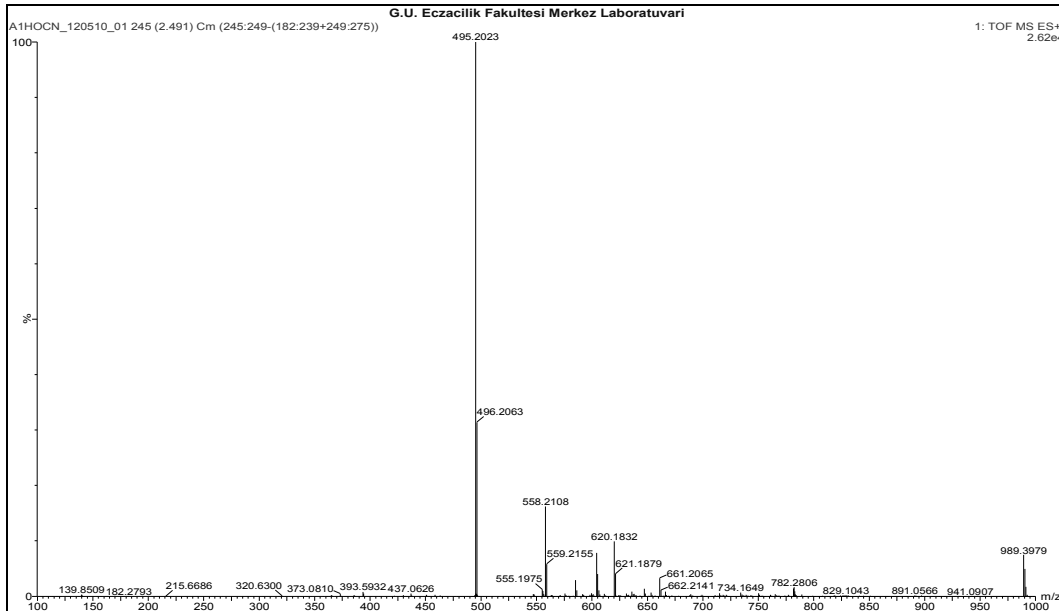


Şekil 12.2. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiminin ^1H -NMR spektrumu

EK-12 (Devam). 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR, ^1H -NMR, ^{13}C -APT, HR-MS spektrumları

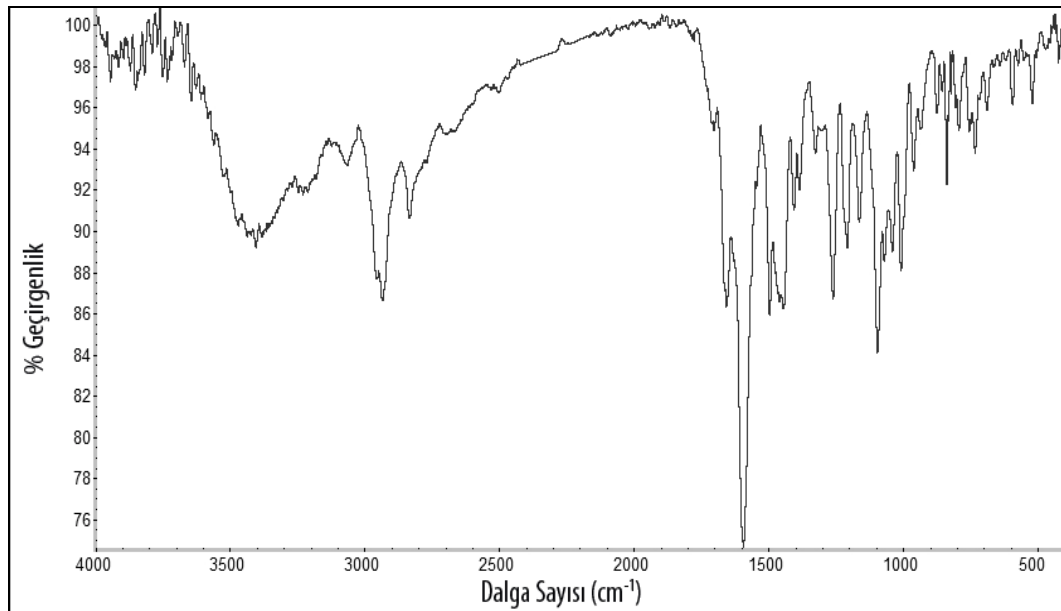


Şekil 12.3. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ^{13}C -APT spektrumu

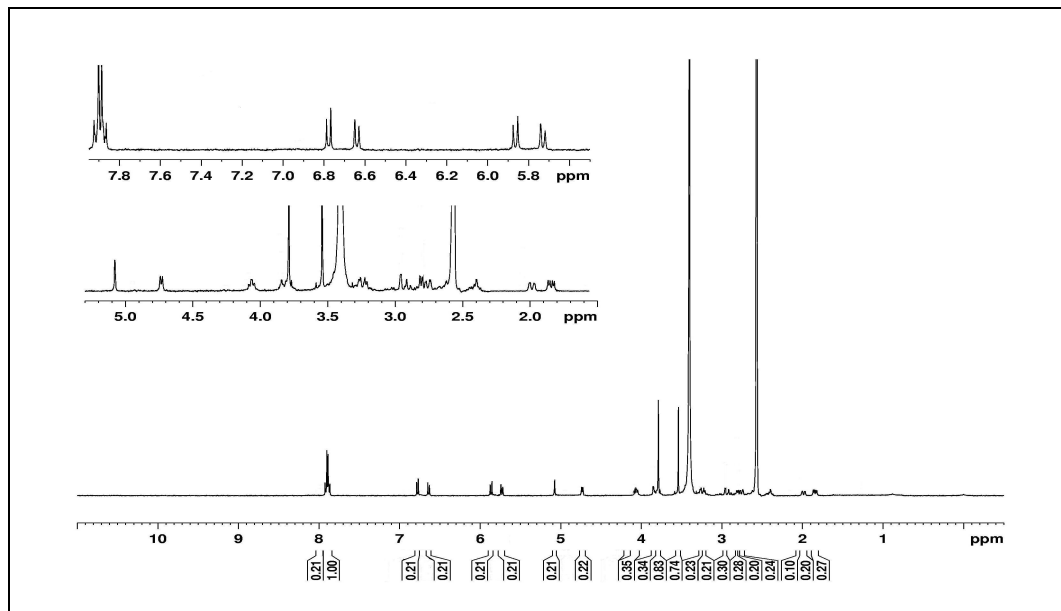


Şekil 12.4. 2-(*N*-siyano-6,14-*endo*-eteno-6,7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il)-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

EK-13 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS spektrumları

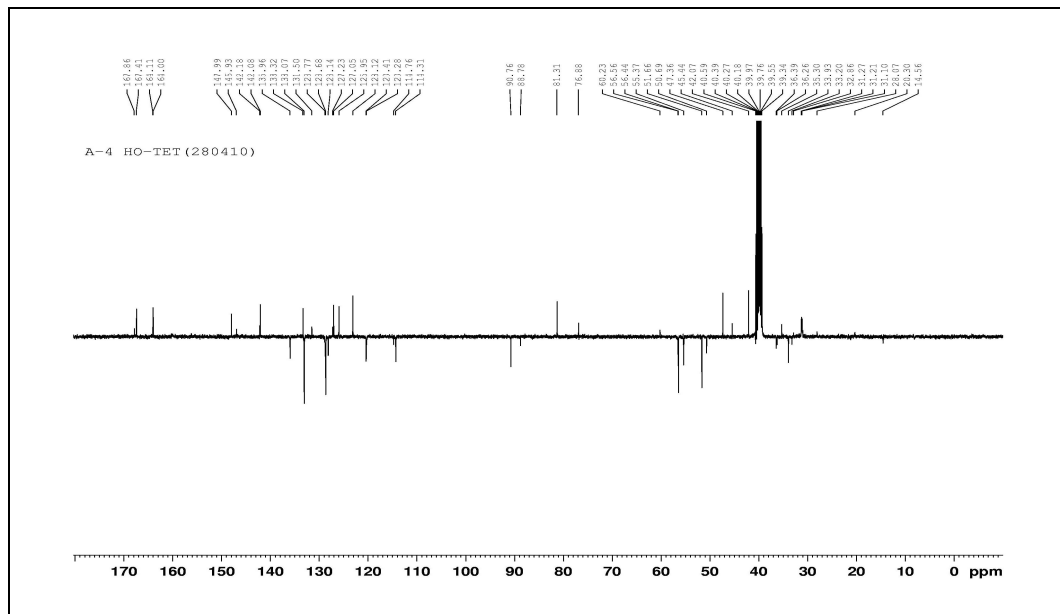


Şekil 13.1. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR spektrumu

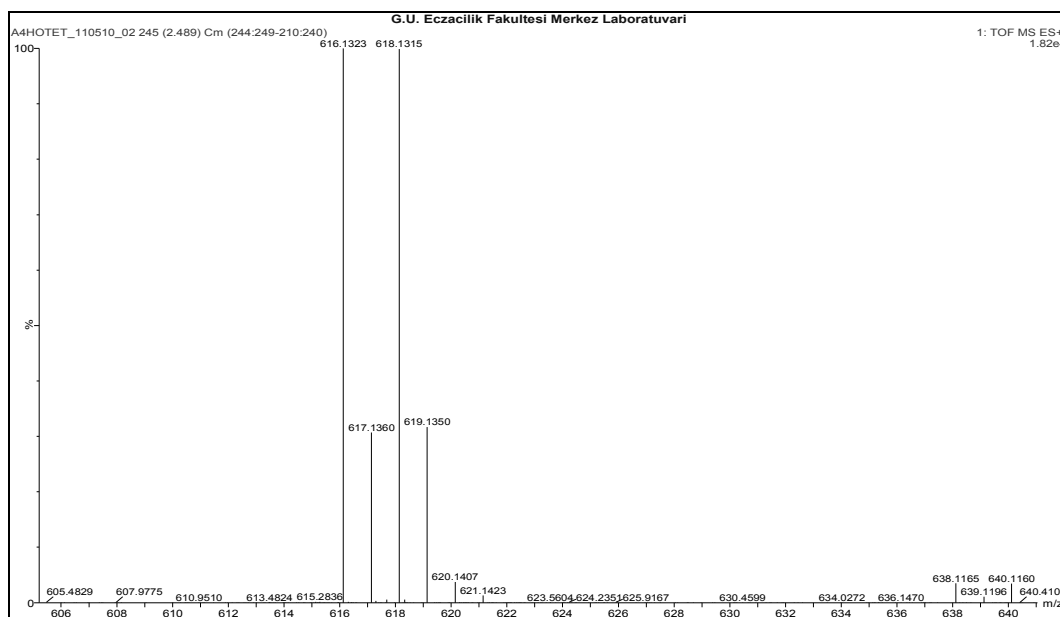


Şekil 13.2. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının ¹H-NMR spektrumu

EK-13 (Devam). 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7α-il]-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS spektrumları

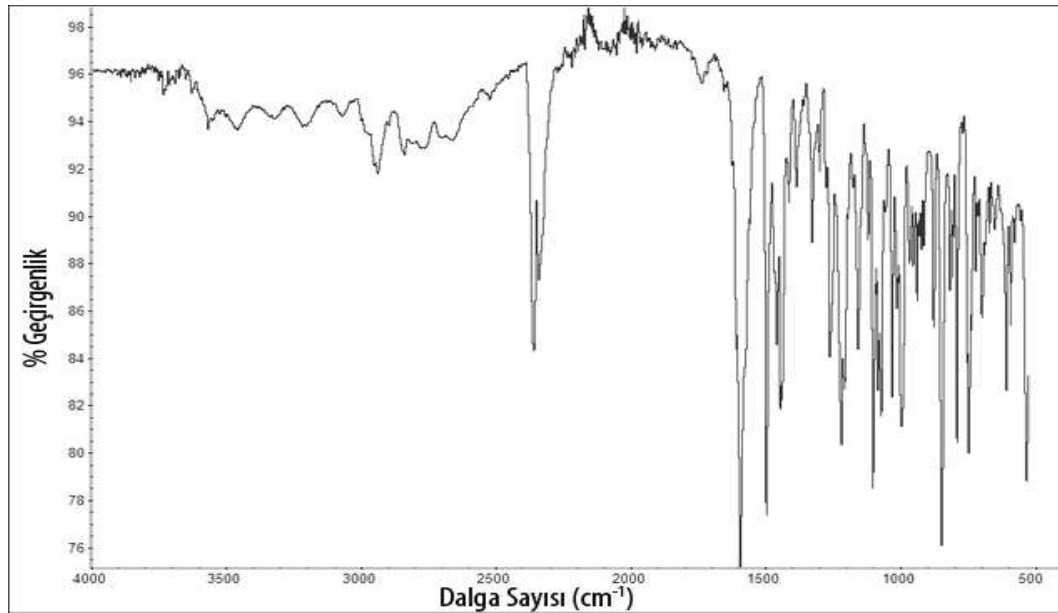


Şekil 13.3. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7α-il]-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹³C-APT spektrumu

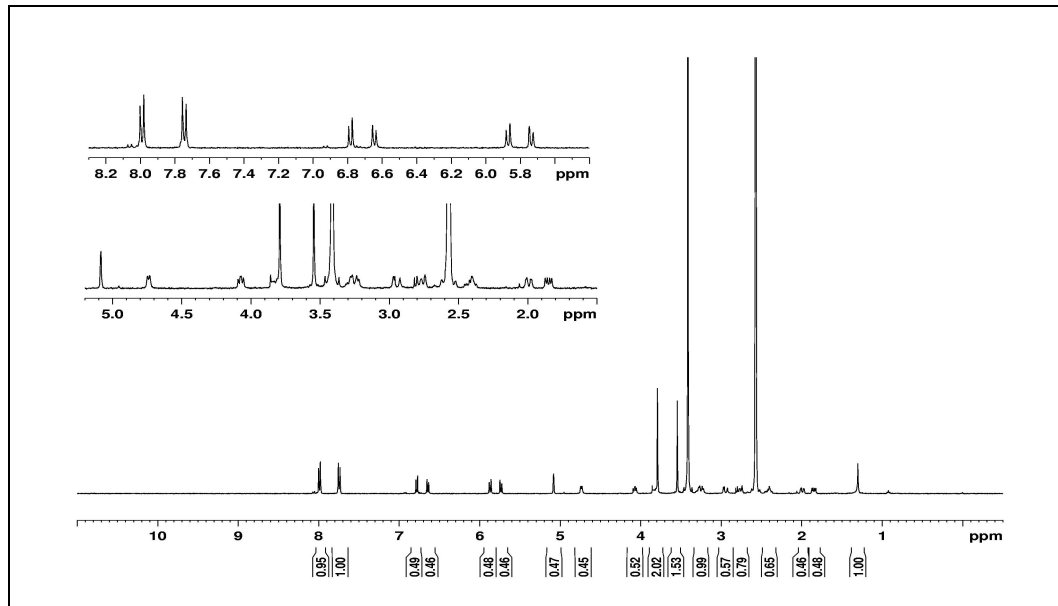


Şekil 13.4. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7α-il]-5-(*p*-bromofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

EK-14 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS spektrumları

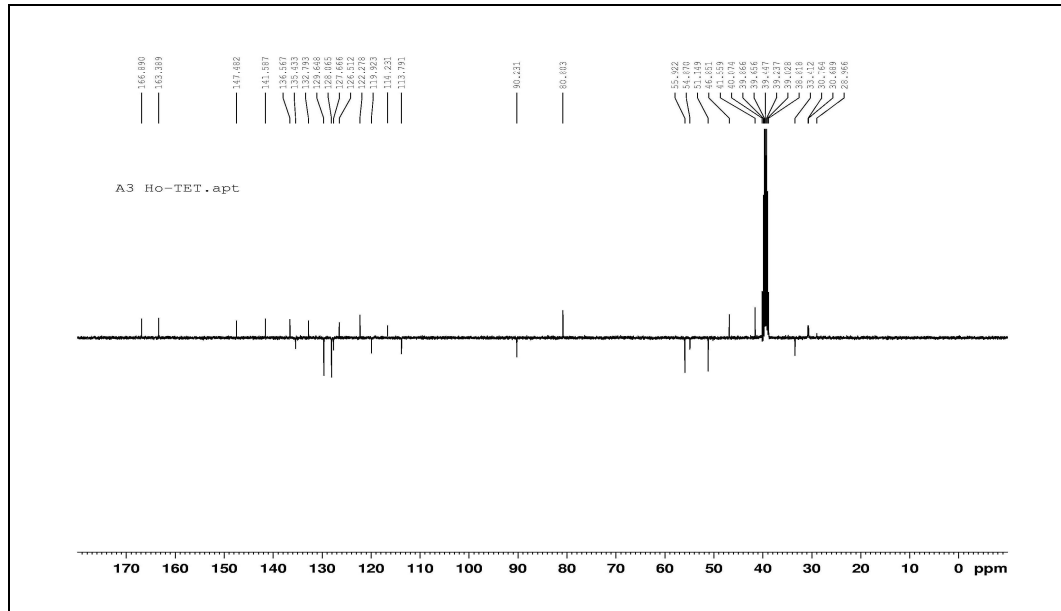


Şekil 14.1. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR spektrumu

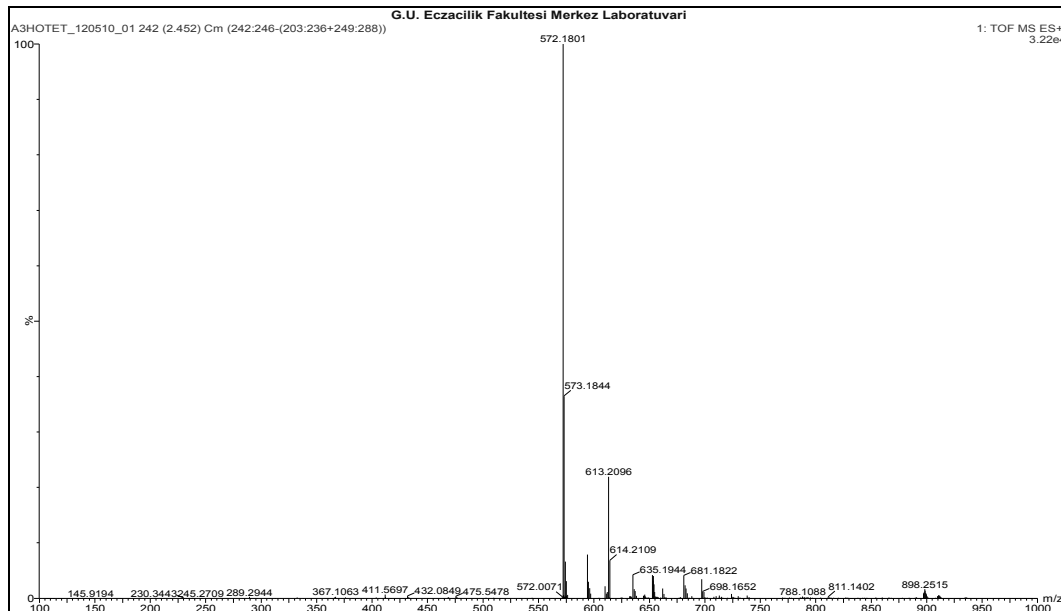


Şekil 14.2. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşığının ¹H-NMR spektrumu

EK-14 (Devam). 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS spektrumları

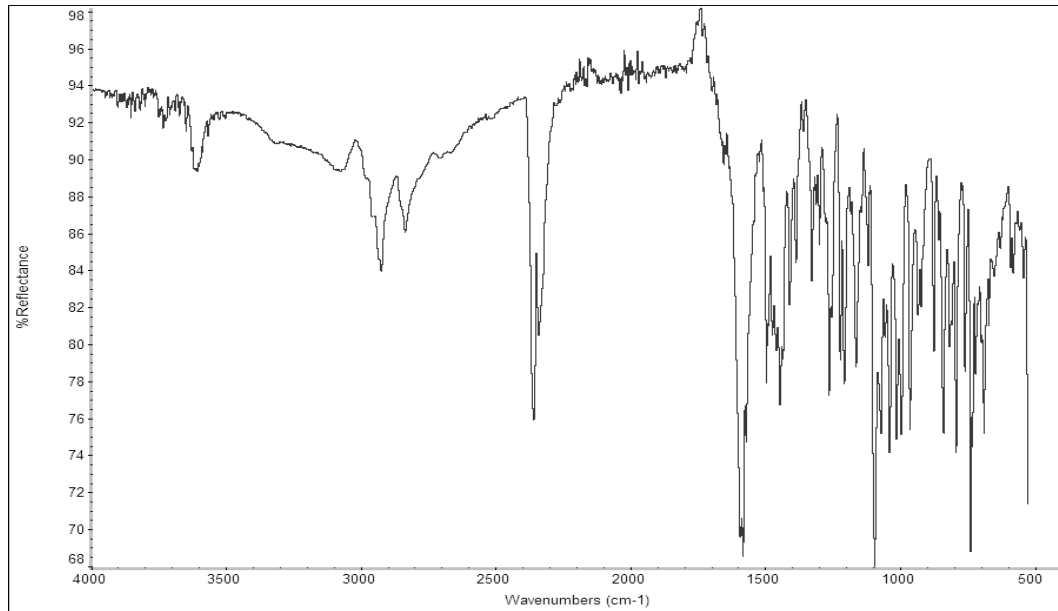


Şekil 14.3. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹³C-APT spektrumu

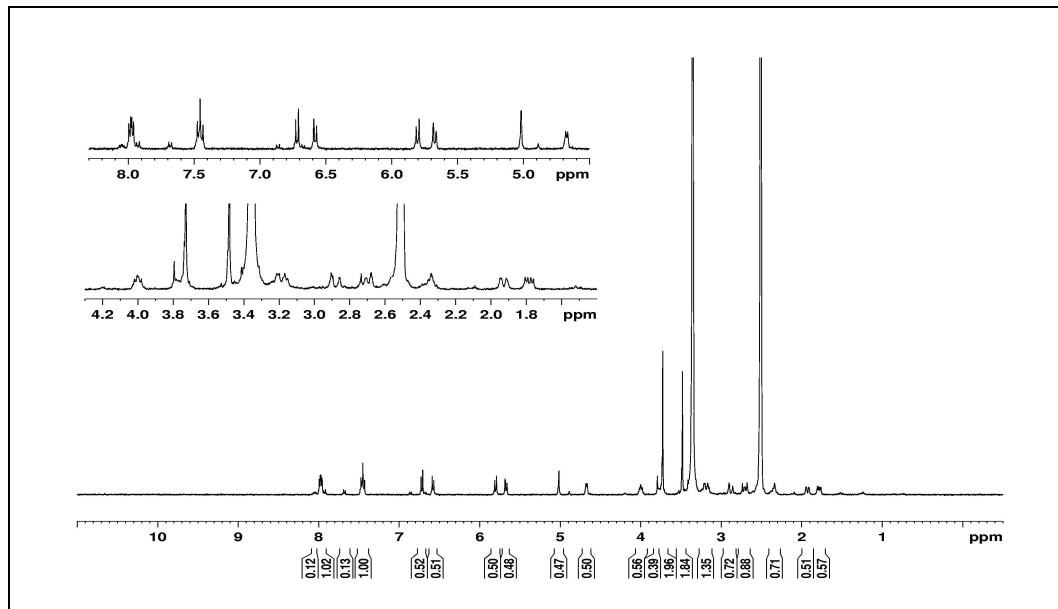


Şekil 14.4. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-klorofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

EK-15 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS spektrumları

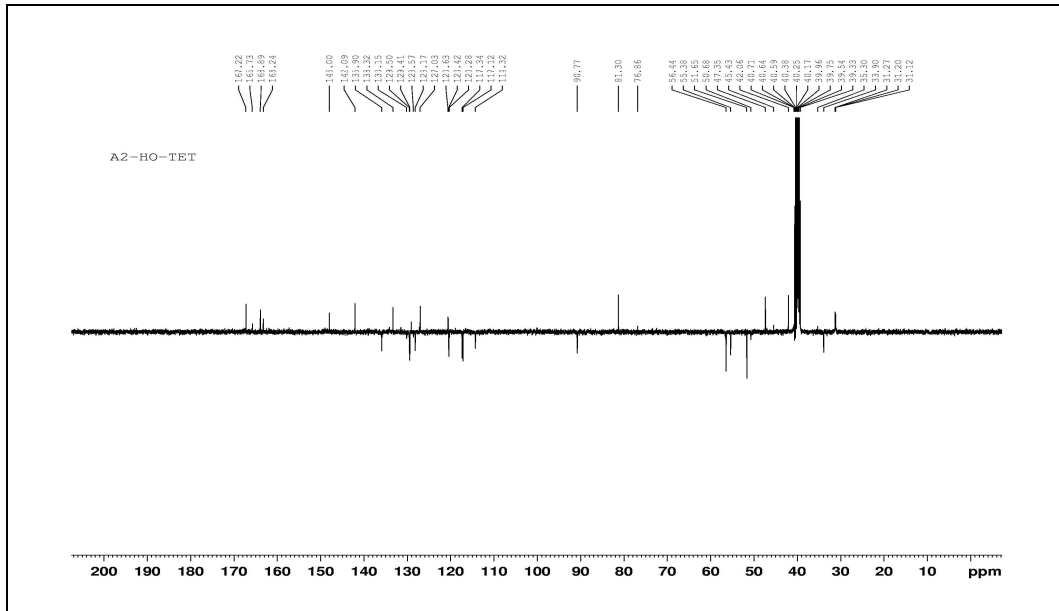


Şekil 15.1. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu

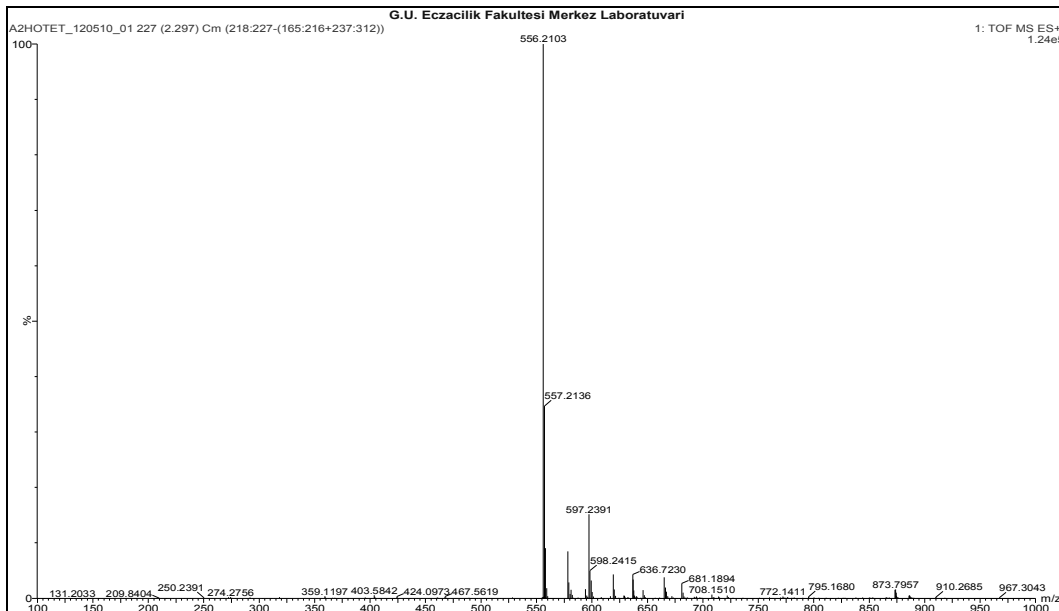


Şekil 15.2. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK-15 (Devam). 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS spektrumları

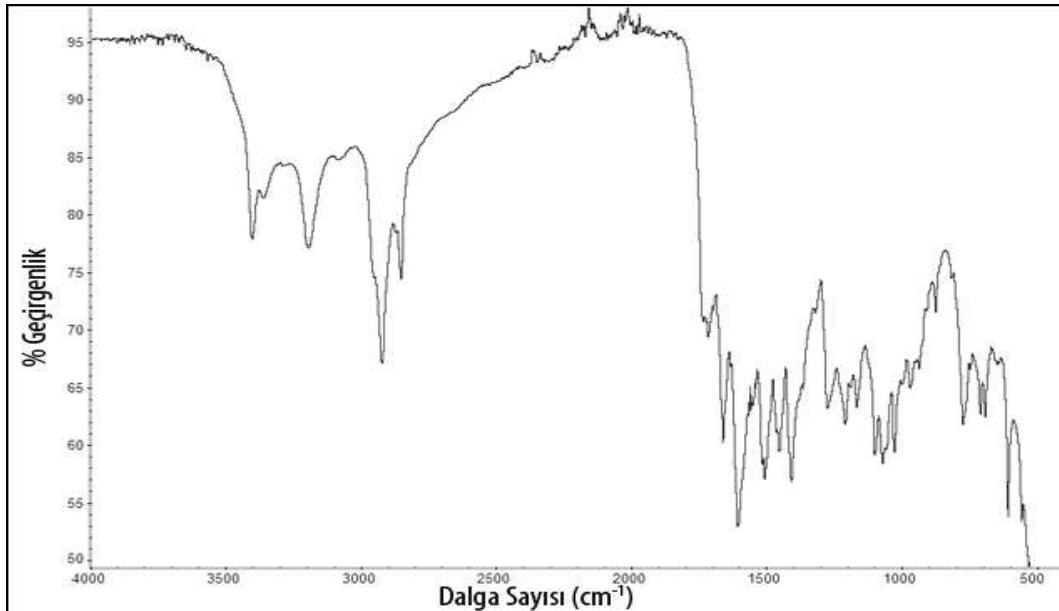


Şekil 15.3. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹³C-APT spektrumu

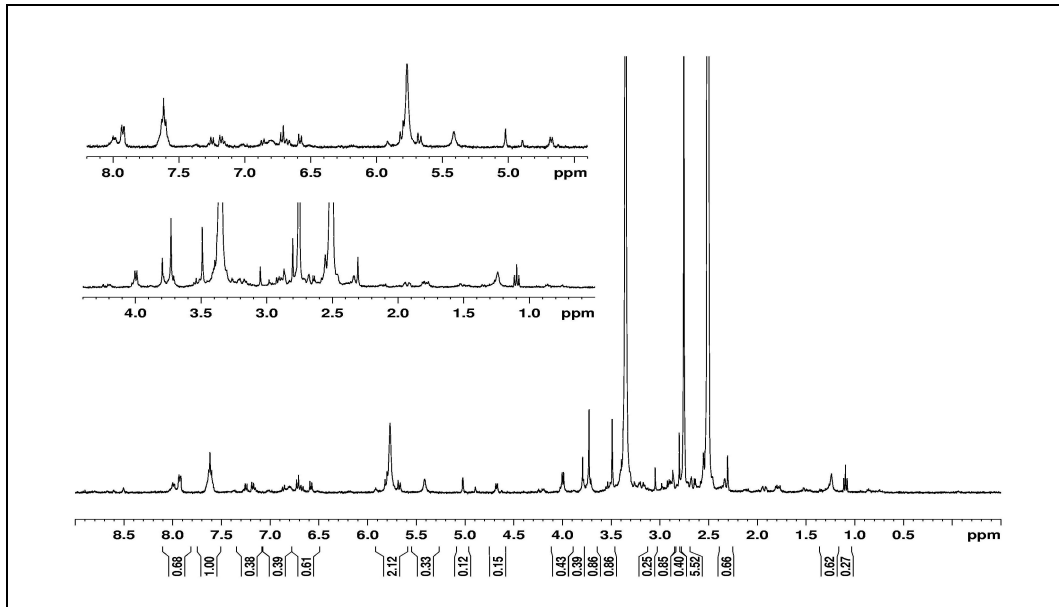


Şekil 15.4. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-(*p*-florofenil)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin HR-MS spektrumu

EK-16 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS spektrumları

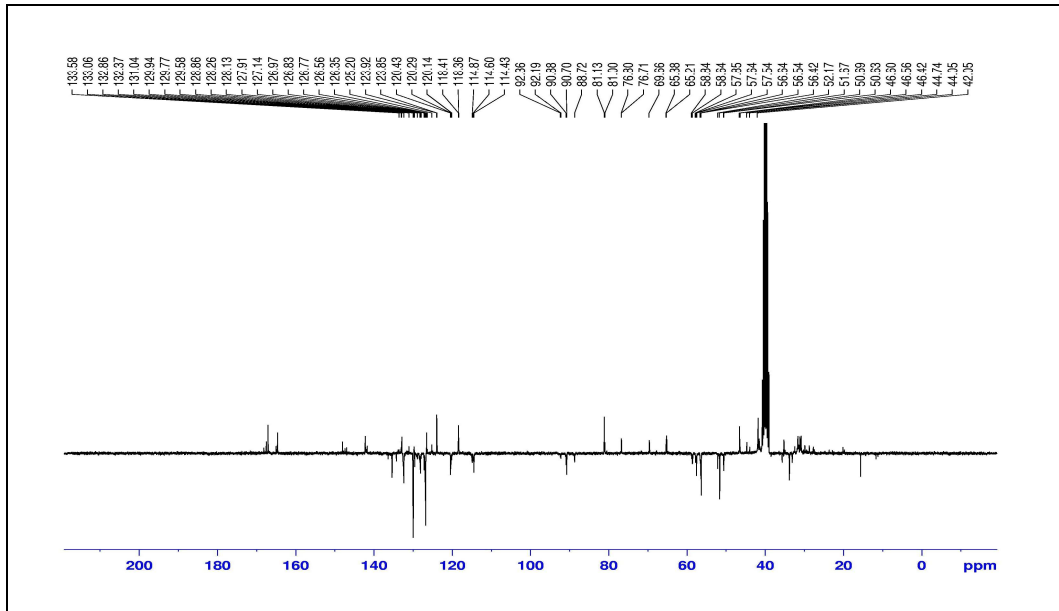


Şekil 16.1. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin FT-IR spektrumu

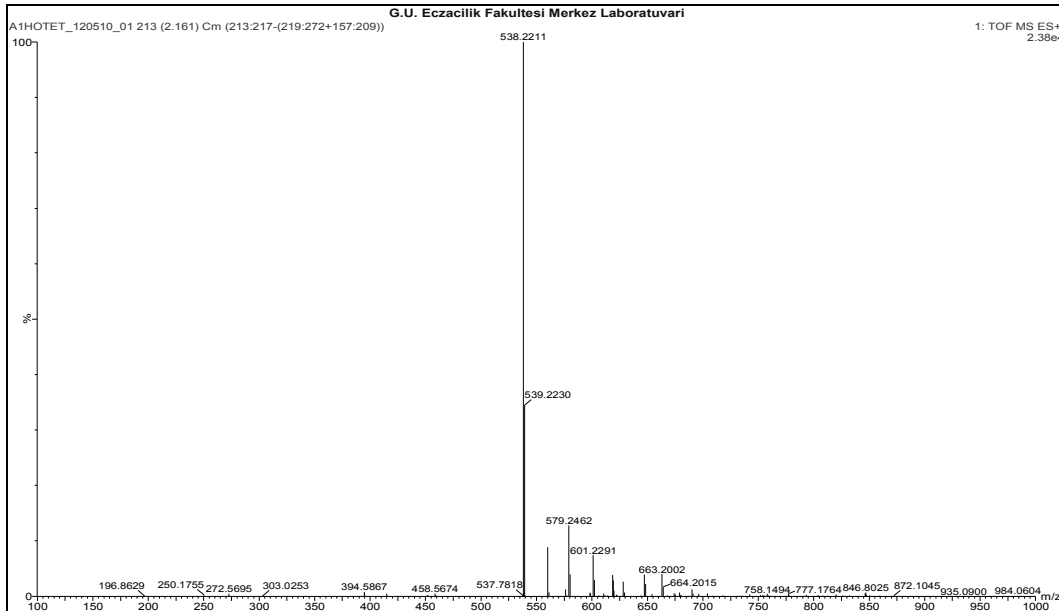


Şekil 16.2. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK-16 (Devam). 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS spektrumları



Şekil 16.3. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının ¹³C-APT spektrumu



Şekil 16.4. 2-[*N*-(1*H*-Tetrazol)-6,14-*endo*-eteno-7,8,14-tetrahidrotebain-7 α -il]-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşığının HR-MS spektrumu

KAYNAKLAR

1. Kayaalp, O., “Narkotik(Opioid) Analjezikler”, *Tıbbi Farmakoloji*, Altıncı baskı, cilt 2: 1987-2030 (1992).
2. Iraz, M., “Opioid(narkotik) analjezik ilaç/ilaç etkileşimleri”, *Journal of internal Medical Sciences*, 3(31): 28-32 (2007).
3. Erdine S., “Opioid Analjezikler”, *Ağrı*, 494-509 (2000).
4. Miller, R. D., “Anaesthesia”, *Churcill Livingstone 5th edition*, New York, 273-277 (2000).
5. Stoelting, R. K., “Pharmacology & Physioly in Anesthetic”, *Lippincot-Raven*, Philadelphia, 77-111 (1999).
6. Lenz, G. R., Evans, S. M., Walters, D. E., Hopfinger, A. J., “Opiates”, *Academic Press*, Orlando, London, 65 (1986).
7. McCamley, K., Ripper, J. A., Singer, R. D., Scammells, P. J., “Efficient N-Demethylation of Opiate Alkaloids Using a Modified Nonclassical Polonovski Reaction”, *J. Org. Chem.*, 68: 9847-9850 (2003).
8. Tanker, M.; Tanker, N.; “Farmakognozi”, *Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Yayınları*, 65: 3-17 (1990).
9. Hesse M., “Alkaloid Chemistry”, *A Wiley-Interscience Pub.*, New York, 10-58 (1978).
10. Küçük, Y. N., “Türkiye’nin çeşitli yörelerinde yetiştirilen haşhaş bitkilerinden alkaloidlerin ekstaksiyonu ve ekstratların susuz ortamda özelliklerinin incelenmesi”, Doktora Tezi, *Ankara Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü*, 15-32 (1996).
11. Bentley, K.W., “The Chemistry of the Morphine Alkaloids”, *Oxford University Press*, London, 184 (1954).
12. Blakemore, P. R., White, J. D. “Morphine, the Proteus of organic molecules” *Chem. Commun.*, 1159–1168 (2002).
13. Çatal, B., “Entubasyonda oluşan hemodinamik yanıtları önlemede esmolol vefentanil’in etkilerinin karşılaştırılması”, Doktora Uzmanlık Tezi, Haydarpaşa *Numune Eğitim Araştırma Hastanesi*, 19: 20 (2004).
14. Husbands, S. M., Lewis, J. W., “Structural determinants of efficacy for κ Opioidreceptors in the orvinol series:7,7-spiro analogues of buprenorphine”, *Journal of Medicinal Chemistry*, 43 (2): 139-141 (2000).

15. Metcalf, M. D., Coop, A., "Kappa Opioid Antagonists: Past Successes and Future Prospects", *The AAPS Journal*, 7 (3): 704-722 (2005).
16. Walker, E. A., Sterious, S. N., "Opioid antagonists differ according to negative intrinsic efficacy in a mouse model of acute dependence", *British Journal of Pharmacology*, 145: 975-983 (2005).
17. Boothby, L. A., Doering, P. L., "Buprenorphine for the treatment of opioid dependence", *Am J Health-Syst Pharm*, 64: 266-272 (2007).
18. Takemori, A. E., Kupferberg, H. J., Miller, J. W., "Quantitative studies of the antagonism of morphine by nalorphine and naloxone", *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 169 (1): 39-45 (1969).
19. Sheldrake, G. N., Soissons, N., "Selective opening of ring c in the morphineskeleton by an unexpected cleavage of the C5-C6 bond in cycloadducts of thebaine and acyl nitroso compounds", *J. Org. Chem.* 71: 789-791 (2006).
20. Bentley, K.W., Hardy, D.G., "Novel Analgesics and Molecular Rearrangements in the Morphine-Thebaine Group. I. Ketones Derived from 6,14-endo-Ethenotetrahydrothebaine", *J. Am. Chem. Soc.*, 89: 3267-3273 (1967).
21. Rennison, D., Neal, A. P., Cami-Kobeci, G., Aceto, M. D., Bermejo, F. M., Lewis, J.W., Husbands, S. M., "Cinnamoyl Derivatives of 7 α -Aminomethyl-6,14-endo-ethanotetrahydrothebaine and 7 α -Aminomethyl-6,14-endoethanotetrahydrooripavine and Related Opioid Ligands", *J. Med. Chem.*, 50 (21): 5176-5182 (2007).
22. Chena, W., Strahana, G. D., Parrishb, D. A., Deschampsb., J. R., Coopa, A., "Studies into the Diels-Alder reactions of 5-trimethylsilylthebaine", *Tetrahedron Letters*, 46(1): 131-133 (2005).
23. Keilhofer D., Pindurilhofer U., "Dieis--alder products of the alkaloid (-)-thebaine with ct-chloroacrylnitruue and 1-methoxy-1,3-cyclohexadiene with tetracyanoethene", *Acta Cryst. C*, 51: 502-505 (1995).
24. Liu, H., Liu, C. H., Wu, B., Zhong, B. H., Gong, Z. H., "Study on Synthesis of Thebaine Derivatives", *Chinese Journal of Chemistry*, 23: 1589-1592 (2005).
25. Fries, D. S., "Foye's Principles of Medicinal Chemistry", *Lippincott William & Wilkins*, Philadelphia, 453-479 (2002).
26. Bentley, K.W., Hardy, D. G., "Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. III. Alcohols of the 6,14- endo-ethenotetrahydrooripavine series and derived analogs of N-allylnormorphine and norcodeine", *J. Am. Chem. Soc.*, 89 (13): 3281-3292 (1967).

27. Rosenau, T., Hofinger, A., Potthast, A., Komsa, P., "A General, Selective, High-Yield N-Demethylation Procedure for Tertiary Amines by Solid Reagents in a Convenient Column Chromatography-like Setup", *Organic Letters*, 6 (4): 541-544 (2004).
28. Bhat, G.R., Ghosh, Y., Chandrasekaran, S., "A mild and selective method for N-dealkylation of tertiary amines", *Tetrahedron Letters*, 45: 7983-7985 (2004).
29. Tully, W.R., Gardner, C. R., Gillespie, R.J., Westwood, R., "2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-a]pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors", *J. Med. Chem.*, 34 (7): 2060–2067 (1991).
30. Chen, C., Senanayake, C.H., Bill, T. J., Larsen, R.D. Verhoeven, T.R., Reider, P.J., "Improved Fischer Indole Reaction for the Preparation of N,N-Dimethyltryptamines: Synthesis of L-695,894, a Potent 5-HT1D Receptor Agonist", *J. Org. Chem.*, 59 (13): 3738–3741 (1994).
31. Levins, C.G., Wan, Z.K., "Efficient Phosphonium-Mediated Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles", *Org. Lett.*, 10 (9): 1755–1758 (2008).
32. Crimmin, M.J., O'Hanlon, P.J., Rogers, N.H., Walker, G., "The chemistry of pseudomonic acid. Part 10. Preparation of heterocyclic derivatives", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2047-2057 (1989).
33. Wang, Y., Sauera D.R., Djuric, S.W., "A simple and efficient one step synthesis of 1,3,4-oxadiazoles utilizing polymer-supported reagents and microwave heating", *Tetrahedron Letters*, 47(1): 105-108 (2006).
34. Partyka, R.A., Crenshaw, R.R., "1,3,4-Oxadiazole amides", *U.S. Patent 4001238*, (1977).
35. Vardan, S., Mookherjee, S., Eich, R., "Effects of tiodazosin, a new antihypertensive, hemodynamics and clinical variables", *Clin Pharmacol Ther.*, 34(3): 290-296 (1983).
36. Theme, P.C., Franke, A., Denke, D., Lehmann, H.D., Gries, J., *Ger. Offen.*, 29: 65703 (1981).
37. Zarghi, A., Tabatabai, S.A., Faizi, M., Ahadian, A., Navabi, P., Zanganeh, V., "Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzoyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles". *Biorg. Med. Chem. Lett*, 15: 1863-1865. (2005).
38. Ouyang, X., Piatnitski, E.L., Pattaropong, V., Chen, X., He, H.Y., Kiselyov, S. V "Oxadiazole derivatives as a novel class of antimicotic agents: Synthesis inhibition of tubulin polymerization and activity in tumor cell lines", *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 16: 1191-1196 (2006).

39. Kartritzk, A.R., Boulton, A.J., "Advances in Heterocyclic Chemistry", *Academic Press*, New York, 7: (1966).
40. Stolle, R., Fehrenbach, K., "Amino derivatives of 1-thio and furo-3,4-diazoles", *J. Prakt. Chem.*, 122, 289 (1929).
41. Swain, A.P., "2-Amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles". *U.S. Patent 2*, Ref: C.A. 16157, 53: 883, 391 (1959).
42. İkizler, A., "Heterohalkalı Bileşikler", *Karadeniz Teknik Üniversitesi Fen-Ed.Fak. Yayınları*, Trabzon, 245-246 (1985).
43. Koldobskii, G.I., Ostrovskii, V.A., "Tetrazoles", *Russ. Chem. Rev.*, 63 (10): 797–814 (1994).
44. Bliznets, I.V., Vasil'ev, A.A., Shorshnev, S.V., Stepanov, A.E., Lukyanov, S.M., "Microwave-assisted synthesis of sterically hindered 3-(5-tetrazolyl)pyridines", *Tetrahedron Lett.*, 45: 2571–2573 (2004).
45. Herr, R.J., "5-Substituted-1H-tetrazoles as carboxylic acid isosteres: Medicinal chemistry and synthetic methods", *Bioorg. Med. Chem.*, 10: 3379–3393. (2002).
46. Butler, R.N., "Tetrazoles. Comprehensive Heterocyclic Chemistry: The Structure, Reactions, Synthesis and Uses of Heterocyclic Compounds", Katritzky, A. R., Rees, C. W., Eds.; *Imprenta Pergamon Pres*, Oxford, 4: 791–838. (1984).
47. Gilchrist, T.L., "The Structure and Reactions of Heterocyclic Compounds", *Edward Arnold Ltd*, London, 399-403 (1975).
48. Manfred E.W., "Burger's Medicinal Chemistry", Part III, *John Wiley & Sons*, California, 300-305 (1996).
49. Harfenist, M., Heuser, D.J., Joyner, C.T., Batchelor, J.F., White, H.L., "Selective inhibitors of monoamine oxidase, 3: Structure–activity relationship of tricyclics bearing imidazoline, oxadiazole, or tetrazole groups", *J. Med. Chem.*, 39: 1857–1863. (1996).
50. Ogilvie, W.W., Yoakim, C., Do, F., Hache, B., Lagace, L., Naud, J., O'Meara, J.A., De'ziel, R., "Synthesis and antiviral activity of monobactams inhibiting the human cytomegalovirus protease", *Bioorg. Med. Chem.* 7: 1521–1531.(1999).
51. Genin, M.J, Allwine, D.A, Anderson, D.J, Barbachyn, M.R, Emmert, D.E., Garmon, S.A.; Graber, D.R., Grega, K.C., Hester, J.B, Hutchinson, D.K., Morris, J., Reischer, R.J., Ford, C.W., Zurenko, G.E., Hamel, J.C., Schaadt, R.D., Stapert, D., Yagi, B.H., "Substituent effects on the antibacterial activity of

- nitrogen-carbon-linked (azolyphenyl)oxazolidinones with expanded activity against the fastidious gram-negative organisms *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*”, *J. Med. Chem.* 43 (5): 953–970. (2000).
52. Middlemiss, D., Watson, S.P., “A medicinal chemistry case study: An account of an angiotensin II antagonist drug discovery programme”, *Tetrahedron*, 50 (46): 13049–13080. (1994).
 53. Kategaonkar, A. H., Labade, V.B., Shinde, P.V., Kategaonkar, A.H., Shingate, B.B., Shingare, M.S., “Synthesis and antimicrobial activity of tetrazolo[1,5-a]-quinoline-4-carbonitrile derivatives”, *Monatsh Chem.*, 141: 787-791 (2010).
 54. Himo, F., Demko, Z.P., Sharpless, K.B., “Mechanism of tetrazole formation by addition of azide to nitriles”, *J. Am. Chem. Soc.*, 124: 12210-12216 (2002).
 55. Demko, Z.P., Shrpless, K.B., “Preparation of 5-substitued-1H-tetrazoles from nitriles in water”, *J. Org. Chem.*, 66: 7945-7949 (2001).
 56. Bentley, K.W., Hardy, D.G., Smith, A. B. C., “Novel analgesics and molecular rearrangements in the morphine-thebaine group. Part XII. Derivatives of 7-amino-6,14 *endo*-ethenotetrahydrothebaine”, *J. Chem. Soc.*, (C): 2235-2236 (1969).

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : PAMİR, Özgür
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 30.12.1982, MERSİN
 Medeni Hali : Bekar
 Telefon : 0535 763 12 03
 e-mail : o.pamir@hotmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Hacettepe Üniversitesi/Kimya Öğretmenliği	2006
Lise	Tarsus Anadolu Meslek Lisesi/Kimya Bölümü	2000

Yabancı Dil

İngilizce, Almanca

Yayınlar

- 1- Odabaşoğlu, M., Yavuz, S., **Pamir, Ö.**, Yıldırım, Y., Büyükgüngör, O., “7 α -Methoxycarbonyl-6,7,8,14-tetrahydro-6,14endoethenothobaine” *Acta Crystallographica Section E*, 65, 864-879 (2009).
- 2- Odabaşoğlu, M., Yavuz, S., **Pamir, Ö.**, Büyükgüngör, O., Yıldırım, Y., “N-Cyano-7 α -methoxycarbonyl-6,14-endo-ethenotetrahydronorthobaine *Acta Crystallographica Section E* 65, 2205-2206 (2009).

- 3- Büyükgüngör, O., Yavuz, S., Odabaşoğlu, M., **Pamir, Ö.**, Yıldırım, Y., “1-Methoxy-3-o-tolylbicyclo[2.2.2]oct-5-ene-2,2-dicarbonitrile” *Acta Crystallographica Section E65*, 2208(2009).
- 4- Büyükgüngör, O., Yavuz, S., Odabaşoğlu, M., Özkan, H., **Pamir, Ö.**, Yıldırım, Y., “Dimethyl trans-2-methyl-3-p-bromophenylisoxazolidine-4,5-dicarboxylate” *Acta Crystallographica Section E65*, 2265 (2009).