



**T.C.
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
LİSANSÜSTÜ EĞİTİM ENSTİTÜSÜ
KİMYA ANABİLİM DALI**

**KİNAZOLİN-TİYOFEN HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ
VE YAPI AYDINLATILMASI**

(Yüksek Lisans Tezi)

Yeter ÜNAL GÜZEL

**Danışman
Prof. Dr. Emre MENTEŞE**

**RİZE
2023**

KABUL VE ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Lisansüstü Eğitim Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalında, Prof. Dr. Emre Menteşe danışmanlığında, Yeter Ünal Güzel tarafından hazırlanan *Kinazolin-Tiyofen Hibrit Bileşiklerinin Sentezi ve Yapı Aydınlatılması* adlı bu tez çalışması, 28/08/2023 tarihinde yapılan savunma sınavı sonucunda oy birliğiyle/~~oy çokluğu~~ başarılı bulunarak jürimiz tarafından **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Jüri Üyeleri	Unvanı, Adı SOYADI	İmza
Başkan:	: Prof. Dr. Emre MENTEŞE	
Üye:	: Prof. Dr. Bahittin KAHVECİ	
Üye:	: Doç. Dr. Fatih YILMAZ	

ETİK BEYAN

Kimya Tezli Yüksek Lisans Programından mezun olmak üzere teslim ettiğim “Kinazolin-Tiyofen Hibrit Bileşiklerinin Sentezi ve Yapı Aydınlatılması” adlı tezim, bilim ve araştırma etiği prensiplerine riayet edilerek tarafımdan yazılmıştır.

Tez çalışmamda, başka kaynaklardan aktarılan bütün bilgi ve alıntılar, Enstitünüz Tez Yazım Kılavuzuna uygun olarak açıkça gösterilmiştir. Kaynağı gösterilenler dışında kalan bütün bilgiler uygun araştırma yöntemi kullanılarak tarafımdan edinilmiş ve esere bu şekilde yansıtılmıştır. Şahsıma ait olmayan hiçbir bilgi, kasıt veya kusurlar, şahsıma aitmiş gibi gösterilmemiştir. İnternet kaynakları dâhil, sahibine/kaynağına atıf yapılmaksızın hiçbir bilgi kullanılmamıştır. Aksinin ortaya çıkması halinde doğacak bütün hukuki, idari, akademik ve etik sorumluluk tarafıma ait olacaktır. Eserin tesliminden sonra herhangi bir zamanda, bilim etiğine aykırılık tespit edilmesi ve / veya eserimle ilgili intihal veya intihal şeklinde anlaşılacak bir durumun ortaya çıkması halinde; Üniversiteniz ve eğitim kadronuzun hiçbir şekilde sorumlu tutulmayacağını hür irademle kabul, beyan ve taahhüt ederim.

28/08/2023

(İmza)

Yeter ÜNAL GÜZEL

ÖN SÖZ

Kinazolin-Tiyofen Hibrit Bileşiklerinin Sentezi ve Yapı Aydınlatılması başlıklı bu tez çalışması Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Anabilim Dalı'nda "Yüksek Lisans Tezi" olarak hazırlanmıştır.

Bu tez çalışmasının planlanmasında, yürütülmesinde ve çalışmalarım süresince beni yönlendiren, bilgi ve tecrübeleriyle bana ışık tutan, kendileriyle çalışmaktan onur duyduğum, değerli hocam Prof. Dr. Emre MENTEŞE' ye, yüksek lisans eğitimim boyunca her türlü desteği ve ilgisini eksik etmeyen Doç. Dr. Nesrin ÜNAL KARAALİ' ye teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Son olarak eğitim hayatım boyunca her zaman sevgi ve sabırla benim yanımda olan annem Makbule ÜNAL' a, desteklerini esirgemeyen ve bu süreci tamamlamamı sağlayan aileme, tez yazma sürecimde beni yalnız bırakmayan, çalışmalarım konusunda bana desteğini bir an olsun esirgemeyen eşim Ulvi GÜZEL' e teşekkürlerimi sunarım.

"Bu çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü birimince desteklenmiştir. Proje Numarası: FYL-2022-1394" ("This work was supported by the Research Fund of Recep Tayyip Erdogan University. Project Number: FYL-2022-1394")

Yeter ÜNAL GÜZEL, 2023, Merkez/RİZE

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	I
ETİK BEYAN	II
ÖN SÖZ	III
ÖZET	VII
ABSTRACT.....	VIII
KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER LİSTESİ	X
GİRİŞ	1
1. YAPILAN ÇALIŞMALAR	16
1.1. Materyal	16
1.2. Yöntem	16
1.2.1. İminoester Hidroklorür bileşiğinin sentezi:	16
1.2.2. 2-(Tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (1) bileşiğinin sentezi:.....	17
1.2.3. Etil 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il) asetat (2) bileşiğinin sentezi:	18
1.2.4. 2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il) asetohidrazid (3) bileşiğinin sentezi:	18
1.2.5. 2-(2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil)- <i>N</i> -fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4a) bileşiğinin sentezi:	19
1.2.6. <i>N</i> -(4-florofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4b) bileşiğinin sentezi:	20
1.2.7. <i>N</i> -(4-metilfenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4c) bileşiğinin sentezi:	21
1.2.8. <i>N</i> -(4-metoksifenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4d) bileşiğinin sentezi:	21
1.2.9. <i>N</i> -(4-nitrofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4e) bileşiğinin sentezi:	22
1.2.10. 3-((5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5a) bileşiğinin sentezi:.....	23

1.2.11. 3-((5-(4-Florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5b) bileşığının sentezi:.....	24
1.2.12. 3-((5-(4-Metilfenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5c) bileşığının sentezi:.....	25
1.2.13. 3-((5-(4-Metoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5d) bileşığının sentezi:	26
1.2.14. 3-((5-(4-Nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5e) bileşığının sentezi:.....	27
1.2.15. (Z)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)-N'-(4-okso-3-fenilltiyazolidin-2-ilidene) asetohidrazid (6a) bileşığının sentezi:	28
1.2.16. (Z)-N'-(3-(4-florofenil)-4-oksotiyaaazolidin-2-iliden)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il) asetohidrazid (6b) bileşığının sentezi:	29
1.2.17. (Z)-N'-(3-(4-metilfenil)-4-oksotiyaaazolidin-2-iliden)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il) asetohidrazid (6c) bileşığının sentezi:	30
1.2.17. (Z)-N'-(3-(4-metilfenil)-4-oksotiyaaazolidin-2-iliden)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il) asetohidrazid (6d) bileşığının sentezi:	31
2. BULGULAR.....	32
2.1. 2-(Tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (1) bileşığıne ait spektral veriler:	32
2.2. Etil 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetat (2) bileşığıne ait spektral veriler:	34
2.3. 2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il) asetohidrazid (3) bileşığıne ait spektral veriler:.....	37
2.4. 2-(2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4a) bileşığıne ait spektral veriler:.....	39
2.5. N-(4-florofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4b) bileşığıne ait spektral veriler:	42
2.6. 2-(2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil)-N-(p-tolil) hidrazini-1-karbotiyoamid (4c) bileşığıne ait spektral veriler:	44

2.7. <i>N</i> -(4-metoksifenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4d) bileşğine ait spektral veriler:	47
2.8. <i>N</i> -(4-nitrofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)asetil)-hidrazin-1-karbotiyoamid (4e) bileşğine ait spektral veriler:	49
2.9. 3-((5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5a) bileşğine ait spektral veriler:	52
2.10. 3-((5-(4-Florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5b) bileşğine ait spektral veriler:	54
2.11. 3-((5-(4-Metilfenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5c) bileşğine ait spektral veriler:	56
2.12. 3-((5-(4-Metoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5d) bileşğine ait spektral veriler:	59
2.13. 3-((5-(4-Nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on (5e) bileşğine ait spektral veriler:	61
2.14. (Z)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil)kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)-N'-(4-okso-3-fenilltiyazolidin-2-ilidene)asetohidrazid (6a) bileşğine ait spektral veriler:	64
2.15. (Z)-N'-(3-(4-florofenil)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il) asetohidrazid (6b) bileşğine ait spektral veriler:	66
2.16. 3. (Z)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il)-N'-(4-okso-3-(p-tolil) tiyazolidin-2-iliden) asetohidrazid (6c) bileşğine ait spektral veriler:	69
2.17. (Z)-N'-(3-(4-metoksifenil)-4-oksotiyazolidin-2-iliden)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4 <i>H</i>)-il) asetohidrazid (6d) bileşğine ait spektral veriler:	71
3. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER	74
3.1. Sonuç ve Tartışma	74
3.2. Öneriler	78
KAYNAKÇA	80

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Lisansüstü Eğitim Enstitüsü

Ana Bilim Dalı : Kimya Anabilim Dalı
Tez Türü : Yüksek Lisans Tezi
Danışman : Prof. Dr. Emre MENTEŞE
Hazırlayan : Yeter ÜNAL GÜZEL
Yıl : 2023
Sayfa Sayısı : 82

ÖZET

KINAZOLİN-TİYOFEN HİBRİT BİLEŞİKLERİNİN SENTEZİ VE YAPI AYDINLATILMASI

Kinazolinon bileşiklerinin farmakolojik anlamda önemli ilaçların aktif çekirdeğini oluşturması ve literatürde bu anlamada yapılan sayısız çalışmalar bu tez çalışmasının oluşturulmasında etken olmuştur. Bu tezde, 16 sı yeni olmak üzere toplamda 17 kinazolin-4(3*H*)-on türevi bileşiğin sentezi gerçekleştirilmiş ve yapı karakterizasyonu yapılmıştır. Tezin ilk basamağında etil 2-(tiyofen-3-il) asetimidat hidroklorür bileşiği Pinner metoduna göre sentezlenmiştir. Elde edilen etil 2-(tiyofen-3-il) asetimidat hidroklorür bileşiğinin 2-aminobenzamid ile reaksiyonu sonucu sentez bileşiklerimizin çıkış maddesi olan 2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3*H*)-on (**1**) bileşiğinin sentezi gerçekleştirildi. Daha sonraki basamaklarda bileşik **1** etil 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetat (**2**) bileşiğine ve ardından hidrazinhidrat ile 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetohidrazid (**3**) bileşiğine dönüştürüldü. **3** nolu bileşiğin ayrı ayrı fenilizotiyosyanat, 4-florofenilizotiyosyanat, 4-metilfenilizotiyosyanat, 4-metoksifenilizotiyosyanat, 4-nitrofenilizotiyosyanat ile etkinleştirilerek karşılık gelen karbotiyoamid türevleri (**4a-e**) sentezlenmiştir. Karbotiyoamid türevlerinin (**4a-e**) asidik ortamda molekül içi halkalaşması sonucu 1,3,4-tiyadiazol türevlerinin (**5a-e**) sentezi gerçekleştirilmiş ve son basamakta ise karbotiyamid türevlerinin (**4a-d**), sodyumasetat ve etilbromoasetat varlığında tiyazolidinon türevleri (**6a-d**) elde edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin yapı karakterizasyonu IR, ¹H-NMR ve ¹³C-NMR spektroskopik yöntemler ile yapılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Kinazolin-4(3*H*)-on, 1,3,4-Tiyadiazol, Tiyazolidinon

Recep Tayyip Erdogan University Institute of Graduate Studies

Department : Chemistry Department
Thesis Type : Master Thesis
Supervisor : Prof. Dr. Emre MENTEŞE
Author : Yeter ÜNAL GÜZEL
Year : 2023
Pages : 82

ABSTRACT

**SYNTHESIS AND STRUCTURE ELUCIDATION OF KINAZOLINE-
THIOPHENE HYBRID COMPOUNDS**

The fact that quinazolinone compounds form the active core of pharmacologically important drugs and numerous studies in the literature in this regard have been influential in the creation of this thesis. In this thesis, a total of 17 quinazolin-4(3*H*)-one derivative compounds, 16 of which are new, were synthesized and structured characterization was performed. In the first step of the thesis, ethyl 2-(thiophen-3-yl)acetimidate hydrochloride compound was synthesized according to Pinner method. The synthesis of 2-(thiophen-3-ylmethyl) quinazolin-4(3*H*)-one (**1**) compound, which is the starting material of our synthesis compounds, was carried out as a result of the reaction of the obtained ethyl 2-(thiophen-3-yl)acetimidate hydrochloride compound with 2-aminobenzamide. In the next steps, compound **1** is converted to ethyl 2-(4-oxo-2-(thiophen-3-ylmethyl) quinazolin-3(4*H*)-yl)acetate (**2**), and then compound **2** is converted to 2-(4-oxo)-2-thiophen-3-ylmethyl) quinazolin-3(4*H*)-yl)acetohydrazide (**3**) with hydrazinehydrate. The corresponding carbothiamide derivatives (**4a-e**) were synthesized by reacting the compound **3** separately with phenylisothiocyanate, 4-fluorophenylisothiocyanate, 4-methylphenylisothiocyanate, 4-methoxyphenylisothiocyanate, 4-nitrophenylisothiocyanate. Synthesis of 1,3,4-thiadiazole derivatives (**5a-e**) was carried out as a result of intramolecular cyclization of carbotioamide derivatives (**4a-e**) in acidic medium, and in the last step, thiazolidinone derivatives (**6a-d**) were obtained in the presence of carbothiamide derivatives (**5a-d**), sodiumacetate and ethylbromoacetate. The structural characterization of the synthesized compounds was done by IR, ¹H-NMR and ¹³C-NMR spectroscopic methods.

Keywords: Quinazolin-4(3*H*)-one, 1,3,4-Thiadiazole, Thiazolidinone

KISALTMALAR

CAS	:	Chemical Abstract Service
DMF	:	N,N-dimetilformamit
DMSO	:	Dimetilsülfoksit
D ₂ O	:	Döteryum oksit
g	:	Gram
İTK	:	İnce Tabaka Kromatografisi
IR	:	Infrared spektrometrisi
J	:	Jiromanyetik sabit
Nm	:	Nanometre
mM	:	Milimolar
NMR	:	Nükleer manyetik rezonsans
Ph	:	Fenil
TMS	:	Tetrametilsilan
°C	:	Santigrat derece
%	:	Yüzde
µL	:	Mikrolitre

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Piyasada bulunan kinazolin ve kinazolinon içeren bazı ilaçlar	2
Şekil 2. Kinazolinlerin sınıflandırılması.....	4
Şekil 3. 2-metil-4(3 <i>H</i>)-kinazolinonun tautomerik yapıları.....	5
Şekil 4. Akciğer adenokarsinom hücrelerine karşı etkili kinazolinon türevi bileşikler	6
Şekil 5. ROR1/Aurora kinaz inhibitörü olarak kinazolin-4(3 <i>H</i>)-on türevleri	6
Şekil 6. Antikonvulsant aktivite gösteren 2-tiyofen ikameli kinazolinon bileşikleri ..	7
Şekil 7. Antikonvülsant etkili 2,3,8-trisubstitute-4(3 <i>H</i>)-kinazolin türevleri	7
Şekil 8. Antiparkinson aktivite gösteren kinazolinon bileşiği	8
Şekil 9. Çeşitli kanser hücrelerine karşı etkin kinazolinon türevi bileşikler	8
Şekil 10. Antimalarial etkili kinazolinon bileşiği	9
Şekil 11. Antibakteriyel ve antifungal etkili kinazolinon türevleri.....	9
Şekil 12. Üreaz inhibisyon etkili kinazolinon türevli bileşikler	9
Şekil 13. Antibakteriyel ve antifungal etkili kinazolinon-tiyazolidinon türevli bileşikler.....	10
Şekil 14. Kinazolinin oksidasyonu ve katalitik hidrejenasyonu.....	10
Şekil 15. Kinazolinin indirgenme reaksiyonları	11
Şekil 16. Kinazolinin nükleofilik katılma reaksiyonları.....	11
Şekil 17. Kinazolinonların nitrolanma reaksiyonu	11
Şekil 18. 4(3 <i>H</i>)-kinazolinon bileşiğinin klorlanması	12
Şekil 19. 4(3 <i>H</i>)-Kinazolinon bileşiğinin pirimidin halkasının hidrojenasyonu	12
Şekil 20. 4(3 <i>H</i>)-Kinazolinonların benzen halkasının hidrojenasyonu.....	12
Şekil 21. 2-Amino-(3 <i>H</i>)-kinazolinon ve 2,4-(1 <i>H</i> ,3 <i>H</i>)- kinazolindion bileşiklerinin Griess sentezi	13
Şekil 22. 4(3 <i>H</i>)-Kinazolinon bileşiğinin Niementowski sentezi	13
Şekil 23. 4(3 <i>H</i>)-Kinazolinonların izatoik anhidritlerden sentezi.....	13
Şekil 24. 4(3 <i>H</i>)-Kinazolinonların 3,1,4-benzoksazonlardan ve aminlerden sentezi .	14
Şekil 25. 4(3 <i>H</i>)-Kinazolinonların etil 2-asetamido-5-nitrobenzoattan sentezinde....	14
Şekil 26. 7-kloro-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5- <i>a</i>]kinazolin-5-on bileşiğinin 2-azido-4-klorobenzoik asitten sentezinde	14
Şekil 27. 4(3 <i>H</i>)-Kinazolinonların iminoester hidroklorürlerden sentezi.....	15

Şekil 28. İminoester bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	16
Şekil 29. İminoester bileşiği sentezi için deney düzeneği	17
Şekil 30. 1 nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	17
Şekil 31. 2 nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	18
Şekil 32. 3 nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	18
Şekil 33. 4a bileşiğinin reaksiyon denklemi	19
Şekil 34. 4b nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	20
Şekil 35. 4c nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	21
Şekil 36. 4d nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	21
Şekil 37. 4e nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	22
Şekil 38. 5a nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi	23
Şekil 39. 5b nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	24
Şekil 40. 5c nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	25
Şekil 41. 5d nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	26
Şekil 42. 5e nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	27
Şekil 43. 6a nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	28
Şekil 44. 6b nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	29
Şekil 45. 6c nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	30
Şekil 46. 6d nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi.....	31
Şekil 47. 1'nolu bileşiğin IR spektrumu	33
Şekil 48. 1'nolu bileşiğin ¹ H- NMR spektrumu	33
Şekil 49. 1'nolu bileşiğin ¹³ C- NMR (APT) spektrumu.....	34
Şekil 50. 2'nolu bileşiğin IR spektrumu	35
Şekil 51. 2'nolu bileşiğin ¹ H- NMR spektrumu	36
Şekil 52. 2'nolu bileşiğin ¹³ C- NMR (APT) spektrumu.....	36
Şekil 53. 3'nolu bileşiğin IR spektrumu	37
Şekil 54. 3'nolu bileşiğin ¹ H- NMR spektrumu	38
Şekil 55. 3'nolu bileşiğin ¹³ C- NMR (APT) spektrumu.....	39
Şekil 56. 4a'nolu bileşiğin IR spektrumu	40
Şekil 57. 4a'nolu bileşiğin ¹ H- NMR spektrumu	41
Şekil 58. 4a'nolu bileşiğin ¹³ C- NMR (APT) spektrumu	41
Şekil 59. 4b'nolu bileşiğin IR spektrumu.....	43

Şekil 60. 4b'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	43
Şekil 61. 4b'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumu	44
Şekil 62. 4c'nolu bileşiğin IR spektrumu	45
Şekil 63. 4c'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	46
Şekil 64. 4c'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu	46
Şekil 65. 4d'nolu bileşiğin IR spektrumu	48
Şekil 66. 4d'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	48
Şekil 67. 4d'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu	49
Şekil 68. 4e'nolu bileşiğin IR spektrumu	50
Şekil 69. 4e'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	51
Şekil 70. 4e'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumu	51
Şekil 71. 5a'nolu bileşiğin IR spektrumu	52
Şekil 72. 5a'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	53
Şekil 73. 5a'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu	53
Şekil 74. 5b'nolu bileşiğin IR spektrumu	55
Şekil 75. 5b'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	55
Şekil 76. 5b'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu	56
Şekil 77. 5c'nolu bileşiğin IR spektrumu	57
Şekil 78. 5c'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	58
Şekil 79. 5c'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu	58
Şekil 80. 5d'nolu bileşiğin IR spektrumu	60
Şekil 81. 5d'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	60
Şekil 82. 5d'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu	61
Şekil 83. 5e'nolu bileşiğin IR spektrumu	62
Şekil 84. 5e'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	63
Şekil 85. 5e'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumu	63
Şekil 86. 6a'nolu bileşiğin IR spektrumu	65
Şekil 87. 6a'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	65
Şekil 88. 6a'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu	66
Şekil 89. 6b'nolu bileşiğin IR spektrumu	67
Şekil 90. 6b'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu	68
Şekil 91. 6b'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu	68

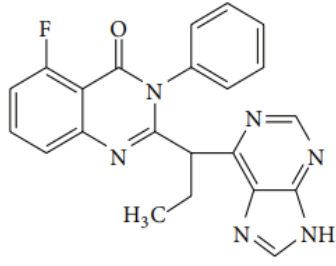
Şekil 92. 6c'nolu bileşiğin IR spektrumu	70
Şekil 93. 6c'nolu bileşiğin ¹ H- NMR spektrumu	70
Şekil 94. 6c'nolu bileşiğin ¹³ C- NMR (APT) spektrumu	71
Şekil 95. 6d'nolu bileşiğin IR spektrumu	72
Şekil 96. 6d'nolu bileşiğin ¹ H- NMR spektrumu	73
Şekil 97. 6d'nolu bileşiğin ¹³ C- NMR (APT) spektrumu	73
Şekil 98. Çalışma kapsamında yapılan reaksiyonlar	74
Şekil 99. Karbotiyoamid türevlerinin oluşum mekanizması	76
Şekil 100. Tiyadiazol halkasının oluşum mekanizması	77
Şekil 101. Tiyazolidinon halkasının oluşum mekanizması	78



GİRİŞ

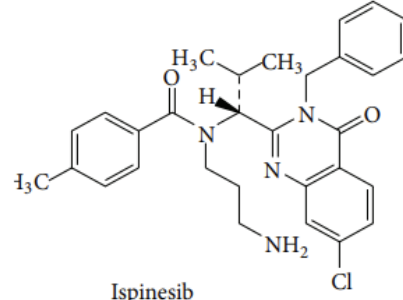
Antimikrobiyal direnç, küresel bir halk sağlığı tehdididir. İlaç direncinin artan yaygınlığı, hayat kurtaran terapötik seçenekleri sınırlandırarak modern tıbbı zorlamaktadır. Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC)'nin Antibiyotik Direnç Tehditleri Raporuna göre, her yıl 35.000'den fazla insan antibiyotiğe dirençli enfeksiyonlar nedeniyle ölmektedir (URL 1). Enfeksiyon tedavilerinde azot içeren heterosiklik bileşiklerin etkin madde olarak kullanıldığı sayısız ilaç mevcuttur. Bu ilaçlara karşı artan ilaç direnci medisinal ve sentez kimyacıların çalışmalarının yeni bileşiklerin ilaç tasarımı, farklı gruplarla modifikasyonu, geliştirilmesi ve etkinliğin artırılması açısından yoğunlaşmalarına neden olmaktadır (Majid ve Vahideh, 2020; Al-Ghorbani vd., 2015).

Azot içeren heterosiklik bileşikler, birçok doğal ürünle benzerliklerinden dolayı çeşitli biyolojik aktivite gösterirler (Kumar vd., 2016; Connolly vd., 2005). Bu bileşikler arasında çok çeşitli terapötik aktivite gösteren kinazolinler ve türevleri önemli bir yere sahiptir (Shang vd, 2018; Auti vd, 2020; Khan vd 2015). Farmasötik alanda, kinazolin çekirdeği ilaç geliştirme için "ayrıcalıklı bir yapı" olarak kabul edilir. Kinazolin ve türevleri günümüzde kullanılan birçok ticari ilacın ana etken maddesini oluşturmaktadır (Şekil 1) (Selvam ve Kumar, 2011; Gupta vd., 2018). Ayrıca kinazolinonlar, farklı bitkilerden, mikroorganizmalardan ve hayvanlardan izole edilen 150'den fazla doğal olarak oluşan alkaloidin yapı taşlarıdır (Mahato vd., 2011; Horton vd., 2003).



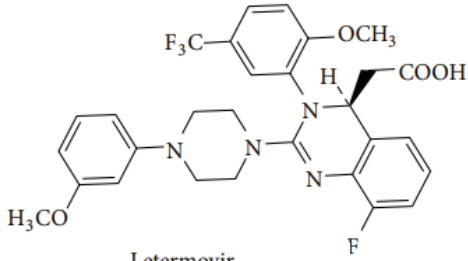
GS1101(CAL101)

Antihematolojik kanser



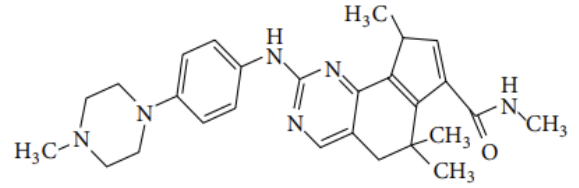
Ispinesib

Katı tümörleri tedavi etmek için



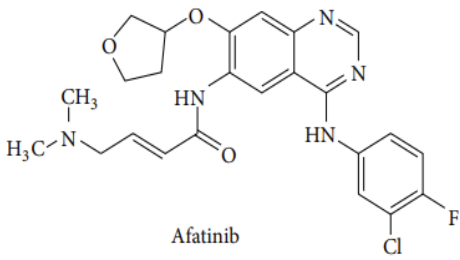
Letemovir

İnsan sitomegalovirüsü



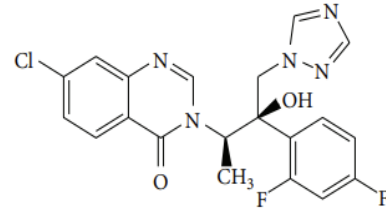
Milciclib

Anticancer



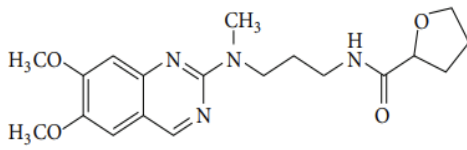
Afatinib

Tyrosine kinase inhibitor



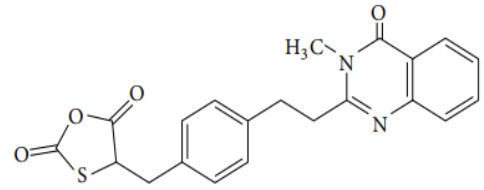
Albaconazole

Antifungal



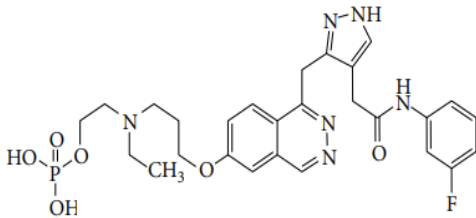
Alfuzocin

Anticancer



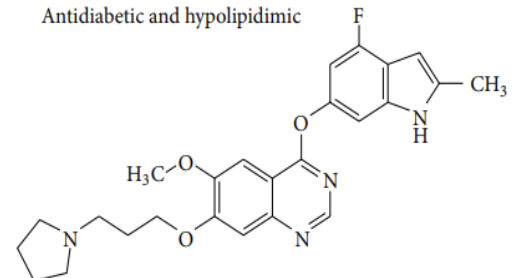
Balaglitazone

Antidiabetic and hypolipidemic



Barasertib

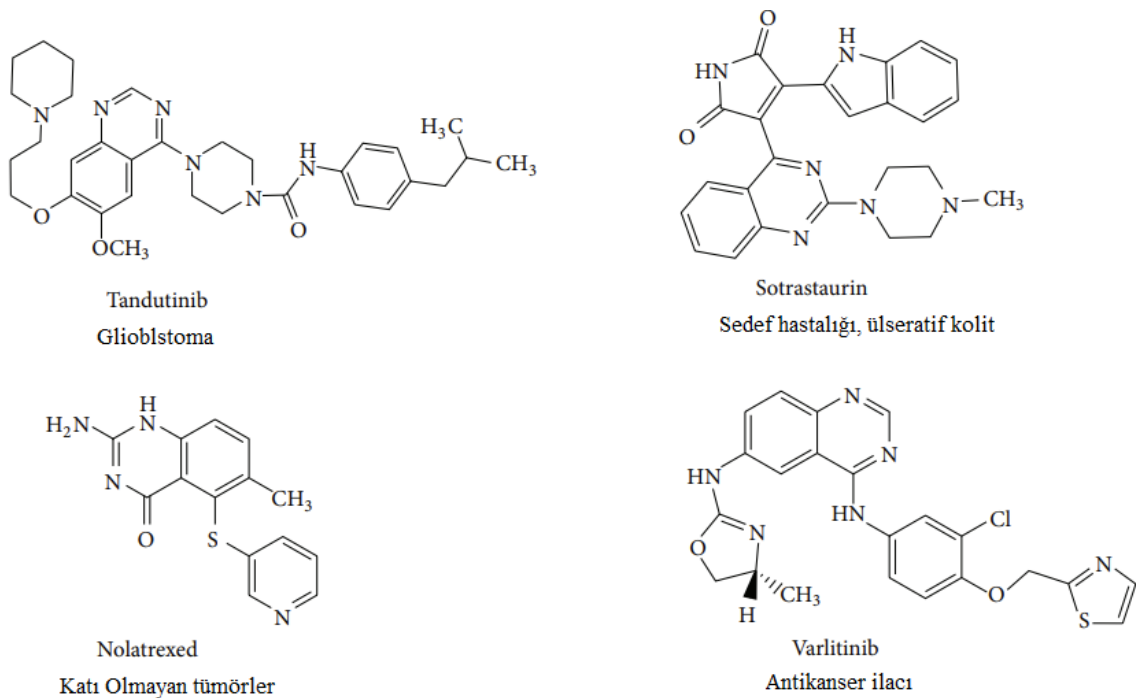
Akut miyeloid lösemi



Cediranib

Hematolojik kanser, karaciğer metastazları

Şekil 1. Piyasada bulunan kinazolin ve kinazolinon içeren bazı ilaçlar

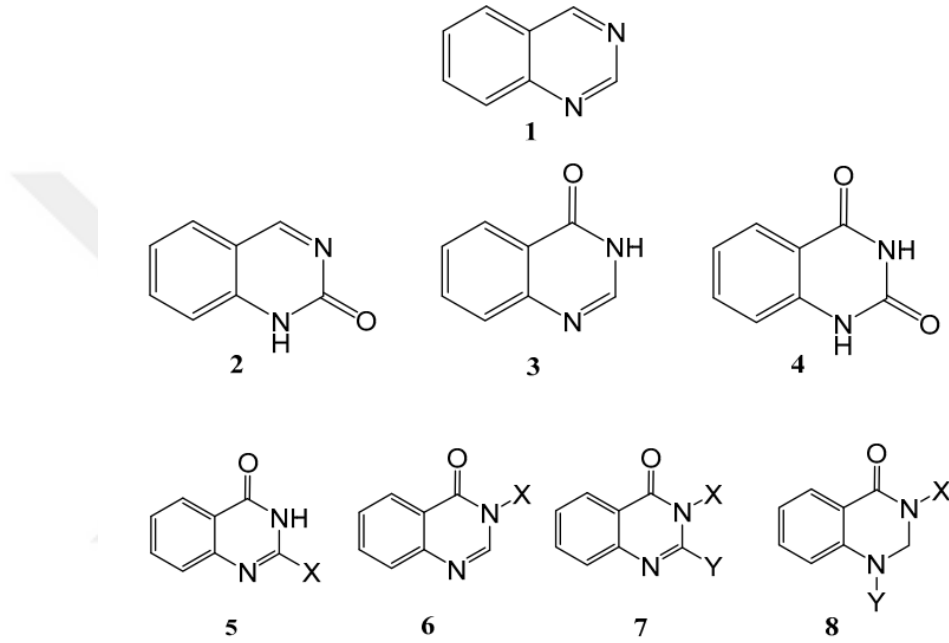


Şekil 1 (Devam). Piyasada bulunan kinazolin ve kinazolinon içeren bazı ilaçlar

Kinazolin adı, 1887 yılında Widdege tarafından sinolin ve kinoksalin bileşikleri ile izomerik olmasından ötürü önerilmiştir. Bu heterosiklik sistemin diğer isimleri fenmiazin, benzilenamidin, benzo-1,3-diazin, 5,6-benzopirimidin ve 1,3-diazanaftalindir. 1889'da Paal ve Bush kinazolin halka sisteminin numaralandırılmasını önermişlerdir (Kumar vd. 2016; Khan vd. 2014). Kinazolinler, bir pirimidin halkası ile kaynaşmış bir benzen halkasından oluşan nitrojen içeren heterosikliklerdir. Pirimidin halkasının özellikleri, kaynaşmış bir benzen halkasının varlığıyla önemli ölçüde değişir. Pirimidin halkasındaki iki nitrojen atomu eşdeğer değildir ve 3,4-çift bağın polarizasyonu kinazolin reaksiyonlarına yansır. Sübstitüe edilmiş kinazolinlerin özelliklerini birçok faktör etkiler ve bu esas olarak sübstitüentlerin doğasına, benzen veya pirimidin halkası üzerinde olup olmadıklarına göre sübstitüentlerin konumuna ve pirimidin halkası üzerindeki konjugasyona bağlıdır (Khan vd. 2014; Asif vd.2014).

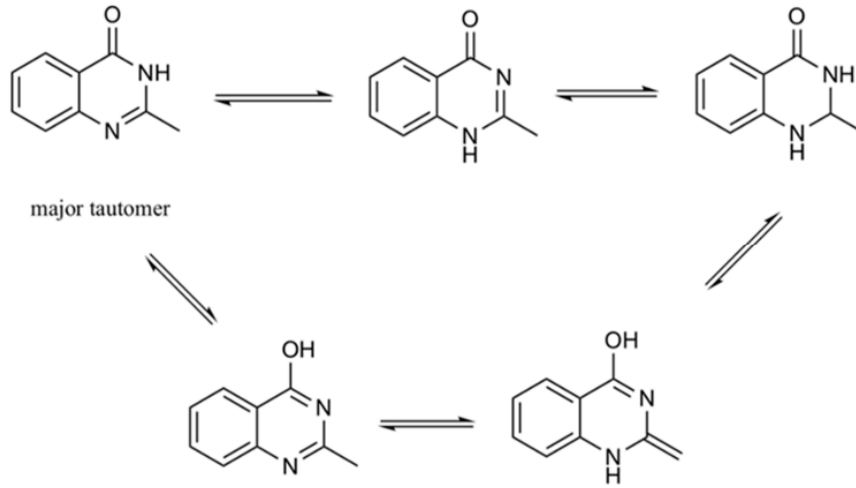
Kinazolinonlar, okso grubunun konumuna göre üç tipte sınıflandırılır: 2-(1*H*)-kinazolinon (2), 4-(3*H*)-kinazolinon (3) ve 2,4-(1*H*,3*H*)-kinazolin-dionlar (4). Sübstituentlerin bağlı olduğu konuma göre, 2-subs-4(3*H*)-kinazolinonlar (5), 3-subs-

4(3*H*)-kinazolinonlar (6), 2,3-disubs-4(3*H*)-kinazolinonlar (7) ve 2,4-disubs-4(3*H*)-kinazolinonlar (8) şeklinde sınıflandırılırlar. Benzen halkası üzerindeki sübstütüsyonlar da birçok türevde yaygındır (Asif, vd. 2014). 4(3*H*)-kinazolinon (3), en yaygın doğal ürünlerdir ve birçok biyosentetik bileşik olarak bulunmaktadır (Mahato vd. 2011). Ayrıca kinazolinon halkasının oksidasyon, redüksiyon ve hidroliz gibi birçok reaksiyonda, soğuk seyreltik asit ve alkali çözeltilerde oldukça kararlı olduğu bildirilmiştir (Kumar vd. 2016).



Şekil 2. Kinazolinlerin sınıflandırılması

Ayrıca kinazolinonlar, güçlü bir laktam-laktim tautomerik etkileşimine sahiptir (Şekil 2). Bu tautomerik yapılar, sübstitüe edilmiş 4(3*H*)-kinazolinonların reaktivitesini arttırdıkları için önemlidir (Mahato vd. 2011) (Şekil 3).

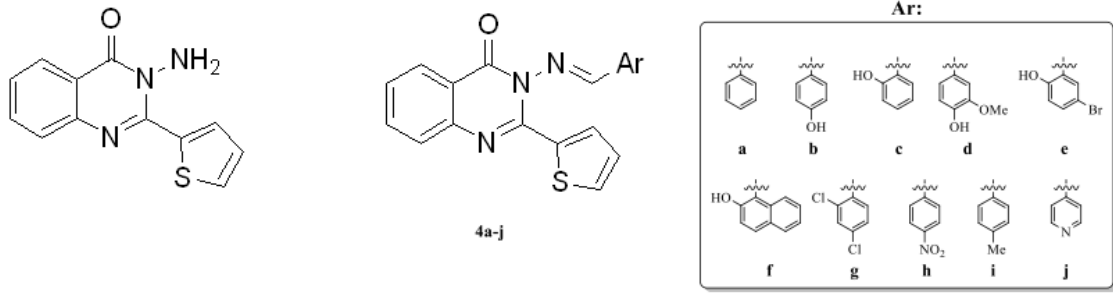


Şekil 3. 2-metil-4(3*H*)-kinazolinonun tautomerik yapıları

Kinazolinonun yapı-aktivite ilişkisi (SAR) çalışmaları, halka sisteminin 2, 6 ve 8. pozisyonlarının farklı farmakolojik aktiviteler nedeniyle önemli olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca, 3. konumuna farklı heterosiklik grupların eklenmesinin aktiviteyi artırabileceği öngörülmüştür (Kumar vd. 2016).

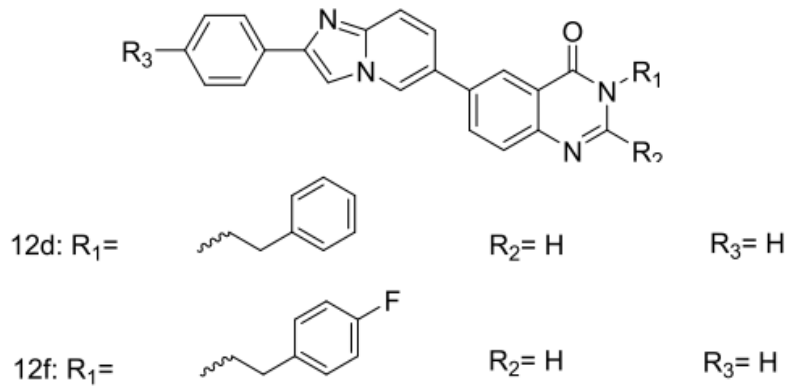
Günümüz ölümcül hastalıkların başında yer alan kanserin tedavisi için çok farklı yaklaşımlar gerçekleştirilmiş ve bu anlamda tedavide kullanılan ilaçlara benzerlik açısından, farklı ve etkin grupların yapılara modifikasyonu gibi pek çok bileşik sentezlenmektedir. Kinazolinon türevleri bu anlamda sentezine çokça başvurulmuş bileşiklerdir (Yanhua vd. 2023; Noser vd. 2020; Yomna vd. 2023; Shagufta ve Irshad 2017).

Tokalı ve arkadaşlarının 2023 yılında yapmış olduğu bir çalışmada, bir seri kinazolin-4(3*H*)-on analogu bileşiklerin insan akciğer adenokarsinom hücreleri (A549, CCL-185, ATCC) ve insan bronşiyal epitel hücreleri (BEAS-2B, ECACC) üzerindeki etkileri incelenmiştir ve serideki bazı bileşiklerin etkinliklerinin iyi derecede olduğu bildirilmiştir (Tokalı vd. 2023) (Şekil 4).



Şekil 4. Akciğer adenokarsinom hücrelerine karşı etkili kinazolinon türevi bileşikler

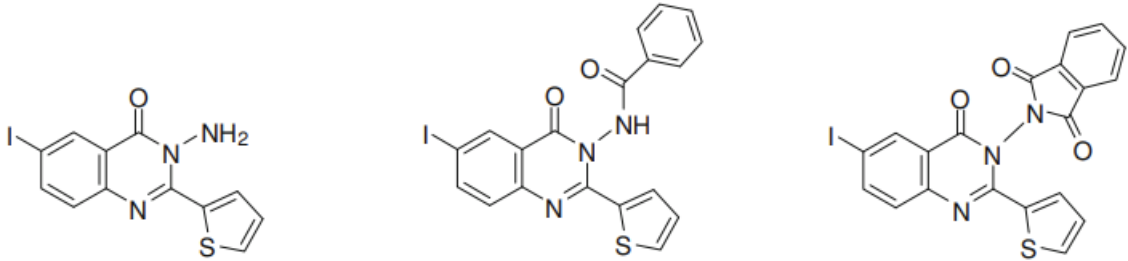
2023 yılında Yanhua ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, antikanser ilaçların geliştirilmesi için çekici terapötik hedeflerden olan ROR1 ve Aurora kinaz inhibisyonları için bir seri kinazolin-4(3*H*)-on türevi sentezlenmiş ve bileşiklerin çoğunun çoklu kanser hücre hatlarına karşı mikromolar ile nanomolar inhibitör aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Yanhua vd., 2023) (Şekil 5).



Şekil 5. ROR1/Aurora kinaz inhibitörü olarak kinazolin-4(3*H*)-on türevleri

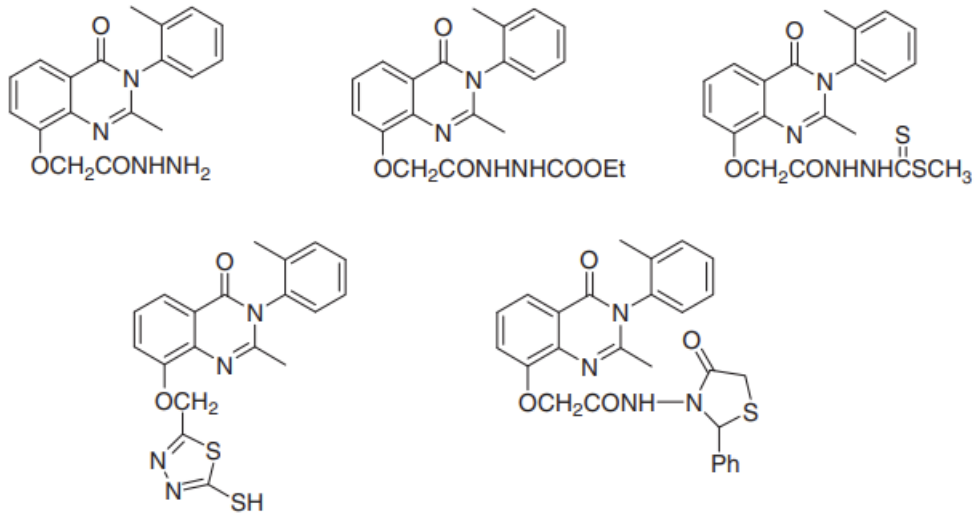
Epilepsi, tekrarlayan nöbetlerle karakterize edilir ve dünya çapında 60 milyondan fazla insanı etkilemektedir. Günümüzde yeni antikonvülsan geliştirilmesine rağmen, epilepsi tedavisi hala yetersiz kalmaktadır. Literatür çalışmaları, 2. pozisyonda aromatik veya alifatik grubun ve 3. pozisyonda ikame edilmiş bir aromatik halkanın varlığının, ağırlıklı olarak antikonvülsan olan CNS aktiviteleri için temel bir gereklilik olduğunu ortaya koymaktadır. Bu anlamda iyi bilinen CNS aktif Metakualon (2-metil-3-*o*-tolil-4(3*H*)-kinazolinon) içeren 4(3*H*)-kinazolinon çekirdeğinde ikinci ve üçüncü pozisyonundaki modifikasyonlar, birçok CNS aktif maddesinin oluşmasına yol açmıştır (Boltze vd. 1963; Wolfe vd. 1990).

2013 yılında Adel ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bir seri 2-tiyofenkinazolin türevi bileşiklerin iyi derece antikonvulsant aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Adel vd.2013) (Şekil 6).



Şekil 6. Antikonvulsant aktivite gösteren 2-tiyofen ikameli kinazolinon bileşikleri

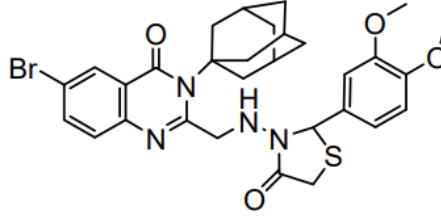
El-Azab ve El-Tahir tarafından 2012 de yayınlanan bir çalışmada 2,3,8-trisubstitute-4(3*H*)-kinazolin türevlerinin antikonvulsant referans ilaçlarla karşılaştırıldığında öldürücü doz testinde nispeten düşük nörotoksisite ve düşük toksisite gösterdiği bildirilmiş ve daha aktif analoglar üretmek için gelecekteki tasarım, modifikasyon ve araştırma için bir şablon olarak yararlı olabileceğini ortaya koymuştur (Adel vd. 2013) (Şekil 7).



Şekil 7. Antikonvulsant etkili 2,3,8-trisubstitute-4(3*H*)-kinazolin türevleri

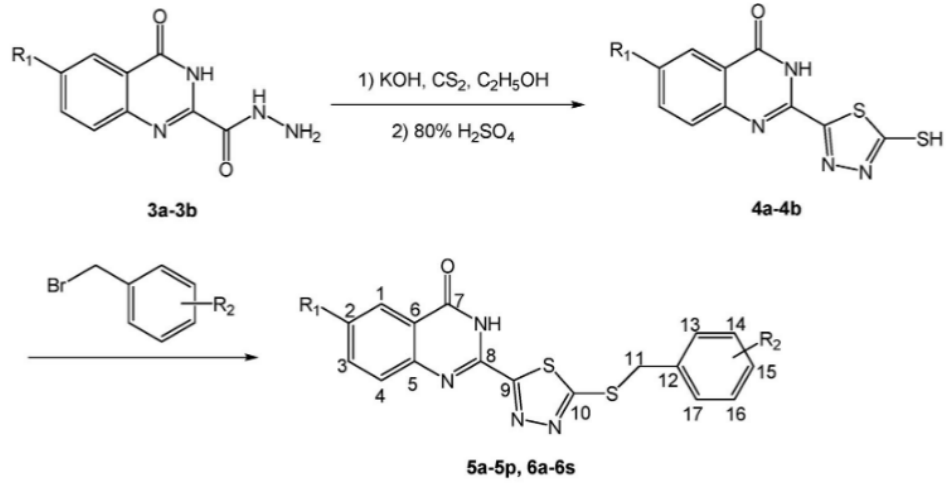
2012 yılında Sunil Kumar ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada sentezlemiş oldukları bir seri kinazolinon türevi bileşiklerde 4-oxo-thiazolidin

türevlerinin iyi derecede antiparkinson aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Sunil vd. 2012) (Şekil 8).



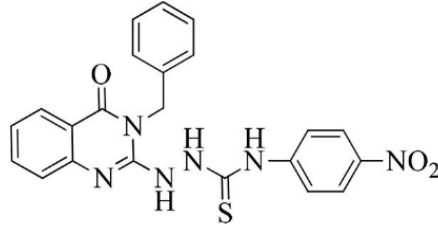
Şekil 8. Antiparkinson aktivite gösteren kinazolinon bileşiği

Yanle ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada bir seri 1,3,4-tiyadiazol türevli kinazolinon sentezlenmiş ve bu bileşiklerin fare fibroblastı (normal hücreler, L929) için sitotoksitesini ve insan kanser hücre hatlarına (Hela, MCF-7 ve A549) karşı in vitro antiproliferatif aktiviteleri incelenmiştir. Test edilen tüm bileşiklerin sonuçları, hücrelerin büyümesinin ve çoğalmasının bir dereceye kadar engellendiğini göstermiştir. Bazı bileşikler, referans ilaçlar ile karşılaştırıldıklarında çeşitli kanser hücrelerine karşı daha iyi çoğalma inhibisyonu gösterdiği bildirilmiştir (Yanle vd. 2023) (Şekil 9).



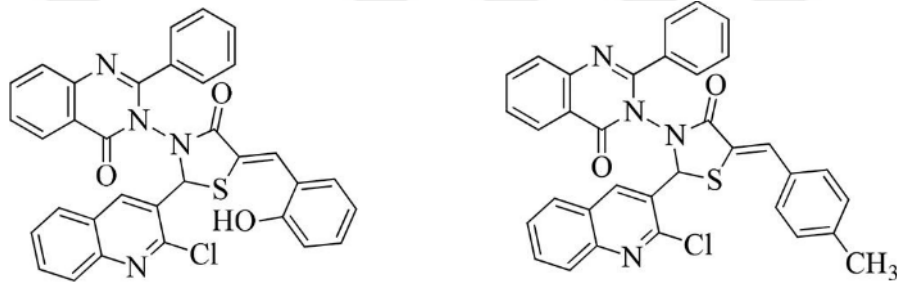
Şekil 9. Çeşitli kanser hücrelerine karşı etkin kinazolinon türevi bileşikler

Kikuchi ve arkadaşları febrifuginin yeni türevlerini sentezlediler ve in vitro ve in vivo sıtma önleyici çalışmalarında 0.0411 µg/ml IC₅₀ değeri ile yeni potansiyel antimalarial ajan olabilecek kinazolinon türevlerini bildirdiler (Kikuchi vd. 2014) (Şekil 10).



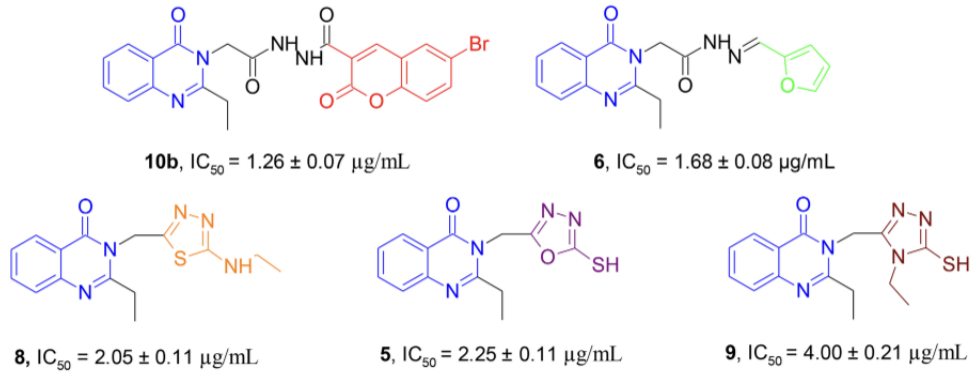
Şekil 10. Antimalarial etkili kinazolinon bileşiği

Desai ve arkadaşları bir dizi tiyazolidin-4-on türevli kinazolinon sentezledi ve bu bileşikler için referans ilaç olarak ampicilin ve Griseofulvine karşı antibakteriyel ve antifungal aktiviteleri incelendi. Bileşiklerden bazılarının bakteri ve mantarlara karşı oldukça etkili olduğu belirlendi (Desai vd.2011) (Şekil 11).



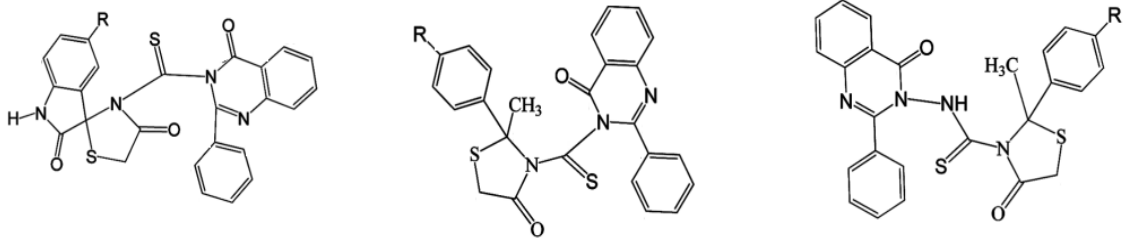
Şekil 11. Antibakteriyel ve antifungal etkili kinazolinon türevleri

Menteşe ve arkadaşlarının 2018 yılında yapmış olduğu bir çalışmada bir seri kumarin, furan, 1,2,4-triazol ve 1,2,4-tiyadiazol türevli kinazolinon bileşiği sentezlenmiş ve bu bileşiklerin üreaz inhibisyon aktiviteleri incelenmiştir. Bileşiklerin çoğunun standart olarak kullanılan asetohidroksiamik asit ve tiyoüreya kıyasla daha iyi inhibisyon gösterdikleri bildirilmiştir (Menteşe vd. 2018) (Şekil 12).



Şekil 12. Üreaz inhibisyon etkili kinazolinon türevli bileşikler

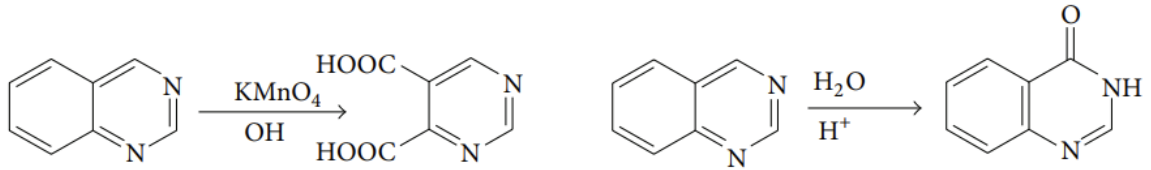
Krishna ve arkadaşlarının yakın tarihte yapmış olduğu bir çalışmada yeni bir seri spirotiyazolidinon ve kinazolinon-tiyazolidinon türevlerinin sentezi gerçekleştirmiş ve sentezlenen bileşiklerin, farklı patojenlere karşı güçlü antibakteriyel ve antifungal aktivite gösterdikleri bildirilmiştir (Krishna vd., 2023) (Şekil 13) .



Şekil 13. Antibakteriyel ve antifungal etkili kinazolinon-tiyazolidinon türevli bileşikler

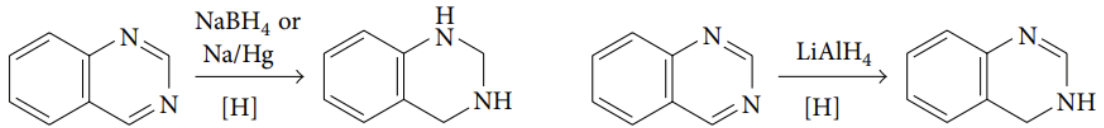
Kinazolinler soğuk seyreltik asit ve alkali çözeltilerde kararlıdır, ancak bu çözeltiler kaynatıldığında parçalanırlar. Kinazolin hidroklorik asit ile kaynatıldığında o-aminobenzaldehit, amonyak ve formik asit oluşur.

Kinazolin seyreltik sulu asit çözeltisinde hidrojen peroksit ile oda sıcaklığında oksidasyonu sonucu 3,4-dihidro-4-okso-kinazolin oluşturur. Alkali ortamda ise, susuz nötr kinazolin türleri ağırlıklı olarak KMnO_4 ile oksidasyona uğrar ve 3,4-dihidro-6-4-okso kinazolin verirler. Kinazolinin katalitik hidrojenasyonu, bir hidrojen molekülünün absorpsiyonundan sonra durur ve 3,4-dihidro kinazolin bileşiği oluşur (Şekil 14).



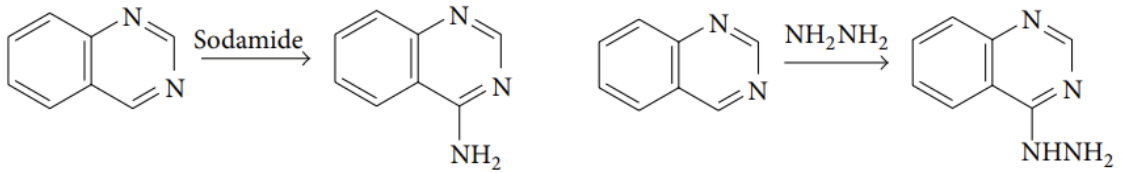
Şekil 14. Kinazolinin oksidasyonu ve katalitik hidrejenasyonu

Sodyum amalgam ile indirgeme de 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin oluşurken lityum alüminyum hidrür ve sodyum borohidrür ile indirgemedede 3,4-dihidro ve 1,2,3,4-tetrahidrokinazolin bileşikleri oluşur (Şekil 15).



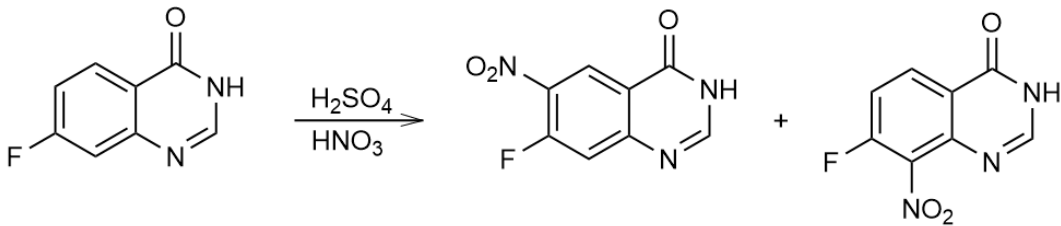
Şekil 15. Kinazolinin indirgenme reaksiyonları

Kinazolinin bilinen iki nükleofilik katılma reaksiyonu sodyumamit ve hidrazindir, reaksiyon ara ürünler üzerinden ilerler ve 4-amino ve 4-hidrazin kinazolini verir (Şekil 16).



Şekil 16. Kinazolinin nükleofilik katılma reaksiyonları

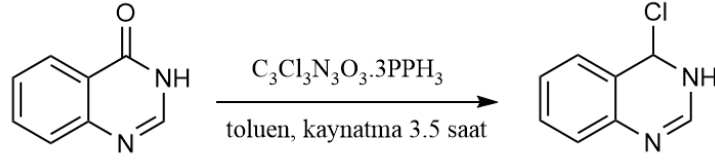
4(3*H*)-Kinazolinonlar 6. pozisyonda nitrolanır, fakat 7. pozisyonda bir orto-yönlendirici sübstitüent mevcut olduğunda, 8-nitrolu bir ürün de elde edilir. Böylece 7-floro-4(3*H*)-kinazolinon, 6- ve 8-nitro ürünlerinin bir karışımını verir, ancak 8-nitro-7-floro-4(3*H*)-kinazolinon daha baskındır (Undheim vd.2009) (Şekil 17).



Şekil 17. Kinazolinonların nitrolanma reaksiyonu

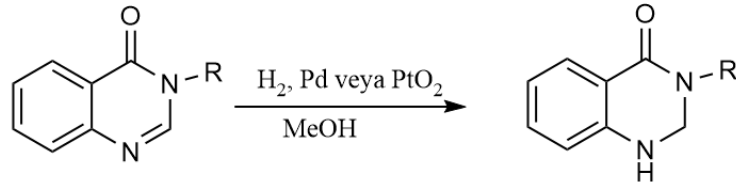
4(3*H*)-kinazolinondaki hidroksi grupları, fosforil klorür ile ısıtıldığında klor ile elektrofilik substitusyon reaksiyonu gerçekleşir. Tiyonil klorür, katalitik miktarda dimetilformamid (DMF) içinde kullanılırsa klorür kaynağı olarak da kullanılabilir. Oksalil klorür ve katalitik (DMF) da kullanılabilir. Kullanılan diğer reaktif sistemleri,

trifenilfosfin ile N-klorosüksinimit, trikloroizosiyanürik asit ve tetraklorometan kombinasyonlarını içerir (Şekil 18).



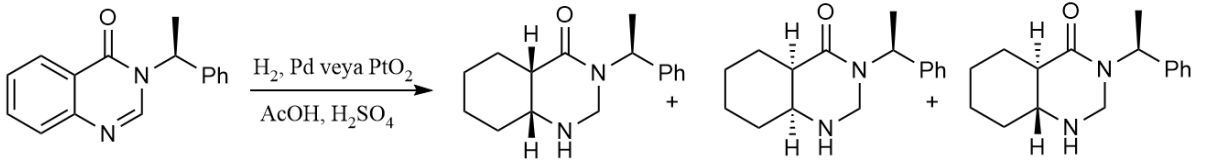
Şekil 18. 4(3H)-kinazolinon bileşiğinin klorlanması

3-Subs-4(3H)-kinazolinonların hidrojenasyonu, 1,2-dihidro türevlerini vermek üzere paladyum ve platin oksit katalizörleri ile gerçekleştirilir (Şekil 19).



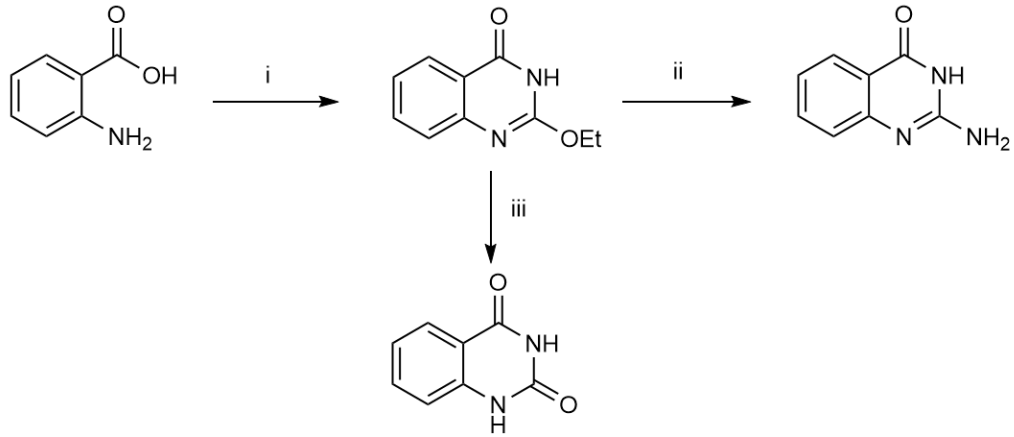
Şekil 19. 4(3H)-Kinazolinon bileşiğinin pirimidin halkasının hidrojenasyonu

4(3H)-kinazolinonların benzen halkasının indirgenmesi, platin oksit kullanımıyla gerçekleşebilir. Şekil 20 de, kiral bir 4(3H)-kinazolinonun benzen halkasının indirgenmesinin bir örneğini görülmektedir. Bu reaksiyon, üç diastereomerik oktahidro-4(1H)-kinazolinonların bir karışımını verir.



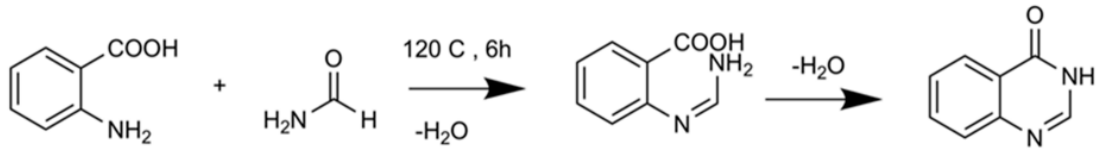
Şekil 20. 4(3H)-Kinazolinonların benzen halkasının hidrojenasyonu

Oksokinazolinin sentezi için çeşitli yöntemler bildirilmiştir. Kinazolinonun ilk bildirilen sentezi 1989'da Griess sentezi olarak bilinmektedir. İlk basamakda, antranilik asit ve siyanürün etanol içinde kondenzasyonu sonucu 2-etoksi-4(3H)-kinazolinon bileşiği oluşur. Sonraki adımda, amonyak ile bir reaksiyonu sonucu 2-amino-4(3H)-kinazolinon bileşiği elde edilir veya su ile reaksiyonu sonucu 2,4-(1H,3H)-kinazilindion sentezi gerçekleşir (Mahato vd. 2011) (Şekil 21).



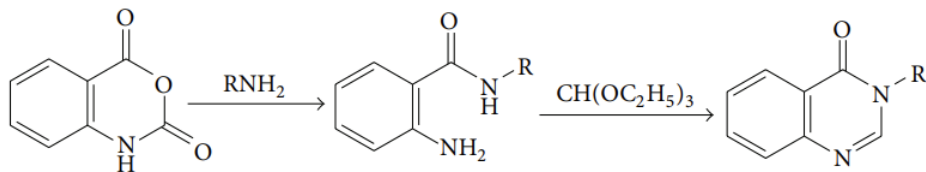
Şekil 21. 2-Amino-(3*H*)-kinazolinon ve 2,4-(1*H*,3*H*)- kinazolindion bileşiklerinin Griess sentezi

Niementowski sentezinde; antranilik asidin asit amidlerle kondenzasyonu sonucu 4-(3*H*)-kinazolinonu sentezlemek için basit ve kolay bir yöntemdir (Kumar vd. 2016; He, L. vd. 2014) (Şekil 22).



Şekil 22. 4(3*H*)-Kinazolinon bileşiğinin Niementowski sentezi

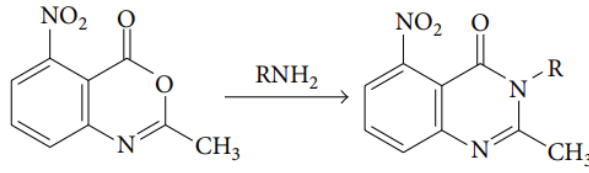
İzatoik anhidritlerden sentezinde; izatoik anhidridin aminlerle reaksiyonu ve ara amidleri izole etmeden etil ortoformat ile 1-6 saat kaynatılarak kolayca dihidro-4-oksokinazolinlere dönüştürülür (Mohammad Asif vd.2014) (Şekil 23).



Şekil 23. 4(3*H*)-Kinazolinonların izatoik anhidritlerden sentezi

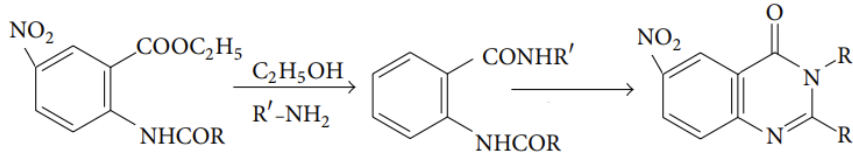
3,1,4-Benzoksazonlardan ve aminlerden sentezinde; 3,1,4-benoksazonlar, 3,4-dihidro-4-oksokinazolinleri vermek üzere aminlerle reaksiyona girer. Birincil alifatik aminler ve anilinlerin 2-metil-5-nitro-1,2-dihidro-4*H*-benzo[d][1,3]-4-oksazon ile

reaksiyonundan 2-metil-5-nitro-4-oksokinazolinler elde edilir (Mohammad Asif vd.2014) (Şekil 24).



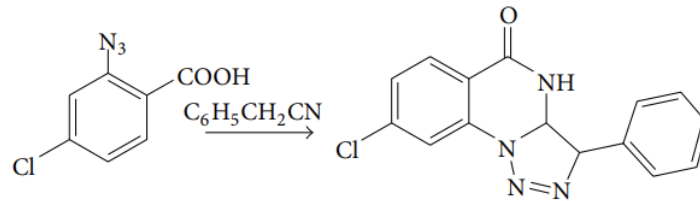
Şekil 24. 4(3H)-Kinazolinonların 3,1,4-benzoksazonlardan ve aminlerden sentezi

Etil 2-asetamido-5-nitrobenzoattan sentezinde; etil 2-asetamido-5-nitrobenzen ve alkollü amonyak ısıtıldığında 3,4-dihidro-metil-6-nitro-4-oksokinazolin bileşiğini verir (Mohammad Asif vd.2014) (Şekil 25).



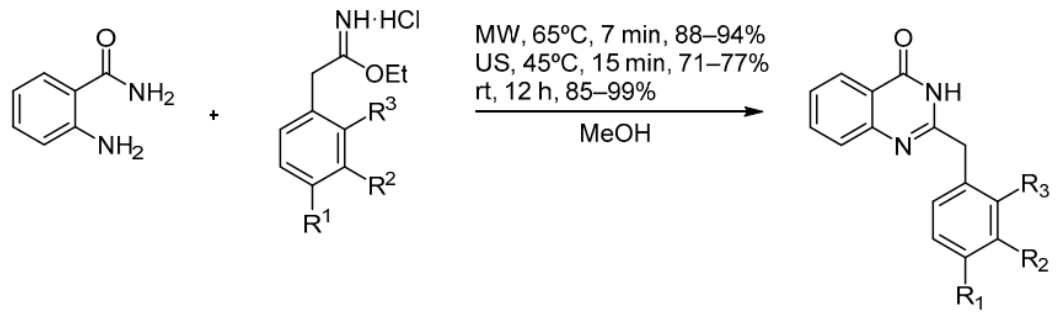
Şekil 25. 4(3H)-Kinazolinonların etil 2-asetamido-5-nitrobenzoattan sentezinde

2-Azido-4-klorobenzoik asitten sentezinde; 2-azido-4-klorobenzoik asit, benzilnitril ile reaksiyona girer ve 7-kloro-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]kinazolin-5-on bileşiğini oluşturur (Mohammad Asif vd.2014) (Şekil 26).



Şekil 26. 7-kloro-3-fenil-[1,2,3]triazolo[1,5-a]kinazolin-5-on bileşiğinin 2-azido-4-klorobenzoik asitten sentezinde

2-Aminobenzamidlerin iminoester hidroklorürler ile sentezinde mikrodalga, ultrasonik ve kaynatma gibi yöntemler kullanılarak karşılık gelen 2-subst-4(3H)-kinazolinonların sentezi gerçekleştirilmiştir (Emre Menteşe vd.2016) (Şekil 27).



Şekil 27. 4(3H)-Kinazolinonların iminoester hidroklorürlerden sentezi

1. YAPILAN ÇALIŞMALAR

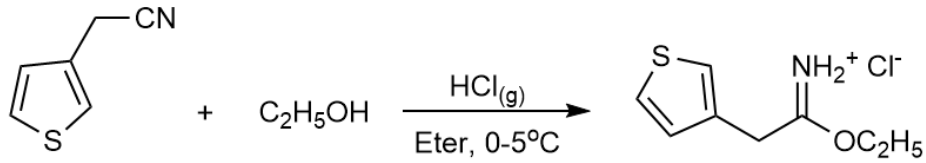
1.1. Materyal

Sentezde kullanılan kimyasallar Merck ve Sigma Aldrich firmalarından sağlanmış olup, çözücüler ise yerli ve yurtdışı kaynaklardan temin edilmiştir. Sentezlenen bileşiklerin erime noktaları, Stuart SMP30 marka erime noktası tayin cihazı kullanılarak belirlenmiştir. ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR (APT) spektrumları, Varian Mercury 400 MHz NMR cihazında $\text{DMSO}-d_6$ çözücüsü içerisinde alınmıştır. IR spektrumları Perkin Elmer 100 FT-IR spektrometresinde ATR tekniğiyle alınmıştır. Reaksiyon süreleri İTK (İnce Tabaka Kromatografisi) plaka ile belirlenmiş ve saflık dereceleri kontrol edilmiştir. IR spektrumları, Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi, Fen Edebiyat Fakültesi, Kimya Bölümünden ve NMR spektrumları Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Merkezi Araştırma Laboratuvarında alınmıştır.

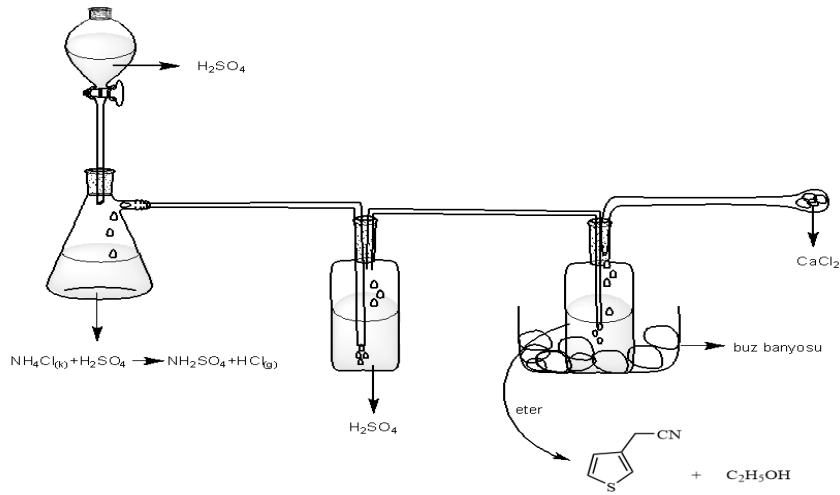
1.2.Yöntem

1.2.1. İminoester Hidroklorür bileşiğinin sentezi:

Çalışmanın başlangıç bileşiklerinden biri olan etil 2-(tiyofen-3-il)asetimidat hidroklorür bileşiği literatürde kayıtlı olan Pinner metoduna göre sentezlenmiştir (Pinner, 1982). Yöntemde, 2-(tiyofen-3-il)asetonitril ve etanolün $0-5^\circ\text{C}$ de eter içerisinde amonyumklorür ve sülfürik asit reaksiyonundan elde edilen HCl gazının geçirmesiyle karşılık gelen iminoester bileşiği elde edilmiştir (Şekil 28).

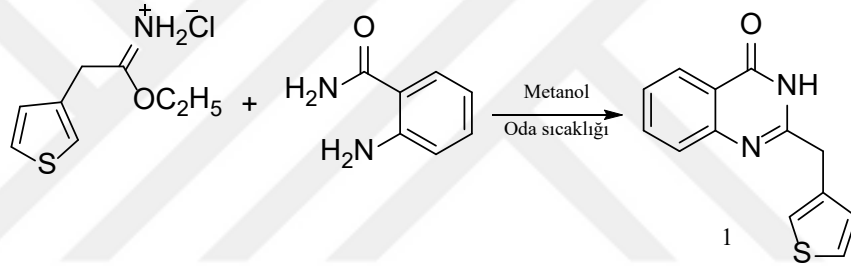


Şekil 28. İminoester bileşiğinin reaksiyon denklemi



Şekil 29. İminoester bileşiği sentezi için deney düzeneği

1.2.2. 2-(Tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (1) bileşiğinin sentezi:



Şekil 30. 1 nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

Yaklaşık 15 mL mutlak metanol çözücüsünde 0.011 mol etil 2-(tiyofen-3-il)asetimidat hidroklorür ve 0.010 mol 2-aminobenzamid bileşikler 4 saat oda sıcaklığında karıştırıldı. Reaksiyonun süresi ve saflık derecesi İTK ile kontrol edildi (etilasetat/hekzan; 1/1). Nihai karışım suyla çöktürülüp süzüldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 30).

Verim: % 88, 2.12g

Erime Noktası: 247-248 °C

Kapalı Formülü: C₁₃H₁₀N₂OS

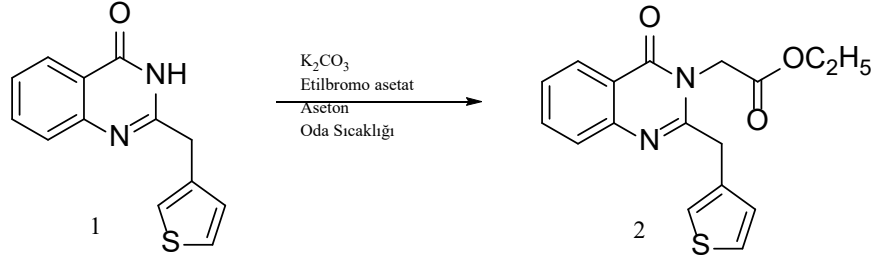
Molekül Ağırlığı: 242,30 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 47)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 48)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 49)

1.2.3. Etil 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetat (2) bileşiğinin sentezi:



Şekil 31. 2 nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

20 mL mutlak aseton çözücüsünde 0.010 mol 2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (1) bileşiği ve 0.034 mol K_2CO_3 30 dakika oda sıcaklığında karıştırıldı. Daha sonra üzerine 0.011 mol etilbromo asetat ilave edilip oda sıcaklığında 8 saat karıştırıldı. Reaksiyonun süresi ve saflık derecesi İTK ile kontrol edildi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışım suyla çöktürülüp süzüldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 31).

Verim: % 92, 3.01 g

Erime Noktası: 138-139 °C

Kapalı Formülü: $C_{17}H_{14}N_2O_3S$

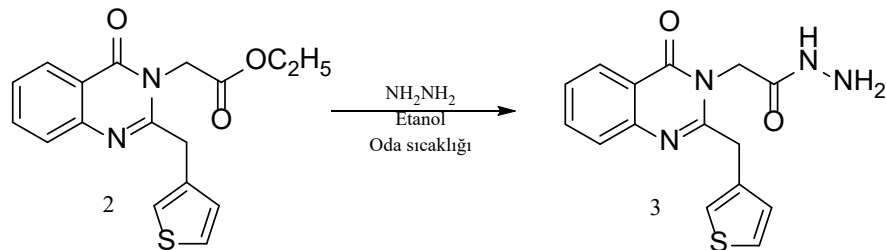
Molekül Ağırlığı: 328,39 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 50)

1H -NMR Spektrumu (Şekil 51)

^{13}C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 52)

1.2.4. 2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetohidrazid (3) bileşiğinin sentezi:



Şekil 32. 3 nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

15 mL mutlak etanol çözücüsü içindeki 0.01 mol etil 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetat (2) bileşiği üzerine ve 0.05 mol hidrazinhidrat ilave edildi ve oda sıcaklığında 3.5 saat karıştırıldı. Reaksiyonun süresi ve saflık derecesi İTK ile kontrol edildi (etilasetat / hekzan; 2/1). Nihai karışım suyla çöktürülüp süzüldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 32).

Verim: % 67, 2.10 g

Erime Noktası: 220-221 °C

Kapalı Formülü: C₁₅H₁₄N₄O₂S

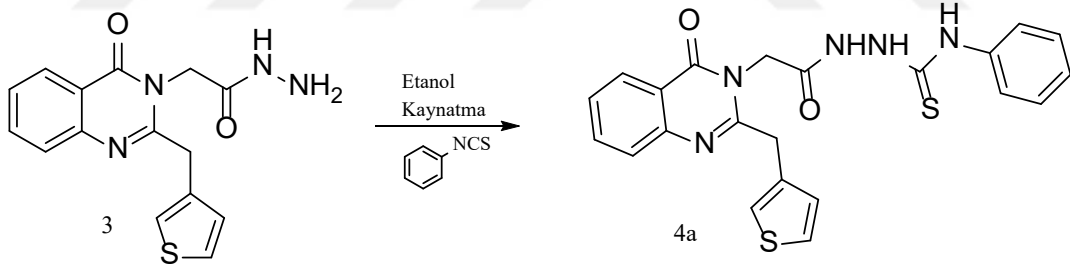
Molekül Ağırlığı: 314,36 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 53)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 54)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 55)

1.2.5. 2-(2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4a) bileşiğinin sentezi:



Şekil 33. 4a bileşiğinin reaksiyon denklemi

15 mL mutlak etanol çözücüsünde 0.01 mol 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetohidrazid (3) ve 0.01 mol fenil izotiyosyanat bileşikler 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi ve saflık derecesi İTK ile kontrol edildi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışım suyla çöktürülüp süzüldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 33).

Verim: % 78, 3.50 g

Erime Noktası: 234-236°C

Kapalı Formülü: C₂₁H₁₉O₂N₅S₂

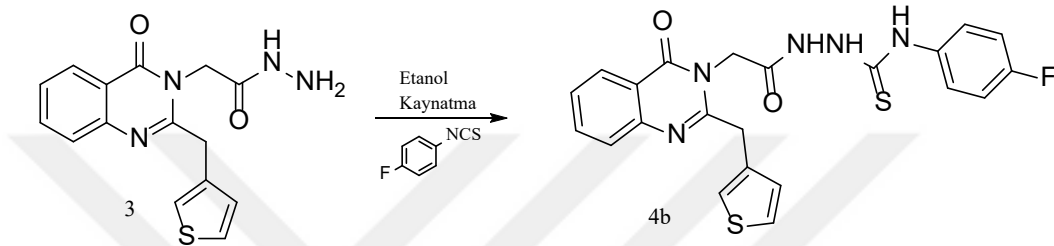
Molekül Ağırlığı: 449,55 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 56)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 57)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 58)

1.2.6. N-(4-florofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4b) bileşiğinin sentezi:



Şekil 34. 4b nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

15 mL mutlak etanol çözücüsünde 0.01 mol 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetohidrazid (3) ve 0.01 mol 4-florofenil izotiyosyanat bileşikleri 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi ve saflık derecesi İTK ile kontrol edildi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışım suyla çöktürölüp süzölldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 34).

Verim: % 82, 3.83 g

Erime Noktası: 232-234°C

Kapalı Formölü: C₂₂H₁₈O₂N₅S₂F₁

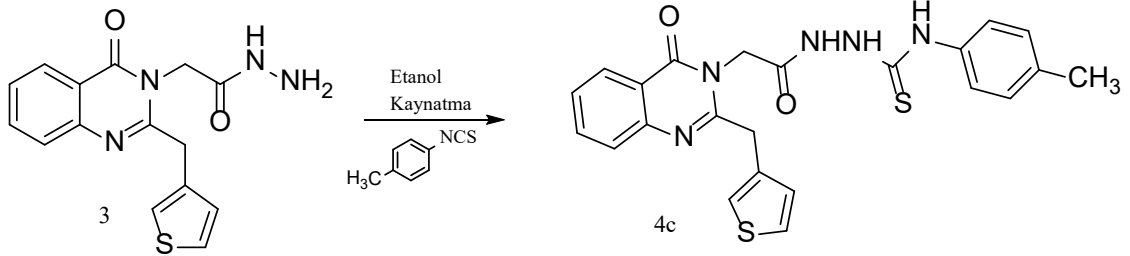
Molekül Ağırlığı: 467,54 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 59)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 60)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 61)

1.2.7. *N*-(4-metilfenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4c) bileşiğinin sentezi:



Şekil 35. 4c nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

15 mL mutlak etanol çözücüsünde 0.01 mol 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il) asetohidrazid (3) ve 0.01 mol 4-metilfenil izotiyosyanat bileşikleri 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi ve saflık derecesi İTK ile kontrol edildi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışım suyla çöktürülüp süzülde ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 35).

Verim: % 78, 3.64 g

Erime Noktası: 205-206 °C

Kapalı Formülü: C₂₃H₂₁O₂N₅S₂

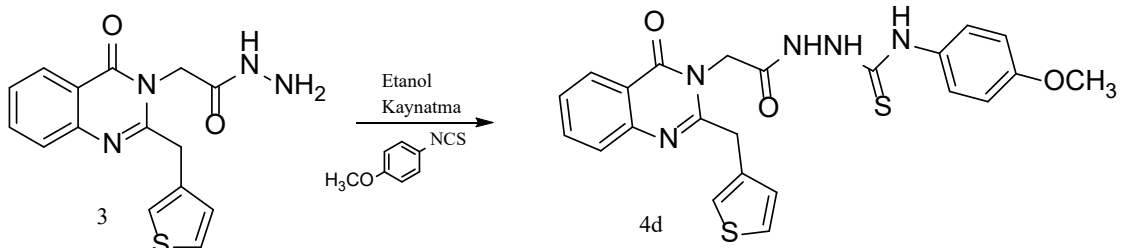
Molekül Ağırlığı: 467,54 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 62)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 63)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 64)

1.2.8. *N*-(4-metoksifenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4d) bileşiğinin sentezi:



Şekil 36. 4d nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

15 mL mutlak etanol çözücüsünde 0.01 mol 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il) asetohidrazid (3) ve 0.01 mol 4-metoksifenil izotiyosyanat bileşikleri 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi ve saflık derecesi İTK ile kontrol edildi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışım suyla çöktürölüp süzölldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 36).

Verim: % 81, 3.88 g

Erime Noktası: 198-200 °C

Kapalı Formölü: C₂₃H₂₁N₅O₃S₂

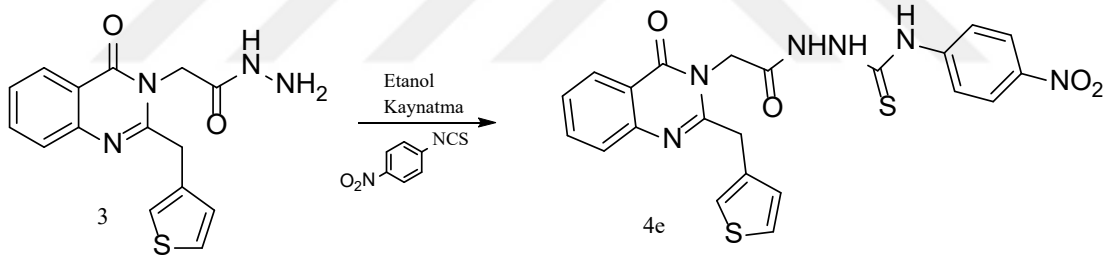
Molekül Ağırlığı: 479,57 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 65)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 66)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 67)

1.2.9. *N*-(4-nitrofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4e) bileşiğinin sentezi:



Şekil 37. 4e nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

15 mL mutlak etanol çözücüsünde 0.01 mol 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il) asetohidrazid (3) ve 0.01 mol 4-nitrofenil izotiyosyanat bileşikleri 3 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi ve saflık derecesi İTK ile kontrol edildi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışım suyla çöktürölüp süzölldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 37).

Verim: % 72, 3.56 g

Erime Noktası: 202 °C

Kapalı Formölü: C₂₂H₁₈N₆O₄S₂

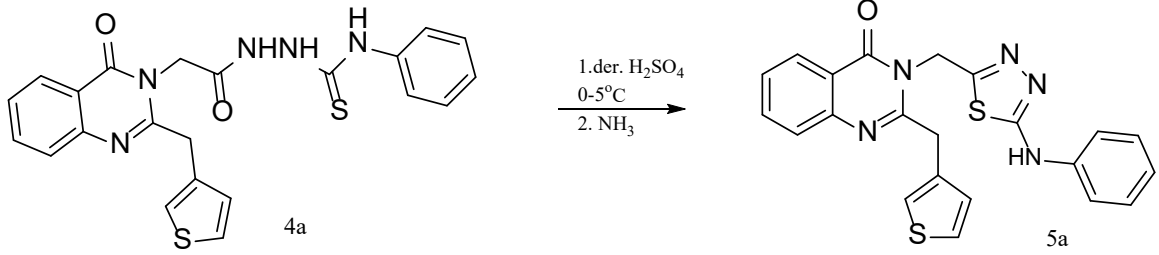
Molekül Ağırlığı: 494,54 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 68)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 69)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 70)

1.2.10. 3-((5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (5a) bileşiğinin sentezi:



Şekil 38. 5a nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

0.010 mol 2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4a) bileşiği üzerine 10 mL soğuk ve derişik sülfirik asit 0-5°C de damla damla ilave edildi ve 15 dakika buz banyosunda karıştırıldı, karıştırma işlemine 45 dakika oda sıcaklığında devam edildi. Nihai karışım buzlu su içerisine döküldü ve pH'sı 7-8 olacak şekilde NH₃ ile bazikleştirildi. Çöken madde bir gün boyunca olgunlaşmaya bırakıldı. Süzülüp bol su ile yıkanan madde etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 38).

Verim: % 62, 2.67 g

Erime Noktası: 188 °C

Kapalı Formülü: C₂₂H₁₇N₅OS₂

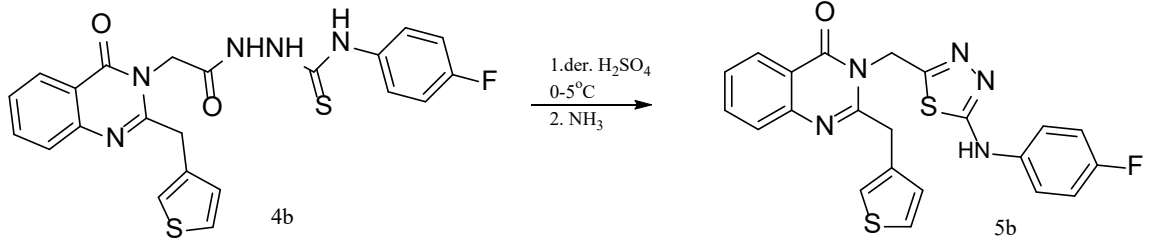
Molekül Ağırlığı: 431,53 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 71)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 72)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 73)

1.2.11. 3-((5-(4-Florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3*H*)-on (5b) bileşiğinin sentezi:



Şekil 39. 5b nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

0.010 mol *N*-(4-florofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4b) bileşiği üzerine 10 mL soğuk ve derişik sülfirik asit 0-5°C de damla damla ilave edildi ve 15 dakika buz banyosunda karıştırıldı, karıştırma işlemine 45 dakika oda sıcaklığında devam edildi. Nihai karışım buzlu su içerisine döküldü ve pH'sı 7-8 olacak şekilde NH₃ ile bazikleştirildi. Çöken madde bir gün boyunca olgunlaşmaya bırakıldı. Süzülüp bol su ile yıkanan madde etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 39).

Verim: % 65, 2.92 g

Erime Noktası: 175-176 °C

Kapalı Formülü: C₂₂H₁₆FN₅OS₂

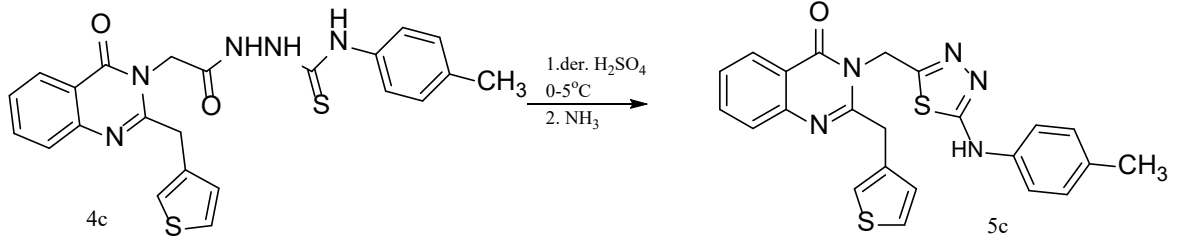
Molekül Ağırlığı: 449,52 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 74)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 75)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 76)

1.2.12. 3-((5-(4-Metilfenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (5c) bileşiğinin sentezi:



Şekil 40. 5c nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

0.010 mol *N*-(4-metilfenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4c) bileşiği üzerine 10 mL soğuk ve derişik sülfirik asit 0-5°C de damla damla ilave edildi ve 15 dakika buz banyosunda karıştırıldı, karıştırma işlemine 45 dakika oda sıcaklığında devam edildi. Nihai karışım buzlu su içerisine döküldü ve pH'sı 7-8 olacak şekilde NH₃ ile bazikleştirildi. Çöken madde bir gün boyunca olgunlaşmaya bırakıldı. Süzülüp bol su ile yıkanan madde etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı. Bileşik **5c** olarak adlandırıldı (Şekil 40).

Verim: % 70, 3.12 g

Erime Noktası: 185-186 °C

Kapalı Formülü: C₂₃H₁₉N₅OS₂

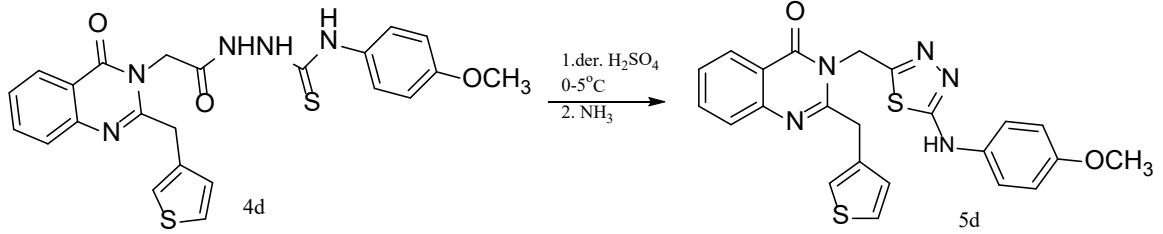
Molekül Ağırlığı: 445,56 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 77)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 78)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 79)

1.2.13. 3-((5-(4-Metoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3*H*)-on (5d) bileşiğinin sentezi:



Şekil 41. 5d nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

0.010 mol *N*-(4-metoksifenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4d) bileşiği üzerine 10 mL soğuk ve derişik sülfirik asit 0-5°C de damla damla ilave edildi ve 15 dakika buz banyosunda karıştırıldı, karıştırma işlemine 45 dakika oda sıcaklığında devam edildi. Nihai karışım buzlu su içerisine döküldü ve pH'sı 7-8 olacak şekilde NH₃ ile bazikleştirildi. Çöken madde bir gün boyunca olgunlaşmaya bırakıldı. Süzülüp bol su ile yıkanan madde etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 41).

Verim: % 66, 3.04 g

Erime Noktası: 216 °C

Kapalı Formülü: C₂₃H₁₉N₅O₂S₂

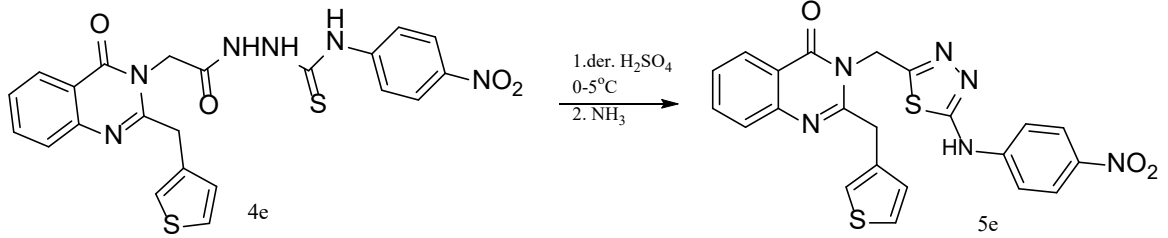
Molekül Ağırlığı: 461,56 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 80)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 81)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 82)

1.2.14. 3-((5-(4-Nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (5e) bileşiğinin sentezi:



Şekil 42. 5e nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

0.010 mol *N*-(4-nitrofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4e) bileşiği üzerine 10 mL soğuk ve derişik sülfirik asit 0-5°C de damla damla ilave edildi ve 15 dakika buz banyosunda karıştırıldı, karıştırma işlemine 45 dakika oda sıcaklığında devam edildi. Nihai karışım buzlu su içerisine döküldü ve pH'sı 7-8 olacak şekilde NH₃ ile bazikleştirildi. Çöken madde bir gün boyunca olgunlaşmaya bırakıldı. Süzülüp bol su ile yıkanan madde etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 42).

Verim: % 56, 2.67 g

Erime Noktası: 235-236°C

Kapalı Formülü: C₂₂H₁₆N₆O₃S₂

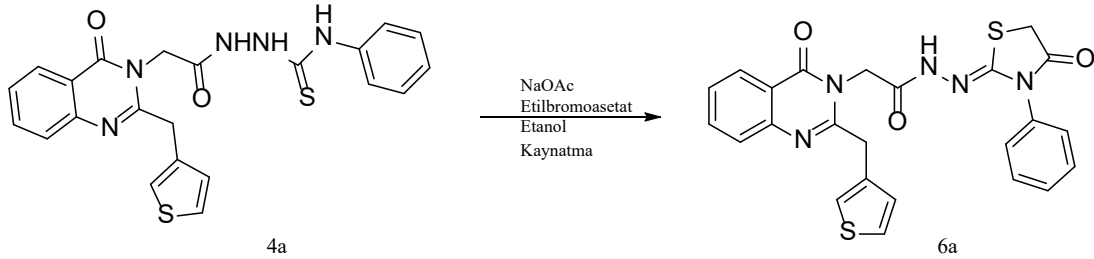
Molekül Ağırlığı: 476,53g/mol

IR Spektrumu (Şekil 83)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 84)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 85)

1.2.15. (Z)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il)-N'-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-ilidene) asetohidrazid (6a) bileşiminin sentezi:



Şekil 43. 6a nolu bileşiminin reaksiyon denklemi

20 mL mutlak etanol içerisindeki 0.010 mol 2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil)kinazolin-3(4H)-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4a) bileşiği üzerine 0.030 mol sodyumasetat ve 0.011 mol etilbromoasetat ilave edildi ve 8 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi İTK ile belirlendi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışımda çöken madde sıcakken süzüldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 43).

Verim: % 81, 3.96 g

Erime Noktası: 265-266 °C

Kapalı Formülü: C₂₄H₁₉N₅O₃S₂

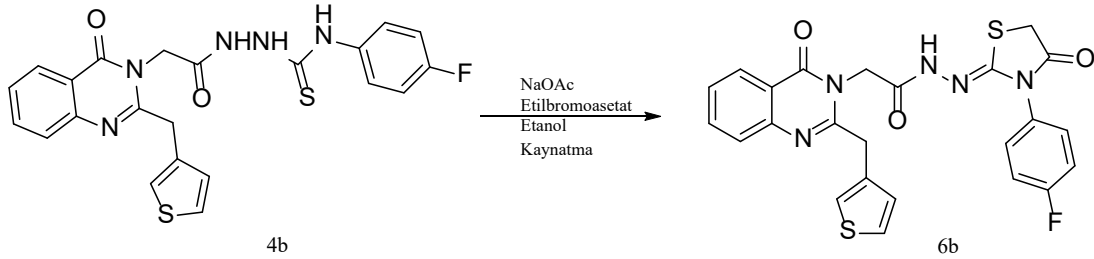
Molekül Ağırlığı: 489,57 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 86)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 87)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 88)

1.2.16. (Z)-N'-(3-(4-florofenil)-4-okso-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetohidrazid (6b) bileşiğinin sentezi:



Şekil 44. 6b nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

20 mL mutlak etanol içerisindeki 0.010 mol *N*-(4-florofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil)kinazolin-3(4*H*)-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4b) bileşiği üzerine 0.030 mol sodyumasetat ve 0.011 mol etilbromoasetat ilave edildi ve 8 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi İTK ile belirlendi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışımda çöken madde sıcakken süzüldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 44).

Verim: % 79, 4.00 g

Erime Noktası: 270-271 °C

Kapalı Formülü: C₂₄H₁₈FN₅O₃S₂

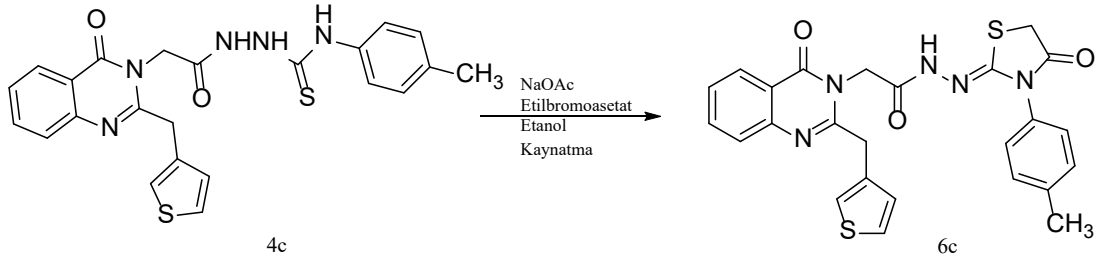
Molekül Ağırlığı: 507,56 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 89)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 90)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 91)

1.2.17. (Z)-N'-(3-(4-metilfenil)-4-okso-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetohidrazid (6c) bileşiğinin sentezi:



Şekil 45. 6c nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

20 mL mutlak etanol içerisindeki 0.010 mol 20 mL mutlak etanol içerisindeki 0.010 mol *N*-(4-metilfenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil)kinazolin-3(4H)-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4c) bileşiği üzerine 0.030 mol sodyumasetat ve 0.011 mol etilbromoasetat ilave edildi ve 8 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi İTK ile belirlendi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışımda çöken madde sıcakken süzüldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 45).

Verim: % 75, 3.77 g

Erime Noktası: 240-242 °C

Kapalı Formülü: C₂₅H₂₁N₅O₃S₂

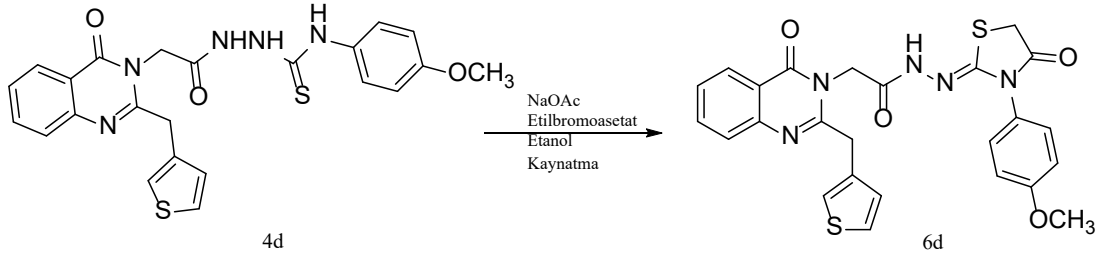
Molekül Ağırlığı: 503,60 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 92)

¹H-NMR Spektrumu (Şekil 93)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 94)

1.2.17. (Z)-N'-(3-(4-metilfenil)-4-okso-2-tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetohidrazid (6d) bileşiğinin sentezi:



Şekil 46. 6d nolu bileşiğinin reaksiyon denklemi

20 mL mutlak etanol içerisindeki 0.010 mol 20 mL mutlak etanol içerisindeki 0.010 mol *N*-(4-metoksifenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil)kinazolin-3(4*H*)-il)asetil)hidrazin-1-karbotiyoamid (4d) bileşiği üzerine 0.030 mol sodyumasetat ve 0.011 mol etilbromoasetat ilave edildi ve 8 saat kaynatıldı. Reaksiyonun süresi İTK ile belirlendi (etilasetat/hekzan; 2/1). Nihai karışımda çöken madde sıcakken süzüldü ve etanol çözücüsünde kristallendirilerek saflaştırıldı (Şekil 46).

Verim: % 84, 4.23 g

Erime Noktası: 185-186 °C

Kapalı Formülü: C₂₅H₂₁N₅O₃S₂

Molekül Ağırlığı: 503,60 g/mol

IR Spektrumu (Şekil 95)

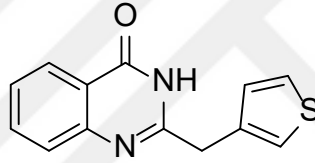
¹H-NMR Spektrumu (Şekil 96)

¹³C NMR (APT) Spektrumu (Şekil 97)

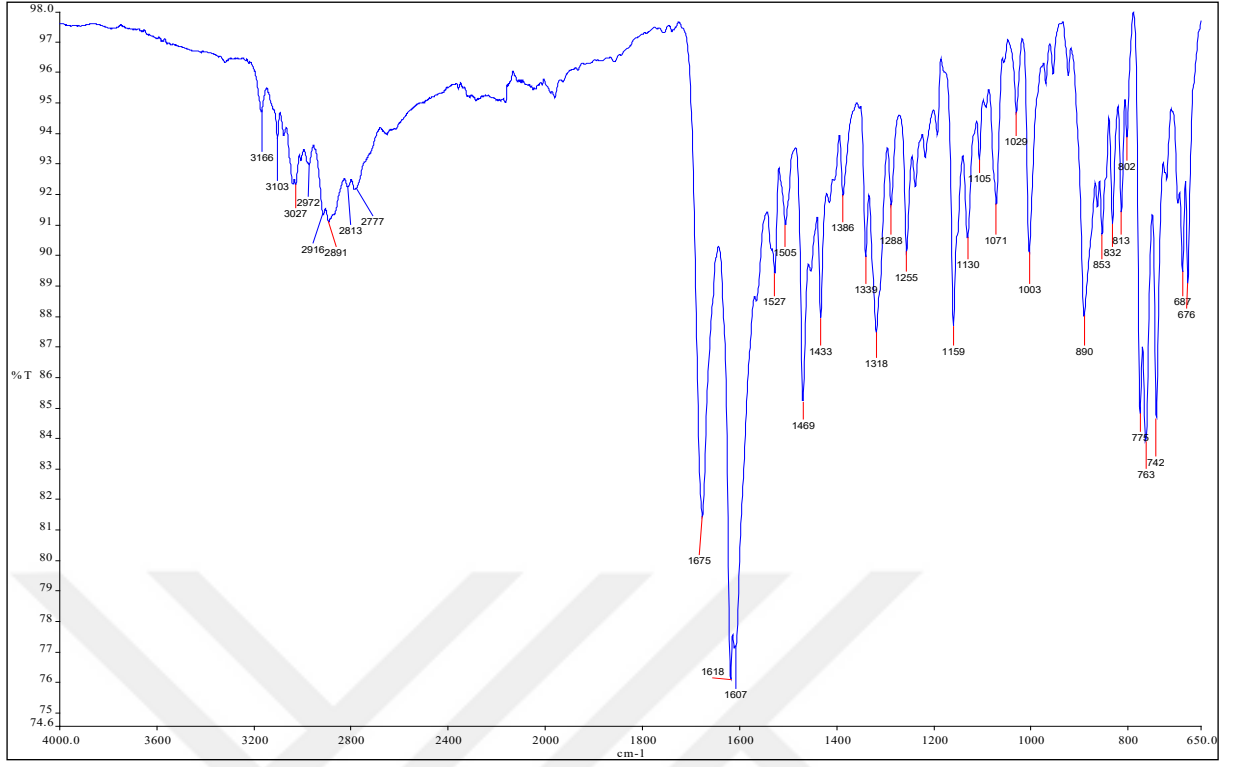
2. BULGULAR

Bu tezde sentezi gerçekleştirilen bileşiklerin yapı karakterizasyonu IR, ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR (APT) spektroskopik yöntemleriyle yapılmıştır. Sentezlenen bileşiklere ait spektral veriler aşağıda verilmiştir. Tümü katı formda elde edilen 16'sı orjinal toplam 17 bileşiğin ^1H -NMR ve ^{13}C -NMR spektrumları DMSO- d_6 'da alınmıştır. ^1H -NMR spektrumlarında DMSO- d_6 'dan ileri gelen metil pikleri 2.40-2.50 ppm civarında, su pikleri ise 3.30-3.50 ppm aralığında gözlemlenmiştir. ^{13}C -NMR spektrumlarında DMSO- d_6 'dan ileri gelen metil pikleri 39.32-40.75 ppm aralığında gözlemlenmiştir. NMR spektrumlarında standart kayma noktası olarak TMS esas alınmıştır.

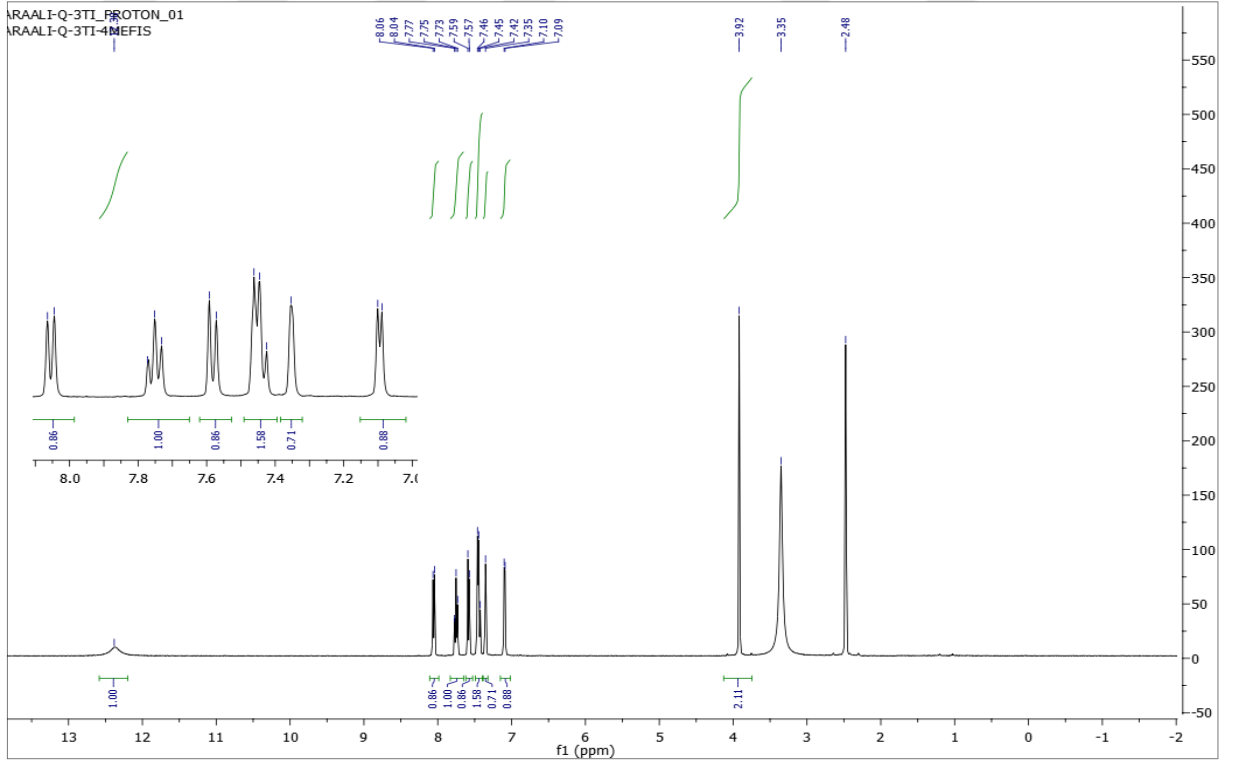
2.1. 2-(Tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (1) bileşiğine ait spektral veriler:



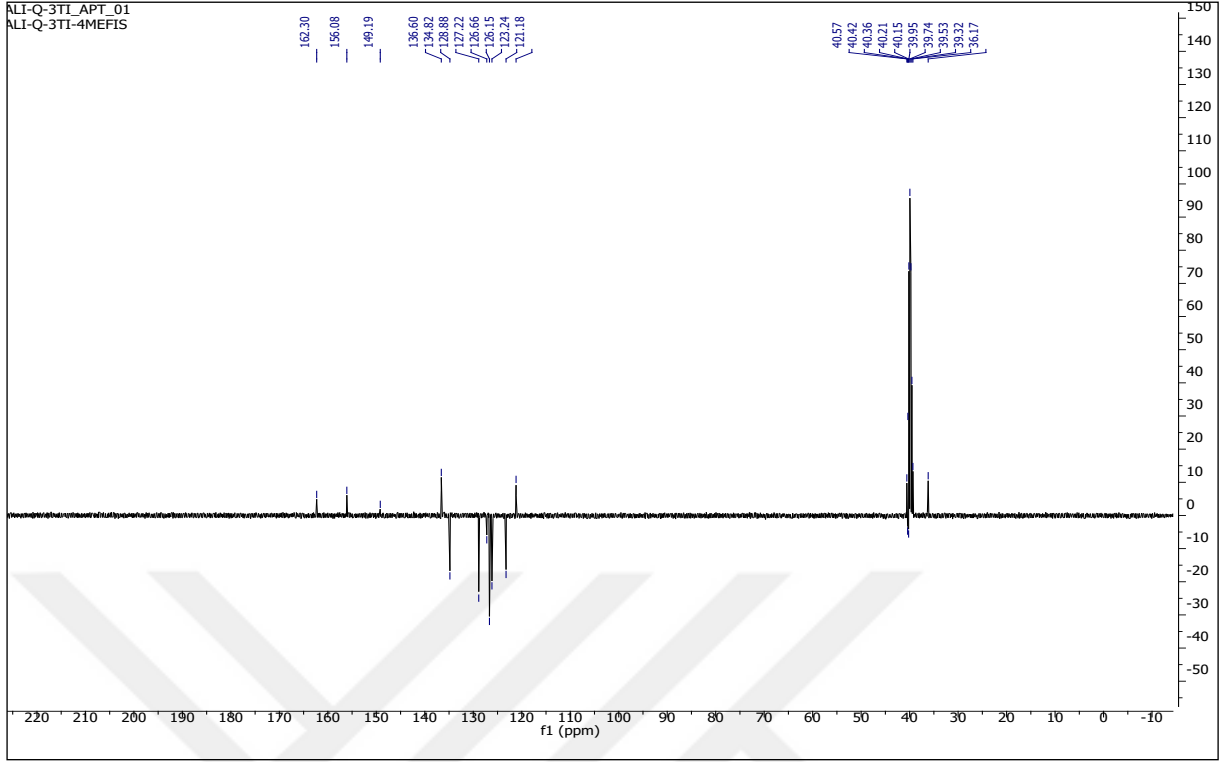
Erime noktası: 247-248 °C (CAS RegistryNumber 14313-45-2); IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3166-2777 (NH), 1675 (C=O), 1618, 1607 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 12.38 (s, 1H, NH), 8.05 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.75 (t, $J = 8.3$ Hz, 1H, ArH), 7.58 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.46-7.42 (m, 2H, ArH), 7.10 (s, 1H, ArH), 7.09 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H, ArH), 3.93 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 162.30 (C=O), 156.08 (C=N), Ar [149.19 (C), 136.60 (C), 134.82 (CH), 128.88 (CH), 127.22 (CH), 126.66 (CH), 126.15 (CH), 123.24 (CH), 121.18 (C)], 36.17 (tiyofen-CH₂).



Şekil 47. 1'nolu bileşiğin IR spektrumu

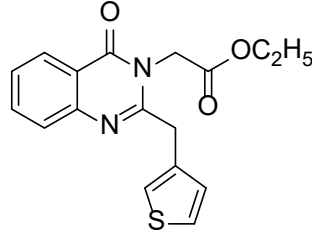


Şekil 48. 1'nolu bileşiğin ¹H- NMR spektrumu



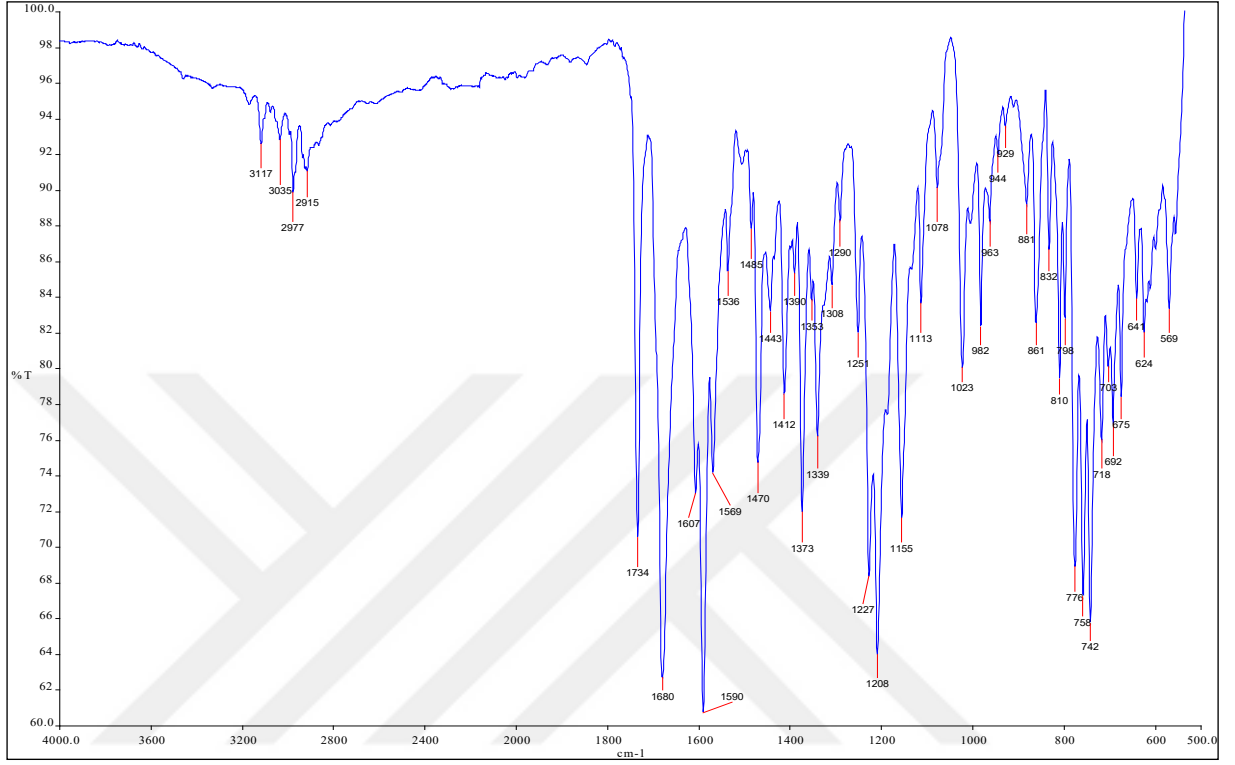
Şekil 49. 1' nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

2.2. Etil 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il)asetat (2) bileşiğine ait spektral veriler:

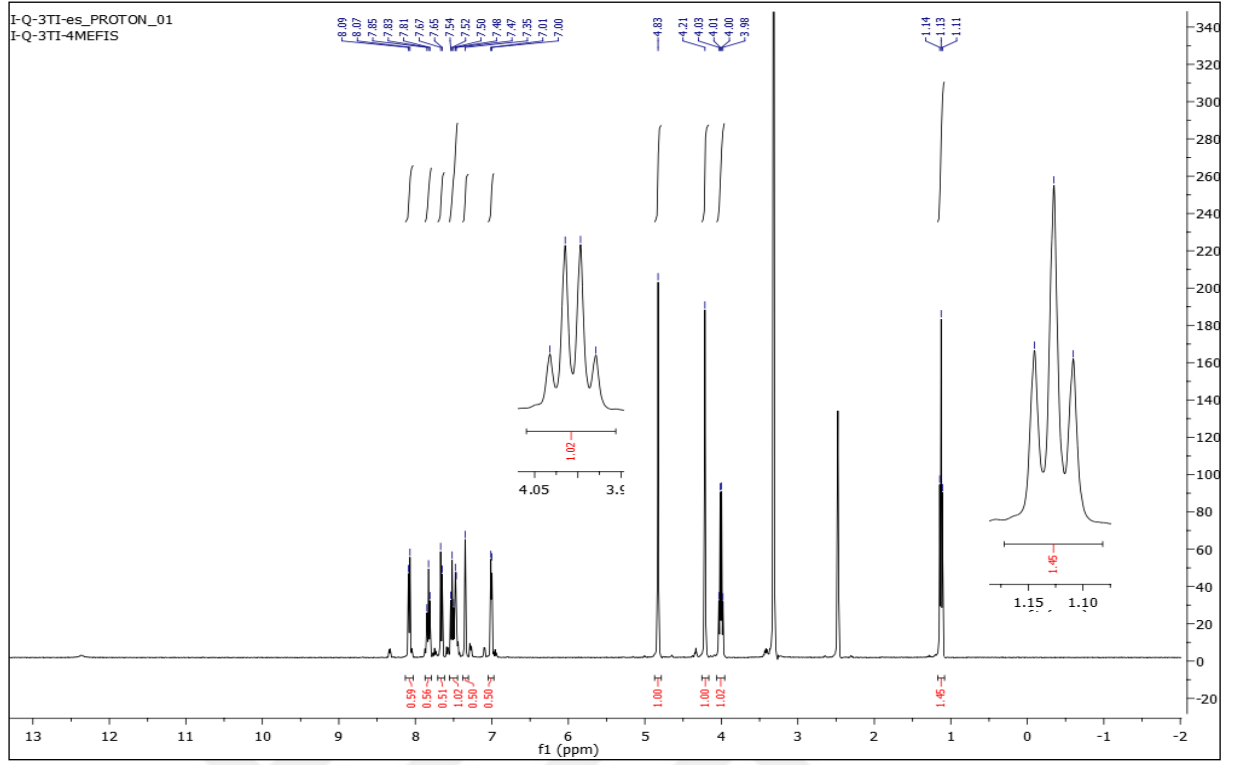


Erime noktası: 138-139 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 1734 (C=O), 1680 (C=O), 1607, 1590, 1569 (C=N), 1208 (C-O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 8.08 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.83 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.48 (s, 1H, ArH), 7.35 (s, 1H, ArH), 7.01 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, ArH), 4.83 (s, 2H, NCH₂), 4.21 (s, 2H, CH₂), 4.01 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, OCH₂), 1.13 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 167.79 (C=O), 161.72 (kinazolin C=O), 155.73 (C=N), Ar [147.35 (C), 135.45 (CH), 135.24 (CH), 128.62

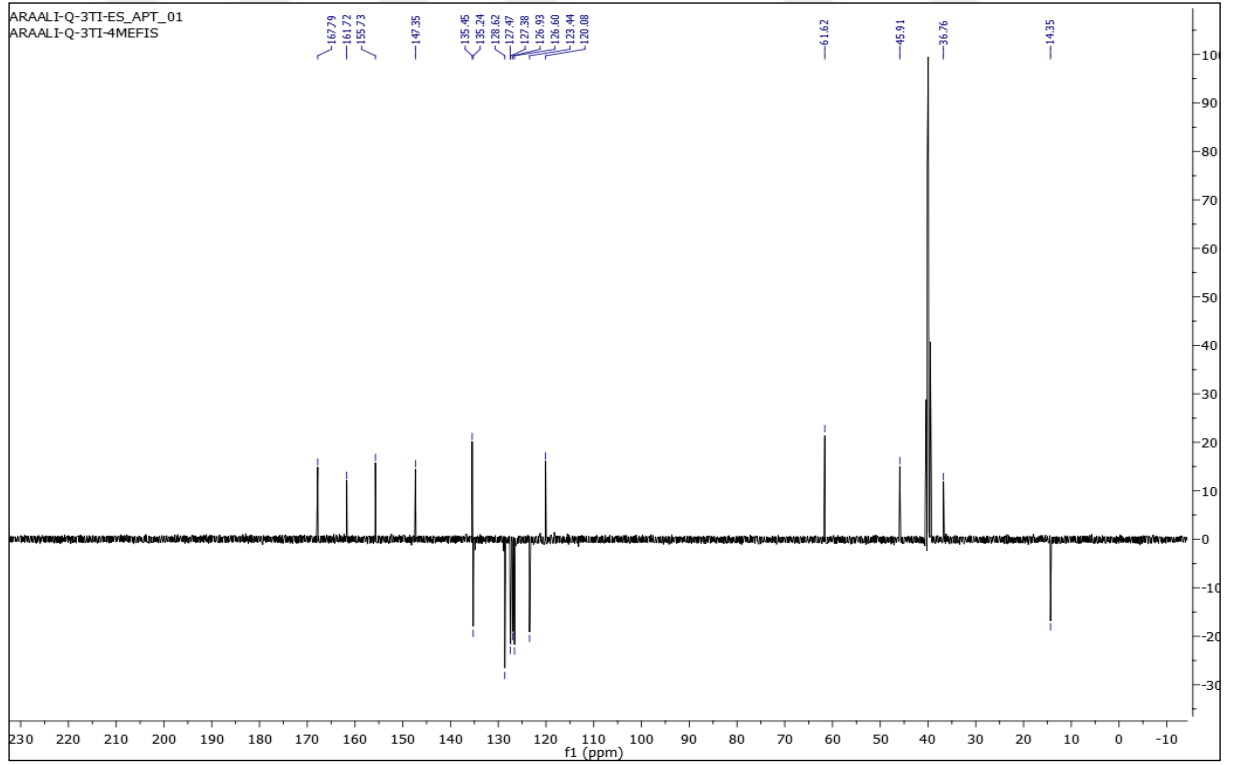
(CH), 127.47 (CH), 127.38 (CH), 126.93 (CH), 126.60 (CH), 123.44 (CH), 120.08 (C)], 61.62(OCH₂), 45.91(NCH₂), 36.76 (tiyofen-CH₂), 14.35 (CH₃).



Şekil 50. 2'olu bileşiğin IR spektrumu

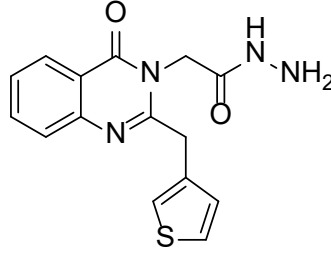


Şekil 51. 2'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu

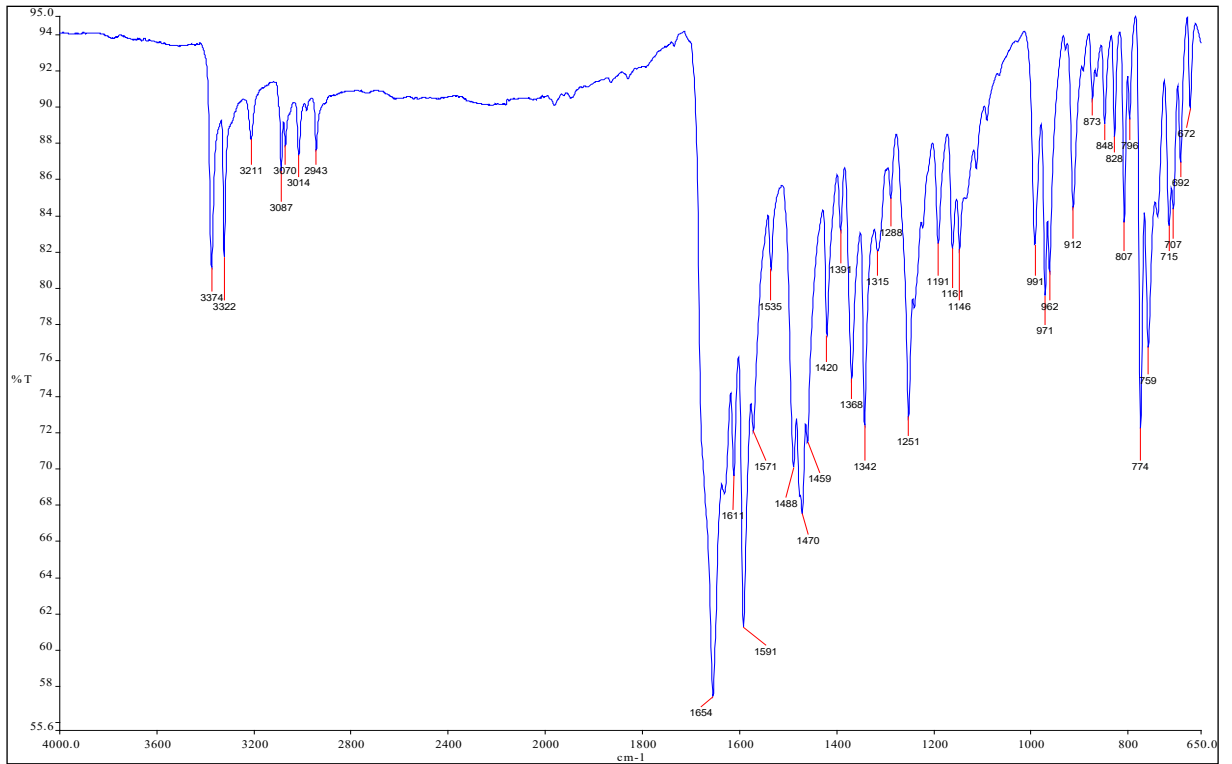


Şekil 52. 2'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

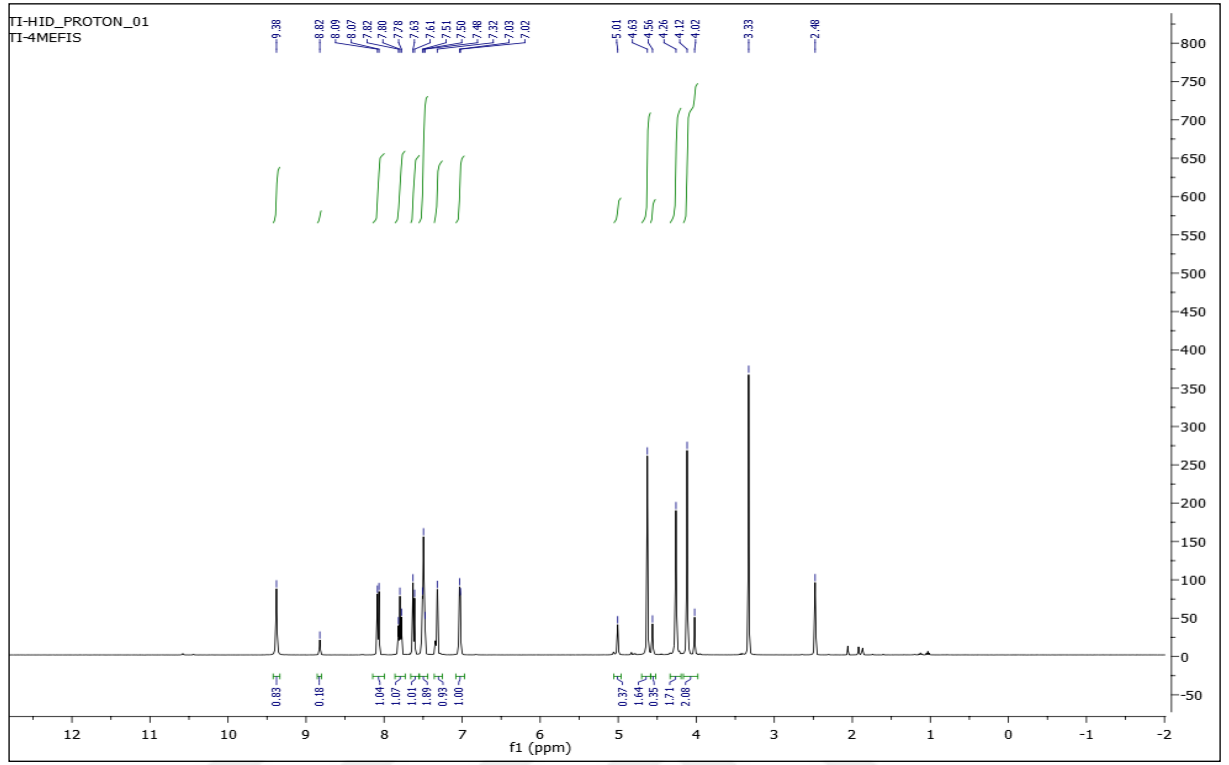
2.3. 2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetohidrazid (3) bileşigine ait spektral veriler:



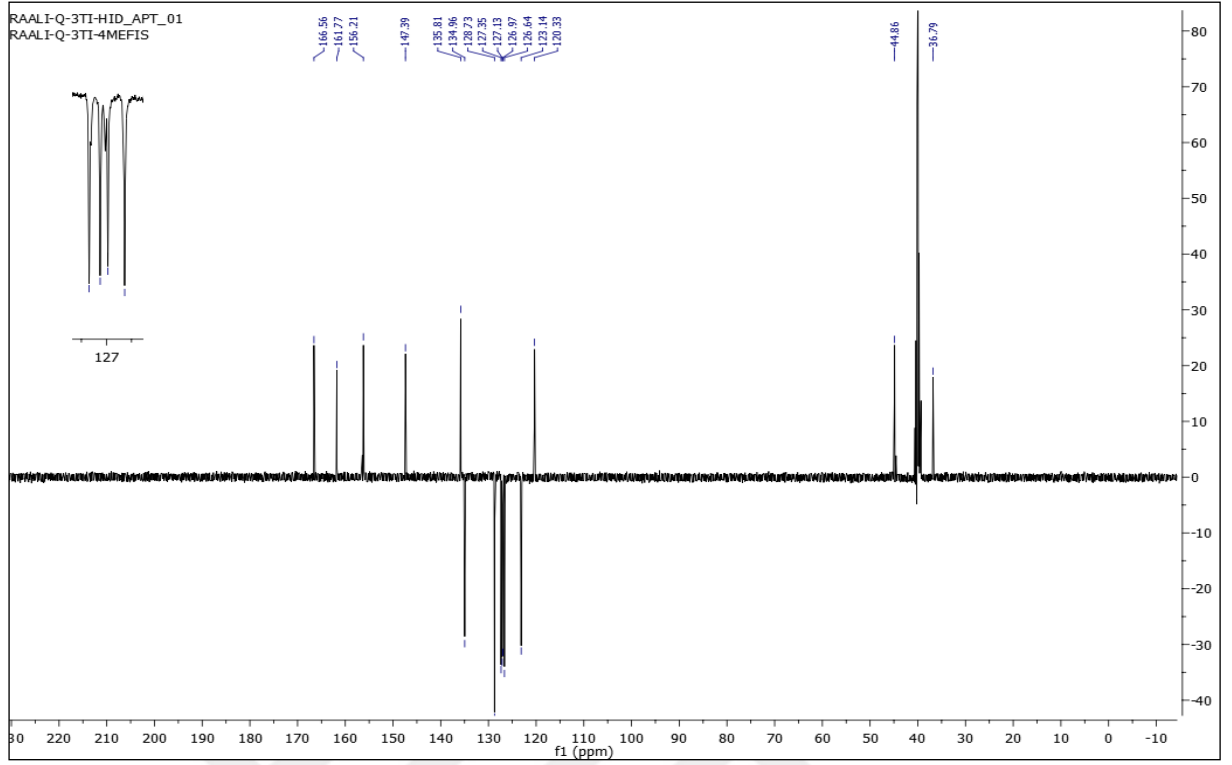
Erime noktası: 220-221 °C; IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3374, 3322, 3211 (NH+NH₂), 1654 (C=O), 1591 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 9.38 ve 8.82 (s, 1H, NH), 8.08 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.80 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.51-7.48 (m, 2H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.03 (d, $J = 4.7$ Hz, 1H), 5.01 ve 4.63 (s, 1H, NCH₂), 4.56, 4.26 (s, 1H, NH₂), 4.12, 4.02 (s, 1H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 166.56 (C=O), 161.77 (kinazolin C=O), 156.21 (C=N), Ar [147.39 (C), 135.81 (C), 134.96 (CH), 128.73 (CH), 127.35 (CH), 127.13 (CH), 126.97 (CH), 126.64 (CH), 123.14 (CH), 120.33 (C)], 44.86 (NCH₂), 36.79 (tiyofen-CH₂).



Şekil 53. 3' nolu bileşigin IR spektrumu

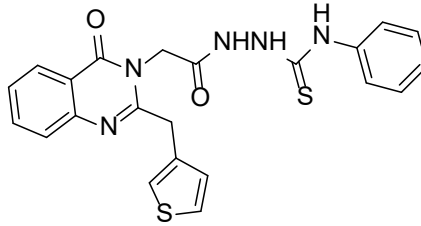


Şekil 54. 3' nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu



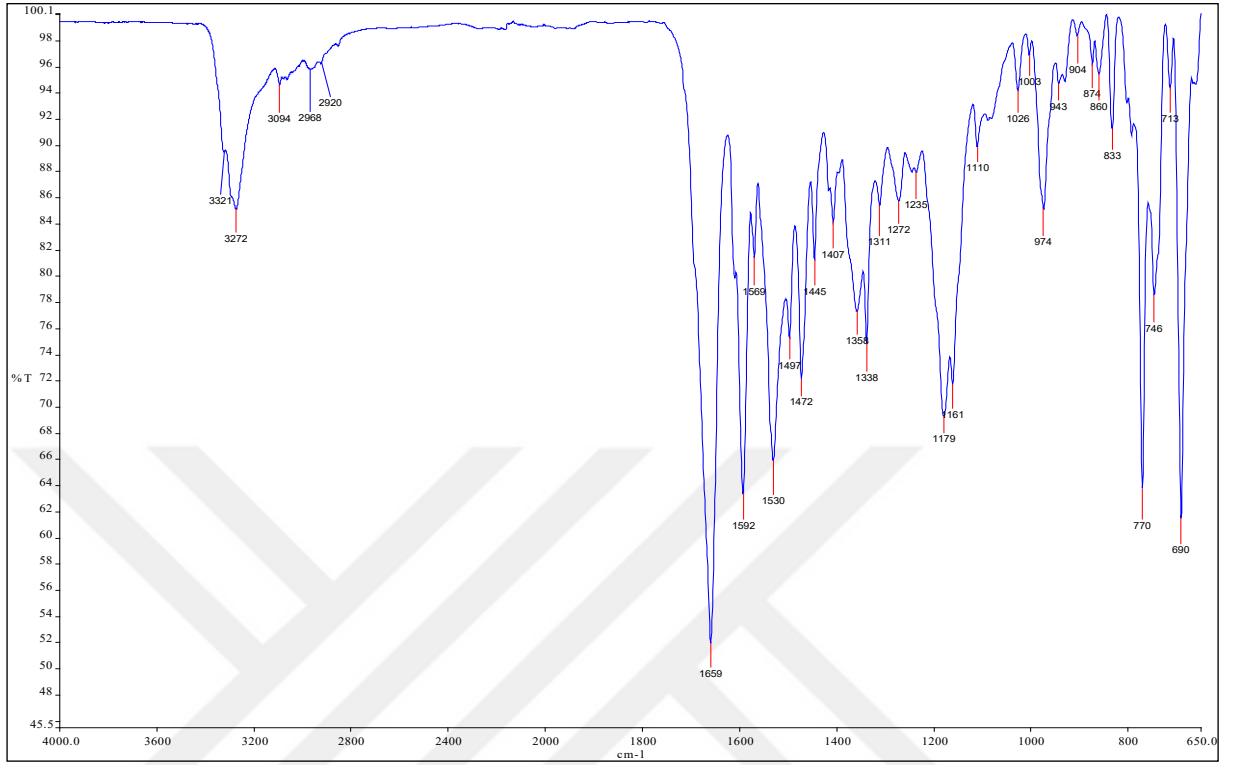
Şekil 55. 3'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

2.4. 2-(2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil)-N-fenilhidrazin-1-karbotiyoamid (4a) bileşiğine ait spektral veriler:

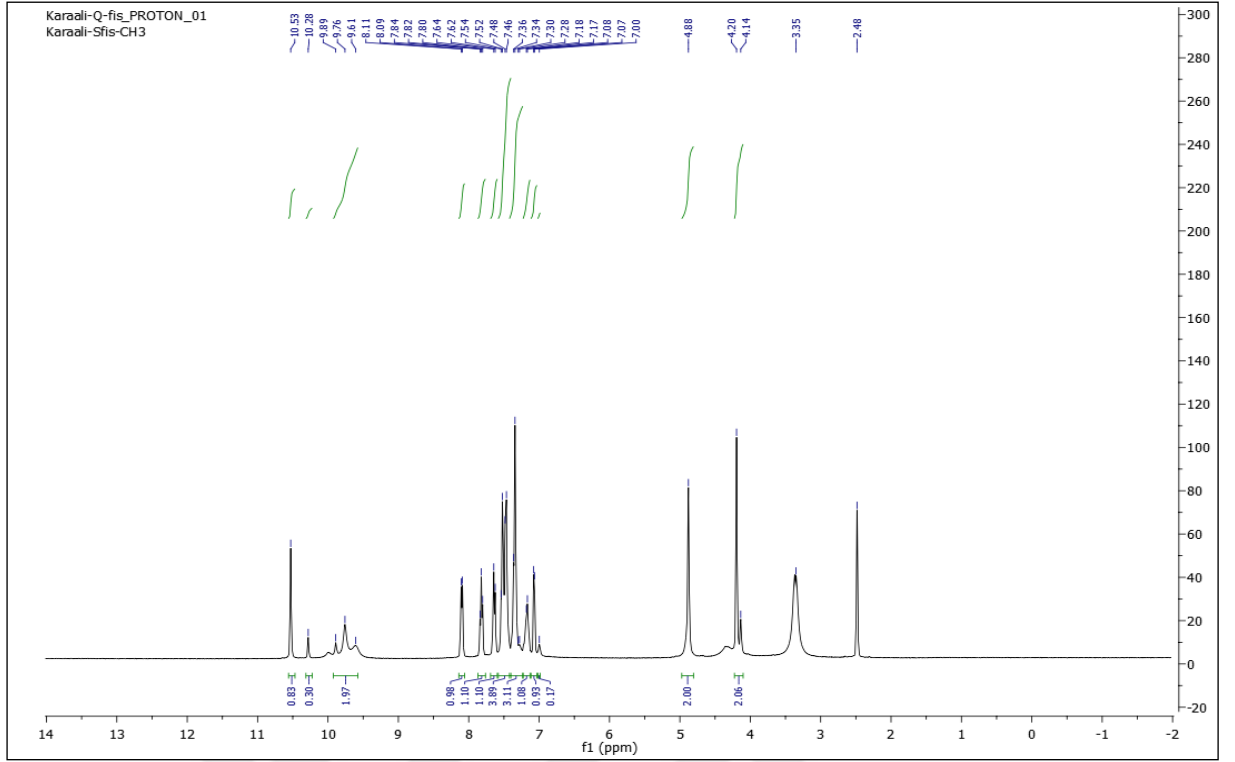


Erime noktası: 234-236 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3321, 3272, 3094 (NH), 1659 (C=O), 1592, 1569 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.53, 10.28 (s, 1H, NH), 9.89, 9.76, 9.61 (s, 2H, NH), 8.10 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, ArH), 7.82 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.54-7.46 (m, 4H, ArH), 7.36-7.28 (m, 3H, ArH), 7.17 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.07 (d, $J = 4.5$ Hz, 1H), 4.88 (s, 2H, NCH₂), 4.20 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (101 MHz, dmso) δ (ppm): 181.34 (C=S), 167.40 (C=O), 162.04 (kinazolin C=O), 156.25 (C=N), Ar [147.45 (C), 139.39 (C), 135.94 (C), 135.20 (CH), 128.92 (CH), 128.66 (CH), 128.65 (CH), 127.44 (2 CH), 127.32 (CH),

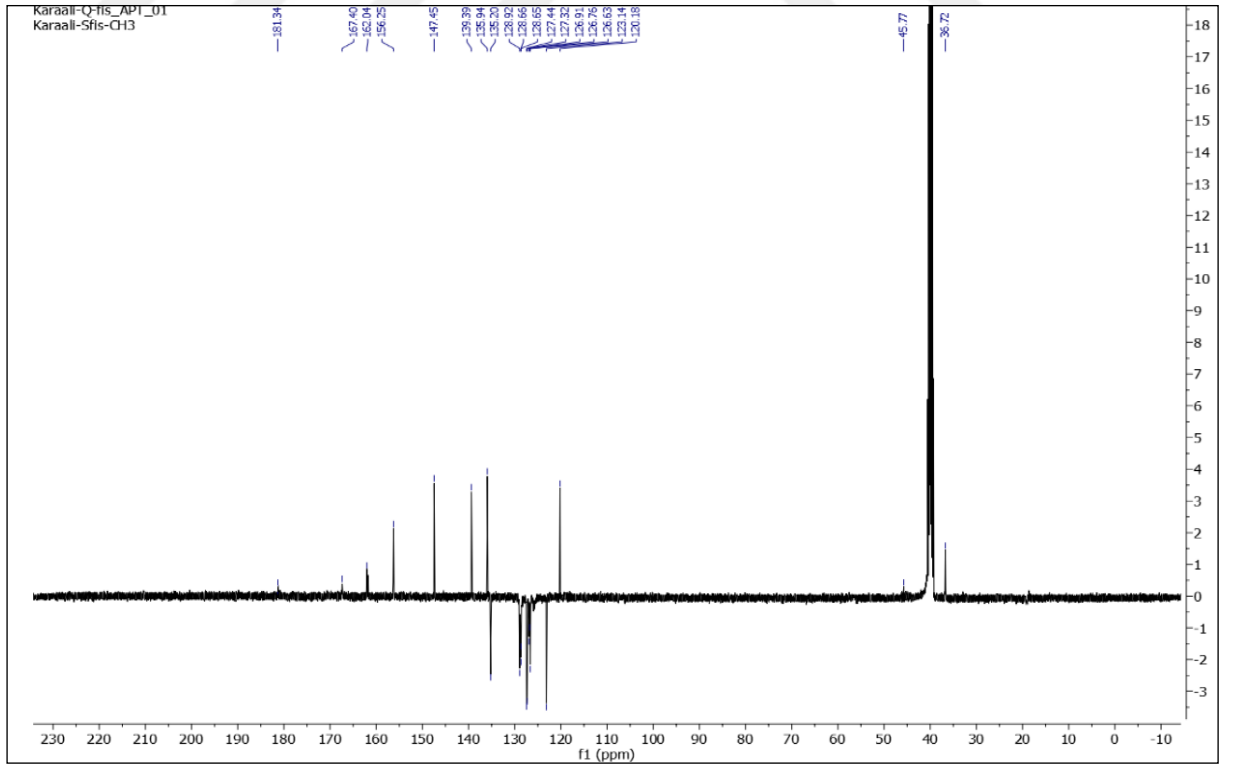
126.91(CH), 126.76 (CH), 126.63 (CH), 123.14 (2 CH), 120.18 (C)], 45.77 (NCH₂), 36.72 (tiyofen-CH₂).



Şekil 56. 4a'nolu bileşiğin IR spektrumu

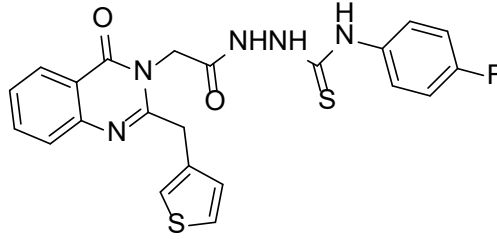


Şekil 57. 4a'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu

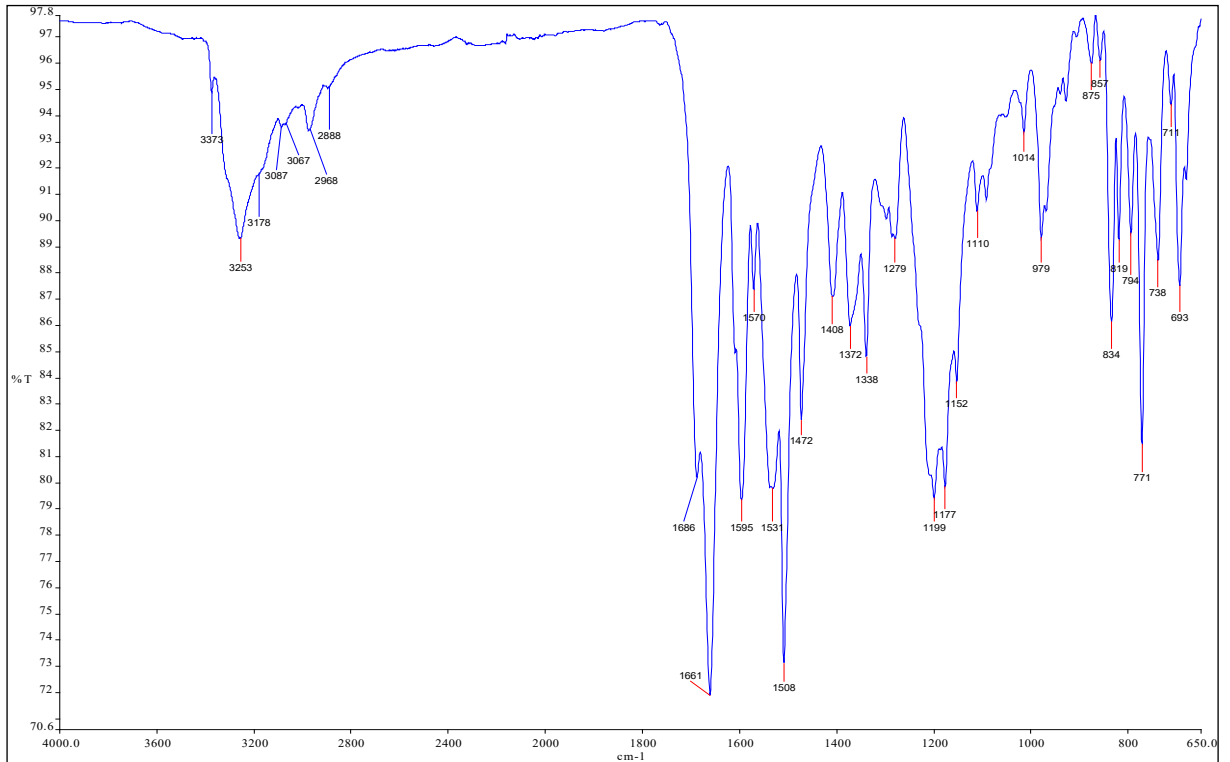


Şekil 58. 4a'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

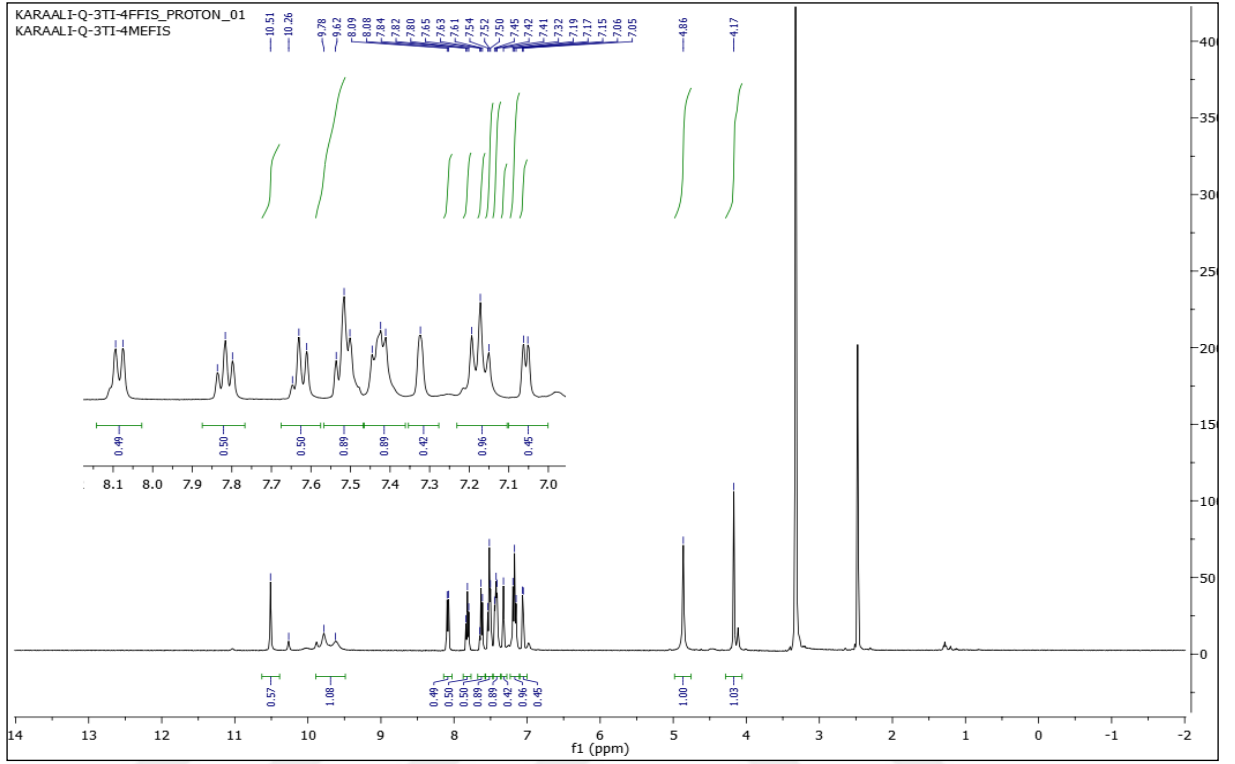
2.5. *N*-(4-florofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4b) bileşğine ait spektral veriler:



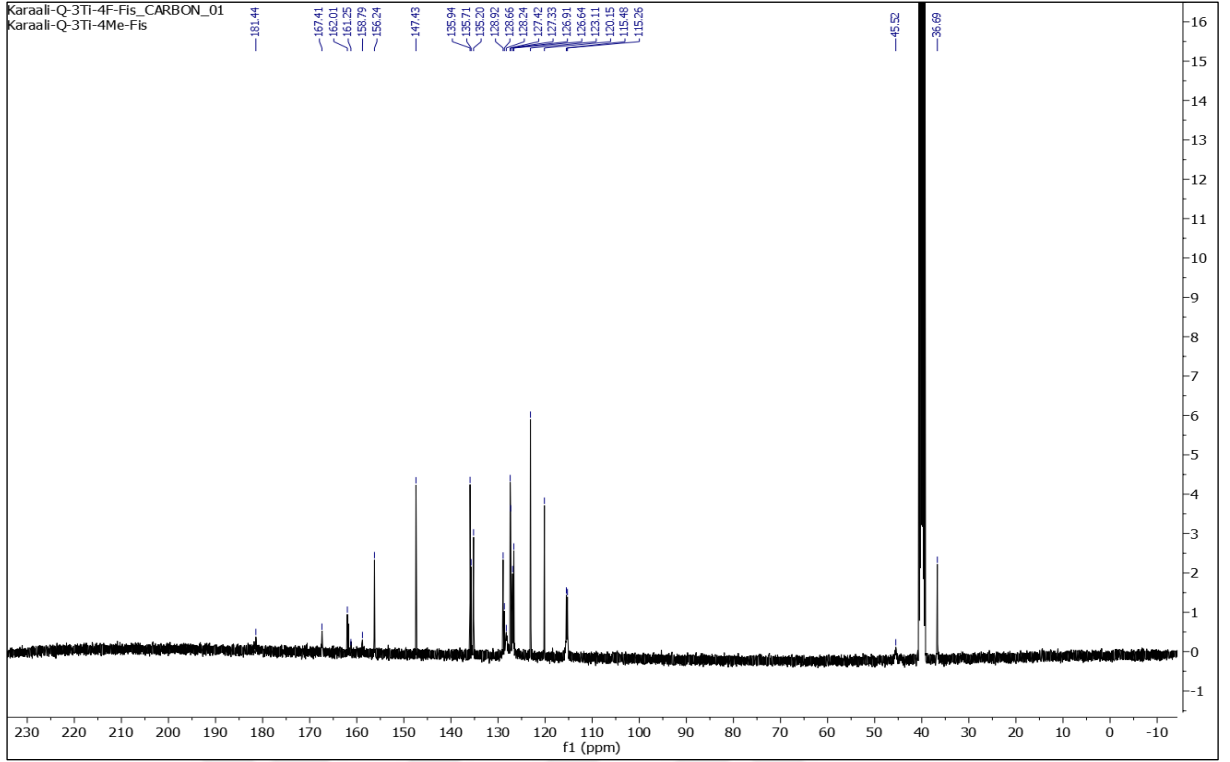
Erime noktası: 232-234°C; IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3373, 3272, 3178 (NH), 1686, 1661 (C=O), 1595, 1570 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.51, 10.26 (s, 1H, NH), 9.78, 9.62 (s, 2H, NH), 8.08 (d, $J = 7.3$ Hz, 1H, ArH), 7.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (t, $J = 7.2$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, ArH), 7.48 – 7.38 (m, 2H, ArH), 7.32 (s, 1H, ArH), 7.17 (t, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.06 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H, ArH), 4.86 (s, 2H, NCH₂), 4.17 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 181.44 (C=S), 167.41 (C=O), 162.01 (kinazolin C=O), 160.02 (d, $J^{CF} = 246$ Hz, CF), 156.24 (C=N), Ar [147.43 (C), 135.94 (C), 135.71 (C), 135.20 (CH), 128.92 (CH), 128.66 (CH), 128.24 (CH), 127.42 (CH), 127.33 (CH), 126.91 (CH), 126.64 (CH), 123.11 (CH), 120.15 (C), 115.37 (d, $J^{CF} = 22.7$ Hz, 2CH)], 45.52 (NCH₂), 36.69 (CH₂).



Şekil 59. 4b'nolu bileşiğin IR spektrumu

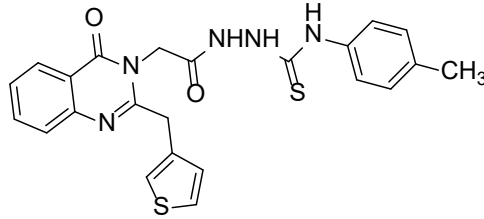


Şekil 60. 4b'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu



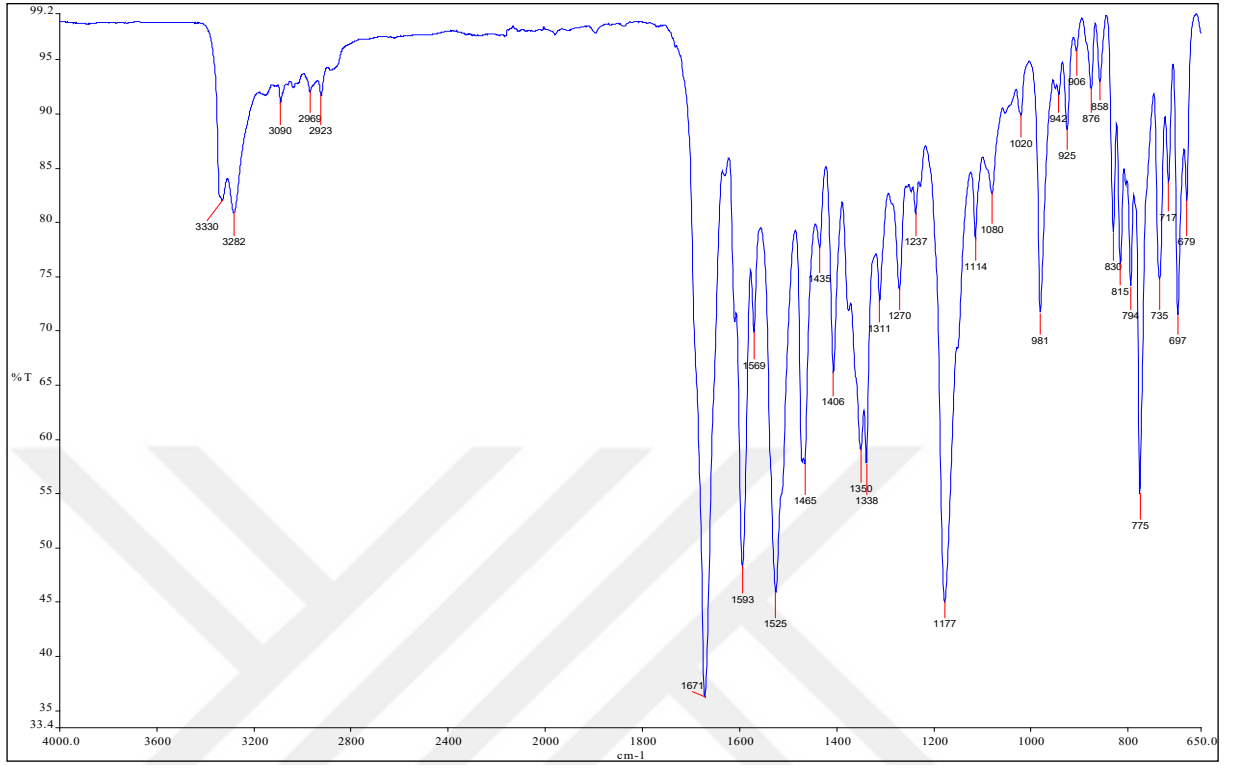
Şekil 61. 4b'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumu

2.6. 2-(2-(4-Okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil)-N-(p-tolil)hidrazini-1-karbotiyoamid (4c) bileşiğine ait spektral veriler:

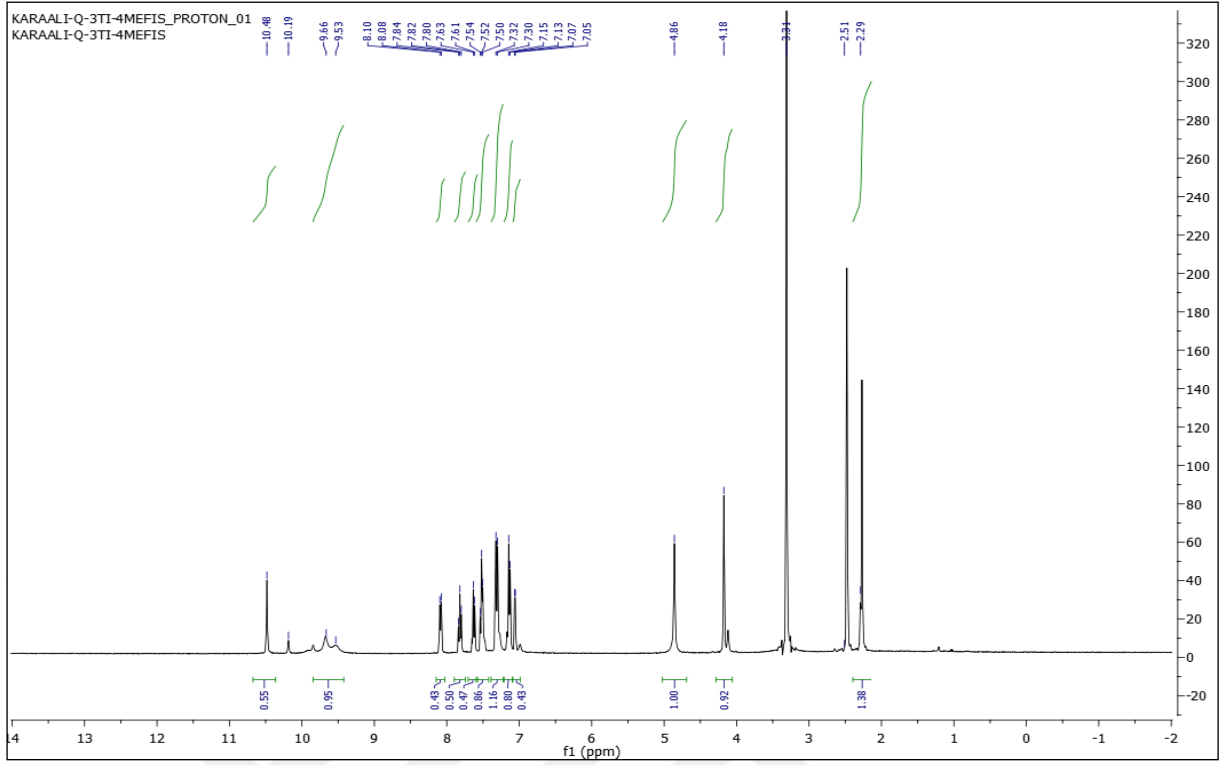


Erime noktası: 205-206 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3330, 3282 (NH), 1671 (C=O), 1593, 1569 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.48, 10.19 (s, 1H, NH), 9.66, 9.53 (s, 2H, NH), 8.09 (d, $J = 7.8$ Hz, 1H, ArH), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.62 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.52 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, ArH), 7.31 (d, $J = 8.7$ Hz, 2H, ArH), 7.14 (d, $J = 8.1$ Hz, 2H, ArH), 7.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, ArH), 4.86 (s, 2H, NCH₂), 4.18 (s, 2H, CH₂), 2.29 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 181.47 (C=S), 167.34 (C=O), 162.01 (kinazolin C=O), 156.34 (C=N), Ar [147.43 (C), 136.78 (C), 135.93 (C), 135.17 (C), 129.12 (CH), 128.91 (CH), 128.62 (CH), 127.41

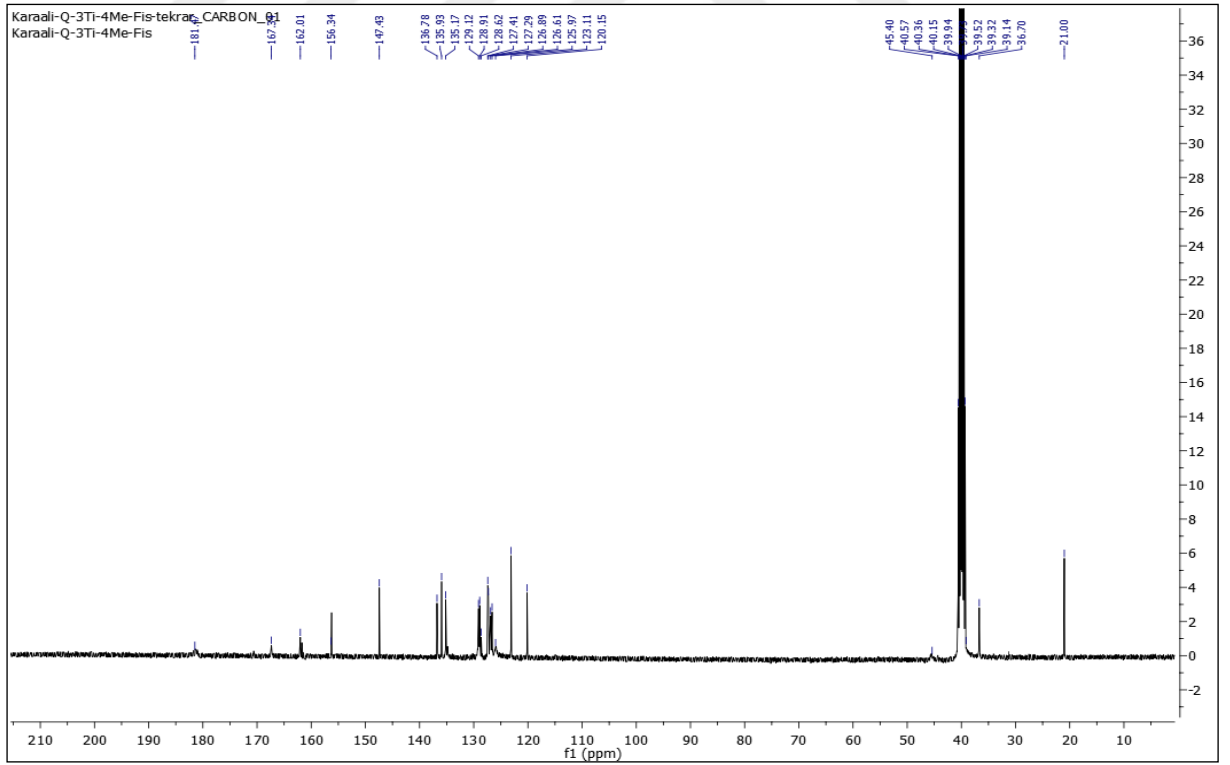
(2CH), 127.29 (CH), 126.89 (CH), 126.61 (CH), 125.97 (CH), 123.11 (2CH), 120.15 (C)], 45.40 (NCH₂), 36.70 (CH₂), 21.00 (CH₃).



Şekil 62. 4c'nolu bileşiğin IR spektrumu

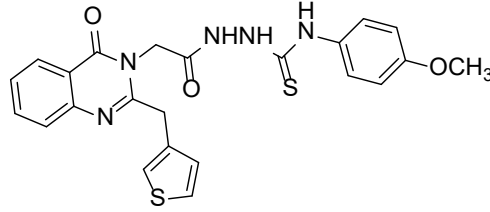


Şekil 63. 4c'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu

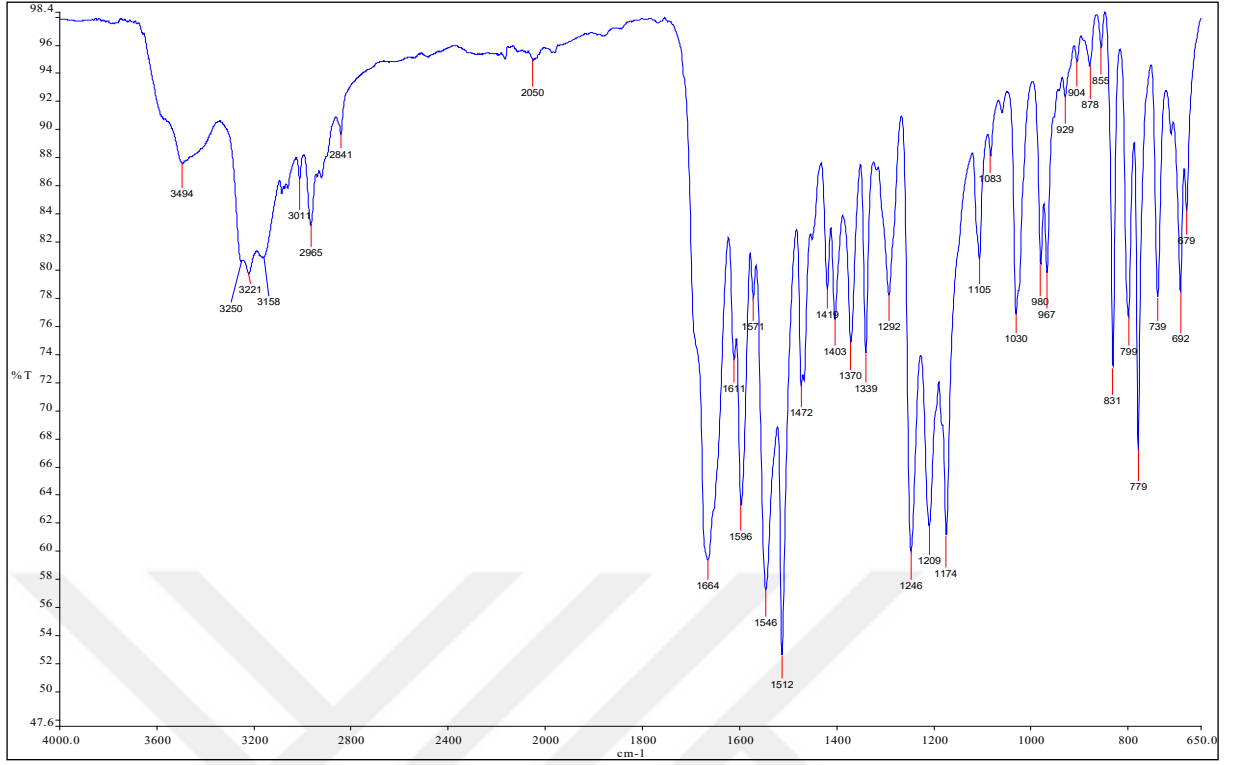


Şekil 64. 4c'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumu

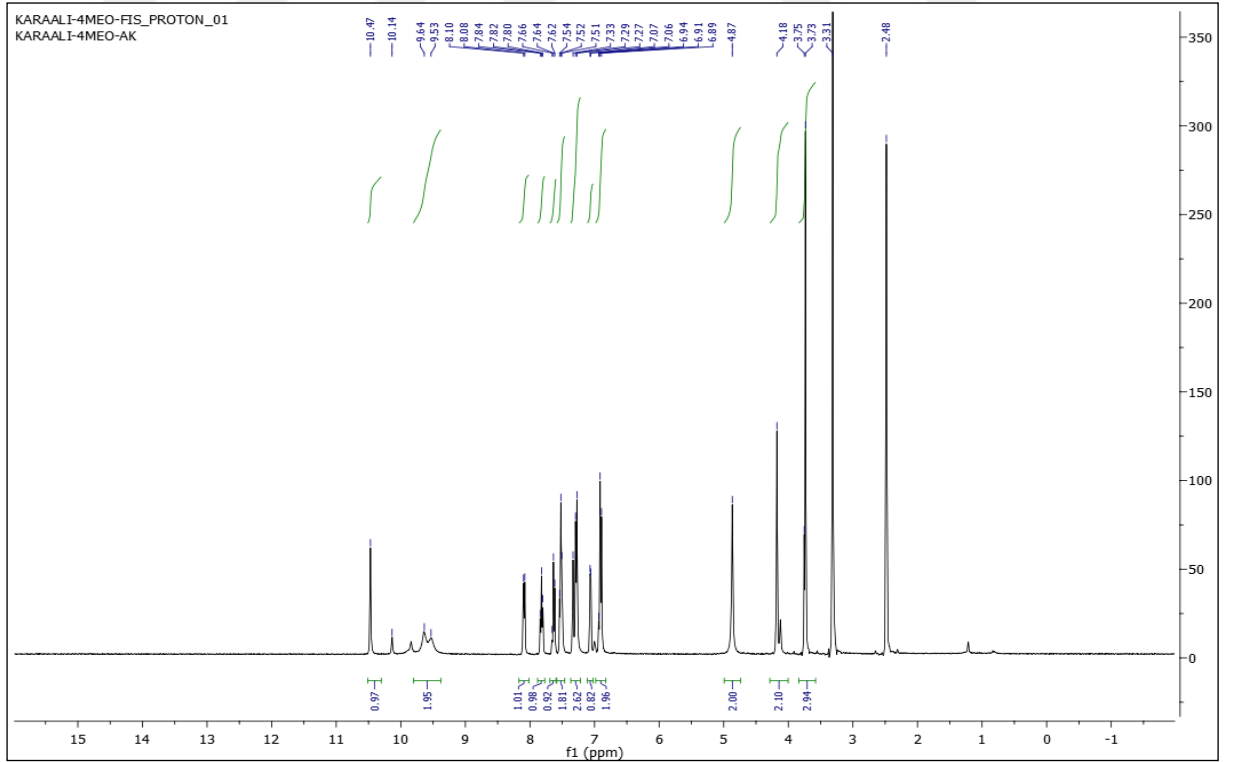
2.7. *N*-(4-metoksifenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil) hidrazin-1-karbotiyoamid (4d) bileşğine ait spektral veriler:



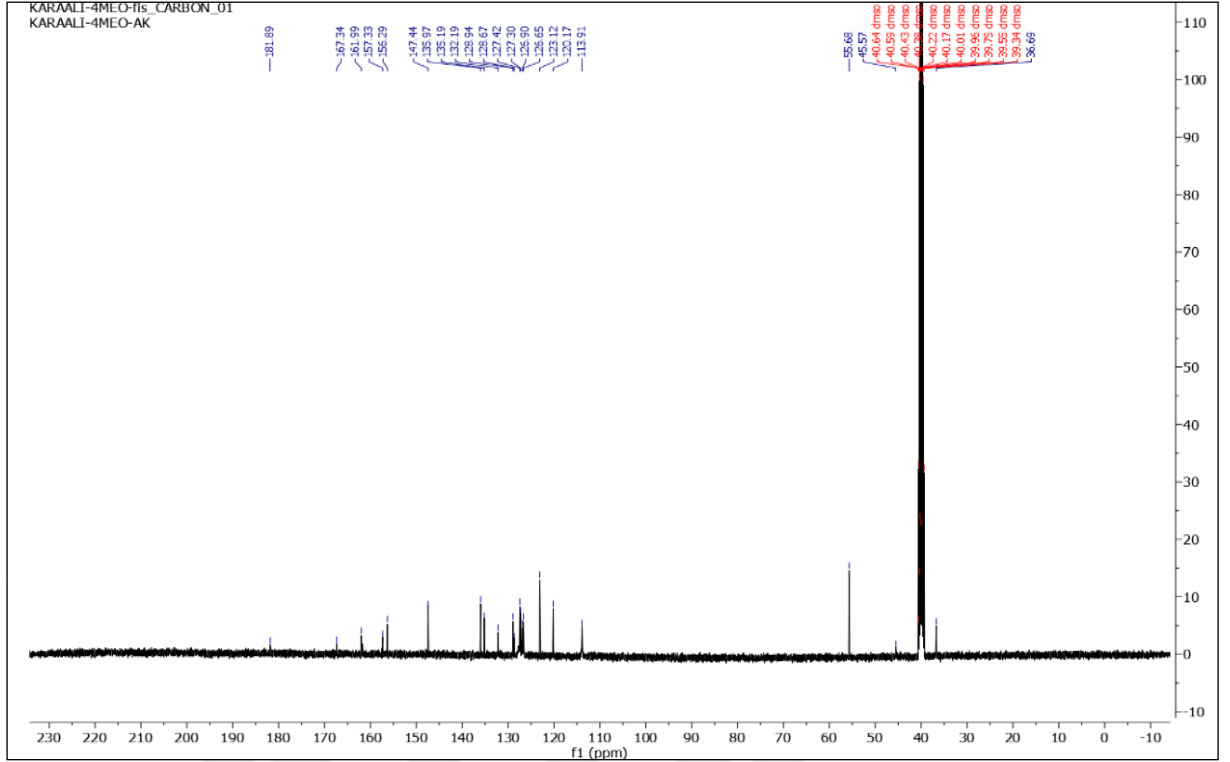
Erime noktası: 198-200 °C; IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3250, 3221, 3158 (NH), 1664 (C=O), 1611, 1596, 1571 (C=N), 1246 (C-O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.47, 10.14(s, 1H, NH), 9.64, 9.53(s, 2H, NH), 8.09 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.82 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H) 7.63 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.54-7.51 (m, 2H, ArH), 7.51-7.27(m, 3H, ArH), 7.06 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ArH), 6.94-6.89 (m, 2H, ArH), 4.87 (s, 2H, NCH₂), 4.18 (s, 2H, CH₂), 3.75 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 181.89 (C=S), 167.34 (C=O), 161.99 (kinazolin C=O), 157.33 (C=OCH₃), 156.29 (C=N), Ar [147.44 (C), 135.97 (C), 135.19 (CH), 132.19 (C), 128.94 (CH), 128.67 (CH), 127.42 (2 CH), 127.30 (CH), 126.90 (CH), 126.65 (CH), 123.12 (2 CH), 120.17 (C), 113.91 (CH)], 55.68 (OCH₃), 45.57 (NCH₂), 36.69 (CH₂).



Şekil 65. 4d'nolu bileşiğin IR spektrumu

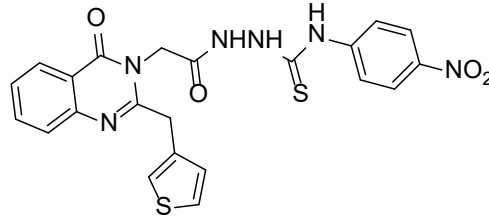


Şekil 66. 4d'nolu bileşiğin ¹H- NMR spektrumu



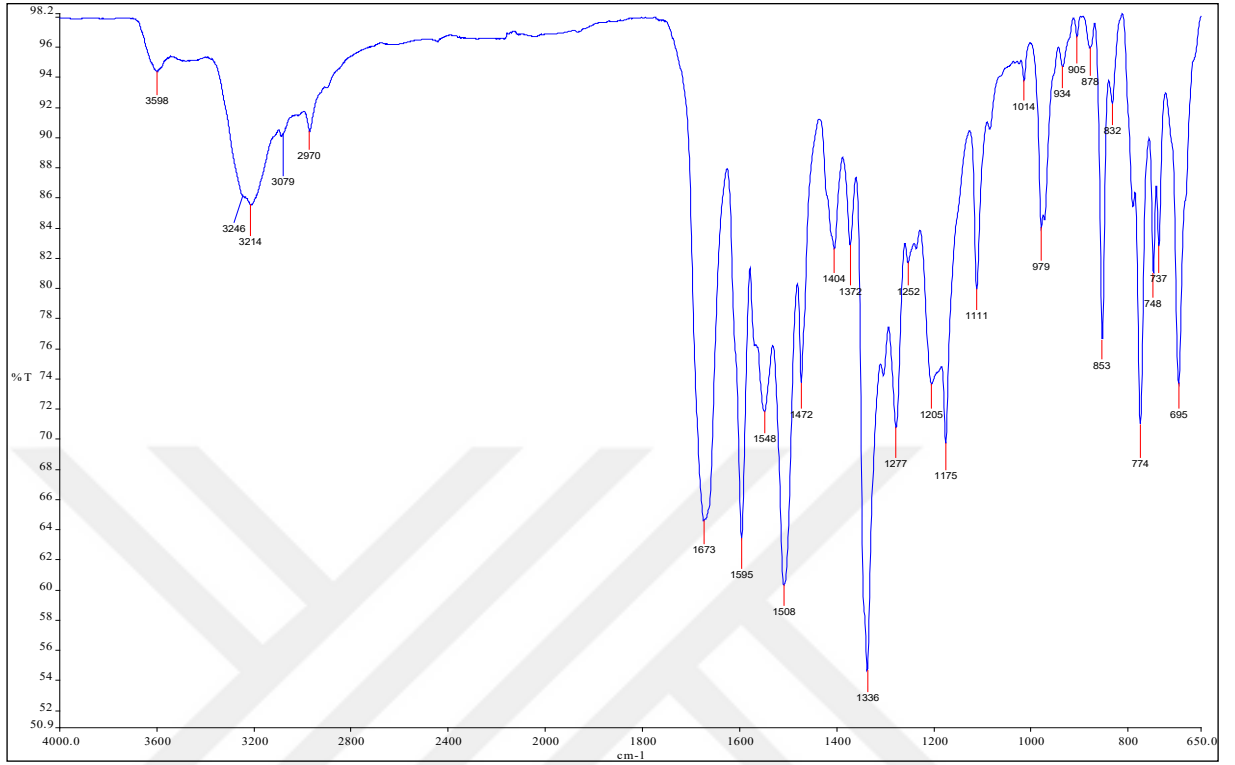
Şekil 67. 4d'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumu

2.8. *N*-(4-nitrofenil)-2-(2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il)asetil)-hidrazin-1-karbotiyoamid (4e) bileşiğine ait spektral veriler:

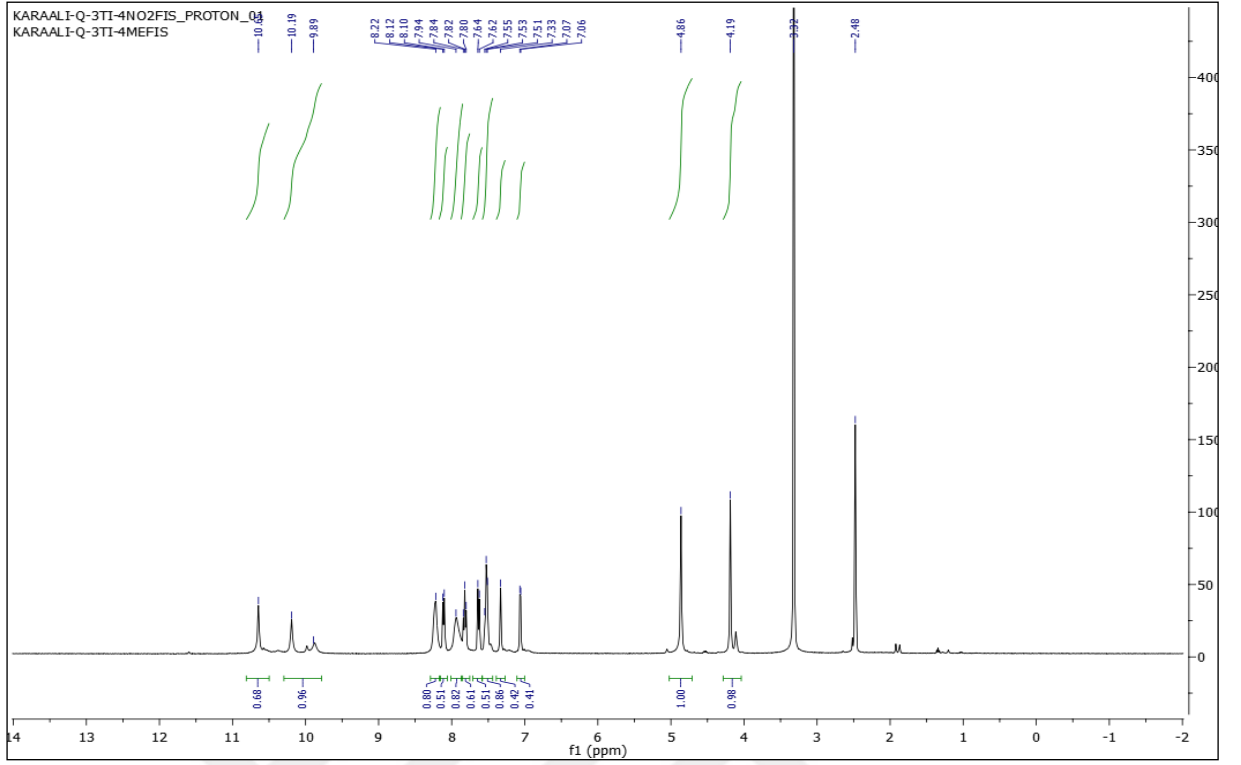


Erime noktası: 202 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3246, 3214, 3079 (NH), 1673 (C=O), 1596, 1548 (C=N), 1508, 1336(NO_2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 10.65 (s, 1H, NH), 10.19, 9.89 (s, 2H, NH), 8.22 (s, 2H, ArH), 8.11 (d, $J = 7.7$ Hz, 1H, ArH), 7.94 (s, 2H, ArH), 7.82 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 77.53 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H, ArH), 7.33 (s, 1H, ArH), 7.06 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H, ArH), 4.86 (s, 2H, NCH_2), 4.19 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 180.75(C=S), 167.54(C=O), 161.74 (kinazolin C=O), 156.08 (C=N), Ar [147.41 (C), 145.78 (CNO₂), 143.91 (C), 135.84 (C), 135.21 (CH), 128.85 (CH), 127.43 (2CH), 126.98 (CH),

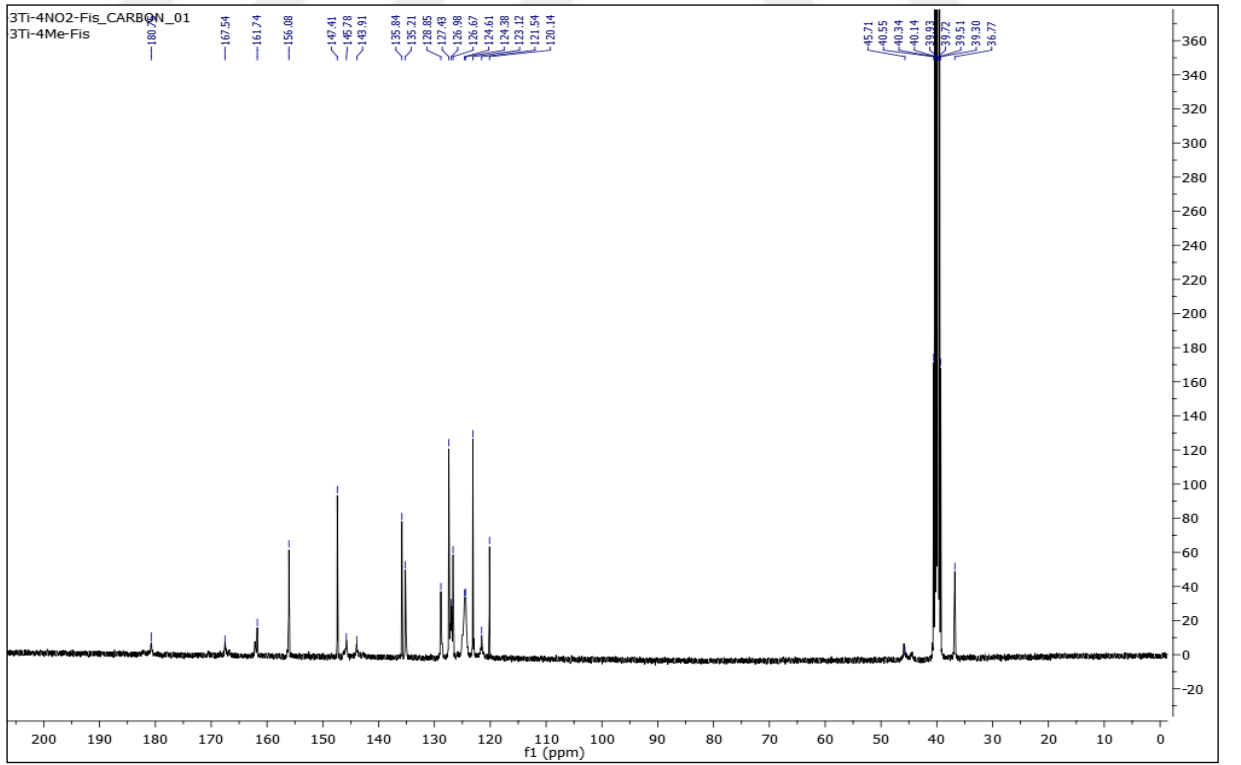
126.67 (CH), 124.61 (CH), 124.38 (CH), 123.12 (2CH), 121.54 (CH), 120.14 (C)],
45.71 (NCH₂), 36.77 (CH₂).



Şekil 68. 4e'nolu bileşiğin IR spektrumu

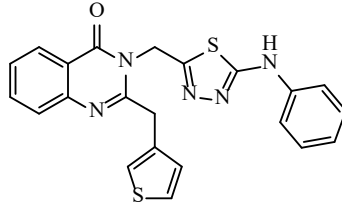


Şekil 69. 4e'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu

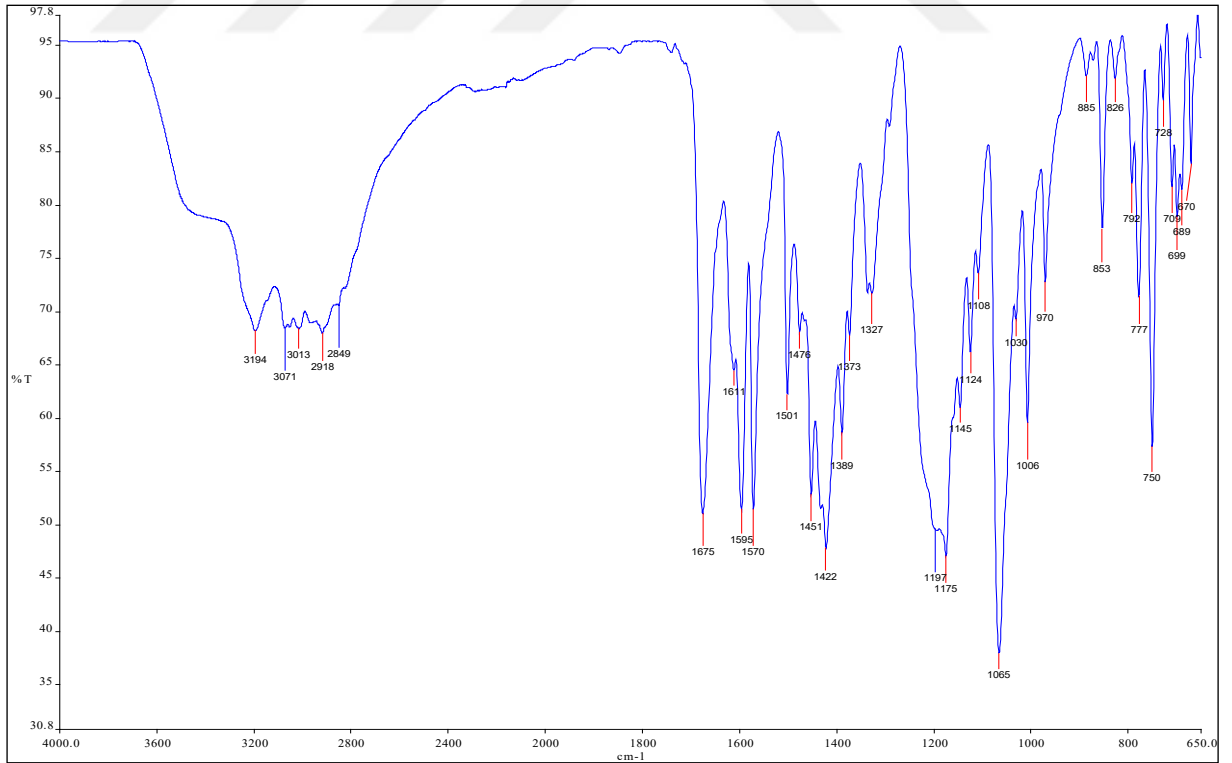


Şekil 70. 4e'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumu

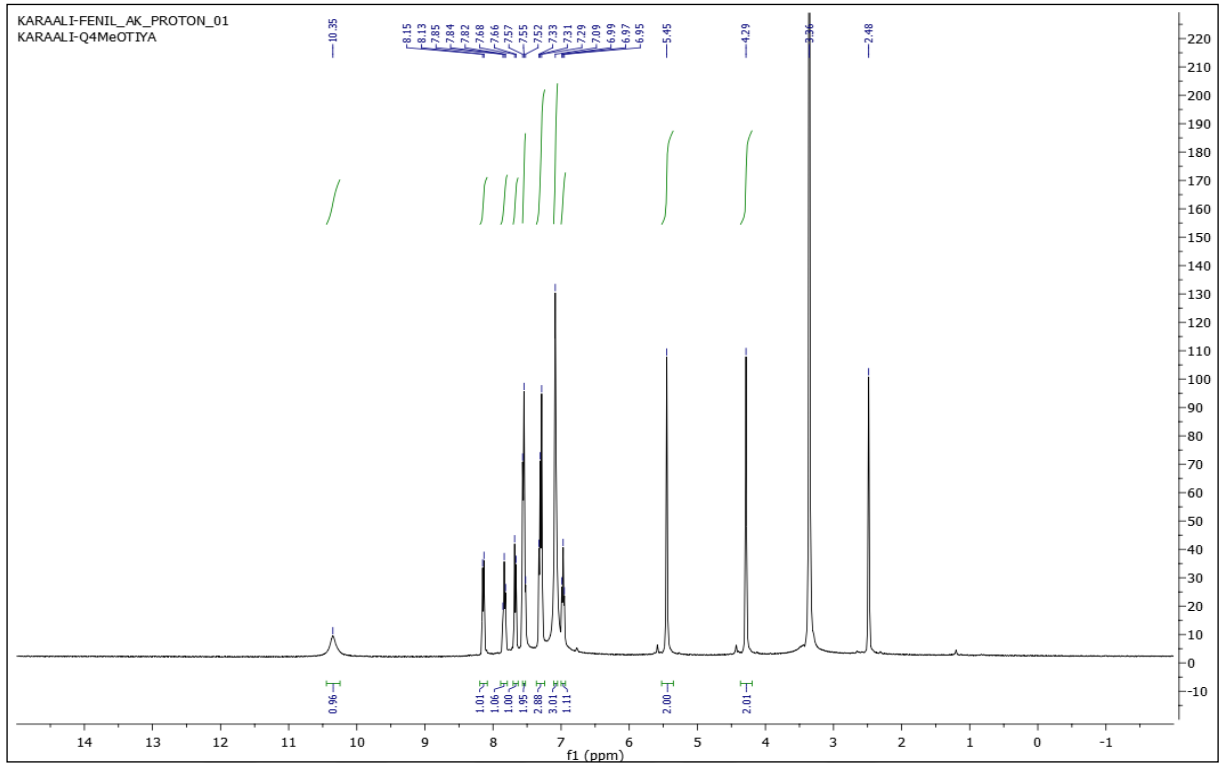
2.9. 3-((5-(Fenilamino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (5a) bileşigine ait spektral veriler:



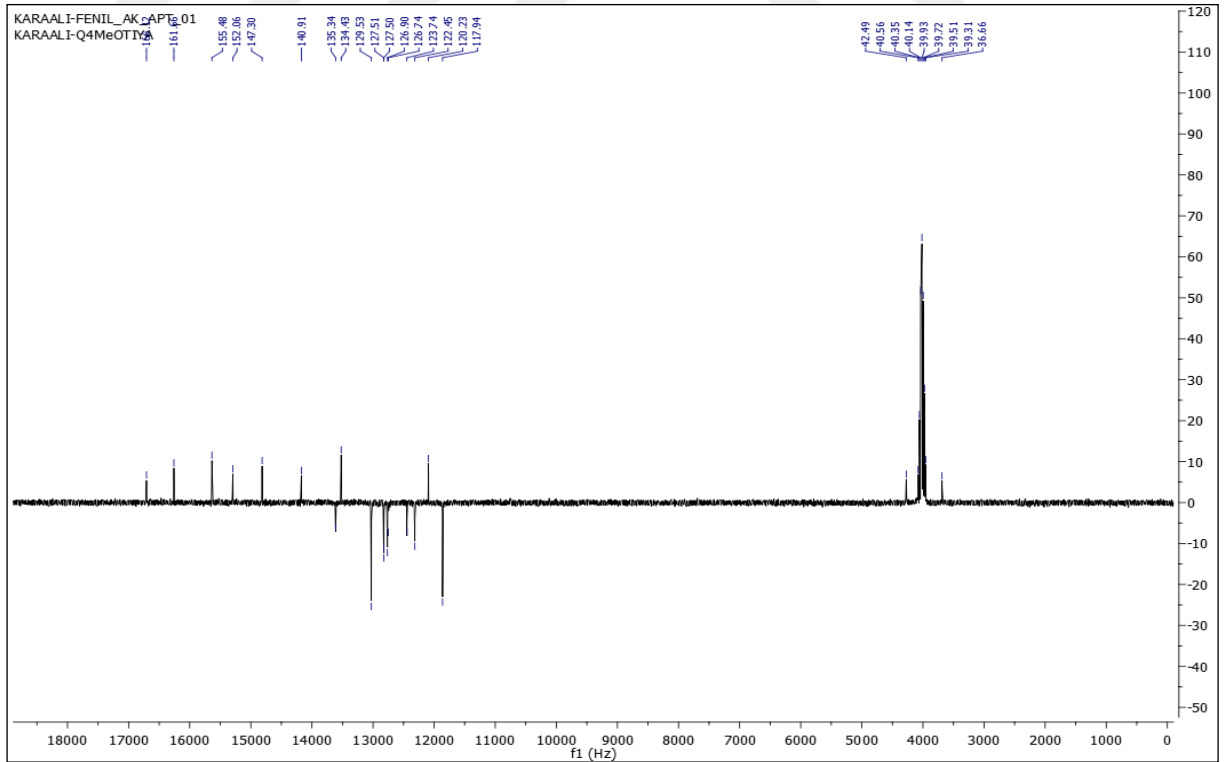
Erime noktası: 188 °C; IR (vmax/cm⁻¹): 3194 (NH), 1675 (C=O), 1611, 1595, 1570 (C=N); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.35 (s, 1H, NH), 8.14 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, ArH), 7.84 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.54 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.33-7.29 (m, 3H, ArH), 7.09 (s, 3H, ArH), 6.97 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H, ArH), 5.45 (s, 2H, NCH₂), 4.29 (s, 2H, CH₂); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 166.12 (tiyadiazol, C-2), 161.66 (C=O), 155.48 (kinazolin, C=N), 152.06 (tiyadiazol, C-5), Ar [147.30 (C), 140.91 (C), 135.34 (CH), 134.43 (C, tiyofen), 129.53 (2CH), 127.51 (CH), 127.50 (CH), 126.90 (2CH), 126.74 (CH), 123.74 (CH, tiyofen C-2), 122.45 (CH), 120.23 (C), 117.94 (2CH)], 42.49 (NCH₂), 36.66 (CH₂).



Şekil 71. 5a'nolu bileşigin IR spektrumu

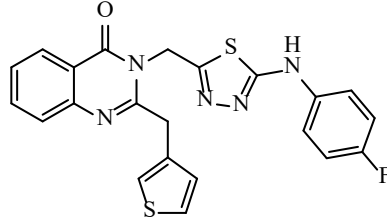


Şekil 72. 5a'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu

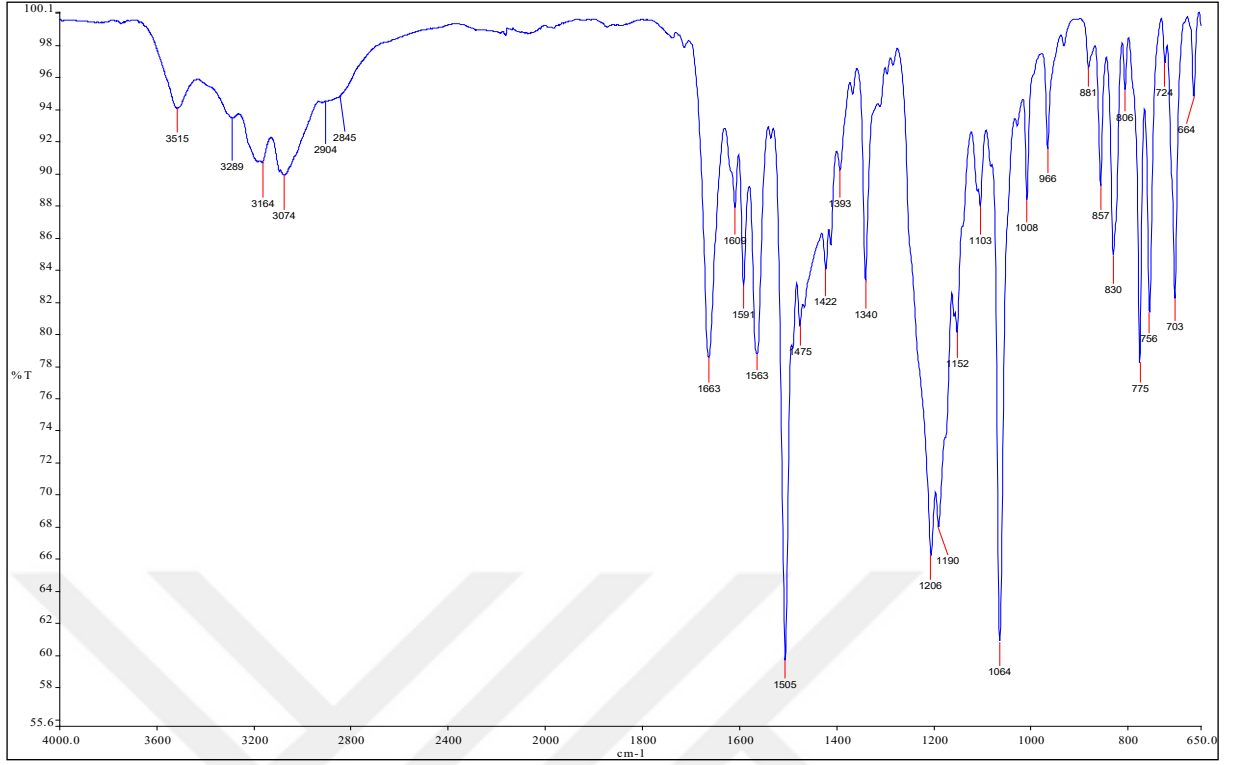


Şekil 73. 5a'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

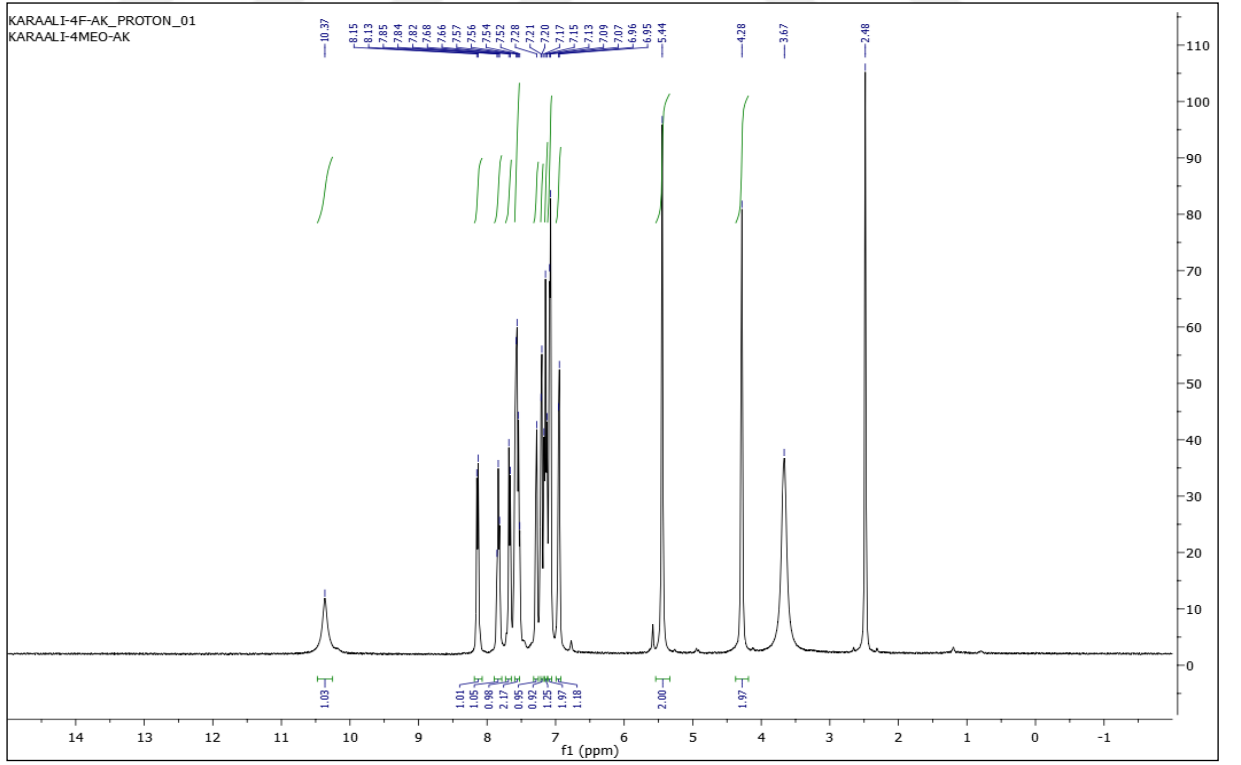
2.10. 3-((5-(4-Florofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (5b) bileşigine ait spektral veriler:



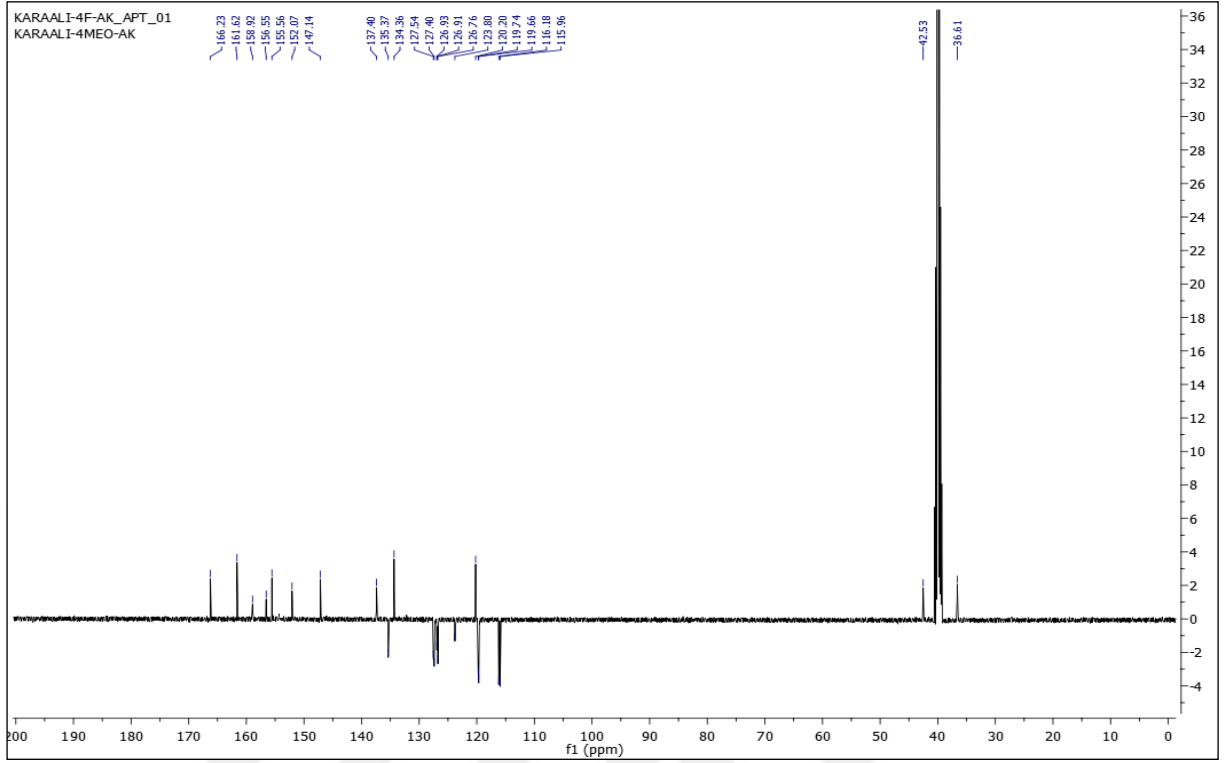
Erime noktası: 175-176 °C; IR ($\nu_{\max}/\text{cm}^{-1}$): 3289 (NH), 1663 (C=O), 1609, 1591, 1563 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.36 (s, 1H, NH), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.84 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, ArH), 7.67 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.57-7.52 (m, 2H, ArH), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.20 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H, ArH), 7.15 (t, $J = 8.8$ Hz, 1H, ArH), 7.08 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H, ArH), 6.96 (d, $J = 6.4$ Hz, 1H, ArH), 5.44 (s, 2H, NCH₂), 4.28 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 166.23 (tiyadiazol, C-2), 161.62 (C=O), 157.74 (d, $J^{CF} = 238.7$ Hz, CF), 155.56 (kinazolin, C=N), 152.07 (tiyadiazol, C-5), Ar [147.14 (C), 137.40 (C), 135.37 (CH), 134.36 (C), 127.54 (CH), 127.40 (CH), 126.93 (CH), 126.91 (CH), 126.76 (CH), 123.80 (CH), 120.20 (C), 119.70 (2CH, d, $J = 7.9$ Hz), 116.07 (2CH, d, $J = 22.5$ Hz)], 42.53 (NCH₂), 36.61 (CH₂).



Şekil 74. 5b'nolu bileşiğin IR spektrumu

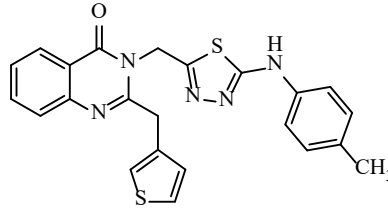


Şekil 75. 5b'nolu bileşiğin ¹H- NMR spektrumu



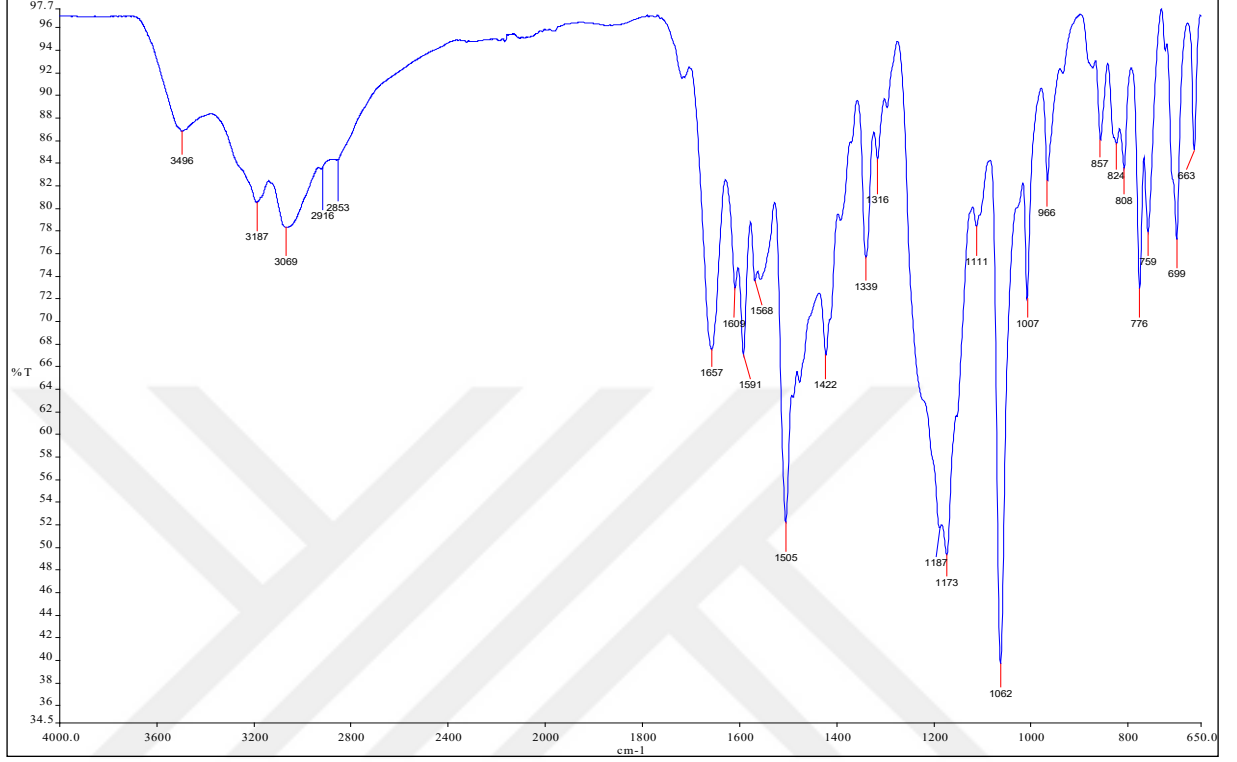
Şekil 76. 5b'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

2.11. 3-((5-(4-Metilfenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (5c) bileşiğine ait spektral veriler:

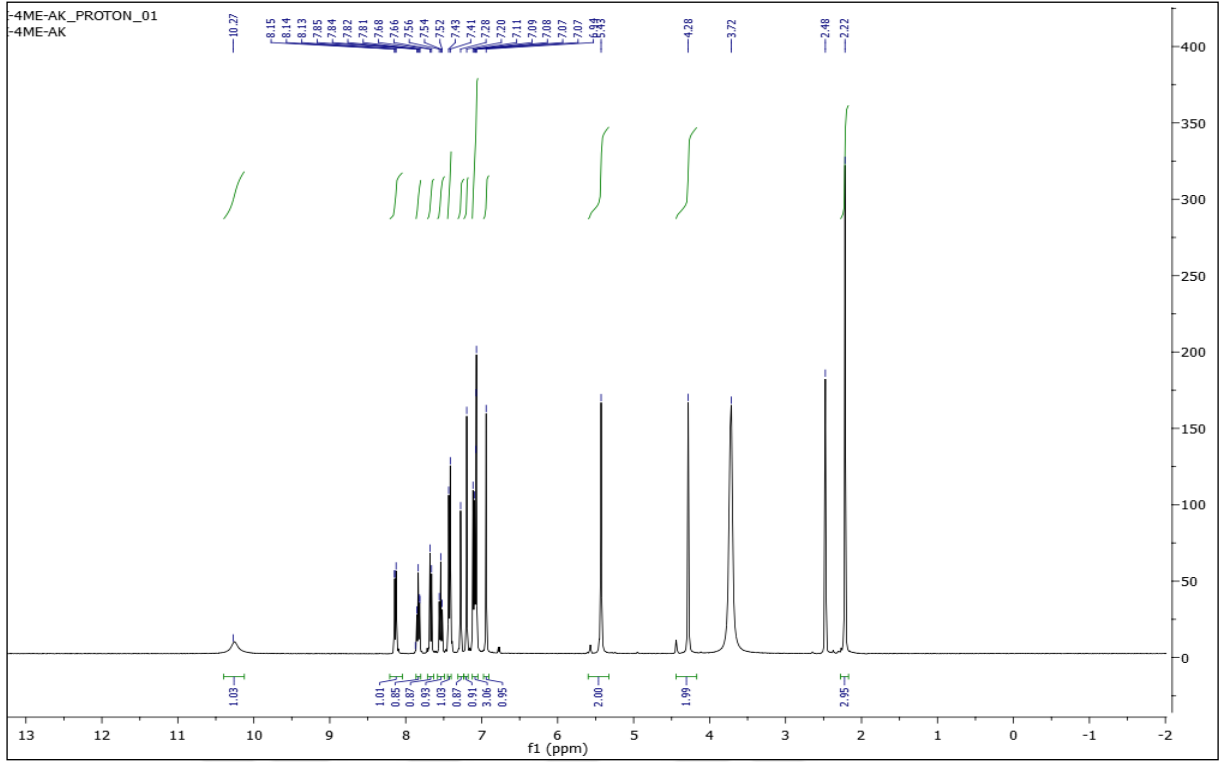


Erime noktası: 185-186 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3189 (NH), 1657 (C=O), 1609, 1591, 1568 (C=N); ^1H NMR(400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.27 (s, NH, 1H), 8.14 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.87-7.81 (m, Ar-H, 1H), 7.67 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.54 (t, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H, ArH), 7.28 (s, 1H, ArH), 7.20 (s, 1H, ArH), 7.11-7.07 (m, 3H, ArH), 6.94 (s, 1H, ArH), 5.43 (s, 2H, NCH₂), 4.28 (s, 2H, CH₂), 2.22 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 166.39 (tiyadiazol, C-2), 161.57 (C=O), 155.66 (kinazolin, C=N), 152.17 (tiyadiazol, C-5), Ar [146.99

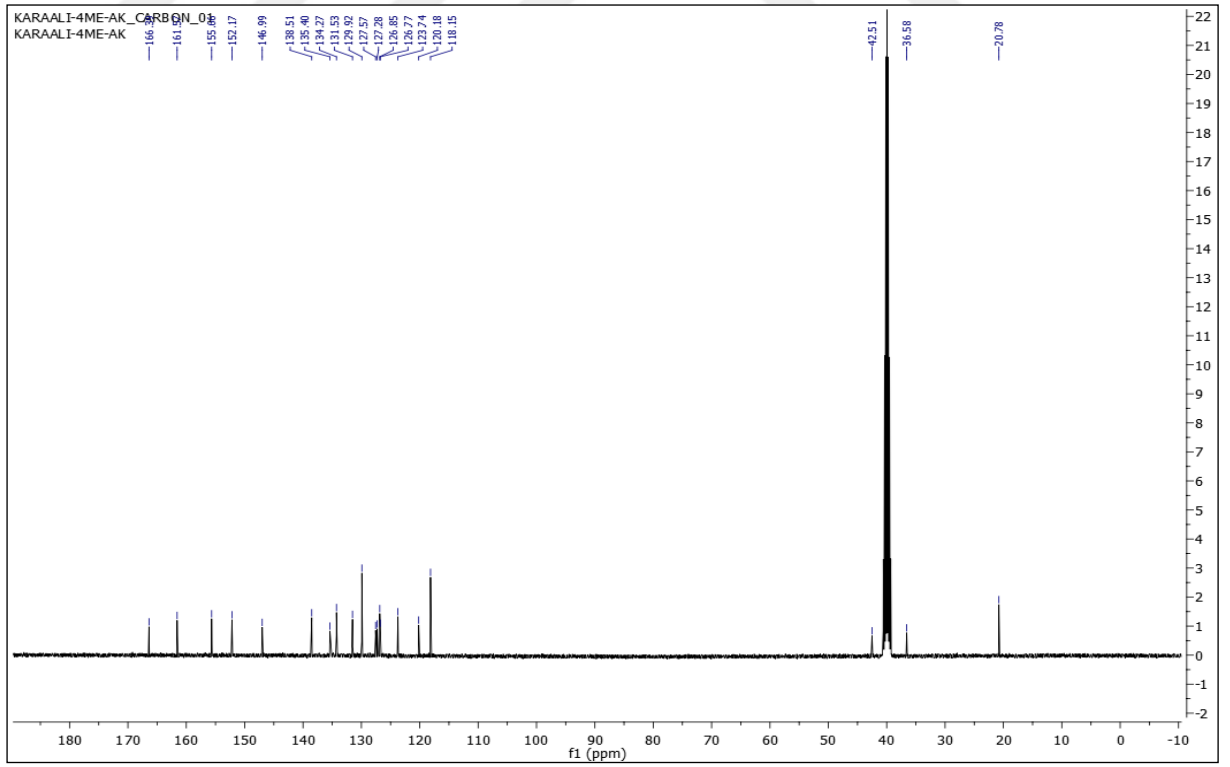
(C), 138.51 (C), 135.40 (CH), 134.27 (C), 131.53 (C), 129.92 (2CH), 127.57 (CH), 127.28 (CH), 126.85 (2CH), 126.77 (CH), 123.74 (CH), 120.18 (C), 118.15 (2 CH)], 42.51 (NCH₂), 36.58 (CH₂), 20.78 (CH₃).



Şekil 77. 5c'nolu bileşiğin IR spektrumu

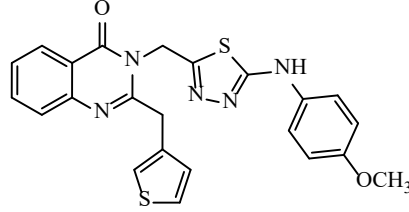


Şekil 78. 5c'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu

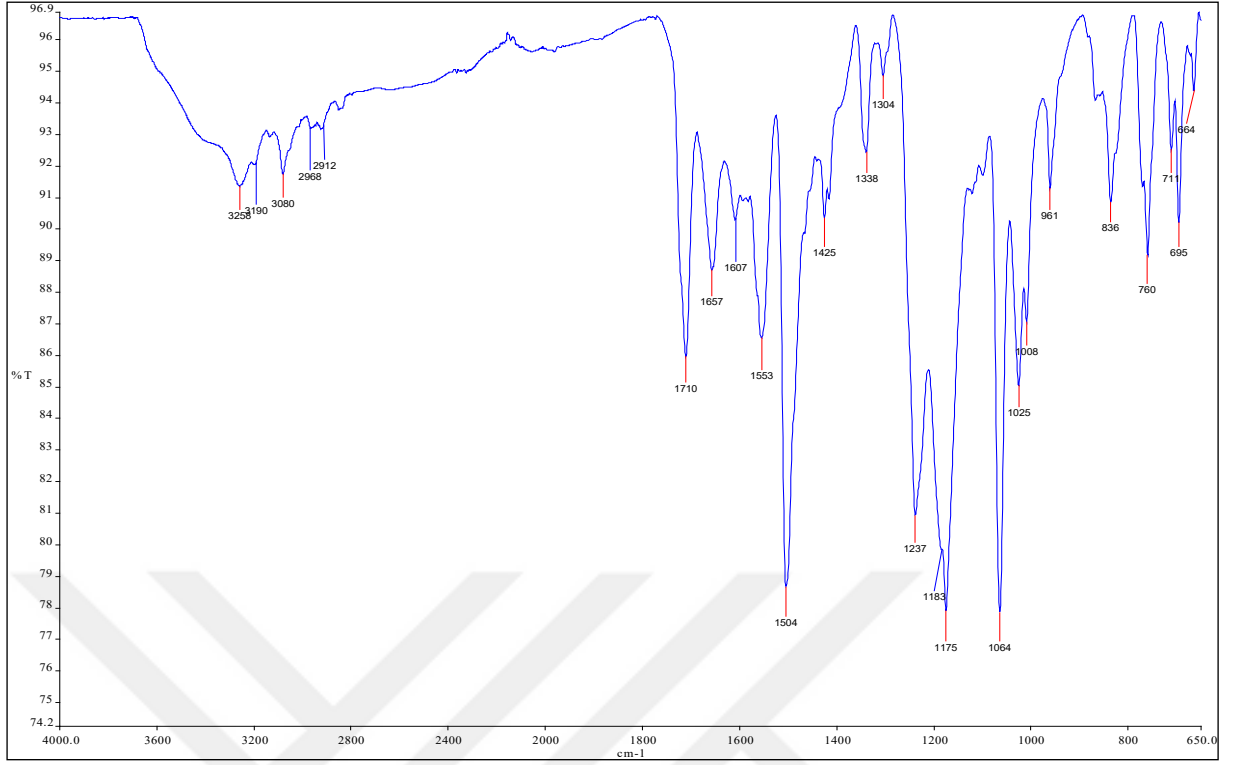


Şekil 79. 5c'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

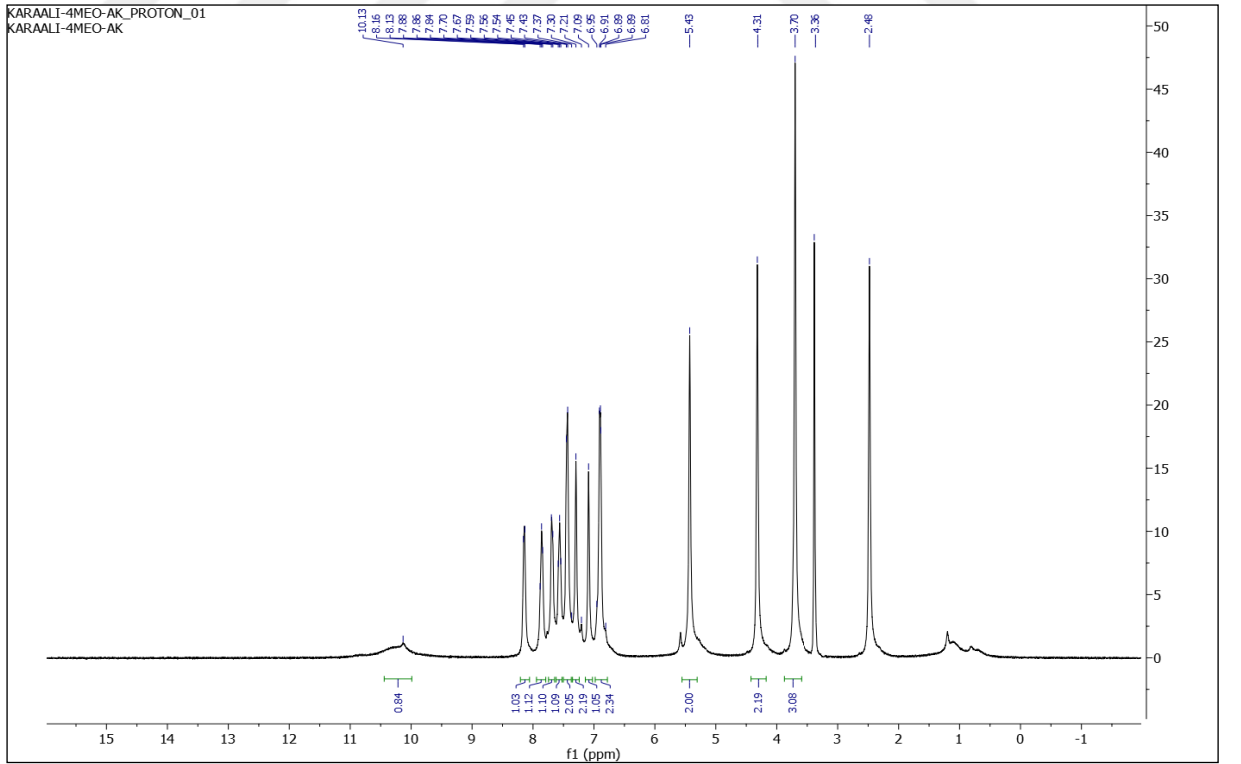
2.12. 3-((5-(4-Metoksifenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (5d) bileşigine ait spektral veriler:



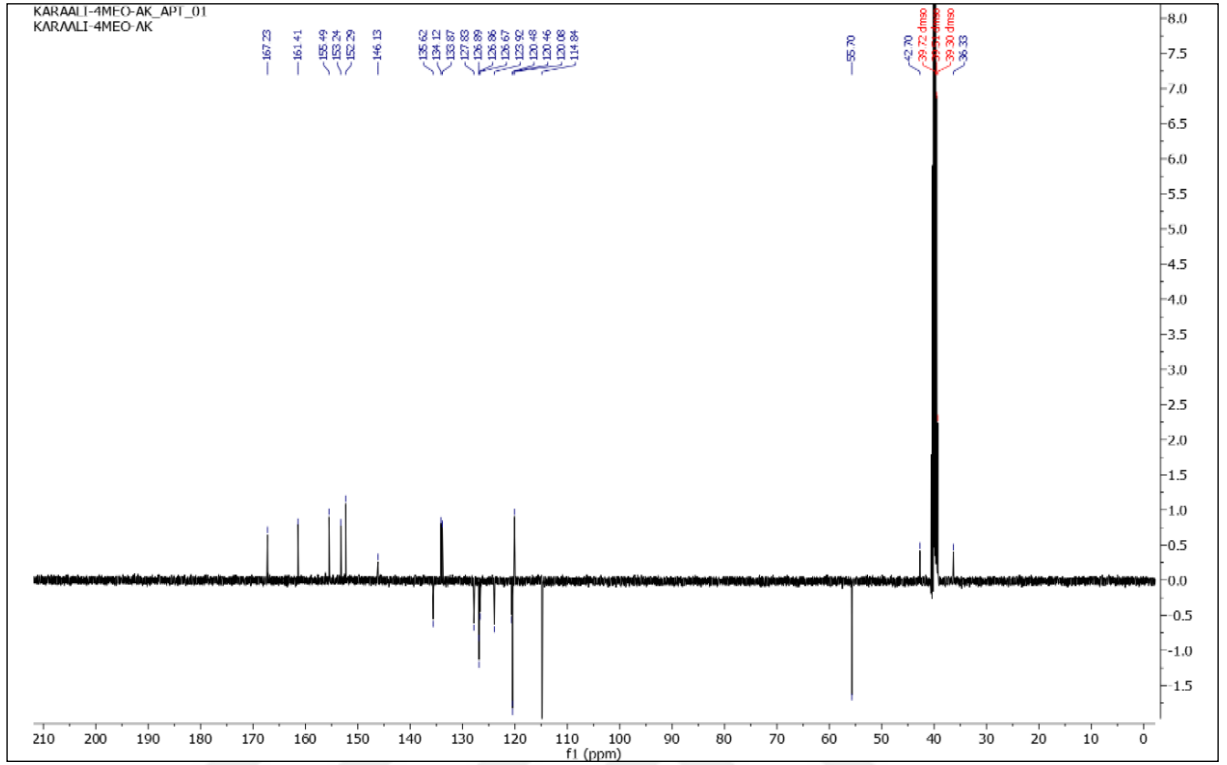
Erime noktası: 216 °C; IR (vmax/cm⁻¹): 3258 (NH), 1710, 1657 (C=O), 1607, 1553 (C=N), 1237 (C-O); ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 10.13 (s, NH, 1H), 8.15 (d, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.86 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H, ArH), 7.69 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H, ArH), 7.56 (t, *J* = 8.9 Hz, 1H, ArH), 7.44 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, ArH), 7.30 (s, 2H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 6.90 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H, ArH), 5.43 (s, 2H, NCH₂), 4.31 (s, 2H, CH₂), 3.70 (s, 3H, OCH₃); ¹³C NMR (100 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 167.23 (tiyadiazol, C-2), 161.41 (C=O), 155.49 (kinazolin, C=N), 153.24 (COCH₃), 152.29 (tiyadiazol, C-5), Ar [146.13 (C), 135.62 (CH), 134.12 (C), 133.87 (C), 127.83 (CH), 126.89 (CH), 126.86 (CH), 126.67 (CH), 123.92 (CH), 120.48 (CH), 120.46 (2CH), 120.08 (C), 114.84 (2CH)], 55.70 (OCH₃), 42.70 (NCH₂), 36.33 (CH₂).



Şekil 80. 5d'nolu bileşiğin IR spektrumu

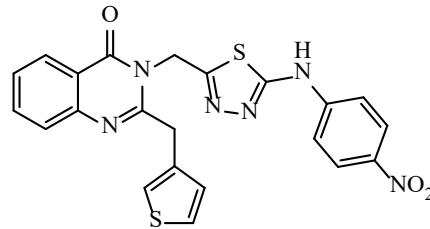


Şekil 81. 5d'nolu bileşiğin ¹H- NMR spektrumu



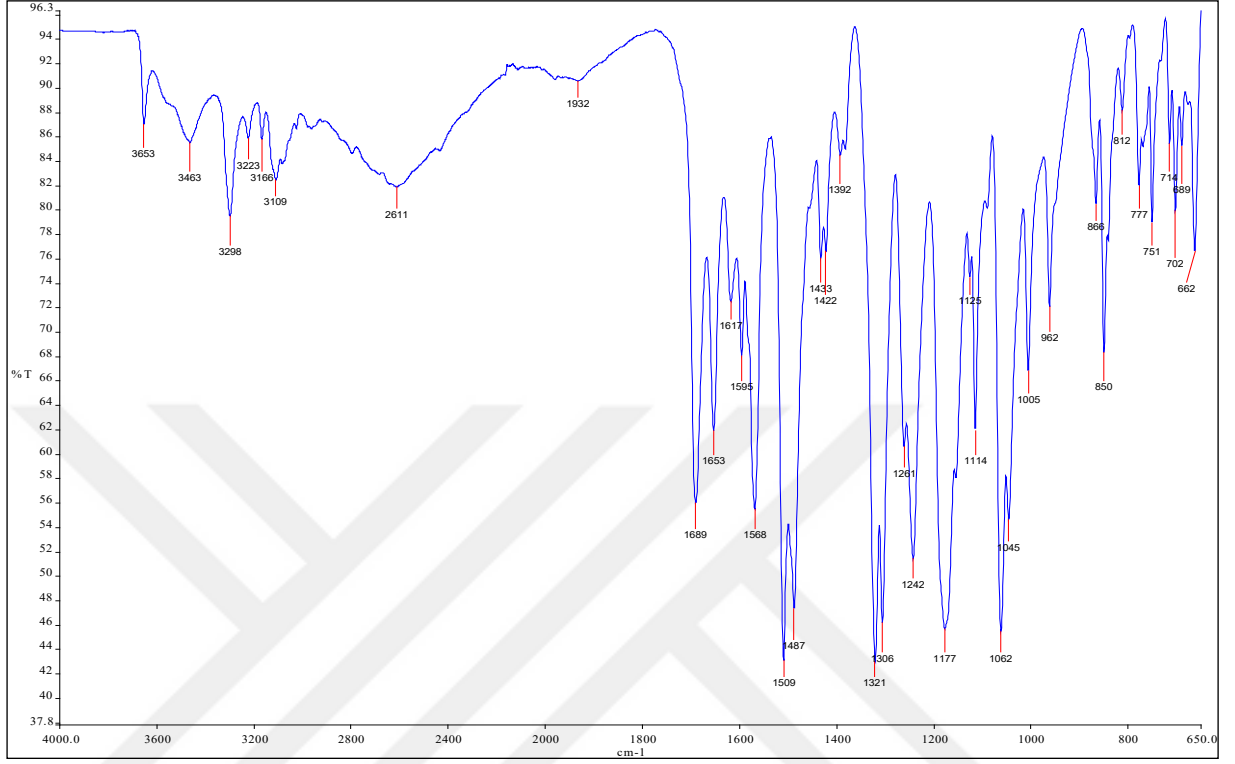
Şekil 82. 5d'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

2.13. 3-((5-(4-Nitrofenil)amino)-1,3,4-tiyadiazol-2-il)metil)-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3H)-on (5e) bileşiğine ait spektral veriler:

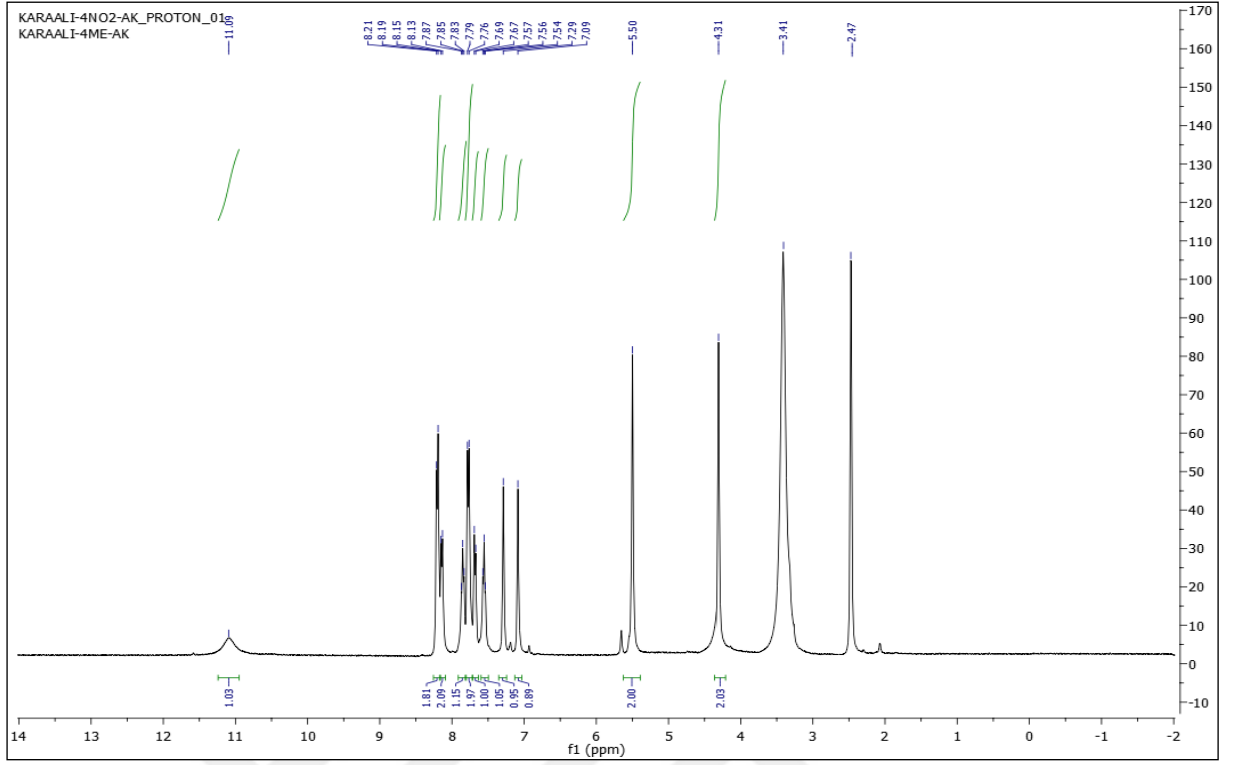


Erime noktası: 235-236°C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3298 (NH), 1689, 1653 (C=O), 1617, 1595, 1568 (C=N), 1509, 1321 (NO_2); ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 11.09 (s, NH, 1H), 8.20 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, ArH), 8.14 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.85 (t, $J = 8.0$ Hz, 1H, ArH), 7.78 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, ArH), 7.68 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H, ArH), 7.55 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.29 (s, 1H, ArH), 7.09 (s, 1H, ArH), 5.50 (s, 2H, NCH_2), 4.31 (s, 2H, CH_2); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6) δ (ppm): 165.02 (tiyadiazol, C-2), 161.49 (C=O), 155.97 (kinazolin, C=N), 152.26 (tiyadiazol, C-5), Ar [146.57 (C),

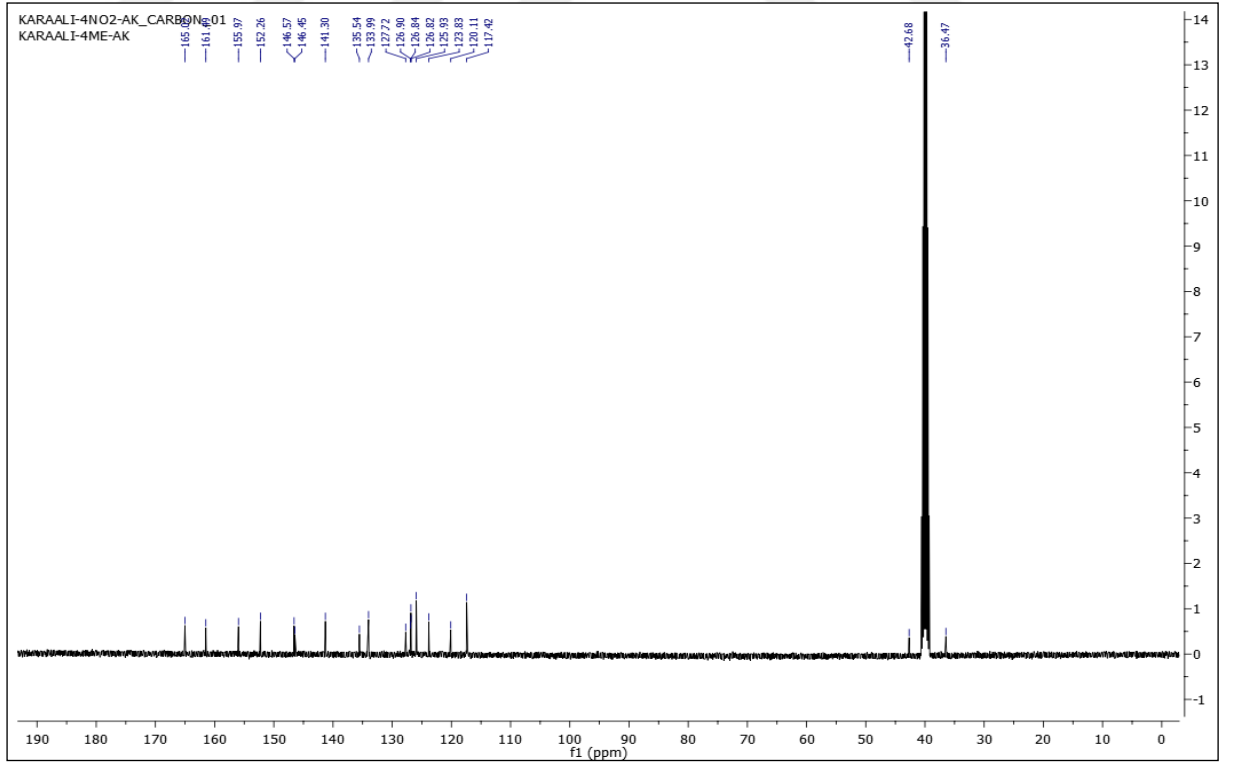
146.45 (C), 141.30 (C-NO₂), 135.54 (CH), 133.99 (C), 127.72 (2 CH), 126.90 (CH), 126.84 (CH), 126.82 (CH), 125.93 (2 CH), 123.83 (CH), 120.11 (C), 117.42 (2 CH)], 42.68 (NCH₂), 36.47 (CH₂).



Şekil 83. 5e'nolu bileşiğin IR spektrumu

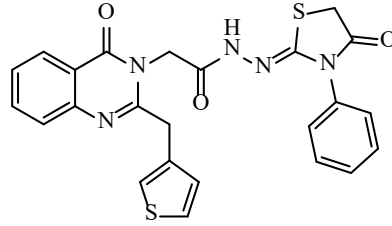


Şekil 84. 5e'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu

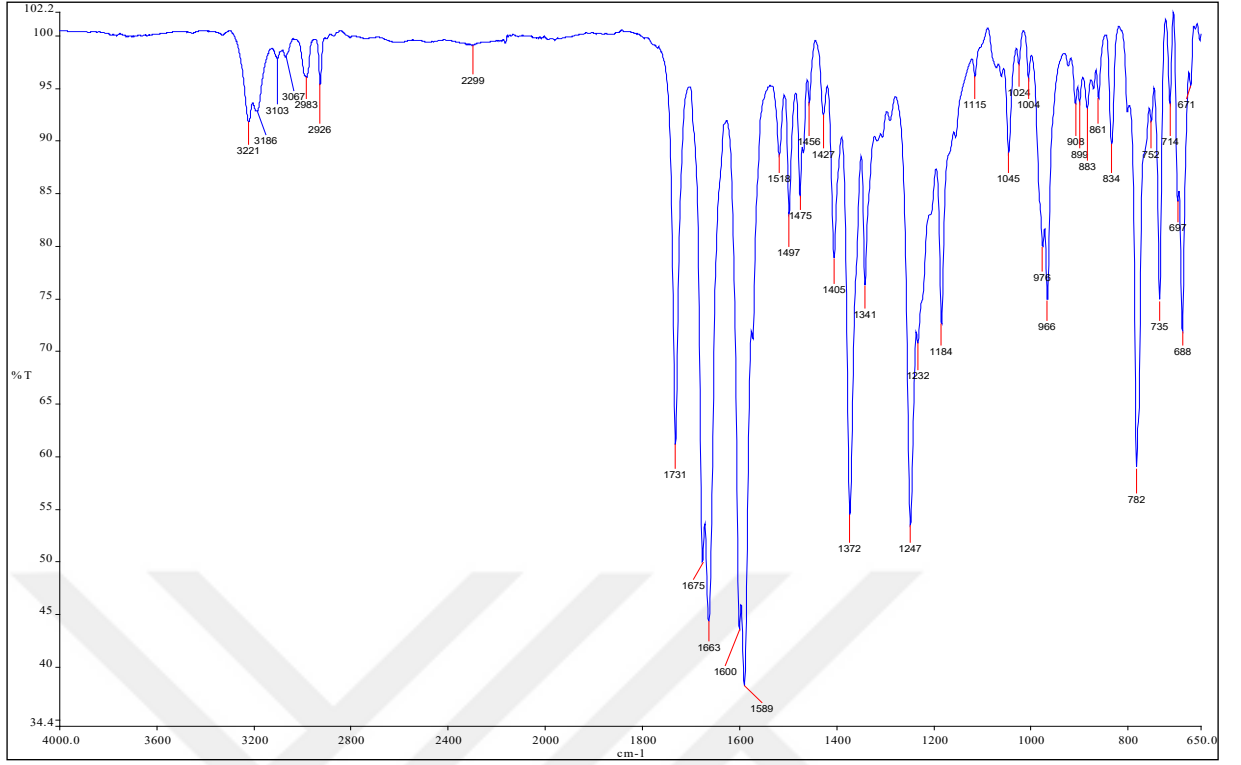


Şekil 85. 5e'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR spektrumu

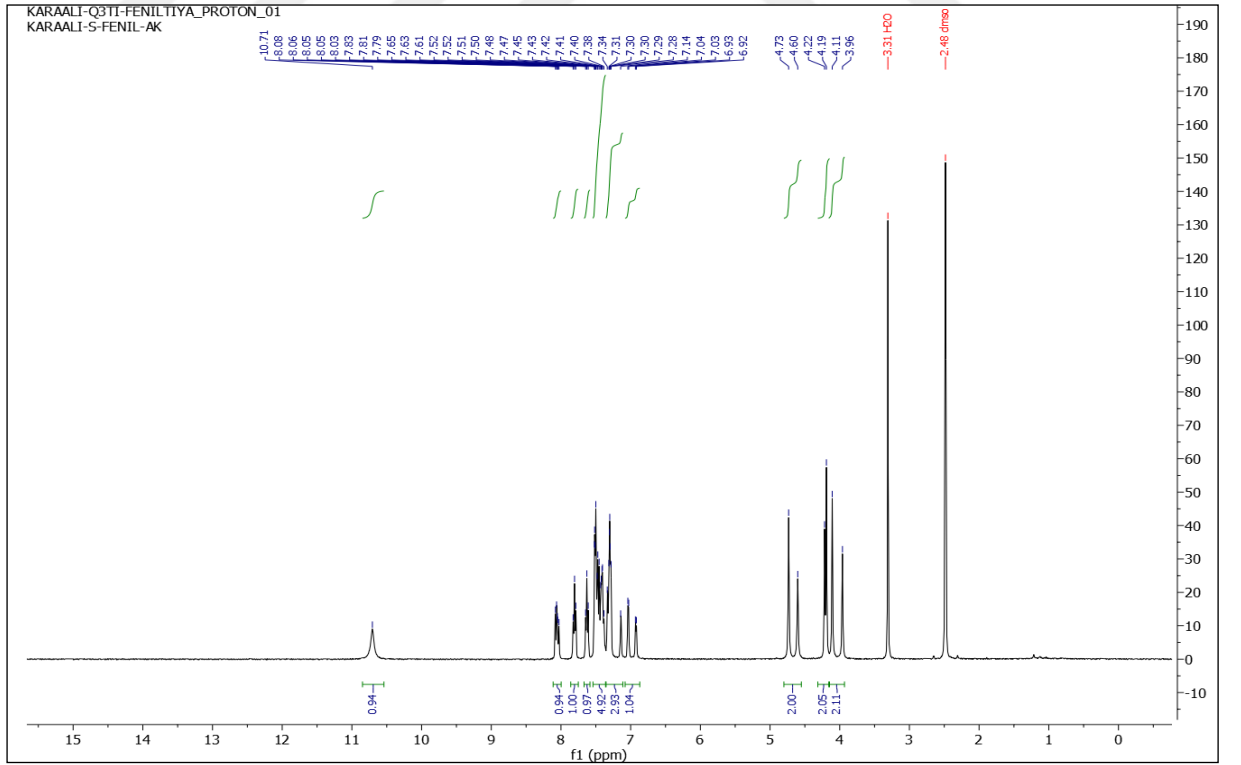
2.14. (Z)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil)kinazolin-3(4H)-il)-N'-(4-okso-3-feniltiyazolidin-2-ilidene)asetohidrazid (6a) bileşiğine ait spektral veriler:



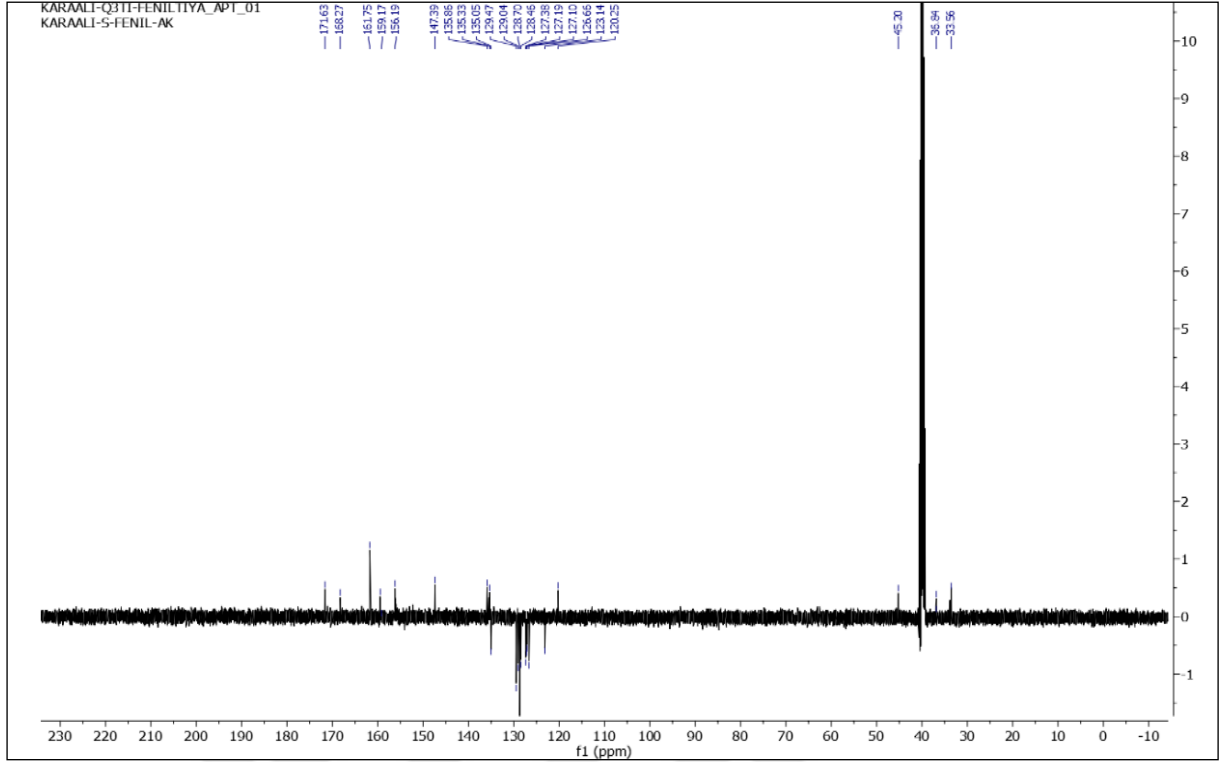
Erime noktası: 265-266 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3221, (NH), 1731, 1675, 1663(C=O), 1600, 1589, 1518 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.71 (s, NH, 1H), 8.06 (dd, $J = 12.6, 7.8$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.7$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H), 7.52-7.38 (m, 5H, ArH), 7.34-7.14 (m, 3H, ArH), 7.04-6.92 (m, 1H, ArH), 4.73, 4.60 (s, 2H, NCH₂), 4.22 ve 4.19 (s, 2H, tiyazolidin-CH₂), 4.11, 3.96 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 171.63 (tiyazolidin-C=O), 168.27 (amid-C=O), 161.75 (kinazolinon-C=O), 159.17(tiyazolidin-C=N), 156.19 (kinazolin-C=N), Ar [147.39 (C), 135.86 (C), 135.33 (C), 135.05 (CH), 129.47 (2CH), 129.04 (CH), 128.70 (2CH), 128.46 (CH), 127.38 (CH), 127.19 (CH), 127.10 (CH), 126.66 (CH), 123.14 (CH), 120.25 (C)], 45.20 (NCH₂), 36.84 (tiyofen-CH₂), 33.56 (tiyazolidinon-CH₂).



Şekil 86. 6a'nolu bileşiğin IR spektrumu

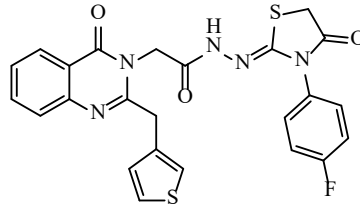


Şekil 87. 6a'nolu bileşiğin ¹H- NMR spektrumu



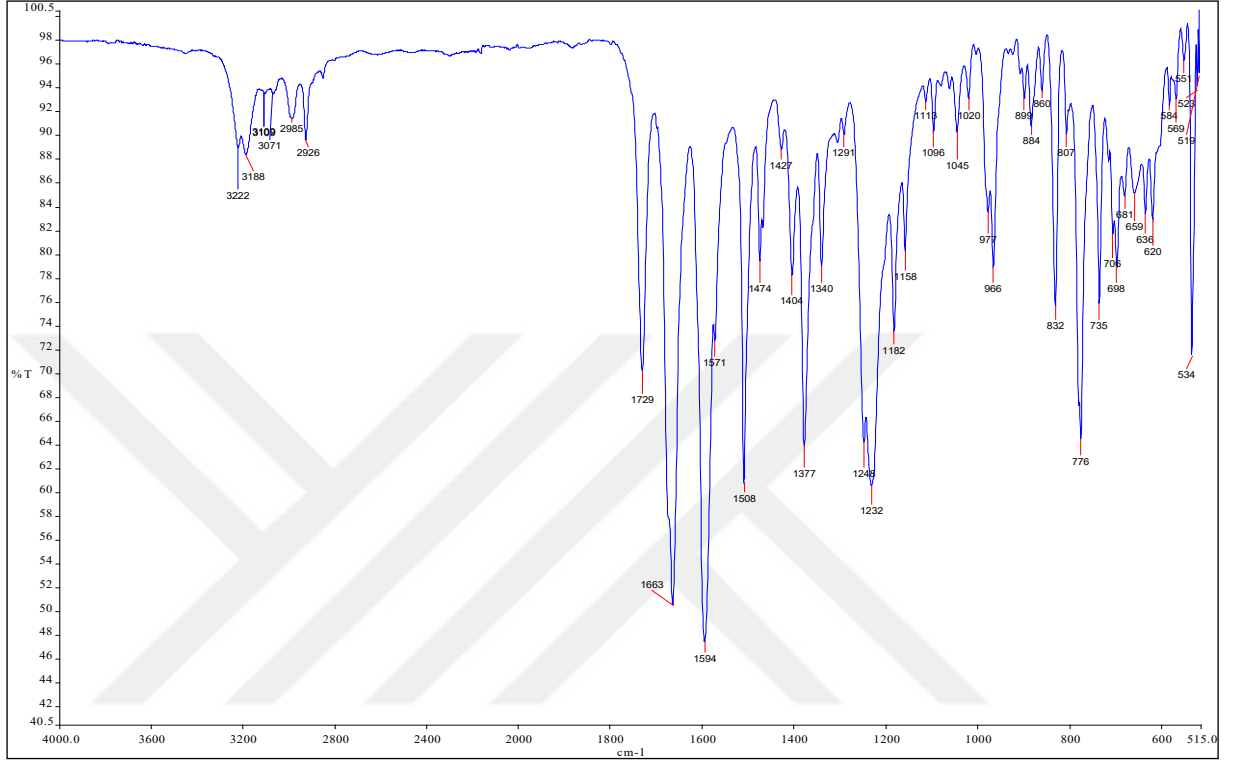
Şekil 88. 6a'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

2.15. (Z)-N'-(3-(4-florofenil)-4-okso-2-tiyazolidin-2-iliden)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetohidrazid (6b) bileşiğine ait spektral veriler:

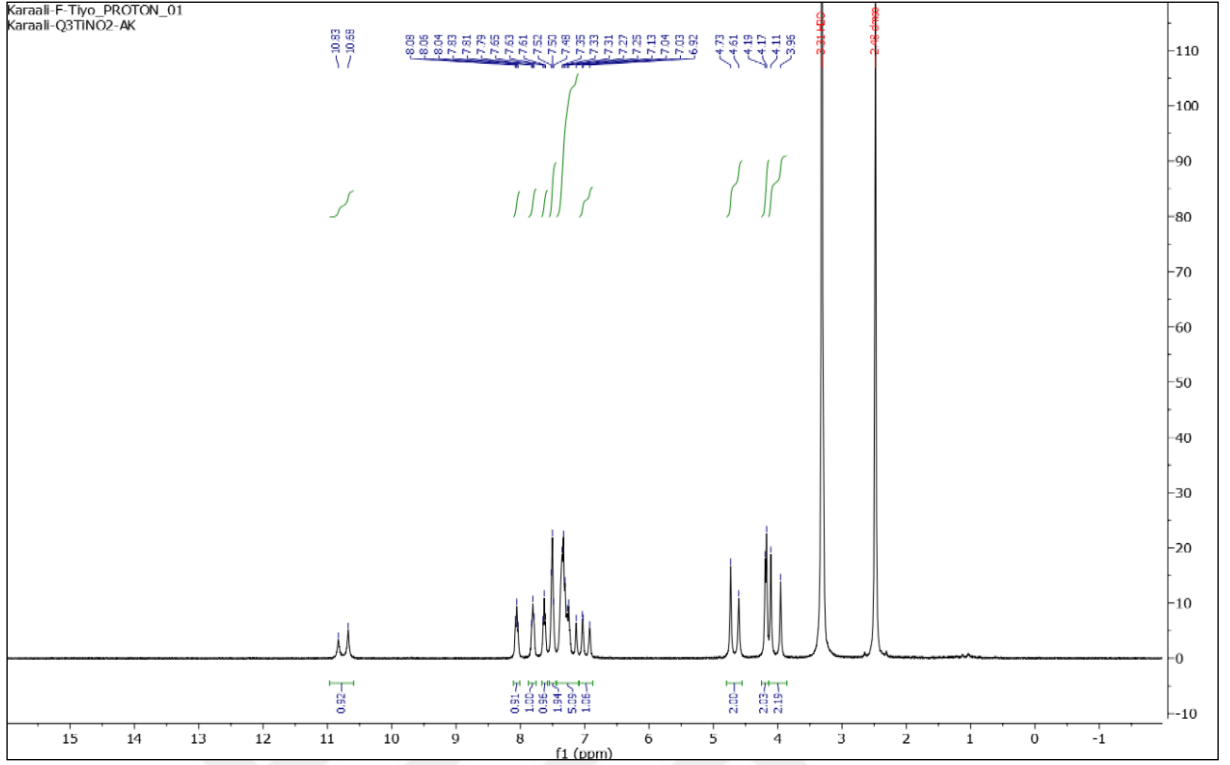


Erime noktası: 270-271 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3222, (NH), 1729, 1663(C=O), 1594, 1571, 1508(C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.83 ve 10.68 (s, NH, 1H), 8.06 (t, $J = 8.6$ Hz, 1H, ArH), 7.81 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H, ArH), 7.63 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H, ArH), 7.52-7.48 (m, 2H, ArH), 7.35-7.13 (m, 5H, ArH), 7.04-6.92 (m, 1H, ArH), 4.73 ve 4.61 (s, 2H, NCH₂), 4.19 ve 4.17 (s, 2H, tiyazolidin-CH₂), 4.11, 3.96 (s, 2H, CH₂); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 171.60 (tiyazolidin-C=O), 168.34 (amid-C=O), 163.53 (CF), 161.76 (kinazolinon-C=O), 159.15 (tiyazolidin-C=N), 156.20 (kinazolin-C=N), Ar[147.39 (C), 135.85 (C), 135.49 (C), 135.05 (CH), 130.83

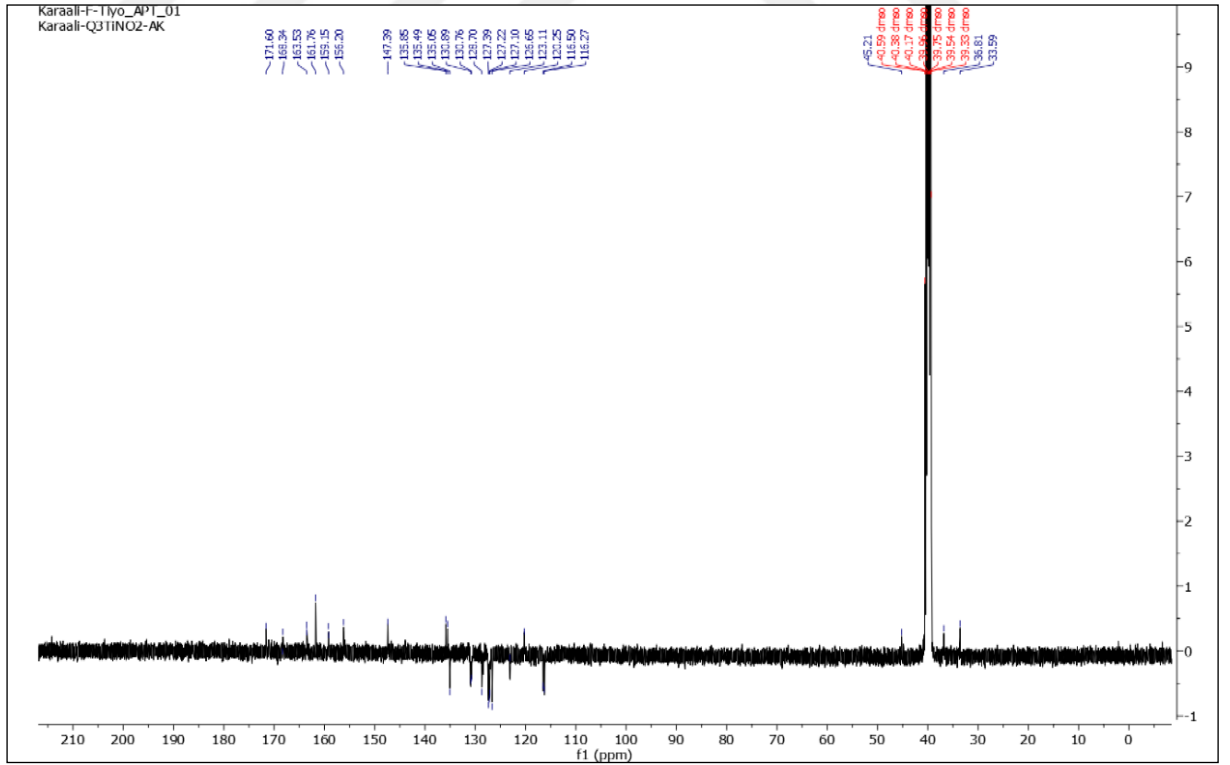
(d, $J^{\text{CF}} = 13.6$ Hz, 2CH), 128.70 (CH), 127.39 (CH), 127.22 (CH), 127.10 (CH), 126.65 (CH), 123.11 (CH), 120.25 (C), 116.39 (d, $J^{\text{CF}} = 23.0$ Hz, 2CH), 45.21 (NCH₂), 36.81 (tiyofen-CH₂), 33.59 (tiyazolidin-CH₂).



Şekil 89. 6b'nolu bileşiğin IR spektrumu

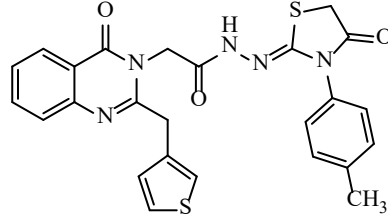


Şekil 90. 6b'nolu bileşiğin ^1H - NMR spektrumu

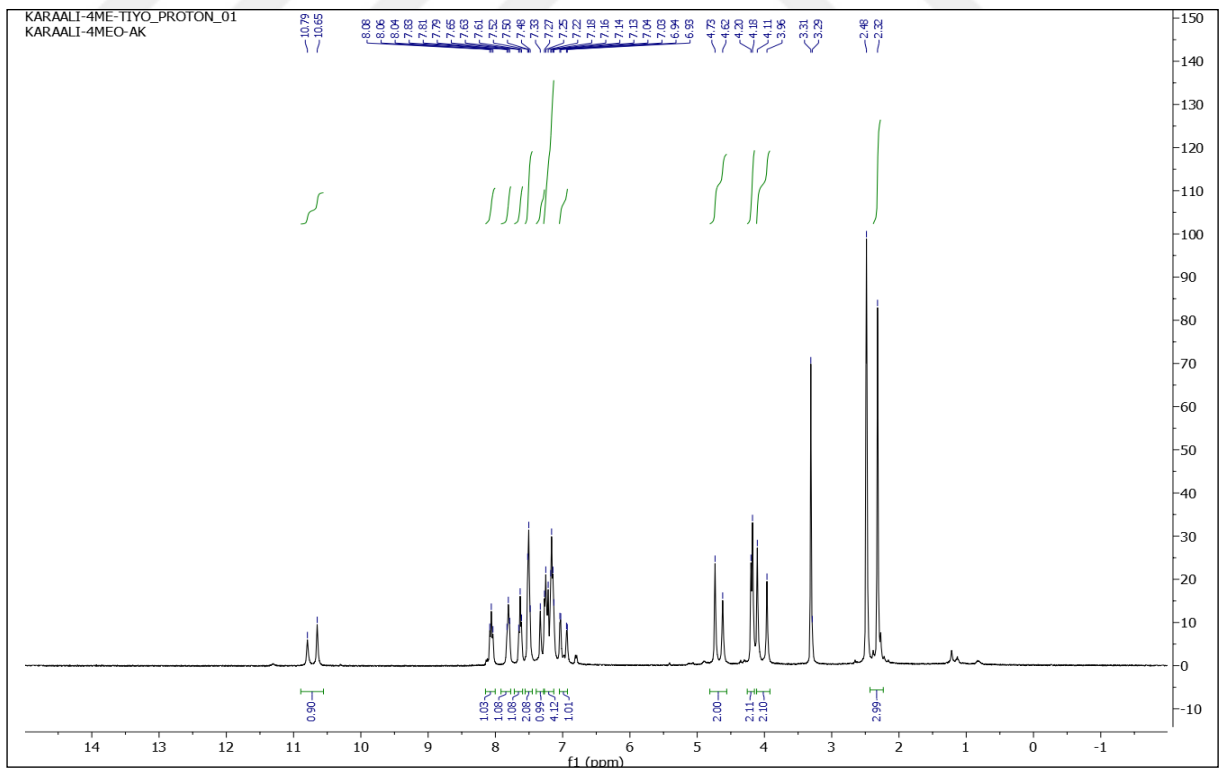
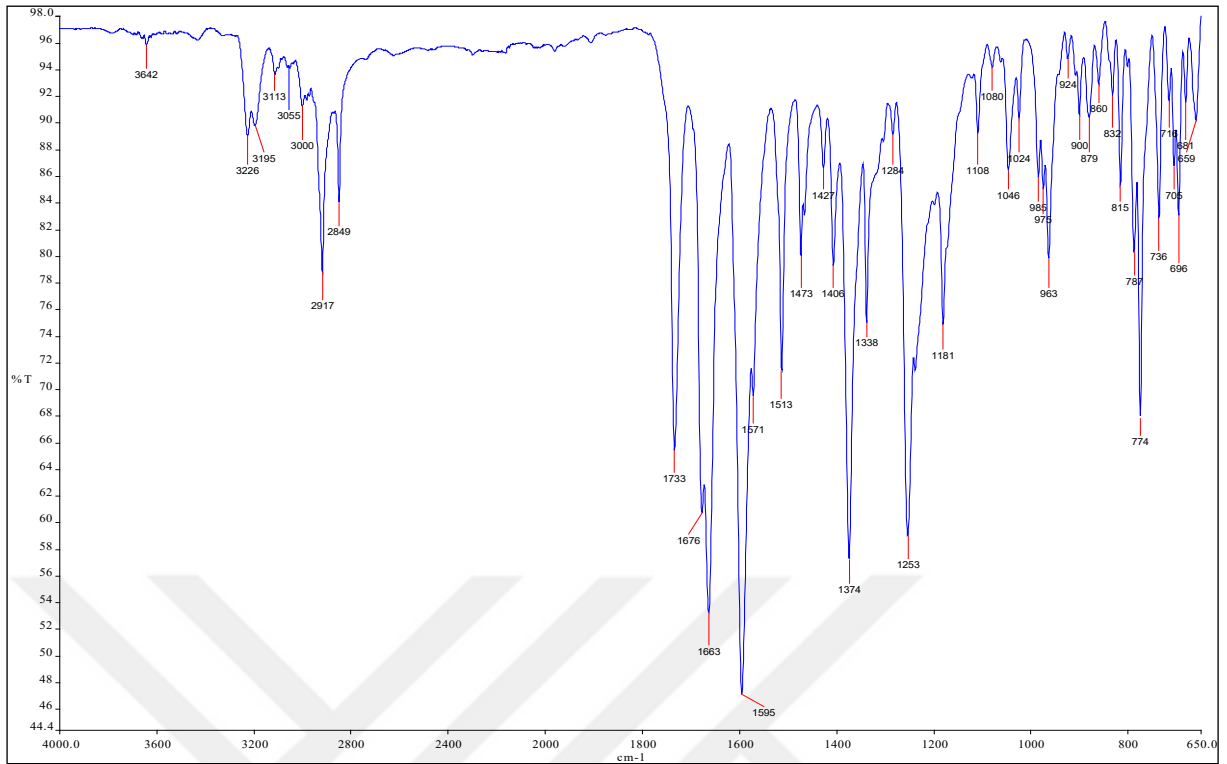


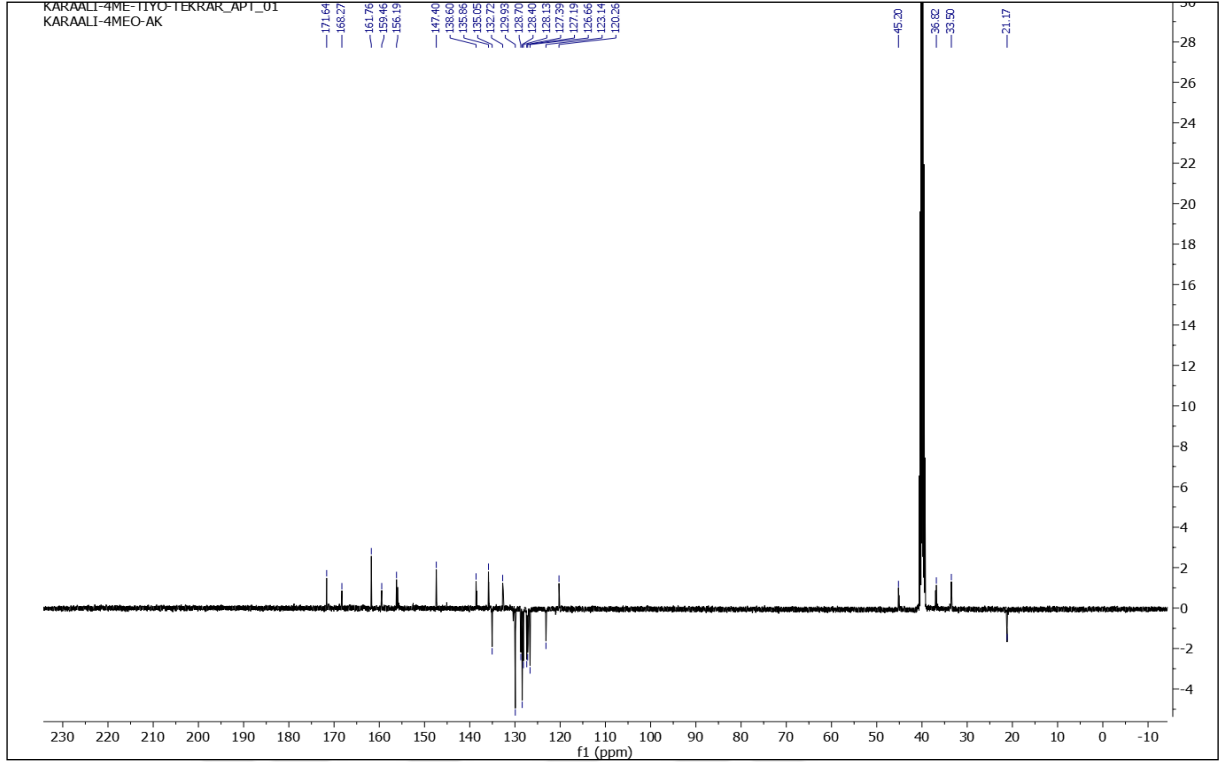
Şekil 91. 6b'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

2.16. 3. (Z)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il)-N'-(4-okso-3-(p-tolil) tiyazolidin-2-iliden) asetohidrazid (6c) bileşigine ait spektral veriler:



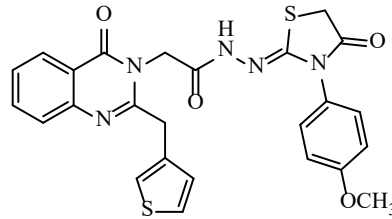
Erime noktası: 240-242 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3226 (NH), 1733, 1676, 1663 (C=O), 1595, 1571, 1513 (C=N); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.79 ve 10.65 (s, NH, 1H), 8.06 (t, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.81 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.63 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.50 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.33 (s, 1H, ArH), 7.27-7.13 (m, 4H, ArH), 6.99 (dd, $J = 39.2, 4.9$ Hz, 1H), 4.73, 4.62 (s, 2H, NCH₂), 4.20, 4.18 (s, 2H, tiyazolidin-CH₂), 4.11, 3.96 (s, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 171.64 (tiyazolidin-C=O), 168.27 (amid-C=O), 161.76 (kinazolinon-C=O), 159.46 (tiyazolidin-C=N), 156.19 (kinazolin-C=N), Ar[147.40 (C), 138.60 (C), 135.86 (C), 135.05 (CH), 132.72 (C), 129.93 (2CH), 128.70 (CH), 128.40 (2CH), 128.13 (CH), 127.39 (CH), 127.19 (CH), 126.66 (CH), 123.14 (CH), 120.26 (C)], 45.20 (NCH₂), 36.82 (tiyofen-CH₂), 33.50 (tiyazolidin-CH₂), 21.17 (CH₃).





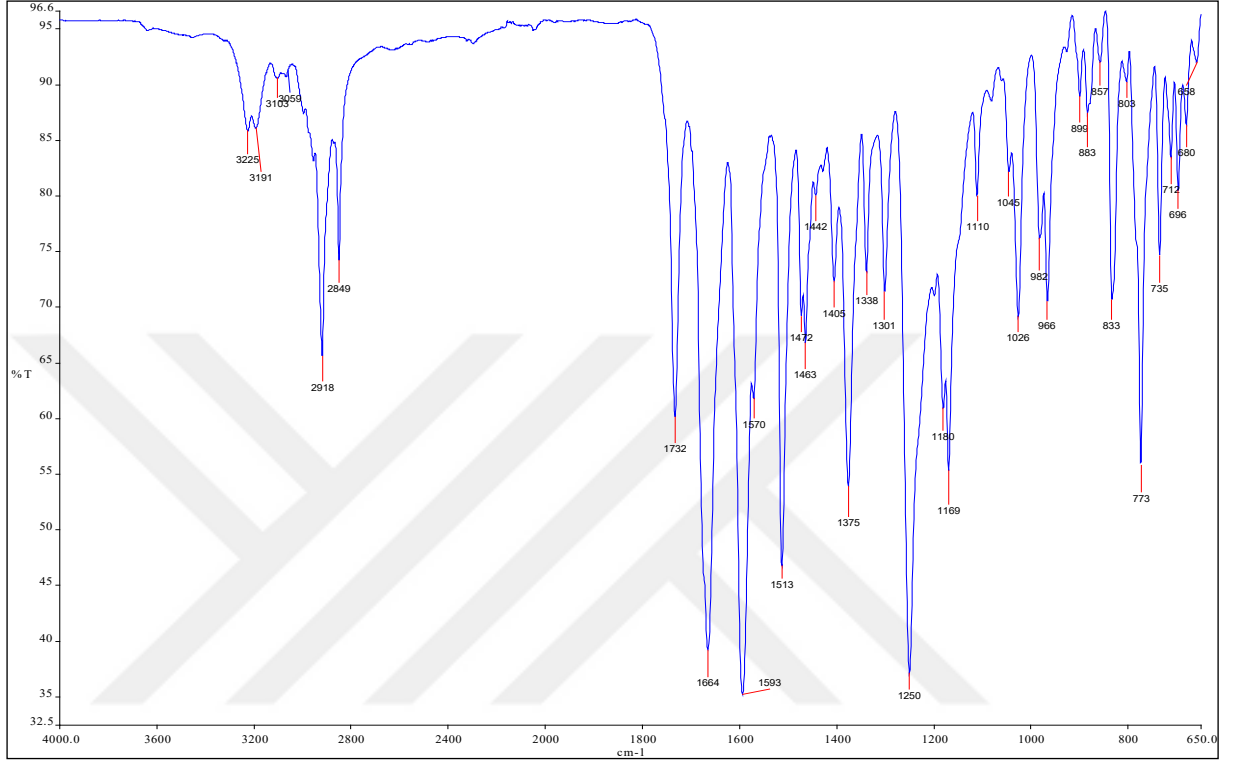
Şekil 94. 6c'nolu bileşiğin ^{13}C - NMR (APT) spektrumu

2.17. (Z)-N'-(3-(4-metoksifenil)-4-okso-2-tiyazolidin-2-iliden)-2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4H)-il) asetohidrazid (6d) bileşiğine ait spektral veriler:

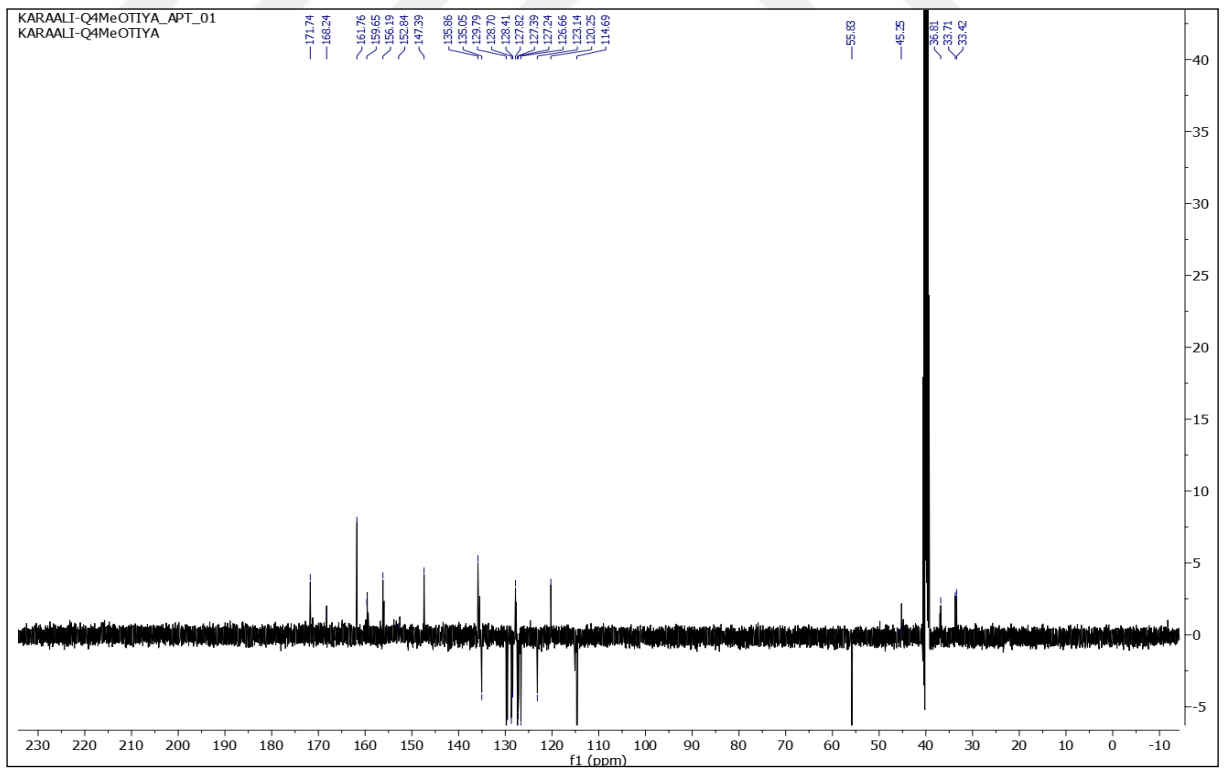
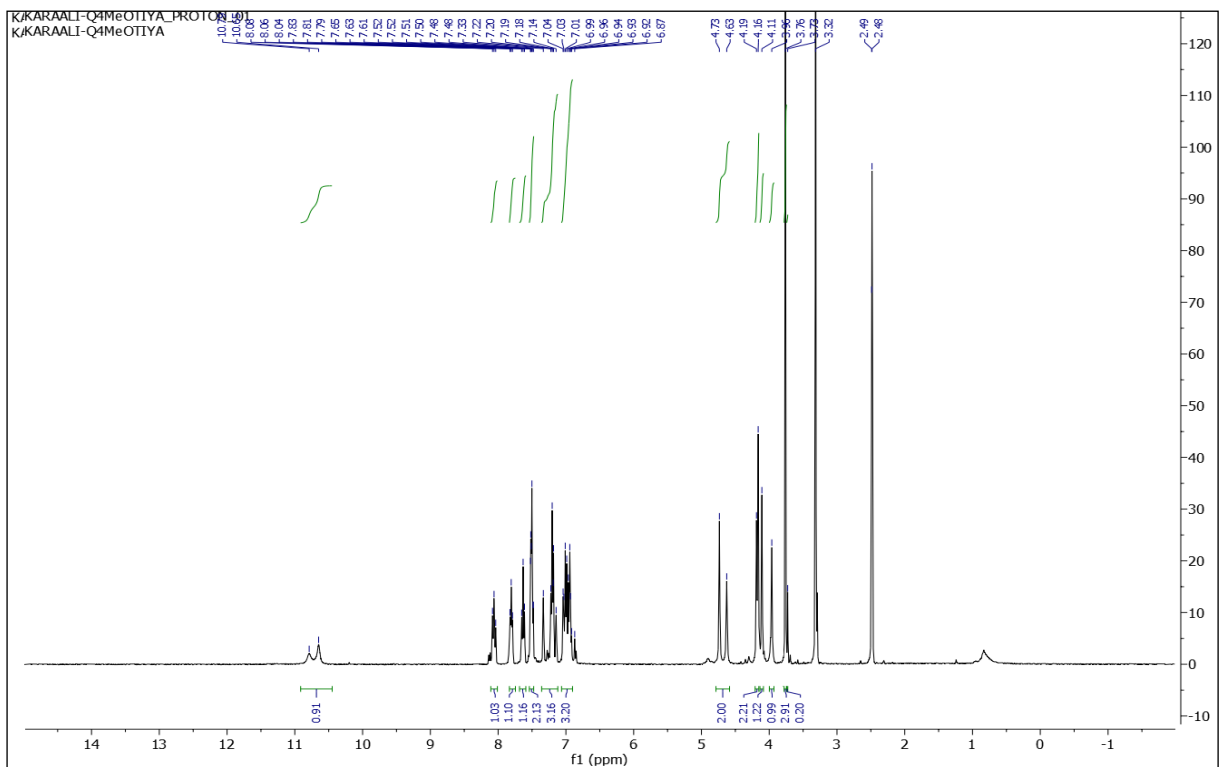


Erime noktası: 185-186 °C; IR ($\nu_{\text{max}}/\text{cm}^{-1}$): 3225 (NH), 1732, 1664(C=O), 1593, 1570, 1513(C=N), 1250 (C-O); ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 10.79, 10.65 (s, NH, 1H), 8.06 (t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.81 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.52-7.48 (m, 2H, ArH), 7.33-7.14 (m, 3H, ArH), 7.04-6.87 (m, 3H, ArH), 4.73, 4.63 (s, 2H, NCH₂), 4.19, 4.16 (s, 2H, tiyazolidin-CH₂), 4.11, 3.96 (s, 2H, CH₂), 3.76, 3.73 (s, 3H, OCH₃); ^{13}C NMR (100 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 171.74 (tiyazolidin-C=O), 168.24 (amid-C=O), 161.76 (kinazolinon-C=O), 159.65

(tiyazolidin-C=N), 156.19 (kinazolin-C=N), 152.84 (COCH_3), Ar[147.39 (C), 135.86 (C), 135.05 (CH), 129.79 (CH), 128.70 (2CH), 128.41 (CH), 127.82 (C), 127.39 (CH), 127.24 (CH), 126.66 (CH), 123.14 (CH) , 120.25 (C), 114.69 (2CH)], 55.83 (OCH_3), 45.25 (NCH_2), 36.81 (tiyofen- CH_2), 33.71, 33.42(tiyazolidin- CH_2).



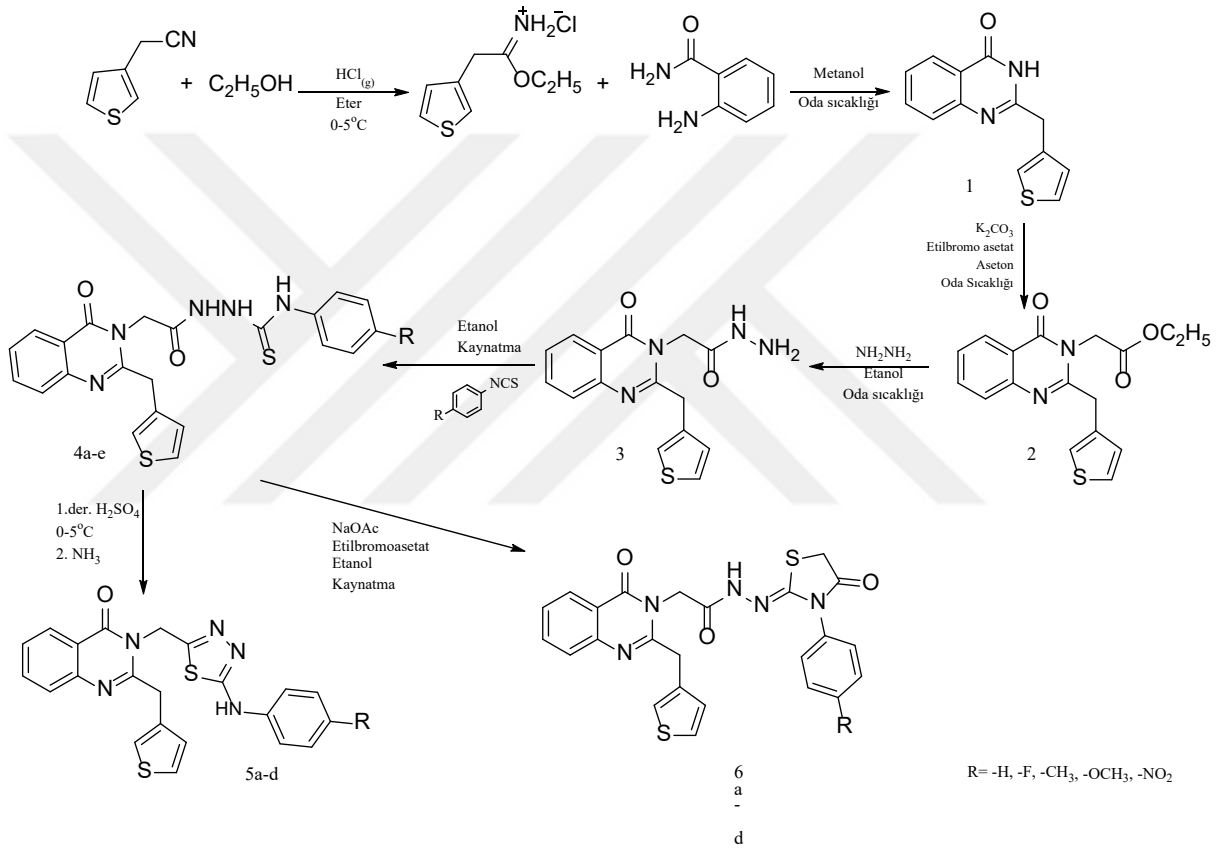
Şekil 95. 6d'nolu bileşiğin IR spektrumu



3. SONUÇ, TARTIŞMA VE ÖNERİLER

3.1. Sonuç ve Tartışma

Yapılan çalışmada bazı ilaçların yapılarında yer alan ve potansiyel biyoaktif bileşiklerin eldesinde sıklıkla kullanılan tiyofen, kinazolinon, tiyadizol ve tiyazolidinon yapılarını içeren triheterosiklik bileşikler sentezlenmiştir. Sentez çalışmalarına ilişkin reaksiyonları özeti aşağıdaki şekilde verilmiştir.

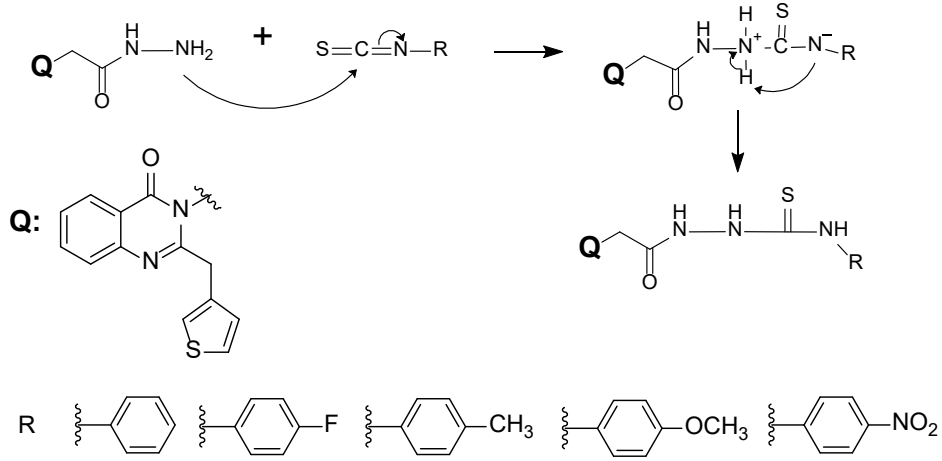


Şekil 98. Çalışma kapsamında yapılan reaksiyonlar

Başlangıç bileşiği olan 2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-4(3*H*)-on (1) molekülü, metanol içerisinde 2-aminobenzamidin uygun iminoester ile oda sıcaklığında karıştırılması sonucu elde edilmiştir. Bu bileşikteki asidik NH protonunun aseton içerisinde K₂CO₃ ile koparılması ve ardından etilbromoasetat ile reaksiyonu sonucu etil 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il) asetat bileşiği (2) elde edilmiş. Asetat türevi bileşik 2'nin hidrazin hidrat ile tepkimesi sonucu asetohidrazid türevi olan 2-(4-okso-2-(tiyofen-3-ilmetil) kinazolin-3(4*H*)-il) asetohidrazid bileşiği (3)

sentezlenmiştir. Bu bileşiklerin NMR verileri incelendiğinde, **1** nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumuna bakıldığında, asidik karakterde olan -NH protonu tekli sinyal olarak 12.38 ppm'de, aromatikler pikler 8.05–7.09 ppm aralığında ve metilen piki ise 3.93 ppm de tekli sinyal olarak görülmektedir. ^{13}C -APT spektrumu incelendiğinde ise, 36.17 ppm de metilen piki, 156.08 ppm de C=N ve ayrıca 162.30 ppm deki sinyalin karbonil karbonuna ait olduğu belirlenmiştir. Bileşik **2**'nin IR spektrumunda, bileşik **1** de görülen yayvan N-H gerilme titreşimlerinin kaybolduğu, 1734 cm^{-1} de ester C=O, 1680 cm^{-1} de kinazolinon C=O, 1590 cm^{-1} -C=N, ve 1208 cm^{-1} de ise C-O bağ gerilme titreşimleri gözlenmektedir. **2** nolu bileşiğin ^1H -NMR spektrumunda, 1.13 ppm de üçlü yarılmış ester metil piki, 4.01 ppm de dörtlü yarılmış ester metilen piki, 4.21 ppm de tiyofen halkasına bağlı metilen piki ve 4.83 ppm de ise azot atomuna bağlı diğer metilen pikleri yapıyı desteklemektedir. Ayrıca ^{13}C -APT spektrumu incelendiğinde, 14.35 ppm de esterik metil, 36.76 ppm de tiyofen halkasına bağlı metilen, 45.91 ppm de azot atomuna bağlı ve 61.62 ppm de ester metilen sinyalleri görülmektedir. Bileşikteki aromatik C ve CH sinyalleri 120.08- 147.35 ppm aralığında olup, 155.73 ppm de C=N, 161.72 ppm de kinazolin karbonil karbonu ve 167.79 ppm de ise ester karbonil karbonuna ait sinyaller görülmektedir. Asetohidrazit türevi **3** nolu bileşiğin IR spektrumunda, 3374, 3322, 3211 cm^{-1} de NH ve NH_2 gerilme titreşimleri görülürken bileşik **2** de görülen 1734 cm^{-1} de ki ester C=O sinyali, 1654 cm^{-1} 'e kaydığı gözlenmiştir. **3** nolu bileşiğin ^1H NMR spektrumu incelendiğinde, cis/trans amid konformerlerinden ötürü 4.02 ile 4.12 ppm de tiyofene bağlı metilen, 4.26 ile 4.56 ppm de NH_2 , 4.63 ile 5.01 ppm de azota bağlı metilen ve 8.82 ile 9.38 ppm de NH protonları ikili setler halinde görülmektedir. Ayrıca 7.02-8.09 ppm aralığında aromatik protonlara ait sinyaller de yapıyı desteklemektedir. Bu bileşiğin ^{13}C -APT spektrumu incelendiğinde 36.79 ppm de tiyofen halkasına bağlı metilen piki ve 44.86 ppm de azot atomuna bağlı metilen karbon piki görülmektedir. Bileşikteki aromatik C ve CH sinyalleri 120.33-147.39 ppm aralığında olup, 156.21 ppm de C=N, 161.77 ppm de kinazolin karbonil karbonu ve 166.56 ppm de ise hidrazid karbonil karbonuna ait sinyaller görülmektedir.

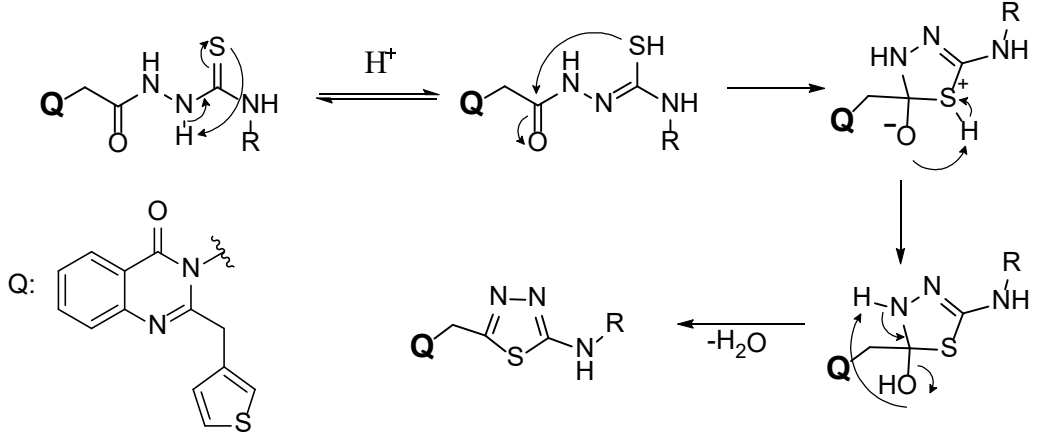
3 nolu bileşiğin NH_2 grubu üzerinden çeşitli izotiyosiyanat bileşiklerine nükleofilik katılması sonucu karbotiyoamid (tiyokarbazit) türevi **4a-e** bileşikler elde edilmiştir. Bu bileşikler yapılarıyla uyumlu IR ve NMR spektrumları vermiştir.



Şekil 99. Karbotiyoamid türevlerinin oluşum mekanizması

4 nolu bileşiklerin IR spektrumunda, 3330-3158 cm^{-1} aralığında NH gerilme titreşimleri, 1686-1664 cm^{-1} aralığında ise C=O gruplarına ait gerilme titreşimleri görülmektedir. Ayrıca **4b** bileşiğindeki C-F grubuna ait gerilme titreşimleri 1199 1671 cm^{-1} de, **4e** bileşiğindeki NO₂ grubuna sinyaller ise 1508 ve 1336 cm^{-1} de görülmektedir. 4 tipi bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde 4.17-4.20 ppm aralığında tiyofen halkasına bağlı metilen ve 4.86-4.87 ppm de -NCH₂- grubuna ait tekli sinyaller görülmektedir. Bu yapıları destekleyecek nitelikte ve integrasyon oranlarında pikler vermektedirler. Ayrıca bileşiklerdeki NH gruplarına ait sinyaller ise 9.53- 10.65 ppm aralığında tekli sinyaller olarak gözlenmiştir. Bileşik **4a-e**'nin ¹³C-APT spektrumları incelendiğinde tiyofen halkasının 3 konumunda bulunan metilen grubuna ait sinyaller 36.69-36.77 ppm de, kinazolinon halkasının 3 konumundaki azot atomuna bağlı metilen grubuna ait sinyaller ise 45.40-45.57 ppm aralığında belirlenmiştir. Bu yapılarıdaki C=N grubuna ait sinyaller 156.25-156.34 ppm aralığında, kinazolinon halkasındaki C=O grubu ise 161.04-162.04 ppm aralığında gözlenmiştir. Karbotiyoamid yapısında bulunan C=O ve C=S gruplarına ait sinyaller sırasıyla 167.34-167.54 ve 180.75-181.89 ppm aralıklarında tespit edilmiştir. Diğer aromatik halka karbonlarına ait sinyaller ise yapılarla uyumludur.

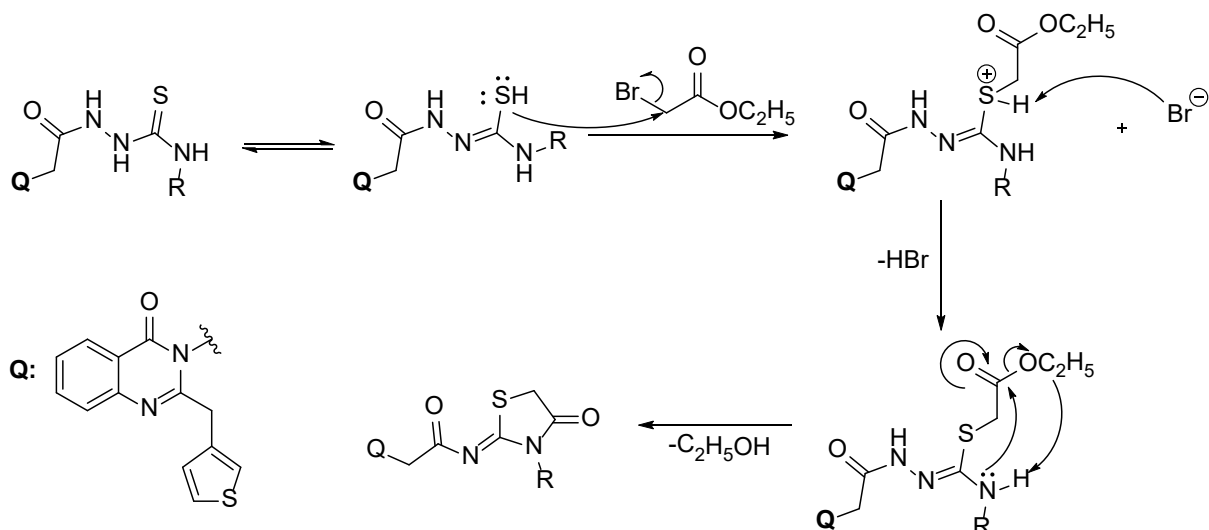
Çalışmanın bir sonraki aşamasında 4 nolu bileşiklerin asidik ortamda molekül içi halkalaşması sonucu tiyadiazol halkası içeren hibrit bileşiklerin (**5a-d**) sentezi gerçekleştirilmiştir. Yan grupta gerçekleşen bu halkalaşmaya ilişkin mekanizma Şekil 100 de verilmiştir.



Şekil 100. Tiyadiazol halkasının oluşum mekanizması

5 nolu bileşiklerin IR spektrumlarında, 3189-3298 cm⁻¹ aralığında NH, 1663-1689 cm⁻¹ aralığında C=O ve 1570-1617 cm⁻¹ aralığında ise C=N bağlarına ait titreşim sinyalleri görülmektedir. Bu bileşiklerin ¹H NMR spektrumları incelendiğinde, metilen gruplarının 4.28-4.31 ve 5.34-.50 ppm aralıklarında, NH grubunun ise 10.13-11.09 ppm aralığında sinyal oluşturduğu gözlenmiştir. Bu sinyallerin NH yapısına ait olduğu D₂O ile yapılan NMR çalışmalarıyla ispatlanmıştır. ¹³C-APT spektrumlarına baktığımızda ise metilen gruplarının 36.58-36.66 ve 42.49-42.70 ppm aralıklarında sinyal verdiği görülmektedir. Tiyadiazol halkasının C-2 ve C-5 karbonlarına ait sinyaller ise sırasıyla 165.02-166.23 ve 152.06-152.26 ppm aralıklarında gözlenmiştir.

Deneysel çalışmaların son basamağında ise kinazolinon-tiyofen-tiyazolidin hibrit bileşiklerinin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda **4** nolu bileşiklerin sodyum asetat varlığında etilbromoasetat ile reaksiyonu sonucu kinazolinon halkasının yan zincirinde halkalaşma reaksiyonu sonucu tiyazolidinon yapısı içeren **6a-d** bileşikleri elde edilmiştir. Reaksiyon ortamına ilave edilen kuru sodyum asetat reaksiyon esnasında ortaya çıkan HBr ve suyu tutarak reaksiyonun ürünler yönüne kaymasına neden olmaktadır. Bu tür reaksiyonlarda tiyosemikarbazit gibi birden fazla nükleofilik merkez içeren reaktifler kullanıldığında birden fazla ürün oluşması muhtemeldir. Ancak hacimli yan grupların varlığı burada gerçekleşen reaksiyonun aşağıdaki mekanizmaya yürüme ihtimalinin daha yüksek olduğunu göstermektedir.



Şekil 101. Tiyazolidinon halkasının oluşum mekanizması

Tiyazolidinon halkası içeren **6** nolu bileşiklerin IR spektrumlarında, 3186-3226 cm^{-1} aralığında NH, 1733-1663 cm^{-1} aralığında ise C=O bağ titreşimlerine ait sinyaller görülmektedir. Bu bileşiklerin ^1H NMR spektrumları incelendiğinde, NH grubuna ait sinyaller 10.65-10.79 ppm aralığında sinyal verirken tiyazolinon halkasındaki $-\text{CH}_2-$ grubuna ait sinyaller 4.16-4.22 ppm aralığında gözlenmiştir. Bu bileşiklerin ^{13}C -APT verileri incelendiğinde tiyazolidinon halkasındaki C=O grubu 171.63-171.74 ppm aralığında sinyal verirken, yapıdaki metilen grubunun 33.50-33.71 ppm aralığında sinyal verdiği tespit edilmiştir. Ayrıca tiyazolidinon halkasının 2 konumunda bulunan C=N grubuna ait sinyaller 156.19-159.65 ppm aralığında ortaya çıkmıştır. Bu bileşiklere ait diğer aromatik sinyallerde yapıyla uyumlu sayıda ve bölgelerde görünmektedir. Sonuç olarak bu çalışmada 5 adet kinazolinon-tiyofen-tiyadiazol (**5a-e**), 4 adet kinazolinon-tiyofen-tiyazolidinon (**6a-d**) ve 5 adet tiyosemikarbazit yan grubu içeren kinazolinon-tiyofen (**4a-e**) ve birer adette asetat (**2**) ve asetamid (**3**) yapıli bileşikler olmak üzere 17 adet heterosiklik bileşik sentezlenmiş ve yapıları aydınlatılmıştır.

3.2. Öneriler

Birden fazla biyoaktif yapının tek bir molekülde toplandığı hibrit bileşiklerin sentezi potansiyel biyoaktif maddelerin sentezinde önemli bir çalışma sahasıdır. Bu tez çalışmasında kinazolinon-tiyofen-tiyadiazol ve kinazolinon-tiyofen-tiyazolidinon

hibrit bileşiklerin sentezi gerçekleştirilmiştir. Bu türden bileşiklerin üzerine yapılan çalışmalar incelendiğinde elde edilen hibrit moleküllerin çeşitli farmakolojik özellikler gösterme potansiyelleri vardır ve bu yönde incelemelere açık bileşiklerdir. Ayrıca asetat, asetohidrazit, tiyosemikarbazit türevlerinden yola çıkarak farklı heterohalkalı bileşiklerin sentezi gerçekleştirilebilir. Literatürdeki bilgiler ışığında eldi edilen bileşikler veya buradaki bileşiklerden yola çıkılarak elde edilecek yeni kinazolinon türevlerinin antikanser ve antimikrobiyal aktivite gösterme potansiyelleri bulunduklarından bu tür çalışmalar başlatılabilir.



KAYNAKÇA

- Adel, S. E., Sami, G., Abdel, H., Mohamed, M., Sayed, A., Ghada, S., H., Tariq, M., E., Othman, A., Shabanah, A., Omar, A., A., Hussein, I. El-Subbagh, (2013). Novel 4(3*H*)-quinazolinone analogs: synthesis and anticonvulsant activity. *Medicinal Chemistry Research*, 22:2815–2827, DOI 10.1007/s00044-012-0280-y.
- Al-Ghorbani, M., Begum, B., Zabiulla, M. S., Khanum, S. A., (2015). Piperazine and morpholine: Synthetic preview and pharmaceutical applications. *J. Chem. Pharm. Res.*, 7, 281–301.
- Asif, M. (2014). Chemical Characteristics, Synthetic Methods, and Biological Potential of Quinazoline and Quinazolinone Derivatives. *Int. J. Med. Chem.*, 1–27.
- Auti, P. S., George, G., and Paul, A. T. (2020). Recent advances in the pharmacological diversification of quinazoline/quinazolinone hybrids. *RSC Adv.*, 10, 41353–41392.
- Boltze, K. H., Dell, H. D., Lehwald, H., and Loran, D. (1963). Substituted 4-quinazolinones as hypnotics and anticonvulsants. *Arzneim-Forsch*, 13, 688–701.
- Connolly, D. J., Cusack, D., O'Sullivan, T. P., and Guiry, P. J. (2005). Synthesis of Quinazolinones and Quinazolines. *Tetrahedron*, 61, 10153–10202.
- Desai, N. C., Dodiya, A., and Shishory, N. (2011). Synthesis and Antimicrobial Activity of Novel Quinazolinone–Thiazolidine–Quinoline Compounds. *J. Serb. Chem. Soc.*, 17, 259–267. DOI: 10.1016/j.jscs.2011.04.001.
- El-Azab, A., S., and ElTahir, K., E., H. (2012). Synthesis and anticonvulsant evaluation of some new 2,3,8-trisubstituted-4(3*H*)-quinazoline derivatives. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 327–333.
- Gupta, T., Rohilla, A., Pathak, A., Akhtar, M. J., Haider, M. R., and Yar, M. S. (2018). Current perspectives on quinazolines with potent biological activities: A review. *Synthetic Communications*, 48, 10, 1099–1127.
- He, L., Li, H., Chen, J., and Wu, X., F. (2014). Recent Advances in 4(3*H*)-Quinazolinone Syntheses. *RSC Adv*, 4, 12065–12077.
- Horton, D. A., Bourne, G. T., and Smythe, M. L. (2003). The Combinatorial Synthesis of Bicyclic Privileged Structures or Privileged Substructures. *Chem. Rev.*, 103, 893–930.
- Khan, I., Ibrar, A., Abbas, N., and Saeed, A. (2014). Recent Advances in the Structural Library of Functionalized Quinazoline and Quinazolinone Scaffolds: Synthetic Approaches and Multifarious Applications. *Eur. J. Med. Chem.*, 76, 193–244.

- Khan, I., Ibrar, A., Abbas, N., and Saeed, A. (2015). Synthetic approaches, functionalization and therapeutic potential of quinazoline and quinazolinone skeletons: The advances continue. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 90, 124-169.
- Kikuchi, H., Horoiwa, S., Kasahara, R., Hariguchi, N., Matsumoto, M., and Oshima, Y. (2014). Synthesis of Febrifugine Derivatives and Development of an Effective and Safe Tetrahydroquinazoline-Type Antimalarial. *E. J. Med. Chem.*, 76, 10–19. DOI: 10.1016/j.ejmech.2014.01.036.
- Kumar, T. B., Pradhan, K., Kumar, N. A., and Chakraborty, R. (2016) Implication of Quinazoline-4(3*H*)-Ones in Medicinal Chemistry. *A Brief Review. J. Chem. Biol. Ther.*, 1, 1–7.
- Mahato, A., Srivastava, B., and Nithya, S.(2011) Chemistry Structure Activity Relationship and Biological Activity of Quinazoline-4 (3*H*)-One Derivatives. *Inventi Rapid Med Chem*, 2, 13–19.
- Majid M. H. , and Zadsirjan, V., (2020).Prescribed drugs containing nitrogen heterocycles: an overview. *RSC Advances*, 10(72), 44247–44311.
- Mujeeb, U, R., Jeyabalan, G., Pankaj, S., Gazala, P., Shahroz, K., Shahar, Y, M. (2017). Quinazolines and anticancer activity: A current perspectives. *Synthetic Communications*, 47, 379-408.
- Menteşe, E., Akyüz, G., Yılmaz, F., Baltaş, N., ve Emirik, M. (2018). Synthesis of some novel quinazolin-4(3*H*)-one hybrid molecules as potent urease inhibitors. *Arch Pharm Chem Life Sci*, 351:e1800182.
- Menteşe, E., Karaali, N., Akyüz, G., Yılmaz, F., Ülker, S., ve Kahveci, B. (2016). Synthesis and evaluation of α -glucosidase and pancreatic lipase inhibition by quinazolinone-coumarin hybrids. *Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 52(12), 1017–1024.
- Noser, A. A., El-Naggar, M., Donia, T., and Abdelmonsef, A.H. (2020). Abdelmonsef, Synthesis, In Silico and In Vitro Assessment of New Quinazolinones as Anticancer Agents via Potential AKT Inhibition. *Molecules*, 25, 4780.
- Pinner A., (1892). Die Imidoether und ihre Derivate. Auflage, Oppenheim, Berlin.
- Selvam, T. P., and Kumar, P. V., (2011). Quinazoline Marketed drugs – A Review. *Research in Pharmacy*, 1(1), 1-21.
- Shang, X. F., Morris-Natschke, S. L., Liu, Y. Q., Guo, X., Xu, X. S., Goto, M., Li, J. C., Yang, G. Z., and Lee, K. H. (2018). Biologically active quinoline and quinazoline alkaloids part I. *Med Res Rev*, 38, 775–828.
- Shagufta, and Irshad, A., (2017). An insight into the therapeutic potential of quinazoline derivatives as anticancer agents. *Med. Chem. Commun.*, 8, 871-885.

- Sunil, K., Hemlata, K., and Ashok, K.(2012). Synthesis of new azetidinonyl/thiazolidinonyl quinazolinone derivatives as antiparkinsonian agents. , 5, 475-484.
- Tokalı, F., S., Şenol, H., Bulut, Ş., ve Hacıosmanoglu-Aldogan, E. (2023). Synthesis, characterization and molecular docking studies of highly selective new hydrazone derivatives of anthranilic acid and their ring closure analogue Quinazolin-4(3*H*)-ones against lung cancer cells A549. *Journal of Molecular Structure*, 1282, 135176.
- Undheim, K., and Benneche, T. (2009). Pyrimidines and Their Benzo Derivatives. *Compr. Heterocycl. Chem. II*, 6, 93–231.
- URL 1, <https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf> (Erişim tarihi:07.06.2023).
- Yanhua, F., Fang, L., Mingzhi, S., Qing, L., Ting, Z., Liang, X., Mei, L., Meitao, Y., and Daoping, W.(2023). Structure optimization, synthesis, and biological evaluation of 6-(2-amino-1*H*-benzo[d]imidazole-6-yl)-quinazolin-4(3*H*)-one derivatives as potential multi-targeted anticancer agents via Aurora A/ PI3K/ BRD4 inhibition. *Bioorganic Chemistry*, 132, 106352.
- Yanhua, F., Feng, Z., Liang, X., Mingzhi, S., Fang, L., Mei, L., Qing, L., Ting, Z., Meitao, Y., Yongnan, X., Shuzhen, M., and Huarong, Y. (2023). Design, synthesis, and biological evaluation of 6-(imidazo[1,2-*a*] pyridin-6-yl) quinazolin-4(3*H*)-one derivatives as potent anticancer agents by dual targeting Aurora kinase and ROR1. *Bioorganic Chemistry*, 135, 106484.
- Yanle,, M., Zijian, L., Hongying, W., Yuming, L., Xuguang, L., and Baoquan C.(2023). Synthesis and antiproliferative evaluation of novel 1,3,4-thiadiazole-S-alkyl derivatives based on quinazolinone. *Phosphorus, Sulfur, and Silicon and the Related Elements Available* ,7 June 2023 In press.
- Yomna, I. E.G., Heba, R. G., Ahmed, M. E. K., Riham, F. G., Hanan, H. G., Khairia, M. Y., and Hussein, I. E. S., (2023). New quinazolinone-based derivatives as DHFR/EGFR-TK inhibitors: Synthesis, molecular modeling simulations, and anticancer activity. *Arch. Pharm.*, 356, e2200417.
- Wolfe, J., F.,Rathman ,T., L., Sleevi, M., and Campbell, J., A. Grenn Wood ,T.D. (1990). Synthesis and anticonvulsant activity of some new 2-substituted 3-aryl-4(3*H*)-quinazolinones. *Med. Chem.*, 33, 161.