



**BAZI YENİ 9-((5-(ALKİLTİYO)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İL)METİL)-9H-
PÜRİN-6-AMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ**

Aysu ÇETİN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

OCAK 2015

ETİK BEYAN

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

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

Aysu ÇETİN

29/01/2015

BAZI YENİ 9-((5-(ALKİLTİYO)-1,3,4-OKSADİAZOL-2-İL)METİL)-9H-PÜRİN-6-AMİN TÜREVLERİNİN SENTEZİ

(Yüksek Lisans Tezi)

Aysu ÇETİN

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ocak 2015

ÖZET

Kanser tedavisi için 21. yüzyıl başında pürin türevi bileşiklerin kullanımında önemli gelişmeler gerçekleştirilmiş, bu amaçla birçok yeni bileşik sentezlenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddelerinin toksik etkilerinin fazla olması bu ilaç etken maddelerini içeren ilaçların kullanımını sınırlı hale getirmektedir. Bu nedenle, kanser tedavisinde seçici olarak tümör hücrelerini etkileyen ve genel toksisitesi olmaksızın kanserin yayılmasını azaltıcı yönde etki eden yeni ilaçların sentezlenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla yapılan bu çalışmada pürin türevi olan 5-((6-amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiği ile farklı alkil gurupları bağlı olan 9-((5-alkiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)-metil)-9H-pürin-6-amin türevi bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Elde edilen ürünler saflaştırılarak, yapıları spektroskopik yöntemlerle (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-APT, HR-MS) aydınlatılmıştır Sentezlenen bileşiklerin yapılarında biyolojik öneme sahip olan ve çeşitli ilaç bileşiklerinin yapılarında bulunan oksadiazol halkası, değişik alkil gurupları ve kükürt elementi bulunmaktadır. Ayrıca sonraki çalışmalarda sentezlenen bu bileşiklerin anti kanser aktivitelerinin de incelenmesi amaçlanmaktadır.

Bilim Kodu : 201.1.112
Anahtar Kelimeler : Pürin, adenin, oksadiazol, alkil halojenür, kükürt
Sayfa Adedi : 77
Danışman : Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

SYNTHESIS OF SOME NOVEL 9-((5-(BUTYLTHIO)-1,3,4-OXADIAZOL-2-
YL)METHYL)-9H-PURIN-6-AMINE DERIVATIVES

(M.Sc.Thesis)

Aysu ÇETİN

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF NATURAL AND APPLIED SCIENCES

January 2015

ABSTRACT

On purine derivate compounds used for cancer treatment were provided important developments since beginning of the 21st century. For this purpose, many new compounds were synthesized and successful results were obtained. Because of toxic effects of active agents of the drugs used in the cancer treatment is too much. Therefore, there are restrictions on the use of these drug. For this reason, synthesized drugs should affect selectively tumor cells and prevent the dissemination of cancer without general toxicity. In this study, the compounds of 5-((6-amino-9H-purine-9-yl)methyl)1,3,4-oxadiazole-2-thiol (having purine derivative) and 9-((5-alkylthio)-1,3,4-oxadiazole-2-yl)-methyl-9H-purine-6-amine derivatives compounds (having on different alkyl groups) were synthesized. Then the obtained compounds were purified and their structures were illuminated with spectroscopic methods (FT-IR, ¹H-NMR, ¹³C-NMR and HR-MS). Synthesized compounds have oxadiazole ring, sulfur and different alkyl groups. In the further studies, we have planned that the examination of anti-cancer activities of synthesized compounds.

ScienceCode : 201.1.112
KeyWords : Purin, adenine, oxadiazol, alkyl halogenure, sulfur
PageNumber : 77
Supervisor : Prof. Dr. Yılmaz YILDIRIR

TEŞEKKÜR

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

Engin bilgisi ve tecrübesi ile her zaman yanımda olan beni çalışmalarım konusunda yönlendiren bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocalarım Doç. Dr. Serkan Yavuz, Özgür PAMİR ve Yrd. Doç. Dr. Hamdi ÖZKAN ve Prof. Dr. Ali Dişli' ye teşekkür ederim.

Çalışmalarım süresince laboratuvarında içerisinde birlikte çalıştığım sevgili arkadaşlarım; Doğukan DOYDUK, Murat GÜMÜŞ' e ve birlikte aynı laboratuvarı paylaştığım tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Manevi destekleriyle beni hiçbir zaman yalnız bırakmayan çok değerli arkadaşlarım; Naciye DEMİRÇİ, Alaz KANGAL, Esin ANTEPLİ ve Bahar SÜMEN' e ayrıca sevgili kuzenlerim Esra KILIÇ ve Hayriye YETİM' e teşekkürlerimi sunarım.

Her zaman yanımda olan beni motive eden çok sevdiğim ablam Aysun ÇETİN' e teşekkürü bir borç bilirim.

Benim bu günlere gelmem de büyük emeği olan, maddi ve manevi desteğini her zaman hissettiğim, hiçbir fedakârlıktan kaçınmayan sevgili babam Harun ÇETİN, annem Melahat ÇETİN, kardeşlerim Ersu Ersin ÇETİN ve Damla ÇETİN' e en derin sevgi ve şükranlarımı sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	x
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	xi
RESİMLERİN LİSTESİ	xvi
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xvii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Pürinlerin Tarihçesi.....	3
2.1.1. Pürinlerin özellikleri ve türevi	7
2.1.2. Pürin sentezleme yöntemleri.....	12
2.2. Oksadiazol Bileşiklerinin Genel Yapısı.....	13
2.2.1. Oksadiazollerin önemi	13
2.2.2. Oksadiazollerin özellikleri	14
2.2.3. Oksadiazollerin genel sentez yöntemleri	17
2.3. Kükürt	19
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
3.2. Yöntem.....	23

4. DENEYSEL KISIM	25
4.1. Etil 2-(6-amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il) asetat Bileşiğinin Sentez Yöntemi	25
4.2. 2-(6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)asetohidrazit Bileşiğinin Sentezi	25
4.3. 5-((6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol Bileşiğinin Sentezi	26
4.4. 9-((5-(Alkiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Türevlerinin Genel Sentezi	26
4.4.1. 9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi...	27
4.4.2. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi.....	27
4.4.3. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi..	27
4.4.4. 9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi ...	28
4.4.5. 9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi ..	28
4.4.6. 9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi.	28
4.4.7. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi ...	28
4.4.8. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi	29
4.4.9. 9-((5-(İzobütültiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi	29
4.4.10. 9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-aminsentezi	29
5. SONUÇLAR.....	31
5.1. 5-((6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	31
5.2. 9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	34
5.3. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	36
5.4. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	39
5.5. 9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	42

Sayfa

5.6. 9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	45
5.7. 9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	48
5.8. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	51
5.9. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	54
5.10. 9-((5-(İzobütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	57
5.11. 9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması	60
6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	65
KAYNAKLAR	67
EKLER.....	73
EK-1. Etil 2-(6-amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)asetat bileşiğinin FTIR, ¹ H-NMR ve ¹³ C-APT NMR spektrumları.....	74
EK-2. 2-(6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)asetohidrazit bileşiğinin FTIR, ¹ H-NMR spektrumları	76
ÖZGEÇMİŞ	77

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 5.1.	63

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Ürik asit bileşiğinin yapısı	3
Şekil 2.2. Pürin bileşiğinin yapısı	4
Şekil 2.3. Adenin bileşiğinin yapısı	4
Şekil 2.4. Guanin bileşiğinin yapısı	4
Şekil 2.5. Hipoksantin bileşiğinin yapısı	4
Şekil 2.6. Ksantin bileşiğinin yapısı	4
Şekil 2.7. Kafein bileşiğinin yapısı	5
Şekil 2.8. Teofilin bileşiğinin yapısı	5
Şekil 2.9. Pürin sentez şeması.....	5
Şekil 2.10. Adenozin monofosfat bileşiğinin yapısı	6
Şekil 2.11. Etil 4-(((9 <i>H</i> -pürin-6-il)amino)metil)benzoat bileşiğinin yapısı.....	7
Şekil 2.12. Metil 4-(((8-(2-siklopentiletil)-9 <i>H</i> -pürin-6-il)amino)metil)benzoat bileşiğinin yapısı	8
Şekil 2.13. 8-(2-Siklopentiletil)- <i>N</i> -(4-(piridin-4-il)benzil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin yapısı	8
Şekil 2.14. <i>N</i> -(4-klorobenzil)-9-siklopentil-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin yapısı	8
Şekil 2.15. 8-Azaguanin bileşiğinin yapısı	9
Şekil 2.16. 6-Merkaptopürin bileşiğinin yapısı.....	9
Şekil 2.17. 6-Tiyoguanin bileşiğinin yapısı	9
Şekil 2.18. Fludarabin bileşiğinin yapısı.....	10
Şekil 2.19. Kladribin bileşiğinin yapısı.....	10
Şekil 2.20. PU3 bileşiğinin yapısı.....	10
Şekil 2.21. PU24FCl bileşiğinin yapısı.....	11
Şekil 2.22. 8-Sülfanil adenin bileşiğinin yapısı	11

Şekil	Sayfa
Şekil 2.23. Traube yöntemi ve uygulamaları	12
Şekil 2.24. İmidazol halkası kullanılarak pürin bazının sentezlendiği yöntem örnekleri	13
Şekil 2.25. Oksadiazol halkasının izomer şekilleri	13
Şekil 2.26. Raltegravir bileşiğinin yapısı	14
Şekil 2.27. Furamizol bileşiğinin yapısı	14
Şekil 2.28. Tiodazosin bileşiğinin yapısı	15
Şekil 2.29. Nesapidil bileşiğinin yapısı.....	15
Şekil 2.30. Fenadiazol bileşiğinin yapısı	15
Şekil 2.31. (<i>E</i>)-3-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2-sitirilkinazolin-4(3 <i>H</i>)-on bileşiğinin yapısı	15
Şekil 2.32. <i>N</i> -(tetrazol-1 <i>H</i> -5-il)-6,14-endo-ethenotetrahidrotebain 7a-substitüe 1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı.....	16
Şekil 2.33. Zibotentan bileşiğinin yapısı.....	16
Şekil 2.34. 2-((1 <i>H</i> -benzo[<i>d</i>][1,2,3]triazol-1-il)metil)-5-((3-sübstitüebenzil)tiyo)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı.....	16
Şekil 2.35. <i>N</i> -(benzo[<i>d</i>][1,3]dioksol-5-il)-5-(2-((pridin-4-ilmetil)amino)pridin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinin yapısı	17
Şekil 2.36. Penisilin bileşiğinin yapısı	20
Şekil 3.1. Etil 2-(6-amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)asetat bileşiğinin sentezi	23
Şekil 3.2. 2-(6-amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)asetohidrazit bileşiğinin sentezi.....	23
Şekil 3.3. 5-((6-amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin sentezi	24
Şekil 3.4. 9-((5-(alkiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin sentezi	24
Şekil 5.1. 5-((6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	32
Şekil 5.2. 5-((6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	32

Şekil	Sayfa
Şekil 5.3. 5-((6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	33
Şekil 5.4. 5-((6-Amino-9 <i>H</i> -pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin HR-MS spektrumu	33
Şekil 5.5. 9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	35
Şekil 5.6. 9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	35
Şekil 5.7. 9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	36
Şekil 5.8. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	37
Şekil 5.9. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	38
Şekil 5.10. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	38
Şekil 5.11. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	39
Şekil 5.12. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	40
Şekil 5.13. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	41
Şekil 5.14. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	41
Şekil 5.15. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	42
Şekil 5.16. 9-((5-(Bütildiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	43
Şekil 5.17. 9-((5-(Bütildiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	44
Şekil 5.18. 9-((5-(Bütildiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	44

Şekil	Sayfa
Şekil 5.19. 9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	45
Şekil 5.20. 9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	46
Şekil 5.21. 9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	47
Şekil 5.22. 9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	47
Şekil 5.23. 9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	48
Şekil 5.24. 9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	49
Şekil 5.25. 9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	50
Şekil 5.26. 9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	50
Şekil 5.27. 9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	51
Şekil 5.28. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	52
Şekil 5.29. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	53
Şekil 5.30. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	53
Şekil 5.31. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	54
Şekil 5.32. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	55
Şekil 5.33. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	56
Şekil 5.34. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	56

Şekil	Sayfa
Şekil 5.35. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	57
Şekil 5.36. 9-((5-(İzobütultiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	58
Şekil 5.37. 9-((5-(İzobütultiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	59
Şekil 5.38. 9-((5-(İzobütultiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	59
Şekil 5.39. 9-((5-(İzobütultiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	60
Şekil 5.40. 9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu.....	61
Şekil 5.41. 9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹ H-NMR spektrumu	61
Şekil 5.42. 9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin ¹³ C-APT NMR spektrumu	62
Şekil 5.43. 9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9 <i>H</i> -pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu	62

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 3.1. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi.....	21
Resim 3.2. ATR-FTIR Spektrofotometresi.....	22
Resim 3.3. FTIR Spektrofotometresi	22
Resim 3.4. Kütle Spektrofotometresi.....	22
Resim 3.5. Erime Noktası Cihazı	22

SİMGELER VE KISALTMALAR

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

Simgeler	Açıklamalar
δ	Kimyasal kayma
Kısaltmalar	Açıklamalar
ATP	Adenozin-5'-trifosfat
ATR-FTIR	Attenuated Total Reflection Fourier Transform Infrared Spektroskopisi
cAMP	3'-5'-Siklik Adenozin Monofosfat
DMSO-d_6	Döterodimetil sulfoksit
DNA	Deoksiribonükleik asit
FAD	Flavin Adenin Dinükleotit
HR-MS	Yüksek Çözünürlüklü Kütle Spektroskopisi
NAD⁺	Nikotinamid Adenin Dinükleotit
RNA	Ribonükleik asit
¹H-NMR	¹ H Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi
¹³C-APT NMR	¹³ C-“Attacted Proton Test” Nükleer Magnetik Rezonans Spektroskopisi

1. GİRİŞ

Doğal bileşiklerin ve ilaçların çoğu heterosiklik halkalar içerir. Organik ve inorganik kimya alanında yapılan bilimsel çalışmaların önemli bir bölümünü heterohalkalı bileşiklerle ilgili olanlar oluşturur. Heterohalkalı bileşiklerde oksijen, azot ve kükürt gibi heteroatomlardan biri veya birkaçı halkadaki karbon ile yer değiştirmiş olarak bulunur. Pürin bazları da bu gruba dahildir.

Genetik bilginin depolanması ve ifade edilmesinden sorumlu nükleik asitlerin yapısında yer alan pürin bazları hücrede metabolik faaliyetlerin yürütülmesinde, hücre iletişimde, yükseltgenme ve indirgenme tepkimelerinde yer alan koenzimlerin yapısında ve biyokimyasal tepkimeler için gerekli olan kimyasal enerji üretimi ile taşınmasında önemli rolü olan bileşiklerdir [1]. Doğada yaygın olarak bulunması ve biyolojik sistemlerdeki önemi pürin bazlarını kimyagerler için önemli bir çalışma konusu haline getirmiştir [2].

Birbiriyle kaynaşmış imidazol ve pirimidin halkalarından oluşan pürinler doğada en çok görülen azot içeren heteroaromatik bileşiklerdir.

Günümüzde pürin analogları, kanser ve viral hastalıkları başta olmak üzere AIDS, sıtma, ülser, tüberküloz, sedef, alerji, fungal enfeksiyonlar gibi hastalıklar ile oto-immün kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadırlar [2-7].

Son yıllarda kükürt atomu içeren pürin türevlerinin sentezine de dikkate değer ölçüde ilgi gösterilmektedir[8]. Kanser ve oto-immün kökenli hastalıkların tedavisinde kullanılan 6-tyoguanin (NSC752) ve 6-merkaptopürin (NSC755) yapısında kükürt atomu bulunduran pürin türevleridir [9].

Süstitüe edilmiş pürin türevleri terapötik ajan olarak biyomedikal değere sahiptir. Kimyasal yapılarında değişiklik yapılan nükleik bazlar ve nükleositler antibiyotik, enzim inhibitörü ve antitümör etkilerinden dolayı günümüzde bazı hastalıkların tedavisinde sıkça kullanılmaktadır [10]. Bu nedenle bu gibi bileşiklerin sentezi araştırmacılar için büyük ilgi odağı olmuştur.

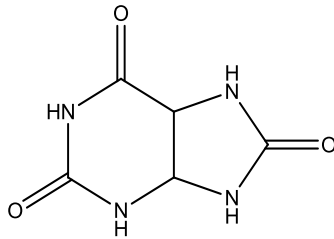
Bu çalışmada, adeninden çıkılarak antitümör, antimikrobiyal, antiviral gibi etkiler gösterebilecek, etkinliği yüksek ilaçların literatüre kazandırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla 5-((6-amino-9*H*-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol ve 9-((5-(alkiltiy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Pürinlerin Tarihçesi

Pürin yapısı, pirimidin ve imidazol halkalarından oluşmaktadır. Pürin, doğada en çok bulunan *N*-heterohalkalı yapıdaki bileşiktir ve IUPAC kurallarına göre adı imidazol[4,5-*d*]pirimidin'dir. Bu bileşik aynı zamanda tetrahidro-1*H*-pürin-2,6,8(3*H*)-trion şeklinde adlandırılır [11].

Pürin yapısı taşıdığı bilinen, keşfedilen ilk bileşik ürik asit olmuştur (Şekil 2.1.). 1776 yılında İsveçli bir eczacı olan C. W. Scheele safra taşlarından karbon, oksijen, azot ve hidrojenlerden oluşan organik bir bileşik olan ürik asiti izole etmiştir [11].



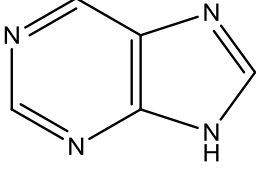
Şekil 2.1. Ürik asit (tetrahidro-1*H*-pürin-2,6,8(3*H*)-trion) bileşiğinin yapısı

1830 yılına gelindiğinde Justus Liebig ve Friedrich Wöhler ürik asitin ayrışma ürünleri üzerinde çalışarak ürik asiti sentezlemek istemişler; ancak, başarılı olamamışlardır [12].

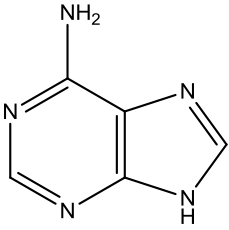
“Pürin” adı Alman kimyager Emil Fischer tarafından 1884'te Latince “*purum uricum*” sözcüğünden türetilmiştir. Fischer, 1899 yılında pürin halkasını sentezleyen ilk kişi olmuştur [11].

Fischer, karbohidratlar ve fermentler üzerinde araştırmalar yapmış, sentez yoluyla fruktoz, glukoz ve bazı yeni şekerler elde etmiştir. Fischer öncelikle ürik asiti (Şekil 2.1.) elde etmiş ve daha sonra ürik asitten hareketle pürin halkasını (Şekil 2.2.) ve pürin yapısındaki metil ksantinleri (teofilin ve kafeini) (Şekil 2.6., Şekil 2.7., Şekil 2.8.) ve guanin halkasını (Şekil 2.3., Şekil 2.4., Şekil 2.5.) sentezlemeyi başarmıştır. Bu çalışma pürinin insan metabolizmasındaki son parçalanma ürününün ürik asit olduğunu gösteren bir çalışmadır.

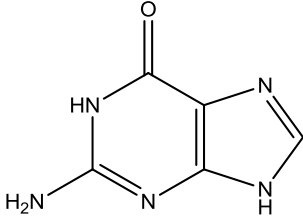
Fischer, pürinler ve şekerlerle ilgili yaptığı çalışmalarla 1902 yılında kimya dalında Nobel ödülü kazanmıştır [12].



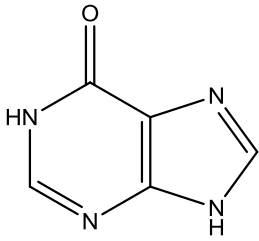
Şekil 2.2. Pürin (9*H*-pürin) bileşiğinin yapısı



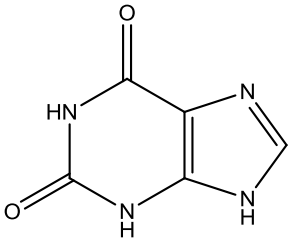
Şekil 2.3. Adenin (9*H*-pürin-6-amin) bileşiğinin yapısı



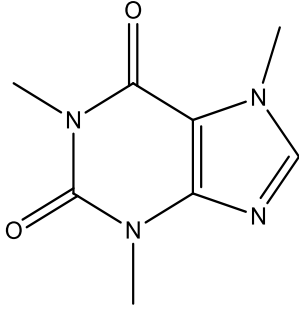
Şekil 2.4. Guanin (2-amino-1*H*-pürin-6(9*H*)-on) bileşiğinin yapısı



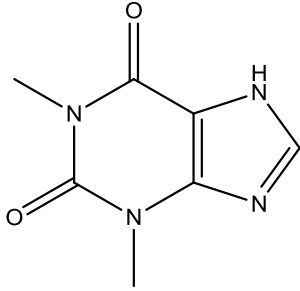
Şekil 2.5. Hipoksantin (1*H*-pürin-6(9*H*)-on) bileşiğinin yapısı



Şekil 2.6. Ksantin (1*H*-pürin-2,6(3*H*,9*H*)-dion) bileşiğinin yapısı

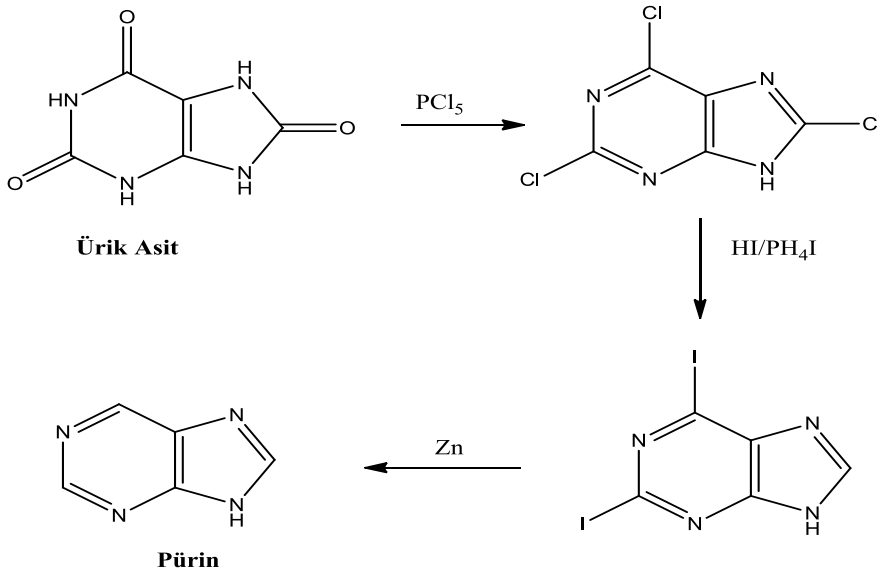


Şekil 2.7. Kafein (1,3,7-trimetil-1*H*-pürin-2,6(3*H*,7*H*)-dion) bileşiğinin yapısı



Şekil 2.8. Teofilin (1,3-dimetil-1*H*-pürin-2,6(3*H*,7*H*)-dion) bileşiğinin yapısı

Fischer, ürik asiti başlangıç maddesi olarak kullanmış ve PCl_5 ile tepkimeye sokarak 2,6,8-trikloropürini elde etmiştir. Fischer, elde ettiği bu üründen (HI ve PH_4I ile) 2,6-diiyodopürini sentezlemiş ve ardından 2,6-diiyodopürin de çinko tuzu ile muamele ederek pürin (Şekil 2.9.) yapısını elde etmiştir [11].

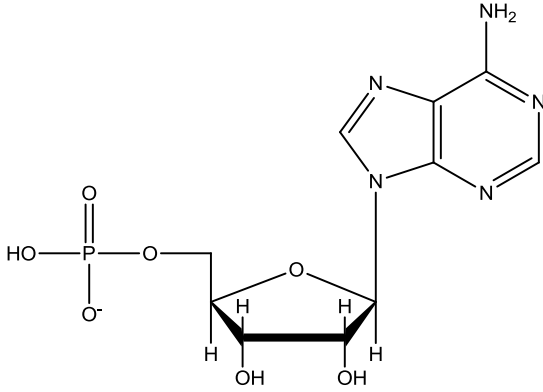


Şekil 2.9. Pürin sentez şeması

1885 yılında Albert Kossel sığırın dalak ve pankreasından adenini izole etmeyi başarmıştır. Adenini nitroz asit ile etkileştirerek hipoksantini sentezlemiştir. Ayrıca 1888 yılında Albert Kossel, adeninden çıkarak 6-asetamidopürin ve 6-benzamidopürini bileşiklerinin sentezini başarmıştır [13-14].

Levene ve London; guanin, hipoksantin, timin ve sitozin nükleozitlerini izole etmişler ve DNA'nın yapısındaki şekerin deoksiriboz yapısında olduğunu bulmuşlardır [15].

20. yüzyılın başlarında P. A. Levene, nükleik asitlerin yapısı üzerinde çalışırken AMP'nin (adenozin monofosfat) (Şekil 2.10.) adenin ve fosfat gruplarından oluştuğunu keşfetmiştir [12].



Şekil 2.10. Adenozin monofosfat (((2R,3S,4R,5R)-5-(6-amino-9H-pürin-9-il)-3,4-dihidroksitetrahidrofuran-2-il)metil hidrojen fosfat) bileşiğinin yapısı

1960'lara gelindiğinde Robert Berne, adenozinin hipoksi koroner vazodilatasyona sebep olduğunu keşfetmiştir [16].

Cronstein ve çalışma arkadaşları, 1985 yılında adenozinin doku korunmasında güçlü bir rol oynadığını ortaya koymuş ve adenozinin, enflamatuar hücrelerinin aktivasyonunu değiştirdiğini gözlemlemişlerdir [17].

1942 yılında Hitchings ve çalışma arkadaşları pürinin nükleik asitlerin yapı taşları olması ve nükleik asitlerin hücre çoğalmasındaki önemlerinden dolayı, pürin halkası üzerinde çalışmalar yapmaya ve pürinlerin kimyasal yapıları ile nükleik asit biyosentezindeki rolleri arasındaki ilişkiyi araştırmaya başlamışlardır. Pürin antagonistlerinin hücre çoğalmasını engelleyeceği, dolayısıyla kanser hücrelerinin çoğalmasını da engelleyeceğini düşünmüşler

ve pürin antagonisti bileşikler üzerine sentez çalışmaları yapmışlardır. Böylece ilk antikanser etkiye sahip pürin bileşiklerini sentezlemişlerdir [18].

Organizmada, pürin türevleri pek çok hayati metabolik işlevden sorumludur.

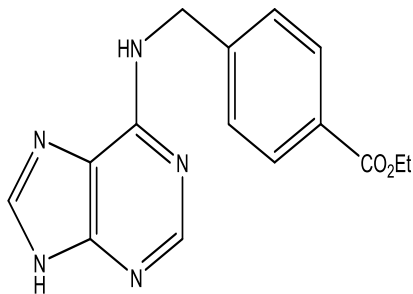
Organizmada bulunan pürin yapısındaki başlıca bileşikler:

- Nükleik asitler (DNA ve RNA) [11].
- ATP (adenozin-5'-trifosfat) enerji metabolizmasında kritik öneme sahiptir, hücrelerde enerji kaynağı olarak kullanılır [11].
- NAD⁺ (nikotinamid adenin dinükleotit) ve FAD (flavin adenin dinükleotit) hücreler arası elektron transferi yapan, indirgenme ve yükseltgenme ürünlerine sahip olan koenzim bileşiklerdir [11].
- cAMP (hücredeki K miktarı) protein kinazların etkileştirilmesiyle ve pek çok metabolik işlemde sinyal molekülü olarak görev yapan bileşiklerdir [11].

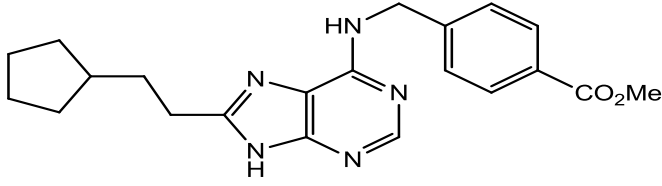
Pürinlerin böyle özelliklere sahip olmaları ve gösterdikleri etkiler bu bileşiklerin farmakolojik özelliklerine duyulan ilgiyi ve yapılan araştırmaları arttırmıştır.

2.1.1. Pürinlerin özellikleri ve türevleri

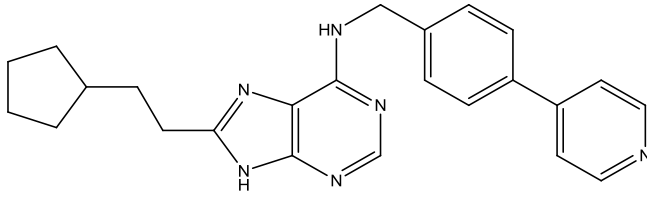
Tedder ve çalışma arkadaşları, 6-süstitüe pürinler (Şekil 2.11., Şekil 2.12., Şekil 2.13.) üzerinde çalışmalar yapmışlardır. Yapılan *in vivo* ve *in vitro* çalışmalar sonucu bu bileşiklerin antibakteriyel etkilere sahip oldukları anlaşılmıştır [19].



Şekil.11. Etil 4-(((9H-pürin-6-il)amino)metil)benzoat bileşiğinin yapısı

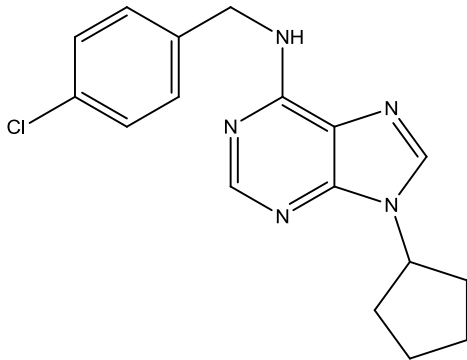


Şekil 2.12. Metil 4-(((8-(2-siklopentiletil)-9*H*-pürin-6-il)amino)metil)benzoat bileşiğinin yapısı



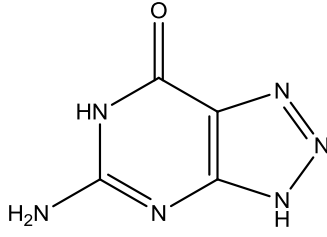
Şekil 2.13. 8-(2-Siklopentiletil)-*N*-(4-(piridin-4-il)benzil)-9*H*-pürin-6-amin bileşiğinin yapısı

Tunçbilek ve çalışma arkadaşları, pürinler üzerinde çalışmalar yapmışlar, yeni pürin türevleri sentezlemişlerdir. Bu araştırmalarda sentezledikleri 6-(4-klorobenzil)amino-9-siklopentilpürin (Şekil 2.14.) bileşiğinin biyolojik etkisini incelemişler ve antibakteriyel etkiye sahip olduğunu belirlemişlerdir [20].



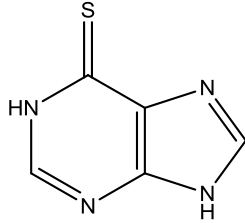
Şekil 2.14. *N*-(4-klorobenzil)-9-siklopentil-9*H*-pürin-6-amin bileşiğinin yapısı

Roblin tarafından 1945 yılında sentezlenen 8-azaguanin (Şekil 2.15.), farelerde yapılan çalışmalarda ilk antitümör etkinlik gösteren pürin analogu bileşik olmuştur; ancak klinikte kullanılmamıştır [21]

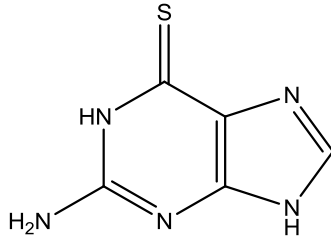


Şekil 2.15. 8-Azaguanin (5-amino-3*H*-[1,2,3]triazol[4,5-*d*]pirimidin-7(6*H*)-on) bileşiğinin yapısı

Elion ve çalışma arkadaşları tarafından 1953 yılında sentezlenen pürin analogu 6-merkaptopürin (Şekil 2.16.) [22] ve Abraham tarafından 1966 yılında sentezlenen bir diğer pürin analogu 6-tiyoguanin (Şekil 2.17.) kanser tedavisinde kullanılan ilk pürin türevi antikanser ilaçlar olmuşlardır [23].

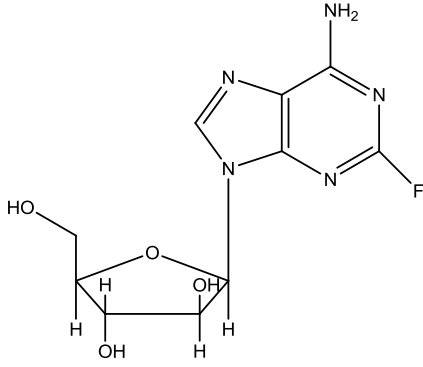


Şekil 2.16. 6-Merkaptopürin (1*H*-pürin-6(9*H*)-tiyon) bileşiğinin yapısı

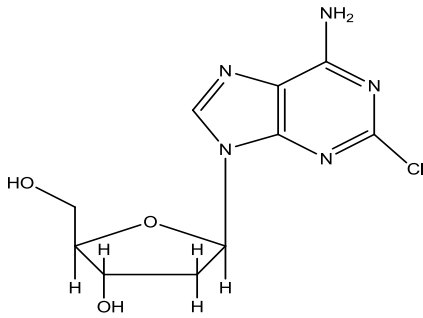


Şekil 2.17. 6-Tiyoguanin (2-amino-1*H*-pürin-6(9*H*)-tiyon) bileşiğinin yapısı

Pürin analoglarından, fludarabin (Şekil 2.18.) 1991 yılında, Kladrabin (Şekil 2.19.) ise 1992 yılında kayıtlara geçirilmiş olup, antikanser ilaç olarak kullanılmışlardır [23]. Ayrıca Kladrabin bileşiği 2009 yılında lösemi tedavisinde kullanılan ilaçlar arasında da yer almıştır [24].

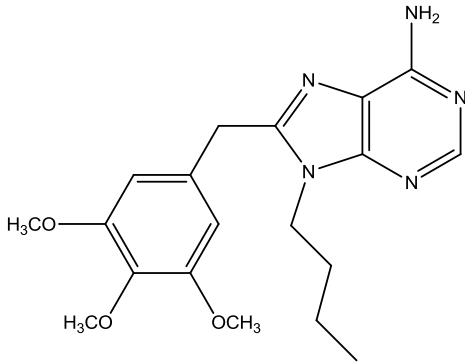


Şekil 2.18. Fludarabin ((2R,3S,4S,5R)-2-(6-amino-2-floro-9*H*-pürin-9-il)-5-(hidroksimetil)tetrahidrofuran-3,4-diol) bileşiğinin yapısı



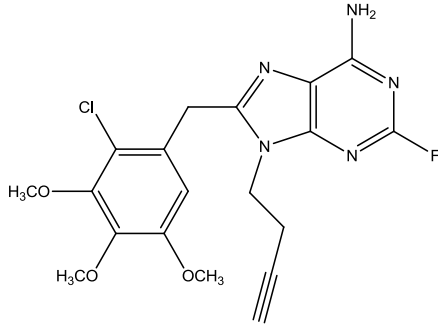
Şekil 2.19. Kladrabin ((2R,3S,5R)-5-(6-amino-2-kloro-9*H*-pürin-9-il)-2- hidroksimetil tetrahidrofuran-3-ol) bileşiğinin yapısı

Chiosis ve çalışma arkadaşları, 2003 yılında yapısında pürin içeren bileşikler sentezlemişlerdir. Sentezlenen bu bileşiklerden PU3'ün (Şekil 2.20.) göğüs kanseri üzerinde etkili olduğunu gözlemlemişlerdir. Fakat bu bileşik, reseptöre bağlanmasının zayıf olması nedeni ile klinikte kullanılamamıştır [25].



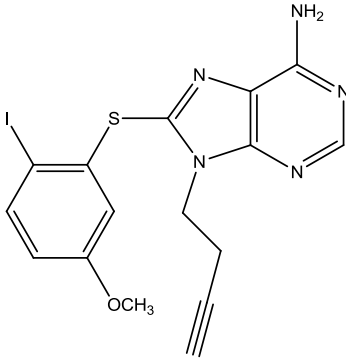
Şekil 2.20. PU3 (9-bütül-8-(3,4,5-trimetoksibenzil)-9*H*-pürin-6-amin) bileşiğinin yapısı

Bunun üzerine Vilenchik ve çalışma arkadaşları tarafından PU3 bileşiği baz alınarak en iyi süstitüsyonların kombinasyonu ile PU24FC1 bileşiği (Şekil 2.21.) sentezlenmiştir. Sentezlenen bu bileşiğin, fareler üzerinde yapılan araştırmalar sonucunda göğüs kanseri hücrelerini % 72 azalttığı kanıtlanmıştır [26].



Şekil 2.21. PU24FC1 (9-(but-3-in-1-il)-8-(2-kloro-3,4,5-trimetoksibenzil)-2-floro-9H-pürin-6-amin) bileşiğinin yapısı

Pürin halkası ve trimetoksi fenil halkası arasında $-CH_2$ yerine $-S$ atomu getirildiğinde oluşan 8-sülfanil adenin türevi bileşikte (Şekil 2.22.) antikanser etkinin arttığı görülmüştür [27].



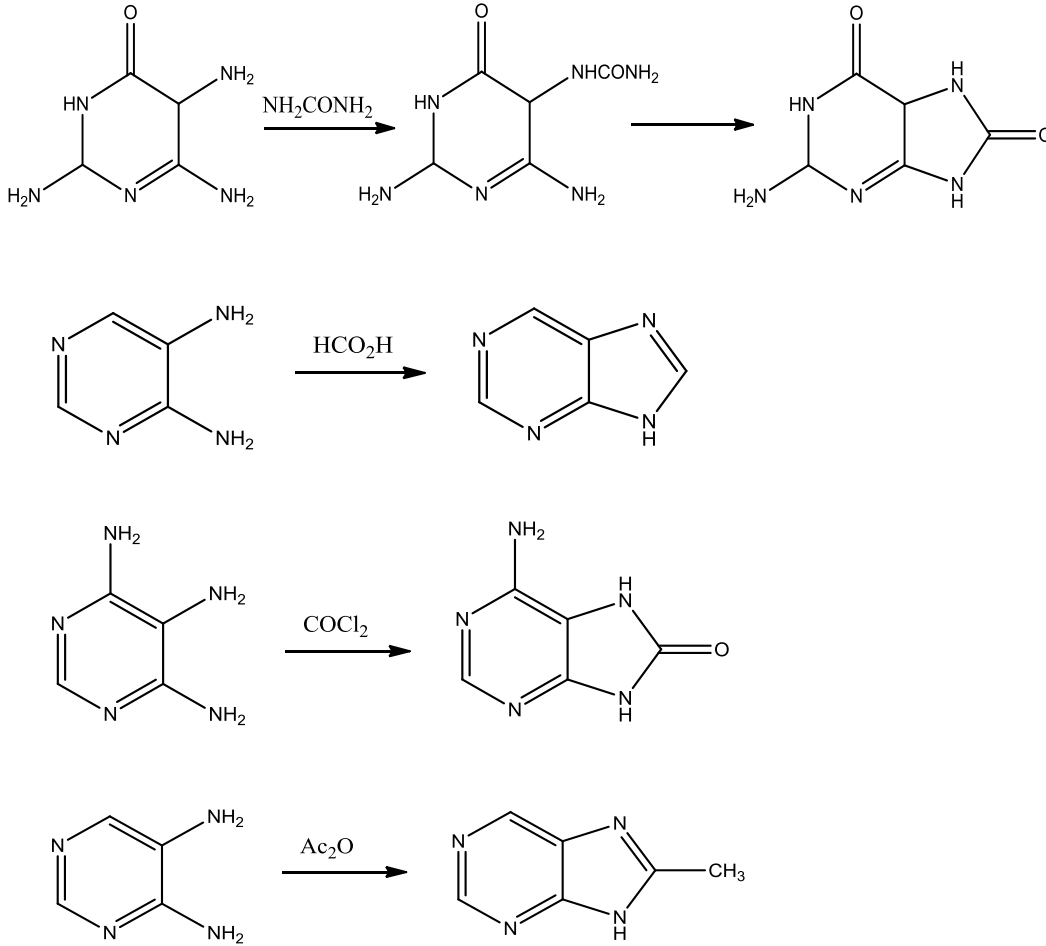
Şekil 2.22. 8-Sülfanil adenin (9-(but-3-in-1-il)-8-((2-iyodo-5-metoksifenil)tiyo)-9H-pürin-6-amin) bileşiğinin yapısı

Çelik ve çalışma arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmalarda farklı fonksiyonel gruplara sahip adenin türevleri sentezlenmiştir. Sentezlenen bileşiklerin antimikrobiyal özellikleri ve DNA ile etkileşimleri incelenmiştir [28].

Mitchell-Ryan ve çalışma arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, yeni pürin nükleotitleri sentezlemişler ve bu bileşiklerin adenozin monofosfat-aktive protein kinaz ve anti-tümör etkilerini incelemişlerdir [29].

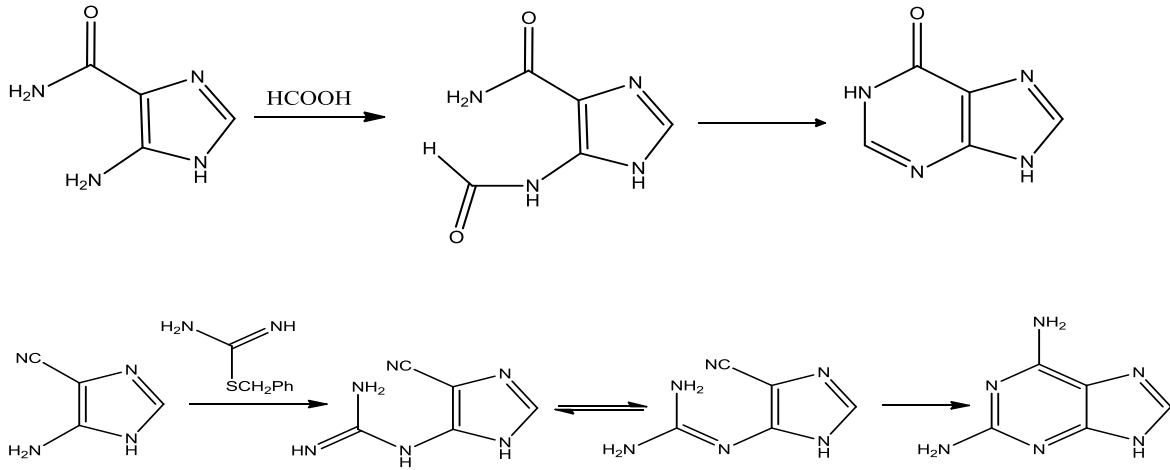
2.1.2. Pürin sentezleme yöntemleri

Pürin sentezi iki yöntem ile gerçekleştirilmektedir. Birinci yöntem; Traube yöntemidir (Şekil 2.23.). Bu yöntem pirimidin-4,5-diaminin formik asit ile tepkimesinden pürin halkasının imidazol kısmının oluşumunu kapsamaktadır [30].



Şekil 2.23. Traube yöntemi ve uygulamaları

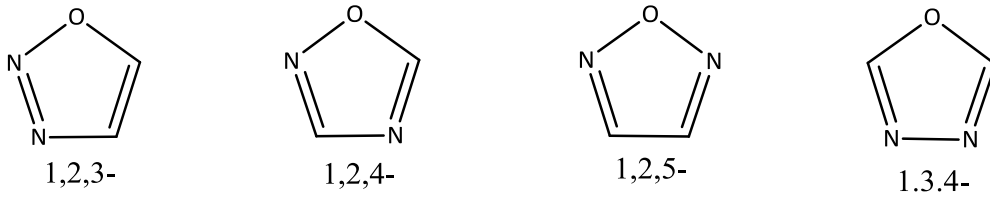
İkinci yöntemde ise, başlangıç maddesi C(4) ve C(5) atomlarında fonksiyonel gruplar taşıyan imidazol halkasıdır. Aşağıda 5-amino-1*H*-imidazol-4-karboksamitin formik asit ile tepkimesinden pürin halkasının pirimidin kısmının oluşturulduğu tepkimeye bir örnek verilmiştir. İkinci örnek ise aynı yöntem ile farklı bir pürin sentezini göstermektedir (Şekil 2.24.) [31].



Şekil 2.24. İmidazol halkası kullanılarak purin bazının sentezlendiği yöntem örnekleri

2.2. Oksadiazol Bileşiklerinin Genel Yapısı

Oksadiazoller, bir oksijen ve iki azot atomu içeren beş üyeli heterohalkalı aromatik bileşikler olarak tanımlanırlar. Ayrıca azot atomlarının farklı dizilişlerinden dolayı dört farklı izomer şekli mevcuttur (Şekil 2.25.).



Şekil 2.25. Oksadiazol halkasının izomer şekilleri

2.2.1. Oksadiazollerin önemi

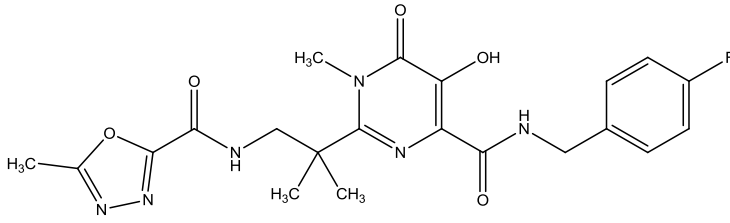
Oksadiazol halkası içeren bileşikler sahip oldukları farmakolojik ve biyolojik etkinliğinden dolayı araştırmacıların ilgi odağı olmuş ve çok sayıda etkinlik gösteren türevi sentezlenerek literatüre kazandırılmıştır.

Bu izomerler içerisinde özellikle 1,3,4- izomerleri göstermiş oldukları farmakolojik ve biyolojik etkinliklerinden dolayı kapsamlı bir şekilde araştırılmışlardır. Yapılan çalışmalarda 1,3,4-oksadiazol halkası içeren bileşiklerin antibakteriyel, antimikrobiyal, antifungal, analjezik, antioksidan, anti-inflamatuar gibi önemli özelliklere sahip olduğu belirtilmektedir [32-36].

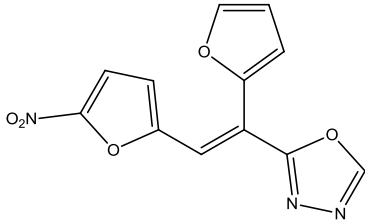
2.2.2. Oksadiazollerin özellikleri

1,3,4-Oksadiazollerin hidrojen bağı yapabilme yetenekleri ve hem karboksilik asitlerin hem de esterlerin biyolojik eşdeğeri olmaları bu bileşiklerin özellikle tıbbi kimyada ilgi odağı olmasını sağlamıştır [37].

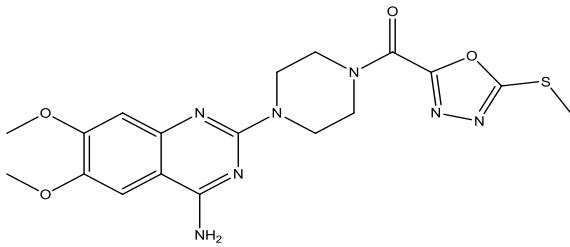
Örneğin; HIV-integrase inhibitörü olarak kullanılan Raltegravir (Şekil 2.26.); bir Nitrofuran türevidir ve antibakteriyal etki gösteren furamizol (Şekil 2.27.); güçlü bir PDF inhibitörü olan BB-83698; antihipertansif ajanlar; tiodazosin (Şekil 2.28.) ve nesapidil (Şekil 2.29.) gibi terapötik ajanlar; uyku bozuklukları ve sinir gerginliği durumlarının tedavisinde kullanılan Fenadiazol (Şekil 2.30.) bileşikler 1,3,4 oksadiazol fonksiyonel grubu içermektedirler [38-41].



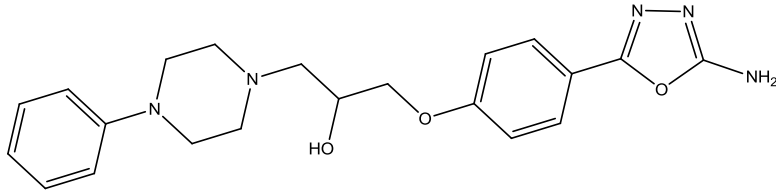
Şekil 2.26. Raltegravir (*N*-(2-(4-((4-florobenzil)karbamoyl)-5-hidroksi-1-metil-6-okso-1,6-dihidroprimidin-2-il)-2-metilpropil)-5-metil-1,3,4-oksadiazol-2-karboksamit) bileşiğinin yapısı



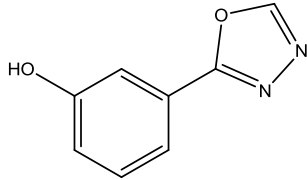
Şekil 2.27. Furamizol (*E*)-2-(1-(furan-2-il)-2-(5-nitrofuran-2-il)vinil)-1,3,4-oksadiazol) bileşiğinin yapısı



Şekil 2.28. Tiodazosin ((4-(4-amino-6,7-dimetoksikinazolin-2-il)piperazin-1-il)(5-(metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metanon) bileşiğinin yapısı

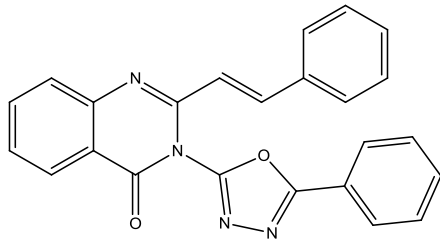


Şekil 2.29. Nesapidil (1-(4-(5-amino-1,3,4-oksadiazol-2-il)fenoksi)-3-(4-fenilpiperazin-1-il)propan-2-ol) bileşiğinin yapısı



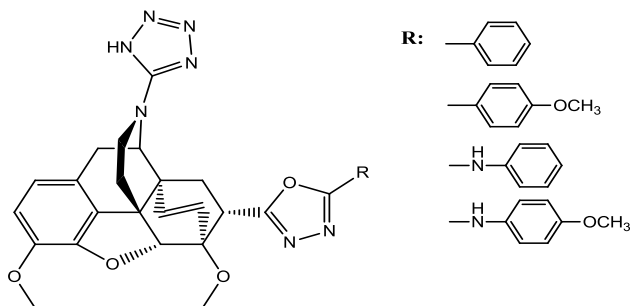
Şekil 2.30. Fenadiazol (3-(1,3,4-oksadiazol-2-il)fenol) bileşiğinin yapısı

Gupta ve çalışma arkadaşları yaptıkları bir çalışmada antibakteriyel ve antifungal etkinlik gösteren 2-stirilkinazolin-4(3*H*)-on türevi (Şekil 2.31.) oksadiazollerle sentezlemişlerdir [42].



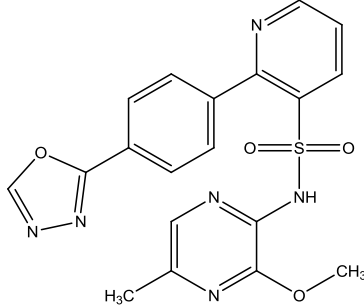
Şekil 2.31. (*E*)-3-(5-fenil-1,3,4-oksadiazol-2-il)-2-sitirilkinazolin-4(3*H*)-on bileşiğinin yapısı

Yavuz ve çalışma arkadaşlarının sentezlediği *N*-(tetrazol-1*H*-5-il)-6,14-endo-ethenotetrahidrotebain 7*a*-substitüe-1,3,4-oksadiazol türevi bileşiklerin analjezik etkinlik gösterdiğini kanıtlamışlardır [43].



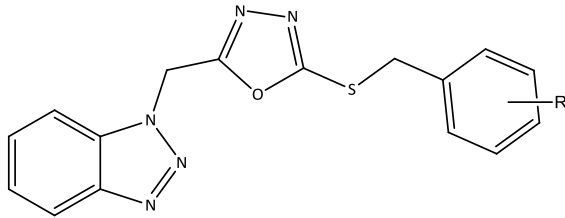
Şekil 2.32. *N*-(tetrazol-1*H*-5-il)-6,14-endo-ethenotetrahidrotebain 7*a*-substitüe-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı

Zibotentan (ZD4054), bir anti-kanser ilaç adayıdır (Şekil 2.32.) ve endotelin reseptörünün antagonistidir [44].



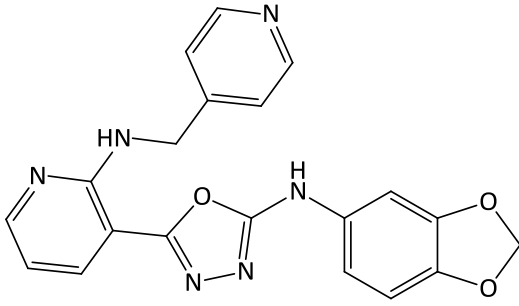
Şekil 2.33. Zibotentan (2-(4-(1,3,4-oksadiazol-2-il)fenil)-N-(3-metoksi-5-metilpirazin-2-il)pidrin-3-sülfonamit) bileşiğinin yapısı

Zhang ve çalışma arkadaşları, 2013 yılında benzotriazol grubu içeren ve potansiyel Focal Adhesion Kinase inhibitörü olduğu düşünülen yeni 1,3,4-oksadiazol türevi bileşikler sentezlenmiştir (Şekil 2.33.). Araştırmacılar ayrıca MCF-7 ve HT29 hücre kültürü ortamlarında potansiyel inhibitör aktivitelerini incelemek için *in vitro* çalışmalarını yapmışlardır [45].



Şekil 2.34. 2-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-il)metil)-5-((3-sübstitüebenzil)tiyo)-1,3,4-oksadiazol bileşiğinin yapısı

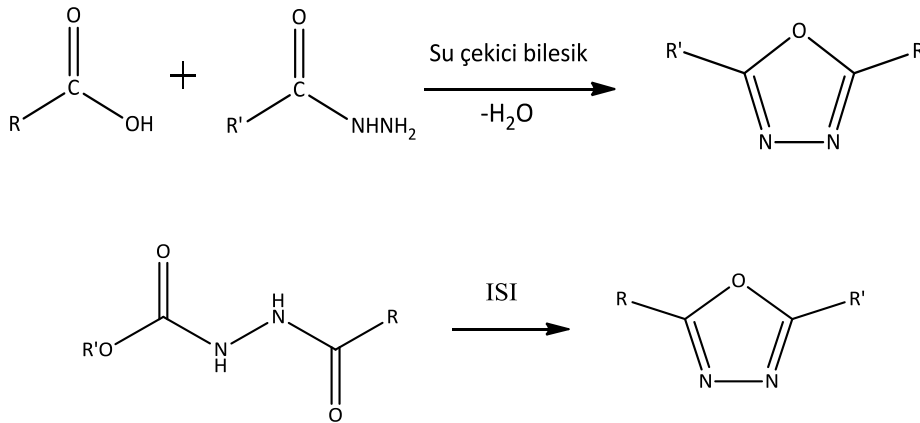
Ouyang ve çalışma arkadaşları, 2006 yılında antimitotik etkili olacağını düşündükleri bir seri oksadiazol türevi sentezlemişler (Şekil 2.34.), yapı etki ilişkilerini araştırmışlar ve aşağıda yapısı verilen bileşiğin tümör hücrelerinde tübülün polimerizasyonunu engelleyip mitozu durdurarak en yüksek etkiyi gösterdiğini bildirmişlerdir [46].



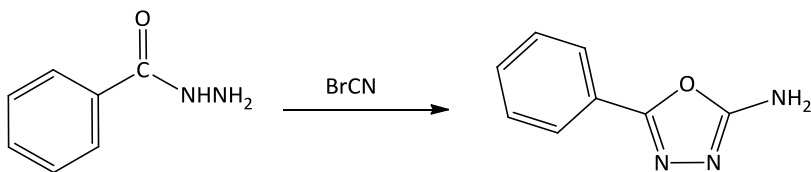
Şekil 2.35. *N*-(benzo[*d*][1,3]dioksol-5-il)-5-(2-((pridin-4-ilmetil)amino)pridin-3-il)-1,3,4-oksadiazol-2-amin bileşiğinin yapısı

2.2.3. Oksadiazollerin genel sentez yöntemleri

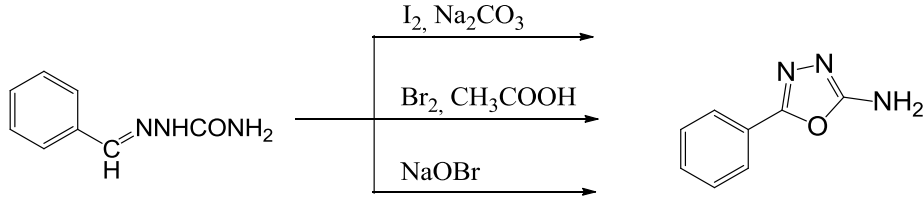
2,5-Disübstitüe-1,3,4-oksadiazol bileşikleri, genellikle *N,N'*-diaçil hidrazinlerin su tutucu bileşiklerle ısıtılması sonucunda molekülünden 1 mol su çıkarak halkalaşma tepkimesi vermesi ile elde edilmişlerdir. Bu tepkimelerde genellikle H_2SO_4 , H_3PO_4 , $POCl_3$, P_2O_5 ve $SOCl_2$ su tutucu bileşikler olarak kullanılmaktadır. Aynı zamanda *N,N'*-diaçil hidrazinlerin, su tutucu bileşikler kullanılmadan da erime noktalarının üzerinde ısıtılması ile bu ürünler elde edilebilmektedirler [47-55].



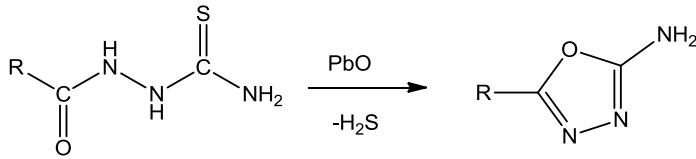
Bilinen bir başka yöntem ise Swain'in patentini aldığı, 1-benzoilhidrazin ve siyanojen bromürün yükseltgen halkalaşma tepkimesi ile 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazol bileşiğini sentezlediği yöntemdir [56].



2-Amino-1,3,4-oksadiazol sentezinde semikarbazonlar da çıkış bileşiği olarak kullanılabilir. Semikarbazonların, sodyum karbonatlı ortamda iyot, bromun buzlu asetik asitteki çözeltisi veya sodyum hipobromit ile tepkimelerinden 2-amino-5-fenil-1,3,4-oksadiazoller sentezlenmiştir [57].



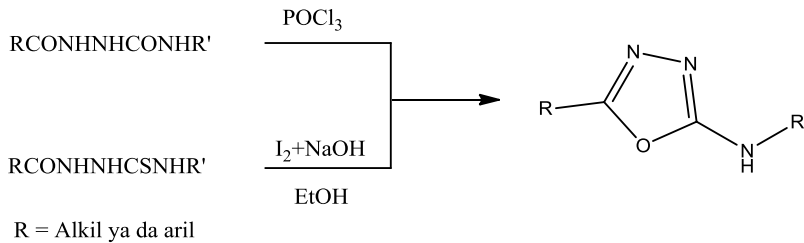
Oksadiazol halkası içeren bileşiklerin sentezi için diğer bir yöntem de 1929 yılında Stole ve çalışma arkadaşı Fehrenbach tarafından geliştirilen 1-açiltiyosemikarbazitlerin kurşun oksit ile etkileşip 2-amino-5-sübstitüe-1,3,4-oksadiazol yapısındaki bileşikleri verdiği sentezlerdir [58].



R=Alkil ya da aril

R' = -H ya da alkil

Açilsemikarbazitlerin, fosforoksi klorür ile ısıtılmaları sonucu 2-aril/alkilamino-5-aril/alkil-1,3,4-oksadiazol yapısındaki bileşiklerin oluştuğu bilinmektedir. Bunun yanı sıra açiltiyosemikarbazitler de sodyum hidroksit ve iyot ile etanol içerisinde ısıtıldıklarında aynı ürünleri vermektedir [59].



R = Alkil ya da aril

2.3. Kükürt

Kükürt'ün (sülfür) ismi Sankritçe bir kelime olan “*Shulbaari*” den gelmektedir (Shulba=bakır, ari=düşman) ve 1899 yılında Monier-Williams tarafından verilmiştir. Antik çağdan beri elementel kükürt “yanık taş” adı ile bilinmekte ve kullanılmaktadır. Kükürt, tortul kayalarda ve volkanik yerlerde bulunmaktadır.

Kükürt, periyodik çizelgede 6A grubunun 2. periyodunda bulunur. Atom numarası 16, yoğunluğu 2 g/cm^3 tür. Doğadaki kükürtün ortalama atom kütlesi $32,064 (\pm 0,003)$ 'tür. Kükürt, ametal özellik gösterir, kimyasal bileşiklerinde 2^- 'den 6^+ 'ya kadar değerler alır ve metallerle bileşik oluşturabilir [60].

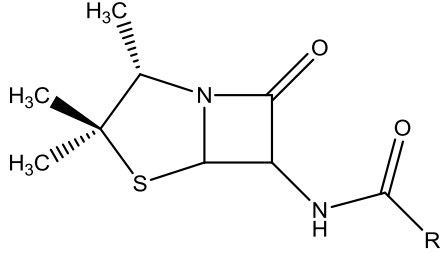
Dünyada kükürtün ticari şekilleri elementel kükürt; doğal gazlardan oluşan hidrojen sülfür; petrol kaynaklı sülfür içeren bileşikler; sülfürik asit ve çeşitli metal sülfürlerdir (FeS, CuS). Bununla birlikte dünyadaki en önemli kükürt kaynağı alçı taşı (CaSO_4), kömür ve kildir [61].

Kullanımı sonucu çevreye salınan kükürt (örneğin, kükürt dioksit olarak) bitkiler tarafından kullanılabilir hale dönüştürülür. Bütün canlı organizmalar, çoğu yükseltgen koşullarının birinde kükürtten faydalanırlar. Mikroorganizmalar ve bitkiler, topraktan inorganik sülfatı kullanarak organik kükürt bileşikleri (sistein, metiyonin gibi) üretirler.

Kükürt, bütün organizmaların yaşamı için gerekli olan esas elementlerden biridir. Kükürt, yağlarda, vücut sıvılarında bulunur ve iskelet sistemi için de gerekli olması nedeniyle yaşamsal önem taşımaktadır [62]. Çoğu organizmanın kuru kütlesinin % 0,2-0,7' sini kükürt oluşturmaktadır [63].

Elementel kükürt ve onun organik ve inorganik türevlerinin çoğu insektisitler (böcek öldürücüler), gübreler, herbisitler (yabancı ot öldürücüler), fungusitler (mantar öldürücüler) olarak ve kâğıt, kumaş, sünger, petrol, boya ve çelik gibi endüstriyel alanlar ile tarımsal ve tıbbi alanlarda kullanılmaktadırlar [62].

Kükürt içeren antibiyotiklerin keşfinin mikrobiyal enfeksiyon hastalıklarının tedavisinde devrim olduğu söylenebilir. Yıllardır antibiyotik olarak kullanılan penisilin'in yapısında da kükürt bulunmaktadır [60].



Şekil 2.36. Penisilin (*N*-((2*S*)-2,3,3-trimetil-7-okso-4-tiya-1-azabisiklo[3.2.0]heptan-6-il)alkanamit) bileşiğinin yapısı

Organik sülfür bileşikleri, biyolojik yapıları ve fonksiyonlarıyla, ilaç sektöründe önemli bir paya sahiptirler. 2009 yılında ABD'de en çok satılan 10 ilacın 7'sini organokükürt bileşikleri oluşturmuştur [64].

3. ARAÇ-GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araç Ve Gereçler

3.1.1. Kullanılan kimyasal maddeler

Adenin, etil bromoasetat, hidrazin hidrat (% 98'lik), CS₂ (karbon disülfür), KOH (potasyum hidroksit), NaHCO₃ (sodyum hidrojen karbonat), HCl (hidroklorik asit), metil iyodür, etil iyodür, 1-bromopropan, izopropil bromür, 1-bromobütan, izobütil bromür, 1-bromopentan, 1-bromoheksan, 1-bromooktan, benzil klorür, Na_(k), etil alkol, metil alkol, susuz etil alkol, 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 spektrumları Bruker 400 MHz NMR Spektrometresi ile Hacettepe Üniversitesi Fen Fakültesinde ve Bruker 300 MHz NMR spektrometresi (Resim 3.1.) ile Gazi Üniversitesi Fen Fakültesi Analiz Laboratuvarında alınmıştır.



Resim 3.1. Nükleer Manyetik Rezonans Spektrometresi

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

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



Resim 3.2. ATR-FTIR Spektrofotometresi Resim 3.3. FT-IR Spektrofotometresi

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



Resim 3.4. Kütle Spektrofotometresi

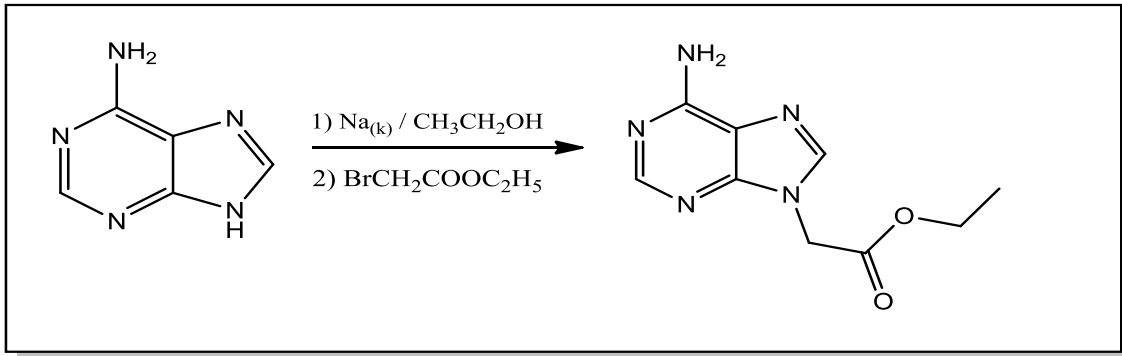
- e) Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları Elektrotermal 9100 erime noktası cihazı ile belirlenmiştir (Resim 3.5.).



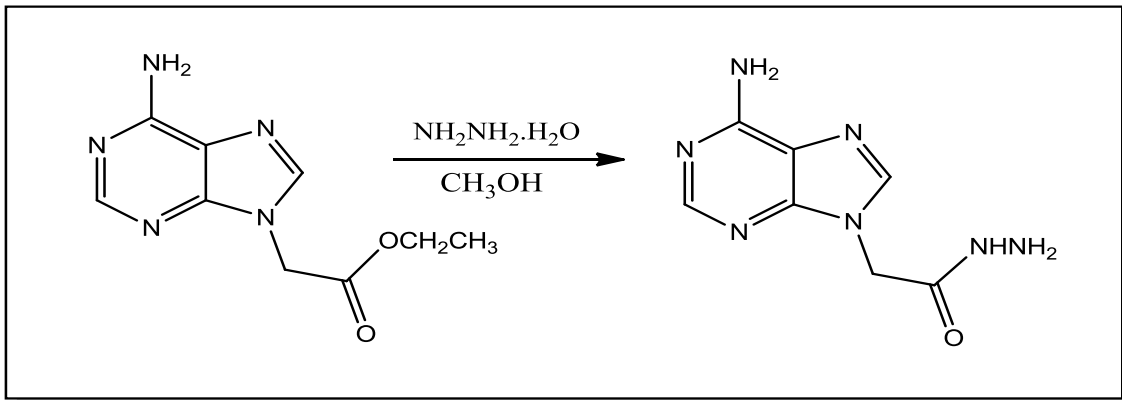
Resim 3.5. Erime Noktası Cihazı

3.2. Yöntem

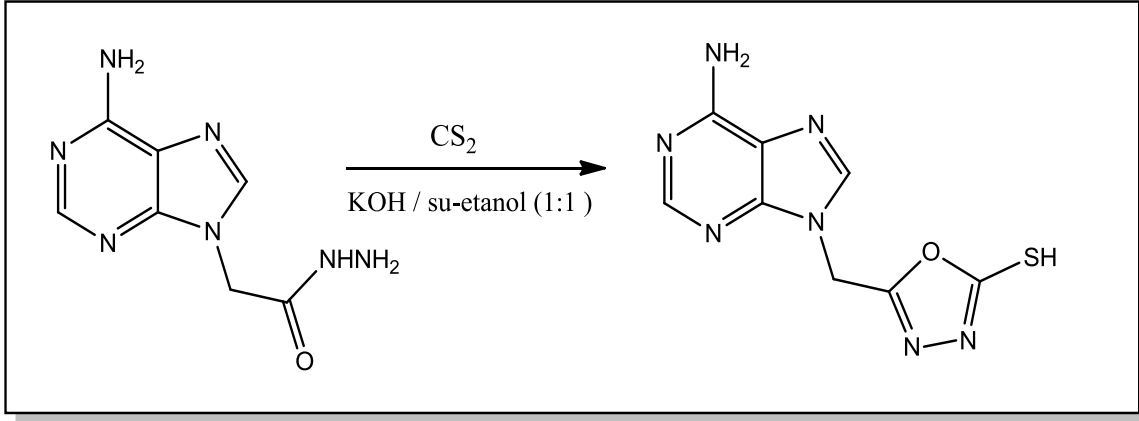
Bu çalışmanın ilk basamağında adenin sodyum etoksit ile etkileştirilerek sodyum tuzuna çevrildi. Oluşturulan tuz üzerine etil bromoasetat eklenerek etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetat bileşiği sentezlendi (Şekil 3.1.).

Şekil 3.1. Etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetat bileşiğinin sentezi

Sentezlenen etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetat bileşiği metil alkol içerisinde hidrazin hidrat ile tepkimeye sokularak 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşiği sentezlendi.

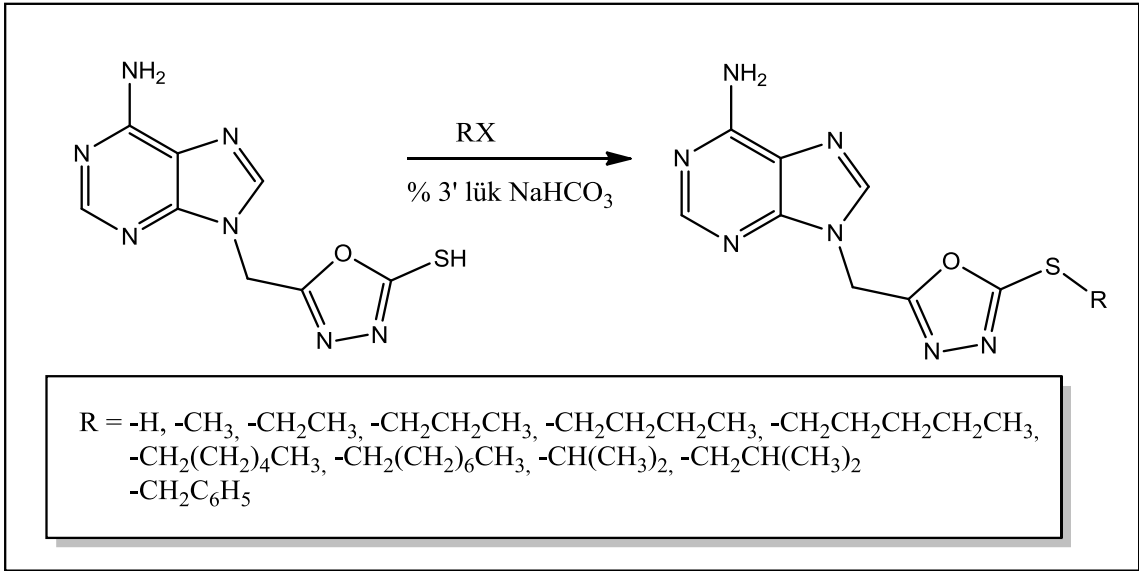
Şekil 3.2. 2-(6-Amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşiğinin sentezi

Elde edilen 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşiği su ve etanol (1:1) karışımında çözülmüş KOH ve CS₂ ile tepkimeye sokularak 5-((6-amino-9*H*-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiği sentezlendi (Şekil 3.3.).



Şekil 3.3. 5-((6-Amino-9*H*-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin sentezi

Son basamakta ise bir önceki basamakta elde edilen 5-((6-amino-9*H*-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiği NaHCO₃ varlığında, farklı alkil halojenürlerle tepkimeye sokularak yeni 9-((5-(alkiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin türevi bileşikler elde edildi (Şekil 3.4.).



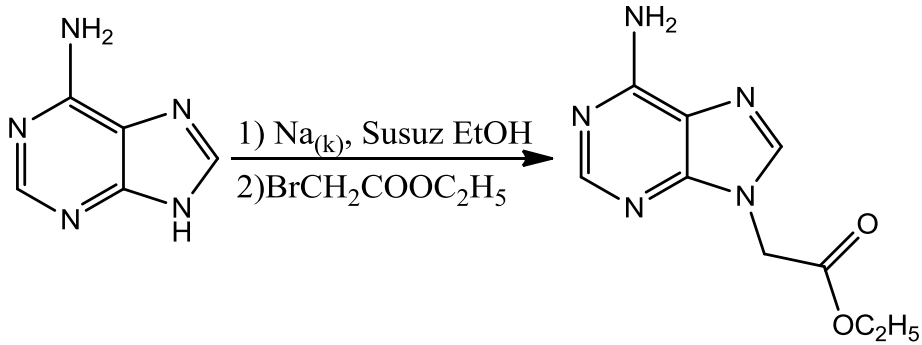
Şekil 3.4. 9-((5-(Alkiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin bileşiğinin sentezi

Elde edilen bileşiklerin yapıları spektroskopik yöntemlerle aydınlatıldı.

4. DENEYSEL KISIM

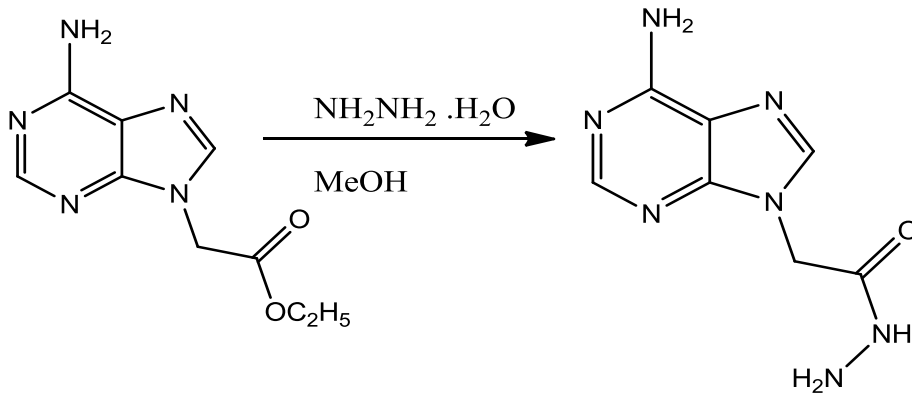
4.1. Etil 2-(6-amino-9H-pürin-9-il)asetat Bileşiminin Sentez Yöntemi

Metalik sodyum 1,00 g (31,14 mmol), 100 mL susuz etanol içerisinde çözüldü ve tepkime balonu içerisinde konulan 4,20 g (31,14 mmol) adenin üzerine eklendi. Karışım, adenin çözününceye kadar oda sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırıldı. Tepkime balonu içerisinde 5,00 g (31,14 mmol) etil bromoasetat damla damla eklendi ve oda sıcaklığında geri soğutucu altında karıştırılmaya devam edildi. Başlangıçta oluşan beyaz renkli süspansiyonun rengi tepkime süresi ilerledikçe turuncu renge dönüştü. Deney süresince ürün oluşumu ince tabaka kromatografisi (İ.T.K.) ile takip edildi. Tepkime, karışım, geri soğutucu altında kaynatılarak 12 saat devam ettirildi. Tepkime sonlandırıldı, tepkime karışımı soğumaya bırakıldı, oluşan çökelekler süzüldü ve saf su ile yıkandı. Elde edilen beyaz çökelek metanolden kristallendirildi [65]. Verim % 95; e.n.: (228-230)°C [lit. e.n.: (227-228)°C]



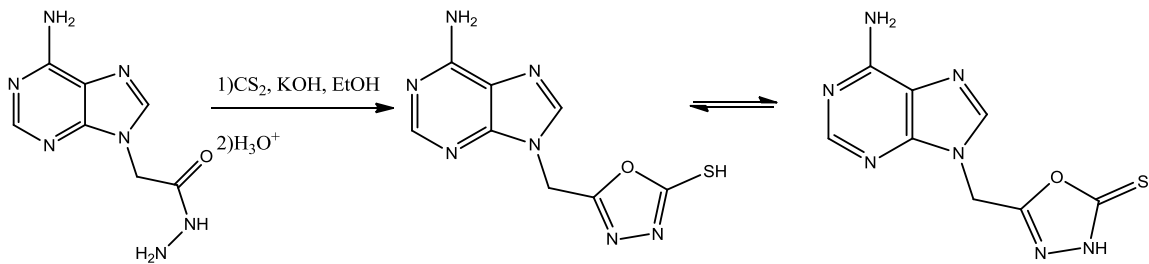
4.2. 2-(6-Amino-9H-pürin-9-il)asetohidrazit Bileşiminin Sentezi

Tepkime balonu içerisinde etil 2-(6-amino-9H-pürin-9-il)asetat 1,503 g (4,52 mmol), 50 mL metanol içerisinde çözününceye kadar geri soğutucu altında kaynatıldı. Çözünme gerçekleştikten sonra 1,16 mL (4,52 mmol) hidrazin hidrat (%98'lik) eklendi. Tepkime, karışım geri soğutucu altında kaynatılarak 8 saat devam ettirildi. Ürün oluşumu İ.T.K. ile takip edildi. Tepkime sonunda karışım soğutulmaya bırakıldı. Oluşan beyaz renkli çökelekler süzülüp susuz etanol ile yıkandıktan sonra vakum etüvünde kurutuldu [66-67]. Verim % 89; e.n.: (291-295)°C [lit. e.n.: >285°C]



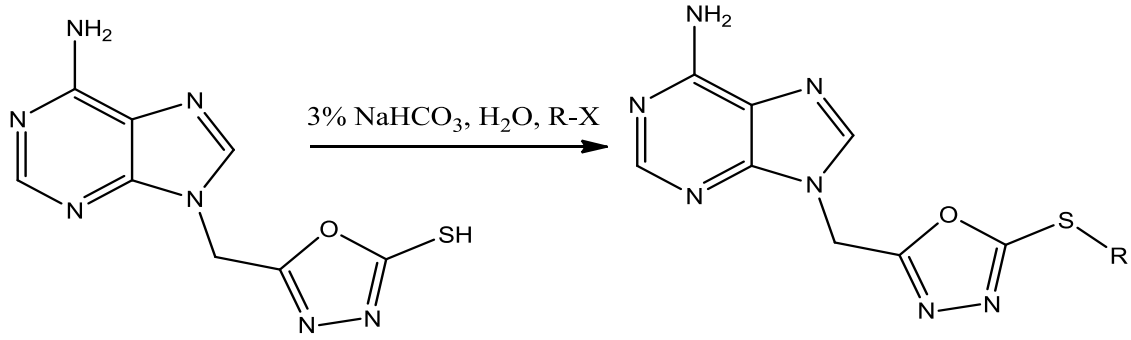
4.3. 5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (1) Bileşğinin Sentezi

2-(6-Amino-9H-pürin-9-il)asetohidrazit 1 g (4,8 mmol) alındı ve üzerine 0,27 g (4,8 mmol) KOH, 100 mL su-etilalkol (1:1) karışımı eklendi ve geri soğutucu altında kaynatılarak çözünmesi sağlandı. Çözünme gerçekleştikten sonra tepkime karışımına 0,37 g CS_2 (4,8 mmol) eklenerek 4 saat kaynatılmaya devam edildi. Tepkimenin ilerleyişi İ.T.K. ile takip edildi. Tepkime tamamlandıktan sonra çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Geriye kalan ham ürün metanol-etilasetat (1:3) karışımından kristallendirildi ve vakum etüvünde kurutuldu [68-69]. Verim % 73; e.n.: (259-260) $^{\circ}\text{C}$



4.4. 9-((5-(Alkiltiyolo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Türevlerinin Genel Sentezi

5-((6-amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyolden alındı, üzerine % 3' lük NaHCO_3 çözeltisi eklendi ve geri soğutucu altında kaynatılarak çözüldü. Çözünme işlemi gerçekleştikten sonra alkil halojenür (1 eşdeğer mol) eklendi ve geri soğutucu altında 5 saat kaynatıldı. Tepkimenin ilerleyişi İ.T.K. ile takip edildi. Tepkime sonlandırıldı ve çözücü döner buharlaştırıcıda uzaklaştırıldı. Elde edilen beyaz katı % 2'lik HCl çözeltisi ile yıkandı ve sudan kristallendirildi.

**R**

- | | |
|--|--|
| 1 = -H | 7 = -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 2 = -CH ₃ | 8 = -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ |
| 3 = -CH ₂ CH ₃ | 9 = -CH(CH ₃) ₂ |
| 4 = -CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 10 = -CH ₂ CH(CH ₃) ₂ |
| 5 = -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | 11 = -CH ₂ C ₆ H ₅ |
| 6 = -CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃ | |

4.4.1. 9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (2) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve metiliyodür (0,30 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 71; e.n.: (367-368)°C

4.4.2. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (3) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve iyodoetan (0,32 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 72; e.n.: (225-226)°C

4.4.3. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (4) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve 1-bromo propan (0,26 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 74; e.n.: (205-206)°C

4.4.4. 9-((5-(Bütildiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (5) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve 1-bromo bütan (0,29 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 74; e.n.: (189-190)°C

4.4.5. 9-((5-(Pentildiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (6) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve 1-bromo pentan (0,32 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 72; e.n.: (178-180)°C

4.4.6. 9-((5-(Heksildiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (7) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve 1-bromo heksan (0,35 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 79; e.n.: (187-192)°C

4.4.7. 9-((5-(Oktildiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (8) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve 1-bromo oktan (0,41 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 71; e.n.: (188-190)°C

4.4.8. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (9) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve 2-bromopropan (0,26 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 74; e.n.: (245-248)°C

4.4.9. 9-((5-(İzobütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (10) sentezi

5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve 1-bromo-2-metilpropan (0,29 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 78; e.n.: (235-239)°C

4.4.10. 9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin (11) sentezi

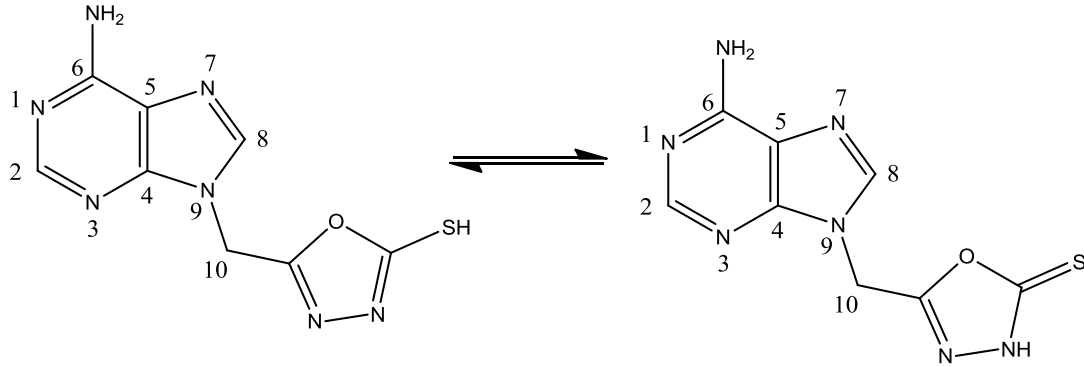
5-((6-amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol (0,52 g; 2,1 mmol) ve benzil bromür (0,36 g; 2,1 mmol) alındı ve Madde 4.4' te verilen genel sentez yöntemine göre sentezlendi.

Verim % 71; e.n.: (202-203)°C

5. SONUÇLAR

İlk basamakta sentezlenen etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetat ve 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşiklerinin erime noktası, FTIR ve DMSO-*d*₆ içerisindeki ¹H-NMR sonuçlarının literatürde ki değerler ile uyum içerisinde olduğu gözlemlendi. Daha önce sentezlenmiş olan etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetat ve 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşiklerine ait spektrumlar “ekler” kısmı içerisinde verilirken, ilk defa bizim tarafımızdan sentezlenen bileşiklerin spektrumları metin içerisinde verilmiştir.

5.1. 5-((6-Amino-9*H*-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

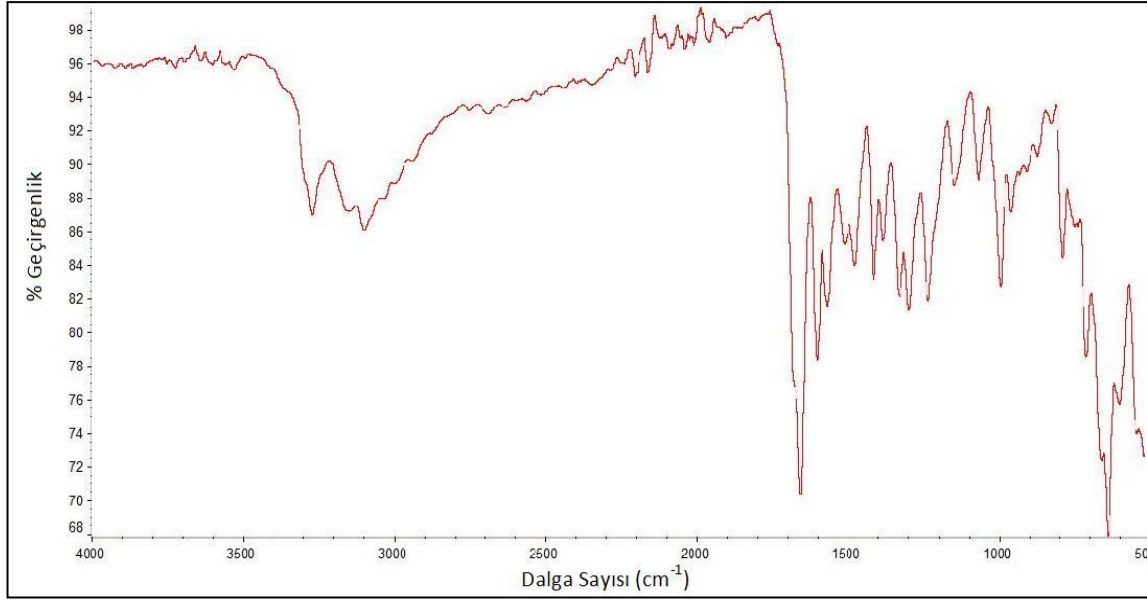


Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3276 ve 3164 cm^{-1} de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3056 cm^{-1} de aromatik C-H gerilme bandı; 2995 cm^{-1} de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.1.).

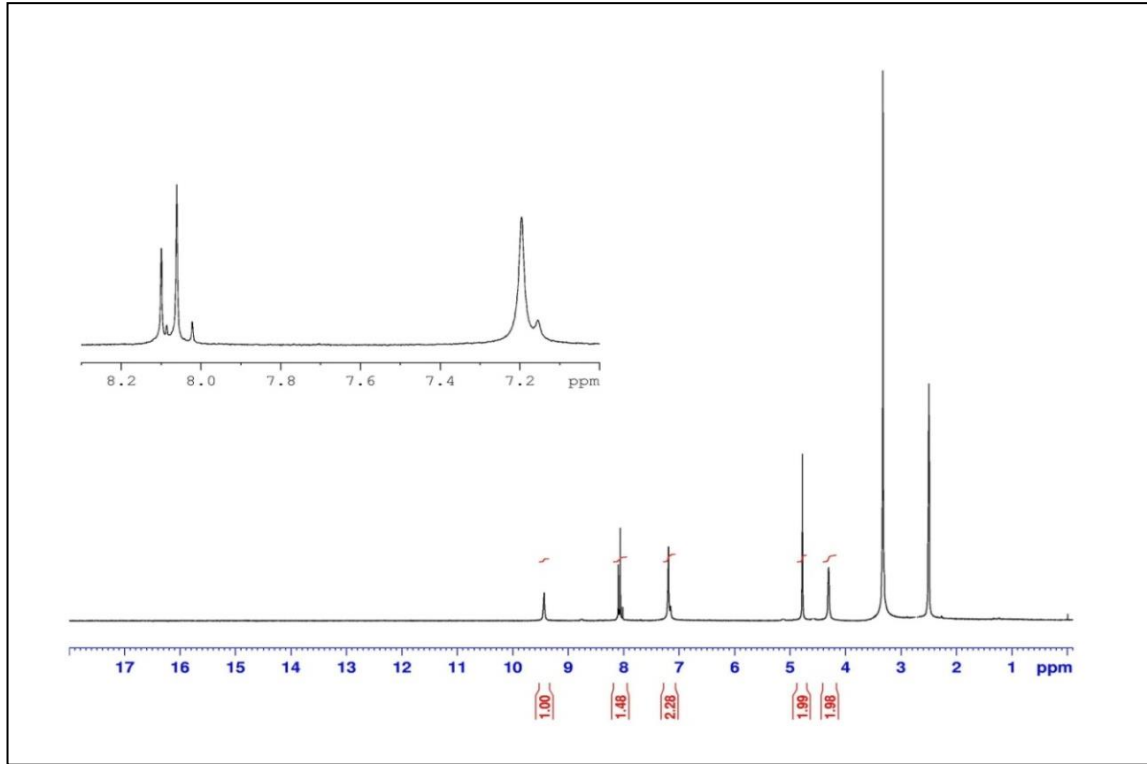
Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 9,61 ppm’ de SH protonuna ait birli, 1H (SH); 8,23 ppm’ de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); 8,15 ppm’ de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); 7,37 ppm’ de C(6) konumuna bağlı -NH₂ grubundaki protonlara ait birli, 2H; 4,63 ppm’ de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); 4,43 ppm’ de NH protonuna ait birli, 1H (NH) gözlenmiştir (Şekil 5.2.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 175,38; 168,88; 156,06; 149,97; 118,73; -CH₂ karbonu 38,13; negatif genlikte (δ , ppm) -CH karbonları 152,24; 141,29 (Şekil 5.3.) görülmektedir.

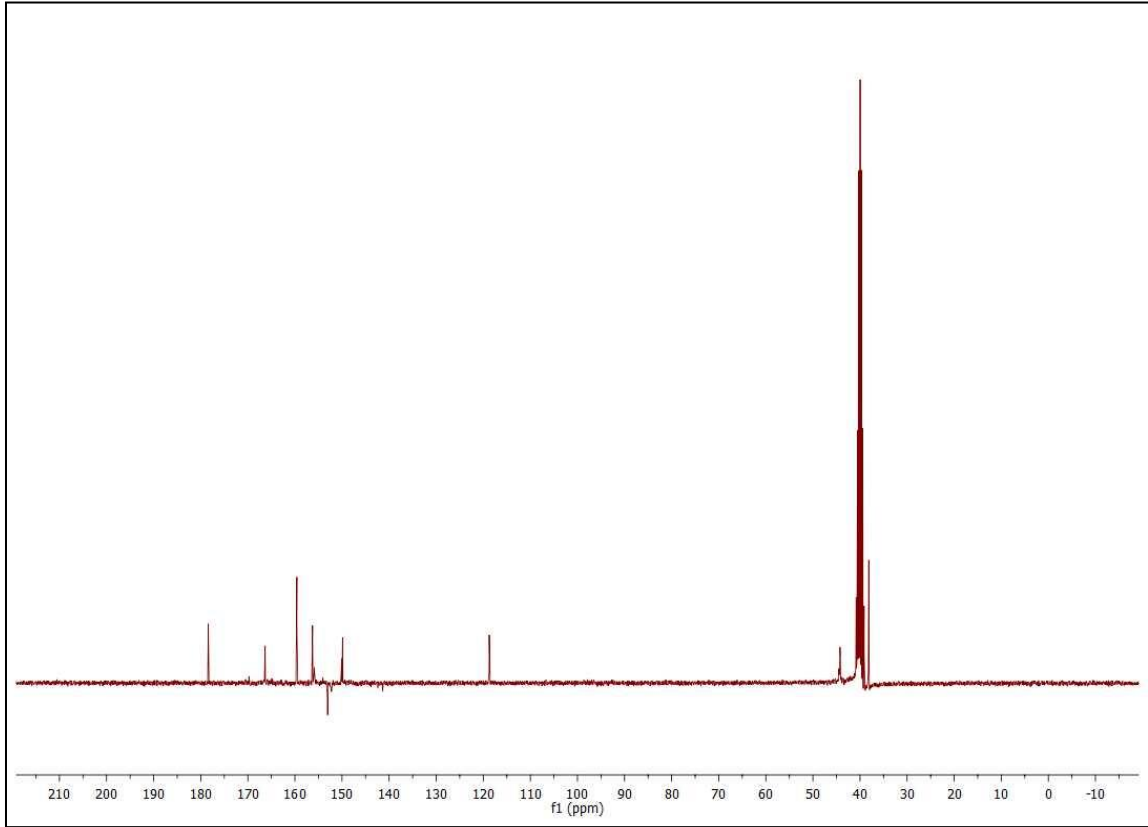
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[M+H]^+$) 250,0508 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 250,0433)(Şekil 5.4.).



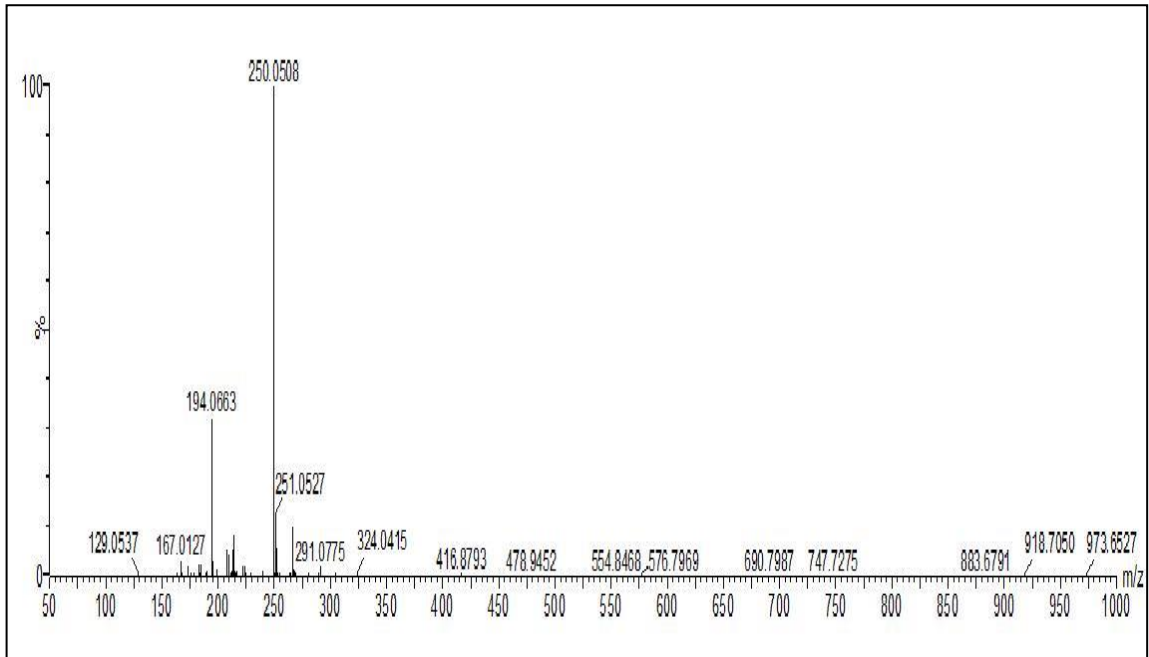
Şekil 5.1. 5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.2. 5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

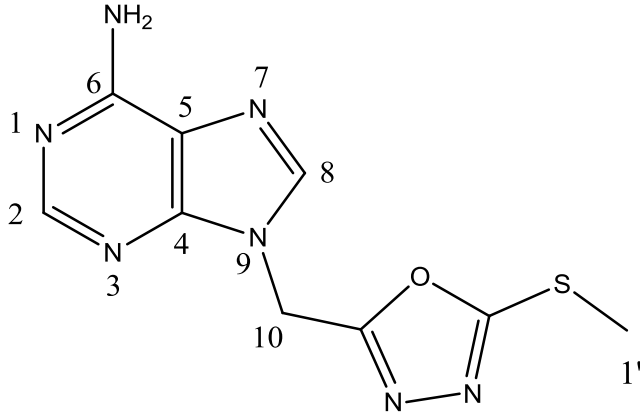


Şekil 5.3. 5-((6-Amino-9*H*-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.4. 5-((6-Amino-9*H*-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol bileşiğinin HR-MS spektrumu

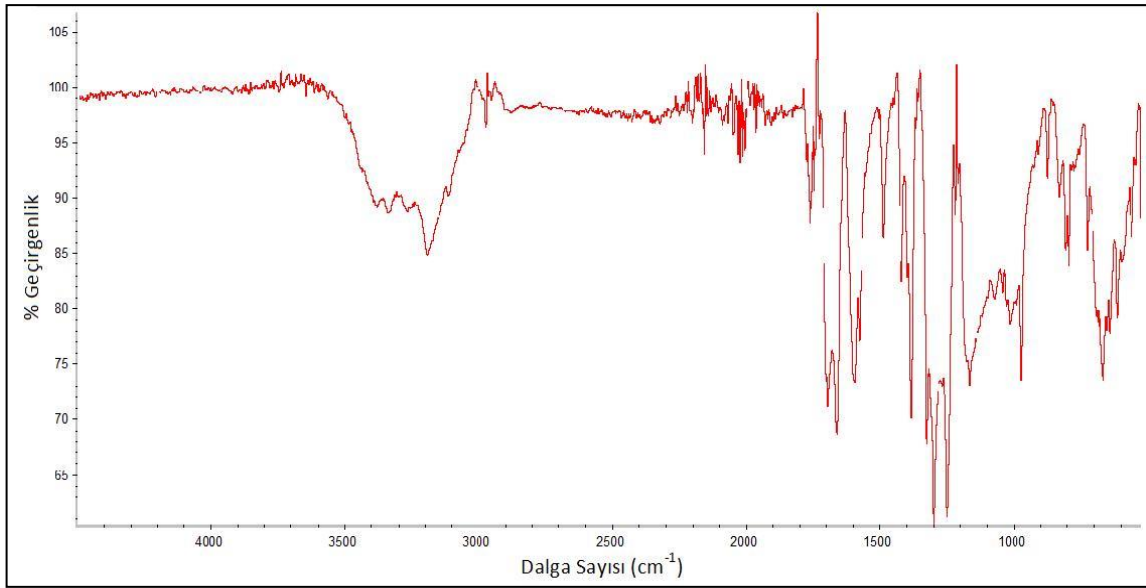
5.2. 9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



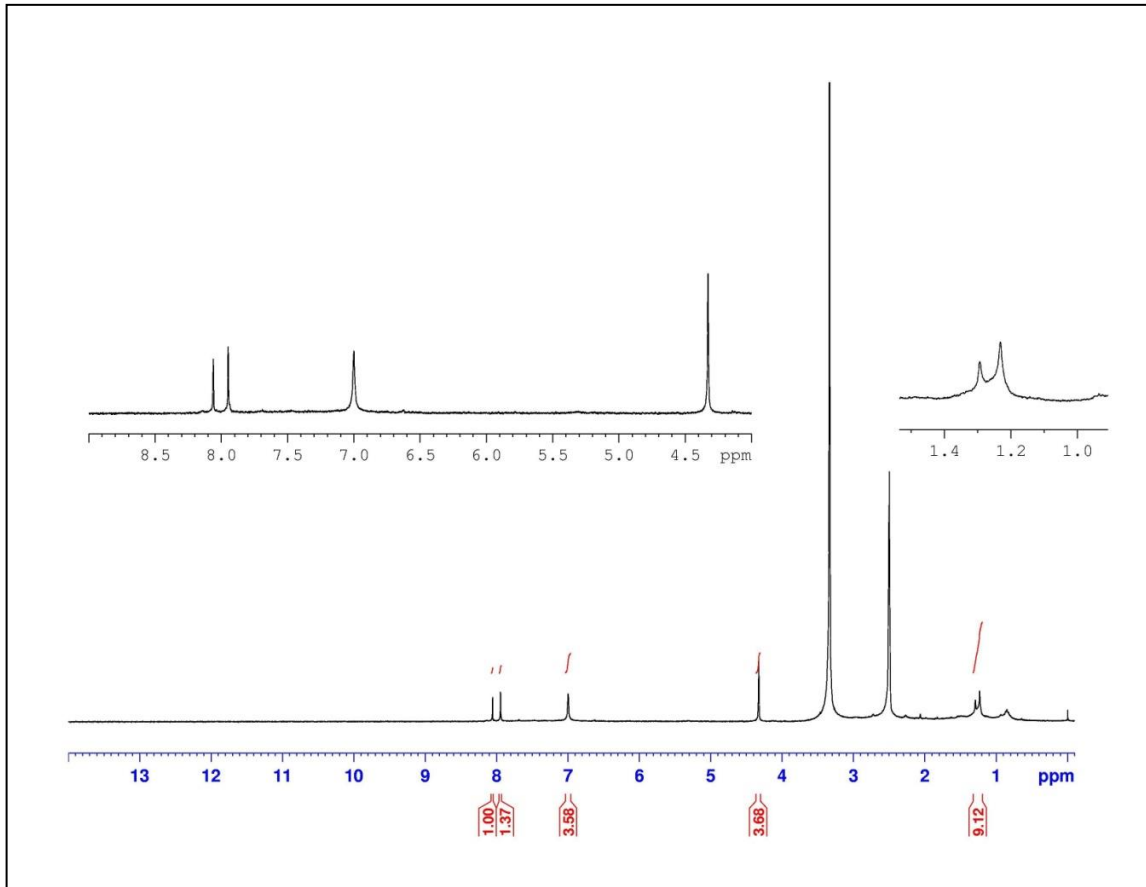
Bileşiğın ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3388 ve 3336 cm^{-1} ' de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3069 cm^{-1} ' de aromatik C-H gerilme bandı; 2975 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.5.).

Bileşiğın DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) 8,06 ppm' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); 7,95 ppm' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); 7,00 ppm' de C(6) konumuna bağlı -NH₂ grubundaki protonlara ait birli, 2H; 4,33 ppm' de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); 1,23 ppm' de C(1') protonuna ait birli, 3H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.6.).

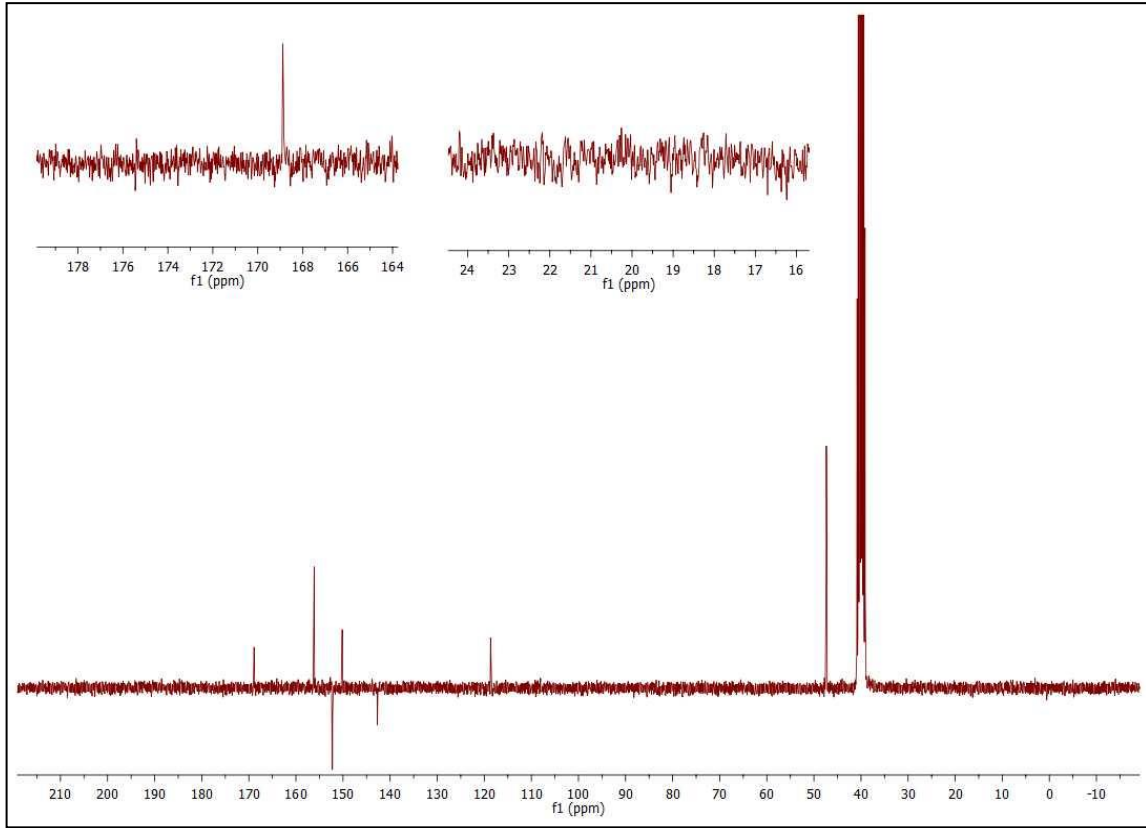
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 175,38; 168,88; 156,12; 150,16; 118,76; -CH₂ karbonu 47,35; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 152,24; 142,72; -CH₃ karbonu 19,00 (Şekil 5.7.) görülmektedir.



Şekil 5.5. 9-((5-(Metiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin bileşığının ATR-FTIR spektrumu

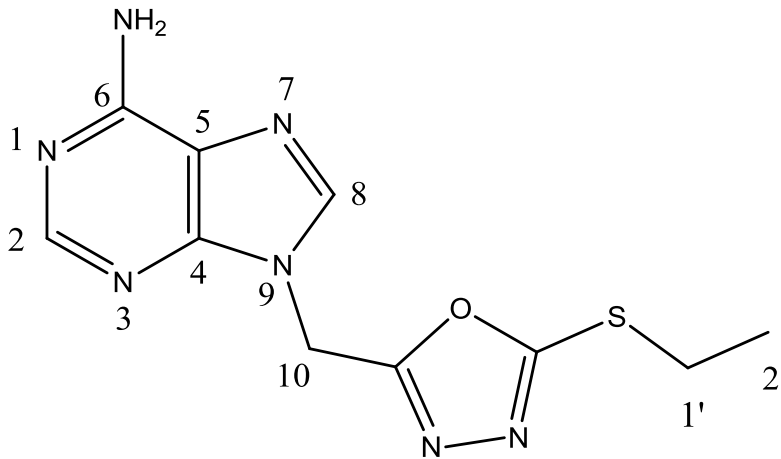


Şekil 5.6. 9-((5-(Metiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin bileşığının ¹H-NMR spektrumu



Şekil 5.7. 9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

5.3. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması

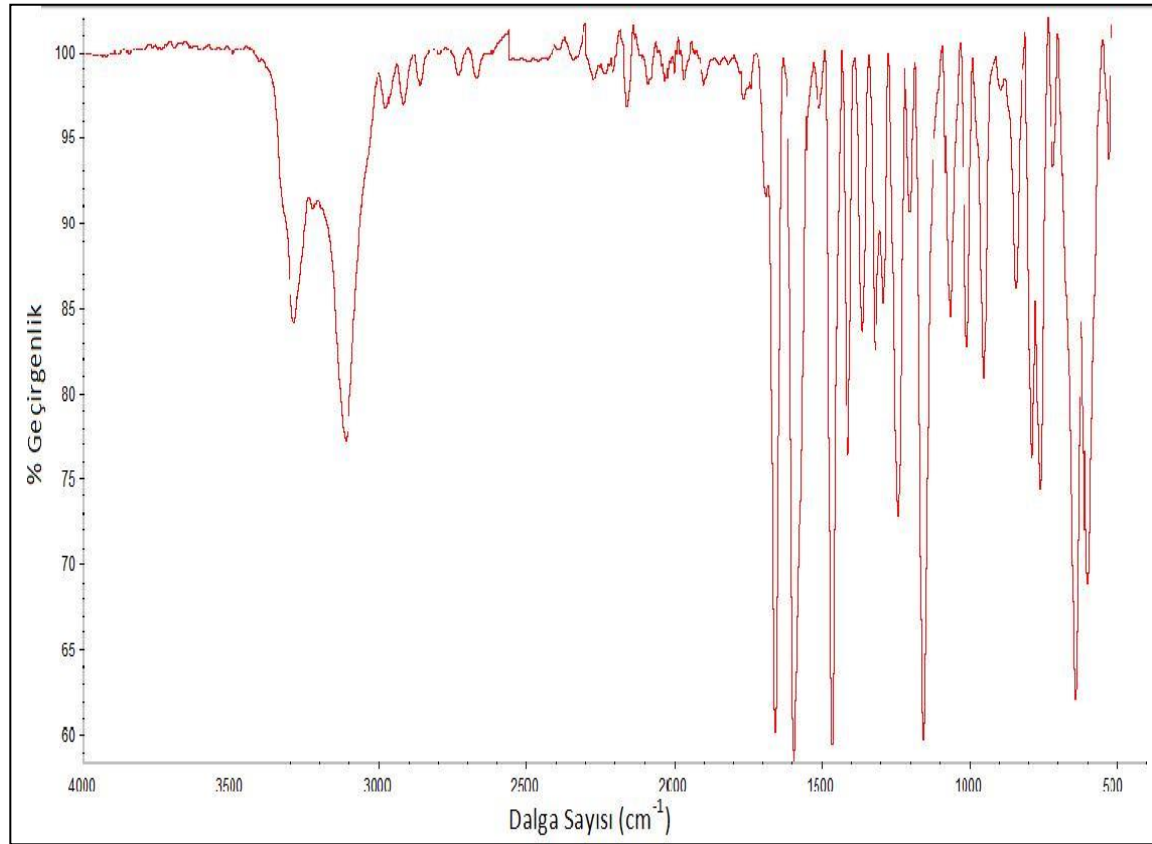


Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3296 ve 3118 cm^{-1} , de - NH_2 grubuna ait N-H gerilme bandları; 3050 cm^{-1} , de aromatik C-H gerilme bandı; 2983 cm^{-1} , de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.8.).

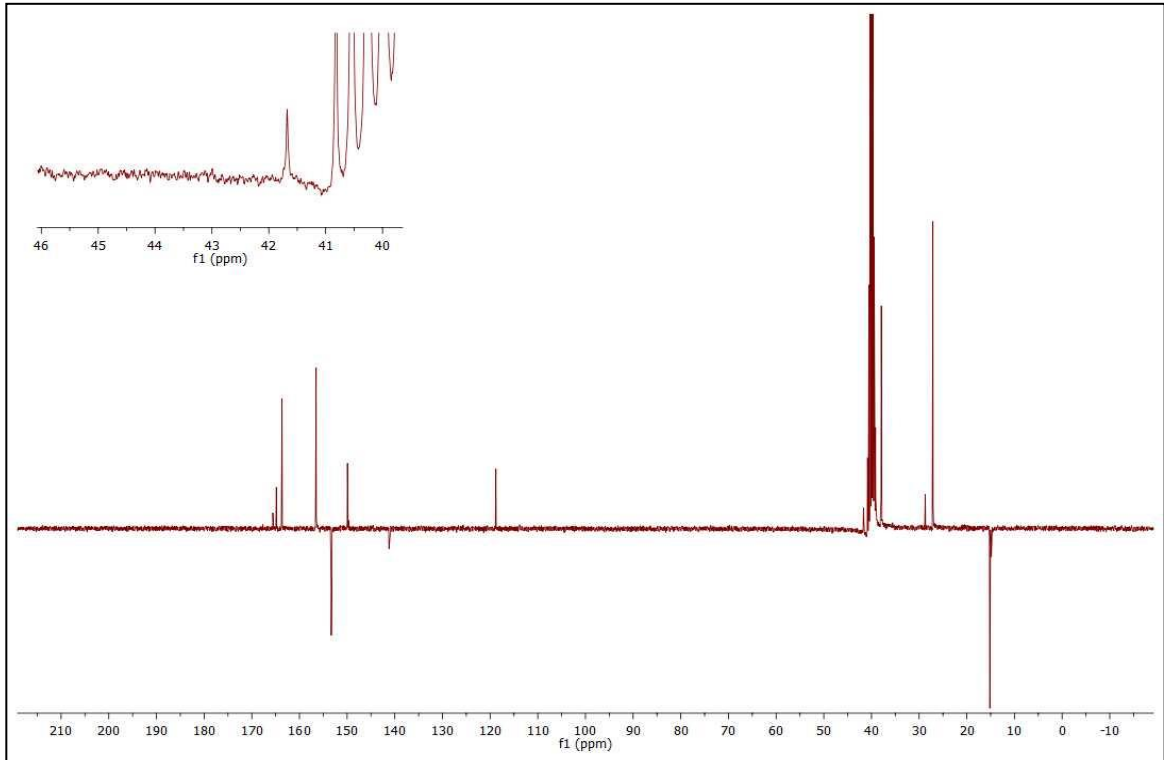
Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) 8,26 ppm' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); 8,14 ppm' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); 7,33 ppm' de C(6) konumuna bağlı $-\text{NH}_2$ grubundaki protonlara ait birli, 2H; 4,33 ppm' de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH_2); 3,21 ppm' de C(1') protonuna ait dörtlü ($J_{1',2'} = 7,2$ Hz), 2H (CH_2); 1,32 ppm' de C(2') protonuna ait üçlü ($J_{2',1'} = 7,2$ Hz), 3H (CH_3) gözlenmiştir (Şekil 5.9.).

$^{13}\text{C-APT}$ NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,86; 163,65; 156,50; 149,93; 118,79; $-\text{CH}_2$ karbonları 37,94; 27,11; negatif genlikte (δ , ppm) -CH karbonları 153,32; 141,22; $-\text{CH}_3$ karbonu 15,01 (Şekil 5.10.) görülmektedir.

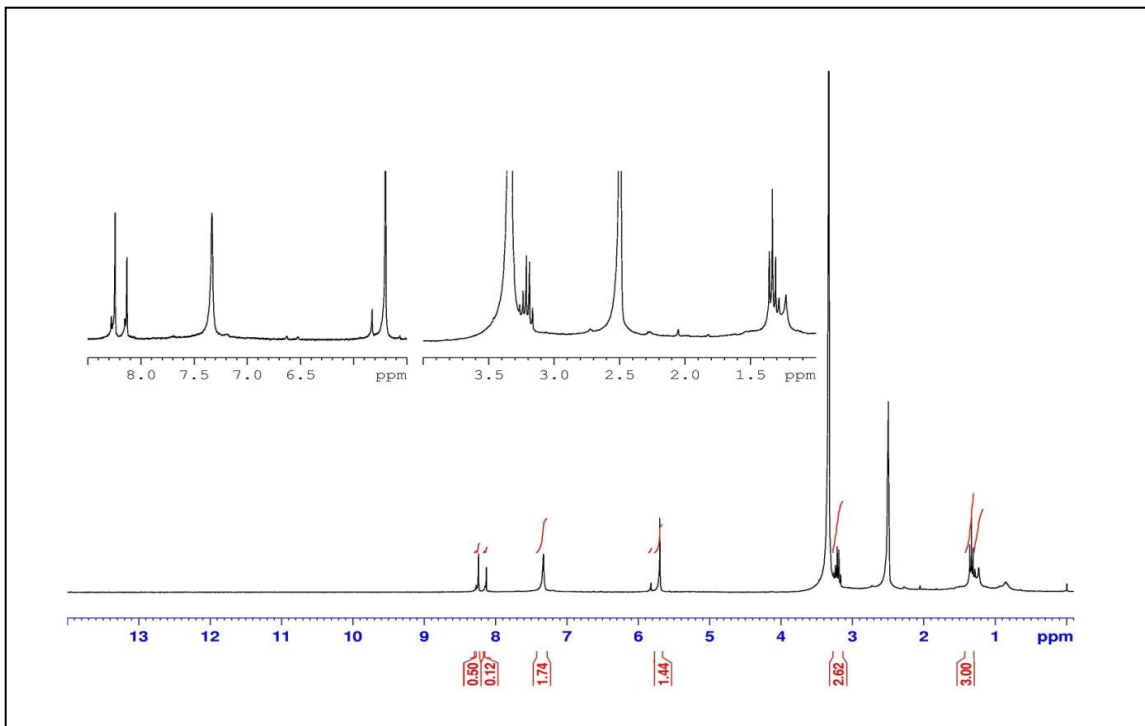
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[\text{M}+\text{H}]^+$) 278,3056 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 279,0746) (Şekil 5.11.).



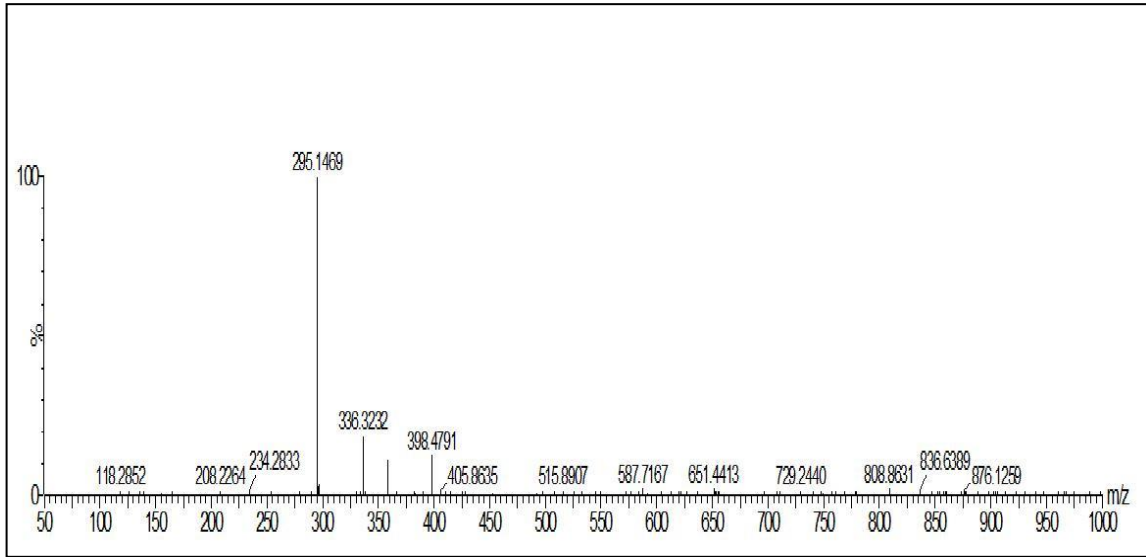
Şekil 5.8. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.9. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

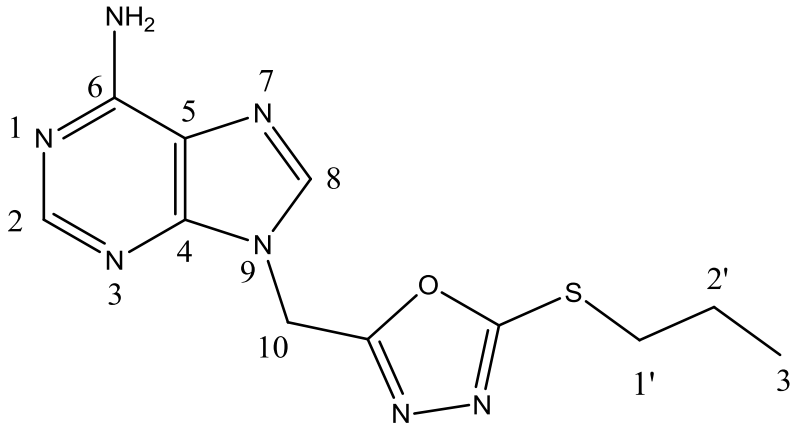


Şekil 5.10. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.11. 9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.4. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



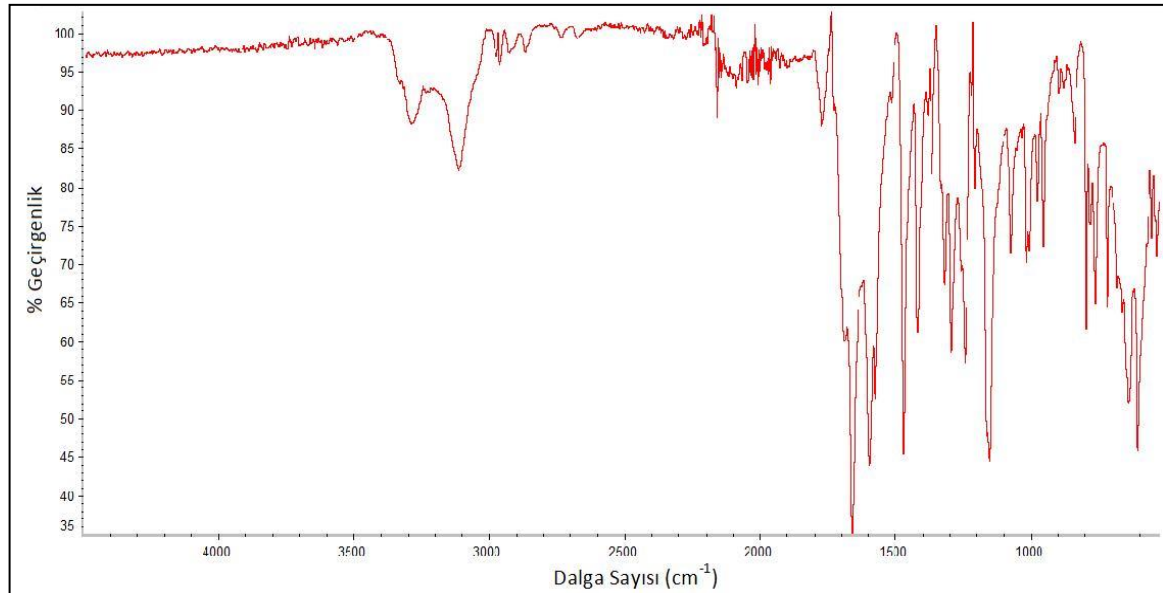
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3294 ve 3117 cm^{-1} ' de -NH_2 grubuna ait N-H gerilme bandları; 3050 cm^{-1} ' de aromatik C-H gerilme bandı; 2964 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.12.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) $8,26\text{ ppm}$ ' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); $8,14\text{ ppm}$ ' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); $7,33\text{ ppm}$ ' de C(6) konumuna bağlı -NH_2 grubundaki protonlara ait birli, 2H; $5,76\text{ ppm}$ ' de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); $3,17\text{ ppm}$ ' de C(1') protonuna ait üçlü ($J_{1',2'} = 7,1\text{ Hz}$),

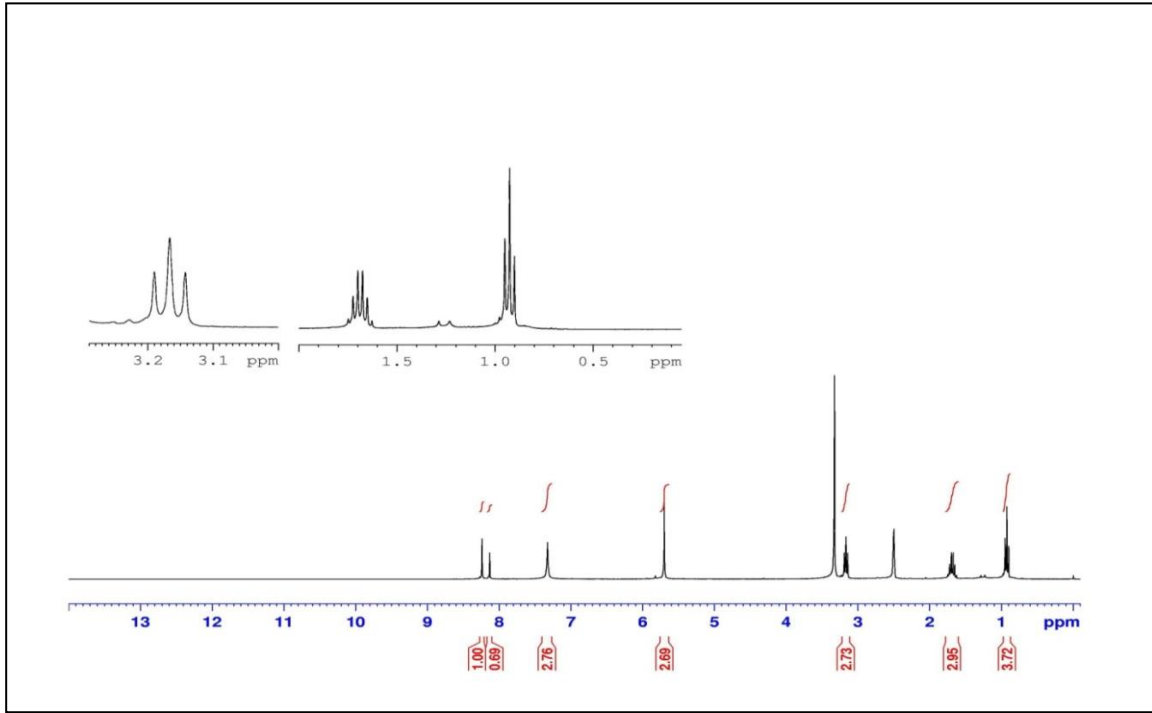
2H (CH₂); 1,63 ppm' de C(2') protonuna ait çoklu, 2H (CH₂); 0,92 ppm' de C(3') protonuna ait üçlü ($J_{3',2'} = 7,3$ Hz), 3H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.13.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,95; 163,64; 156,51; 149,93; 118,79; -CH₂ karbonları 37,95; 34,36; 22,75; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 153,31; 141,19; -CH₃ karbonu 13,17 (Şekil 5.14.) görülmektedir.

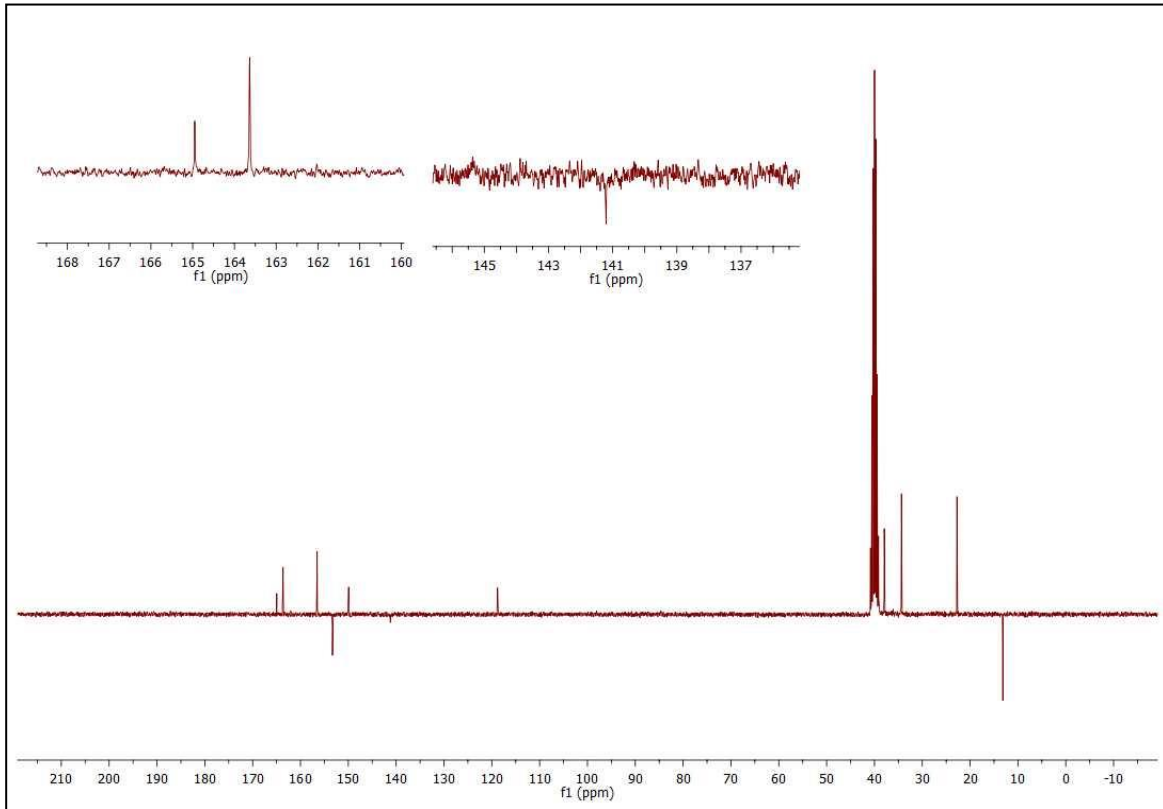
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 293,1786 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 292,0902) (Şekil 5.15.).



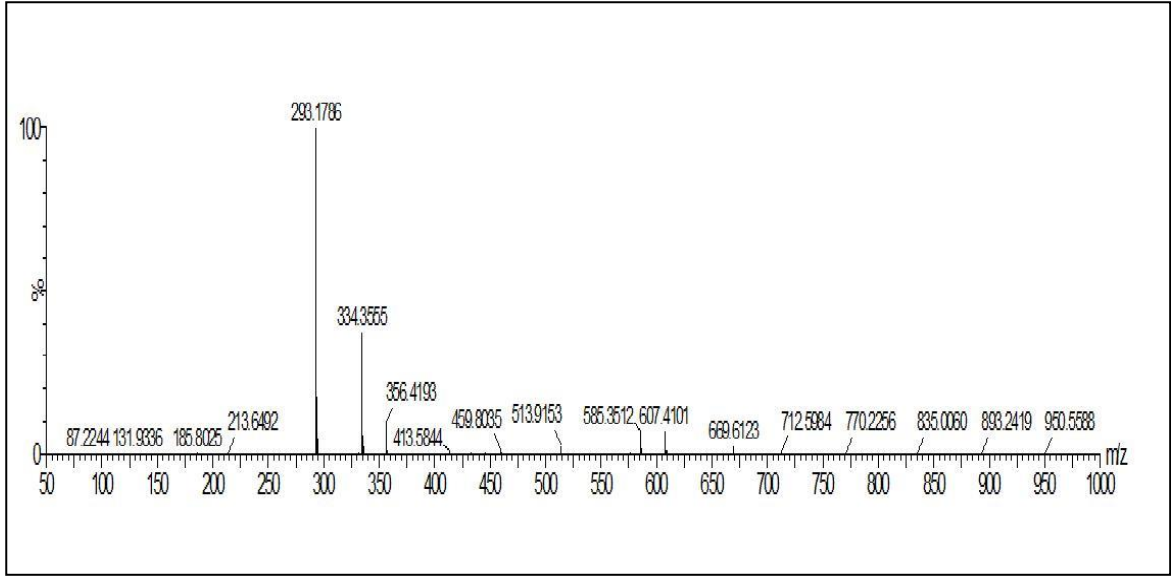
Şekil 5.12. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.13. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

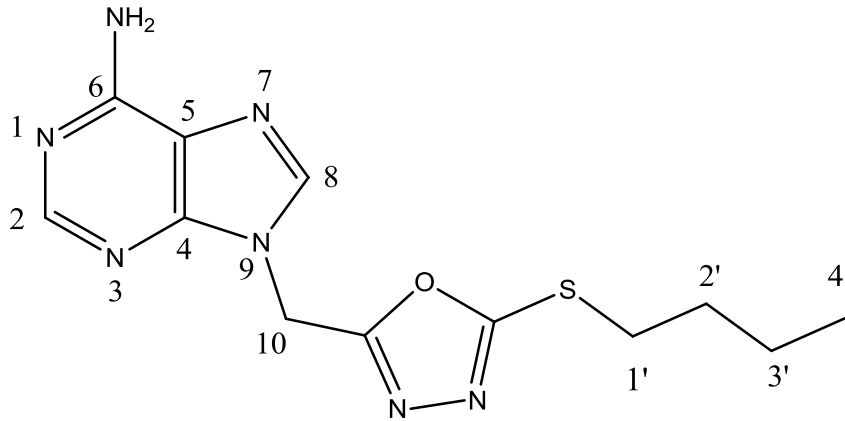


Şekil 5.14. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.15. 9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.5. 9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



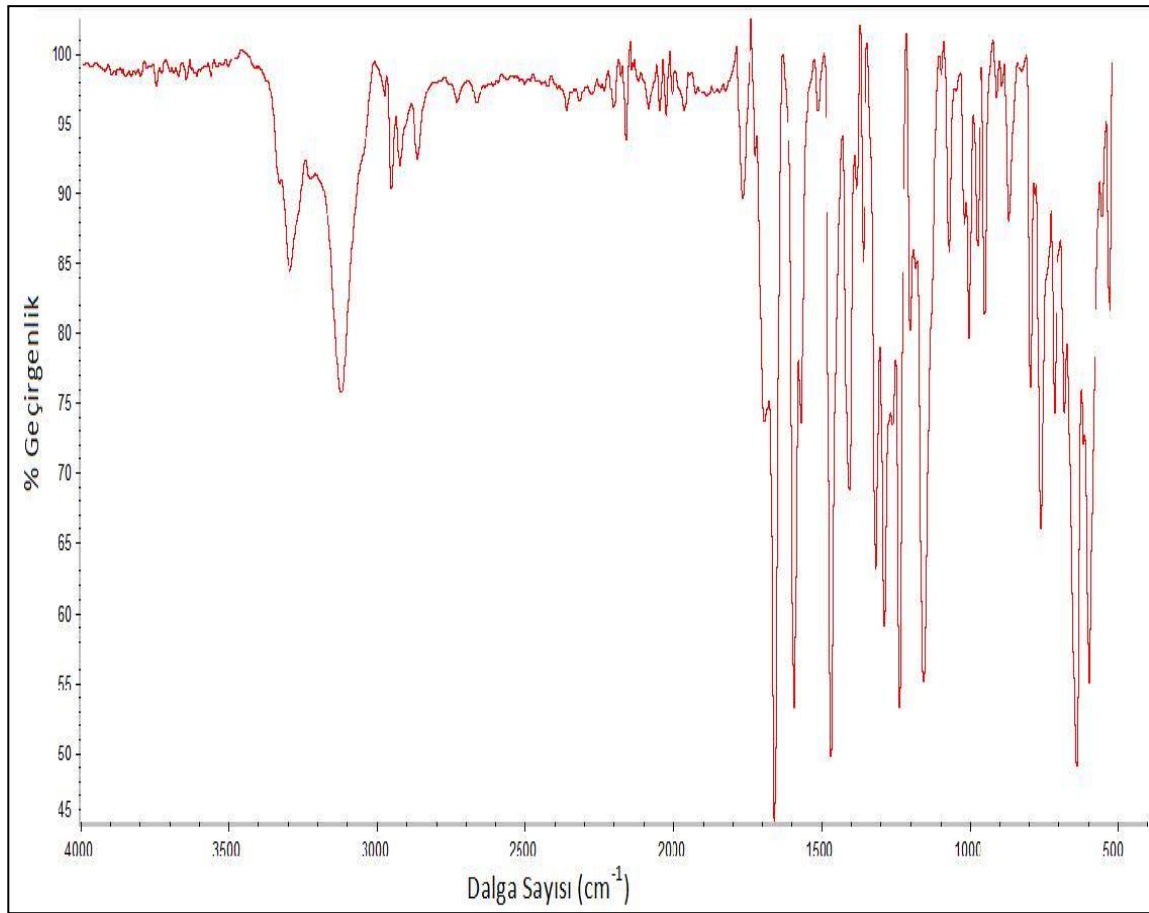
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3294 ve 3117 cm^{-1} ' de -NH_2 grubuna ait N-H gerilme bandları; 3050 cm^{-1} ' de aromatik C-H gerilme bandı; 2964 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.16.).

Bileşiğin $\text{DMSO-}d_6$ içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) $8,24\text{ ppm}$ ' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); $8,13\text{ ppm}$ ' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); $7,32\text{ ppm}$ ' de C(6) konumuna bağlı -NH_2 grubundaki protonlara ait birli, 2H; $5,70\text{ ppm}$ ' de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH_2); $3,18\text{ ppm}$ ' de C(1') protonuna ait üçlü ($J_{1',2'} = 7,2\text{ Hz}$),

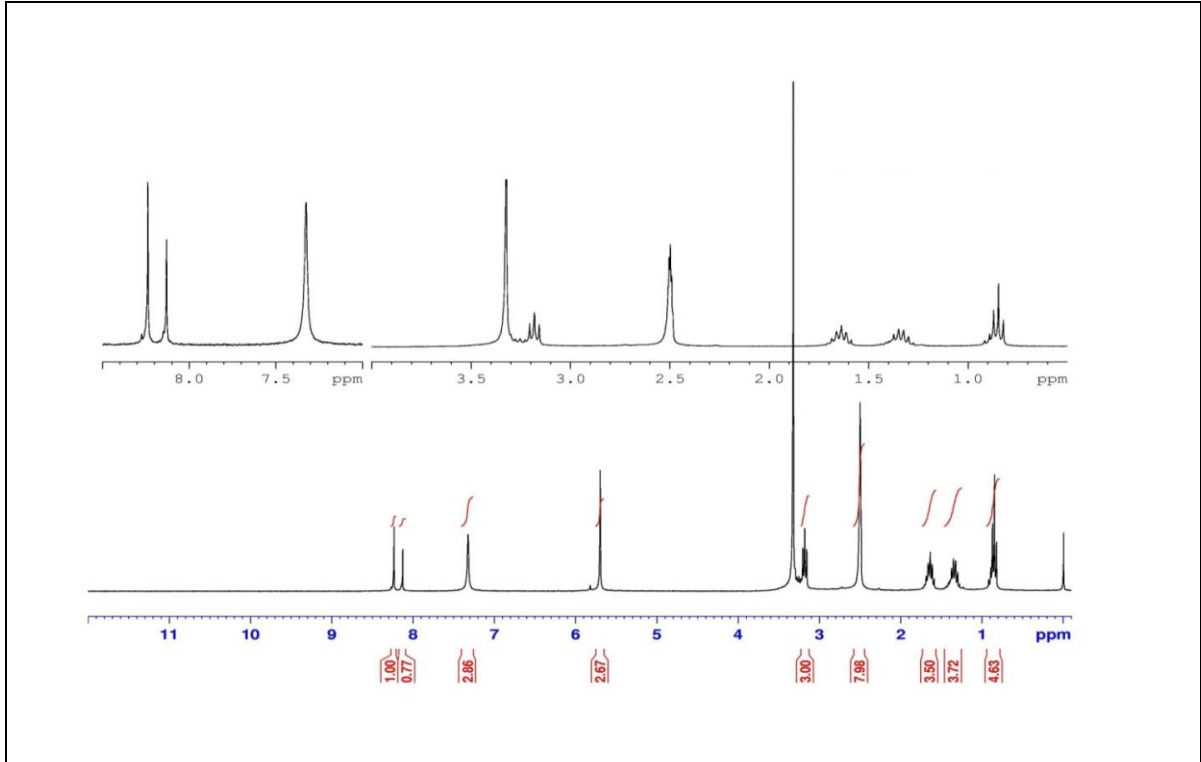
2H (CH₂); 1,64 ppm' de C(2') protonuna ait çoklu, 2H (CH₂); 1,35 ppm' de C(3') protonuna ait çoklu, 2H (CH₂); 0,86 ppm' de C(4') protonuna ait üçlü ($J_{4,3'} = 7,3$ Hz), 3H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.17.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,96; 163,63; 156,50; 149,92; 118,79; -CH₂ karbonları 37,95; 32,17; 31,39; 21,51; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 153,31; 141,21; -CH₃ karbonu 13,73 (Şekil 5.18.) görülmektedir.

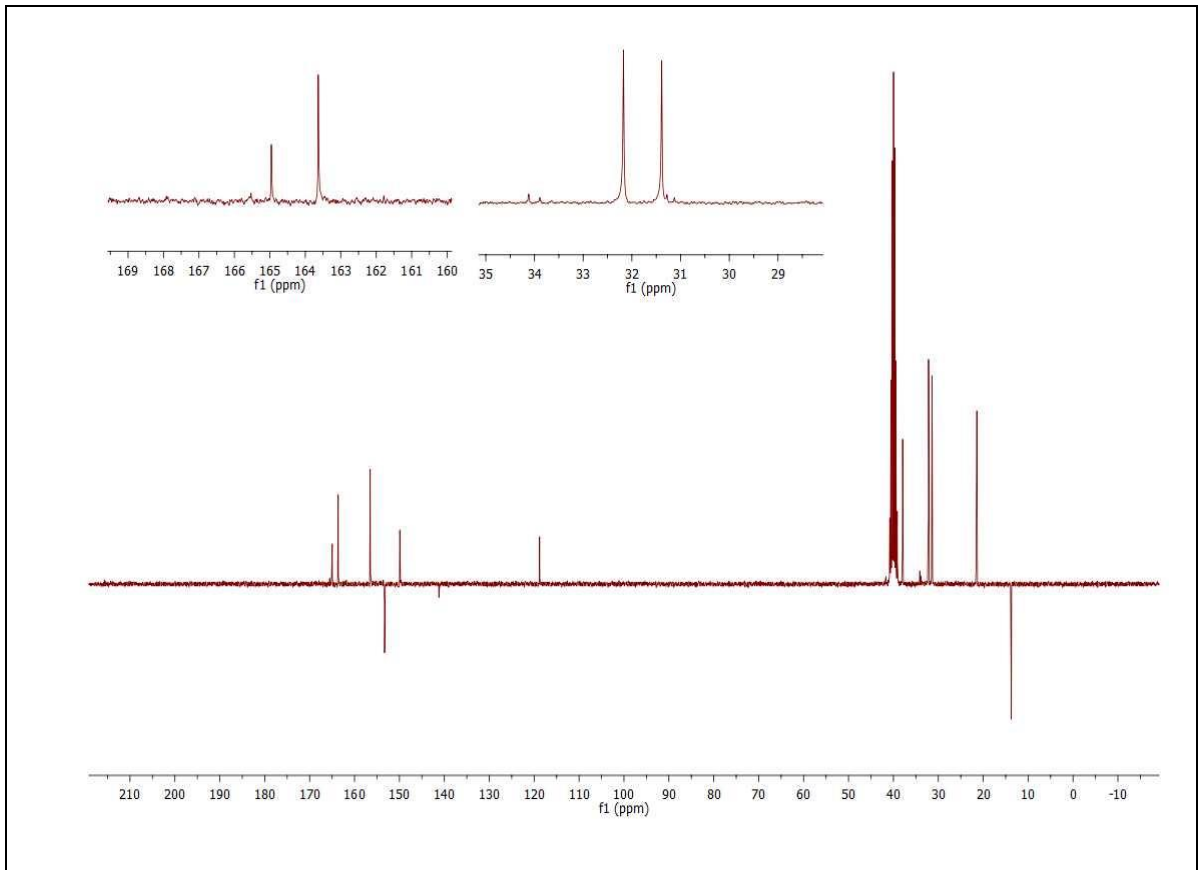
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 307,2459 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 306,1059) (Şekil 5.19.).



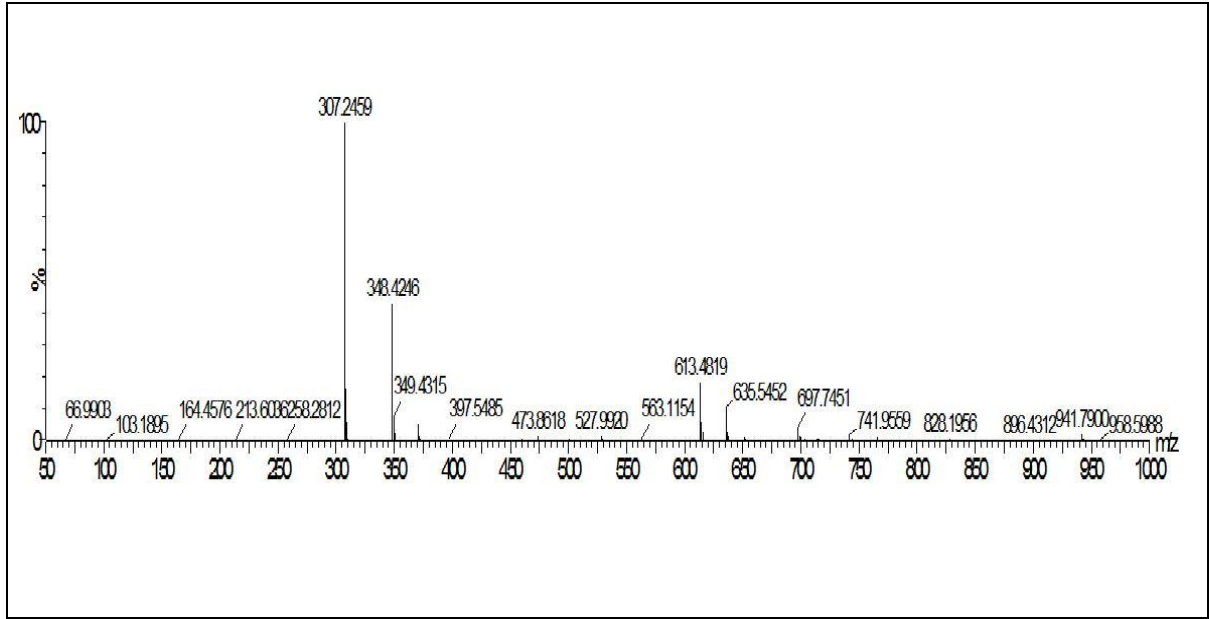
Şekil 5.16. 9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.17. 9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

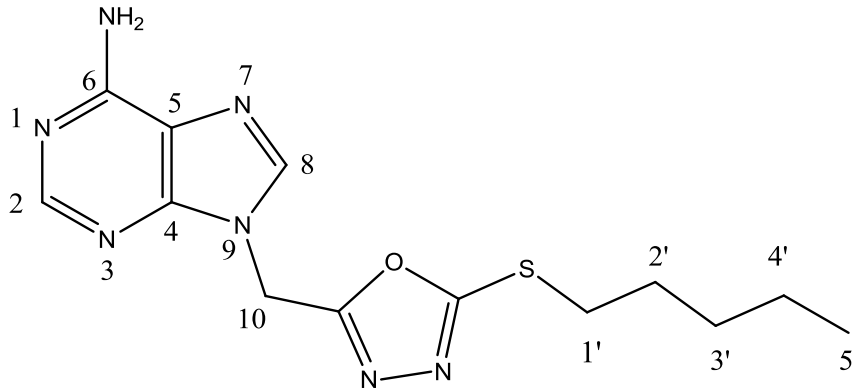


Şekil 5.18. 9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



Şekil 5.19. 9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.6. 9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



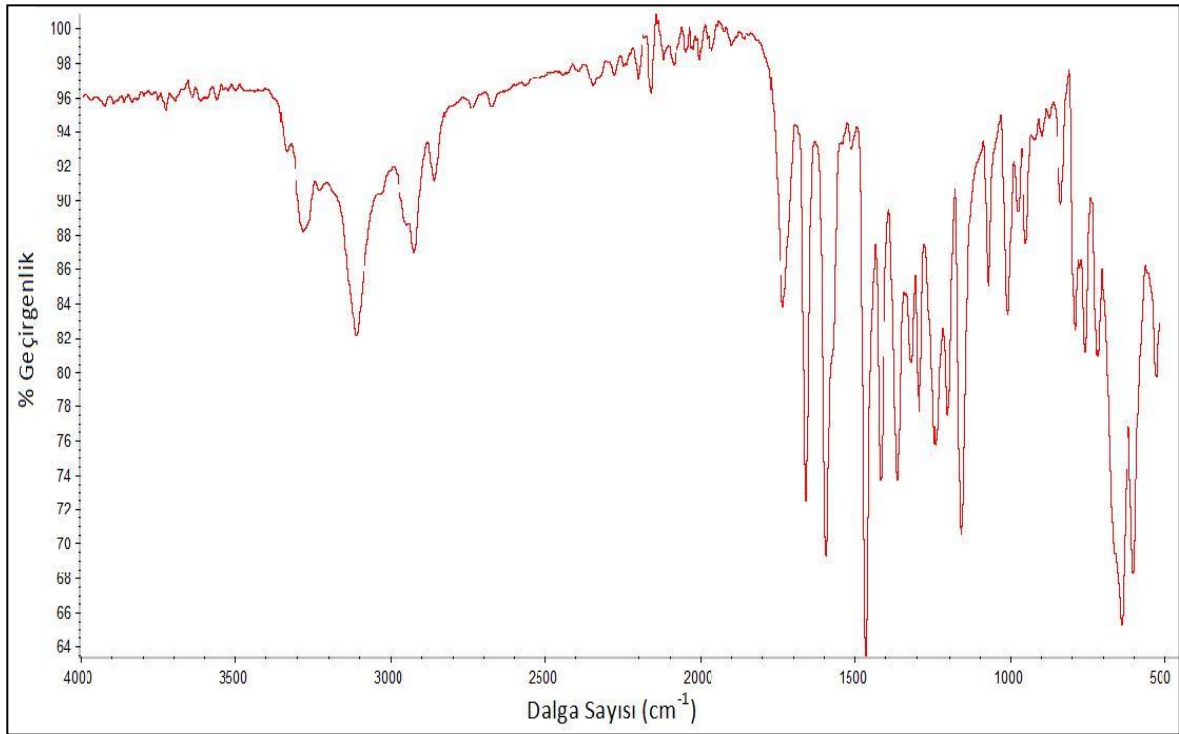
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3287 ve 3116 cm^{-1} , de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3036 cm^{-1} , de aromatik C-H gerilme bandı; 2929 cm^{-1} , de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.20.).

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) $8,23\text{ ppm}$ ' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); $8,13\text{ ppm}$ ' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); $7,31\text{ ppm}$ ' de C(6) konumuna bağlı -NH₂ grubundaki protonlara ait birli, 2H; $5,70\text{ ppm}$ ' de

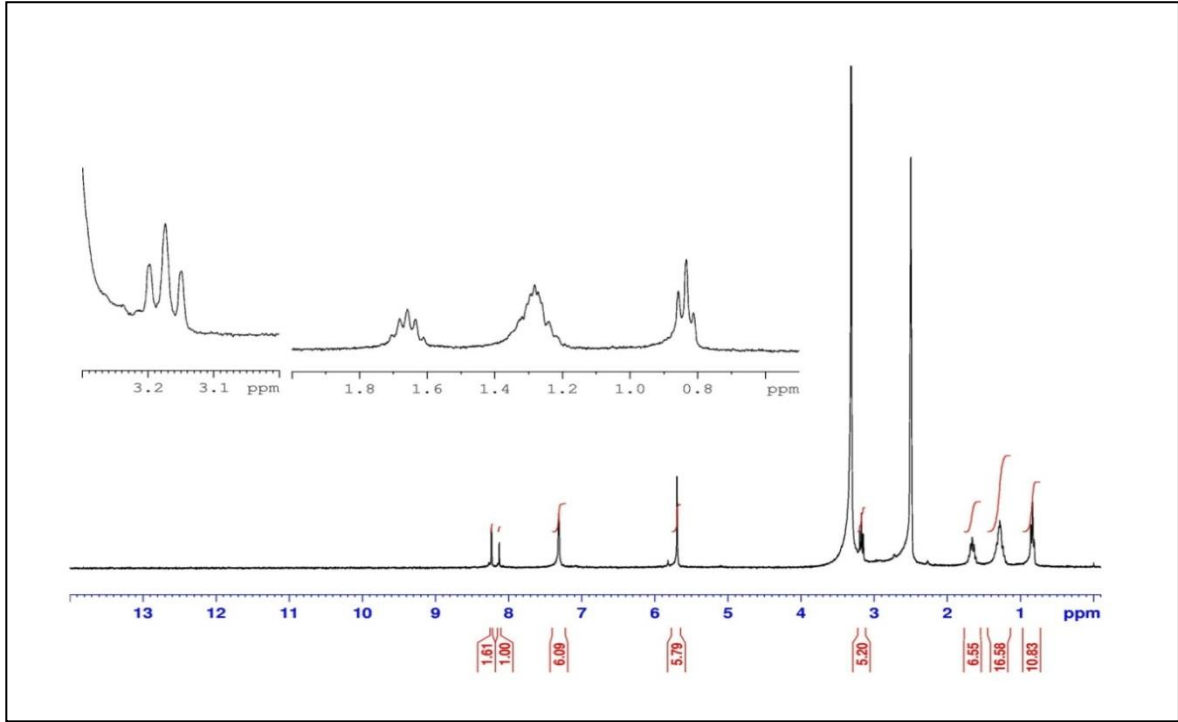
C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); 3,17 ppm' de C(1') protonuna ait üçlü ($J_{1',2'} = 7,2$ Hz), 2H (CH₂); 1,66 ppm' de C(2') protonuna ait çoklu, 2H (CH₂); 1,28 ppm' de C(3'), C(4') protonlarına ait çoklu, 4H (CH₂); 0,83 ppm' de C(5') protonuna ait üçlü ($J_{5',4'} = 7,3$ Hz), 3H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.21.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,97; 163,63; 156,51; 149,92; 118,79; -CH₂ karbonları 37,94; 32,45; 30,37; 29,03; 21,94; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 153,31; 140,87; -CH₃ karbonları 14,20 (Şekil 5.22.) görülmektedir.

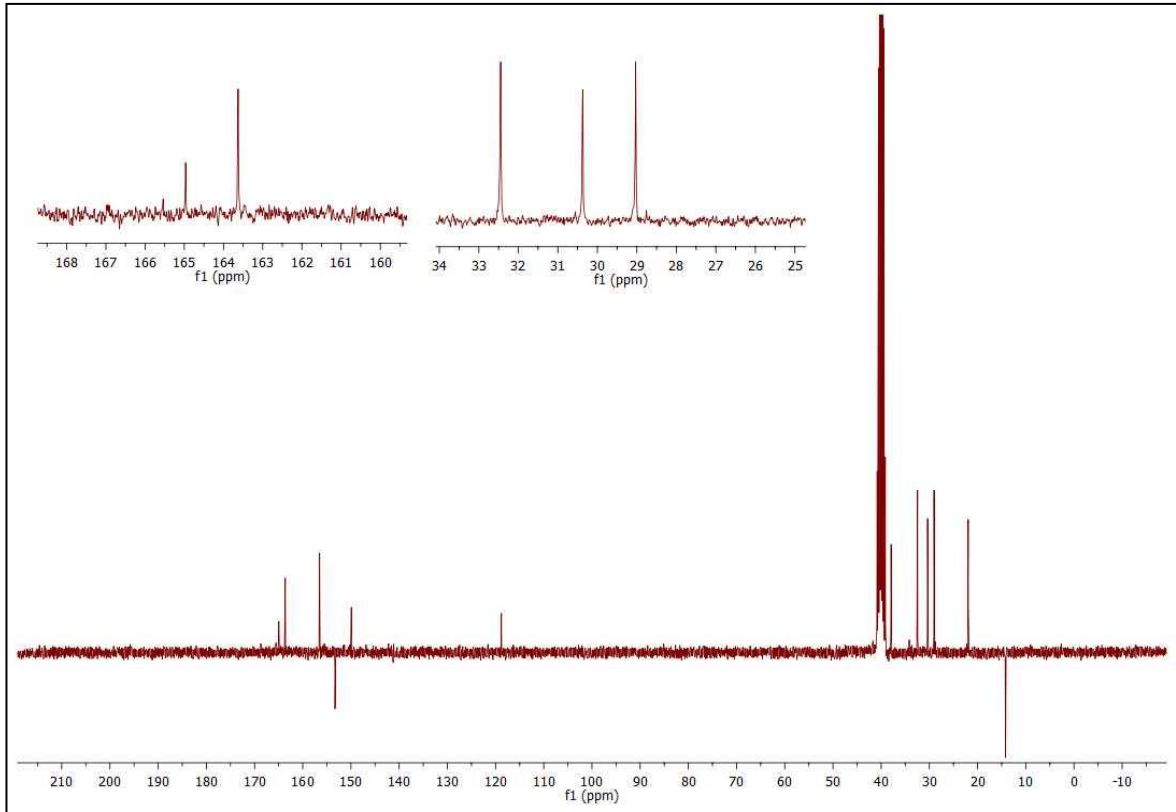
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 320,1222 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 320,1215) (Şekil 5.23.).



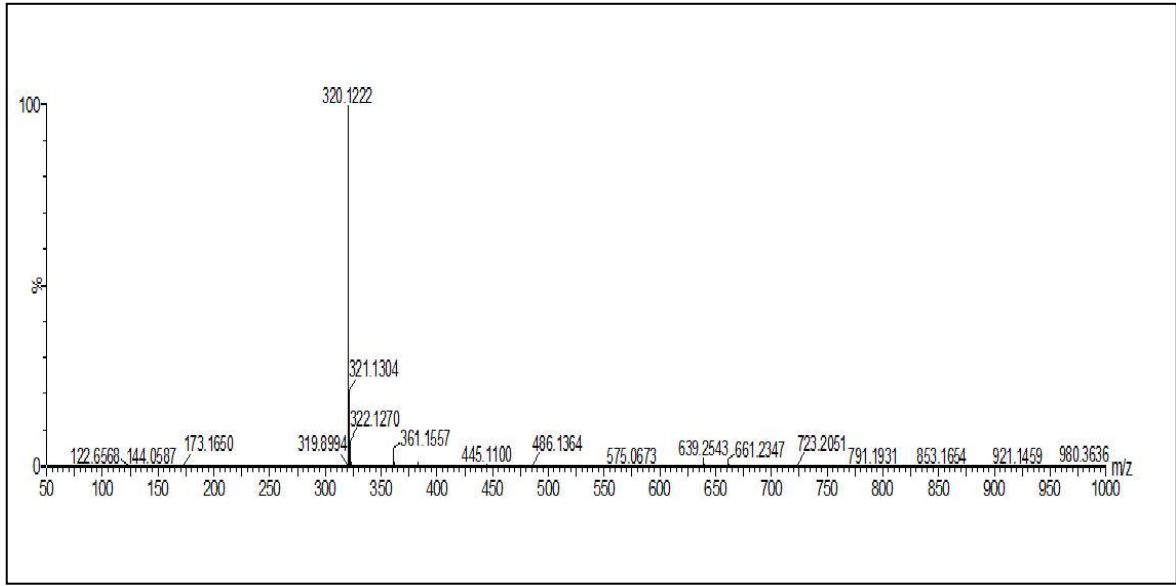
Şekil 5.20. 9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.21. 9-((5-(Pentiltilyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

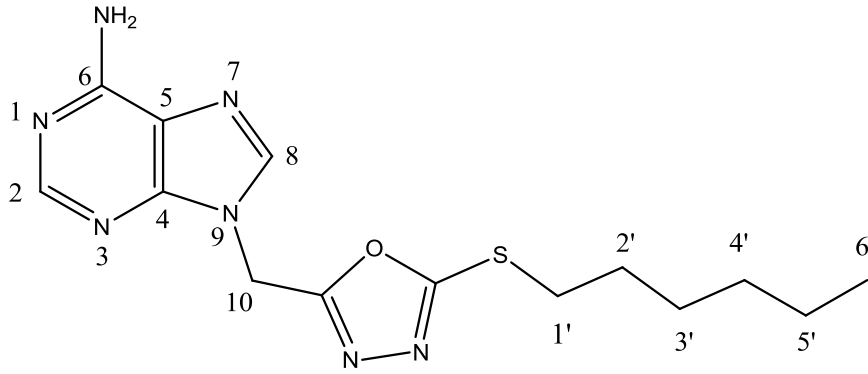


Şekil 5.22. 9-((5-(Pentiltilyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ¹³C-APT NMR spektrumu



Şekil 5.23. 9-((5-(Pentiltilyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR MS spektrumu

5.7. 9-((5-(Heksiltilyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapının Aydınlatılması



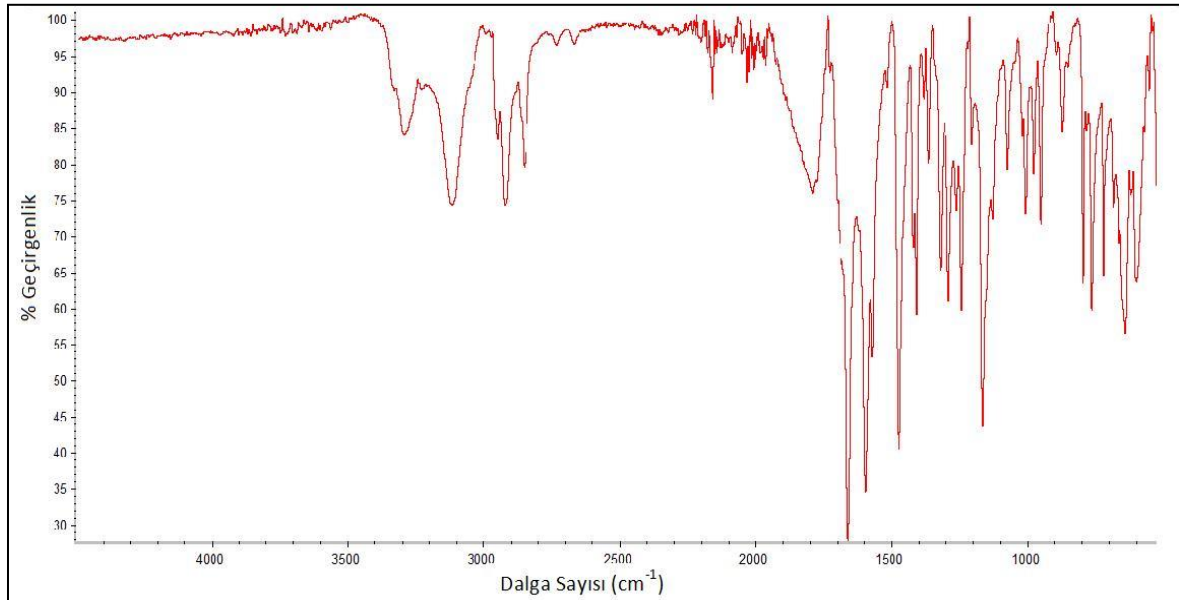
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3296 ve 3119 cm^{-1} ' de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3054 cm^{-1} ' de aromatik C-H gerilme bandı; 2953 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.24.).

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) $8,24\text{ ppm}$ ' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); $8,15\text{ ppm}$ ' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); $7,33\text{ ppm}$ ' de C(6) konumuna bağlı -NH₂ grubundaki protonlara ait birli, 2H; $5,70\text{ ppm}$ ' de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); $3,18\text{ ppm}$ ' de C(1') protonuna ait üçlü ($J_{1',2'} = 7,2\text{ Hz}$), 2H (CH₂); $1,66\text{ ppm}$ ' de C(2') protonuna ait çoklu, 2H (CH₂); $1,28\text{ ppm}$ ' de C(3'), C(4'),

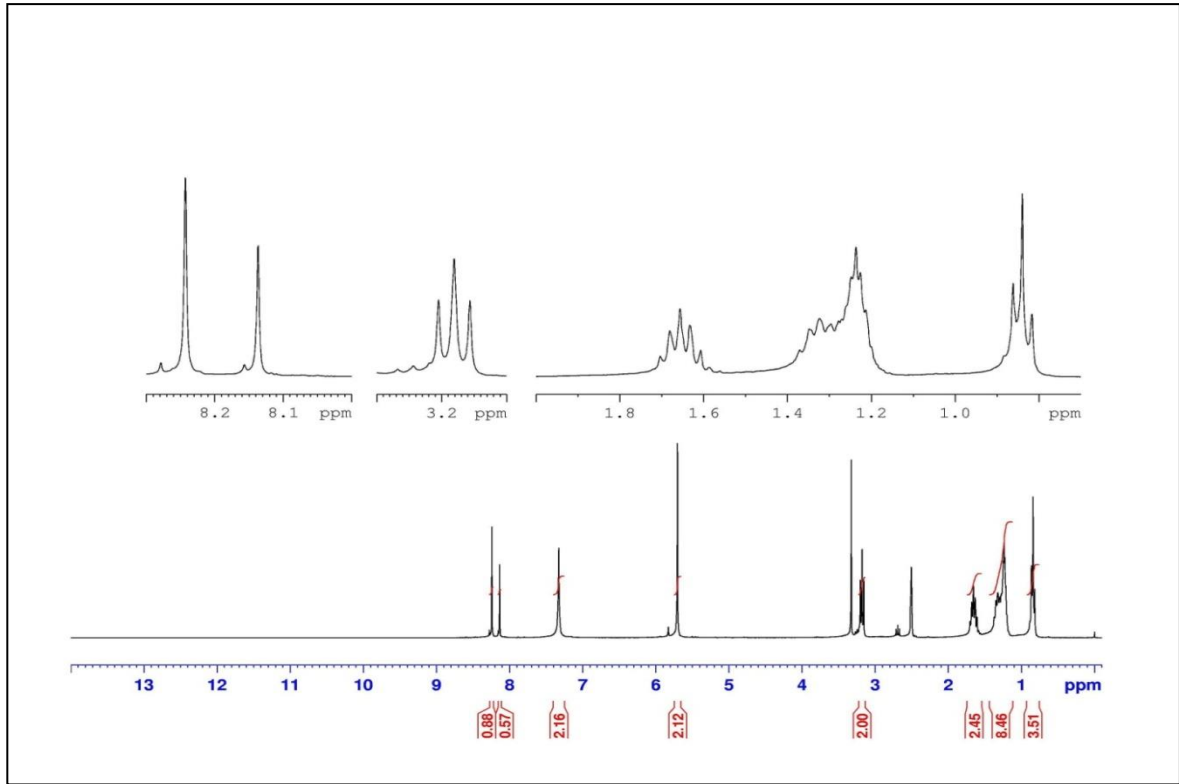
C(5') protonlarına ait çoklu, 6H (CH₂); 0,84 ppm' de C(6') protonuna ait üçlü ($J_{6,5'} = 6,8$ Hz), 3H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.25.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,97; 163,62; 156,51; 149,92; 118,80; -CH₂ karbonları 37,94; 32,49; 30,99; 29,16; 27,95; 22,35; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 153,30; 141,20; -CH₃ karbonları 14,27 (Şekil 5.26.) görülmektedir.

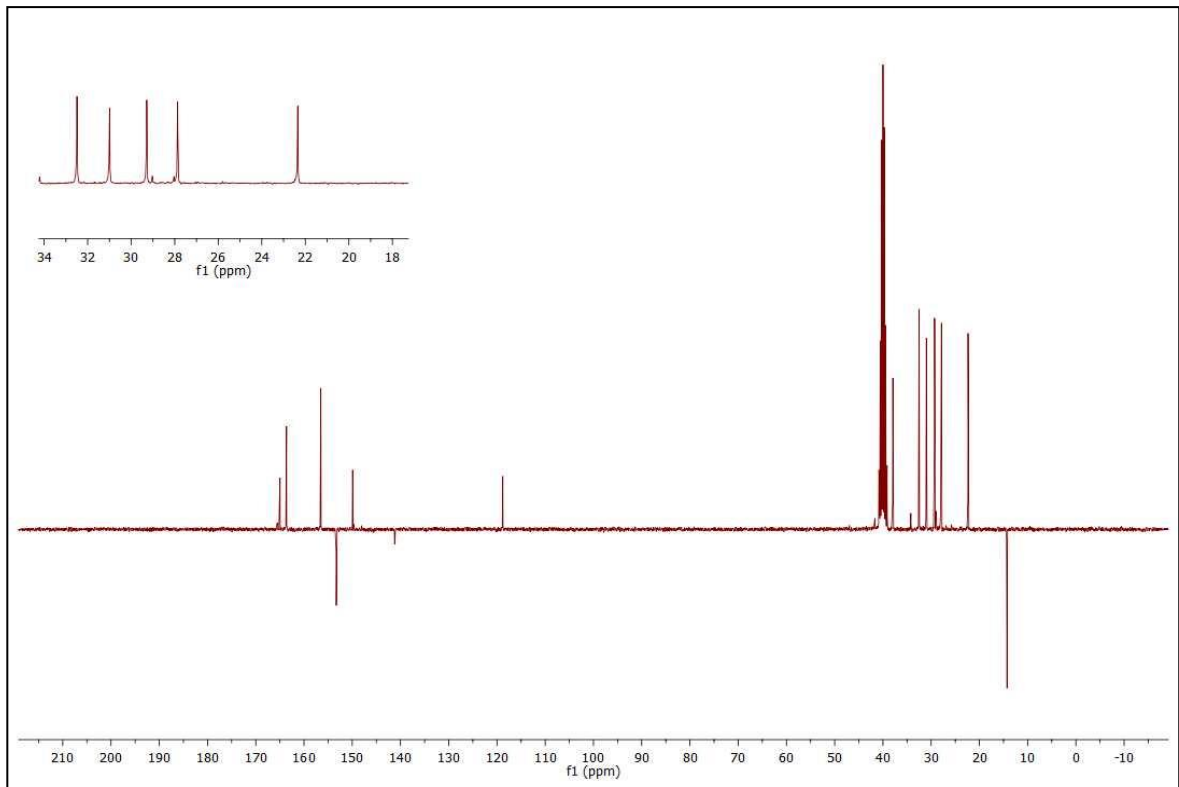
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 334,1289 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 334,1372) (Şekil 5.27.).



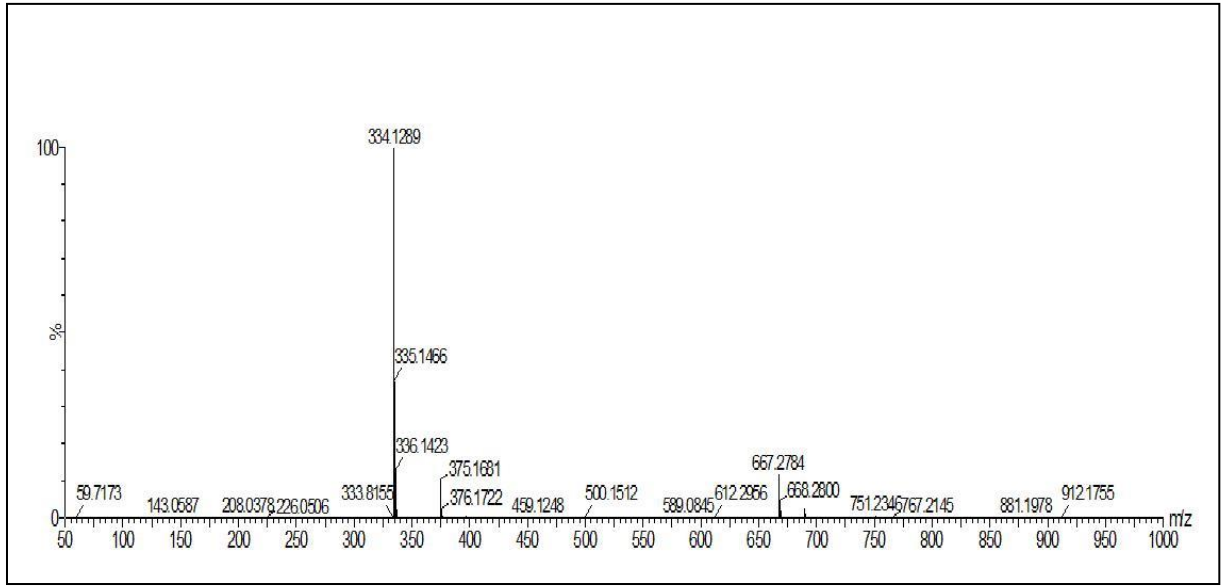
Şekil 5.24. 9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.25. 9-((5-(Heksiltiyö)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin bileşığının ^1H -NMR spektrumu

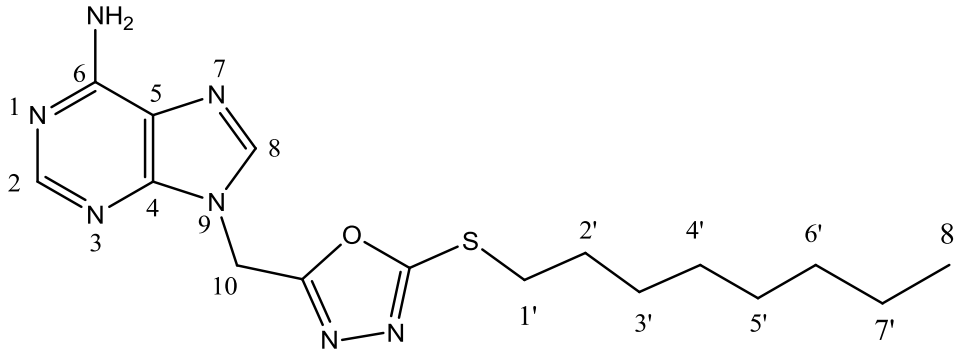


Şekil 5.26. 9-((5-(Heksiltiyö)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin bileşığının ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.27. 9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.8. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



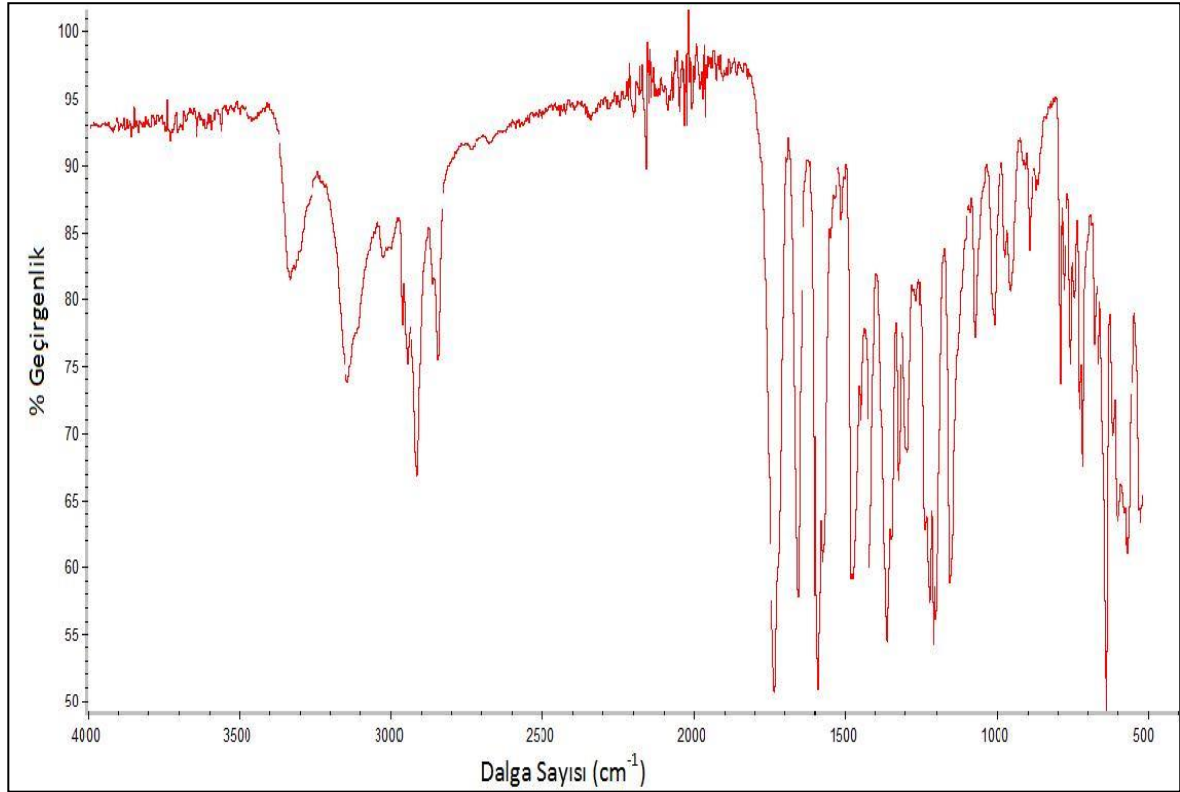
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3296 ve 3119 cm^{-1} ' de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3054 cm^{-1} ' de aromatik C-H gerilme bandı; 2953 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.28.).

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) $8,24\text{ ppm}$ ' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); $8,15\text{ ppm}$ ' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); $7,33\text{ ppm}$ ' de C(6) konumuna bağlı -NH₂ grubundaki protonlara ait birli, 2H; $5,70\text{ ppm}$ ' de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); $3,18\text{ ppm}$ ' de C(1') protonuna ait üçlü ($J_{1',2'} = 7,2\text{ Hz}$), 2H (CH₂); $1,66\text{ ppm}$ ' de C(2') protonuna ait çoklu, 2H (CH₂); $1,18\text{ ppm}$ ' de C(3'), C(4'),

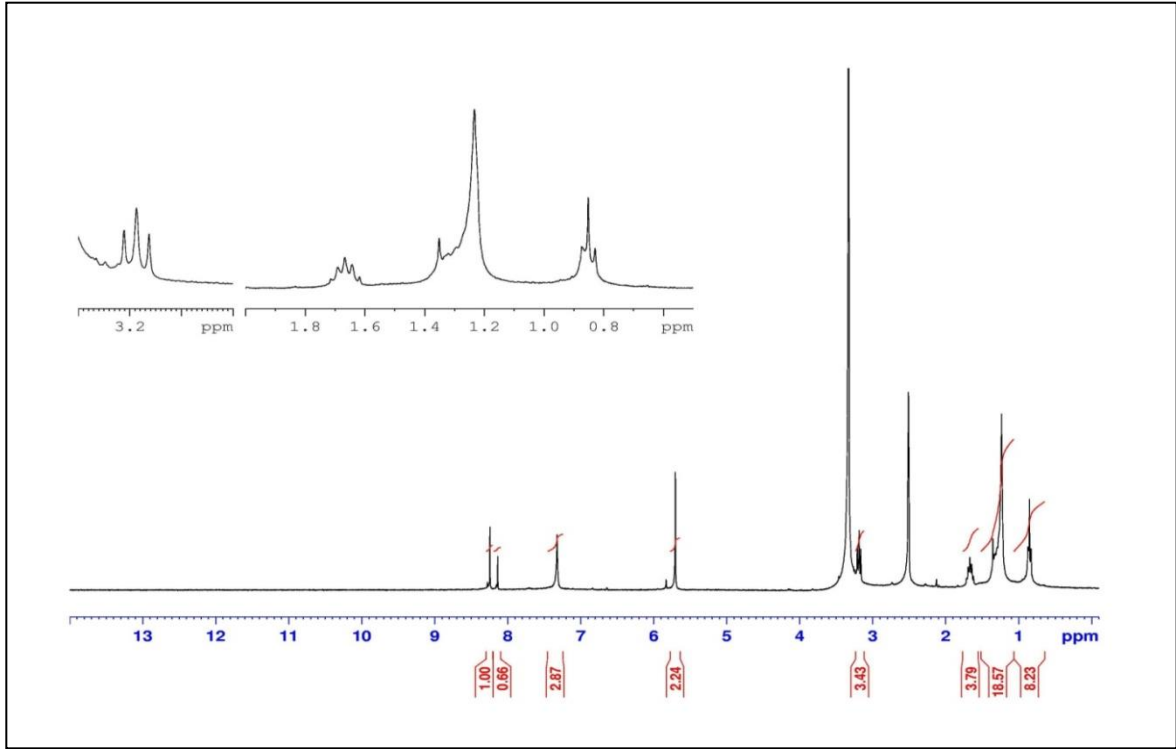
C(5'), C(6'), C(7') protonlarına ait tekli, 10H (CH₂); 0,85 ppm' de C(8') protonuna ait üçlü ($J_{8,7'} = 6,9$ Hz), 3H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.29.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,97; 163,62; 156,51; 149,92; 118,79; -CH₂ karbonları 37,93; 32,49; 31,60; 29,31; 28,94; 28,76; 28,21; 22,49; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 153,36; 141,20; -CH₃ karbonu 14,39 (Şekil 5.30.) görülmektedir.

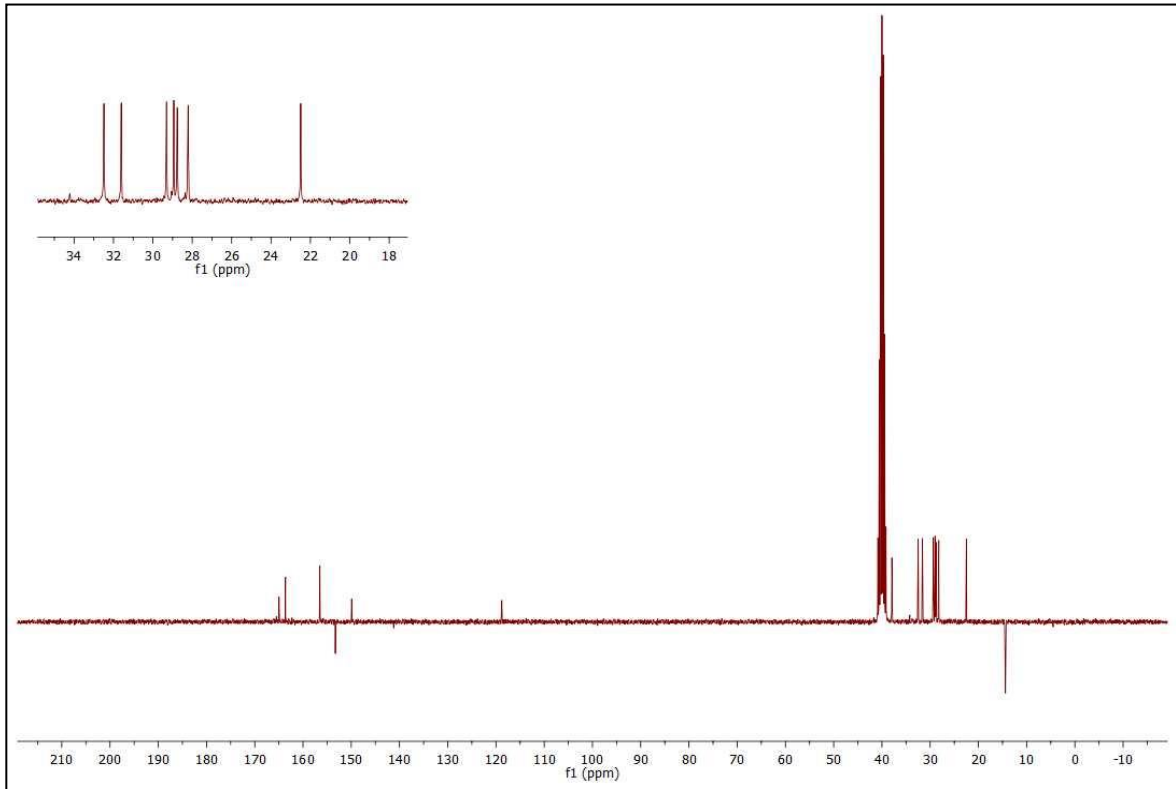
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 362,1738 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 362,1685) (Şekil 5.31.).



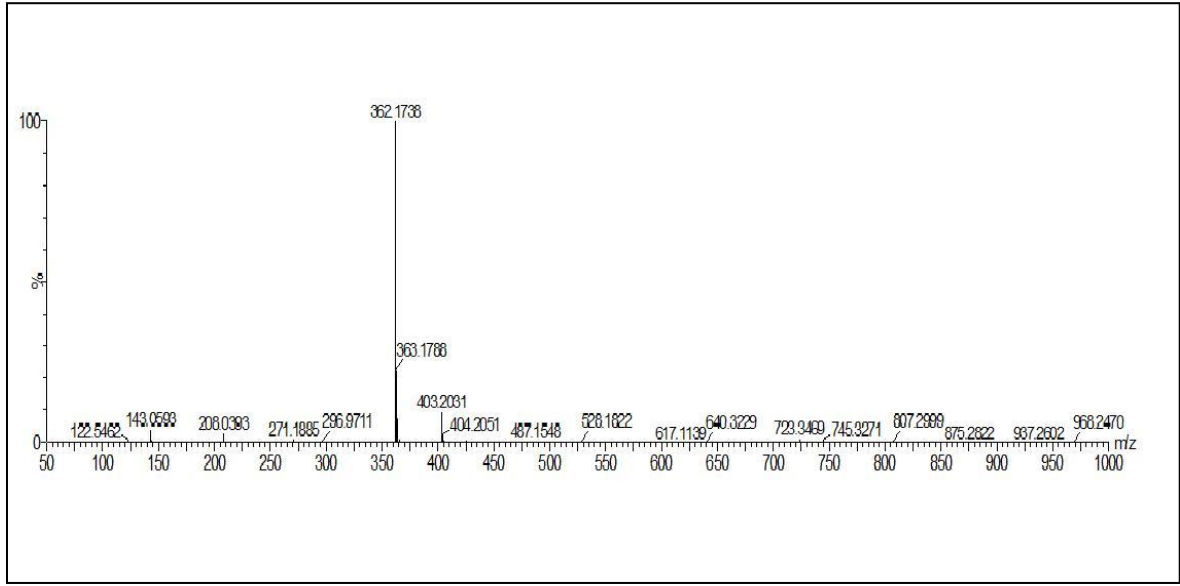
Şekil 5.28. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.29. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

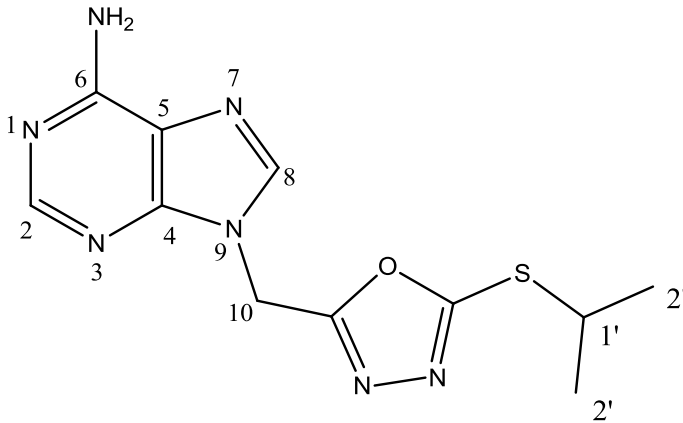


Şekil 5.30. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.31. 9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.9. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



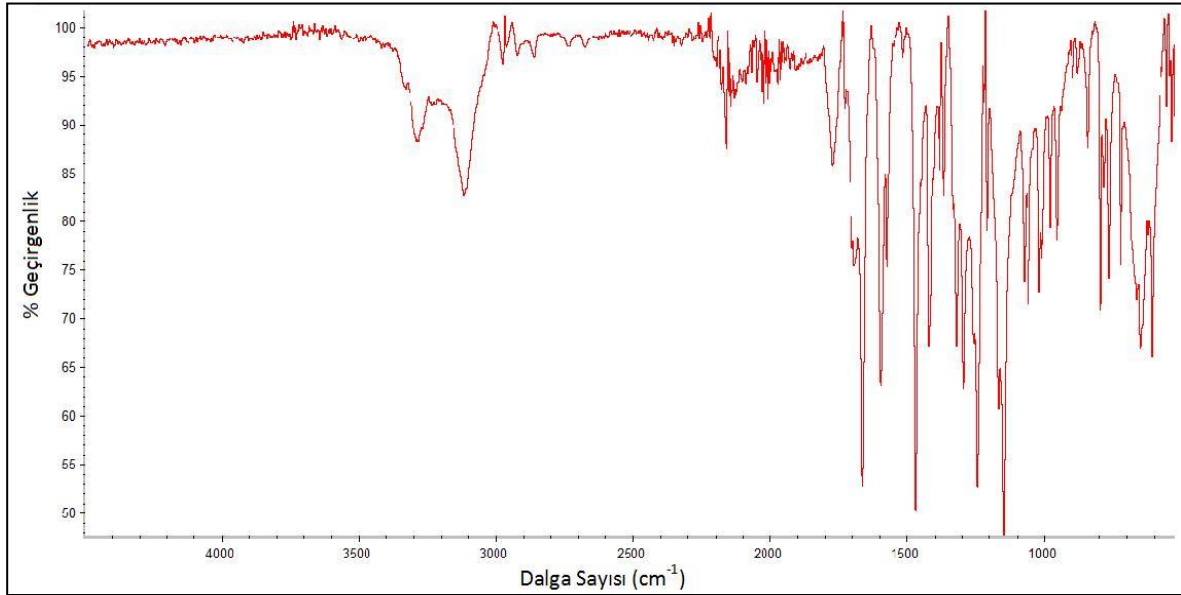
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3298 ve 3119 cm^{-1} ' de -NH_2 grubuna ait N-H gerilme bandları; 3061 cm^{-1} ' de aromatik C-H gerilme bandı; 2978 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.32.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) $8,25\text{ ppm}$ ' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); $8,14\text{ ppm}$ ' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); $7,32\text{ ppm}$ ' de C(6) konumuna bağlı -NH_2 grubundaki protonlara ait birli, 2H; $5,72\text{ ppm}$ ' de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); $3,78\text{ ppm}$ ' de C(1') protonuna ait çoklu ($J_{1',2'} = 6.8$

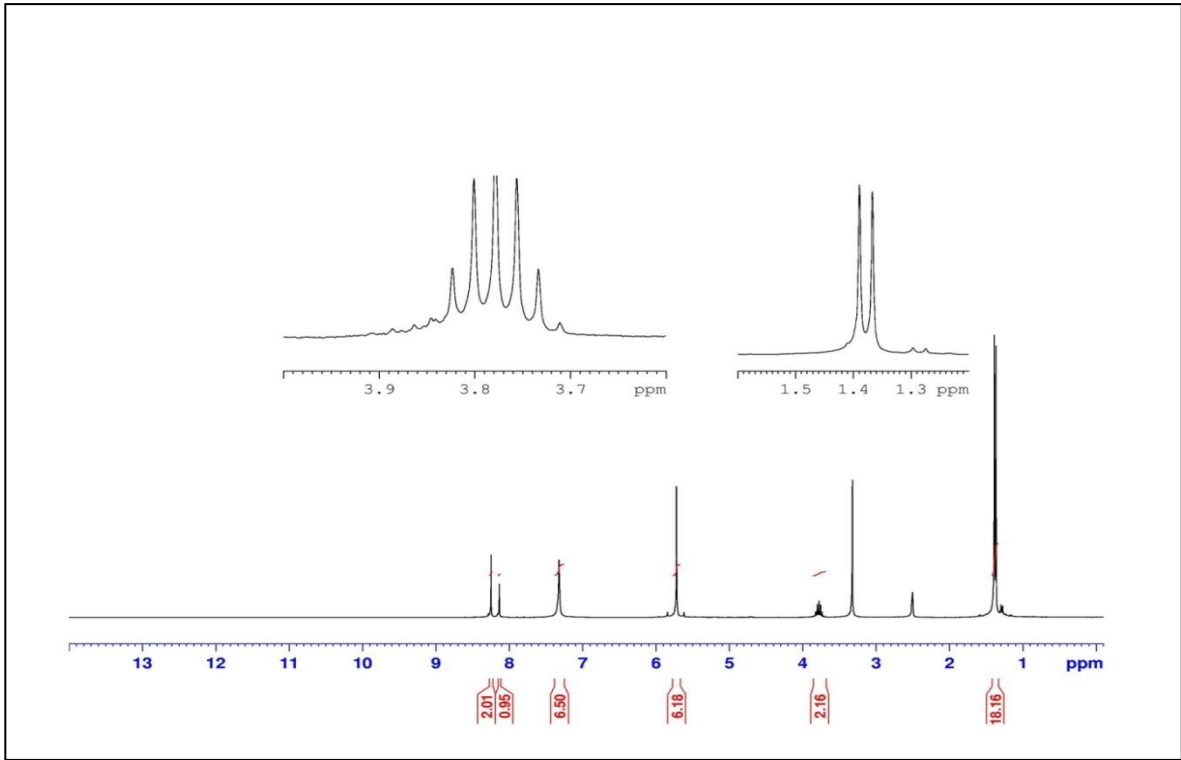
Hz), 1H (CH); 1,38 ppm' de C(2') protonlarına ait ikili, ($J_{2,1'}$ = 6,8 Hz), 6H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.33.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ , ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 164,03; 163,81; 156,50; 149,93; 118,79; -CH₂ karbonu 38,00; negatif genlikte (δ , ppm): -CH karbonları 153,31; 141,22; 39,57; -CH₃ karbonu 23,32 (Şekil 5.34.) görülmektedir.

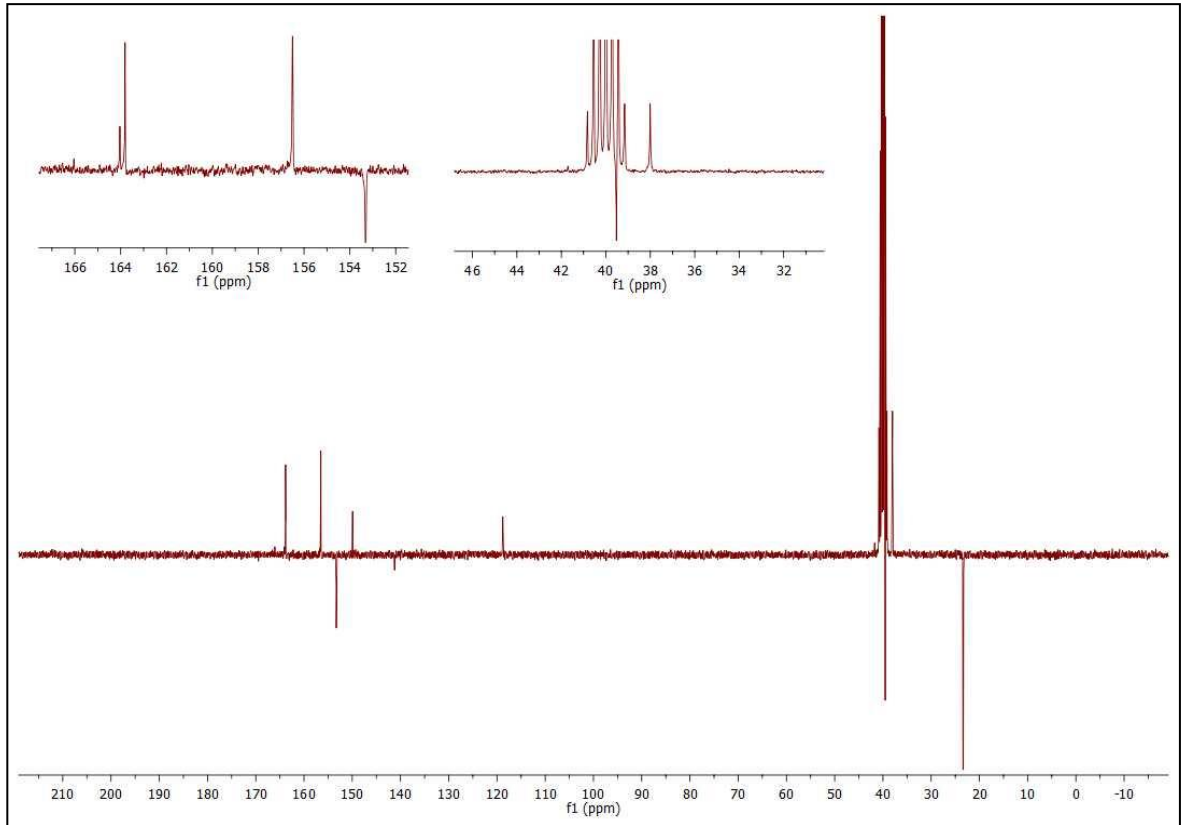
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[M+H]^+$) 293,1775 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 292,0902) (Şekil 5.35.).



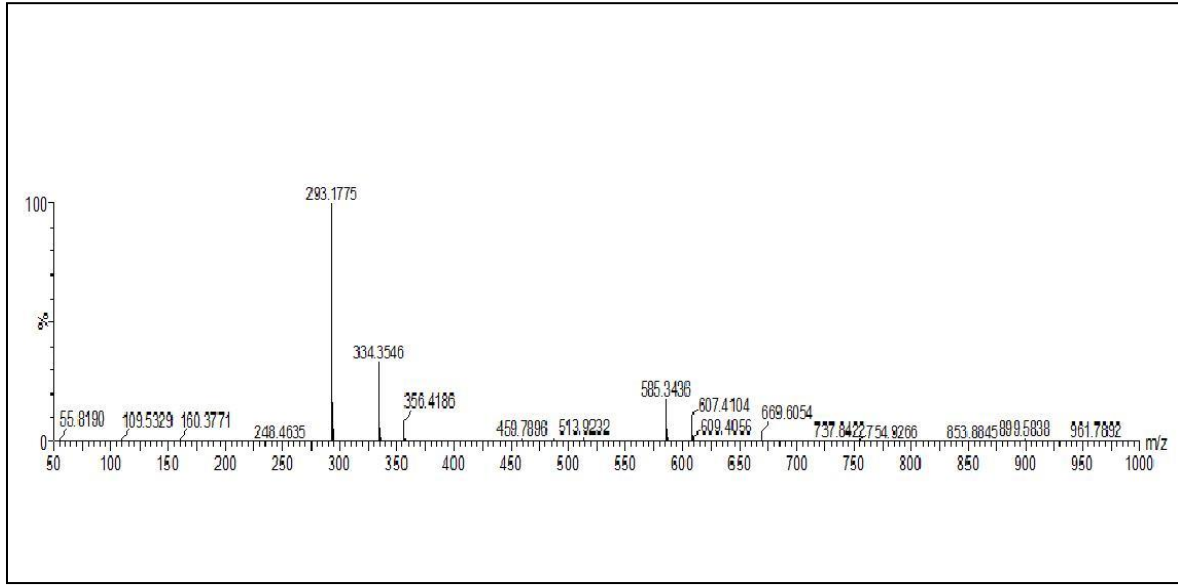
Şekil 5.32. 9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.33. 9-((5-(İzopropiltiy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

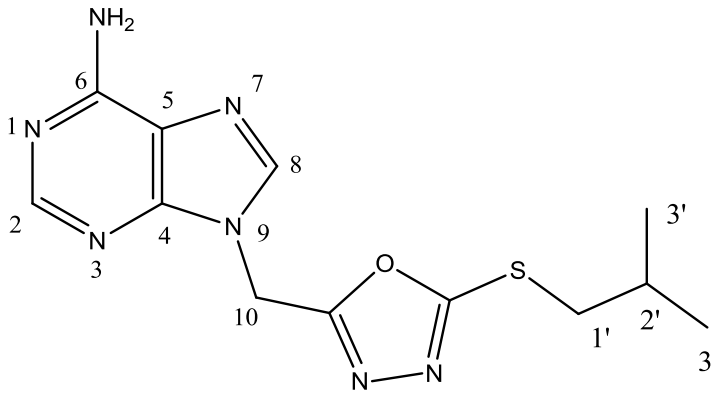


Şekil 5.34. 9-((5-(İzopropiltiy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu



Şekil 5.35. 9-((5-(İzopropiltiy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.10. 9-((5-(İzobütilyi)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



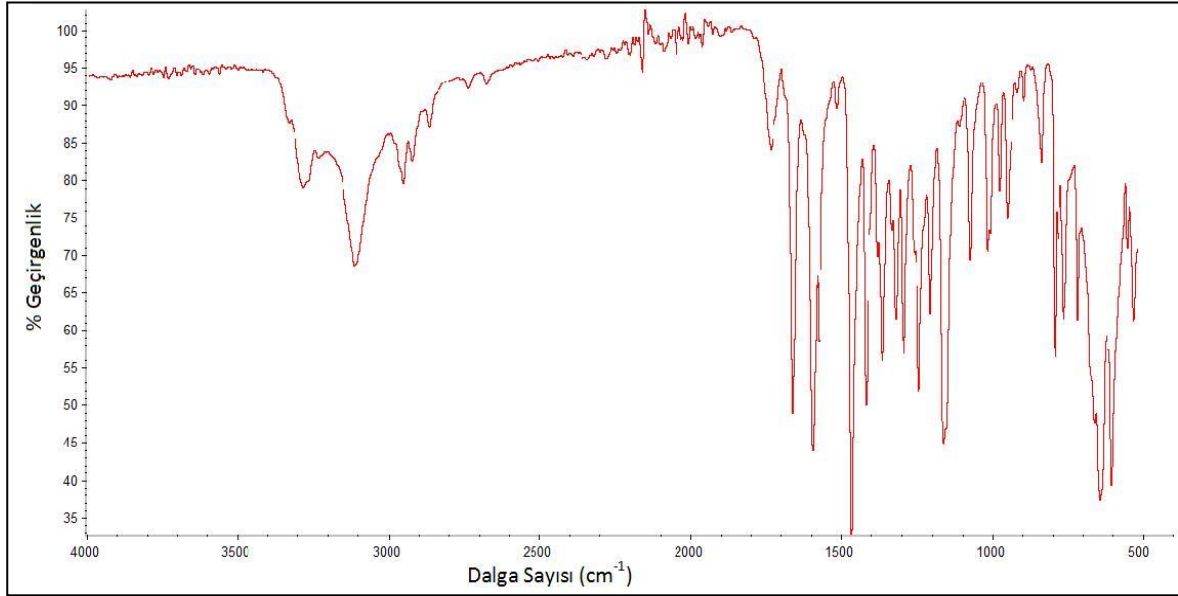
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3287 ve 3117 cm^{-1} ' de -NH_2 grubuna ait N-H gerilme bandları; 3047 cm^{-1} ' de aromatik C-H gerilme bandı; 2955 cm^{-1} ' de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.36.).

Bileşiğin DMSO- d_6 içerisinde alınan $^1\text{H-NMR}$ spektrumu incelendiğinde (δ) $8,25\text{ ppm}$ ' de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); $8,14\text{ ppm}$ ' de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); $7,32\text{ ppm}$ ' de C(6) konumuna bağlı -NH_2 grubundaki protonlara ait birli, 2H; $5,72\text{ ppm}$ ' de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); $3,09\text{ ppm}$ ' de C(1') protonuna ait ikili ($J_{1',2'} = 6.8\text{ Hz}$),

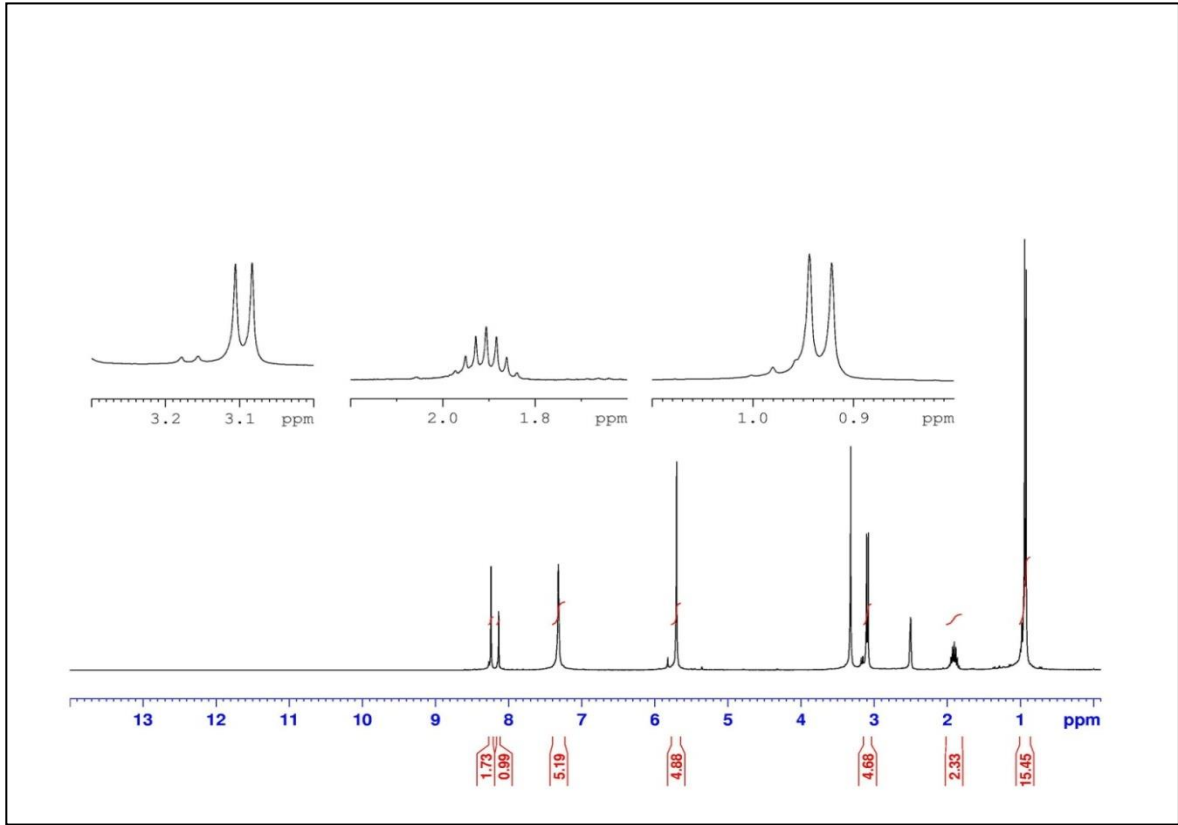
2H (CH₂); 1,91 ppm' de C(2') protonuna ait çoklu, H (CH); 0,93 ppm' de C(3') protonlarına ait ikili ($J_{3,2'} = 6,8$ Hz), 6H (CH₃) gözlenmiştir (Şekil 5.37.).

¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar 165,07; 163,61; 156,51; 149,93; 118,80; -CH₂ karbonları 40,69; 37,95; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları 153,31; 141,22; 21,82; -CH₃ karbonu 21,56 (Şekil 5.38.) görülmektedir.

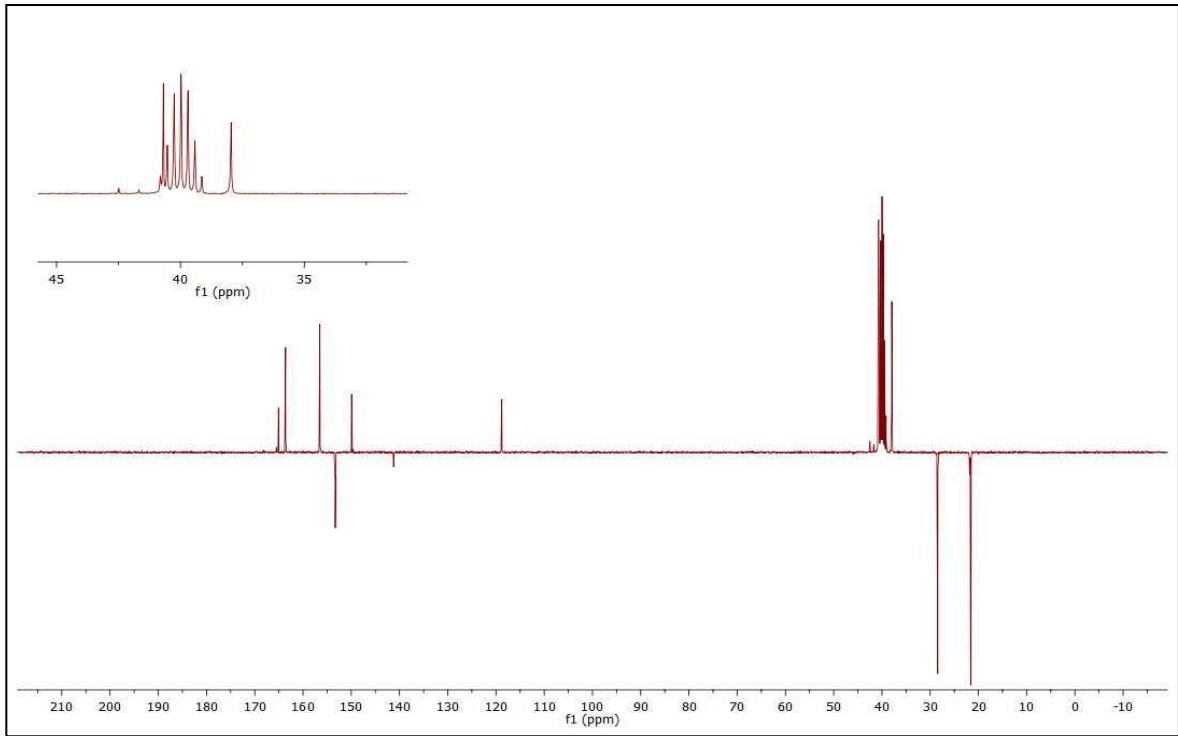
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ([M+H]⁺) 307,2480 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 306,1059) (Şekil 5.39.).



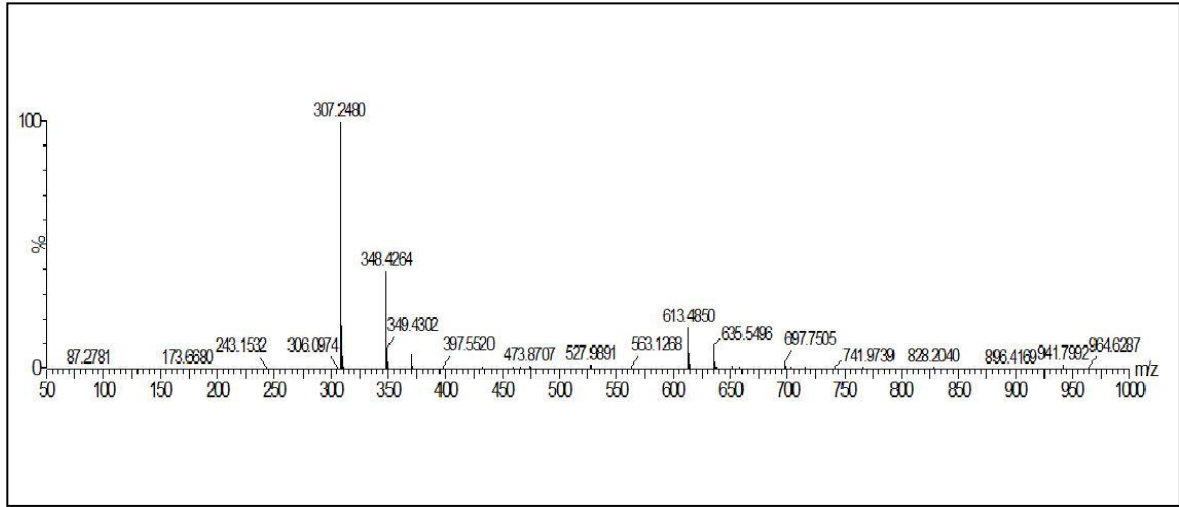
Şekil 5.36. 9-((5-(İzobütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.37. 9-((5-(İzobütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin $^1\text{H-NMR}$ spektrumu

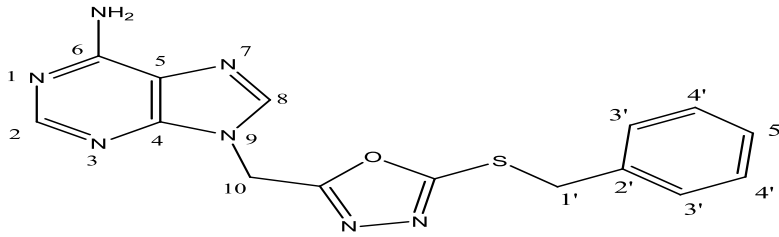


Şekil 5.38. 9-((5-(İzobütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin $^{13}\text{C-APT NMR}$ spektrumu



Şekil 5.39. 9-((5-(İzobütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu

5.11. 9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin Bileşiğinin Yapısının Aydınlatılması



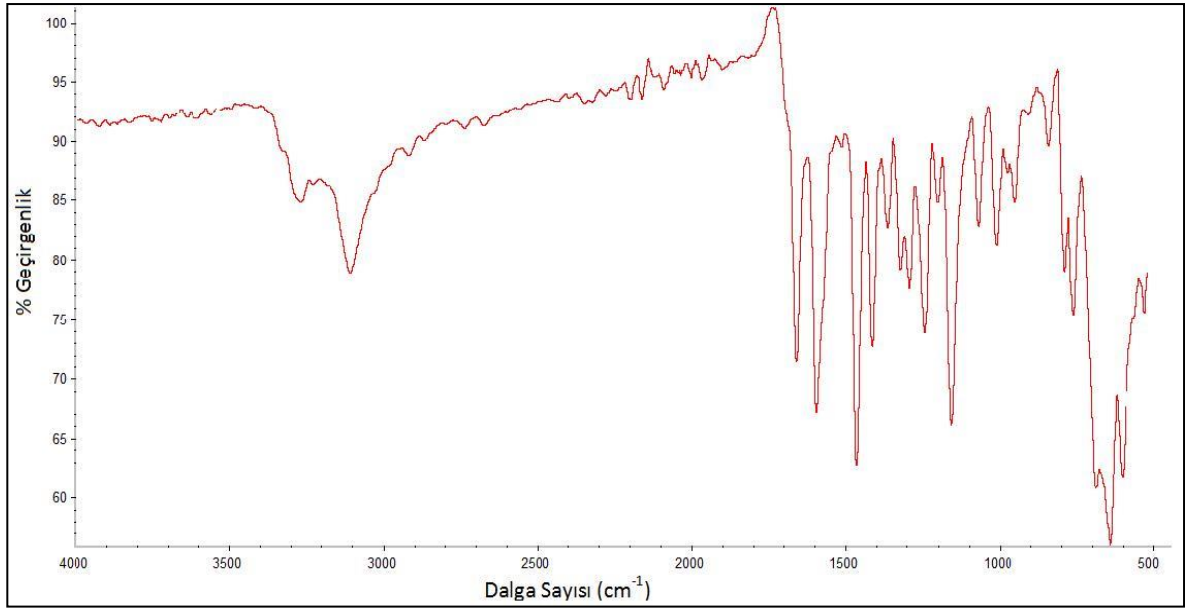
Bileşiğin ATR cihazında alınan FT-IR spektrumu incelendiğinde 3276 ve 3113 cm^{-1} de -NH₂ grubuna ait N-H gerilme bandları; 3036 cm^{-1} de aromatik C-H gerilme bandı; 2926 cm^{-1} de alifatik C-H gerilme bandı gözlenmiştir (Şekil 5.40.).

Bileşiğin DMSO-*d*₆ içerisinde alınan ¹H-NMR spektrumu incelendiğinde (δ) $8,24\text{ ppm}$ de C(2) protonuna ait birli, 1H (CH); $8,14\text{ ppm}$ de C(8) protonuna ait birli, 1H (CH); $7,40-7,20\text{ ppm}$ de C(6) konumuna bağlı -NH₂ grubundaki protonlara ve C(3'), C(4'), C(5') protonlarına ait çoklu, 7H (Ar-H, NH₂); $5,70\text{ ppm}$ de C(10) protonuna ait birli, 2H (CH₂); $4,43\text{ ppm}$ de C(1') protonuna ait tekli, 2H (CH₂) gözlenmiştir (Şekil 5.41.).

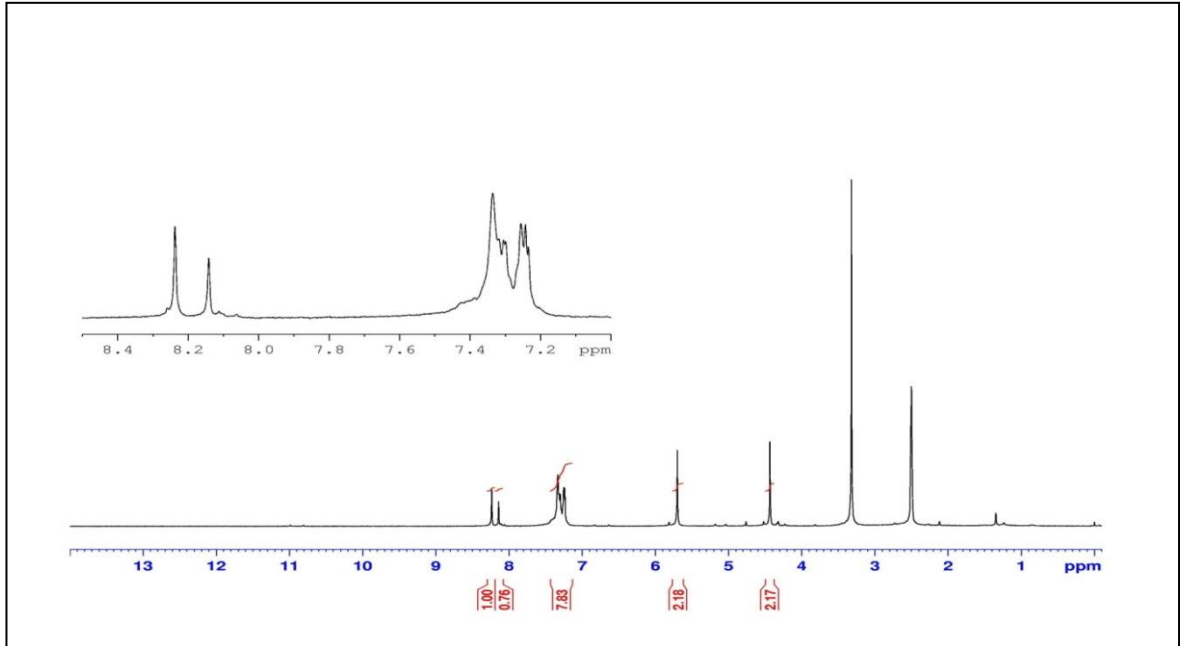
¹³C-APT NMR spektrumu incelendiğinde, pozitif genlikte (δ, ppm) -H içermeyen (kuarterner) karbonlar $164,37$; $163,83$; $156,51$; $149,90$; $136,88$; $118,82$; -CH₂ karbonları $37,89$; $36,29$; negatif genlikte (δ, ppm) -CH karbonları $153,34$; $141,22$; $129,36$; $128,94$;

128,17 (Şekil 5.42.) görülmektedir.

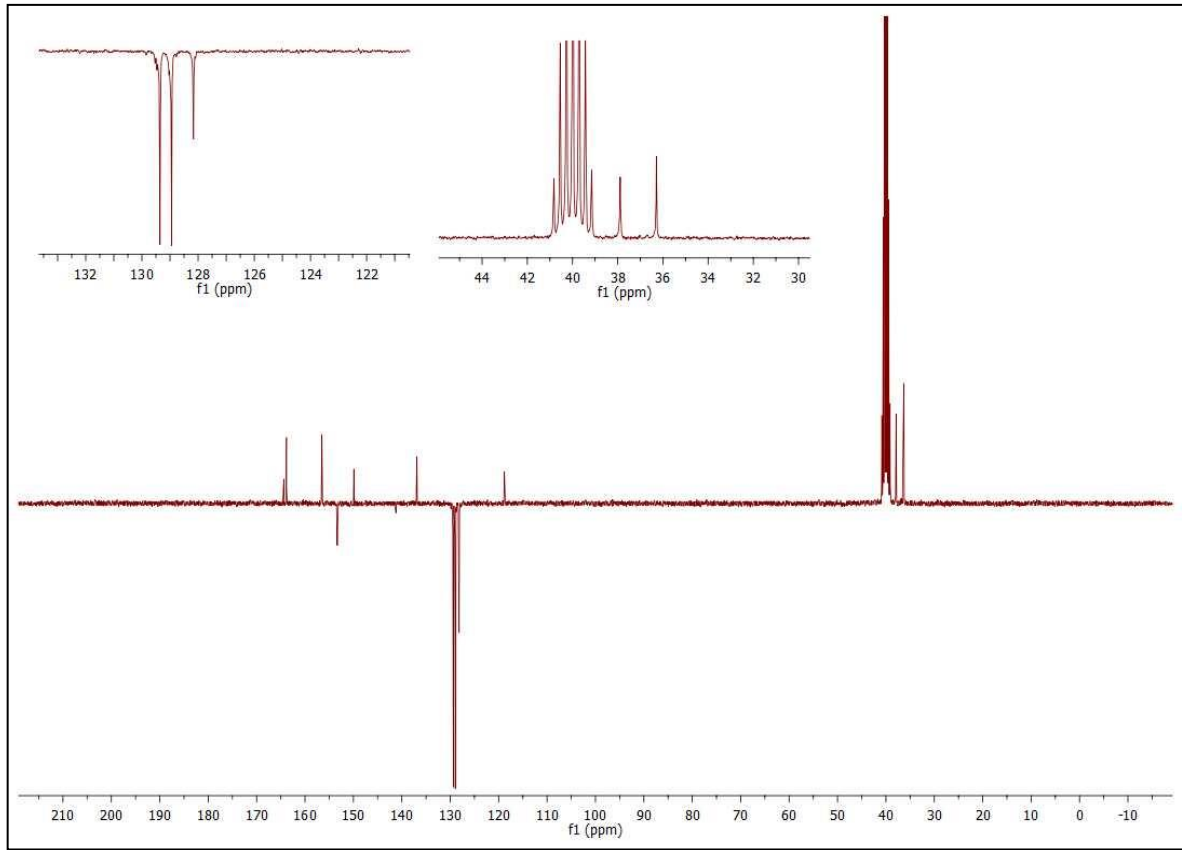
Bileşiğe ait moleküler iyon piki ($[M+H]^+$) 340,0884 m/z değerinde gözlenmiştir (Hesaplanan: 340,0902) (Şekil 5.43.).



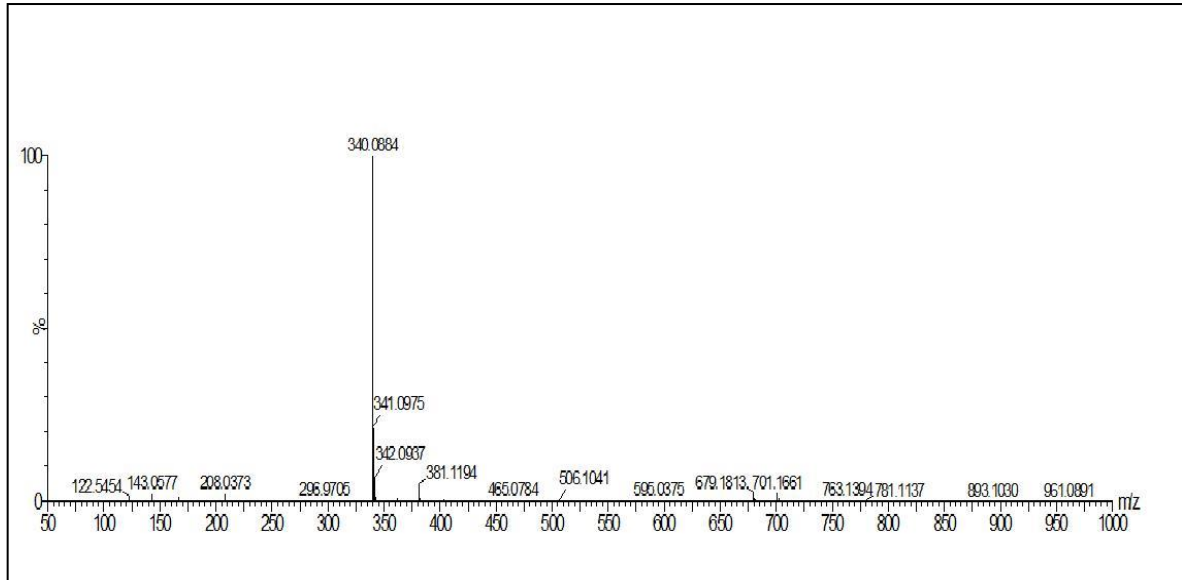
Şekil 5.40. 9-((5-(Benziltiy)l)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ATR-FTIR spektrumu



Şekil 5.41. 9-((5-(Benziltiy)l)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^1H -NMR spektrumu

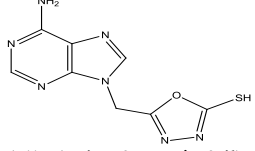
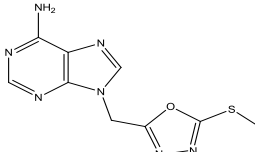
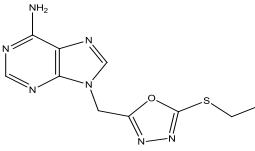
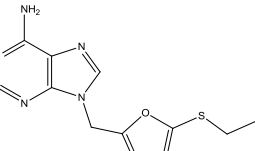
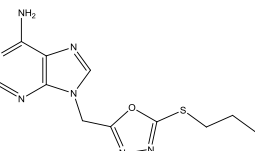


Şekil 5.42. 9-((5-(Benziltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

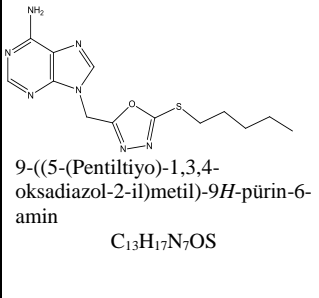
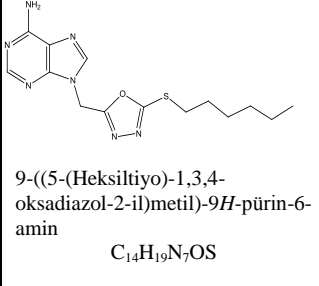
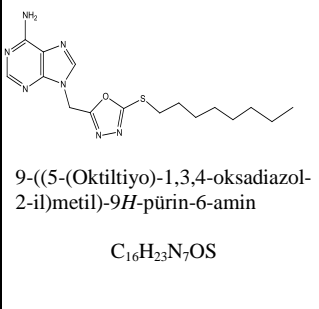
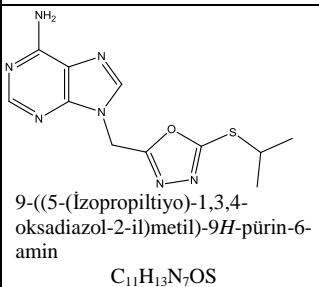
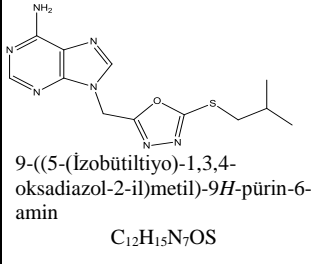
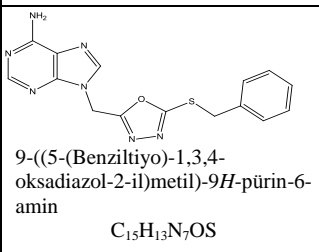


Şekil 5.43. 9-((5-(Benziltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin bileşiğinin HR-MS spektrumu

Çizelge 5.1. Bileşiklerin yapıları ve isimlerini, verimlerini, erime noktalarını, spektral verileri

Bileşiğin yapısı ve adı	Verim (%)	Erime Noktası (°C)	FT-IR (cm ⁻¹)	¹ H-NMR (δ, ppm) (DMSO- <i>d</i> ₆)	¹³ C-NMR (δ, ppm)	HR-MS [M+H] ⁺
 <p>5-((6-Amino-9H-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-tiyol C₈H₇N₇OS</p>	73	259-260	3276, 3164 NH ₂ ; 3056 Ar-H; 2995 C-H.	9,61 (b, 1H) SH; 8,23 (b, 1H) CH; 8,15 (b, 1H) CH; 7,37 (b,2H) NH ₂ ; 4,63 (b, 2H) CH ₂ ; 4,43 (b, 1H) NH.	kuarterner C; 175,38; 168,88; 156,06; 149,97; 118,73. CH ₂ karbonu; 38,13. CH karbonları; 152,24; 141,29.	Deneysel Bulunan 250,0508; Teorik Hesap. 250,0433.
 <p>9-((5-(Metiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₉H₉N₇OS</p>	71	367-368	3388, 3336 NH ₂ ; 3069 Ar-H; 2975 C-H.	8,06 (b, 1H) CH; 7,95 (b, 1H) CH; 7,00 (b, 2H) NH ₂ ; 4,33 (b, 2H) CH ₂ ; 1,23 (b, 3H) CH ₃ .	kuarterner C; 175,38; 168,88; 156,12; 150,16; 118,76. CH ₂ karbonu; 47,35. CH karbonları; 152,24; 142,72. CH ₃ karbonu; 19,00.	
 <p>9-((5-(Etiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₀H₁₁N₇OS</p>	72	225-226	3296, 3118 NH ₂ ; 3050 Ar-H; 2983 C-H.	8,26 (b, 1H) CH; 8,14 (b, 1H) CH; 7,33 (b, 2H) NH ₂ ; 4,33 (b, 2H) CH ₂ ; 3,21 (d, 2H) CH ₂ ; 1,32 (ü, 3H) CH ₃ .	kuarterner C; 164,86; 163,65; 156,50; 149,93; 118,79. CH ₂ karbonları; 37,94; 27,11. CH karbonları; 153,32; 141,22. CH ₃ karbonu. 15,01.	Deneysel Bulunan 278,3056; Teorik Hesap. 279,0746.
 <p>9-((5-(Propiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₁H₁₃N₇OS</p>	74	205-206	3294, 3117 NH ₂ ; 3050 Ar-H; 2964 CH.	8,26 (b, 1H) CH; 8,14 (b, 1H) CH; 7,33 (b, 2H) NH ₂ ; 5,76 (b, 2H) CH ₂ ; 3,17 (ü, 2H) CH ₂ ; 1,63 (ç, 2H) CH ₂ ; 0,92 (ü, 3H) CH ₃ .	kuarterner C; 164,95; 163,64; 156,51; 149,93; 118,79. CH ₂ karbonları; 37,95; 34,36; 22,75. CH karbonları; 153,31; 141,19. CH ₃ karbonu; 13,17.	Deneysel Bulunan 293,1786; Teorik Hesap. 292,0902.
 <p>9-((5-(Bütiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₂H₁₅N₇OS</p>	74	189-190	3294, 3117 NH ₂ ; 3050 Ar-H; 2964 CH.	8,24 (b, 1H) CH; 8,13 (b, 1H) CH; 7,32 (b, 2H) NH ₂ ; 5,70 (b, 2H) CH ₂ ; 3,18 (ü, 2H) CH ₂ ; 1,64 (ç, 2H) CH ₂ ; 1,35 (ç, 2H) CH ₂ ; 0,86 (ü, 3H) CH ₃ .	kuarterner C; 164,96; 163,63; 156,50; 149,92; 118,79. CH ₂ karbonları; 37,95; 32,17; 31,39; 21,51. CH karbonları; 153,31; 141,21. CH ₃ karbonu; 13,73.	Deneysel Bulunan 307,2459; Teorik Hesap. 306,1059.

Çizelge 5.1. (devamı) Bileşiklerin yapıları ve isimlerini, verimlerini, erime noktalarını, spektral verileri

 <p>9-((5-(Pentiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₃H₁₇N₇OS</p>	72	178-180	3287, 3116 NH ₂ ; 3050 Ar-H; 2964 CH.	8,23 (b, 1H) CH; 8,13 (b, 1H) CH; 7,31 (b, 2H) NH ₂ ; 5,70 (b, 2H) CH ₂ ; 3,17 (ü, 2H) CH ₂ ; 1,66 (ç, 2H) CH ₂ ; 1,28 (ç, 4H) CH ₂ ; 0,83 (ü, 3H) CH ₃ .	kuarterner C; 164,97; 163,63; 156,51; 149,92; 118,79. CH ₂ karbonları; 37,94; 32,45; 30,37; 29,03; 21,94. CH karbonları; 153,31; 140,87. CH ₃ karbonu; 14,20.	Deneyisel Bulunan 320,1222; Teorik Hesap. 320,1215.
 <p>9-((5-(Heksiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₄H₁₉N₇OS</p>	79	187-192	3296, 3119 NH ₂ ; 3054 Ar-H; 2953 CH.	8,24 (b, 1H) CH; 8,15 (b, 1H) CH; 7,33 (b, 2H) NH ₂ ; 5,70 (b, 2H) CH ₂ ; 3,18 (ü, 2H) CH ₂ ; 1,66 (ç, 2H) CH ₂ ; 1,28 (ç, 6H) CH ₂ ; 0,84 (ü, 3H) CH ₃ .	kuarterner C; 164,97; 163,62; 156,51; 149,92; 118,80. CH ₂ karbonları; 37,94; 32,45; 30,99; 29,16; 27,95; 22,35. CH karbonları; 153,30; 141,20. CH ₃ karbonu; 14,27.	Deneyisel Bulunan 334,1289; Teorik Hesap. 334,1372.
 <p>9-((5-(Oktiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₆H₂₃N₇OS</p>	71	188-190	3296, 3119 NH ₂ ; 3054 Ar-H; 2953 CH.	8,24 (b, 1H) CH; 8,15 (b, 1H) CH; 7,33 (b, 2H) NH ₂ ; 5,70 (b, 2H) CH ₂ ; 3,18 (ü, 2H) CH ₂ ; 1,66 (ç, 2H) CH ₂ ; 1,28 (ç, 10H) CH ₂ ; 0,85 (ü, 3H) CH ₃ .	kuarterner C; 164,97; 163,62; 156,51; 149,92; 118,79. CH ₂ karbonları; 37,93; 32,49; 31,60; 29,31; 28,94; 28,76; 28,21; 22,49. CH karbonları; 153,36; 141,20. CH ₃ karbonu; 14,39.	Deneyisel Bulunan 362,1738; Teorik Hesap. 362,1685.
 <p>9-((5-(İzopropiltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₁H₁₃N₇OS</p>	74	245-248	3298, 3119 NH ₂ ; 3061 Ar-H; 2978 CH.	8,25 (b, 1H) CH; 8,14 (b, 1H) CH; 7,32 (b, 2H) NH ₂ ; 5,72 (b, 2H) CH ₂ ; 3,78 (ç, 1H) CH; 1,38 (i, 6H) CH ₃ .	kuarterner C; 164,03; 163,81; 156,50; 149,93; 118,79. CH ₂ karbonu; 38,00. CH karbonları; 153,31; 141,22; 39,57. CH ₃ karbonları; 23,32.	Deneyisel Bulunan 293,1775; Teorik Hesap. 292,0902.
 <p>9-((5-(İzobültiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₂H₁₅N₇OS</p>	78	235-239	3287, 3117 NH ₂ ; 3047 Ar-H; 2955 CH.	8,25 (b, 1H) CH; 8,14 (b, 1H) CH; 7,32 (b, 2H) NH ₂ ; 5,72 (b, 2H) CH ₂ ; 3,09 (i, 2H) CH ₂ ; 1,91 (ç, 1H) CH; 0,93 (i, 6H) CH ₃ .	kuarterner C; 165,07; 163,61; 156,51; 149,93; 118,80. CH ₂ karbonları; 40,69; 37,95. CH karbonları; 153,31; 141,22; 21,82. CH ₃ karbonları; 21,56.	Deneyisel Bulunan 307,2480; Teorik Hesap. 306,1059.
 <p>9-((5-(Benziltiyo)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9H-pürin-6-amin C₁₅H₁₃N₇OS</p>	71	202-203	3276, 3113 NH ₂ ; 3036 Ar-H; 2926 CH.	8,24 (b, 1H) CH; 8,14 (b, 1H) CH; 7,40-7,20 (ç, 7H) NH ₂ ; 5,70 (b, 2H) CH ₂ ; 4,43 (b, 2H) CH ₂ .	kuarterner C; 164,37; 163,83; 156,51; 149,90; 118,82. CH ₂ karbonları; 37,89; 36,29. CH karbonları; 153,34; 141,22; 129,36; 128,94; 128,17.	Deneyisel Bulunan 340,0884; Teorik Hesap. 340,0902.

6. SONUÇLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanser tedavisi için 21. Yüzyıl başında pürin türevi bileşiklerin kullanımında önemli gelişmeler gerçekleştirilmiş, bu amaçla birçok yeni bileşik sentezlenmiş ve başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak, kanser tedavisinde kullanılan ilaçların etken maddelerinin toksik etkilerinin fazla olması bu ilaç etken maddelerini içeren ilaçların kullanımını sınırlı hale getirmektedir.

Bu amaçla, kanser tedavisinde seçici olarak tümör hücrelerini etkileyen ve genel toksisitesi olmaksızın kanserin yayılmasını azaltıcı yönde etki eden yeni ilaçların sentezlenmesi amaçlanmıştır.

Bu çalışmada pürin türevi olan, etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il) asetat, 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşikleri ve yapısında oksadiazol halkası içeren 5-((6-amino-9*H*-pürin-9-il)metil)-1,3,4-oksadiazol-2-iyol, 9-((5-(metiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(etiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(propiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(bütiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(pentiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(heksiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(oktiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(izopropiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(izobütiltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin, 9-((5-(benziltiyoy)-1,3,4-oksadiazol-2-il)metil)-9*H*-pürin-6-amin bileşiklerinin sentezi gerçekleştirildi.

Bileşiklerin yapılarında biyolojik öneme sahip olan ve çeşitli ilaç bileşiklerinin yapılarında bulunan oksadiazol halkası, değişik alkil grupları ve kükürt elementi bulunmaktadır. Ayrıca ilerleyen çalışmalarda sentezlenen bu bileşiklerin (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 11 nolu bileşikler) anti kanser aktivitelerinin incelenmesi amaçlanmaktadır.

Sentezlenen bileşiklerden, etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il) asetat, 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşikleri hariç diğer bileşikler (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10 ve 11 nolu bileşikler) literatürde karşılaşılmayan yeni bileşiklerdir.

Sonuç olarak bu çalışmada 13 bileşik (11 tanesi yeni) sentezlenmiş ve yapıları FTIR, $^1\text{H-NMR}$, $^{13}\text{C-NMR}$ ve LC-MS gibi spektroskopik yöntemlerle aydınlatılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Strouse, J. J. (2006). "Coppermediated C-N arylationforsynthesis of new anti-viralpürinenucleosideanalogs". Doktora Tezi, New MexicoState University Graduate School, LasCruces, 1-2.
2. Hu, L. H., Liu, X., Lu, M., (2010). " Synthesis and biological activities of novel 6-substitued pürin ederivatives". **J. Mex. Chem. Soc.**, 54(2): 74-78.
3. Mamolo, M. G., Falagiani, V., Zampieri, D., Vio, L., Banfi, E. (2001). **IL FARMACO**, 56, 587-592.
4. Miron, T., Arditti, F., Konstantinovski, L., Rabinkov, A., Mirelman, D., Berrebi, A., Wilchek, M. (2009). "Novelderivatives of 6-mercaptopürine: synthesis, characterizationandantiproliferativeactivities of S-allythio-mercaptopürines". **Eur. J. Med. Chem.**, 44, 541-550.
5. Remers, W. A. (1998). "Textbook of OrganicMedicinalandPharmaceuticalChemistry, 1st ed.", Delgado, J. N., Remers, W. A., Eds., **Lippincott-Raven**, Philadelphia, 356-375.
6. Kowalska, A. (2007). "Synthesis of bis(7-methyl-2- or 6-pürinyl) disulfides". **Phosphorus, Sulfur and Silicon**, 182, 2881-2890.
7. Carmo, A. M. L.,Braga, F. G., De Paula, M. D., Derreaira, A. P., Teixeira, H. C., Da Silva, A. D., Coimbra, A. S. (2008). "Syntheisandbiologicalactivity of newtricyclicpürinederivativesobtainedbyintramolecular N-7 alkylation". **Lett. DrugDes. Discov.**, 5(2), 122-126.
8. Jayakanthan, K., Johnston, B. D., Pinto, B. M. (2008). "Stereoselectivesynthesis of 4'-selenonucleosides usingthePummererglycosylationreaction". **Carbohydrate Research**, 343, 1790-1800.
9. Hocek, M., Holy, A., Votruba, I., Dvorakova, H. (2000). "Synthesisandcytostaticactivity of substituted 6-phenylpürine basesandnucleosides: applicatiion of the Suzuki-Miyauracross-couplingreactions of 6-chloropürine derivativeswithphenylboronicacids". **J. Med. Chem.**, 43, 1817-1825.
10. Baxendale, I. R., Ley S.V., Martinelli, M. (2005). **Tetrahedron**, 61, 5323-5349.
11. Rosemeyer, H. (2004). The Chemodiversity of Pürine as a Constituent of Natural Products. **Chemistry and Biodiversity**, 1(3), 361-401.
12. Olsson, R. A. (2003). Robert Berne: His Place in the History of Pürine Research. **Drug Development Research**, 58, 296-301.
13. Davoll, J., Lowy, B. A. (1951). A New Synthesis of Pürine Nucleosides. The Synthesis of Adenosine, Guanosine and 2,6-Diamino-9- β -D-ribofuranosylpürine. **J. Am. Chem. Soc.**, 73 (4), 1650-1655.

14. Henderson, J. F. (1978). "The position of the glycosidic bond in purine nucleosides: the conservative influence of a convention of chemical nomenclature". *Annals of Science*, 35, 299-323.
15. Levene, P. A., London, E. S. (1929). The structure of thymonucleic acid. *J. Biol. Chem.*, 83, 793-802.
16. Berne, R. M. (1963). Cardiac nucleotides in hypoxia: possible role in regulation of coronary blood flow. *Am. J. Physiol.*, 204 (2), 317-322.
17. Cronstein, B. N., Rosenstein, E. D., Kramer, S. B., Weissmann, G., Hirschhorn, R. (1985). Adenosine Modulates the Generation of Superoxide Anion by Stimulated Human Neutrophils via Interaction with a Specific Cell Surface Receptor. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 451, 291-301.
18. Burchenal, J. H., Murphy, M. L., Ellison, R. R., Sykes, M. P., Tan, T. C., Leone, L. A., Kamofsky, D. A., Craver, L. F., Dargeon, H. W., Rhoads, C. P. (1953). Clinical evaluation of a new metabolite, 6-mercaptopurine, in the treatment of leukemia and allied diseases. *Blood*. 8, 965-999.
19. Tedder, M. E., Nie, Z., Margosiak, S., Shaosong, C., Feher, V. A., Almassy, R., Appelt, K., Yager, K. M. (2004). Structure-based design, synthesis, and antimicrobial activity of purine derived SAH/MTA nucleosidase inhibitors. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 14, 3165-3168.
20. Tunçbilek, M., Ateş-Alagöz, Z., Altanlar, N., Karayel, A., Özbey, S. (2009). Synthesis and Antimicrobial Evaluation of Some New Substituted Purine Derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 17, 1693-1700.
21. Roblin, R. O., Lampen, J. O., English, J. P., Cole, Q. P., Vaughan, J. R. (1945). Studies in Chemotherapy. VIII. Methionine and Purine Antagonists and their Relation to the Sulfonamides. *J. Am. Chem. Soc.*, 67, 290-294.
22. Elion, G. B., Lange, W. H., Hitchings, G. H. (1955). Studies on Condensed Pyrimidine Systems. XVI. Purines and Thiazolo [5,4-d] pyrimidines from 4-Amino-5-formamido-6-mercaptopyrimidines. *J. Am. Chem. Soc.*, 78(12), 2858-2863.
23. Abraham, D. J. (Ed.) (2003). Volume 5: Chemotherapeutic Agents. *Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery*, New Jersey: A John Wiley and Sons, Inc. Publication, 6, 2-81.
24. Else, M., Dearden, C. E., Matutes, E., Garcia-Talavera, J., Rohatiner, A. Z. S., Johnson, S. A. N., O'Connor, N. T. J., Haynes, A., Osuji, N., Forconi, F., Lauria, F., Catovsky, D., (2009). "Long-term follow-up of 233 patients with hairy cell leukaemia, treated initially with pentostatin or cladribine, at a median of 16 years from diagnosis". *British Journal of Haematology*, 145 (6), 733-740.

25. Chiosis, G., Lucas, B., Huezo, H., Solit, D., Basso, A., Rosen, N. (2003). Development of Purine-Scaffold Small Molecule Inhibitors of Hsp90. *Current Cancer Drug Targets*, 31, 371-376.
26. Vilechik, M., Solit, D., Basso, A., Huezo, H., Lucas, B., He, H., Rosen, N., Spampinato, C., Modrich, P., Chiosis, G. (2004). Targeting Wide-Range Oncogenic Transformation via PU24FC1, a Specific Inhibitor of Tumor Hsp90. *Chem. Biol.*, 11, 787-789.
27. Blamonte, M. A., Shi, J., Hong, K., Durst, D. C., Zhang, L., Fan, J., Busch, D. J., Karjian, P. A., Maldonado, A. A., Sensintaffar, J. L., Yang, Y.-C., Kamal, A., Lough, R. E., Lundgren, K., Burrows, F. J., Timony, G. A., Boehm, M. F., Kasibhatla, S. R. (2006). Orally Active Purine-Based Inhibitors of the Heat Shock Protein 90. *J. Med. Chem.*, 49, 817-828.
28. Çelik G. D., Dişli, A., Öner, Y., Açık L., (2012). "Synthesis of Some Novel Thiocyanotopürine Derivatives and Investigation of Their Antimicrobial Activity and DNA Interactions". *Chem. Pharm. Bull.*, 60(5), 578–582.
29. Mitchell-Ryan, S., Wang, Y., Raghavan, S., Ravindra, M. P., Hales, E., Orr, S., Cherian, C., Hou, Z., Matherly, L. H., Gangjee, A., (2013). "Discovery of 5-substituted pyrrolo[2,3-d]pyrimidine antifolates as dual acting inhibitors of glycinamide ribonucleotide formyltransferase and 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase in de novo purine nucleotide biosynthesis: implications of inhibiting 5-amino-4-carboxamide ribonucleotide formyltransferase to AMPK activation and anti-tumor activity" *J. Med. Chem.*, 56(24), 10016-10032.
30. Traube, W. (1900). "On a new synthesis of guanine and xanthine". *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 33, 1371-1383.
31. Ho, J. Z., Van Arsdale, K. R., Braun, M. P., (2008). "Efficient synthesis of ¹⁴C-labeled 1*H*-pyrazolo[3,4-*d*]pyrimidine and related [4.3.0]-bicyclic pyrimidino systems". *Helv. Chim. Acta.*, 91, 958-963.
32. Tully, W.R., Gardner, C.R., Gillespie, R.J., Westwood, R. (1991). "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.
33. Chen, C., Senanayake, C.H., Bill, T. J., Larsen, R.D. Verhoeven, T.R., Reider, P.J. (1994). "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.
34. Levins, C.G., Wan, Z.K. (2008). "Efficient Phosphonium-Mediated Synthesis of 2-Amino-1,3,4-oxadiazoles". *Org. Lett.*, 10 (9), 1755–1758.

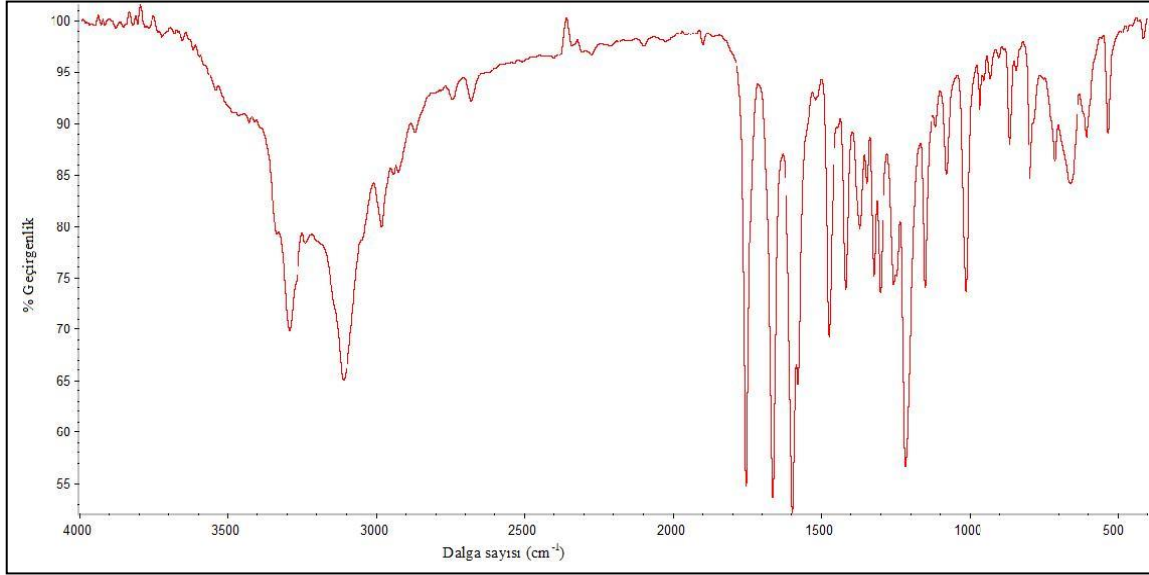
35. Crimmin, M.J., O'Hanlon, P.J., Rogers, N.H., Walker, G. (1989). "The chemistry of pseudomonic acid. Part 10. Preparation of heterocyclic derivatives", *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2047-2057.
36. Shaker, R. M., Mahmoud, F. F., Abdel-Latif, F. F. (2005). "Synthesis and biological activities of novel 1,4-bridged bis-1,2,4-triazoles, bis-1,3,4-thiadiazoles and bis-1,3,4-oxadiazoles", *Phosphorus, Sulfur, and Silicon*, 180, 397-406.
37. Wang, Y., Sauera D.R., Djuric, S.W. (2006). "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.
38. Partyka, R.A., Crenshaw, R.R. (1977). "1,3,4-Oxadiazole amides", U.S. Patent 4001238.
39. Vardan, S., Mookherjee, S., Eich, R. (1983). "Effects of tiadazosin, a new antihypertensive, hemodynamics and clinical variables", *Clin Pharmacol Ther.*, 34(3), 290-296.
40. Theme, P.C., Franke, A., Denke, D., Lehmann, H.D., Gries, J. (1981). Ger. Offen., 29, 65703.
41. Savarino A. (2006). "A historical sketch of the discovery and development of HIV-1 integrase inhibitors", *Expert Opin Investig Drugs*, 15 (12), 1507–22.
42. Gupta, V., Kashaw, S. K., Jatav, V., Mishra, P. (2008). "Synthesis and antimicrobial activity of some new 3-[5-(4-substituted)phenyl-1,3,4-oxadiazole-2-yl]-2-styrylquinazoline-4(3H)-ones", *Med. Chem. Res.*, 17, 205–211.
43. Yavuz, S., Ünal, Y., Pamir, Ö., Yılmaz, D., Kurtipek, Ö., Kavutçu, M., Arslan, M., Ark, M., Yıldırım, Y. (2013). "Synthesis and Pharmacological Evaluation of Some Novel Thebaine Derivatives: N-(Tetrazol-1H-5-yl)-6,14-endoethenotetrahydrothebaine Incorporating the 1,3,4-Oxadiazole or the 1,3,4-Thiadiazole Moiety", *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* 346, 455–462
44. Trump D.L., Payne H., Miller K., (2011). "Preliminary study of the specific endothelin a receptor antagonist zibotentan in combination with docetaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer", *Prostate*, 71 (12), 1264–75.
45. Zarghi, A., Tabatabai, S.A., Faizi, M., Ahadian, A., Navabi, P., Zanganeh, V. (2005). "Synthesis and anticonvulsant activity of new 2-substituted-5-(2-benzoyloxyphenyl)-1,3,4-oxadiazoles", *Biorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 1863-1865.
46. Ouyang, X., Piatnitski. E.L., Pattaropong, V., Chen. X., He, H.Y., Kiselyov, S. V. (2006). "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.

47. Carvalho, A.S., Gibaldi, D., Pinto, A.C., Bozza, M., Boechat, N. (2006). "Synthesis and trypanocidal evaluation of new 5-[N-(3-(5-substituted)-1,3,4-thiadiazolyl)]amino-1-methyl-4-nitroimidazoles", *Letters in Drug Design & Discovery*, 3, 98-101.
48. Pelizzari, G. (1899). "Advances in 1,3,4-oxadiazole chemistry", *Atti. Reale Accad. Lincei.*, 8, 327-329.
49. Sharba, A. H. K., Al-Bayati, R. H., Aouad, M., Rezki, N. (2005). "Synthesis of oxadiazoles and triazoles derived from benzo[b]thiophene", *Molecules*, 10, 1161-1168.
50. Kerr, V. N., Ott, D. G., Hayes, F. N. (1960). "Quaternary salt formation of substituted oxazoles and thiazoles", *J. Am. Chem. Soc.*, 82, 186.
51. Al-Talib, M., Tastosh, Y. H., Odeh, N. (1990). "A convenient synthesis of alkyl and aryl substituted bis-1,3,4-oxadiazoles", *Synth. Commun.*, 20, 1811.
52. Hayes, F. N., Betty, S. R., Ott, D. G. (1955). "2,5-Diaryloxazoles and 2,5-diaryl-1,3,4-oxadiazoles", *J. Am. Chem. Soc.*, 77, 1850.
53. Tully, W. G., Gardner, C. R., Gillette, R. J., Westwood, W. (1991). "2-(Oxadiazolyl)- and 2-(thiazolyl)imidazo[1,2-a] pyrimidines as agonists and inverse agonists at benzodiazepine receptors", *J. Med. Chem.*, 34, 2060.
54. Sharma, G. V. M., Rakesh, A. B., Krishna, P. R. (2004). "Zirconium(IV) chloride mediated cyclodehydration of 1,2-diacylhydrazines: a convenient synthesis of 2,5-diaryl 1,3,4-oxadiazoles", *Synthetic Communications*, 34 (13), 2387-2391.
55. Kartritzk, A.R., Boulton, A.J. (1966). "Advances in Heterocyclic Chemistry", Academic Press, New York, 7.
56. Swain, A.P. (1959). "2-Amino-5-substituted-1,3,4-oxadiazoles", U.S. Patent 2, Ref:C.A. 16157, 53, 883, 391.
57. Maggio, F., Werber, G., Lombardo, G. (1960). "Reactivity of semicarbazones and their cyclization products. I. Structure of products obtained by reaction of iodine and sodium carbonate with semicarbazones of -oxo acids", *Ann. Chim. (Rome)*, 50, 491-49.
58. Stolle, R., Fehrenbach, K. (1929). "Amino derivatives of 1-thio and furo-3,4-diazoles", *J. Prakt. Chem.*, 122, 289.
59. Glovlyova, S. M., Moskvichev, Y. A., Alov, E. M., Kobylinsky, D. B., Ermolaeva, V. V. (2001). "Synthesis of novel five-membered nitrogen-containing heterocyclic compounds from derivatives of arylsulfonyl -and arylthioacetic and-propionic acid", *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 37 (9), 1102-1106.

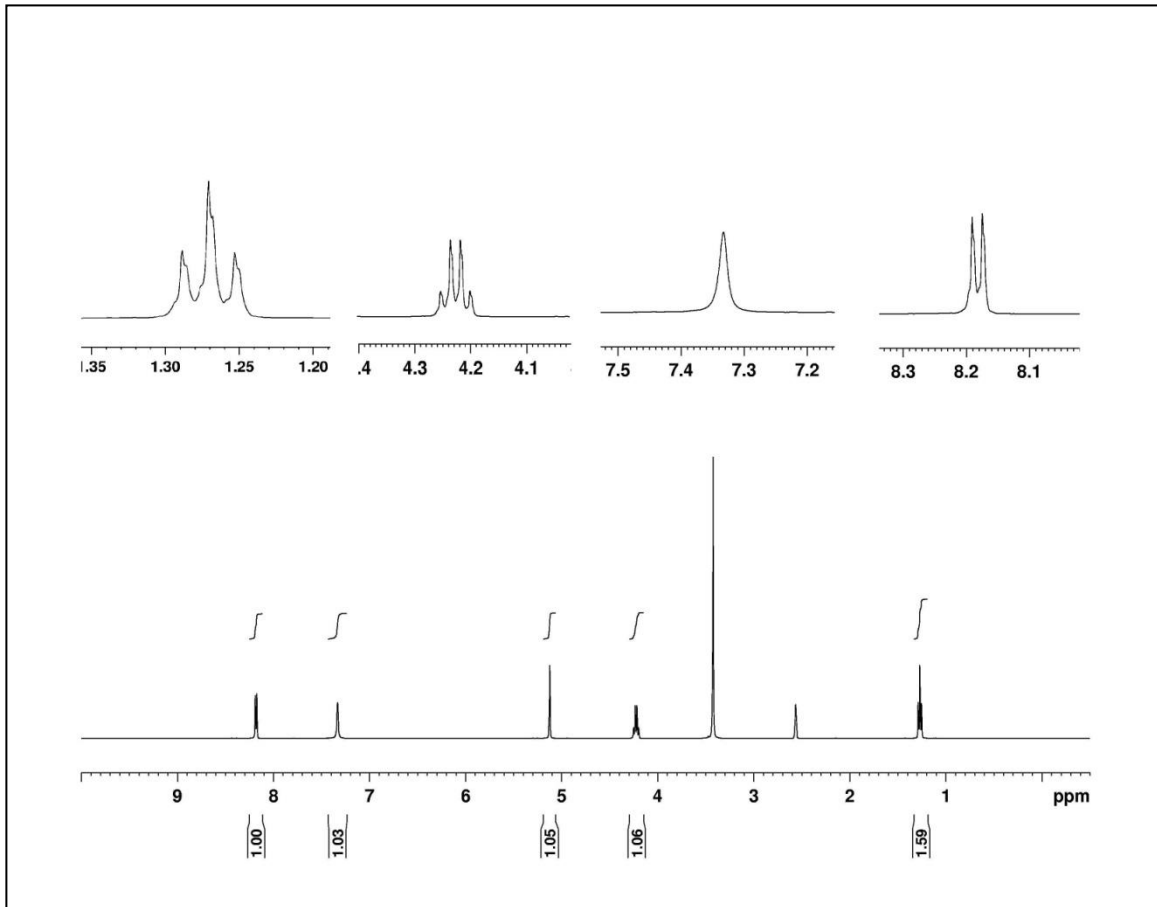
60. Damani, L. A. (1989). "Aspect of sulphur chemistry, biochemistry and xenobiochemistry". Sulphur Containing Drugs and Related Organic Compounds, *Ellis Horwood*, England, 1(A), 9-13.
61. Bixby, D.W. (1978). 'In the role of phosphorus in agriculture'. *American Society of Agronomy*, Madison, USA, 125-132.
62. Salman, M. (2006). 'Bazı 5-(Süstitüe)-1H-Tetrazollerin sentezi'. Yüksek Lisans Tezi, *Gazi Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü*, Ankara, 13-14.
63. Anderson, J. W. (1978). 'In sulphur in biology'. *Edward Arnold Ltd.*, London, 1-6.
64. Clayden, J., MacLellan, P. (2011). "Asymmetric synthesis of tertiary thiols and thioethers". *Beilstein J. Org. Chem.*, 7, 582–595 .
65. Dueholm, K. L., Egholm, M., Behrens, C., Christensen, L., Hansen, H. F., Vulpius, T., Petersen, K. H., Berg, R. H., Nielsen, P. E. and Buchardt, O. (1994). "Synthesis of Peptide Nucleic Acid Monomers Containing the Four Natural Nucleobases: Thymine, Cytosine, Adenine, and Guanine and Their Oligomerization". *J. Org. Chem.*, 59, 5767-5773.
66. Zhang, S., Zhan, T., Cheng, K., Xia, Y., Yang, B. (2008). "Simple and efficient synthesis of novel glycosyl thiourea derivatives as potential antitumor agents". *European Journal of Medicinal Chemistry*, 43, 2778-2783.
67. David, T. H., Nampally, S., and Jean-Marie, L. (2008). "Synthesis of Components for the Generation of Constitutional Dynamic Analogues of Nucleic Acids". *Helvetica Chimica Acta*, 91, 1-20.
68. Ainsworth, C. (1955). "The Condensation of Carboxylic Acid Hydrazides with Carbon Disulfide". *Contribution From The Lilly Research Laboratories*, 78, 4475-4478.
69. Vargas, J. R., Friedrich, L. E., Singer, S. P. (2001). "Color Photographic Element Containing Ballasted Mercaptodiazole Derivative And Inhibitor Releasing Coupler". United States Patent US 6,228,572 B1, 1-19.

EKLER

EK-1. Etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il) asetat bileşiğinin FTIR, ¹H-NMR ve ¹³C-APT NMR spektrumları

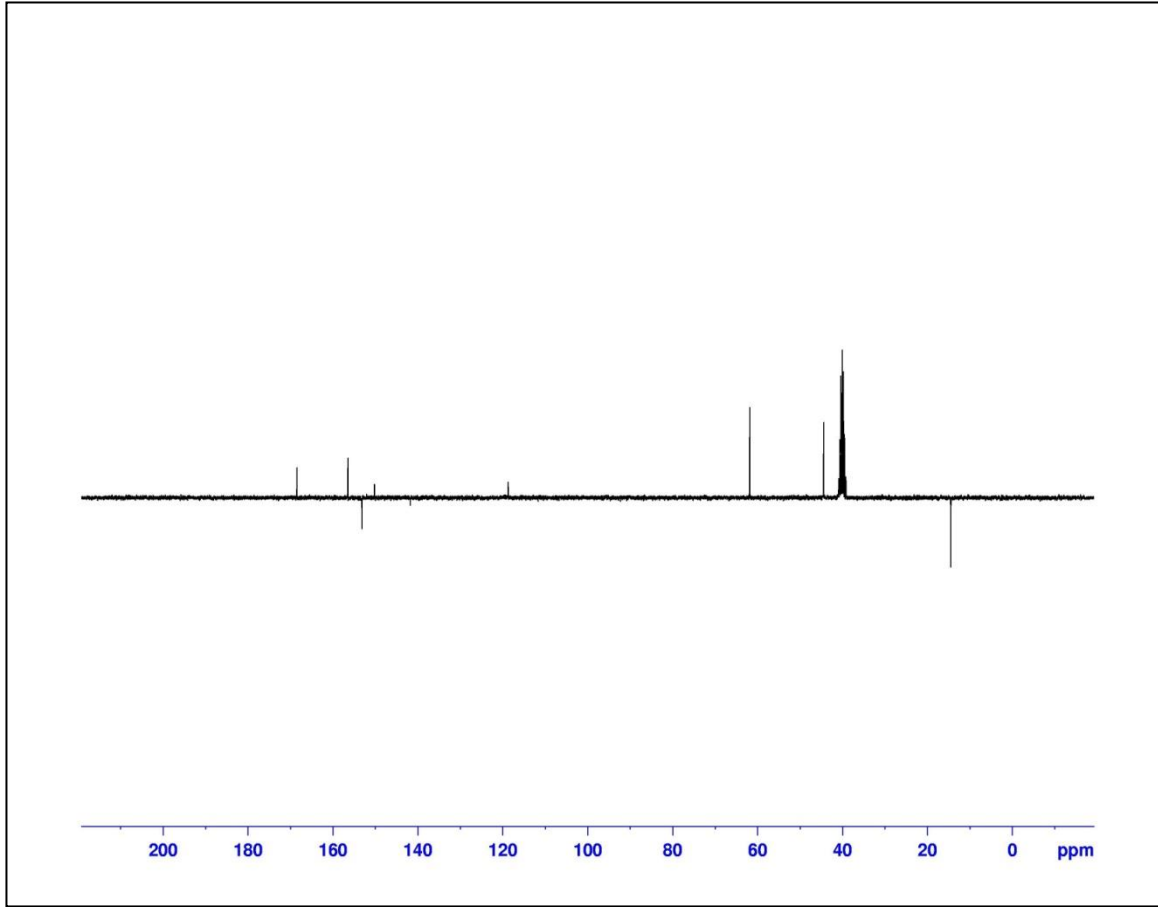


Şekil 1.1. Etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il) asetat bileşiğinin FTIR spektrumu



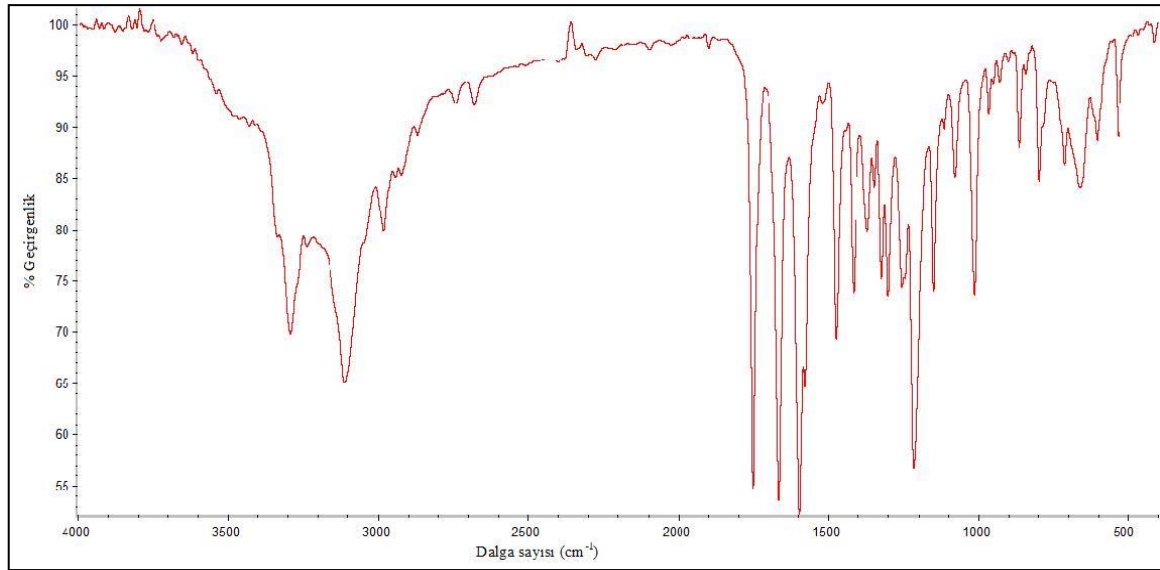
Şekil 1.2. Etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il) asetat bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

EK-1. (devam) Etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il) asetat bileşiğinin FTIR, ^1H -NMR ve ^{13}C -APT NMR spektrumları

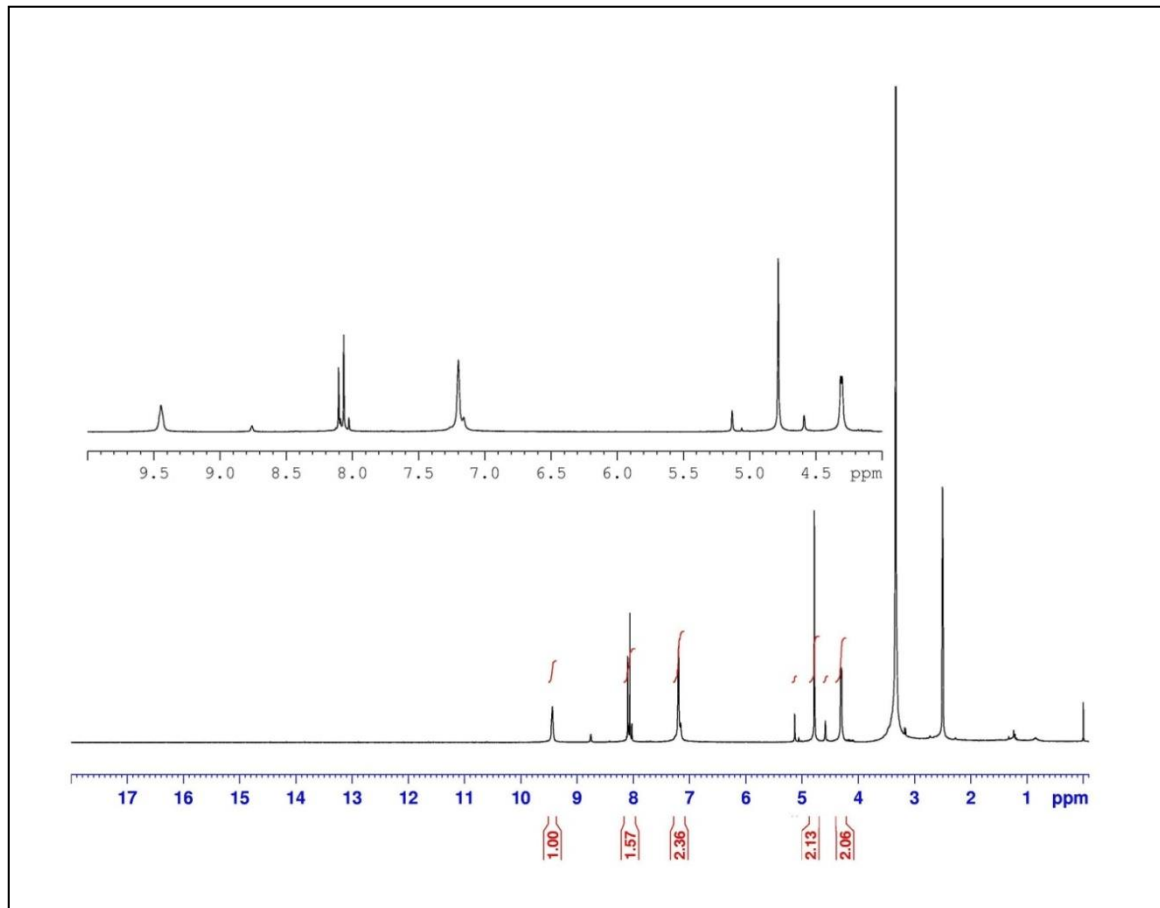


Şekil 1.3. Etil 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il) asetat bileşiğinin ^{13}C -APT NMR spektrumu

EK-2. 2-(6-Amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşiğinin FTIR ve ¹H-NMR spektrumları



Şekil 2.1. 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşiğinin FTIR spektrumu



Şekil 2.2. 2-(6-amino-9*H*-pürin-9-il)asetohidrazit bileşiğinin ¹H-NMR spektrumu

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı :ÇETİN, Aysu
Uyruğu :T.C.
Doğum tarihi ve yeri :28.09.1987, Eynesil
Medeni hali :Bekâr
Telefon :0(535)870 0646
e-mail :aysucetin@gazi.edu.tr



Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Yüksek lisans	Gazi Üniversitesi/ Fen	Devam Ediyor
Lisans	Gazi Üniversitesi/Kimya Bölümü	2010
Lise	Eynesil Lisesi (Y.D.A.L.)	2006

Yabancı Dil

İngilizce



GAZİ GELECEKTİR..